HAL
open science

Acylations radicalaires diastéréocontrôlées : application à la synthèse de tétrahydrofuranes et pyrrolidines polysubstitués

Simon Grélaud

▶ **To cite this version:**

Simon Grélaud. Acylations radicalaires diastéréocontrôlées : application à la synthèse de tétrahydrofuranes et pyrrolidines polysubstitués. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2016. Français. NNT : 2016BORD0313 . tel-02003495

HAL Id: tel-02003495

https://theses.hal.science/tel-02003495v1

Submitted on 1 Feb 2019

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Par Simon GRÉLAUD

ACYLATIONS RADICALAIRES DIASTÉRÉOCONTROLÉES. APPLICATION À LA SYNTHÈSE DE TÉTRAHYDROFURANES ET PYRROLIDINES POLYSUBSTITUÉS

Sous la direction du Prof. Yannick LANDAIS

Soutenue le 9 décembre 2016

Membres du jury :

M. FENSTERBANK Louis	Professeur, Université Pierre et Marie Curie	Rapporteur
M. DÉNÈS Fabrice	Maître de Conférences, Université de Nantes	Rapporteur
M. POUYSÉGU Laurent	Professeur, Université de Bordeaux	Président
M. LANDAIS Yannick	Professeur, Université de Bordeaux	Directeur de thèse
Mme DESVERGNES Valérie	Chargée de recherches, CNRS	Invitée

INTRODUCTION **11**

CHAPITRE I : Etat de l'art **15**

I. Le motif tétrahydrofurane dans les produits naturels 15

1. Biosynthèse des motifs tétrahydrofuranes 15

2. Accès synthétiques au motif tétrahydrofurane et applications en synthèse totale 17

2.1. Par formation de liaison C-O 18

2.1.1 Substitution nucléophile 18

2.1.1.1 Cyclisation de diols-1,4 18

2.1.1.2 Ouverture d'époxydes 19

2.1.1.3 Substitution d'halogènes 20

2.1.2 Addition d'alcool sur un alcène activé 21

2.1.2.1 Par un halogène 21

2.1.2.2 Par un métal 23

2.1.2.3 Addition sur un accepteur de Michael 25

2.1.3 Cyclisation réductrice de céto-alcools 26

2.1.4 Cyclisation oxydante de diènes 27

2.2. Par formation de liaisons C-C 28

2.2.1 Par voie ionique 28

2.2.2 Par voie radicalaire 29

2.2.2.1 Addition de radical sur un alcool vinylique 30

2.2.2.2 Addition de radical sur un alcool allylique 30

2.2.2.3 Addition de radical sur un alcool homoallylique 31

2.3. Par formation de liaisons C-C et C-O 32

2.3.1 Ouverture de cyclopropanes 32

2.3.2 Réaction de Prins-pinacol 33

II. Stratégie envisagée et rétrosynthèse 35

III. Les radicaux acyles 36

1. Introduction à la chimie radicalaire 36

1.1. Généralités sur les radicaux 36

1.2. Polarité des radicaux 38

1.3. Cas des radicaux acyles 41

2. Génération des radicaux acyls 43

2.1. A partir de RC(O)X 43

2.1.1 Abstraction de l'hydrogène d'un aldéhyde 43

2.1.2 Abstraction de chalcogène 46

2.1.2.1 A partir de thioester 46

2.1.2.2 A partir de sélénoester 46

2.2. Par carbonylation d'un radical carboné 47

2.3. Par rupture homolytique d'une liaison carbone-carbone 47

3. Utilisation des radicaux acyls en synthèse 49

3.1. Intermoléculaire 49

3.1.1 Sur des oléfines riches - concept de catalyse par inversion de polarité 49

3.1.2 Sur des oléfines pauvres 50

3.2. Intramoléculaire 51

3.2.1 A partir d'aldéhydes 52

3.2.3 A partir de sélénoesters 53

CHAPITRE II : Accès au motif THF par addition de radicaux acyles sur des oléfines 59

I. Génération de radicaux acyles à partir d'aldéhydes : addition sur des oléfines riches de type alcool allylique 59

1. Addition radicalaire puis réduction du radical intermédiaire 59

1.1. Synthèse des précurseurs 60

1.2. Essais d'addition radicalaire 64

2. Addition radicalaire suivie d'une β-élimination 66

2.1. Synthèse des précurseurs 67

2.2. Essai d'addition radicalaire 69

II. Génération de radicaux acyles à partir de sélénoesters : addition sur des oléfines pauvres de type adduits de Baylis-Hillman 70

1. Exemples d'addition radicalaire sur des adduits de Baylis-Hillman et rationalisation de la diastéréosélectivité 71

2. Mise au point des conditions réactionnelles 75

2.1. Influence du groupement protecteur 75

2.2. Influence du donneur d'hydrogène 77

3. Application à la synthèse de molécules modèles 78

4. Expériences diverses 81

4.1. Vers une version catalytique 81

4.2. Addition sur une cétone α,β-insaturée 83

4.3. Etude de substituts du sélénium 84

5. Le tris(triméthylsilyl)silane $(Me_3Si)_3SiH$ 85

III. Cyclisation réductrice et accès au motif THF trisubstitué 86

1. Mise au point des conditions et synthèse des motifs THF modèles 86

2. Rationalisation de la diastéréosélectivité 89

3. Modifications des motifs THF 93

3.1. Réduction de la fonction ester 93

3.2. Création d'un centre quaternaire 94

IV. Conclusion 95

CHAPITRE III : Application à la synthèse totale de molécules naturelles 99

I. Vers le fragment THF de la gymnodimine 99

1. La gymnodimine : isolement et activité biologique 99

2. Synthèses de la gymnodimine 102

2.1. Approche de Kishi 102

2.2. Approche de White 103

2.2.1 Synthèse du fragment THF 103

2.2.2 Synthèse de la spiroimine et tentatives de couplages 104
2.3. Synthèse totale par Romo 105
2.3.1 Synthèse du fragment THF 105
2.3.2 Synthèse du fragment spiroimine et couplages 105
2.4. Approches à la synthèse de la gymnodimine au sein du groupe 107
3. Résultats et discussions 108
3.1. A partir d'alcènes 109
3.2. A partir de composés β-oxygénés 112
3.3. A partir d'alcynes 115
3.4. A partir de précurseurs d'alcènes 120
4. Conclusion 122
II. Synthèse de no. 2106 A 123
1. Le motif THF/lactone 123
1.1. Nouvel accès à ce motif 123
1.2. Les différentes synthèses existantes 125
2. no. 2106A 128
2.1. Généralités 128
2.2. Rétrosynthèse 128
2.3. Addition sur des adduits de Baylis-Hillman 128
2.4. Addition sur des α-méthylène-lactones 132
2.5. Application à la synthèse de no.2106A 134
3. Conclusion 138
CHAPITRE IV : Application à la synthèse de pyrrolidines et dérivés 141
I. Accès aux pyrrolidines et dérivés par amination réductrice 142
II. Résultats et discussions 147
1. Synthèse de pyrrolidines 147
1.1 Synthèse des précurseurs de type aza-Baylis-Hillman 147
1.2. Influence du groupement protecteur 149

1.3. Rationalisation de la diastéréosélectivité 154

1.3.1 Lors de l'addition du radical acyle 154

1.3.2 Lors de la formation de la pyrrolidine 155

2. Synthèse d'indolizidinones 156

3. Synthèse de pyrrolizidines et d'indolizidines 161

III. Conclusion 165

Conclusion générale 167

Perspectives 171

EXPERIMENTAL PART 175

GENERAL INFORMATION 175

EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER II.1 176

EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER II.2 188

EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER II.3 205

EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER III.1 215

EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER III.2 230

EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER IV 240

Liste des abréviations

Ac : Acétyle

AIBN : Azobisisobutyronitrile

ARC : *Anion Relay Chemistry*

BDE : *Bond Dissociation Energy*

Bn : Benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

i-Bu : *iso*-butyle

n-Bu : *n*-butyle

t-Bu : *tert*-butyle

Bz : Benzoyle

Cbz : carboxybenzyle

CCM : Chromatographie sur couche mince

CPME : Cyclopentylméthyléther

COD : cyclooctadiène

CSA : Acide camphorsulfonique

DABCO : diazabicyclooctane

1,2-DCE : 1,2-dichloroéthane

DCM : Dichlorométhane

DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène

DIBAL-H : Hydrure de diisobutylaluminium

DL_{50} : Dose Létale Médiane

DLM : Dose Létale Minimale

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMF : Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DRX : Diffraction des rayons X

DTBHN : Di-*tert*-butylhyponitrite

E : Electrophile

ee : Excès énantiomérique

éq. : Equivalent

Et : Ethyle

ETG : Thioglycolate d'éthyle

GEA : Groupement électro-attracteur

GED : Groupement électro-donneur

HFIP : hexafluoro*iso*propanol

HMPA : Hexaméthylphosphoramide

HOMO : Orbitale moléculaire la plus haute occupée

Hν : Irradiation lumineuse

i-Pr : iso-propyle

IR : Spectroscopie infrarouge

k : constante de vitesse

LC-MS : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

LDA : di*iso*propyle amidure de lithium

LG : Groupement partant

LUMO : Orbitale moléculaire la plus basse vacante

m-CPBA : Acide *méta*-chloro perbenzoïque

Me : Méthyle

MOM : Méthoxyméthyle

XÅ MS : Tamis moléculaire de X Angström

MTG : Thioglycolate de méthyle

nAChR : récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine

NIS : *N*-iodosuccinimide

NOESY : *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*

Nu : Nucléophile

P : Pression

PCC : pyridinium chlorochromate

PG : Groupement protecteur

Ph : Phényle

Phth : phtalimide

Piv : Pivaloyle

PMB : *para*-méthoxybenzyle

PMP : *para*-méthoxyphényle

PPTS : pyridinium *para*-toluènesulfonate

Py : Pyridine

r.d. : Ratio diastéréoisomérique

RMN : Résonnance magnétique nucléaire

SN_1/SN_2 : Substitution nucléophile d'ordre 1 ou d'ordre 2

SOMO : Orbitale moléculaire semi-occupée

T : Température

TA : Température ambiante

TBAB : Bromure de tétrabutylammonium

TBAF : Fluorure de tétrabutylammonium

TBHP : *tert*-butylhydropéroxyde

TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle

TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle

TDT : *tert*-dodécane thiol

TFA : Acide trifluoroacétique

Tf : Triflate

THF : Tétrahydrofurane

THP : Tétrahydropyrane

TIPS : Tri-*iso*-propylsilyle

TMS : Triméthylesilyle

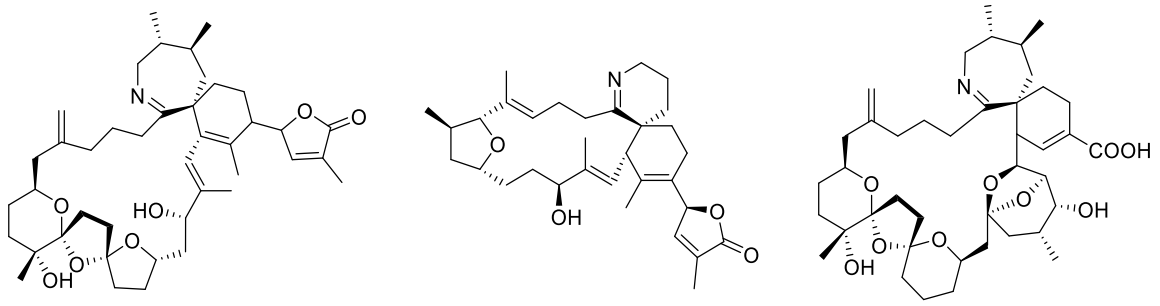
Ts : Tosyle

TTMSH : Tris(triméthylsilyl)silane

µW : Irradiation micro-ondes

INTRODUCTION

La gymnodimine, les spirolides et les pinnatoxines sont des phycotoxines d'origine marine, provenant de dinoflagellés de type *Alexandrium ostenfeldii* et *peruvianum* (Schéma 1). Ces molécules sont régulièrement retrouvées dans les fruits de mer, entraînant ainsi l'arrêt immédiat de leur consommation et de leur commercialisation. Elles posent, de par leur toxicité, des problèmes sanitaires et économiques majeurs. En effet, ces toxines peuvent être transmises aux animaux ainsi qu'à l'Homme par le biais de la chaîne alimentaire.



13-desméthyle spirolide C **Gymnodimine** **Pinnatoxine A**

Schéma 1 : Structures des principales phycotoxines possédant une spiroimine

Bien que la toxicité de ces molécules n'ait pas encore été prouvée chez l'Homme, elle a été clairement mise en évidence sur les souris. L'injection d'extraits de fruits de mer sur la souris était auparavant utilisée comme test de détection des toxines. Ce test posant des problèmes de fiabilité et d'éthique a été abandonné en 2010 au profit d'un test par spectrométrie de masse LC-MS utilisé actuellement.

Les faibles quantités disponibles par extraction de ces composés à partir des fruits de mer n'étant pas suffisantes pour déterminer le mode d'action exact de ces molécules sur l'organisme, l'apport des chimistes de synthèse est crucial afin de préparer ces molécules en plus grande quantité.

D'un point de vue structural, ces molécules comportent toutes un motif spiroimine (-[6,6] pour la gymnodimine, -[6,7] pour les spirolides et les pinnatoxines). L'autre partie de la molécule est composée d'un fragment bispirocétal pour les spirolides et les pinnatoxines et d'un motif tétrahydrofurane (THF) trisubstitué dans le cas de la gymnodimine.

L'étude de ce type de molécules est un des axes de recherche majeurs de l'équipe, en effet deux thèses décrivant des approches à la synthèse de ces toxines ont été effectuées précédemment au sein du laboratoire. La première, financée par l'ANR (Spirosyn No. 11-BS07-006-02), portait sur la synthèse totale du fragment bispirocétal du spirolide 13-desméthyle C. La seconde, financée par la

région Aquitaine, était quant à elle axée sur la synthèse du fragment spiroimine du spirolide 13-desméthyle C et de la gymnodimine.

Cette thèse intervient à la suite de ces recherches et porte sur le développement d'une méthodologie de synthèse de motifs tétrahydrofuranes applicable à la synthèse du fragment THF de la gymnodimine (Schéma 2).

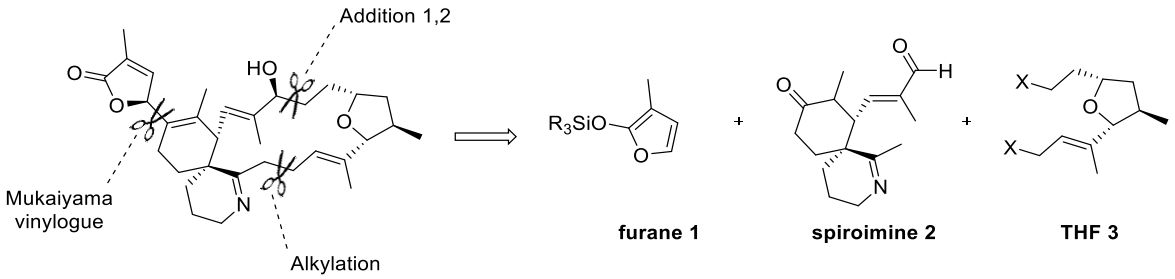


Schéma 2 : Rétrosynthèse envisagée de la gymnodimine

Dans un premier chapitre, une revue non exhaustive des méthodes de synthèse des fragments THF et de leurs applications en synthèse totale sera effectuée. La génération et la réactivité des radicaux acyles seront également abordées dans cette partie. Au sein du deuxième chapitre seront présentés les stratégies d'addition de radicaux acyles sur différentes oléfines ainsi que le développement des conditions de cyclisation permettant d'accéder à des motifs THF modèles. Le troisième chapitre sera consacré à l'application de cette méthodologie à la synthèse du fragment THF de la gymnodimine ainsi qu'à celle d'une molécule naturelle jamais synthétisée à ce jour. La quatrième et dernière partie montrera une extension de cette méthodologie à la synthèse de pyrrolidines et de squelettes azotés bicycliques.

CHAPITRE I :

ETAT DE L’ART

CHAPITRE I : Etat de l'art

I. Le motif tétrahydrofurane dans les produits naturels

1. Biosynthèse des motifs tétrahydrofuranes

La synthèse de produits naturels (ayant ou non une activité biologique avérée) constitue encore à ce jour une des meilleures façons de prouver la viabilité d'une nouvelle méthode de synthèse. Un nombre important de molécules naturelles contient un ou plusieurs motifs tétrahydrofuranes (THF), ce qui a conduit les équipes de recherche à développer de nouvelles méthodes mais aussi à étudier la façon dont sont biosynthétisés ces composés. Nous commencerons donc ce manuscrit par la présentation de quelques voies biosynthétiques d'accès au motif THF.

De par leur grande réactivité chimique, les époxydes sont d'importants synthons pour de nombreuses réactions dans la Nature telles que la biosynthèse de cycles oxygénés de plus grande taille comme les tétrahydrofuranes (THF) et les tétrahydropyranes (THP).[1] La synthèse d'époxydes par voie enzymatique est une réaction qui a été très étudiée, de nombreuses enzymes telles que les péroxydases ou encore les alcènes mono-oxygénase peuvent former le motif époxyde à partir d'un alcène.[2,3] L'ouverture de ces époxydes par les enzymes de type hydrolase conduit ensuite à la formation de molécules polycycliques. L'enchaînement des cycles de la molécule naturelle découlera de la position et de la stéréochimie des époxydes et donc des alcènes sur la chaîne carbonée. De nombreuses molécules de la famille des polyéthers sont biosynthétisées par ces réactions d'époxydation puis d'ouverture de cycle. Nous pouvons citer par exemple, le glabrescol,[4] molécule composée de 5 motifs THF (Schéma 3), ou d'autres comportant des cycles tétrahydropyranes telles que la brevetoxin[5] ou la maitotoxin.[6]

---

1 Domínguez de María, P.; van Gemert, R. W.; Straathof, A. J. J.; Hanefeld, U. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 370.
2 Ensign, S. A. *Biochemistry* **2001**, *40*, 5845.
3 Vaz, D.; McGinnity, D. F.; Coon, M. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, *95*, 3555.
4 Morimoto, Y.; Iwai, T.; Kinoshita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7124.
5 Kellmann, R.; Stüken, A.; Orr, R. J. S.; Svendsen, H. M.; Jakobsen, K. S. *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 1011.
6 Kohli, G. S.; John, U.; Figueroa, R. I.; Rhodes, L. L.; Harwood, D. T.; Groth, M.; Bolch, C. J. S.; Murray, S. A. *BMC Genomics* **2015**, *16*, 410.

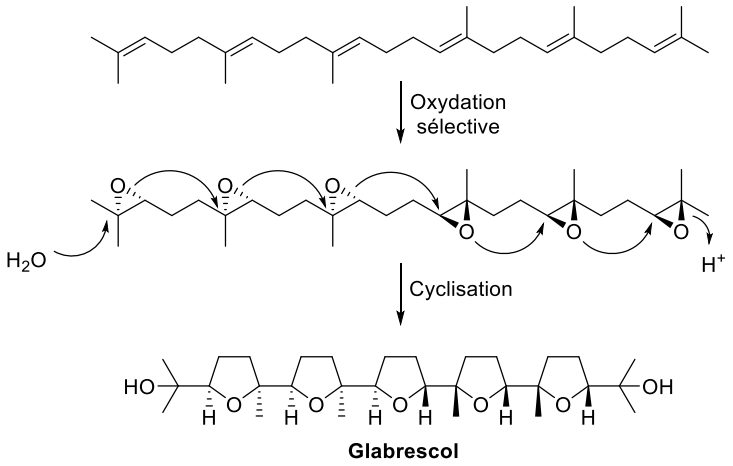


Schéma 3 : Biosynthèse du Glabrescol par ouverture d'époxydes

Une autre grande classe de réaction pour la biosynthèse d'éthers cycliques est l'addition d'un alcool sur une double liaison. Les macrotétrolides tels que la nonactine en sont une parfaite illustration, l'addition intramoléculaire d'un alcool sur un accepteur de Michael catalysée par la nonactate synthase conduit à la formation d'un intermédiaire tétrahydrofurane, lequel après deux dimérisations successives conduit à la nonactine (Schéma 4),[7] métabolite possédant différentes fonctions dans la Nature, antifongique, antibactérien ou encore antitumoral, liées à son caractère ionophorique.[8]

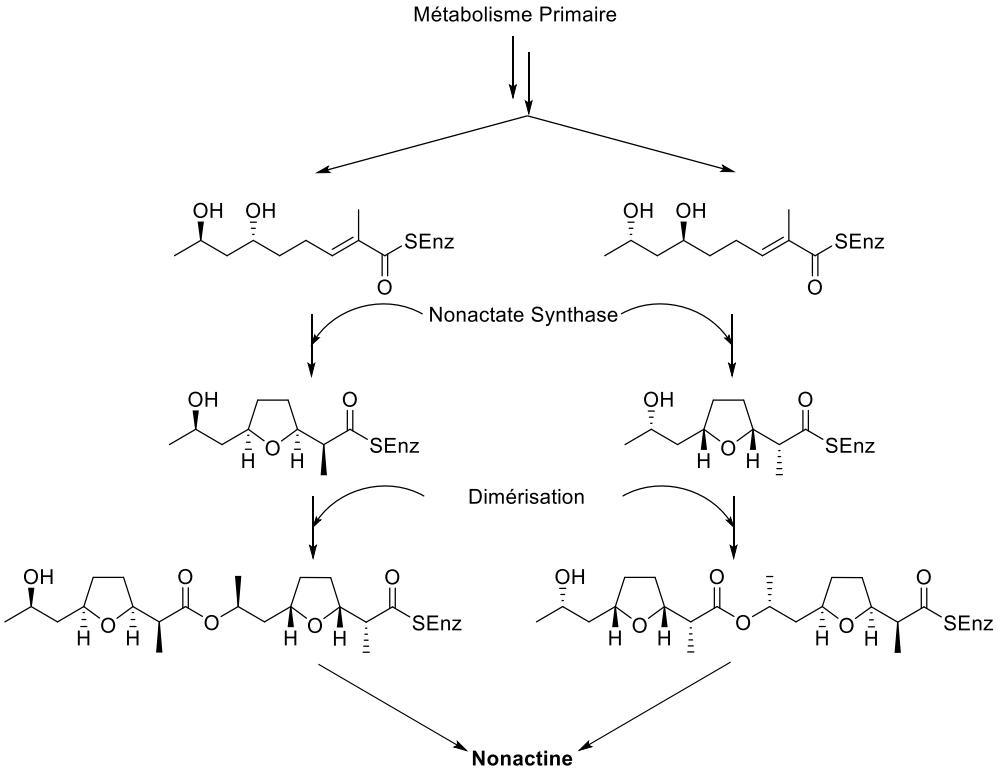


Schéma 4 : Biosynthèse des motifs THF de macrotétrolides par addition de Michael

[7] Walczak, R. J.; Woo, A. J.; Strohl, W. R.; Priestley, N. D. *FEMS Microbiol. Lett.* **2000**, *183*, 171.
[8] Dutton, C. J.; Banks, B. J.; Cooper, C. B. *Nat. Prod. Rep*. **1995**, *12*, 165.

Dans le cas de la biosynthèse du Pinoresinol, la fonction phénol de l'alcool coniféryl est oxydée afin de générer le radical **I**, qui à l'aide de protéines directrices peut se recombiner à un autre radical pour former le Pinoresinol (Schéma 5).[9,10] Cette voie de biosynthèse est la voie privilégiée pour la formation de la lignine, un des composants majoritaires du bois.

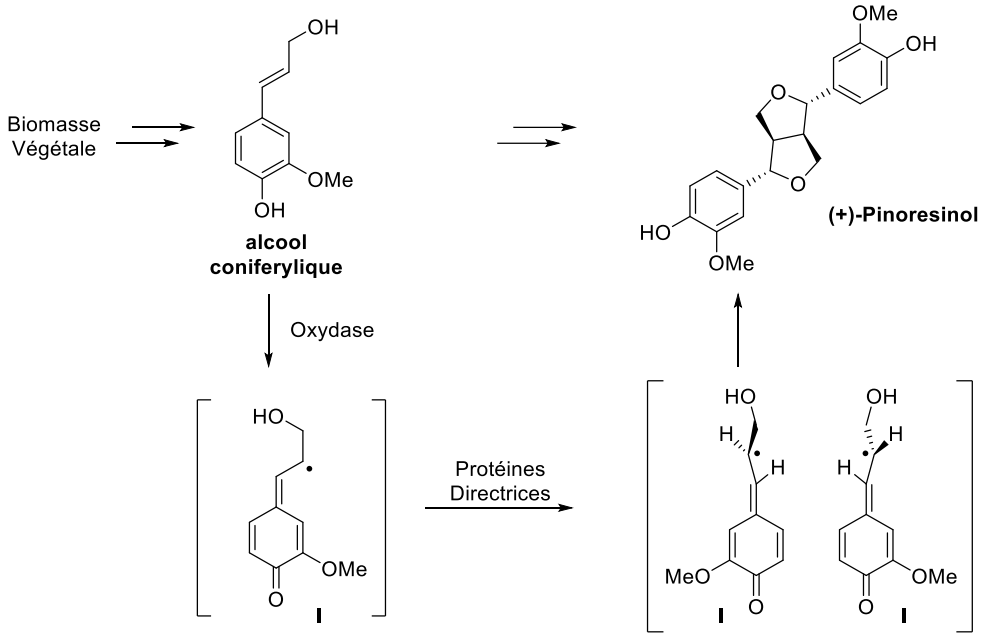


Schéma 5 : Biosynthèse du Pinoresinol par oxydation de phénols puis recombinaison de radicaux

2. Accès synthétiques au motif tétrahydrofurane et applications en synthèse totale

Au cours de ce manuscrit les motifs tétrahydrofuranes (THF) seront numérotés de la manière suivante : l'atome d'oxygène est numéroté 1. Le carbone le plus substitué lié à l'oxygène est ensuite numéroté 2 (Schéma 6).

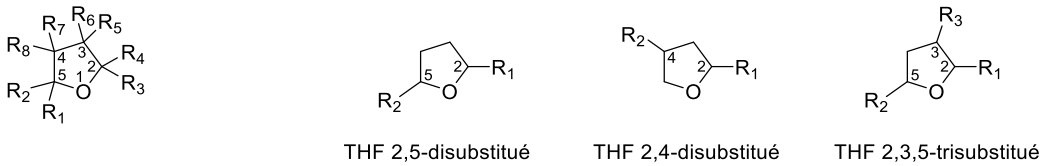


Schéma 6 : Numérotation des motifs tétrahydrofuranes

9 Davin, L. B.; Lewis, N. G. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2005**, *16*, 398.
10 Davin, L. B.; Bedgar, D. L.; Katayama, T.; Lewis, N. G. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3869.

2.1. Par formation de liaison C-O

2.1.1 Substitution nucléophile

2.1.1.1 Cyclisation de diols-1,4

Une des méthodes les plus efficaces pour former les motifs THF consiste à substituer un groupement partant situé en position-1,4 par un alcool. Borhan a développé en 2005 la synthèse de THF monosubstitués à partir de triols.[11] Le diol-1,2 **4** est activé sous la forme d'un orthoester **5** par réaction avec le triméthyle orthoformate en présence d'acide. La fonction alcool primaire peut ensuite venir cycliser *via* un mécanisme SN_2 et former le THF **6** avec un rendement quantitatif (Schéma 7).

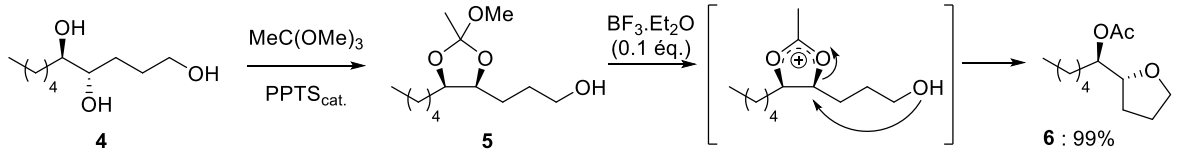


Schéma 7 : Synthèse de THF monosubstitué à partir de triols selon Borhan

Cette stratégie a ensuite été utilisée par l'équipe de Galano lors de la synthèse totale de métabolites de type dihomo-isofuranes.[12] L'utilisation ici d'un système plus complexe **7**, comportant des fonctions alcools protégées ainsi qu'une fonction ester, permet d'obtenir le fragment THF **8** désiré avec un rendement satisfaisant (Schéma 8).

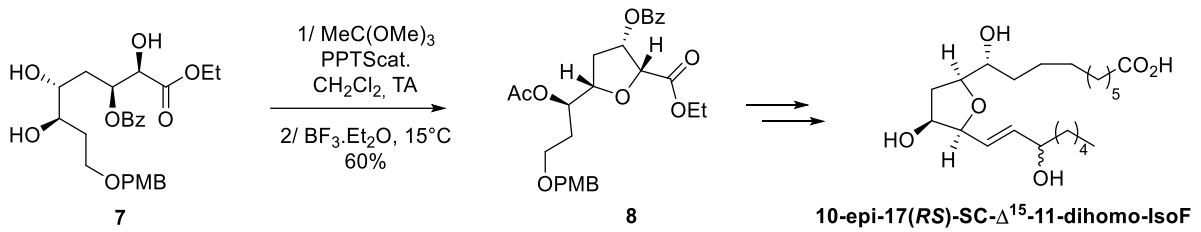


Schéma 8 : Application de la méthodologie à partir de triols pour la synthèse totale de dihomo-isofuranes

En 1998, Marshall a utilisé un diol-1,4 monoprotégé **9** pour accéder à un des fragments THF de la squamostatin D.[13] Dans ce cas, l'alcool libre est activé par tosylation, puis l'alcool silylé est déprotégé pour permettre la cyclisation et la formation du THF **10** avec un excellent rendement (Schéma 9).

---

[11] Zheng, T.; Naraya, R. S.; Schomaker, J. M.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 6946.

[12] de La Torre, A.; Lee, Y. Y.; Oger, C.; Sangild, P. T.; Durand, T.; Lee, J. C.-Y.; Galano, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6249.

[13] Marshall, J. A.; Jiang, H. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 7066.

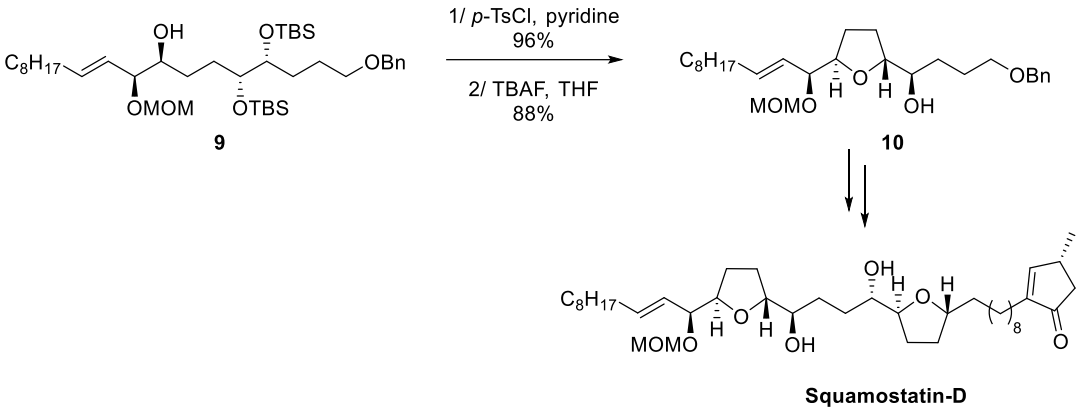
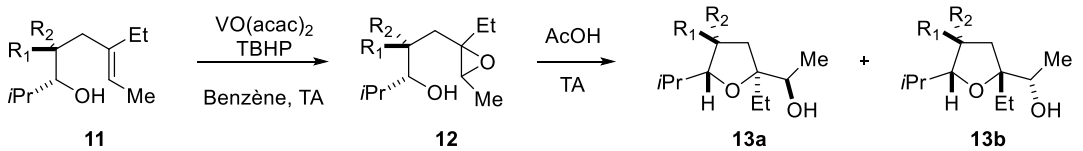


Schéma 9 : Synthèse d'un des fragments THF de la squamostatin selon Marshall

2.1.1.2 Ouverture d'époxydes

L'ouverture d'époxydes par un alcool est une des réactions les plus utilisées pour former des cycles oxygénés de taille moyenne, tels que les tétrahydrofuranes ou encore les tétrahydropyranes. En effet, cette méthode possède plusieurs avantages. D'une part, comme précédemment, la réaction procède par un mécanisme de type SN_2, donc avec inversion de configuration, et un contrôle total de la sélectivité. D'autre part, la synthèse d'époxydes de manière énantiocontrôlée est une réaction très connue et facilement utilisable.[14]

Kishi a utilisé cette méthode en 1978 pour la synthèse de THF trisubstitués.[15] L'époxydation dans les conditions de Sharpless d'un alcool bishomoallylique **11** suivie d'une cyclisation en présence d'acide acétique conduit à la formation de deux THF diastéréoisomères **13a** et **13b**. La cyclisation suivant un mécanisme de type SN_2, avec inversion de configuration, le ratio observé sur le mélange de THF correspond au ratio obtenu lors de l'époxydation (Tableau 1).



Entrée	R_1	R_2	*trans:cis*
1	H	H	9:1
2	CH_3	H	6:1
3	H	CH_3	19:1

Tableau 1 : Séquence époxydation puis ouverture d'époxydes en milieu acide selon Kishi

[14] a) Pfenninger, A. *Synthesis*, **1986**, 89; b) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063; c) Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J.-R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224.

[15] Fukuyama, T.; Vranesic, B.; Negri, D. P.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2741.

Kishi a ensuite décrit une application en synthèse totale de cette méthodologie.[16] La séquence époxydation/cyclisation a été répétée deux fois sur le diénol **14** afin de former le motif bis-THF **16** nécessaire à la synthèse totale de l'isolasalocid A (Schéma 10).

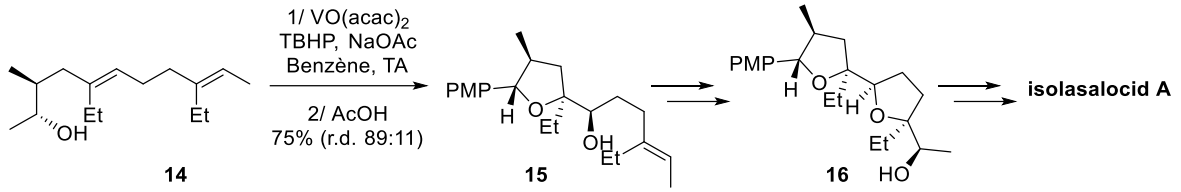


Schéma 10 : Double époxydation/cyclisation en vue de la synthèse de l'isolasalocid A selon Kishi

Plus récemment, Martin et Martin ont développé une triple cyclisation donnant un accès très rapide au squelette teurilene (Schéma 11).[17] La première étape de cette séquence réactionnelle est tout d'abord une réaction de Nicholas afin de former le cation propargylique **17**.[18] En présence de silice, la polycyclisation a lieu formant ainsi le composé désiré **18** avec cependant un mélange de diastéréoisomères au niveau du carbone propargylique. Ce centre est ensuite totalement inversé sur le diastéréoisomère non désiré lors de l'étape suivante permettant d'obtenir uniquement le produit souhaité.

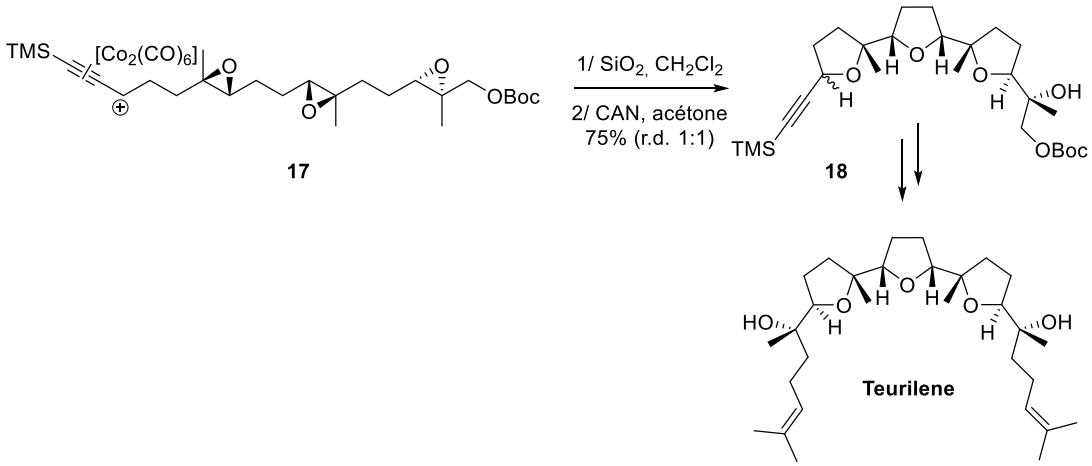


Schéma 11 : Accès au squelette teurilene par ouverture de trois époxydes selon Martin et Martin

2.1.1.3 Substitution d'halogènes

La réaction de cyclisation avec inversion, *via* un mécanisme SN_2, permet d'accéder au motif THF à partir d'un substrat de type halogéno-alcool-1,4. En 2009, Britton a publié une élégante méthode basée sur des réactions SN_2 pour former les 4 diastéréoisomères possibles d'un THF trisubstitué

---

16 Nakata, T.; Schmid, G.; Vranesic, B.; Okigawa, M.; Smith-Palmer, T.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc*. **1978**, *100*, 2933.
17 Rodriguez-Lopez, J.; Crisostomo, F. P.; Ortega, N.; Lopez-Rodriguez, M.; Martin, V. S.; Martin, M. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 3659.
18 Lockwood, R. F.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron. Lett*. **1977**, *48*, 4163.

(Schéma 12).[19] En fonction des conditions de réduction utilisées (DIBAL-H ou $Me_4NBH(OAc)_3$/AcOH) sur la cétone **19**, les diols *syn*-**20** ou *anti*-**20** peuvent être formés sélectivement. Chacun de ces substrats peut ensuite subir soit :

- une cyclisation directe de l'halogéno-alcool-1,4 afin de former les THF 2,3-*cis* **21b** et **21d**;
- une première étape d'époxydation de l'halogéno-alcool-1,2, suivie d'une cyclisation catalysée par le $BF_3.Et_2O$ pour donner accès aux THF 2,3-*trans* **21a** et **21c**.

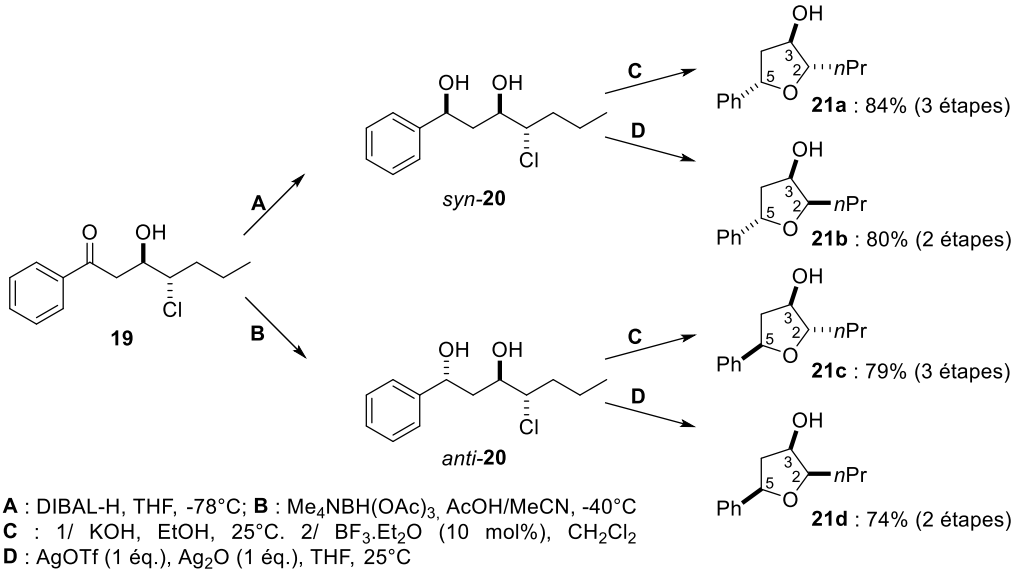


Schéma 12 : Accès aux 4 stéréoisomères d'un THF trisubstitué selon Britton

Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse du fragment THF de l'amphirionine.[20] La réaction de cyclisation du chloro-alcool-1,4 **22** est cette fois effectuée par activation micro-ondes et permet l'accès au motif THF désiré **23** avec un bon rendement (Schéma 13).

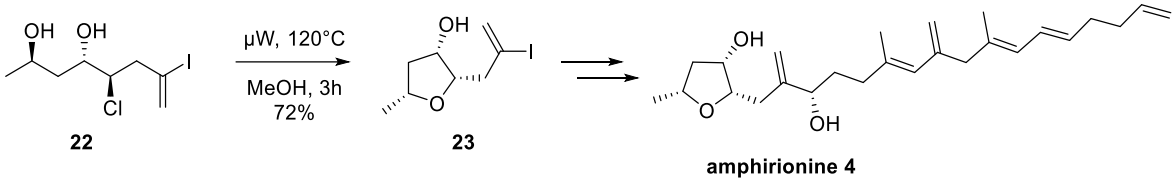


Schéma 13 : Application de la cyclisation d'halogéno-alcool-1,4 à la synthèse de l'amphirionine selon Britton

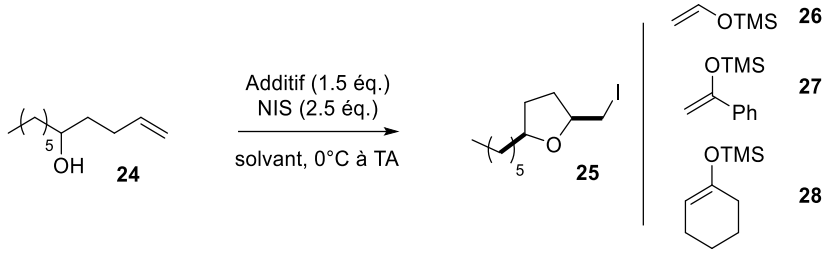
2.1.2 Addition d'alcool sur un alcène activé

2.1.2.1 Par un halogène

Fujioka a décrit en 2012 l'addition intramoléculaire d'un alcool **24** sur une double liaison activée par une source d'iode électrophile.[21] Lorsque la réaction est effectuée uniquement en présence de *N*-

[19] Kang, B.; Mowat, J.; Pinter, T.; Britton, R. *Org Lett*, **2009**, *11*, 1717.
[20] Holmes, M.; Kwon, D.; Taron, M.; Britton, R. *Org Lett*, **2015**, *17*, 3868.
[21] Fujioka, H.; Maehata, R.; Wakamatsu, S.; Nakahara, K.; Hayashi, T.; Oki, T. *Org Lett*, **2012**, *14*, 1054.

iodosuccinimide (NIS), le produit **25**-*trans* est obtenu majoritairement avec un rapport modeste de 3:1. Les auteurs ont montré, en accord avec les résultats observés par Bartlett en 1981,[22] que l'ajout d'un éther d'énol silylé permettait d'inverser cette sélectivité et d'obtenir le THF **25**-*cis* avec une sélectivité de 11:1 lorsque l'additif **28** est utilisé (Tableau 2).



Entrée	Solvant	Addiftif	Rendement	*cis:trans*
1	CH_2Cl_2	aucun	85%	1:3
2	CH_2Cl_2	**26**	82%	3:1
3	CH_2Cl_2	**27**	82%	8:1
4	CH_2Cl_2	**28**	88%	11:1
5	CH_3CN	**28**	94%	2:1

Tableau 2 : Formation de THF 2,5-cis-disubstitués par activation électrophile d'un alcène

L'activation de l'éther d'énol silylé **28** par le NIS permet la silylation de l'alcool **24** et cet alcool silylé **29** peut ensuite s'additionner sur l'alcène également activé par le NIS. Deux états de transition sont alors possibles :

- Les chaînes en position 2 et 5 sont *trans* l'une par rapport à l'autre (état de transition **B** ou **B'**) ; dans ce cas une des deux chaînes est du même côté que le groupement TMS, défavorisant ainsi la formation du THF *trans*;
- Les chaînes en position 2 et 5 ont une relation *cis* et le TMS est à l'opposé (état de transition **A**), limitant les interactions stériques, donnant ainsi accès au THF majoritairement *cis* (Schéma 14).

Ce schéma permet également d'expliquer la formation majoritaire du produit *trans* lorsqu'il n'y a pas d'éther d'énol silylé. En effet dans ce cas, l'état de transition **B** (ou **B'**), où les deux chaînes sont *trans*, est plus favorable car les répulsions stériques entre ces deux chaînes sont limitées (Tableau 2, entrée 1).

[22] Rychnovsky, S. D.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1981**, *103*, 3963.

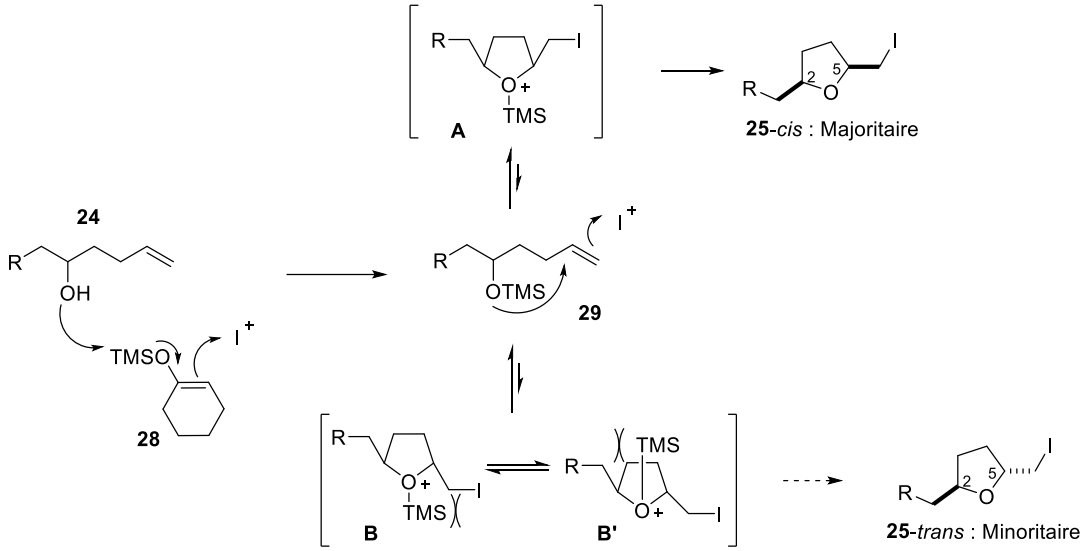


Schéma 14 : Mécanisme et états de transition lors de la synthèse de THF 2,5-cis selon Fujioka

2.1.2.2 Par un métal

Liotta et Goldsmith ont décrit en 1989 l'alkoxylation intramoléculaire d'alcènes **30** catalysée au palladium (Schéma 15).[23] Dans cet exemple, l'alkoxylation, effectuée sous atmosphère de monoxyde de carbone est suivie d'une carbonylation donnant ainsi l'ester méthylique correspondant par réaction avec le solvant. En accord avec les résultats observés par Semmelhack quelques années plus tôt,[24] les alcènes de stéréoisomérie *E* produisent majoritairement le motif tétrahydropyrane **32** (entrée 5) tandis que les alcènes *Z* donnent uniquement le motif THF **31** (entrée 2, 3 et 6).

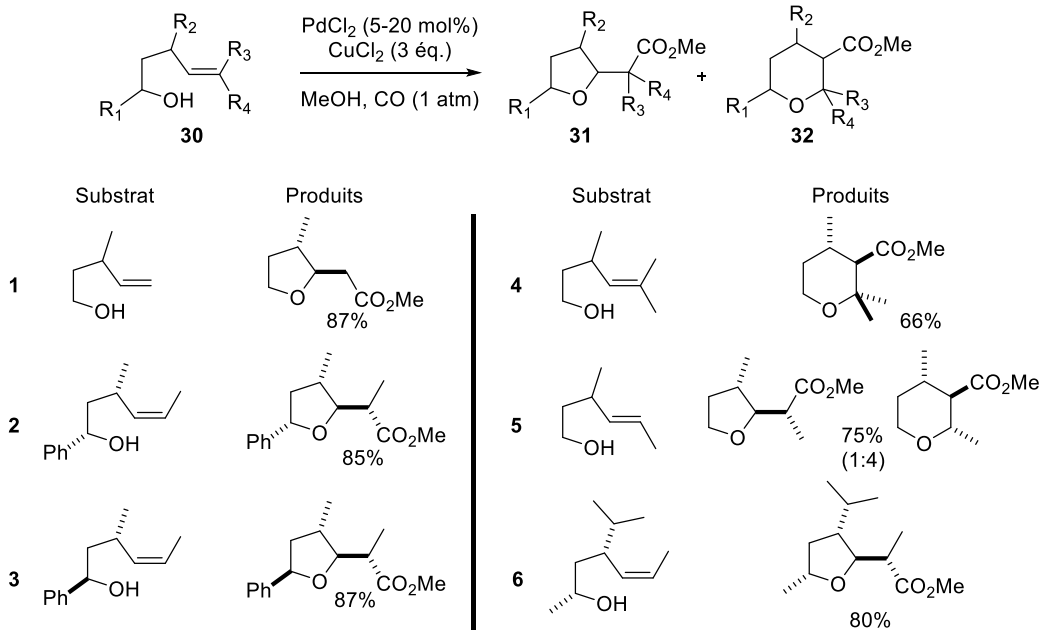


Schéma 15 : Synthèse de THF et THP par alkoxy-carbonylation d'alcènes par Goldsmith et Liotta

[23] McCormick, M.; Monahan, R.; Soria, J., Goldsmith, D.; Liotta, D. *J. Org. Chem*. **1989**, *54*, 4485.
[24] Semmelhack, M. F.; Bodurow, C. *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 1496.

D'un point de vue mécanistique, l'activation de l'alcène par le métal permet l'attaque de l'alcool afin de former le cycle tétrahydrofurane (Schéma 16). Une insertion du monoxyde de carbone dans la liaison carbone-palladium est suivie d'une addition nucléophile du solvant afin de former le THF comportant une fonction ester. La sélectivité 2,3-*trans* peut être expliquée par la présence d'une interaction déstabilisante entre R_2 et R_3 dans les modèles **A** et **A'**. La stéréochimie du carbone portant le substituant R_1 n'influence pas la sélectivité de la réaction mais seulement la cinétique. Lorsque R_1 est axial (modèle **B'**) la réaction est plus longue que lorsque le groupement est équatorial (modèle **B**), en raison d'une interaction 1,3-diaxiale entre R_1 et R_3.

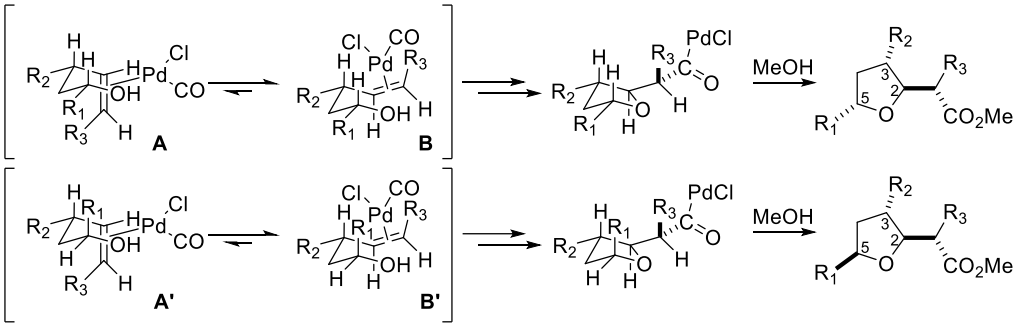


Schéma 16 : Etats de transition lors de l'alkoxy-carbonylation

Cette méthodologie a été appliquée en 2002 par Kitching dans la synthèse totale de la plakortone D.[25] Les auteurs ont réalisé l'alkoxycarbonylation du triol **33**. Dans ce cas le nucléophile n'est pas le solvant mais un alcool tertiaire interne permettant la formation du motif bicyclique **34b** nécessaire à la synthèse de la Plakortone D (Schéma 17).

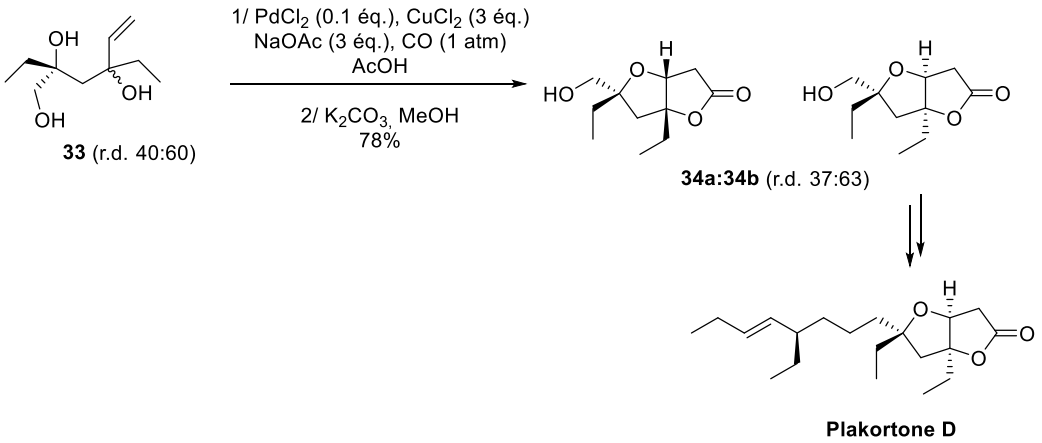


Schéma 17 : Application de la stratégie d'alkoxycarbonylation à la synthèse de la Plakortone D

Récemment, le groupe de Toste a développé une réaction d'hydroalkoxylation d'allènes **35** ouvrant ainsi l'accès à des motifs THF fonctionnalisés par un groupement vinyle (Schéma 18).[26] Cette

[25] Hayes, P. Y.; Kitching, W. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 9718.
[26] Zi, W.; Toste, D. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14447.

réaction de désymétrisation de diols catalysée par de l'or (I) permet d'obtenir les motifs THF 2,4,4-trisubstitués **36** avec d'excellents rendements et de très bons excès énantiomériques.

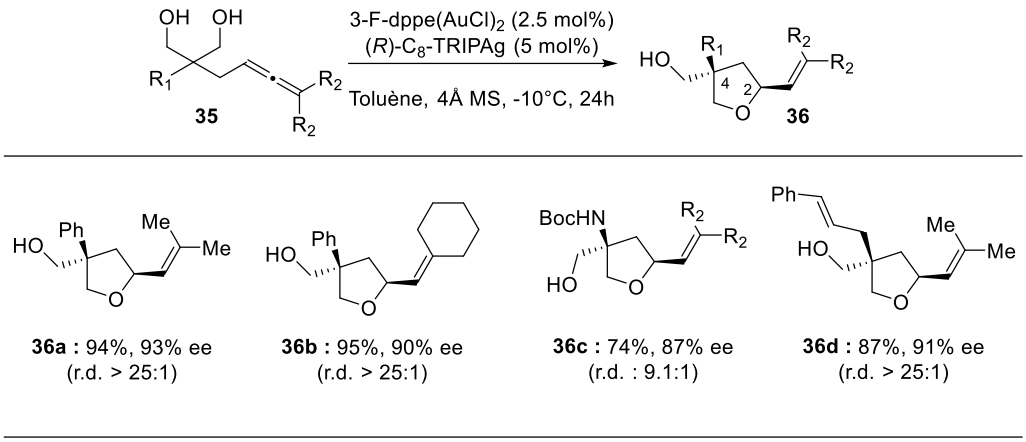


Schéma 18 : Hydroalkoxylation d'allènes énantiosélective par désymétrisation de diols selon Toste

2.1.2.3 Addition sur un accepteur de Michael

Afin d'éviter l'ajout d'une quantité stœchiométrique d'agent électrophile (iode ou brome) ou une quantité catalytique de métal (Palladium ou Platine) dans les réactions de type hydroalkoxylation, il est également possible d'utiliser un alcène déjà activé, comme accepteur de Michael. En 1985, Normant et Knochel ont décrit l'addition intramoléculaire d'un alcoolate sur un alcène activé par une fonction sulfone (Schéma 19).[27] Une quantité catalytique de KH est utilisée ici afin d'amorcer la réaction. Les motifs THF 2,2,4-trisubstitués **38** sont obtenus avec de très bons rendements, mais aucune valeur n'est cependant mentionnée concernant le diastéréocontrôle dans le cas ou R_1 et R_2 sont différents (THF **38d**).

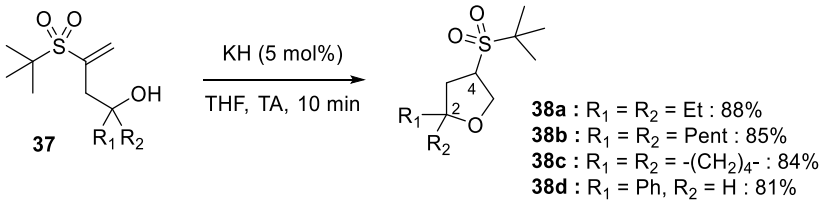


Schéma 19 : Addition intramoléculaire d'alcool sur une vinyle sulfone selon Knochel et Normant

Plus récemment, le groupe de Matsubara a publié la synthèse énantiosélective de THF monosubstitués par addition intramoléculaire d'un alcool sur une cétone α,β insaturée.[28] La fonction thiourée du catalyseur permet d'activer la cétone par liaison hydrogène tandis qu'une autre liaison hydrogène se forme entre la fonction alcool du substrat **39** et l'amine tertiaire. Cette double activation

[27] Auvray, P.; Knochel, P.; Normant J.-F. *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 4455.
[28] Asano, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 16711.

du substrat permet la formation de β-céto-THF **40** avec d'excellents rendements et de très bonnes énantiosélectivités (Schéma 20).

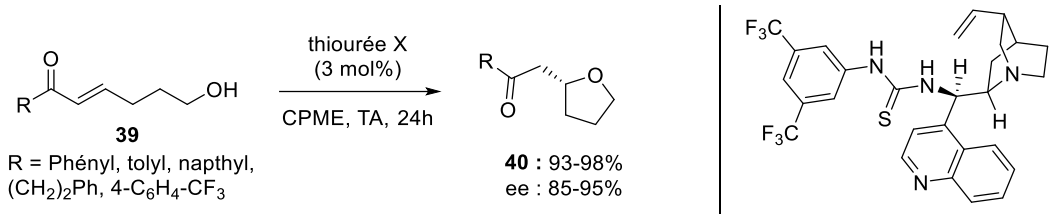


Schéma 20 : Formation de THF monosubstitués par catalyse à l'aide d'une thiourée bifonctionnelle

Très peu d'exemples d'addition de Michael permettant de former des motifs THF sont décrits dans la littérature en vue de la synthèse de molécules naturelles. Les groupes de Kobayashi[29] et de Fürstner[30] ont cependant utilisé cette réaction en vue des synthèses des amphidinolides C et F respectivement (Schéma 21). Le motif THF désiré **42** est obtenu avec un très bon rendement mais sans aucun diastéréocontrôle. Cette absence de diastéréosélectivité avait également été remarquée par le groupe de Trost, expliquant ainsi le peu d'utilisation de cette réaction en synthèse totale.[31]

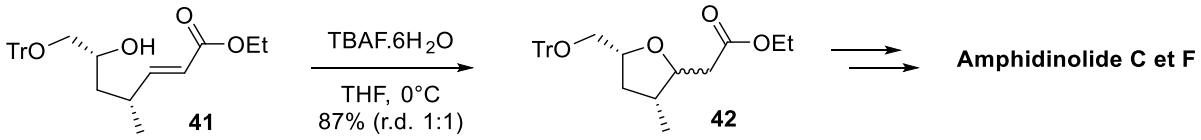


Schéma 21 : Addition de Michael non diastéréosélective selon Fürstner et Kobayashi

2.1.3 Cyclisation réductrice de céto-alcools

Une autre approche au motif THF par formation de liaison C-O consiste en la cyclisation réductrice d'un céto-alcool-1,4 **43**.[32] Le milieu acide ou acide de Lewis permet la formation d'un oxonium intermédiaire qui est directement réduit par le silane présent dans le milieu (Schéma 22).

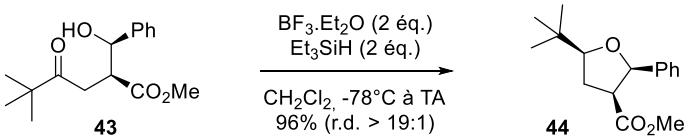


Schéma 22 : Synthèse de THF-2,3,5 trisubstitués par cyclisation réductrice de céto-alcools-1,4 selon Reissig

Cette stratégie étant celle utilisée au cours de ces travaux de thèse, nous l'aborderons plus en détails ultérieurement.

---

29 Kubota, T.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1613.
30 Valot, G., Regens, C. S.; O'Malley, D. P.; Godineau, E.; Takikawa, H.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 9534.
31 Trost, B. M.; Gutierrez, A. C.; Livingston, R. C. *Org Lett*, **2009**, *11*, 2539.
32 Reissig, H.-U.; Holzinger, H.; Glomsda, G. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3139.

2.1.4 Cyclisation oxydante de diènes

En 1979, Baldwin a appliqué la réaction d'oxydation de diènes développée quelques années plus tôt par Klein et Rojahn (Schéma 23).[33] Il utilise dans cet exemple des diènes deutérés **45** de configuration (*E*,*E*) et (*Z*,*Z*) afin de déterminer l'influence de la stéréochimie des doubles liaisons sur celle du produit final.[34]

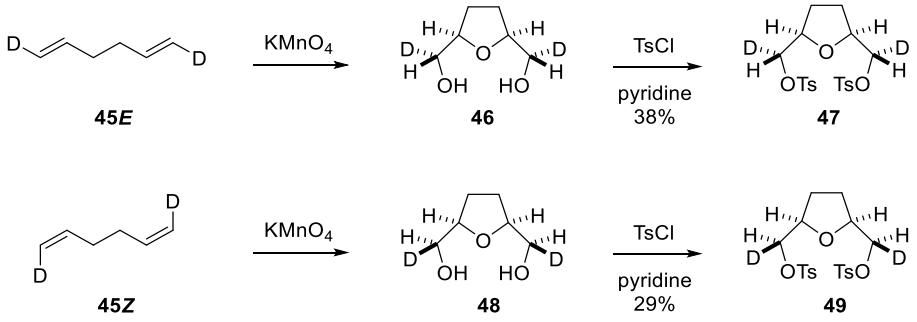


Schéma 23 : Cyclisation oxydante de diènes par la $KMnO_4$ effectuée selon Baldwin

Le mécanisme de cette réaction a également été proposé par Baldwin (Schéma 24). Une première oxydation a lieu entre une des fonctions alcènes et le $KMnO_4$, conduisant à un manganate **A** comportant un Mn^V, lequel est ensuite directement réoxydé en Mn^{VI} **B** par le $KMnO_4$ du milieu. Cette espèce peut ensuite procéder à l'oxydation de la seconde double liaison afin de former le motif THF 2,5-*cis*-disubstitué **46** après élimination du Mn^{IV} par traitement basique.

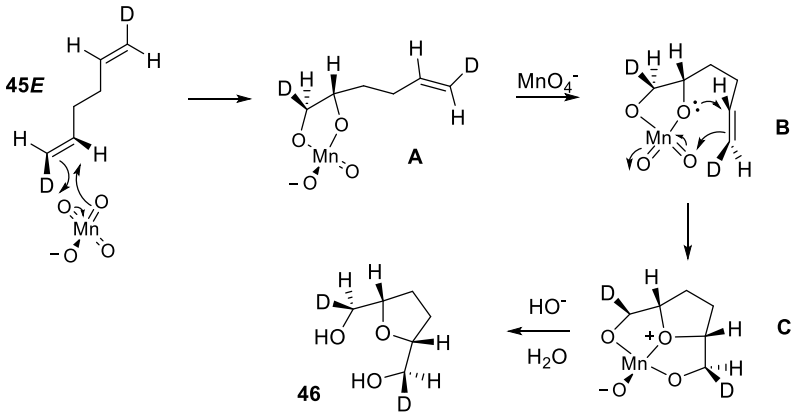


Schéma 24 : Mécanisme d'oxydation de diènes selon Baldwin

Donohoe a très souvent utilisé cette méthode de cyclisation oxydante lors de synthèses totales.[35] Dans cet exemple, une réaction de dihydroxylation asymétrique du tétraène **48** est nécessaire pour obtenir le composé **49** de façon énantiopure (Schéma 25). La cyclisation oxydante est ensuite

---

33 Klein, E.; Rojahn, W. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 2353.
34 Baldwin, J. E.; Crossley, M. J.; Lehtonen, E.-M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm*. **1979**, 918.
35 Donohoe, T. J.; Harris, M. R.; Williams, O.; Hargaden, G. C.; Burrows, J.; Parker, J. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 12854.

effectuée en présence d'une quantité catalytique d'OsO_4 et d'oxyde de triméthylamine comme réoxydant. Le motif bis 2,5-*cis*-THF **50** est obtenu avec un très bon rendement et a pu être utilisé lors de la synthèse totale de la sylvaticin.

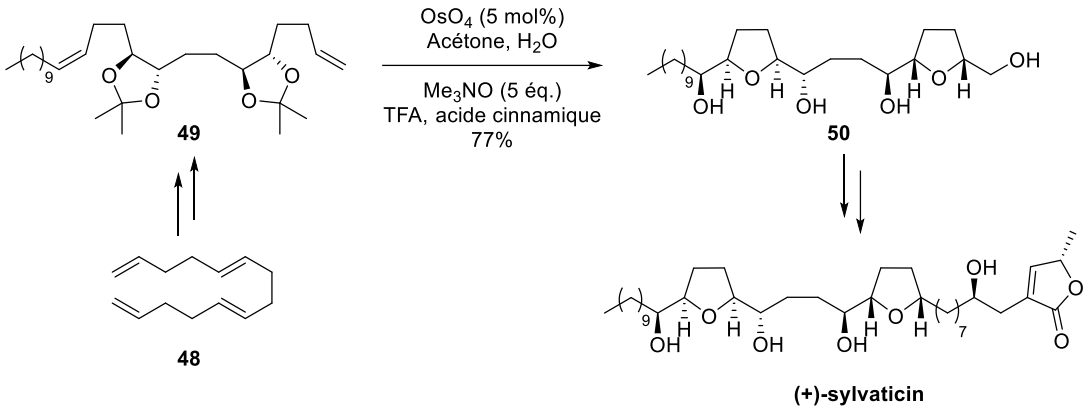


Schéma 25 : Synthèse du fragment THF de la sylvaticin par Donohoe

2.2. Par formation de liaisons C-C

2.2.1 Par voie ionique

Smith a décrit une séquence d'addition de Michael intramoléculaire et lactonisation organocatalysée pour accéder à des motifs THF-lactone **57** ou à des THF disubstitués **52** ou **58**.[36] Lorsque le motif THF-lactone est formé à partir de la liaison C_2-C_3 du THF, il n'est pas stable et ne peut être isolé, l'addition d'un nucléophile conduit donc directement au THF 2,3-*cis* **52** avec un bon rendement et d'excellentes dia- et énantiosélectivités (Schéma 26).

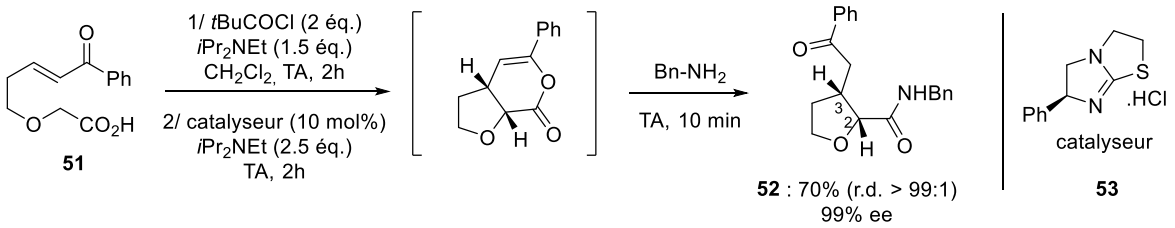


Schéma 26 : Synthèse de THF 2,3-cis-disubstitués selon Smith

Cette réaction a également été effectuée lorsque l'atome d'oxygène est décalé d'un centre sur la chaîne carbonée. Cela conduit à la formation de THF 3,4-disubstitués. Dans ce cas, les motifs THF-lactones sont stables et isolables. Les auteurs ont décrits l'utilisation de deux catalyseurs différents **53** et **56**, permettant l'accès aux THF 3,4-*cis* et 3,4-*anti* **58** sélectivement (Schéma 27).

---

36 Belmessieri, D.; de la Houplière, A.; Calder, E. D. D.; Taylor, J. E.; Smith, A. D. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9762.

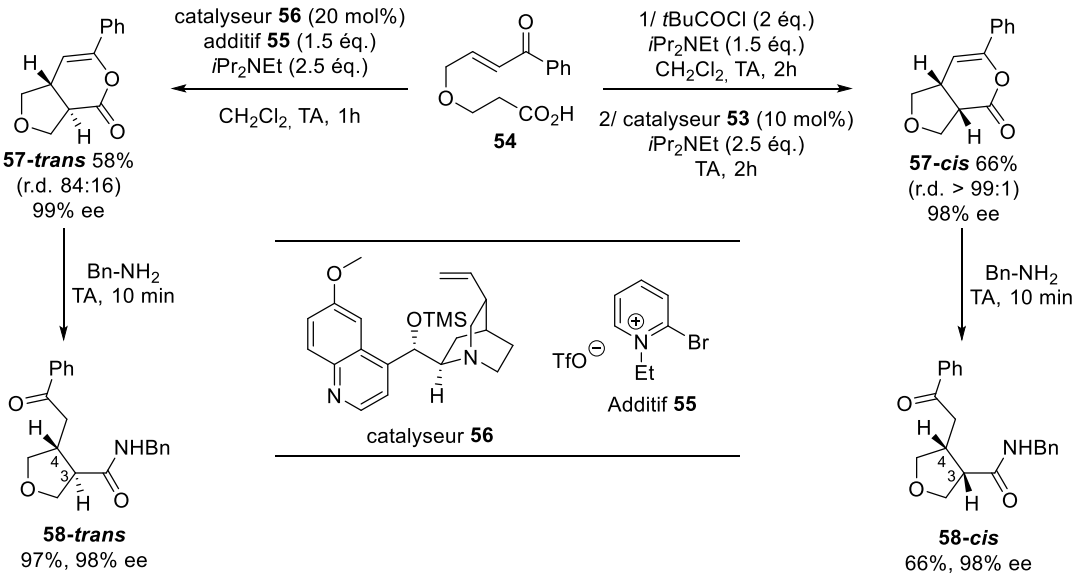


Schéma 27 : Synthèse de THF 3,4-cis et 3,4-trans-disubstitués par Smith

Une autre méthode de synthèse de motifs THF, par création de liaison C-C, qu'il est utile de citer a été publiée par Feng *et al.* (Schéma 28). Les auteurs décrivent ici une cycloaddition [3+2] entre un époxyde **59** et un alcène **60** conduisant à des THF 2,2,3,5-tétrasubstitués **61** avec d'excellents rendements et de bons excès énantiomériques.[37]

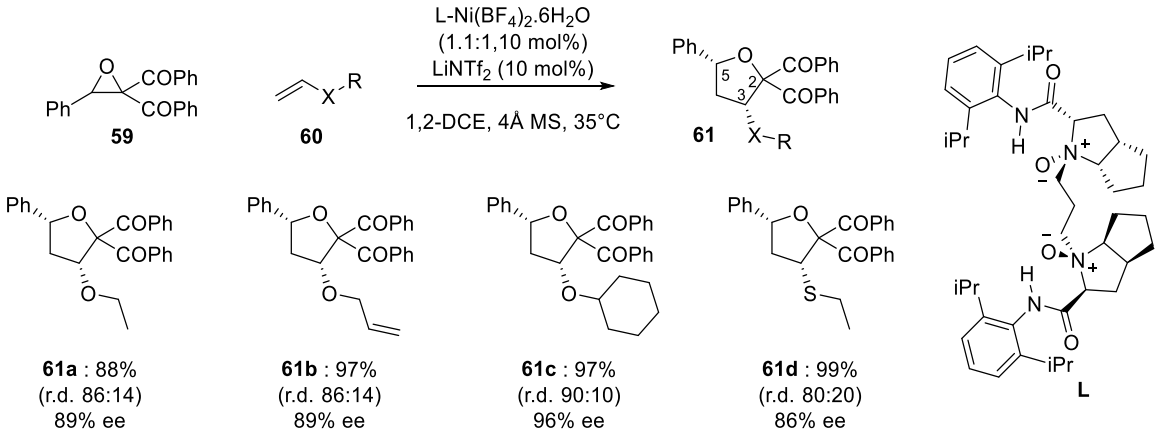


Schéma 28 : Synthèse de THF tétrasubstitués par cycloaddition [3+2] entre un cyclopropane et un alcène

2.2.2 Par voie radicalaire

Au sein de ce chapitre, sont présentés des exemples d'addition de radicaux carbonés sur des liaisons multiples afin de générer les motifs THF. Ces exemples sont classés en fonction de la position de la liaison multiple par rapport à l'oxygène.

[37] Yuan, X.; Lin, L.; Chen, W.; Wu, W.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1237.

2.2.2.1 Addition de radical sur un alcool vinylique

Evans a décrit en 1999 la formation du motif THF **63** par addition intramoléculaire d'un radical acyle, généré par abstraction du sélénium sur **62**, sur une double liaison appauvrie (Schéma 29).[38] Ce motif THF est obtenu avec un excellent diastéréocontrôle lorsque la réaction est effectuée à basse température. A température ambiante, le ratio diastéréomérique obtenu n'est que de 8:1 montrant bien le rôle de l'entropie dans ce genre de cyclisation. Le motif THF formé est ensuite utilisé comme intermédiaire lors de la synthèse totale du Kumausallene.

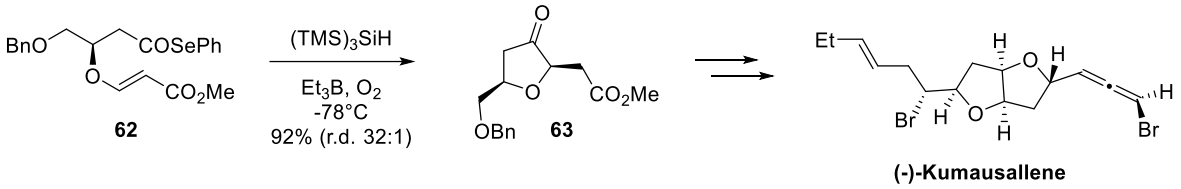


Schéma 29 : Synthèse du motif THF du Kumausallene via une addition de radical acyle intramoléculaire selon Evans

En 2002, un motif THF **65** quasiment similaire a été préparé par Engman *et al*. (Schéma 30).[39] Un radical carboné est ici généré à partir de **64** sous une forte pression de CO afin de former le radical acyle qui peut ensuite s'additionner sur l'oléfine appauvrie. Dans ce cas, une sélectivité de 9:1 est obtenue en faveur du produit *cis*.

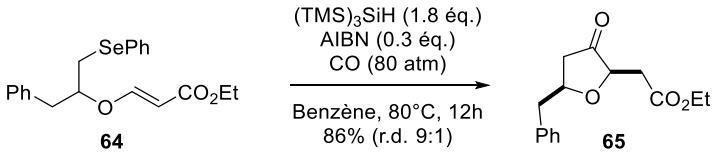


Schéma 30 : Synthèse de motif THF via une addition de radical acyle intramoléculaire selon Engman

La génération, l'utilisation et les propriétés des radicaux acyles seront développées ultérieurement dans ce manuscrit.

2.2.2.2 Addition de radical sur un alcool allylique

La cyclisation éponyme d'α-haloacétals **66**, découverte dans les années 1980 par Ueno et Stork,[40] permet l'accès à des acétals cycliques à 5 chaînons **67** qui peuvent ensuite être transformés en lactones **68** par oxydation ou en motif THF **69** par réaction avec un nucléophile en présence d'acide de Lewis (Schéma 31). L'abstraction de l'atome d'halogène sur **66** par un radical stannylé conduit à

---

38 Evans, P. A.; Murthy, V. S.; Roseman, J. D.; Rheingold, A. L. *Angew. Chem. Int. Ed*. **1999**, *38*, 3175.
39 Berlin, S.; Ericsson, C.; Engman, L. *Org. Lett*. **2002**, *4*, 3.
40 a) Ueno, Y.; Chino, K.;Watanabe, M.; Moriya, O.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 5564; b) Stork, G.; Mook, R.; Biller, S. A., Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 3741.

la formation d'un radical carboné, lequel permet la formation de l'acétal cyclique **67** par un processus de cyclisation 5-exo-trig.[41]

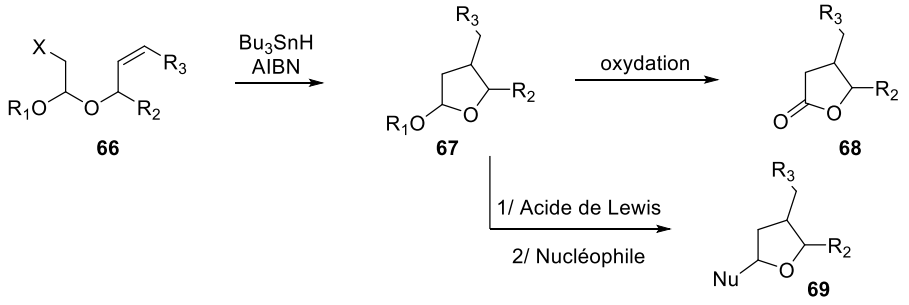


Schéma 31 : Réaction de Ueno-Stork : accès possible à des lactones ou à des motifs THF trisubstitués

Cette stratégie a été utilisée en 2011 dans notre groupe pour la synthèse du fragment THF de la gymnodimine (Schéma 32).[42] Un radical en α de l'acétal est formé par abstraction de brome sur la molécule **70**. Ce radical peut ensuite s'additionner sur l'alcène formant ainsi l'acétal cyclique **71** avec un excellent diastéréocontrôle en C_3. Une allylation de cet acétal en présence de TMSOTf a ensuite permis la formation du THF 2,3,5-trisubstitué **72**.

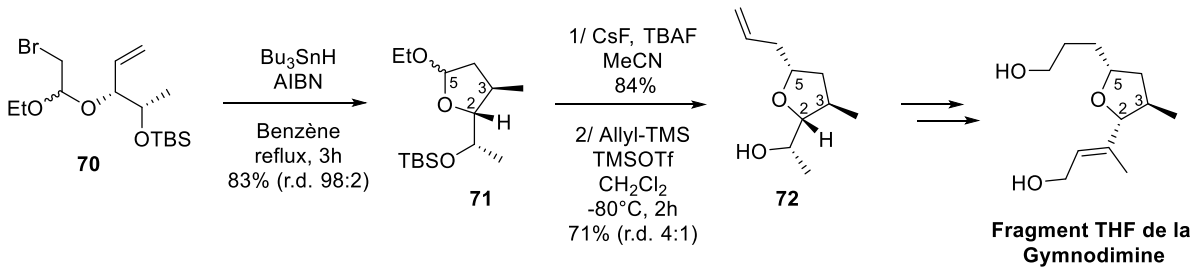


Schéma 32 : Synthèse du fragment THF de la gymnodimine via une réaction de Ueno-Stork selon Landais

2.2.2.3 Addition de radical sur un alcool homoallylique

Sammis a décrit l'addition de radicaux générés en α de l'oxygène sur des alcools homoallyliques ou homopropargyliques pour former des THF trisubstitués **74** (Schéma 33).[43] Le radical carboné s'additionne ici *via* un processus de cyclisation 5-*exo-trig* ou 5-*exo-dig* avec de très bonnes diastéréosélectivités.

---

41 Salom-Roig, X. F.; Dénès, F.; Renaud, P. *Synthesis*, **2004**, *12*, 1903.
42 Toumieux, S.; Beniazza, R.; Desvergnes, V.; Araoz, R.; Molgo, J.; Landais, Y. *Org. Biomol. Chem*. **2011**, *9*, 3726.
43 Zhu, H., Wickenden, J. G.; Campbell, N. E.; Leung, J. C. T., Johnson, K. M.; Sammis, G. M. *Org. Lett*. **2009**, 11, 2019.

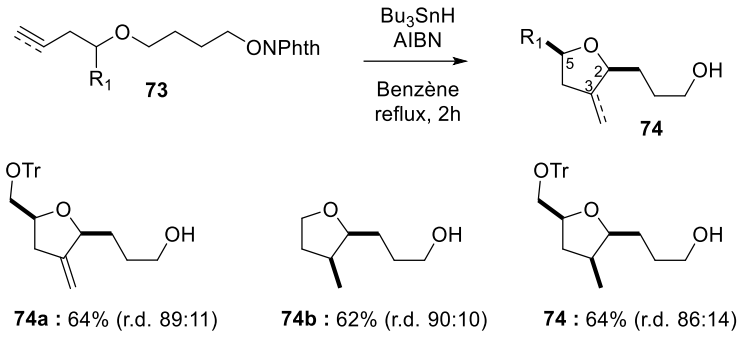


Schéma 33 : Synthèse de THF trisubstitués via un transfert d'hydrogène-[1,5] par Sammis

Le radical alkoxyle **I** est généré par addition du radical tributylétain sur le phthalimide **73**. Ce radical alkoxy peut ensuite abstraire un atome d'hydrogène (transfert-[1,5]) afin de générer le radical **II** en α de l'oxygène. Ce radical s'additionne ensuite sur l'alcène *via* l'état de transition **A**, où les chaînes R_1 et R_2 sont en position équatoriale, pour former, après réduction, le THF **74** de configuration relative *cis-cis-cis* (Schéma 34).

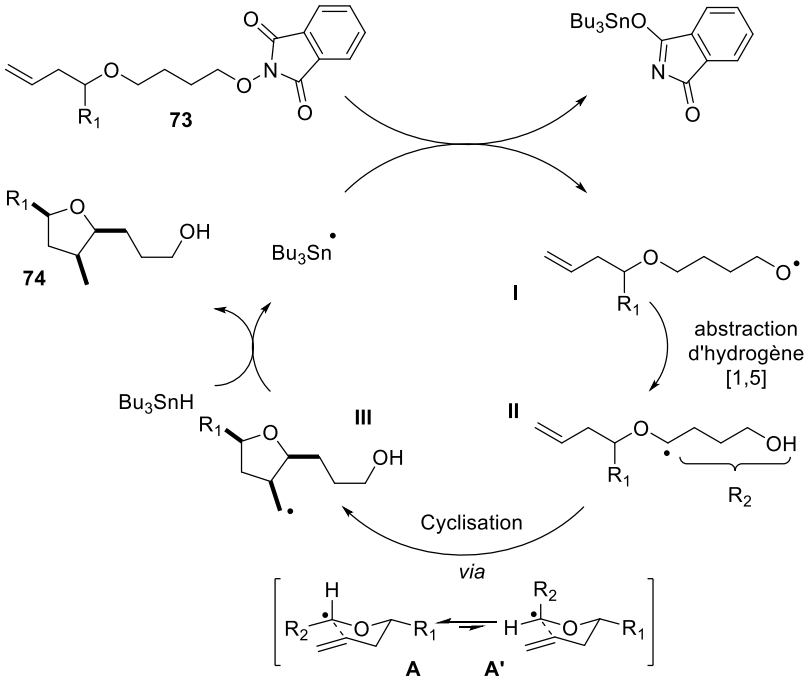


Schéma 34 : Mécanisme de l'abstraction d'hydrogène et états de transition conduisant au THF trisubstitué

2.3. Par formation de liaisons C-C et C-O

2.3.1 Ouverture de cyclopropanes

Récemment, Maulide a décrit une réaction de cycloaddition [3+2] entre un cyclopropylacétal **75** activé par un acide de Lewis et un aldéhyde **76** (Schéma 35).[44] Cette réaction permet la formation de

[44] Sabbatini, J.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2016**, *55*, 6780.

THF trisubstitués **77** avec de bons diastéréocontrôles et de très bons rendements dans la majorité des cas. Le produit majoritaire obtenu est celui possédant une stéréochimie relative 2,3-*anti* et 2,5-*anti*.

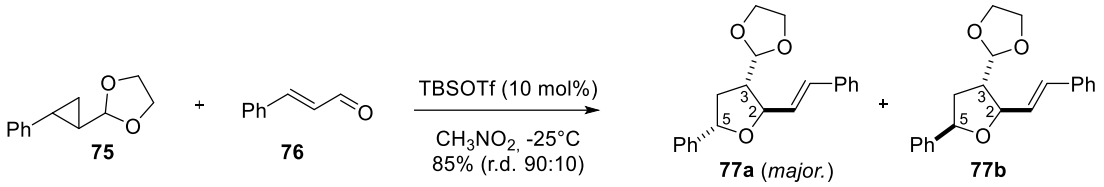


Schéma 35 : Synthèse de THF trisubstitués via une cycloaddition [3+2] selon Maulide

L'activation de l'acétal **75** par le TBSOTf conduit à l'ouverture du cyclopropane et à la formation d'un carbocation en position 1' (Schéma 36). Deux voies différentes sont ensuite proposées par les auteurs pour la formation du motif THF :

- une attaque de l'aldéhyde sur le carbocation, suivie d'une reformation de l'acétal entraînant une attaque de l'alcène sur l'oxonium;
- une reformation de l'acétal entraînant l'attaque sur l'aldéhyde activé par l'acide de Lewis, puis le piégeage du carbocation par l'alcool silylé généré précédemment.

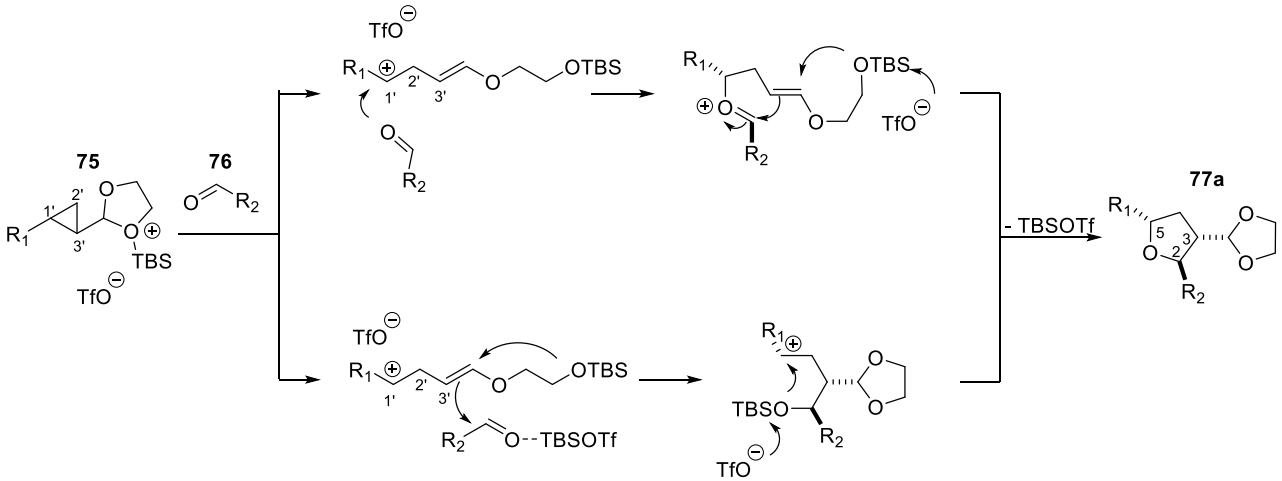


Schéma 36 : Mécanismes proposés par Maulide pour l'obtention de THF trisubstitués via une ouverture de cyclopropanes

2.3.2 Réaction de Prins-pinacol

Overman a développé une variante très élégante de la réaction de Prins permettant d'accéder à des motifs THF hautement fonctionnalisés (Schéma 37).[45] La condensation, en présence d'acide de Lewis d'un aldéhyde **79** (ou une cétone) sur un alcool **78** conduit à la formation de l'oxonium **I** intermédiaire. La réaction de Prins procède *via* un état de transition cyclique de type chaise, dans lequel le groupement R_4 est en position équatoriale et l'oxonium est de configuration *E*. Dans les

[45] Cohen, F.; MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E.; Romero, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1225.

exemples présentés le groupement R_3 est petit (H ou Me), la stéréochimie de ce centre n'influe donc pas sur la sélectivité de la réaction.

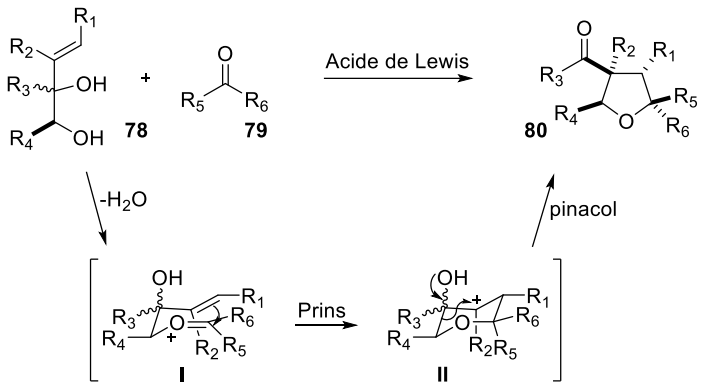


Schéma 37 : Réaction de Prins-pinacol selon Overman

Overman a ensuite appliqué cette méthodologie à la synthèse du motif THF 2,2,3,4,4,5-hexasubstitué du citreoviral (Schéma 38).[46] La réaction entre le diol protégé **81** et l'acétal **82** en présence d'une quantité catalytique de TMSOTf produit un mélange du THF désiré **84** (47%) et de l'acétal **83**. L'acétal non souhaité est récupéré et traité par du $SnCl_4$, conduisant au fragment désiré **84** pour la synthèse du citreoviral.

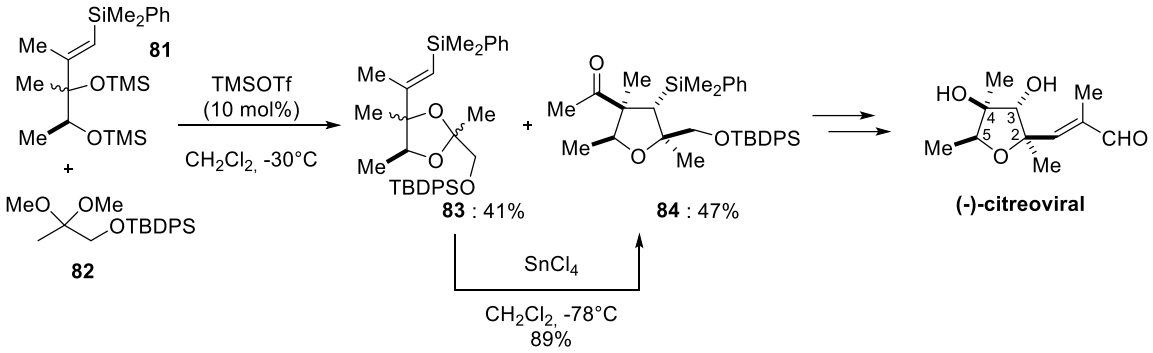


Schéma 38 : Application de la réaction de Prins-pinacol à la synthèse totale du citreoviral

[46] Hanaki, N.; Link. J. T.; MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E.; Trankle, W. G.; Wurster, J. A. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 223.

II. Stratégie envisagée et rétrosynthèse

L'étude de ces différentes voies d'accès au motif tétrahydrofurane nous a permis d'élaborer une stratégie de synthèse du motif THF 2,3,5-trisubstitué de la gymnodimine (Schéma 39). Il a été envisagé d'obtenir ce motif THF **85** par cyclisation réductrice d'un céto-alcool-1,4 **86** en présence d'un acide et d'un réducteur. La chimie radicalaire étant un des axes de recherches importants du laboratoire, ce céto-alcool **86** pourrait être formé par addition d'un radical acyle **87** sur une oléfine de type alcool allylique **88**. L'utilisation d'un processus réducteur permettra de réduire directement le radical carboné généré à l'aide d'un donneur d'hydrogène tel que Bu_3SnH ou $(Me_3Si)_3SiH$ (TTMSH).

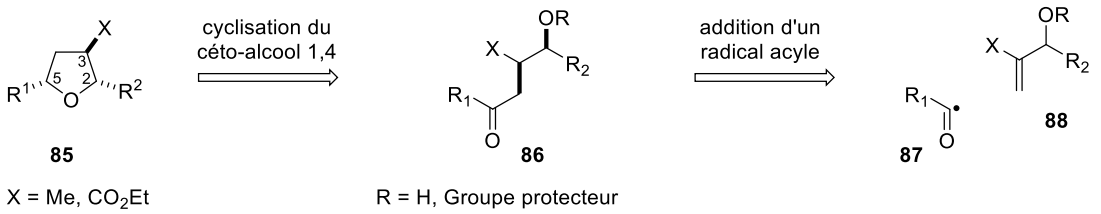


Schéma 39 : Rétrosynthèse générale afin d'accéder au motif THF 2,3,5-trisubstitué

Les radicaux acyles étant au cœur de notre méthodologie, le sous-chapitre suivant leur sera donc consacré, notamment leurs propriétés et leurs utilisations en synthèse.

Le chapitre II présentera tous les efforts effectués en vue de l'obtention des fragments THF trisubstitués modèles et insistera notamment sur la rationalisation des stéréochimies observées lors des deux réactions clefs que sont l'addition du radical acyle et la cyclisation réductrice des céto-alcools-1,4.

III. Les radicaux acyles

1. Introduction à la chimie radicalaire

C'est en 1900 que Gomberg mis en évidence le premier radical : le radical triphénylméthyle ($Ph_3C^{\bullet}$).[47] Jusque dans les années 1970-1980, la chimie radicalaire était réputée comme étant imprévisible et incontrôlable et n'était utilisé que pour des réactions de polymérisation d'alcènes. Cependant, dès les années 1930-1940, les étapes élémentaires de la chimie radicalaire furent définies et ces étapes permettent de décrire la majorité des processus radicalaires utilisés actuellement (Schéma 40).

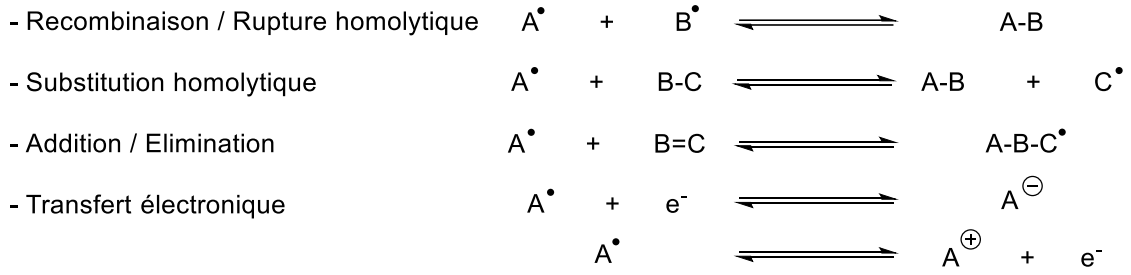


Schéma 40 : Etapes élémentaires de la chimie radicalaire

C'est à partir des années 1960 qu'ont débuté les études plus théoriques concernant les radicaux. La détermination de la polarité des espèces radicalaires, jusqu'ici considérées comme neutres, a ainsi conduit à une meilleure compréhension des réactions impliquant des radicaux libres. L'utilisation de méthodes physiques telles que la RPE (Résonnance Paramagnétique Electronique) ou la photolyse éclair a permis de détecter la présence de radicaux, d'identifier leurs structures mais aussi de déterminer les constantes de vitesses absolues des réactions radicalaires en solution.

Ce n'est qu'à la suite de ces études théoriques que les premières applications synthétiques sont parues. Les travaux pionniers de Giese ou Barton ont notamment contribué à ce que l'énorme potentiel de la chimie radicalaire soit enfin reconnu et utilisé en synthèse.[48,49] Si bien que de nos jours, la chimie radicalaire est un outil très couramment utilisé pour la synthèse de molécules naturelles.

1.1. Généralités sur les radicaux

Les radicaux, ou radicaux libres, sont des espèces chimiques possédant un nombre impair d'électrons et donc un électron non apparié. La géométrie d'un radical centré sur le carbone est directement liée à la nature des substituants du carbone. Dans le cas du radical méthyle $CH_3^{\bullet}$, la barrière d'inversion

---

47 Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900,** *22*, 757.

48 (a) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 753; (b) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 553.

49 (a) Barton, D. H. R.; McCombie S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585; (b) Barton D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, *17*, 939-941.

est très faible et le radical apparaîtra donc comme étant plan (Schéma 41). L'électron célibataire est situé dans une orbitale p, ce radical est donc de type π. Dès lors que cet électron non apparié se trouve dans une orbitale hybridé sp, sp^2 ou sp^3, le radical est dit de type σ. C'est le cas pour les radicaux vinyliques, aromatiques mais également des radicaux carbonés de type $CX_3^{\bullet}$.[50] La présence d'hétéroatomes électronégatifs (O ou F) favorise la pyramidalisation du radical car cette forme permet de minimiser les répulsions électroniques entre l'électron célibataire et les doublets non-liants des hétéroatomes. Du fait de la géométrie pyramidale, l'électron se trouve donc dans une orbitale sp^3.

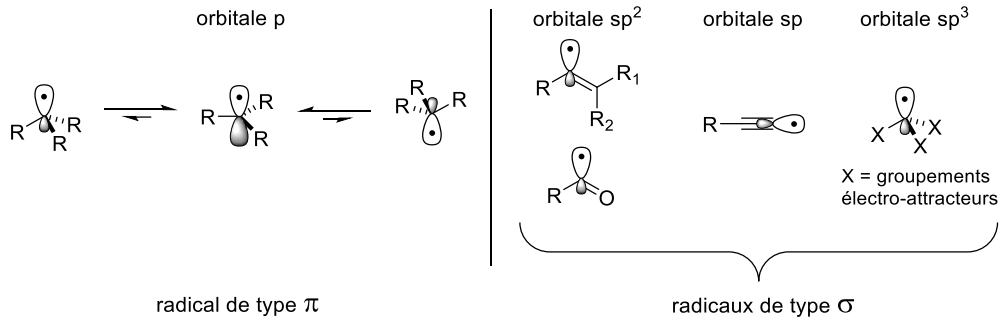


Schéma 41 : Géométrie des radicaux

Si la substitution augmente (suivant l'ordre éthyle < *iso*-propyle < *tert*-butyle), le radical est stabilisé par hyperconjugaison entre l'orbitale p du radical et l'orbitale σ de la liaison C-H adjacente (Schéma 42(a)). L'existence de formes mésomères permet également de stabiliser un radical, cette stabilisation étant mise en évidence lors de la comparaison des énergies de dissociation (*Bond Dissociation Energy*, BDE) des liaisons CH sur un alcane (98 $kJ.mol^{-1}$ pour l'éthane) et celle d'un hydrogène en position allylique (88 $kJ.mol^{-1}$) ou benzylique (85 $kJ.mol^{-1}$) (Schéma 42(b)).

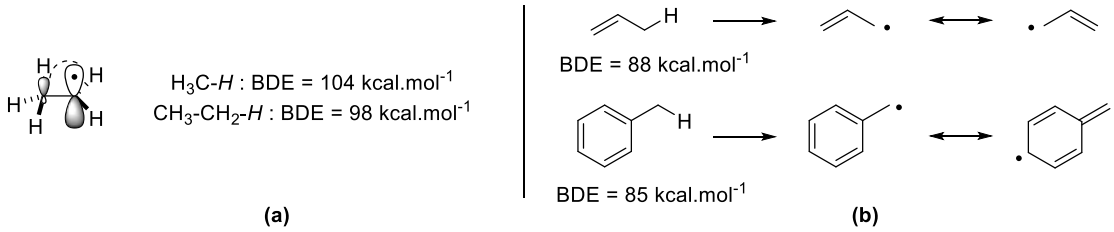


Schéma 42 : Stabilisation des radicaux (a) par hyperconjugaison et (b) par mésomérie

La stabilité des radicaux est inversement proportionnelle à l'énergie de dissociation de la liaison R-H.[51] Ainsi, plus une liaison possèdera une BDE faible, plus le radical sera facile à former (Schéma

50 Carey, F. A.; Sunberg, R. J. in *Advanced Organic Chemistry Part A*, Springer, New York, **2007**, pp. 980-988.

51 (a) Hioe, J.; Zipse, H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3609-3617; (b) Coote, M. L.; Lin, C. Y.; Zipse, H. in *Carbon Centered Free Radical and Radicals Cations*, Forbes, M. D. E. (ed.), John Wiley and Sons, Inc., **2010**, pp. 83-85.

43). La plus grande stabilité du radical *tert*-butyle est due à un plus grand nombre de possibilités d'hyperconjugaison puisqu'il y a plus de liaisons C-H en α du radical.

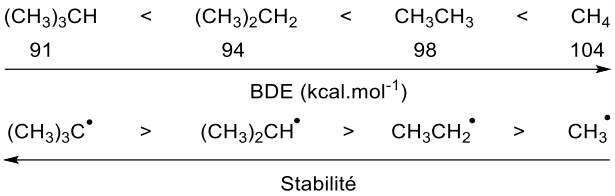


Schéma 43 : Evolution de la stabilité des radicaux en fonction de l'énergie de dissociation de la liaison C-H

La réactivité des radicaux est régie par différents paramètres que l'on peut classer en deux catégories :

- la structure et la polarité des radicaux (cette notion sera abordée ultérieurement)
- les facteurs thermodynamiques permettant d'établir un bilan énergétique de la réaction

L'addition d'un radical carboné sur une oléfine est favorable d'un point de vue thermodynamique, le gain d'énergie étant d'environ 30 kcal.mol^{-1} (Schéma 44). Ce bilan énergétique, largement favorable, indique, que très souvent, les réactions radicalaires sont des processus fortement exothermiques.

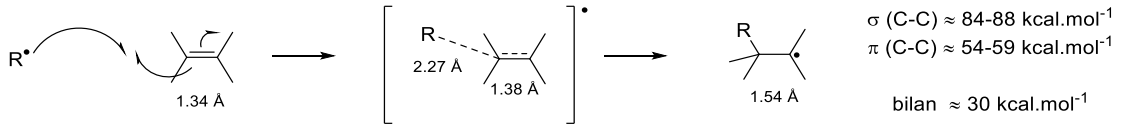


Schéma 44 : Bilan énergétique et longueurs de liaisons à l'état de transition de la réaction d'addition d'un radical carboné

D'après le postulat de Hammond,[52] la structure de l'état de transition se situe donc proche de celle de l'état initial. Les calculs effectués par Houk sur ce type de système montrent bien cet état de transition précoce, les longueurs de liaisons à l'état de transition étant très proches de celles de l'état initial.[53]

Au contraire, dans le cas des réactions endothermiques, la structure de l'état de transition ressemble plus à celles des produits. La réactivité dépendra donc de la stabilité de l'espèce formée.

1.2. Polarité des radicaux

Un radical possède un caractère ambiphile, c'est-à-dire qu'il peut réagir aussi bien avec des espèces riches qu'avec des espèces pauvres en électrons. Cependant, certains cas sont favorisés suivant la nature du radical. La présence de substituants donneurs ou attracteurs à proximité du radical influence directement sa nature, à savoir nucléophile ou électrophile, et donc sa réactivité. Une réaction

---

52 Hammond, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334.
53 Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Spellmeyer, D. C.; Rondan, N. G.; Nagase, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2874.

radicalaire entre un radical carboné et une oléfine sera dictée par les interactions entre l'orbitale SOMO du radical et les orbitales HOMO et LUMO de l'oléfine (Schéma 45). Ainsi :

- un radical ayant des substituants donneurs (chaînes alkyles, hétéroatomes…) aura un caractère nucléophile et verra son orbitale SOMO augmenter en énergie. Il réagira ainsi facilement avec l'orbitale LUMO d'une oléfine pauvre en électrons.
- au contraire, un radical électrophile (présentant des groupements attracteurs en α) aura une orbitale SOMO basse en énergie et réagira plus aisément avec l'orbitale HOMO d'une oléfine riche.[54]

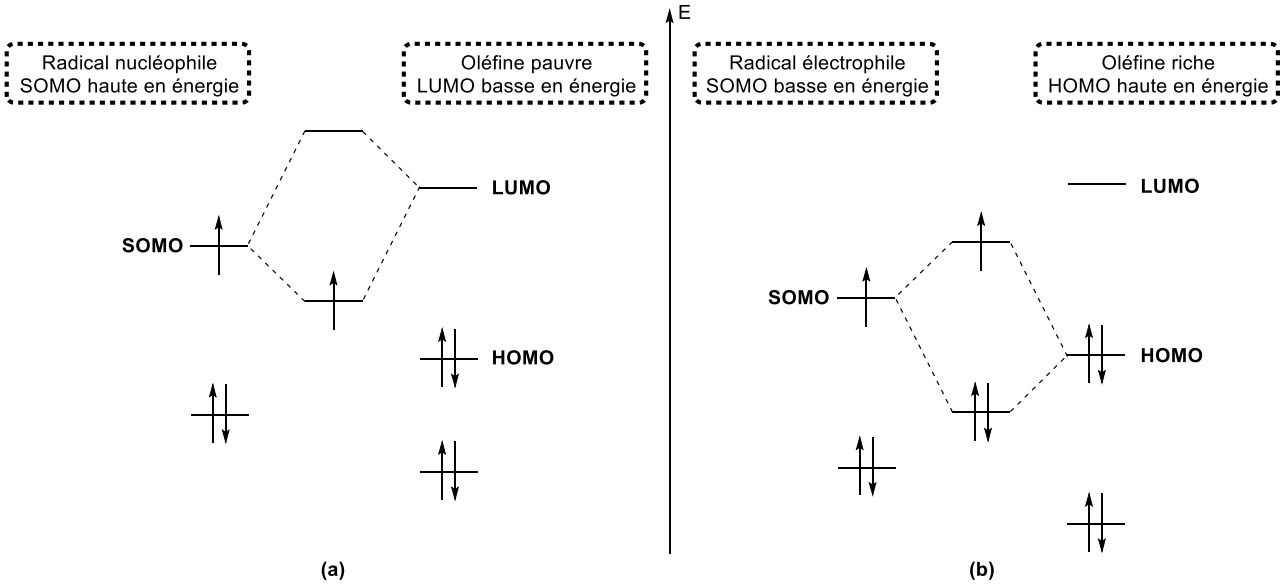


Schéma 45 : Diagramme orbitalaire d'une réaction entre (a) un radical nucléophile et une oléfine pauvre en électrons et (b) un radical électrophile et une oléfine riche

Il est donc utile de classer les radicaux suivant leur caractère nucléophile ou électrophile mais aussi les accepteurs tels que les oléfines afin de penser au mieux les stratégies de synthèse (Schéma 46). Un radical possédant des hétéroatomes (effet mésomère donneur) ou des groupements alkyles (effet inductif donneur) sera donc plutôt enrichi en électrons et donc nucléophile. Au contraire, un radical en α de groupements électroattracteurs sera appauvri en électrons et donc électrophile.[55]

[54] Curran, D.P. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Semmelhack, M. F., Trost, B. M., Fleming, I., (eds.), Pergamon Press, Oxford, **1991**, *4*, 715-830.
[55] Godineau, E.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044.

