



HAL
open science

Étude de la synthèse totale de la ripostatine A

Hélène Hemmery

► **To cite this version:**

Hélène Hemmery. Étude de la synthèse totale de la ripostatine A. Chimie organique. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA112336 . tel-02426942

HAL Id: tel-02426942

<https://theses.hal.science/tel-02426942v1>

Submitted on 3 Jan 2020

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.



Comprendre le monde,
construire l'avenir®



UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 470 :
CHIMIE DE PARIS-SUD

Laboratoire de Chimie Bioorganique-SCBM-CEA Saclay

THÈSE DE DOCTORAT

CHIMIE

par

Hélène HEMMERY

Etude de la Synthèse Totale de la Ripostatine A

Date de soutenance : 28 novembre 2014

Composition du jury :

Directeur de thèse : Thierry LE GALL

Chercheur (CEA-Saclay)

Rapporteurs : Luc DECHOUX
Jean-Luc PIRAT

Maître de Conférences (Université Paris VI)
Professeur (Université de Montpellier)

Examineur : Emmanuelle SCHULZ
Membre invité : Guillaume POISSONNET

Directeur de Recherche (Université Paris-Sud)
Chercheur (Servier-Suresnes)

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 470 :
CHIMIE DE PARIS-SUD

Laboratoire de Chimie Bioorganique-SCBM-CEA Saclay

THÈSE DE DOCTORAT

CHIMIE

par

Hélène HEMMERY

Etude de la Synthèse Totale de la Ripostatine A

Date de soutenance : 28 novembre 2014

Composition du jury :

Directeur de thèse : Thierry LE GALL

Chercheur (CEA-Saclay)

Rapporteurs : Luc DECHOUX
Jean-Luc PIRAT

Maître de Conférences (Université Paris VI)
Professeur (Université de Montpellier)

Examineur : Emmanuelle SCHULZ
Membre invité : Guillaume POISSONNET

Directeur de Recherche (Université Paris-Sud)
Chercheur (Servier-Suresnes)

À mes grands-parents,

À mes parents,

À ma sœur et mon frère.

Remerciements

Ce travail a été financé par le Ministère de la Recherche et a été réalisé dans le Service de Chimie Bioorganique et de Marquage, au Commissariat à l’Energie Atomique et aux Energies Alternatives.

Je tiens tout d’abord à remercier chaleureusement le Docteur Bernard Rousseau pour m’avoir accueillie au sein de son laboratoire, pour sa gentillesse et sa disponibilité.

Je remercie le Docteur Thierry Le Gall pour avoir dirigé mes travaux de thèse pendant ces trois années. Ses conseils et sa disponibilité m’ont permis de mener à bien ce projet.

J’exprime toute ma gratitude au Professeur Jean-Luc Pirat, aux Docteurs Emmanuelle Schulz, Luc Dechoux et Guillaume Poissonnet qui ont accepté de juger mon travail en participant à mon jury de thèse.

Je tiens à remercier l’ensemble du personnel du SCBM, pour faire de l’ensemble du labo, un endroit agréable pour travailler.

Un immense merci à tous mes collègues de la « Recherche », permanents, thésard et post-docs que j’ai pu côtoyer au cours de ces trois années. Marie et Yves pour les pauses café animées par le point route, la météo et la mode vestimentaire actuelle. Pierre pour avoir quelques fois transformé le labo en boîte de nuit ! Julie pour les grandes expériences, foireuses certes, mais toujours amusantes. Jérémy pour les discussions sans fin lors de nos footings ainsi que pour son humour.

Merci à mes amis, Sandrine, Clarisse, Nicolas et Guillaume pour tous ces moments passés ensemble, au labo mais aussi à l'extérieur, entre les soirées fromages et vin rouge, le repas gargantuesque de Noël, le parc Astérix, les vacances en Espagne et j'en oublie, impossible de s'ennuyer ! Je suis très contente de vous avoir rencontré et d'avoir lié une si grande amitié avec vous ! Sandrine, ma confidente numéro un et partenaire de tennis sur qui je peux toujours compter ! Clarisse pour ta bonne humeur quotidienne et ta gentillesse. Guillaume pour toutes ces discussions et pour les petits tours en moto. Nicolas, pour ton humour, ta motivation pour le footing, ta disponibilité et ton aide pour la chimie et tout le reste ;)

Merci également au personnel d'Eurisotop, je pense tout particulièrement à Géraldine, Grégory et Yannick pour leur bonne humeur et les gâteaux ! Merci à Fred, pour sa gentillesse, sa disponibilité, ses conseils et pour les discussions interminables sur la vie en général !

Un petit mot pour mes amis normands ! Merci à vous pour votre présence depuis toutes ces années. Mes amis d'enfance, Audrey C., Julie M., Fabien, Jean-Charles, Olivier et Mickaël. Ma meilleure amie, Julie B.. Mes amis de fac, Audrey L. la biologiste, Flavie et Vincent les chimistes.

Pour finir je voudrais remercier ma famille pour tout ce qu'ils ont fait pour moi. Mes grands-parents avec une pensée particulière pour ceux qui ne sont plus là. Mes parents qui m'ont toujours soutenue, dans les bons comme dans les mauvais moments, merci à vous. Mon frère et ma sœur qui sont toujours présents et à l'écoute de leur grande sœur. Un grand merci à tous, je vous dois ce que j'ai accompli jusqu'ici et c'est pour cela que j'aimerais vous dédier cette thèse.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS.....	15
INTRODUCTION GÉNÉRALE	21
Chapitre 1 LES RIPOSTATINES : GÉNÉRALITÉS	25
1.1 Les myxobactéries	25
1.2 Les ripostatines : isolement, structures, activité antibiotique.....	26
1.2.1 Isolement.....	26
1.2.2 Structure.....	27
1.2.3 Activité antibiotique.....	28
1.3 Mode d'action de la ripostatine A.....	29
1.4 Les ripostatines : études synthétiques	34
1.4.1 Etudes synthétiques de la ripostatine B par Kirschning.....	35
1.4.2 Synthèse totale de la ripostatine B par Christmann	37
1.4.3 Synthèse totale de la ripostatine B par Altmann	39
1.4.4 Synthèses totales des ripostatines A et B, et synthèse d'analogues par Prusov40	
1.4.4.1 La ripostatine B	40
1.4.4.2 La ripostatine A	42
1.4.4.3 Synthèse d'analogues	43
1.4.5 Etudes synthétiques de la ripostatine A par Jamison	45
1.4.6 Conclusion	47
Chapitre 2 RÉTROSYNTHÈSE	51
2.1 Introduction.....	51
2.1.1 Les réactions de macrolactonisation.....	52
2.1.2 La cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxyde de nitrile.....	54
2.2 Rétrosynthèse 1 : <i>via</i> un acylcétène.....	56
2.3 Rétrosynthèse 2 : <i>via</i> une réaction de Mitsunobu	59
Chapitre 3 ÉTUDES SYNTHÉTIQUES DES 1,4-DIÈNES	65
3.1 Aperçu de quelques méthodes de la littérature	66
3.1.1 Réaction d'un alcénylmétal avec un dérivé allylique activé	66

3.1.1.1	Méthode de Stille.....	67
3.1.1.2	Méthode de Larock	68
3.1.1.3	Méthode de Kabalka	69
3.1.2	Couplage de Sigman	70
3.1.3	Couplage réductif de Micalizio.....	71
3.1.4	Réaction de Julia modifiée	71
3.2	Résultats	72
3.2.1	Synthèse par couplage entre un trifluoroborate et un acétate allylique	72
3.2.1.1	Synthèse des composés de départ	73
3.2.1.2	Essais de couplage.....	74
3.2.2	Carboalumination et couplage pallado-catalysé.....	76
3.2.2.1	Principe	76
3.2.2.2	Synthèse des dérivés bromés	79
3.2.2.3	Application	80
3.2.3	Couplage d'alcynes et réduction de la triple liaison	82
3.2.3.1	Essais menés sur un modèle	83
3.2.3.1.1	Mise au point du couplage	83
3.2.3.1.2	Mise au point de la réduction.....	86
3.2.3.2	Application à la synthèse des précurseurs	89
3.2.3.2.1	Synthèse des dérivés halogénés.....	90
3.2.3.2.1.1	Synthèse du composé 53	90
3.2.3.2.1.2	Synthèse du composé 54	91
3.2.3.2.2	Couplages.....	94
3.2.3.2.3	Réductions	96
3.2.3.3	Accès au 1,4-diène 44	97
3.2.4	Couplage par transmétallation.....	98
3.2.5	Réaction d'hydrozirconation de Schwartz	100
3.3	Conclusion	103
Chapitre 4	POURSUIITE DE LA SYNTHÈSE	107
4.1	Synthèse des β -hydroxycétone.....	108
4.1.1	Synthèse du dérivé nitré 11	108
4.1.2	Synthèse des triènes 91 et 92	111

4.1.3	Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.....	114
4.1.3.1	Essais sur un modèle	115
4.1.3.2	Cycloaddition entre les triènes et le dérivé nitré	117
4.1.4	Coupures d'isoxazolines et accès aux β -hydroxycétones	119
4.2	Précurseur stannylé et couplage de Stille	123
4.2.1	Synthèse du dérivé stannylé 17	124
4.2.2	Essais de couplage de Stille	125
4.2.3	Essais de saponification.....	128
4.2.4	Tentatives de formation de l'acétal 114	130
4.3	Conclusion	131
CONCLUSION GÉNÉRALE		135
EXPERIMENTAL PART		139
ANNEXES.....		221
Table des références.....		221
Table des schémas.....		227
Table des figures.....		231
Table des tableaux.....		233

ABRÉVIATIONS

- A** Ac : acétyle
ADN : acide désoxyribonucléique
APTS : acide *para*-toluènesulfonique
aq. : aqueux
ARN : acide ribonucléique
- B** Bn : benzyle
Bu : butyle
- C** Cat. : catalytique
CCM : Chromatographie sur couche mince (TLC)
CEA : Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives
Cod : cyclooctadiène
Cp : cyclopentadiényle
CSA : acide camphorsulfonique
- D** δ : déplacement chimique (RMN)
dba : dibenzylidèneacétone
DEAD : azodicarboxylate de diéthyle
DHP : 3,4-dihydro-2*H*-pyrane
DIAD : azodicarboxylate de diisopropyle
DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA : diisopropyléthylamine
DMA : *N,N*-diméthylacétamide
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DME : 1,2-diméthoxyéthane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMP : périodine de Dess-Martin
DMSO : diméthylsulfoxyde
dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
- E** ee : excès énantiomérique
équiv. : équivalent
Et : éthyle
- H** HRMS : spectroscopie de masse haute résolution
HSQC : corrélation hétéronucléaire à simples quanta

- HPLC : chromatographie liquide haute performance
- I** IC₅₀ : concentration inhibitrice médiane
Ipc : isopinocamphéyle
i-Pr : isopropyle
IR : infrarouge
- J** *J* : constante de couplage
- K** KHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
- L** L : ligand
LDA : diisopropylamidure de lithium
LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
- M** M : métal
Me : méthyle
Ms : mésyle
m/z : rapport masse sur charge d'un ion
- N** NBS : *N*-bromosuccinimide
NCS : *N*-chlorosuccinimide
NOE : nuclear Overhauser effect / corrélation de couplage ¹H-¹H spatial
- P** Ph : phényle
pH : potentiel hydrogène
Piv : pivaloyle
PMB : *para*-méthoxybenzyle
ppm : partie par million
PPTS : *para*-toluènesulfonate de pyridinium
- Q** quant. : quantitatif
- R** rdt : rendement
Red-Al : bis(2-méthoxyéthoxy)aluminohydrure de sodium
R_f : rapport frontal (CCM)
RMN : résonance magnétique nucléaire (NMR)
- S** SCBM : Service de Chimie Bioorganique et de Marquage
SM-ESI : electrospray-spectrométrie de masse
S_N1 : substitution nucléophile d'ordre 1

S_N2 : substitution nucléophile d'ordre 2

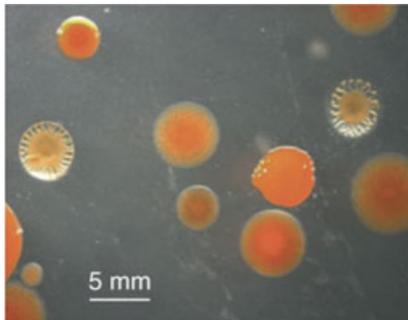
- T TA : température ambiante
- t*-Bu : *tert*-butyle
- TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle
- TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle
- TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium
- TBHP : hydroperoxyde de *tert*-butyle
- TES : triéthylsilyle
- Tf : triflyle (= trifluorométhanesulfonyle)
- TFA : acide trifluoroacétique
- THF : tétrahydrofurane
- THP : tétrahydropyranyle
- TIPS : triisopropylsilyle
- TMS : triméthylsilyle
- TMSE : (triméthylsilyle)éthyle
- t_R : temps de rétention
- Ts : tosyle (*para*-toluènesulfonyle)

- U UV : ultraviolet

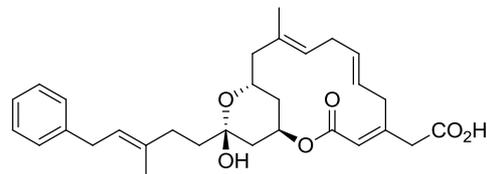
INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La ripostatine A est un composé antibiotique isolé en 1995 par Höfle et Reichenbach à partir de la myxobactérie Gram-négative *Sorangium cellulosum* (Figure 1). Le nom de la ripostatine, donné par ces auteurs, dérive de la cible primaire de ce composé, l'acide ribonucléique polymérase bactérienne.



Sorangium cellulosum



Ripostatine A

Figure 1. Photo de colonies de *Sorangium cellulosum*¹ et structure de la ripostatine A

Dans un contexte où les résistances aux antibiotiques sont de plus en plus fréquentes, le traitement des infections bactériennes est rendu de plus en plus difficile. De nombreuses recherches sur les cibles des antibiotiques sont effectuées. L'une des cibles les plus étudiées est l'ARN polymérase bactérienne. Sa structure a été hautement conservée dans le règne des bactéries, ce qui permet une potentielle application à de nombreuses maladies. De plus, son architecture diffère de celle de l'ARN polymérase des eucaryotes, permettant ainsi une sélectivité des molécules antibiotiques.

Récemment, un nouveau mode d'inhibition de l'ARN polymérase par plusieurs composés a été découvert. Ces composés bloquent l'ARN polymérase dans une conformation

¹ Schneiker, S. et al. *Nat. Biotechnol.* **2007**, 25, 1281

particulière, empêchant ainsi la synthèse de l'ARN, et donc la croissance bactérienne. Trois molécules agissent selon ce mode d'action, il s'agit de la myxopyronine, la coralopyronine et la ripostatine A.

Au début de notre étude, la synthèse de la ripostatine A n'avait pas été réalisée. Elle est caractérisée par une lactone à 14 chaînons, elle comporte en outre un lactol à 6 chaînons, 4 doubles liaisons et 3 centres stéréogènes.

En considérant l'importance potentielle de cette molécule en tant qu'antibiotique, nous avons envisagé la synthèse totale de celle-ci.

A plus long terme, la synthèse d'analogues dérivés de la structure de base de la ripostatine A (composés plus stables) pourrait permettre le développement de nouveaux antibiotiques, après des études de relation structure-activité.

L'objectif principal de ce travail est l'étude de la synthèse totale de la ripostatine A.

Dans le premier chapitre, des généralités sur les ripostatines seront exposées. Ainsi leur isolement, leur activité antibiotique ainsi que leur mode d'action seront détaillés. Les études synthétiques décrites dans la littérature concernant les ripostatines A et B seront résumées.

Dans le second chapitre, nos deux approches rétrosynthétiques de la ripostatine A seront discutées.

Dans le troisième chapitre, nous présenterons la synthèse des précurseurs possédant un motif 1,4-diène.

Dans le quatrième et dernier chapitre, la suite de la synthèse sera exposée.

Puis nous conclurons en exposant quelques perspectives.