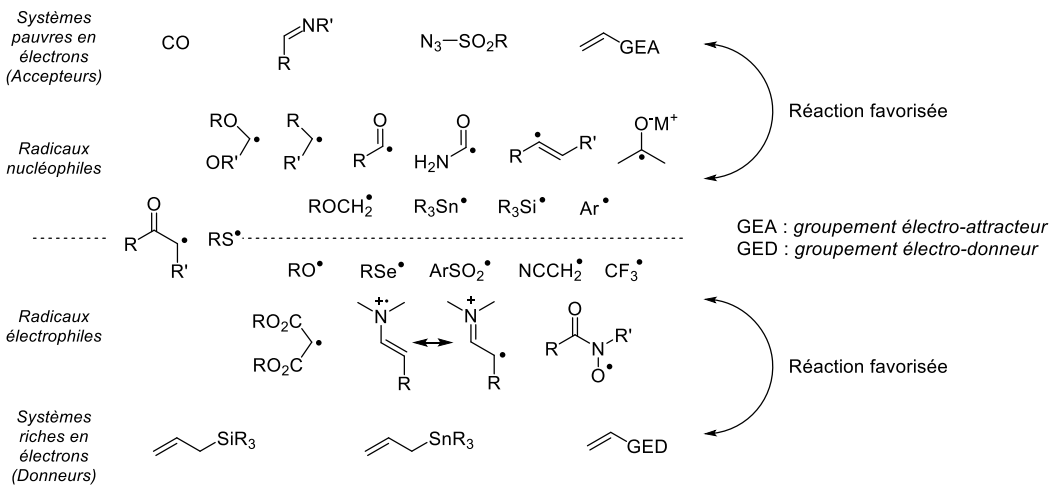
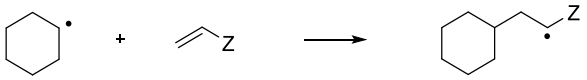


Schéma 46 : Polarité de certains radicaux et systèmes accepteurs de radicaux

L'exemple suivant illustre bien cette problématique du caractère ambiphile et de la polarité des radicaux. La radical cyclohexyle nucléophile peut s'additionner sur une oléfine riche comme l'hex-1-ène, mais à une vitesse beaucoup plus faible que sur des oléfines appauvries comme l'acrylonitrile ou l'acroléine (Tableau 3).



Z	***n*Bu**	**Ph**	**CO_2Me**	**CN**	**CHO**
k_{rel}	1	84	3000	6000	8500

Tableau 3 : Comparaison des vitesses relatives d'addition d'un radical carboné sur différentes oléfines

Au cours de ce manuscrit, nous nous intéresserons à des réactions à deux composants d'addition d'un radical sur une oléfine. Ce type de réaction peut être schématisé de la manière suivante (Schéma 47). La décomposition thermique ou photochimique d'un amorceur produit deux radicaux A$^{\bullet}$. La réaction entre ce radical et un donneur d'hydrogène M-H conduit à la formation de M$^{\bullet}$. Ce radical peut ensuite abstraire l'atome X, du substrat RX, pour former un radical carboné R$^{\bullet}$ **I** qui après addition sur l'oléfine donne un second radical carboné **II**. Ce dernier est réduit par le donneur d'hydrogène M-H permettant ainsi la formation du produit désiré **III** et la continuité de la chaîne radicalaire grâce au radical M$^{\bullet}$ généré.

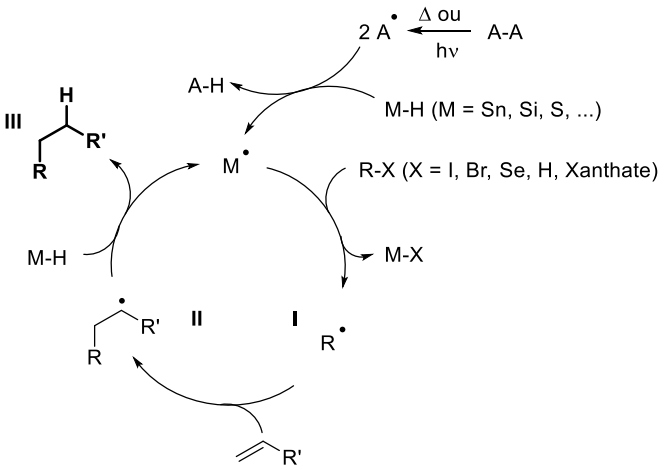


Schéma 47 : Représentation schématique d'une réaction d'addition d'un radical carboné sur une oléfine

1.3. Cas des radicaux acyles

Les radicaux acyles sont des radicaux de type σ, l'électron célibataire étant localisé dans une orbitale de type sp^2 (Schéma 41). La présence d'un atome d'oxygène ayant des paires d'électrons non liants enrichi ce radical, lui conférant ainsi un caractère nucléophile. La délocalisation de l'électron célibataire sur le carbonyle conduit à une forme limite linéaire qui a été évoquée à plusieurs reprises dans la littérature (Schéma 48).[56]

Schéma 48 : Forme limite possible pour le radical acétyle

L'énergie de dissociation de la liaison C-H des aldéhydes (BDE) est comprise entre 86 et 88 kcal.mol^{-1} (Schéma 49),[57] ce qui place l'énergie de cette liaison au niveau de celles des liaisons allyliques (88 kcal.mol^{-1}) et benzyliques (85 kcal.mol^{-1}) (Schéma 42). L'abstraction de l'hydrogène d'un aldéhyde pourra donc s'effectuer assez aisément pour former le radical correspondant.

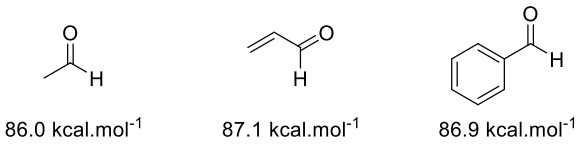


Schéma 49 : BDE de la liaison C-H de différents aldéhydes

En comparaison avec l'acétaldéhyde, le radical acétyle possède un angle de liaison C-C-O plus important, peut-être dû à l'existence d'une forme limite linéaire évoquée précédemment (Schéma

[56] a) Turro, N. J.; Paczkowski, M. A.; Wan, P. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1399; b) Shirk, J.; Pimentel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3349.

[57] (a) Watkins, K. W.; Word, W. W. *Int. J. Chem. Kinet*. **1974**, *6*, 855; (b) Alfassi, Z. B.; Golden, D. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1973**, *95*, 319; (c) Solly, R. K.; Benson, S. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1971**, *93*, 1592.

48). Au contraire dans le cas de l'anion acétyle, cet angle est plus faible à cause de la répulsion électronique entre le doublet de l'anion et les doublets non liant de l'oxygène (Schéma 50).[58]

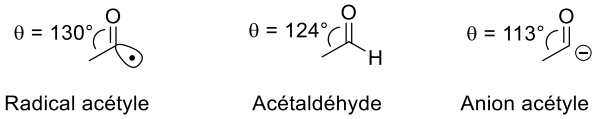
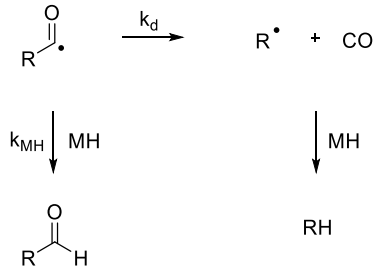


Schéma 50 : Angle de la liaison C-C-O pour l'acétaldéhyde, le radical ainsi que l'anion acétyle

Une des réactions les plus courantes permettant de former des radicaux acyles est la réaction de carbonylation d'un radical carboné (ce point sera abordé dans la sous-partie suivante). Cette réaction étant réversible, la décarbonylation représente par conséquent un problème souvent rencontré lors de l'utilisation de radicaux acyles. Comme le montrent les valeurs suivantes (Tableau 4), la décarbonylation est favorisée lorsque le radical résultant est stabilisé. La constante de vitesse de décarbonylation est en effet beaucoup plus grande lorsque le radical formé est tertiaire (entrée 3) ou stabilisé par conjugaison (entrée 4).[59]

Comme nous l'avons vu lors de l'exposé de notre stratégie de synthèse, l'idée est d'utiliser des processus réducteurs en utilisant notamment des donneurs d'hydrogènes tels que Bu_3SnH ou $(Me_3Si)_3SiH$. Ces donneurs d'hydrogènes peuvent également réduire le radical acyle intermédiaire avant son addition sur une oléfine. La nature du groupement R n'a ici aucune importance, seule la nature du donneur d'hydrogène influe sur la vitesse de cette réaction.



Bu_3SnH : $k_{MH} = 4.1 \times 10^5\ M^{-1}.s^{-1}$
$(Me_3Si)_3SiH$: $k_{MH} = 1.6 \times 10^4\ M^{-1}.s^{-1}$

Entrée	R	Solvant/phase	k_d (à 296 K, en s^{-1})
1	CH_3	Gaz	4.0
2	CH_3CH_2	Gaz	2.1×10^2
3	$(CH_3)_3C$	Hexane	8.3×10^5
4	$PhCH_2$	Isooctane	8.1×10^6

Tableau 4 : Constantes de vitesse de décarbonylation et de réduction des radicaux acyles

58 Wiberg, K. B.; Crocker, L. S.; Morgan, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3447.
59 Chatgilialoglu, C.; Ferreri, C.; Lucarini, M.; Pedrielli, P.; Pedulli, G. F. *Organometallics* **1995**, *14*, 2672.

La réactivité des radicaux acyles peut être résumée par le schéma suivant (Schéma 51).[60] Dès lors que le radical potentiellement formé sera stabilisé parce qu'il est tertiaire, stabilisé par un hétéroatome ou par conjugaison, la décarbonylation sera plus rapide que l'addition sur une oléfine. Lorsque le radical résultant d'une décarbonylation est primaire ou localisé sur un aromatique alors l'addition sur une oléfine est l'étape la plus rapide. Dans le cas où le radical carboné résultant est secondaire, il y a alors compétition entre ces réactions et différents exemples de la littérature montrent qu'il peut y avoir soit addition soit décarbonylation.

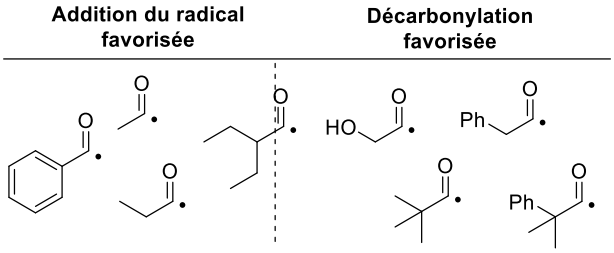


Schéma 51 : Réactivité des radicaux acyles en fonction de leur structure

Les différentes méthodes de génération des radicaux acyles, ainsi que leurs utilisations en synthèse vont être évoquées au cours de la suite de ce chapitre.

2. Génération des radicaux acyles

Trois modes de formation des radicaux acyles seront évoqués ici : l'abstraction d'atome par un radical, la carbonylation de radicaux carbonés et la rupture homolytique de liaisons carbone-carbone.[61]

2.1. A partir de RC(O)X

2.1.1 Abstraction de l'hydrogène d'un aldéhyde

Le premier exemple de génération de radical acyle a été décrit en 1949 par Kharasch (Schéma 52).[62] Le radical méthyle formé par décomposition du peroxyde d'acétyle peut abstraire l'hydrogène de l'aldéhyde **89** afin de générer le radical acyle correspondant. Ce radical s'additionne ensuite sur l'alcène **90** et le radical généré vient ensuite abstraire un hydrogène sur un nouvel équivalent d'aldéhyde pour reformer le radical acyle et la cétone **91**. L'aldéhyde doit, dans ce procédé, être utilisé en excès car l'abstraction d'hydrogène par un radical alkyle nucléophile est une étape relativement lente. L'inefficacité de cette étape suggère un état de transition polarisé comme représenté dans le schéma suivant.

---

60 Jensen, C. M.; Lindsay, K. B.; Taaning, R. H.; Karaffa, J.; Hansen, A. M.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6544.
61 Chatgilialoglu, C.; Crich, D.; Komatsu, M.; Ryu, I. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991.
62 Kharasch, M. S.; Urry, W. H.; Kuderna, B. M. *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 248.

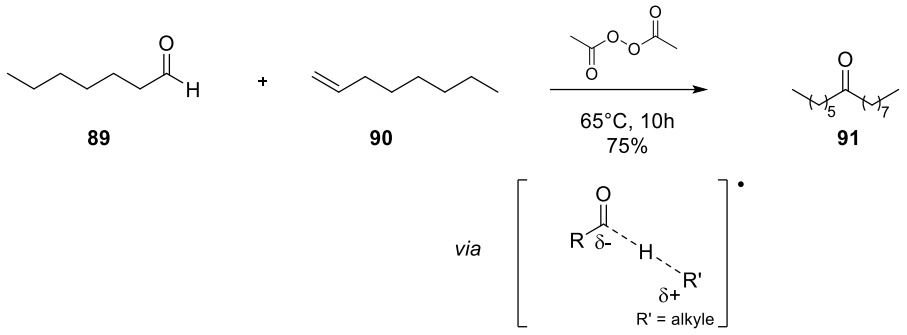


Schéma 52 : Génération de radicaux acyles à partir d'aldéhydes par Kharasch

Harris et Waters ont montré quelques années plus tard que cette réaction d'abstraction d'hydrogène d'un aldéhyde est beaucoup plus efficace lorsqu'elle est catalysée par des thiols (Schéma 53).[63]

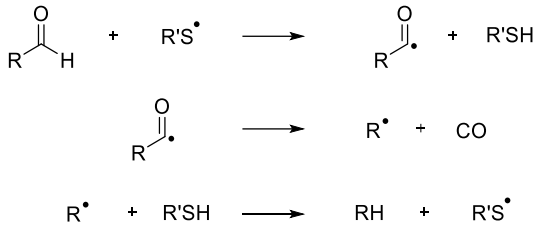


Schéma 53 : Abstraction de l'hydrogène d'un aldéhyde par un radical thiyl électrophile

En 2014, Maruoka a développé une réaction d'addition de radicaux acyles sur des esters α,β-insaturés catalysée par un iodane-λ^3 (Schéma 54).[64] La décomposition sous la lumière visible de cet iodane-λ^3 **94** conduit à la formation d'un radical iodanyle **I** et d'un radical carboxyle **II** qui peuvent ensuite générer le radical acyle par abstraction d'hydrogène. Le radical carboné **IV** formé après addition du radical acyle sur l'oléfine **93** est ensuite réduit par l'iodane **III**.

63 Harris, E. F. P.; Waters, W. A. *Nature* **1952**, *170*, 212.
64 Moteki, S. A.; Usui, A.; Selvakumar, S.; Zhang, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11060.

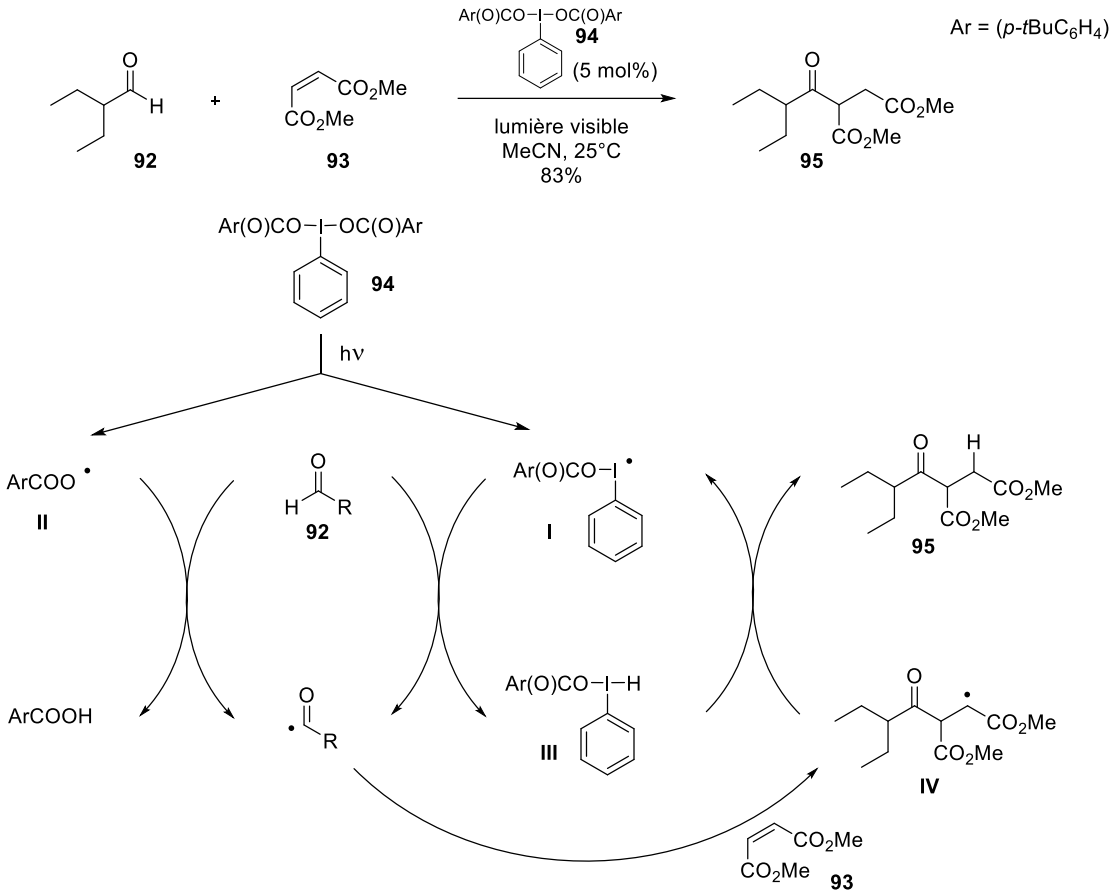


Schéma 54 : Génération de radicaux acyles catalysée par un iodane-λ³

En 2010, Caddick a décrit une réaction similaire d'addition sur l'ester α,β-insaturé **93** (Schéma 55).[65] Dans ce cas le radical acyle est généré en présence d'air à 60°C dans le dioxane par simple autooxydation de l'aldéhyde **96**.[66] Ce procédé, permettant la formation d'acide à partir d'un aldéhyde, a comme intermédiaire le radical acyle correspondant. Dans ce cas le radical acyle n'est pas oxydé jusqu'à l'acide, mais est piégé par l'oléfine **93**.

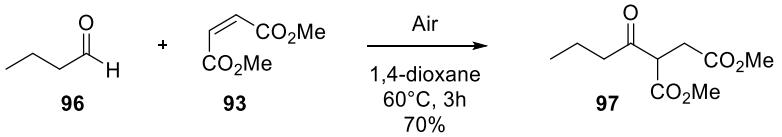


Schéma 55 : Addition de radicaux acyles générés par autooxydation d'aldéhydes

[65] Chudasama, V.; Fitzmaurice, R. J.; Caddick, S. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 592.
[66] McNesby, J. R.; Heller, C. A. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 325.

2.1.2 Abstraction de chalcogène

2.1.2.1 A partir de thioester

Comme l'ont décrit les groupes de Boger[67] et Crich,[68] la génération d'un radical acyle n'est pas possible par réaction entre un radical stannylé ($Bu_3Sn^{\bullet}$) et un thioester (RC(O)SPh).

Cependant, la génération de radicaux acyles est tout de même possible à partir de thioesters. Beckwith et Duggan ont généré un radical **98** en position [4] ou [5] par rapport au soufre et dans ce cas la réaction intramoléculaire est possible permettant d'éliminer le thioéther cyclique **100** et de générer le radical benzoyle **99** (Schéma 56).[69] Les constantes de vitesse pour les deux thioéthers à 5 et 6 chaînons sont rapportées et seul le composé générant le tétrahydrothiophène semble utilisable en synthèse, la formation du thiotétrahydropyrane étant trop lente.

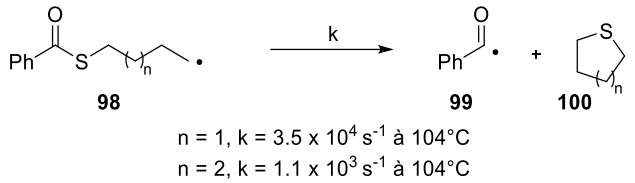
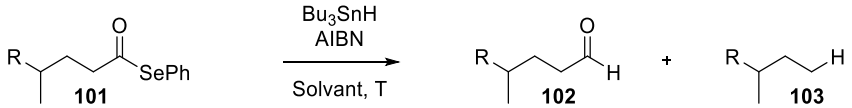


Schéma 56 : Génération de radicaux par déplacement de soufre intramoléculaire

2.1.2.2 A partir de sélénoester

L'utilisation de sélénoester a été rapportée dès 1980 par Graf.[70] Le traitement de sélénoesters **101** par le radical $Bu_3Sn^{\bullet}$ conduit à la formation d'un mélange d'aldéhyde **102** (formation du radical acyle puis réduction par l'hydrure d'étain) et d'alcane **103** (formation du radical acyle suivie d'une décarbonylation et d'une réduction) (Tableau 5). Lorsque la réaction est effectuée à 80°C, l'aldéhyde **102** est obtenu en grande majorité mais dès que la température est augmentée la décarbonylation est favorisée et l'alcane **103** est obtenu comme composé principal.



Entrée	Solvant	Température	Aldéhyde	Alcane
1	Benzène	80°C	92%	8%
2	*o*-Xylène	144°C	30%	67%
3	Mésitylène	164°C	13%	84%

Tableau 5 : Ratio aldéhyde / alcane obtenus lors du traitement d'un sélénoester par le Bu_3SnH

---

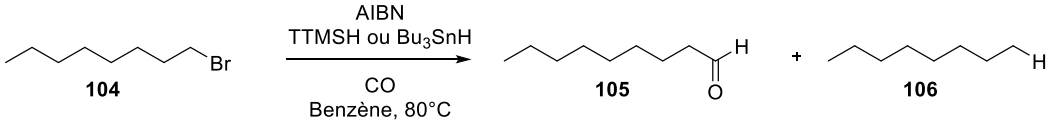
67 Boger, D.; Mathvink, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3377.
68 Crich, D.; Simon, F. M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6581.
69 Beckwith, A. L. J.; Duggan, S. A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1994**, 1509.
70 Heuberger, C.; Graf, W. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2328.

Les constantes de vitesse d'abstraction du sélénium par les radicaux $Bu_3Sn^{\bullet}$ ou $TTMS^{\bullet}$ ont été mesurées par Chatgilialoglu et estimées à 2 x 10^8 M^{-1} s^{-1} quel que soit le radical utilisé.[59] Les vitesses de réduction du radical acyle formé par le Bu_3SnH ou le TTMSH ont également été déterminées (Tableau 4).

Leur stabilité ainsi que l'abstraction aisée du sélénium par les radicaux couramment utilisés en synthèse ont fait des sélénoesters les précurseurs de choix pour la formation de radicaux acyles en synthèse totale.

2.2. Par carbonylation d'un radical carboné

En 1990, Ryu et Sonoda ont découvert la première carbonylation de radicaux carbonés en effectuant les réactions radicalaires sous une pression de monoxyde de carbone.[71] Sous une pression atmosphérique de CO, seul l'octane **106** est obtenu par réduction du radical formé après abstraction du brome (Tableau 6). Dès qu'une pression plus élevée de CO est utilisée, la formation de l'aldéhyde **105** par réduction du radical acyle intermédiaire est observée. Les auteurs ont montré que l'utilisation du TTMSH à la place du Bu_3SnH permettait d'effectuer cette réaction en utilisant des pressions moins élevées de CO.[72] En effet, le radical carboné intermédiaire est réduit moins vite par le TTMSH (k = 6 x 10^5 M^{-1} s^{-1})[73] que par le Bu_3SnH (k = 2 x 10^6 M^{-1} s^{-1})[74] et la carbonylation peut avoir lieu avant la réduction du radical en alcane.



Entrée	M-H (1.2 éq.)	P_{CO} (en atm)	Rendement 105	Rendement 106
1	Bu_3SnH	15	38%	49%
2	Bu_3SnH	50	63%	36%
3	TTMSH	15	65%	29%
4	TTMSH	30	80%	16%

Tableau 6 : Ratio aldéhyde / alcane obtenu lors de la carbonylation d'un radical carboné en présence de Bu_3SnH ou de TTMSH

2.3. Par rupture homolytique d'une liaison carbone-carbone

La réaction de Norrish de type I est une réaction où la liaison C*sp*^{2}-C*sp*^{3} d'une cétone est rompue de manière homolytique suite à une irradiation lumineuse amenant la fonction carbonyle dans un état

[71] Ryu, I.; Kusano, K.; Ogawa, A.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1990.
[72] Ryu, I.; Hasegawa, M.; Kurihara, A.; Ogawa, A.; Tsunoi, S.; Sonoda, N. *Synlett.* **1993**, 143
[73] Chatgilialoglu, C.; Griller, D.; Lesage, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3642.
[74] Chatgilialoglu, C.; Ingold, K. U.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7739.

excité (Schéma 57).[75] Un radical acyle et le radical carboné le plus stabilisé sont ainsi produits lors de cette réaction. Si cette réaction a été peu appliquée en synthèse,[76] elle a été beaucoup plus utilisée pour les études spectroscopiques car elle permet de générer des radicaux sans nécessiter l'ajout de réactifs.[77]

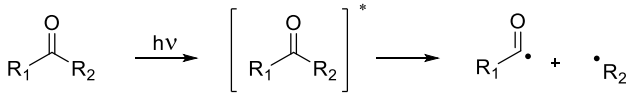


Schéma 57 : Formation de radicaux acyles via une réaction de Norrish de type I

Une autre méthode d'obtention des radicaux acyles par rupture d'une liaison C-C est la décarboxylation de céto-acides. Minisci a appliqué des conditions déjà décrites pour la décarboxylation d'acides carboxyliques et la génération de radicaux alkyles.[78,79] En utilisant des céto-acides, le radical généré est un radical acyle qui peut ensuite être utilisé en synthèse (Schéma 58). Les auteurs ont montré l'addition de ces radicaux sur des motifs hétéroaromatiques tels que la quinoléine **108**. L'addition est ici très peu régiosélective mais procède avec un rendement quantitatif.

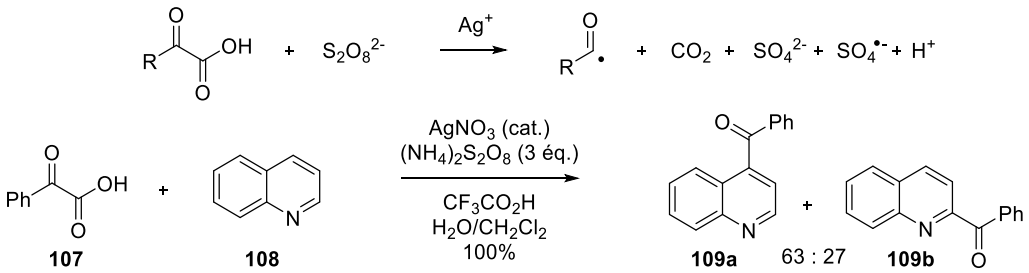


Schéma 58 : Formation de radicaux acyles par décarboxylation et réaction avec la quinoléine

Récemment, MacMillan a aussi utilisé les céto-acides comme précurseur de radicaux acyles.[80] Le radical est généré à partir de céto-acides par transfert d'électrons à l'aide d'un complexe d'iridium^{III}. Il est ensuite couplé à un aromatique par catalyse au nickel permettant ainsi la formation de cétones dissymétriques.

---

75 Norrish, R. G. W.; Bamford, C. H. *Nature*, **1936**, *138*, 1016.
76 Okada, M.; Yamada, K.; Fukuyama, T.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9365.
77 Nimlos, M. R.; Soderquist, J. A.; Ellison, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7675.
78 Fontana, F.; Minisci, F.; Nogueira Barbosa, M. C.; Vismara, E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2866.
79 Fristad, W. E.; Fry, M. A.; Klang, J. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3575.
80 Chu, L.; Lipshultz, J. M.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7929.

3. Utilisation des radicaux acyles en synthèse

3.1. Intermoléculaire

3.1.1 Sur des oléfines riches - concept de catalyse par inversion de polarité

Comme vu plus haut, le radical acyle est une espèce possédant un caractère plutôt nucléophile. Cependant, si on le compare à un anion acyle, l'addition sur une oléfine riche reste possible, l'espèce radicalaire pourra tout de même s'additionner si aucune autre réaction plus favorable n'est possible. Le premier exemple de ce type de réaction par Kharasch, en 1949,[62] décrit l'addition d'un radical acyle sur l'octène générant ainsi un radical alkyle intermédiaire. Cette réaction n'est pas favorable en terme de polarité. En effet, l'abstraction de l'hydrogène d'un aldéhyde par un radical nucléophile impose un état de transition tel que celui représenté ci-dessous (Schéma 59a). Quelques années plus tard, Harris et Waters ont démontré que l'ajout d'une quantité catalytique de thiol à cette réaction permettait de rendre cette réaction beaucoup plus favorable. Le radical thiyl ayant un caractère électrophile,[81] l'abstraction de l'hydrogène de l'aldéhyde sera beaucoup plus facilement réalisée par le radical thiyl que par un radical carboné nucléophile (Schéma 59b). Ce phénomène a été étudié de manière plus approfondie par Roberts et a été nommé « *polarity reversal catalysis* », catalyse par inversion de polarité.[82]

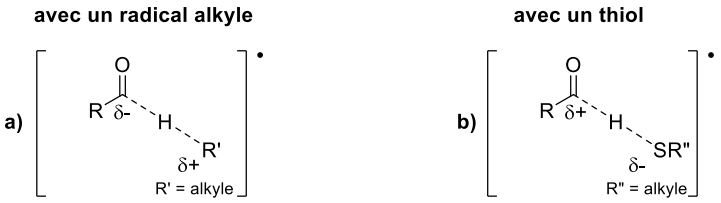


Schéma 59 : Polarité des états de transition lors de l'abstraction de l'hydrogène d'un aldéhyde par un radical alkyle ou thiyl

D'une manière plus générale, ce concept peut être expliqué par le schéma suivant (Schéma 60), l'étape d'abstraction d'un atome d'hydrogène par un radical de même polarité (électrophile ou nucléophile) que le radical généré étant relativement lente. Prenons le cas d'un radical électrophile $E_1^{\bullet}$, l'abstraction par ce radical, d'un atome d'hydrogène générant un nouveau radical électrophile $E_2^{\bullet}$ sera lente. L'ajout dans cette réaction d'une quantité catalytique d'un donneur d'hydrogène générant un radical nucléophile permet de rendre toutes les étapes rapides. En effet, l'abstraction d'hydrogène par le radical $E_1^{\bullet}$ et la génération d'un radical nucléophile $Nu^{\bullet}$ est favorisée d'un point de vue polarité. De même, l'abstraction de l'hydrogène de E_2-H par le radical nucléophile conduisant à la formation d'un nouveau radical électrophile $E_2^{\bullet}$ est également favorisée.

---

[81] Dénès, F.; Pichowicz, M.; Povie, G.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2587.
[82] Roberts, B. P. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 25.

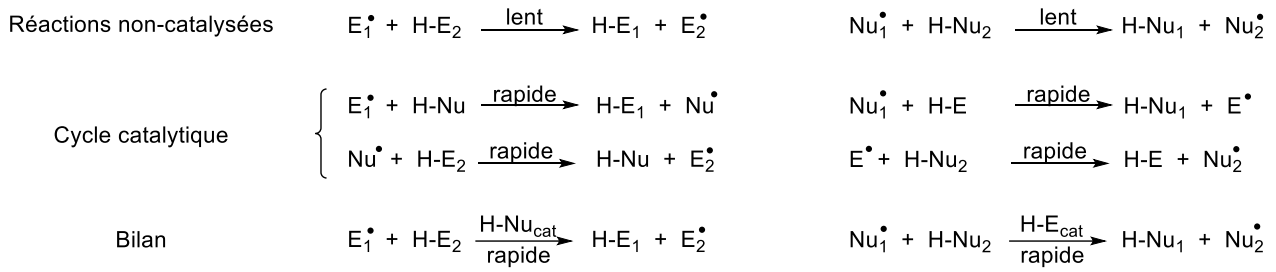


Schéma 60 : Equations réactionnelles lors d'une catalyse par inversion de polarité

Hormis les exemples décrits par Harris et Waters lors de la première publication sur le sujet,[63] Roberts a utilisé cette méthode pour réaliser l'hydroacylation de différentes oléfines riches **110** telles que des éthers d'énol ou des alcools allyliques (Schéma 61). L'utilisation de quantités catalytiques de thiols et d'amorceurs permet dans ce cas d'obtenir des conversions totales et des rendements satisfaisants.[83]

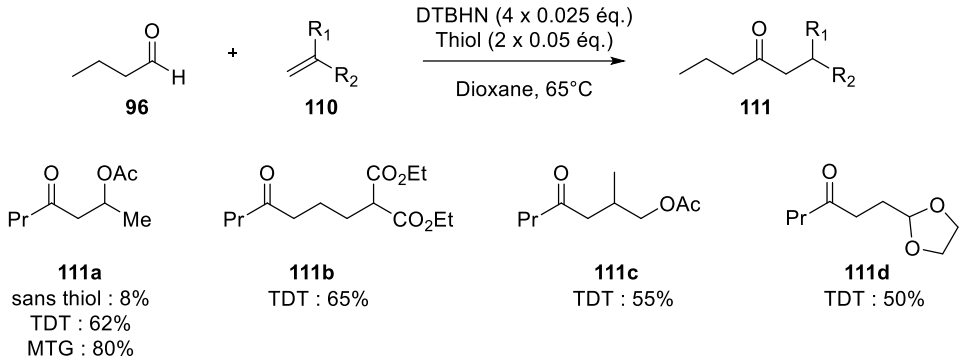


Schéma 61 : Application de la catalyse par inversion de polarité à l'hydroacylation de différentes oléfines riches selon Roberts

3.1.2 Sur des oléfines pauvres

Le radical acyle étant nucléophile, de nombreux travaux ont été effectués concernant son addition sur des oléfines appauvries en électrons. En version intermoléculaire, l'étude la plus approfondie a été effectuée par Boger (Schéma 62).[84] L'addition de radicaux benzoyles sur des oléfines appauvries fonctionne très bien (**114a** et **114b**). Dès lors qu'il peut y avoir formation d'un radical stabilisé après décarbonylation, il y a compétition entre la réaction d'addition et la décarbonylation comme l'atteste le faible rendement obtenu pour **114c**. Dans le cas de **114d**, il est important de noter que l'addition du radical acyle sur l'acrylonitrile se fait à une vitesse plus importante que la cyclisation 6-*exo-trig*, cela même à des dilutions plus élevées (0.01 M) censées favoriser les réactions intramoléculaires. Cette cyclisation est peu favorable d'un point de vue polaire car l'oléfine est riche en électron.

---

83 Dang, H.-S.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1998**, 67.

84 (a) Boger, D.; Mathvink, R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1777; (b) Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1429.

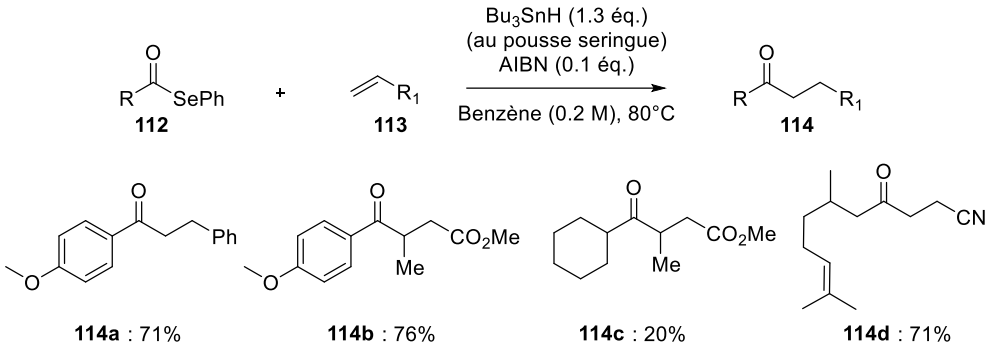


Schéma 62 : Résultats et limitations lors de l'addition de radicaux acyles sur des oléfines activées par Boger

Roberts a également appliqué sa méthodologie à des oléfines appauvries.[83] Dans ce cas, le radical généré à l'issue de l'addition du radical acyle est plutôt électrophile car en α d'un groupement attracteur (Schéma 63). L'abstraction de l'hydrogène de l'aldéhyde devrait donc être favorisée. Les auteurs ont démontré ici que l'addition d'un thiol à cette réaction permet tout de même d'améliorer le rendement de façon significative (**117a**). En présence de thiols, l'addition du radical issu du butanal a permis la formation de divers adduits avec de bons rendements. Cependant, le produit **114b** résultant de l'addition d'un radical benzoyle est obtenu avec un rendement faible, que ce soit en présence ou non de thiols. Ce résultat permet de comparer directement cette méthode à celle de Boger qui a obtenu le même composé à partir du sélénoester avec un rendement de 76% (Schéma 62). La réduction du radical électrophile formé intermédiairement dans cette réaction est donc beaucoup plus efficace avec Bu_3SnH qu'avec un thiol.

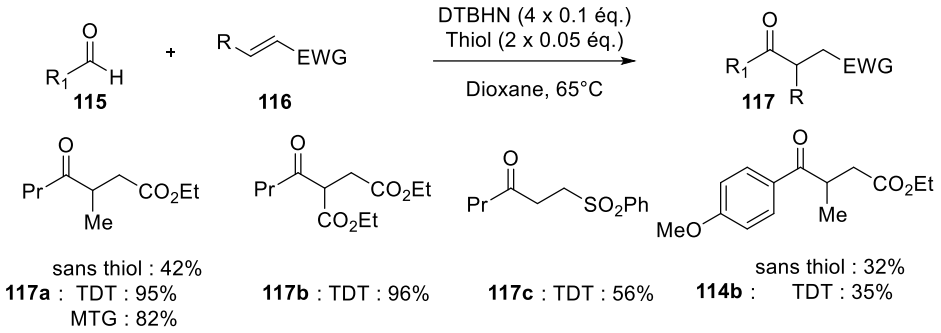


Schéma 63 : Effet de l'ajout de thiol lors de l'hydroacylation d'oléfines activées par des groupements électroattracteurs

3.2. Intramoléculaire

Les applications d'addition de radicaux acyles sont beaucoup plus nombreuses en version intramoléculaire, notamment en synthèse totale. Nous n'évoquerons ici que les exemples, où les radicaux acyles sont générés à partir de thiols ou de sélénoesters.

3.2.1 A partir d'aldéhydes

Relativement peu d'exemples utilisant le concept de catalyse par inversion de polarité ont été rapportés. Nous pouvons cependant citer les travaux de Tomioka, qui a utilisé une réaction d'addition d'un radical acyle comme une des étapes clefs lors de la synthèse totale de l'acide allokaïnique (Schéma 64).[85] La synthèse du motif bicyclique **119b** est effectuée par addition intramoléculaire du radical acyle sur un accepteur de Michael. Dans ce cas, des excès d'amorceur et de thiol sont cependant nécessaires pour obtenir le composé **119b** avec 38% de rendement (seulement 3% de rendement avec 0.3 équivalents). Les auteurs attribuent ce rendement modeste à la formation du produit de décarbonylation (isolé à hauteur de 7%). La décarbonylation n'est cependant pas avancée par les auteurs comme une hypothèse expliquant l'échec observé lors de la formation de la cétone **118b**. Une rotation autour de la liaison CH_2-N est invoquée, éloignant ainsi le radical acyle de l'accepteur de Michael.

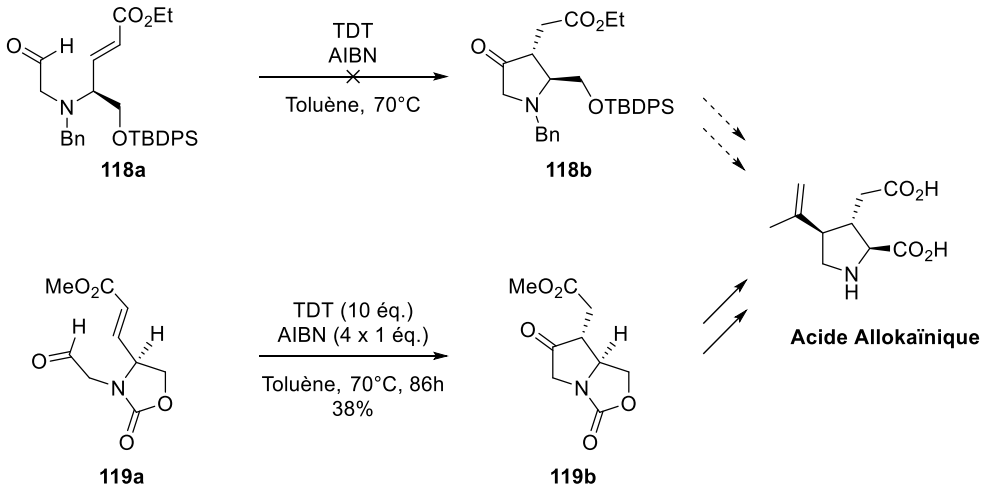


Schéma 64 : Différentes voies testées par Tomioka lors de la synthèse de l'acide Allokainic

Un deuxième exemple d'utilisation des thiols comme précurseurs de radicaux acyles en synthèse totale a été décrit par Stoltz.[86] L'addition du radical sur une oléfine riche permet ici un accès rapide et efficace au squelette tricyclique **121** de la cyanthiwigin F (Schéma 65). La réaction nécessite, dans ce cas également, des quantités importantes de thiol et d'amorceur.

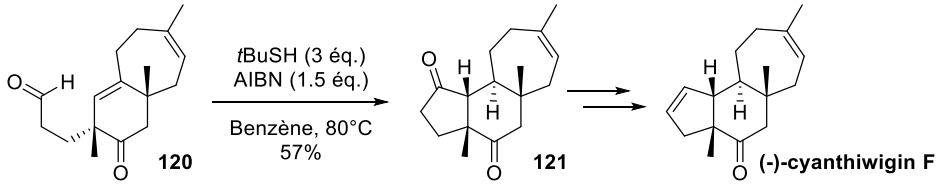


Schéma 65 : Cyclisation intramoléculaire d'un radical acyle en vue de la synthèse de la cyanthiwigin F

---

85 (a) Yoshikai, K.; Hayama, T.; Nishimura, K.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 681; (b) Yamada, K.; Sato, T.; Hosoi, M.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1511.

86 Enquist Jr., J.; Stoltz, B. M. *Nature* **2008**, *453*, 1228.

3.2.3 A partir de sélénoesters

L'utilisation des sélénoesters a été popularisée par Boger à la fin des années 1980, jusqu'à devenir aujourd'hui la méthode la plus utilisée pour la génération de radicaux acyles en synthèse totale. En 1988, Boger a synthétisé une série de cyclohexanones et cyclopentanones *via* l'addition intramoléculaire de radicaux acyles sur des oléfines riches (**122** et **123**) ou des esters α,β-insaturés (**124** et **125**) avec d'excellents rendements (Schéma 66).[87] Aucune diastéréosélectivité n'est obtenue pour le produit **126**, le centre asymétrique étant trop éloigné, il n'a ici aucune influence. La synthèse du bicycle **127** se fait elle, par contre, avec une diastéréosélectivité totale. Un mélange de **129** et **130** est obtenu lors de la réaction du sélénoester **125**, une décarbonylation est favorisée dans ce cas, générant ainsi un radical benzylique stabilisé par mésomérie.

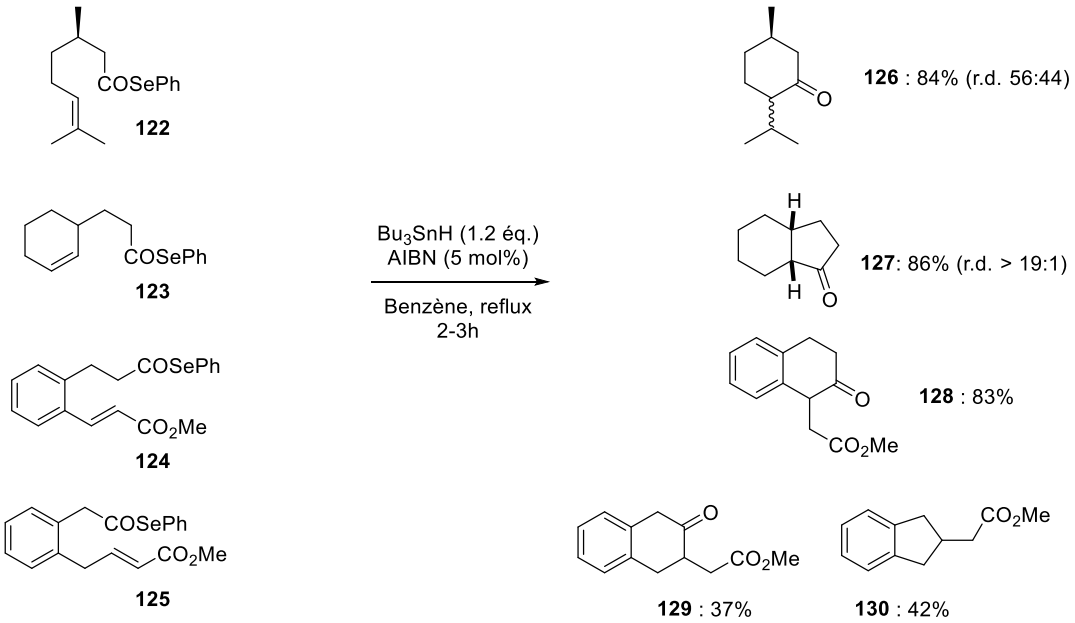


Schéma 66 : Réactions d'addition intramoléculaire de radicaux acyles générés à partir de sélénoesters.

Boger a également utilisé les sélénoesters dans des composés comportant plusieurs insaturations afin d'effectuer des réactions en cascade (Schéma 67).[88] Les deux exemples présentés ici procèdent *via* une première cyclisation 6-*endo-trig*, plus favorable ici que la 5-*exo-trig* à cause de la substitution de l'alcène. Une deuxième cyclisation de type 6-*exo-dig* permet ici de former les motifs bicycliques **133** et **134a** avec de très bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités. A noter que la même réaction a été effectuée sur un substrat comportant un carbone de plus pour former le bicycle-[6,6] **134b**, mais cette fois sans aucune diastéréosélectivité.

87 Boger, D.; Mathvink, R. *J. Org. Chem.* **1988**, 11, 3377.
88 Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4003.

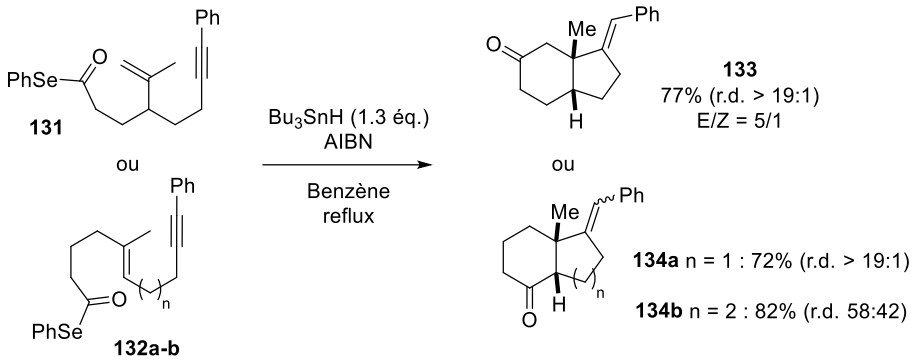


Schéma 67 : Cyclisations en cascade initiées par l'addition d'un radical acyle

En 1996, Evans a proposé la synthèse d'éthers polycycliques *via* une cyclisation de radical acyle sur une oléfine activée (Schéma 68).[89] La réaction est ici effectuée à température ambiante et amorcée par le triéthylborane. Le motif THP **136a** est obtenu avec une diastéréosélectivité moyenne (5.7:1) mais l'hydrogène en α de la cétone étant acide, un traitement par la DBU permet d'obtenir un seul diastéréoisomère. Après quelques étapes nécessaires à la fonctionnalisation des motifs **137a** et **137b** obtenus, l'étape de cyclisation est réitérée pour former les éthers bicycliques-[6,6] et -[7,6] **138a** et **138b** avec d'excellents rendements. La synthèse de tétrahydrofuran-3-one a également été développée par Evans et utilisée lors de la synthèse totale du Kumausallene (Schéma 29).

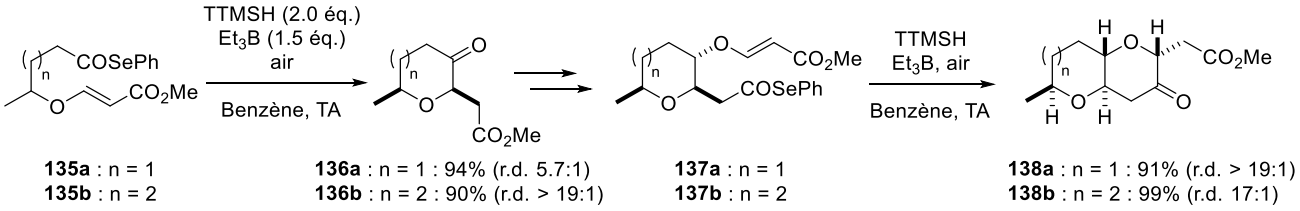


Schéma 68 : Synthèse itérative d'éthers polycycliques via une cyclisation de radicaux acyles

Lors de recherches en vue de la synthèse de la Lyconadine A, Castle a décrit la synthèse du motif tricyclique **140** suivant *via* une cyclisation en cascade (Schéma 69).[90] La cyclisation 7-*exo-trig* du radical acyle est suivie ici d'une seconde cyclisation *via* un processus 6-*exo-trig* permettant l'accès au composé **140** avec un excellent rendement et sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Dans cette réaction, 4 équivalents de TTMSH et surtout un large excès de triéthylborane sont cependant nécessaires. Les auteurs rapportent également l'importance de l'utilisation du TTMSH à la place de Bu_3SnH. Dans le cas où l'hydrure d'étain est utilisé, un des intermédiaires est en partie réduit conduisant à la formation d'un mélange de composés.

---

89 Evans, P. A.; Roseman, J. D.; Garber, L. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4880.
90 Grant, S. W.; Zhu, K.; Zhang, Y.; Castle, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1867.

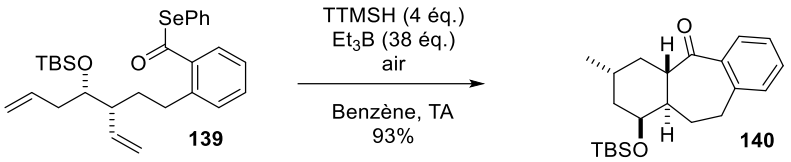


Schéma 69 : Cyclisations 7-exo-trig et 6-exo-trig en cascade initiées par l'addition d'un radical acyle

Plus récemment, Zakarian a utilisé une étape de cyclisation *via* l'addition, non pas d'un radical acyle, mais d'un radical formyle dans la synthèse du très étudié Maoecrystal V.[91] Ce radical est formé à partir du sélénoformate **141** en présence de TTMSH (Schéma 70).[92] La cyclisation est effectuée ici sur une oléfine non activée et permet d'obtenir le produit tétracyclique **142** avec un rendement satisfaisant en présence du produit décarboxylé (12%). La réaction de cyclisation est possible avec le TTMSH car il est moins bon donneur d'hydrogène que Bu_3SnH. En effet, les essais effectués avec Bu_3SnH conduisent uniquement à la formation du formate correspondant à la réduction du radical.

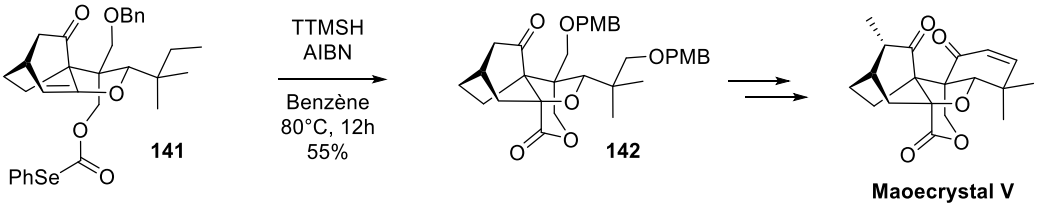


Schéma 70 : Cyclisation d'un radical formyle lors de la synthèse totale du Maoecrystal V selon Zakarian

Les réactions d'addition de radical acyle intramoléculaire ont été utilisées à de nombreuses reprises en synthèse totale permettant d'obtenir dans la majorité des cas de très bonnes diastéréosélectivités.

Cependant, à notre connaissance, aucune réaction intermoléculaire d'addition diastéréosélective de radicaux acyles sur des oléfines n'a été décrite. Les nombreux exemples décrits principalement par Roberts ou Boger, à partir de précurseurs aldéhydes ou sélénoesters, montrent seulement l'addition de radicaux acyles sur des oléfines simples.

Le chapitre suivant illustrera les efforts effectués au sein de notre laboratoire afin de développer une méthode d'addition intermoléculaire et diastéréosélective de radicaux acyles sur différentes oléfines.

---

91 (a) Cernijenko, A.; Risgaard, R.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9425; (b) Peng, F.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc*. **2012**, *134*, 18860; (c) Gong, J.; Lin, G.; Sun, W.; Li, C.-C.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc*. **2010**, *132*, 16745; (d) Zheng, C.; Dubovyk, I.; Lazarski, K. E.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc*. **2014**, *136*, 17750.

92 Lu, P.; Gu, Z.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc*. **2013**, *135*, 14552.

CHAPITRE II :

ACCES AU MOTIF THF PAR ADDITION DE RADICAUX ACYLES SUR DES OLEFINES

CHAPITRE II : Accès au motif THF par addition de radicaux acyles sur des oléfines

I. Génération de radicaux acyles à partir d'aldéhydes : addition sur des oléfines riches de type alcool allylique

Le but initial de ces travaux de thèse étant la synthèse du fragment tétrahydrofurane trisubstitué de la Gymnodimine, nos essais préliminaires se sont orientés vers cette cible. Suite à l'étude des différents modes de génération et d'utilisation des radicaux acyles, nous avons choisi de débuter nos investigations par l'addition de radicaux acyles issus des aldéhydes correspondants sur des oléfines riches. Cette stratégie est basée sur le concept de catalyse par inversion de polarité découvert par Harris et Waters[63] et développé ensuite par Roberts.[83]

Le fragment THF de la gymnodimine **3**, représenté ci-dessous (Schéma 71), pourrait être obtenu *via* une réaction de Wittig sur la cétone **143**. Cette dernière serait préparée *via* l'oxydation de l'alcool **144**, lui-même obtenu par cyclisation réductrice du céto-alcool-1,4 **145**. Ce dernier pourrait être formé par addition d'un radical acyle **146** sur un alcool allylique **147**, suivie soit d'une réduction du radical intermédiaire, soit d'une β-fragmentation conduisant à la formation de l'alcène.

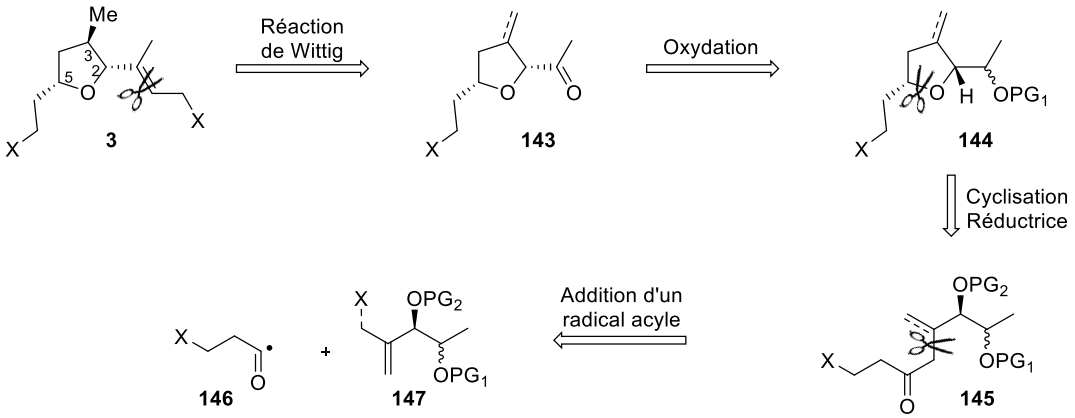


Schéma 71 : Rétrosynthèse du fragment THF de la gymnodimine : addition de radicaux acyles sur des oléfines riches

Dans cette partie seront rassemblés les différents résultats obtenus, de la synthèse des précurseurs alcools allyliques jusqu'aux premiers essais d'additions de radicaux acyles.

1. Addition radicalaire puis réduction du radical intermédiaire

La première stratégie de synthèse envisagée pour le fragment THF 2,3,5-trisubstitué consiste en l'addition d'un radical acyle sur une oléfine *gem*-disubstituée de type alcool allylique. Le radical

formé intermédiairement sera ensuite réduit afin d'obtenir le céto-alcool-1,4 comportant le groupement méthyle présent dans la gymnodimine (Schéma 72).

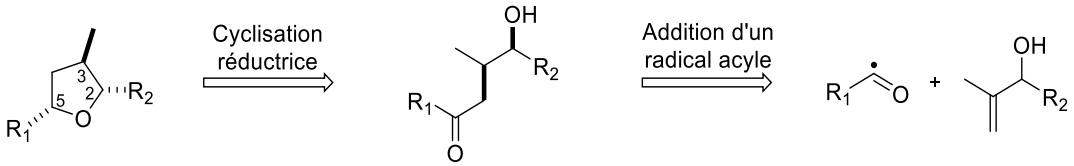


Schéma 72 : Stratégie envisagée

1.1. Synthèse des précurseurs

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la synthèse des précurseurs alcools allyliques. Une méthode simple d'accès à ces motifs consiste à additionner l'espèce organométallique correspondante sur un aldéhyde β-oxygéné. Cet aldéhyde provient quant à lui de l'ester de l'acide lactique, une matière première énantiopure très bon marché (Schéma 73).

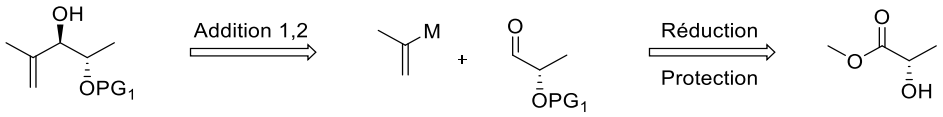


Schéma 73 : Rétrosynthèse générale des oléfines de type alcool allylique

Trois aldéhydes **148a-c** possédant des groupements protecteurs de tailles différentes ont été préparés par simple protection de la fonction alcool du lactate de méthyle puis réduction de la fonction ester par le DIBAL-H (Schéma 74).

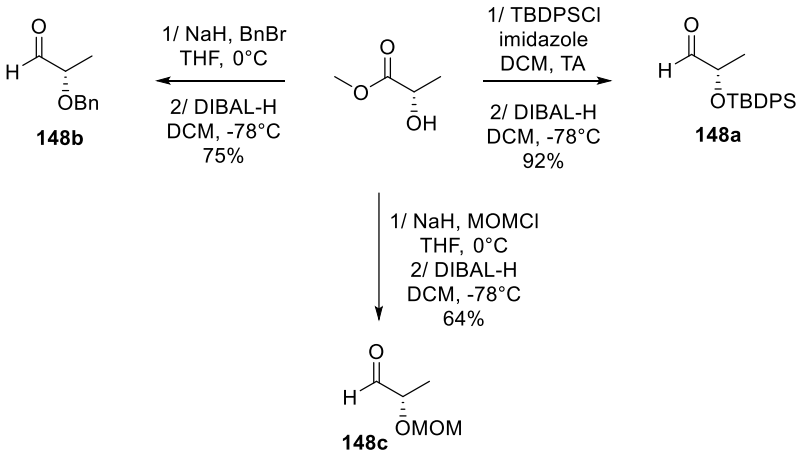


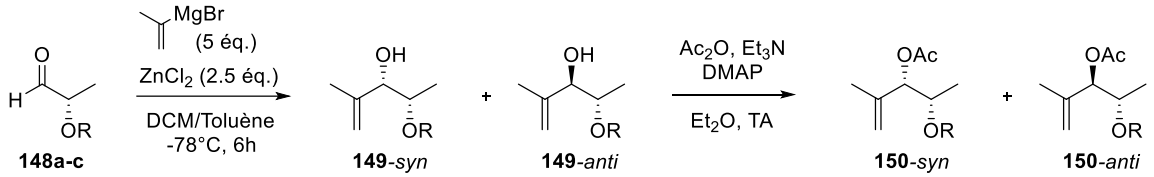
*Schéma 74 : Préparation des aldéhydes **148a-c***

Ces aldéhydes ont ensuite été utilisés comme électrophiles pour l'addition-1,2 du groupement isopropényle en s'inspirant des travaux décrits par Walsh puis Shen (Tableau 7).[93,94] L'organomagnésien disponible commercialement dans le THF est dans un premier temps concentré

---

93 Stanton, G. R.; Johnson, C. N.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4399.
94 Yang, F.; Feng, L.; Wang, N.; Liu, X.; Li, J.; Shen, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9463.

à sec sous atmosphère inerte puis dissous dans le dichlorométhane. Un organozincique est ensuite formé par réaction du réactif de Grignard avec $ZnCl_2$ puis cette espèce est additionnée sur l'aldéhyde en solution dans le toluène. Lorsque la fonction alcool de l'aldéhyde est protégée par un groupement silylé tel que le TBDPS, le produit d'addition **149a**-*anti* est obtenu majoritairement avec un bon rendement. En revanche, lorsqu'un groupement protecteur plus petit est utilisé (MOM ou Bn), les produits **149b**-*syn* et **149c**-*syn* sont obtenus majoritairement. Il est à noter que le produit **149b** est obtenu avec une diastéréosélectivité plus faible que celle décrite dans la littérature (2:1 contre 5:1).[94] Ces produits sont ensuite acétylés afin de former les oléfines **150a-c** qui seront utilisées pour l'addition de radicaux acyles. Pour les composés **150a** et **150b** il est possible de séparer les diastéréoisomères, les produits étant ainsi obtenus purs, alors que l'oléfine **150c** est obtenue sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 2:1.



Entrée	R	Rendement 149	r.d. (*syn:anti*)	Rendement 150	r.d. 150
1	TBDPS	**149a** : 68%	1:9	**150a** : 100%	>19:1 (*anti*)[a]
2	Bn	**149b** : 78%	2:1	**150b** : 81%	>19:1 (*syn*)[a]
3	MOM	**149c** : Non isolé	2:1	**150c** : 34% (2 étapes)	2:1 (*syn*)[a]

[a] : ratio mesuré sur le produit après purification

*Tableau 7 : Addition-1,2 du motif isopropényle et acétylation des aldéhydes **148a-c***

L'alcool allylique **149a** a également été protégé par un groupement trifluoroacétate conduisant à l'oléfine **151** avec un excellent rendement (Schéma 75).

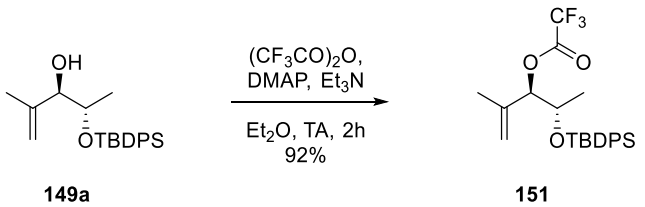


*Schéma 75 : Synthèse de l'oléfine **151***

La stéréosélectivité lors de l'addition-1,2 d'un nucléophile sur des aldéhydes β-oxygénés a été largement étudiée par Walsh (Schéma 76).[93] La présence d'un groupement protecteur silylé volumineux sur l'aldéhyde **149a** permet d'éviter la chélation, la réaction procédant alors *via* un modèle de type Felkin-Anh et conduisant au produit *anti* majoritaire. Lorsque des groupements protecteurs plus petits tels que le benzyle ou le MOM sont utilisés, une chélation entre cette fonction

alcool et l'aldéhyde est possible. Un modèle Cram-chélate peut alors être invoqué, expliquant la formation du produit *syn* majoritaire.

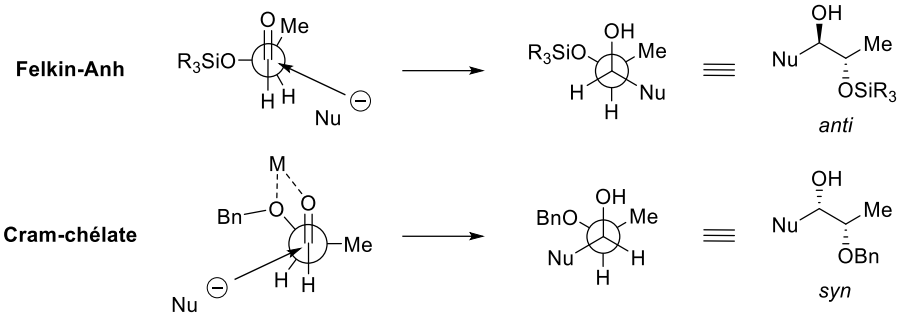


Schéma 76 : Modèles permettant la rationalisation de la sélectivité observée lors de l'addition-1,2

Il a également été envisagé de préparer une autre oléfine où l'alcool en β est protégé par un groupement Si-H(*t*Bu)$_2$. Dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la préparation des aldéhydes **148a-c**, seule une dégradation est observée lors de la réduction au DIBAL-H (Schéma 77). L'ester **152** a donc été transformé en amide de Weinreb **153** correspondant.

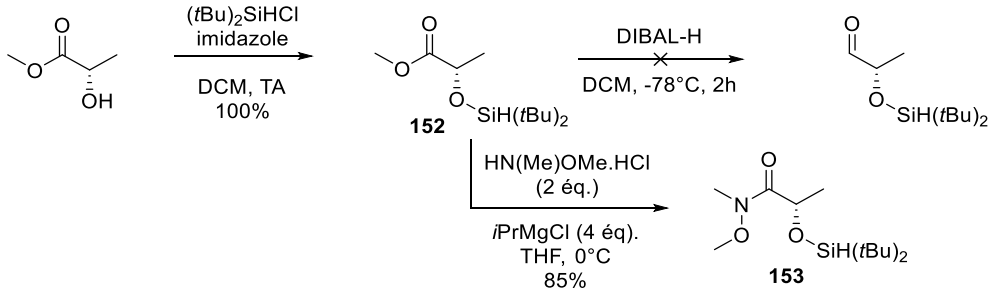


*Schéma 77 : Synthèse de l'amide de Weinreb **153***

L'addition du groupement isopropényle peut ainsi être effectuée sur l'amide de Weinreb **153** afin de former l'énone **154**, avec néanmoins un faible rendement (Schéma 78). L'alcool allylique **155** est ensuite obtenu par réduction dans les conditions de Luche avec un rendement quantitatif.[95] Le produit majoritaire est le diastéréoisomère *syn*, car comme précédemment l'alcool est protégé par un groupement silylé volumineux empêchant toute chélation, la réduction procédant *via* un modèle de type Felkin-Anh.

[95] a) Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226; b) Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.

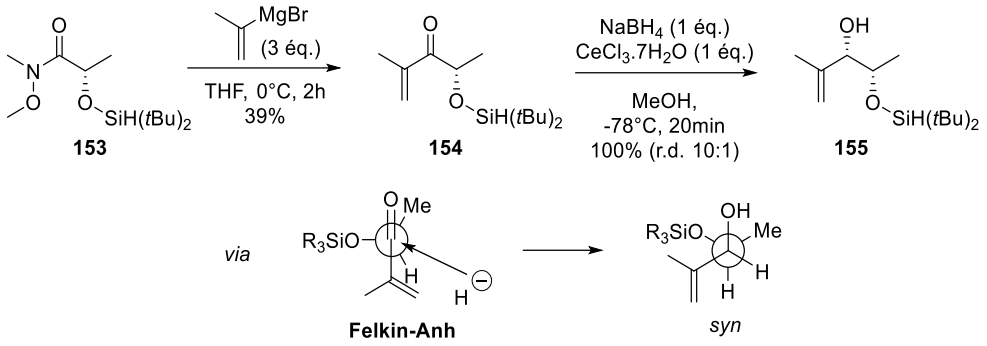


*Schéma 78 : Formation de l'alcool allylique **155** et modèle d'état de transition de la réduction*

L'acétylation de l'alcool allylique **155** dans les conditions utilisées précédemment n'a pas permis la formation de l'alcool allylique désiré **156**-*syn* (Schéma 79). Dans ces conditions, on peut observer une cyclisation de l'alcool libre sur le silane, formant ainsi le siloxane cyclique **157**. Lorsque le composé **155** est placé dans l'éther diéthylique, seulement en présence d'une quantité catalytique de DMAP, la même réaction est observée. Si la protection de diols en fonction siloxane est généralement effectuée à l'aide d'un bis-silyltriflate ($R_2Si(OTf)_2$),[96] un exemple d'utilisation du chlorosilane (tBu)$_2$SiHCl a déjà été rapporté pour la protection de diols-1,2.[97]

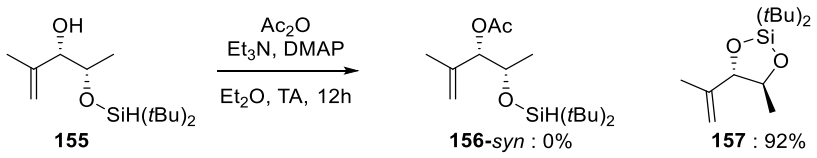


*Schéma 79 : Formation du siloxane **157** non désiré*

L'oléfine **156** a cependant pu être préparée par déprotection du groupement silylé à partir de l'oléfine **150a**. Le traitement au TBAF conduit à la formation d'un mélange de produits dû à une migration-1,2 du groupement acétyle (Schéma 80). Le rapport a été mesuré par RMN ^{1}H, puis la reprotection à l'aide du chlorosilane directement effectuée. Après séparation par chromatographie sur silice, le produit désiré **156**-*anti* est obtenu avec un rendement de 32%.

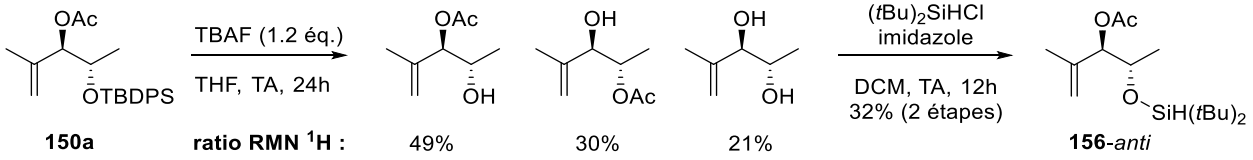


*Schéma 80 : Déprotection puis reprotection conduisant à la formation de l'oléfine **156**-anti*

[96] Corey, E. J.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4871.
[97] Tanino, K.; Shimizu, T.; Kuwahara, M.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2422.

1.2. Essais d'addition radicalaire

Les différentes oléfines synthétisées ont pu être utilisées pour l'addition de radicaux acyles. En nous basant sur les travaux de Roberts, la génération de radicaux à partir d'aldéhydes à l'aide d'un amorceur en présence d'une quantité catalytique de thiols a été choisie. Le mécanisme de la réaction a déjà été évoqué au chapitre précédent mais est néanmoins rappelé dans le schéma suivant (Schéma 81) et fait intervenir le concept de « *polarity reversal catalysis* ».

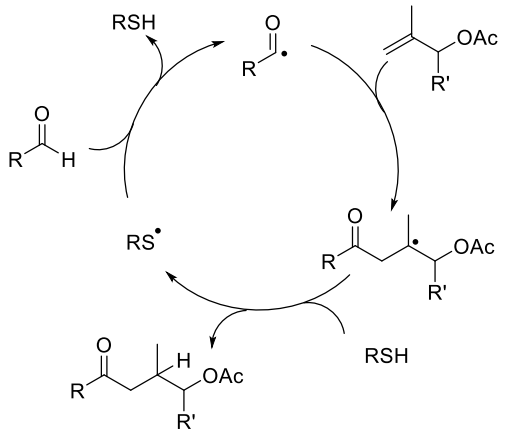
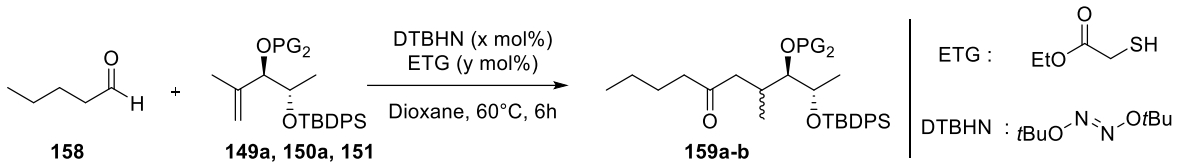


Schéma 81 : Cycle catalytique d'une réaction d'addition d'un radical acyle sur une oléfine catalysée par un thiol

Dans un premier temps, nous avons généré le radical acyle à partir d'un aldéhyde simple : le valéraldéhyde **158**. Notre choix s'est porté sur cet aldéhyde car le radical primaire généré ne devrait pas présenter de problèmes de décarbonylation, et il est peu volatil. Suivant les conditions décrites par Roberts, la chaîne radicalaire est amorcée par décomposition thermique du DTBHN. Le radical acyle ainsi généré peut ensuite s'additionner sur l'alcool allylique non protégé **149a** (Tableau 8). Aucune conversion de l'oléfine n'est observée par RMN après 6h de réaction (entrée 1). L'utilisation de l'oléfine **150a** (entrée 2) dans les mêmes conditions permet de former le produit désiré **159a-b** dans de faibles proportions. L'augmentation des quantités d'amorceur et de thiol permettent d'améliorer la conversion et ainsi le rendement (entrées 3 et 5). Enfin, l'utilisation de l'alcool allylique **151**, protégé par un groupement trifluoroacétate, permet d'obtenir un rendement légèrement meilleur dans des conditions équivalentes (entrées 3 et 4). Malheureusement, aucune diastéréosélectivité n'est observée dans ces réactions.



Entrée	PG_2	DTBHN	ETG	Conversion	Rendement	r.d.
1	H	2 x 10 mol%	2 x 10 mol%	0%	0%	-
2	Ac	2 x 10 mol%	2 x 10 mol%	34%	**159a** : 26%	55:45
3	Ac	5 x 10 mol%	4 x 10 mol%	65%	**159a** : 59%	55:45
4	$C(O)CF_3$	5 x 10 mol%	4 x 10 mol%	69%	**159b** : 65%	55:45
5	Ac	6 x 10 mol%	3 x 10 mol%	81%	-	55:45

Tableau 8 : Optimisation des conditions pour l'addition d'un radical acyle sur des oléfines riches

Par ailleurs, on notera que les quantités importantes de thiol et de catalyseur requises pour une bonne conversion indiquent que les chaînes radicalaires sont courtes, contrairement aux réactions décrites par Roberts. Une de ses réactions a d'ailleurs été reproduite au laboratoire et le rendement obtenu est similaire à celui décrit (61% contre 56%), après l'ajout de seulement 5 mol% de thiol et de 10 mol% de DTBHN (Schéma 82).

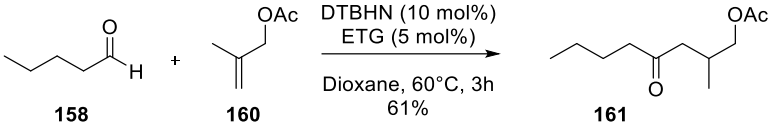
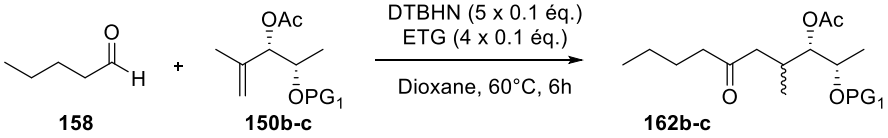


Schéma 82 : Réaction de Roberts répétée au laboratoire

La substitution des alcools allyliques en position β est un des facteurs permettant d'expliquer la moins bonne réactivité observée avec nos systèmes. La réaction a donc été tentée avec les oléfines **150b** et **150c** possédant un groupement protecteur PG_1 moins volumineux que le TBDPS (Tableau 9). Pour ces deux essais, seuls la conversion et le diastéréocontrôle ont été mesurés par RMN ^{1}H et comme pour les réactions précédentes, la conversion n'est pas totale et la réaction pas diastéréosélective. Le composé **162c** est obtenu sous la forme de 4 diastéréoisomères car l'oléfine de départ **150c** est elle-même constituée d'un mélange 2:1 de diastéréoisomères (entrée 2).



Entrée	PG_1	Conversion	r.d.
1	Bn	65%	1:1
2	MOM	47%	Mélange de 4 diastéréoisomères

Tableau 9 : Addition d'un radical acyle sur des oléfines comportant un groupement protecteur plus petit

Nous avons également envisagé la participation d'une liaison Si-H dans le processus radicalaire. En effet dans l'oléfine **156**-*anti*, le di-*tert*-butylsilane utilisé comme groupement protecteur, possède une liaison Si-H positionnée idéalement pour un éventuel transfert d'hydrogène [1,5] intramoléculaire. La réaction entre l'oléfine **156**-*anti* et le valéraldéhyde **158** a été testée dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment et malgré plusieurs ajouts successifs d'amorceur et de thiol, le produit désiré **163** n'a pas été observé (Schéma 83).

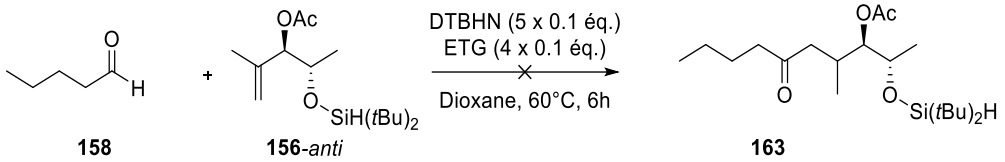


Schéma 83 : Tentative de transfert d'hydrogène intramoléculaire

Cette oléfine a également été testée en utilisant le sélénoester **164** comme précurseur du radical acyle (Schéma 84). Il a été envisagé que le radical *t*-BuO$^{\bullet}$ généré à partir du DTBHN pourrait abstraire l'hydrogène du silane, générant ainsi un radical silyle capable d'abstraire le groupement SePh et de former le radical acyle. Malheureusement, dans ces conditions, aucune trace du produit désiré **165** n'a été observée.

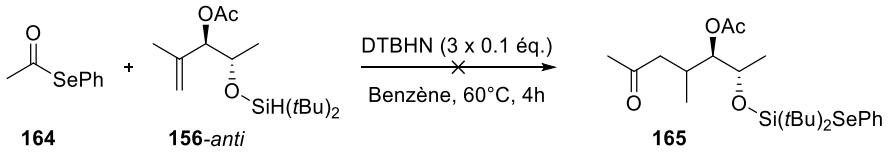


*Schéma 84 : Génération de radical acyle à partir de sélénoester et addition sur l'oléfine **156***

2. Addition radicalaire suivie d'une β-élimination

A la suite de ces résultats décevants, notamment au niveau de la diastéréosélectivité, nous avons envisagé de former des THF comportant un motif méthylène en position 3 (Schéma 85). Celui-ci pourrait ensuite être hydrogéné pour donner le THF trisubstitué désiré. Cette insaturation serait générée par addition du radical acyle sur une oléfine convenablement fonctionnalisée, le radical intermédiaire conduisant à l'alcène désiré par une β-fragmentation. Le précurseur oléfinique devra donc comporter un groupement X permettant cette fragmentation. Plusieurs possibilités, bien décrites dans la littérature, s'offrent à nous quant au choix de ce groupement : X = RS, RSO_2, $(Me_3Si)_3Si$, Bu_3Sn…

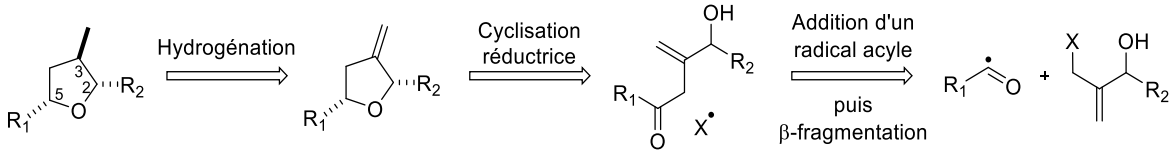


Schéma 85 : Stratégie envisagée pour la formation de THF comportant un méthylène en position 3

2.1. Synthèse des précurseurs

Nous avons opté pour la préparation d'une oléfine comportant le groupement SPh. Pour cela, une substitution sur le 2,3-dibromopropène par le thiophénol permet la formation du bromure vinylique **166** (Schéma 86).[98] L'organolithien correspondant est formé par échange halogène-lithium avec le *t*-BuLi, puis est additionné sur l'aldéhyde **148a**. Malheureusement, le produit désiré **167** n'est pas observé après traitement du mélange réactionnel.

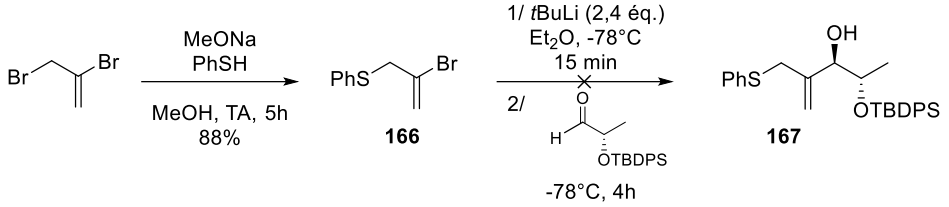


*Schéma 86 : Préparation du bromure vinylique **166** et addition-1,2 de l'organolithien correspondant*

L'addition-1,2 sur l'aldéhyde ne fonctionnant pas, nous nous sommes orientés vers une addition sur un amide de Weinreb, suivie d'une réduction de Luche (Schéma 87). L'amide de Weinreb **169** a donc été préparé avec un excellent rendement à partir de l'ester **168**. L'addition-1,2 de l'organolithien est ensuite effectuée et procède avec un rendement satisfaisant. Cependant, dans les conditions réactionnelles, une isomérisation de la double liaison a lieu conduisant à la formation de l'énone **170** la plus substituée la plus stable.

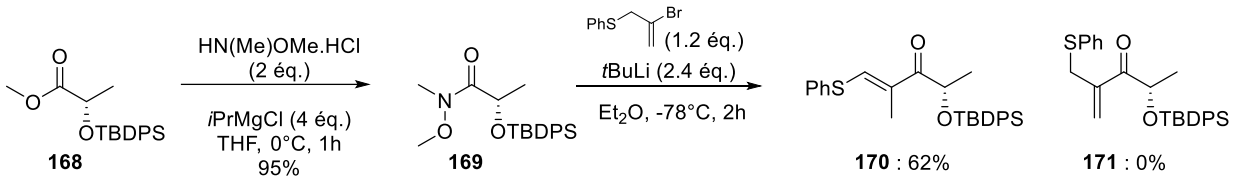


Schéma 87 : Addition-1,2 d'un organolithien sur un amide de Weinreb

Afin de préparer cette oléfine comportant un groupement SPh, nous avons décidé d'utiliser le concept d'*anion relay chemistry* (*ARC*) développé par A. Smith III (Schéma 88).[99] Ce concept très élégant est basé sur l'utilisation du réarrangement de Brook. L'ouverture d'un époxyde ou l'addition-1,2 sur un aldéhyde par un nucléophile **IIa** ou **IIb** comportant un substituant silylé entraîne la formation d'un anion localisé sur l'oxygène **IIIa** ou **IIIb**. La migration du groupement silylé du carbone vers l'oxygène (réarrangement de Brook) génère un anion **IVa** ou **IVb**, lequel peut réagir avec un électrophile afin de former les composés **Va** ou **Vb**.

---

98 Curran, D. P.; Yoo, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6931.

99 a) Smith, A. B.; Xian, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 66; b) Smith, A. B.; Wuest, W. M. *Chem. Commun.* **2008**, 5883.

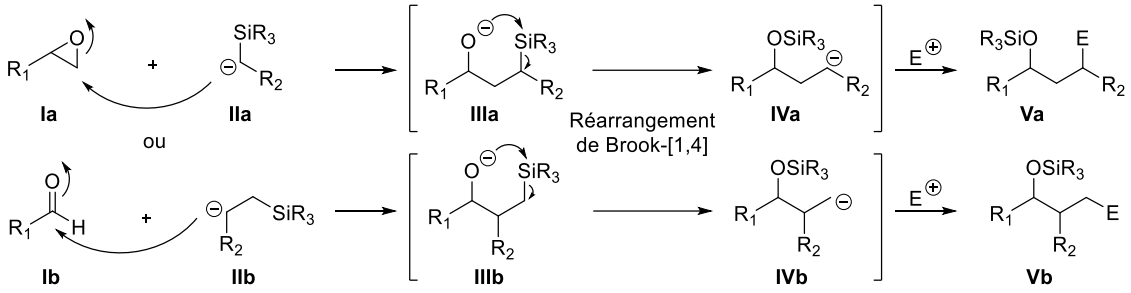
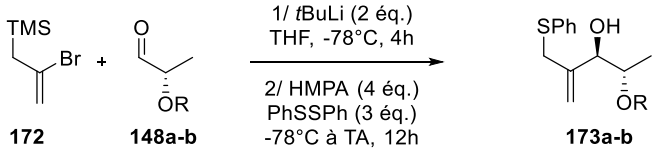


Schéma 88 : Principe des réactions "anion relay chemistry" de type I

L'addition de l'organolithien issu du bromure vinylique **172** sur un aldéhyde conduit à la formation de l'alcoolate de lithium intermédiaire.[100] L'addition de HMPA dans le milieu réactionnel permet la dissociation de la paire d'ions et favorise ainsi le réarrangement de Brook-[1,4]. Le carbanion généré est ensuite piégé par le disulfure. L'alcool allylique désiré **173b** est obtenu à partir de l'aldéhyde **148b** (R = Benzyle) avec un faible rendement et sous la forme d'un seul diastéréoisomère, le brut réactionnel étant relativement complexe, la mesure du rapport diastéréoisomérique n'est pas possible ici. L'alcool allylique **173a** n'est cependant pas obtenu à partir de l'aldéhyde **148a** où la fonction alcool est protégée par un groupement TBDPS (Tableau 10). La présence d'une seconde fonction silylée sur la molécule pose vraisemblablement problème lors du réarrangement de Brook.



Entrée	R	Rendement
1	TBDPS	**173a** : 0%
2	Bn	**173b** : 22%

Tableau 10 : Essais préliminaires de réactions de type ARC

Compte tenu du faible rendement obtenu lorsque la réaction type *ARC* est effectuée sur l'aldéhyde **148b**, ce procédé a été réalisé en deux étapes distinctes avec purification des composés intermédiaires (Schéma 89). L'addition de l'organolithien issu de **172** sur l'amide de Weinreb **174** suivie d'une réaction de Luche conduit à la formation de l'alcool allylique **176**. Cet alcool est formé avec une diastéréosélectivité modeste et n'est pas isolé, le brut réactionnel est utilisé directement dans l'étape suivante.

[100] Smith III, A. B.; Duffey, M. O. *Synlett* **2004**, 1363.

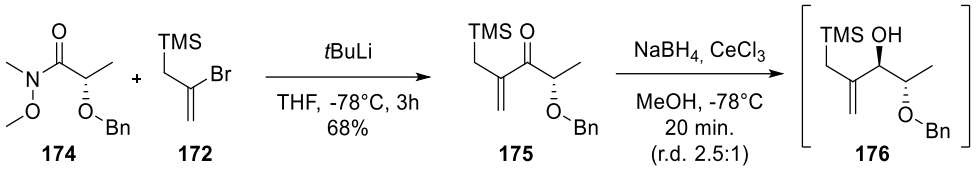


*Schéma 89 : Synthèse de l'alcool **176** par addition 1,2 et réduction de Luche*

L'alcool allylique **176** a ensuite été traité dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la réaction de type *ARC* (Schéma 90). L'alcool est déprotoné par le *n*-BuLi afin de former l'alcoolate de lithium. L'ajout de HMPA et du disulfure permet d'accéder au produit souhaité **173b**, sous la forme d'un seul diastéréoisomère après purification, avec un bon rendement global. La fonction alcool est ensuite acétylée permettant d'obtenir l'oléfine **177** utilisable pour l'addition de radicaux acyles.

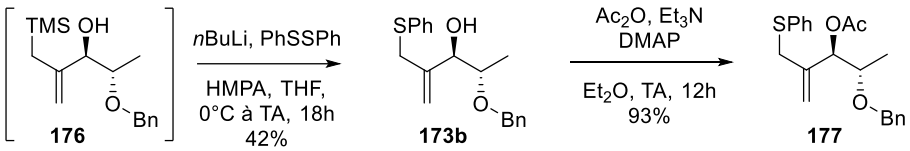


*Schéma 90 : Préparation de l'oléfine **177***

Une seconde oléfine plus simple a également été synthétisée à partir de l'isovaléraldéhyde (Schéma 91). Il est dans ce cas possible d'effectuer l'intégralité du procédé *ARC* en une seule étape avec un rendement satisfaisant. L'oléfine **180** est obtenue après acétylation dans les conditions standards.

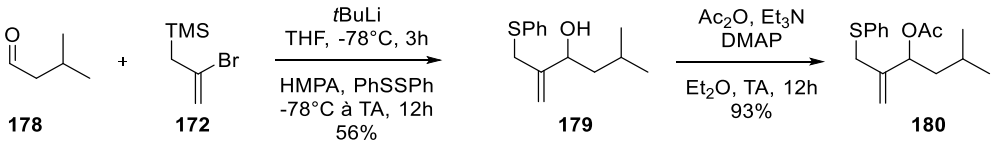


*Schéma 91 : Préparation de l'oléfine **180** via un procédé ARC sur un aldéhyde simple*

2.2. Essai d'addition radicalaire

L'hydroacylation des oléfines **177** et **180** a été réalisée dans les mêmes conditions que pour les alcools allylique **150a-c** (Schéma 92). Aucune trace du produit attendu n'est obtenue quelle que soit l'oléfine **177** ou **180** utilisée. Dans les deux cas aucune conversion du réactif de départ n'est observée malgré les ajouts successifs de thiol et d'amorceur.

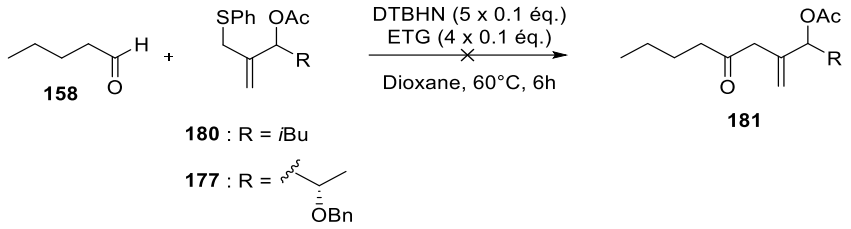


Schéma 92 : Tentative d'addition de radical acyle suivie d'une β-fragmentation

Les différents essais d'hydroacylation sur les oléfines de type alcool allylique ont conduit soit à de mauvaises diastéréosélectivités, soit à des problèmes de réactivité rendant ainsi cette approche inenvisageable pour la synthèse du fragment THF de la gymnodimine, objectif premier de ces travaux de thèse. Une nouvelle stratégie mettant en jeu des oléfines électrophiles, respectant ainsi les règles de polarité, est présentée dans la suite de ce chapitre.

II. Génération de radicaux acyles à partir de sélénoesters : addition sur des oléfines pauvres de type adduits de Baylis-Hillman

Suite aux échecs rencontrés lors de la l'addition de radicaux acyles sur des oléfines riches, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de partenaires réactionnels respectant les règles de polarité, à savoir des oléfines appauvries en électrons. En effet, le radical acyle étant une espèce nucléophile, il réagira beaucoup plus vite sur un alcène électro-déficient. Toujours dans l'optique de synthétiser des motifs THF 2,3,5-trisubstitués comportant un méthyle en position 3, comme dans la Gymnodimine, deux possibilités s'offrent à nous (Schéma 93) :

- Introduire le groupement électroattracteur en lieu et place du méthyle (Option 1).
- Utiliser une énone plutôt qu'un alcool allylique (Option 2)

L'option 1 semble être la plus pertinente. En effet, l'oléfine est facilement accessible *via* une réaction de Baylis-Hillman. De plus, différentes études ont montré qu'il est possible de contrôler le centre asymétrique formé grâce à un diastéréocontrôle-1,2. Des étapes supplémentaires seront toutefois nécessaires afin de transformer le groupement électroattracteur (CN ou CO_2R_3) en méthyle.

Dans l'option 2 où la fonction méthyle serait déjà présente dans le substrat, le diastéréocontrôle peut s'avérer problématique. Il apparaît beaucoup plus difficile de contrôler la stéréochimie du centre formé lors de l'addition du radical acyle. De plus, la séquence devra intégrer ultérieurement une étape de réduction régio- et stéréosélective d'une des deux fonctions cétones.

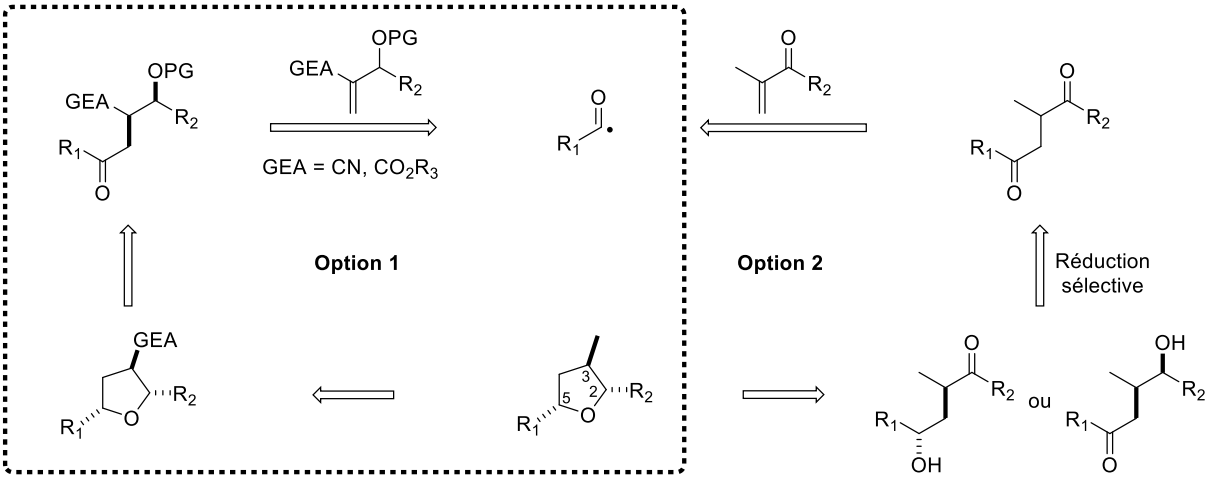


Schéma 93 : Stratégies de synthèse de THF 2,3,5-trisubstitués à partir d'oléfines électro-déficientes

L'option 1 a donc été privilégiée afin d'accéder aux motifs THF trisubstitués par addition de radicaux acyles sur des oléfines de type adduits de Baylis-Hillman. Dans un premier temps, un point sera fait sur les précédents en matière d'addition radicalaire sur ce genre d'accepteurs. Une attention particulière sera portée au stéréocontrôle et aux modèles permettant de le rationaliser. Les résultats obtenus en utilisant cette stratégie seront ensuite présentés.

1. Exemples d'addition radicalaire sur des adduits de Baylis-Hillman et rationalisation de la diastéréosélectivité

Giese a décrit en 1991, l'addition de radicaux *t*-butyles sur l'oléfine **182**, un adduit de Baylis-Hillman où la fonction alcool est protégée par un groupement silylé très volumineux (Schéma 94).[101] La réduction du radical intermédiaire par Bu_3SnH est totalement diastéréocontrôlée et le composé **184a** est obtenu après déprotection avec une sélectivité de 40:1. L'utilisation de l'oléfine cyclique **183** conduit après déprotection au diastéréoisomère opposé **184b**.

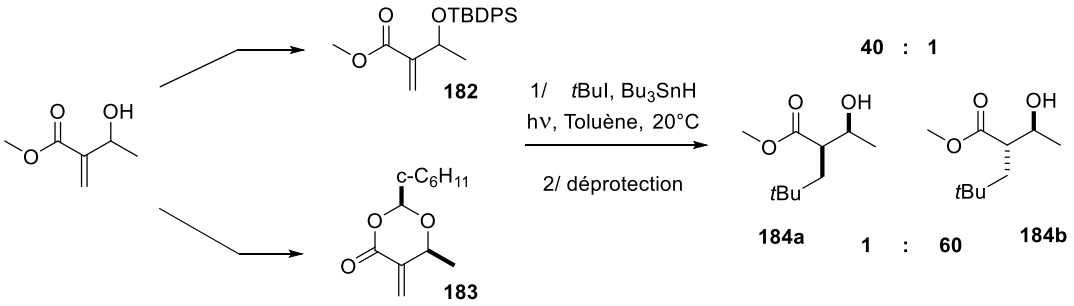


Schéma 94 : Addition radicalaire sur un adduit de Baylis-Hillman et sur une oléfine cyclique par Giese

Une fois le radical *t*-butyle additionné sur l'alcène, un radical carboné **I** est généré en α du carbonyle. Comme dans le cas d'un anion, les électrons sont délocalisables par mésomérie et la formation du

[101] Bulliard, M.; Zietz, H.-G.; Giese, B. *Synlett*, **1991**, 423.

radical énoyle **II**, homologue de l'énolate, peut être envisagée. Cette forme énoyle génère une contrainte allylique-1,3 ($A_{1,3}$) (Schéma 95). L'agencement dans l'espace des groupements *large* (R_L), *medium* (R_M) et *small* (R_S), tenant compte de cette contrainte $A_{1,3}$, permet le transfert de l'information chirale lors de cette réaction. En effet, le groupement le moins encombrant R_S aura tendance à éclipser la double liaison de manière à minimiser la contrainte $A_{1,3}$ (position *inside*), conduisant les deux groupements plus volumineux R_M et R_L à se localiser chacun sur une des faces du système π.

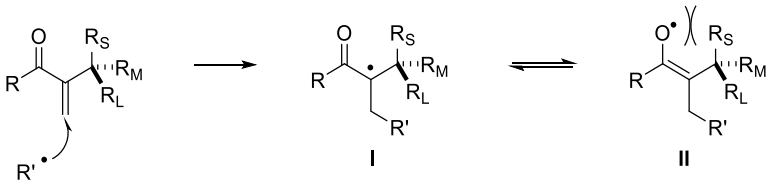


Schéma 95 : Contrainte allylique-1,3 dans les radicaux énoyles chiraux

La sélectivité observée lors de l'addition du radical *t*-butyle sur l'oléfine **182** peut-être rationalisée *via* le modèle ci-dessous (Schéma 96a).[102] L'existence d'une contrainte $A_{1,3}$ induit la présence du plus petit groupement, ici l'hydrogène, dans le plan formé par le radical et la fonction carbonyle (position *inside*). Le donneur d'hydrogène, dans ce cas Bu_3SnH, peut ainsi approcher le radical en *anti* du substituant le plus volumineux (OTBDPS), formant ainsi le produit où les groupements OTBDPS et R (*t*-Bu) sont dans une relation *syn*.

Au contraire, lorsque l'oléfine cyclique **183** est utilisée comme partenaire réactionnel, le produit *anti* est obtenu majoritairement. Le radical intermédiaire adopte une conformation dans laquelle le groupement R se place à l'opposé du méthyle afin de limiter les gênes stériques. La réduction du radical par Bu_3SnH a donc lieu par la face inférieure afin de limiter les interactions entre R et Bu_3SnH (Schéma 96b).

[102] Giese, B.; Bulliard, M.; Dickhaut, J.; Halbach, R.; Hassler, C.; Hoffmann, U.; Hinzen, B.; Senn, M. *Synlett*, **1994**, 116.

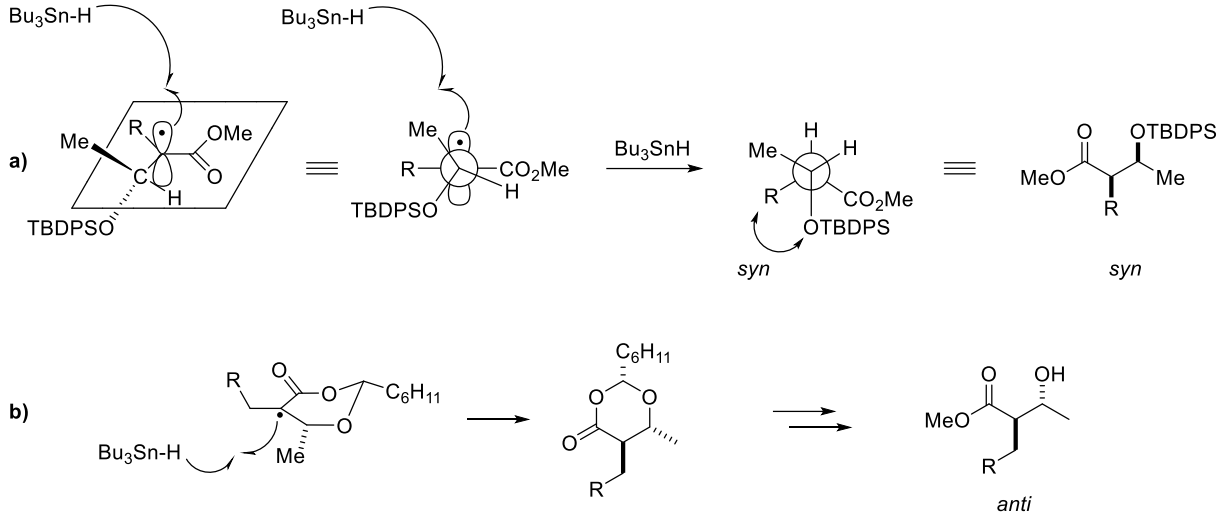
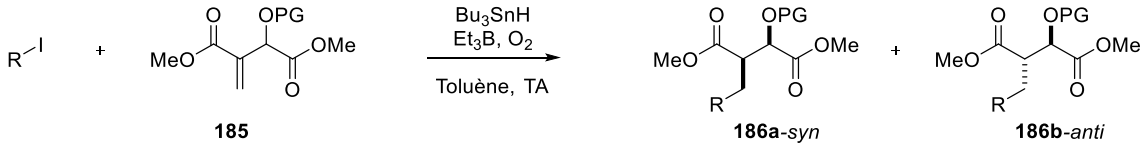


Schéma 96 : Rationalisation de la sélectivité proposée par Giese

Plus récemment, Guindon a étendu cette étude en faisant varier la nature du groupement protecteur sur l'oléfine **185** utilisée mais aussi celle du iodoalcane, précurseur du radical R• (Tableau 11).[103] Les résultats obtenus montrent l'influence de la taille de ces groupements sur la diastéréosélectivité de la réaction. Plus le groupement utilisé afin de protéger la fonction alcool est volumineux (entrées 1 à 4), plus le composé **186a**-*syn* est majoritaire. La même observation est effectuée concernant la taille du iodoalcane (entrées 4 à 7), la diastéréosélectivité évolue proportionnellement à la taille du groupement R introduit, ce qui constitue aussi une limitation.

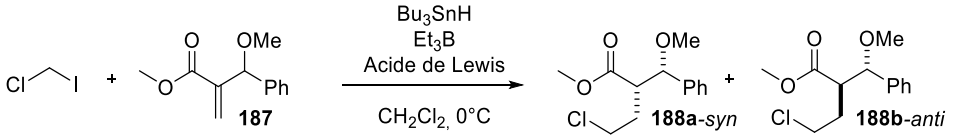


Entrée	PG	R	Rendement	r.d. (*syn*:*anti*)
1	H	*t*Bu	68%	1:1.5
2	Me	*t*Bu	86%	5:1
3	TBS	*t*Bu	83%	11:1
4	TBDPS	*t*Bu	81%	17:1
5	TBDPS	c-Hex	67%	11:1
6	TBDPS	i-Pr	68%	9:1
7	TBDPS	Me	63%	7:1

Tableau 11 : Evolution de la diastéréosélectivité en fonction de la taille du radical R• et du groupement protecteur utilisé

[103] Guindon, Y.; Bencheqroun, M.; Bouzide, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 554.

Guindon a également étudié l'effet de l'ajout d'une quantité stœchiométrique d'acide de Lewis (Tableau 12).[104] L'ajout d'un radical alkyle sur l'oléfine **187** en l'absence d'acide de Lewis conduit majoritairement à la formation du composé **188b**-*anti*. En effet, comme vu précédemment, la présence d'une contrainte allylique implique la réduction du radical à l'opposé du groupement le plus volumineux (ici le phényle est plus volumineux que le méthoxy). Quand un équivalent d'acide de Lewis est ajouté à cette réaction, la sélectivité inverse est observée. Une chélation du magnésium par le groupement méthoxy et le carbonyle de la fonction ester est invoquée pour expliquer cette inversion.



Entrée	Acide de Lewis	r.d. (*syn*:*anti*)
1	Aucun	1:4
2	$MgBr_2.Et_2O$	6:1

Tableau 12 : Influence d'un acide de Lewis sur la réaction

Le modèle ci-dessous permet d'expliquer le stéréocontrôle. La chélation du magnésium implique le positionnement du méthoxy en position *inside* et la réduction du radical se fait à l'opposé du phényle (Schéma 97). Un meilleur stéréocontrôle est obtenu en faveur du produit *anti* (entrée 2) au détriment du produit *cis* (entrée 1), s'expliquant par la différence de taille entre les substituants lors de la réduction du radical. En effet, l'écart d'encombrement est plus important entre le phényle et l'hydrogène qu'entre le phényle et le méthoxy.

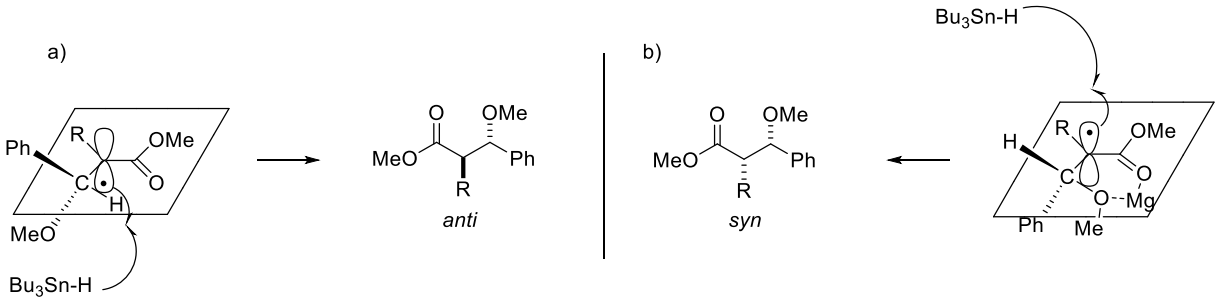


Schéma 97 : Etats de transition lors de la réduction du radical a) sans acide de Lewis b) en présence de $MgBr_2.Et_2O$

A la vue de ces résultats, il apparaît évident que la taille du groupement protecteur aura une importance cruciale dans la stratégie que nous souhaitons mettre en place (Schéma 93). En effet, le radical acyle étant relativement peu encombrant, nous ne pourrons pas jouer sur ce paramètre pour influencer la diastéréosélectivité lors de la réduction du radical.

---

[104] Guindon, Y.; Rancourt, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6554.

2. Mise au point des conditions réactionnelles

2.1. Influence du groupement protecteur

Le sélénoester **164** a été préparé suivant la méthode décrite par Boger, à partir du disélénure. Celui-ci est transformé, par traitement au sodium, en phénylsélénolate, ce dernier étant ensuite additionné sur le chlorure d'acide (Schéma 98). Les sélénoesters sont des espèces relativement stables et peuvent être purifiés soit par distillation pour les plus légers tels que **164**, soit par chromatographie sur gel de silice. Les sélénoesters synthétisés au cours de cette thèse sont incolores après purification. Ils deviennent cependant très rapidement jaunes lorsqu'ils sont stockés, ce qui n'altère en rien ni les propriétés spectroscopiques ni leur qualité en tant que précurseur de radical acyle.

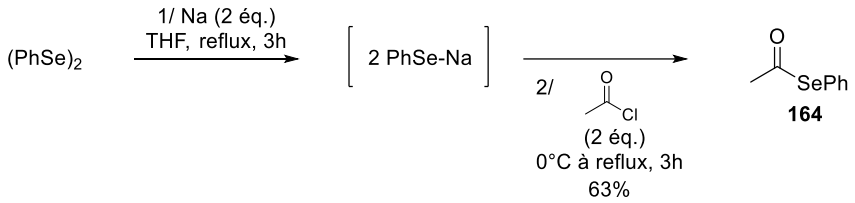
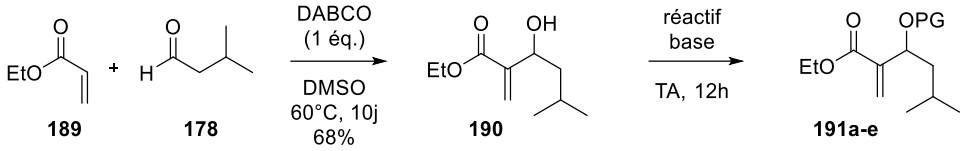


*Schéma 98 : Préparation du sélénoester **164** selon la procédure décrite par Boger*

Nous avons dans un premier temps choisi d'utiliser des adduits de Baylis-Hillman simples, préparés à partir d'aldéhydes aliphatiques ou aromatiques.[105] Les approches concernant la synthèse du fragment THF de la gymnodimine seront abordées ultérieurement.

La réaction de Baylis-Hillman entre l'acrylate d'éthyle et l'isovaléraldéhyde en présence de DABCO permet de former le produit **190** (Tableau 13). La réaction nécessite un temps de réaction assez long mais le rendement est satisfaisant. Cet alcool allylique a ensuite été protégé par des groupements de différentes tailles afin de former les oléfines **191a-e** qui seront utilisées pour étudier l'influence du groupement protecteur sur l'addition du radical acyle. L'acétate est introduit par réaction avec l'anhydride acétique et les groupements silylés par réaction avec le chlorosilane correspondant en présence d'imidazole. Seule la réaction d'introduction du groupement TIPS ne fonctionne pas dans ces conditions et nécessite l'usage d'un triflate de silyle plus réactif.

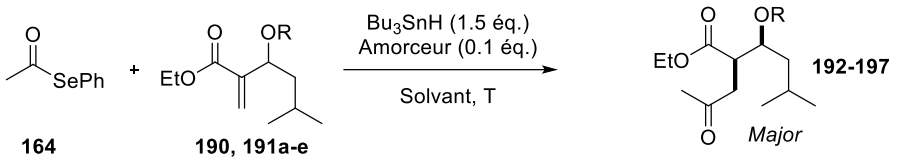
[105] a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811; b) Ciganek, E. *The Catalyzed α-Hydroxyalkylation and α-Aminoalkylation of Activated Olefins (The Morita-Baylis-Hillman-Reaction)* in *Organic Reactions*, **1997**, pp 201-351.



Entrée	PG	Réactifs	Base	Solvant	Rendement
1	Ac	Ac_2O (1.3 éq.) DMAP (0.1 éq.)	Et_3N (1.3 éq.),	Et_2O	**191a** : 95%
2	TBS	TBSCl (1.3 éq.)	Imidazole (1.3 éq.)	DCM	**191b** : 98%
3	TIPS	TIPSCl (1.3 éq.)	Imidazole (1.3 éq.)	DCM	**191c** : 0%
4	TIPS	TIPSOTf (1.3 éq.)	Collidine (1.3 éq.)	DCM	**191c** : 95%
5	SiH(*t*Bu)$_2$	(*t*Bu)$_2$SiHCl (1.3 éq.)	Imidazole (1.3 éq.)	DCM	**191d** : 83%
6	TBDPS	TBDPSCl (1.3 éq.)	Imidazole (1.3 éq.)	DCM	**191e** : 91%

*Tableau 13 : Conditions de protection de l'alcool allylique **190***

Ces différents partenaires réactionnels ont ensuite été utilisés pour l'addition du radical acétyle issu du sélénoester **164** (Tableau 14). En présence d'AIBN et de Bu_3SnH dans le benzène à reflux, l'hydroacylation de l'alcool non protégé **190** procède avec un bon rendement mais le produit formé **192** est obtenu sous la forme d'un mélange de formes linéaire et hémiacétalique, chacune présentant plusieurs diastéréoisomères (entrée 1). L'oléfine acétylé **191a** permet d'éviter ce problème d'hémiacétalisation et le produit désiré **193** est obtenu avec un excellent rendement mais une faible diastéréosélectivité (entrée 2). D'après les études et les modèles développés par Giese et Guindon, le diastéréoisomère majoritaire est le composé *syn*. Un meilleur stéréocontrôle est observé lorsque qu'un groupement protecteur plus volumineux est utilisé (TBS), et lorsque la réaction est effectuée à plus basse température (entrée 3 et 4). Etrangement, aucune sélectivité n'est obtenue avec l'oléfine **191c** où l'alcool est protégé par un TIPS pourtant volumineux (entrée 5). Le groupement SiH(*t*Bu)$_2$ lui non plus n'induit pas de diastéréocontrôle (entrée 6). Lorsque la même réaction est effectuée sans Bu_3SnH, aucune conversion du produit de départ n'est observée (entrée 7). Le transfert d'hydrogène souhaité depuis le groupement protecteur silylé ne fonctionne donc pas. Conformément aux résultats observés par Giese et Guindon, c'est le groupement TBDPS qui permet d'obtenir les meilleures diastéréosélectivités. L'influence de la température a également été étudiée et l'amélioration du stéréocontrôle est malheureusement modérée par la baisse flagrante de réactivité (entrées 8 à 12).



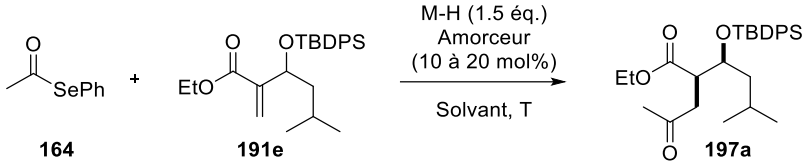
Entrée	R	Amorceur	Température	Solvant	Rendement	r.d.
1	H	AIBN	90°C	Benzène	**192** : 70%	-
2	Ac	AIBN	90°C	Benzène	**193** : 90%	2.4:1
3	TBS	AIBN	90°C	Benzène	**194** : 90%	3.5:1
4	TBS	AIBN	0°C, hν	Benzène	**194** : 81%	4.4:1
5	TIPS	AIBN	0°C, hν	Benzène	**195** : 62%	1:1
6	SiH(*t*Bu)$_2$	AIBN	0°C, hν	Benzène	**196** : 70%	1.5:1
7[a]	SiH(*t*Bu)$_2$	AIBN	0°C, hν	Benzène	**196** : 0%	-
8	TBDPS	AIBN	0°C, hν	Benzène	**197a** : 75%	6.5:1
9	TBDPS	AIBN	-20°C, hν	PhCl	**197a** : 65%	8:1
10	TBDPS	AIBN	-40°C, hν	PhCl	**197a** : 36%	9.8:1
11	TBDPS	AIBN	-78°C, hν	Toluène	**197a** : 0%	-
12	TBDPS	Et_3B/O_2	-78°C	DCM	**197a** : 0%	-

[a] : réaction effectuée sans Bu_3SnH

Tableau 14 : Optimisation des conditions réactionnelles, choix du groupement protecteur

2.2. Influence du donneur d'hydrogène

A la suite des résultats encourageants obtenus avec l'oléfine **191e**, nous avons cherché à optimiser cette réaction afin d'améliorer encore le stéréocontrôle. Ce dernier étant fonction de l'encombrement stérique apporté par le groupement protecteur, nous nous sommes intéressés à la taille de l'espèce réductrice. L'utilisation du TTMSH à la place du Bu_3SnH conduit à une diastéréosélectivité modeste lorsque la réaction est effectuée à reflux (Tableau 15). L'abaissement de la température à 45°C (entrée 3) permet par contre d'observer un diastéréocontrôle-1,2 total et le produit désiré est obtenu avec un excellent rendement.



Entrée	M-H	Amorceur	Solvant	Température	Rendement	r.d.
1	Bu_3SnH	AIBN	Benzène	0°C	75%	6.5:1
2	TTMSH	AIBN	Benzène	90°C	90%	5:1
3	TTMSH	DTBHN	Benzène	45°C	87%	>19:1
4	TTMSH	AIBN	Benzène	0°C	0%	-
5	TTMSH	AIBN	PhCl	-20°C	0%	-
6	TTMSH	Et_3B/O_2	DCM	-78°C	0%	-

Tableau 15 : Optimisation des conditions, choix du donneur d'hydrogène

3. Application à la synthèse de molécules modèles

Une fois les conditions optimales déterminées, nous avons souhaité les appliquer à différents substrats afin d'évaluer le potentiel et les limitations de cette réaction.

Afin de générer des radicaux acyles permettant une fonctionnalisation ultérieure des produits de réaction, trois sélénoesters ont été synthétisés en utilisant la même procédure que celle utilisée pour préparer **164** (Schéma 99).

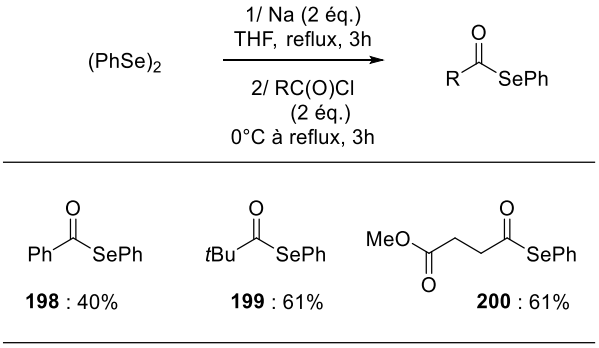


Schéma 99 : Préparation de différents sélénoesters

Dans l'optique de préparer des adduits de Baylis-Hillman possédant différentes fonctionnalités, l'aldéhyde **201** a été préparé avec un bon rendement par monoprotection du 1,4-butanediol, suivie d'une oxydation de Swern (Schéma 100).[106]

[106] Geary, L. M.; Leung, J. C.; Krische M. J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16823.

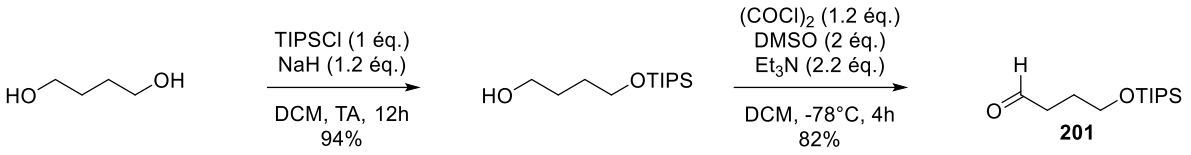


*Schéma 100 : Préparation de l'aldéhyde **201** à partir du butanediol*

Le benzaldéhyde, le valéraldéhyde et l'aldéhyde **201** ont été utilisés afin de préparer les alcools allyliques **202a-c** par réaction de Baylis-Hillman en présence d'acrylate d'éthyle. Cette réaction est efficace et relativement pratique à mettre en œuvre, car effectuée sans solvant et sans précaution particulière. L'excès d'acrylate est évaporé en fin de réaction puis le mélange réactionnel brut est directement purifié par chromatographie sur gel de silice. La protection de la fonction alcool par un groupement TBDPS permet d'obtenir les oléfines **203a-c** avec d'excellents rendements (Schéma 101).

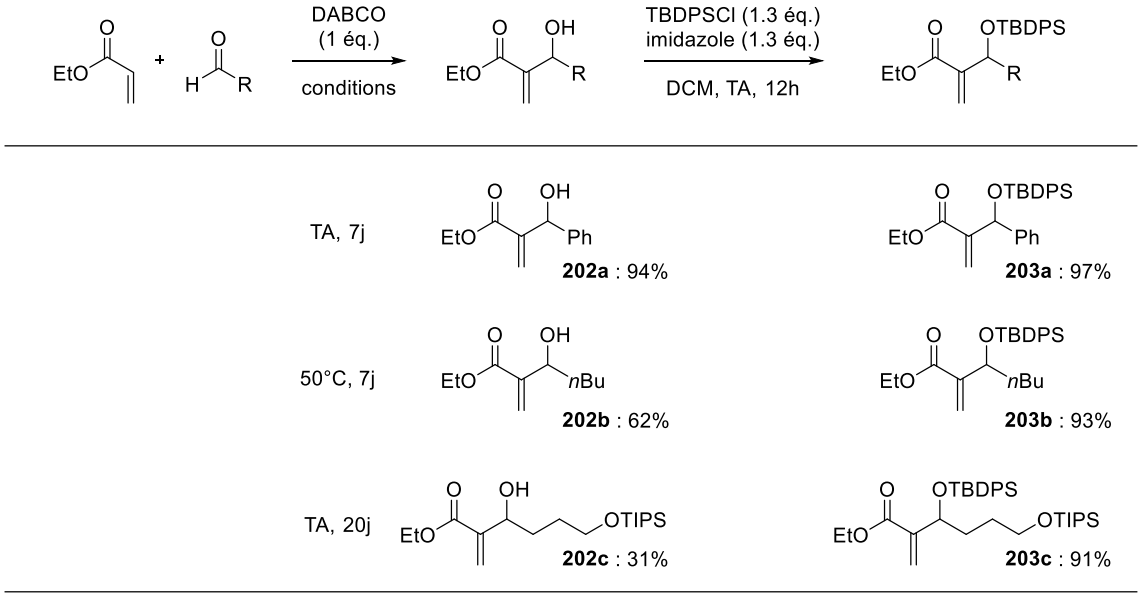


*Schéma 101 : Préparation des oléfines **203a-c** par réaction de Baylis-Hillman puis silylation*

Une fois les trois différents sélénoesters et les quatre oléfines préparées nous avons pu les utiliser afin de former les céto-alcools-1,4 **197a-l** (Schéma 102). La réaction conduit dans la majorité des cas à de bons rendements et de bons niveaux de diastéréocontrôle en faveur du composé *syn*. Les meilleures diastéréosélectivités sont observées lors de l'introduction du radical acétyle (**197a-d**). L'addition du radical benzoyle fonctionne cependant moins bien, les produits souhaités (**197e-h**) étant obtenus avec des rendements faibles (33% à 36%) et des diastéréosélectivités modestes (4:1 à 7:1). La fonctionnalisation de la chaîne du radical acyle par un ester ou celle de l'adduit de Baylis-Hillman par un alcool protégé n'a que peu d'influence et les produits souhaités sont obtenus avec de bons rendements. Comme nous pouvions le prévoir, l'utilisation du sélénoester **199** (R = *t*Bu) ne conduit pas à la formation du céto-alcool-1,4 désiré. En effet, le radical pyvaloyle généré est connu

pour décarbonyler très rapidement et former le radical *t*Bu•. Cependant, le composé d'addition du groupement *tert*-butyle n'est pas non plus observé.

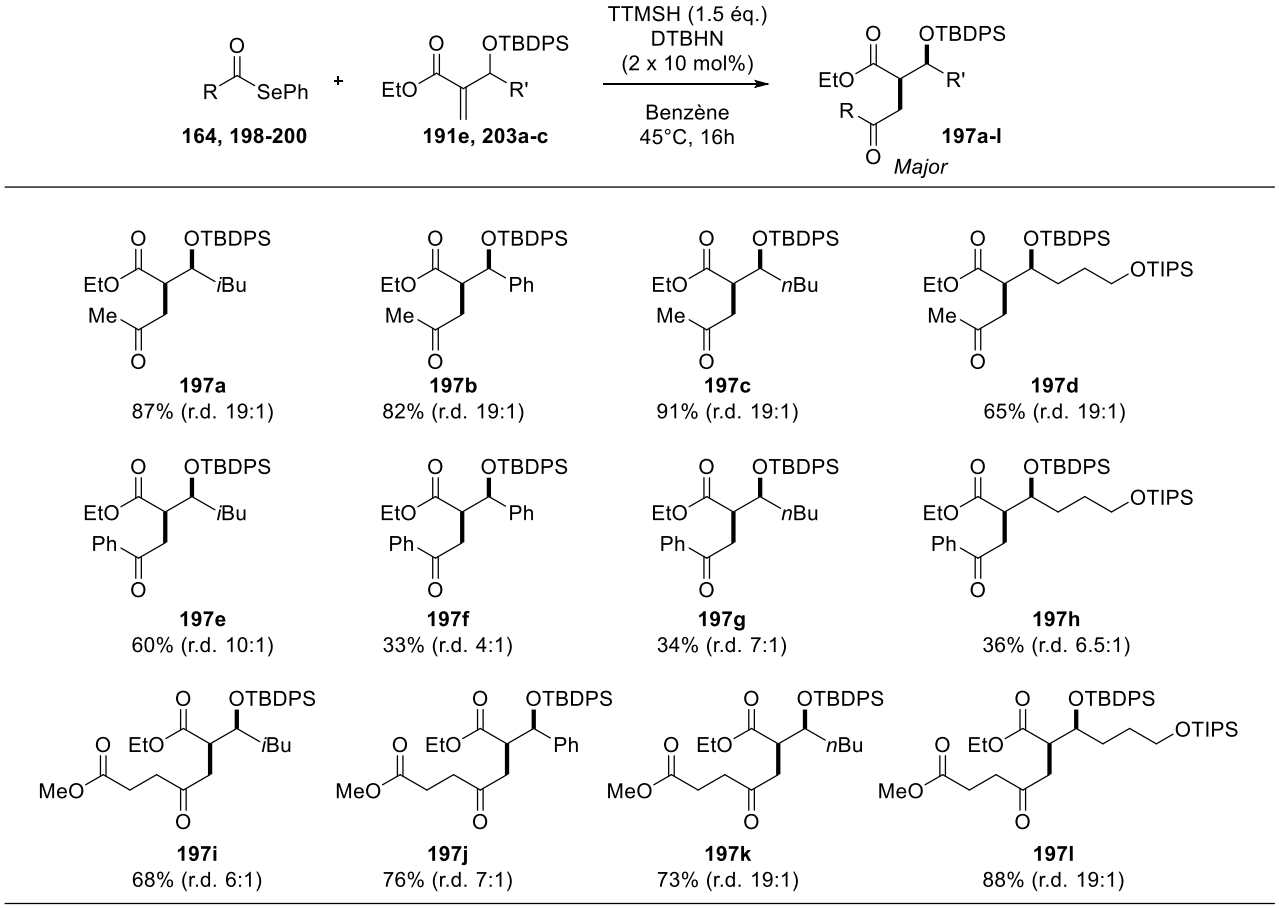


Schéma 102 : Application de la méthodologie à la synthèse de céto-alcools-1,4 simples

Le composé **197c** étant solide, il a pu être recristallisé dans l'acétate d'éthyle afin d'obtenir un cristal analysable par diffraction des rayons X (DRX). Cela a permis de confirmer la stéréochimie relative des deux centres asymétriques et ainsi de valider les modèles permettant de rationaliser la diastéréosélectivité de la réaction (Schéma 103).

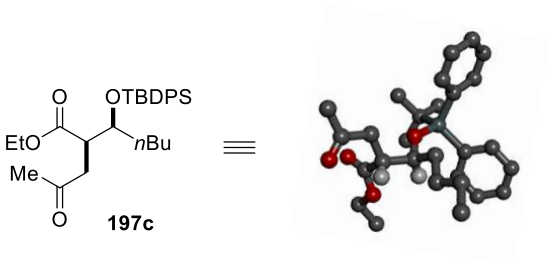


*Schéma 103 : Structure du composé **197c** obtenue par DRX.*

Afin de comparer l'efficacité du TTMSH par rapport au Bu_3SnH, plusieurs substrats ont été synthétisés en utilisant les deux méthodes (Schéma 104). Malgré une température de réaction plus

élevée, l'utilisation du silane permet donc d'obtenir de meilleurs rendements et des diastéréosélectivités beaucoup plus élevées. Le meilleur stéréocontrôle peut être attribué à la différence stérique entre les deux espèces. Les rendements plus faibles observés lors de l'utilisation de l'hydrure d'étain pourraient s'expliquer par la réduction du radical acyle, plus rapide avec Bu_3SnH qu'avec TTMSH (Tableau 4).

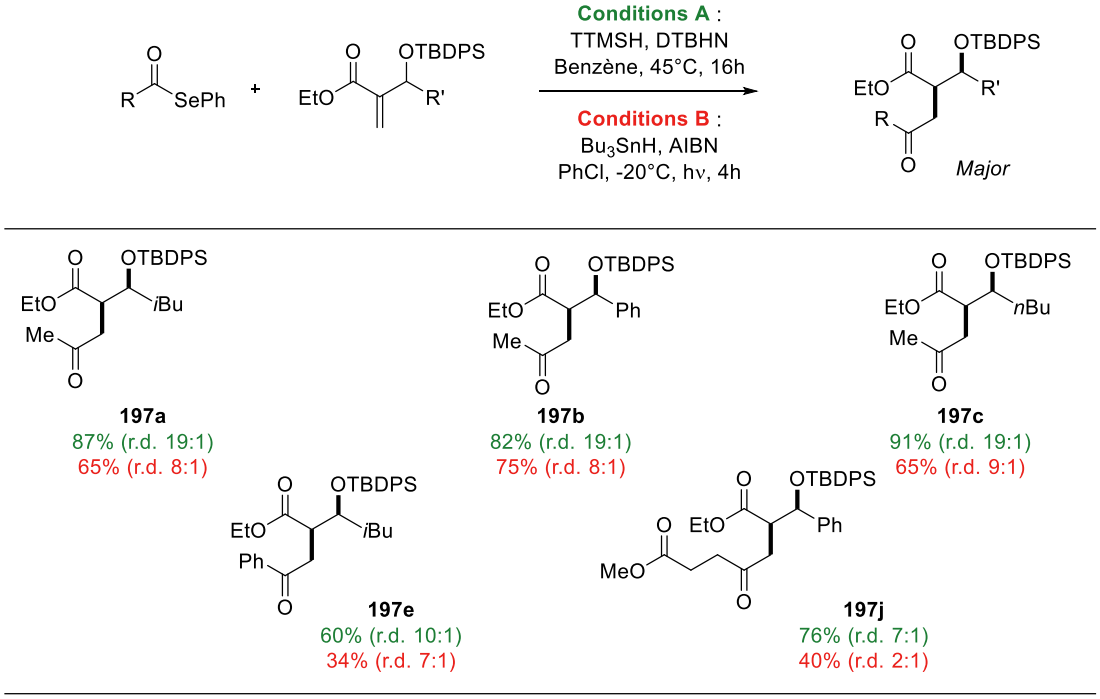


Schéma 104 : Comparaison du rendement et de la sélectivité entre le TTMSH et le Bu_3SnH

Le choix du TTMSH comme réducteur dans cette réaction, permet non seulement d'obtenir des rendements et des sélectivités plus élevés, mais également d'éviter l'utilisation des dérivés de l'étain connus pour leur toxicité et pour contribuer à la contamination des produits finaux.[107,108]

4. Expériences diverses

4.1. Vers une version catalytique

Le TTMSH est certes moins toxique que le Bu_3SnH mais il n'en reste pas moins utilisé en quantité stœchiométrique lors de nos réactions. Sa masse molaire élevée rend le processus peu économe en atomes. Afin d'y remédier, nous avons donc testé l'addition de radicaux acyles sur les adduits de Baylis-Hillman, électrophiles, dans les conditions décrites par Roberts pour l'hydroacylation d'oléfine riche. L'addition du radical généré à partir du valéraldéhyde **158** sur l'oléfine **203a** en présence d'une quantité catalytique de thioglycolate d'éthyle (ETG) a permis la formation du produit

[107] (a) Leroy, M. J. F.; Quevauviller, P.; Donard, O. F. X.; Astruc, M. *Pure Appl. Chem.*, **1998**, *70*, 2051; (b) Maguire, R. J. *Water Qual. Res. J. Can.* **2000**, *35*, 633; (c) Viglino, L.; Pelletier, É.; St.-Louis, R. *Environ. Toxicol. Chem.* **2004**, *23*, 2673; (d) Ferreira, M.; Blanco, L.; Garrido, A.; Vieites, J. M.; Cabado, A. G. *J. of Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 4195.

[108] Le Grognec, E.; Chrétien, J. M.; Zammattio, F.; Quintard, J. P. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10207.

souhaité **204** avec un rendement relativement faible et sans aucune diastéréosélectivité (Schéma 105). Le radical intermédiaire étant réduit par le thiol, deux thiols différents ont été testés afin d'étudier l'influence de la taille de ces derniers sur la sélectivité. Le TDT utilisé comme catalyseur n'a pas non plus permis de rendre cette réaction diastéréosélective.

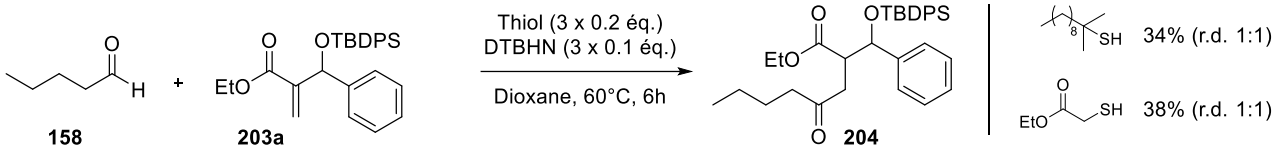


*Schéma 105 : Hydroacylation de l'oléfine **203a** catalysée par différents thiols*

L'absence de sélectivité lors de la réaction catalysée par les thiols est due au faible encombrement stérique des thiols. En effet, même sur un thiol tertiaire tel le TDT, l'encombrement stérique est éloigné de l'atome de soufre portant l'hydrogène à transférer, à l'opposé du Bu_3SnH ou du TTMSH (Schéma 106).

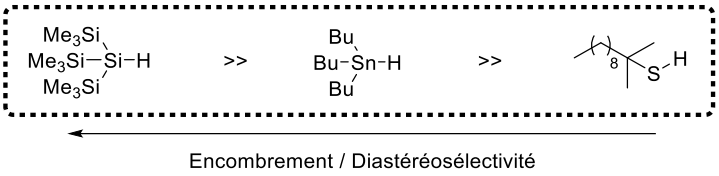


Schéma 106 : Relation taille / diastéréocontrôle entre les donneurs d'hydrogène utilisés

La réaction ne pouvant être réalisée avec une quantité catalytique de thiols, nous avons envisagé de réduire l'espèce silylée intermédiairement formée. En effet, l'abstraction du sélénium par le radical silylé conduit à la formation du composé TTMS-SePh. Corey et Giese ont déjà rapporté l'utilisation, dans des processus radicalaires, d'une quantité catalytique de Bu_3SnCl en présence d'un équivalent d'agent réducteur permettant de générer *in-situ* le Bu_3SnH nécessaire à la réaction.[109,110]

Afin de tester cette hypothèse, nous avons, dans un premier temps, généré l'espèce souhaitée TTMS-SePh par simple traitement du sélénoester **199** par le TTMSH en présence d'une quantité catalytique de DTBHN (Schéma 107). Le radical pyvaloyle se décompose très rapidement en monoxyde de carbone et en radical *t*Bu$^{\bullet}$. Ce dernier étant réduit par le TTMSH en alcane, le seul produit non gazeux de la réaction est le TTMS-SePh. Ce dernier a ensuite été traité par différents cyanoborohydrures, choisis en fonction de leur solubilité dans les solvants utilisés durant les réactions d'hydroacylation. Dans les deux cas étudiés une conversion totale du TTMS-SePh est observée au bout de quelques heures (par CCM et par RMN ^{1}H). Malheureusement, dans aucun des deux cas le TTMSH n'est observé par RMN ^{1}H.

---

109 Corey, E. J.; Suggs, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2554

110 Giese, B.; Gonzalez-Gomez, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 69.

Schéma 107 : Essais de réduction de l'espèce intermédiaire TTMS-SePh

Un essai de réaction radicalaire en présence d'une quantité catalytique de TTMSH et d'un équivalent de Bu_4NBH_3CN a cependant été effectué mais sans succès (Schéma 108).

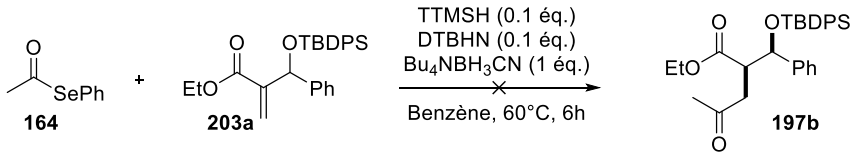


Schéma 108 : Essai d'addition d'un radical acyle en présence d'une quantité catalytique de TTMSH

4.2. Addition sur une cétone α,β-insaturée

L'utilisation d'adduits de Baylis-Hillman de type cétones α,β-insaturées au lieu d'esters α,β-insaturés pourrait permettre d'étendre le champ d'action de cette réaction et ainsi donner accès à des THF comportant une fonction cétone en position 3. Cette cétone pourrait ensuite être oxydée *via* une réaction de Baeyer-Villiger ouvrant ainsi la voie à des motifs THF ayant une fonction alcool en position 3. L'oléfine **205** a donc été synthétisée par réaction de Baylis-Hillman entre le benzaldéhyde et la méthylvinylcétone, suivie de la silylation de la fonction alcool allylique (Schéma 109).[111]

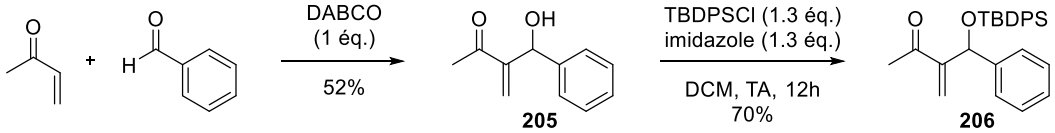


*Schéma 109 : Préparation de l'oléfine **206***

Dans les conditions réactionnelles précédemment développées pour la réaction d'hydroacylation avec les esters α,β-insaturés, aucune conversion de l'oléfine n'est observée (Schéma 110).

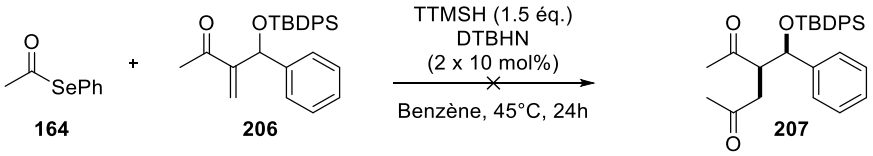
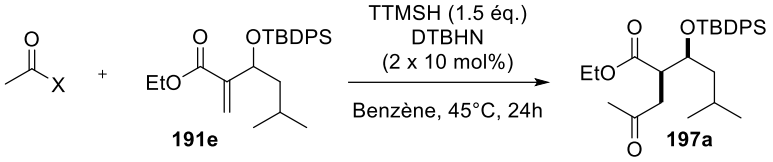


Schéma 110 : Essai d'addition de radical acyle sur une cétone α,β-insaturée

[111] Shi, M.; Li, C.-Q.; Jiang, J.-K. *Chem. Commun.* **2001**, 833.

4.3. Etude de substituts du sélénium

La substitution du réactif Bu_3SnH par le TTMSH, moins toxique, s'étant avérée fructueuse, nous avons également souhaité développé une méthode sans sélénium, connu également pour sa nocivité.[112] L'utilisation d'aldéhydes, solution la plus économique en atome, ne fonctionnant pas, des essais ont été effectués en utilisant des précurseurs halogénures d'acides. La génération de radicaux acyles à partir de chlorures d'acide en présence de TTMSH a été décrite dès 1992 par Chatgilialoglu.[113] Dans notre cas, alors que le composé **197a** est obtenu avec un rendement de 87% lorsque le sélénoester **164** est utilisé comme précurseur de radical acyle, seulement 30% sont obtenus en utilisant le chlorure d'acétyle (Tableau 16). L'utilisation du bromure d'acétyle n'a quant à elle pas permis d'observer le produit désiré. Ceci est probablement dû à l'instabilité et à la forte acidité de Lewis de l'espèce TTMS-Br générée au cours de la réaction.



Entrée	X	Rendement
1	SePh	87%
2	Cl	30%
3	Br	0%

Tableau 16 : Utilisation d'halogénures d'acide comme précurseurs de radicaux acyles

[112] a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255; b) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1313.

[113] Ballestri, M.; Chatgilialoglu, C.; Cardi, N.; Sommazzi, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1787.

5. Le tris(triméthylsilyl)silane $(Me_3Si)_3SiH$

Le TTMSH, réactif très connu pour son utilisation lors de processus radicalaires réducteurs, nous a permis d'obtenir de très bons diastéréocontrôles-1,2 lors de la première étape clef de notre stratégie, la réaction d'hydroacylation. Ce réactif sera également utilisé lors de la seconde étape clef de notre stratégie présentant ainsi une des premières utilisations du TTMSH dans des réactions ioniques. Un rappel de la découverte et des propriétés de ce réactif semble donc important.

Dès 1985, Giese évoquait la nécessité de trouver des agents de transfert d'hydrogène moins toxiques que les dérivés de l'étain ou du mercure.[48b] Les trialkylsilanes, d'une faible toxicité, devraient constituer une bonne alternative aux dérivés de l'étain car ils réagissent très efficacement avec les halogénures avec des constantes de vitesse particulièrement élevées ($k > 10^8$).[114] Cependant, ils transfèrent difficilement leur atome d'hydrogène, par exemple aux radicaux carbonés et ne permettent pas la propagation des chaînes radicalaires. A titre d'exemple, la constante de vitesse de réduction d'un radical carboné primaire par le triéthylsilane est de 3×10^3 $M^{-1}s^{-1}$ à 50°C.[115] Le triphénylsilane est lui légèrement plus réactif ($k_H = 4.6 \times 10^4$ $M^{-1}s^{-1}$ à 110°C),[116] mais cela reste toujours insuffisant pour effectuer des réactions radicalaires efficaces. En effet, ces constantes de vitesse sont très éloignées de celle du Bu_3SnH (2×10^6 $M^{-1}s^{-1}$), réactif le plus utilisé pour ce genre de réaction.

C'est en 1987 que Chatgilialoglu a décrit pour la première fois l'utilisation du tris(triméthylsilyl)silane ($(Me_3Si)_3SiH$ ou encore TTMSH).[117] Ce réactif, synthétisé pour la première fois en 1965,[118] mais jamais utilisé lors des deux décennies suivantes a donc été utilisé par Chatgilialoglu pour la réaction de réduction d'halogénure d'alkyle. La réaction est dans ce cas possible car la constante de vitesse d'abstraction par un radical primaire ($k_H = 6 \times 10^5$ $M^{-1}s^{-1}$) se rapproche de celle du Bu_3SnH. Les différences observées au niveau des constantes de vitesse d'abstraction d'hydrogène sur les silanes correspondent bien aux valeurs d'énergie de dissociation (BDE) des liaisons Si-H (Schéma 111).[114]

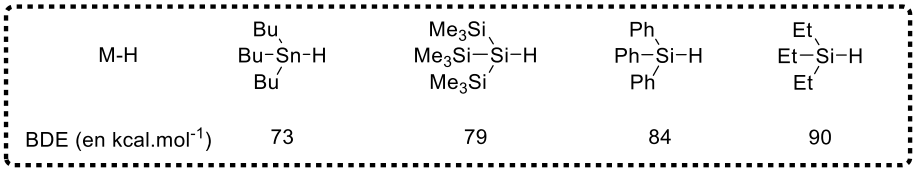


Schéma 111 : Comparaison des BDE de différents silanes et du Bu_3SnH

[114] Chatgilialoglu, C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1229.
[115] Newcomb, M.; Park, S. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4132.
[116] Chatgilialoglu, C.; Ferreri, C.; Lucarini, M. *J. Org. Chem.***1993**, *58*, 249.
[117] a) Kanabus-Kaminska, J. M.; Hawari, J. A.; Griller, D.; Chatgilialoglu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5367; b) Chatgilialoglu, C.; Griller, D.; Lesage, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3642.
[118] Gilman, H.; Atwell, W. H.; Sen, P. K.; Smith, C. L. *J. Organomet. Chem.* **1965**, *4*, 163.

Le TTMSH ayant la BDE la plus proche de celle du Bu_3SnH, le radical généré TTMS$^{\bullet}$ est donc relativement stable. En effet, deux paramètres peuvent être avancés pour expliquer cette observation :

- Une compression stérique due aux trois groupements TMS rend la génération du radical plus aisée.
- Une stabilisation du radical grâce à des interactions entre l'électron célibataire et les orbitales d du silicium.

D'un point de vue synthétique, le TTMSH permet d'effectuer le même type de réaction que le Bu_3SnH, telles que l'abstraction d'halogènes ou de chalcogènes ou encore la réduction de radicaux carbonés.[119] Il apporte plusieurs avantages indéniables, que ce soit au niveau de l'éco-compatibilité des réactions mais aussi de la purification des composés en fin de réaction. En effet, les dérivés organiques de l'étain, en plus d'être toxiques, posent régulièrement des problèmes de contamination des produits finaux et plusieurs chromatographies sont parfois nécessaires afin d'éliminer tous les résidus.[108]

Comme vu plus haut, le Bu_3SnH est un meilleur donneur d'hydrogène que le TTMSH, il réduit en effet, entre 2 et 4 fois plus vite les radicaux carbonés. Cela le rend très efficace pour des réactions telles que les déhalogénations ou les déoxygénations, mais des problèmes se posent lors de réactions en chaîne. La réduction d'un radical intermédiaire peut intervenir avant l'addition souhaitée sur un alcène par exemple. Dans ce genre de situations, l'utilisation du TTMSH peut éviter la réduction des intermédiaires et ainsi permettre la réaction envisagée. Différents exemples illustrant ces propos ont déjà été évoqués au sein du chapitre I (Schéma 69, Schéma 70).[89,91]

Depuis sa découverte il y a presque 40 ans, le TTMSH a très majoritairement été utilisé dans des processus radicalaires. Si quelques exemples présentent le TTMSH comme amorceur de polymérisations cationiques,[120] l'utilisation du TTMSH dans des processus ioniques est, à ce jour, quasiment inexistante.

III. Cyclisation réductrice et accès au motif THF trisubstitué

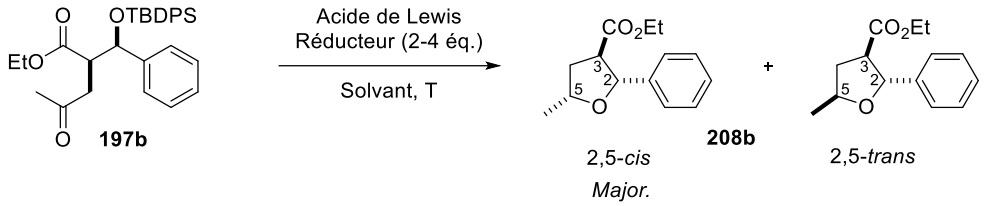
1. Mise au point des conditions et synthèse des motifs THF modèles

Une fois la synthèse de céto-alcools-1,4 mise au point, nous nous sommes orientés vers la cyclisation réductrice de ces motifs en THF 2,3,5-trisubstitués. Plusieurs couples acide de Lewis/réducteur ont été testés, basés sur des exemples décrits dans la littérature. Ces couples doivent permettre de réaliser successivement : (1) la déprotection du groupement silylé, (2) la cyclisation de l'alcool résultant sur la cétone, et enfin (3) la réduction de l'intermédiaire oxonium (Tableau 17).

---

[119] Chatgilialoglu, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2310.
[120] Chatgilialoglu, C.; Lalevée, J. *Molecules* **2012**, *17*, 527.

En présence d'une quantité catalytique de $BiBr_3$ et de triéthylsilane comme décrit par Hinkle et Evans pour la synthèse de motifs tétrahydropyranes,[121] le motif THF désiré est obtenu avec un très bon rendement mais malheureusement avec un faible diastéréocontrôle (entrée 1). Une analyse RMN NOESY a cependant permis de déterminer que le composé majoritaire était bien le THF 2,5-*cis* souhaité. Le triisopropylsilane contrairement au triéthylsilane ne permet pas d'effectuer cette réaction, aucune conversion du céto-alcool **197b** n'est observée (entrée 2). La même observation est faite lorsque la température est abaissé à -40°C (entrée 3). Afin d'effectuer la réaction à basse température, d'autres acides de Lewis ont été utilisés et le $BF_3.Et_2O$ s'est montré particulièrement efficace, même à -40°C (entrée 5).[122] Malgré le bon rendement obtenu, la diastéréosélectivité n'a pas augmenté significativement par rapport aux premières conditions (entrée 5 *vs* entrée 1). L'utilisation du TTMSH, beaucoup plus encombrant qu'Et_3SiH, a permis de former le THF désiré avec une excellente diastéréosélectivité même à température ambiante (entrée 6).



Entrée	Acide de Lewis	Réducteur	Solvant	Température	Rendement	r.d. (*cis:trans*)
1	$BiBr_3$ (0.1 éq.)	Et_3SiH	MeCN	25°C	87%	1.8:1
2	$BiBr_3$ (0.1 éq.)	iPr_3SiH	MeCN	25°C	0%	-
3	$BiBr_3$ (0.1 éq.)	Et_3SiH	MeCN	-40°C	0%	-
4	TMSOTf (1 éq.)	Et_3SiH	DCM	-78°C	29%	1.4:1
5	$BF_3.Et_2O$ (2 éq.)	Et_3SiH	MeCN	-40°C	78%	2.4:1
6	$BF_3.Et_2O$ (2 éq.)	TTMSH	MeCN	25 °C	87%	16:1

*Tableau 17 : Optimisation des conditions de cyclisation du céto-alcool **197b***

Une fois les conditions optimales trouvées, nous les avons appliquées aux céto-alcools-1,4 **197a-l** afin de former les motifs THF **208a-l** correspondants (Schéma 112). Dans la grande majorité des cas, le rendement est très bon et la diastéréosélectivité excellente. De manière assez prévisible, les conditions réactionnelles ne sont pas compatibles avec les groupements protecteurs sensibles aux acides. C'est le cas par exemple des fonctions éthers silylés (TIPS) dans les composés **197d**, **197h** et **197l** qui ne sont pas retrouvés dans les THF correspondants **208d**, **208h** et **208l**. Tous ces THF trisubstitués ont été préparés dans des quantités variant de 0.1 à 0.3 millimoles de céto-alcool. Il est

[121] Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Hinkle, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11456.
[122] Backes, J. R.; Koert, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2777.

important de noter que la réaction est aussi applicable à plus grosse échelle et que les rendements obtenus sont même meilleurs (THF **208b** et **208i**).

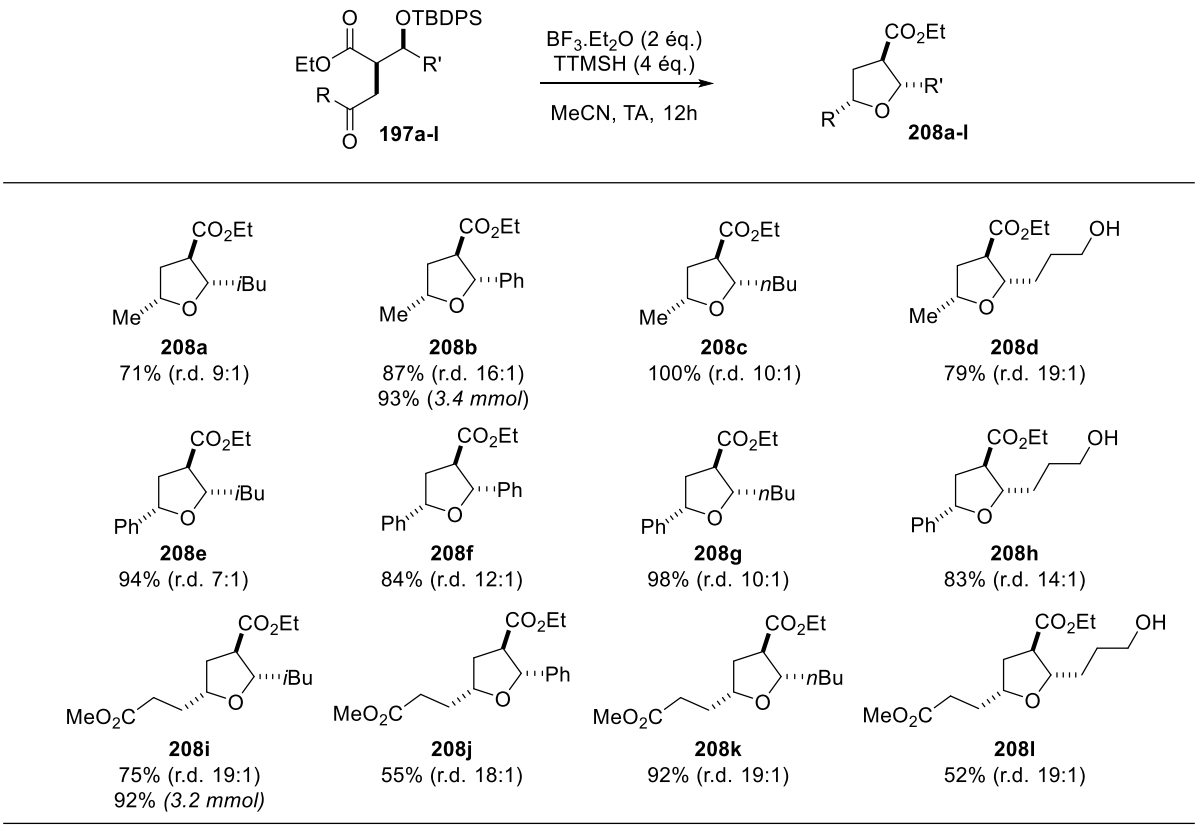


*Schéma 112 : Synthèse des THF 2,3,5-trisubstitués **208a-l***

Les motifs THF peuvent également être préparés sans purification du céto-alcool, le benzène étant simplement évaporé sous pression réduite lorsqu'une conversion totale de l'oléfine **203a** est observée. La cyclisation réductrice est ensuite effectuée dans les conditions précédemment développées et le THF **208b** est obtenu avec un rendement de 49% et une bonne diastéréosélectivité (Schéma 113). Le rendement est cependant plus faible que lorsque l'intermédiaire céto-alcool est isolé (76% sur 2 étapes).

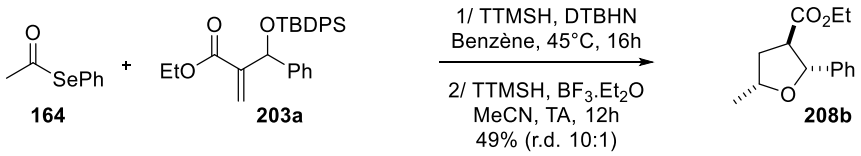


*Schéma 113 : Synthèse « one pot » du THF **208b***

Comme mentionné au chapitre II 2.5, le TTMSH est un réactif très utilisé en chimie radicalaire. Il n'y a cependant à notre connaissance aucune utilisation de ce réactif dans des processus de transfert

d'hydrogène ioniques. En effet, le triéthylsilane, moins cher, est généralement préféré pour ce type de réaction. Nous avons donc montré ici la première utilisation de ce réactif dans un procédé ionique, laquelle nous a permis d'atteindre des niveaux de diastéréosélectivité impossibles à obtenir avec le triéthylsilane. Le chapitre suivant traitera de la rationalisation de la sélectivité de cette réaction et notamment des modèles d'états de transition évoqués dans la littérature.

2. Rationalisation de la diastéréosélectivité

Les réactions de substitution nucléophile ayant pour intermédiaire un ion oxocarbénium constituent une méthode efficace de formation de liaisons C-C. Depuis la fin des années 1980, de nombreuses études ont permis de montrer le potentiel de ces réactions mais également de mieux comprendre les stéréosélectivités observées.[123] Nous nous intéresserons ici uniquement aux ions oxocarbénium générés dans des cycles à 5 chaînons et donnant ainsi accès à des motifs THF.

Au cours de ce sous-chapitre et uniquement dans celui-ci, nous adopterons pour une meilleure compréhension la numérotation des cycles THF utilisée dans la littérature pour ces systèmes. La position 1 correspondra ici au carbone de l'ion oxocarbénium. L'oxygène portera lui le numéro 5.

La complexation par un acide de Lewis d'un THF ayant un groupement partant (LG) en position 1, permet, grâce au déplacement d'un des doublets non liants de l'oxygène, la formation de l'ion oxocarbénium (Schéma 114). Cette espèce adopte dans l'espace une conformation de type enveloppe dans laquelle 4 des 5 atomes du cycle sont dans un même plan. Comme pour les cycles à 6 chaînons, les nomenclatures axiale et équatoriale sont utilisées pour définir la position des substituants. La nature des substituants influencera donc la conformation privilégiée **A** ou **B**.

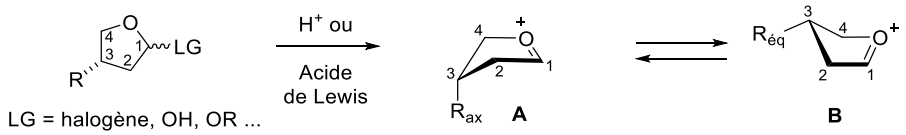


Schéma 114 : Formation et configuration adoptée par un ion oxocarbénium cyclique

L'attaque du nucléophile sur l'ion oxocarbénium est favorisée sur la face *inside* de l'enveloppe (Schéma 115).[124] En effet, les substituants en C_1 et C_2 du produit formé seront décalés minimisant ainsi les interactions. Au contraire, lors d'une attaque *outside* du nucléophile, les même substituants

[123] a) Bruckner, C.; Holzinger, H.; Reissig, H.-U. *J. Org. Chem* **1988**, *53*, 2450; b) Reissig, H. U.; Holzinger, H.; Glomsda, G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3139; c) Smith, D. M.; Tran, M. B.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14149; d) Codée, J. D. C.; Van Den Bos, L. J.; De Jong, A. R.; Dinkelaar, J.; Lodder, G.; Overkleeft, H. S.; Van Der Marel, G. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 38; e) Van Rijssel, E. R.; Van Delft, P.; Lodder, G.; Overkleeft, H. S.; Van Der Marel, G. A.; Filippov, D. V.; Codée, J. D. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10381; f) Garcia, A.; Sanzone, J. R.; Woerpel, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12087.

[124] Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208.

seront éclipsés les uns par rapport aux autres créant ainsi des interactions déstabilisantes et défavorisant ce type d'attaque.

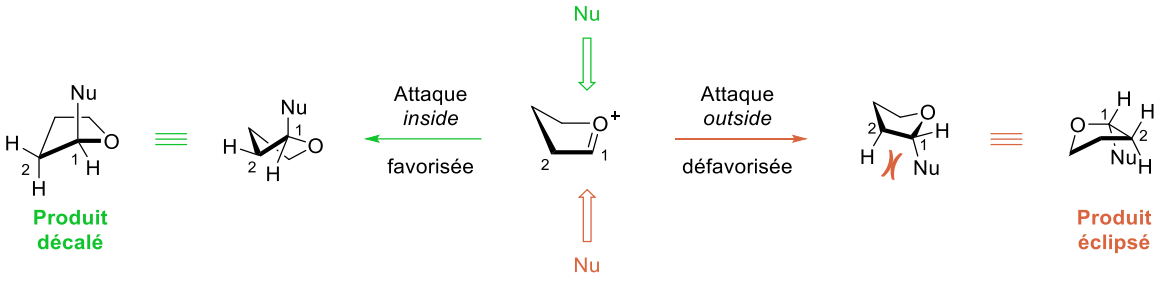
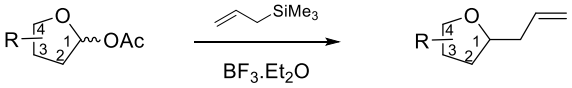


Schéma 115 : Différents types d'attaques possible sur un ion oxocarbénium

Les premières études réalisées par Reissig ont montré l'influence de la substitution du cycle sur la diastéréosélectivité lors de l'attaque du nucléophile (Tableau 18).[125] La présence d'un groupement méthyle en position 2 ou 4 conduit à un mélange de diastéréoisomères (entrées 1 et 3). Au contraire, la substitution en position 3 permet de diriger l'attaque du nucléophile et ainsi un seul isomère est formé (entrée 2).



Entrée	R	Rendement	r.d. *(trans:cis)*
1	2-Me	70%	68:32
2	3-Me	70%	95:5
3	4-Me	78%	60:40

Tableau 18 : Effet de la substitution du cycle sur l'addition de nucléophile

Le très bon diastéréocontrôle observé par Reissig lorsque le THF est substitué en position 3 peut être rationalisé à l'aide du modèle suivant (Schéma 116). En effet, la présence du méthyle va forcer le système à adopter la conformation **B** dans laquelle le groupement est en position pseudo-équatoriale. L'attaque du nucléophile sur la face *inside* de l'enveloppe conduit donc à la formation du THF 1,3-*trans*.

[125] Schmitt, A.; Reissig, H.-U. *Synlett*, **1990**, 40.

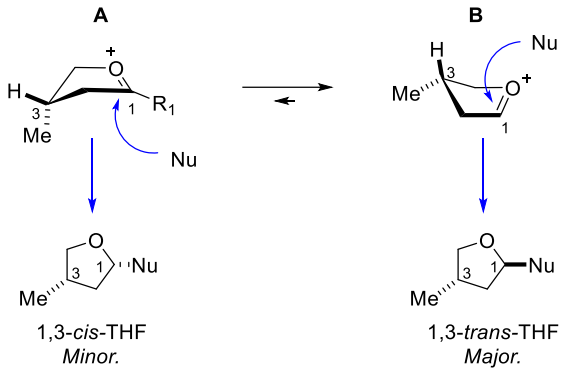


Schéma 116 : Rationalisation de la sélectivité observée sur un cycle substitué en position 4

Ces travaux présentent donc l'influence des substituants d'un point de vue uniquement stérique. Plus récemment, Woerpel a étudié les effets électroniques et notamment ceux introduits par des substituants polaires sur le cycle (Schéma 117).[126] La présence en position 3 d'un alcool benzylé ou silylé permet d'inverser la sélectivité lors de l'attaque du nucléophile. Dans ce cas, la conformation enveloppe adoptée est préférentiellement la **A**, celle où le substituant polaire est en position pseudo-axiale, permettant ainsi de stabiliser le centre cationique grâce à une interaction avec l'un des doublets non-liants de l'oxygène.

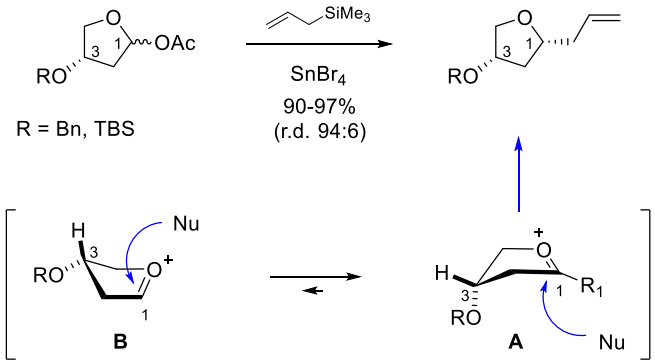
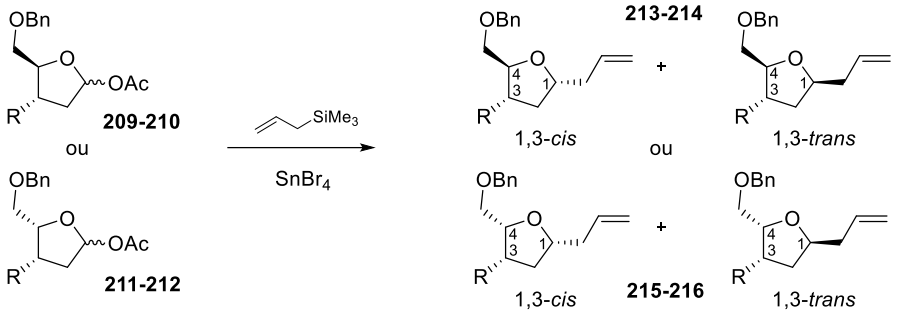


Schéma 117 : Rationalisation de la sélectivité sur un cycle ayant un groupement alcoxy en position 4

Woerpel a également étudié l'addition d'un nucléophile sur un oxocarbénium cyclique à 5 chaînons substitué en C_3 et en C_4 (Tableau 19).[126] Dans ce cas on peut remarquer que c'est principalement la nature du substituant situé en C_3 qui va influer sur la diastéréosélectivité de la réaction. Le lactol **209** où les substituants sont *trans* et le lactol **210** où ils sont *cis* donneront tous les deux majoritairement le motif THF ayant une stéréochimie relative 1,3-*trans*. Dans le cas où le groupement R est polaire (**211** et **212**), les THF obtenus présentent une stéréochimie 1,3-*cis*.

[126] Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879.



Entrée	Lactol	R	Rendement	r.d. (*cis:trans*)
1	**1a**	Me	**213** : 93%	5:95
2	**1b**	OBn	**214** : 94%	>99:1
3	**2a**	Me	**215** : 94%	7:93
4	**2b**	OBn	**216** : 82%	88:12

Tableau 19 : Influence de la substitution en C_3

Sur nos substrats, l'ion oxocarbénium est substitué en position 4 (par une chaîne R_2) et en position 3 par une fonction ester. Notre cas se rapproche donc de celui décrit par Woerpel où le substituant est polaire (tableau 13, entrée 2). L'ion oxocarbénium adoptera donc la forme enveloppe **A** dans laquelle la fonction ester est en position pseudo-axiale afin de stabiliser par interactions électroniques le centre cationique. La réduction de l'ion oxocarbénium par le silane intervient ensuite en position *inside* conduisant au THF 1,4-*cis* (ou 2,5-*cis* en utilisant la nomenclature définie au début du manuscrit) avec d'excellentes diastéréosélectivités (Schéma 118).

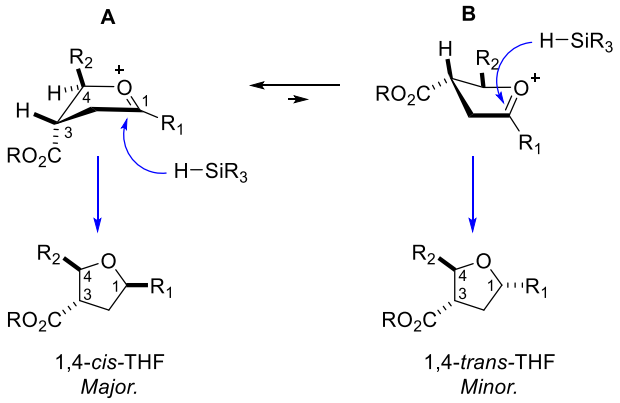


Schéma 118 : Rationalisation de la sélectivité observée dans notre cas

Aucune publication ne mentionne l'effet d'un substituant ester en position 3 lors de la synthèse de motifs THF, seuls des exemples où une fonction alcool protégée est présente sont rapportées. La fonction ester a cependant été décrite pour diriger la réduction lors d'études sur les réductions d'ions oxocarbénium à 6 chaînons par Codée.[123d]

3. Modifications des motifs THF

3.1. Réduction de la fonction ester

Dans l'optique de la synthèse du fragment THF de la gymnodimine comportant un groupement méthyle en position 3, il est nécessaire de transformer la fonction ester présente sur les motifs THF synthétisés *via* notre stratégie. Pour cela, nous avons d'abord testé cette transformation sur un substrat modèle. La réduction de la fonction ester du THF **208b** par le DIBAL permet d'obtenir l'alcool **217** avec un bon rendement. Un dérivé de cet alcool a ensuite été formé par réaction avec le chlorure d'acide **218**. L'ester **219** ainsi obtenu étant solide, il a été recristallisé et analysé par DRX, permettant de confirmer la stéréochimie 2,5-*cis* de nos motifs THF (Schéma 119).

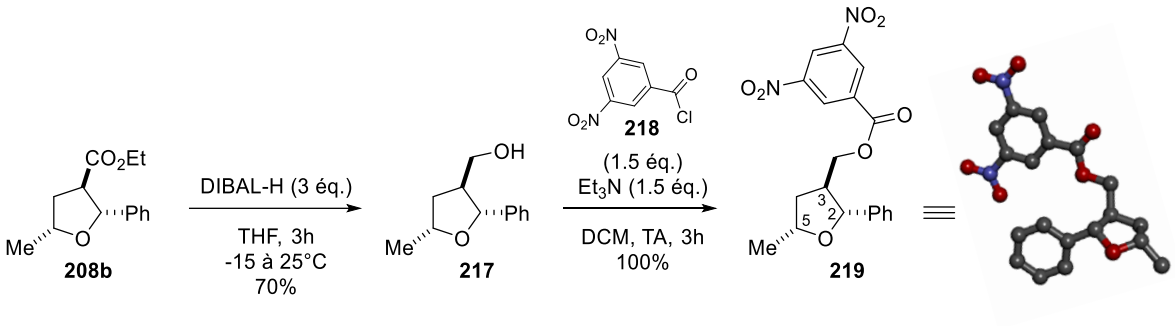


*Schéma 119 : Synthèse du composé cristallin **219***

L'activation de l'alcool **217** par tosylation, puis la réduction à l'aide d'une solution de super-hydrure conduit, de manière rapide et efficace, à la formation du motif THF 2,3,5-trisubstitué **221** comportant un méthyle en position 3 (Schéma 120). Cette stratégie pourra donc être utilisée pour la synthèse du fragment THF de la gymnodimine.

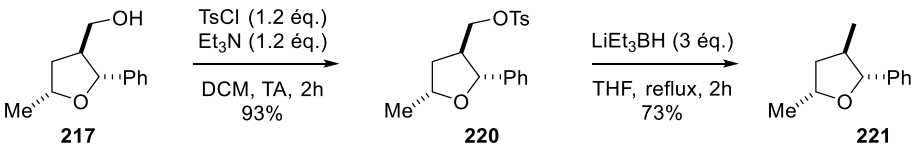


*Schéma 120 : Déoxygénation du THF **217***

La synthèse du fragment THF de la gymnodimine impliquera la présence de chaînes latérales (en position 2 et 5) fonctionnalisées. La réduction du THF **208i**, modèle avancé du THF de la gymnodimine, en présence de DIBAL-H conduit au diol **222** avec un bon rendement (Schéma 121). La présence de deux alcools primaires dans **222** ne permettra cependant pas l'extension de la méthodologie décrite dans le schéma 50. Il conviendra donc de modifier la nature du sélénoester lors des essais en vue de la synthèse de la gymnodimine.

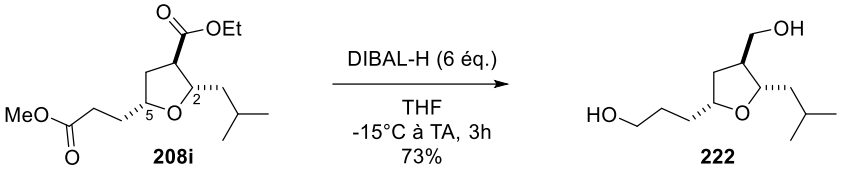


*Schéma 121 : Réduction des deux fonctions ester du THF **208i***

3.2. Création d'un centre quaternaire

Afin de créer un centre quaternaire sur le motif THF, nous avons envisagé de remplacer l'hydrure utilisé pour réduire l'oxonium intermédiaire par un nucléophile (Schéma 122). Dans les conditions utilisées pour la synthèse des THF, où tous les réactifs sont introduits en même temps, le produit désiré **223** ou **224** n'est pas observé, que le nucléophile soit un éther d'énol silylé ou un allylsilane. Une dégradation du nucléophile par $BF_3.Et_2O$ étant envisageable, l'ordre l'addition des réactifs a été modifié et le nucléophile ajouté plusieurs heures après l'acide de Lewis, malheureusement sans effet.

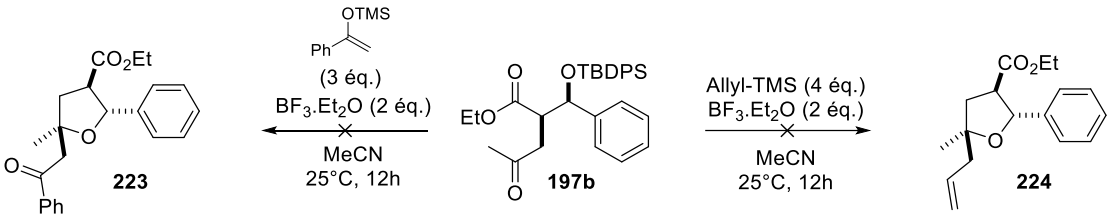


Schéma 122 : Tentatives de quaternisation des motifs THF en position 5

L'alkylation d'un énolate généré par déprotonation en α de la fonction ester, constitue une alternative intéressante pour créer un centre quaternaire sur nos motifs THF. Le traitement par la LDA du THF **208b** suivi de l'ajout de MeI conduit effectivement à la formation du THF tétrasubstitué **225** avec un bon rendement mais avec une diastéréosélectivité modeste (Schéma 123).

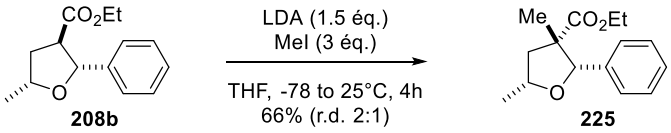


Schéma 123 : Création d'un centre quaternaire en position 3

IV. Conclusion

Dans l'optique de la synthèse du fragment THF 2,3,5-trisubstitué de la gymnodimine, nous avons exploré deux grandes voies de synthèse basées sur l'addition de radicaux acyles sur des oléfines puis sur la cyclisation, dans des conditions réductrices, des motifs céto-alcool-1,4 formés.

La première, mettant en jeu l'addition de radicaux acyles, nucléophiles, sur des oléfines riches de type alcools allyliques a permis de former des motifs céto-alcools-1,4, mais sans aucun contrôle de la diastéréosélectivité et avec des conversions incomplètes.

La seconde stratégie envisagée concernait l'addition de radicaux acyles, nucléophiles, sur des oléfines électrophiles telles que les adduits de Baylis-Hillman, permettant ainsi une meilleure complémentarité en termes de polarité. Après diverses optimisations des conditions réactionnelles, différents céto-alcools-1,4 ont été préparés avec de très bons rendements et de très bonnes diastéréosélectivités. Ces composés ont ensuite pu être cyclisés dans des conditions réductrices donnant ainsi un accès rapide à des motifs THF 2,3,5-trisubstitués.

Ces travaux ont mis en évidence l'importance du tris(triméthylsilyl)silane (TTMSH) comme agent de transfert d'hydrogène, aussi bien dans des processus radicalaires que dans des processus cationique, ce qui constitue une première à notre connaissance. Ces travaux ont fait l'objet d'une communication dans *Organic Letters* en 2016.[127]

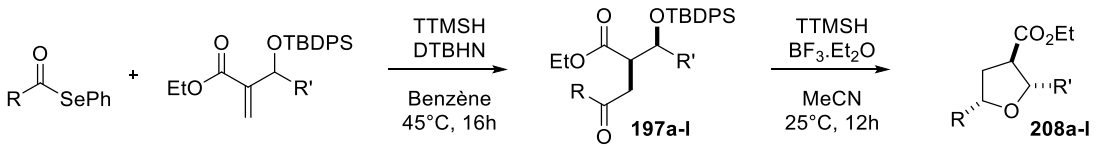


Schéma 124 : Synthèse de motifs THF 2,3,5-trisubstitués

Le chapitre suivant présentera l'application de cette méthodologie à la synthèse du fragment THF de la gymnodimine et aussi une légère modification de cette stratégie pour la synthèse d'un produit naturel, le no.2106A.

[127] Grélaud, S.; Desvergnes, V.; Landais, Y. *Org. Lett*. **2016**, *18*, 1542.

CHAPITRE III :

APPLICATION A LA SYNTHESE TOTALE DE MOLECULES NATURELLES

CHAPITRE III : Application à la synthèse totale de molécules naturelles

I. Vers le fragment THF de la gymnodimine

1. La gymnodimine : isolement et activité biologique

Les gymnodimines appartiennent à la famille des phycotoxines d'origine marine. Comme les spirolides ou les pinnatoxines, ces molécules sont des macrocycles contenant une fonction spiroimine. La gymnodimine A ou gymnodimine, membre le plus étudié de cette famille, a été isolée et caractérisée en 1995 à la suite de la découverte de fruits de mer toxiques en Nouvelle-Zélande.[128] La contamination des fruits de mer coïncidait avec l'observation d'une efflorescence de dinoflagellés *Gymnodinium cf. mikimotoi*. La culture cellulaire de ces dinoflagellés a montré la présence de la gymnodimine permettant ainsi d'attribuer l'origine de cette molécule.

Cette molécule comporte une structure relativement complexe avec notamment 7 centres asymétriques, ce qui a rendu la détermination de sa structure impossible à l'aide des seules analyses RMN 1D ou 2D (Schéma 125). C'est la réduction de la fonction imine en amine puis la formation du *p*-bromobenzamide correspondant qui a permis d'élucider la structure exacte de la gymnodimine par diffraction des rayons X.[129] Quelques années plus tard, les gymnodimines B et C ont été isolées à partir de cultures de cellules du dinoflagellé *Karenia selliformis* puis caractérisées.[130] Leurs structures chimiques sont très proches de celle de la gymnodimine A, et diffèrent seulement par la présence d'un groupement méthylène exocyclique sur le carbone 17 et la présence d'un alcool allylique en C_{18}. Les gymnodimines B et C se distinguent par la stéréochimie de cet alcool en C_{18}. La 12-méthyle-gymnodimine, dont la structure n'a pas encore été totalement déterminée est elle obtenue à partir du dinoflagellé *Alexandrium peruvianum*, le microorganisme responsable de la production du 13-desméthyle spirolide C.[131]

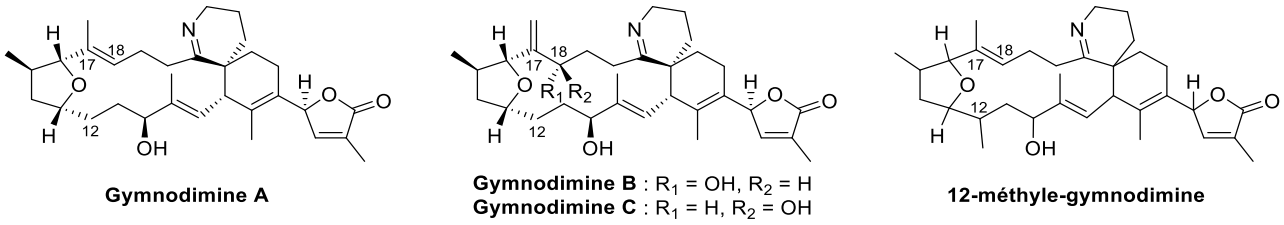


Schéma 125 : Structures des différentes gymnodimines connues

---

128 Seki, T.; Satake, M.; Mackenzie, L.; Kaspar, H. F.; Yasumoto, T *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2159.
129 Stewaer, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H.G.; Robinson, W. T.; Hannah, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4889.
130 a) Miles C. O.; Wilkins A. L.; Stirling, D. J.; MacKenzie A. L. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 1373; b) Miles C. O.; Wilkins A. L.; Stirling, D. J.; MacKenzie A. L. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 4838.
131 Wagoner R. M. V.; Misner I.; Tomas C. R.; Wright J. L. C. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 4243.

Les phycotoxines, produites par des algues unicellulaires, possèdent des structures variées leurs conférant ainsi des modes d'action différents. Ces toxines peuvent être classées selon les symptômes qu'elles déclenchent :

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

Les gymnodimines et les spirolides ont été les plus étudiés parmi les membres des macrocycles possédant une spiroimine. Les tests effectués sur des souris ont permis d'observer différents symptômes neurologiques (crampes, tremblements et troubles respiratoires) dans un délai très court suivant l'injection (3 à 20 minutes), causant la mort des souris.[132] Ces toxines appartiennent donc à la famille des neurotoxines dites à action rapide (FAT, *Fast Acting Toxins*).

Les différents travaux effectués dans ce domaine rapportent les valeurs mesurées concernant la toxicité de la gymnodimine et du 13-desméthyle spirolide C (Tableau 20). Ces molécules présentent une toxicité aigüe lors d'injections intrapéritonéales. Leur effet est cependant moindre lors d'injection directe par voie orale ou lorsque la toxine est mélangée à la nourriture des souris. Si la gymnodimine A et le 13-desméthyle spirolide C, molécules ayant une fonction spiroimine, possèdent des toxicités fortes, il est bon de constater que la toxicité chute fortement dans le cas de leurs homologues ne possédant pas cette fonction. La gymnodamine (homologue de la gymnodimine où la fonction imine est réduite) et les spirolides E et F (ayant une fonction amino-cétone à la place de la spiroimine) présentent en effet des valeurs beaucoup plus élevées (DLM de 4040 µg/kg pour la gymnodamine contre une DL_{50} de 96 µg/kg pour la gymnodimine).[129,133] La fonction spiroimine semble donc être le ou un des pharmacophores de ces molécules.

Composé	Injection IP	Injection orale	Mélangée avec la nourriture
Gymnodimine	DL_{50} = 96 µg/kg	DL_{50} = 755 µg/kg	DLM = 7500 µg/kg
13 desméthyle spirolide C	DL_{50} = 5-8 µg/kg	DL_{50} = 150 µg/kg	
Gymnodamine	DLM = 4040 µg/kg		
Spirolide E et F	DLM = 2000 µg/kg		

Tableau 20 : Toxicité des phycotoxines à spiroimine

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

[133] Hu, T.; Curtis, J. M.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7671.

Il a été observé que l'injection de gymnodimine A entraîne le blocage musculaire du diaphragme des souris de façon proportionnelle à la concentration injectée.[134] Cet effet est identique à celui de la tubocurarine qui est un puissant antagoniste des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine (nAChRs) neuromusculaires (récepteurs pentamériques formant un canal cationique dont l'ouverture est régie par la coordination avec l'acétylcholine).

Si la spiroimine est le pharmacophore principal de la gymnodimine mais aussi des spirolides, les autres fragments de la molécule ont également un rôle important. En 2010, des complexes entre la gymnodimine A ou le 13-desméthyle spirolide C et un substitut aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (*Acetylcholine Binding Protein* AChBP) ont pu être cristallisés (Figure 1).[135] Il a ainsi pu être observé que ces toxines sont positionnées au sein du site actif de la protéine correspondant parfaitement à la taille de ces macrocycles. La fonction spiroimine se lie à la surface du site par liaisons hydrogènes, les autres fragments des phycotoxines servant à l'ancrage au sein du site actif. Le fragment bis-spirocétal du spirolide permet de fortes interactions, rendant ainsi l'ancrage du spirolide dans le site actif irréversible. Au contraire, les plus faibles interactions entre le fragment THF de la gymnodimine et la protéine permettent une réversibilité de la fixation.

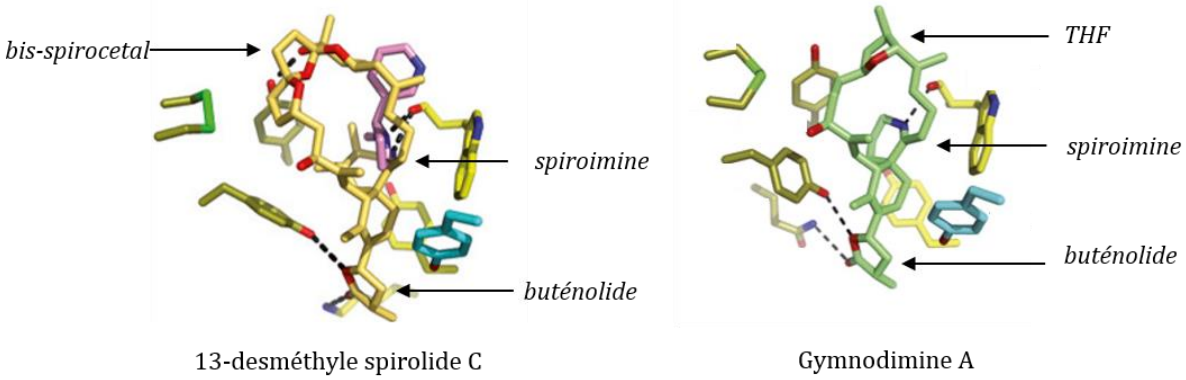


Figure 1 : Complexes entre une protéine et le 13-desméthyle spirolide C (à gauche) et la gymnodimine A (à droite)

La faible biodisponibilité (moins de 10 mg de gymnodimine sont extraits à partir de 5 kg d'huîtres), rend difficile les études pharmacologiques et le développement de nouveaux tests de détection basés sur le mode d'action de ces composés. La synthèse s'avère dès lors indispensable pour disposer de quantités suffisantes pour ces différentes études, et constitue par ailleurs un véritable défi synthétique compte tenu de la complexité structurale de la cible.

---

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

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

2. Synthèses de la gymnodimine

A ce jour, différentes approches synthétiques à la gymnodimine ont été rapportées mais seule une a abouti à une synthèse totale. Ces différents travaux seront présentés brièvement avant l'exposé de nos résultats concernant le fragment THF de cette molécule.

2.1. Approche de Kishi

Une approche divergente à la synthèse de la gymnodimine à partir du fragment THF a été rapportée par Kishi.[136] Le fragment THF 2,3,5-trisubstitué est dans un premier temps formé par une cyclisation en milieu acide du diol **226** (Schéma 126). Cette réaction procède *via* un mécanisme de type SN_1, et le piégeage d'un carbocation allylique. Le groupement TBS est également déprotégé lors de cette cyclisation en milieu acide puis oxydé en aldéhyde **227**.

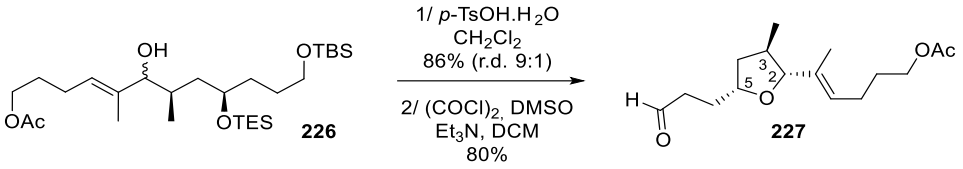


*Schéma 126 : Synthèse du THF **227** selon Kishi*

Cet aldéhyde **227** est ensuite couplé avec le bromure vinylique **228** *via* une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi. Cette réaction n'étant pas diastéréocontrôlée, une oxydation puis une réduction dans les conditions de Corey sont nécessaires à l'obtention du composé **229** avec un diastéréocontrôle satisfaisant.[137] Plusieurs étapes sont ensuite nécessaires à l'introduction de la fonction imine cyclique du composé **230**. Le macrocycle est ensuite formé par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire (Schéma 127). En utilisant des conditions très diluées et tamponnées, un mélange d'adduits céto-amine (imine hydrolysée) et d'imine est observé. Pour cela, l'imine est reformée par condensation permettant de mesurer un rapport *endo*:*exo* de 1:1 pour cette réaction de Diels-Alder. Le rendement de la réaction n'est pas clairement mentionné et seul un rendement de 21% après réduction et benzoylation de l'imine est rapporté. En raison de cette faible sélectivité, les auteurs n'ont pas poursuivi la synthèse totale *via* cette approche.

---

136 Johannes, J. W.; Wenglowsky, S.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3997.
137 Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.

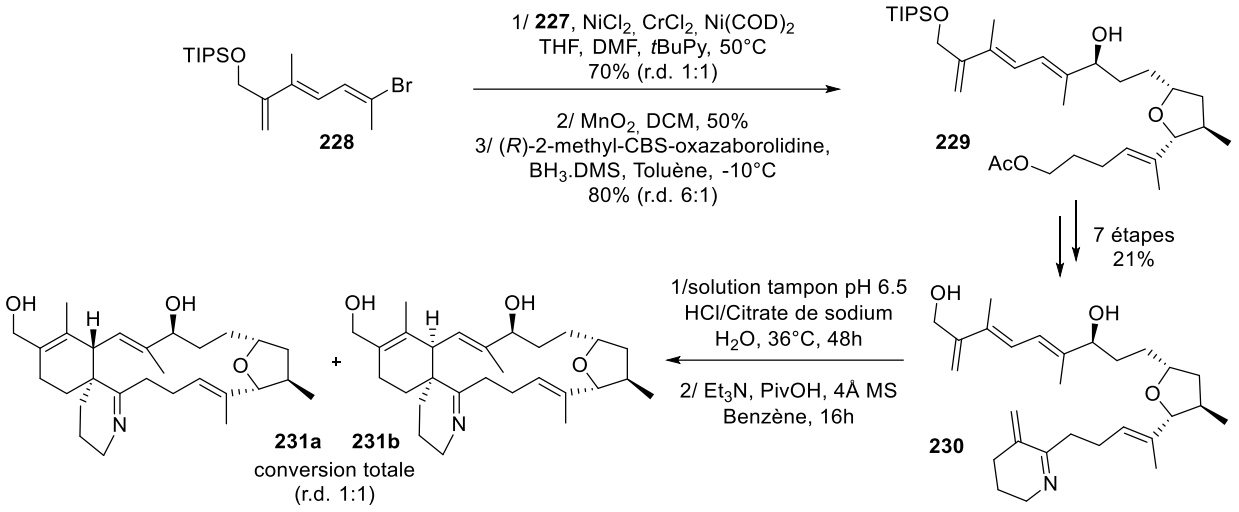


*Schéma 127 : Formation du macrocycle **231** par réaction de Diels-Alder selon Kishi*

2.2. Approche de White

2.2.1 Synthèse du fragment THF

L'approche adoptée par White est plus convergente, faisant apparaître la synthèse de deux fragments distincts, un motif THF et le fragment spiroimine qui seront couplés ensuite. Le THF trisubstitué **233** est préparé par une réaction de cycloétherification débenzylative sur un alcène **232** activé par de l'iode (Schéma 128).[138]

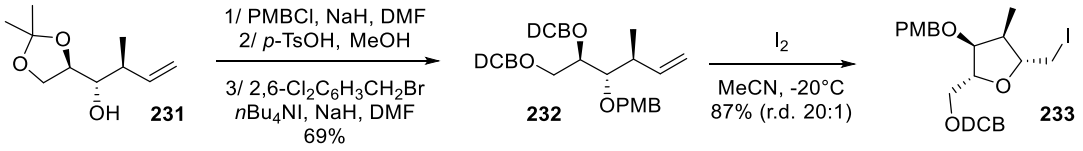


*Schéma 128 : Synthèse du THF **233** via une cycloétherification débenzylative*

Le THF **235** trisubstitué et correctement fonctionnalisé pour les réactions de couplage est ensuite préparé *via* une longue séquence réactionnelle (16 étapes) mais avec un bon rendement global (Schéma 129).[139]

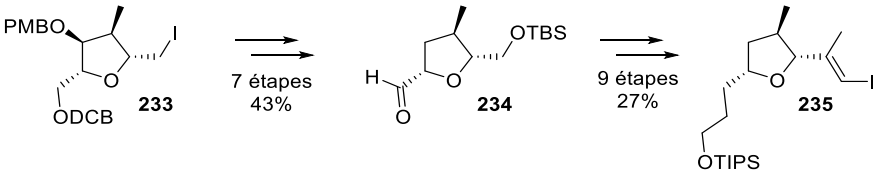


*Schéma 129 : Synthèse du fragment THF **235***

[138] Pour une revue sur les cycloéthérifications débenzylatives : Tikad, A.; Delbrouck, J. A.; Vincent, S. P. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9456.

[139] White, J. D.; Wang, G.; Quaranta, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4109.

2.2.2 Synthèse de la spiroimine et tentatives de couplages

Le motif cyclohexène précurseur de la spiroimine est préparé par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire entre le diène **236** et le diénophile **237** sans aucun diastéréocontrôle, traduisant une très faible induction asymétrique à partir du centre chiral porté par le diène (Schéma 130).[140] Les diastéréoisomères étant séparables, le cyclohexène **239** a pu être obtenu pur après déprotection du groupement PMB et lactonisation.

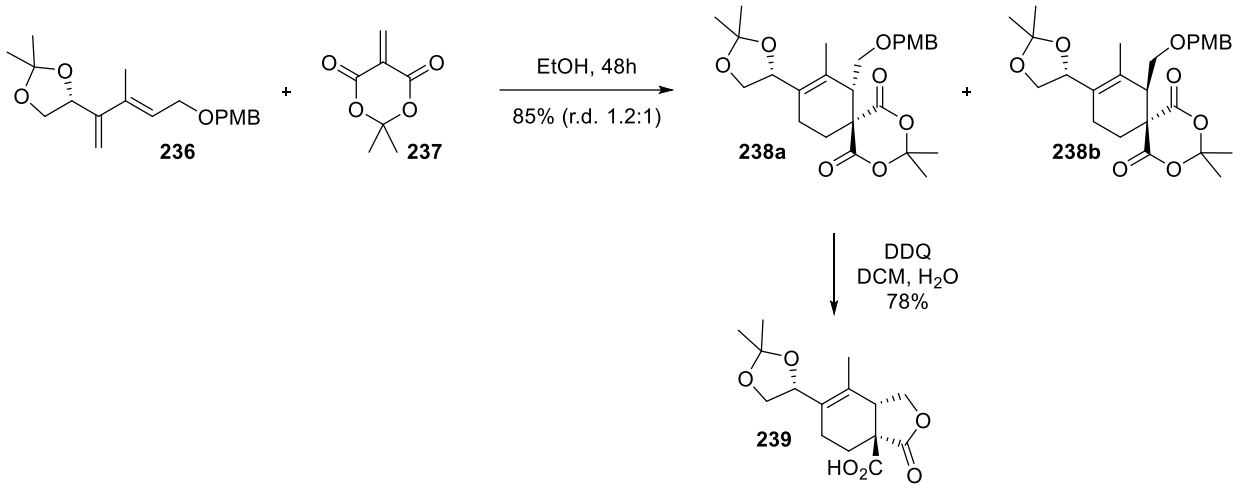


*Schéma 130 : Synthèse du cyclohexène **239** via une réaction de Diels-Alder*

L'acide **239** est ensuite transformé en l'alcène **240** en 9 étapes avec un rendement de 11%. L'hydroboration de cet alcène suivie d'une réaction de couplage de Suzuki avec l'iodure vinylique **235** permet la formation du composé **241** avec un rendement satisfaisant (Schéma 131). [141]

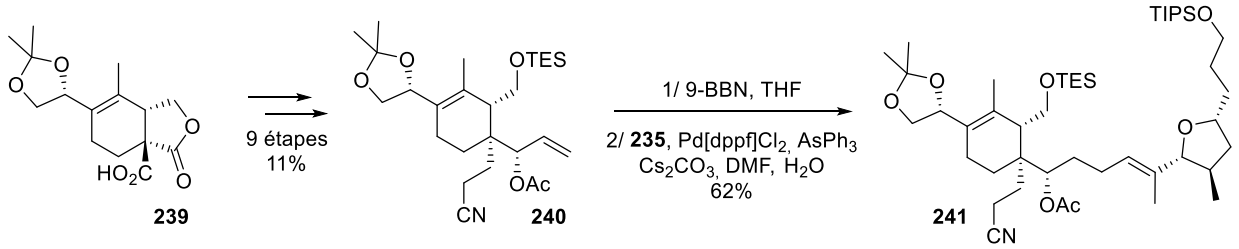


*Schéma 131 : Synthèse du composé **241** par couplage de Suzuki*

La macrocyclisation envisagée met en jeu un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi entre un aldéhyde et un halogénure vinylique. L'alcyne **242**, obtenu en 5 étapes à partir de **241** n'a pu être transformé en halogénure vinylique correspondant, malgré toutes les conditions testées. La synthèse totale n'a ainsi pas pu être achevée (Schéma 132).

---

140 White, J. D.; Wang, G.; Quaranta, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4983.
141 White, J. D.; Quaranta, L.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1717.

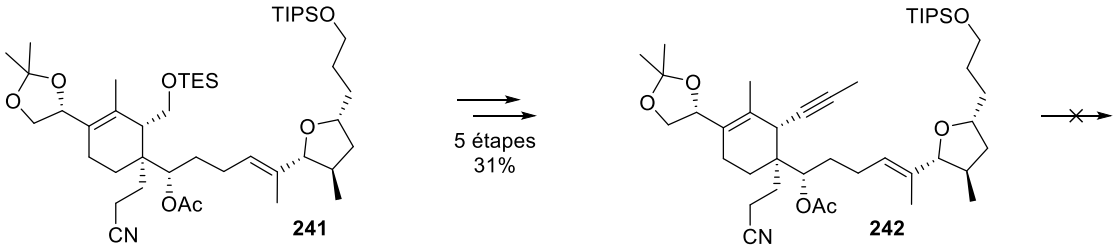


*Schéma 132 : Préparation de l'alcyne **242***

2.3. Synthèse totale par Romo

2.3.1 Synthèse du fragment THF

Romo a également adopté une stratégie convergente lors de sa synthèse de la gymnodimine. L'éther d'énol **246** est tout d'abord préparé en 6 étapes à partir de l'oxazolidinone **243** (Schéma 133).[142]

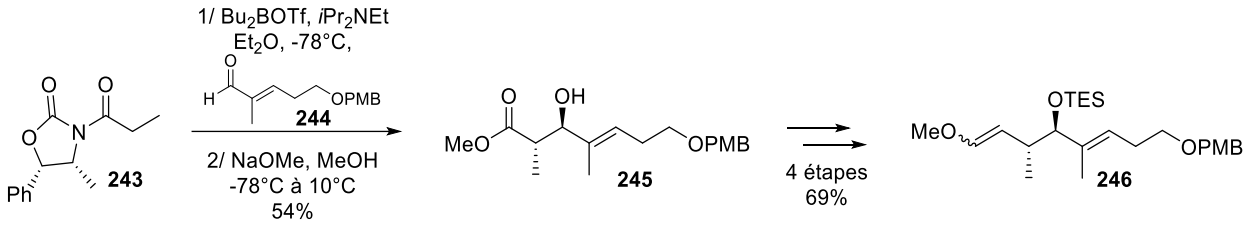


*Schéma 133 : Préparation de l'éther d'énol **246** selon Romo*

Cet éther d'énol **246**, par traitement en milieu acide, cyclise spontanément afin de former le lactol qui est directement protégé sous forme d'acétate pour former l'acétal **247**. L'ion oxocarbénium formé intermédiairement, suite au traitement par le BF_3-Et_2O, est piégé par le triméthylallylsilane, conduisant ainsi au THF trisubstitué **248** avec une diastéréosélectivité modeste (Schéma 134).

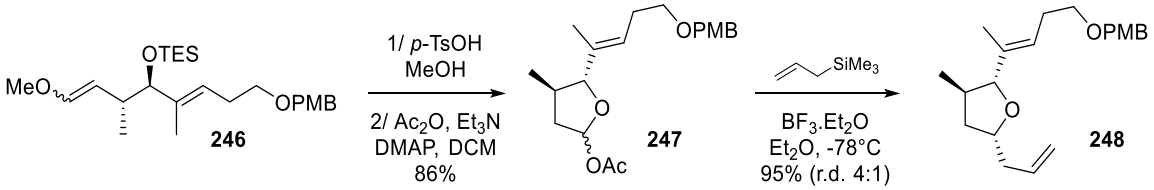


*Schéma 134 : Synthèse du THF trisubstitué **248** par allylation d'un acétal*

2.3.2 Synthèse du fragment spiroimine et couplages

Romo a également utilisé une réaction de Diels-Alder pour accéder au fragment spiroimine de la gymnodimine.[143] La réaction entre le lactame **249** et le diène **250** en présence du ligand **251** permet

[142] Yang, J.; Cohn, S. T.; Romo, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 763.
[143] Kong, K.; Moussa, Z.; Romo, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5127.

d'obtenir le spirolactame **252** avec un bon rendement et d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités (Schéma 135).

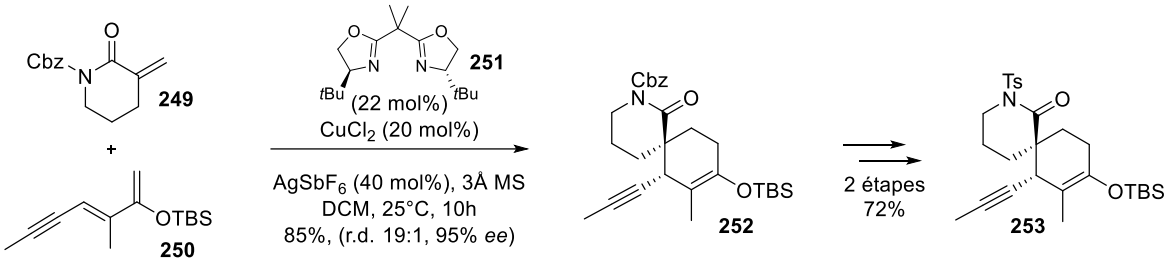


*Schéma 135 : Synthèse du spirolactame **253** selon Romo*

La fonction alcyne du spirolactame **253** est ensuite transformée en iodure vinylique permettant l'accès au premier partenaire de couplage **254**.[144] Le second partenaire **255** est lui préparé par hydroboration et oxydation de la fonction alcène du THF **248**. Le couplage dans les conditions de Nozaki-Hiyama-Kishi fonctionne avec un excellent rendement mais sans aucune diastéréosélectivité, comme observé par Kishi dans son approche (Schéma 136).[136]

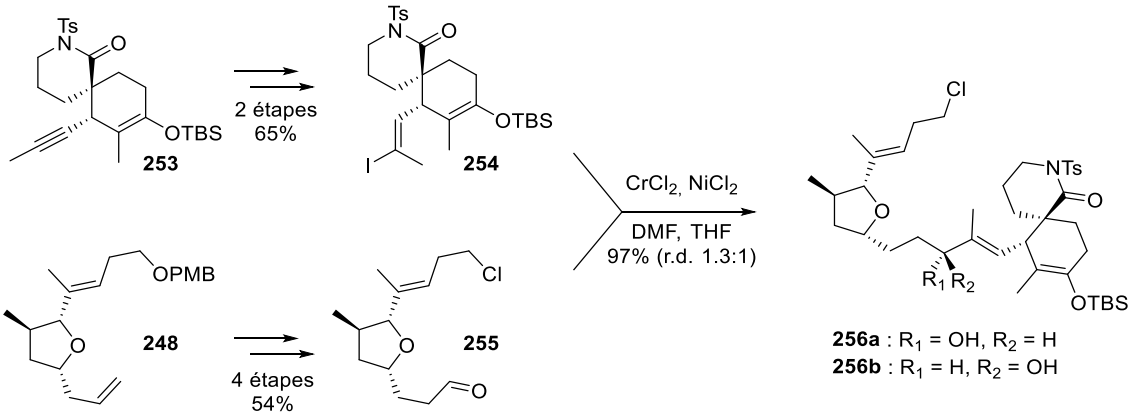


Schéma 136 : Couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi selon Romo

Le mélange de diastéréoisomères **256a-b** est ensuite oxydé puis la cétone réduite à l'aide de l'oxazaborolidine de Corey, permettant d'obtenir l'alcool allylique avec un diastéréocontrôle plus élevé (r.d. 6:1).[137] Un couplage intramoléculaire de type Barbier entre l'iodoalcane et l'amide du spirolactame permet ensuite de former le macrocycle (Schéma 137). Le fragment buténolide est enfin introduit *via* une réaction de Mukaiyama vinylogue avec le silyloxyfurane **1**. La spiroimine est finalement formée après déprotection de l'amine et cyclisation. 1.9 mg de gymnodimine A ont pu être obtenus lors de cette synthèse avec un rendement global de 0.4% sur 30 étapes à partir du 1,3-propanediol (séquence linéaire la plus longue).

---

144 Kong, K.; Romo, D.; Lee, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7402.

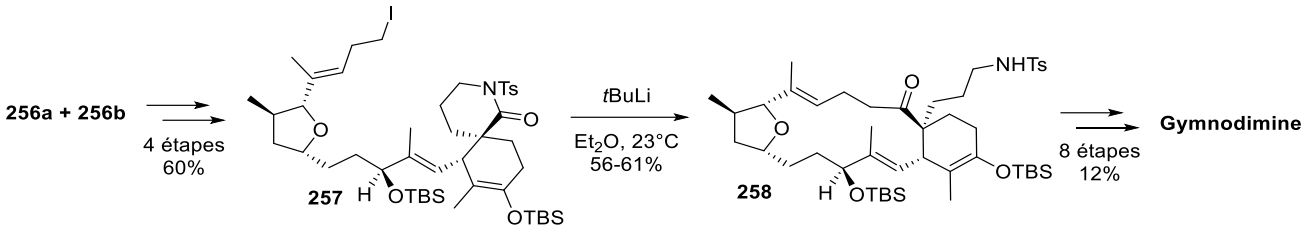


Schéma 137 : Formation du macrocycle par couplage de type Barbier

2.4. Approches à la synthèse de la gymnodimine au sein du groupe

Une première synthèse du motif THF 2,3,5-trisubstitué de la gymnodimine a déjà été publiée il y a quelques années au sein de notre groupe.[145] Une cyclisation d'Ueno-Stork est utilisée comme étape-clef permettant de former l'acétal **71** avec un diastéréocontrôle total en C_3 (Schéma 138). L'ion oxocarbénium issu de cet acétal est ensuite allylé permettant ainsi la formation du motif THF **72** avec une diastéréosélectivité modeste et équivalente à celle obtenue par Romo sur un substrat proche (Schéma 134).

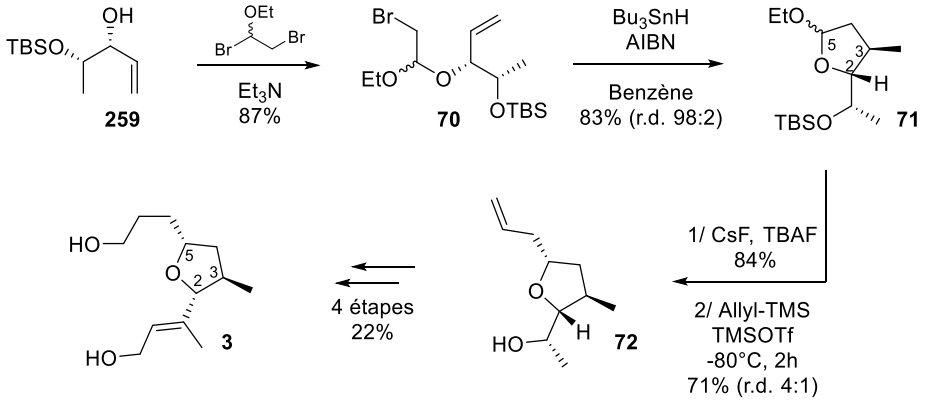


Schéma 138 : Synthèse du fragment THF de la gymnodimine selon Landais

Plus récemment, une approche au fragment spiroimine de la gymnodimine a également été développée au sein du laboratoire (Schéma 139).[146] Une réaction de Diels-Alder asymétrique catalysée par un BINOL partiellement hydrogéné permet de former la lactone bicyclique **261**. Le centre quaternaire est ensuite introduit par alkylation. Différentes réactions d'oléfination permettent ensuite d'allonger les chaînes et d'obtenir une fonctionnalisation proche de celle du fragment du produit naturel. Le traitement en milieu acide permet ensuite la déprotection du dioxolane et la condensation de l'amine sur la cétone, conduisant à la spiroimine modèle **266**. Ce composé est obtenu

[145] Toumieux, S.; Beniazza, R.; Desvergnes, V.; Aráoz, R.; Molgó, J.; Landais, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3726.
[146] Guthertz, A.; Desvergnes, V.; Landais, Y. *Manuscrit en préparation*

avec un excellent rendement de 21% en 16 étapes. Cependant, la dernière réaction d'oléfination conduit à un mélange 3:1 en faveur du produit non désiré.

Quelques étapes restent toutefois nécessaires afin d'accéder au fragment correctement fonctionnalisé **2**. Une fonction cétone devra être introduite sur le cyclohexène afin de permettre l'introduction du fragment buténolide par une réaction de Mukaiyama. Une transformation de la fonction nitrile en aldéhyde et une isomérisation de la double liaison afin d'améliorer le ratio *E*:*Z* seront aussi à envisager.