CHAPITRE 1

LES RIPOSTATINES : GÉNÉRALITÉS

Chapitre 1 LES RIPOSTATINES : GÉNÉRALITÉS

1.1 Les myxobactéries

De nombreuses molécules actives ont été isolées à partir de bactéries. Les plus évoluées de celles-ci, les myxobactéries, produisent des composés variés, tels que des alcaloïdes, des peptides, des composés macrocycliques, des polyènes, etc... Ces myxobactéries sont donc une source potentielle importante de composés bioactifs. Ainsi une souche de *Sorangium cellulosum*, peut produire cinquante molécules différentes de la famille du soraphen, un antifongique.²

Les myxobactéries sont des bactéries en forme de bâtonnets de 3 à 6 microns de longueur. Elles sont dites Gram-négatives, ce qui traduit le fait qu'elles possèdent une paroi fine pauvre en peptidoglycanes. Au cours de leur cycle de développement, elles peuvent former des fructifications qui produisent des myxospores. Cette particularité en fait les procaryotes les plus sophistiqués connus jusqu'à présent. Ces bactéries aérobies vivent dans un sol ni trop acide, ni trop basique ($5 \leq \text{pH} \leq 8$), et se caractérisent par une mobilité par glissement. La moitié des métabolites isolés des myxobactéries proviennent du genre *Sorangium*. C'est notamment le cas de l'épothilone, un puissant antitumoral.

² Dworkin, M. *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 70

1.2 Les ripostatines : isolement, structures, activité antibiotique

1.2.1 Isolement

En 1995, l'équipe de Höfle et Reichenbach s'est intéressée, lors d'un programme de screening, aux myxobactéries de l'espèce *Sorangium cellulosum*. Dans la souche So ce377, recueillie à partir d'un échantillon de sol provenant du Kenya, un groupe de trois nouvelles molécules appelées ripostatines a été mis en évidence (Figure 2).^{3,4} La ripostatine A et la ripostatine B sont des macrolactones cycliques alors que la ripostatine C est linéaire. Ces molécules ont été isolées dans le milieu de culture, lors de la phase de croissance des bactéries.

L'isolement de ces composés est réalisé de la manière suivante : tout d'abord, les ripostatines produites par le milieu de culture sont adsorbées sur une résine d'Amberlite XAD 1180. Les ripostatines sont dissociées de la résine par élution et séparées par chromatographie sur colonne à l'aide d'un mélange de tampon phosphate et de méthanol. Deux fractions sont obtenues, une contenant un mélange des trois ripostatines et une autre contenant essentiellement la ripostatine A. La première fraction nécessite deux chromatographies successives, sur colonne de silice en phase inverse RP 8 et sur Sephadex LH 20, pour conduire à chaque composé de manière pure. La deuxième fraction ne nécessite qu'une seule purification sur colonne de silice RP 8. Un litre de culture conduit à 30 mg de ripostatines (89% de ripostatine A, 7,5% de ripostatine C et 3,5 % de ripostatine B).

³ Irschik, H.; Augustiniak, H.; Gerth, K.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 787

⁴ Augustiniak, H.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem* **1996**, 1657

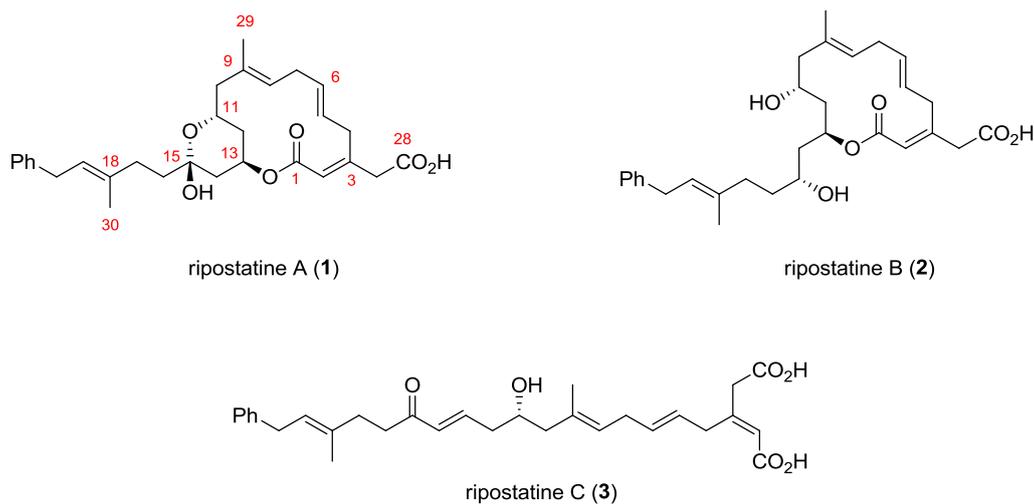


Figure 2. Structure des ripostatines A, B et C

Des expériences utilisant des précurseurs marqués au ^{13}C montrent l'incorporation dans la ripostatine A d'une unité d'acide phénylacétique provenant de la phénylalanine, d'une unité propionate et de neuf unités acétates.

1.2.2 Structure

L'élucidation de la structure des ripostatines s'est basée sur la RMN ^1H , la RMN ^{13}C , la spectroscopie de masse et la masse haute résolution. Les spectres ont permis d'établir la structure de la ripostatine B dans un premier temps. Elle comporte une lactone à 14 chaînons, un acide carboxylique et une chaîne latérale contenant un groupement phényle. Les configurations des quatre doubles liaisons ont été déterminées à l'aide d'expériences de RMN utilisant l'effet NOE. Les spectres UV et IR sont en accord avec cette structure. Le spectre RMN ^{13}C de la ripostatine A a montré la présence de deux produits en équilibre, une forme hémiacétal et une forme cétone, en proportions de 45% et 55% respectivement, dans le méthanol deutéré (Figure 3). Le traitement de la ripostatine A avec du NaBH_4 conduit à un mélange de ripostatine B et de son épimère en C15. La structure de la ripostatine C a été

ensuite élucidée : elle ne comporte pas de lactone, mais contient une cétone α,β -insaturée, et provient probablement d'une β -élimination du cycle lactone de la ripostatine A. Enfin les configurations des centres stéréogènes ont été déterminées grâce à la méthode de Helmchen⁵ en analysant les spectres RMN ^1H de plusieurs esters de l'acide 2-phénylbutyrique.

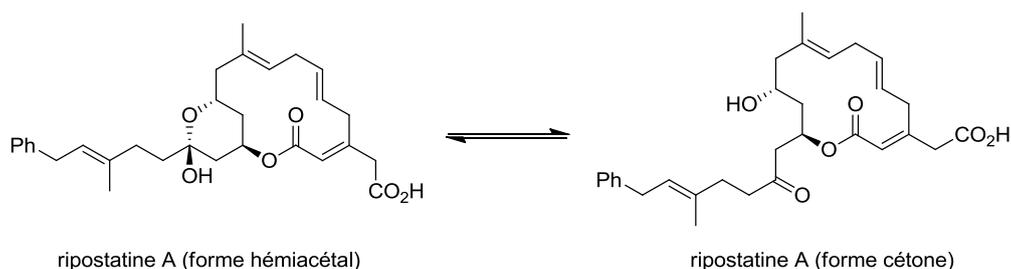


Figure 3. Les deux formes de la ripostatine A

1.2.3 Activité antibiotique

L'activité antibiotique des ripostatines a été évaluée par Höfle et Reichenbach vis-à-vis de nombreuses souches bactériennes. La ripostatine A et la ripostatine B sont actives contre certaines bactéries Gram-positives (dont la paroi est riche en peptidoglycanes). La ripostatine C est biologiquement inactive. La ripostatine B est légèrement plus active que la ripostatine A et leur spectre antibiotique est étroit, limité à quelques bactéries. La valeur de la concentration minimale d'inhibition (CMI) des ripostatines A et B sur les souches de *Staphylococcus aureus* évaluée est d'environ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Les CMI mesurées sur un des mutants d'*Escherichia coli* sont de 1,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pour la ripostatine B et de 2,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pour la ripostatine A.⁶ Cette valeur, déterminée par un antibiogramme, est la concentration minimale d'un antibiotique permettant d'inhiber totalement la croissance bactérienne.

⁵ Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 1527

⁶ Villain-Guillot, P.; Bastide, L.; Gualtieri, M.; Leonetti, J.-P. *Drug Discovery Today* **2007**, 12, 200

L'effet de la ripostatine A sur la synthèse de macromolécules variées comme l'ADN, les protéines et l'ARN a ensuite été évalué. Des tests ont montré que la synthèse de l'ARN était complètement inhibée par la présence de la ripostatine A, de même que la synthèse de protéines. Il a ainsi été mis en évidence que l'ARN polymérase bactérienne était la cible de ces inhibiteurs. Le site de liaison à cette enzyme est différent de celui des antibiotiques rifampicine et sorangicine, également inhibiteurs de l'ARN polymérase. Cela a été montré par des tests de résistance croisée.³ Cependant, il faut noter que, comme toutes molécules biologiquement actives, les ripostatines possèdent des effets secondaires, notamment un effet cytotoxique sur les fibroblastes, des cellules de soutien constituant le tissu conjonctif.

1.3 Mode d'action de la ripostatine A

La ripostatine A inhibe l'ARN polymérase *via* un mécanisme d'action découvert récemment.⁷ Avant de parler de ce mécanisme, nous allons revenir sur quelques généralités sur l'ARN polymérase. L'ARN polymérase est l'enzyme qui permet la transcription de l'acide désoxyribonucléique en acide ribonucléique. Il existe plusieurs types d'ARN, qui jouent des rôles différents dans la cellule. Parmi eux, les ARN messagers et les ARN de transfert sont indispensables pour réaliser la synthèse des protéines. De ce fait, l'ARN polymérase joue un rôle majeur dans la croissance bactérienne et cela en fait donc une cible de choix pour les antibiotiques.

L'ADN renferme l'ensemble des informations nécessaires au fonctionnement et au développement d'un organisme. Il porte l'information génétique qui sera transmise d'une cellule mère à une cellule fille. La structure standard de l'ADN est une double hélice composée de deux brins complémentaires. Lors de la transcription, un brin d'ADN sera transcrit en brin d'ARN grâce à l'ARN polymérase. La synthèse de l'ARN comprend trois

⁷ Mukhopadhyay, J.; Das, K.; Ismail, S.; Koppstein, D.; Jang, M.; Hudson, B.; Sarafianos, S.; Tuske, S.; Patel, J.; Jansen, R.; Irschik, H.; Arnold, E.; Ebright, R. H. *Cell* **2008**, 135, 295

stades : l'initiation, l'élongation et la terminaison (Figure 4). Lors de l'initiation, l'ARN polymérase se fixe à une séquence spécifique de nucléotides de l'ADN appelée promoteur. Celui-ci est le point de départ de la transcription, il agit comme un guide qui oriente le travail de l'enzyme. Une fois cette séquence reconnue, l'ARN polymérase se ferme et les brins d'ADN se séparent. L'enzyme commence alors la synthèse de l'ARN. L'étape d'élongation est caractérisée par le déplacement de l'ARN polymérase le long de l'ADN dont les brins se séparent au fur et à mesure de cette progression. En amont de la synthèse, les brins d'ADN se recombinaient spontanément en double hélice. Enfin, à la fin du processus, l'ARN polymérase s'ouvre pour libérer le brin d'ARN.

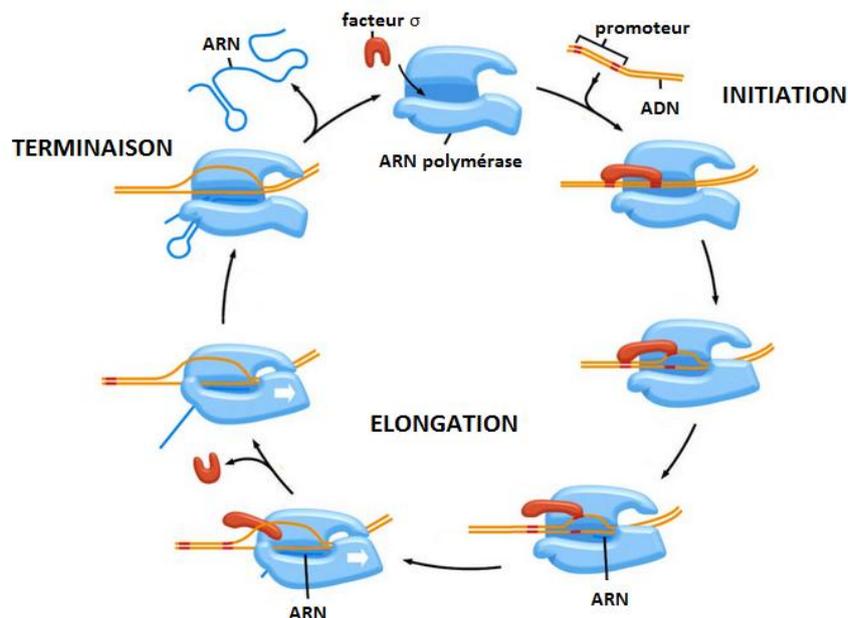


Figure 4. Les étapes de la transcription⁸

Chez les eucaryotes, trois sortes d'ARN polymérases existent, alors que chez les archées et chez les bactéries, il n'en existe qu'une seule. Grâce à une haute conservation de sa structure chez de nombreuses bactéries, les inhibiteurs de l'ARN polymérase peuvent potentiellement agir contre un large spectre d'infections bactériennes. L'architecture de

⁸ Geszvain, K.; Landick, R. *The Bacterial Chromosome*; Higgins, N. P., Ed.; ASM, Washington DC, 2005, 283

l'ARN polymérase bactérienne diffère beaucoup de celle des eucaryotes, ce qui permet une sélectivité des agents antibactériens.

L'ARN polymérase bactérienne a été caractérisée pour la première fois dans les années 1960 chez la bactérie *Escherichia coli*. Elle ressemble à une pince de crabe, de dimensions approximatives 150 Å x 115 Å x 110 Å, qui définit un tunnel appelé centre actif, dont le diamètre est de 25 Å. La double hélice d'ADN peut s'insérer à l'intérieur de ce tunnel. De plus, le site actif de l'ARN polymérase comporte un ion Mg^{2+} . Cette enzyme est constituée de cinq sous-unités : $\alpha^1\alpha^2\beta\beta'\omega$ et possède une masse moléculaire d'environ 400 kDa (Figure 5). Lorsqu'il y a addition d'une sous-unité σ à celle-ci, elle devient une holoenzyme de composition $\alpha^1\alpha^2\beta\beta'\omega\sigma$. Cette sous-unité σ , appelée facteur d'initiation, va permettre à l'ARN polymérase de venir se fixer au promoteur situé sur le brin d'ADN, et ainsi de débiter la transcription.

Chaque sous-unité a un rôle bien défini. La sous-unité β' est impliquée dans la liaison de l'ARN polymérase à l'ADN, la sous-unité β est également impliquée dans cette liaison mais aussi dans la catalyse de la synthèse de l'ARN. La sous-unité α aide à l'assemblage de l'ARN polymérase et à la reconnaissance du promoteur situé sur l'ADN. Enfin, ω stabilise l'assemblage du complexe transcriptionnel.⁹

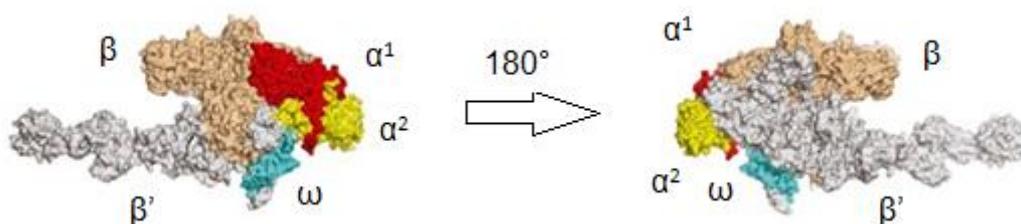


Figure 5. Les différentes sous-unités d'une ARN polymérase bactérienne vue sous deux angles (*Thermus aquaticus*)¹⁰

⁹ Chopra, I.; Hesse, L.; O'Neil, A. J. *J. Appl. Microbiol. Symp. Suppl.* **2002**, 92, 45

¹⁰ Hirata, A.; Klien, B. J.; Murakami, K. S. *Nature* **2008**, 451, 851

Plusieurs classes d'antibiotiques agissant sur l'ARN polymérase bactérienne sont connues. Cependant, il n'existe aujourd'hui que deux familles d'antibiotiques ayant pour cible cette enzyme et qui ont conduit à des médicaments. La première famille est celle des rifamycines, isolées à partir de la bactérie *Ammycolatopsis mediterranei*, avec notamment la rifampicine agissant contre la tuberculose.¹¹ La rifampicine se lie à un site adjacent au centre actif de l'enzyme et empêche l'élongation du brin d'ADN. Plus récemment, la fidaxomicine, une macrolactone à 18 chaînons, isolée à partir de *Dactylosporangium auranticum* (famille des lipiarmycines), est utilisée pour le traitement de la diarrhée nosocomiale (Figure 6).¹² Cette molécule se lie également à l'ARN polymérase mais le mode d'action précis n'est pas encore connu.