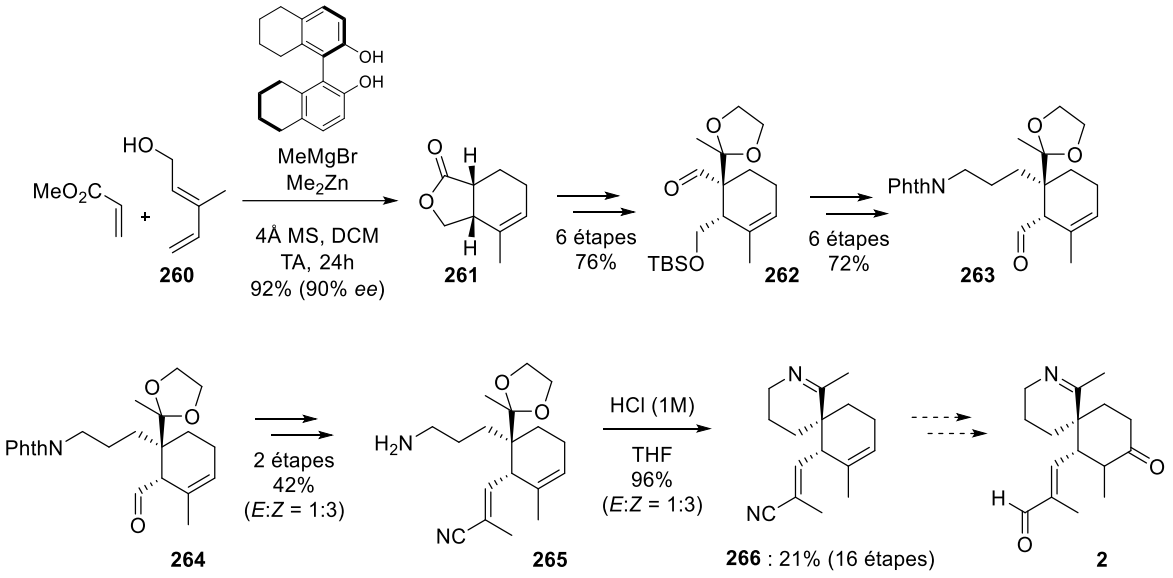


Schéma 139 : Synthèse d'un intermédiaire avancé pour la synthèse du fragment spiroimine de la gymnodimine

3. Résultats et discussions

Notre rétrosynthèse de la gymnodimine à l'instar de celle de Romo, envisage une approche convergente. Les fragments THF **3** et spiroimine **2** seront assemblés *via* une alkylation en α de la spiroimine (ou de la cétone correspondante) et par une addition-1,2 d'une espèce organométallique sur un aldéhyde. Le buténolide sera, comme dans l'approche de Romo, introduit par une réaction de Mukaiyama vinylogue (Schéma 140).

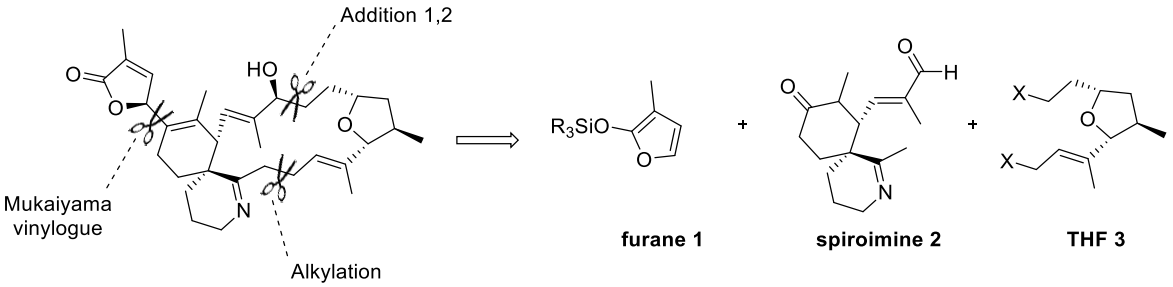


Schéma 140 : Rétrosynthèse envisagée pour la gymnodimine

Différentes approches ont été testées en vue de synthétiser le fragment THF 2,3,5-trisubstitué souhaité. Ces approches résultant de modifications de la stratégie en cours d'étude, les différentes rétrosynthèses envisagées seront alors explicitées au début de chaque paragraphe.

3.1. A partir d'alcènes

Dans un premier temps, nous avons souhaité utiliser un adduit de Baylis-Hillman comportant une double liaison substituée en position β, afin d'être en possession de la fonctionnalisation nécessaire à la synthèse du fragment final (Schéma 141).

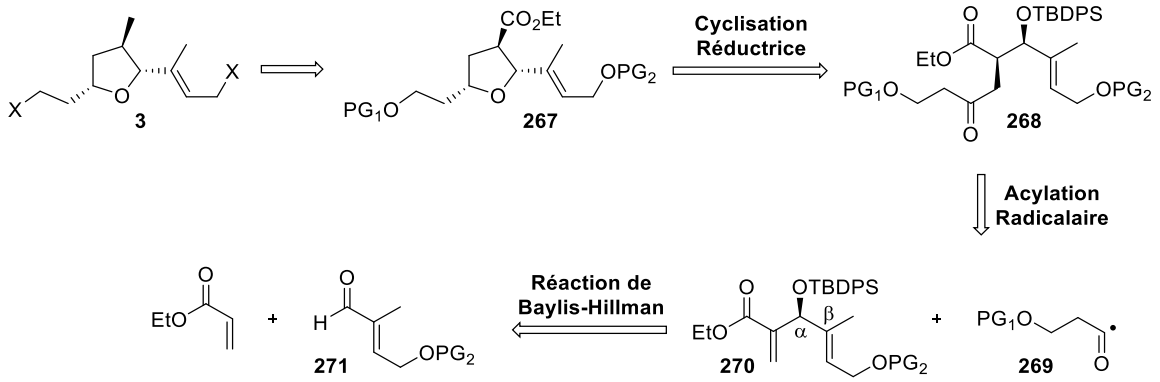


Schéma 141 : Première stratégie envisagée

L'aldéhyde **273** est tout d'abord préparé par une oxydation en position allylique de l'alcène **272** selon la méthode décrite par Prestwich.[147] L'oléfine **274** a ensuite été synthétisée par réaction de Baylis-Hillman entre l'aldéhyde **273** et l'acrylate d'éthyle suivie d'une silylation de la fonction alcool (Schéma 142). Les réactions d'oxydation et de Baylis-Hillman sont peu efficaces et le produit final après silylation est obtenu avec un très faible rendement. Cependant, les réactifs étant peu coûteux, nous avons tout de même pu obtenir plus de 250 mg d'oléfine **274** après purification.

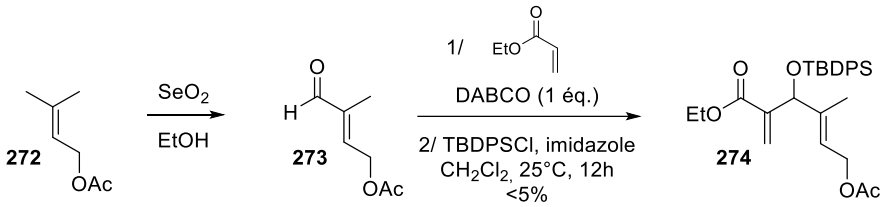


*Schéma 142 : Préparation de l'oléfine **274***

Etant donné le très faible rendement obtenu lors la synthèse de l'oléfine **274**, lequel ne serait pas viable pour une application en synthèse totale, des substrats modèles plus simples ont été préparés. L'oléfine **276** contenant une fonction alcène terminale est préparée par silylation de l'adduit de Baylis-Hillman **275** (Schéma 143).[148]

---

147 Liu, X. H.; Prestwich, G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2137.
148 Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1521.

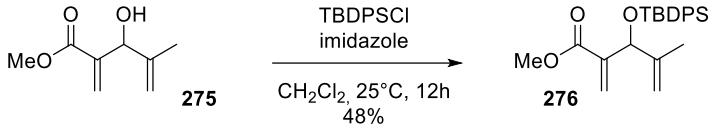


*Schéma 143 : Préparation de l'oléfine **276***

L'addition du radical acyle, nucléophile, sur la double liaison appauvrie est favorisée. Toutefois, la présence d'une autre double liaison terminale sur l'oléfine pourrait induire des réactions non désirées. Afin de remédier à cela, l'oléfine **278**, où la double liaison située en β est trisubstituée, a été préparée en trois étapes à partir de l'amino-ester **277**. La réaction de Baylis-Hillman entre un acrylate et le crotonaldéhyde ne fonctionnant pas, une autre méthode a dû être mise en place. L'énolate formé par traitement de **277** par la LDA est additionné sur le crotonaldéhyde. L'alcool généré est ensuite silylé, puis l'amine est oxydée et la double liaison générée par élimination en présence d'alumine (Schéma 144).

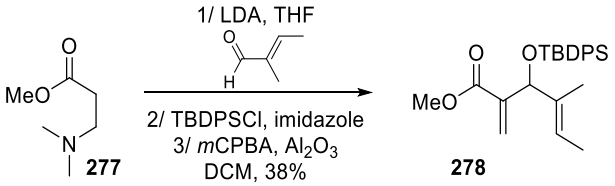


*Schéma 144 : Préparation de l'oléfine **278***

Cette méthode de préparation pour **278** est relativement efficace et rapide, mais ne permettrait pas, le cas échéant, de former l'oléfine de manière énantiopure. Nous avons également envisagé de préparer l'oléfine **278** à partir de l'imide **279**. L'addition-1,4 de benzènesélénol permet de former **280** avec un bon rendement. Une réaction d'addition aldol sur le crotonaldéhyde, suivie d'une élimination du sélénium et d'une protection permet de former l'imide **281** (Schéma 145). L'ester méthylique **278** n'a cependant pas pu être régénéré par traitement au méthanolate. Une dégradation est observée, probablement due à une possible addition-1,4 du méthanolate sur l'accepteur de Michael. L'imide devra donc être clivée avant d'éliminer le sélénium.

Le composé **281** est formé ici sous forme racémique mais il est possible d'utiliser une oxazolidinone chirale et ainsi obtenir des adduits de type Baylis-Hillman énantiopurs par cette méthode, comme l'a décrit Roush.[149]

[149] Barth, R.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2342.

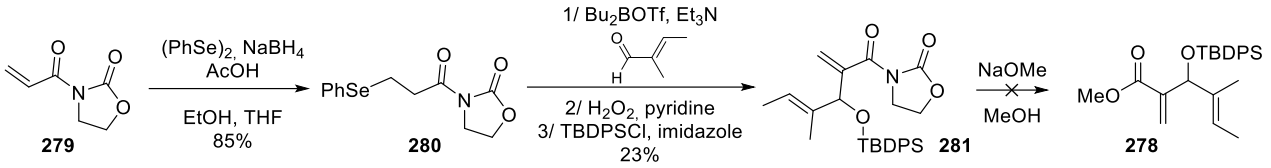
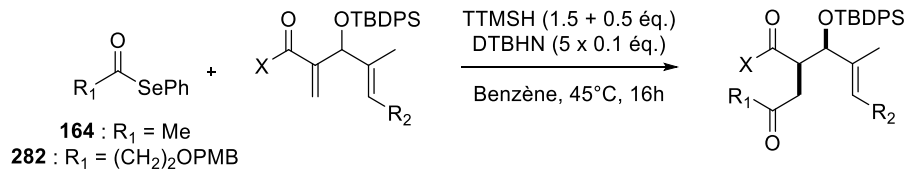


*Schéma 145 : Préparation de l'oléfine **281***

L'addition d'un radical acyle a ensuite été testée sur toutes ces oléfines. Dans un premier temps, l'addition est effectuée avec le simple radical acétyle afin d'évaluer la réactivité de ces substrats (Tableau 21). L'oléfine **274** comportant la fonctionnalisation nécessaire à la synthèse de la gymnodimine n'est malheureusement pas très réactive (une faible conversion est observée) et ce malgré 5 ajouts d'amorceurs. De plus, aucun diastéréocontrôle n'est observé (entrée 1).

Les deux autres esters α,β-insaturés **276** et **278** nécessitent également l'ajout d'une quantité importante d'amorceur pour arriver cette fois à conversion totale. Les rendements obtenus sont moyens et les diastéréosélectivités modestes que ce soit lors de l'addition du simple radical acétyle (entrée 3) ou du radical acyle issu de **282** (entrée 2). La plus faible réactivité de ces substrats vis-à-vis d'une addition de radicaux acyles est très probablement due à l'encombrement en β apporté par la double liaison. L'imide **281** a également été testé comme accepteur et dans ce cas, aucune conversion n'est observée. Les imides sont donc de moins bons accepteurs que les esters correspondants.



Entrée	R_1	Oléfine (X)	R_2	Rendement	r.d.
1	Me	**274** (OEt)	CH_2OAc	**283** : n.d.	1:1
2	$(CH_2)_2OPMB$	**276** (OMe)	H	**284** : 23%	5:1
3	Me	**278** (OMe)	Me	**285** : 48%	4:1
4	Me	**281**	Me	**286** : 0%	-

*Tableau 21 : Addition de radicaux acyles sur les oléfines **274**, **276**, **278** et **281***

Le composé **285** a été cyclisé dans les conditions développées pour la synthèse des THF modèles et le THF **287** est obtenu avec un très bon rendement et une très bonne diastéréosélectivité (Schéma 146).

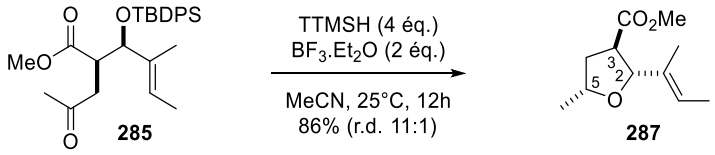


*Schéma 146 : Cyclisation du composé **285** en THF **287***

L'utilisation de l'oléfine correctement fonctionnalisée **274** ne permettant pas d'obtenir le produit d'addition désiré nous nous sommes tournés vers des oléfines plus simples telles que **276** ou **278**. Dans ce cas, la réaction d'hydroacylation avec le radical acétyle a permis d'obtenir le produit souhaité **285** avec un rendement et une diastéréosélectivité modestes mais le motif THF est formé avec un excellent rendement et une très bonne diastéréosélectivité. Il serait toutefois nécessaire d'effectuer une réaction de métathèse afin d'introduire la bonne fonctionnalisation en position 2 sur le THF.

D'autres approches ont été explorées afin de trouver une voie plus efficace en vue de synthétiser le fragment THF de la gymnodimine.

3.2. A partir de composés β-oxygénés

Une seconde approche a ensuite été étudiée (Schéma 147). L'alcène présent sur le fragment THF désiré **3** pourrait être formé par une réaction d'oléfination de Wittig sur une cétone issue de l'alcool correspondant **288**. Cette séquence présenterait l'avantage d'éviter de faire appel à une réaction de Baylis-Hillman asymétrique, le substrat de départ provenant du « pool chiral » et dérivant du lactate d'éthyle.

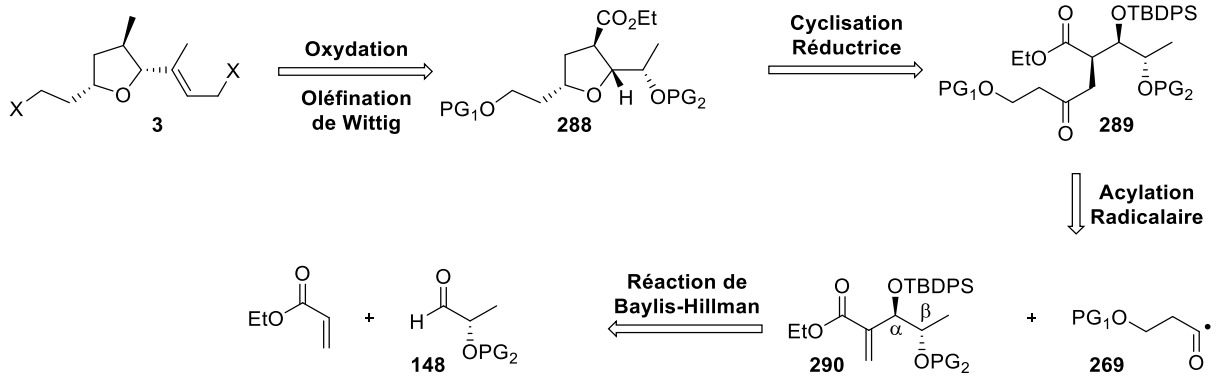
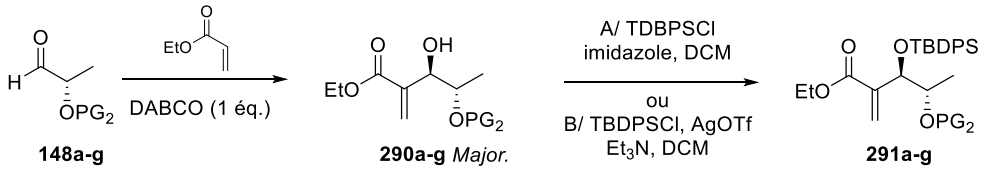


Schéma 147 : Seconde stratégie envisagée

Les adduits de Baylis-Hillman ont été préparés par réaction entre l'acrylate d'éthyle et les aldéhydes **148a-g**. Cette réaction n'est pas compatible avec la présence de groupements protecteurs silylés en α de l'aldéhyde (entrées 1 et 2). Une dégradation est observée lorsqu'un groupement TIPS est utilisé alors que l'aldéhyde ne réagit pas lorsque la fonction alcool est protégée par un groupement TBDPS.

Différents groupements protecteurs carbonés ont donc été utilisés afin de réaliser cette réaction. Les alcools allyliques correspondants sont obtenus avec des rendements variables (entrées 3 à 6) et avec des diastéréosélectivités modestes. Cela ne pose aucun problème dans le cas où les groupements *t*-Bu, PMP ou MOM sont utilisés car les deux composés sont séparables par chromatographie sur gel de silice. En revanche, un mélange est obtenu lorsqu'un benzyle est utilisé. Malheureusement, dans ce cas, les diastéréoisomères ne sont pas séparables non plus après silylation de l'alcool allylique **290b**. La silylation de l'alcool **290e** ne fonctionne pas dans les conditions classiques (TBDPSCl, imidazole), à cause probablement de l'encombrement stérique. L'utilisation d'un triflate de silyle, généré *in situ* par réaction entre le chlorosilane et le triflate d'argent, n'a pas non plus permis d'obtenir le produit désiré. L'acidité de Lewis du triflate de silyle pourrait être à l'origine de la déprotection du groupement *tert*-butyle, sensible en milieu acide. Les composés **291f** et **291g** sont obtenus par silylation en présence du triflate de silyle avec de bons rendements, le chlorosilane seul ne permettant pas la protection de l'alcool.



Entrée	Aldéhyde	PG_2	Rendement 290	*anti*:*syn* 2	Rendement 291
1	**148a**	TBDPS	Pas de réaction	-	-
2	**148d**	TIPS	Dégradation	-	-
3	**148b**	Bn	**290b** : 80%	2:1 [a]	**291b** A : 90% [a]
4	**148e**	*t*Bu	**290e** : 65%	4:1 [b]	A ou B : 0%
5	**148f**	PMP	**290f** : 64%	2:1 [b]	**291f** B : 83%
6	**148g**	MOM	**290g** : 32%	4:1 [b]	**291g** B : 91%

[a] : diastéréoisomères non séparables; [b] : diastéréoisomères séparables

*Tableau 22 : Réaction de Baylis-Hillman avec les aldéhydes **148a-g** et silylation des adduits obtenus*

La sélectivité *anti*, observée lors ces réactions de Baylis-Hillman, peut être rationalisée par un modèle de Felkin-Anh. L'attaque du nucléophile a lieu à l'opposé du groupement le plus volumineux, ici l'alcool protégé, donnant ainsi majoritairement le produit *anti*.

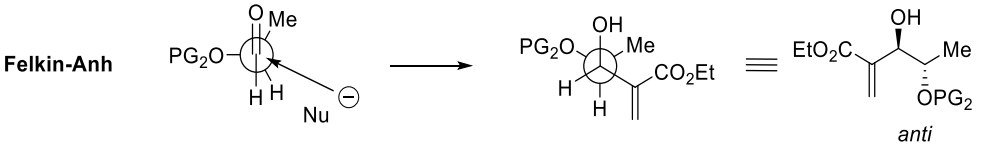
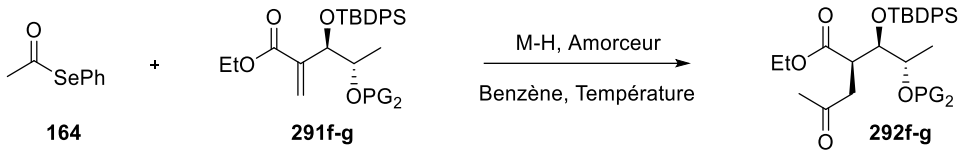


Schéma 148 : Modèle de Felkin-Anh permettant de rationaliser la sélectivité durant la réaction de Baylis-Hillman

Comme précédemment, le sélénoester **164** est utilisé pour étudier l'addition du radical acétyle sur ces substrats (Tableau 23). Dans les conditions développées pour l'addition sur les oléfines modèles (chapitre 2), un très faible rendement est observé pour l'oléfine **291f** et aucune conversion pour l'oléfine **291g** (entrée 1 et 3). L'augmentation de la température a permis d'isoler le composé **292f** avec un rendement de 27% et une faible diastéréosélectivité (entrée 3), le composé **292g** est lui observé avec un très faible rendement (entrée 4). L'encombrement en β de l'oléfine devant être à l'origine de la faible réactivité de ces substrats, nous avons ensuite remplacé le TTMSH par le Bu_3SnH. En effet, l'hydrure d'étain est un meilleur réducteur et est également moins volumineux. Au reflux du benzène, le composé **292g** est obtenu avec un rendement médiocre et une faible diastéréosélectivité (entrée 5). L'abaissement de la température a permis d'obtenir le composé **292f** avec un bon rendement mais malheureusement sans améliorer réellement le diastéréocontrôle (entrée 6).



164 **291f-g** **292f-g**

Entrée	PG_2	M-H	Amorceur	Température	Rendement	r.d.
1	PMP	TTMSH	DTBHN	45°C	**292f** : <10%	-
2	PMP	TTMSH	AIBN	90°C	**292f** : 27%	1.5:1
3	MOM	TTMSH	DTBHN	45°C	**292g** : 0%	-
4	MOM	TTMSH	AIBN	90°C	**292g** : <10%	-
5	MOM	Bu_3SnH	AIBN	90°C	**292g** : 31%	2:1
6	PMP	Bu_3SnH	AIBN	0°C, hν	**292f** : 70%	2:1
7	MOM	Bu_3SnH	AIBN	0°C, hν	**292g** : 34%	2:1

*Tableau 23 : Optimisation des conditions pour l'addition du radical acétyle sur les oléfines **291f** et **291g***

Le composé **292f** étant solide il a pu être recristallisé et analysé par DRX. Cela confirme bien la stéréochimie *syn* du diastéréoisomère majoritaire (Schéma 149). Malheureusement, les résultats de cette analyse indiquent également que l'échantillon n'est pas énantiopur mais racémique. Une épimérisation a eu lieu durant la synthèse, et très probablement au cours de la réaction de Baylis-Hillman. En effet, les conditions utilisées (1 équivalent de DABCO à 50°C) pourraient permettre l'épimérisation de l'aldéhyde avant sa réaction avec l'acrylate. Cette hypothèse est confirmée par la mesure des pouvoirs rotatoires de la série de composés où des valeurs très proches de 0 sont obtenues. Seul le composé **290e** présente une activité optique ($[\alpha]_D^{25}$ = + 1.91 (c=1, $CHCl_3$)).

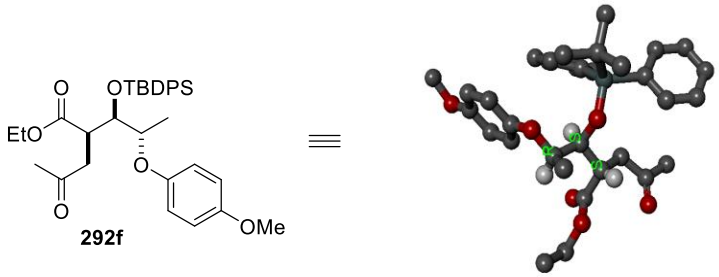


*Schéma 149 : Structure obtenue par DRX du composé **292f***

Le composé **292f** a été placé dans les conditions de cyclisation réductrice et le THF désiré **293** est obtenu avec un très bon rendement et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 150).

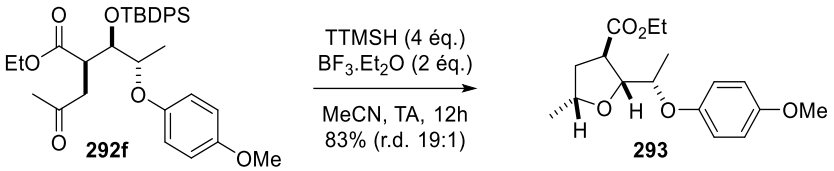


*Schéma 150 : Synthèse du THF **293***

Comme dans le cas des oléfines comportant une double liaison substituée (ou non) en position β, la présence d'un alcool protégé encombre considérablement l'oléfine, diminuant ainsi sa réactivité. Dans le cas des adduits de Baylis-Hillman β-oxygénés, la diastéréosélectivité est également fortement diminuée. La différence d'encombrement stérique entre les groupements OTBDPS et CH(OR)Me est moindre que dans les cas des substrats modèles étudiés rendant ainsi la différentiation diastéréofaciale difficile lors de la réduction par le TTMSH ou le Bu_3SnH.

3.3. A partir d'alcynes

Afin de remédier à ce problème de réactivité, lié à la présence de groupements volumineux situés en β de l'oléfine, nous avons envisagé l'utilisation d'une fonction alcyne, qui pourrait par la suite être transformée en cétone et enfin en alcène (Schéma 151).

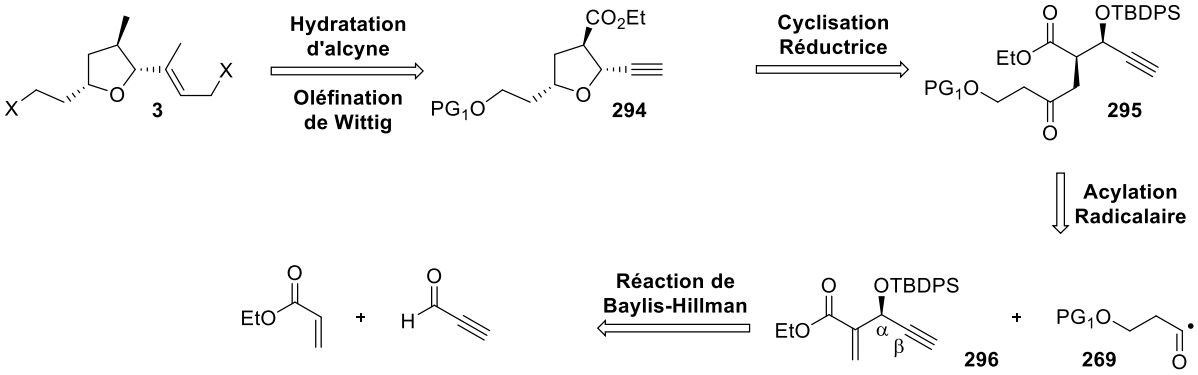


Schéma 151 : Troisième stratégie envisagée

L'aldéhyde **298** est préparé par une réaction de formylation de l'acétylène silylé **297**.[150] Une réaction de Baylis-Hillman permet ensuite la formation de l'alcool **299** avec un rendement satisfaisant (Schéma 152).

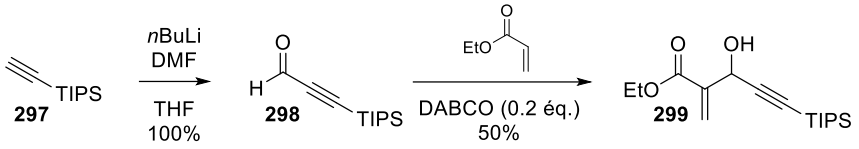


*Schéma 152 : Préparation de l'alcool **299***

Cet alcool peut ensuite être silylé avec un bon rendement afin d'obtenir l'oléfine **300**. La protection de l'alcyne n'étant pas nécessaire dans notre stratégie, la déprotection de l'oléfine **300** en présence de TBAF a été tentée. Cependant, dans ce cas un mélange de produits est obtenu et le produit désiré n'est pas observé. La déprotection du produit **299**, issu de la réaction de Baylis-Hillman, puis la protection de l'alcool allylique **301** permet la formation de l'oléfine **296** possédant un alcyne vrai (Schéma 153).

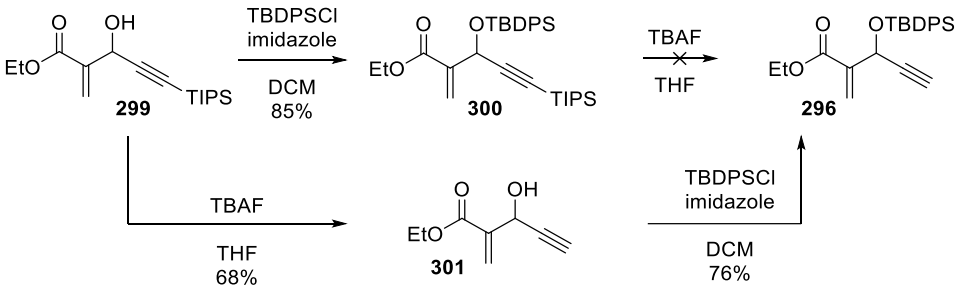
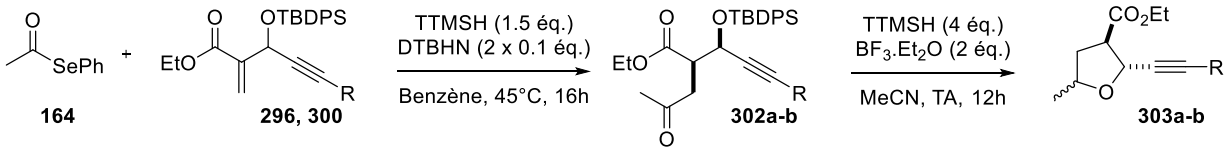


*Schéma 153 : Préparation des alcools silylés **296** et **300***

L'acylation fonctionne ici parfaitement bien avec les deux oléfines. Un meilleur rendement et une diastéréosélectivité plus importante sont toutefois obtenus avec l'accepteur **296** (entrée 1). L'application des conditions de cyclisation réductrices, malgré de bons rendements, conduit malheureusement à un mélange de diastéréoisomères (Tableau 24).



Entrée	R	Rendement 302	r.d.	Rendement 303	r.d.
1	H	**302a** : 83%	19:1	**303a** : 82%	2:1
2	TIPS	**302b** : 62%	10:1	**303b** : 72%	1:1

*Tableau 24 : Synthèse des THF **303a-b***

[150] Kern, N.; Hoffmann, M.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 836.

Ces résultats nous ont amené à reconsidérer le modèle d'état de transition proposé au chapitre II. En effet, le modèle que nous envisagions faisait intervenir la réduction de l'ion oxocarbénium sur la face *inside* de l'enveloppe. La conformation majoritaire, où le substituant polaire est situé en position axiale, donne accès au THF 2,5-*cis* (Chapitre II, Schéma 118).

La présence ici d'une fonction alcyne, peu encombrante (A-value = 0.41 contre ~1.75 pour une chaîne alkyle linéaire) et apolaire, ne change rien à l'équilibre entre les deux formes enveloppe. La conformation **A** comportant la fonction ester en position axiale est donc favorisée. La réduction de l'ion oxocarbénium est ici possible aussi bien sur la face *inside* que sur la face *outside* de la molécule comme en atteste les faibles diastéréosélectivités observées (Schéma 154).

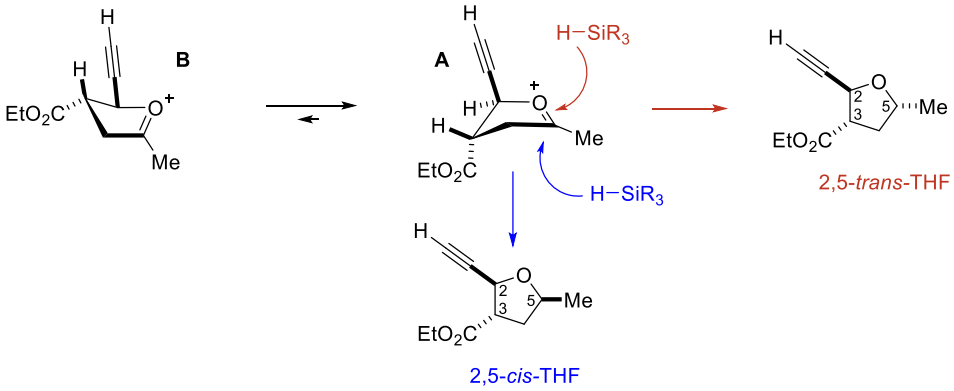


Schéma 154 : Rationalisation de la diastéréosélectivité observée

Afin d'obtenir de meilleures sélectivités, nous avons tenté d'inverser l'ordre des étapes de notre stratégie et de transformer la fonction alcyne en cétone avant la cyclisation. Comme nous l'avons vu au travers des exemples précédents, les THF (**208b** R= Ph, **287** R = $C(CH_3)=CHCH_3$) où le substituant en position 2 est un carbone sp^2 sont obtenus avec d'excellentes stéréosélectivités. La présence d'une cétone à la place de l'alcyne devrait donc apporter suffisamment d'encombrement pour induire une sélectivité satisfaisante lors de la réduction de l'ion oxocarbénium.

C'est dans cette optique que l'alcyne **302a** a été traité par une quantité catalytique d'Au^I en présence d'un sel d'argent et d'eau.[151] Dans ces conditions, la cyclohexanone **304** est obtenue sous la forme d'un seul diastéréoisomère à la place de la cétone attendue **305** (Schéma 155).

[151] a) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729; b) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415; c) Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563.

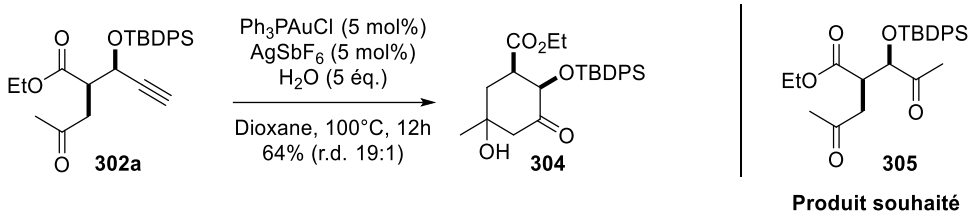


*Schéma 155 : Synthèse de la cyclohexanone **304***

Cette réaction procède tout d'abord par la formation d'un complexe d'or cationique **I** (Schéma 156). Ce complexe peut ensuite activer l'alcyne, le rendant ainsi apte à subir une addition nucléophile d'eau. Le produit d'addition Markovnikov **III** obtenu peut ensuite effectuer une réaction de protodémétallation régénérant ainsi le complexe d'or cationique et l'énol **IV**. Cet énol s'additionne ensuite sur la cétone de manière intramoléculaire, conduisant à la cyclohexanone **304** par réaction d'aldolisation.

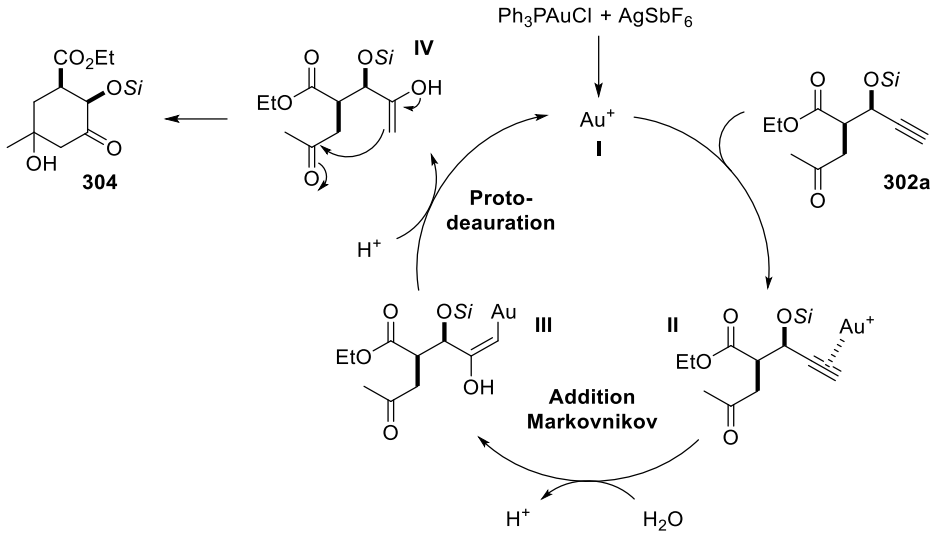


*Schéma 156 : Mécanisme de l'hydratation d'alcyne et de la formation de **304***

Afin d'éviter la formation de la cyclohexanone, l'alcyne **302a** a été cyclisé en présence de $BF_3.Et_2O$ en milieu non-réducteur, permettant un accès à l'acétal **306** de manière quantitative. La réaction d'hydratation de l'alcyne permet enfin d'obtenir la cétone **307** désirée avec un rendement moyen et une diastéréosélectivité de 5:1 (Schéma 157).

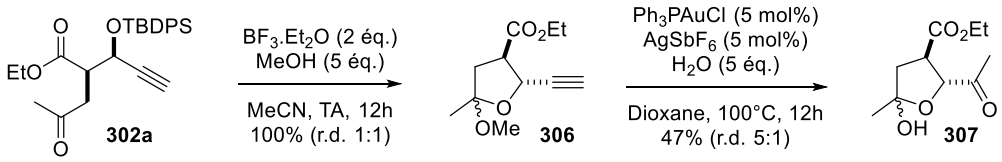
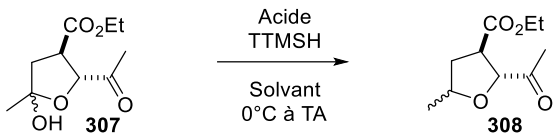


*Schéma 157 : Synthèse du lactol **307***

Afin de former le THF **308**, différents acides ont été testés en présence de TTMSH. L'utilisation du $BF_3.Et_2O$ ou du TMSOTf en quantité stœchiométrique n'a conduit qu'à une dégradation du substrat de départ. Une quantité sous-stœchiométrique de TMSOTf ou un équivalent de $HBF_4.Et_2O$ permet en revanche la formation du THF souhaité, malheureusement sans aucun diastéréocontrôle (Tableau 25).



Entrée	Acide	Solvant	Rendement	r.d.
1	$BF_3.Et_2O$ (1 éq.)	MeCN	Dégradation	-
2	TMSOTf (1 éq.)	DCM	Dégradation	-
3	$HBF_4.Et_2O$ (1 éq.)	DCM	65%	1:1
4	TMSOTf (0.1 éq.)	DCM	57%	1:1

*Tableau 25 : Réduction du lactol **307** en THF **308***

Dans ce cas, aucune diastéréosélectivité n'est observée car les deux formes enveloppes **A** et **B** de l'ion oxocarbénium intermédiaire sont en équilibre, en effet la fonction cétone pourrait éventuellement stabiliser le centre cationique dans le cas où la fonction ester est en position pseudo-équatoriale (Schéma 158).

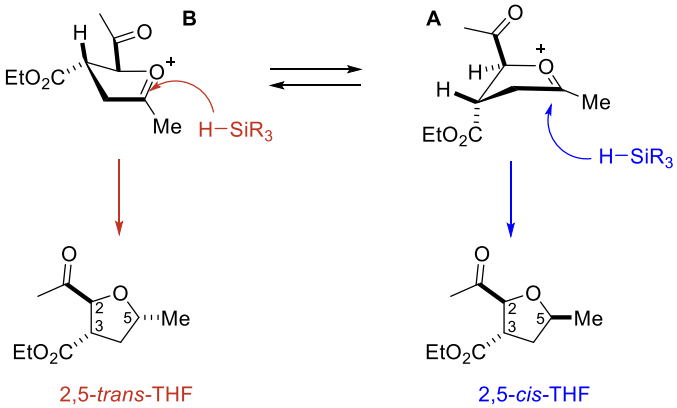


Schéma 158 : Rationalisation de la diastéréosélectivité observée

Contrairement aux deux stratégies précédentes, l'utilisation d'une fonction alcyne, très peu volumineuse permet d'obtenir d'excellents résultats lors de l'étape d'acylation radicalaire. Néanmoins, le faible encombrement de l'alcyne ne permet pas de différentiation diastéréofaciale au cours de la cyclisation réductrice. La conversion de l'alcyne en cétone ne permet pas d'améliorer le diastéréocontrôle car la présence de cette fonction, malgré l'encombrement apporté, entraîne un équilibre entre les deux conformations enveloppes de l'état de transition.

3.4. A partir de précurseurs d'alcènes

Comme nous avons pu l'observer tout au long des stratégies précédentes, la taille du substituant en position β sur l'adduit de Baylis-Hillman a une importance cruciale que ce soit lors de l'étape d'acylation radicalaire ou lors de la cyclisation réductrice. Les exemples simples réalisés lors du développement de la méthodologie nous montrent qu'une chaîne alkyle linéaire est un bon compromis et permet d'obtenir des diastéréosélectivités très bonnes lors des deux étapes clefs. Nous avons donc envisagé d'utiliser une oléfine telle que **312** contenant un groupement en position γ que l'on pourra ensuite éliminer afin de créer un alcène. Cet alcène pourra ensuite être transformé en cétone **309** par une oxydation de Wacker puis une réaction d'oléfination permettrait d'obtenir le fragment désiré **3** (Schéma 159).

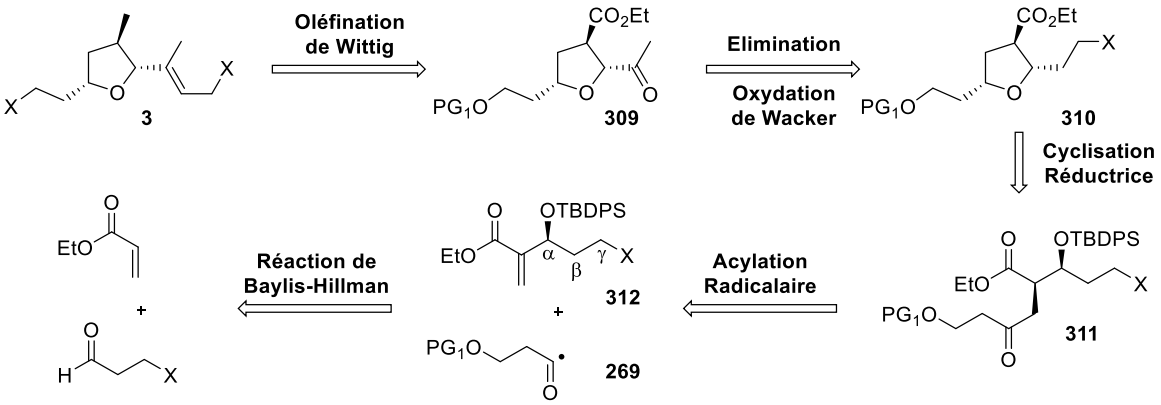


Schéma 159 : Quatrième stratégie envisagée

Notre stratégie faisant intervenir une étape radicalaire, il apparaît peu judicieux d'utiliser un halogène ou un sélénium en position γ. Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation d'un groupement SPh (Schéma 160). L'oxydation de ce dernier en sulfoxyde devrait permettre son élimination et la génération de l'alcène souhaité. L'aldéhyde **313**, formé par addition du thiophénol sur l'acroléine,[152] est traité par le DABCO en présence d'acrylate d'éthyle pour former l'alcool allylique qui est directement silylé afin d'obtenir le composé **314** avec un rendement global modeste.

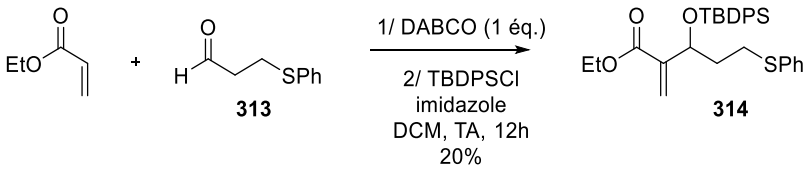


*Schéma 160 : Préparation de l'oléfine **314***

[152] Craig, D.; Lu, P.; Mathie, T.; Tholen, N. T. H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6376.

Comme dans le cas des THF modèles substitués par une chaîne alkyle, la présence de la chaîne CH_2CH_2SPh permet ici d'obtenir d'excellentes diastéréosélectivités que ce soit durant la réaction d'addition radicalaire ou lors de la réduction de l'ion oxocarbénium (Schéma 161).

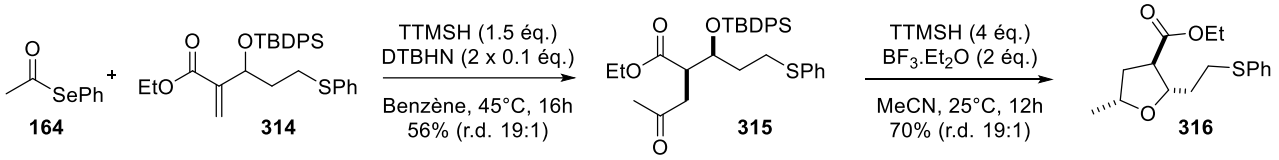


*Schéma 161 : Synthèse du THF **316***

La fonction sulfure du THF **316** a ensuite été oxydée en sulfoxyde par le *m*-CPBA, puis chauffé dans le DMSO afin de favoriser l'élimination et la génération de l'alcène (Schéma 162). La présence d'une fonction alcène a été observée par RMN ^{1}H mais malheureusement le composé **317** n'a pas pu être isolé du fait de sa volatilité.

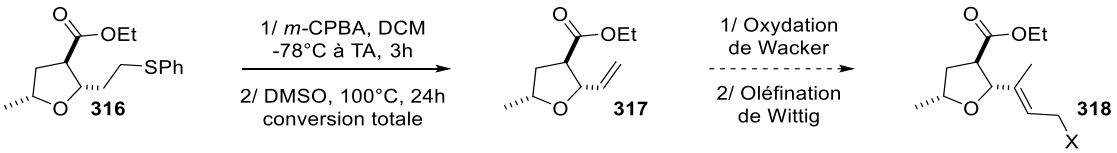


*Schéma 162 : Elimination du sulfure pour former le THF **317***

Cette approche est donc la seule parmi toutes celles testées permettant d'obtenir des rendements et des diastéréosélectivités satisfaisant à la fois durant l'étape d'addition du radical acyle et de cyclisation réductrice.

4. Conclusion

La méthodologie de synthèse des motifs THF 2,3,5-trisubstitués présentée au chapitre précédent a été appliquée en suivant différentes stratégies. L'importance de la nature du substituant situé en position β sur les accepteurs a été démontrée. En effet, si la présence d'un substituant très peu encombrant tel un alcyne permet une addition radicalaire très diastéréosélective, aucun contrôle n'est en revanche observé lors de la cyclisation réductrice.

A l'opposé, l'utilisation de groupements volumineux, bien qu'ils permettent d'obtenir de bonnes sélectivité lors de la formation du THF, diminue grandement l'efficacité de la réaction radicalaire tant en terme de rendement que de sélectivité.

Le meilleur compromis pour cette réaction semble être l'utilisation d'une chaîne alkyle fonctionnalisée, ce qui nous a permis de former un motif THF modèle **316** avec d'excellentes sélectivités lors des deux étapes clefs. Plusieurs étapes restent toutefois nécessaires afin de fonctionnaliser la chaîne en position 2 et ainsi valider cette stratégie.

Cette voie de synthèse n'a cependant pas été menée à son terme. Le motif spiroimine **2** requis pour les réactions de couplage et la formation du macrocycle de la gymnodimine n'ayant pas été terminé au sein du laboratoire, nous avons décidé de mettre entre parenthèse les recherches sur ce sujet et de nous tourner vers d'autres projets présentés dans la suite de ce manuscrit.

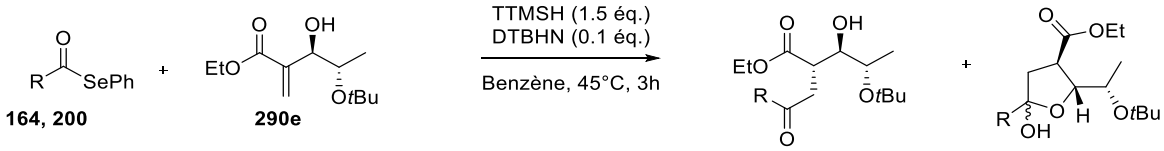
La seconde partie de ce chapitre présentera l'addition de radicaux acyles sur d'autres types d'oléfines ainsi qu'une application en synthèse totale.

II. Synthèse de no. 2106 A

1. Le motif THF/lactone

1.1. Nouvel accès à ce motif

Dans le cadre des études sur la synthèse de la gymnodimine nous avions préparé l'alcool allylique **290e**. Cette fonction alcool n'ayant pas pu être protégée par un groupement TBDPS, nous avons néanmoins testé l'addition d'un radical acyle sur cette oléfine (Tableau 26). Dans les conditions utilisées pour l'acylation des composés silylés, aucune conversion n'est observée. La fonction alcool libre étant probablement à l'origine du problème, nous avons ajouté dans le milieu un agent capable de se coordiner à la fonction alcool. L'ajout de Et_2BOMe en quantité stœchiométrique permet d'obtenir le produit d'addition avec un bon rendement mais un diastéréocontrôle modeste (entrée 2). Le diastéréoisomère majoritaire est le composé *anti*, l'isomère majoritaire *syn* est lui isolé sous la forme hémiacétal (la détermination de la structure des diastéréoisomères a été effectuée après cyclisation, *vide infra*). La réaction a également été effectuée avec le sélénoester **200**. Dans ce cas, un diastéréocontrôle plus faible est obtenu mais le rendement global est excellent (entrée 3).



Entrée	R	Additif	d.r.	Rendement a	Rendement b
1	Me	aucun	-	0%	0%
2	Me	Et_2BOMe (1 éq.)	3.5:1	**319a** : 59%	**319b** : 17%
3	$CH_2CH_2CO_2Me$	Et_2BOMe (1 éq.)	2:1	**320a** : 59%	**320b** : ~30%

*Tableau 26 : Addition de radicaux acyles sur l'alcool allylique **290e***

Cette réaction ayant été effectuée dans le cadre des recherches sur la synthèse du fragment THF de la gymnodimine, le produit d'addition *syn* constituait notre cible. Nous avions envisagé que dans la conformation la plus réactive, la fonction alcool se placerait en position *inside* grâce à une possible liaison hydrogène avec le carbonyle de la fonction ester, l'approche du silane en *anti* par rapport au groupement R, formant le produit *syn* majoritairement (Schéma 163). Afin de favoriser cet état de transition, nous avons également ajouté un sel métallique permettant la chélation des fonctions alcool et carbonyle. Malheureusement, l'utilisation de MeMgBr ou $Yb(OTf)_3$ n'a pas permis de modifier le ratio *syn*/*anti* obtenu en présence d'Et_2BOMe.

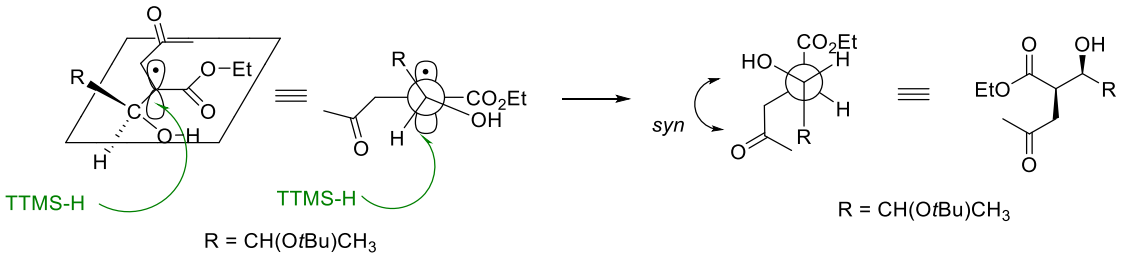


Schéma 163 : Etat de transition envisagé lors de la réduction du radical intermédiaire en présence d'un alcool libre

Lorsqu'un équivalent de borane est ajouté, la liaison hydrogène n'est plus possible, la conformation la plus réactive étant alors celle où l'atome d'hydrogène est positionné en position *inside* afin de minimiser les interactions. La réduction du radical a dans ce cas lieu avec un faible diastéréocontrôle, la différence de taille entre le groupement R ($CH(CH_3)O$*t*-Bu) et OBX_2 n'étant pas suffisamment importante. Les résultats montrent néanmoins que la réduction a lieu majoritairement à l'opposé du groupement R (Schéma 164).

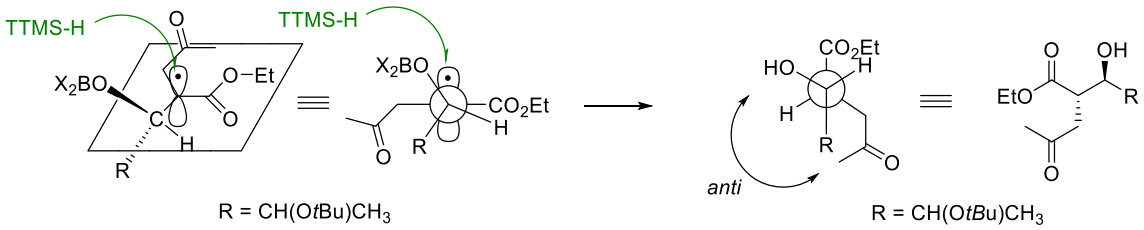


Schéma 164 : Etat de transition de la réaction de réduction du radical intermédiaire

Nous avons ensuite traité les diastéréoisomères formés dans des conditions de cyclisation réductrice afin de former les THF correspondants. Etant donné les mauvais résultats obtenus précédemment lors de l'utilisation de $BF_3.Et_2O$ en présence d'un lactol (entrée 1, Tableau 25), nous avons utilisé ici le TMSOTf comme acide de Lewis. Dans ce cas, l'utilisation du triéthylsilane permet d'obtenir une excellente diastéréosélectivité (Schéma 165). Le THF **321** formé présente la stéréochimie 2,5-*cis* souhaitée pour la synthèse du fragment THF de la gymnodimine.

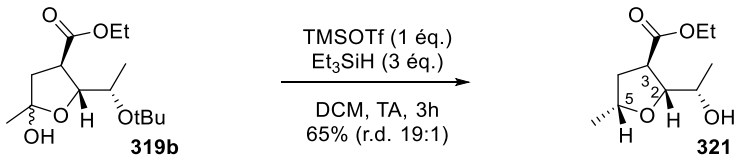


*Schéma 165 : Synthèse du THF **321***

Les mêmes conditions appliquées aux diastéréoisomères majoritaires **319a** et **320a** conduisent à la formation des bicycles **322** et **323** avec de bons rendements et d'excellentes sélectivités (Schéma 166). L'obtention de ces systèmes bicycliques nous a permis de déterminer la stéréochimie du centre

créé lors de l'addition radicalaire. En effet, seul le diastéréoisomère *anti* permet la lactonisation car les substituants du THF en position 2 et 3 ont une relation *cis*. Dans le cas du THF **321**, provenant du diastéréoisomère *syn*, les substituants en position 2 et 3 sont *trans*, empêchant ainsi la lactonisation.

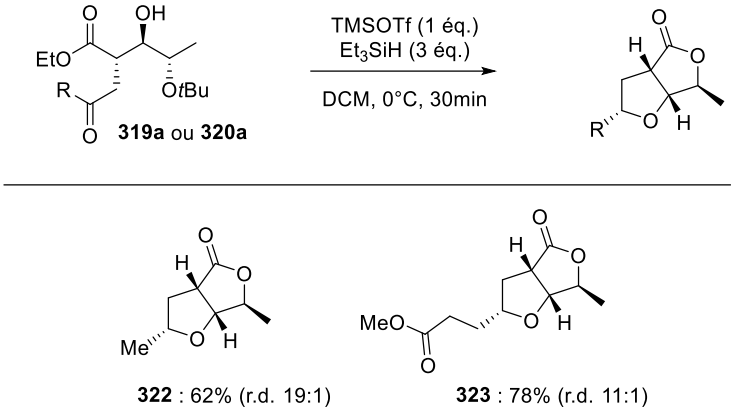


*Schéma 166 : Synthèse des bicycles **322** et **323***

Nous avons donc développé ici une nouvelle méthode d'accès à ce motif THF/lactone. Quelques exemples de la littérature rapportent la synthèse de ce motif, substitué ou non, et sont présentés dans la partie suivante.

1.2. Les différentes synthèses existantes

Taguchi a décrit une réaction d'iodocarbocyclisation permettant de former soit un cyclopentane, soit un THF suivant la nature du substrat utilisé (X = O ou CH_2).[153] L'alcoolate de titane chiral **327** permet la déprotonation du malonate et ainsi la formation d'un énolate de titane chiral. Celui-ci peut s'additionner sur l'alcène **324** activé par l'iode. Un équivalent de HI étant formé dans la réaction, la présence d'une base, ici la 2,6-diméthoxypyridine, est nécessaire. Une activation thermique permet ensuite la cyclisation en lactone, ouvrant ainsi un accès aux bicycles **326a-d** avec d'excellents rendements et de bons excès énantiomériques (Schéma 167).

[153] Inoue, T.; Kitagawa, O.; Ochiai, O.; Shiro, M.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9333.

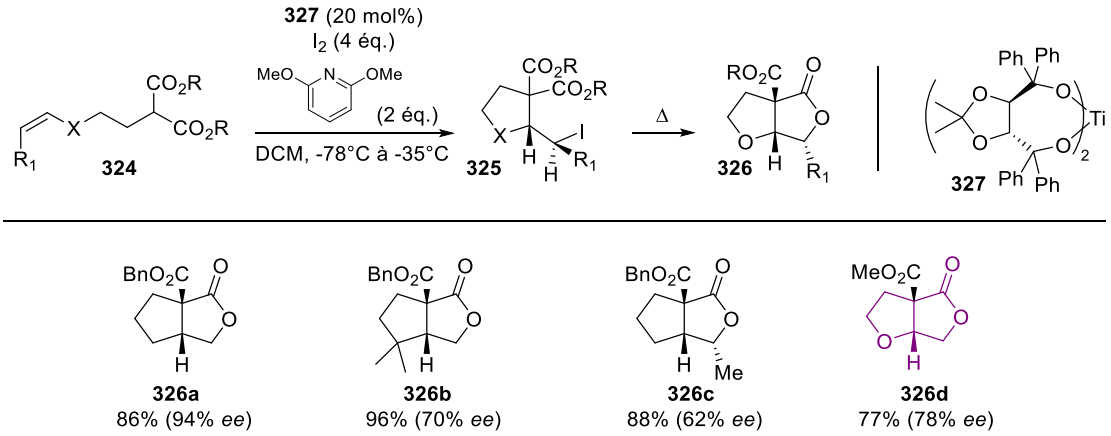


*Schéma 167 : Préparation des bicycles **326a-d** via une réaction d'iodocarbocyclisation*

Takahashi a utilisé, en 2005, un motif THF/lactone, similaire à celui que nous avons préparé, comme intermédiaire lors de la synthèse de **332**.[154] L'étape clef pour la formation du bicycle **331** est ici la cyclisation intramoléculaire d'un radical formyle, généré à partir du sélénoformate **330** (Schéma 168).

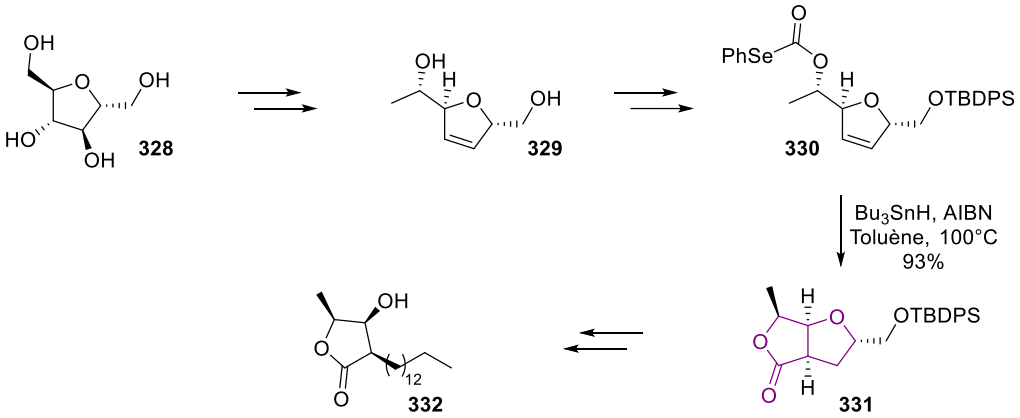


*Schéma 168 : Synthèse du motif THF/lactone **331** utilisé comme intermédiaire pour la synthèse de **332***

L'acétal **334** présentant un motif THF/lactone similaire a été préparé par Castillo à partir du 2-déoxyglucose **333**.[155] Le bicycle est formé *via* une contraction de cycle, rendue possible par l'activation, sous forme de triflate, de la fonction alcool en position 3. La fonction lactol du composé **334** peut ensuite être oxydée sélectivement afin de former le produit **335** (Schéma 169).

[154] Takahashi, S.; Ogawa, N.; Sakairi, N.; Nakata, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6540.
[155] Kassou, M.; Castillo, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3696.

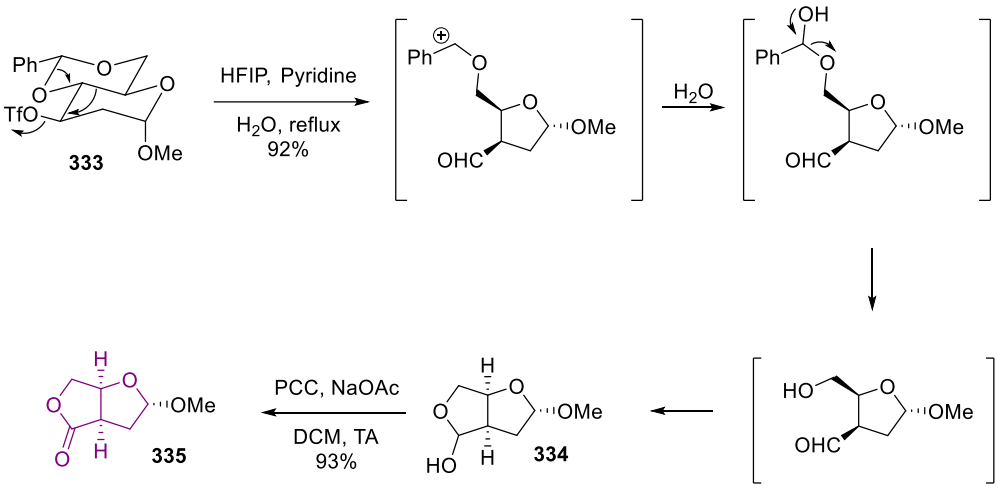


*Schéma 169 : Préparation de l'acétal **334***

Des acétals similaires à **334**, très substitués ont été utilisés comme intermédiaire dans la synthèse de molécules naturelles telles que le canadensolide, le sporothriolide et le xylobovide qui présentent toutes, non pas un motif THF/lactone, mais un squelette bis-lactone (Schéma 170).[156]

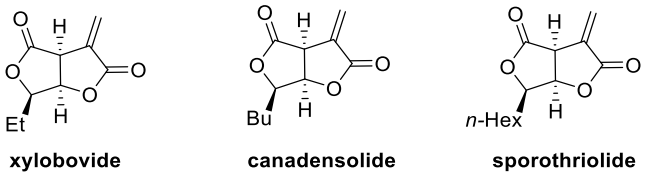


Schéma 170 : Structures de différentes molécules contenant une bis-lactone

Le nombre restreint de voies de synthèses de ces motifs THF/lactone s'explique assez simplement par le fait qu'ils sont très peu présents dans les molécules naturelles. A notre connaissance, seules l'angiopterlactone B et la molécule no. 2106A possèdent le motif THF/lactone comme fragment principal (Schéma 171).[157,158] Aucune synthèse totale n'a, à ce jour, été rapportée pour l'une ou l'autre de ces molécules et nous avons donc décidé d'orienter nos recherches vers no. 2106A qui paraît être la plus simple et la plus facilement accessible afin d'illustrer notre stratégie.

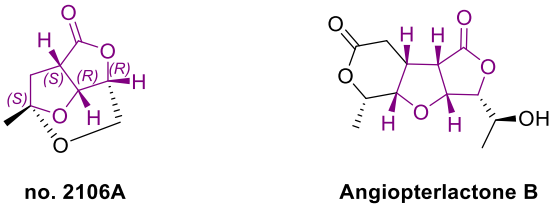


Schéma 171 : Structures de no.2106A et de l'angiopterlactone B

---

156 a) Ishihara, J.; Tsuru, H.; Hatakeyama, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5908; b) Yu, M.; Lynch, V.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2563; c) Sharma, G. V. M.; Gopinath, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6521.

157 Yu, Y. M.; Yang, J. S.; Peng, C. Z.; Caer, V.; Cong, P. Z.; Zou, Z. M.; Lu, Y.; Yang, S. Y.; Gu, Y. C. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 921.

158 Wang, S.-Y.; Xu, Z.-L.; She, Z.-G.; Wang, H.; Li, C.-R.; Lin, Y.-C. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2008**, *10*, 622.

2. no. 2106A

2.1. Généralités

Le composé no.2106A a été isolé à partir d'un champignon issu des graines de *Avicennia marina*, une plante de la mangrove de Hong-Kong.[158] Cette molécule tricyclique comporte une fonction acétal et une γ-lactone. Sa structure a été déterminée tout d'abord par RMN 1D (^{1}H, ^{13}C) et 2D (COSY et HMBC). Une analyse par diffraction des rayons X a ensuite permis de confirmer cette structure et de déterminer la configuration absolue.[159]

2.2. Rétrosynthèse

Cette molécule comportant une fonction acétal, l'ion oxocarbénium devra être piégé intramoléculairement par un alcool et non réduit par un donneur d'hydrogène comme précédemment pour la synthèse des bicycles **322** et **323** (Schéma 166). Deux fonctions alcools sont donc nécessaires sur la chaîne latérale située en position 2 du THF. Une de ces fonctions sera impliquée dans la lactonisation, la seconde permettra la formation de l'acétal par addition sur l'ion oxocarbénium. Le céto-alcool **336** constituerait donc le précurseur idéal pour cette triple cyclisation. Celui-ci pourrait être obtenu par addition du radical acyle sur l'oléfine **337** (Schéma 172).

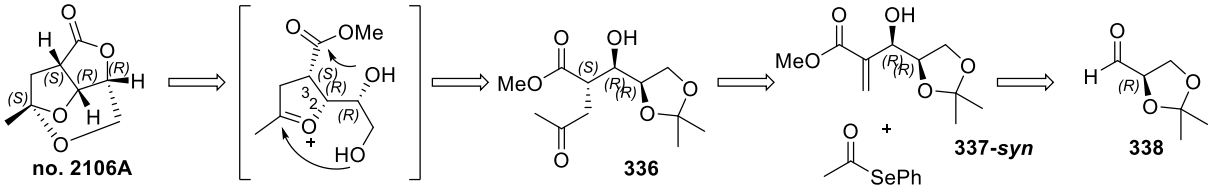


Schéma 172 : Rétrosynthèse envisagée pour no.2016A

2.3. Addition sur des adduits de Baylis-Hillman

De la même manière que lors de nos approches à la synthèse du fragment THF de la gymnodimine, la réaction de Baylis-Hillman avec l'aldéhyde **338** constitue la méthode la plus simple pour former l'oléfine **337**. Cependant, comme nous l'avons observé précédemment, une réaction de Baylis-Hillman sur un aldéhyde α-substitué conduit majoritairement au composé *anti*. Or ici, le stéréoisomère *syn* est requis. Afin d'accéder à cet isomère, nous nous sommes basés sur les travaux publiés par Krishna *et al*, décrivant la synthèse d'adduits de Baylis-Hillman *syn* avec d'excellents rapports diastéréoisomériques grâce notamment à l'utilisation d'un acrylate modifié. La présence sur l'acrylate d'un auxiliaire chiral dérivé d'un sucre permet une double diastéréodifférenciation et conduit ainsi majoritairement au produit *syn* (Schéma 173). Cette publication décrit par exemple la

[159] A noter que la structure dessinée dans la publication est erronée, une jonction de cycle *trans* est représentée ce qui n'est pas en accord avec la structure RX fournie.

synthèse du composé **341** par réaction de Baylis-Hillman entre l'acrylate **339** et l'aldéhyde **340** avec une diastéréosélectivité excellente.

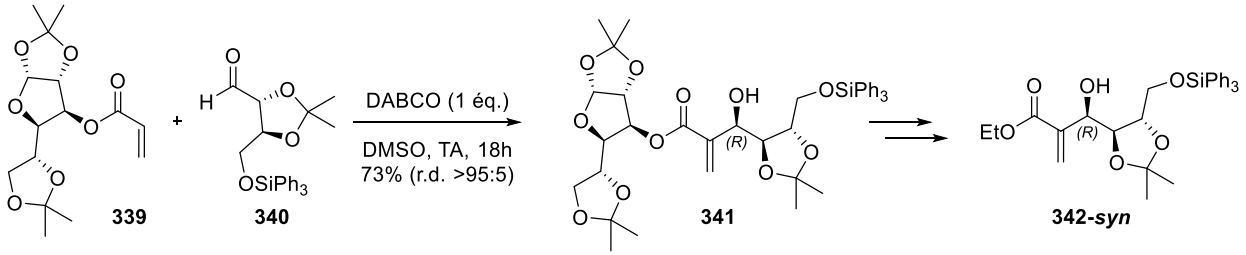


*Schéma 173 : Synthèse du composé **342**-syn selon Krishna*

Une réaction de Baylis-Hillman « classique » sur le même aldéhyde **340** produit majoritairement le composé **342**-*anti*, avec cependant une faible diastéréosélectivité (Schéma 174). Des analyses RMN et HPLC ont permis de montrer que le composé minoritaire *syn* est le même que celui obtenu après saponification et estérification du composé **341**.

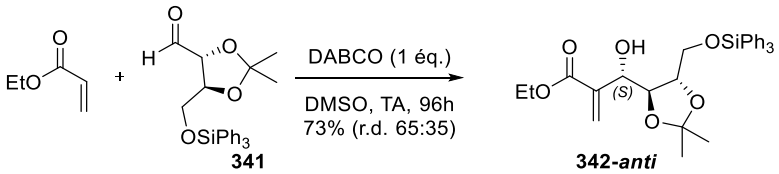


*Schéma 174 : Synthèse du composé **342**-anti selon Krishna*

La réaction que nous souhaitons effectuer est également présentée dans cette publication et le composé **343**-*syn* est décrit avec un très bon rendement et une excellente diastéréosélectivité.

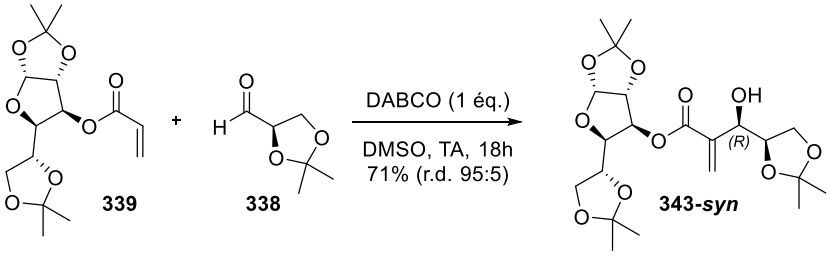


*Schéma 175 : Synthèse du composé **344**-syn selon Krishna*

Nous avons tenté de reproduire cette réaction, mais le composé obtenu est le diastéréoisomère **343**-*anti*. La saponification suivie d'une estérification par le $TMSCHN_2$ permet d'obtenir l'ester méthylique **337**-*anti* (Schéma 176). Ce n'est que plus tard au cours de nos recherches que le même produit a été synthétisé par réaction de Baylis-Hillman avec l'acrylate de méthyle et que nous avons mis en évidence sa configuration *anti*.

Cette stéréochimie a pu être confirmée sans aucune ambiguïté grâce aux structures RX obtenues ultérieurement. Les essais qui seront présentés en suivant ont été effectués avant d'avoir la confirmation de la structure.

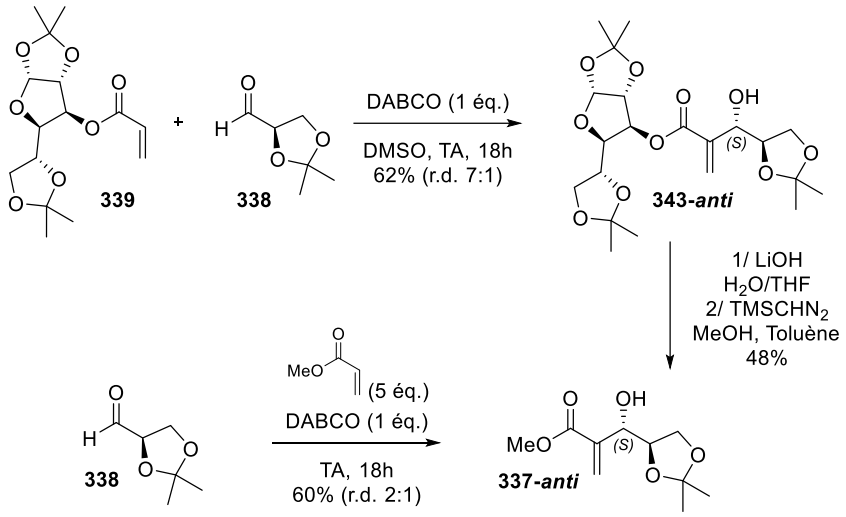


*Schéma 176 : Préparation du composé **337**-anti*

Nous avons testé l'addition du radical acyle sur cette oléfine. Dans ce cas, aucun diastéréocontrôle n'est observé (Schéma 177). Comme précédemment, le diastéréoisomère *anti* est isolé sous sa forme linéaire alors que le composé *syn* est lui sous forme hémiacétal. Le modèle mis en jeu ici est le même que celui présenté pour la réaction sur l'oléfine **290e** (Schéma 164). Le groupement OBX_2 et l'acétonide sont probablement de taille comparable, empêchant une différenciation diastéréofaciale.

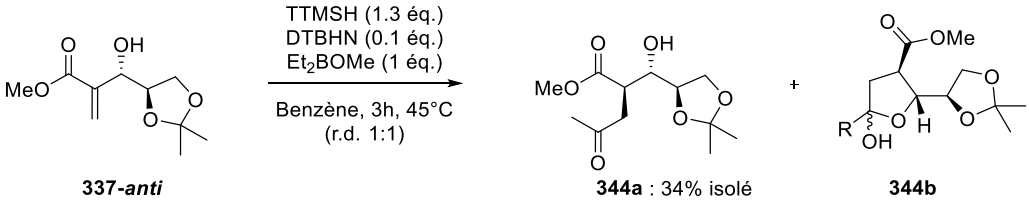


*Schéma 177 : Addition du radical acétyle sur l'oléfine **337**-anti*

Les différents essais de cyclisation du composé **344a** en milieu acide (HCl, TFA ou TfOH) en présence d'eau n'ont conduit qu'à une dégradation du céto-alcool. En milieu anhydre et avec un équivalent de TMSOTf, une migration de l'acétonide est observée et le céto-alcool est transformé en lactone **345** avec un bon rendement (Schéma 178). La structure RX obtenue a ainsi permis de déterminer la stéréochimie du produit de Baylis-Hillman de manière certaine.

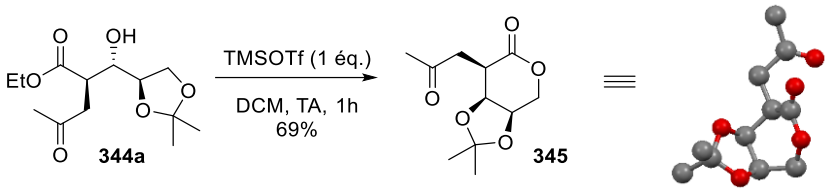


*Schéma 178 : Synthèse et structure RX du composé **345***

Lors de l'analyse de l'échantillon par diffraction des rayons X, le cristallographe a observé, en plus du composé très majoritaire **345**, de fines aiguilles pour lesquelles il a pu déterminer la structure. Ce sous-produit **346** est un macrocycle à 18 chaînons, correspondant à un trimère.

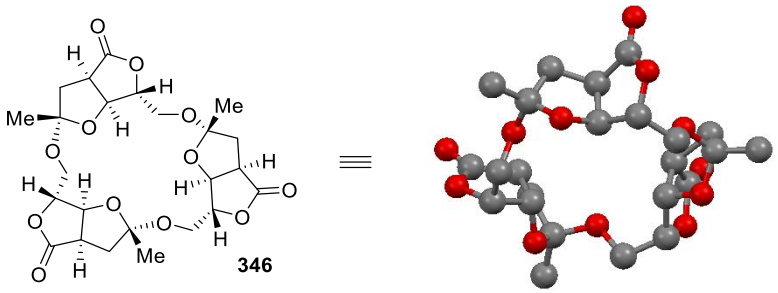


*Schéma 179 : Structure RX du composé **346***

Ce composé n'a pas été observé par RMN ^{1}H. Il peut donc être issu d'une dégradation de **345**, ou être formé en très faible quantité lors de la cyclisation au TMSOTf, les signaux étant trop faibles pour être observés par RMN ^{1}H. Deux mécanismes sont proposés pour sa formation à partir du céto-alcool **344a** ou à partir de la lactone **345** (Schéma 180). Les deux mécanismes font intervenir un intermédiaire oxocarbénium **III**. Etant donné sa structure, l'alcool libre ne peut pas cycliser de manière intramoléculaire et une trimérisation a lieu conduisant au produit observé **346**.

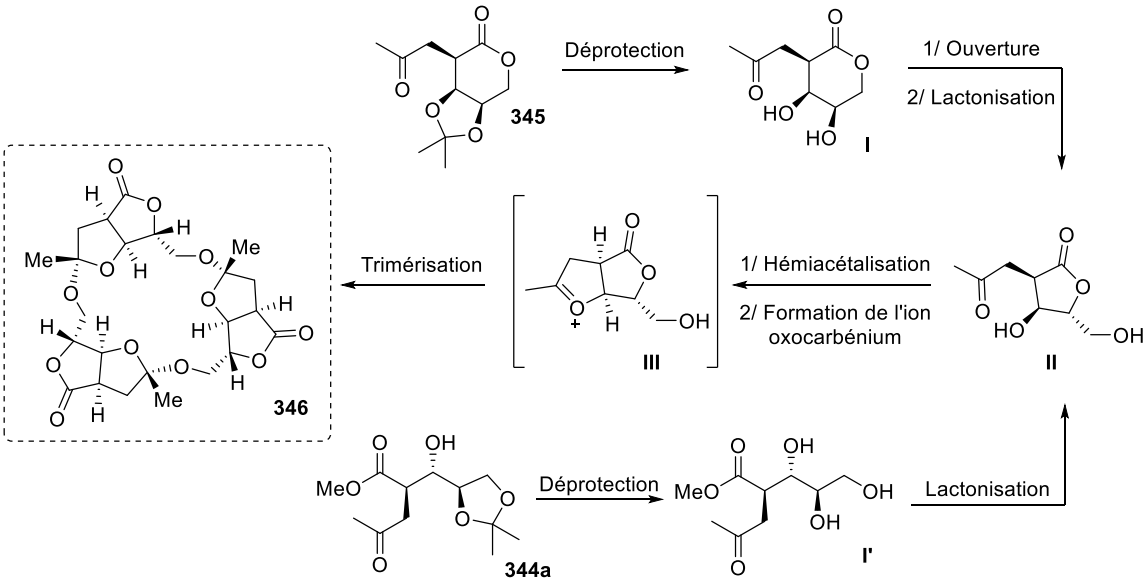


*Schéma 180 : Mécanismes proposés pour la formation de **346***

2.4. Addition sur des α-méthylène-lactones

La formation de la lactone **345** lorsque le céto-alcool est soumis à l'action du TMSOTf ne faisant pas intervenir la fonction cétone, nous avons tenté d'appliquer les mêmes conditions à l'oléfine **337-*anti***, précurseur du céto-alcool. La même migration de l'acétonide suivie d'une lactonisation est observée, conduisant à la lactone à 6 chaînons attendue **347**. Nous avons également synthétisé à partir du même adduit de Baylis-Hillman la lactone à 5 chaînons **348** en se basant sur un exemple proche décrit récemment dans la littérature (Schéma 181).[160]

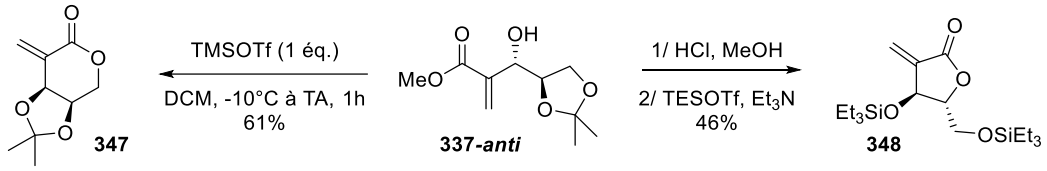
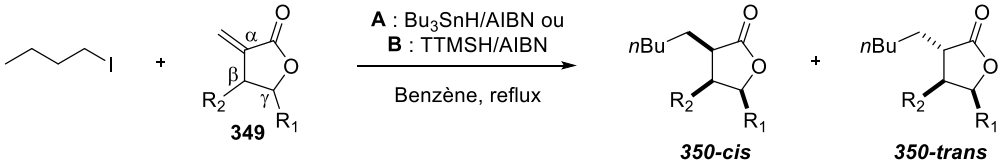


*Schéma 181 : Préparation des α-méthylène lactones **347** et **348***

Différents exemples d'addition de radicaux alkyles sur des accepteurs de type α méthylène-lactones sont rapportés dans la littérature. Sato a par exemple décrit l'addition d'un radical butyle sur différentes α-méthylènes lactones monosubstituées.[161] Dans ce cas, on peut noter l'influence de la taille des substituants. En effet de meilleures sélectivités en faveur du composé *cis* sont obtenues lorsque la taille du substituant augmente (phényle *vs* butyle ou pentyle). Comme nous avons également pu le noter lors de l'addition sur des adduits de Baylis-Hillman, l'utilisation du TTMSH à la place du Bu_3SnH permet d'améliorer grandement les sélectivités (Tableau 27).



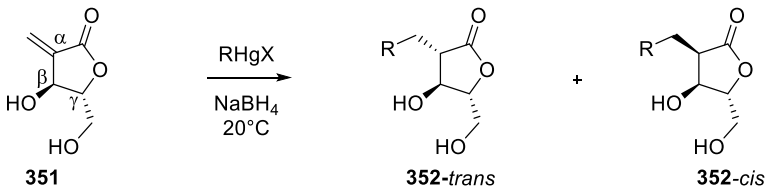
Entrée	R_1	R_2	Méthode	Rendement	*Cis*:*Trans*
1	Ph	H	**A**	63%	80:20
2	Ph	H	**B**	60%	98:2
3	Bu	H	**A**	41%	51:49
4	Bu	H	**B**	65%	78:22
5	H	Ph	**A**	60%	66:34
6	H	Ph	**B**	64%	93:7
7	H	C_5H_{11}	**A**	65%	24:76
8	H	C_5H_{11}	**B**	52%	37:63

Tableau 27 : Addition d'un radical butyle sur différentes α-méthylène lactones par Sato

[160] a) Schrempp, M.; Thiede, S.; Herkommer, D.; Gansäuer, A.; Menche, D. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16266; b) Urabe, D.; Yamaguchi, H.; Someya, A.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3842.

[161] Urabe, H.; Kobayashi, K.; Sato, F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1995**, *64*, 1043.

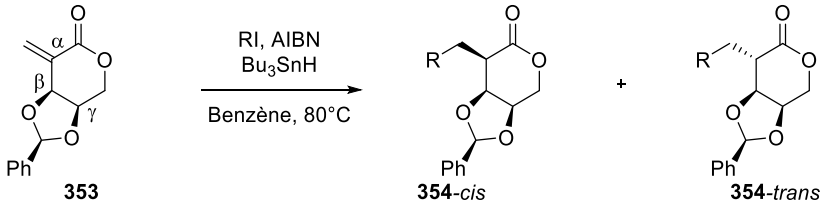
Giese a lui étudié l'addition de radicaux alkyles sur des lactones disubstituées.[162] Dans le cas des lactones à 5 chaînons β-γ-*trans* disubstituées, le composé *trans* est obtenu majoritairement. La réduction du radical a donc lieu en *syn* par rapport au substituant en position β (Tableau 28). Nous pouvons également noter l'importance de la taille du radical introduit. Dans le cas d'un radical *tert*-butyle très encombrant, la sélectivité obtenue est bien meilleure.



Entrée	R	Rendement	*Trans*:*Cis*
1	*n*-C_6H_{13}	94%	85:15
2	*t*-Bu	82%	95:5

Tableau 28 : Addition de radicaux alkyles sur une α-méthylène lactone à 5 chaînons disubstituée

Lorsque des lactones à 6 chaînons β-γ-*cis* disubstituées sont utilisées, le produit d'addition est majoritairement le composé *cis*. Les stéréosélectivités observées restent cependant modestes (Tableau 29).



Entrée	R	Rendement	*Cis*:*Trans*
1	*n*C_6H_{13}	85%	70:30
2	*t*Bu	50%	65:35

Tableau 29 : Addition de radicaux alkyles sur une α-méthylène lactone à 6 chaînons disubstituée

Sur la base de ces travaux, nos α-méthylène lactones ont ensuite été utilisées comme partenaires réactionnels pour l'addition du radical acétyle. Dans le cas de la lactone **355**, où les deux substituants ont une relation *trans*, le produit d'addition est obtenu avec un rendement et une diastéréosélectivité modestes (Schéma 182). La déprotection en présence de CSA conduit à la formation du diol **356**, cristallin, qui nous a permis de déterminer la stéréochimie du centre formé lors de cette réaction. Le groupement CH_2OSiEt_3 en position γ est le plus encombrant et semble contrôler l'approche du silane

[162] Giese, B.; Damm, W.; Witzel, T.; Zeitz, H.-G. *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 7053.

sur la face opposée. Le diastéréocontrôle modeste est en accord avec les résultats de la littérature sur ce genre de substrat (Tableau 28).

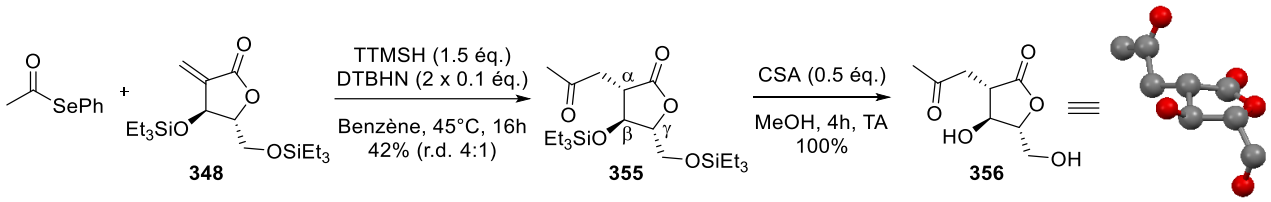


*Schéma 182 : Synthèse et structure RX du diol **356***

La lactone à 6 chaînons **347** possède un groupement acétonide, rendant une face de la molécule très encombrée et ainsi difficilement accessible à un réactif volumineux tel que TTMSH. Dans ce cas, le rendement est similaire au précédent mais la diastéréosélectivité est excellente dû à la gêne stérique apportée par l'acétonide (Schéma 183). Ce très bon diastéréocontrôle, comparé aux résultats rapportés par Giese sur un substrat proche (Tableau 29) peut être attribué à l'utilisation du TTMSH comme agent de transfert d'hydrogène.

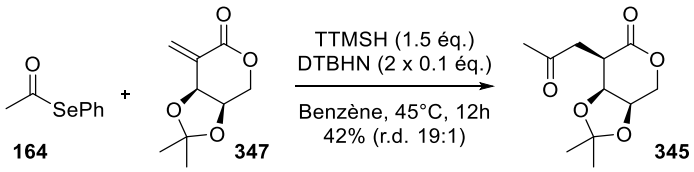


*Schéma 183 : Synthèse de la cétone **345***

2.5. Application à la synthèse de no.2106A

Les résultats précédents nous ont donc amené à envisager l'utilisation d'α-méthylène lactones comme précurseurs pour la synthèse de no.2106A (Schéma 184). En effet, même si le rendement global est moins bon lors de l'addition sur les méthylènes lactones, nous avons vu que lorsque les deux substituants de la lactone ont une relation *cis*, le produit d'addition est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère, alors qu'aucun diastéréocontrôle n'est obtenu lors de l'addition sur un adduit de Baylis-Hillman correctement fonctionnalisé. D'un point de vue strictement pratique, il est plus aisé d'isoler le produit lors d'une réaction complètement diastéréosélective que d'avoir à séparer des diastéréoisomères par chromatographie.

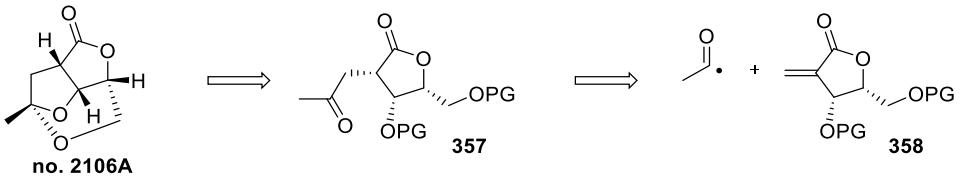


Schéma 184 : Rétrosynthèse de no.2106A à partir d'une α-méthylène lactone

Si la conversion d'un adduit de Baylis-Hillman en lactone à 5 chaînons est possible, le principal problème réside dans la préparation du produit **337**-*syn* lors de la réaction de Baylis-Hillman. Nous avons donc décidé d'utiliser un sucre comme précurseur de nos α-méthylène lactones (Schéma 185), la préparation de lactones proches de celle que nous souhaitons ayant déjà été rapportée à partir du D-xylose.[163]

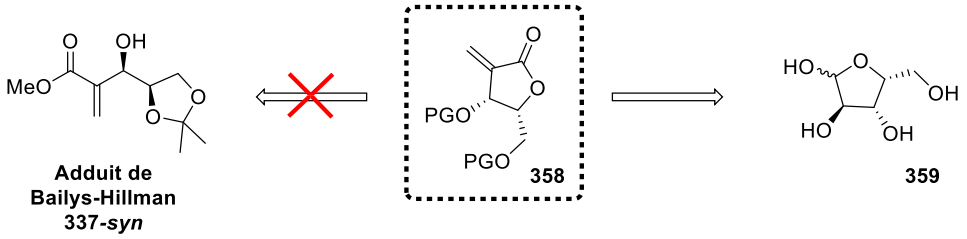


Schéma 185 : Choix du substrat de départ pour la synthèse de l'α-méthylène lactone à 5 chaînons

Dans un premier temps, la synthèse décrite par Nair a été reproduite afin d'obtenir le composé **363**. L'oxydation de ce composé devait ensuite conduire au composé désiré **365** (Schéma 186). Malheureusement nous n'avons pas été en mesure de reproduire l'étape d'oxydation au dioxyde de ruthénium. Malgré plusieurs tentatives (catalyseur anhydre ou hydraté), le produit désiré n'a jamais été obtenu. Le périodinane de Dess-Martin a également été utilisé pour cette réaction d'oxydation. Une conversion totale de l'alcool est observée, mais la cétone désirée n'a pu être isolée. Cette cétone est décrite comme étant présente sous sa forme hydrate et donc partiellement soluble dans l'eau, ce qui pose problème lors du traitement de la réaction avec le périodinane de Dess-Martin.

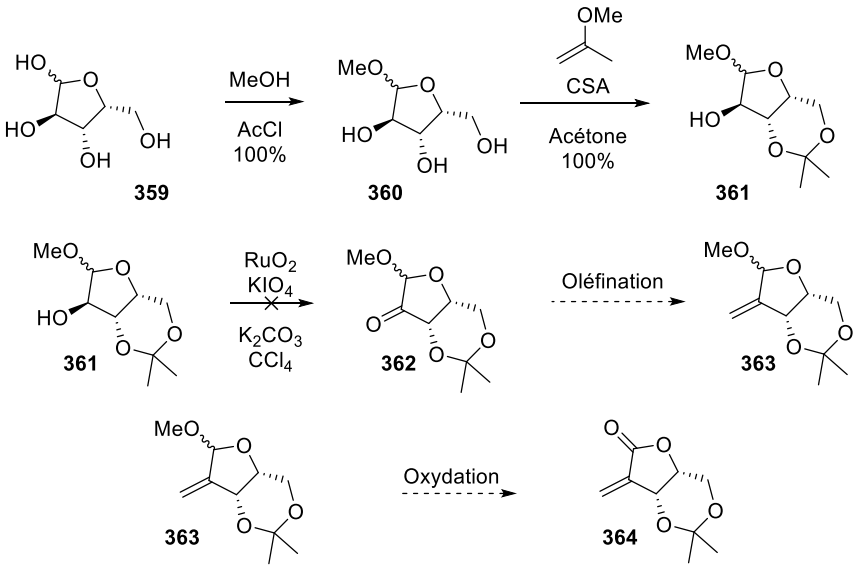


Schéma 186 : Préparation d'une α-méthylène lactone : 1ère voie de synthèse

[163] Nair, V.; Sinhababu, A. K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1893.

Nous avons ensuite choisi d'utiliser un autre groupement protecteur que l'acétonide pour les fonctions alcools primaires et secondaires. Afin d'éviter d'avoir à protéger sélectivement les différents alcools, l'acétonide du D-xylose a été utilisé. L'acétonide doit ensuite être clivé afin de former la cétone nécessaire à l'oléfination. Ces réactions étant effectuées en conditions acides (déprotection de l'acétonide) ou basiques (oléfination), il est nécessaire d'utiliser des groupements protecteurs orthogonaux. Les groupements benzyles semblent bien adaptés, leur déprotection en fin de synthèse par hydrogénation ne devrait pas poser de problèmes, puisqu'aucune insaturation ne sera présente sur la molécule à ce stade de la synthèse. La cétone désirée **368** a donc été préparée en 3 étapes à partir du sucre partiellement protégé **365** avec un excellent rendement. L'oléfination de Wittig a ensuite permis la formation de l'alcène **369** avec un rendement satisfaisant (63%).[164] Le traitement de l'acétal par le réactif de Jones permet ensuite la formation de la lactone souhaitée **370** avec un rendement global de 59% en 5 étapes (Schéma 187).

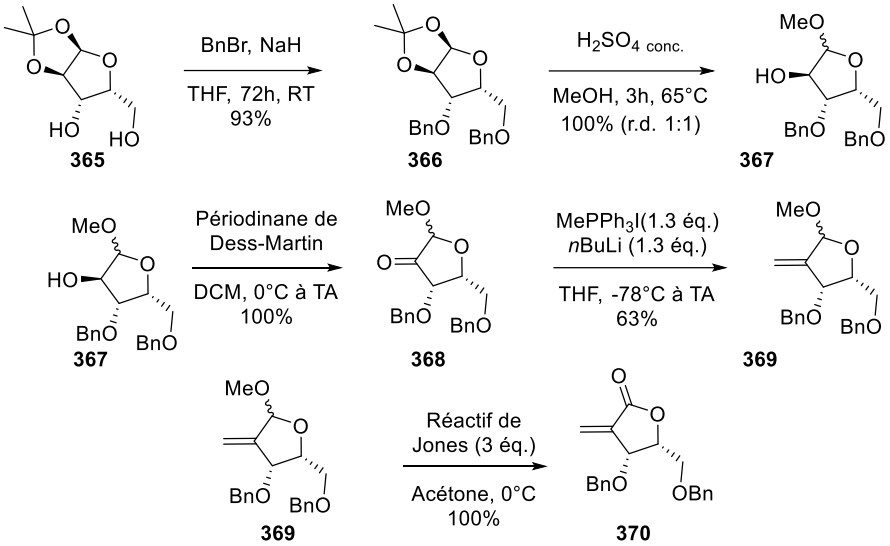
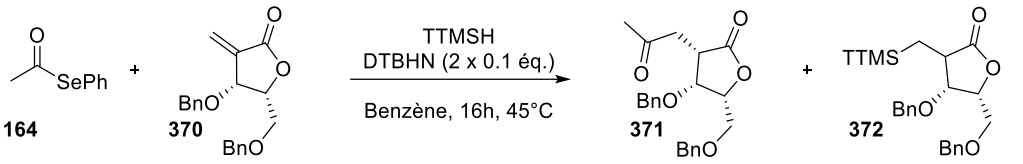


Schéma 187 : Préparation d'une α-méthylène lactone : 2ième voie de synthèse

L'étape clef d'addition du radical acyle sur l'α-méthylène lactone **370** a, dans un premier temps, été effectuée dans les conditions standards décrites auparavant (Tableau 30). Dans ce cas, le produit désiré **371** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère mais avec un rendement de seulement 29%. Le produit d'addition du silane sur l'oléfine **372** est également observé, expliquant le faible rendement en produit désiré. La diminution de la quantité de silane (1.1 équivalents) et l'utilisation de 5 équivalents de sélénoester ont permis d'éviter la formation de **372**, et d'augmenter légèrement le rendement. Nous n'avons malheureusement jamais réussi à obtenir mieux que ces 40% malgré divers changements des conditions réactionnelles (vitesse d'addition du silane, quantités de réactifs).

[164] Le rendement diminue à ~40% lorsqu'on passe d'une échelle de 1.2 à 8.8 mmoles.



Entrée	AcSePh	TTMSH	Rendement 371	Rendement 372
1	1.5 éq.	1.5 éq.	29%	34%
2	5 éq.	1.1 éq.	40%	0%

*Tableau 30 : Synthèse de la lactone trisubstituée **371***

La double débenzylation s'effectue comme prévue dans des conditions douces, sans affecter les autres fonctions de la molécule. L'avancement de la réaction est suivi par CCM, et le mélange réactionnel est simplement filtré sur Célite®. Le diol intermédiaire **373** n'est pas purifié, mais utilisé directement pour la cyclisation. L'utilisation d'une quantité catalytique de CSA dans le benzène permet la formation de l'acétal et le produit désiré **no.2106A** est obtenu avec un très bon rendement de 20% sur 8 étapes à partir du sucre protégé **365** commercial (Schéma 188).

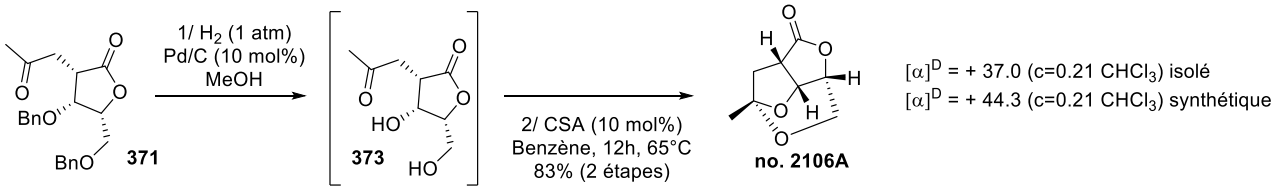
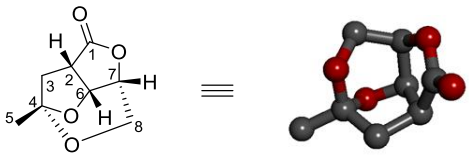


Schéma 188 : Déprotection et cyclisation conduisant à no.2106A

Les analyses effectuées sur ce composé ont permis de confirmer la structure du produit isolé naturellement. La molécule synthétique possède un pouvoir rotatoire très proche de celui décrit pour le produit naturel. Les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C sont également très proches et enfin la structure obtenue par diffraction des rayons X concorde parfaitement à celle publiée (Tableau 31).



	Isolé		Synthétique	
Position	**^{1}H**	**^{13}C**	**^{1}H**	**^{13}C**
1		177.2		176.8
2	3.15 (ddd)	41.3	3.15 (ddd)	41.0
3	2.08 (dd) ; 2.30 (dd)	44.3	2.10 (dd) ; 2.30 (dd)	44.0
4		106.6		106.3
5	1.52 (s)	22.7	1.52 (s)	22.3
6	5.11 (dd)	77.6	5.13-5.09 (m)	77.2
7	4.90 (dt)	79.9	4.88 (ddd)	79.6
8	3.65 (d) ; 3.91 (dd)	61.6	3.65 (dd) ; 3.91 (dd)	61.3

Tableau 31 : Comparaison des spectres RMN ^{1}H et ^{13}C du produit naturel isolé et synthétique

3. Conclusion

Nous avons développé ici une nouvelle méthode d'accès à un motif original THF/lactone. Seulement quelques voies de synthèse de ce squelette sont présentées dans la littérature et aucune application en synthèse totale n'a été rapportée à ce jour. Notre stratégie a ensuite été appliquée à la première synthèse totale de la molécule no.2106A. Le produit synthétique présente les mêmes caractéristiques physico-chimiques que le composé isolé et il est obtenu avec un très bon rendement global de 20% sur 8 étapes.

CHAPITRE IV :

APPLICATION A LA SYNTHESE DE PYRROLIDINES ET DERIVES

CHAPITRE IV : Application à la synthèse de pyrrolidines et dérivés

A la suite de nos résultats encourageants concernant la synthèse de motifs THF trisubstitués *via* une séquence d'addition d'un radical acyle suivie d'une cyclisation réductrice, nous avons envisagé d'étendre cette méthode à la synthèse de substrats azotés. Il conviendra d'utiliser ici un adduit de type *aza*-Baylis-Hillman, préparé à partir d'une imine et d'un acrylate. L'addition d'un radical acyle sur cette oléfine permettra la formation d'une aminocétone-1,4 (Schéma 189). Une réaction d'amination réductrice conduira enfin à la pyrrolidine souhaitée. Cette réaction étant généralement effectuée en milieu acide, la nature du groupement protecteur (R_3) sur l'amine aura une influence sur la nature du produit formé. En effet, l'utilisation de groupements stables en milieu acide devrait conduire à la formation de pyrrolidines protégées alors que les amines libres devraient être obtenues avec des groupements protecteurs labiles dans les conditions réactionnelles.

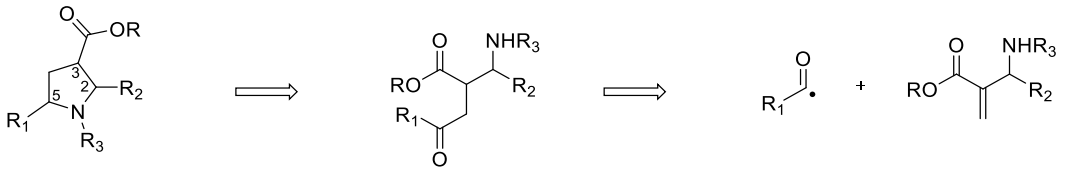


Schéma 189 : Stratégie envisagée pour la formation de pyrrolidines

Du fait du caractère trivalent de l'azote, il est également envisageable de former des motifs bicycliques. La présence d'une fonction ester sur la chaîne carbonée du sélénoester, précurseur du radical acyle, pourrait permettre une réaction de lactamisation et ainsi conduire à des motifs de type indolizidinone et pyrrolizidinone suivant le sélénoester utilisé (Schéma 190).

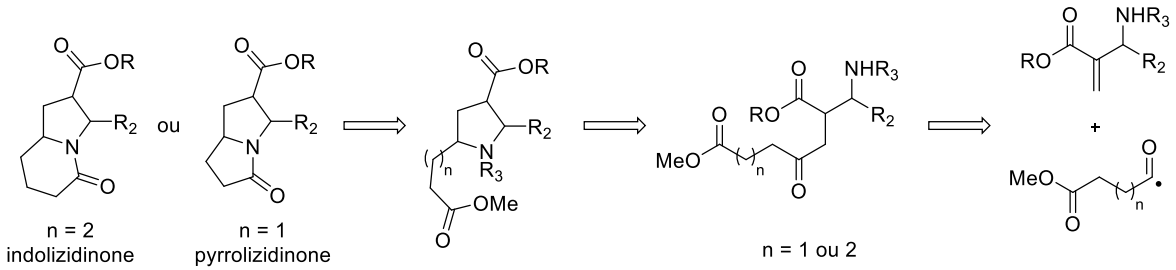


Schéma 190 : Stratégie envisagée pour la formation d'indolizidinones et de pyrrolizidinones

La présence d'une fonction cétone, plutôt qu'un ester, sur la chaîne carbonée du sélénoester permettrait une seconde réaction d'amination réductrice et donnerait accès à des motifs de types indolizidine et pyrrolizidine (Schéma 191). Cette approche pourrait ainsi permettre la synthèse très rapide de motifs complexes possédant 4 centres asymétriques.

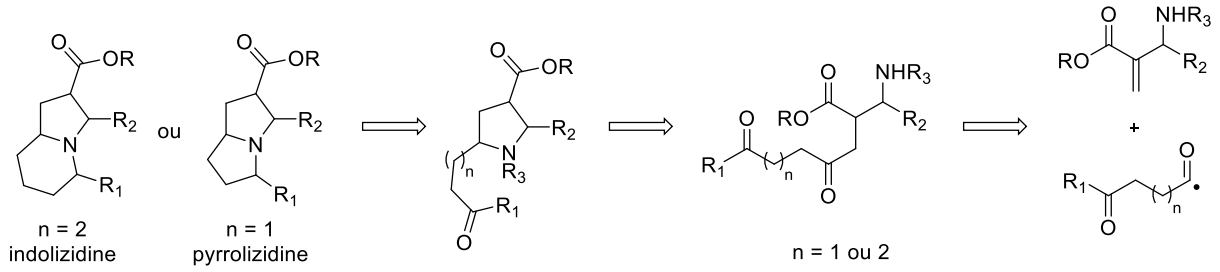


Schéma 191 : Stratégie envisagée pour la formation d'indolizidines et de pyrrolizidines

Au cours de ce chapitre, nous utiliserons la même numérotation que celle des THF afin de nommer les motifs pyrrolidine. En ce qui concerne les motifs pyrrolizidine et indolizidine, la numérotation utilisée dans la littérature sera adoptée (Schéma 192). La stratégie que nous envisageons nous permettrait donc de former des pyrrolidines, pyrrolizidines ou indolizidines 2,3,5-trisubstituées.