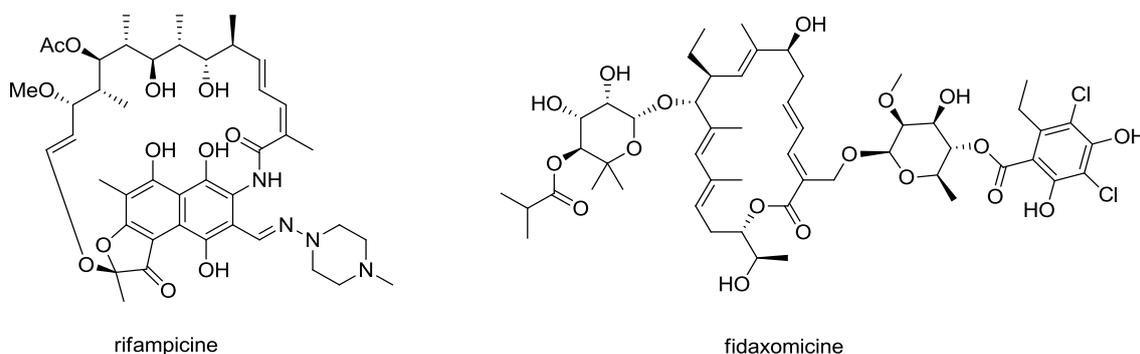


Figure 6. Structures de la rifampicine et de la fidaxomicine

Le mécanisme d'action de la ripostatine A n'a été découvert que récemment. En 2008, l'équipe d'Arnold et Ebricht a mis en évidence un nouveau mécanisme d'inhibition de l'ARN polymérase par certains antibiotiques agissant sur les bactéries Gram-positives.⁷ Ces molécules sont au nombre de trois : la myxopyronine, la corallopyronine, et la ripostatine A (Figure 7).

¹¹ Mariani, R.; Maffoli, S. I. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 430

¹² Venugopal, A. A.; Johnson, S. *Clin. Infect. Dis.* **2012**, *54*, 568

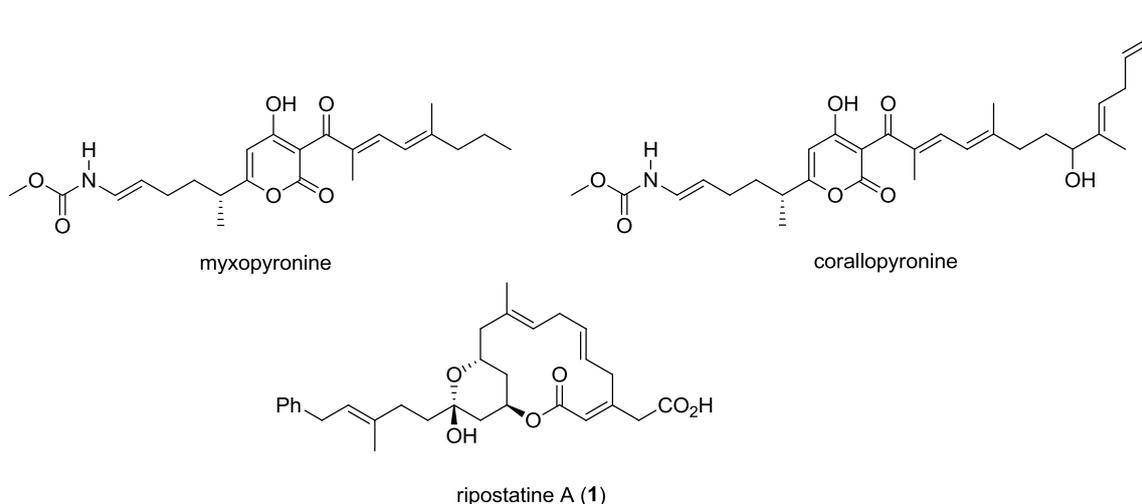


Figure 7. Structures des trois molécules agissant sur les bactéries Gram-positives selon le nouveau mécanisme

Ces molécules inhibent l'ARN polymérase des bactéries en se fixant à la région charnière qui permet d'actionner l'ouverture et la fermeture de l'enzyme. Comme nous l'avons vu précédemment, l'ARN polymérase est constituée de cinq sous-unités ressemblant à une pince de crabe. Les sous-unités β et β' forment cette pince qui, lors de son cycle normal, s'ouvre pour laisser l'ADN entrer à l'intérieur et se fixer sur le site catalytique de l'enzyme. La fermeture de cette pince va permettre d'initier la transcription. Ces molécules bloquent l'ouverture de l'ARN polymérase, l'ADN ne peut donc plus accéder au site actif de l'enzyme, empêchant ainsi la synthèse d'ARN.¹³ La Figure 8 reprend une illustration de Sousa,¹⁴ décrivant des ARN polymérases dans des conformations diverses, sur la base de structures cristallographiques. La forme fermée (A) est en équilibre avec la forme ouverte (B), à laquelle peut se lier l'ADN (C). La transcription commence après fermeture de la pince (D). Lorsqu'un inhibiteur tel que la ripostatine A (ou ici, la myxopyronine) se lie à la région charnière de l'enzyme (E), la pince ne peut plus s'ouvrir.

¹³ Haebich, D.; von Nussbaum, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3397

¹⁴ Sousa, R. *Cell* **2008**, *17*, 205

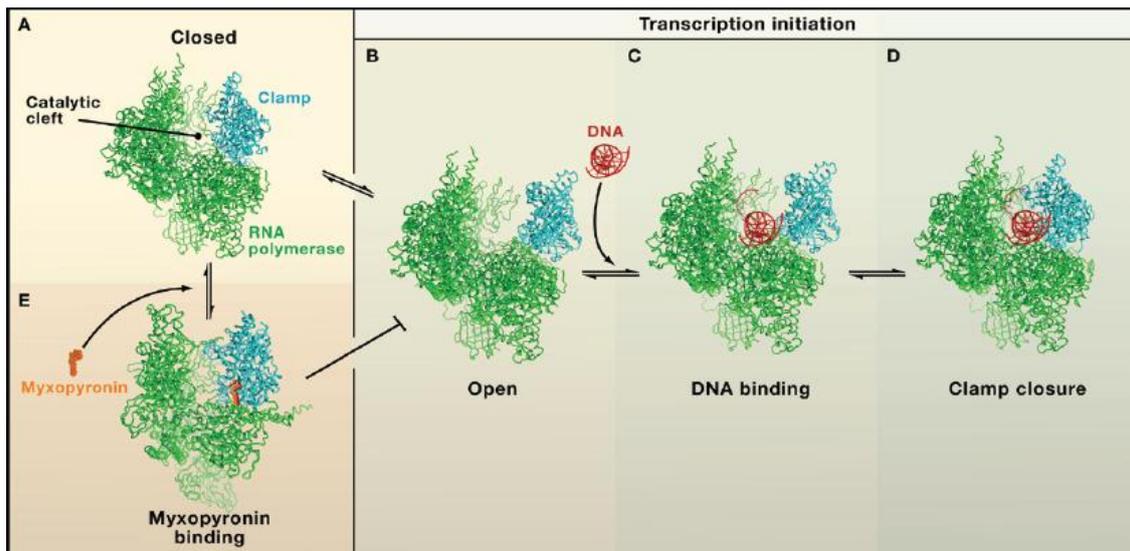


Figure 8. Mécanisme d'action de la myxopyronine, analogue à celui de la ripostatine

Enfin, il est important de noter que ces molécules n'agissent que sur l'ARN polymérase bactérienne et pas sur celle des eucaryotes, ce qui est dû aux différences notables entre les structures de ces types d'enzymes.

1.4 Les ripostatines : études synthétiques

L'élucidation du mécanisme d'action original de la ripostatine A, publié en 2008, a suscité de nombreuses études synthétiques concernant les ripostatines qui ont conduit, en 2012 à la publication de trois synthèses de la ripostatine B par les groupes de Christmann, Altmann et Prusov et d'une synthèse totale de la ripostatine A par le groupe de Prusov. Toutes ces synthèses ont comme point commun de reposer essentiellement sur une réaction de métathèse pour la création de la double liaison C5-C6, permettant la fermeture du macrocycle à quatorze chaîons (Figure 9). Elles ont également en commun d'employer des couplages de type Stille pour l'introduction de la plupart des doubles liaisons terminales

engagées dans les métathèses. Ces synthèses diffèrent entre elles principalement par les méthodes employées pour générer les autres doubles liaisons, de configurations définies, ainsi que les centres stéréogènes. Nous décrirons les différentes synthèses en mettant en relief les principales étapes (la numérotation des carbones indiquée dans cette partie correspond à celle des carbones de la ripostatine naturelle).

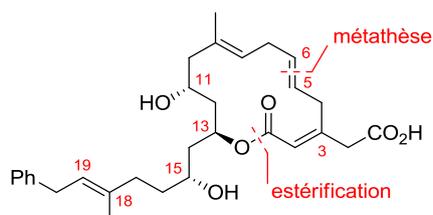


Figure 9. Disconnections principales dans les synthèses de la ripostatine B par Christmann, Altmann et Prusov

1.4.1 Etudes synthétiques de la ripostatine B par Kirschning

Avant le début de nos travaux, aucune synthèse totale de la ripostatine n'avait été publiée. Seule une approche avait été rapportée, par le groupe de Kirschning, en 2006 (Schéma 1).¹⁵

¹⁵ Kujat, C.; Bock, M.; Kirschning, A. *Synlett* **2006**, 419

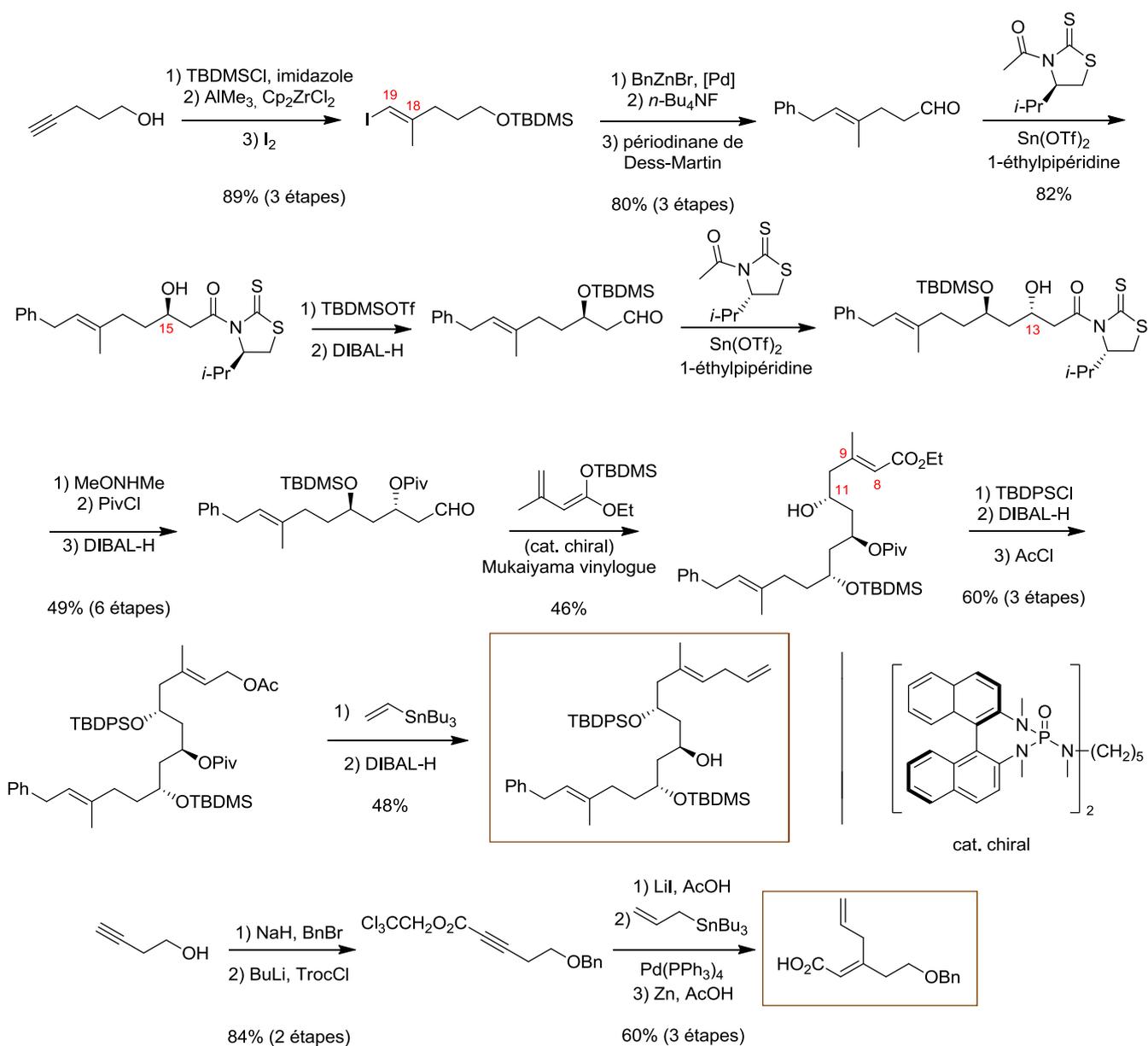


Schéma 1. Etude de la synthèse de la ripostatine B réalisée par Kirschning

La synthèse commence par une réaction de carboalumination utilisant un complexe du zirconium qui permet de bloquer la configuration de la double liaison *E* en C18-C19. Une réaction d'iodation puis un couplage de Negishi sont ensuite effectués. Les étapes suivantes permettent de créer les deux centres asymétriques en C15 et en C13 grâce à deux réactions d'aldolisation de Nagao successives. Une réaction de Mukaiyama vinylogue permet de former le dernier centre asymétrique en C11 et d'introduire la double liaison C8-C9 de

configuration *E*. Cependant, la réaction d'estérification entre les deux dérivés synthétisés n'a pas abouti. De plus, une isomérisation de la double liaison du dérivé allylique comportant la fonction acide a été observée dans des conditions basiques. L'échec de la réaction d'estérification pourrait être dû à un encombrement stérique trop important généré par le groupement *tert*-butyldiphénylsilyle ; en effet, nous verrons que des estérifications similaires ont été menées avec succès sur des substrats ne comportant pas ce groupement protecteur.

1.4.2 Synthèse totale de la ripostatine B par Christmann

La première synthèse totale achevée de la ripostatine B est celle de M. Christmann en 2012.¹⁶ Elle débute par la synthèse de deux époxydes chiraux (Schéma 2).