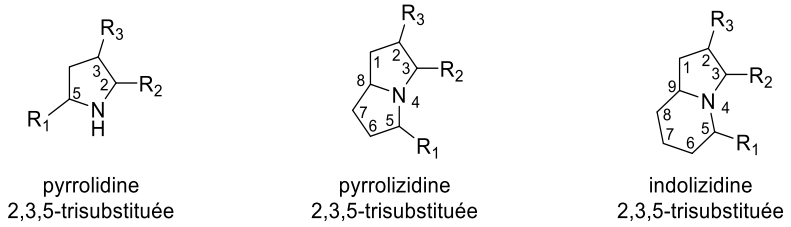


Schéma 192 : Numérotation des substrats azotés

I. Accès aux pyrrolidines et dérivés par amination réductrice

Les alcaloïdes possédant un motif pyrrolidine ou un dérivé bicyclique de type pyrrolizidine ou indolizidine, présentent généralement de fortes activités biologiques, et sont produits par différentes plantes ou animaux comme les fourmis, les mites ou encore les grenouilles (Schéma 193).[165]

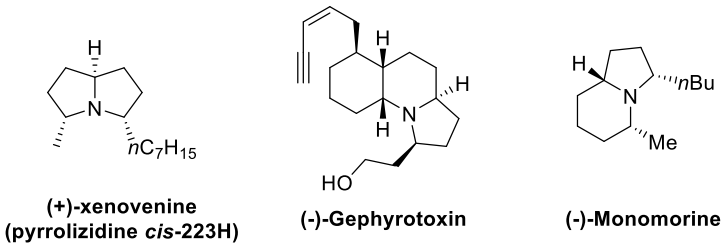


Schéma 193 : Alcaloïdes isolés à partir de fourmis et de grenouilles

Les dendrobates sont de petites grenouilles vivant dans la forêt tropicale humide d'Amérique du sud. Des glandes situées sous leur peau produisent une substance contenant un grand nombre de toxines

[165] a) Mensah-Dwumah, M.; Daly, J. W. *Toxicon* **1978**, *16*, 189; b) Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Clark, V. C.; Ma, J.; Ziffer, H.; Cover, J. F. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100*, 11092.

et notamment des alcaloïdes. Ces sécrétions sont utilisées par les populations indigènes afin d'en enduire les pointes de leurs flèches.

Il a cependant été démontré que l'élevage en captivité de ces batraciens conduit à un arrêt de la production de toxines. En effet, leur alimentation à base d'insectes (fourmis, termites…), produisant eux-mêmes des toxines, a été décrite comme étant un des facteurs principaux de la production de composés toxiques tels que les alcaloïdes.[166]

La synthèse chimique de ces composés reste nécessaire afin d'obtenir des quantités suffisantes de ces composés, mais aussi pour découvrir de nouvelles structures inconnues à ce jour et pouvant avoir une activité biologique intéressante.

Nous présenterons, dans cette partie, uniquement la synthèse de motifs pyrrolidine, pyrrolizidin(on)e ou indolizidin(on)e faisant intervenir une ou plusieurs réactions d'amination réductrice.

Martin a développé en 2004 une approche au motif pyrrolidine 2,5-*cis*-disubstituée à partir du pyroglutaminol commercial.[167] Le lactame *N*-*O*-diprotégé **374** est ensuite ouvert par addition du réactif de Grignard **375**. La cétoamine intermédiaire est ensuite directement traitée par $BF_3.Et_2O$ en présence du réducteur L-sélectride, conduisant à la pyrrolidine 2,5-*cis* **376** avec un excellent diastéréocontrôle (Schéma 194).

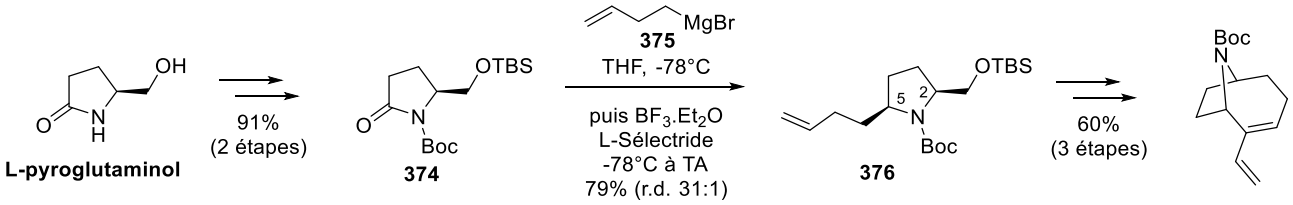


*Schéma 194 : Synthèse de la pyrrolidine **376** selon Martin*

La méthode d'ouverture de lactame suivie d'une amination réductrice développée par Martin a ensuite été appliquée à de nombreuses reprises par d'autres groupes pour préparer des motifs pyrrolidines, intermédiaires clefs lors de la synthèse de pyrrolizidines ou d'indolizidines par exemple. L'addition de réactif de Grignard **378** sur le lactame **377** conduit à la céto-amine **379**. Cette dernière est ensuite cyclisée en présence de $BF_3.Et_2O$ et de Ph_3SiH comme agent réducteur. L'utilisation de ce silane permet ici l'obtention d'un seul diastéréoisomère. Une modification de la chaîne latérale par une réaction de métathèse d'oléfine conduit à la pyrrolidine **381**. L'hydrogénation

[166] Saporito, R. A.; Donnelly, M. A.; Norton, R. A.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 8885.

[167] Brenneman, J. B.; Machauer, R.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7301.

en présence de $Pd(OH)_2$ permet la déprotection de l'amine, la réduction de l'alcène, mais également la réduction de l'iminium formé par condensation de l'amine sur la cétone. Cette réduction procède avec un diastéréocontrôle total conduisant ainsi à une indolizidine-3,5-disubstituée, la monomorine I (Schéma 195).[168] Cette approche a permis, suivant la fonctionnalisation du lactame de départ et la nature du réactif de Grignard introduit, d'obtenir différents alcaloïdes de types indolizidine ou pyrrolizidine. En effet, Toyooka a également accompli la synthèse totale de l'énantiomère de la monomorine, et celle des deux énantiomères de la pyrrolizidine *trans*-223B grâce à cette méthodologie.[169]

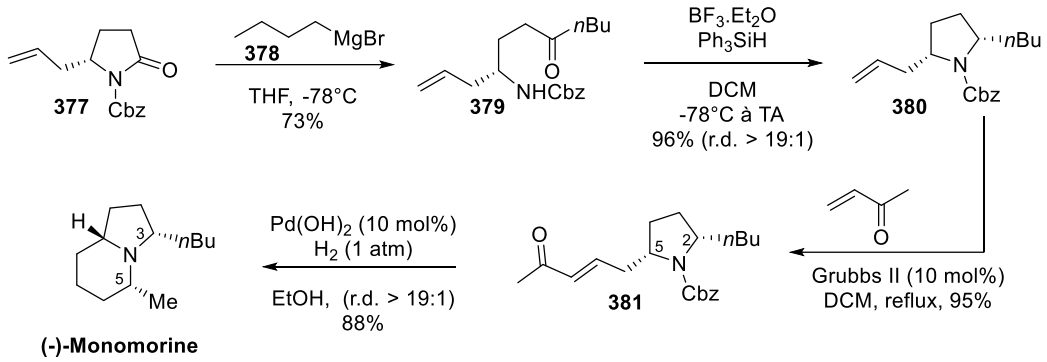


Schéma 195 : Synthèse de la Monomorine I selon Toyooka grâce à deux étapes d'amination réductrice

Schneider a lui développé une méthode de synthèse énantiosélective de lactames catalysée par un acide phosphorique chiral. Ces lactames sont ensuite transformés de la même manière que Martin et Toyooka pour la synthèse d'indolizidines substituées. L'addition d'un premier réactif de Grignard permet d'ouvrir le lactame **385**. La pyrrolidine est ensuite formée par amination réductrice puis le motif indolizidinone **386** est obtenu après lactamisation. L'ajout d'un deuxième organomagnésien suivi d'une réduction de l'hémiaminal ainsi généré conduit aux motifs indolizidine **387** mono- ou disubstitués (Schéma 196).[170]

---

168 Toyooka, N.; Zhou, D.; Nemoto, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4575.

169 Toyooka, N.; Zhou, D.; Nemoto, H.; Tezuka, Y.; Kadota, S.; Andriamaharavo, N. R.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6784.

170 a) Abels, F.; Lindemann, C.; Koch, E.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5972; b) Abels, F.; Lindemann, C.; Schneider, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1964.

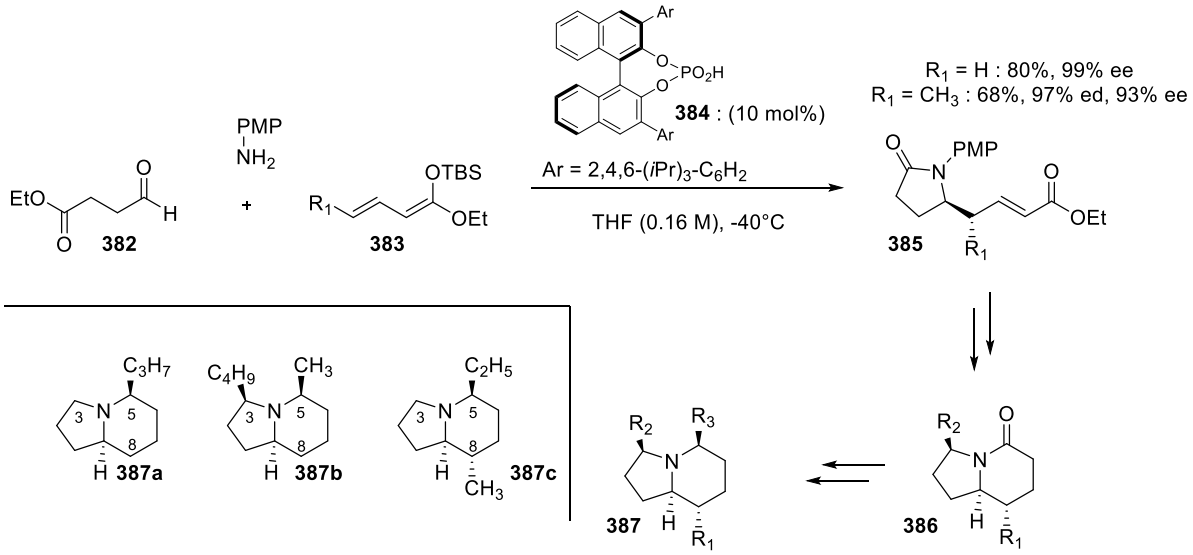


Schéma 196 : Synthèse d'indolizidines mono ou disubstituées selon Schneider

La même stratégie de formation du motif pyrrolidine 2,5-*cis* disubstituée a également été appliquée à la synthèse de molécules beaucoup plus complexes, telle que la gephyrotoxine décrite par Smith *et al*.[171] La pyrrolidine **390** est ici obtenue avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité. L'alcène est ensuite ozonolysé, puis une réaction d'oléfination permet d'obtenir le précurseur nécessaire **391**. La condensation de l'amine sur la cétone permet de former une énamine intermédiaire, laquelle s'additionne ensuite sur l'accepteur de Michael généré à l'étape précédente. L'ion iminium résultant **A** est ensuite réduit par un borohydrure avec une bonne diastéréosélectivité, conduisant au squelette tricyclique **392** de la gephyrotoxine de manière très rapide (Schéma 197).

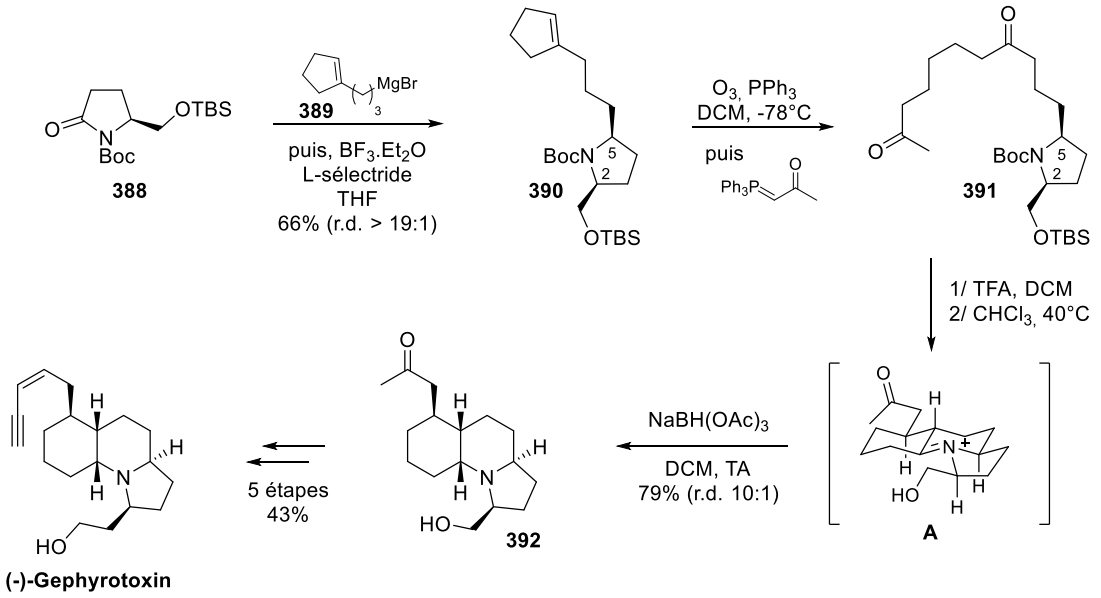


Schéma 197 : Synthèse de la gephyrotoxine selon Smith

[171] Chu, S.; Wallace, S.; Smith, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13826.

Takahata a développé une méthode d'accès au motif indolizidine **396** dans laquelle le cycle pipéridine **394** est formé à l'aide d'une réaction d'amido-mercuration avec une diastéréosélectivité satisfaisante. Une hydrogénation en présence de $Pd(OH)_2$ permet ensuite de déprotéger l'amine, de réduire l'alcène et de former le motif indolizidine **396** avec des sélectivités allant de 4:1 à 9:1 selon les substrats utilisés. Cette méthode a permis la synthèse de la (+)-monomorine et de deux analogues isolés à partir du venin des fourmis et présentant une activité biologique intéressante (Schéma 198).[172]

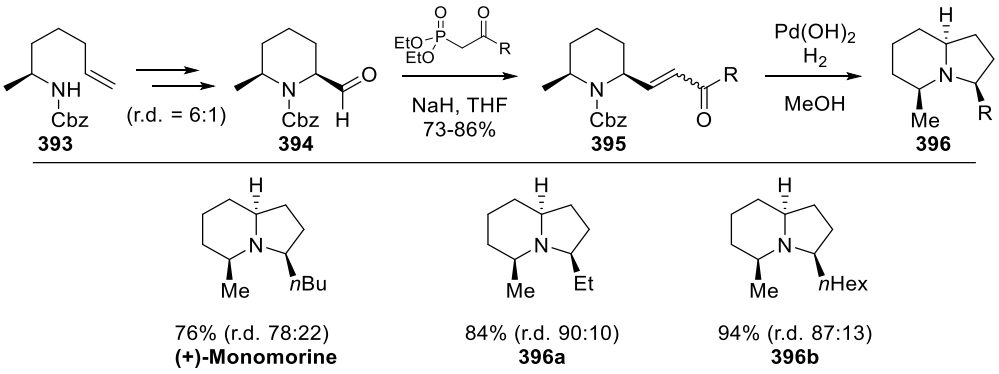


Schéma 198 : Synthèse d'indolizidines via une séquence amido-mercuration/amination réductrice selon Takahata

La même séquence d'amidomercuration, suivie d'une amination réductrice a également été utilisée pour la synthèse de squelettes pyrrolizidines et appliquée à la synthèse de la (+)-xenovenine, également un des composants du venin de fourmis.[173]

Renaud a développé une méthode de synthèse de motifs pyrrolidines à partir de cétoazides-1,4 (Schéma 199).[174] Ces motifs cétoazide sont obtenus *via* une réaction de carboazidation radicalaire entre une α-iodocétone **398** et une oléfine mono- ou *gem*-disubstituée **397**. Une réaction d'hydrogénation en présence de nickel de Raney permet la réduction de la fonction azide, suivie d'une amination réductrice conduisant au motif pyrrolidine 2,5-*cis*-disubstituée **400** avec de bonnes diastéréosélectivités.

---

172 Takahata, H.; Bandog, H.; Momose, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11205.
173 Takahata, H.; Bandog, H.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4401.
174 Lapointe, G.; Schenk, K.; Renaud, P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3207.

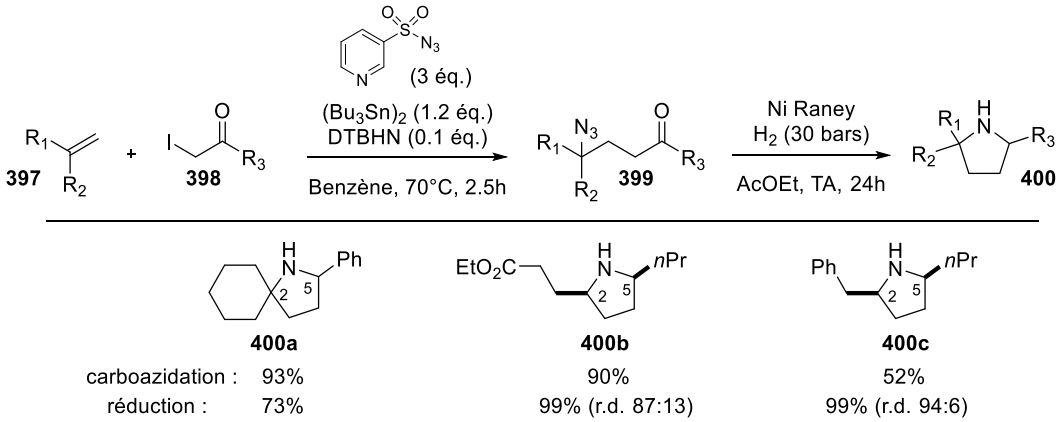


Schéma 199 : Synthèse de pyrrolidines selon Renaud

Ces différents exemples montrent que la synthèse des motifs pyrrolizidines et indolizidines par amination réductrice intramoléculaire d'une cétoamine constitue une approche viable, permettant un accès rapide et généralement très stéréosélectif à ces motifs. Comme nous l'envisagions, la nature du groupement protecteur a une influence lors de cette étape de cyclisation. Par exemple, un carbamate de type Cbz sera clivé lors d'une hydrogénolyse alors qu'il ne sera pas affecté lors d'une cyclisation en milieu acide. La préparation des oléfines protégées par différents groupements et leur utilisation pour la synthèse de pyrrolidines et de dérivés bicycliques est abordée dans la suite de ce chapitre.

II. Résultats et discussions

1. Synthèse de pyrrolidines

1.1 Synthèse des précurseurs de type aza-Baylis-Hillman

Nous avons tout d'abord préparé différentes oléfines comportant un atome d'azote monoprotégé. L'accepteur **402** contenant une amine protégée par un groupement tosyle est préparée en deux étapes suivant une procédure décrite dans la littérature.[175] L'imine **401** est tout d'abord synthétisée par réaction entre la *p*-tosylamine et le benzaldéhyde en présence d'une quantité catalytique de $BF_3.Et_2O$. Une réaction de Baylis-Hillman avec l'acrylate d'éthyle permet ensuite de former l'oléfine désirée **402** avec un bon rendement (Schéma 200).

[175] Perlmutter, P.; Teo, C. C. *Tetrahedron Lett*. **1984**, *25*, 5951.

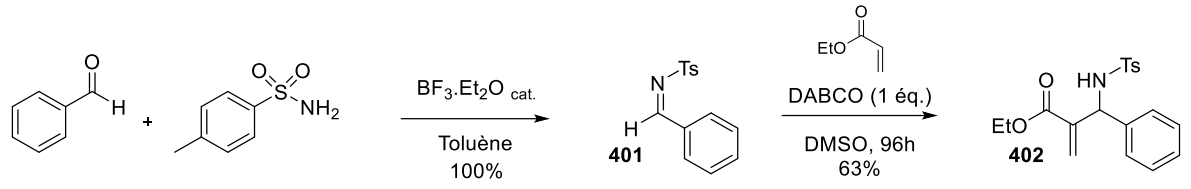
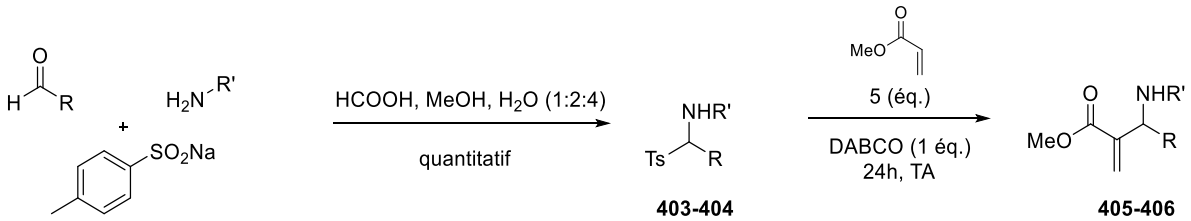


*Schéma 200 : Préparation du composé **402***

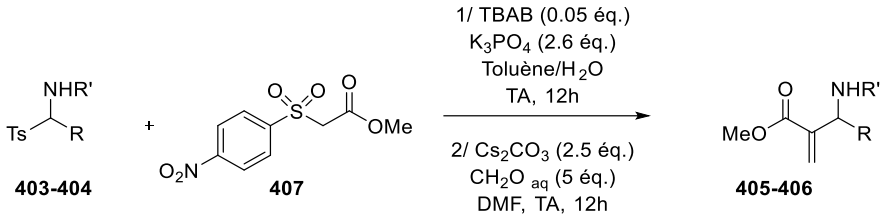
La préparation d'analogues où l'amine est protégée par un carbamate a également été envisagée. Cependant, la formation de l'imine libre n'est pas possible dans ce cas. Afin de contourner ce problème, nous avons préparé des imines masquées **403-404** par un groupement tosyle, par réaction en milieu acide d'un mélange équimolaire d'aldéhyde, de carbamate et de sulfinate de sodium (Tableau 32). Cette réaction est très efficace et le produit désiré, solide, est obtenu avec un rendement quantitatif par simple filtration du mélange réactionnel. Une réaction de Baylis-Hillman permet de former les oléfines désirées uniquement dans les cas où l'imine correspondante ne possède pas de protons en α (R = Ph ou furane). Dans le cas où un aldéhyde aliphatique est utilisé (imines « énolisables »), il y a probablement formation de l'énamine lors de la réaction de Baylis-Hillman et le produit désiré n'est pas observé.



Entrée	R	R'	Imine masquée	Rendement Baylis-Hillman
1	Ph	Boc	**403a**	**405a** : 64%
2	Ph	Cbz	**404a**	**406a** : 57%
3	*n*-Bu	Boc	**403b**	**405b** : 0%
4	*n*-Bu	Cbz	**403b**	
5	$(CH_2)_2SPh$	Cbz	**403c**	
6		Cbz	**403d**	**406d** : 56%

*Tableau 32 : Préparation des imines masquées **403-404** et des adduits de Baylis-Hillman **405-406***

Afin de remédier à ce problème une méthode alternative a été développée par Ricci permettant d'accéder aux imines « énolisables ».[176] Les auteurs décrivent la formation d'adduits d'*aza*-Baylis-Hillman possédant une chaîne alkyle, *via* une réaction de Mannich asymétrique entre une imine masquée et le sulfonylacétate **407**, suivie d'une oléfination de type Julia. Cette méthodologie est applicable en version asymétrique grâce à l'utilisation de catalyseurs organiques dérivés de la quinine ou de la quinidine, mais une version racémique est également décrite lorsqu'un simple sel d'ammonium tel que le bromure de tetra-*n*-butylammonium (TBAB) est utilisé. Nous avons donc dans un premier temps synthétisé les différentes oléfines **405b** et **406b-c** en version racémique (Tableau 33). Les rendements obtenus sont assez faibles dans les trois cas, comparés aux rendements décrits en version asymétrique sur des substrats proches. Les rendements ne sont cependant pas mentionnés dans la publication lorsque les réactions sont effectuées en version racémique. La méthode énantiosélective pourra ensuite être utilisée si nous souhaitons appliquer notre méthodologie à la synthèse de produits énantioenrichis.



Entrée	R	R'	Rendement
1	*n*-Bu	Boc	**405b** : 60%
2	*n*-Bu	Cbz	**406b** : 29%
3	$(CH_2)_2SPh$	Cbz	**406c** : 31%

*Tableau 33 : Préparation des adduits de type Baylis-Hillman **405-406***

1.2. Influence du groupement protecteur

Une fois ces oléfines formées, nous avons pu les tester dans la réaction d'addition du radical acyle. L'oléfine **402** a été placée dans les conditions développées précédemment pour la synthèse des motifs THF. Nous observons ainsi la formation de la pyrrolidine **408** avec un très bon rendement et une bonne diastéréosélectivité (Schéma 201). La configuration relative des trois centres asymétriques a été déterminée à l'aide d'une analyse DRX, montrant ainsi la stéréochimie 2,3-*trans* et 2,5-*cis* et donc l'analogie avec la synthèse des THF. L'intermédiaire céto-amine-1,4 n'est pas isolé ici, mais une analyse RMN ^{1}H a été effectuée sur le mélange brut réactionnel après la réaction radicalaire. Le

[176] Cassani, C.; Bernardi, L.; Fini, F.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5694.

rapport mesuré est le même que celui obtenu après cyclisation, montrant ainsi que la cyclisation est totalement diastéréocontrôlée et que le rapport 8:1 provient de l'addition radicalaire.

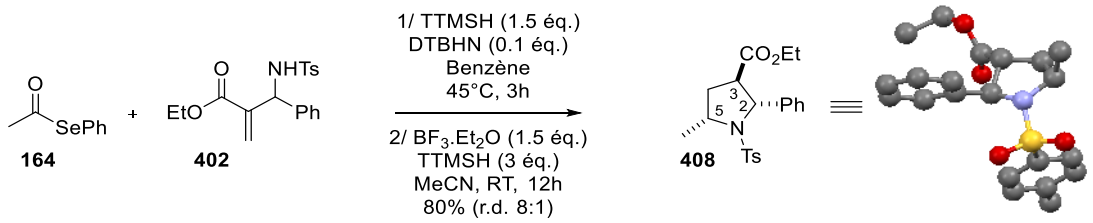


*Schéma 201 : Synthèse de la pyrrolidine 2,5-cis **408***

Notons ici que la réaction fonctionne très bien malgré la présence d'une amine monoprotégée. Contrairement au cas où l'addition du radical acyle était effectuée sur une oléfine comportant une fonction alcool libre, l'ajout d'un équivalent d'Et_2BOMe n'est pas nécessaire. La réaction a cependant été testée en présence de cet additif, mais une diastéréosélectivité plus faible est obtenue dans ce cas (Schéma 202). La rationalisation des sélectivités observées sera présentée ultérieurement.

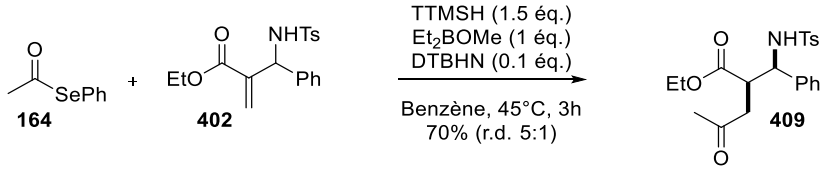


*Schéma 202 : Synthèse de la céto-amine **409** en présence d'une quantité stœchiométrique de borane*

Le groupement tosyle nécessitant des conditions de déprotection relativement dures, les oléfines où l'amine est protégée par des carbamates ont également été testées.

Lorsque la réaction est effectuée sur l'oléfine **406a** ayant sa fonction amine protégée par un groupement Cbz, la pyrrolidine désirée **410a** est obtenue avec un bon rendement global (Schéma 203). Dans ce cas, le groupement protecteur est stable dans les conditions de cyclisation et l'intermédiaire est un ion acyliminium qui est directement réduit par le silane présent dans le milieu. La diastéréosélectivité observée est modeste (5:1) et correspond à un mélange de diastéréoisomère en C_3. En se basant sur le résultat obtenu avec l'amine tosylée **402** (Schéma 201), la réduction de l'ion iminium par le TTMSH est totalement diastéréosélective. C'est donc lors de la réaction d'addition du radical acyle qu'un mélange de diastéréoisomères est obtenu.

La pyrrolidine libre **411** peut ensuite être obtenue par une simple hydrogénolyse du groupement Cbz avec un rendement quantitatif et sans nécessiter de purification par chromatographie.

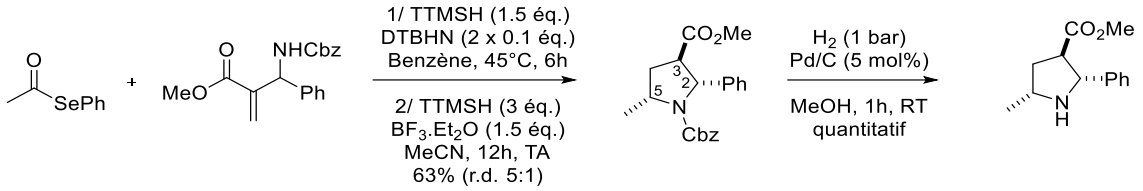
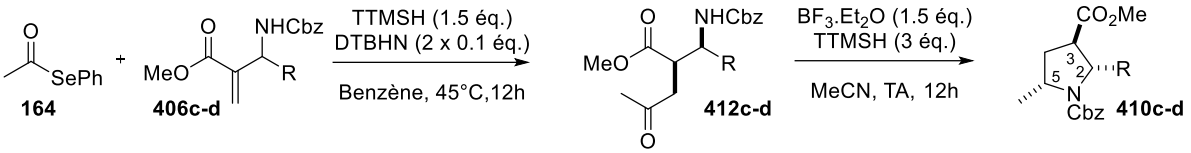


*Schéma 203 : Synthèse de la pyrrolidine **411***

La même séquence réactionnelle a ensuite été appliquée à des oléfines possédant divers substituants. La présence des groupements CH_2CH_2SPh ou furane, plus petits que le phényle, induit une diastéréosélectivité légèrement plus faible lors de l'étape d'addition du radical acyle. Dans les deux cas, la réaction de cyclisation est effectuée sur le mélange de diastéréoisomères non séparables. Les pyrrolidines **410c-d** sont obtenues sous la forme d'un mélange de trois diastéréoisomères (Tableau 34).



Entrée	R	Acylation	Cyclisation
1	$(CH_2)_2SPh$	**412c** : 70% (r.d. 3:1)	**410c** : 84% (r.d. 60:22:18)
2		**412d** : 72% (r.d. 4:1)	**410d** : 34% (r.d. 40:34:26)

*Tableau 34 : Préparation des pyrrolidines **410c** et **410d***

L'addition du radical acétyle sur l'oléfine **405a** en présence de TTMSH conduit à un mélange de la céto-amine-1,4 **413** et de l'hémiaminal **414** (Schéma 204). Contrairement au cas où l'addition du radical acyle était effectuée sur des oléfines ayant une fonction alcool libre, il semblerait ici que le composé sous forme hémiaminal soit simplement la forme cyclisée du produit linéaire et non pas l'autre diastéréoisomère. En effet, lorsque la céto-amine **413** est laissée dans le chloroforme deutéré, après analyse RMN, on observe un équilibre entre les deux formes et l'apparition en RMN ^1H des signaux de l'hémiaminal **414**.

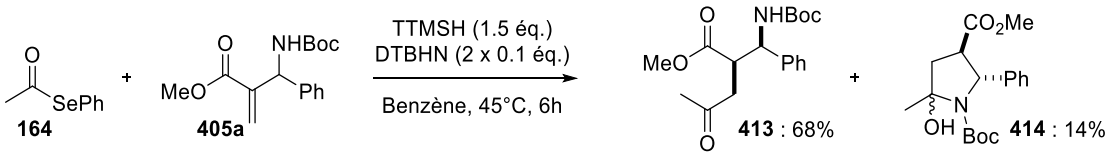


*Schéma 204 : Addition du radical acétyle sur l'oléfine **405a***

Lorsque la cyclisation réductrice est effectuée directement à la suite de l'addition du radical acyle, sans purification de l'intermédiaire céto-amine, l'imine **415** est obtenue avec un bon rendement global et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 205). Le diastéréocontrôle observé indique donc bien que l'hémiaminal **414** était issu de la céto-amine **413** et pas de l'autre diastéréoisomère. Cependant, l'obtention de l'imine **415a** et non pas de la pyrrolidine désirée montre que ces conditions réactionnelles ne permettent pas de réduire l'imine formée intermédiairement. En effet, contrairement au cas précédent où l'intermédiaire était un ion acyliminium, BF_3-Et_2O permet ici la déprotection du Boc, et ainsi la formation de l'imine qui elle n'est pas réduite dans ces conditions. Le TTMSH n'ayant donc aucun rôle lors de cette réaction, un essai a été effectué en son absence, lors du traitement en présence de $BF_3.Et_2O$, et le même résultat est obtenu.

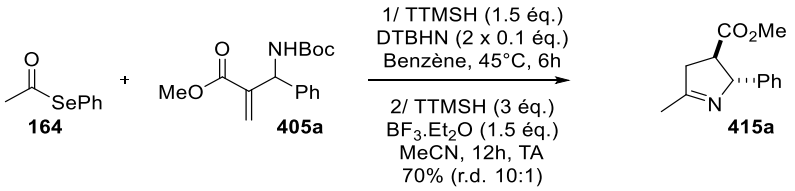


*Schéma 205 : Synthèse de l'imine **415a***

Aucun centre asymétrique n'étant créé lors de la formation de l'imine, le diastéréocontrôle observé sur l'imine correspond à celui de la réaction radicalaire. On peut ici noter que les facteurs stériques ont comme dans le cas des THF un effet important. En effet, lorsqu'un groupement butyle est présent sur l'oléfine au lieu d'un phényle, l'imine **415b** est obtenue avec une diastéréosélectivité beaucoup plus faible (Schéma 206).

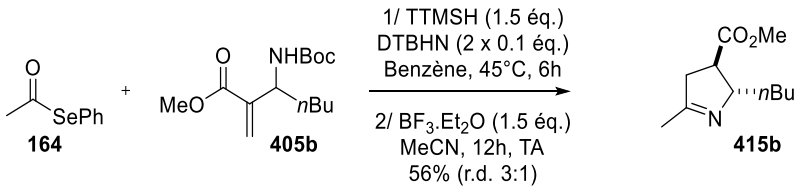


*Schéma 206 : Synthèse de l'imine **415b***

Précédemment, lors de l'utilisation des groupements protecteurs Ts ou Cbz, l'intermédiaire iminium était directement réduit par le silane, conduisant à la formation de la pyrrolidine. Dans le cas du groupement Boc, l'imine **415a**, formée après déprotection, n'est pas réduite suggérant qu'un éventuel iminium généré par chélation du BF_3-Et_2O sur l'imine **415a** n'est pas formé ou ne réagit pas avec le silane. Une chélation préférentielle de l'acide de Lewis sur le solvant, ici l'acétonitrile peut être envisagée afin d'expliquer l'absence de réduction de l'imine. La même réaction a donc été effectuée en changeant le solvant lors de l'étape de cyclisation. Le dichlorométhane, moins

coordinant que l'acétonitrile permet ainsi une réduction partielle de l'imine **415a** et la formation de la pyrrolidine déprotégée **411** (Schéma 207). Le diastéréoisomère majoritaire possède une configuration relative 2,3-*trans* et 2,5-*cis* identique à celle obtenue précédemment (Schéma 203). Nous ne sommes malheureusement pas parvenus à obtenir une conversion totale de l'imine, malgré l'augmentation du temps de réaction. D'autres essais de réduction d'imines semblables, faisant intervenir différentes conditions réactionnelles, seront présentés ultérieurement.

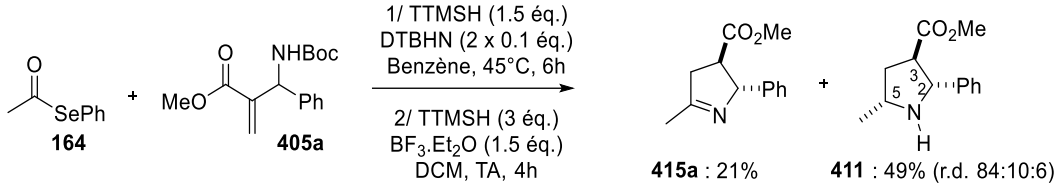


*Schéma 207 : Mélange d'imine **415a** et de pyrrolidine **411** obtenu lors de la cyclisation dans le DCM*

Etant donné les problèmes rencontrés lors de la réduction de cette imine par un silane, nous nous sommes tournés vers la réduction par hydrogénation, décrite à plusieurs reprises sur des imines cycliques semblables.[177] L'utilisation d'un catalyseur à base d'oxyde de platine lors de l'hydrogénation, comme décrit par Lhommet ou Carretero conduit à la formation de la pyrrolidine **416a** avec un rendement quantitatif et une diastéréosélectivité modeste (Schéma 208). Cependant, malgré la faible sélectivité, cette réaction présente un grand intérêt car elle permet d'obtenir le diastéréoisomère 2,5-*trans* et augmente ainsi le champ d'application de notre méthodologie puisque les pyrrolidines 2,5-*cis* et 2,5-*trans* deviennent accessibles en changeant simplement le groupement protecteur. Par analogie des spectres RMN ^{1}H, cette pyrrolidine **416a** 2,5-*trans* est celle obtenue minoritairement (6%) lors de la réduction de l'imine par le TTMSH dans le dichlorométhane (Schéma 207).

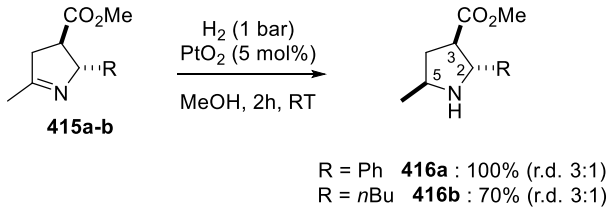


*Schéma 208 : Synthèse des pyrrolidines **416** par hydrogénation des imines **415***

[177] a) Thanh, G. V.; Célérier, J. P.; Fleurant, A.; Grandjean, C.; Rosset, S.; Lhommet, G. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1381; b) López-Pérez, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340.

1.3. Rationalisation de la diastéréosélectivité

1.3.1 Lors de l'addition du radical acyle

Un exemple d'addition radicalaire sur des adduits de type aza-Baylis-Hillman a été décrit en 1995 par Kündig. L'addition d'un radical alkyle, généré à partir du iodoalcane **417** correspondant, sur l'amine allylique **418**, conduit à la formation du composé **419** avec un excellent rendement et une bonne diastéréosélectivité en faveur du composé *syn* (Schéma 209).

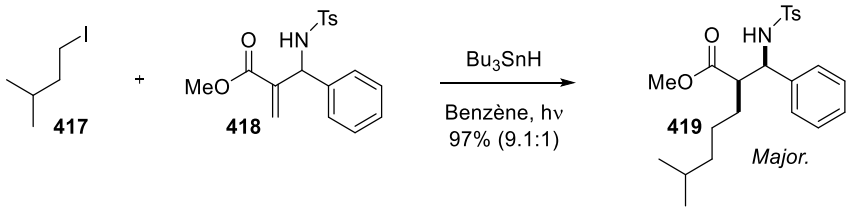


*Schéma 209 : Addition d'un radical alkyle sur l'amine allylique **418** selon Kündig*

Comme dans le cas de la synthèse des céto-alcools-1,4, précurseurs des THF, le radical carboné intermédiaire peut être délocalisé dans le carbonyle de la fonction ester et ainsi engendrer une contrainte allylique-1,3. Dans ce cas, le groupement en position *inside*, n'est pas l'atome d'hydrogène (le plus petit), mais la fonction amine en raison d'une liaison hydrogène intramoléculaire avec la fonction ester. La réduction du radical se fait ensuite à l'opposé du substituant phényle, donnant ainsi accès au composé majoritairement *syn* (Schéma 210).

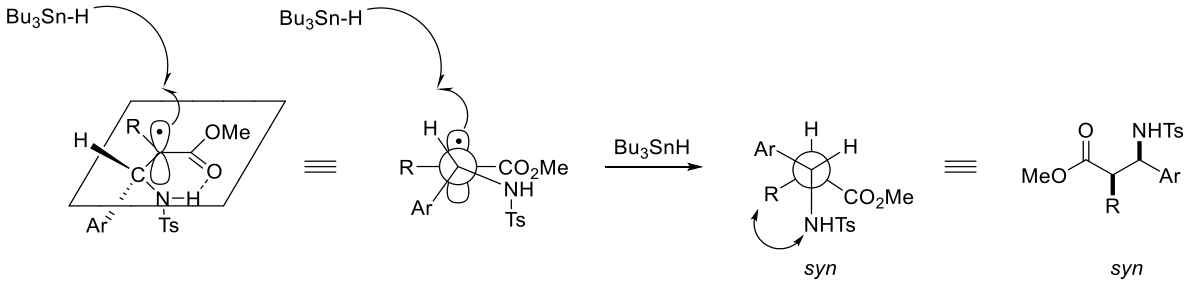


Schéma 210 : Rationalisation de la stéréochimie selon Kündig

Ce modèle permet d'expliquer la sélectivité obtenue lors du premier essai d'addition du radical acétyle sur l'oléfine **402**, semblable à celle utilisée par Kündig. Les résultats obtenus lorsque la fonction amine est protégée par un carbamate sont plus difficilement rationalisable à l'aide de ce modèle. En effet, dans le cas du modèle proposé par Kündig, la diastéréosélectivité provient de la différence d'encombrement stérique entre les substituants présents sur les deux faces du plan (ici un hydrogène et un phényle). Si, dans le cas où l'amine est protégée par un Boc, un rapport diastéréomérique semblable est obtenu (r.d. 10:1), la valeur chute lorsque un groupement Cbz est

utilisé (r.d. 5:1). Or, la nature du carbamate, ne devrait pas, selon ce modèle, influer sur la diastéréosélectivité.

Le groupement tosyle est plus électroattracteur que la fonction carbamate (Boc ou Cbz),[178] rendant ainsi le proton porté par l'azote plus acide, facilitant ainsi la formation d'une liaison hydrogène avec la fonction ester. Dans le cas des carbamates il est possible que la force de la liaison hydrogène soit moins importante, l'atome d'hydrogène occupant alors la position *inside*. Comme dans le cas de la synthèse des céto-alcools-1,4 (Schéma 96), le diastéréocontrôle sera donc déterminée par la différence de taille entre le phényle et l'amine protégée. Le groupement Boc étant plus volumineux que le Cbz, cela explique ainsi la différence notable de sélectivité observée (Schéma 211).

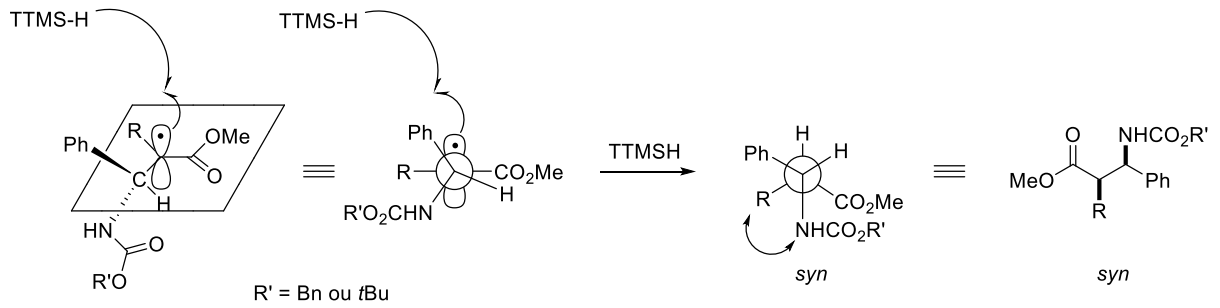


Schéma 211 : Proposition d'état de transition lorsque l'amine est protégée par un carbamate

1.3.2 Lors de la formation de la pyrrolidine

Le traitement de la céto-amine, possédant un atome d'azote protégé par un groupement Cbz, en milieu acide conduit intermédiairement à la formation d'un iminium cyclique à 5 chaînons. Comme dans le cas des oxoniums (chapitre II), l'iminium va adopter une conformation enveloppe et le substituant ester, polaire, en position 3, occupera la position axiale afin de stabiliser le centre cationique. La réduction de l'iminium par le silane sur la face *inside* de l'enveloppe conduit ainsi à la formation majoritaire de la pyrrolidine 2,5-*cis*-disubstituée (Schéma 212). C'est le cas de figure qui est observé lorsqu'un groupement protecteur Cbz est utilisé (Schéma 203), mais aussi lorsque l'imine **415** est traitée par le TTMSH et le $BF_3.Et_2O$ dans le dichlorométhane (Schéma 207).

[178] Chataigner, I.; Panel, C.; Gérard, H.; Piettre, S. R. *Chem. Commun.* **2007**, *31*, 3288.

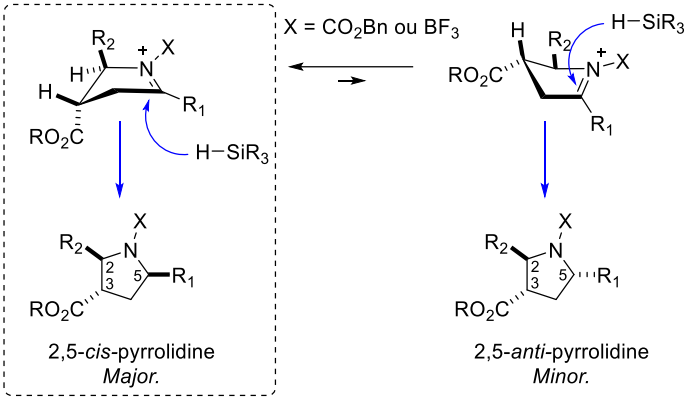


Schéma 212 : Rationalisation de la formation des pyrrolidines 2,5-cis lors de la réduction d'un iminium

En revanche, lors de la réduction de l'imine **415** par hydrogénation, la conformation enveloppe comportant le substituant ester en position 3 équatorial est préférée afin de minimiser les gênes stériques. La conformation présentant un substituant polaire en position axiale est ici moins favorable en raison de l'absence d'ion iminium. L'hydrogénation a donc lieu sur la face *inside* de l'enveloppe, conduisant au motif pyrrolidine majoritairement 2,5-*trans* (Schéma 213).

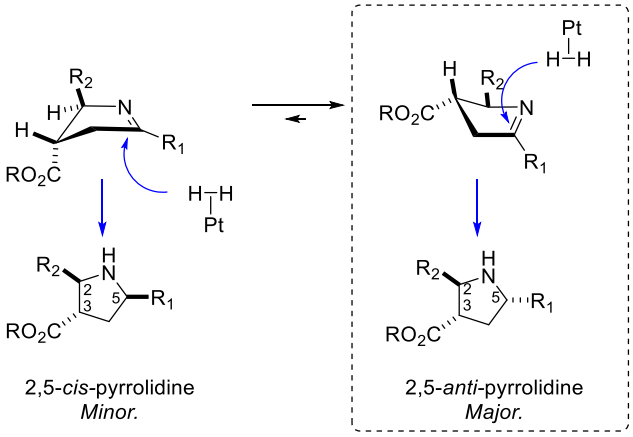


Schéma 213 : Rationalisation de la formation des pyrrolidines 2,5-trans lors de l'hydrogénation d'une imine

2. Synthèse d'indolizidinones

Après avoir développé une méthode de synthèse de pyrrolidines permettant d'accéder à la fois aux composés 2,5-*cis* ou 2,5-*trans* en modulant simplement la nature du groupement protecteur, nous nous sommes intéressés à la synthèse de motifs plus complexes. L'addition sur les adduits de type aza-Baylis-Hillman d'un radical acyle possédant une fonction ester espacée de 2 ou 3 carbones pourrait permettre après formation du motif pyrrolidine, une seconde cyclisation pour former un lactame bicyclique (Schéma 190).

Le sélénoester **421** a ainsi été préparé à partir du chlorure d'acide correspondant **420** avec un bon rendement (Schéma 214). Le sélénoester **200**, préparé dans le cadre de nos travaux sur les THF, et présentant une fonction ester espacée de seulement 2 carbones, pourra également être utilisé.

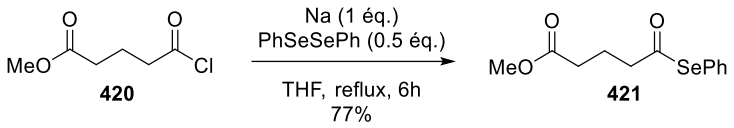


*Schéma 214 : Synthèse du sélénoester **421** comportant une fonction ester*

L'addition d'un radical acyle fonctionnalisé sur l'oléfine **405a** procède, comme dans le cas de l'addition du radical acétyle, avec un bon rendement et une très bonne diastéréosélectivité (Schéma 215). Cette réaction a également été testée dans le 1,2-DCE, mais dans ces conditions le produit désiré **422** n'est obtenu qu'avec un rendement de 30%.

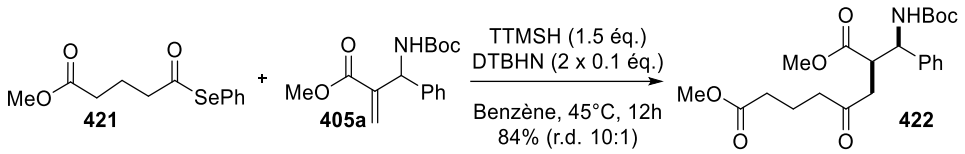
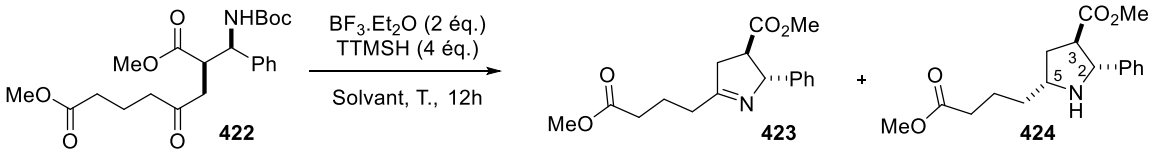


*Schéma 215 : Préparation du composé **422***

Différentes conditions de cyclisation réductrice ont également été testées sur le composé **422** (Tableau 35). Comme observé sur les substrats plus simples, la réaction de cyclisation effectuée dans l'acétonitrile conduit uniquement à l'imine **423** (entrée 1). Lorsqu'un solvant moins coordinant tel que le 1,2-DCE est utilisé à température ambiante, l'imine **423** est également obtenue, sans aucune traces de la pyrrolidine **424** (entrée 2). L'abaissement de la température à -35°C permet la formation d'un mélange d'imine **423** et de pyrrolidine **424** (sous la forme d'un seul diastéréoisomère) sans toutefois parvenir à une conversion totale de l'imine (entrée 3). L'utilisation du DCM afin de pouvoir effectuer la réaction à plus basse température n'a pas permis de former l'un ou l'autre des produits et la céto-amine **422** est récupérée (entrée 4).



Entrée	Solvant	Température	Rendement 423	Rendement 424
1	MeCN	25°C	75%	0%
2	DCE	25°C	71%	0%
3	DCE	-35°C	30%	49% (r.d. > 19:1)
4	DCM	-78°C	traces	0%

*Tableau 35 : Cyclisation du composé **422***

Lors de la réaction précédente, le produit désiré est vraisemblablement isolé sous sa forme pyrrolidine non protégée **424**. Cependant, cette pyrrolidine n'a pas pu être caractérisée, une cyclisation spontanée étant observée après quelques heures dans le chloroforme deutéré, conduisant au motif indolizidinone **425** présentant une substitution 3,9-*cis* (Schéma 216).

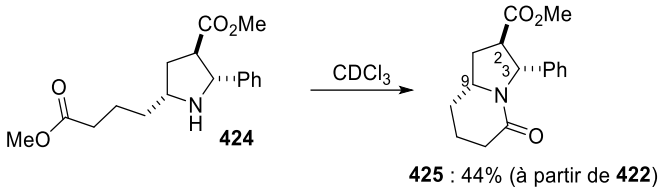
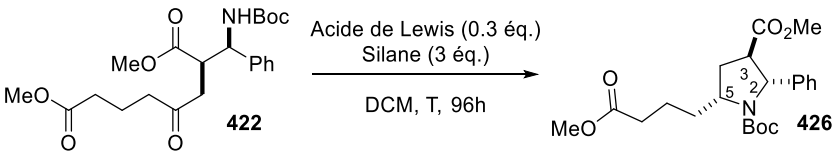


*Schéma 216 : Formation spontanée de l'indolizidinone **425***

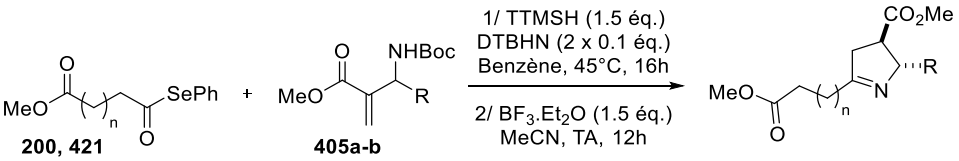
Nous avons également tenté de cycliser le composé **422** en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis. Comme cela a été décrit par Schneider, une plus faible quantité d'acide de Lewis permet la formation d'un intermédiaire iminium sans déprotection du groupement Boc. La réduction de l'iminium devrait donc conduire à la formation de la pyrrolidine protégée **426**. Malheureusement, malgré les différentes conditions testées, nous n'avons jamais observé la formation de la pyrrolidine protégée **426** ni la conversion totale du produit de départ **422** (Tableau 36).



Entrée	Acide de Lewis	Silane	Température	Rendement
1	$BF_3.Et_2O$	TTMSH	25°C	0%
2	$BF_3.Et_2O$	TTMSH	-78°C à TA	0%
3	$B(C_6F_5)_3$	TTMSH	-78°C à TA	0%
4	$B(C_6F_5)_3$	Ph_3SiH	-78°C à TA	0%

*Tableau 36 : Tentatives de cyclisation réductrice de la cétoamine **424***

Etant donné les difficultés rencontrées lors de la réduction par un silane des imines intermédiaires, nous avons formé les imines **423**, **427-429** par traitement de la cétoamine intermédiaire par $BF_3.Et_2O$ (Tableau 37). Les imines sont obtenues avec de bons rendements. La diastéréosélectivité est bonne lorsque l'oléfine est substituée par un phényle (entrées 1 et 2) mais chute fortement lorsqu'un groupement alkyle est présent (entrée 3).



Entrée	n	R	Rendement	r.d.
1	1	Ph	**427** : 69%	10:1
2	2	Ph	**423** : 67%	10:1
3	2	*n*-Bu	**428** : 61%	3.5:1

*Tableau 37 : Synthèse des imines **423, 427-428***

Un essai d'hydrogénation a été effectué sur l'imine **423**, tout d'abord en utilisant le Pd/C comme catalyseur. Lorsqu'une pression atmosphérique d'hydrogène est appliquée, aucune conversion du réactif de départ n'est observée. La réaction a ensuite été effectuée dans un autoclave avec une pression d'hydrogène de 25 bars (Schéma 217). Dans ces conditions le motif indolizidinone **429** est obtenu avec un rendement de 24%. Ce composé étant distinct du produit **425** isolé précédemment, sa configuration relative est donc 3,9-*trans*. Le lactame **430**, résultant d'une rupture de la liaison azote-carbone benzylique, a également été isolé lors de cette réaction et possède la même stéréochimie sur le centre formé lors de la réduction de l'imine (structure prouvée par diffraction RX). Un troisième composé a également été isolé après cette réaction d'hydrogénation et semble correspondre à la pyrrolidine libre. Il n'a cependant pas pu être caractérisé totalement, mais pourrait être la pyrrolidine 2,5-*cis* **424**. En effet, le rendement combiné des produits **429** et **430** issus d'une réduction 2,5-*trans* de l'imine est de 44%. Le rapport 3:1 observé précédemment lors de la réduction de l'imine (Schéma 208) est donc retrouvé ici.

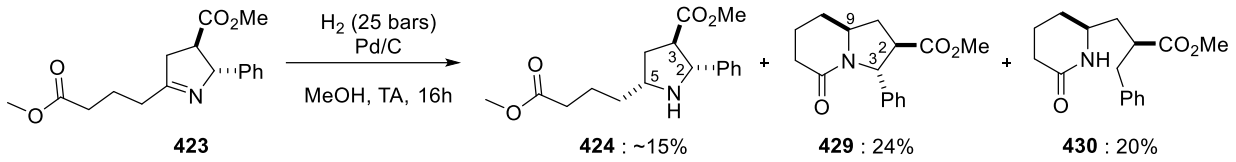
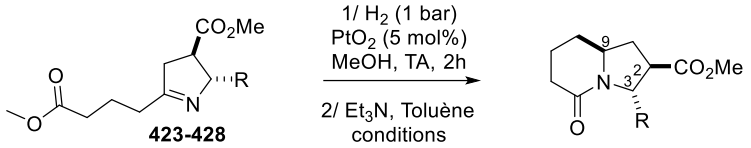


*Schéma 217 : Hydrogénation de l'imine **423***

Le même rapport de 3:1 en faveur d'une hydrogénation *trans* est observé lors de l'hydrogénation des imines **423** et **428** en présence du catalyseur PtO_2 (Tableau 38). La pyrrolidine libre formée intermédiairement n'est pas isolée, mais directement chauffée dans le toluène en présence de triéthylamine, conduisant au motif indolizidinone avec un bon rendement.



Entrée	R	Conditions	Rendement	r.d.
1	Ph	80°C, 12h	**429** : 60%[a]	3:1
2	*n*-Bu	100°C, 16h	**431** : 62%[b]	3:1

[a] : rendement du diastéréoisomère majoritaire ; [b] : rendement du mélange de diastéréoisomères

*Tableau 38 : Synthèse des indolizidinones **429** et **431***

La réduction des imines par les silanes n'étant pas totale (Tableau 35), nous avons donc utilisé les oléfines où l'atome d'azote est protégé par un groupement Cbz. Dans ce cas, un ion iminium est formé intermédiairement, lequel est directement réduit par le silane. La cétoamine est formée par addition du radical acyle issu de **200** ou **421** sur l'oléfine **406a**, puis directement traitée parle $BF_3.Et_2O$ en présence de TTMSH. La pyrrolidine **433** est isolée pure avec un rendement satisfaisant alors que son homologue **432** possédant un carbone de moins sur la chaîne latérale est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères non séparables (Schéma 218). Il n'est cependant pas possible de mesurer le diastéréocontrôle par RMN ^{1}H lors de cette séquence réactionnelle en raison de la présence de rotamères dus à la présence de la fonction carbamate.

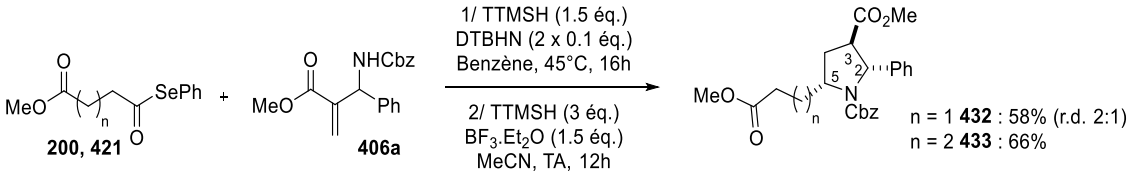


*Schéma 218 : Synthèse des pyrrolidines **432** et **433***

La pyrrolidine **433** est déprotégée par hydrogénation. Le brut réactionnel est simplement filtré afin d'éliminer le palladium, puis le chauffage dans le toluène en présence de triéthylamine permet la formation du motif indolizidinone **425** avec un bon rendement global (Schéma 219). Le composé formé est le même que celui obtenu précédemment (Schéma 216), sa stéréochimie relative 3,9-*trans* étant prouvée par diffraction des rayons-X.

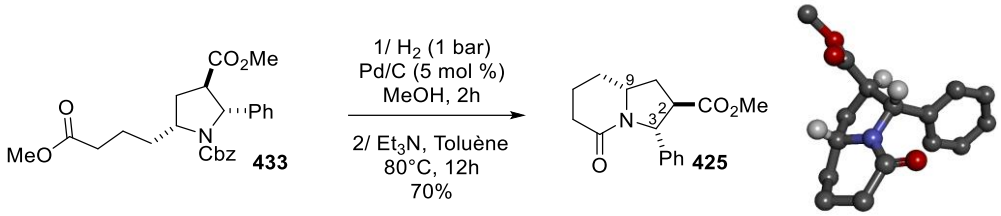


*Schéma 219 : Synthèse de l'indolizidinone **425***

Lors de la préparation du motif pyrrolizidinone **434**, la déprotection de la fonction amine est clairement observée lors du suivi CCM de la réaction. L'utilisation des mêmes conditions que pour la synthèse des indolizidinones ne permet cependant pas la formation du motif bicyclique. L'utilisation d'acide de Lewis ($AlMe_2Cl$ ou $AlMe_3$), comme décrit par Renaud, ne permet pas non plus l'accès au produit désiré.

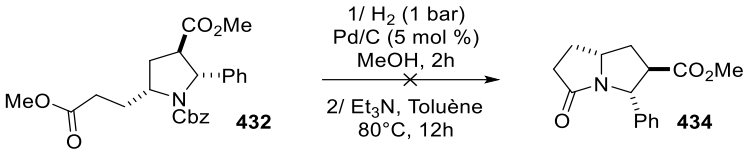


*Schéma 220 : Tentative de préparation de la pyrrolizidinone **434***

3. Synthèse de pyrrolizidines et d'indolizidines

Afin d'appliquer la même stratégie à la synthèse d'autres motifs azotés, nous avons préparé les deux sélénoesters **435** et **436** avec d'excellents rendements (Schéma 221). Ces composés comportent un espaceur de deux ou trois carbones entre la fonction cétone et le radical C-centré. Cette approche devrait ensuite permettre une seconde réaction d'amination réductrice afin de former les systèmes bicycliques de type indolizidine ou pyrrolizidine.

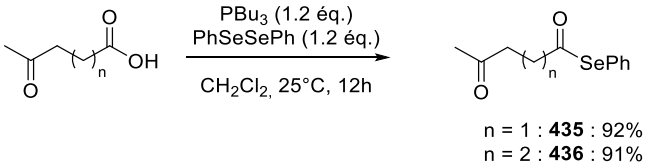


*Schéma 221 : Synthèse des sélénoesters **435** et **436** comportant une fonction cétone*

Les radicaux acyles issus des sélénoesters **435** et **436** ont été additionnés sur l'oléfine **406a**. Comme dans les cas précédents d'oléfines porteuses de groupement protecteur Cbz, le diastéréocontrôle est relativement modeste (5:1), mais les rendements sont très bons (Schéma 222).

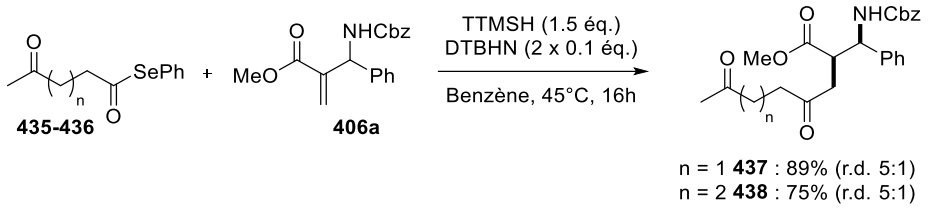


*Schéma 222 : Synthèse des céto-amines **437** et **438***

La préparation des motifs pyrrolidines correspondants a ensuite été testée, mais le produit désiré n'a été obtenu dans aucun des cas étudiés (Schéma 223). Puisque cette réaction est relativement efficace, lorsqu'une fonction ester est présente sur le sélénoester (Schéma 218), il semble donc que le problème provienne de la fonction cétone. La formation du motif pyrrolidine souhaité à partir des céto-amines isolées **437** et **438** ne conduit également pas aux produits attendus.

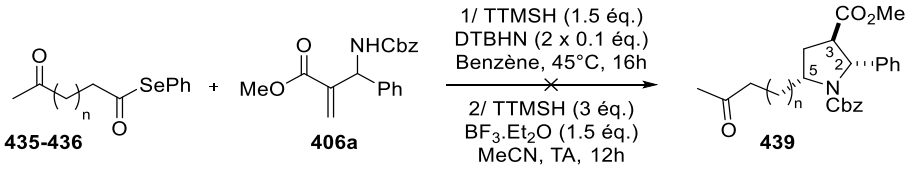
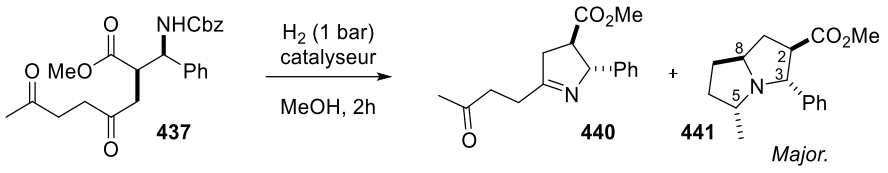


*Schéma 223 : Tentatives de formation de pyrrolidines à partir des sélénoesters **435** et **436***

Nous avons ensuite envisagé que la déprotection de l'amine pourrait être suivie d'une double réaction d'amination réductrice sur les deux fonctions cétones présentes sur la molécule, afin de conduire directement au motif pyrrolizidine (Tableau 39). La réaction d'hydrogénation en présence de Pd/C permet une déprotection efficace du carbamate, conduisant ainsi intermédiairement à l'imine. Dans ces conditions, seule une partie de l'imine **440** est réduite et subit une seconde réaction d'amination réductrice pour former le composé désiré **441** (entrée 1). Comme nous l'avons observé précédemment, PtO_2 est beaucoup plus efficace que le Pd/C pour la réduction des imines et permet d'effectuer cette réaction rapidement sous une pression atmosphérique d'hydrogène. Cependant, en présence de PtO_2, seules des traces du produit désiré ont été observées et une très grande majorité du substrat de départ a été récupéré inchangé (entrée 2). L'utilisation d'un mélange de PtO_2 et de Pd/C nous a permis d'obtenir des conditions efficaces pour la formation du motif pyrrolizidine désiré **441** avec une bonne diastéréosélectivité (entrée 3).



Entrée	Catalyseur	Rendement 440	Rendement 441
1	Pd/C (5 mol%)	80%	26%
2	PtO_2 (5 mol%)	0%	traces
3	Pd/C (5 mol%) et PtO_2 (5 mol%)	0%	73%[a] (r.d. 75:16:9)

[a] : rendement du diastéréoisomère majoritaire

*Tableau 39 : Déprotection et double amination réductrice du composé **437***

L'imine **440** étant l'intermédiaire lors de cette réaction, on peut supposer grâce à nos résultats précédents que sa réduction donne majoritairement le composé **441** 3,8-*trans*. Une analyse RMN NOESY a ensuite permis de déterminer la stéréochimie relative du quatrième centre formé lors de cette réaction. Nous pouvons observer sur la carte 2D (Figure 2) une tache de corrélation entre l'hydrogène H_1 et l'hydrogène H_4, indiquant la stéréochimie 3,5-*cis* de ce substrat.

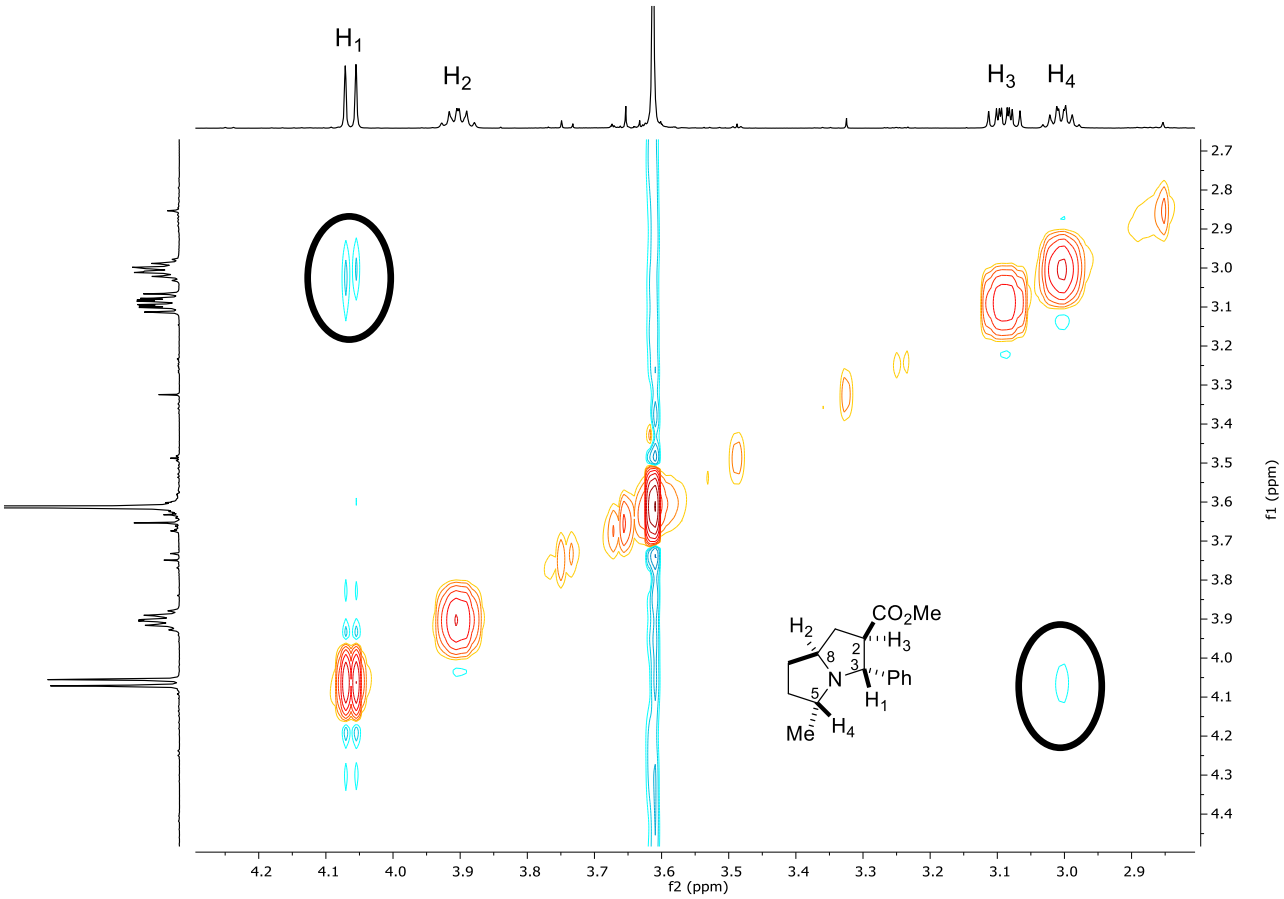


*Figure 2 : RMN NOESY du composé **441***

Si l'imine **440** est l'intermédiaire lors de la réaction de cyclisation en vue de former la pyrrolizidine **441** à partir de l'oléfine **406a** protégée par un groupement Cbz, alors l'oléfine **405a** *N*-Boc devrait permettre la formation du même composé. Les imines **440** et **443** sont préparées à partir de l'oléfine **405a** et des sélénoesters **435** et **436** en une ou deux étapes avec un bon rendement global et un diastéréocontrôle légèrement supérieur à celui observé lors de l'utilisation du groupement protecteur Cbz (Schéma 224).

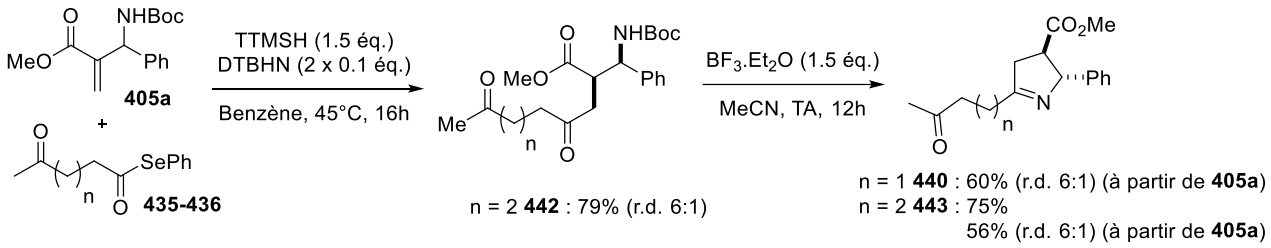


*Schéma 224 : Préparation des imines **440** et **443***

L'hydrogénation de l'imine **440** formée à partir de l'oléfine **405a** conduit à la même pyrrolizidine **441** que celle obtenue précédemment avec un rendement et une diastéréosélectivité similaire (Schéma 225). Ce résultat confirme bien que l'imine **440** est l'intermédiaire lors de cette réaction.

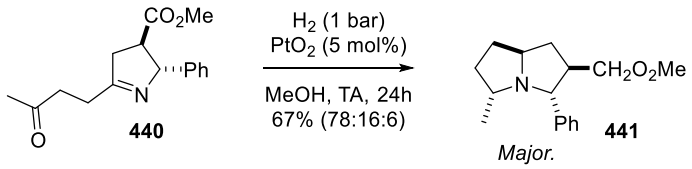


*Schéma 225 : Synthèse de la pyrrolizidine **441** à partir de l'imine **440***

La même réaction de réduction d'imine suivie d'une amination réductrice a été appliquée au substrat possédant une chaîne latérale plus longue d'un carbone. Dans ce cas un mélange de 4 diastéréoisomères est observé et seuls trois d'entre eux ont pu être isolés pour un rendement combiné de 60% (Schéma 226). La configuration relative de ces composés n'a pu être attribuée sur la seule base de l'analyse RMN NOESY. Ces produits étant des huiles, il n'a pas été non plus possible d'obtenir d'analyses par diffraction des rayons X.

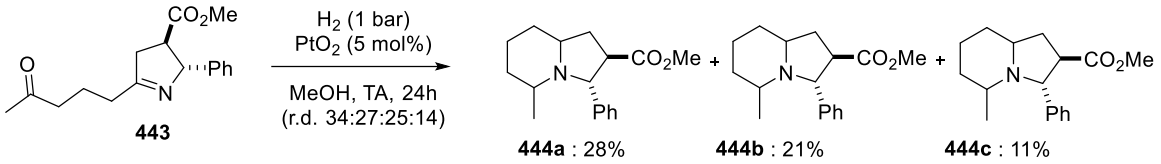


*Schéma 226 : Synthèse d'indolizidines à partir de l'imine **443***

Nous avons tenté de préparer d'autres pyrrolizidines substituées et notamment un exemple présentant un substituant furyl susceptible d'être oxydé ultérieurement. L'oléfine **406d** comportant un groupement furyl a donc été préparée puis soumise à l'addition radicalaire. La réaction d'addition du radical acyle s'est révélée relativement efficace mais les conditions d'hydrogénation nécessaires à la déprotection et à la double réaction d'amination réductrice se sont avérées peu compatibles avec le noyau furyl, un mélange de produits étant obtenu en fin de réaction (Schéma 227). L'hydrogénation de furanes catalysée par du platine est en effet une réaction connue.[179] D'autres conditions réactionnelles sont à l'étude afin de tenter de contourner cet obstacle.

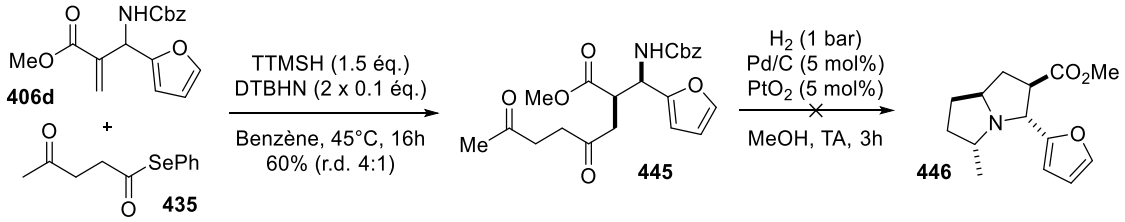


*Schéma 227 : Réaction entre le sélénoester **435** et l'oléfine **406d***

III. Conclusion

La stratégie de synthèse mise en place afin d'accéder aux tétrahydrofuranes 2,3,5-trisubstitués a ensuite été étendue à la préparation d'analogues azotés, ceux-ci présentant un grand intérêt synthétique du fait de leurs nombreuses propriétés biologiques.

L'addition de radicaux acyles, générés à partir de sélénoesters, sur des adduits de type *aza*-Baylis-Hillman suivie d'une cyclisation a permis de former des motifs pyrrolidines ou imines cycliques avec de bonnes diastéréosélectivités. Le caractère trivalent de l'azote permet ensuite d'effectuer une seconde cyclisation pour accéder de manière très rapide à des motifs bicycliques plus complexes tels que les indolizidinones, les pyrrolizidines ou les indolizidines.

[179] Kaufmann, W. E.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 3029.

Conclusion générale

Cette thèse s'est inscrite dans un projet concernant la synthèse de phycotoxines et en particulier la gymnodimine. Le premier objectif concernait la synthèse du fragment THF trisubstitué de la gymnodimine. Pour cela nous avons envisagé l'addition de radicaux acyles, générés à partir d'aldéhydes sur des alcools allyliques. L'addition d'un radical acyle, nucléophile, sur une oléfine riche tel qu'un alcool allylique n'est pas favorisée d'un point de vue polarité. L'utilisation d'un thiol est donc nécessaire afin de générer le radical acyle et de réduire le radical carboné intermédiaire, malheureusement sans aucune diastéréosélectivité (Schéma 228).

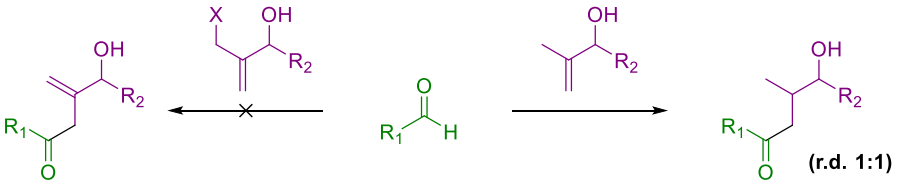


Schéma 228 : Addition de radicaux acyles issus d'aldéhydes sur des alcools allyliques

Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation d'oléfines activées par un groupement ester afin de respecter la polarité naturelle de tous les composés mis en jeu. Nous avons mis au point une séquence très efficace d'addition d'un radical acyle sur un adduit de Baylis-Hillman silylé, suivie d'une cyclisation réductrice, permettant d'accéder rapidement et de manière efficace à des motifs THF trisubstitués, en une ou deux étapes. L'utilisation du TTMSH, en tant qu'agent de transfert d'hydrogène, aussi bien dans des processus radicalaires que ioniques, a été mise en évidence au cours de ces travaux. Ce silane, très volumineux, permet d'obtenir de très bons diastéréocontrôles-1,2 lors de la réduction du radical intermédiaire et -1,3 lors de la réduction de l'ion oxocarbénium. L'utilisation de cette méthodologie en vue de la synthèse énantiosélective du fragment THF de la gymnodimine n'a malheureusement pas abouti en raison du manque de temps.

Nous avons également testé cette réaction d'addition de radicaux acyles sur des adduits de Baylis-Hillman non protégés. Dans ce cas, nous observons une diastéréosélectivité inversée et l'étape de cyclisation a conduit à d'intéressants motifs bicycliques, présents notamment dans la structure d'un produit naturel, jamais synthétisé à ce jour. Une légère modification de notre stratégie et l'utilisation, comme accepteur, d'α-méthylène lactones nous a conduits à la première synthèse totale de la molécule no.2106A (Schéma 229).

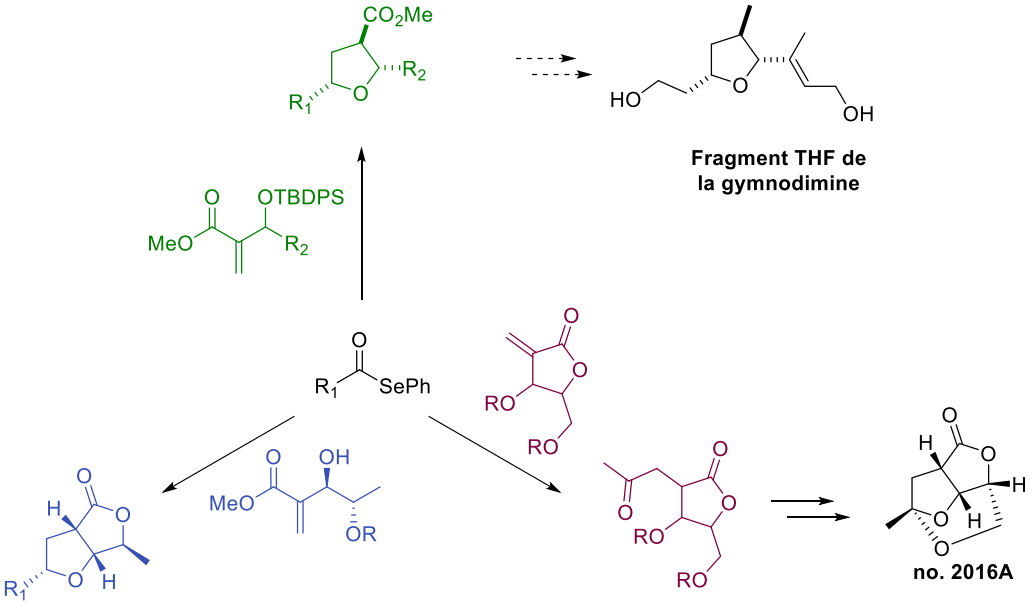


Schéma 229 : Addition de radicaux acyles issus de sélénoesters sur des oléfines appauvries : synthèse de THF et THF/lactone

Enfin, nous avons transposé la méthodologie de synthèse des fragments THF trisubstitués à leurs homologues azotés. Nous avons ainsi pu, en modulant la nature du groupement protecteur sur l'azote, du dérivé d'*aza*-Baylis-Hillman, préparer sélectivement les pyrrolidines 2,5-*cis* ou 2,5-*trans*. La synthèse de motifs indolizidinones et pyrrolizidines a ensuite pu être effectuée en variant la nature du sélénoester utilisé (Schéma 230).

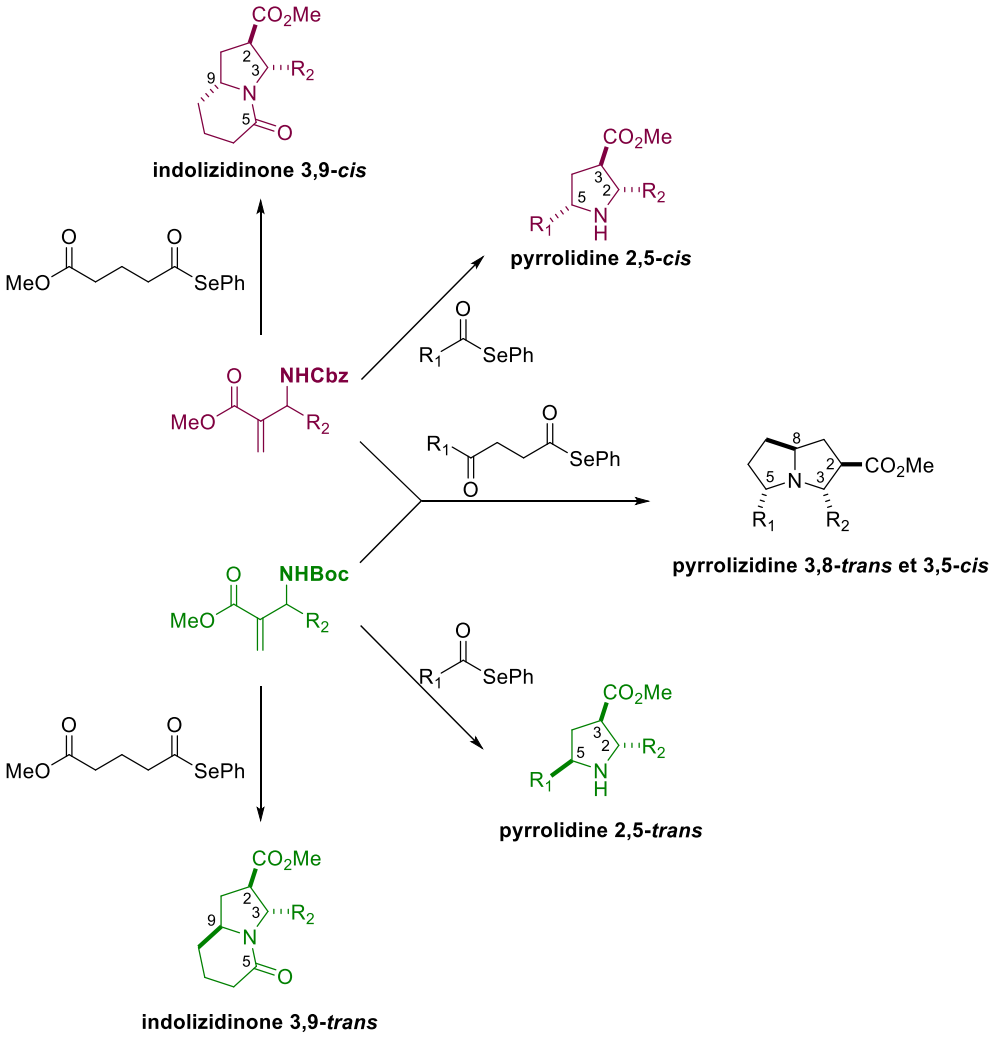


Schéma 230 : Synthèse de substrats azotés par addition de radicaux acyles sur des dérivés de types aza-Baylis-Hillman

Perspectives

Différents essais concernant la création de centre quaternaires sur les motifs THF préparés grâce à notre méthodologie ont été présentés lors de ce manuscrit. L'utilisation d'un procédé en deux étapes, avec tout d'abord une déprotection de la fonction alcool, puis un traitement du céto-alcool-1,4 **448** par un acide de Lewis tel que le TMSOTf devrait permettre l'addition d'un nucléophile carboné sur l'ion oxocarbénium ainsi généré (Schéma 231).

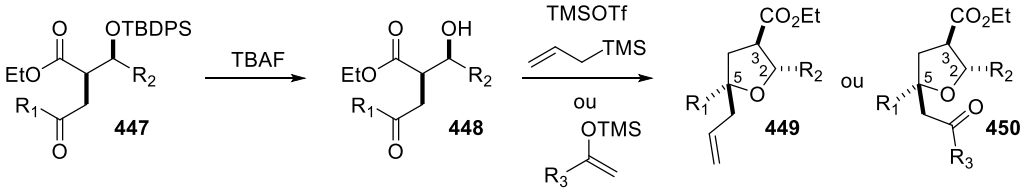


Schéma 231 : Génération d'un centre quaternaire en position 5

L'utilisation d'un allylsilane (ou un allylstannane) pourrait également être envisagée pour remplacer le donneur d'hydrogène (TTMSH ou Bu_3SnH) utilisé lors de la réaction d'addition du radical acyle. Cela permettrait l'introduction d'une chaîne allyle en position 3 sur le motif THF (Schéma 232) sans nécessiter d'étape de synthèse supplémentaire. La question du diastéréocontrôle-1,2 peut ici se poser car le centre attaqué par le radical carboné sera beaucoup moins encombré que lors de sa réduction par le TTMSH.

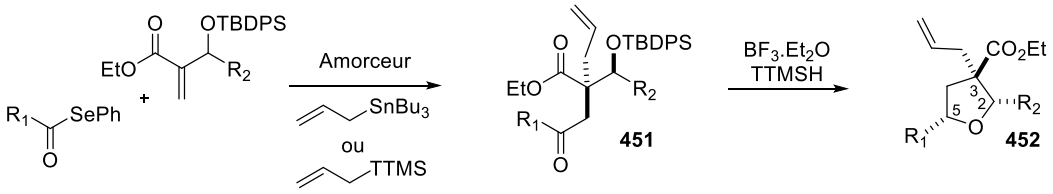


Schéma 232 : Génération d'un centre quaternaire en position 3

A la suite du remplacement du Bu_3SnH par le TTMSH lors du développement de notre méthodologie, nous avions également envisagé de remplacer le sélénium dont la toxicité est avérée. L'utilisation d'aldéhydes comme précurseurs de radicaux acyles ne permettait pas d'obtenir de diastéréocontrôle, en effet le thiol nécessaire à cette réaction n'est pas assez volumineux pour induire un diastéréocontrôle-1,2. Une bonne diastéréosélectivité était cependant observée lorsqu'un chlorure d'acide était utilisé en lieu et place du sélénoester mais dans ce cas le rendement observé était faible.

En se basant sur les travaux de l'équipe de Ryu, il apparaît envisageable de générer le radical acyle grâce à une réaction de carbonylation d'un radical issu d'un iodoalcane (Schéma 233). L'addition de radicaux acyles, générés de cette manière, sur des oléfines activées a été décrite en présence de TTMSH, ce qui permettrait dans notre cas d'obtenir de bons diastéréocontrôles. Cette technique

nécessite cependant un appareillage spécifique et de fortes pressions en CO (~80 bars) mais pourrait permettre de générer des radicaux acyles **454** à partir de radicaux carbonés secondaires ou tertiaires et ainsi conduire à des motifs THF possédants une fonctionnalisation différente en position 5.

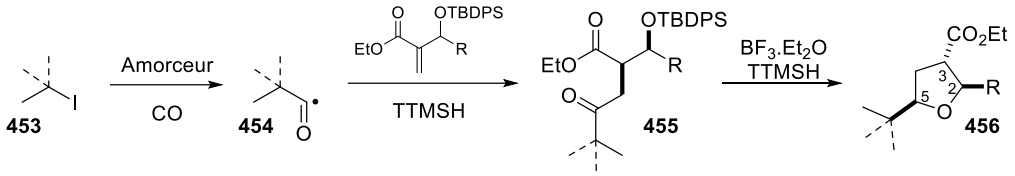


Schéma 233 : Génération du radical acyle par carbonylation

Par manque de temps, les recherches n'ont pas pu être poursuivies sur la méthode de synthèse des dérivés azotés. Les résultats prometteurs obtenus nous permettent de croire en une potentielle application de cette stratégie en vue de la synthèse d'alcaloïdes naturels. De nombreux produits naturels possèdent un squelette pyrrolizidine possédant la même stéréochimie relative que celui que nous avons synthétisé (Schéma 234).

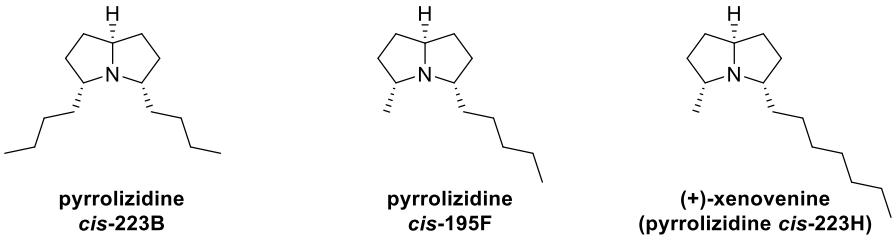


Schéma 234 : Structures de différents alcaloïdes possédant un squelette pyrrolizidine

Un accès rapide et énantiosélectif à ces composés est possible en utilisant notre stratégie. En effet, la préparation de dérivés de type *aza*-Baylis-Hillman **457** est décrite en version asymétrique en utilisant des dérivés de la quinidine comme catalyseur. Une fois le motif bicyclique **459** formé *via* notre stratégie d'addition du radical acyle puis de double amination réductrice, il ne faudrait que quelques étapes supplémentaires afin d'éliminer la fonction ester *via* une réaction de décarboxylation et ainsi achever la synthèse totale de molécules telles que la (+)-xénovenine ou la pyrrolizidine *cis*-195F (Schéma 235).

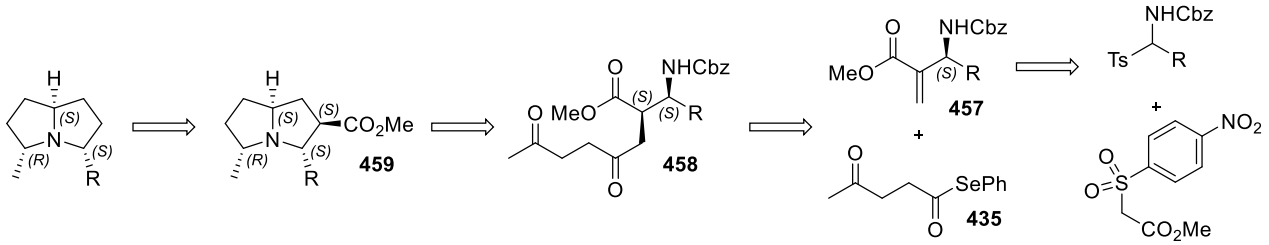


Schéma 235 : Rétrosynthèse proposée pour la synthèse d'alcaloïdes ayant un squelette pyrrolizidine

EXPERIMENTAL PART

EXPERIMENTAL PART

GENERAL INFORMATION

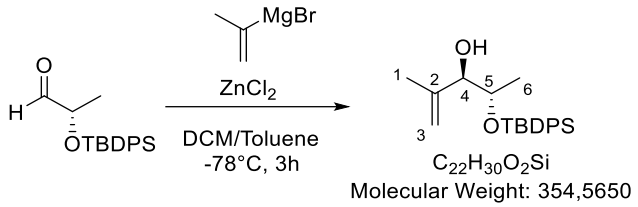
All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry solvents under anhydrous conditions unless otherwise noted. Dichloromethane, MeOH, THF, Et_2O and toluene were dried over activated alumina columns on MBraun Solvent Purification System (SPS-800). Acetonitrile and cholorbenzene were distilled from CaH_2. Benzene was distilled from Na/benzophenone. All commercial reagents were used as received without further purification unless otherwise stated. Diisopropylamine, Et_3N, 2,6-lutidine, were distilled from KOH. Acetic anhydride, acyl chloride, HMPA and oxalyl chloride were distilled prior to use. CSA was recrystallized from hot EtOAc. Yields refer to chromatographically and spectroscopically (^{1}H and ^{13}C NMR) homogeneous materials unless otherwise stated.

^{1}H NMR and ^{13}C NMR were recorded on a Brüker DPX 200 (1H: 200 MHz, 13C: 50 MHz), a Brüker Avance 300 (^{1}H: 300 MHz, ^{13}C: 75.46 MHz) and a Brüker 600 (^{1}H: 600 MHz, ^{13}C: 150.9 MHz) using $CDCl_3$ as internal reference unless otherwise indicated. The chemical shifts (δ) and coupling constants (J) are expressed in ppm and Hz respectively. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad, quint = quintuplet, hex = hexuplet. FT-IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum 100 using a ZnSe crystal ATR accessory. HRMS were recorded with a Waters Q-TOF 2 spectrometer in the electrospray ionization (ESI) mode. Analytical thin layer chromatography was performed using silica gel 60 F254 pre-coated plates (Merck) with visualization by ultraviolet light, potassium permanganate or vanillin stains. Merck silica gel 60 (230-400 mesh) was used for flash chromatography. Melting point were recorded on a Stuart SMP20 Melting Point Apparitus.

n-BuLi and *t*-BuLi were titrated using N-benzylbenzamide. Grignard reagents were titrated using salicylaldehyde phenylhydrazone.

EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER II.1

(3S,4S)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-ol 149a:

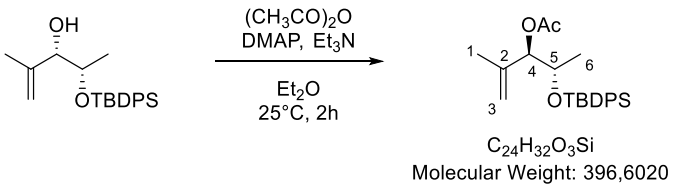


A commercial isopropenyl magnesium bromide solution (0.5 M in THF, 27 mL, 13.5 mmol) was evaporated to dryness under reduced pressure, and the residue was dissolved in anhydrous dichloromethane under nitrogen. This operation was repeated twice, and the obtained Grignard reagent solution in dichloromethane (25 mL) was combined with powdered anhydrous zinc chloride (928 mg, 6.81 mmol) at 0°C. The resulted gray suspension was stirred at room temperature for 5 h, and then cooled to -78°C. A solution of the aldehyde **148a** (836 mg, 2.67 mmol) in anhydrous toluene (40 mL) was added via cannula slowly. The reaction was stirred at -78°C for 15 min and at -30 °C until full conversion was detected by TLC, at which point the reaction mixture became a yellowish clear solution usually. Saturated aqueous solution of ammonium chloride was added. The mixture was filtered through Celite, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography over silica gel (PE/EtOAc 97/3) to provide the desired product as a colorless oil (647 mg, 68%, d.r. 9:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *anti* is described below:

Rf = 0.5 (Pentane/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3580, 3460, 3072, 3050, 2932, 2856, 1427, 1104, 1086; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.77-7.33 (m, 10H), 5.07-4.98 (m, 1H, H_3), 4.89-4.78 (m, 1H, H_3), 4.06-3.92 (m, 2H, H_4 and H_5), 2.48 (br s, OH), 1.48 (br s, 3H, H_1), 1.10 (s, 9H, *t*Bu), 0.99 (d, *J* = 6.2Hz, 3H, H_6); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 143.0 (C_2), 136.0, 135.9, 134.0, 133.6, 130.0, 129.9, 127.9, 127.8, 111.4 (C_3), 77.8 (C_4), 71.0 (C_5), 43.6 (*C*(CH_3)$_3$), 27.1 (C_1), 19.4 (C(*C*H_3)$_3$), 16.0 (C_6); **LRMS** (CI) : $[M+H]^+$ 355.39.

(3S,4S)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-yl acetate 150a:

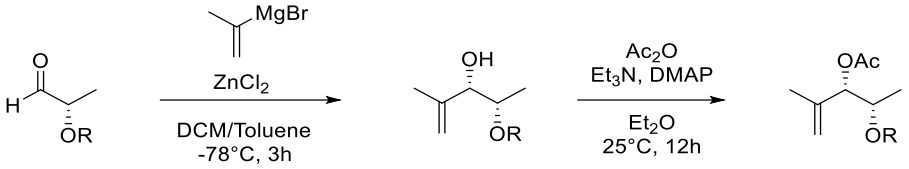


A mixture of (3S,4S)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-ol **149a** (300 mg, 0.85 mmol), Et_3N (153 µL, 1.1 mmol), DMAP (10.3 mg, 0.085 mmol), and Ac_2O (103 µL, 1.1 mmol) in Et_2O (5 mL) was stirred for 12h at RT. Solvent were removed under reduced pressure and the crude was purified by chromatography on silica gel (pentane/ Et_2O 95/5) to give the desired product as a colorless oil (335 mg, quantitative).

Rf = 0.5 (Pentane/Et_2O 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3072, 2922, 2858, 1747, 1428, 1373, 1239; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.85-7.32 (m, 10H), 5.12 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H_3), 4.93-4.86

(m, 2H, H_3 and H_4), 4.00 (qd, J = 3.9 and 6.3 Hz, 1H, H_5), 2.1 (s, 3H, C(O)CH_3), 1.60 (br s, 3H, H_1), 1.12-1.02 (m, 12H, H_6 and *t*Bu); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.2 (C(O)), 141.1 (C_2), 136.1, 136.0, 134.4, 133.6, 129.9, 129.7, 127.7, 127.6, 113.6 (C_3), 80.3 (C_4), 69.4 (C_5), 27.0 ($C(CH_3)_3$), 21.2 (Ac), 19.7 (C_1), 19.3 ($C(CH_3)_3$), 18.1 (C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{24}H_{32}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 419.2012, found 419.2007.

GENERAL PROCEDURE A FOR THE PREPARATION AND ACETYLATION OF ALLYLIC ALCOHOLS

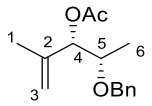


Aldehyde: To a -78°C solution of known protected ethyl lactate[180] (1 eq.) in CH_2Cl_2 (0.25 M) was added DIBAL-H (1M in CH_2Cl_2, 1 eq.). The reaction mixture was stirred for 3h at this temperature and quenched by water (1 mL / 25 mmol of DIBAL-H). The mixture was allowed to warm to 0°C and aqueous NaOH (15% w/w, 1 mL / 25 mmol of DIBAL-H) then water (2.5 mL / 25 mmol of DIBAL-H) were added. $MgSO_4$ was added and the solution was filtrated over a Celite pad. Concentration under reduced pressure afford the crude aldehyde which was used in the next step without any purification.

Grignard addition: A commercial isopropenyl magnesium bromide solution (0.5 M in THF, 3 eq.) was evaporated to dryness under reduced pressure, and the residue was dissolved in anhydrous dichloromethane under nitrogen. This operation was repeated twice, and the obtained Grignard reagent solution in dichloromethane (0.5 M) was combined with powdered anhydrous zinc chloride (1.5 eq.) at 0°C. The resulted gray suspension was stirred at room temperature for 5 h, and then cooled to -78°C. A solution of the aldehyde (1 eq.) in anhydrous toluene (0.07 M) was added via cannula slowly. The reaction was stirred at -78°C for 15 min and at -30 °C until full conversion was detected by TLC, at which point the reaction mixture became a yellowish clear solution usually. Saturated aqueous solution of ammonium chloride was added. The mixture was filtered through Celite, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure.

Acetylation: The crude residue was dissolved in Et_2O (0.5 M), Ac_2O (1.3 eq.), Et_3N (1.3 eq. and DMAP (0.1 eq.) were added and the reaction was stirred at room temperature for 12h. concentration under reduced pressure afforded an oil which was purified by chromatography over silica gel.

(3S,4S)-4-(benzyloxy)-2-methylpent-1-en-3-yl acetate 150b:



$C_{15}H_{20}O_3$
Molecular Weight: 248,3220

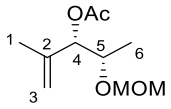
[180] a) Lecea, B.; Arrieta, A.; Arrastia, I.; Cossío, F. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5216; b) Maegawa, T.; Otake, K.; Hirosawa, K.; Goto, A.; Fujioka, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4798.

Prepared according to the general procedure **A** from a mixture of aldehyde **148b** (1.44 g, 8.75 mmol), Grignard reagent (0.5 M in THF, 70 mL, 35 mmol) and $ZnCl_2$ (2.39 g, 17.5 mmol) in CH_2Cl_2 (82 mL)/Toluene (62 mL). Then acetylation was performed using Et_2O (30 mL), Ac_2O (1.07 mL, 11.38 mmol), Et_3N (1.58 mL, 11.38 mmol) and DMAP (106 mg, 0.87 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 90/10) afford the desired product as a colorless oil (890 mg, 63%, d.r. 2:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.5 (Pentane/Et_2O 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3460, 3035, 2939, 1731, 1452, 1378, 1275, 1070; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 5.22-5.17 (m, 1H, H_3), 5.04-5.00 (m, 1H, H_3), 4.99-4.94 (m, 1H, H_4), 4.69-4.50 (m, 2H, OC*H*$_2$Ar), 3.82-3.61 (m, 1H, H_5), 2.08 (s, 3H, Ac), 1.75-1.70 (m, 3H, H_1), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_6); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 170.1 (C(O)), 141.1 (C_2), 138.6, 128.3, 127.6, 114.5 (C_3), 79.8 (C_4), 74.9 (O*C*H$_2$Ar), 71.5 (C_5), 21.2 (Ac), 19.2 (C_1), 16.1 (C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{15}H_{20}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 271.1304, found 271.1315.

<u>(3S,4S)-4-(methoxymethoxy)-2-methylpent-1-en-3-yl acetate 150c:</u>



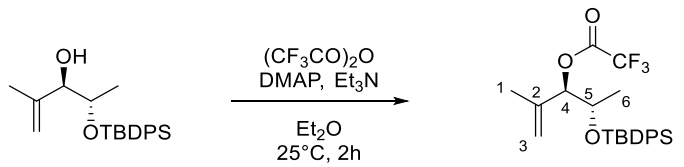
$C_{10}H_{18}O_4$
Molecular Weight: 202,2500

Prepared according to the general procedure **A** from a mixture of aldehyde **148c** (700 mg, 5.93 mmol), Grignard reagent (0.5 M in THF, 35.5 mL, 17.8 mmol) and $ZnCl_2$ (1.21 g, 8.89 mmol) in CH_2Cl_2 (55 mL)/Toluene (40 mL). Then acetylation was performed using Et_2O (12 mL), Ac_2O (724 µL, 7.71 mmol), Et_3N (1.07 mL, 7.71 mmol) and DMAP (72 µL, 0.59 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 85/15) afford the desired product as a colorless oil (408 mg, 34%, d.r. 2:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.3 (Pentane/Et_2O 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2979, 2936, 1743, 1374, 1239, 1040; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.23 (d, *J* = 4.4 Hz, 0.33H, H_4), 5.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.66H, H_4), 5.05-4.93 (m, 2H, H_3), 4.71-4.60 (m, 2H, OC*H*$_2$O), 3.98-3.83 (m, 1H, H_5), 3.36 (s, 3H, OC*H*$_3$), 2.10 (s, 3H, Ac), 1.80-1.72 (m, 3H, H_1), 1.21-1.10 (m, 3H, H_6); **^{13}C NMR** (50 MHz, CDCl3) δ 170.0 (M+m, C(O)), 141.1 (m, C_2), 141.0 (M, C_2), 114.7 (M, C_3), 113.4 (m, C_3), 95.5 (M, O*C*H$_2$O), 95.0 (m, O*C*H$_2$O), 80.1 (M, C_4), 78.2 (m, C_4), 72.7 (M, C_5), 72.4 (m, C_5), 65.9 (m, O*C*H$_3$), 55.4 (M, O*C*H$_3$), 21.1 (M, Ac), 19.7 (m, Ac), 19.0 (M, C_1 or C_6), 16.8 (M, C_1 or C_6), 15.4 (m, C_1 or C_6), 15.3 (m, C_1 or C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{10}H_{18}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 225.1097, found 225.1103.