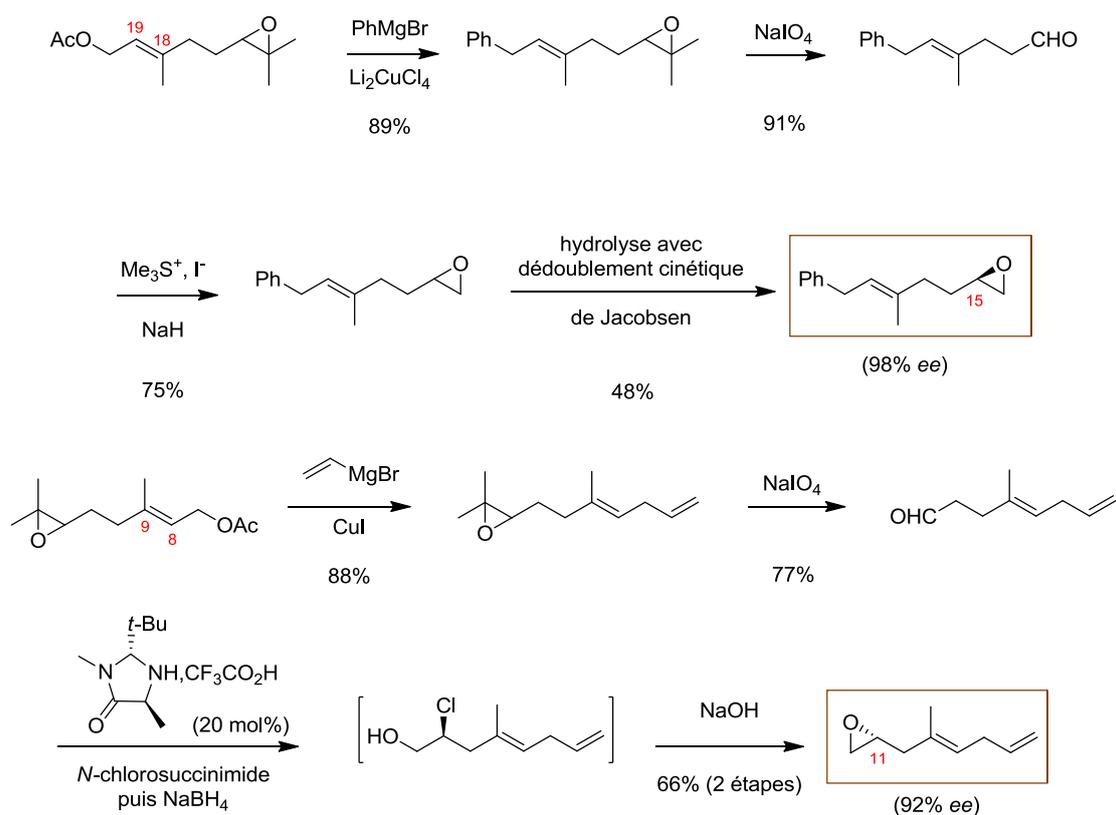


Schéma 2. Synthèse des époxydes chiraux par Christmann

¹⁶ Winter, P.; Hiller, W.; Christmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3396

Dans un premier temps, deux époxydes de configurations souhaitées ont été préparés avec de très bons excès énantiomériques, à partir d'un même précurseur, l'acétate dérivé de l'époxyde du géranol. Cela a permis de générer les centres asymétriques en C15 et en C11 ainsi que les doubles liaisons C18-C19 et C8-C9. La majeure partie du squelette est assemblée lors d'une réaction « one-pot » à partir de l'anion d'un dithiane silylé et des deux époxydes ajoutés successivement. Un réarrangement de Brook sur l'alcoolate intermédiaire intervient dans cette méthode. Le centre asymétrique en C13 a été créé grâce à une réaction d'Evans-Tishchenko. Une estérification de Yamaguchi réalisée efficacement permet de greffer la dernière partie du squelette. La métathèse cyclisante est alors effectuée en utilisant le catalyseur de Grela. La synthèse a été réalisée en quatorze étapes avec un rendement global de 4% (Schéma 3).

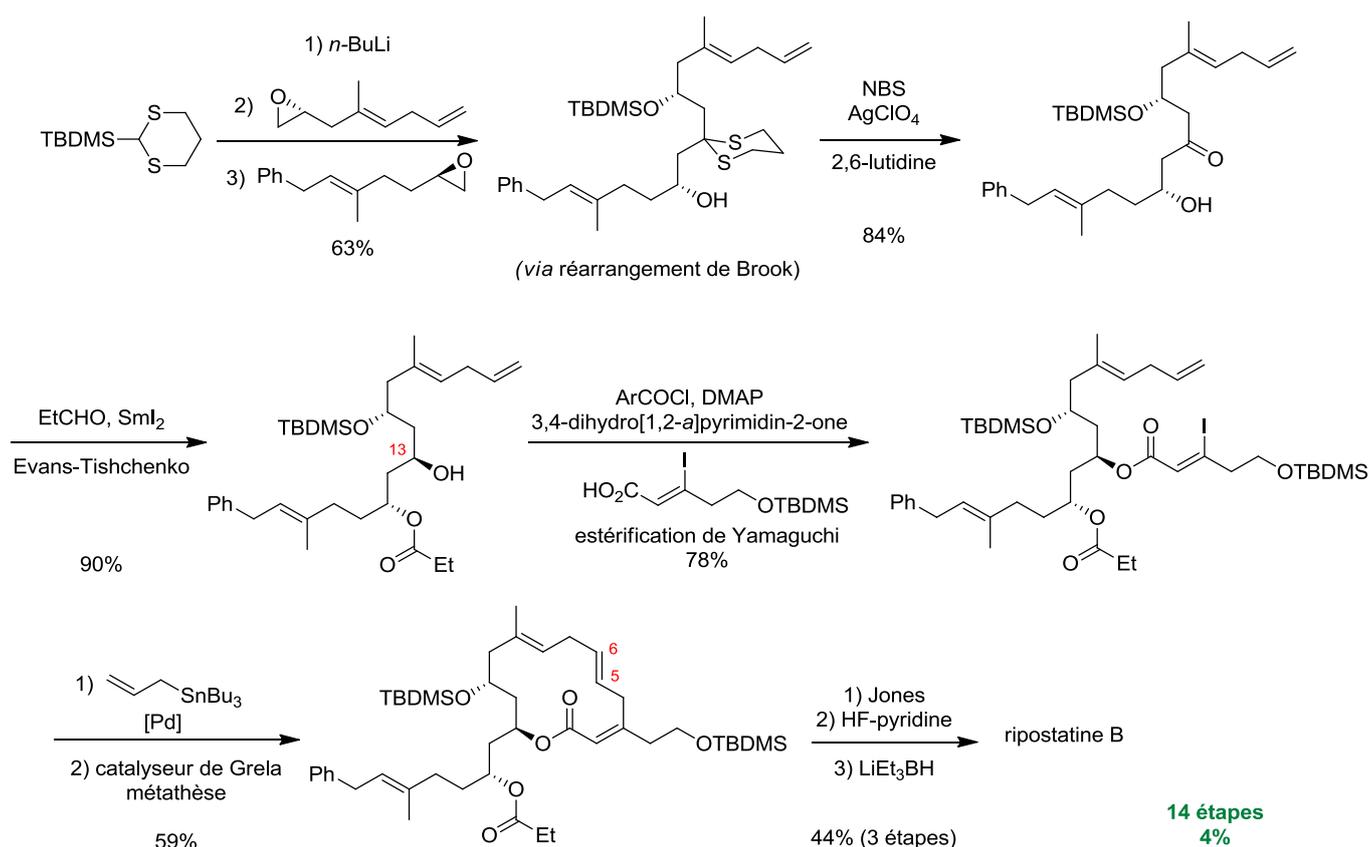


Schéma 3. Synthèse de la ripostatine B réalisée par Christmann

1.4.3 Synthèse totale de la ripostatine B par Altmann

La seconde synthèse achevée de la ripostatine B est celle de K.-H. Altmann (Schéma

4).¹⁷

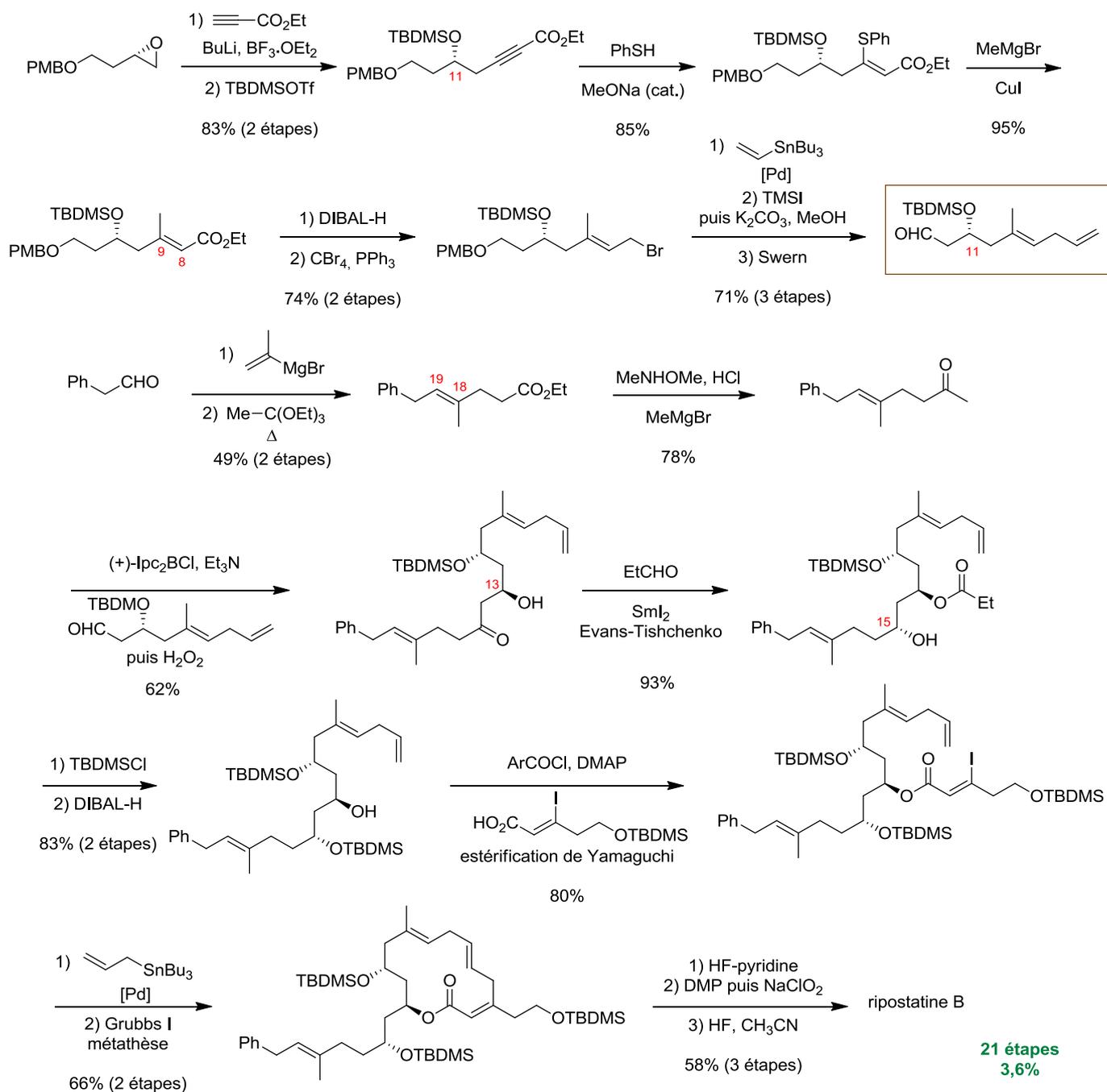


Schéma 4. Synthèse de la ripostatine B réalisée par Altmann

¹⁷ Glaus, F.; Altmann, K.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3405

La synthèse commence par la préparation d'un dérivé 1,4-diénique chiral comportant une fonction aldéhyde, provenant d'un époxyde chiral synthétisé précédemment, qui permet de bloquer le centre asymétrique en C11. La double liaison trisubstituée C8-C9 de configuration *E* est établie par réaction du thiophénol sur un alcynylester en présence de méthylate de sodium suivie d'une réaction avec un diméthylcuprate.

L'aldéhyde est ensuite engagé dans une réaction d'aldolisation asymétrique avec une cétone précédemment synthétisée, où la double liaison C18-C19 possède la configuration souhaitée. Ceci permet de générer le deuxième centre asymétrique en C13 et d'allonger la chaîne. Ensuite, une réaction d'Evans-Tishchenko permet de créer le troisième centre asymétrique en C15. Enfin, une estérification de Yamaguchi puis un couplage de Stille avec un allylstannane apportent la partie de la molécule nécessaire pour effectuer la réaction de métathèse cyclisante. La synthèse a été réalisée en vingt-et-une étapes avec un rendement global de 3,6%.

1.4.4 Synthèses totales des ripostatines A et B, et synthèse d'analogues par Prusov

1.4.4.1 La ripostatine B

La troisième synthèse achevée de la ripostatine B est celle d'E. Prusov (Schéma 5).¹⁸

¹⁸ Tang, W.; Prusov, E. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3401

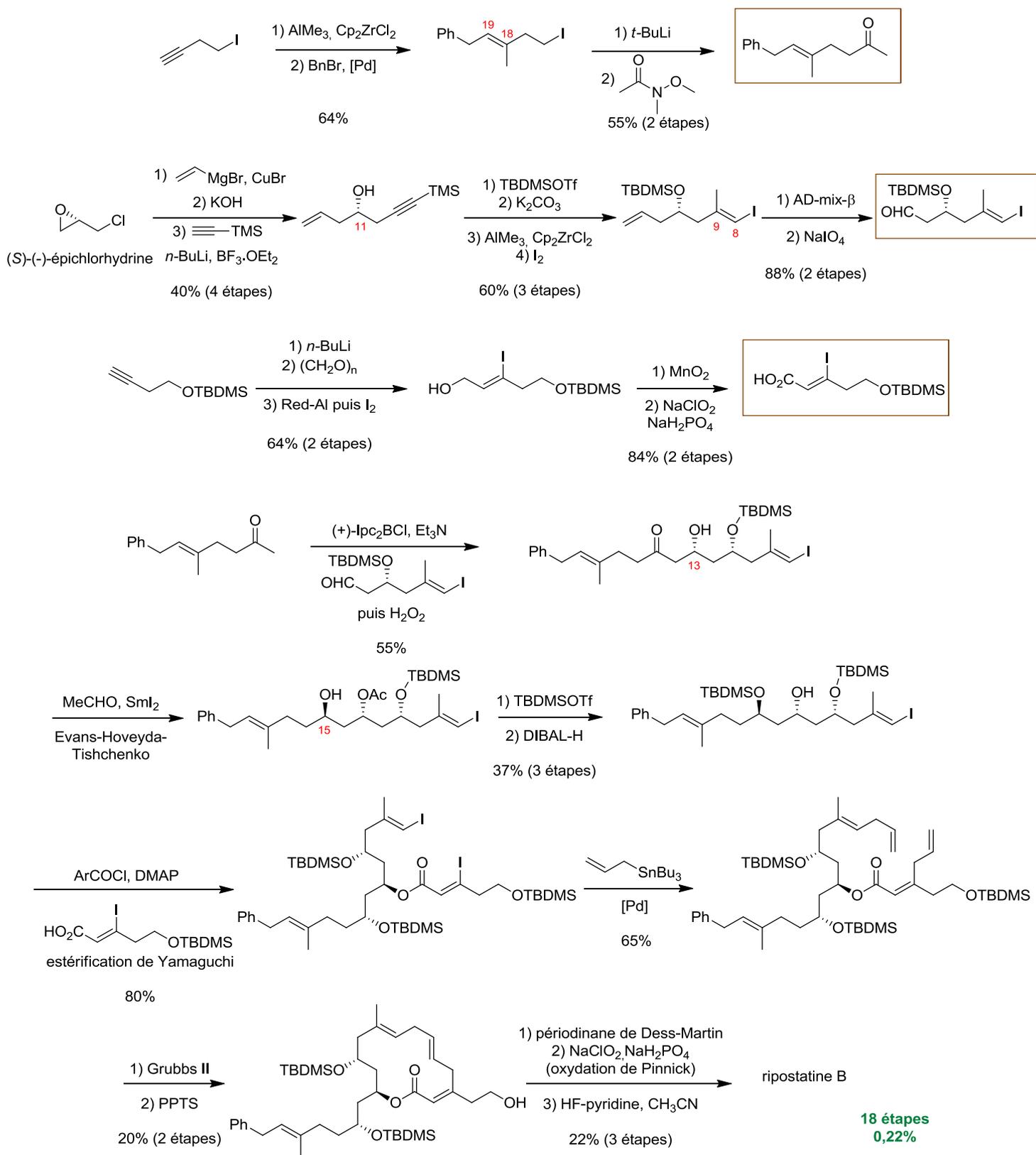


Schéma 5. Synthèse de la ripostatine B réalisée par Prusov

Cette synthèse présente de nombreuses similarités avec celle d'Altmann. En particulier, des réactions de même type sont employées pour l'introduction des trois centres asymétriques : une ouverture d'époxyde chiral, une aldolisation asymétrique utilisant la même cétone, (+)-Ipc₂BCl étant également employé comme auxiliaire chiral et une réaction d'Evans-Tishchenko. Les doubles liaisons C18-C19 et C8-C9, de configuration *E*, sont obtenues *via* deux réactions de carboalumination. Après l'estérification de Yamaguchi, le dérivé diiodé formé subit un double couplage de Stille qui conduit au précurseur nécessaire pour effectuer la réaction de métathèse cyclisante. La synthèse a été réalisée en dix-huit étapes avec un rendement global de 0,22%.