<u>(3S,4S)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-yl 2,2,2-trifluoroacetate 151:</u>



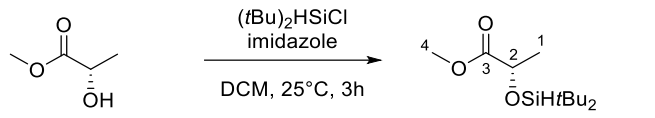
$C_{24}H_{29}F_3O_3Si$
Molecular Weight: 450,5732

A mixture of (3S,4S)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-ol **149a** (1.15 g, 3.24 mmol), Et_3N (496 µL, 3.57 mmol), DMAP (39.6 mg, 0.32 mmol), and trifluoroacetic anhydride (541 µL, 3.89 mmol) in Et_2O (20 mL) was stirred for 12h at RT. Solvent were removed under reduced

pressure and the crude was purified by chromatography over silica gel (Pentane/ Et_2O 95/5) to give the desired product as a colorless oil (1.34 g, 92%).

Rf = 0.4 (Pentane/Et_2O 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3072, 3052, 2956, 2936, 2900, 2860, 1787, 1378, 1220, 1158, 1104, 700; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.77-7.35 (m, 10H), 5.52-5.23 (m, 1H, H_4), 5.01-4.91 (m, 2H, H_3), 4.07 (qd, *J* = 3.5 and 6.2 Hz, 1H, H_5), 1.56 (br s, 3H, H_1), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_6), 1.07 (s, 9H, *t*Bu); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 156.8 (q, *J* = 41 Hz, C(O)), 138.9 (C_2), 136.1, 136.0, 133.9, 133.2, 130.1, 129.9, 127.9, 127.6, 114.9 (q, *J* = 284 Hz, CF_3), 114.4 (C_3), 84.1 (C_4), 68.9 (C_5), 26.9 ($C(CH_3)_3$), 19.4 (C_1), 19.2 ($C(CH_3)_3$), 17.3 (C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{24}H_{29}F_3O_3SiNa$ $[M+Na]^+$ 473.1735, found 473.1736.

methyl (S)-2-((di-tert-butylsilyl)oxy)propanoate 152:

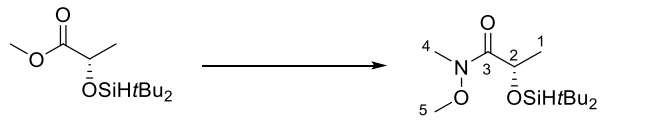


$C_{12}H_{26}O_3Si$
Molecular Weight: 246,4220

To a 0°C solution of methyl (S)-(-)-lactate (2 mL, 21 mmol) and imidazole (1.86 g, 27.3 mmol) in DCM (40 mL) was added dropwise di-*tert*-butylchlorosilane (5.09 mL, 25.2 mmol). The mixture was stirred for 3h at RT. Saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ was added, layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM. Combined organic layers were dried over Na_2SO_4, concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2) to give the desired product as a colorless oil (5.00 g, 97%).

Rf = 0.5 (PE/EtOAc 98/2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2932, 2892, 2858, 2090, 1762, 1741, 1471, 1365, 1205, 1138, 824; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_2), 4.01 (s, 1H, SiH), 3.72 (s, 3H, H_4), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_1), 1.01 (s, 9H, *t*Bu), 1.00 (s, 9H, *t*Bu); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 174.0 (C_3), 71.5 (C_2), 51.8 (C_4), 27.3 ($C(CH_3)_3$), 27.2 ($C(CH_3)_3$), 21.1 ($C(CH_3)_3$), 20.2 ($C(CH_3)_3$), 20.0 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{12}H_{26}O_3SiNa$ $[M+Na]^+$ 269.1543, found 269.1553.

(S)-2-((di-tert-butylsilyl)oxy)-N-methoxy-N-methylpropanamide 153:



$C_{13}H_{29}NO_3Si$
Molecular Weight: 275,4640

To a solution of methyl (S)-2-((di-tert-butylsilyl)oxy)propanoate **152** (2.71 g, 11 mmol) in THF (50 mL) was added N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.93 g, 19.8 mmol). The solution was cooled to 0°C and *i*-PrMgCl (2 M in THF, 16.5 mL, 33 mmol) was added dropwise. After stirring for one hour at 0 °C, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl followed by the addition of EtOAc and allowed to stir for 30 minutes. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give the desired product as a colorless oil (2.57 g, 85%).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3433, 2970, 2944, 2858, 1652, 1466, 1366, 1083, 990; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 4.71 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_2), 3.97 (s, 1H, SiH), 3.65 (s, 3H, H_5), 3.15 (s, 3H, H_4), 1.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H_1), 0.97 (s, 9H, *t*Bu), 0.94 (s, 9H, *t*Bu); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 174.2 (C_3),

69.5 (C_2), 61.3 (C_5), 32.7 (C_4), 27.3 ($C(CH_3)_3$), 27.2 ($C(CH_3)_3$), 20.6 ($C(CH_3)_3$), 20.1 ($C(CH_3)_3$), 19.8 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{13}H_{29}O_3NSiNa$ $[M+Na]^+$ 298.1808, found 298.1817.

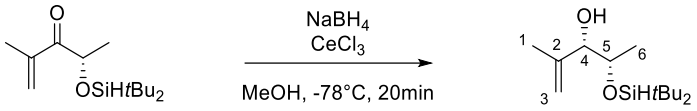
(S)-4-((di-tert-butylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-one 154:

$C_{14}H_{28}O_2Si$
Molecular Weight: 256,4610

Magnesium (1.059 g, 43.56 mmol) was placed under argon in dry THF (10 mL), 2-bromopropene (0.97 mL, 10.89 mmol) was added dropwise (refluxing) and the mixture was heated for 2h at 60°C. The brown solution was allowed to cool to RT and added dropwise to a 0°C solution of (2S)-2-[(di-tert-butylsilyl)oxy]-N-methoxy-N-methylpropanamide **153** (1 g, 3.63 mmol) in THF (10 mL). After conversion of Weinreb amide (TLC monitoring), a saturated aqueous solution of NH_4Cl was added to quench the reaction. The reaction mixture was diluted with water. Aqueous layer was extracted with Et_2O and combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by chromatography over silica gel (PE/AcOEt 95/5) to give the desired product as a colorless oil (360 mg, 39%).

Rf = 0.5 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2931, 2858, 2086, 1695, 1675, 1470, 1365, 1091; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 6.17-6.05 (m, 1H, H_3), 5.91-5.76 (m, 1H, H_3), 4.86 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H_5), 3.99 (s, 1H, SiH), 1.98-1.82 (m, 3H, H_1), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_6), 1.00 (s, 9H, *t*Bu), 0.94 (s, 9H, *t*Bu); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 202.1 (C_4), 142.3 (C_2), 125.6 (C_3), 74.9 (C_5), 27.4 ($C(CH_3)_3$), 27.2 ($C(CH_3)_3$), 21.9 (C_1), 20.2 ($C(CH_3)_3$), 19.9 ($C(CH_3)_3$), 18.5 (C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{14}H_{28}O_2SiNa$ $[M+Na]^+$ 279.1750, found 279.1758.

(3S,4S)-4-((di-tert-butylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-ol 155:



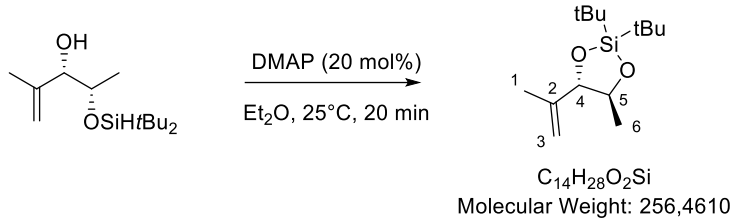
$C_{14}H_{30}O_2Si$
Molecular Weight: 258,4770

To a -78°C mixture of (4S)-4-[(di-tert-butylsilyl)oxy]-2-methylpent-1-en-3-one **154** (550 mg, 2.14 mmol) and $CeCl_3.7\ H_2O$ (799 mg, 2.14 mmol) in MeOH (5 mL) was added $NaBH_4$ (81 mg, 2.14 mmol) over 10 minutes. The reaction was stirred for 20 minutes at this temperature and then quenched with saturated solution of NH_4Cl. Solvent was removed under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture (d.r. 9/1) was then purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 90/10) to give the desired product as a colorless oil (370 mg, 67%, d.r. 5:1).

Rf = 0.4 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3327, 2928, 2859, 2086, 1377, 1085; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.17-4.82 (m, M+m, 2H, H_3), 4.07 (s, M, 0.83H, SiH), 4.02 (s, m, 0.17H, SiH), 4.02-3.71 (m, M+m, 2H, H_5 and H_4), 2.80 (d, J = 4.0 Hz, M, 0.83H, OH), 2.50 (d, J = 4.0 Hz, m, 0.17H, OH), 1.82-1.60 (m, M+m, 3H, H_1), 1.23 (d, J = 5.7 Hz, m, 0.50H, H_6), 1.15 (s, m, 0.75H, *t*Bu), 1.12 (s, m, 0.75H, *t*Bu), 1.05 (d, J = 3.5 Hz, M, 2.50H, H_6), 0.99 (s, M, 3.75H, *t*Bu), 0.99 (s,

M, 3.75H, *t*Bu); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 144.2 (M, C_2), 142.9 (m, C_2), 114.0 (M, C_3), 111.4 (m, C_3), 80.8 (M, C_4), 77.5 (m, C_4), 73.1 (m, C_5), 72.9 (M, C_5), 27.5 (M, ($C(CH_3)_3$)), 27.4 (m, ($C(CH_3)_3$)), 20.7 (M, C_1), 20.2 (m, C_1), 19.5 (M+m, ($C(CH_3)_3$)), 19.2 (M+m, ($C(CH_3)_3$)), 18.1 (M, C_6), 15.5 (m, C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{14}H_{30}O_2SiNa$ $[M+Na]^+$ 281.1907, found 281.1913.

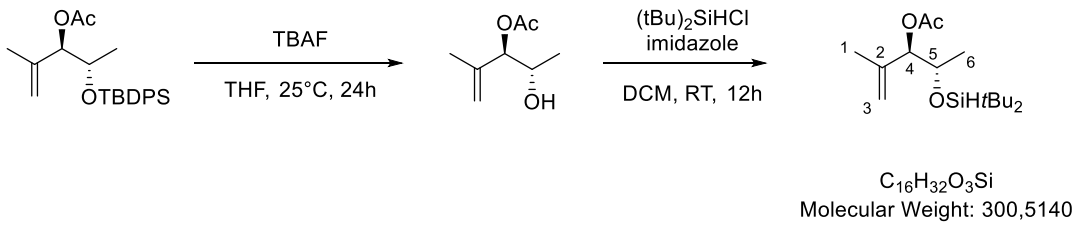
(4S,5S)-2,2-di-tert-butyl-4-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxasilolane 157:



(3S,4S)-4-((di-tert-butylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-ol **155** (202 mg, 0.78 mmol) was diluted in distilled Et_2O (5 mL). DMAP (19 mg, 0.16 mmol) was then added and the mixture was stirred for 20 minutes at RT. Solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5) to provide the cyclic product **157** as a colorless oil (184 mg, 92%).

Rf = 0.5 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2968, 2934, 2892, 2860, 1474, 1375, 1079, 1041, 899, 825; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.08-4.85 (m, 2H, H_3), 4.04-3.76 (m, 2H, H_4 and H_5), 1.75 (br s, 3H, H_1), 1.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, H_6), 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 1.03 (s, 9H, *t*Bu); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143.6 (C_2), 113.9 (C_3), 86.4 (C_4), 74.5 (C_5), 27.3 ($C(CH_3)_3$), 27.2 ($C(CH_3)_3$), 21.0 (C_1), 19.8 ($C(CH_3)_3$), 17.7 (C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{14}H_{29}O_2Si$ $[M+H]^+$ 257.19368, found 257.19476.

(3S,4S)-4-((di-tert-butylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-yl acetate 156-*anti:*

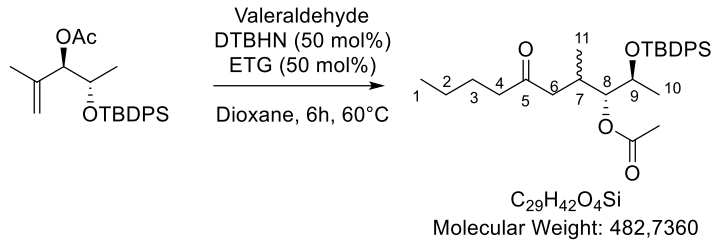


To a solution of compound **150a** (320 mg, 0.81 mmol) in THF (8 mL) was added TBAF (0.97 mL, 0.97 mmol). Water was added and aqueous layer was extracted twice with Et_2O (2 x 10 mL). Organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and conetrated under reduced pressure. Ratio of differents alcohol was measured by ^{1}H NMR of the crude mixture. The crude mixture of alcohols was directly treated with imidazole (72 mg, 1.05 mmol) and di-*tert*-butylchlorosilane (196 µL, 1.05 mmol) in DCM (10 mL). The reaction mixture was stirred for 3h at RT. Saturated aqueous solution of NH_4Cl was added, layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM. Combined organic layers were dried over Na_2SO_4, concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5) to give the desired product as a colorless oil (78 mg, 32%).

Rf = 0.4 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2966, 2932, 2858, 2094, 1743, 1471, 1371, 1241, 1097 ; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.02-4.88 (m, 3H, H_3 and H_4), 4.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_5), 4.03 (s, 1H, SiH), 2.03 (s, 3H, Ac), 1.76-1.67 (m, 3H, H_1), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_6), 1.00 (s, 9H, *t*Bu), 0.95 (s, 9H, *t*Bu) ; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7 (C(O)), 143.4 (C_2), 115.0 (C_3), 81.6

(C_4), 73.0 (C_5), 27.6 ($C(CH_3)_3$), 27.4 ($C(CH_3)_3$), 21.6 (Ac), 20.2 ($C(CH_3)_3$), 20.2 ($C(CH_3)_3$), 17.8 (C_1), 16.4 (C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{16}H_{32}O_3NaSi$ $[M+H]^+$ 323.2012, found 323.2015.

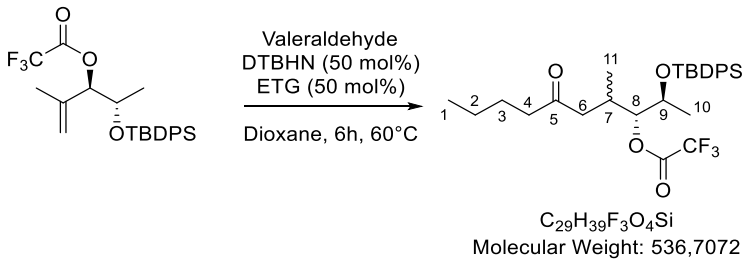
(2S,3S)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methyl-6-oxodecan-3-yl acetate 159a:



To a solution of (3S,4S)-4-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylpent-1-en-3-yl acetate **150a** (112 mg, 0.28 mmol) and valeraldehyde (60 µL, 0.56 mmol) in distilled dioxane (2 mL) was added DTBHN (5 mg, 0.028 mmol). The mixture was heated at 60°C and ETG was added (3 µL, 0.028 mmol) and the mixture was stirred for 6h. More DTBHN and ETG were added after 1h, 2h, 3h and 4h (same quantities). The mixture was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 95/5 to 90/10) to provide the desired product as a colorless oil as a mixture of diastereoisomers (80 mg, 59%, d.r. 55:45).

Rf = 0.2 (Pentane/Et_2O 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3072, 3049, 2959, 2933, 2859, 1739, 1715, 1427, 1368, 1260, 1236, 1104, 1019, 802; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.76-7.32 (m, d1+d2, 10H), 4.83-4.71 (m, d1+d2, 1H, H_8), 3.92 (qd, *J* = 4.1 and 6.3 Hz, d1, 0.55H, H_9), 3.82 (quint, *J* = 6.2 Hz, d2, 0.45H, H_9), 2.55-2.08 (m, d1+d2, 5H, H_4, H_6 and H_7), 2.07 (s, d1, 1.65H, Ac), 2.04 (s, d2, 1.35H, Ac), 1.58-1.45 (m, d1+d2, 2H, H_3), 1.37-1.21 (m, d1+d2, 2H, H_2), 1.10-0.97 (m, d1+d2, 12H, H_{10} and *t*Bu), 0.90 (t, *J* = 6.2 Hz, d1+d2, 3H, H_1), 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, d2, 1.35H, H_{11}), 0.72 (d, *J* = 6.5 Hz, d1, 1.65H, H_{11}); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 210.3 (d1, C_5), 209.7 (d2, C_5), 170.8 (d1+d2, C(O)), 136.2, 136.1, 136.1, 136.0, 134.4, 134.4, 133.5, 129.9, 129.7, 129.7, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 80.3 (d1, C_8), 79.8 (d2, C_8), 69.1 (d1, C_9), 69.1 (d2, C_9), 47.4 (d2, C_6), 45.5 (d1, C_6), 43.3 (d1, C_4), 43.1 (d1, C_4), 29.5 (d2, C_7), 29.0 (d1, C_7), 27.0 (d1+d2, $C(CH_3)_3$), 26.0 (d1, C_3), 25.9 (d2, C_3), 22.5 (d1+d2, C_2), 21.2 (d2, Ac), 21.1 (d1, Ac), 19.6 (d2, C_{10}), 19.3 (d2, $C(CH_3)_3$), 19.2 (d1, $C(CH_3)_3$), 18.1 (d1, C_{10}), 17.2 (d1, C_{11}), 14.3 (d2, C_{11}), 14.0 (d1+d2, C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{29}H_{42}O_4SiNa$ $[M+Na]^+$ 505.2744, found 505.2746.

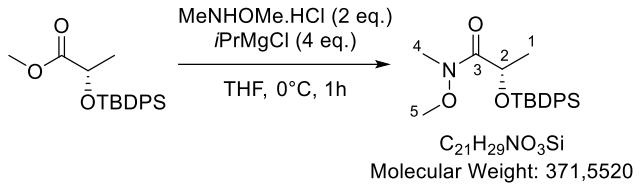
(2S,3S)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methyl-6-oxodecan-3-yl 2,2,2-trifluoroacetate 159b:



To a solution of (3S,4S)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpent-1-en-3-yl 2,2,2-trifluoroacetate **151** (100 mg, 0.22 mmol) and valeraldehyde (71 µL, 0.66 mmol) in distilled dioxane (2 mL) was added DTBHN (3.9 mg, 0.022 mmol). The mixture was heated at 60°C and ETG was added (2.4 µL, 0.022 mmol) and the mixture was stirred for 6h. More DTBHN and ETG were added after 1h, 2h, 3h and 4h (same quantities). The mixture was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica gel to provide the desired product as a colorless oil as a mixture of diastereoisomers (77 mg, 65%, d.r. 55:45).

Rf = 0.2 (Pentane/Et_2O 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3073, 3052, 2958, 2934, 2860, 1785, 1715, 1428, 1381, 1219, 1162, 1111, 702; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.79-7.29 (m, d1+d2, 10H), 5.01-4.87 (m, d1+d2, 1H, H_8), 4.01 (qd, *J* = 3.5 and 6.3 Hz, d1, 0.55H, H_9), 3.96-3.85 (m, d2, 0.45H, H_9), 2.66-2.06 (m, d1+d2, 5H, H_4, H_6 and H_7), 1.59-1.43 (m, d1+d2, 2H, H_3), 1.38-1.22 (m, d1+d2, 2H, H_2), 1.10-0.99 (m, d1+d2, 12H, H_{10} and *t*Bu), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, d1+d2, 3H, H_1), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, d2, 1.35H, H_{11}), 0.73 (d, *J* = 6.8 Hz, d1, 1.65H, H_{11}); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 209.0 (d1, C_5), 208.5 (d2, C_5), 157.4 (q, *J* = 42 Hz, d1+d2, *C*(O)CF_3), 136.0, 136.1, 135.9, 133.8, 133.7, 132.9, 130.0, 129.8, 127.8, 127.6, 114.8 (q, *J* = 285 Hz, d1+d2, *C*F_3), 85.1 (d1, C_8), 84.7 (d2, C_8), 68.5 (d1, C_9), 68.4 (d2, C_9), 46.3 (d2, C_6), 44.9 (d1, C_6), 43.2 (d1, C_4), 43.0 (d1, C_4), 29.2 (d1, C_7), 28.8 (d2, C_7), 26.8 (d1+d2, *C*(CH_3)$_3$), 25.8 (d1, C_3), 25.7 (d2, C_3), 22.3 (d1+d2, C_2), 19.1 (d2, C_{10}), 19.0 (d2, C(*C*H_3)$_3$), 18.3 (d1, C(*C*H_3)$_3$), 17.1 (d1, C_{10}), 16.6 (d1, C_{11}), 14.7 (d2, C_{11}), 13.8 (d1+d2, C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{29}H_{39}F_3O_4SiNa$ $[M+Na]^+$ 558.7954, found 558.7967.

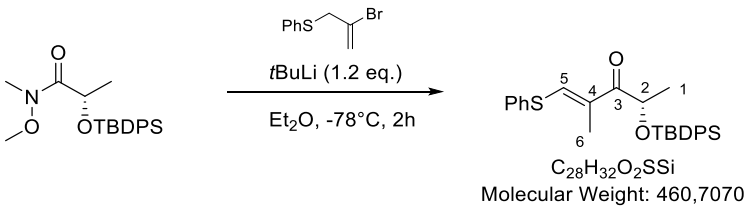
(S)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-N-methoxy-N-methylpropanamide 169:



To a solution of methyl (S)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)propanoate **168** (5.71 g, 16.67 mmol) in THF (80 mL) was added N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (2.93 g, 30 mmol). The solution was cooled to 0°C and *i*-PrMgCl (2 M in THF, 25 mL, 50 mmol) was added dropwise. After stirring for 1h at 0°C, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL) followed by the addition of EtOAc (30 mL) and allowed to stir for 30 min. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure to give the desired product as a pale yellow solid (5.90 g, 95%).

Mp = 83-85°C (EtOAc); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3071, 3049, 2934, 2857, 1679, 1427, 1150, 1104; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.31 (m, 10H), 4.68 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_2), 3.71 (s, 3H, H_5), 3.65 (s, 3H, H_4), 1.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H_1), 0.95 (s, 9H, *t*Bu), 0.94 (s, 9H, *t*Bu); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 174.2 (C_3), 136.1, 135.8, 133.4, 133.5, 129.7, 127.7, 127.6, 66.8 (C_2), 60.6 (C_5), 32.4 (C_4), 26.9 (*C*(CH_3)$_3$), 20.8 (C(*C*H_3)$_3$), 19.3 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{21}H_{29}O_3SiNa$ $[M+Na]^+$ 394.1808, found 394.1814.

(S,E)-4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methyl-1-(phenylthio)pent-1-en-3-one 170:

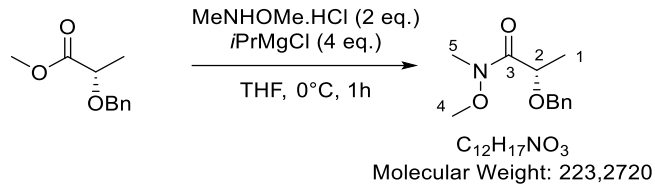


To a -78°C solution of [(2-bromoprop-2-en-1-yl)sulfanyl]benzene **169** (1.50 g, 6.55 mmol) in dry Et_2O (15 mL) was added dropwise *t*-BuLi (1.37 M, 9.06 mL, 13.1 mmol). The mixture was stirred for 1h at this temperature and a solution of (2S)-2-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-N-methoxy-N-methylpropanamide (2.03 g, 5.45 mmol) in dry Et_2O (5mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C until full conversion was observed by TLC (3h). A saturated aqueous

solution of NH_4Cl was added to quench the reaction. Layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography over silica gel (PE/AcOEt 97/3) to provide the side product as a viscous pale yellow oil (1.30 g, 52%).

Rf = 0.3 (PE/AcOEt 97/3); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3072, 2967, 2929, 2857, 1670, 1562, 1427, 1111, 1083, 736, 689; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59-7.27 (m, 15H), 6.33-6.23 (m, 1H, H_5), 4.03 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_2), 2.41 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, H_6), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_1), 0.93 (s, 9H); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 199.3 (C_3), 162.6 (C_5), 135.9, 135.8, 135.6, 133.8, 133.2, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 127.7, 127.6, 113.7 (C_4), 75.9 (C_2), 27.1 ($C(CH_3)_3$), 21.5 (C_6), 21.3 (C_1), 19.2 ($C(CH_3)_3$); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{28}H_{32}O_2SiSNa$ $[M+Na]^+$ 483.1784, found 483.1780.

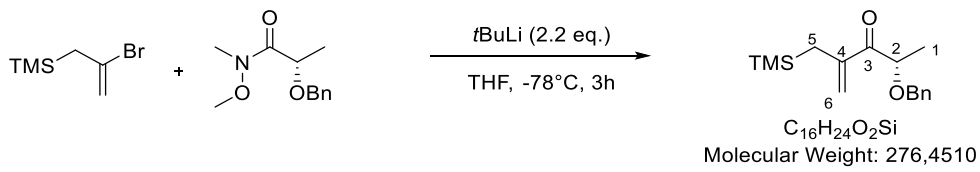
(S)-2-(benzyloxy)-N-methoxy-N-methylpropanamide 174:



To a solution of methyl (2S)-2-(benzyloxy)propanoate (2.43 g, 12.5 mmol) in THF (60 mL) was added N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (2.44 g, 25 mmol). The mixture was cooled to -0°C and *i*-PrMgCl (2 M in THF, 25 mL, 50 mmol) was added. After stirring for one hour at 0°C, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL) followed by the addition of Et_2O (30 mL) and allowed to stir for 30 min. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography over silica gel (PE/EtOAc 80/20) to provide the desired product as a colorless oil (1.65 g, 59%).

Rf = 0.3 (PE/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2982, 2935, 2900, 1668, 1454, 1106, 989; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.15 (m, 5H), 4.65 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H_2), 4.49 – 4.27 (m, 2H, OCH_2Ph), 3.55 (s, 3H, H_4), 3.18 (s, 3H, H_5), 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_1); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7 (C_3), 138.0, 128.4, 128.0, 127.8, 71.5 (C_2 ou OCH_2Ph), 71.2 (C_2 ou OCH_2Ph), 61.3 (C_4), 32.5 (C_5), 18.0 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{12}H_{17}NO_3Na$ $[M+Na]^+$ 246.1100, found 246.1108.

(S)-4-(benzyloxy)-2-((trimethylsilyl)methyl)pent-1-en-3-one 175:

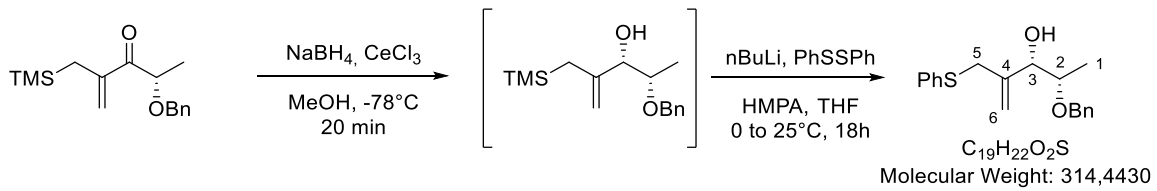


To a -78°C stirred solution of (2-bromoprop-2-en-1-yl)trimethylsilane (476 mg, 2.46 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise *t*-BuLi (1.5 M in pentane, 3.28 mL, 4.93 mmol). The color change to yellow and after 45 min at this temperature, (2S)-2-(benzyloxy)-N-methoxy-N-methylpropanamide **174** (500 mg, 2.24 mmol) was added dropwise. The solution was then stirred at this temperature for 2h. The reaction mixture was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL) and the aqueous layer was extracted Et_2O (2 x 10 mL), combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by

column chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 97/3) to provide the desired product as a colorless oil (423 mg, 68%)

Rf = 0.5 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3418, 3066, 2942, 1718, 1452, 1268, 1115; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.25 (m, 5H), 5.98 (br s, 1H, H_6), 5.67 (br s, 1H, H_6), 4.68 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_2), 4.62-4.32 (m, 2H, OC*H*$_2$Ph), 1.95-1.71 (m, 2H, H_5), 1.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_1), 0.00 (s, 9H, TMS); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.4 (C_3), 145.2 (C_4), 138.0, 128.5, 128.0, 127.8, 122.8 (C_6), 76.3 (C_2 ou O*C*H$_2$Ph), 71.5 (C_2 ou O*C*H$_2$Ph), 21.7 (C_5), 19.7 (C_1), -1.4 (TMS); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{16}H_{24}O_2SiNa$ $[M+Na]^+$ 299.1437, found 299.1449.

<u>(3S,4S)-4-(benzyloxy)-2-((phenylthio)methyl)pent-1-en-3-ol 173b:</u>

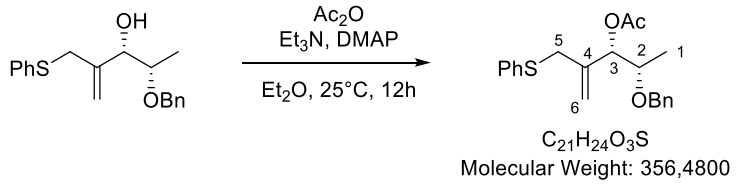


To a -78°C solution of (S)-4-(benzyloxy)-2-((trimethylsilyl)methyl)pent-1-en-3-one **175** (376 mg, 1.36 mmol) in MeOH (10 mL) was added $CeCl_3.7H_2O$ (507 mg, 1.36 mmol), followed by $NaBH_4$ (51 mg, 1.36 mmol). The mixture was stirred for 20 minutes at this temperature and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (3 mL). MeOH was removed under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). Combined organic layer were dried over Na_2SO_4, concentrated under reduced pressure and used without any purification in the next step (d.r. 2.5:1)

To a -78°C solution of crude allylic alcohol in THF (10 mL) was added dropwise *n*-BuLi (1.9 M in hexanes, 0.75 mL, 1.43 mmol). The mixture was stirred for 30 min at this temperature and HMPA (0.95 mL, 5.44 mmol) was added followed by PhSSPh (594 mg, 2.72 mmol). The reaction mixture was then warmed to RT and stirred for 12h. A saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer extracted twice with Et_2O (2 x 10 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10) afforded the desired product as a colorless oil (178 mg, 42% of major isomer)

Rf = 0.5 (PE/EtOAc 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3437, 2871, 1582, 1479, 1438, 1376, 1086, 1070; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.17 (m, 10H), 5.24 (br s, 1H, H_6), 5.22 – 5.11 (m, 1H, H_6), 4.70 – 4.45 (m, 3H, H_4 and OC*H*$_2$Ph), 3.76 (qd, *J* = 6.3, 4.0 Hz, 1H, H_2), 3.71-3.48 (m, 2H, H_5), 2.55 (br s, 1H, OH), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H_1); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143.1 (C_4), 138.4, 136.2, 130.0, 128.9, 128.5, 127.8, 126.4, 115.5 (C_6), 76.4 (C_3), 74.6 (C_2 ou O*C*H$_2$Ph), 71.0 (C_2 ou O*C*H$_2$Ph), 37.6 (C_5), 13.9 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{19}H_{22}O_2SNa$ $[M+Na]^+$ 337.1232, found 337.1227.

<u>(3S,4S)-4-(benzyloxy)-2-((phenylthio)methyl)pent-1-en-3-yl acetate 177:</u>

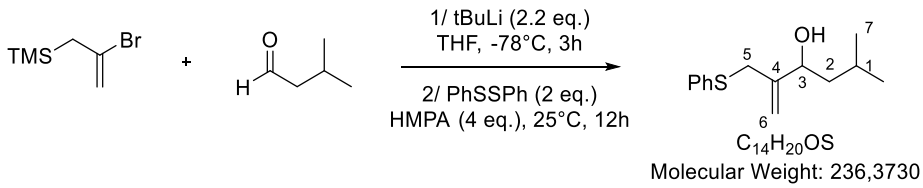


To a solution of (3S,4S)-4-(benzyloxy)-2-((phenylthio)methyl)pent-1-en-3-ol **173b** (178 mg, 0.57 mmol) in Et_2O (10 mL) were added Ac_2O (64 µL, 0.68 mmol), Et_3N (94 µL, 0.68 mmol) and DMAP

(6.9 mg, 0.057 mmol). The mixture was stirred at 25°C for 12h and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 90/10) to afford the desired product as a colorless oil (190 mg, 94%).

Rf = 0.3 (Pentane/Et_2O 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3060, 3031, 2861, 1738, 1370, 1231, 1098, 1024; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 – 7.12 (m, 10H), 5.56 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H_6), 5.22 – 5.12 (m, 2H, H_6 and H_3), 4.58 (s, 2H, OC*H*$_2$Ph), 3.78 (qd, *J* = 6.3, 4.4 Hz, 1H, H_2), 3.61 (s, 2H, H_5), 2.11 (s, 3H, Ac), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_1); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.3 (C(O)), 140.8 (C_4), 138.3, 136.2, 129.9, 128.9, 128.5, 127.9, 127.7, 126.4, 116.4 (C_6), 76.1 (C_3 ou C_2 ou O*C*H$_2$Ph), 75.1 (C_3 ou C_2 ou O*C*H$_2$Ph), 71.2 (C_3 ou C_2 ou O*C*H$_2$Ph), 37.5 (C_5), 21.3 (Ac), 15.4 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{21}H_{24}O_3SNa$ $[M+Na]^+$ 379.1338, found 379.1335.

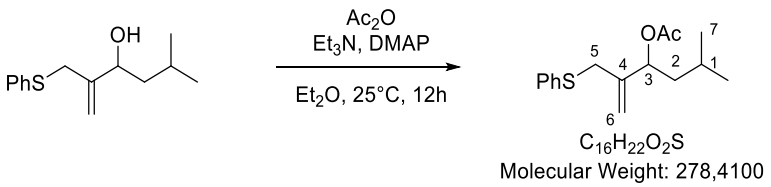
5-methyl-2-((phenylthio)methyl)hex-1-en-3-ol 179:



To a -78°C solution of (2-bromoprop-2-en-1-yl)trimethylsilane (393 mg, 2.03 mmol) in dry THF (8 mL) was added dropwise tBuLi (1.5 M in pentane, 2.7 mL, 4.07 mmol). The color change to yellow and after 45min at this temperature, isovaleraldehyde (0.20 mL, 1.85 mmol) was added dropwise. The solution was then stirred 3h at -78°C and HMPA (1.29 mL, 7.39 mmol) and PhSSPh (807 mg, 3.70 mmol) were added. The reaction mixture was warmed to RT and stirred for 12h. The reaction mixture was quenched by addition of a saturated solution of NH_4Cl (10 mL) and the aqueous layer was extracted Et_2O (2 x 10 mL), combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography over silica gel (Pentane /EtOAc 70/30) to provide the desired product as a colorless oil (245 mg, 56%).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 70/30); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3391, 2954, 2928, 1646, 1583, 1480, 1467, 1438 ; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.15 (m, 5H), 5.13 (s, 1H, H_6), 5.09 – 4.99 (m, 1H, H_6), 4.35 (dd, *J* = 8.6, 4.9 Hz, 1H, H_3), 3.73-3.51 (m, 2H, H_5), 1.92 – 1.67 (m, 2H, H_2), 1.58-1.36 (m, 2H, H_1 and OH), 0.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H, H_7), 0.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, H_7); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 147.2 (C_4), 136.2, 130.1, 129.0, 126.5, 113.9 (C_5), 72.3 (C_3), 45.0 (C_5), 36.5 (C_1), 24.9 (C_2), 23.4 (C_7), 22.2 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{14}H_{20}OSNa$ $[M+Na]^+$ 259.1127, found 259.1126.

5-methyl-2-((phenylthio)methyl)hex-1-en-3-yl acetate 180:



To a solution of 5-methyl-2-((phenylthio)methyl)hex-1-en-3-ol **179** (203 mg, 0.86 mmol) in Et_2O (5 mL) were added Ac_2O (89 µL, 0.94 mmol), Et_3N (131 µL, 0.94 mmol) and DMAP (10,5 mg, 0.086 mmol). The mixture was stirred at 25°C for 12h and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 90/10) to afford the desired product as a colorless oil (223 mg, 93%).

Rf = 0.5 (Pentane/Et_2O 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2957, 2871, 1735, 1369, 1231, 1022; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.13 (m, 5H), 5.49 – 5.38 (m, 1H), 5.15 (br s, 1H), 5.13 – 5.06 (m, 1H), 3.59 (br s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.72 – 1.42 (m, 3H), 0.94 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4 (C(O)), 143.3 (C_4), 136.4, 129.9, 128.9, 126.4, 115.4 (C_6), 74.3 (C_3), 42.7 (C_5), 36.6 (C_1), 24.9 (C_2), 23.1 (Ac), 22.2 (C_7), 21.3 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{16}H_{22}O_2SNa$ $[M+Na]^+$ 301.1232, found 301.1244.

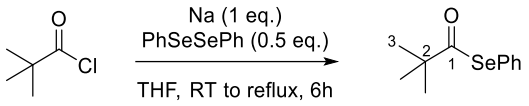
EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER II.2

GENERAL PROCEDURE B FOR THE SYNTHESIS OF PHENYL SELENOESTERS

A solution of diphenyldiselenide (0.5 eq.) in tetrahydrofuran (0.8 M) under argon was treated with sodium metal (1 eq.) and the resulting red mixture was refluxed for 4 hours. The orange slurry was cooled to 0°C, treated with acid chloride (1 eq.), and refluxed for 1 hour. After cooling to 0°C and careful addition of methanol, the reaction mixture was poured into ice-water and extracted with Et_2O. The combined extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc).

Phenyl selenoesters **164** and **198** were prepared following the procedure described by Boger.[181]

Se-phenyl 2,2-dimethylpropaneselenoate 199:

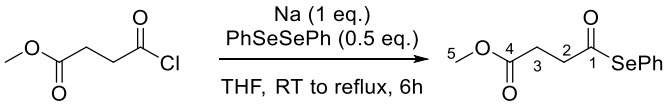


$C_{11}H_{14}OSe$
Molecular Weight: 241,1920

Synthesized according to the general procedure **B** from a mixture of diphenyldiselenide (12.49 g, 40.0 mmol), sodium metal (1.84 g, 80.0 mmol) and pivaloyl chloride (9.84 mL, 80.0 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL). Distillation under reduced pressure (10 mbar) afforded the title compound as a yellow oil (11.86 g, 61%).

Bp = 125°C (10 mbar); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56-7.30 (m, 5H), 1.30 (s, 9H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 208.0 (C_1), 136.5, 129.3, 126.4, 50.0 (C_3), 27.2 (C_3); **LRMS** (CI) : $[M]^+$ 241.03.

Methyl 4-oxo-4-(phenylselanyl)butanoate 200:



$C_{11}H_{12}O_3Se$
Molecular Weight: 271,17

Synthesized according to the general procedure **B** from a mixture of diphenyldiselenide (12.49 g, 40.0 mmol), sodium metal (1.84 g, 80.0 mmol) and methyl 4-chloro-4-oxobutanoate (9.85 mL, 80.0 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL). Chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10 to 80/20) afforded the title compound as a colorless oil (13.28 g, 61%).

Rf = 0.3 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2999, 2950, 1721, 1437, 1363, 1206, 1163, 1060, 914; **^{1}H-NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.57 – 7.31 (m, 5H), 3.68 (s, 3H, H_5), 3.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_2), 2.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_3); **^{13}C-NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 199.0 (C_1), 172.1 (C_4), 135.9, 129.4, 129.1, 126.0, 52.0 (C_5), 42.1 (C_2), 28.9 (C_3); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{11}H_{12}O_3NaSe$ $[M+Na]^+$ 294.9843, found 294.9853.

---

[181] Mathvink, R. J.; Boger, D. L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1777-1779.

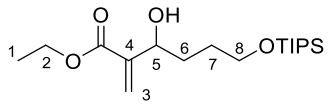
GENERAL PROCEDURE C FOR THE SYNTHESIS OF BAYLIS-HILLMAN ADDUCTS

A mixture of ethyl acrylate (2-4 eq.), aldehyde (1 eq.) and DABCO (1 eq.) was stirred for 2-20 days at room temperature. Excess ethyl acrylate was removed under vacuum and water was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel with PE/EtOAc.

Ethyl 3-hydroxy-5-methyl-2-methylenehexanoate **190**, ethyl 2-(hydroxy(phenyl)methyl) acrylate **203a** and ethyl 3-hydroxy-2-methyleneheptanoate **203b** were prepared using known Baylis-Hillman procedures.[182]

4-((Triisopropylsilyl)oxy)butanal **201** was prepared following a reported procedure.[183]

Ethyl 3-hydroxy-2-methylene-6-((triisopropylsilyl)oxy)hexanoate 202c:



$C_{18}H_{36}O_4Si$
Molecular Weight: 344,57

Synthesized according to the general procedure **C** from a mixture of ethyl acrylate (3.56 mL, 32.7 mmol), 4-((triisopropylsilyl)oxy)butanal **201** (4.00 g, 16.4 mmol) and DABCO (1.84 g, 16.4 mmol). Chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10) afforded the title compound as a colorless oil (1.75 g, 31%).

Rf = 0.4 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3421, 2941, 2892, 2866, 1714, 1463, 1153, 1095; **^{1}H-NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.25 (s, 1H, H_3), 5.92 – 5.83 (m, 1H, H_3), 4.58 – 4.39 (m, 1H, H_5), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_2), 3.74 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, H_8), 3.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, OH), 1.99 – 1.56 (m, 4H, H_6 and H_7), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_1), 1.16 – 0.97 (m, 21H, TIPS); **^{13}C-NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 166.7 (C(O)), 143.0 (C_4), 124.8 (C_3), 71.1 (C_5), 63.7 (C_2), 60.8 (C_8), 33.9 (C_6), 29.4 (C_7), 18.1 (TIPS), 14.3 (C_1), 12.1 (TIPS); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{18}H_{36}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$ 367.2275, found 367.2286.

Ethyl 3-(acetyloxy)-5-methyl-2-methylidenehexanoate **191a** was prepared using a reported procedure.[184]

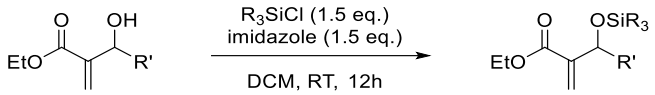
---

[182] Ciganek, E. *The Catalyzed α-Hydroxyalkylation and α-Aminoalkylation of Activated Olefins* (The Morita-Baylis-Hillman Reaction) *Org. React.* **2004**, *51*, 201 – 350.

[183] Geary, L. M.; Leung, J. C.; Krische M. J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16823-16827.

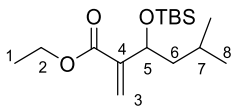
[184] Kalyva, M.; Zografos, A. L.; Kapourani, E.; Giambazolias, E.; Devel, L.; Papakyriakou, A.; Dive, V.; Lazarou, Y. G.; Georgiadis, D. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3278-3289.

GENERAL PROCEDURE D FOR THE SILYLATION OF BAYLIS-HILLMAN ADDUCTS



To a solution of Baylis-Hillman adduct in CH_2Cl_2 (0.4 M) were added R_3SiCl (1.5 eq.) followed by imidazole (1.5 eq.). The mixture was stirred for 12h at room temperature and quenched by addition of water. Layers were separated, then the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc).

Ethyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-methyl-2-methylenehexanoate 191b:

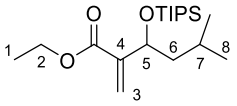


$C_{16}H_{32}O_3Si$
Molecular Weight: 300,51

Synthesized according to the general procedure **D** from a mixture of ethyl 3-hydroxy-5-methyl-2-methylenehexanoate **190** (2.15 g, 11.5 mmol), TBSCl (2.61 g, 17.3 mmol) and imidazole (1.18 g, 17.3 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL). The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5) to afford the title compound as a colorless oil (3.42 g, 98%).

Rf = 0.6 (PE/EtOAC 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2956, 2858, 1715, 1291, 1258, 1082; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.26 – 6.15 (m, 1H, H_3), 5.93 – 5.83 (m, 1H, H_3), 4.62 (dd, *J* = 8.1, 3.6 Hz, 1H, H_5), 4.28 – 4.13 (m, 2H, H_2), 1.84 – 1.67 (m, 1H, H_7), 1.47 – 1.33 (m, 2H, H_6), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1), 0.97 – 0.82 (m, 15H, *t*Bu and H_8), 0.05 (s, 3H, TBS), -0.04 (s, 3H, TBS); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 166.5 (C(O)), 145.4 (C_4), 124.1 (C_3), 69.0 (C_5), 60.6 (C_2), 48.3 (C_7), 26.0 (TBS), 24.6 (C_6), 24.1 (C_8), 21.9 (C_8), 18.3 (TBS), 14.3 (C_1), -4.3 (TBS), -4.9 (TBS); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{16}H_{32}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 323.2012, found 323.2028.

Ethyl 5-methyl-2-methylene-3-((triisopropylsilyl)oxy)hexanoate 191c:



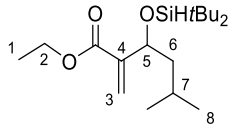
$C_{19}H_{38}O_3Si$
Molecular Weight: 342,60

At -40°C, to a solution of ethyl 3-hydroxy-5-methyl-2-methylenehexanoate **190** (1.16 g, 6.23 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) was added collidine (1.66 mL, 12.46 mmol). TIPSOTf (2.51 mL, 9.34 mmol) was then added dropwise over 1h and the reaction mixture was stirred for one additional hour. Water (30 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2) to afford the title compound as a colorless oil (2.02 g, 95%).

Rf = 0.3 (PE/EtOAc 98/2) ; **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2946, 2867, 1715, 1465, 1288, 1259, 1113, 1089; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_3), 5.95 – 5.90 (m, 1H, H_3), 4.86 – 4.76 (m, 1H, H_5), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_2), 1.72 – 1.43 (m, 3H, H_6 and H_7), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz,

3H, H_1), 0.97 (s, 21H, TIPS), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H_8), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_8); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 166.5 (C(O)), 145.4 (C_4), 124.5 (C_3), 69.5 (C_5), 60.6 (C_2), 48.5 (C_7), 24.4 (C_6), 23.6 (C_8), 23.2 (C_8), 18.2 (TIPS), 18.2 (TIPS), 14.3 (C_1), 12.6 (TIPS); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{19}H_{38}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 365.2482, found 365.2488.

Ethyl 3-((di-tert-butylsilyl)oxy)-5-methyl-2-methylenehexanoate 191d:

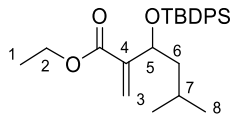


$C_{18}H_{36}O_3Si$
Molecular Weight: 328,5680

Synthesized according to the general procedure **D** from a mixture of ethyl 3-hydroxy-5-methyl-2-methylenehexanoate **190** (1.00 g, 5.37 mmol), (tBu)$_2$SiHCl (1.63 mL, 8.05 mmol) and imidazole (548 mg, 8.05 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL). The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10) to afford the title compound as a colorless oil (1.47 g, 83%).

Rf = 0.4 (PE/EtOAC 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2959, 2930, 2858, 2088, 1716, 1469, 1084; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.29-6.19 (m, 1H, H_3), 5.95-5.82 (m, 1H, H_3), 4.80-4.71 (m, 1H, H_5), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H_2), 4.07 (s, 1H, SiH), 1.84-1.71 (m, 1H, H_7), 1.49-1.39 (m, 2H, H_6), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_1), 1.01 (s, 9H, tBu), 0.96-0.91 (m, 12H, tBu and H_8), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_8).; **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 166.3 (C(O)), 144.6 (C_4), 124.5 (C_3), 71.7 (C_5), 60.6 (C_2), 48.4 (C_7), 27.7, 27.3, 24.5, 23.7, 22.2, 20.6, 20.0, 14.3 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{18}H_{36}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 351.2325, found 351.2334.

Ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-methyl-2-methylenehexanoate 191e:

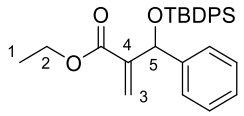


$C_{26}H_{36}O_3Si$
Molecular Weight: 424,66

Synthesized according to the general procedure **D** from a mixture of ethyl 3-hydroxy-5-methyl-2-methylenehexanoate **190** (1.00 g, 5.37 mmol), TBDPSCl (2.09 mL, 8.1 mmol) and imidazole (548 mg, 8.1 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5) to afford the title compound as a colorless oil (2.14 g, 94%).

Rf = 0.6 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2955, 2932, 1715, 1427, 1290, 1111, 1076; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.76 – 7.57 (m, 4H), 7.49 – 7.28 (m, 6H), 6.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_3), 5.98 – 5.90 (m, 1H, H_3), 4.79 – 4.67 (m, 1H, H_5), 4.19 – 4.03 (m, 2H, H_2), 1.64 – 1.36 (m, 3H, H_6 and H_7), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_1), 1.09 (s, 9H), 0.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H_8), 0.65 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H_8); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 166.2 (C(O)), 144.6 (C_4), 136.1, 134.2, 134.0, 129.7, 127.6, 125.0 (C_3), 70.2 (C_5), 60.5 (C_2), 48.1 (C_7), 27.2 (C(CH_3)$_3$), 24.4 (C_6), 23.3 (C_8), 22.5 (C_8), 19.5 (C(CH$_3$)$_3$), 14.2 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{26}H_{36}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 447.2325, found 447.2338.

Ethyl 2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)acrylate 203a:

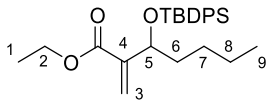


$C_{28}H_{32}O_3Si$
Molecular Weight: 444,65

Synthesized according to the general procedure **D** from a mixture of ethyl 2-(hydroxy(phenyl)methyl)acrylate **202a** (3.00 g, 14.6 mmol), TBDPSCl (5.66 mL, 21.8 mmol) and imidazole (1.48 g, 21.8 mmol) in CH_2Cl_2 (45 mL). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5) to afford the title compound as a colorless oil (6.30 g, 97%).

Rf = 0.25 (PE/EtOAc 98/2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2931, 2858, 1716, 1427, 1254, 1145, 1081, 1062; **^{1}H-NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.82 – 7.70 (m, 2H), 7.61 – 7.20 (m, 13H), 6.50 – 6.35 (m, 2H, H_3), 5.80 – 5.66 (m, 1H, H_5), 4.26 – 3.93 (m, 2H, H_2), 1.27 – 1.08 (m, 12H, H_1 and *t*Bu); **^{13}C-NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 165.5 (C(O)), 144.0 (C_4), 142.2, 135.9, 135.8, 133.6, 133.2, 129.8, 129.6, 127.9, 127.7, 127.4, 127.3, 127.3, 123.8 (C_3), 73.7 (C_5), 60.5 (C_2), 27.0 ($C(CH_3)_3$), 19.5 ($C(CH_3)_3$), 14.0 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{28}H_{32}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 467.2012, found 467.2016.

Ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methyleneheptanoate 203b:

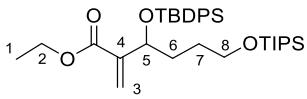


$C_{26}H_{36}O_3Si$
Molecular Weight: 424,66

Synthesized according to the general procedure **D** from a mixture of ethyl 3-hydroxy-2-methyleneheptanoate **202b** (2.00 g, 10.7 mmol), TBDPSCl (3.62 mL, 14.0 mmol) and imidazole (950 mg, 14.0 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2) to afford the title compound as a colorless oil (4.23 g, 93%).

Rf = 0.25 (PE/EtOAc 98/2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2955, 2932, 2859, 1715, 1105, 1083; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.77-7.29 (m, 10H), 6.27-6.20 (m, 1H, H_3), 6.01-5.92 (m, 1H, H_3), 4.80-4.70 (m, 1H, H_5), 4.19-4.04 (m, 2H, H_2), 1.61-1.46 (m, 2H, H_6), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H_1) 1.16-1.01 (m, 13H, *t*Bu, H_7 and H_8), 0.84-0.71 (m, 3H, H_9); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 166.2 (C(O)), 143.6 (C_4), 136.1, 136.0, 134.3, 134.0, 129.7, 129.7, 127.6, 125.1 (C_3), 71.2 (C_5), 60.5 (C_2), 36.7 (C_6), 27.2 ($C(CH_3)_3$), 26.0 (C_7), 22.7 (C_8), 19.5 ($C(CH_3)_3$), 14.3 (C_1), 14.1 (C_9); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{26}H_{36}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 447.2325, found 447.2339.

Ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylene-6-((triisopropylsilyl)oxy)hexanoate 203c:



$C_{34}H_{54}O_4Si_2$
Molecular Weight: 582,97

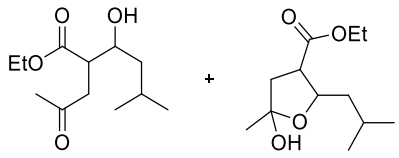
Synthesized according to the general procedure **D** from a mixture of ethyl 3-hydroxy-2-methylene-6-((triisopropylsilyl)oxy)hexanoate **202c** (980 mg, 2.8 mmol), TBDPSCl (1.11 mL, 4.3 mmol) and imidazole (290 mg, 4.3 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL). The crude product was purified by flash

chromatography over silica gel (PE/EtOAc 97/3) to afford the title compound as a colorless oil (1.52 g, 91%).

Rf = 0.4 (PE/EtOAc 97/3); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2942, 2891, 2863, 1715, 1100, 1068; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.72 – 7.55 (m, 4H), 7.45 – 7.29 (m, 6H), 6.32 – 6.22 (m, 1H, H_3), 6.03 – 5.95 (m, 1H, H_3), 4.86 – 4.75 (m, 1H, H_5), 4.17 – 4.04 (m, 2H, H_2), 3.63 – 3.45 (m, 2H, H_8), 1.65 – 1.37 (m, 4H, H_6 and H_7), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.08 (s, 9H, *t*Bu), 1.05 – 0.99 (m, 21H, TIPS); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 166.1 (C(O)), 143.1 (C_4), 136.0, 136.0, 134.1, 133.9, 129.8, 129.7, 127.6, 127.6, 125.4 (C_3), 70.9 (C_5), 63.6 (C_2), 60.5 (C_8), 32.9 (C_6), 27.2 ($C(CH_3)_3$), 19.5 ($C(CH_3)_3$), 18.2 (TIPS), 14.2 (C_1), 12.1 (TIPS); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{34}H_{54}O_4NaSi_2$ $[M+Na]^+$ 605.3452, found 605.3461.

OPTIMIZATION OF THE ACYLATION REACTION

Ethyl 3-hydroxy-5-methyl-2-(2-oxopropyl)hexanoate and ethyl 5-hydroxy-2-isobutyl-5-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate 192:



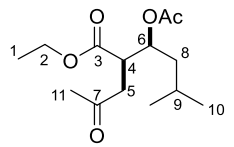
$C_{12}H_{22}O_4$

mixture 192 Molecular Weight: 230,30

To a solution of ethyl 3-hydroxy-5-methyl-2-methylidenehexanoate **190** (70 mg, 0.38 mmol) and AcSePh (150 mg, 0.75 mmol) in benzene (4 mL) were added Bu_3SnH (121 µL, 0.45 mmol) and AIBN (6 mg, 0.038 mmol). The reaction mixture was heated at 90°C for 3h. Benzene was removed under reduced pressure and flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 80/20) afford the title compound 5a as a colorless oil (61 mg, 70%) and as a mixture of hydroxyketone and lactol.

Rf = 0.3 (Pentane/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3441, 2956, 2871, 1732, 1469, 1373, 1184; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.40 (s, 0.5H), 4.36 – 4.26 (m, 0.5H), 4.25 – 4.05 (m, 2H), 3.09 – 2.84 (m, 0.5H), 2.78 – 2.63 (m, 0.5H), 2.35 – 2.02 (m, 2H), 1.81 – 1.65 (m, 1H), 1.54 – 1.45 (m, 3H), 1.43 – 1.30 (m, 1H), 1.30 – 1.19 (m, 3H), 0.95 – 0.72 (m, 6H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 207.3, 176.6, 174.2, 173.4, 105.1, 105.0, 81.1, 79.9, 69.7, 61.6, 61.0, 60.9, 49.7, 49.4, 46.9, 46.4, 45.3, 43.9, 42.6, 41.3, 40.1, 30.3, 27.3, 26.5, 25.3, 25.1, 24.7, 23.5, 23.2, 23.0, 22.6, 22.3, 21.9, 14.3, 14.2, 14.2; **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{12}H_{22}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 253.1410, found 253.1419.

Ethyl 3-acetoxy-5-methyl-2-(2-oxopropyl)hexanoate 193:



$C_{14}H_{24}O_5$

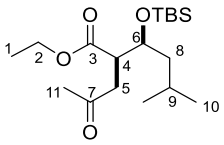
Molecular Weight: 272,34

To a solution of ethyl 3-(acetyloxy)-5-methyl-2-methylidenehexanoate **191a** (78 mg, 0.34 mmol) and AcSePh (136 mg, 0.68 mmol) in benzene (3.4 mL) were added Bu_3SnH (111 µL, 0.41 mmol) and AIBN (5.6 mg, 0.034 mmol). The reaction mixture was heated at 90°C for 3h. Benzene was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography over

silica gel (Pentane/EtOAc 80/20) to afford the title compound as a colorless oil as a mixture of two diastereoisomers (84 mg, 90%, d.r. 2.4:1).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2959, 2873, 1732, 1470, 1371, 1235, 1023; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.35 – 5.14 (m, 1H, M+m, H_6), 4.21 – 3.99 (m, 2H, M+m, H_2), 3.64 (s, 0.3H, m, H_4), 3.28 – 3.14 (m, 0.7H, M, H_4), 3.04 – 2.83 (m, 1H, M+m, H_5), 2.55 – 2.39 (m, 1H, M+m, H_5), 2.17 – 2.09 (m, 3H, M+m, H_{11}), 2.01 – 1.92 (m, 3H, M+m, Ac), 1.60 – 1.42 (m, 2H, M+m, H_8), 1.25 – 1.13 (m, 4H, M+m, H_1 and H_9), 0.91 – 0.78 (m, 6H, M+m, H_{10}); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 206.4 (m, C_7), 206.3 (M, C_7), 172.6 (m, C_3), 171.6 (M, C_3), 170.3 (M, Ac), 170.1 (m, Ac), 71.6 (m, C_6), 71.2 (M, C_6), 61.0 (m, C_2), 60.9 (M, C_2), 44.2 (m, C_4), 44.1 (M, C_4), 41.1 (m, C_5), 40.6 (M, C_5), 40.5 (M, C_9), 39.8 (m, C_9), 30.1 (M, C_{11}), 30.1 (m, C_{11}), 24.7 (m), 24.6 (M), 23.2 (M), 22.9 (m), 22.0 (m), 21.7 (M), 21.0 (M), 20.9 (m), 14.2 (M, C_1), 14.1 (m, C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{14}H_{24}O_5Na$ $[M+Na]^+$ 295.1515, found 295.1519.

<u>Ethyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-methyl-2-(2-oxopropyl)hexanoate 194:</u>

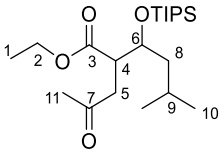


$C_{18}H_{36}O_4Si$
Molecular Weight: 344,57

To a solution of ethyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-methyl-2-methylenehexanoate **191b** (80 mg, 0.27 mmol) and AcSePh (106 mg, 0.53 mmol) in benzene (2.5 mL) were added Bu_3SnH (107 µL, 0.40 mmol) and AIBN (9 mg, 0.053 mmol). The reaction mixture was heated at 90°C for 3h. Benzene was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10) to afford the title compound as a colorless oil as a mixture of two diastereoisomers (83 mg, 90%, d.r. 3.5:1).

Rf = 0.3 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2957, 2930, 1721, 1471, 1367, 1251, 1158, 1078; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.28 – 4.18 (m, 0.78H, M, H_6), 4.18 – 4.00 (m, 2,22H, M+m, H_6 and H_2), 3.23 – 3.13 (m, 0.22H, m, H_4), 3.11 - 2.87 (m, 1.78H M+m, H_4 and H_5), 2.57 (dd, *J* = 17.7, 2.7 Hz, 0.22H, m, H_5), 2.46 – 2.31 (m, 0.78H, M, H_5), 2.20 (s, 2.33H, M, H_{11}), 2.18 (s, 0.66H, m, H_{11}), 1.70 – 1.47 (m, 1H, M+m, H_9), 1.37 – 1.16 (m, 5H, M+m, H_1 and H_8), 0.94 – 0.78 (m, 15H, M+m, *t*Bu and H_{10}), 0.09 – 0.04 (m, 1.33H, m, TBS), 0.01 (s, 2.33H, M, TBS), -0.04 (s, 2.33H, M, TBS); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 207.9 (m, C_7), 207.5 (m, C_7), 173.7 (M, C_7), 172.5 (m, C_7), 70.9 (M, C_6), 69.8 (m, C_6), 60.8 (M, C_2), 60.7 (m,2), 46.9 (m, C_4), 45.3 (M, C_4), 44.9 (M, C_5), 43.0 (m, C_5), 38.6 (m, C_6), 38.4 (M, C_6), 30.5 (M, C_{11}), 30.4 (m, C_{11}), 25.9 (M+m), 24.7 (M), 24.2 (m), 23.8 (m), 23.4 (M), 22.4 (M), 21.7 (m), 18.1 (M+m), 14.3 (m, C_1), 14.2 (M, C_1), -4.2 (M, TBS), -4.5 (m, TBS), -4.7 (m, TBS), -4.8 (M, TBS); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{18}H_{36}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$ 367.2275, found 367.2265.

<u>Ethyl 5-methyl-2-(2-oxopropyl)-3-((triisopropylsilyl)oxy)hexanoate 195:</u>

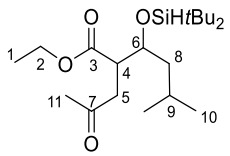


$C_{21}H_{42}O_4Si$
Molecular Weight: 386,65

To a solution of ethyl 5-methyl-2-methylidene-3-{[tris(propan-2-yl)silyl]oxy}hexanoate **191c** (91 mg, 0.27 mmol) and AcSePh (106 mg, 0.53 mmol) in benzene (2.5 mL) were added Bu_3SnH (93 µL, 0.35 mmol) and AIBN (4.4 mg, 0.027 mmol). The reaction mixture was stirred for 5h at 0°C under sun lamp irradiation. Benzene was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 96/4) to afford the title compound as a colorless oil as a mixture of two diastereoisomers (64 mg, 62%, d.r. 1:1).

Rf = 0.4 (PE/EtOAc 96/4); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2946, 2869, 1723, 1464, 1367, 1250, 1160, 1087; **^{1}H-NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 4.57 – 4.43 (m, 0.5H, H_6), 4.38 – 4.24 (m, 0.5H, H_6), 4.21 – 3.93 (m, 2H, H_2), 3.32 – 3.18 (m, 0.5H, H_4), 3.18 – 2.88 (m, 1.5H, H_4 and H_5), 2.63 (dd, *J* = 17.6, 2.6 Hz, 0.5H, H_5), 2.47 – 2.30 (m, 0.5H, H_5), 2.22 (s, 1.5H, H_{11}), 2.19 (s, 1.5H, H_{11}), 1.49 – 1.30 (m, 2H, H_8), 1.29 – 1.15 (m, 4H, H_9 and H_1), 1.12 – 0.97 (m, 21H, TIPS), 0.96 – 0.81 (m, 6H, H_{10}); **^{13}C-NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 208.1 (C_7), 207.5 (C_7), 173.9 (C_3), 172.5 (C_3), 71.4 (C_6), 70.4 (C_6), 60.8 (C_2), 60.7 (C_2), 47.1 (C_4 ou C_5), 44.7 (C_4 ou C_5), 44.6 (C_4 ou C_5), 44.0 (C_4 ou C_5), 38.8 (C_9), 37.7 (C_9), 30.6 (C_{11}), 30.4 (C_{11}), 25.0, 24.5, 24.1, 23.4, 22.5, 21.6, 18.2, 14.3 (C_1), 14.1 (C_1), 13.0 (TIPS), 12.9 (TIPS); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{21}H_{42}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$ 409.2744, found 409.2760.

<u>Ethyl 3-((di-tert-butylsilyl)oxy)-5-methyl-2-(2-oxopropyl)hexanoate 196:</u>

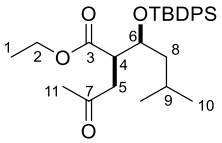


$C_{20}H_{40}O_4Si$
Molecular Weight: 372,6210

To a solution of ethyl 3-[(di-tert-butylsilyl)oxy]-5-methyl-2-methylidenehexanoate **191d** (87 mg, 0.27 mmol) and AcSePh (106 mg, 0.53 mmol) in benzene (2.5 mL) were added Bu_3SnH (93 µL, 0.35 mmol) and AIBN (4.4 mg, 0.027 mmol). The reaction mixture was stirred for 5h at 0°C under sun lamp irradiation. Benzene was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5) to afford the title compound as a colorless oil as a mixture of two diastereoisomers (69 mg, 70%, d.r. 2:1).

Rf = 0.5 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2932, 2858, 2087, 1722, 1470, 1365, 1160, 1077; **^{1}H-NMR** ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 4.53-4.40 (m, 0.66H, H_6), 4.35-4.22 (m, 0.33H, H_6), 4.19-3.98 (m, 3H, H_2 and SiH), 3.34 (dt, *J* = 10.6, 3.3 Hz, 0.33H, H_4), 3.22-2.86 (m, 1.66H, H_4 and H_5), 2.59 (dd, *J* = 17.8, 3.0 Hz, 0.33H, H_5), 2.50-2.25 (m, 0.66H, H_5), 2.21 (s, 2H, H_{11}), 2.18 (s, 1H, H_{11}), 1.83-1.12 (m, 6H, H_1 and H_8 and H_9), 1.02-0.83 (m, 24H, H_{10} and *t*Bu); **^{13}C-NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 207.8 (M, C_7), 207.3 (m, C_7), 173.6 (M, C_3), 172.4 (m, C_3), 73.2 (M, C_6), 72.4 (m, C_6), 60.8 (M, C_2), 60.7 (m, C_2), 46.2 (m, C_4 ou C_5), 44.8 (M, C_4 ou C_5), 43.6 (M, C_4 ou C_5), 43.5 (m, C_4 ou C_5), 39.0 (m, C_9), 38.1 (M, C_9), 30.6 (M, C_{11}), 30.4 (m, C_{11}), 27.6, 27.5, 27.4, 24.9 (M), 24.4 (m), 23.8 (M), 23.4 (m), 22.6 (m), 21.9 (M), 20.5 (M), 20.4 (m), 20.1 (m), 19.9 (M), 14.3 (m, C_1), 14.1 (M, C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{20}H_{40}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$ 395.2588, found 395.2582.

Ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-methyl-2-(2-oxopropyl)hexanoate 197a:



$C_{28}H_{40}O_4Si$
Molecular Weight: 468,71

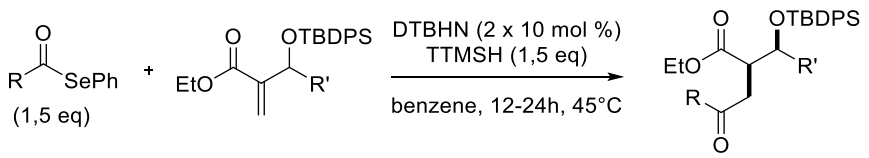
Synthesized according to the general procedure **F** from a mixture of ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-methyl-2-methylenehexanoate **191e** (1.00 g, 2.36 mmol) and AcSePh (703 mg, 3.53 mmol), Bu_3SnH (825 µL, 3.06 mmol) and AIBN (2 x 39 mg, 2 x 0.24 mmol) in benzene (20 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers (pale yellow solid, 717 mg, 65%, d.r. 8:1).

Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-methyl-2-methylenehexanoate **191e** (627 mg, 1.47 mmol) and AcSePh (441 mg, 2.21 mmol), TTMSH (668 µL, 2.21 mmol) and DTBHN (2 x 25 mg, 2 x 0.147 mmol) in benzene (15 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers (pale yellow solid, 605 mg, 87%, d.r. > 19:1).

Rf = 0.4 (PE/EtOAc 95/5); **Mp** = 50-52°C (EtOAc); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2956, 2858, 1720, 1427, 1366, 1158, 1110, 1072; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.76 – 7.57 (m, 4H), 7.47 – 7.31 (m, 6H), 4.37 – 4.27 (m, 1H, H_6), 4.15 – 3.87 (m, 2H, H_2), 3.24 (dd, *J* = 17.7, 10.2 Hz, 1H, H_4), 3.13 – 2.99 (m, 1H, H_5), 2.49 (dd, *J* = 17.7, 2.7 Hz, 1H, H_5), 2.27 (s, 3H, H_{11}), 1.34 – 1.20 (m, 3H, H_8 and H_9), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.01 (s, 9H), 0.56 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H_{10}), 0.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 208.0 (C_7), 173.8 (C_3), 136.1, 135.0, 134.5, 133.5, 129.9, 129.7, 127.6, 127.6, 72.2 (C_6), 60.9 (C_2), 44.9 (C_4), 44.3 (C_5), 38.3 (C_9), 30.7 (C_{11}), 27.0 ($C(CH_3)_3$), 24.6 (C_8), 23.4 (C_{10}), 21.3 (C_{10}), 19.5 ($C(CH_3)_3$), 14.1 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{28}H_{40}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$ 491.5288, found 491.5284.

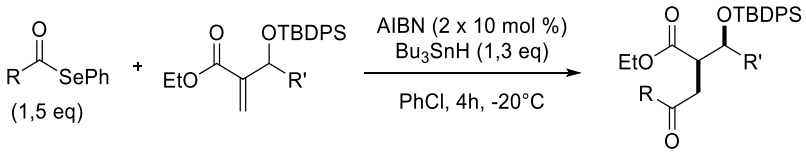
GENERAL PRODECURES FOR RADICAL ACYLATION REACTION

GENERAL PROCEDURE E



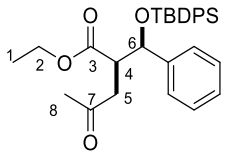
To a solution of protected Baylis-Hillman adduct (1 eq.) and phenyl selenoester (1.2 – 2.0 eq.) in benzene (0.1 M) were added TTMSH (1.5 eq.) and DTBHN (0.1 eq.). The reaction mixture was stirred for 4h at 45°C and a second portion of DTBHN (0.1 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for an additional 12h at this temperature. After concentration under reduced pressure the crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel to afford the title compound.

GENERAL PROCEDURE F



To a solution of protected Baylis-Hillman adduct (1 eq.) and phenyl selenoester (1.5 eq.) in chlorobenzene (0.1 M) were added Bu_3SnH (1.3 eq.) and AIBN (0.1 eq.). The reaction mixture was cooled -20°C and stirred under sun lamp irradiation. After 2h, a second portion of AIBN (0.1 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for an additional 2h at this temperature. After concentration under reduced pressure the crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel to afford the title compound.

Ethyl 2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)-4-oxopentanoate 197b:



$C_{30}H_{36}O_4Si$
Molecular Weight: 488,70

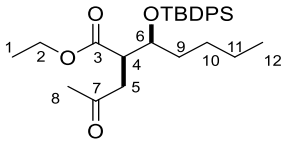
Synthesized according to the general procedure **F** from a mixture of ethyl 2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)acrylate **203a** (523 mg, 1.18 mmol) and AcSePh (352 mg, 1.77 mmol), Bu_3SnH (412 µL, 1.53 mmol) and AIBN (2 x 19 mg, 2 x 0.12 mmol) in benzene (12 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (432 mg, 75%, d.r. 8:1).

Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of ethyl 2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)acrylate **203a** (105 mg, 0.24 mmol) and AcSePh (70 mg, 0.35 mmol), TTMSH (110 µL, 0.35 mmol) and DTBHN (2 x 4 mg, 2 x 0.024 mmol) in benzene (2.3 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (94 mg, 82%, d.r. > 19:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2973, 2931, 2858, 1720, 1364, 156, 1111, 1065; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.47 – 7.11 (m, 13H), 5.05 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_6), 3.93 – 3.77 (m, 1H, H_2), 3.73 – 3.58 (m, 1H, H_2), 3.11 (ddd, *J* = 10.8, 5.1, 3.0 Hz, 1H, H_4), 2.93 (dd, *J* = 17.7, 11.1 Hz, 1H, H_5), 2.54 (dd, *J* = 17.7, 3.0 Hz, 1H, H_5), 2.05 (s, 3H, H_8), 1.02 (s, 9H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 207.3 (C_7), 172.6 (C_3), 141.7, 136.1, 133.6, 133.2, 129.8, 129.7, 128.0, 127.6, 127.4, 126.8, 76.4 (C_6), 60.6 (C_2), 50.0 (C_4), 40.8 (C_5), 30.2 (C_8), 27.1 ($C(CH_3)_3$), 19.6 ($C(CH_3)_3$), 13.9 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{30}H_{36}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$ 511.2275, found 511.2276.

Ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(2-oxopropyl)heptanoate 197c:



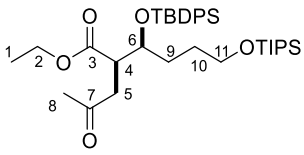
$C_{28}H_{40}O_4Si$
Molecular Weight: 468,71

Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylideneheptanoate **203b** (100 mg, 0.24 mmol) and AcSePh (70 mg, 0.35mmol), TTMSH (109 µL, 0.35 mmol) and DTBHN (2 x 4 mg, 2 x 0.024 mmol) in benzene (2.4 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 90/10) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a white solid (100 mg, 91%, d.r. > 19:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/Et_2O 90/10); **Mp** = 61-63°C (EtOAc); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2955, 2933, 2857, 1719, 1362, 1158, 1105, 1075; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.68 – 7.59 (m, 4H), 7.46 – 7.33 (m, 6H), 4.26 – 4.17 (m, 1H, H_6), 4.14 – 3.87 (m, 2H, H_2), 3.18 (dd, *J* = 17.4, 10.5 Hz, 1H, H_4), 3.05 (dt, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H, H_5), 2.51 (dd, *J* = 17.4, 2.4 Hz, 1H, H_5), 2.24 (s, 3H, H_8), 1.39-1.25 (m, 2H, H_9), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.04 – 0.91 (m, 13H, H_{10} and H_{11} and *t*Bu), 0.70-0.60 (m, 3H, H_{12}); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 207.9 (C_7), 173.8 (C_3), 136.0, 134.6, 133.6, 129.8, 129.7, 127.6, 127.6, 73.9 (C_6), 60.8 (C_2), 44.9 (C_4), 38.7 (C_5), 35.0, 30.6, 27.4 ($C(CH_3)_3$), 27.0, 22.3, 19.5 ($C(CH_3)_3$), 14.1 (C_1), 13.9 (C_{12}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{28}H_{40}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$ 491.2588, found 491.2591.

Ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(2-oxopropyl)-6-((triisopropylsilyl)oxy) hexanoate 197d:



$C_{36}H_{58}O_5Si_2$
Molecular Weight: 626,38

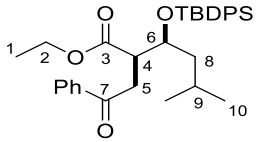
Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylidene-6-{[tris(propan-2-yl)silyl]oxy}hexanoate **203c** (200 mg, 0.34 mmol), AcSePh (102 mg, 0.51 mmol), TTMSH (160 µL, 0.51 mmol) and DTBHN (2 x 6 mg, 2 x 0.034 mmol) in benzene (4 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 92/8) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (139 mg, 65%, d.r. > 19:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.3 (Pentane/Et_2O 92/8); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2942, 2864, 1722, 1259, 1082, 1019, 796; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.70-7.59 (m, 4H), 7.45-7.32 (m, 6H), 4.28 – 4.19 (m, 1H, H_6), 4.15 – 3.87 (m, 2H, H_2), 3.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H_{11}), 3.19 (dd, *J* = 17.4, 10.2 Hz, 1H, H_4), 3.12 – 3.03 (m, 1H, H_5), 2.53 (dd, *J* = 17.1, 2.1 Hz, 1H, H_5), 2.23 (s, 3H, H_8), 1.55-1.37 (m, 2H, H_9), 1.32-1.19 (m, 2H, H_{10}), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.02 (s, 9H), 0.98 (s, 21H, TIPS); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 207.6 (C_7), 173.6 (C_3), 136.0, 135.9, 134.9, 134.4, 133.5, 129.8, 129.7, 127.6, 127.6, 73.8 (C_6), 62.8 (C_{11}), 60.8 (C_2), 44.9 (C_4), 38.7 (C_5), 31.8, 30.5 (C_8), 28.7, 27.0

($C(CH_3)_3$), 19.5 ($C(CH_3)_3$), 18.1, 14.1 (C_1), 12.0 (TIPS); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{36}H_{58}O_5NaSi_2$ $[M+Na]^+$ 649.3715, found 649.3702.

Ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-methyl-2-(2-oxo-2-phenylethyl)hexanoate 197e:



$C_{33}H_{42}O_4Si$
Molecular Weight: 530,78

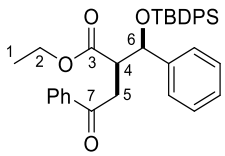
Synthesized according to the general procedure **F** from a mixture of ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-methyl-2-methylenehexanoate **191e** (100 mg, 0.24 mmol) and BzSePh (92 mg, 0.35 mmol), Bu_3SnH (82 µL, 0.31 mmol) and AIBN (2 x 3.9 mg, 2 x 0.024 mmol) in benzene (2.5 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (43 mg, 34%, d.r. 7:1).

Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-methyl-2-methylenehexanoate **191e** (200 mg, 0.47 mmol) and BzSePh (184 mg, 0.71 mmol), TTMSH (219 µL, 0.71 mmol) and DTBHN (2 x 8.2 mg, 2 x 0.047 mmol) in benzene (5 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (149 mg, 60%, d.r. 10:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.25 (Pentane/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2952, 2867, 1739, 1699, 1113, 1075; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.14 – 7.91 (m, 2H), 7.79 – 7.32 (m, 13H), 4.43 (ddd, *J* = 8.1, 5.1, 2.1 Hz, 1H, H_6), 4.17 – 3.92 (m, 2H, H_2), 3.86 (dd, *J* = 18.0, 9.6 Hz, 1H, H_4), 3.35 – 3.24 (m, 1H, H_5), 3.03 (dd, *J* = 18.0, 3.0 Hz, 1H, H_5), 1.55 – 1.25 (m, 3H, H_8 and H_9), 1.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_1), 1.06 (s, 9H), 0.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H_{10}), 0.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 199.3 (C_7), 173.8 (C_3), 137.3, 136.1, 136.1, 134.5, 133.5, 133.1, 129.8, 129.7, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 127.7, 127.6, 127.6, 72.5 (C_6), 60.8 (C_2), 45.1 (C_4 or C_5), 44.5 (C_4 or C_5), 33.8 (C_9), 27.0 ($C(CH_3)_3$), 24.7 (C_8), 23.3 (C_{10}), 21.4 (C_{10}), 19.5 ($C(CH_3)_3$), 14.1 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{33}H_{42}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$ 553.2744, found 553.2759.

Ethyl 2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)-4-oxo-4-phenylbutanoate 197f:

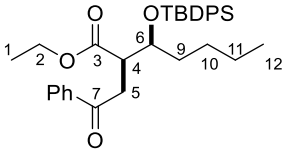


$C_{35}H_{38}O_4Si$
Molecular Weight: 550,77

Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of ethyl 2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)acrylate **203a** (115 mg, 0.26 mmol) and BzSePh (135 mg, 0.52 mmol), TTMSH (121 µL, 0.39 mmol) and DTBHN (2 x 4.5 mg, 2 x 0.026 mmol) in benzene (2.6 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 95/5) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (47 mg, 33%, d.r. 4:1). The mixture of both non separable diastereoisomers is described below.

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3055, 2964, 2858, 1729, 1688, 1260, 1104, 1090; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.81 – 7.16 (m, 20H, M+m), 5.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 0.2H, m, H_6), 5.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 0.8H, M, H_6), 4.10 – 3.94 (m, 0.4H, m, H_2), 3.91 – 3.63 (m, 1.6H, M, H_2), 3.58 – 3.48 (m, 0.2H, m, H_4), 3.42 (dd, *J* = 16.5, 10.8 Hz, 0.8H, M, H_4), 3.36 – 3.25 (m, 1H, M+m, H_5), 3.17 (dd, *J* = 16.5, 1.8 Hz, 0.8H, M, H_5), 2.90 (dd, *J* = 17.7, 3.0 Hz, 0.2H, m, H_5), 1.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 0.6H, m, H_1), 1.07 – 1.01 (m, 9H, M+m), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 2.4H, M, H_1); **^{13}C-NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 198.6 (C_7), 172.8 (C_3), 141.8, 136.7, 136.2, 136.1, 134.9, 133.7, 133.2, 133.1, 129.8, 129.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.7, 127.5, 126.9, 76.8 (C_6), 60.5 (C_2), 50.6 (C_4), 37.3 (C_5), 27.1 ($C(CH_3)_3$), 19.6 ($C(CH_3)_3$), 13.8 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{35}H_{38}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$ 573.2431, found 573.2431.

<u>Ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(2-oxo-2-phenylethyl)heptanoate 197g:</u>



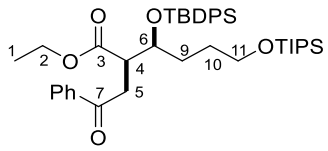
$C_{33}H_{42}O_4Si$
Molecular Weight: 530,78

Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylideneheptanoate **203b** (100 mg, 0.24 mmol) and BzSePh (123 mg, 0.47 mmol), TTMSH (109 µL, 0.35 mmol) and DTBHN (2 x 4 mg, 2 x 0.024 mmol) in benzene (2.4 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (42 mg, 34%, d.r. 7:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/Et_2O 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2961, 2857, 1727, 1688, 1260, 1104, 1067, 1026; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.73 – 7.31 (m, 13H), 4.30 (ddd, *J* = 8.1, 5.1, 3.0 Hz, 1H, H_6), 4.15 – 3.91 (m, 2H, H_2), 3.75 (dd, *J* = 18.0, 9.9 Hz, 1H, H_4), 3.28 (dt, *J* = 10.2, 3.0 Hz, 1H, H_5), 3.04 (dd, *J* = 18.0, 3.0 Hz, 1H, H_5), 1.48 – 1.30 (m, 2H, H_9), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.10-0.96 (m, 13H, H_{10} and H_{11} and *t*Bu), 0.71 – 0.62 (m, 3H, H_{12}); **^{13}C-NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 199.3 (C_7), 173.8 (C_3), 137.1, 136.0, 134.5, 133.6, 133.1, 129.8, 129.7, 128.6, 128.2, 127.7, 127.6, 74.2 (C_6), 60.8 (C_2), 45.2 (C_4), 35.0 (C_5), 34.5 (C_9), 27.3 ($C(CH_3)_3$), 27.0 (C_{10}), 22.4 (C_{11}), 19.6 ($C(CH_3)_3$), 14.1 (C_1), 13.9 (C_{12}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{33}H_{42}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$ 553.2744, found 553.2748.

<u>Ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(2-oxo-2-phenylethyl)-6-((triisopropylsilyl)oxy) hexanoate 197h:</u>



$C_{41}H_{60}O_5Si_2$
Molecular Weight: 688,39

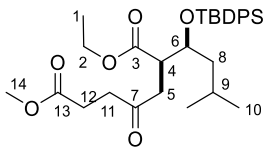
Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylidene-6-{[tris(propan-2-yl)silyl]oxy}hexanoate **203c** (200 mg, 0.34 mmol), BzSePh (134 mg, 0.51 mmol), TTMSH (160 µL, 0.51 mmol) and DTBHN (2 x 6 mg, 2 x 0.034 mmol) in benzene (4 mL). Purification by flash chromatography over silica gel

(Pentane/Et_2O 95/5) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (85 mg, 36%, d.r. 6.5:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/Et_2O 95/5); IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2962, 2865, 1723, 1260, 1093, 1023; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.01 – 7.93 (m, 2H), 7.73 – 7.31 (m, 13H), 4.38 – 4.27 (m, 1H, H_6), 4.15 – 3.90 (m, 2H, H_2), 3.74 (dd, *J* = 18.0, 10.2 Hz, 1H, H_4), 3.39 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H_{11}), 3.34 – 3.26 (m, 1H, H_5), 3.07 (dd, *J* = 18.0, 3.0 Hz, 1H, H_5), 1.68 – 1.25 (m, 4H, H_{10} and H_9), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_{11}), 1.06 (s, 9H), 0.97 (s, 21H, TIPS); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 199.1 (C_7), 173.7 (C_3), 137.2, 136.1, 136.0, 134.4, 133.6, 133.1, 129.9, 129.7, 128.6, 128.6, 128.2, 127.7, 127.6, 74.1 (C_6), 62.9 (C_{11}), 60.8 (C_2), 45.2 (C_4), 34.6 (C_5), 31.9 (C_9), 28.6 (C_{10}), 27.1 ($C(CH_3)_3$), 19.6 ($C(CH_3)_3$), 18.1 (TIPS), 14.1 (C_1), 12.0 (TIPS); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{41}H_{60}O_5NaSi_2$ $[M+Na]^+$ 711.3871, found 711.3904.

<u>1-Ethyl 7-methyl 2-(1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylbutyl)-4-oxoheptanedioate 197i:</u>



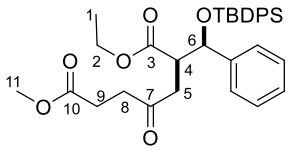
$C_{31}H_{44}O_6Si$
Molecular Weight: 540,77

Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-methyl-2-methylenehexanoate **191e** (2100 mg, 4.95 mmol) and methyl 4-oxo-4-(phenylselanyl)butanoate **200** (1609 mg, 5.93 mmol), TTMSH (2.31 mL, 7.42mmol) and DTBHN (2 x 43 mg, 2 x 0.25 mmol) in benzene (50 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (1830 mg, 68%, d.r. 6:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.4 (PE/EtOAc 90/10); IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2955, 2858, 1735, 1720, 1105, 1073; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.71-7.55 (m, 4H), 7.48 – 7.29 (m, 6H), 4.38 – 4.27 (m, 1H, H_6), 4.12 – 3.85 (m, 2H, H_2), 3.68 (s, 3H, H_{14}), 3.25 (dd, *J* = 17.1, 10.2 Hz, 1H, H_4), 3.11 – 3.01 (m, 1H, H_5), 2.99 – 2.86 (m, 2H, H_{11}), 2.80 – 2.64 (m, 1H, H_5), 2.60 – 2.44 (m, 2H, H_{12}), 1.35 – 1.19 (m, 2H, H_8), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.10-1.07 (m, 1H, H_9), 1.00 (s, 9H), 0.55 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H_{10}), 0.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 208.2 (C_7), 173.8 (C_3 or C_{13}), 173.4 (C_3 or C_{13}), 136.1, 136.0, 134.4, 133.4, 129.8, 129.7, 127.6, 72.1 (C_6), 60.9 (C_2), 51.9 (C_{14}), 44.9 (C_4), 44.2 (C_{11}), 37.9 (C_{12}), 37.3 (C_5), 27.9 (C_9), 26.9 ($C(CH_3)_3$), 24.6 (C_8), 23.4 (C_{10}), 21.2 (C_{10}), 19.5 ($C(CH_3)_3$), 14.1 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{31}H_{44}O_6NaSi$ $[M+Na]^+$ 563.2799, found 563.2804.

<u>1-Ethyl-7-methyl-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)-4-oxoheptanedioate 197j:</u>



$C_{33}H_{40}O_6Si$
Molecular Weight: 560,76

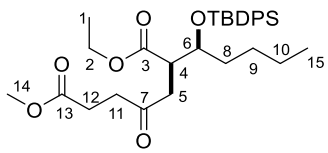
Synthesized according to the general procedure **F** from a mixture of ethyl 2-{[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy](phenyl)methyl}prop-2-enoate **203a** (500 mg, 1.12 mmol) and methyl 4-oxo-4-(phenylselanyl)butanoate **200** (457 mg, 1.69 mmol), Bu_3SnH (394 µL, 1.46 mmol) and AIBN (2 x 18 mg, 2 x 0.11 mmol) in benzene (11 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (252 mg, 40%, d.r. 2:1).

Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of ethyl 2-{[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy](phenyl)methyl}prop-2-enoate **203a** (209 mg, 0.47 mmol) and methyl 4-oxo-4-(phenylselanyl)butanoate **200** (192 mg, 0.71 mmol), TTMSH (220 µL, 0.71 mmol) and DTBHN (2 x 8.2 mg, 2 x 0.0.47 mmol) in benzene (5 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (200 mg, 76%, d.r. 7:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.25 (Pentane/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2962, 1739, 1261, 1102, 1026, 802; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.48 – 7.13 (m, 13H), 5.08 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_6), 3.92 – 3.78 (m, 1H, H_2), 3.74 – 3.56 (m, 4H, H_2 and H_{11}), 3.21 – 3.06 (m, 1H, H_4), 2.97 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, H_5), 2.74 – 2.40 (m, 5H, H_5 and H_8 and H_9), 1.03 (s, 9H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1). **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 207.3, 173.2 (C_3 or C_{10}), 172.6 (C_3 or C_{10}), 141.6, 136.1, 133.6, 133.2, 129.8, 129.7, 128.0, 127.7, 127.6, 127.4, 126.8, 76.4 (C_6), 60.7 (C_2), 51.8 (C_{11}), 50.0 (C_4), 39.7 (C_8), 37.5 (C_5), 27.7 (C_9), 27.1 ($C(CH_3)_3$), 19.6 ($C(CH_3)_3$), 13.8 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{33}H_{40}O_6NaSi$ $[M+Na]^+$ 583.2486, found 583.2492.

<u>1-Ethyl 7-methyl 2-(1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)pentyl)-4-oxoheptanedioate 197k:</u>



$C_{31}H_{44}O_6Si$
Molecular Weight: 540,77

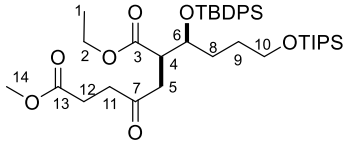
Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylideneheptanoate **203b** (200 mg, 0.47 mmol) and methyl 4-oxo-4-(phenylselanyl)butanoate **200** (192 mg, 0.71 mmol), TTMSH (220 µL, 0.71 mmol) and DTBHN (2 x 8 mg, 2 x 0.047 mmol) in benzene (4.8 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (186 mg, 73%, d.r. > 19:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.25 (Pentane/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2954, 2934, 2860, 1720, 1364, 1193, 1104, 1076; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.70 – 7.56 (m, 4H), 7.48 – 7.30 (m, 6H), 4.29 – 4.18 (m, 1H, H_6), 4.13 – 3.86 (m, 2H, H_2), 3.67 (s, 3H, H_{14}), 3.21 (dd, *J* = 17.1, 10.5 Hz, 1H, H_4), 3.08 (dt, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H, H_5), 2.93 – 2.83 (m, 2H, H_{11}), 2.76 – 2.46 (m, 3H, H_5 and H_{12}), 1,45-1.22 (m, 2H, H_8), 1.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_1), 1.09 – 0.89 (m, 13H, H_9 and H_{10} and *t*Bu), 0.70 – 0.59 (m, 3H, H_{15}); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 208.1, 173.7 (C_3 or C_{13}), 173.4 (C_3 or C_{13}), 136.0, 134.5, 133.5, 129.8, 129.7, 127.6, 127.6, 73.9 (C_6), 60.9 (C_2), 51.9 (C_{14}), 45.0 (C_4), 37.8 (C_5 or C_{11} or C_{12}), 37.7 (C_5 or C_{11} or C_{12}), 34.9 (C_5 or C_{11} or C_{12}), 27.9, 27.4, 27.0 ($C(CH_3)_3$), 22.3, 19.5

(C(CH_3)$_3$), 14.1 (C_1), 13.8 (C_{15}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{31}H_{44}O_6NaSi$ $[M+Na]^+$ 563.2799, found 563.2814.

<u>1-Ethyl 7-methyl 2-(10,10-diisopropyl-2,2,11-trimethyl-3,3-diphenyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-5-yl)-4-oxoheptanedioate 197l:</u>



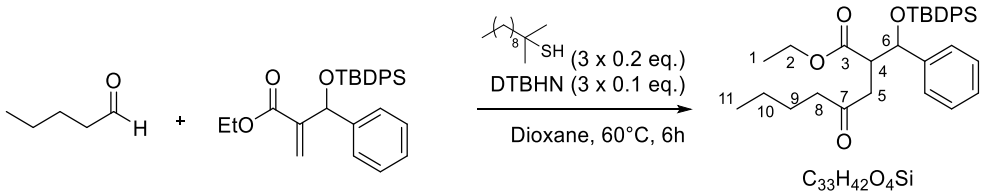
$C_{39}H_{62}O_7Si_2$
Molecular Weight: 698,40

Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylidene-6-{[tris(propan-2-yl)silyl]oxy}hexanoate **203c** (519 mg, 0.89 mmol) and methyl 4-oxo-4-(phenylselanyl)butanoate **200** (161 mg, 0.59 mmol), TTMSH (277 µL, 0.89 mmol) and DTBHN (2 x 10 mg, 2 x 0.059 mmol) in benzene (7 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 90/10) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (367 mg, 88%, d.r. > 19:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.25 (Pentane/Et_2O 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2941, 2864, 1736, 1104, 701; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.70 – 7.56 (m, 4H), 7.47 – 7.32 (m, 6H), 4.27 – 4.18 (m, 1H, H_6), 4.11 – 3.83 (m, 2H, H_2), 3.68 (s, 3H, H_{14}), 3.34 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H_{10}), 3.26 – 3.03 (m, 2H, H_4 and H5), 2.92 – 2.79 (m, 2H, H_{11}), 2.75 – 2.47 (m, 3H, H_5 and H_{12}), 1.48 – 1.19 (m, 4H, H_8 and H_9), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.00 (s, 9H), 0.96 (s, 21H, TIPS); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 208.0, 173.6 (C_3 or C_{13}), 173.4 (C_3 or C_{13}), 136.0, 135.9, 134.3, 133.4, 129.9, 129.7, 127.6, 127.6, 73.8 (C_6), 62.8 (C_{10}), 60.9 (C_2), 51.9 (C_{14}), 45.0 (C_4), 37.8 (C_{11} or C_5), 37.6 (C_{11} or C_5), 31.7 (C_{12}), 28.8 (C_8 or C_9), 27.9 (C_8 or C_9), 27.0 (*C*(CH_3)$_3$), 19.5 (C(*C*H_3)$_3$), 18.1 (TIPS), 14.1 (C_1), 12.0 (TIPS); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{39}H_{62}O_7NaSi_2$ $[M+Na]^+$ 721.3926, found 721.3937.

<u>Ethyl 2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)-4-oxooctanoate 204:</u>



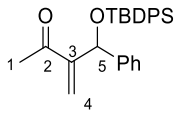
$C_{33}H_{42}O_4Si$
Molecular Weight: 530,78

To a solution of valeraldehyde (50 µL, 0.47 mmol) and ethyl 2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)acrylate **203a** (105 mg, 0.23 mmol) in dioxane (2 mL) were added tert-dodecylmercaptan (11 µL, 0.047 mmol) and DTBHN (4.1 mg, 0.023 mmol). The reaction mixture was stirred for 6h at 60°C. Thiol and DTBHN were added again after 2h and 4h (same quantities). Dioxane was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 95/5) to afford the title compound as a colorless oil as a mixture of two diastereoisomers (42 mg, 34%, d.r. 1:1).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2957, 2931, 2857, 1717, 1110, 1065, 698; **^{1}H-NMR** (300 MHz, CDCl3) δ (ppm) = 7.75 – 7.58 (m, 4H), 7.47 – 7.15 (m, 11H), 5.09 – 5.01 (m, 1H, H_6), 4.08 – 3.92 (m, 1H, H_2), 3.91 – 3.78 (m, 0.5H, H_2), 3.73 – 3.59 (m, 0.5H, H_2), 3.41 – 3.30

(m, 0.5H, H_4), 3.19 – 3.09 (m, 0.5H, H_4), 2.96 – 2.83 (m, 0.5H, H_5), 2.67 – 2.43 (m, 1.5H, H_5), 2.42 – 2.22 (m, 2H, H_8), 1.50 – 1.38 (m, 2H, H_9), 1.31 – 1.20 (m, 2H, H_{10}), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.5H, H_1), 1.03 (s, 9H), 0.97 – 0.81 (m, 4.5H, H_1 and H_{11}); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 209.7 (C_7), 209.2 (C_7), 172.7 (C_3), 172.7 (C_3), 141.7, 140.8, 136.1, 136.0, 134.9, 133.2, 129.8, 129.7, 129.6, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4, 126.9, 126.8, 76.5 (C_6), 75.8 (C_6), 60.7 (C_2), 60.6 (C_2), 50.0 (C_4), 49.0 (C_4), 42.7 (C_5 or C_8), 40.1 (C_5 or C_8), 39.7 (C_5 or C_8), 27.1 (*C*(CH_3)$_3$), 27.0 (*C*(CH_3)$_3$), 26.7 (C_9 or C_{10}), 25.9 (C_9 or C_{10}), 25.8 (C_9 or C_{10}), 22.4 (C_9 or C_{10}), 19.6 (C(*C*H_3)$_3$), 19.5 (C(*C*H_3)$_3$), 14.1 (C_1 or C_{11}), 13.9 (C_1 or C_{11}), 13.8 (C_1 or C_{11}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{33}H_{42}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$ 553.2744, found 553.2744.

<u>3-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)but-3-en-2-one 206:</u>



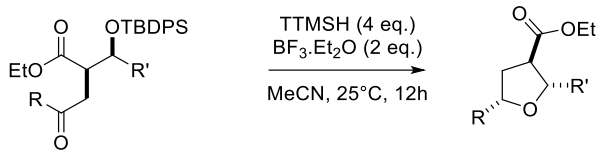
$C_{27}H_{30}O_2Si$
Molecular Weight: 414,6200

Synthesized according to the general procedure **D** from a mixture of 3-[hydroxy(phenyl)methyl]but-3-en-2-one **205** (2.00 g, 11.35 mmol), TBDPSCl (4.42 mL, 17.02 mmol) and imidazole (1.16 g, 17.02 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10) to afford the title compound as a colorless oil (3.29 g, 70%).

Rf = 0.4 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2961, 2857, 1677, 1427, 1260, 1112, 1063; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.46 – 7.13 (m, 13H), 6.51 – 6.43 (m, 1H, H_5), 6.09 (s, 1H, H_4), 5.74 (s, 1H, H_4), 2.11 (s, 3H, H_1), 1.07 (s, 9H); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 198.1 (C_2), 152.0 (C_3), 142.8, 136.0, 135.9, 129.8, 129.7, 128.0, 127.7, 127.5, 127.0, 124.4 (C_4), 72.2 (C_5), 27.1 (*C*(CH_3)$_3$), 26.4 (C_1), 19.5 (C(*C*H_3)$_3$); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{26}H_{36}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 437.1907, found 436.1908.

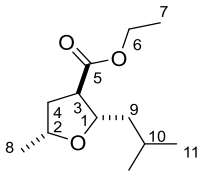
EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER II.3

GENERAL PROCEDURE G FOR THE PREPARATION OF TRISUBSTITUTED TETRAHYDROFURANS



To a solution of ketone (1 eq.) in MeCN (0.1M) was added TTMSH (4 eq.), followed by $BF_3.Et_2O$ (2 eq.). The mixture was stirred at 25°C for 12h and water and a saturated solution of $NaHCO_3$ were added. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 and combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc) afforded the title compound.

Ethyl 2-isobutyl-5-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate 208a:



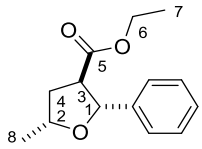
$C_{12}H_{22}O_3$
Molecular Weight: 214,31

Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-5-methyl-2-(2-oxopropyl)hexanoate **197a** (89 mg, 0.19 mmol), TTMSH (234 µL, 0.76 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (48 µL, 0.38 mmol) in MeCN (2 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 90/10) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (29 mg, 71%, d.r. 9:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *cis* is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/Et_2O 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3454, 2956, 2874, 1732, 1469, 1374, 1181; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.23 – 3.90 (m, 4H, H_1 and H_2 and H_6), 2.62 (ddd, *J* = 10.5, 7.5, 5.1 Hz, 1H, H_3), 2.26 (ddd, *J* = 12.6, 6.6, 5.1 Hz, 1H, H_4), 1.89 – 1.36 (m, 4H, H_4 and H_9 and H_{10}), 1.29 – 1.20 (m, 6H, H_7 and H_8), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H_{11}); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 174.4 (C_5), 80.8 (C_1), 75.1 (C_2), 60.7 (C_6), 50.3 (C_3), 44.9 (C_4), 37.6 (C_{10}), 25.4 (C_9), 23.4 (C_{11}), 22.4 (C_{11}), 20.7 (C_8), 14.3 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{12}H_{22}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 237.1467, found 237.1409.

Ethyl 5-methyl-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 208b:



$C_{14}H_{18}O_3$
Molecular Weight: 234,30

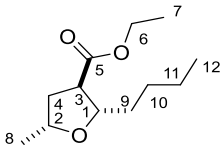
Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of ethyl 2-{[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy](phenyl)methyl}-4-oxopentanoate **197b** (40 mg, 0.08 mmol), TTMSH (102

µL, 0.33 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (21 µL, 0.16 mmol. in MeCN (0.8 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 95/5) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (16.7 mg, 87%, d.r. 16:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *cis* is described below:

Rf = 0.25 (Pentane/Et_2O 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2971, 2930, 1731, 1374, 1270, 1180, 1028; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.46 – 7.23 (m, 5H), 5.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_1), 4.35 – 4.11 (m, 3H, H_2 and H_6), 2.97 (ddd, *J* = 9.9, 7.2, 5.4 Hz, 1H, H_3), 2.46 – 2.34 (m, 1H, H_4), 1.87 (ddd, *J* = 12.3, 9.9, 8.1 Hz, 1H, H_4), 1.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_8), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_7); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 173.8 (C_5), 141.5, 128.5, 127.9, 126.1, 83.7 (C_1), 75.7 (C_2), 61.0 (C_6), 52.6 (C_3), 37.9 (C_4), 20.9 (C_8), 14.3 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{14}H_{18}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 257.1148, found 257.1140.

<u>Ethyl 2-butyl-5-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate 208c:</u>



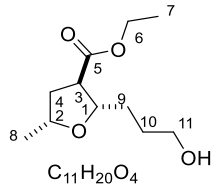
$C_{12}H_{22}O_3$
Molecular Weight: 214,31

Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(2-oxopropyl)heptanoate **197c** (55 mg, 0.12 mmol), TTMSH (146 µL, 0.47 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (30 µL, 0.23 mmol) in MeCN (1.2 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 90/10) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (25 mg, 100%, d.r. 10:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *cis* is described below:

Rf = (0.4 Pentane/Et_2O 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3456, 3072, 2957, 2874, 1771, 1732, 1181; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.21 – 3.97 (m, 3H, H_1 and H_3), 3.89 (dd, *J* = 13.5, 6.3 Hz, 1H, H_2), 2.66 (ddd, *J* = 10.2, 7.5, 5.1 Hz, 1H, H_3), 2.31 – 2.20 (m, 1H, H_4), 1.73 – 1.53 (m, 3H, H_4 and H_9), 1.48 – 1.29 (m, 4H, H_{10} and H_{11}), 1.29 – 1.19 (m, 6H, H_8 and H_7), 0.94 – 0.79 (m, 3H, H_{12}); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 174.4 (C_5), 82.5 (C_1), 75.1 (C_2), 60.8 (C_6), 49.7 (C_3), 37.7 (C_4), 35.2 (C_9), 28.2 (C_{10}), 22.8 (C_{11}), 20.8 (C_8), 14.3 (C_{12} or C_7), 14.13 (C_{12} or C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{12}H_{22}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 237.1461, found 237.1467.

<u>Ethyl 2-(3-hydroxypropyl)-5-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate 208d:</u>



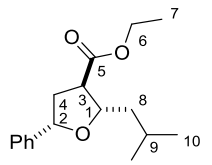
$C_{11}H_{20}O_4$
Molecular Weight: 216,28

Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(2-oxopropyl)-6-{[tris(propan-2-yl)silyl]oxy}hexanoate **197d** (59 mg, 0.094 mmol), TTMSH (117 µL, 0.38 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (24 µL, 0.19 mmol) in MeCN (1 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 60/40) afforded the title compound as a colorless oil (16 mg, 79%, d.r. > 19:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *cis* is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 60/40); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3418, 2933, 2870, 1729, 1375, 1184, 1057; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.19 – 4.02 (m, 3H, H_1 and H_6), 3.97 – 3.87 (m, 1H, H_2), 3.73 – 3.57 (m, 2H, H_{11}), 2.70 (ddd, *J* = 10.2, 7.5, 5.4 Hz, 1H, H_3), 2.63 – 2.37 (m, 1H, H_4), 2.36 – 2.23 (m, 1H, H_4), 1.93 – 1.80 (m, 1H, H_9), 1.77 – 1.58 (m, 4H, H_9 and H_{10} and OH), 1.30 – 1.21 (m, 6H, H_8 and H_7); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 174.0 (C_5), 82.3 (C_1), 75.5 (C_2), 62.9 (C_{11}), 60.9 (C_6), 49.5 (C_3), 37.4 (C_4), 32.4 (C_9), 29.6 (C_{10}), 20.8 (C_8), 14.3 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{11}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 239.1253, found 239.1262.

<u>Ethyl 2-isobutyl-5-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 208e:</u>



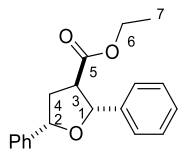
$C_{17}H_{24}O_3$
Molecular Weight: 276,38

Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-5-methyl-2-(2-oxo-2-phenylethyl)hexanoate **197e** (78 mg, 0.15 mmol), TTMSH (183µL, 0.59 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (37 µL, 0.29 mmol) in MeCN (1.5 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 97/3) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (38 mg, 94%, d.r. 7:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *cis* is described below:

Rf = 0.3 (Pentane/EtOAc 97/3); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2958, 2871, 1724, 1450, 1266, 1176, 1024; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.42 – 7.19 (m, 5H), 4.99 (dd, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 1H, H_2), 4.27 – 4.11 (m, 3H, H_1 and H_6), 2.77 (ddd, *J* = 9.9, 7.2, 5.4 Hz, 1H, H_3), 2.67 – 2.54 (m, 1H, H_4), 2.03 (ddd, *J* = 12.6, 9.6, 8.4 Hz, 1H, H_4), 1.95 – 1.81 (m, 1H, H_8), 1.79 – 1.66 (m, 1H, H_8), 1.62 – 1.50 (m, 1H, H_9), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_7), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{10}), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 174.1 (C_5), 142.2, 128.5, 127.6, 125.9, 81.1 (C_1 or C_2), 80.5 (C_1 or C_2), 60.9 (C_6), 50.1 (C_3), 44.9 (C_4), 38.7 (C_9), 25.5 (C_8), 23.4 (C_{10}), 22.5 (C_{10}), 14.4 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{17}H_{24}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 299.1617, found 299.1605.

<u>Ethyl 2,5-diphenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 208f:</u>



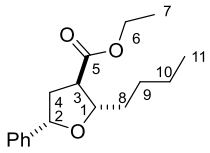
$C_{19}H_{20}O_3$
Molecular Weight: 296,37

Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of ethyl 2-{[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy](phenyl)methyl}-4-oxo-4-phenylbutanoate **197f** (31 mg, 0.056 mmol), TTMSH (70 µL, 0.22 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (14 µL, 0.11 mmol) in MeCN (0.6 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 95/5) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (14 mg, 84%, d.r. 12:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *cis* is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3032, 2980, 1727, 1451, 1175, 1025; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.52 – 7.27 (m, 10H), 5.23 – 5.11 (m, 2H, H_1 and H_2), 4.15 – 4.28 (m, 2H, H_6), 3.11 (ddd, *J* = 10.2, 6.9, 5.1 Hz, 1H, 3_6), 2.73 (ddd, *J* = 12.6, 6.9, 5.1 Hz, 1H, H_4), 2.23 (ddd, *J* = 12.6, 9.9, 8.7 Hz, 1H, H_4), 1.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_7); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 173.7 (C_5), 141.5, 141.1, 128.6, 128.0, 127.8, 126.2, 126.1, 83.8 (C_1), 80.9 (C_2), 61.2 (C_6), 52.5 (C_3), 38.9 (C_4), 14.4 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{19}H_{20}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 319.1304, found 319.1307.

<u>Ethyl 2-butyl-5-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 208g:</u>



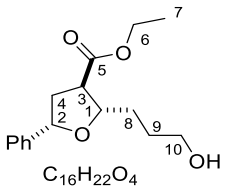
$C_{17}H_{24}O_3$
Molecular Weight: 276,38

Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(2-oxo-2-phenylethyl)heptanoate **197g** (45 mg, 0.085 mmol), TTMSH (105 µL, 0.34 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (21 µL, 0.17 mmol) in MeCN (0.9 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 97/3) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (23 mg, 98%, d.r. 10:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *cis* is described below:

Rf = 0.3 (Pentane/EtOAc 97/3); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2956, 2932, 2861, 1730, 1175, 1026; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.39 – 7.23 (m, 5H), 4.98 (dd, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H, H_2), 4.26 – 4.06 (m, 3H, H_1 and H_6), 2.80 (ddd, *J* = 9.9, 6.9, 5.1 Hz, 1H, H_3), 2.66 – 2.54 (m, 1H, H_4), 2.02 (ddd, *J* = 12.6, 9.6, 8.4 Hz, 1H, H_4), 1.82 – 1.63 (m, 2H, H_8), 1.58 – 1.21 (m, 7H, H_7 and H_9 and H_{10}), 0.98 – 0.86 (m, 3H, H_{11}); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 174.2 (C_5), 142.1, 128.5, 127.6, 126.0, 82.8 (C_2), 80.5 (C_1), 60.9 (C_6), 49.5 (C_3), 38.8 (C_4), 35.2 (C_8), 28.1 (C_9), 22.8 (C_{10}), 14.4 (C_7 or C_{11}), 14.2 (C_7 or C_{11}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{17}H_{24}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 299.1617, found 299.1617.

<u>Ethyl 2-(3-hydroxypropyl)-5-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 208h:</u>



$C_{16}H_{22}O_4$
Molecular Weight: 278,35

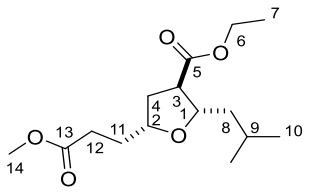
Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(2-oxo-2-phenylethyl)-6-{[tris(propan-2-yl)silyl]oxy}hexanoate **197h** (78 mg, 0.11 mmol), TTMSH (141 µL, 0.45 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (29 µL, 0.23 mmol) in MeCN (1.2 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 60/40) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (26 mg, 83%, d.r. 14:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *cis* is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 60/40); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3417, 2939, 1728, 1448, 1373, 1177, 1052, 1024; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.37 – 7.24 (m, 5H), 5.01 (dd, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 1H, H_2), 4.26 – 4.08 (m, 3H, H_1 and H_6), 3.71 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H_{10}), 2.83 (ddd, *J* = 9.9, 7.2, 5.4 Hz,

1H, H_3), 2.63 (ddd, *J* = 12.6, 6.9, 5.4 Hz, 1H, H_4), 2.11 (br. s, 1H, OH), 2.06 (ddd, *J* = 12.9, 9.9, 8.4 Hz, 1H, H_4), 1.98 – 1.87 (m, 1H, H_8), 1.87 – 1.71 (m, 3H, H_8 and H_9), 1.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_7); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 173.7 (C_5), 141.7, 128.6, 127.7, 125.9, 82.6 (C_2), 80.7 (C_1), 62.9 (C_{10}), 61.1 (C_6), 49.5 (C_3), 38.5 (C_4), 32.1 (C_8), 29.6 (C_9), 14.4 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{16}H_{22}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 301.1410, found 301.1397.

<u>Ethyl 2-isobutyl-5-(3-methoxy-3-oxopropyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 208i:</u>



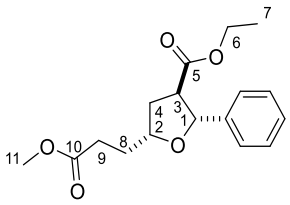
$C_{15}H_{26}O_5$
Molecular Weight: 286,37

Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of 1-ethyl 7-methyl 2-(1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylbutyl)-4-oxoheptanedioate **197i** (139 mg, 0.26 mmol), TTMSH (319 µL, 1.03 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (65 µL, 0.51 mmol) in MeCN (2.6 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (55 mg, 75%, d.r. > 19:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *cis* is described below:

Rf = 0.5 (Pentane/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2958, 2936, 1725, 1380, 1224, 1081 ; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.18 – 4.06 (m, 2H, H_1 and H_2), 3.98 – 3.85 (m, 2H, H_6), 3.64 (s, 3H, H_{14}), 2.58 (ddd, *J* = 9.9, 7.2, 5.4 Hz, H_3), 2.39 (ddd, *J* = 10.8, 8.7, 6.6 Hz, 2H, H_{12}), 2.24 (ddd, *J* = 12.3, 6.6, 5.7 Hz, 1H, H_4), 1.94 – 1.64 (m, 4H, H_4 and H_{11} and H_8), 1.55 – 1.35 (m, 2H, H_8 and H_9), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_7), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{10}), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 174.0 (C_5 or C_{13}), 173.9 (C_5 or C_{13}), 80.7 (C_1), 77.9 (C_2), 60.8 (C_6), 51.6 (C_{14}), 49.9 (C_3), 44.8 (C_{12}), 35.5 (C_4), 30.8 (C_{11} or C_9), 30.7 (C_{11} or C_9), 25.5 (C_8), 23.3 (C_{10}), 22.4 (C_{10}), 14.3 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{15}H_{26}O_5Na$ $[M+Na]^+$ 309.1672, found 309.1684.

<u>Ethyl 5-(3-methoxy-3-oxopropyl)-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 208j:</u>



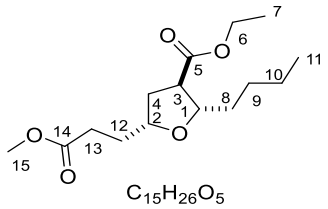
$C_{17}H_{22}O_5$
Molecular Weight: 306,36

Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of 1-ethyl 7-methyl 2-{[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy](phenyl)methyl}-4-oxoheptanedioate **197j** (124 mg, 0.22 mmol), TTMSH (275 µL, 0.88 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (56 µL, 0.44 mmol). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 85/15) afforded the title compound as a colorless oil (37 mg, 55%, d.r. 18:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *cis* is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2951, 1728, 1437, 1259, 1173, 1026; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.39 – 7.23 (m, 5H), 5.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_1), 4.21 – 4.08 (m, 3H, H_2 and H_6), 3.67 (s, 3H, H_{11}), 2.92 (ddd, *J* = 9.9, 7.5, 6.0 Hz, 1H, H_3), 2.64 – 2.33 (m, 3H, H_4 and H_9), 2.07 – 1.85 (m, 3H, H_4 and H_8), 1.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H, H_7); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 173.9 (C_5 or C_{10}), 173.5 (C_5 or C_{10}), 141.1, 128.5, 128.5, 127.9, 126.0, 83.6 (C_1), 78.4 (C_2), 61.0 (C_6), 52.3 (C_{11}), 51.7 (C_3), 35.9 (C_4), 30.8 (C_8 or C_9), 30.6 (C_8 or C_9), 14.3 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{17}H_{22}O_5Na$ $[M+Na]^+$ 329.1359, found 329.1344.

<u>Ethyl 2-butyl-5-(3-methoxy-3-oxopropyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 208k:</u>



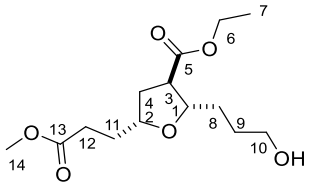
$C_{15}H_{26}O_5$
Molecular Weight: 286,37

Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of 1-ethyl 7-methyl 2-{1-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]pentyl}-4-oxoheptanedioate **197k** (35 mg, 0.065 mmol), TTMSH (80 µL, 0.26 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (16 µL, 0.16 mmol) in MeCN (0.6 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 90/10) afforded the title compound as a colorless oil (17 mg, 92%, d.r. > 19:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *cis* is described below:

Rf = 0.3 (Pentane/Et_2O 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2955, 2934, 2861, 1736, 1371, 1263, 1178; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.22 – 4.08 (m, 2H, H_1 and H_2), 3.99 – 3.84 (m, 2H, H_6), 3.66 (s, 3H, H_{15}), 2.64 (ddd, *J* = 9.9, 7.2, 5.4 Hz, 1H, H_3), 2.42 (ddd, *J* = 10.5, 8.7, 6.6 Hz, 1H, H_4), 2.33-2.20 (m, 2H, H_{13}), 1.96 – 1.80 (m, 2H, H_{12}), 1.73 (ddd, *J* = 12.6, 9.9, 7.8 Hz, 1H, H_4), 1.66 – 1.52 (m, 2H, H_8), 1.40 – 1.20 (m, 7H, H_7 and H_9 and H_{10}), 0.94 – 0.79 (m, 3H, H_{11}); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 174.1 (C_5 or C_{14}), 174.0 (C_5 or C_{14}), 82.4 (C_1), 77.9 (C_2), 60.8 (C_6), 51.7 (C_{15}), 49.4 (C_3), 35.7 (C_4 or C_{13}), 35.2 (C_4 or C_{13}), 30.8 (C_{12} or C_8), 30.7 (C_{12} or C_8), 28.1 (C_9), 22.8 (C_{10}), 14.3 (C_7 or C_{11}), 14.1 (C_7 or C_{11}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{15}H_{26}O_5Na$ $[M+Na]^+$ 309.1672, found 309.1679.

<u>Ethyl 2-(3-hydroxypropyl)-5-(3-methoxy-3-oxopropyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 208l:</u>



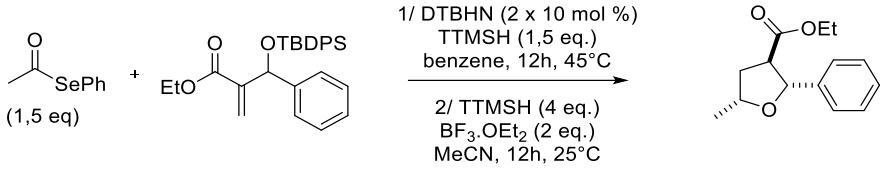
$C_{14}H_{24}O_6$
Molecular Weight: 288,34

Synthetized according to the general procedure **G** from a mixture of 1-ethyl 7-methyl 4-oxo-2-[2,2,11-trimethyl-3,3-diphenyl-10,10-bis(propan-2-yl)-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-5-yl]heptanedioate **197l** (123 mg, 0.18 mmol), TTMSH (219 µL, 0.70 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (44 µL, 0.35 mmol) in MeCN (1.8 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 50/50) afforded the title compound as a colorless oil (26.5 mg, 52%, d.r. > 19:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *cis* is described below:

Rf = 0.3 (Pentane/EtOAc 50/50); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3445, 2949, 2871, 1732, 1440, 1372, 1192; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_6), 4.01 – 3.84 (m, 2H, H_1 and H_2), 3.69 – 3.58 (m, 5H, H_{10} and H_{14}), 2.65 (ddd, *J* = 10.2, 7.5, 5.7 Hz, 1H, H_3), 2.48 – 2.21 (m, 4H, H_4 and H_{12}), 1.97 – 1.52 (m, 7H, H_{11}, H_9 and H_{10} and OH), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_7); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 173.8 (C_5 or C_{13}), 173.7 (C_5 or C_{13}), 82.2 (C_1), 78.2 (C_2), 62.8 (C_{10}), 60.9 (C_6), 51.7 (C_{14}), 49.3 (C_3), 35.4 (C_4), 32.1 (C_{12}), 30.7 (C_8 or C_{11}), 30.6 (C_8 or C_{11}), 29.5 (C_9), 14.3 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{14}H_{24}O_6Na$ $[M+Na]^+$ 311.1465, found 311.1469.

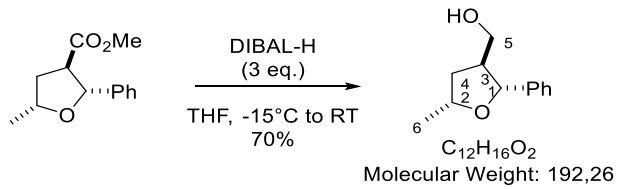
ONE POT SYNTHESIS OF THF 208b



To a mixture of ethyl 2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)acrylate **203a** (161 mg, 0.36 mmol) and AcSePh (108 mg, 0.54 mmol) in benzene (4 mL) were added TTMSH (169 µL, 0.54 mmol) and DTBHN (6.3 mg, 0.036 mmol). The reaction mixture was stirred for 4h at 45°C and DTBHN was added (6.3 mg, 0.036 mmol). The reaction mixture was stirred for an additional 8h and cooled to room temperature. Benzene was removed under reduced pressure and the crude was dissolved in MeCN (4 mL). TTMSH (337 µL, 1.09 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (92 µL, 0.72 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 12h at 25°C. Water (4 mL) and a saturated solution of $NaHCO_3$ (4 mL) were added. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 (2 x 10mL) and combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 97/3) afforded the title compound 7a as a colorless oil (41 mg, 48%, d.r. 10:1).

TETRAHYDROFURAN FONCTIONNALIZATION

(5-Methyl-2-phenyltetrahydrofuran-3-yl)methanol 217:

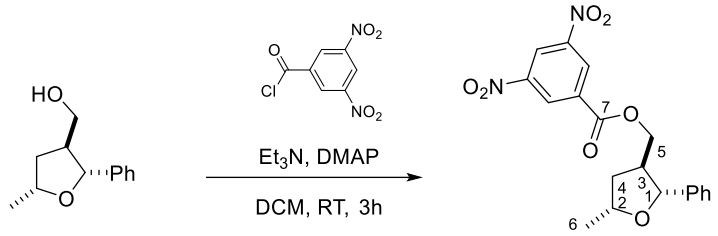


To a -15°C solution (ice/acetone bath) of ethyl 5-methyl-2-phenyloxolane-3-carboxylate **208b** (400 mg, 1.71 mmol) in THF (20 mL), was added DIBAL-H (1M in hexane, 5.1 mL, 5.1 mmol). The reaction mixture was stirred for 1h, cool bath was removed and the reaction mixture was stirred at 25°C. After 12h, water (0.2 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 10 min. Then an aqueous solution of NaOH (15%, 0.2 mL) was added followed by water (0.5 mL). The reaction mixture was stirred for 10 min and $MgSO_4$ was added. The solution was filtrated through a Celite pad and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 60/40) afforded as a colorless oil (230 mg, 70%).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 60/40); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3393, 2969, 2880, 1493, 1453, 1376, 1101, 1052; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.43 – 7.22 (m, 5H), 4.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_1), 4.27

– 4.10 (m, 1H, H_2), 3.77 – 3.55 (m, 2H, H_5), 2.39 – 2.23 (m, 1H, H_3), 2.03 – 1.84 (m, 2H, H_4 and OH), 1.83 – 1.69 (m, 1H, H_4), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H_6); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 142.4, 128.5, 127.6, 126.4, 83.8 (C_1), 75.1 (C_2), 63.8 (C_5), 50.3 (C_3), 36.9 (C_4), 21.4 (C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{12}H_{16}O_2Na$ $[M+Na]^+$ 215.1042, found 215.1042.

<u>(5-Methyl-2-phenyltetrahydrofuran-3-yl)methyl 3,5-dinitrobenzoate 219:</u>

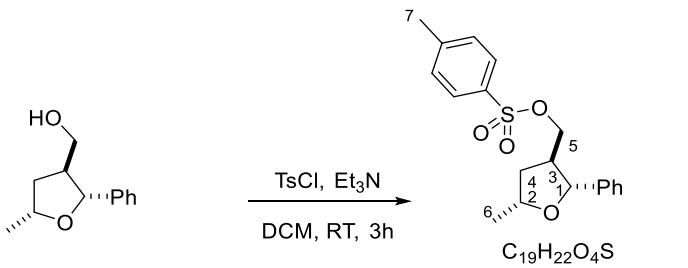


$C_{19}H_{18}N_2O_7$
Molecular Weight: 386,36

To a solution of (5-methyl-2-phenyltetrahydrofuran-3-yl)methanol **217** (40 mg, 0.21 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL), were added Et_3N (43 µL, 0.31 mmol) and di-nitrobenzoyle chloride (72 mg, 0.31 mmol). The reaction mixture was stirred for 3h at 25°C. Water (5 mL) was added and the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 85/15) afforded the title compound as a yellow solid (80 mg, 100%).

Rf = 0.5 (Pentane/EtOAc 85/15); **Mp** = 114-116°C (THF); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3090, 2354, 1732, 1546, 1345, 1277, 1173; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9.19 – 9.13 (m, 1H), 8.91 – 8.81 (m, 2H), 7.41 – 7.12 (m, 5H), 4.65 – 4.45 (m, 3H, H_1 and H_5), 4.35 – 4.20 (m, 1H, H_2), 2.86 – 2.67 (m, 1H, H_3), 2.10 – 1.88 (m, 2H, H_4), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H_6); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 162.4 (C_7), 148.6, 140.9, 133.4, 129.4, 128.7, 128.7, 128.1, 126.8, 122.5, 85.3 (C_1), 75.0 (C_2), 67.8 (C_5), 46.3 (C_3), 36.8 (C_4), 21.6 (C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{19}H_{18}N_2O_7Na$ $[M+Na]^+$ 409.10117, found 409.1014.

<u>(5-Methyl-2-phenyltetrahydrofuran-3-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate 220:</u>



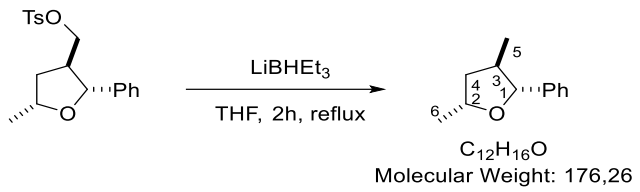
$C_{19}H_{22}O_4S$
Molecular Weight: 346,44

To a solution of (5-methyl-2-phenyltetrahydrofuran-3-yl)methanol **217** (153 mg, 0.80 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL), were added Et_3N (133 µL, 0.96 mmol) and TsCl (182 mg, 0.96 mmol). The reaction mixture was stirred for 3h at 25°C. Water (10 mL) was added and the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 85/15) afforded the title compound as a yellow oil (256 mg, 93%).

Rf = 0.5 (Pentane/EtOAc 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2968, 2880, 1598, 1453, 1359, 1188, 1174, 1096; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.82 – 7.71 (m, 2H), 7.40 – 7.16 (m, 7H), 4.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_1), 4.23 – 3.96 (m, 3H, H_2 and H_5), 2.45 (s, 3H, H_7), 2.42 – 2.32 (m, 1H, H_3), 1.98 (ddd,

J = 12.6, 6.6, 5.7 Hz, 1H, H_4), 1.76 (ddd, J = 12.6, 9.6, 7.8 Hz, 1H, H_4), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H_6); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 145.1, 141.1, 132.8, 130.0, 128.6, 128.0, 127.9, 126.2, 82.9 (C_1), 75.0 (C_2), 70.1 (C_5), 47.1 (C_3), 36.4 (C_4), 21.8 (C_6 ou C_7), 21.3 (C_6 ou C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{19}H_{22}O_4NaS$ $[M+Na]^+$ 369.1131, found 369.1122.

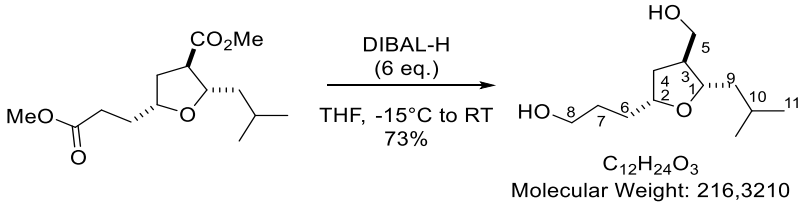
<u>3,5-Dimethyl-2-phenyltetrahydrofuran 221:</u>



To a solution of (5-methyl-2-phenyloxolan-3-yl)methyl 4-methylbenzene-1-sulfonate **220** (108 mg, 0.31 mmol) in THF (3 mL), was added $LiBHEt_3$ (1M in THF, 935 µL, 0.93 mmol). The reaction mixture was stirred for 2h at 70°C. After cooling to RT, water (5 mL) was carefully added followed by an aqueous solution of NH_4Cl (5mL). The reaction mixture was extracted twice with Et_2O (2 x 10 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 90/10) afforded the title compound as a colorless oil (40 mg, 73%).

Rf = 0.7 (Pentane/Et_2O 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2972, 2929, 1451, 1274, 1070, 1024; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.49 – 7.24 (m, 5H), 4.41 – 4.22 (m, 2H, H_1 and H_2), 2.28 – 2.04 (m, 1H, H_3), 2.00 – 1.80 (m, 2H, H_4), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H_6), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_5); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 142.0, 128.4, 127.5, 126.4, 88.8 (C_1), 74.4 (C_2), 42.1 (C_3 or C_4), 41.8 (C_3 or C_4), 22.3 (C_6), 16.9 (C_5); **HRMS** (CI): Calcd. for $C_{12}H_{17}O$ $[M+H]^+$ 177.12794, found 177.12781.

<u>3-4-(hydroxymethyl)-5-isobutyltetrahydrofuran-2-yl)propan-1-ol 222:</u>

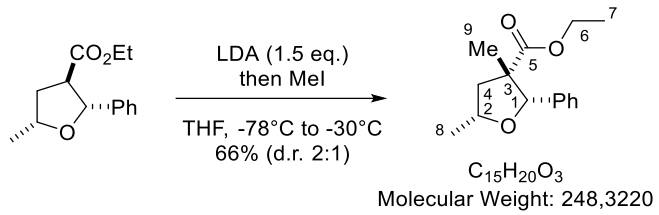


To a -15°C solution (ice/acetone bath) of ethyl 5-(3-methoxy-3-oxopropyl)-2-(2-methylpropyl)oxolane-3-carboxylate **208i** (850 mg, 2.97 mmol) in THF (30 mL), was added DIBAL-H (1M in hexane, 17.8 mL, 17.8 mmol). The reaction mixture was stirred for 1h, cool bath was removed and the reaction mixture was stirred at 25°C. After 12h, water (0.6 mL) was added and the mixture was stirred for 10min. Then an aqueous solution of NaOH (15%, 0.6 mL) was added followed by water (1.8 mL). The reaction mixture was stirred for 10 min and $MgSO_4$ was added. The solution was filtrated through a Celite pad and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 20/80) afforded as a colorless oil (470 mg, 73%).

Rf = 0.25 (Pentane/EtOAc 20/80); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3335, 2934, 2865, 1653, 1466, 1055, 991; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 3.92-3.80 (m, 1H, H_1), 3.71-3.53 (m, 5H, H_2 and H_5 and H_8), 3.26 (br s, 1H, OH), 2.21-1.96 (m, 2H, H_3 and H_4), 1.87-1.17 (m, 9H, H_4, H_6, H_7, H_9, H_{10} and OH), 0.93-0.86 (m, 6H, H_{11}); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 80.2 (C_1), 78.6 (C_2), 64.4 (C_8 or C_5),

63.0 (C_8 or C_5), 47.3 (C_3), 45.3 (C_4), 35.1, 33.4, 30.1, 25.5, 23.7 (C_{11}), 22.1 (C_{11}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{12}H_{24}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 239.1617, found 239.1615.

<u>ethyl 3,5-dimethyl-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 225:</u>

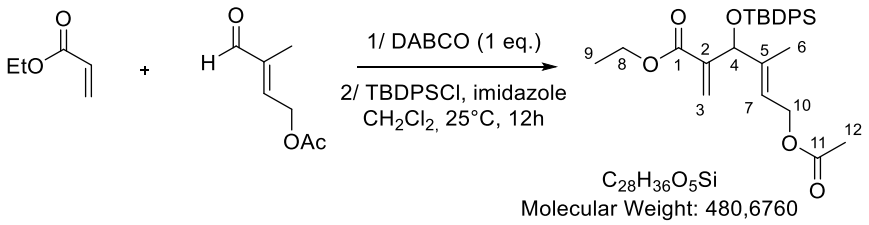


To a -30°C solution of DIPA (27 µL, 0.19 mmol) in THF (0.5 mL) was added *n*-BuLi (2M in hexanes, 96 µL, 0.19 mmol). The reaction mixture was stirred for 10 min and cooled to -78°C. A solution of ethyl 5-methyl-2-phenyloxolane-3-carboxylate **208b** (30 mg, 0.13 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 min at -78°C and for 1h at -30°C. Then the mixture was cooled to -78°C and MeI (24 µL, 0.38 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at this temperature for 4h and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl. Aqueous layer was extracted twice with Et_2O (2 x 5 mL) and combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 95/5) afford the desired compound as a colorless oil (21 mg, 66%, d.r. 2:1).

Rf = 0.3 (Pentane/Et_2O 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3029, 2977, 2940, 2877, 1725, 1454, 1136, 1027; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.20 (m, 5H), 5.23 (s, 0.66H, H_1), 4.62 (s, 0.33H, H_1), 4.35-4.11 (m, 2.33H, H_6 and H_2), 3.66-3.42 (m, 0.66H, H_2), 2.70 (dd, *J* = 12.6, 6.9 Hz, 0.66H, H_4), 2.46 (dd, *J* = 12.5, 9.5 Hz, 0.33H, H_4), 1.87 (dd, *J* = 12.5, 6.1 Hz, 0.33H, H_4), 1.57-1.24 (m, 7.66H, H_4, H_7, H_8 and H_9), 0.85 (s, 2H, H_9); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) (ppm) δ 175.4 (M, C_5), 174.3 (m, C_5), 142.2 (m), 141.9 (M), 128.7 (m), 128.6 (M), 127.6 (M), 127.3 (m), 126.0 (M+m), 86.2 (M, C_5), 85.0 (m, C_1), 76.7 (m, C_2), 75.9 (M, C_2), 61.4 (M, C_6), 60.5 (m, C_6), 55.8 (M, C_3), 54.9 (m, C_3), 46.2 (m, C_4), 44.0 (M, C_4), 21.4 (M, C_8 or C_9), 21.0 (m, C_8 or C_9), 20.8 (M, C_8 or C_9), 20.4 (m, C_8 or C_9), 14.6 (M, C_7), 14.1 (m, C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{15}H_{20}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 271.1304, found 271.1301.

EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER III.1

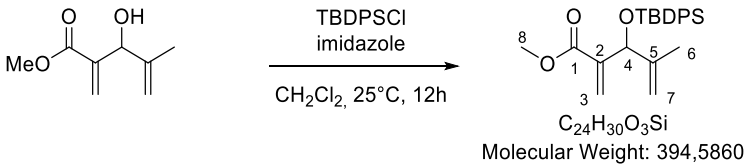
ethyl (E)-6-acetoxy-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methyl-2-methylenehex-4-enoate 274:



A mixture of known aldehyde **273** (1.50 g, 10.55 mmol), ethyl acrylate (2.30 mL, 21.1 mmol) and DABCO (237 mg, 2.11 mmol) was stirred at room temperature for 72h. Concentration under reduced pressure afford an oil which was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL). Water was added and the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Combined organic layer were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford an oil. The crude alcohol was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL). TBDPSCl (2.09 mL, 8.1 mmol) and imidazole (548 mg, 8.1 mmol) were added and the mixture was stirred for 12h at 25°C. Water was added and the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Combined organic layer were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Chromatography over silica gel (PE/EtOAc 95/5) afforded the desired compound as a colorless oil (267 mg, 5%).

Rf = 0.25 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2961, 2958, 2847, 1741, 1127; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78-7.30 (m, 10H), 6.36-6.26 (m, 1H, H_3), 6.16-6.08 (m, 1H, H_3), 5.40-5.27 (m, 1H, H_7), 5.15-5.05 (m, 1H, H_4), 4.51-4.38 (m, 2H, H_{10}), 4.19-3.94 (m, 2H, H_8), 2.01 (s, 3H, H_{12}), 1.65-1.53 (m, 3H, H_6), 1.18 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, H_9), 1.09 (s, 9H) ; **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0 (C_{11}), 165.6 (C_1), 141.8, 139.1, 136.0, 135.8, 134.9, 133.5, 129.8, 129.8, 127.8, 127.6, 127.5, 122.5, 75.8 (C_4), 61.0 (C_1 or C_{10}), 60.6 (C_1 or C_{10}), 27.1 (*t*Bu), 21.0 (C_{12}), 19.5 (*t*Bu), 14.1 (C_9), 10.7 (C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{28}H_{36}O_5NaSi$ $[M+Na]^+$ 503.2224, found 503.2222.

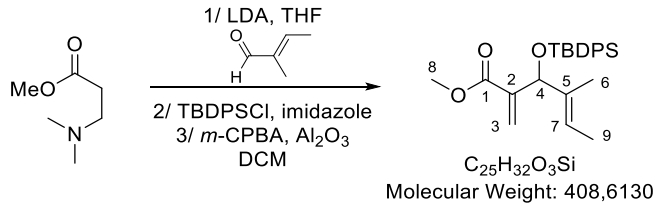
methyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methyl-2-methylenepent-4-enoate 276:



Synthesized according to the general procedure **D** from a mixture of allylic alcohol **275** (2.20 g, 12.93 mmol), TBDPSCl (5.03 mL, 19.39 mmol) and imidazole (1.32 g, 19.39 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 98/2) to afford the title compound as a colorless oil (2.56 g, 48%).

Rf = 0.4 (PE/EtOAc 98/2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3072, 3049, 2953, 2858, 2278, 1727, 1428, 1260, 1076; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82-7.33 (m, 10H), 6.32-6.28 (m, 1H, H_3), 6.16-6.11 (m, 1H, H_3), 5.22-5.16 (m, 1H, H_7), 4.88-4.84 (m, 1H, H_7), 4.81-4.75 (m, 1H, H_4), 3.63 (s, 3H, H_8), 1.68-1.63 (m, 3H, H_6), 1.13 (s, 9H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1 (C_1), 143.8 (C_2), 141.9 (C_5), 135.9, 135.8, 133.7, 133.5, 129.7, 129.6, 127.5, 127.4, 125.1 (C_3), 113.5 (C_4), 74.5 (C_4), 51.5 (C_5), 27.0 (*t*Bu), 19.4 (*t*Bu), 16.2 (C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{24}H_{30}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 417.1856, found 417.1859.

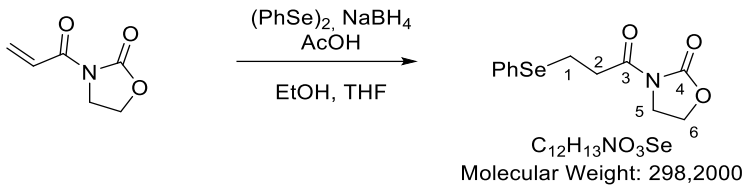
methyl (E)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methyl-2-methylenehex-4-enoate 278:



To a -30°C solution of diisopropylamine (4.04 mL, 28.6 mmol) in THF (50 mL) was added *n*-BuLi (2.3 M in hexanes, 12.43 mL, 28.6 mmol). The solution was stirred for 10 minutes at this temperature, cooled to -78°C and aminoester **277** (3.00 g, 22.9 mmol) was added. Crotonaldehyde (2.54 mL, 26.3 mmol) was then added dropwise and the reaction mixture was stirred for 3h. The reaction mixture was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL). Aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 20 mL) and combined organic layer were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford a colorless oil. The crude product was directly dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL), then TBDPSCl (8.18 mL, 31.6 mmol) and imidazole (2.15 g, 31.6 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at 25°C for 12h and water was added. Aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Combined organic layers were cooled to -78°C and *m*-CPBA (77%, 6.18 g, 27.6 mmol) was added. The mixture was stirred at this temperature for 15 minutes and Al_2O_3 was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and filtered through a pad of Al_2O_3. Concentration under reduced pressure afforded a crude oil which was purified by chromatography over silica gel (PE/EtOAC 97/3) to afford the desired product as a colorless oil (4.08 g, 38%).

Rf = 0.5 (PE/EtOAC 97/3); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3071, 2932, 2858, 1725, 1428, 1264, 1111, 1058; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77-7.33 (m, 10H), 6.32-6.28 (m, 1H, H_3), 6.19-6.15 (m, 1H, H_3), 5.25-5.15 (m, 1H, H_7), 5.14-5.10 (m, 1H, H_4), 3.65 (s, 3H, H_8), 1.53-1.49 (m, 3H, H_6), 1.47-1.42 (m, 3H, H_9), 1.12 (s, 9H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.3 (C_1), 142.1 (C_2), 136.0, 135.8, 133.7, 129.6, 127.7, 127.5, 124.3 (C_3), 123.6 (C_7), 76.6 (C_4), 51.5 (C_8), 27.0 (*t*Bu), 19.8 (*t*Bu), 13.2 (C_6), 9.8 (C_9); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{25}H_{32}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 431.2012, found 431.2024.

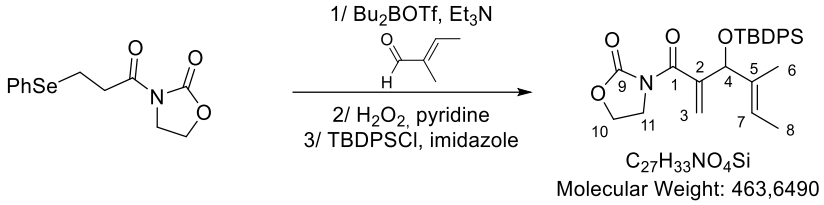
3-(3-(phenylselanyl)propanoyl)oxazolidin-2-one 280:



$NaBH_4$ (340 mg, 9.00 mmol) was added in small portions to a stirred suspension of $(PhSe)_2$ (1.35 g, 4.32 mmol) in EtOH (37 mL) at room temperature over 5-10 min. The resulting colorless clear solution was stirred additionally for 3 min. AcOH (0.39 mL, 6.83 mmol) was added dropwise and stirring was continued for 2 min. The solution of benzeneselenol was then added slowly to a vigorously stirred solution of imide **279** (1.00 g, 7.09 mmol) in THF (24 mL) at -35 °C with a cannula over 10-15 min. After complete addition the reaction mixture turned into a thick white suspension which was stirred for 40 min with the temperature being allowed to warm to -20 °C. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL) and poured into dichloromethane (50 mL). Aqueous layer was extracted twice with CH2Cl2 (2 x 20 mL) and combined organic layers were dried over reduced pressure affording the desired compound as a white solid (1.80 g, 85%).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2987, 2916, 1776, 1698, 1479, 1389, 1226; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63-7.45 (m, 2H), 7.37-7.19 (m, 3H), 4.50-4.31 (m, 2H, H_6), 4.09-3.93 (m, 2H, H_5), 3.50-3.34 (m, 2H, H_2), 3.26-3.10 (m, 2H, H_1); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 171.9 (C_3), 153.4 (C_4), 133.1, 129.8, 129.2, 127.2, 62.2 (C_6), 42.4 (C_5), 36.5 (C_1), 21.2 (C_2); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{12}H_{13}NO_3NaSe$ $[M+Na]^+$ 321.9952, found 321.9963.

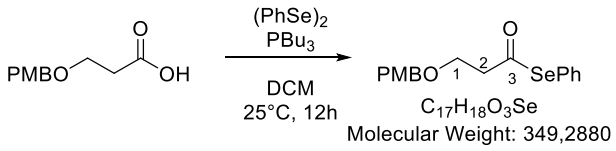
(E)-3-(3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methyl-2-methylenehex-4-enoyl)oxazolidin-2-one 281:



To a -78°C solution of imide **280** (283 mg, 0.95 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added Bu_2BOTf (1M in THF, 1.14 mL, 1.14 mmol). Sttiring was continued for 10 minutes and Et_3N (237 µL, 1.71 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 1.5h and for 15 min at 0°C. The solution was cooled to -78°C and aldehyde (101 µL, 1.04 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 12h at -10°C and quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 mL). Aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and combined organic layers were cooled to 0°C. Pyridine (153 µL, 1.90 mmol) was added followed by aqueous H_2O_2 (50%$^w/_w$, 167 µL, 2.94 mmol). The reaction mixture was stirred vigorously for 3h. Then, the reaction mixture was poured into the remaining aqueous layer. Layers were separated and aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2. Combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude compound was directly subjected to silylation with TBDPSCl (295 µL, 1.14 mmol) and imidazole (77 mg, 1.14 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The reaction mixture was stirred for 12h and water (5 mL) was added. Aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 80/20) afford the desired product as a colorless oil (100 mg, 23%).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3474, 2924, 1740, 1372, 1210, 1157, 1078; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73-7.27 (m, 10H), 5.94-5.88 (m, 1H), 5.60-5.54 (m, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 5.07-4.91 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 4.05-3.74 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 3H), 1.38-1.30 (m, 3H), 1.10 (s, 9H); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 168.9, 152.5, 144.6, 136.0, 135.9, 134.5, 133.7, 133.6, 129.6, 127.4, 127.2, 123.9, 119.2, 78.4, 61.9, 42.9, 27.1, 19.6, 13.1, 10.4; **LRMS** (CI) : $[M+H]^+$ 464.49.

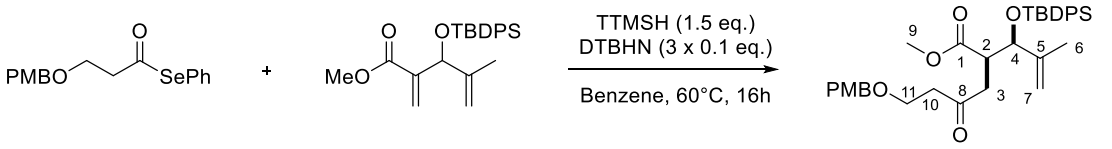
Se-phenyl 3-((4-methoxybenzyl)oxy)propaneselenoate 282:



To a 0°C solution of carboxylic acid (1.00 g, 4.76 mmol) and $(PhSe)_2$ (2.23 g, 7.14 mmol) in CH_2Cl_2 (13 mL) was added PBu_3 (1.78 mL, 7.14 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12h and water (10 mL) was added. Aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4, concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10) to afford the desired product as a pale yellow oil (900 mg, 54%).

Rf = 0.5 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3057, 2999, 2906, 2862, 1718, 1611, 1509, 1248; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57-7.50 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 2H), 4.49 (s, 2H, OC*H*$_2$Ar), 3.81 (s, 3H, O*Me*), 3.77 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H_1), 2.99 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H_2); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 198.6, 159.3, 135.9, 129.9, 129.4, 129.0, 126.4, 113.9, 73.0 (O*C*H$_2$Ar), 65.1 (C_1), 55.3 (O*Me*), 47.7 (C_2); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{17}H_{18}O_3NaSe$ $[M+Na]^+$ 373.0313, found 373.0317.

<u>methyl 2-(1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylallyl)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-oxohexanoate 284:</u>



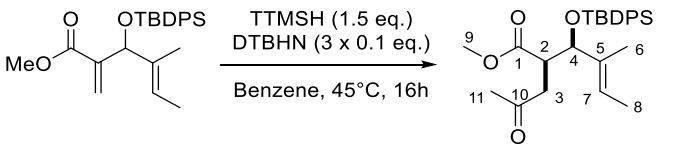
$C_{35}H_{44}O_6Si$
Molecular Weight: 588,8160

Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of olefin **276** (60 mg, 0.15 mmol), selenoester **282** (72 mg, 0.21 mmol), TTMSH (71 µL, 0.23 mmol) and DTBHN (2 x 2.6 mg, 2 x 0.015 mmol) in benzene (1.5 mL). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 85/15) to afford the title compound as a colorless oil as a mixture of two diastereoisomers (21 mg, 48%, d.r. 4:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.35 (Pentane/EtOAc 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3031, 2978, 2858, 1741, 1712, 1361, 1045; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.50 (m, 4H), 7.38-7.24 (m, 6H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 2H), 4.81-4.77 (m, 1H, H_7), 4.69-4.64 (m, 1H, H_7), 4.40-4.30 (m, 3H, H_4 and OC*H*$_2$Ar), 3.72 (s, 3H, O*Me*), 3.65-3.52 (m, 2H, H_{11}), 3.31 (s, 3H, H_9), 3.08-2.97 (m, 1H, H_2), 2.87-2.74 (m, 1H, H_3), 2.64-2.53 (m, 3H, H_3 and H_{10}), 1.58-1.47 (m, 3H, H_6), 0.97 (s, 9H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 207.8 (C_8), 173.4 (C_1), 144.7, 136.1, 133.7, 133.5, 129.8, 129.4, 127.6, 113.9, 113.5, 77.5 (C_4), 72.9 (O*C*H$_2$Ar), 64.9 (C_{11}), 55.4 (C_9), 51.9 (O*Me*), 45.3 (C_2 or C_3 or C_{10}), 43.2 (C_2 or C_3 or C_{10}), 40.2 (C_2 or C_3 or C_{10}), 27.1 (*t*Bu), 19.7 (*t*Bu), 18.5 (C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{35}H_{44}O_6NaSi$ $[M+Na]^+$ 611.2799, found 611.2804.

<u>Methyl (E)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methyl-2-(2-oxopropyl)hex-4-enoate 285:</u>



$C_{27}H_{36}O_4Si$
Molecular Weight: 452,6660

To a solution of methyl (4E)-3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-4-methyl-2-methylidenehex-4-enoate **278** (730 mg, 1.79 mmol) and AcSePh (534 mg, 2.68 mmol) in benzene (18 mL) were added TTMSH (833 µL, 2.68 mmol) and DTBHN (31 mg, 0.18 mmol). The reaction mixture was stirred for 24h at 45°C (DTBHN was also added in same amounts after 5 and 10h). Concentration under reduced pressure afford a pale yellow oil which was purified by chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10) to afford the desired product as a colorless oil (388 mg, 48%) and the *anti*-isomer (90 mg, 11%).

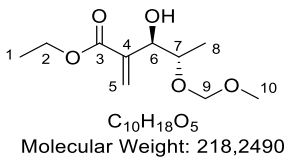
Major isomer : **Rf** = 0.4 (Pentane/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2952, 2859, 1963, 1732, 1589, 1428, 1360, 1065; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.17 (m, 10H), 5.12-5.00 (m, 1H, H_7), 4.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_4), 3.32 (s, 3H, H_9), 2.99-2.89 (m, 1H, H_2), 2.65 (dd, *J* = 18.2, 9.9 Hz, 1H, H_3), 2.54 (dd, *J* = 18.2, 4.0 Hz, 1H, H_3), 1.94 (s, 3H, H_{11}), 1.37-1.32 (m, 3H, H_6 or H_8), 1.27-1.20 (m, 3H, H_6 or H_8), 0.92 (s, 9H, *t*Bu); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 207.6 (C_{10}), 173.7 (C_1), 136.2, 136.1, 135.3, 133.9, 129.8, 127.6, 127.4, 122.6 (C_7), 79.4 (C_4), 51.7 (C_9), 46.1 (C_2), 41.6 (C_3), 30.1 (C_{11}), 27.1 (*t*Bu), 19.7 (*t*Bu), 12.9 (C_6 or C_8), 12.1 (C_6 or C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{27}H_{36}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$ 475.2275, found 475.2260.

methyl-2-((E)-but-2-en-2-yl)-5-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate 286:

To a solution of methyl (4E)-3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-4-methyl-2-(2-oxopropyl)hex-4-enoate **285** (380 mg, 0.84 mmol) in MeCN (8 mL) was added TTMSH (1.04 mL, 3.36 mmol) followed by $BF_3.Et_2O$ (213 µL, 1.68 mmol). The reaction mixture was stirred for 12h at 25°C and quenched by addition of a saturated solution of $NaHCO_3$ (5 mL). Aqueous layer was extracted twice with EtOAc (2 x 10 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 85/15) afford the desired product as a colorless oil (121 mg, d.r. 11:1).

Rf = 0.5 (Pentane/Et_2O 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3071, 2957, 2930, 2857, 1737, 1718, 1428, 1113; **^{1}H NMR** (300 MHz, CDCl3) δ 5.64-5.53 (m, 1H, H_{10}), 4.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_1), 4.18-4.07 (m, 1H, H_2), 3.69 (s, 3H, H_6), 2.88 (ddd, *J* = 9.9, 7.1, 5.1 Hz, 1H, H_3), 2.31 (ddd, *J* = 12.4, 6.3, 5.0 Hz, 1H, H_4), 1.77-1.66 (m, 1H, H_4), 1.65-1.58 (m, 6H, H_9 and H_{11}), 1.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_7); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 178.3 (C_5), 134.9 (C_8), 123.1 (C_{10}), 87.8 (C_1), 75.1 (C_2), 52.1 (C_6), 47.9 (C_3), 38.0 (C_4), 20.7 (C_7), 13.4 (C_9 or C_{11}), 11.2 (C_9 or C_{11}); **LRMS** (ESI) : $[M+Na]^+$ 221.14.

ethyl (3R,4S)-3-hydroxy-4-(methoxymethoxy)-2-methylenepentanoate 290g:

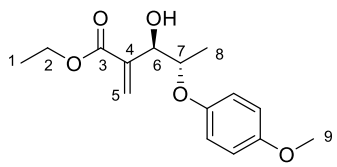


Synthesized according to the general procedure **C** from a mixture of ethyl acrylate (2.73 mL, 25.70 mmol), methyl (S)-2-(methoxymethoxy)propanal **148g** (1.15 g, 8.58 mmol) and DABCO (0.96 g, 8.58 mmol) was stirred at 40°C for 72h. Chromatography over silica gel (PE/EtOAc 80/20) afforded the desired product as a colorless oil (600 mg, 32%, d.r. 4:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *anti* is described below:

Rf = 0.3 (PE/EtOAc 80/20); **$[\alpha]^{25}_D$** = 0 (c=1, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3207, 2940, 2873, 1711, 1457, 1031; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) : 6.36 (s, 1H, H_5), 6.93 (s, 1H, H_5), 4.69 (s, 2H, H_9), 4.65-4.56 (m, 1H, H_6), 4,32-4.18 (s, 2H, H_2), 4,08-3,92 (m, 1H, H_7), 3,38 (s, 3H, H_{10}), 2.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, H_1), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_{10}).

ethyl (3R,4S)-3-hydroxy-4-(4-methoxyphenoxy)-2-methylenepentanoate 290f:



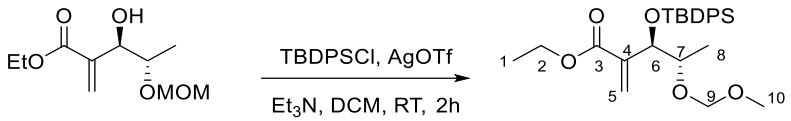
$C_{15}H_{20}O_5$
Molecular Weight: 280,3200

Synthesized according to the general procedure **C** from a mixture of ethyl acrylate (2.72 mL, 24.97 mmol), (S)-2-(4-methoxyphenoxy)propanal **148f** (1.50 g, 8.32 mmol) and DABCO (0.93 g, 8.32 mmol) was stirred at 40°C for 72h. Chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10) afforded the desired product as a colorless oil (1.49 g, 64%, d.r. 2:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *anti* is described below:

Rf = 0.3 (PE/EtOAc 85/15); **$[\alpha]^{25}_D$** = 0 (c=1, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3360, 2941, 1709, 1505, 1220, 1058; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.00-7.75 (m, 4H), 6.42-6.38 (m, 1H, H_5), 6.08-6.00 (m, 1H, H_5), 4.85-4.75 (m, 1H, H_6), 4.68-4.52 (m, 1H, H_7), 4.36-4.21 (m, 2H, H_2), 3.75 (s, 3H, H_9), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_1), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_8); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 166.2 (C_3), 154.3, 151.4, 138.7 (C_4), 127.3, 117.5, 114.8 (C_5), 75.9 (C_7), 71.9 (C_6), 61.0 (C_2), 55.8 (C_9), 14.3 (C_1), 13.5 (C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{15}H_{20}O_5Na$ $[M+Na]^+$=303.1202, found 303.1210.

ethyl (3R,4S)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-(methoxymethoxy)-2-methylenepentanoate 291g:

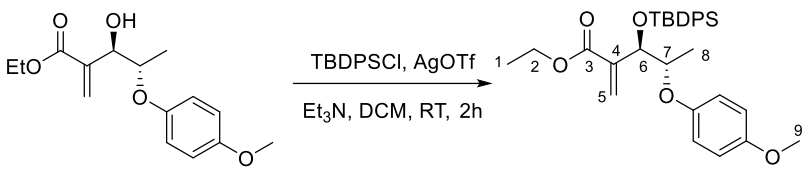


$C_{26}H_{36}O_5Si$
Molecular Weight: 456,6540

To a solution of ethyl (3R,4S)-3-hydroxy-4-(methoxymethoxy)-2-methylenepentanoate **290g** (99 mg, 0.46 mmol) in DCM (5 mL) were added TBDPSCl (0.18 mL, 0.68 mmol), AgOTf (175 mg, 0.68 mmol), and Et_3N (53 µL, 0.38 mmol). The reaction mixture was stirred for 2h and water was added. Aqueous layer was extracted twice with DCM and combined organic layers were dried over Na_2SO_4, concentrated and purified over silica gel (PE/EtOAc 96/4) to afford the desired product as a colorless oil (1.82 g, 77%).

Rf = 0.3 (PE/EtOAc 96/4); **$[\alpha]^{25}_D$** = 0 (c=1, $CHCl_3$) **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2984, 2874, 1711, 1376, 1266, 1093; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.78-7.24 (m, 10H), 6.27-6.20 (m, 1H, H_5), 5.99-5.91 (m, 1H, H_5), 4.87-4.79 (m, 1H, H_6), 4.35 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H_9), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H_2), 3.84-3.69 (m, 1H, H_7), 3.28 (s, 3H, H_{10}), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H_1), 1.12-1.06 (m, 12H, H_8 and *t*Bu); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 165.8 (C_3), 140.9 (C_4), 136.3, 136.1, 135.3, 134.9, 134.0, 133.6, 129.7, 129.6, 127.8, 127.5, 127.4, 94.3 (C_9), 74.6 (C_6 or C_7), 73.3 (C_6 or C_7), 60.5 (C_2), 55.3 (C_{10}), 26.6, 19.6, 14.1 (C_1 or C_8), 14.1 (C_1 or C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{26}H_{36}O_5Na$ $[M+Na]^+$=479.2224, found 479.2208.

ethyl (3R,4S)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-(4-methoxyphenoxy)-2-methylenepentanoate 291f:

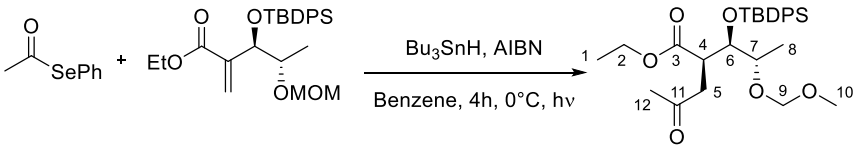


$C_{31}H_{38}O_5Si$
Molecular Weight: 518,7250

To a solution of ethyl (3R,4S)-3-hydroxy-4-(4-methoxyphenoxy)-2-methylenepentanoate **290f** (1.16 g, 4.13 mmol) in DCM (42 mL) were added TBDPSCl (1.61 mL, 6.20 mmol), AgOTf (1.59 g, 6.20 mmol), and Et_3N (1.15 mL, 8.26 mmol). The reaction mixture was stirred for 2h and water was added. Aqueous layer was extracted twice with DCM and combined organic layers were dried over Na_2SO_4, concentrated and purified over silica gel (PE/EtOAc 96/4) to afford the desired product as a colorless oil (1.38 g, 65%).

Rf = 0.25 (PE/EtOAc 96/4); **$[\alpha]^{25}_D$** = 0 (c=1, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2934, 2857, 1709, 1506, 1227, 1095; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.76-7.28 (m, 10H), 6.75 (s, 4H), 6.26 (s, 1H, H_5), 6.02 (s, 1H, H_5), 5.08-4.99 (m, 1H, H_6), 4.34 (qd, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H, H_7), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H_2), 3.77 (s, 3H, H_9), 1.34-1.06 (m, 15H, H_1, H_8 and *t*Bu); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 165.8 (C_3), 153.6, 152.1, 140.6 (C_4), 136.3, 135.1, 134.9, 133.8, 133.4, 129.6, 127.9, 127.5, 127.3, 116.8, 114.3 (C_5), 76.5 (C_7), 73.1 (C_6), 60.7 (C_2), 55.8 (C_9), 27.1, 19.5, 14.1 (C_1 or C_8), 13.5 (C_1 or C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{31}H_{38}O_5NaSi$ $[M+Na]^+$=541.2380; found 541.2374.

ethyl (2R,3R,4S)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-(methoxymethoxy)-2-(2-oxopropyl)pentanoate 292g:



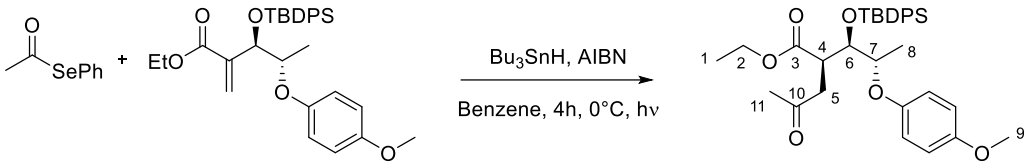
$C_{28}H_{40}O_6Si$
Molecular Weight: 500,7070

To a solution of ethyl (3R,4S)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-(methoxymethoxy)-2-methylenepentanoate **291g** (99 mg, 0.22 mmol) and AcSePh (65 mg, 0.33 mmol) in benzene (2 mL) were added Bu_3SnH (95 mg, 0.33 mmol) and AIBN (3.6 mg, 0.022 mmol). The reaction mixture was cooled to 0°C and stirred at this temperature for 4h under sun lamp irradiation. Concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10) afforded the desired product as a colorless oil (37 mg, 34% of major, d.r. 2:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.2 (Pentane/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3072, 2933, 2859, 1731, 1428, 1165, 1110, 1036; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.74-7.32 (m, 10H), 4.53-4.34 (m, 2H, H_9), 4.04-3.96 (m, 1H, H_6), 3.91-3.79 (m, 1H, H_7), 3.55-3.46 (m, 1H, H_4), 3.23 (s, 3H, H_{10}), 2.89 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H_5), 2.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H_5), 2.14 (s, 3H, H_{12}), 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H_1), 1.04 (s, 9H), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H_8); **^{13}C NMRN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 207.6 (C_{11}), 173.9 (C_3), 136.2, 136.1, 129.9, 127.6, 95.6 (C_9), 76.5 (C_6 or C_7), 76.0 (C_6 or C_7), 60.9 (C_2), 55.6 (C_{10}), 42.8 (C_4 or C_5), 40.6 (C_4 or C_5), 30.3 (C_{12}), 27.0, 16.7, 14.0 (C_1 and C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{28}H_{40}O_6NaSi$ $[M+Na]^+$=523.2486, found 523.2468.

ethyl (2R,3R,4S)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-(4-methoxyphenoxy)-2-(2-oxopropyl)pentanoate 292f:



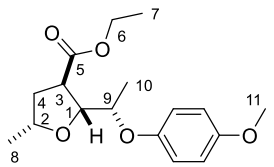
$C_{33}H_{42}O_6Si$
Molecular Weight: 562,7780

To a solution of ethyl (3R,4S)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-(4-methoxyphenoxy)-2-methylenepentanoate **291f** (78 mg, 0.15 mmol) and AcSePh (45 mg, 0.23 mmol) in benzene (2 mL) were added Bu_3SnH (81 mg, 0.23 mmol) and AIBN (2 mg, 0.015 mmol). The reaction mixture was cooled to 0°C and stirred at this temperature for 4h under sun lamp irradiation. Concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 85/15) afforded the desired product as a white solid (59 mg, 70%, d.r. 2:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.3 (Pentane/EtOAc 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3049, 2933, 1723, 1505, 1428, 1228, 1110; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.76-7.32 (m, 10H), 6.80-6.62 (m, 4H), 4.39-4.32 (m, 1H, H_6), 4.17-4.08 (m, 1H, H_7), 4.00 (q, J = 6.9 Hz, 2H, H_2), 3.75 (s, 3H, H_9), 3.32-3.24 (m, 1H, H_4), 2.34-2.24 (m, 2H, H_5), 2.11 (s, 3H, H_{11}), 1.21 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H_1), 1.17-1.07 (m, 12H, H_8 and *t*Bu); **^{13}C NMR** (76 MHz, CDCl3) δ 207.4 (C_{10}), 173.8 (C_3), 154.0, 151.3, 136.2, 136.2, 133.5, 133.3, 130.0, 129.8, 127.7, 127.6, 117.0, 114.7, 76.8 (C_6 or C_7), 75.8 (C_6 or C_7), 61.0 (C_2), 55.8 (C_9), 43.1 (C_4 or C_5), 41.5 (C_4 or C_5), 30.1 (C_{11}), 27.1, 19.8, 15.4 (C_1 or C_8), 14.1 (C_1 or C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{33}H_{42}O_6NaSi$ $[M+Na]^+$=585.2642, found 585.2638.

ethyl-2-(-1-(4-methoxyphenoxy)ethyl)-5-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate 293:



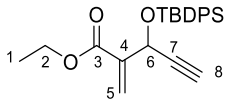
$C_{17}H_{24}O_5$
Molecular Weight: 308,3740

Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of ethyl (2R,3R,4S)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-(4-methoxyphenoxy)-2-(2-oxopropyl)pentanoate **292f** (31 mg, 0.056 mmol), TTMSH (70 µL, 0.24 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (16 µL, 0.12 mmol) in MeCN (1 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 85/15) afforded the title compound as a colorless oil (16.7 mg, 87%, d.r. 11:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *cis* is described below:

Rf = 0.3 (Pentane/EtOAc 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2977, 2934, 1732, 1376, 1230, 1038; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 6.93-6.75 (m, 4H), 4.41-4.08 (m, 5H, H_1, H_2, H_6 and H_9), 3.76 (s, 3H, H_{11}), 3.14-3.02 (m, 1H, H_3), 2.32-2.21 (m, 1H, H_4), 1.78-1.62 (m, 1H, H_4), 1.40-1.18 (m, 9H, H_7, H_8 and H_{10}); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 174.5 (C_5), 154.1, 152.2, 117.6, 114.6 84.7 (C_1), 76.4 (C_2 or C_9), 75.9 (C_2 or C_9), 60.9 (C_2), 55.8 (C_{11}), 46.0 (C_3), 37.6 (C_4), 20.5 (C_{10}), 16.3 (C_8), 14.3 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{17}H_{24}O_5Na$ $[M+Na]^+$=331.1515, found 331.1521.

Ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylenepent-4-ynoate 296:

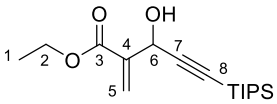


$C_{24}H_{28}O_3Si$
Molecular Weight: 392,57

Synthesized according to the general procedure **D** from a mixture of ethyl 3-hydroxy-2-methylidenepent-4-ynoate **301** (2500 mg, 16.22 mmol), TBDPSCl (6.31 mL, 24.32 mmol) and imidazole (1655 mg, 24.32 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 95/5) to afford the title compound as a colorless oil (4830 mg, 76%).

Rf = 0.5 (PE/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3290, 2959, 2858, 1724, 1428, 1263, 1112; **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.83 – 7.61 (m, 4H), 7.50 – 7.28 (m, 6H), 6.37 – 6.28 (m, 1H, H_5), 6.27 – 6.17 (m, 1H, H_5), 5.31 – 5.22 (m, 1H, H_6), 4.26 – 4.03 (m, 2H, H_2), 2.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_8), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.10 (s, 9H, *t*Bu); **^{13}C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 165.2 (C_3), 140.7 (C_4), 136.2, 135.9, 133.0, 130.0, 127.7, 127.6, 125.7 (C_5), 82.8 (C_7), 73.7 (C_8), 62.0 (C_6), 61.0 (C_2), 26.9, 19.5, 14.2 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{24}H_{28}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 415.1699, found 415.1704.

Ethyl 3-hydroxy-2-methylene-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynoate 299:

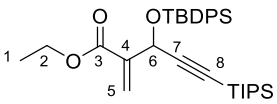


$C_{17}H_{30}O_3Si$
Molecular Weight: 310,51

Synthesized according to the general procedure **C** from a mixture of ethyl acrylate (4.01 mL, 36.9 mmol), 3-(trimethylsilyl)prop-2-ynal **298** (5.17 g, 24.6 mmol) and DABCO (551 mg, 4.9 mmol). Chromatography over silica gel (PE/Et_2O 80/20) afforded the title compound as a yellow oil (3.85 g, 50%).

Rf = 0.4 (Pentane/Et_2O 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2942, 2892, 2864, 2173, 1723, 1463, 1261, 1112, 1078, 1029; **^{1}H-NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.28 (s, 1H, H_5), 6.12 (s, 1H, H_5), 5.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_6), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_2), 3.14 (d, *J* = 7 Hz, 1H, OH), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_1), 1.06 (s, 21H, TIPS); **^{13}C-NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 166.0 (C_3), 139.7 (C_4), 126.5 (C_5), 105.1 (C_7), 88.1 (C_8), 62.8 (C_6 or C_2), 61.3 (C_6 or C_2), 18.7 (TIPS), 14.2 (C_1), 11.2 (TIPS); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{17}H_{30}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 333.1856, found 333.1843.

Ethyl-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylene-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynoate 300:



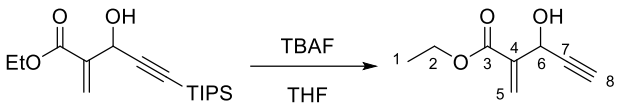
$C_{33}H_{48}O_3Si_2$
Molecular Weight: 548,91

Synthesized according to the general procedure **D** from a mixture of ethyl 3-hydroxy-2-methylidene-5-[tris(propan-2-yl)silyl]pent-4-ynoate **299** (347 mg, 1.17 mmol), TBDPSCl (0.39 mL, 1.52 mmol) and imidazole (104 mg, 1.52 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The crude product was purified by flash

chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 95/5) to afford the title compound as a colorless oil (530 mg, 85%).

Rf = 0.4 (Pentane/Et_2O 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2943, 2865, 2173, 1734, 1463, 1428, 1264, 1151, 1075; **^{1}H-NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.83 – 7.62 (m, 4H), 7.47 – 7.30 (m, 6H), 6.29 (br s, 1H, H_5), 6.25 – 6.19 (m, 1H, H_5), 5.31 (br s, 1H, H_6), 4.20 – 4.00 (m, 2H, H_2), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_1), 1.08 (s, 9H, *t*Bu), 0.99 (s, 21H, TIPS). **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 165.5 (C_3), 141.3 (C_4), 136.1, 135.9, 133.3, 133.2, 129.8, 127.7, 127.6, 125.2 (C_5), 106.1 (C_7), 86.8 (C_8), 62.8 (C_6), 60.9 (C_2), 27.0, 19.5, 18.6 (TIPS), 14.2 (C_1), 11.2 (TIPS); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{33}H_{48}O_3NaSi_2$ $[M+Na]^+$ 571.3034, found 571.3048.

<u>Ethyl 3-hydroxy-2-methylenepent-4-ynoate 301:</u>

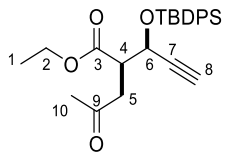


$C_8H_{10}O_3$
Molecular Weight: 154,17

To a solution of ethyl 3-hydroxy-2-methylene-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynoate **299** (100 mg, 0.32 mmol) in THF (2.5 mL) was added TBAF (1M in THF, 0.64 mL, 0.64 mmol). The mixture was stirred for 4h at room temperature and quenched with water. The aqueous layer was extracted with Et_2O (2 x 10 mL) and combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/EtOAc 80/20) to afford the title compound as a colorless oil (34 mg, 68%).

Rf = 0.4 (PE/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3445, 3291, 2985, 2119, 1714, 1633, 1329, 1267, 1155; **^{1}H-NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.34 (s, 1H, H_5), 6.14 – 6.12 (m, 1H, H_5), 5.28 – 5.16 (m, 1H, H_6), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_2), 3.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, OH), 2.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_8), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1); **^{13}C-NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 165.9 (C_3), 139.0 (C_4), 127.0 (C_5), 81.7 (C_7), 74.9 (C_8), 62.2 (C_6), 61.5 (C_7), 14.3 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_8H_{10}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 177.0522, found 177.0524.

<u>Ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(2-oxopropyl)pent-4-ynoate 302a:</u>



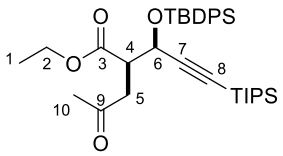
$C_{26}H_{32}O_4Si$
Molecular Weight: 436,62

Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylidenepent-4-ynoate **296** (1.86 g, 4.74 mmol), AcSePh (1.23g, 6.16 mmol), TTMSH (2.21 mL, 7.11 mmol) and DTBHN (2 x 45 mg, 2 x 0.26 mmol) in benzene (40 mL). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10) to afford the title compound as a colorless oil as a mixture of two diastereoisomers (1.72 g, 83%, d.r. > 19 :1).

Rf = 0.3 (Pentane/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3285, 2958, 2933, 2859, 2117, 1723, 1366, 1112, 1082; **^{1}H-NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.76 – 7.30 (m, 10H), 4.94 – 4.84 (m, 1H, H_6), 4.20 – 3.84 (m, 2H, H_2), 3.30 (dd, *J* = 16.8, 10.2 Hz, 1H, H_5), 3.20 – 3.09 (m, 1H, H_4), 2.85 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H, H_5), 2.31 – 2.21 (m, 4H, H_8 and H_{10}), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.05 (s, 9H, *t*Bu);

^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 207.1 (C_9), 171.4 (C_3), 136.3, 136.0, 133.1, 132.6, 130.1, 129.9, 127.7, 127.4, 82.3 (C_7), 75.1 (C_8), 64.4 (C_6), 61.2 (C_2), 47.5 (C_4), 39.7 (C_5), 30.5 (C_{10}), 26.9, 19.5, 14.0 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{26}H_{32}O_4NaSi$ $[M+Na]^+$ 459.1962, found 459.1957.

Ethyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(2-oxopropyl)-5-(triisopropylsilyl)pent-4-ynoate 302b:



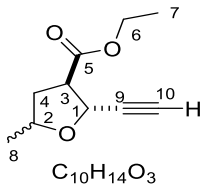
$C_{35}H_{52}O_4Si_2$
Molecular Weight: 592,97

Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylidene-5-[tris(propan-2-yl)silyl]pent-4-ynoate **300** (514 mg, 0.94 mmol), AcSePh (224 mg, 1.12 mmol), TTMSH (437 µL, 1.40 mmol) and DTBHN (2 x 16 mg, 2 x 0.094 mmol) in benzene (10mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 95/5) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (344 mg, 62%, d.r. 10:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2943, 2864, 2170, 1724, 1365, 1113, 1079; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.74 – 7.62 (m, 4H), 7.56 – 7.27 (m, 6H), 4.94 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H_6), 4.15 – 3.82 (m, 2H, H_2), 3.34 (dd, *J* = 17.4, 10.2 Hz, 1H, H_5), 3.20 (dt, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H, H_4), 2.93 (dd, *J* = 17.7, 2.4 Hz, 1H, H_5), 2.25 (s, 3H, H_{10}), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 0.98 – 0.83 (m, 21H, TIPS); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 207.0 (C_9), 171.4 (C_3), 136.1, 136.0, 133.3, 132.8, 130.0, 129.7, 127.7, 127.5, 106.0 (C_7), 87.6 (C_8), 65.2 (C_6), 61.0 (C_2), 48.0 (C_4), 39.8 (C_5), 30.3 (C_{10}), 26.9, 19.5, 18.5 (TIPS), 14.0 (C_1), 11.1 (TIPS); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{35}H_{52}O_4NaSi_2$ $[M+Na]^+$ 615.3296, found 615.3284.

Ethyl 2-ethynyl-5-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate 303a:



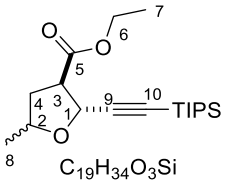
$C_{10}H_{14}O_3$
Molecular Weight: 182,22

Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(2-oxopropyl)pent-4-ynoate **302a** (38 mg, 0.087 mmol), TTMSH (108 µL, 0.35 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (22 µL, 0.17 mmol) in MeCN (1 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 85/15) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (13 mg, 82%, d.r. 2:1). The compound was polluted by inseparable TBDPSOH.

Rf = 0.4 (Pentane/Et_2O 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2929, 2855, 1733, 1428, 1184, 1112; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.73 – 7.70 (m, TBDPSOH), 7.44 – 7.35 (m, TBDPSOH), 4.95 (dd, *J* = 5.4, 2.4 Hz, 0.66H, M, H_1), 4.69 (dd, *J* = 6.6, 2.4 Hz, 0.33H, m, H_1), 4.32 – 4.25 (m, 0.66H, M, H_2), 4.22 – 4.16 (m, 2H, M+m, H_6), 4.15 – 4.09 (m, 0.33H, m, H_2), 3.26 – 3.17 (m, 1H, M+m, H_4), 2.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.33H, m, H_{10}), 2.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.66H, M, H_{10}), 2.40 (ddd, *J* = 12.6,

8.4, 5.4 Hz, 0.66H, M, H_3), 2.33 (ddd, *J* = 10.8, 6.0, 4.8 Hz, 0.33H, m, H_3), 1.90 (ddd, *J* = 12.6, 9.6, 8.4 Hz, 0.33H, m, H_4), 1.78 (ddd, *J* = 12.6, 9.6, 9 Hz, 0.66H, M, H_4), 1.33 – 1.26 (m, 6H, H_7 and H_8), 1.07 (s, TBDPSOH) ; **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) (ppm) = 172.5 (m, C_5), 172.2 (M, C_5), 134.8 (TBDPSOH), 129.6 (TBDPSOH), 127.7 (TBDPSOH), 82.8 (M, C_9), 82.2 (m, C_9), 76.1 (m, C_{10}), 75.6 (M, C_{10}), 73.6 (m, C_1), 73.5 (M, C_1), 70.3 (m, C_2), 69.9 (M, C_2), 61.3 (M, C_6), 61.2 (m, C_6), 52.1 (M, C_3), 51.4 (m, C_3), 37.1 (M, C_4), 37.0 (m, C_4), 26.6 (TBDPSOH), 20.8 (m, C_8), 20.1 (M,8), 14.2 (M+m, C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{10}H_{14}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 205.0835, found 205.0828.

<u>Ethyl 5-methyl-2-((triisopropylsilyl)ethynyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 303b:</u>

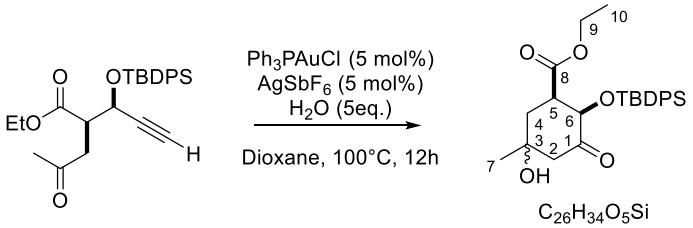


$C_{19}H_{34}O_3Si$
Molecular Weight: 338,56

Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(2-oxopropyl)-5-[tris(propan-2-yl)silyl]pent-4-ynoate **302b** (30 mg, 0.051 mmol), TTMSH (63 µL, 0.20 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (22 µL, 0.10 mmol) in MeCN (0.5 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 95/5) afforded the title compound as a mixture of two diastereoisomers as a colorless oil (12.3 mg, 72%, d.r. 1:1).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2962, 2867, 2170, 1739, 1260, 1094, 1022; **^{1}H-NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.95 (d, *J* = 5.4 Hz, 0.5H, H_1), 4.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 0.5H, H_1), 4.32 – 4.26 (m, 0.5H, H_2), 4.21 – 4.11 (m, 2.5H, H_2 and H_6), 3.22 – 3.14 (m, 1H, H_3), 2.42 – 2.33 (m, 1H, H_4), 1.93 – 1.86 (m, 0.5H, H_4), 1.84 – 1.77 (m, 0.5H, H_4), 1.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1.5H, H_8), 1.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 1.5H, H_8), 1.28 – 1.24 (m, 3H, H_7), 1.09 – 1.03 (m, 21H, TIPS); **^{13}C-NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 172.6 (C_5), 172.5 (C_5), 106.3 (C_9), 106.0 (C_9), 86.5 (C_{10}), 86.5 (C_{10}), 76.0 (C_1), 75.2 (C_1), 71.2 (C_2), 70.8 (C_2), 61.1 (C_2), 61.1 (C_2), 52.7 (C_3), 52.1 (C_3), 36.8 (C_4), 21.2 (C_8), 20.3 (C_8), 18.6 (TIPS), 18.6 (TIPS), 14.2 (C_7), 11.1 (TIPS), 11.1 (TIPS); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{19}H_{34}O_3NaSi$ $[M+Na]^+$ 361.2169, found 361.2178.

<u>ethyl 2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-hydroxy-5-methyl-3-oxocyclohexane-1-carboxylate 304:</u>



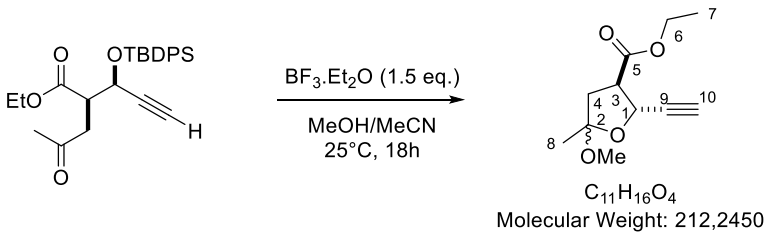
$C_{26}H_{34}O_5Si$
Molecular Weight: 454,6380

To a solution of ethyl 3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(2-oxopropyl)pent-4-ynoate **302a** (30 mg, 0.069 mmol) in dioxane (0.4 mL) in a Schlenk tube were added PPh_3AuCl (1.7 mg, 0.0035 mmol) and $AgSbF_6$ (1.2 mg, 0.0035 mmol). Deionized water (6.2 µL, 0.34 mmol) was then added and the mixture was heated at 100°C for 12h. The reaction mixture was filtered over a pad of silica/Na_2SO_4 (1/1) and the crude oil was purified by chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 70/30) to afford compound **304** as a colorless oil (20 mg, 64%, d.r. > 19:1).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 70/30) ; **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3331, 2981, 1742, 1715, 1354, 1083; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87-7.29 (m, 10H), 4.59-4.50 (m, 1H, H_6), 4.18-3.96 (m, 1H, H_9), 3.80-

3.59 (m, 1H, H_9), 3.13-2.92 (m, 2H, H_2), 2.59-2.38 (m, 1H, H_5), 2.10-1.89 (m, 2H, H_4), 1.64 (br s, 1H, OH), 1.41 (s, 3H, H_{10}), 1.14-0.98 (m, 12H, H_7 and *t*Bu) ; **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 207.0 (C_1), 171.6 (C_8), 136.1, 136.0, 132.6, 130.3, 130.1, 127.8, 127.7, 76.0 (C_6), 73.1 (C_3), 61.0 (C_9), 50.2 (C_2), 45.6 (C_5), 34.3 (C_4), 31.3 (C_7), 27.0, 19.6, 14.0 (C_{10}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{26}H_{34}O_5NaSi$ $[M+Na]^+$ 477.5015, found 477.5023.

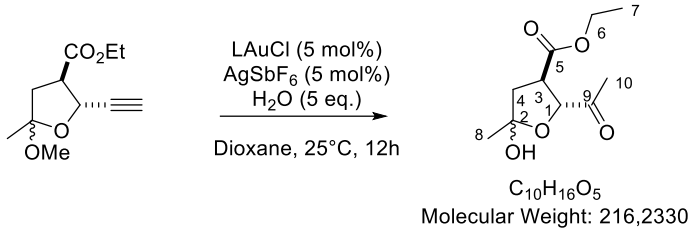
ethyl 2-ethynyl-5-methoxy-5-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate 306:



To a solution of ethyl-3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(2-oxopropyl)pent-4-ynoate **302a** (137 mg, 0.31 mmol) in MeOH (3 mL) and MeCN (3 mL) was added $BF_3.Et_2O$ (80 µL, 0.63 mmol). The reaction mixture was stirred art RT for 18h and $NaHCO_3$ was added. Aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 92/8) afforded the desired product as a colorless oil (66 mg, 100%, d.r. 1:1).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 92/8) ; **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2959, 2124, 1723, 1287, 1071; **^{1}H NMR** (200 MHz, CDCl3) δ 5.01-4.89 (m, 1H, H_1), 4.30-4.10 (m, 2H, H_6), 3.73 (s, 1.5H, OMe), 3.64-3.47 (m, 1H, H_3), 3.29 (s, 1.5H, OMe), 2.56-2.23 (m, 3H, H_4 and H_{10}), 1.47 (s, 1.5H, H_8), 1.45 (s, 1.5H, H_8), 1.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_7); **^{13}C NMR** (50 MHz, CDCl3) δ 172.3 (C_5), 171.5 (C_5), 108.7 (C_2), 107.7 (C_2), 83.0 (C_9), 82.9 (C_9), 73.1 (C_{10}), 73.1 (C_{10}), 70.1 (C_1), 68.6 (C_1), 61.3 (C_6), 61.2 (C_6), 50.8 (OMe), 50.6 (OMe), 49.0 (C_3), 48.5 (C_3), 42.7 (C_4), 41.7 (C_4), 20.8 (C_8), 20.5 (C_8), 14.1 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{11}H_{16}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 235.1087, found 235.1094.

ethyl 2-acetyl-5-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate 307:



To a solution of ethyl 2-ethynyl-5-methoxy-5-methyloxolane-3-carboxylate **306** (84 mg, 0.40 mmol) in dioxane (2.1 mL) were added PPh_3AuCl (9.8 mg, 0.02 mmol) and $AgSbF_6$ (6.8 mg, 0.02 mmol) followed by water (36 µL, 2.00 mmol). The reaction mixture was stirred for 12h at 25°C then filtered through a Celite/Na_2SO_4 pad and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 60/40) to afford the desired product as a colorless oil as a mixture of diastereoisomers (40 mg, 47%, d.r. 5:1).

Rf = 0.3 (Pentane/EtOAc 60/40); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3469, 2985, 2939, 1715, 1367, 1222; **^{1}H NMR** (300 MHz, CDCl3) δ 4.79-4.63 (m, 1H, H_1), 4.24-4.12 (m, 2H, H_6), 3.63 (d, *J* = 5.1 Hz, 0.83H, H_3), 3.49-3.39 (m, 1H, H_4), 3.36-3.28 (0.33H, H_3 and H_4), 3.06-2.94 (m, 0.83H, H_4), 2.25 (s, 2.5H, H_{10}), 2.23 (s, 0.5H, H_{10}), 2.22 (s, 0.5H, H_8), 2.14 (s, 2.5H, H_8), 1.59-1.53 (m, 1H, OH), 1.31-1.19 (m, 3H, H_7); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl3) δ 208.3 (M, C_9), 206.6 (m, C_9), 171.8 (M+m, C_5), 106.7 (m,

C_2), 85.5 (M, C_2), 76.8 (M+m, C_1), 61.7 (M, C_6), 61.5 (m, C_6), 42.8 (M, C_3), 42.2 (m, C_3), 40.5 (m, C_4), 38.3 (M, C_4), 30.2 (M, C_{10}), 26.4 (m, C_{10}), 26.2 (m, C_8), 25.7 (M, C_8), 14.2 (m, C_7), 14.1 (M, C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{10}H_{16}O_5Na$ [M+Na]+ 239.0889, found 239.0883.

ethyl 2-acetyl-5-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate 308:

To a solution of ethyl 2-acetyl-5-hydroxy-5-methyloxolane-3-carboxylate **307** (15 mg, 0.069 mmol) in CH_2Cl_2 (0.8 mL) were added TTMSH (24 µL, 0.076 mmol) and $HBF_4.Et_2O$ (9.4 µL, 0.069 mmol). The reaction mixture was stirred for 30min at RT and quenched by addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. Aqueous layer was extracted with twice with CH_2Cl_2. Combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10) afford the desired product as a colorless oil and as a mixture of diastereoisomers (9 mg, 63% d.r. 1:1).

Rf = 0.5 (Pentane/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3445, 2979, 2935, 1732, 1353, 1187, 1098; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.67 (d, *J* = 6.2 Hz, 0.5H, H_1), 4.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 0.5H, H_1), 4.27-4.02 (m, 3H, H_2 and H_6), 3.32-3.17 (m, 1H, H_3), 2.36-2.21 (m, 4H, H_4 and H_{10}), 1.87-1.59 (m, 1H, H_4), 1.35-1.22 (m, 6H, H_7 and H_8); **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 208.8 (C_9), 207.9 (C_9), 173.3 (C_5), 172.9 (C_5), 86.1 (C_1), 85.3 (C_1), 76.9 (C_2), 76.8 (C_2), 61.5 (C_6), 61.4 (C_6), 46.6 (C_3), 46.5 (C_3), 37.8 (C_4), 37.1 (C_4), 26.6 (C_{10}), 26.3 (C_{10}), 20.6 (C_8), 20.3 (C_8), 14.3 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{10}H_{16}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 223.0940, found 223.0939.

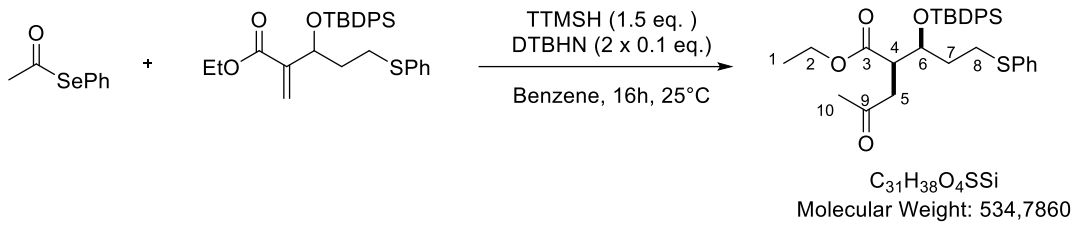
methyl 3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylene-5-(phenylthio)pentanoate 314:

To a solution of aldehyde **313** (3.33 g, 20 mmol) and ethyl acrylate (4.26 mL, 40 mmol) was added DABCO (1.11 g, 10 mmol). The reaction mixture was stirred at 25°C for 36 and concentrated under reduced pressure. Water (20 mL) was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 twice (2 x 20 mL). Combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure and dried under vacuum. Dry CH_2Cl_2 (60 mL) was added followed by TBDPSCl (6.24 mL, 24 mmol) and imidazole (1.63 g, 24 mmol). The reaction mixture was stirred at 25°C for 12h and water (20 mL) was added. Aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 twice (2 x 20 mL) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4, concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 96/4) to afford the desired compound as a colorless oil (1.96 g, 20%)

Rf = 0.3 (Pentane/Et_2O 96/4); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3071, 2932, 2858, 1714, 1586, 1428, 1299; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.05 (m, 15H), 6.33-6.29 (m, 1H, H_5), 6.07-6.03 (m, 1H, H_5), 4.86-4.79 (m, 1H, H_6), 3.99-3.71 (m, 2H, H_2), 2.89-2.70 (m, 2H, H_8), 1.91-1.81 (m, 2H, H_7), 1.26 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H_1), 1.09 (s, 9H, *t*Bu); **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7 (C_3), 142.5 (C_4), 136.7, 136.0, 133.8, 133.5, 130.0, 129.9, 128.9, 127.8, 127.7, 125.7, 118.3 (C_5), 70.5 (C_6), 60.7 (C_2), 36.3

(C_8), 28.1 (C_7), 27.2, 19.5, 14.2 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{30}H_{36}O_3NaSiS$ $[M+Na]^+$ 527.2046, found 527.2044.

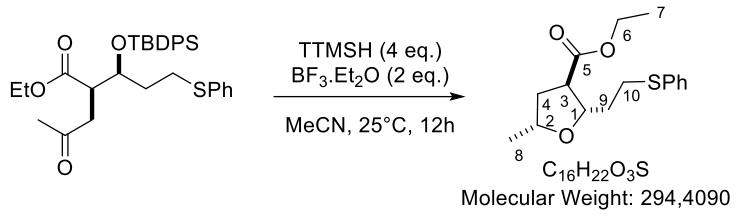
methyl-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(2-oxopropyl)-5-(phenylthio)pentanoate 315:



Synthesized according to the general procedure **E** from a mixture of olefin **314** (1.60 g, 3.17 mmol), AcSePh (756 g, 3.80 mmol), TTMSH (1.48 mL, 4.76 mmol) and DTBHN (2 x 55 mg, 2 x 0.32 mmol) in benzene (30 mL). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10) to afford the title compound as a colorless oil (980 mg, 56%, d.r. > 19 :1).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3071, 2933, 2858, 1722, 1427, 1366, 1159, 1111; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72-7.05 (m, 15H), 4.30-4.20 (m, 1H, H_6), 4.14-3.86 (m, 2H, H_2), 3.15-3.00 (m, 2H, H_8), 2.73-2.39 (m, 3H, H_4 and H_5), 2.19 (s, 3H, H_{10}), 1.80-1.56 (m, 2H, H_7), 1.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_1), 1.01 (s, 9H, *t*Bu); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 207.1 (C_9), 173.0 (C_3), 135.9, 133.8, 129.9, 129.7, 128.8, 127.6, 72.9 (C_6), 60.9 (C_2), 45.3 (C_4), 39.3 (C_8), 34.9 (C_5), 30.4 (C_{10}), 29.7 (C_7), 26.9, 19.4, 14.1 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{31}H_{38}O_4NaSiS$ $[M+Na]^+$ 571.2308, found 571.2322.

ethyl-5-methyl-2-(2-(phenylthio)ethyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 316:

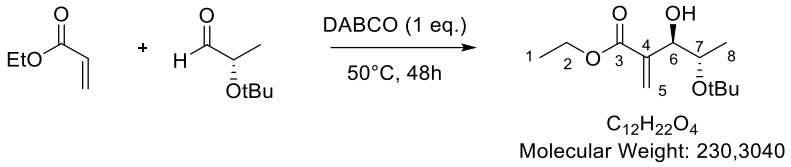


Synthesized according to the general procedure **G** from a mixture of compound **315** (917 mg, 1.67 mmol), TTMSH (2.08 mL, 6.68 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (412 µL, 3.34 mmol) in MeCN (16 mL). Purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 95/5) afforded the title compound as a colorless oil (342 mg, 70%, d.r. > 19:1).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2975, 2933, 1732, 1584, 1440, 1373, 1190; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-6.99 (m, 5H), 4.04-3.85 (m, 4H, H_1, H_2 and H_6), 3.05-2.77 (m, 2H, H_{10}), 2.56 (ddd, *J* = 10.2, 7.4, 5.1 Hz, 1H, H_3), 2.18 (ddd, *J* = 12.6, 6.4, 5.1 Hz, 1H, H_4), 1.96-1.70 (m, 2H, H_9) 1.54 (ddd, *J* = 12.6, 10.2, 8.5 Hz, 1H, H_4), 1.15-1.05 (m, 6H, H_7 and H_8); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.6 (C_5), 134.8, 129.1, 80.7 (C_1), 75.2 (C_2), 60.8 (C_6), 49.4 (C_3), 37.1 (C_{10}), 34.9 (C_4), 29.9 (C_9), 20.7 (C_8), 14.2 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{16}H_{22}O_3NaS$ $[M+Na]^+$ 317.1181, found 317.1186.

EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER III.2

ethyl (3R,4S)-4-(tert-butoxy)-3-hydroxy-2-methylenepentanoate 290e:



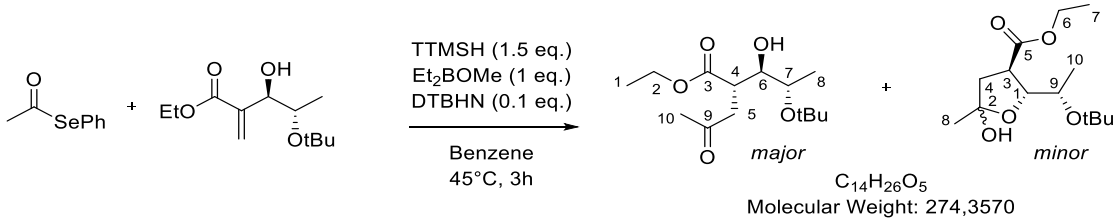
To a -78°C solution of known *t*-butyl protected ethyl lactate[185] (4.35 g, 24.96 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) was added DIBAL-H (1M in CH_2Cl_2, 24.96 mL, 24.96 mmol). The reaction mixture was stirred for 3h at this temperature and quenched by water (1 mL). The mixture was allowed to warm to 0°C and aqueous NaOH (15% w/w, 1 mL) then water (2.5 mL) were added. $MgSO_4$ was added and the solution was filtrated over a Celite pad. Concentration under reduced pressure afford the crude aldehyde which was used in the next step without any purification.

To a mixture of freshly prepared (S)-2-(*tert*-butoxy)propanal (3.25 g, 24.96 mmol) and ethyl acrylate (8.15 mL, 74.89 mmol), DABCO (2.80 g, 24.96 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 50°C for 48h. Excess ethyl acrylate was removed under reduced pressure and the crude mixture was diluted with water (50 mL) and CH_2Cl_2 (50 mL). Aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Chromatography over silica gel (PE/EtOAc 92/8) afforded the desired product as a colorless oil (3.25 g, 57%, d.r. 4:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *anti* is described below:

Rf = 0.4 (PE/EtOAc 92/8); $\mathbf{[\alpha]^{25}_D}$ = + 1.91 (c=1, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3479, 2976, 2937, 1717, 1365, 1190, 1162, 1080; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.36-6.26 (m, 1H, H_5), 5.96 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_5), 4.49 (m, 1H, H_6), 4.20 (qd, *J* = 7.1, 4.1 Hz, 2H, H_2), 3.97 (qd, *J* = 6.4, 3.6 Hz, 1H, H_7), 3.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, OH), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_1), 1.20 (s, 9H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H_8); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 166.3 (C_3), 139.3 (C_4), 126.2 (C_5), 74.5 (tBu), 73.9 (C_6), 68.2 (C_7), 60.7 (C_2), 28.4 (tBu), 15.6 (C_8), 14.3 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_8H_{12}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 253.1410, found 253.1409.

ethyl (2S,3R,4S)-4-(tert-butoxy)-3-hydroxy-2-(2-oxopropyl)pentanoate 319a and ethyl (2R,3R)-2-((S)-1-(tert-butoxy)ethyl)-5-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate 319b:



To a solution of ethyl (3R,4S)-4-(tert-butoxy)-3-hydroxy-2-methylenepentanoate **290e** (200 mg, 0.87 mmol) and AcSePh (259 mg, 1.30 mmol) in benzene (6 mL) was added Et_2BOMe (1M, 868 µL, 0.87 mmol). The reaction mixture was stirred for 5min then TTMSH (405 µL, 1.30 mmol) and DTBHN (15 mg, 0.087 mmol) were added. The solution was heated to 45°C and stirred for 3h at this temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by

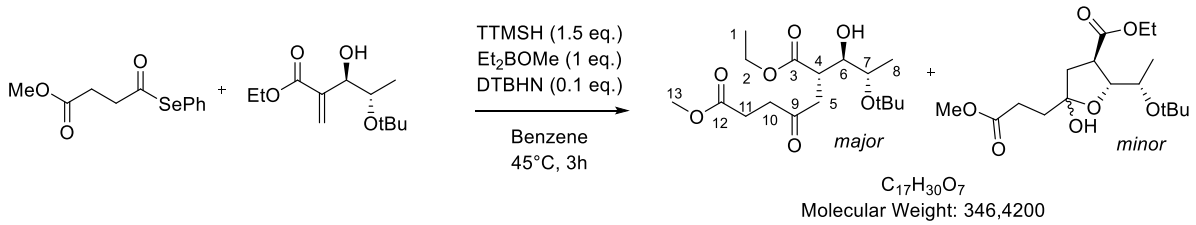
[185] Bartoli, G.; Bosco, M.; Locatelli, M.; Marcantoni, E.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 427.

chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 80/20 to 70/30) affording a mixture of linear **319a** (140 mg, 59%) and hemiacetal compound **319b** (40 mg, 17%, 6:4 mixture of diastereoisomers).

Major **319a**: **Rf** = 0.2 (Pentane/EtOAc 80/20); **[α]^{25}D** = + 5.03 (c=1, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3369, 2975, 1716, 1367, 1083, 1045; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.20-4.00 (m, 2H, H_2), 3.76-3.65 (m, 1H, H_6), 3.46-3.38 (m, 1H, H_7), 3.21-3.15 (m, 1H, H_4), 3.11-3.04 (m, 1H, H_5), 2.91-2.71 (m, 2H, H_5 and OH), 2.12 (s, 3H, H_{10}), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.15-1.08 (m, 12H, H_8 and *t*Bu); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 206.3 (C_9), 174.7 (C_3), 75.7 (tBu), 73.9 (C_6), 69.4 (C_7), 60.7 (C_2), 43.3 (C_4), 40.4 (C_5), 30.1 (C_{10}), 28.7 (tBu), 18.8 (C_8), 14.1 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{14}H_{26}O_5Na$ $[M+Na]^+$ 297.1672, found 297.1668.

Minor **319b**: **Rf** = 0.4 (Pentane/EtOAc 80/20); **[α]^{25}D** = - 5.21 (c=2, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3422, 2976, 2937, 1732, 1447, 1366, 1184, 1030; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.86 (d, *J* = 0.5 Hz, 0.4H, OH), 4.57 (d, *J* = 0.8 Hz, 0.6H, OH), 4.34 (dd, *J* = 8.0, 3.2 Hz, 0.6H, H_1), 4.25-4.11 (m, 2H, H_6), 4.11-4.05 (m, 0.4H, H_1), 3.88 (qd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 0.6H, H_9), 3.73 (qd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 0.4H, H_9), 3.36 (dt, *J* = 12.1, 7.8 Hz, 0.6H, H_3), 3.19 (ddd, *J* = 10.1, 4.3, 1.7 Hz, 0.4H, H_3), 2.23-2.15 (m, 1.2H, H_4), 2.08-1.96 (m, 0.8H, H_4), 1.57-1.48 (m, 3H, H_8), 1.31-1.22 (m, 8.4H, H_7 and *t*Bu), 1.16 (s, 3.6H, *t*Bu), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.2H, H_{10}), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.8H, H_{10}); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 174.3 (M+m, C_5), 105.6 (m, C_2), 105.2 (M, C_2), 85.7 (m, C_1), 85.4 (M, C_1), 75.4 (M+m, tBu), 68.2 (m, C_9), 67.7 (M, C_9), 61.7 (m, C_6), 61.1 (M, C_6), 45.0 (M, C_3), 44.1 (m, C_3), 42.4 (M, C_4), 41.5 (m, C_4), 28.9 (m, tBu), 28.6 (M, tBu), 25.6 (m, C_8), 25.0 (M, C_8), 19.8 (m, C_{10}), 18.6 (M, C_{10}), 14.3 (M, C_7), 14.2 (m, C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{14}H_{26}O_5Na$ $[M+Na]^+$ 297.1672, found 297.1673.

1-ethyl 7-methyl (S)-2-((1R,2S)-2-(tert-butoxy)-1-hydroxypropyl)-4-oxoheptanedioate and 320a ethyl (2R,3R)-2-((S)-1-(tert-butoxy)ethyl)-5-hydroxy-5-(3-methoxy-3-oxopropyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 320b:

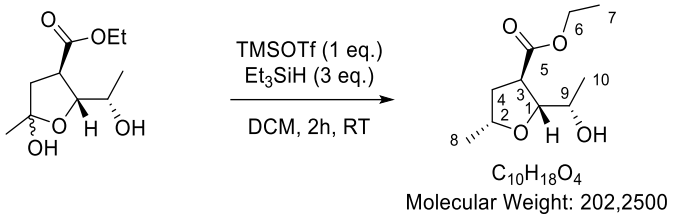


To a solution of ethyl (3R,4S)-4-(tert-butoxy)-3-hydroxy-2-methylenepentanoate **290e** (506 mg, 2.20 mmol) and selenoester **200** (894 mg, 3.30 mmol) in benzene (15 mL) was added Et_2BOMe (1M in THF, 2.20 mL, 2.20 mmol). The reaction mixture was stirred for 5min then TTMSH (1.02 mL, 3.30 mmol) and DTBHN (38 mg, 0.22 mmol) were added. The solution was heated to 45°C and stirred for 3h at this temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 80/20 to 60/40) affording linear **320a** (446 mg, 59%) and impure hemiacetal compound **320b** (~220 mg, ~29%, 6:4 mixture of diastereoisomers).

Major: **Rf** = 0.25 (Pentane/EtOAc 70/30); **[α]^{25}D** = + 2.27 (c=1, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3474, 2976, 1717, 1365, 1191; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.20-4.04 (m, 2H, H_2), 3.79-3.70 (m, 1H, H_6), 3.66 (s, 3H, H_{13}), 3.49-3.41 (m, 1H, H_7), 3.20-3.11 (m, 2H, H_5 and H_4), 2.92-2.84 (m, 1H, H_5), 2.77-2.71 (m, 2H, H_{10}), 2.62-2.53 (m, 2H, H_{11}), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.21-1.10 (m, 12H, H_8 and tBu)); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 206.7 (C_9), 174.8 (C_3 or C_{12}), 173.2 (C_3 or C_{12}), 75.8 (tBu), 74.1 (C_6), 69.5 (C_7), 60.8 (C_2), 52.0 (C_{13}), 42.5 (C_4), 40.3 (C_5), 37.4 (C_{10}), 28.7

(C_{11}), 27.8 (tBu), 18.8 (C_8), 14.1 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{17}H_{30}O_7Na$ $[M+Na]^+$ 369.1883, found 369.1871.

<u>ethyl (2R,3R,5R)-2-((S)-1-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate 321:</u>



To a solution of ethyl (2R,3R)-2-((S)-1-(tert-butoxy)ethyl)-5-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran-3-carboxylate **319b** (65 mg, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (2.3 mL) was added Et_3SiH (115 µL, 0.72 mmol) followed by TMSOTf (43 µL, 0.24 mmol). The reaction mixture was stirred for 2h at this temperature and quenched by water (5 mL). Aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10mL) and combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was then purified by chromatography (Pentane/EtOAc 80/20) over silica gel to afford the desired product as a colorless oil (35 mg, 73%, d.r. > 19:1).

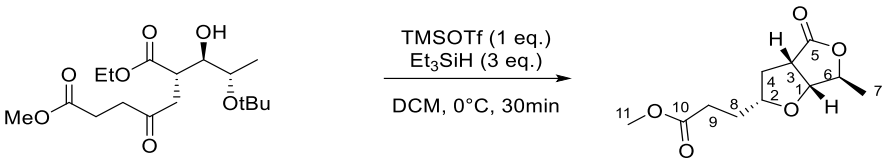
Rf = 0.20 (Pentane/EtOAc 80/20); $\mathbf{[\alpha]^{25}_D}$ = -7.77 (c=1, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3428, 2978, 1732, 1368, 1193; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.21-4.03 (m, 3H, H_1 and H_6), 4.01-3.90 (m, 2H, H_2 and H_9), 3.04 (ddd, *J* = 10.0, 6.1, 3.8 Hz, 1H, H_3), 2.34-2.19 (m, 2H, H_4 and OH), 1.61 (ddd, *J* = 12.5, 10.2, 9.2 Hz, 1H, H_4) 1.28-1.20 (m, 6H, H_7 and H_8 or H_{10}), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H_8 or H_{10}); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.8 (C_5), 85.9 (C_1), 75.7 (C_2), 68.0 (C_9), 60.9 (C_6), 43.5 (C_3), 38.2 (C_3), 20.3 (C_8), 18.1 (C_{10}), 14.2 (C_7); **HRM**S (LC-MS) : Calcd. for $C_{10}H_{18}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 225.10973, found 225.1098.

<u>(2R,3aS,6S,6aR)-2,6-dimethyltetrahydrofuro[3,4-b]furan-4(2H)-one 322:</u>

To a 0°C solution of ethyl (2S,3R,4S)-4-(tert-butoxy)-3-hydroxy-2-(2-oxopropyl)pentanoate **319a** (133 mg, 0.48 mmol) in CH_2Cl_2 (5.5 mL) was added Et_3SiH (235 µL, 1.45 mmol) followed by TMSOTf (88 µL, 0.48 mmol). The reaction mixture was stirred for 30min at this temperature and quenched by water (5 mL). Aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10mL) and combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was then purified by chromatography (Pentane/Et_2O 60/40) over silica gel to afford the desired product as a colorless oil (47 mg, 62%, d.r. > 19:1).