1.4.4.2 La ripostatine A

La première synthèse totale achevée de la ripostatine A a été réalisée par E. Prusov (Schéma 6).¹⁹

Dans cette synthèse, une protection de la fonction cétone sous forme d'un acétal cyclique avait été envisagée. Une aldolisation menée à partir de deux précurseurs synthétisés lors de la synthèse de la ripostatine B, et utilisant cette fois (-)-Ipc₂BCl comme inducteur chiral, avec l'objectif de préparer l'épimère en C13, conduit en fait à un mélange 1:1 des deux isomères. Une acétalisation permet de synthétiser les 4-méthoxytétrahydropyranes correspondants, l'épimère non désiré pouvant être converti en deux étapes en précurseur souhaité. Une réaction de Mitsunobu s'accompagnant d'une inversion de configuration en C13, puis un double couplage de Stille conduisent à la molécule nécessaire pour effectuer la réaction de métathèse cyclisante. La synthèse a été réalisée en quatorze étapes avec un rendement global de 5%.

¹⁹ Tang, W.; Prusov, E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4690

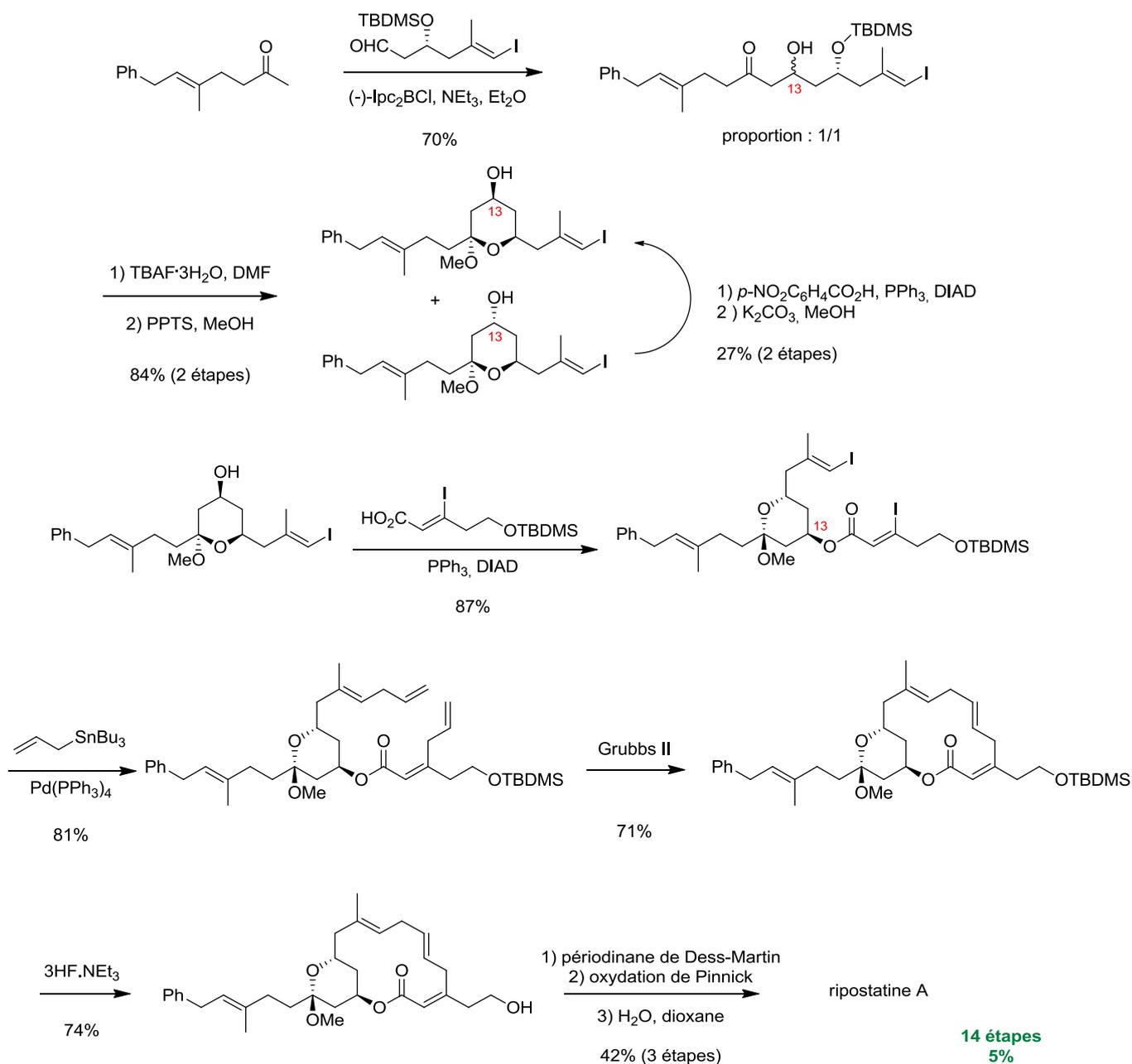


Schéma 6. Synthèse de la ripostatine A réalisée par Prusov

1.4.4.3 Synthèse d'analogues

En s'appuyant sur la synthèse des ripostatines A et B, l'équipe de Prusov a synthétisé des analogues et évalué leurs activités biologiques (Schéma 7). En 2012,¹⁸ il décrit la

structure d'un analogue de la ripostatine A, la 15-déoxyripostatine, qui ne possède pas de fonction hydroxyle sur la position 15. Le motif tétrahydropyrane de cette structure permet de bloquer l'équilibre cétone-hémiacétal et de déterminer ainsi laquelle des deux formes de la ripostatine A est responsable de l'activité biologique. En 2014,²⁰ il décrit la synthèse de deux autres analogues de la ripostatine A. La 5,6-dihydroripostatine A diffère de la ripostatine A par le remplacement de la double liaison C5-C6 par une chaîne saturée, et la 14,14'-difluororipostatine A est un analogue difluoré en C14. L'insertion de deux atomes de fluor sur cette position stabilise la forme bicyclique de la ripostatine A, de plus cela évite l'ouverture de la lactone par une β -élimination, qui est la cause majeure de dégradation de la ripostatine A.

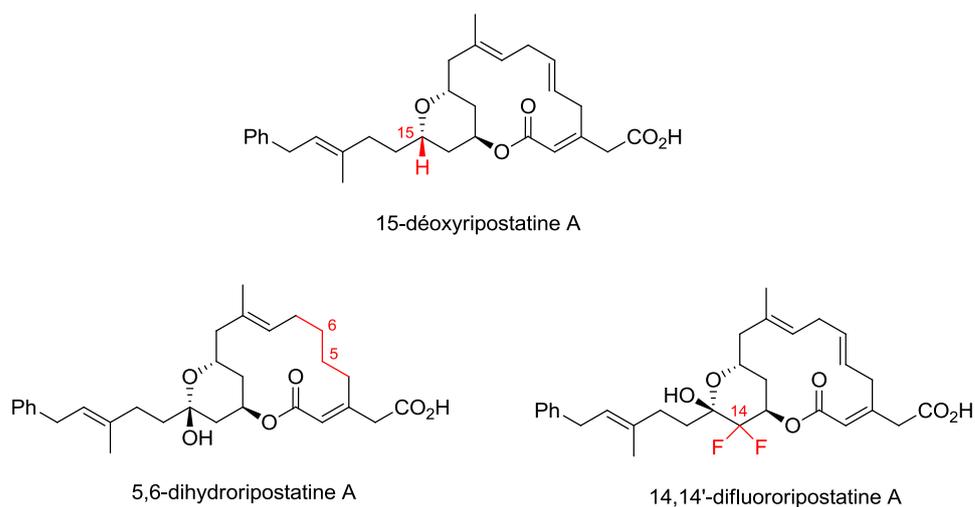


Schéma 7. Analogues de la ripostatine A

Deux analogues difluorés en C14 de la ripostatine B, les 14,14'-difluororipostatines B1 et B2, ont également été synthétisés (Schéma 8).

²⁰ Tang, W.; Liu, S.; Degen, D.; Ebrigh, R. H.; Prusov, E. V. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12310

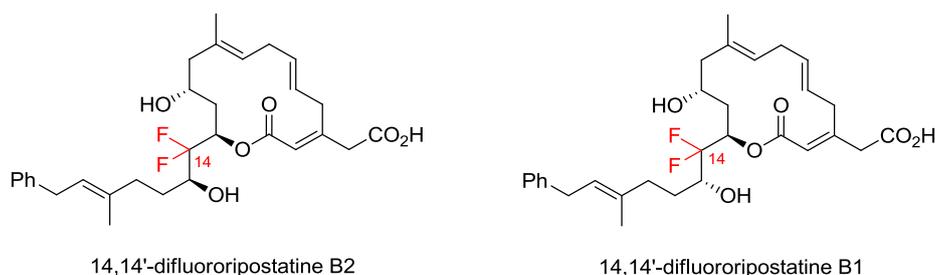


Schéma 8. Analogues de la ripostatine B

L'activité de ces composés en tant qu'inhibiteurs de l'ARN polymérase a été mesurée. Les valeurs d' IC_{50} indiquées ici sont celles observées dans l'étude de l'enzyme d'*Escherichia coli*. Pour les ripostatines A et B, les IC_{50} sont de 0,026 μ M et 0,018 μ M, respectivement. La 15-déoxyripostatine A et la 14,14'-difluororipostatine A ne possèdent pas ou peu d'activité inhibitrice. Ces deux molécules existent uniquement ou très majoritairement sous forme bicyclique, contrairement à la ripostatine A, qui se trouve en équilibre entre les formes monocyclique et bicyclique. Ce résultat suggère donc que c'est la forme monocyclique de la ripostatine A qui est la forme active. L'activité modérée de la 5,6-dihydroripostatine A (IC_{50} = 0,11 μ M) laisse penser que la double liaison en C5-C6 est importante, mais pas indispensable. Enfin, la 14,14'-difluororipostatine B1 possède une activité comparable à celles des ripostatines A et B (IC_{50} = 0,035 μ M), alors que la 14,14'-difluororipostatine B2, épimère de B1, ne possède pas d'activité significative (IC_{50} = 3,1 μ M).

1.4.5 Etudes synthétiques de la ripostatine A par Jamison

En 2013, Jamison a publié une étude synthétique de la ripostatine A (Schéma 9). La synthèse n'a pas été achevée.²¹

²¹ Schleicher, K. D.; Jamison, T. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1533

Principe :

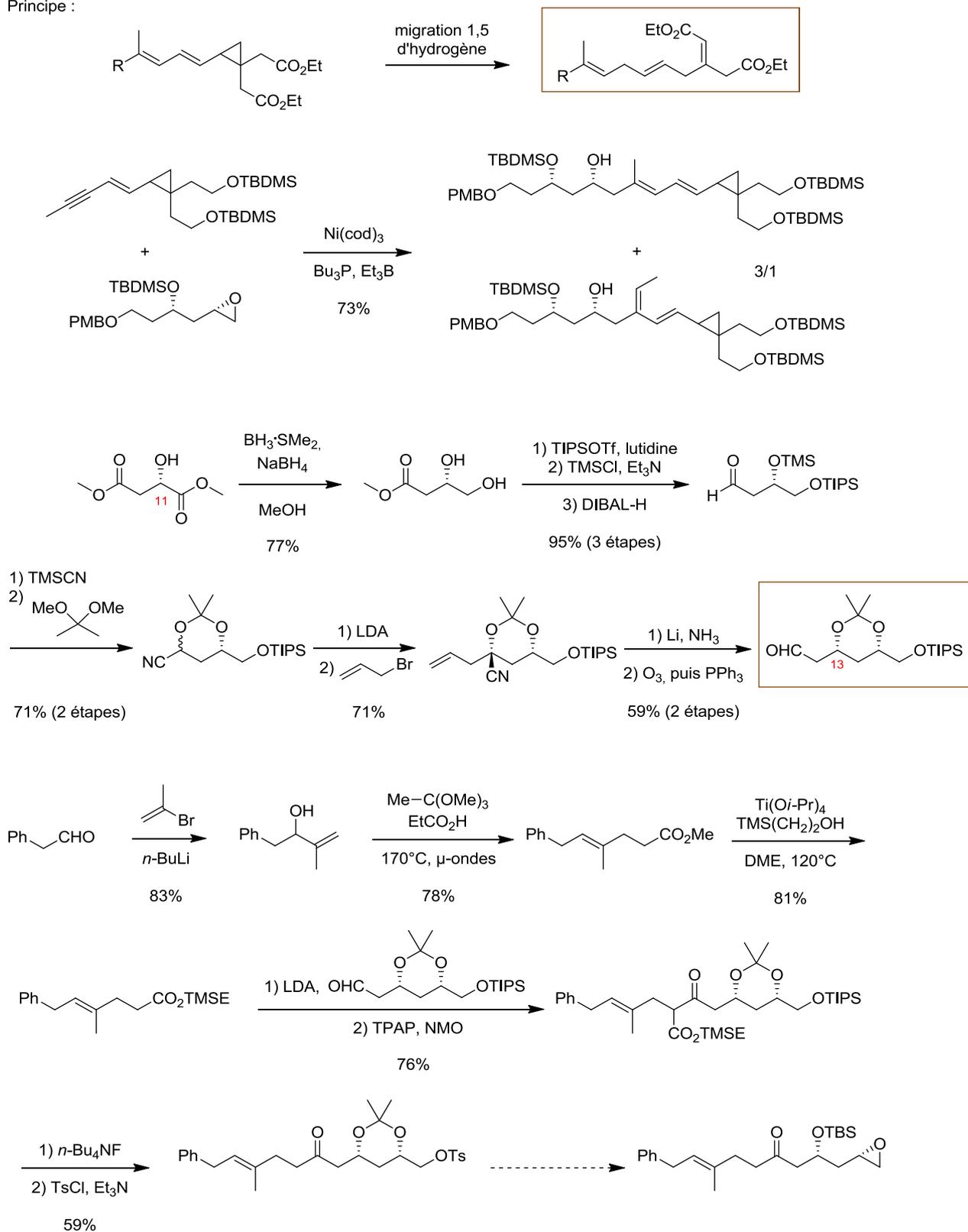


Schéma 9. Etude de la synthèse de la ripostatine B réalisée par Jamison

Dans cette synthèse, la création du motif polyène était envisagée en utilisant une migration 1,5 d'hydrogène à partir d'un diène conjugué lié à un cyclopropane. La préparation d'un composé de ce type a été réalisée à l'aide du couplage réductif d'un alcyne avec un époxyde modèle, catalysé par du Nickel (0). Cependant, la migration 1,5 d'hydrogène n'a pas été obtenue à partir de ce composé, il sera nécessaire d'oxyder en esters les fonctions oxygénées situées en α du cyclopropane.

L'accès à l'époxyde devant être utilisé pour la synthèse de la ripostatine A n'a pas été complètement réalisé. Tout d'abord, un aldéhyde comportant deux centres asymétriques a été préparé. La configuration du carbone en C11 provient du diester méthylique de l'acide L-malique. Celle du carbone en C13 provient de la réaction de substitution nucléophile de l'anion d'un nitrile comportant un motif acétonide sur le bromure allylique. Une réaction d'aldolisation permet d'incorporer la partie de la chaîne contenant le groupement phényle. Cependant, la synthèse de l'époxyde désiré n'a pas été achevée.

1.4.6 Conclusion

Pour conclure, les synthèses totales ayant permis d'accéder aux ripostatines A et B utilisent des stratégies similaires pour surmonter les différentes difficultés rencontrées. Dans notre approche, nous nous sommes basés sur des stratégies alternatives, comme cela sera expliqué dans le chapitre suivant.

CHAPITRE 2

RÉTROSYNTHÈSES

Chapitre 2 RÉTROSYNTHÈSE

2.1 Introduction

Dans le cadre de l'étude de la synthèse de la ripostatine A, nous avons envisagé deux stratégies, qui ont en commun d'employer deux réactions-clés. Il s'agit de la réaction de macrolactonisation et de la cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxyde de nitrile sur un alcène (Figure 10).

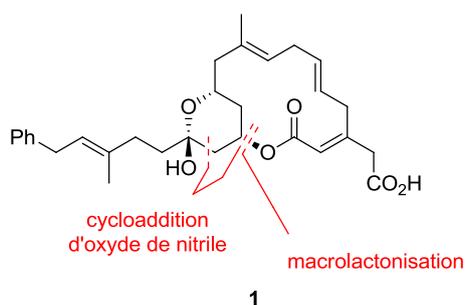


Figure 10. Analyse rétrosynthétique de la ripostatine A (**1**)

La réaction de macrolactonisation est couramment utilisée dans les synthèses totales de produits naturels et semblent être applicables à la ripostatine A (**1**). Les synthèses récentes des ripostatines A et B emploient toutes une autre méthode pour former le macrocycle, une réaction de métathèse.

La cycloaddition d'oxyde de nitrile avec un alcène conduit à un hétérocycle de type isoxazoline, qui peut subir une coupure réductrice pour conduire à une β -hydroxycétone, motif que l'on retrouve dans la ripostatine A (forme cétone). C'est donc potentiellement une réaction très utile dans ce contexte. Elle permet d'autre part de connecter deux fragments de la molécule dans le cadre d'une synthèse convergente.

Voyons quelques applications récentes de ces deux réactions dans le contexte de la synthèse totale.

2.1.1 Les réactions de macrolactonisation

Deux revues récentes présentent les différentes méthodes permettant de réaliser des macrolactonisations.^{22,23} Parmi celles-ci, on peut citer l'estérification de Yamaguchi, la macrolactonisation par réaction de Mitsunobu et la fermeture du macrocycle en utilisant la méthode de Boeckman à partir d'acylcétènes. De nombreuses molécules ont été synthétisées en utilisant ces différentes méthodes de macrolactonisation.

C'est le cas de l'amphidolide Y, molécule naturelle d'origine marine, ayant un potentiel cytotoxique contre diverses cellules cancéreuses, qui a été synthétisée par l'équipe de Fürstner. La fermeture de son cycle à 17 chaînons, s'effectue grâce à une macrolactonisation de Yamaguchi, qui fait intervenir un anhydride mixte formé à partir du chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyle (Schéma 10).²⁴

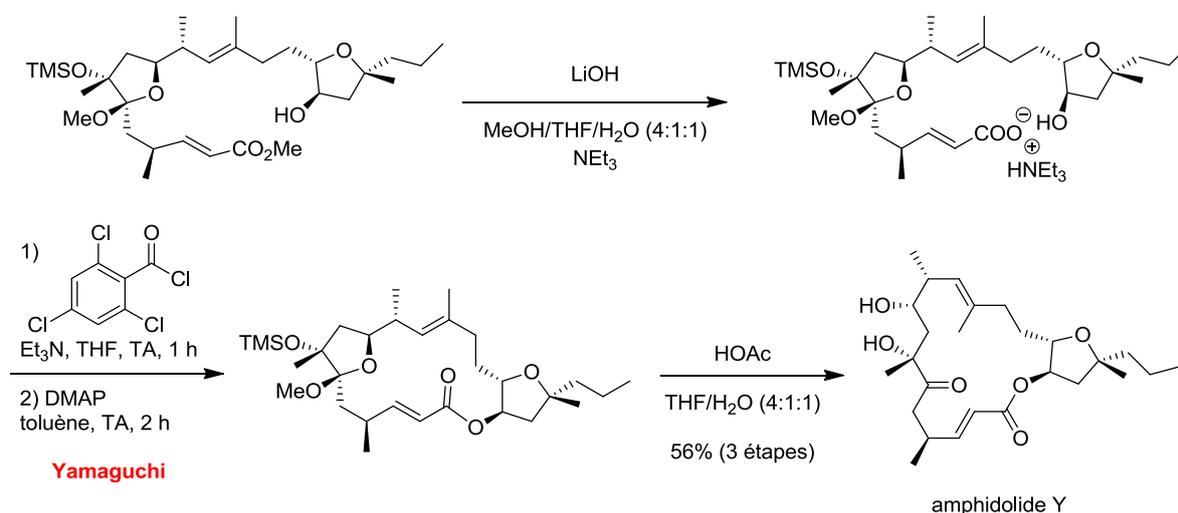


Schéma 10. Macrolactonisation dans la synthèse de l'amphidolide Y

²² Parenty, A.; Moreau, X.; Niel, G.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, PR1

²³ Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911

²⁴ Fürstner, A.; Kattnig, E.; Lepage, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194

Le (+)-tedanolide présente une grande cytotoxicité contre certaines cellules tumorales. Dans sa synthèse, l'équipe de Kalesse utilise une réaction de Mitsunobu pour former le cycle à 18 chaînons (Schéma 11).²⁵

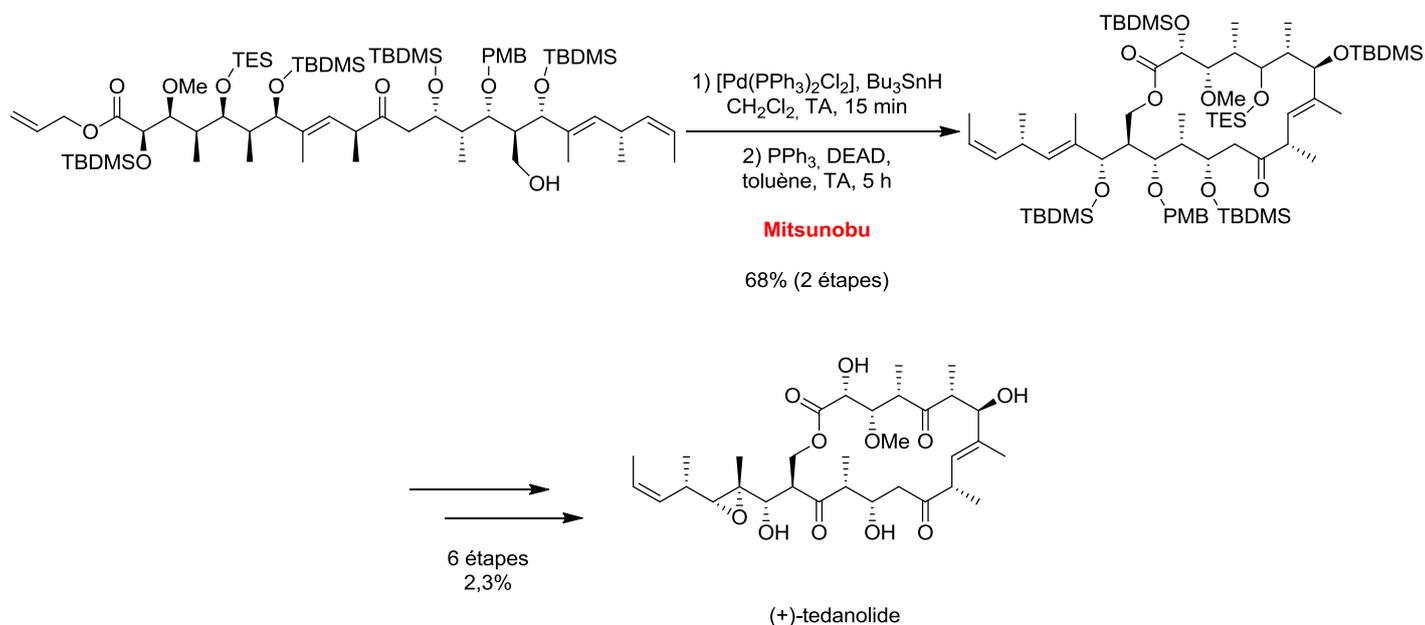


Schéma 11. Macrolactonisation dans la synthèse du (+)-tedanolide

Enfin, la callipeltoside A, un antitumoral, a été synthétisée par l'équipe de Trost. Le macrocycle à 14 chaînons est formé selon la méthode de Boeckman par réaction intramoléculaire d'un alcool sur un acylcétène, généré par chauffage d'une dioxolénone, qui subit une rétro-hétéro-Diels-Alder (Schéma 12).²⁶

²⁵ Ehrlich, G.; Hassfeld, J.; Eggert, U.; Kalesse, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2232

²⁶ Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396

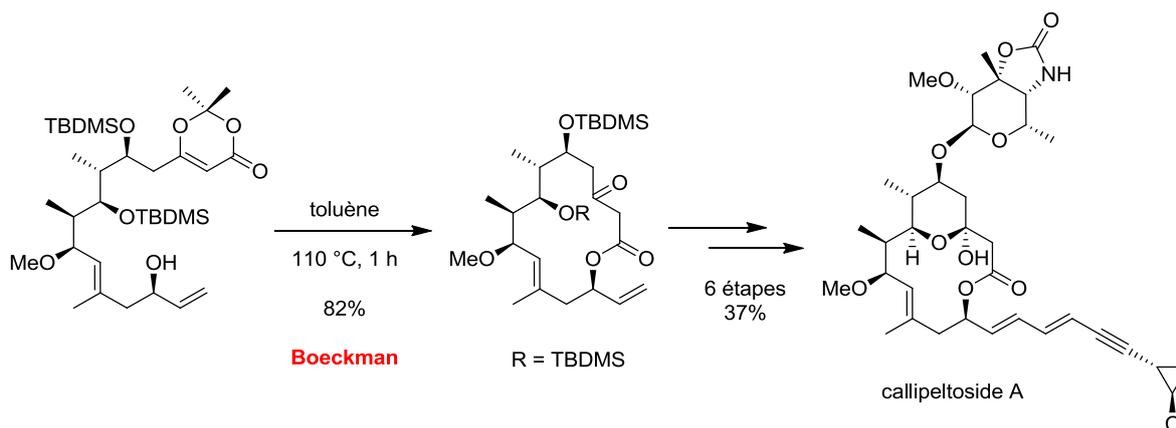


Schéma 12. Macrolactonisation dans la synthèse de la callipeltoside A

Cette méthode a également été employée récemment par l'équipe de Cossy dans sa synthèse de l'aglycone de la lyngbouillose, un antitumoral extrait d'une cyanobactérie marine.²⁷

2.1.2 La cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxyde de nitrile

Une méthode utilisée dans de nombreux cas pour accéder au motif β -hydroxycétone est la coupure réductrice d'une isoxazoline, obtenue par cycloaddition 1,3-dipolaire. Nous souhaitons employer cette méthode dans le cadre de la synthèse totale de la ripostatine A, qui comporte un motif β -hydroxycétone.

Un oxyde de nitrile peut être obtenu par déshydratation d'un dérivé nitré ou par oxydation d'une oxime. En présence d'un alcène, une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire a lieu. Le mécanisme de cette réaction a été proposé par Huisgen : la cycloaddition est concertée, asynchrone, c'est à dire que deux liaisons se forment en même temps, mais à des vitesses différentes.²⁸ L'isoxazoline formée peut subir une réaction de réduction pour former une β -hydroxycétone, celle-ci pouvant ensuite être convertie en 1,3-diol, par exemple (Schéma 13).

²⁷ ElMarrouni, A.; Lebeuf, R.; Gebauer, J.; Heras, M.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 314

²⁸ Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403

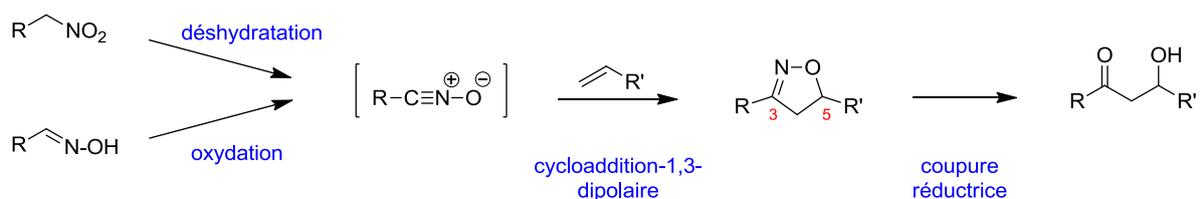


Schéma 13. Formation du motif β -hydroxycétone

Les oxydes de nitriles sont des composés instables qui peuvent se dimériser pour conduire à la formation d'un furoxane. Pour cette raison, ils sont le plus souvent générés progressivement, *in situ*, en présence de l'alcène.

Par ailleurs, il faut noter que la cycloaddition menée à partir d'un alcène monosubstitué, où R' est un groupement alkyle, présente l'avantage de ne conduire qu'à un seul régioisomère, la 3,5-isoxazoline.

Cette réaction de cycloaddition a été employée dans la synthèse du macrolide (-)-lasonolide A, un antitumoral,²⁹ par Ghosh et Gong. L'oxyde de nitrile est généré par oxydation d'une fonction oxime et réagit intramoléculairement avec l'alcène pour former un cycle à 6 chaînons (Schéma 14).

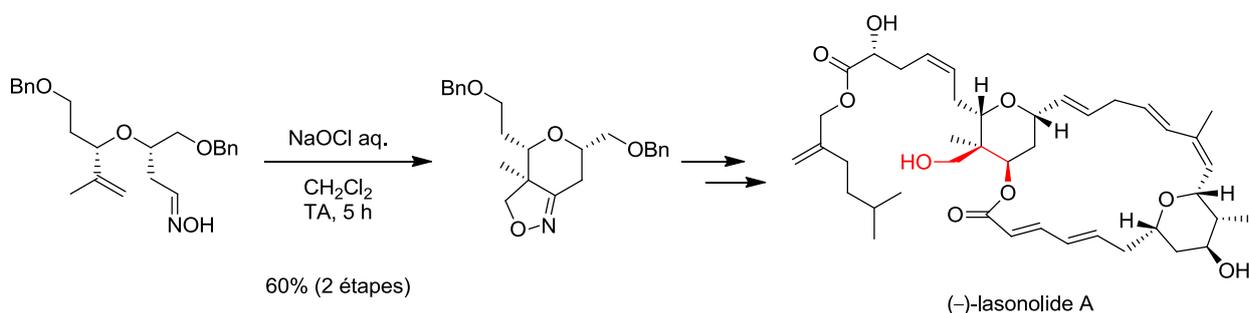


Schéma 14. Cas du (-)-lasonolide A

²⁹ Ghosh, A. K.; Gong, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1437

Cette méthode a également été utilisée dans la synthèse de l'épothilone A, un anticancéreux, par Bode et Carreira (Schéma 15).³⁰ Dans ce cas, la réaction fait intervenir un oxyde de nitrile généré *in situ* à partir d'une chloroxime et d'un alcool allylique. La présence d'ions magnésium permet d'orienter l'attaque du dipôle 1,3 et d'obtenir une très bonne *syn*-stéréosélectivité.

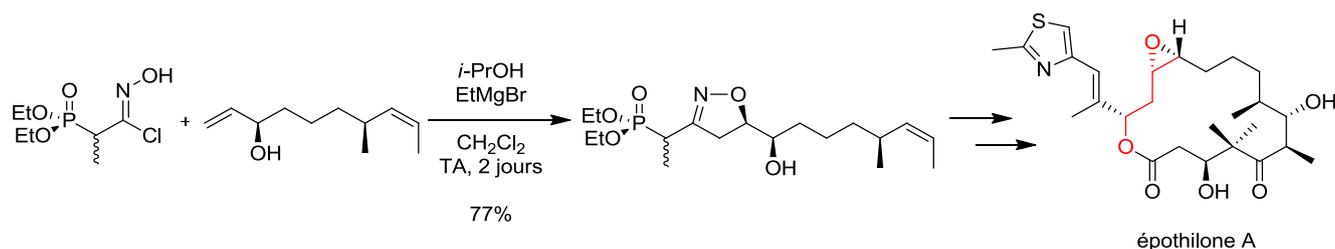


Schéma 15. Cas de l'épothilone A

Dans le cadre de l'accès à la ripostatine, nous avons envisagé plusieurs approches avant de mettre en œuvre la synthèse. Ces deux approches feront l'objet des sous-chapitres suivants.