Rf = 0.25 (Pentane/Et_2O 60/40); $\mathbf{[\alpha]^{25}_D}$ = + 8.13 (c=1, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3528, 2975, 1764, 1352, 1165, 1073; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.63 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_6), 4.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_1), 4.10-3.96 (m, 1H, H_2), 3.21 (ddd, *J* = 10.2, 6.0, 4.0 Hz, 1H, H_3), 2.43 (ddd, *J* = 13.0, 10.4, 7.0 Hz, 1H, H_4), 1.80 (ddd, *J* = 13.0, 7.8, 4.0 Hz, 1H, H_4), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_7), 1.24 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_8); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 178.9 (C_5), 84.5 (C_1), 80.4 (C_6), 77.2 (C_2), 44.8 (C_3), 36.4 (C_4), 20.7 (C_8), 19.5 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_8H_{12}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 179.0678, found 179.0670.

methyl 3-((2R,3aS,6S,6aR)-6-methyl-4-oxohexahydrofuro[3,4-b]furan-2-yl)propanoate 323:



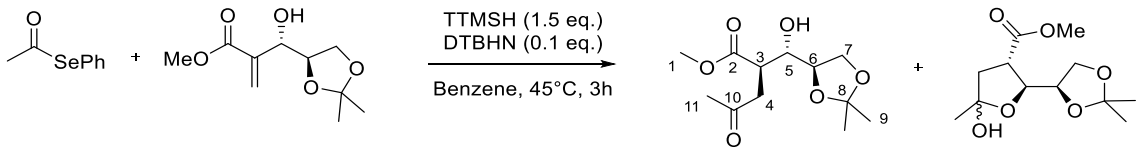
$C_{11}H_{16}O_5$
Molecular Weight: 228,2440

To a 0°C solution of 1-ethyl 7-methyl (2S)-2-[(1R,2S)-2-(tert-butoxy)-1-hydroxypropyl]-4-oxoheptanedioate **320a** (60 mg, 0.17 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added Et_3SiH (84 µL, 0.52 mmol) followed by TMSOTf (31 µL, 0.17 mmol). The mixture was stirred for 30min at this temperature and quenched by water (2 mL). Aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) and combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was then purified by chromatography (Pentane/EtOAc 75/25) over silica gel to afford the desired product as a colorless oil (31 mg, 78%, d.r. 11:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer is described below:

Rf = 0.25 (Pentane/EtOAc 75/25); $[\alpha]^{25}_{D}$ = + 2.56 (c=0.5, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3529, 2953, 1766, 1732, 1354, 1169, 1067; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.63 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_6), 4.22 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H_1), 3.96 (qd, *J* = 7.6, 4.6 Hz, 1H, H_2), 3.65 (s, 3H, H_{11}), 3.28-3.16 (m, 1H, H_3), 2.51-2.34 (m, 3H, H_9 and H_4), 1.98-1.73 (m, 3H, H_8 and H_4), 1.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_7); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 178.6 (C_5 or C_{10}), 173.6 (C_5 or C_{10}), 84.5 (C_1), 80.3 (C_6), 79.8 (C_2), 51.8 (C_{11}), 44.4 (C_3), 34.5 (C_9), 30.5 (C_4 or C_8), 30.3 (C_4 or C_8), 19.5 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_8H_{12}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 251.0889, found 251.0897.

methyl (R)-2-((S)-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(hydroxy)methyl)-4-oxopentanoate 344a:

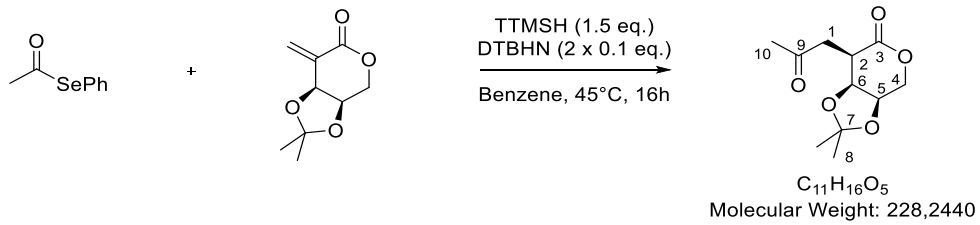


$C_{12}H_{20}O_6$
Molecular Weight: 260,2860

To a solution of Bailys-Hillman adduct **337-*anti*** (550 mg, 2.31 mmol) in benzene (20 mL) was added Et_2BOMe (1M in THF, 2.31 mL, 2.31 mmol) and the reaction mixture was stirred at 25°C for 5min. AcSePh (690 mg, 3.47 mmol), TTMSH (1.08 mL, 3.47 mmol) and DTBHN (40 mg, 0.23 mmol) were then added and the solution was heated to 45°C and stirred at this temperature for 3h. Concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 60/40) afforded hydroxyketone (200 mg, 33%) and impur lactol (~190 mg, ~32%).

Hydroxyketone : **Rf** = 0.3 (Pentane/EtOAc 60/40); $[\alpha]^{25}_{D}$ = - 4.84 (c=1, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3460, 2988, 2953, 1716, 1437, 1372, 1216, 1066; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.08-3.86 (m, 4H, H_7 and H_5 and H_6), 3.65 (s, 3H, H_1), 3.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, OH), 3.24-3.16 (m, 1H, H3), 2.98-2.76 (m, 2H, H_4), 2.14 (s, 3H, H_{11}), 1.33 (s, 3H, H_9), 1.27 (s, 3H, H_9); **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 206.8 (C_{10}), 174.1 (C_2), 109.6 (C_8), 76.7 (C_5), 72.9 (C_6), 67.2 (C_7), 52.0 (C_1), 42.8 (C_3), 41.8 (C_4), 30.1 (C_{11}), 26.6 (C_9), 25.2 (C_9); **HRM**S (LC-MS) : Calcd. for $C_{12}H_{20}O_6Na$ $[M+Na]^+$ 283.11521, found 283.1153.

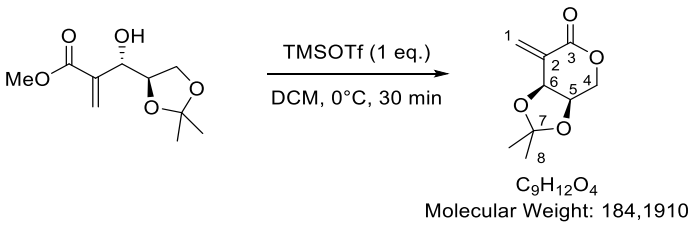
(3aR,7R,7aS)-2,2-dimethyl-7-(2-oxopropyl)tetrahydro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran-6-one 345:



To a solution of methylene lactone **347** (14 mg, 0.076 mmol) and AcSePh (23 mg, 0.11 mmol) in benzene (1 mL) were added TTMSH (35 µL, 0.11 mmol) and DTBHN (1.3 mg, 0.008 mmol). The reaction mixture was heated to 45°C and stirred for 4h. DTBHN (1.3 mg, 0.008 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at this temperature for an additional 12h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 60/40) to afford the desired product as a colorless oil (7 mg, 40%, d.r. > 19:1).

Rf = 0.25 (Pentane/EtOAc 60/40); **$[\alpha]^{25}_{D}$** = - 222.88 (c=0.2, $CHCl_3$); **Mp** = 97-99°C (EtOAc); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2979, 2918, 2849, 1741, 1713, 1154, 1074; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.62 (dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1H, H_6), 4.56-4.49 (m, 1H, H_5), 4.48-4.38 (m, 1H, H_4), 4.21 (dd, *J* = 13.0, 1.7 Hz, 1H, H_4), 3.27 (dd, *J* = 17.9, 6.2 Hz, 1H, H_1), 3.14 (td, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 1H, H_2), 2.70 (dd, *J* = 17.9, 5.9 Hz, 1H, H_1), 2.26 (s, 3H, H_{10}), 1.42 (s, 3H, H_8), 1.31 (s, 3H, H_8); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 206.5 (C_9), 171.3 (C_3), 109.7 (C_7), 74.3 (C_6), 72.7 (C_5), 68.0 (C_4), 40.1 (C_2), 39.2 (C_1), 30.4 (C_{10}), 26.0 (C_8), 24.3 (C_9); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{11}H_{16}O_5Na$ $[M+Na]^+$ 251.0889, found 251.0889.

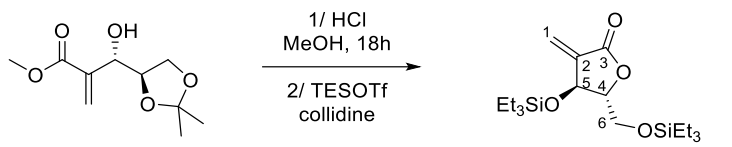
(3aR,7aS)-2,2-dimethyl-7-methylenetetrahydro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran-6-one 347:



To a 0°C solution of Baylis-Hillman adduct **337-*anti*** (51 mg, 0.236 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added TMSOTf (75 mL, 0.236 mmol). The reaction mixture was stirred for 30min and quenched by addition of a saturated aqueous $NaHCO_3$ (2 mL). Aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 60/40) afford the desired product as a white solid (31 mg, 71%).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 60/40); **$[\alpha]^{25}_{D}$** = - 161.48 (c=0.4, $CHCl_3$); **Mp** = 94-96°C (EtOAc); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2994, 2981, 2964, 1732, 1381, 1263, 110, 1020; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.29-6.27 (m, 1H, H_1), 5.85-5.83 (m, 1H, H_1), 4.99-4.94 (m, 1H, H_6), 4.57 (dt, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H, H_5), 4.38 (dd, *J* = 12.8, 2.0 Hz, 1H, H_4), 4.05 (dd, *J* = 12.8, 2.2 Hz, 1H, H_4), 1.48 (s, 3H, H_8), 1.38 (s, 3H, H_8); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 166.8 (C_3), 135.2 (C_2), 130.2 (C_1), 110.7 (C_7), 75.1 (C_6), 72.7 (C_5), 67.8 (C_4), 26.4 (C_8), 24.6 (C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_9H_{12}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 207.0627, found 207.0632.

(4S,5R)-3-methylene-4-((triethylsilyl)oxy)-5-(((triethylsilyl)oxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one 348:

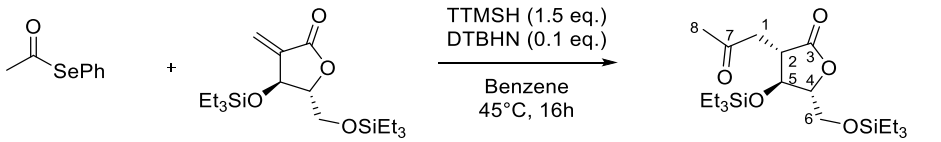


$C_{18}H_{36}O_4Si_2$
Molecular Weight: 372,6520

A solution of Baylis-Hillman adduct **337-*anti*** (325 mg, 1.50 mmol) and HCl (1M, 1.50 mL, 1.50 mmol) in MeOH (10 mL) was stirred at 25°C for 16h. Volatils were removed under reduced pressure and the crude mixture was dissolved in DMF, cooled to 0°C and collidine (1.19 mL, 9.00 mmol) followed by TESOTf (850 µL, 3.76 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 18h at 25°C and saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) was added. Aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 20 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 90/10) afford the desired product as a colorless oil (260 mg, 46%).

Rf = 0.4 (Pentane/Et_2O 90/10); **[α]$^{25}_{D}$** = + 2.86 (c=0.5, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2961, 2914, 1782, 1413, 1261, 1024; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_1), 5.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_1), 4.89 (dt, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 1H, H_4), 4.29 – 4.17 (m, 1H, H_5), 3.80 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H, H_6), 1.06 – 0.84 (m, 18H, $SiCH_2CH_3$), 0.74 – 0.50 (m, 12H, $SiCH_2CH_3$); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 169.0 (C_3), 139.6 (C_2), 124.7 (C_2), 85.4 (C_5), 69.3 (C_4), 61.5 (C_6), 6.8 (TES), 6.7 (TES), 5.0 (TES), 4.4 (TES); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{18}H_{36}O_4NaSi_2$ $[M+Na]^+$ 395.2044, found 395.2057.

(3S,4S,5R)-3-(2-oxopropyl)-4-((triethylsilyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)methyl) dihydrofuran - 2(3H)-one 355:



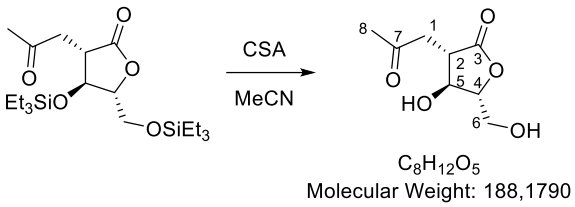
$C_{20}H_{40}O_5Si_2$
Molecular Weight: 416,7050

To a solution of methylene lactone **348** (32 mg, 0.086 mmol) and AcSePh (34 mg, 0.17 mmol) in benzene (1 mL) were added TTMSH (40 µL, 0.13 mmol) and DTBHN (1.5 mg, 0.009 mmol). The reaction mixture was heated to 45°C and stirred for 4h. DTBHN (1.5 mg, 0.009 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at this temperature for an additional 12h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 80/20) to afford the desired product as a colorless oil (15 mg, 42%, d.r. 6:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/Et_2O 90/10); **[α]$^{25}_{D}$** = + 19.01 (c=1, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2955, 2878, 1783, 1722, 1415, 1162, 1105; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.32 (dd, *J* = 7.0, 5.6 Hz, 1H, H_4), 4.21-4.18 (m, 1H, H_5), 3.91 (dd, *J* = 11.8, 2.6 Hz, 1H, H_6), 3.79 (dd, *J* = 11.8, 3.8 Hz, 1H, H_6), 3.00-2.96 (m, 1H, H_2), 2.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H_1), 2.20 (s, 3H, H_8), 1.02 – 0.90 (m, 18H, $SiCH_2CH_3$), 0.70 – 0.56 (m, 12H, $SiCH_2CH_3$); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 205.0 (C_7), 176.1 (C_3), 86.0 (C_5), 72.7 (C_4), 61.4 (C_6), 45.9 (C_2), 41.1 (C_1), 30.1 (C_8), 6.8 (TES), 6.8 (TES), 5.0 (TES), 4.4 (TES); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{20}H_{40}O_5NaSi_2$ [M+Na]+ 439.2306, found 439.2305.

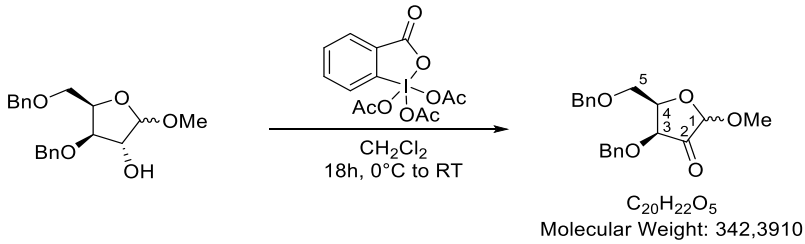
(3S,4S,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3-(2-oxopropyl)dihydrofuran-2(3H)-one 356:



A mixture of compound **355** (20 mg, 0.048 mmol) and (+) CSA (5.6 mg, 0.024 mmol) in MeCN (1.5 mL) was stirred at 25°C for 24h. The crude mixture was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica gel (EtOAc) to afford the diol as a white solid (4.5 mg, 100%).

Rf = 0.25 (EtOAc); **$[\alpha]^{25}_{D}$** = + 73.46 (c=0.2, $CHCl_3$) ; **Mp** = 86-90°C (EtOAc); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3405, 2922, 1767, 1711, 1371, 1168, 1038 ; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.34-4.30 (m, 1H, H_4), 4.26-4 .22 (m, 1H, H_5), 4.08 (br s, 1H, OH), 4.03 (dd, *J* = 12.7, 2.7 Hz, 1H,6), 3.81 (dd, *J* = 12.8, 3.5 Hz, 1H, H_6), 3.36 (dd, *J* = 19.2, 3.1 Hz, 1H, H_1), 2.97 (ddd, *J* = 10.6, 8.1, 3.1 Hz, 1H, H_2), 2.76 (dd, *J* = 19.3, 10.5 Hz, 1H, H_1), 2.28 (s, 3H, H_{10}), 1.92 (br s, 1H, OH); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 209.2 (C_7), 175.1 (C_3), 83.9 (C_5), 73.0 (C_4), 61.2 (C_6), 45.4 (C_2), 43.4 (C_1), 30.0 (C_8) ; **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_8H_{12}O_5Na$ [M+Na]+ 211.0582, found 211.0585.

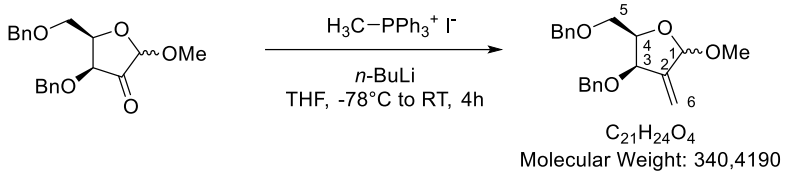
(4S,5R)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-2-methoxydihydrofuran-3(2H)-one 368:



To a 0°C solution of alcohol **367** (3 g, 8.71 mmol) in CH_2Cl_2 (80 mL) was added Dess-Martin Periodinane (4.43 g, 10.45 mmol) by portions over 5 minutes. The mixture was stirred at 25°C for 18h. Et_2O (50 mL) was added and the salts were filtered off. Organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, brine and then dried over Na_2SO_4. Concentration under reduced pressure afford the pure ketone (2.98 g, 100%, 1:1 mixture of diastereoisomers) which was used in the next step without further purification.

$[\alpha]^{25}_{D}$ = + 5.56 (c=1, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3031, 2933, 1780, 1705, 1454, 1049; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.40-7.22 (m, 10H), 5.01-4.45 (m, 6H, H_1, H_4 and 2 x OCH_2Ar), 4.28-4.14 (m, 1H, H_3), 3.82-3.63 (m, 2H, H_5), 3.53-3.41 (m, 3H, OMe); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 206.7 (C_2), 205.8 (C_2), 137.9, 137.7, 136.9, 136.7, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 97.9 (C_1), 97.4 (C_1), 77.0, 76.6, 75.7, 74.2, 73.5, 72.8, 72.6, 69.9 (C_5), 68.4 (C_5), 56.2 (OMe), 55.9 (OMe); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{20}H_{22}O_5Na$ $[M+Na]^+$ 365.1359, found 365.1369.

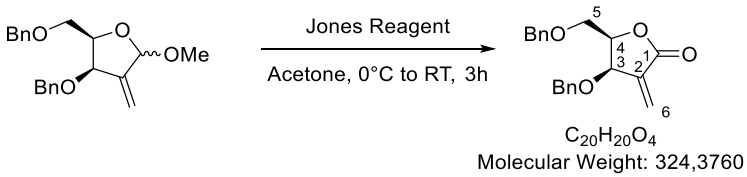
(2R,3R)-3-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-methoxy-4-methylenetetrahydrofuran 369:



To a -78°C solution of phosphonium salt (617 mg, 1.52 mmol) in THF (25 mL) was added dropwise *n*-BuLi (2M in hexanes, 0.76 mL, 1.52 mmol). The reaction mixture was stirred at this temperature for 15min and at 25°C for 15min. The mixture was cooled to -78°C and a solution of ketone **368** (400 mg, 1.17 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 2h and at 25°C for an additional 2h. Acetone (2 mL) was added to quench the excess of phosphonium ylide and water (20 mL) was added. The mixture was extracted with Et_2O (3 x 20 mL). Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by chromatography over silica gel (Pentane/Et_2O 80/20) to afford the desired product as a colorless oil (252 mg, 63%, 1:1 mixture of diastereoisomers).

Rf = 0.4 (Pentane/Et_2O 80/20); **$[\alpha]^{25}_D$** = + 8.23 (c=1, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3063, 3030, 1496, 1454, 1095, 1041; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.38-7.23 (m, 10H), 5.53-5.34 (m, 3H, H_1 and H_6), 4.70-4.42 (m, 4H, 2 x OC*H*$_2$Ar), 4.39-4.25 (m, 2H, H_3 and H_4), 3.92-3.69 (m, 2H, H_5), 3.46 (s, 1.5H, OMe), 3.44 (s, 1.5H, OMe); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 147.2 (C_2), 146.2 (C_2), 138.2, 137.9, 128.4, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 115.3 (C_6), 114.6 (C_6), 103.6 (C_1), 103.2 (C_1), 97.9 (C_3), 97.4 (C_3), 79.7, 79.3, 78.7, 77.5, 70.7, 69.9, 69.7, 68.4, 55.4 (OMe); **HRMS** (FD) : Calcd. for $C_{21}H_{25}O_4$ $[M+H]^+$ 341.17528, found 341.17448.

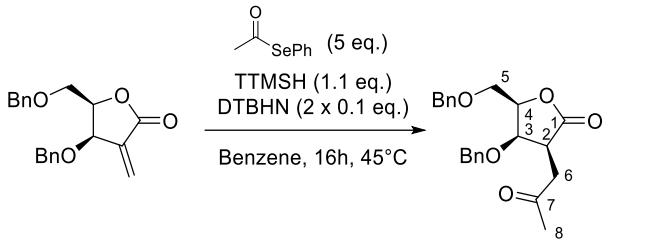
(4R,5R)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-3-methylenedihydrofuran-2(3H)-one 370:



To a 0°C solution of alkene **369** (1.27 g, 3.73 mmol) in acetone (150 mL) was added dropwise Jones reagent (0.72 M, 15.5 mL, 11.2 mmol). The mixture was stirred at 25°C for 3h. Salts were filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude was dissolved in Et_2O (50 mL), washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ and brine. Organic layer was dried over $NaSO_4$ and concentrated under reduced pressure to afford the pure lactone (1.21 g, 100%).

$[\alpha]^{25}_D$ = + 20.88 (c=1, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3031, 2926, 2868, 1769, 1454, 1091; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.40-7.25 (m, 10H), 6.45-6.40 (m, 1H, H_6), 5.87-5.82 (m, 1H, H_6), 4.69-4.43 (m, 6H, H_3, H_4 and 2 x OC*H*$_2$Ar), 3.98-3.79 (m, 2H, H_5); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 168.6 (C_1), 137.8, 137.0, 135.5, 128.7, 128.5, 128.2, 127.9, 127.8, 126.0, 80.0 (C_3), 74.4 (C_4), 73.8 (O*C*H$_2$Ph), 70.5 (O*C*H$_2$Ph), 67.7 (C_5); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{20}H_{20}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 347.1253, found 347.1243.

(3S,4R,5R)-4-(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-3-(2-oxopropyl)dihydrofuran-2(3H)-one 371:

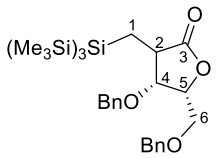


$C_{22}H_{24}O_5$
Molecular Weight: 368,4290

To a solution of lactone **370** (73 mg, 0.225 mmol) and AcSePh (224 mg, 1.125 mmol) in benzene (2.5 mL) were added TTMSH (77 µL, 0.247 mmol) and DTBHN (4 mg, 0.022 mmol). The mixture was stirred for 4h at 45°C and DTBHN (4 mg, 0.022 mmol) was added. The reaction mixture was heated to 45°C for an additional 12h. After concentration under reduced pressure the crude mixture was purified by chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 70/30) to afford the desired product as a colorless oil (33 mg, 40 %, d.r. > 19:1).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 70/30); **$[\alpha]^{25}_{D}$** = + 50.06 (c=1, $CHCl_3$); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2950, 1750, 1708, 1350, 1042; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.38-7.28 (m, 8H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.65-4.45 (m, 5H, H_4 and 2 x OCH_2Ar), 4.33 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H_3), 3.87-3.78 (m, 2H, H_5), 3.14 (ddd, *J* = 10.0, 5.5, 3.4 Hz, 1H, H_2), 2.93 (dd, *J* = 19.0, 3.4 Hz, 1H, H_3), 2.83 (dd, *J* = 19.0, 10.0 Hz, 1H, H_3), 2.05 (s, 3H, H_8); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 206.4 (C_7), 176.5 (C_1), 137.5, 137.4, 128.7, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 128.0, 81.2 (C_3), 77.2 (C_4), 74.7 (OCH$_2$Ph), 73.9 (OCH$_2$Ph), 67.0 (C_5), 41.6 (C_2), 38.1 (C_6), 29.8 (C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{22}H_{24}O_5Na$ $[M+Na]^+$ 391.1515, found 391.1502.

Side-product 372:

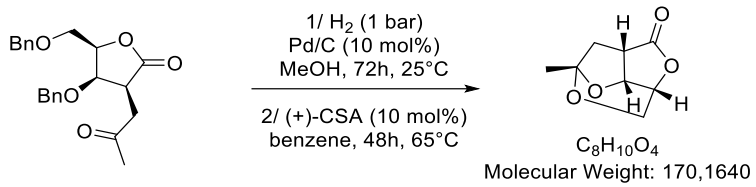


$C_{29}H_{48}O_4Si_4$
Molecular Weight: 573,0390

To a solution of lactone **370** (95 mg, 0.293 mmol) and AcSePh (87 mg, 0.44 mmol) in benzene (3 mL) were added TTMSH (182 µL, 0.586 mmol) and DTBHN (5 mg, 0.029 mmol). The mixture was stirred for 4h at 45°C and DTBHN (5 mg, 0.029 mmol) was added. The reaction mixture was heated to 45°C for an additional 12h. After concentration under reduced pressure the crude mixture was purified by chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 95/5 to 70/30) to afford the side product **372** as a colorless oil (57 mg, 34 %, d.r. = 6:4) and compound **371** (30 mg, 29 %, dr >19:1).

Rf = 0.25 (Pentane/EtOAc 95/5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3032, 2947, 2892, 1780, 1454, 1358, 1244, 1123; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.23 (m, 10H), 4.74-4.44 (m, 5H, H_4 and 2 x OCH_2Ph), 4.18 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 0.4H, H_5), 3.97 (t, *J* = 5.3 Hz, 0.6H, H_5), 3.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 0.8H, H_6), 3.78 (dd, *J* = 4.7, 1.9 Hz, 1.2H, H_6), 2.86 (dt, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 0.6H, H_2), 2.57 (dt, *J* = 7.0, 4.9 Hz, 0.4H, H_2), 1.32-1.23 (m, 0.8H, H_1), 1.08-1.00 (m, 1.2H, H_1), 0.20 (s, 16.2H), 0.17 (s, 10.8H); **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 177.1, 177.0, 137.8, 137.5, 137.4, 137.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 127.7, 83.3, 80.0, 78.8, 78.7, 74.4, 73.9, 73.8, 72.5, 67.6, 67.1, 45.9, 45.0, 1.3, 1.3; **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{29}H_{48}O_4NaSi_4$ $[M+Na]^+$ 595.2521, found 595.2520.

No.2106A:



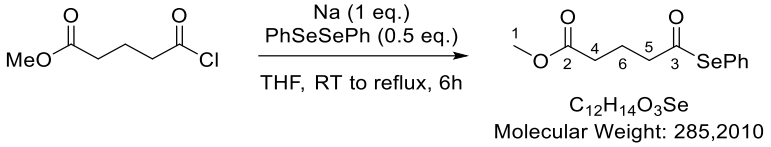
To a solution of ketone **371** (77 mg, 0.21 mmol) in MeOH (5 mL) was added Pd (10% on charcoal, 22 mg, 0.021 mmol). The reaction mixture was stirred for 72h at 25°C under an atmosphere of H_2. After completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the pad was rinsed twice with ethyl acetate (2 x 10 mL). After concentration under reduced pressure, the crude mixture was dissolved in benzene (8 mL). (+)-CSA (10 mg, 0.042 mmol) was added and the solution was heated to 65°C for 48h. Solvent was removed under vacuum and the crude mixture was purified by chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 60/40) affording the desired product as a white solid (29.6 mg, 82%).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 60/40); **$[\alpha]^{25}_{D}$** = + 44.32 (c=0.21, $CHCl_3$); **Mp** = 115-117°C (EtOAc) ; **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2963, 2926, 1769, 1633, 1261, 1094, 1040; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.13-5.09 (m, 1H), 4.88 (ddd, *J* = 7.9, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 12.4, 1.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 12.4, 0.8 Hz, 1H), 3.15 (ddd, *J* = 11.2, 7.8, 1.5 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 12.8, 1.5 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 12.8, 11.2 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 176.8, 106.3, 79.6, 77.2, 61.3, 44.0, 41.0, 22.3; **HRMS** (EI) : Calcd. for $C_8H_{10}O_4$ $[M]^+$ 170.05791, found 170.05811.

EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER IV

SYNTHESIS OF PHENYL SELENOESTERS :

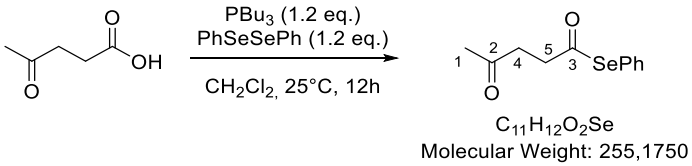
methyl 5-oxo-5-(phenylselanyl)pentanoate 421:



Synthesized according to the general procedure **B** from a mixture of diphenyldiselenide (3.39 g, 10.9 mmol), sodium metal (0.50 g, 21.7 mmol) and acyl chloride **420** (3.00 mL, 21.7 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL). Chromatography over silica gel (PE/EtOAc 90/10) afforded the title compound as a yellow oil (4.80 g, 77%).

Rf = 0.4 (PE/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3058, 2997, 2951, 1733, 1438, 1212; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55-7.32 (m, 5H), 3.68 (s, 3H, H_1), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_5), 2.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_4), 2.10-1.92 (m, 2H, H_6); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 199.9 (C_3), 173.2 (C_2), 135.9, 129.5, 129.1, 126.3, 51.8 (C_1), 46.4 (C_4), 32.7 (C_5), 20.5 (C_6); **HRMS** (LC-MS) : Calcd. for $C_{12}H_{14}O_3NaSe$ $[M+Na]^+$ 309.0003, found 309.0001.

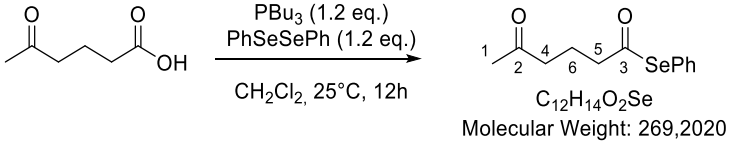
Se-phenyl 4-oxopentaneselenoate 435:



To a 0°C solution of carboxylic acid (2.07 g, 17.8 mmol) and $(PhSe)_2$ (6.68 g, 21.4mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added PBu_3 (5.30 mL, 21.7 mmol). The reaction mixture was stirred at 25°C for 12h and water (20 mL) was added. Aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Chromatography over silica gel (PE/EtOAc 85/15) afforded the desired product as a yellow oil (4.16 g, 92%).

Rf = 0.3 (PE/EtOAc 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3057, 2915, 1715, 1476, 1367, 1162; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55-7.48 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 3.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_5), 2.77 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H_4), 2.18 (s, 3H, H_1); **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 205.9 (C_2), 199.6 (C_3), 137.5, 136.0, 129.5, 129.1, 41.2 (C_4), 38.0 (C_5), 30.0 (C_1); **HRMS** (CI) : Calcd. for $C_{11}H_{13}O_2Se$ $[M+H]^+$ 251.01403, found 251.01381.

Se-phenyl 5-oxohexaneselenoate 436:

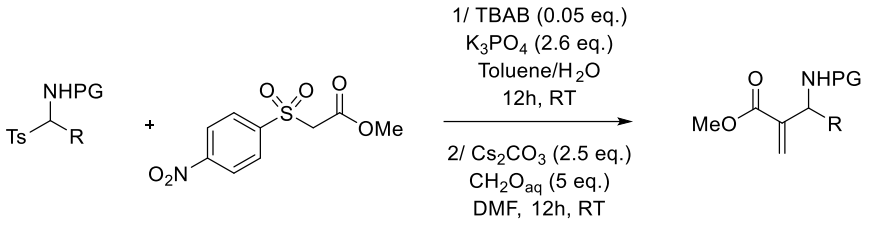


To a 0°C solution of carboxylic acid (2.00 mL, 16.9 mmol) and $(PhSe)_2$ (6.33 g, 20.3 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added PBu_3 (5.00 mL, 20.3 mmol). The reaction mixture was stirred at 25°C for 12h and water (20 mL) was added. Aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

Chromatography over silica gel (PE/EtOAc 85/15) afforded the desired product as a yellow oil (4.15 g, 91%).

Rf = 0.3 (PE/EtOAc 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3058, 2939, 1714, 1476, 1438, 1369, 1158; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59-7.31 (m, 5H), 2.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_5), 2.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_4), 2.10 (s, 3H, H_1), 1.91 (quint, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_6); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 199.9 (C_3), 135.7, 129.3, 128.9, 126.2, 46.2 (C_4), 41.8 (C_5), 29.9 (C_1), 19.1 (C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{12}H_{12}O_2NaSe$ $[M+Na]^+$ 293.0051, found 293.0052.

GENERAL PROCEDURE H FOR *AZA*-BAYLIS-HILLMAN



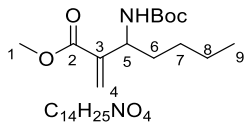
Synthesis of α-amidosulfone :

To a mixture of *p*-toluenesulfonic acid sodium salt (1 eq.), benzyl (or tertbutyl) carbamate (1 eq.) and aldehyde in H_2O/MeOH (2/1) was added HCOOH. The mixture was stirred at 25°C for 24h. The solid was filtered off, washed with water, Et_2O and pentane and dried under vacuum. The white powder was then used in the next step without further purification.

Synthesis of aza Baylis-Hillman derivatives :

To a mixture of α-amidosulfone (1 eq.), sulfonyl acetate (1.5 eq.) and TBAB (0.05 eq.) in toluene was added aqueous K_3PO_4 (50% $^w/_w$). The mixture was stirred at 25°C for 12h and a saturated solution of NH_4Cl was added. Aqueous layer was extracted twice with Et_2O. Combined organic layers were filtered through a plug of silica gel. Solvents were removed under reduced pressure, leaving a residue which was dissolved in DMF and cooled to 0°C. Aqueous formaldehyde (5 eq.) was added followed by CS_2CO_3 (2.5 eq.) and the reaction mixture was stirred for 12h at 25°C. Aqueous Na_2CO_3 (10% $^w/_w$) was added and the mixture was extracted with Et_2O (3x). Combined organic layers were dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure and purified by chromatography on silica gel.

methyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-methyleneheptanoate 405b:

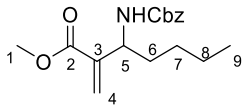


$C_{14}H_{25}NO_4$
Molecular Weight: 271,3570

Prepared according to the general procedure **H** from a mixture of corresponding α-amidosulfone **403b** (1.76g g, 5.14 mmol), sulfonyl acetate **407** (2.00 g, 7.72 mmol), TBAB (83 mg, 0.26 mmol) and aqueous K_3PO_4 (50% $^w/_w$, 5.68 g, 13.36 mmol) in toluene (50 mL). After completion of the reaction and work-up the crude mixture was dissolved in DMF (50 mL) and CH_2O (37% in water, 1.93 mL, 25.7 mmol) and Cs_2CO_3 (4.19 g, 12.9 mmol) were added. Desired product was obtained after chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 80/20) as a colorless oil (837 mg, 60%).

Rf = 0.4 (PE/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3444, 3373, 2957, 2873, 1715, 1629, 1505, 1170; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.18 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H_4), 5.71 (s, 1H, NH), 5.25-5.11 (m, 1H, H_4), 4.43-4.30 (m, 1H, H_5), 3.76 (s, 3H, H_1), 1.66-1.56 (m, 2H, H_6), 1.42 (s, 9H, *t*Bu), 1.37-1.19 (m, 4H, H_7 and H_8), 0.92-0.83 (m, 3H, H_9); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.6 (C_2), 155.4 (Boc), 140.5 (C_3), 126.4 (C_4), 79.4 (*t*Bu), 53.7 (C_5), 51.9 (C_1), 34.5 (C_6), 28.7 (C_7), 28.5 (tBu), 22.4 (C_8), 14.1 (C_9); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{14}H_{25}NO_4Na$ $[M+Na]^+$ 294.1675, found 294.1666.

<u>methyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-methyleneheptanoate 406b:</u>

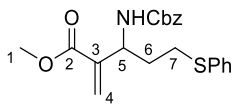


$C_{17}H_{23}NO_4$
Molecular Weight: 305,3740

Prepared according to the general procedure **H** from a mixture of corresponding α-amidosulfone **404b** (1.76g g, 5.14 mmol), sulfonyl acetate **407** (2.00 g, 7.72 mmol), TBAB (83 mg, 0.26 mmol) and aqueous K_3PO_4 (50% $^w/_w$, 5.68 g, 13.36 mmol) in toluene (50 mL). After completion of the reaction and work-up the crude mixture was dissolved in DMF (50 mL) and CH_2O (37% in water, 1.93 mL, 25.7 mmol) and Cs_2CO_3 (4.19 g, 12.9 mmol) were added. Desired product was obtained after chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 80/20) as a colorless oil (455 mg, 29%).

Rf = 0.3 (PE/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3341, 2955, 2933, 1716, 1505, 1439, 1242; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.30 (m, 5H), 6.20 (br s, 1H, H_4), 5.74 (br s, 1H, H_4), 5.46 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NH), 5.17-5.01 (m, 2H, OC*H*$_2$Ph), 4.51-4.37 (m, 1H, H_5), 3.76 (s, 3H, H_1), 1.71-1.58 (m, 2H, H_6), 1.39-1.18 (m, 4H, H_7 and H_8), 0.91-0.81 (m, 3H, H_9); **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 166.5 (C_2), 155.8 (Cbz), 140.0 (C_3), 136.6, 128.6, 128.2, 126.8 (C_4), 66.8 (Cbz), 54.5 (C_5), 52.0 (C_1), 34.3 (C_6), 28.6 (C_7), 22.4 (C_8), 14.1 (C_9); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{17}H_{23}NO_4Na$ $[M+Na]^+$ 328.1519, found 328.1510.

<u>methyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-methylene-5-(phenylthio)pentanoate 406c:</u>

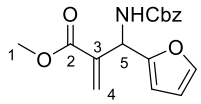


$C_{21}H_{23}NO_4S$
Molecular Weight: 385,4780

Prepared according to the general procedure **H** from a mixture of corresponding α-amidosulfone **404c** (2.32 g, 5.09 mmol), sulfonyl acetate **407** (1.98 g, 7.64 mmol), TBAB (82 mg, 0.25 mmol) and aqueous K_3PO_4 (50% $^w/_w$, 5.60 g, 13.16 mmol) in toluene (50 mL). After completion of the reaction and work-up the crude mixture was disolved in DMF (50 mL) and CH_2O (37% in water, 1.91 mL, 25.5 mmol) and Cs_2CO_3 (4.15 g, 12.7 mmol) were added. Desired product was obtained after chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 80/20) as a colorless oil (600 mg, 31%).

Rf = 0.3 (PE/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3334, 3033, 2951, 1954, 1727, 1584, 1523, 1438; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.15 (m, 10H), 6.24 (br s, 1H, H_4), 5.80 (s, 1H, H_4), 5.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, NH), 5.16-5.02 (m, 2H, OC*H*$_2$Ph), 4.72-4.59 (m, 1H, H_5), 3.74 (s, 3H, H_1), 2.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_7), 2.10-1.92 (2H, H_6); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.2 (C_2), 155.8 (Cbz), 139.0, 136.5, 136.0, 129.6, 129.0, 128.6, 128.2, 127.7, 126.3, 66.9 (Cbz), 53.6 (C_5), 52.1 (C_1), 33.9 (C_7), 30.7 (C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{21}H_{23}NO_4NaS$ $[M+Na]^+$ 408.1240, found 408.1239.

methyl 2-((((benzyloxy)carbonyl)amino)(furan-2-yl)methyl)acrylate 406d:

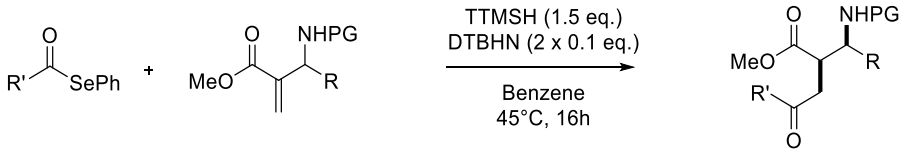


$C_{17}H_{17}NO_5$
Molecular Weight: 315,3250

To a mixture of corresponding α-amidosulfone **404d** (2.60 g, 6.75 mmol) and methyl acrylate (2.45 mL, 27.0 mmol was added DABCO (757 mg, 6.75 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 36h and excess methyl acrylate was removed under vacuum. The crude oil was purified by chromatography over silica gel (PE/EtOAc 85/15) affording the desired product as a colorless oil (1.19 g, 56%).

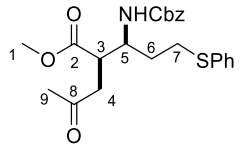
Rf = 0.4 (PE/EtOAc 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3336, 2953, 1716, 1504, 1269, 1240; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.30 (m, 5H), 6.39-6.35 (m, 1H, furane), 6.30 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H, furane), 6.18 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, furane), 5.92 (br s, 1H, H_4), 5.81 (br s, 2H, H_4 and NH), 5.13 (br s, 2H, OC*H*$_2$Ph), 3.73 (s, 3H, H_1); **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0 (C_2), 155.5 (Cbz), 152.3, 142.4, 137.8, 136.3, 128.7, 128.3, 127.8, 110.6, 106.9, 67.3 (Cbz), 52.2 (C_5), 51.4 (C_1); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{17}H_{17}NO_5Na$ $[M+Na]^+$ 338.0998, found 338.1008.

GENERAL PROCEDURE E FOR THE ACYLATION OF *AZA*-BAYLIS-HILLMAN DERIVATIVES



To a mixture of phenyl selenoester (1.2 eq.), Michael acceptor (1 eq.) and TTMSH (1.5 eq.) in benzene (0.1 M) was added DTBHN (0.1 eq.). The reaction mixture was heated at 45°c and stirred for 4h. DTBHN was added (0.1 eq.) and the mixture was stirred for an additional 12h at this temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude was purified by chromatography on silica gel.

methyl-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-(2-oxopropyl)-5-phenylthio)pentanoate 412c:



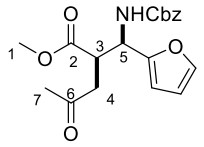
$C_{23}H_{27}NO_5S$
Molecular Weight: 429,5310

Prepared according to the general procedure **E** from a mixture of AcSePh (159 mg, 0.80 mmol), Michael acceptor **406c** (257 mg, 0.67 mmol), TTMSH (311 µL, 1.00 mmol) and DTBHN (2 x 12 mg, 2 x 0.067 mmol) in benzene (7 mL). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 70/30) afford the desired product as a colorless oil as a mixture of diastereoisomers (200 mg, 70%, d.r. 3:1).

Rf = 0.3 (Pentane/EtOAc 70/30); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3337, 2951, 1716, 1531, 1238, 1163; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.13 (m, 10H), 5.42-5.24 (m, 1H, NH), 5.14-5.04 (m, 2H, OC*H*$_2$Ph),

4.12-3.94 (m, 1H, H_5), 3.65-3.43 (m, 3H, H_1), 3.12-2.73 (m, 4H, H_3 and H_4 and H_7), 2.62 (dd, *J* = 18.2, 5.8 Hz, 0.25H, H_4), 2.46 (dd, *J* = 17.9, 4.0 Hz, 0.75H, H_4), 2.16-1.98 (m, 3H, H_9), 1.84-1.52 (m, 2H, H_6, NH); **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 206.2 (M, C_8), 205.9 (m, C_8), 173.8 (m, C_2), 173.2 (M, C_2), 156.4 (m, Cbz), 156.1 (M, Cbz), 136.5 (m), 136.4 (M), 135.9 (m), 135.8 (M), 129.5 (m), 129.5 (M+m), 129.0 (M), 128.6 (M), 128.2 (m), 128.1 (M), 128.0 (m), 126.2 (M+m), 67.1 (m, O*C*H_2Ph), 66.9 (M, O*C*H_2Ph), 52.1 (M, C_1), 52.0 (m, C_1), 51.7 (M, C_5), 51.1 (m, C_5), 45.0 (M, C_3), 43.6 (m, C_3), 42.9 (m, C_4), 41.9 (M, C_4), 33.7 (m, C_7), 32.4 (M, C_7), 30.5 (m, C_9), 30.3 (M, C_9), 29.9 (M, C_6), 29.9 (m, C_6); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{23}H_{27}NO_5NaS$ $[M+Na]^+$ 452.1502, found 452.1506.

methyl-2-((((benzyloxy)carbonyl)amino)(furan-2-yl)methyl)-4-oxopentanoate 412d:



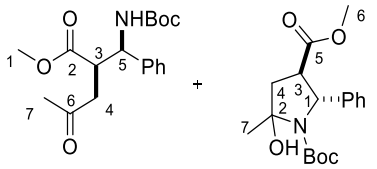
$C_{19}H_{21}NO_6$
Molecular Weight: 359,3780

Prepared according to the general procedure **E** from a mixture of AcSePh (189 mg, 0.95 mmol), Michael acceptor **406d** (250 mg, 0.79 mmol), TTMSH (370 µL, 1.19 mmol) and DTBHN (2 x 14 mg, 2 x 0.08 mmol) in benzene (8 mL). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 70/30) afford the desired product as a pale yellow oil (205 mg, 72% of major, d.r. 3:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 70/30); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3340, 2953, 1731, 1715, 1530, 1253, 1166; **^{1}H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.38-7.29 (m, 6H), 6.29 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H, furane), 6.18 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, furane), 5.76-5.64 (m, 1H, NH), 5.21-5.02 (m, 3H, H_5 and OC*H*$_2$Ph), 3.62 (s, 3H, H_1), 3.45 (ddd, *J* = 9.7, 5.7, 4.2 Hz, 1H, H_3), 2.95 (dd, *J* = 18.0, 9.4 Hz, 1H, H_4), 2.53 (dd, *J* = 18.0, 4.2 Hz, 1H, H_4), 2.13 (s, 3H, H_7); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 206.0 (C_6), 172.6 (C_2), 155.6 (Cbz), 151.8, 142.5, 136.2, 128.6, 128.3, 128.3, 110.4, 107.2, 67.2 (O*C*H_2Ph), 52.3 (C_5), 50.5 (C_1), 44.5 (C_3), 41.8 (C_4), 30.1 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{19}H_{21}NO_6Na$ $[M+Na]^+$ 382.1261, found 382.1269.

methyl-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)(phenyl)methyl)-4-oxopentanoate 413 and 414:



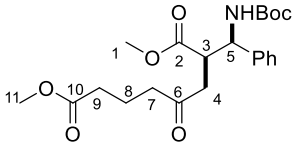
$C_{18}H_{25}NO_5$
Molecular Weight: 335,4000

Prepared according to the general procedure **E** from a mixture of AcSePh (104 mg, 0.52 mmol), Michael acceptor **405a** (127 mg, 0.44 mmol), TTMSH (204 µL, 0.65 mmol) and DTBHN (2 x 8 mg, 2 x 0.044 mmol) in benzene (4.5 mL). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 80/20) afford the desired linear product **413** as a colorless oil (100 mg, 68%) and impure hemiaminal **414** (~20 mg, ~14%).

Major (**413**) : **Rf** = 0.3 (PE/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3360, 2978, 2953, 1715, 1519, 1497, 1366, 1249, 1166; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.18 (m, 5H), 5.68-5.31 (m, 1H, NH), 5.10-4.79 (m, 1H, H_5), 3.56 (s, 3H, H_1), 3.44-3.27 (m, 1H, H_3), 2.94-2.79 (m, 1H, H_4), 2.50 (dd, *J* =

18.0, 4.0 Hz, 1H, H_4), 2.12 (s, 3H, H_7), 1.44-1.23 (m, 9H, Boc); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 206.3 (C_6), 173.0 (C_2), 155.1 (Boc), 139.6, 128.7, 127.8, 126.5, 80.0 (Boc), 55.6 (C_5), 52.1 (C_1), 46.3 (C_3), 41.6 (C_4), 30.2 (C_7), 28.4 (Boc); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{18}H_{25}NO_5Na$ $[M+Na]^+$ 358.1624, found 358.1612.

dimethyl 2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)(phenyl)methyl)-4-oxooctanedioate 422:



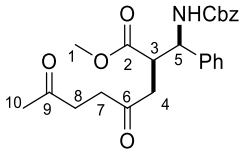
$C_{22}H_{31}NO_7$
Molecular Weight: 421,4900

Prepared according to the general procedure **E** from a mixture of selenoester **421** (404 mg, 1.42 mmol), Michael acceptor **405a** (344 mg, 1.18 mmol), TTMSH (551 µL, 1.77 mmol) and DTBHN (2 x 21 mg, 2 x 0.12 mmol) in benzene (12 mL). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 70/30) afford the desired product as a pale yellow oil (420 mg, 84% of major, d.r. 10:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.3 (Pentane/EtOAc 70/30); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3374, 2977, 2953, 1716, 1516, 1497, 1249; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.03 (m, 5H), 5.32-5.16 (m, 1H, NH), 4.97-4.81 (m, 1H, H_5), 3.51 (s, 3H, H_1 or H_{11}), 3.44 (s, 3H, H_1 or H_{11}), 3.32-3.19 (m, 1H, H_3), 2.79-2.57 (m, 1H, H_4), 2.39-2.26 (m, 3H, H_4 and H_7), 2.19-2.08 (m, 2H, H_9), 1.78-1.66 (m, 2H, H_8), 1.27 (s, 9H, Boc); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 207.6 (C_6), 173.5 (C_2 or C_{10}), 172.9 (C_2 or C_{10}), 155.0 (Boc), 139.5, 128.7, 127.7, 126.4, 79.9 (Boc), 55.5 (C_5), 52.1 (C_1 or C_{11}), 51.6 (C_1 or C_{11}), 46.1 (C_3), 41.7 (C_4 or C_7), 40.7 (C_4 or C_7), 32.9 (C_9), 28.3 (Boc), 18.7 (C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{22}H_{31}NO_7Na$ $[M+Na]^+$ 444.1992, found 444.1987.

methyl 2-((((benzyloxy)carbonyl)amino)(phenyl)methyl)-4,7-dioxooctanoate 437:



$C_{24}H_{27}NO_6$
Molecular Weight: 425,4810

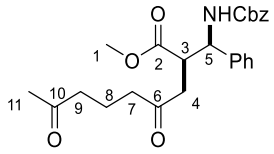
Prepared according to the general procedure **E** from a mixture of selenoester **435** (536 mg, 2.10 mmol), Michael acceptor **406a** (620 mg, 1.91 mmol), TTMSH (890 µL, 2.86 mmol) and DTBHN (2 x 33 mg, 2 x 0.19 mmol) in benzene (15 mL). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 50/50) afford the desired product as a pale yellow oil (720 mg, 80% of major, d.r. 5:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.5 (Pentane/EtOAc 50/50); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3343, 3033, 2952, 1712, 1530, 1366, 1241, 1173; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$, 60°C) δ 7.37-7.19 (m, 10H), 5.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H, NH), 5.14-5.02 (m, 3H, H_5 and OCH_2Ph), 3.54 (s, 3H, H_1), 3.47-3.40 (m, 1H, H_3), 2.86 (dd, J = 17.6, 8.7 Hz, 1H, H_4), 2.70-2.55 (m, 5H, H_4 and H_7 and H_8), 2.12 (s, 3H, H_{10}); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$, 60°C) δ 206.7 (C_6 or C_9), 206.2 (C_6 or C_9), 172.5 (C_2), 155.5 (Cbz), 139.4, 136.5, 128.6, 128.4, 128.0,

127.8, 126.6, 66.9 (Cbz), 56.4 (C_5), 51.8 (C_1), 46.1 (C_3), 41.0 (C_4), 36.8 (C_7 or C_8), 36.3 (C_7 or C_8), 29.5 (C_{10}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{24}H_{27}NO_6Na$ $[M+Na]^+$ 448.1730, found 448.1730.

methyl-2-((((benzyloxy)carbonyl)amino)(phenyl)methyl)-4,8-dioxononanoate 438:



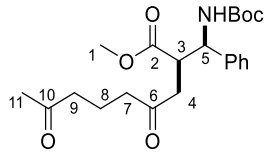
$C_{25}H_{29}NO_6$
Molecular Weight: 439,5080

Prepared according to the general procedure **E** from a mixture of selenoester **435** (298 mg, 1.11 mmol), Michael acceptor **406a** (300 mg, 0.92 mmol), TTMSH (430 µL, 1.38 mmol) and DTBHN (2 x 16 mg, 2 x 0.092 mmol) in benzene (15 mL). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 50/50) afford the desired product as a pale yellow oil (305 mg, 75% of major, d.r. 5:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.5 (Pentane/EtOAc 50/50); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3345, 3033, 2952, 1715, 1530, 1454, 1355, 1242, 1172; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.20 (m, 10H), 5.70-5.61 (m, 1H, NH), 5.15-5.01 (m, 3H, H_5 and OCH_2Ph), 3.55 (s, 3H, H_1), 3.49-3.40 (m, 1H, H_3), 2.79 (dd, *J* = 17.6, 8.7 Hz, 1H, H_4), 2.50 (dd, *J* = 17.7, 4.8 Hz, 1H, H_4), 2.45-2.33 (m, 4H, H_7 and H_9), 2.08 (s, 3H, H_{11}), 1.84-1.76 (m, 2H, H_8); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 207.8 (C_6 or C_{10}), 207.8 (C_6 or C_{10}), 172.7 (C_2), 155.8 (Cbz), 139.7, 136.7, 128.9, 128.6, 128.2, 128.0, 126.7, 67.2 (Cbz), 56.6 (C_5), 52.0 (C_1), 46.3 (C_3), 42.5 (C_4 or C_7 or C_9), 41.9 (C_4 or C_7 or C_9), 41.1 (C_4 or C_7 or C_9), 29.8 (C_{11}), 17.9 (C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{25}H_{29}NO_6Na$ $[M+Na]^+$ 462.1887, found 462.1874.

methyl-2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)(phenyl)methyl)-4,7-dioxooctanoate 442:



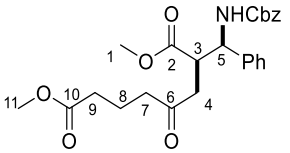
$C_{21}H_{29}NO_6$
Molecular Weight: 391,4640

Prepared according to the general procedure **E** from a mixture of selenoester **436** (391 mg, 1.45 mmol), Michael acceptor **405a** (354 mg, 1.21 mmol), TTMSH (564 µL, 1.82 mmol) and DTBHN (2 x 21 mg, 2 x 0.12 mmol) in benzene (12 mL). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 65/35) afford the desired product as a pale yellow oil (390 mg, 79% of major, d.r. 6:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 65/35); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3364, 2977, 2952, 1712, 1520, 1435, 1367, 1169; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.22 (m, 5H), 5.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, NH), 5.18-4.80 (m, H_5), 3.64 (s, 3H, H_1), 3.53-3.36 (m, 1H, H_3), 3.01-2.79 (m, 1H, H_4), 2.58-2.43 (m, 5H, H_4, H_7 and H_9), 2.17 (s, 3H, H_{11}), 1.93-1.79 (m, 2H, H_8), 1.47 (s, 9H, Boc); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 208.3 (C_6 or C_{10}), 208.1 (C_6 or C_{10}), 172.9 (C_2), 155.1 (Boc), 139.6, 128.7, 127.8, 126.5, 80.0 (Boc), 55.5 (C_5), 52.1 (C_1), 46.2 (C_3), 42.4 (C_4 or C_7 or C_9), 41.7 (C_4 or C_7 or C_9), 40.7 (C_4 or C_7 or C_9), 30.0 (C_{11}), 28.4 (Boc), 17.6 (C_8).

dimethyl-2-((((benzyloxy)carbonyl)amino)(phenyl)methyl)-4-oxooctanedioate:



$C_{25}H_{29}NO_7$
Molecular Weight: 455,5070

Prepared according to the general procedure **E** from a mixture of selenoester **421** (123 mg, 0.43 mmol), Michael acceptor **406a** (117 mg, 0.36 mmol), TTMSH (169 µL, 0.54 mmol) and DTBHN (2 x 6.3 mg, 2 x 0.036 mmol) in benzene (3.6 mL). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 70/30) afford the desired product as a pale yellow oil (126 mg, 77% of major, d.r. 6:1).

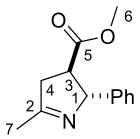
Both compounds were separable and only major diastereoisomer *syn* is described below:

Rf = 0.3 (Pentane/EtOAc 70/30); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3353, 3033, 2952, 1732, 1530, 1436, 1243; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.15 (m, 10H), 5.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, NH), 5.15-4.98 (m, 3H, H_5 and OC*H*$_2$Ph), 3.64 (s, 3H, H_1), 3.55 (s, 3H, H_{11}), 3.48-3.37 (m, 1H, H_3), 2.80 (dd, *J* = 17.8, 9.2 Hz, 1H, H_4), 2.55-2.38 (m, 3H, H_4 and H_7), 2.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_9), 1.91-1.76 (m, 2H, H_8); **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 207.7 (C_6), 173.6 (C_2 or C_{10}), 172.8 (C_2 or C_{10}), 155.7 (Cbz), 139.2, 136.3, 128.8, 128.6, 128.3, 128.1, 126.6, 67.1 (O*C*H$_2$Ph), 56.2 (C_5), 52.2 (C_1 or C_{11}), 51.7 (C_1 or C_{11}), 46.0 (C_3), 41.8 (C_4 or C_7), 41.0 (C_4 or C_7), 33.0 (C_9), 18.8 (C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{25}H_{29}NO_7Na$ $[M+Na]^+$ 478.1836, found 478.1831.

GENERAL PROCEDURE H FOR THE SYNTHESIS OF CYCLIC IMINES

To a mixture of phenyl selenoester (1.2 eq.), Michael acceptor (1 eq.) and TTMSH (1.5 eq.) in benzene (0.1 M) was added DTBHN (0.1 eq.). The reaction mixture was heated at 45°c and stirred for 4h. DTBHN was added (0.1 eq.) and the mixture was stirred for an additional 12h at this temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude was dissolved in MeCN (1M). $BF_3.Et_2O$ (2 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at 25°C for 12h and quenched by addition of a saturated solution of $NaHCO_3$. Aqueous layer was extracted twice with EtOAc and combined organic layers were dried over Na_2SO_4, concentrated under reduced pressure and purified by chromatography on silica gel.

Methyl-5-methyl-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-3-carboxylate 415a:



$C_{13}H_{15}NO_2$
Molecular Weight: 217,2680

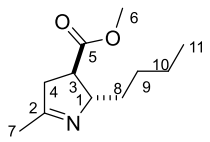
Prepared according to the general procedure **H** from a mixture of AcSePh (94 mg, 0.47 mmol), Michael acceptor **405a** (106 mg, 0.36 mmol), TTMSH (170 µL, 0.55 mmol) and DTBHN (2 x 6.3 mg, 2 x 0.036 mmol) in benzene (4 mL). After completion and concentration, were added MeCN (4

mL) and $BF_3.Et_2O$ (90 µL 0.73 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 50/50) afford the desired product as a colorless oil (56 mg, 71%, d.r. 10:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer is described below:

Rf = 0.25 (Pentane/EtOAc 50/50); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3375, 3030, 2952, 1731, 1651, 1494, 1435, 1379; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.11 (m, 5H), 5.27-5.14 (m, 1H, H_1), 3.63 (s, 3H, H_6), 3.08-2.74 (m, 3H, H_3 and H_4), 2.06 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_7); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7 (C_2 or C_5), 173.8 (C_2 or C_5), 142.9, 128.6, 127.4, 126.4, 79.5 (C_1), 52.3 (C_3 or C_6), 51.2 (C_3 or C_6), 43.4 (C_4), 19.6 (C_7); **HRMS** (CI) : Calcd. for $C_{13}H_{16}NO_2$ $[M+H]^+$ 218.1181, found 218.1177.

<u>methyl 2-butyl-5-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-3-carboxylate 415b:</u>



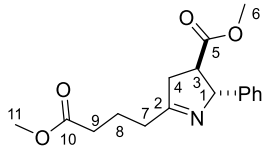
$C_{11}H_{19}NO_2$
Molecular Weight: 197,2780

Prepared according to the general procedure **H** from a mixture of AcSePh (330 mg, 1.66 mmol), Michael acceptor **405b** (300 mg, 1.11 mmol), TTMSH (1.18 mL, 1.66 mmol) and DTBHN (2 x 19 mg, 2 x 0.11 mmol) in benzene (11 mL). After completion and concentration, were added MeCN (11 mL) and $BF_3.Et_2O$ (270 µL, 2.21 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 80/20) afford the desired product as a colorless oil (122 mg, 56% of major, d.r. 3.5:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer is described below:

Rf = 0.3 (Pentane/EtOAc 80/20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2955, 2932, 2860, 1738, 1652, 1435, 1204; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.16-4.06 (m, 1H, H_1), 3.70 (s, 3H, H_6), 2.97-2.69 (m, 3H, H_3 and H_4), 2.09-1.98 (m, 3H, H_7), 1.74-1.22 (m, 6H, H_8, H_9 and H_{10}), 0.95-0.83 (m, 3H, H_{11}); **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3 (C_5), 172.0 (C_2), 77.2 (C_1), 52.2 (C_6), 47.9 (C_3), 42.9 (C_4), 36.4 (C_8), 28.5 (C_9), 22.8 (C_{10}), 19.5 (C_7), 14.1 (C_{11}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{11}H_{20}NO_2$ $[M+H]^+$ 198.1488, found 198.1486.

<u>methyl-5-(4-methoxy-4-oxobutyl)-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-3-carboxylate 423:</u>



$C_{17}H_{21}NO_4$
Molecular Weight: 303,3580

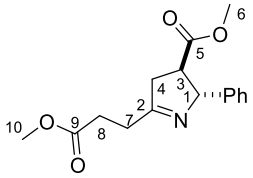
Prepared according to the general procedure **H** from a mixture of selenoester **421** (165 mg, 0.58 mmol), Michael acceptor **405a** (140 mg, 0.48 mmol), TTMSH (224 µL, 0.72 mmol) and DTBHN (2 x 8.4 mg, 2 x 0.048 mmol) in benzene (5 mL). After completion and concentration, were added MeCN (5 mL) and $BF_3.Et_2O$ (119 µL, 0.96 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 50/50) afford the desired product as a colorless oil (101 mg, 69%, d.r. 10:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer is described below:

Rf = 0.5 (Pentane/EtOAc 50/50); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3029, 2952, 1731, 1650, 1494, 1435, 1360; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.18 (m, 5H), 5.39-5.29 (m, 1H, H_1), 3.76 (s, 3H, H_6 or H_{11}),

3.69 (s, 3H, H_6 or H_{11}), 3.16-2.87 (m, 3H, H_3 and H_4), 2.60-2.39 (m, 4H, H_7 and H_9), 2.17-1.96 (m, 2H, H_8); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2 (C_2 or C_5 or C_{10}), 174.7 (C_2 or C_5 or C_{10}), 173.7 (C_2 or C_5 or C_{10}), 142.9, 128.7, 127.4, 126.4, 79.4 (C_1), 52.3 (C_3 or C_6 or C_{11}), 51.7 (C_3 or C_6 or C_{11}), 50.9 (C_3 or C_6 or C_{11}), 42.0 (C_4), 33.5 (C_7 or C_9), 32.7 (C_7 or C_9), 21.6 (C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{17}H_{21}NO_4Na$ $[M+Na]^+$ 326.1362, found 326.1374.

<u>Methyl-5-(3-methoxy-3-oxopropyl)-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-3-carboxylate 427:</u>



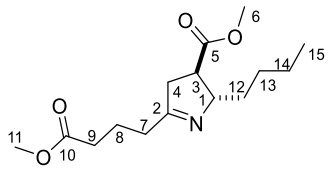
$C_{16}H_{19}NO_4$
Molecular Weight: 289,3310

Prepared according to the general procedure **H** from a mixture of selenoester **200** (151 mg, 0.56 mmol), Michael acceptor **405a** (135 mg, 0.46 mmol), TTMSH (216 µL, 0.70 mmol) and DTBHN (2 x 8.1 mg, 2 x 0.046 mmol) in benzene (5 mL). After completion and concentration, were added MeCN (5 mL) and $BF_3.Et_2O$ (114 µL, 0.93 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 50/50) afford the desired product as a colorless oil (88 mg, 69%, d.r. 10:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer is described below:

Rf = 0.5 (Pentane/EtOAc 50/50); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3029, 2952, 1738, 1729, 1494, 1435, 1240; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.19 (m, 5H), 5.37-5.28 (m, 1H, H_1), 3.75 (s, 3H, H_6 or H_{10}), 3.70 (s, 3H, H_6 or H_{10}), 3.09-2.64 (m, 7H, H_3, H_4, H_7 and H_8); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4 (C_2 or C_5 or C_9), 174.7 (C_2 or C_5 or C_9), 173.6 (C_2 or C_5 or C_9), 143.1, 128.6, 127.4, 126.4, 79.3 (C_1), 52.4 (C_3 or C_6 or C_{10}), 51.9 (C_3 or C_6 or C_{10}), 51.1 (C_3 or C_6 or C_{10}), 42.4 (C_4) 30.4 (C_8 or C_7), 28.2 (C_8 or C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{16}H_{19}NO_4Na$ $[M+Na]^+$ 312.1206, found 312.1216.

<u>methyl-2-butyl-5-(4-methoxy-4-oxobutyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-3-carboxylate 428:</u>



$C_{15}H_{25}NO_4$
Molecular Weight: 283,3680

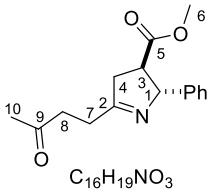
Prepared according to the general procedure **H** from a mixture of selenoester **421** (223 mg, 0.83 mmol), Michael acceptor **405b** (173 mg, 0.64 mmol), TTMSH (298 µL, 0.96 mmol) and DTBHN (2 x 11 mg, 2 x 0.06 mmol) in benzene (6 mL). After completion and concentration, were added MeCN (6 mL) and $BF_3.Et_2O$ (118 µL, 0.96 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 50/50) afford the desired product as a colorless oil (111 mg, 61% of major, d.r. 3.5:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 50/50); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2955, 2861, 1738, 1651, 1435, 1365, 1175; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.18-4.08 (m, 1H, H_1), 3.69 (s, 3H, H_6 or H_{11}), 3.66 (s, 3H, H_6 or H_{11}), 2.95-2.81 (m, 1H, H_3), 2.80-2.67 (m, 2H, H_4), 2.43-2.31 (m, 4H, H_7 and H_9), 2.00-1.87 (m, 2H, H_{12}), 1.53-1.22 (m, 6H, H_8 and H_{13} and H_{14}), 0.96-0.82 (m, 3H, H_{15}); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4 (C_2 or C_5 or C_{10}), 174.2 (C_2 or C_5 or C_{10}), 173.8 (C_2 or C_5 or C_{10}), 77.2 (C_1), 52.2 (C_{11} or C_6),

51.7 (C_{11} or C_6), 47.3 (C_3), 41.3 (C_4), 36.3, 33.5, 32.7, 28.4, 22.8, 21.7, 14.1 (C_{15}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{15}H_{25}NO_4Na$ $[M+Na]^+$ 306.1675, found 306.1676.

<u>methyl-5-(3-oxobutyl)-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-3-carboxylate 440:</u>



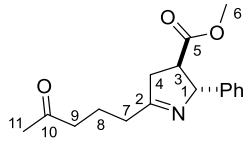
$C_{16}H_{19}NO_3$
Molecular Weight: 273,3320

Prepared according to the general procedure **H** from a mixture of selenoester **435** (196 mg, 0.77 mmol), Michael acceptor **405a** (204 mg, 0.70 mmol), TTMSH (326 µL, 1.05 mmol) and DTBHN (2 x 12 mg, 2 x 0.07 mmol) in benzene (7 mL). After completion and concentration, were added MeCN (7 mL) and $BF_3.Et_2O$ (172 µL, 1.40 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 30/70) afford the desired product as a colorless oil (115 mg, 60% of major, d.r. 6:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer is described below:

Rf = 0.45 (Pentane/EtOAc 30/70); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3381, 2951, 1732, 1616, 1434, 1381; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.11 (m, 5H), 5.33-5.21 (m, 1H, H_1), 3.73 (s, 3H, H_6), 3.12-2.50 (m, 7H, H_3, H_4, H_7 and H_8), 2.19 (s, 3H, H_{10}); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 207.8 (C_9), 175.9 (C_2 or C_5), 174.7 (C_2 or C_5), 143.1, 128.7, 127.4, 126.4, 79.3 (C_1), 52.3 (C_3 or C_6), 51.2 (C_3 or C_6), 42.6 (C_4), 39.5 (C_8), 30.3 (C_{10}), 27.0 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{16}H_{19}NO_3Na$ $[M+Na]^+$ 296.1257, found 296.1262.

<u>methyl-5-(4-oxopentyl)-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-3-carboxylate 443:</u>



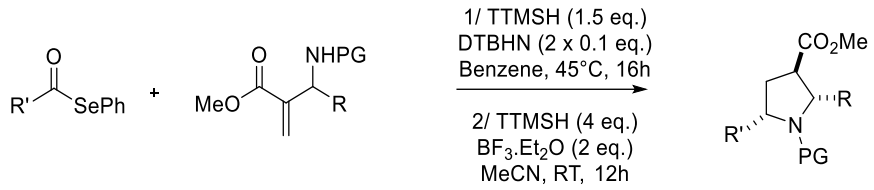
$C_{17}H_{21}NO_3$
Molecular Weight: 287,3590

Prepared according to the general procedure **H** from a mixture of selenoester **436** (207 mg, 0.77 mmol), Michael acceptor **405a** (204 mg, 0.70 mmol), TTMSH (326 µL, 1.05 mmol) and DTBHN (2 x 12 mg, 2 x 0.07 mmol) in benzene (7 mL). After completion and concentration, were added MeCN (7 mL) and $BF_3.Et_2O$ (172 µL, 1.40 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 30/70) afford the desired product as a colorless oil (112 mg, 56% of major, d.r. 8.5:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer is described below:

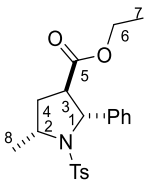
Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 30/70); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2963, 1732, 1435, 1262, 1163, 1028; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.16 (m, 5H), 5.34-5.25 (m, 1H, H_1), 3.72 (s, 3H, H_6), 3.10-2.85 (m, 3H, H_3 and H_4), 2.61-2.36 (m, 4H, H_7 and H_9), 2.14 (s, 3H, H_{11}), 2.03-1.81 (m, 2H, H_8); **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 208.4 (C_{10}), 176.5 (C_2 or C_5), 174.7 (C_2 or C_5), 142.9, 128.7, 127.4, 126.4, 79.4 (C_1), 52.3 (C_3 or C_6), 50.9 (C_3 or C_6), 43.0 (C_4 or C_9), 42.0 (C_4 or C_9), 32.7 (C_7), 30.1 (C_{11}), 20.4 (C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{17}H_{21}NO_3Na$ $[M+Na]^+$ 310.1413, found 310.1421.

GENERAL PROCEDURE I FOR THE SYNTHESIS OF PROTECTED PYRROLIDINES



To a mixture of phenyl selenoester (1.2 eq.), Michael acceptor (1 eq.) and TTMSH (1.5 eq.) in benzene (0.1 M) was added DTBHN (0.1 eq.). The reaction mixture was heated at 45°C and stirred for 4h. DTBHN was added (0.1 eq.) and the mixture was stirred for an additional 12h at this temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude was dissolved in MeCN (0.1 M). TTMSH (3 eq.) was added followed by $BF_3.Et_2O$ (1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at 25°C for 12h and quenched by addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. Aqueous layer was extracted twice with EtOAc and combined organic layers were dried over Na_2SO_4, concentrated under reduced pressure and purified by chromatography on silica gel.

ethyl-5-methyl-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine-3-carboxylate 408:

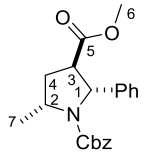


$C_{21}H_{25}NO_4S$
Molecular Weight: 387,4940

Prepared according to the general procedure **I** from a mixture of AcSePh (58 mg, 0.29 mmol), Michael acceptor **402** (80 mg, 0.22 mmol), TTMSH (104 µL, 0.33 mmol) and DTBHN (2 x 3.8 mg, 2 x 0.022 mmol) in benzene (2.5 mL). After completion and concentration, were added MeCN (2.5 mL), TTMSH (208 µL, 0.67 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (41 µL, 0.33 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 85/15) afford the desired product as a white solid (69 mg, 80%, d.r. 8:1).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 85/15); **Mp** = 126-128 °C (EtOAc); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3031, 2979, 2933, 1732, 1599, 1494, 1451, 1347, 1164; **^{1}H NMR** (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81-7.63 (m, 2H), 7.52-7.23 (m, 7H), 5.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 0.1H, H_1), 5.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 0.9H, H_1), 4.24-3.69 (m, 3H, H_2 and H_6), 3.08-2.87 (m, 1H, H_3), 2.45 (s, 3H, tosyle), 2.22-1.72 (m, 2H, H_4), 1.67 (d, *J* = 6.1 Hz, 0.3H, H_8), 1.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 2.7H, H_8), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 2.7H, H_7), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 0.3H, H_7); **^{13}C NMR** (50 MHz, $CDCl_3$) δ 171.9 (M, C_5), 169.4 (m, C_5), 143.6 (m), 143.5 (M), 141.8 (M), 139.0 (m), 135.1 (m), 134.8 (M), 129.7 (m), 129.6 (M), 128.5 (M), 128.0 (m), 127.8 (M), 127.6 (m), 127.4 (m), 126.3 (M), 67.3 (M, C_1), 65.9 (m, C_1), 61.1 (M, C_6), 60.7 (m, C_6), 57.0 (M, C_2), 56.7 (m, C_2), 52.1 (M, C_3), 48.3 (m, C_3), 35.4 (M, C_4), 34.5 (m, C_4), 29.7 (m, C_8), 22.8 (M, C_8), 21.7 (m, tosyle), 21.6 (M, tosyle), 14.0 (M, C_7), 13.8 (m, C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{21}H_{25}NO_4NaS$ $[M+Na]^+$ 410.1396, found 410.1387.

1-benzyl 3-methyl-5-methyl-2-phenylpyrrolidine-1,3-dicarboxylate 410a:



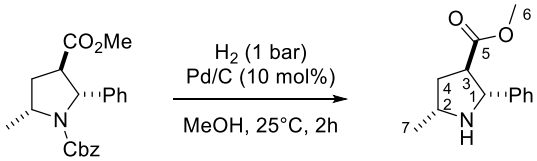
$C_{21}H_{23}NO_4$
Molecular Weight: 353,4180

Prepared according to the general procedure **I** from a mixture of AcSePh (109 mg, 0.55 mmol), Michael acceptor **406a** (149 mg, 0.46 mmol), TTMSH (214 µL, 0.69 mmol) and DTBHN (2 x 8 mg, 2 x 0.046 mmol) in benzene (5 mL). After completion and concentration, were added MeCN (5 mL), TTMSH (429 µL, 1.38 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (85 µL, 0.69 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 85/15) afford the desired product as a colorless oil (102 mg, 63%, d.r. 5:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3032, 2953, 1738, 1704, 1454, 1403, 1344, 1205; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, 60°C) δ 7.35-6.94 (m, 10H), 5.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H_1), 5.11-4.97 (m, 2H, OC*H*$_2$Ph), 4.36-4.25 (m, 1H, H_2), 3.69 (s, 3H, H_6), 3.13-3.06 (m, 1H, H_3), 2.35 (dt, *J* = 12.6, 7.8 Hz, 1H, H_4), 1.93-1.86 (m, 1H, H_4), 1.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_7); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$, 60°C) δ 173.2 (C_5), 155.2, 142.6, 136.9, 128.6, 128.3, 127.7, 127.5, 127.2, 125.9, 125.3, 66.8 (Cbz), 65.3 (C_1), 54.6 (C_2), 52.1 (C_3 or C_6), 51.7 (C_3 or C_6), 35.8 (C_4), 21.2 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{21}H_{23}NO_4Na$ $[M+Na]^+$ 376.1519, found 376.1513.

methyl-5-methyl-2-phenylpyrrolidine-3-carboxylate 411:

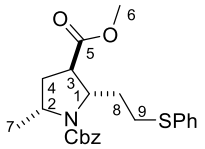


$C_{13}H_{17}NO_2$
Molecular Weight: 219,2840

To a solution of protected pyrrolidine **410** (15 mg, 0.042 mmol) in MeOH (2 mL) was added Pd/C (10% on charcoal, 4.5 mg, 0.0042 mmol). The mixture was stirred for 2h under an H_2 atmosphere (balloon) and filtered through a pad of Celite. Concentration under reduced pressure afforded the pure product as a colorless oil (9.2 mg, 100%).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3332, 3029, 2957, 1733, 1435, 1168; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.21 (m, 5H), 4.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_1), 3.66 (s, 3H, H_6), 3.54-3.36 (m, 1H, H_2), 2.93 (ddd, *J* = 10.5, 7.8, 5.3 Hz, 1H, H_3), 2.25 (ddd, *J* = 12.5, 7.0, 5.3 Hz, 1H, H_4), 1.86-1.68 (m, 2H, H_4 and NH), 1.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_7); **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5 (C_5), 142.7, 128.6, 127.5, 126.9, 66.6 (C_1), 54.2 (C_2), 51.9 (C_6), 51.9 (C_3), 38.5 (C_4), 21.3 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{13}H_{18}NO_2$ $[M+H]^+$ 220.1332, found 220.1330.

1-benzyl 3-methyl -5-methyl-2-(2-(phenylthio)ethyl)pyrrolidine-1,3-dicarboxylate 410c:

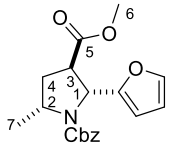


$C_{23}H_{27}NO_4S$
Molecular Weight: 413,5320

To a solution of **412c** (82 mg, 0.19 mmol) in MeCN (2 mL) were added TTMSH (78 µL, 0.57 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (35 µL, 0.29 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 85/15) afford the desired product as a colorless oil as a mixture of diastereoisomers (66 mg, 84%, d.r. 60:22:18).

Rf = 0.3 (Pentane/EtOAc 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2952, 1732, 1698, 1404, 1353, 1199; **^{1}H NMR** ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.16 (m, 10H), 5.21-5.11 (m, 2H, D1+D2+D3, Cbz), 4.52-4.41 (m, 0.4H, D2+D3, H_1), 4.37- 4.32 (m, 0.6H, D1, H_1), 4.18-4.09 (m, 0.6, D1, H_2), 4.02-3.91 (m, 0.4H, D2+D3, H_2), 3.74 (s, 0.54H, D3, H_6), 3.69 (s, 1.8H, D1, H_6), 3.65 (s, 0.66H, D2, H6), 3.08-2.82 (m, 3H, D1+D2+D3), 2.40-2.27 (m, 1H, D1+D2+D3), 2.14-1.97 (m, 1H, D1+D2+D3), 1.93-1.67 (m, 2H, D1+D2+D3), 1.36-1.25 (m, 3H, D1+D2+D3); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 174.1, 173.7, 171.2, 155.4, 137.2, 136.8, 129.7, 129.6, 129.1, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 126.3, 126.2, 126.1, 67.4, 67.1, 67.0, 61.2, 54.0, 53.7, 52.3, 52.2, 51.9, 47.8, 46.9, 36.1, 35.6, 34.2, 31.0, 30.7, 30.6, 29.8, 22.1; **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{23}H_{27}NO_4NaS$ $[M+Na]^+$ 436.1553, found 436.1552.

1-benzyl 3-methyl-2-(furan-2-yl)-5-methylpyrrolidine-1,3-dicarboxylate 410d:



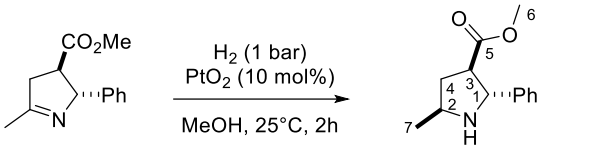
$C_{19}H_{21}NO_5$
Molecular Weight: 343,3790

To a solution of **412d** (155 mg, 0.43 mmol) in MeCN (5 mL) were added TTMSH (402 µL, 1.29 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (80 µL, 0.65 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 85/15) afford the desired product as a colorless oil (50 mg, 34%, d.r. 40:34:26).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer is described below:

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 85/15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2954, 2932, 1738, 1732, 1698, 1403, 1352, 1178; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.24 (m, 6H), 6.29-6.26 (m, 1H, furane), 6.18 (br s, 1H, furane), 5.39-5.35 (m, 1H, H_1), 5.12 (br s, 2H, Cbz), 4.01-3.95 (m, 1H, H_2), 3.54 (s, 3H, H_6), 3.26-3.19 (m, 1H, H_3), 2.37-2.27 (m, 2H, H_4), 1.52-1.41 (m, 3H, H_7); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4 (C_5), 152.9 (Cbz), 142.2, 137.0, 128.6, 128.0, 127.9, 110.4, 108.1, 67.1 (Cbz), 57.5 (C_1), 54.1 (C_2), 51.8 (C_6), 47.2 (C_3), 34.6 (C_4), 29.8 (C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{19}H_{21}NO_5Na$ $[M+Na]^+$ 366.1311, found 366.1320.

methyl-5-methyl-2-phenylpyrrolidine-3-carboxylate 416a:



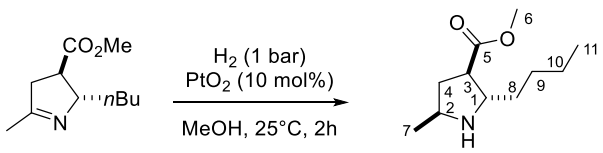
$C_{13}H_{17}NO_2$
Molecular Weight: 219,2840

To a solution of imine **415a** (30 mg, 0.14 mmol) in MeOH (3 mL) was added PtO_2 (3.1 mg, 0.014 mmol). The mixture was stirred for 2h under an H_2 atmosphere (balloon) and filtered through a pad of Celite. Concentration under reduced pressure afforded the pure product as a colorless oil as mixture of diastereoisomers (30 mg, 100%, d.r. 4:1).

The mixture of diastereoisomers is described below:

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3336, 3029, 2955, 1732, 1453, 1435, 1265, 1194, 1169; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.18 (m, 5H), 4.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.8H, H_1), 4.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.2H, H_1), 3.68 (s, 2.4H, H_6), 3.65 (s, 0.6H, H_6), 3.61-3.39 (m, 1H, H_2), 3.02 (ddd, *J* = 9.6, 8.1, 7.2 Hz, 0.8H, H_3), 2.92 (ddd, *J* = 10.4, 7.8, 5.3 Hz, 0.2H, H_3), 2.37 (ddd, *J* = 12.5, 8.1, 6.0 Hz, 0.8H, H_4), 2.25 (ddd, *J* = 12.5, 7.0, 5.3 Hz, 0.2H, H_4), 1.90 (br s, 1H, NH), 1.79-1.65 (m, 1H, H_4), 1.31-1.20 (m, 3H, H_7); **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5 (m, C_5), 175.3 (M, C_5), 144.1 (M), 142.7 (m), 128.6 (M), 128.6 (m), 127.5 (m), 127.2 (M), 126.9 (m), 126.4 (M), 66.6 (m, C_1), 65.0 (M, C_1), 54.7 (M, C_2), 54.1 (m, C_2), 53.8 (M, C_3), 52.0 (M, C_6), 51.9 (m, C_3), 51.9 (m, C_6), 40.1 (M, C_4), 38.5 (m, C_4), 21.6 (M, C_7), 21.2 (m, C_7); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{13}H_{18}NO_2$ $[M+H]^+$ 220.1332, found 220.1331.

methyl-2-butyl-5-methylpyrrolidine-3-carboxylate 416b:



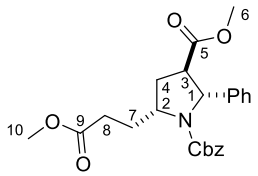
$C_{11}H_{21}NO_2$
Molecular Weight: 199,2940

To a solution of imine **415b** (76 mg, 0.38 mmol) in MeOH (9 mL) was added PtO_2 (4 mg, 0.019 mmol). The mixture was stirred for 2h under an H_2 atmosphere (balloon) and filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Chromatography over silica gel (DCM/MeOH 90/10) afforded the pure product as a colorless oil as mixture of diastereoisomers (53 mg, 70%, d.r. 3:1).

The mixture of diastereoisomers is described below:

Rf = 0.5 (DCM/MeOH 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2957, 2931, 2872, 1732, 1435, 1378, 1169; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.72-3.66 (m, 3H, H_6), 3.46-3.10 (m, 2H, H_1 and H_2), 2.66-2.50 (m, 1H, H_3), 2.40 (br s, 1H, NH), 2.34-2.11 (m, 1H, H_4), 1.68-1.16 (m, 10H, H_4, H_8, H_9, H_{10} and H_7), 0.94-0.83 (m, 3H, H_{11}); **^{13}C NMR** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8 (C_5), 62.4 (C_1), 53.9 (C_2), 52.0 (C_6), 51.2 (C_3), 39.5 (C_4), 36.0 (C_8), 29.2 (C_9), 22.8 (C_{10}), 21.0 (C_7), 14.1 (C_{11}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{11}H_{22}NO_2$ $[M+H]^+$ 200.1645, found 200.1640.

1-benzyl 3-methyl-5-(3-methoxy-3-oxopropyl)-2-phenylpyrrolidine-1,3-dicarboxylate 432:

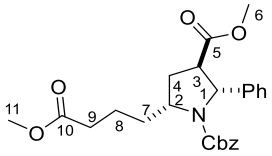


$C_{24}H_{27}NO_6$
Molecular Weight: 425,4810

Prepared according to the general procedure **I** from a mixture of selenoester **200** (222 mg, 0.82 mmol), Michael acceptor **406a** (222 mg, 0.68 mmol), TTMSH (318 µL, 1.02 mmol) and DTBHN (2 x 12 mg, 2 x 0.068 mmol) in benzene (7 mL). After completion and concentration, were added MeCN (7 mL), TTMSH (636 µL, 2.05 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (126 µL, 1.02 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 75/25) afford the desired product as a colorless oil (167 mg, 58%, d.r 2:1, estimated purity: ~80-90%).

Rf = 0.4 (Pentane/EtOAc 75/25); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3032, 2953, 1732, 1694, 1435, 1407, 1207; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.07 (m, 10H), 5.51-5.40 (m, 0.33H, Cbz), 5.27-4.77 (m, 2.66H, Cbz and H_1), 4.27-4.11 (m, 1H, H_2), 3.76 (s, 1H, H_6 or H_{10}), 3.68 (s, 5H, H_6 and H_{10}), 3.13 (dt, *J* = 9.9, 7.1 Hz, 0.66H, H_3), 2.91-2.82 (m, 0.33H, H_3), 2.54-2.16 (m, 4H, H_4 and H_8), 2.05-1.82 (m, 1H, H_7), 1.71-1.55 (m, 1H, H_7); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 173.2 (C_5 or C_9), 172.8 (C_5 or C_9), 155.5 (Cbz), 142.1, 136.5, 128.60, 128.5, 128.2, 127.6, 127.5, 127.2, 127.1, 125.8, 125.1, 67.0 (Cbz), 65.2 (C_1), 58.5 (C_2), 51.9 (C_6 or C_{10}), 51.4 (C_6 or C_{10}), 51.3 (C_3), 33.9 (C_4 or C_7 or C_8), 31.4 (C_4 or C_7 or C_8), 30.9 (C_4 or C_7 or C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{24}H_{27}NO_6Na$ $[M+Na]^+$ 448.1730, found 448.1725.

1-benzyl 3-methyl-5-(4-methoxy-4-oxobutyl)-2-phenylpyrrolidine-1,3-dicarboxylate 433:



$C_{25}H_{29}NO_6$
Molecular Weight: 439,5080

Prepared according to the general procedure **I** from a mixture of selenoester **421** (285 mg, 1.00 mmol), Michael acceptor **406a** (270 mg, 0.83 mmol), TTMSH (387 µL, 1.25 mmol) and DTBHN (2 x 14 mg, 2 x 0.083 mmol) in benzene (8 mL). After completion and concentration, were added MeCN (8 mL), TTMSH (774 µL, 2.50 mmol) and $BF_3.Et_2O$ (154 µL, 1.25 mmol). Chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 70/30) afford the desired product as a colorless oil (242 mg, 66% of major).

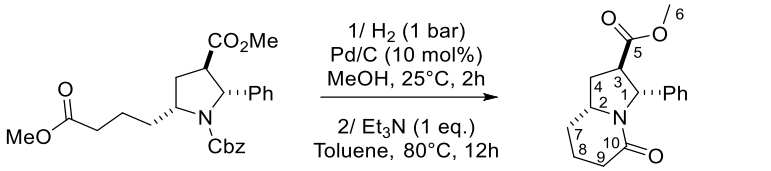
Major diastereoisomer is described below:

Rf = 0.45 (Pentane/EtOAc 70/30); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3032, 2951, 1730, 1712, 1496, 1347; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.20 (m, 8H), 7.15-7.00 (m, 2H), 5.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_1), 5.09-4.97 (m, 2H, OC*H*$_2$Ph), 4.19-4.14 (m, 1H, H_2), 3.69 (s, 3H, H_6 or H11), 3.67 (s, 3H), 3.15-3.07 (m, 1H, H_3), 2.44-2.35 (m, 2H, H_9), 2.32 (ddd, *J* = 12.7, 9.0, 7.6 Hz, 1H, H_4), 2.12-2.04 (m, 1H, H_7), 1.99 (ddd, *J* = 12.7, 7.0, 3.7 Hz, 1H, H_4), 1.75 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_8), 1.60-1.52 (m, 1H, H_7); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$, 60°C) δ 173.7 (C_5 or C10), 173.2 (C_5 or C10), 155.6 (Cbz), 142.5, 136.8, 128.7, 128.4, 127.8, 127.6, 127.3, 126.0, 67.1 (Cbz), 65.2 (C_1), 58.9 (C_2), 52.2 (C_3 or C_6 or C_{11}), 51.8

(C_3 or C_6 or C_{11}), 51.5 (C_3 or C_6 or C_{11}), 35.3 (C_4 or C_7 or C_9), 34.0 (2C, C_4 or C_7 or C_9), 22.3 (C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{25}H_{29}NO_6Na$ $[M+Na]^+$ 462.1887, found 462.1878.

SYNTHESIS OF INDOLIZIDINONES

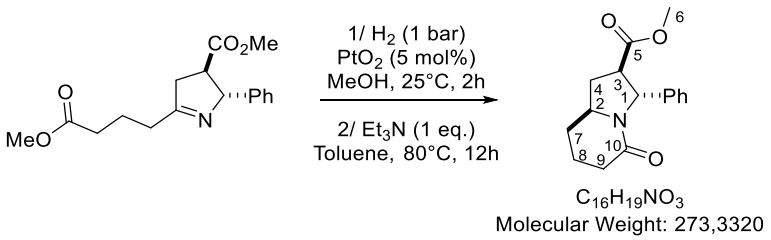
methyl-5-oxo-3-phenyloctahydroindolizine-2-carboxylate 425:



To a solution of protected pyrrolidine **433** (174 mg, 0.40 mmol) in MeOH (10 mL) was added Pd/C (10% on charcoal, 42 mg, 0.04 mmol). The mixture was stirred for 30 min under an H_2 atmosphere (balloon) and filtered through a pad of Celite. Concentration under reduced pressure afforded an oil which was dissolved in toluene (10 mL). Et_3N (56 µL, 0.40 mmol) was added and the mixture was stirred for 12h at 80°C. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica gel (EtOAc) affording the desired product as a colorless oil (76 mg, 70%).

Rf = 0.45 (EtOAc); **Mp** = 100-102 °C (EtOAc); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2950, 1733, 1651, 1438, 1250, 1197, 1168; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.25 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 5.38 (br s, 1H, H_1), 3.80-3.71 (m, 4H, H_2 and H_6), 2.83-2.79 (m, 1H, H_3), 2.42-2.28 (m, 3H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 173.6 (C_5), 169.2 (C_{10}), 142.0, 128.5, 127.0, 125.2, 63.3 (C_1), 58.5 (C_2), 52.3 (C_6), 50.1 (C_3), 32.9 (C_9), 31.2 (C_4), 28.7 (C_7), 21.3 (C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{16}H_{19}NO_3Na$ $[M+Na]^+$ 296.1257, found 296.1265.

methyl-5-oxo-3-phenyloctahydroindolizine-2-carboxylate 429:



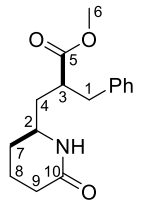
To a solution of imine **423** (100 mg, 0.33 mmol) in MeOH (3 mL) was added PtO_2 (3.7 mg, 0.016 mmol). The mixture was stirred for 2h under an H_2 atmosphere (balloon) and filtered through a pad of Celite. Concentration under reduced pressure afforded an oil which was dissolved in toluene (3 mL). Et_3N (46 µL, 0.33 mmol) was added and the mixture was stirred for 12h at 80°C. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica gel (EtOAc) affording the desired product as a colorless oil (54 mg, 60% of major, d.r. 3:1).

Both compounds were separable and only major diastereoisomer is described below:

Rf = 0.4 (EtOAc); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3446, 2949, 2868, 1731, 1644, 1452, 1411, 1270; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.16 (m, 5H), 5.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_1), 3.97-3.83 (m, 1H, H_2),

3.73 (s, 3H, H_6), 3.05 (dt, *J* = 11.2, 7.4 Hz, 1H, H_3), 2.57-2.17 (m, 4H, H_4 and H_9), 2.08-1.70 (m, 3H, H_7 and H_8), 1.53-1.36 (m, 1H, H_7 or H_8); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.2 (C_5), 168.5 (C_{10}), 142.3, 128.7, 127.2, 125.7, 63.0 (C_1), 60.2 (C_2), 52.4 (C_3 or C_6), 50.9 (C_3 or C_6), 37.5 (C_4), 31.5 (C_9), 29.5 (C_7 or C_8), 20.9 (C_7 or C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{16}H_{19}NO_3Na$ $[M+Na]^+$ 269.1262, found 296.1268.

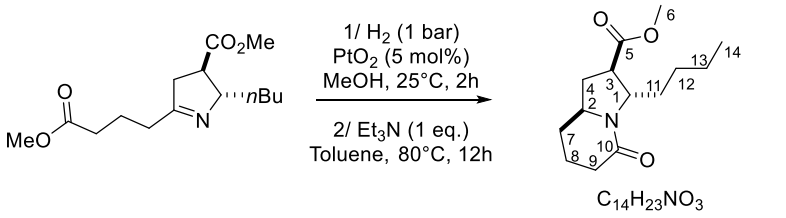
methyl -2-benzyl-3-(-6-oxopiperidin-2-yl)propanoate 430:



$C_{16}H_{21}NO_3$
Molecular Weight: 275,3480

Rf = 0.2 (EtOAc); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3209, 2949, 1732, 1661, 1447, 1165; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.08 (m, 5H), 6.15 (br s, 1H, NH), 3.60 (s, 3H, H6), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 3H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 1H); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4, 172.5, 138.4, 128.9, 128.6, 126.8, 51.9, 51.1, 43.8, 39.1, 39.1, 31.4, 28.5, 19.5; **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{16}H_{21}NO_3Na$ $[M+Na]^+$ 298.1413, found 298.1417.

methyl-3-butyl-5-oxooctahydroindolizine-2-carboxylate 431:



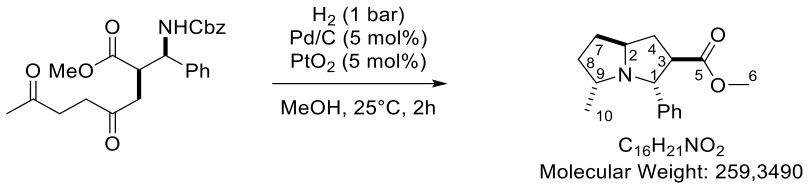
$C_{14}H_{23}NO_3$
Molecular Weight: 253,3420

To a solution of imine **428** (29 mg, 0.102 mmol) in MeOH (3 mL) was added PtO_2 (1.2 mg, 0.005 mmol). The mixture was stirred for 2h under an H_2 atmosphere (balloon) and filtered through a pad of Celite. Concentration under reduced pressure afforded an oil which was dissolved in toluene (6 mL). Et_3N (14 µL, 0.102 mmol) was added and the mixture was stirred for 12h at 120°C with Dean-Stark apparitus. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica gel (EtOAc) affording the desired product as a colorless oil (16 mg, 62%, d.r. 3:1).

Rf = 0.3 (EtOAc); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2953, 2860, 1738, 1643, 1462, 1413, 1172; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 4.46-4.40 (m, 0.75H, H1), 4.22-4.17 (m, 0.25H, H_1), 3.69 (s, 3H, H_6), 3.63-3.49 (m, 1H, H_2), 2.79-2.72 (m, 1H, H_3), 2.38-2.20 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.38-1.19 (m, 8H), 0.91-0.83 (m, 3H, H_{14}); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 174.5 (m, C_5), 174.2 (M, C_5), 169.6 (m, C_{10}), 168.4 (M, C_{10}), 61.0 (m), 60.0 (M), 58.5 (M), 58.4 (m), 52.3 (m), 52.3 (M), 46.7 (M), 45.3 (m), 37.2 (M), 33.7 (M), 33.6 (m), 32.9 (m), 31.7 (M), 31.5 (m), 29.3 (m), 29.3 (M), 28.5 (M), 27.0 (M), 22.8 (M), 22.6 (m), 21.2 (m), 20.9 (M), 14.2 (m, C_{14}), 14.2 (M, C_{14}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{14}H_{23}NO_3Na$ $[M+Na]^+$ 276.1570, found 276.1564.

SYNTHESIS OF INDOLIZIDINES AND PYRROLIZIDINES

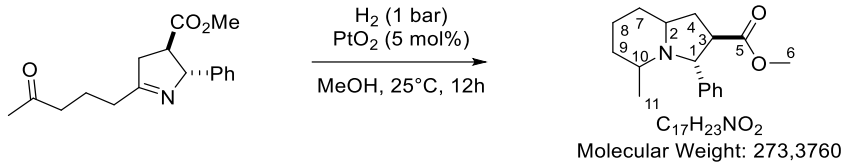
methyl-5-methyl-3-phenylhexahydro-1H-pyrrolizine-2-carboxylate 441:



To a solution of compound **437** (27 mg, 0.063 mmol) in MeOH (2 mL) was added PtO_2 (0.7 mg, 0.003 mmol) and Pd/C (10% on charcoal, 3.2 mg, 0.003 mmol). The mixture was stirred for 2h under an H_2 atmosphere (balloon) and filtered through a pad of Celite. Concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 50/50) afforded the desired product as a colorless oil (12 mg, 73% of major, d.r. 75:16:9). Compounds were separable and only major diastereoisomer is described below:

Rf = 0.6 (Pentane/EtOAc 50/50); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3029, 2956, 2867, 1738, 1732, 1453, 1372, 1265, 1166; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.39 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_1), 3.91-3.85 (m, 1H, H_2), 3.59 (s, 3H, H_6), 3.07 (ddd, *J* = 11.5, 9.5, 7.0 Hz, 1H, H_3), 3.02-2.95 (m, 1H, H_9), 2.35 (dt, *J* = 12.2, 6.8 Hz, 1H, H_4), 2.14-2.01 (m, 2H, H_7 and H_8), 1.88 (ddd, *J* = 12.2, 11.5, 8.9 Hz, 1H, H_4), 1.66-1.53 (m, 2H, H_7 and H_8), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3 (C_5), 143.8, 128.3, 127.4, 127.2, 73.0 (C_1), 65.1 (C_2), 61.8 (C_9), 56.2 (C_3), 51.8 (C_6), 37.6 (C_4), 35.6 (C_7 or C_8), 32.3 (C_7 or C_8), 21.6 (C_{10}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{16}H_{22}NO_2$ $[M+H]^+$ 260.1645, found 260.1658.

methyl-5-methyl-3-phenyloctahydroindolizine-2-carboxylate 444:



To a solution of imine **443** (90 mg, 0.31 mmol) in MeOH (10 mL) was added PtO_2 (3.6 mg, 0.016 mmol). The mixture was stirred for 12h under an H_2 atmosphere (balloon) and filtered through a pad of Celite. Concentration under reduced pressure and chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 90/10 to 80/20) afforded the desired product as a colorless oil as a mixture of diastereoisomers (51 mg, 60% combined). Three diastereoisomers were separated; D1 (18 mg, 21%), D2 (9 mg, 11%) and D3 (24 mg, 28%).

D1 (**444b**) : **Rf** = 0.7 (Pentane/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3027, 2930, 1737, 1454, 1195, 1167; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H_1), 3.69 (s, 3H, H_6), 2.64 (ddd, *J* = 10.2, 5.3, 1.8 Hz, 1H, H_3), 2.44-2.38 (m, 1H, H_2), 2.37-2.30 (m, 1H, H_{10}), 2.06 (ddd, *J* = 12.2, 5.2, 1.8 Hz, 1H, H_4), 1.87-1.70 (m, 3H, H_1 and H_7), 1.53-1.47 (m, 1H, H_8 or H_9), 1.39-1.18 (m, 3H, H_8 and H_9), 0.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_{11}); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0 (C_5), 147.9, 128.3, 127.0, 126.7, 71.4 (C_1), 65.1 (C_3), 60.2 (C_{10}), 51.9 (C_6), 51.8 (C_3), 35.8 (C_7 or C_9), 34.5 (C_4), 31.3 (C_7 or C_9), 24.8 (C_8), 23.2 (C_{10}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{17}H_{24}NO_2$ $[M+H]^+$ 274.1801, found 274.1799.

D2 (**444c**) : **Rf** = 0.3 (Pentane/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3028, 2929, 2860, 1737, 1454, 1354, 1205, 1167; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.35 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.27-7.22

(m, 1H), 4.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_1), 3.64 (s, 3H, H_6), 3.57-3.51 (m, 1H, H_2), 2.83 (ddd, *J* = 11.6, 8.1, 5.8 Hz, 1H, H_3), 2.79-2.75 (m, 1H, H_{10}), 2.38 (ddd, *J* = 12.9, 11.6, 7.4 Hz, 1H, H_4), 1.81-1.71 (m, 2H, H_4 and H_9), 1.71-1.54 (m, 3H, H_7 and H8), 1.40-1.34 (m, 1H, H_7 or H8), 1.14-1.06 (m, 4H, H_{11} and H_9); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9 (C_5), 143.3, 128.5, 127.6, 127.3, 66.3 (C_1), 53.9 (C_2), 51.9 (C_3), 51.9 (C_6), 47.0 (C_{10}), 34.2 (C_4), 28.0 (C_7 or C_8), 24.3 (C_9), 19.5 (C_{11}), 19.3 (C_7 or C_8); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{17}H_{24}NO_2$ $[M+H]^+$ 274.1801, found 274.1804.

D3 (**444a**) : **Rf** = 0.2 (Pentane/EtOAc 90/10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3028, 2929, 2854, 1738, 1453, 1315, 1223, 1205, 1172; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.21 (m, 5H), 4.74 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H_1), 3.69 (s, 3H, H_6), 3.15-3.09 (m, 1H, H_2), 2.98 (td, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H, H_3), 2.41-2.31 (m, 2H, H_4 and H_{10}), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.24-1.09 (m, 3iH), 0.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H_{11}); **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 175.3 (C_5), 143.6, 128.7, 128.3, 127.0, 66.8 (C_1), 61.2 (C_2), 52.1 (C_6), 51.2 (C_{10}), 50.8 (C_3), 35.6 (C_4), 34.5 (C_7 or C_8 or C_9), 32.1 (C_7 or C_8 or C_9), 24.4 (C_7 or C_8 or C_9), 20.9 (C_{11}); **HRMS** (ESI) : Calcd. for $C_{17}H_{24}NO_2$ $[M+H]^+$ 274.1801, found 274.1804.

Acylations radicalaires diastéréocontrôlées. Application à la synthèse de tétrahydrofuranes et pyrrolidines polysubstitués.

Résumé : Cette thèse décrit un nouvel accès au motif tétrahydrofurane (THF) 2,3,5-trisubstitué. Cette stratégie est basée sur une première étape d'addition d'un radical acyle nucléophile sur une oléfine activée de type adduit de Baylis-Hillman, suivie d'une cyclisation réductrice du motif céto-alcool-1,4 ainsi formé. De hauts niveaux de diastéréocontrôles-1,2 et -1,3 ont pu être atteints en utilisant dans ces deux étapes le tris(triméthylsilyl)silane comme agent de transfert d'hydrogène. Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse du fragment THF de la gymnodimine puis à la première synthèse totale d'une molécule naturelle tricyclique : le no.2106A. Dans un dernier temps, l'utilisation d'adduits de type aza-Baylis-Hillman a permis d'accéder efficacement à des homologues azotés telles que les pyrrolidines mais également à des composés bicycliques tels que les indolizidinones ou les pyrrolizidines.

Mots clés : Acylation radicalaire, Diastéréocontrôle, Gymnodimine, Synthèse totale, Tétrahydrofuranes, Pyrrolidines.

Diastereoselective radical acylations. Application to the synthesis of polysubstituted tetrahydrofurans and pyrrolidines.

Abstract: This thesis describes a new access to the 2,3,5-trisubstituted tetrahydrofuran moiety. This strategy includes as a first step an addition of an acyl radical onto an activated olefin (Baylis-Hillman adduct), followed by a reductive cyclization of the corresponding 1,4-keto-alcohol. High levels of 1,2- and 1,3-stereocontrol were attained using, in these two steps, tris(trimethylsilyl)silane as an hydrogen transfer agent. This methodology was then applied to the synthesis of the Gymnodimine THF fragment and to the first total synthesis of a tricyclic natural compound : no.2106A. Finally, the use of aza-Baylis-Hillman adducts led to an efficient access to nitrogen analogues, including pyrrolidines and bicyclic compounds such as indolizidinones or pyrrolizidines.

Keywords: Radical acylation, Diastereocontrol, Gymnodimine, total synthesis, Tetrahydrofurans, Pyrrolidines.

Unité de recherche

Institut des Sciences Moléculaires, UMR-CNRS 5255

351, Cours de la Libération, 33405 Talence Cedex