2.2 Rétrosynthèse 1 : *via* un acylcétène

Dans une première stratégie, nous avons envisagé la fermeture du macrocycle à 14 chaînons par une réaction intramoléculaire d'un alcool sur un acylcétène (Schéma 16).

³⁰ Bode, J. W.; Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410

La ripostatine A (**1**) proviendrait d'un couplage pallado-catalysé entre le triflate (*E*) **4** et le 1-(*tert*-butoxy)vinylxytrimethylsilane,³¹ suivi de deux déprotections de l'alcool en C11 et de l'ester en C28. Cette séquence permettrait d'apporter le motif carboxyméthyle exocyclique en C3. La conversion de la β -céto lactone **5** en triflate (*E*) **4** s'effectuerait *via* une réaction (*E*)-sélective.³² La macrolactone **5** serait obtenue par l'attaque nucléophile intramoléculaire de l'alcool en C13 sur un acylcétène, présents dans le composé **6**. Le motif acylcétène serait généré par chauffage du dérivé de l'acide de Meldrum **7**. Ce type de composé est couramment utilisé pour générer des acylcétènes.³³ La β -hydroxycétone contenue dans le composé **8** proviendrait de la coupure réductrice de l'isoxazoline **9**. Celle-ci serait synthétisée *via* la cycloaddition 1,3-dipolaire de l'oxyde de nitrile généré par déshydratation du dérivé nitré **11**, sur l'alcène chiral **10**. Cette cycloaddition permettrait de créer le centre asymétrique en C13. Le dérivé nitré **11** serait synthétisé en quelques étapes, dont une permettrait de fixer la double liaison (*E*) C18-C19. Une réaction d'allylation asymétrique sur l'aldéhyde **12**, utilisant un dérivé boré chiral, permettrait de contrôler le centre en C11. Cet aldéhyde proviendrait de l'oxydation de la fonction alcool du composé diénique **13**.

La synthèse du motif 1,4-diénique a fait l'objet de nombreuses investigations que nous décrirons par la suite.

³¹ Cafargna, C.; Musco, A.; Salesse, G.; Santi, R.; Fioranti, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 261

³² Babinski, D.; Solani, O.; Frantz, D. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2901

³³ Ivanov, A. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 789

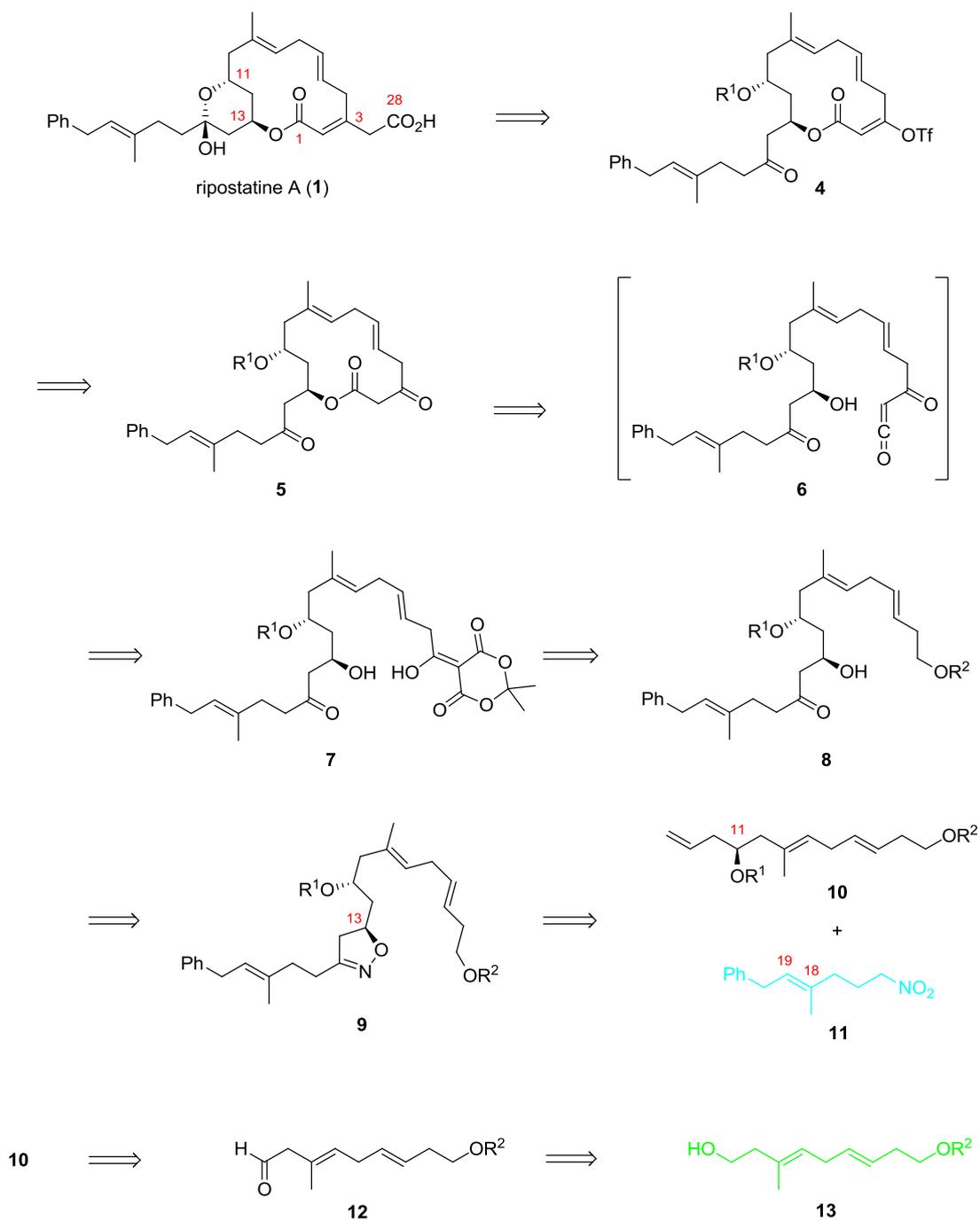


Schéma 16. Analyse rétrosynthétique de la première stratégie

Dans cette stratégie, l'étape de macrolactonisation a lieu au milieu de la réalisation de la synthèse. Le système triénique créé au cours des différentes étapes peut être très sensible

et donc rendre la fin de la synthèse délicate. Cela peut être le cas notamment lors des réactions permettant la formation du composé **4** comportant le motif triflate, et celle du composé **7** dérivé de l'acide de Meldrum, qui nécessitent des conditions basiques.

Nous avons donc envisagé une méthode alternative pour former le macrocycle à 14 chaînons de la ripostatine A (**1**).

2.3 Rétrosynthèse 2 : *via* une réaction de Mitsunobu

En utilisant la première stratégie pour la synthèse de la ripostatine A, plusieurs étapes restaient à réaliser pour introduire le motif carboxyméthyle en C3, après la réaction de macrolactonisation comme nous l'avons vu précédemment. D'après la littérature, ces différentes étapes pourraient être délicates. Nous avons donc envisagé une autre voie de synthèse où la macrolactonisation serait effectuée en avant-dernière étape de la synthèse (Schéma 17).

La ripostatine A (**1**) proviendrait de la déprotection et de l'oxydation de la fonction oxygénée en C28 du composé **14**. Cette macrolactone serait formée *via* une réaction de Mitsunobu intramoléculaire à partir de l'hydroxy acide **15** ; cette réaction s'accompagne d'une inversion du centre stéréogène en C13. Un couplage de Stille permettrait de créer la liaison C3-C4 entre le dérivé halogéné **16** et le dérivé stannylé **17**. Celui-ci est l'un des précurseurs principaux de cette synthèse, il contient une double liaison de configuration Z qu'il sera nécessaire de contrôler. Le couplage de Stille permettrait donc d'introduire le motif carboxyméthyle exocyclique avant la formation de la macrolactone. Le cycle tétrahydropyrane du composé **16** serait formé à partir de l'hydroxycétone **18** en utilisant une méthode décrite par Prusov.¹⁹ Cet acétal est utilisé pour éviter des risques de β -élimination au cours de la réaction de Mitsunobu. La suite de la synthèse utilise des précurseurs analogues à ceux de l'approche précédente mais qui diffèrent par la présence d'un groupement méthylène en moins.

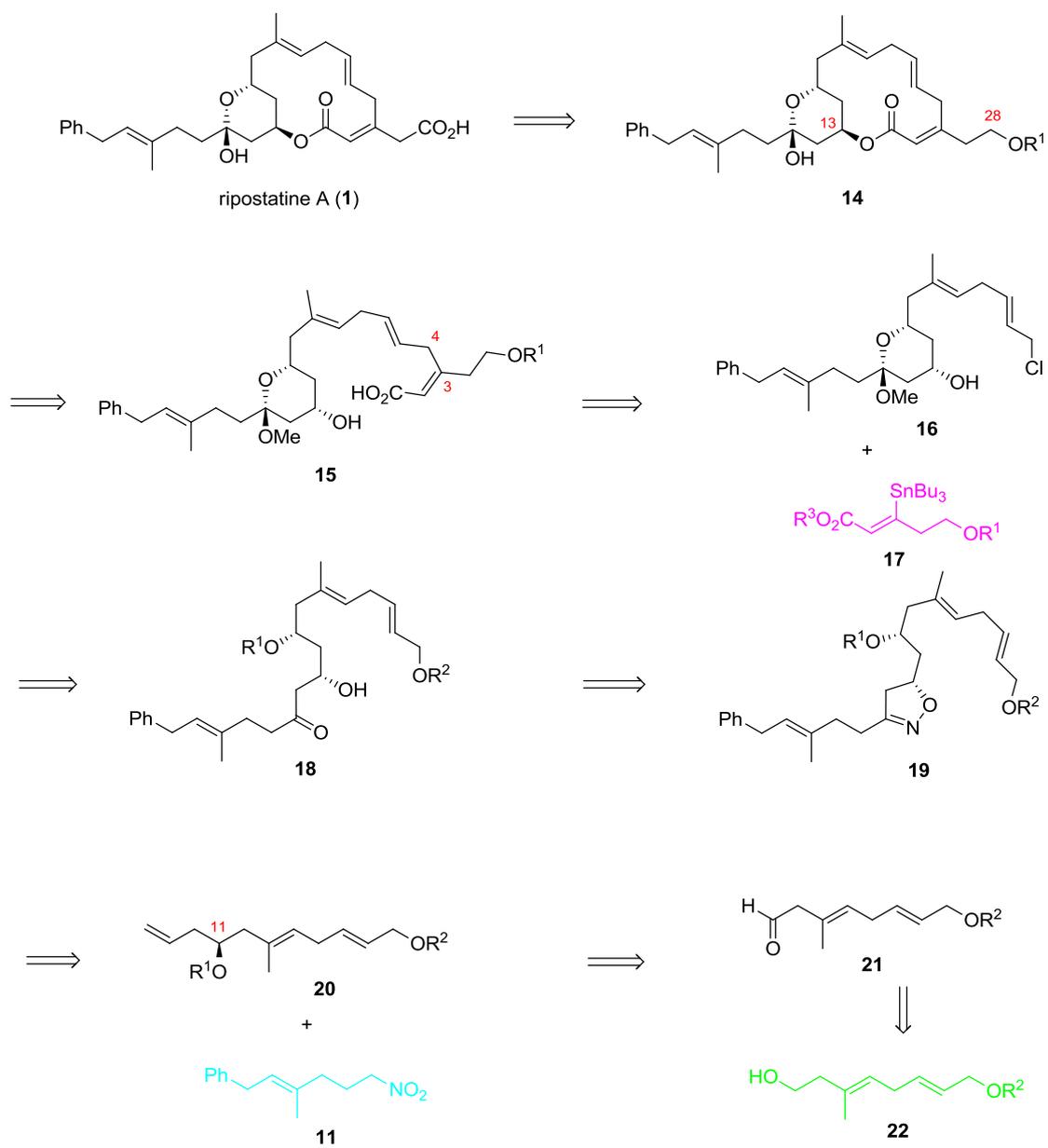


Schéma 17. Analyse rétrosynthétique de la deuxième stratégie

Les deux stratégies reposent sur l'emploi du même dérivé nitré **11**, et de deux diènes **13** et **22**, qui ne diffèrent que par la présence d'un ou deux groupes méthylènes entre la double liaison C5-C6 et la fonction éther terminale.

Une voie d'accès efficace aux précurseurs comportant un motif 1,4-diène devait être développée quelle que soit la stratégie envisagée. Leur synthèse a nécessité de nombreuses mises au point et fera l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE 3

ÉTUDES SYNTHÉTIQUES DES 1,4-DIÈNES

Chapitre 3 ÉTUDES SYNTHÉTIQUES DES 1,4-DIÈNES

Le motif 1,4-diène est un motif important en chimie organique, il est retrouvé dans de nombreuses molécules naturelles comportant une activité biologique (Figure 11). C'est le cas du jerangolide D, un antifongique,³⁴ et de la phorbazine B, un antibiotique actif contre les bactéries Gram-positives de type *Staphylococcus aureus*.³⁵ De nombreux acides gras naturels, tels que l'acide arachidonique, comportent également un ou plusieurs motifs 1,4-diènes, généralement de configuration Z,Z.

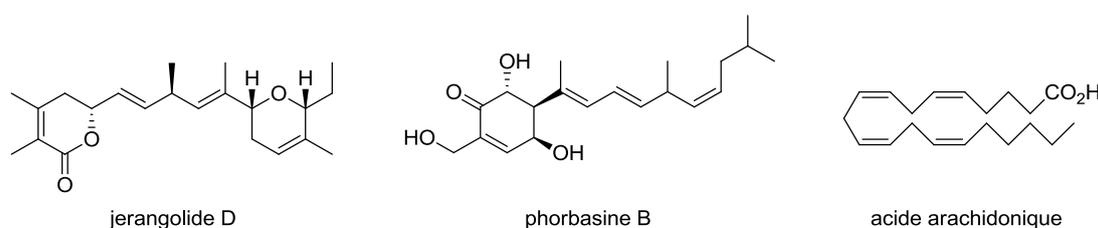


Figure 11. Molécules naturelles comportant le motif 1,4-diène

Plusieurs méthodes de synthèse peuvent être utilisées selon que l'on souhaite accéder à des motifs Z,Z, E,E ou E,Z. Dans notre cas, nous nous sommes focalisés sur la synthèse de 1,4-diènes E,E trisubstitués en position 1,1,5 puisqu'il s'agit du motif retrouvé dans la ripostatine A (Figure 12). Nous avons donc limité notre recherche bibliographique à des méthodes permettant l'accès à ces composés.

³⁴ Pospisil, J.; Markó, I. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3516

³⁵ McNally, M.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 645

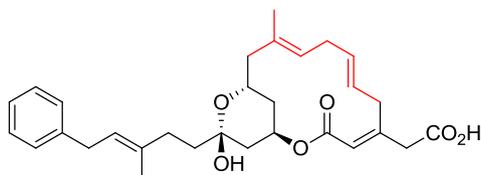


Figure 12. Motif 1,4-diène de la ripostatine A

3.1 Aperçu de quelques méthodes de la littérature

Dans cette partie, nous allons décrire quelques méthodes employées dans la littérature pour synthétiser des 1,4-diènes. D'autres seront présentées plus loin au cours de la synthèse.

3.1.1 Réaction d'un alcénylmétal avec un dérivé allylique activé

La majorité des méthodes décrites aujourd'hui suivent le principe d'un couplage entre un alcénylmétal et un dérivé allylique activé catalysé par un métal de transition. L'inconvénient de cette méthode est le manque de régiosélectivité du couplage dans la plupart des cas. En effet, l'attaque du nucléophile sur le complexe π -allyle formé peut s'effectuer de deux manières donnant accès à deux composés différents (Figure 13). Celle sur le carbone primaire terminal (voie rouge) sera favorisée du fait d'un encombrement stérique moindre et conduira au produit de type S_N2 possédant le motif 1,4-diène souhaité. L'attaque sur le carbone tertiaire (voie bleue) sera défavorisée à cause de l'encombrement stérique plus important et conduira au composé de type S_N2' . Suivant les méthodes employées, la proportion des deux isomères va varier.

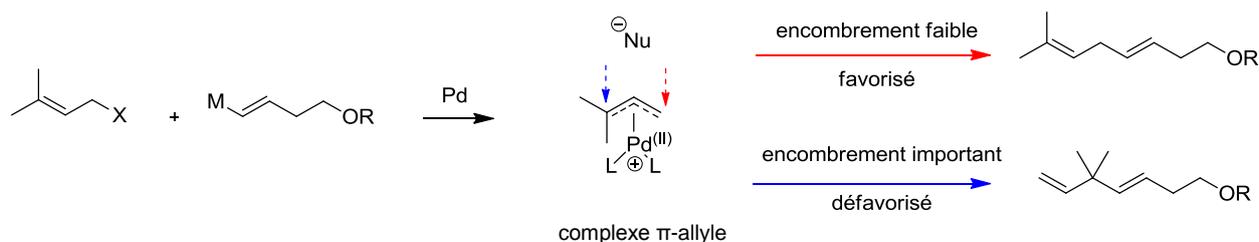


Figure 13. Régiosélectivité du couplage entre un vinylmétal et un dérivé allylique activé

De plus, les réactions sont rarement stéréosélectives et donnent souvent lieu à un mélange de produits *E/Z*.

Dans la littérature trois méthodes suivent ce principe.

3.1.1.1 Méthode de Stille

En 1988, l'équipe de Stille décrit un couplage pallado-catalysé entre un organostannane et un composé comportant un époxyde en position allylique, donnant lieu à des produits majoritairement issus de l'addition 1,4.^{36,37} Ces époxydes présentent l'avantage de s'additionner facilement de manière oxydante sur les complexes de palladium. La réaction nécessite l'utilisation de $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ comme catalyseur dans un solvant polaire tel que le DMF, à température ambiante (Schéma 18).

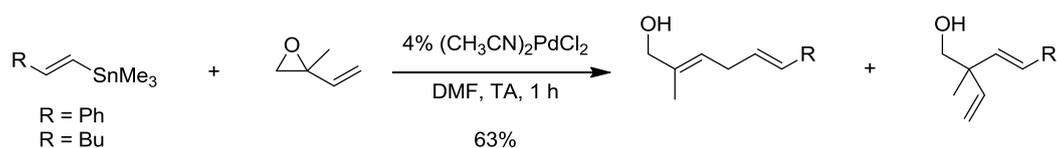


Schéma 18. Méthode de Stille

³⁶ Echavarren, A. M.; Tueting, D. R.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4039

³⁷ Tueting, D. R.; Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 979

La réaction s'effectue avec des rendements corrects mais elle n'est pas parfaitement régiosélective. En effet, lorsque le groupement R est un phényle, le ratio de produit attendu par rapport au régioisomère n'est que de 87/13. De plus, la formation de la double liaison C=C ne s'effectue pas de façon totalement stéréosélective, l'isomère *E* étant prédominant (rapport *E/Z* de 1 à 3).

3.1.1.2 Méthode de Larock

Un peu plus tard, l'équipe de Larock reprend le travail de Stille en utilisant également un époxyde allylique.³⁸ Cependant, les réactifs organométalliques sont remplacés par des réactifs plus facilement disponibles comme des halogénures ou des triflates. La réaction s'effectue avec du Pd(OAc)₂ dans du DMA à 80 °C pendant 24 heures (Schéma 19).

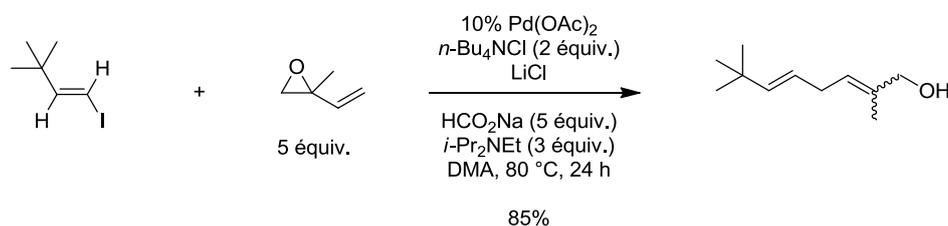


Schéma 19. Méthode de Larock

La réaction s'effectue avec un bon rendement de 85%, mais elle n'est pas stéréosélective. En effet, un mélange de produits *E/Z* dans des proportions équivalentes est obtenu.

³⁸ Larock, R. C.; Ding, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 804

3.1.1.3 Méthode de Kabalka

En 2006, l'équipe de Kabalka, propose une méthode utilisant différents dérivés borés.³⁹ Un alcényltrifluoroborate et un acétate allylique tel que l'acétate de géranyle sont mis en réaction en présence de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ et de diisopropyléthylamine (Schéma 20). Cette réaction passe par une activation aux micro-ondes à 80 °C pendant 10 minutes pour donner le triène avec 74 % de rendement.

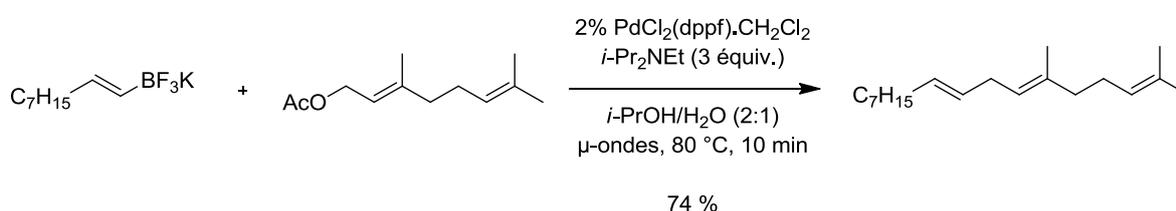


Schéma 20. Méthode de Kabalka

La réaction est stéréosélective, le motif 1,4-diène créé étant très majoritairement de configuration *E,E*. En revanche, des traces de régioisomère sont visibles en RMN ^{13}C .

Ces trois méthodes sont voisines, mais aucune d'entre elles ne conduit à une réaction entièrement stéréosélective et régiosélective.

³⁹ Kabalka, G. W.; Al-Masum, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 11

3.1.2 Couplage de Sigman

En 2013, l'équipe de Sigman a publié une méthode de couplage entre trois composants : un électrophile vinylique, le 1,3-butadiène, et des acides boroniques ou des boronates variés.⁴⁰ Cette réaction utilise le $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ en présence de KF dans le DMA à 55 °C pendant 16 heures (Schéma 21).

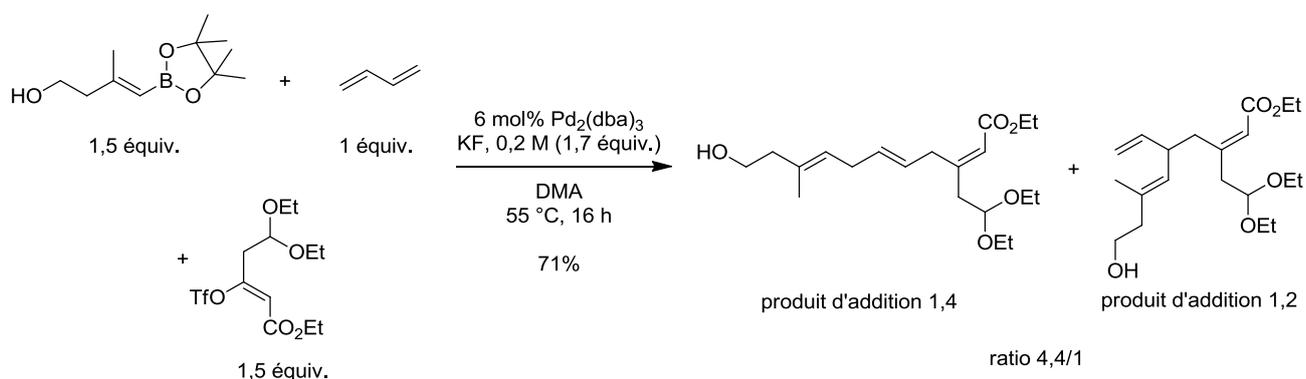


Schéma 21. Méthode de Sigman

La réaction est hautement stéréosélective avec un ratio *E/Z* supérieur à 99/1 et conduit majoritairement au régioisomère issu de l'addition 1,4 avec un ratio de 4,4/1. Cette méthode permet de synthétiser des triènes de manière one-pot mais les sélectivités obtenues ne sont pas tout à fait satisfaisantes. Elle a été utilisée pour former le triène faisant partie du squelette de la ripostatine.

⁴⁰ McCamant, M. S.; Liao, L.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4167

3.1.3 Couplage réductif de Micalizio

En 2010, l'équipe de Micalizio décrit un couplage stéréosélectif entre un alcénylcyclopropane et le chlorure de diméthylvinylsilyle en utilisant un catalyseur au titane.⁴¹ Cette réaction passe par un intermédiaire réactionnel titanacyclopentane tricyclique pour donner le 1,4-diène avec 42% de rendement (Schéma 22).

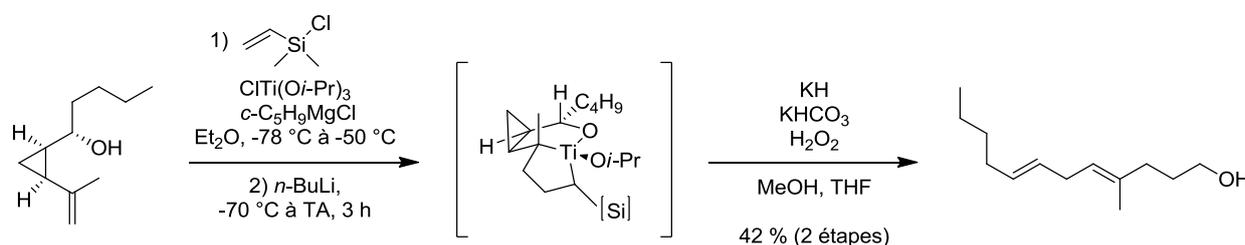


Schéma 22. Méthode de Micalizio

La réaction présente une forte stéréosélectivité, avec un ratio *E/Z* de l'ordre de 20/1.

3.1.4 Réaction de Julia modifiée

En 2012, l'équipe de Kalesse a publié la synthèse totale de la corallopyronine A.⁴² Dans celle-ci, une oléfination de Julia modifiée est utilisée pour former le 1,4-diène. L'anion provenant de la déprotonation par du KHMDs du proton en α de la sulfone réagit sur l'acétaldéhyde pour former l'oléfine souhaitée *via* un réarrangement de Smiles (Schéma 23).⁴³

⁴¹ Macklin, T. K.; Micalizio, G. C. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 638

⁴² Rentsch, A.; Kalesse, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11381

⁴³ Truce, W. E.; Kreider, E. M.; Brand, W. W., "The Smiles and Related Rearrangements of Aromatic Systems", in *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, New York, 1970; vol. 18, pp. 99

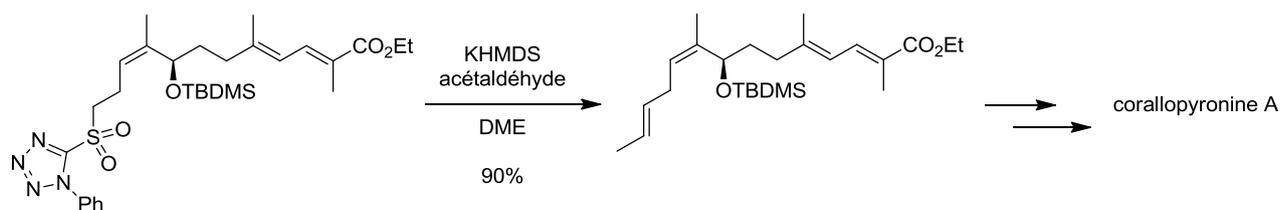


Schéma 23. Oléfination de Julia modifiée

Le produit est obtenu avec une sélectivité moyenne *E/Z* de 6/1.

Ces quelques méthodes décrites dans la littérature montrent les efforts poursuivis afin de créer des motifs 1,4-diènes de manière efficace en une seule étape. La méthode de Kabalka nous a paru particulièrement intéressante, c'est pourquoi nous avons décidé de la tester en premier lieu.

3.2 Résultats

Comme nous venons de le voir, il est très difficile de synthétiser des 1,4-diènes de manière sélective. Pour commencer, nous avons essayé la méthode de Kabalka.

3.2.1 Synthèse par couplage entre un trifluoroborate et un acétate allylique

Plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature utilisant différents dérivés borés. Nous nous sommes inspirés de la méthode la plus intéressante, celle de Kabalka que nous venons de décrire. Cette réaction met en jeu un trifluoroborate ainsi qu'un acétate allylique. Dans un premier temps, nous avons réalisé l'étude à partir de composés modèles, un dérivé

alcénylboré comportant une chaîne à dix carbones et l'acétate de prényle. Ces composés de départ nécessaires pour le couplage ont tout d'abord été synthétisés.

3.2.1.1 Synthèse des composés de départ

La synthèse des trifluoroborates s'effectue en deux étapes (Schéma 24). Une réaction d'hydroboration du déc-1-yne commercial décrite par Molander est effectuée.⁴⁴ Pour cela le déc-1-yne est mis en réaction avec le complexe $\text{HBBr}_2 \cdot \text{SMe}_2$ en solution dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 20 heures. Après hydrolyse, l'acide boronique **23** est obtenu avec 94% de rendement. Le produit **23**, en solution dans le méthanol, est traité par du KHF_2 selon une méthode décrite par Vedejs,⁴⁵ pour donner le produit **24** avec 43% de rendement.

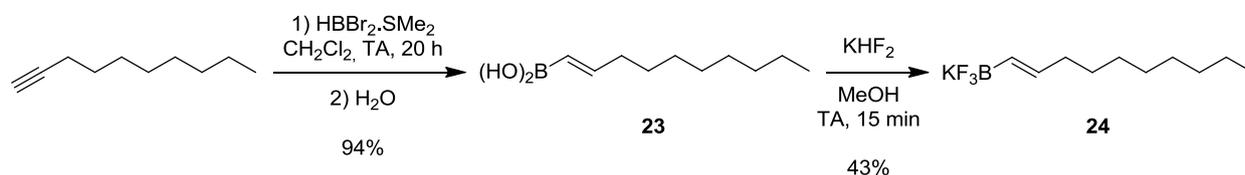


Schéma 24. Synthèse du trifluoroborate **24**

La protection du prényl commercial par l'anhydride acétique en présence de triéthylamine et de DMAP donne le composé **25** avec un rendement de 98% (Schéma 25).⁴⁶

⁴⁴ Molander, G. A.; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8424

⁴⁵ Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020

⁴⁶ Dubovyk, I.; Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14172

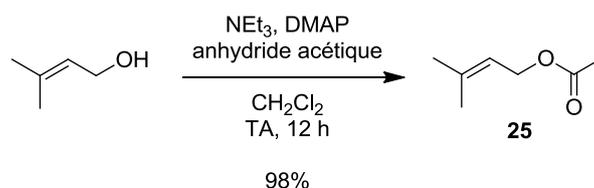


Schéma 25. Synthèse de l'acétate de prényle **25**

3.2.1.2 Essais de couplage

Les composés de départ obtenus ont été engagés dans des réactions de couplage en utilisant un catalyseur au palladium, sous une activation aux micro-ondes. Trois produits différents, non séparables dans des conditions de chromatographie classique, sont obtenus ; ils sont caractérisés grâce à leurs déplacements chimiques en RMN ^1H (Schéma 26). Les protons Ha du composé **26** souhaité qui se situent entre les deux doubles liaisons forment un triplet apparent à 2,65 ppm.³⁹ Les protons Hb des deux groupements méthyles portés par le régioisomère **27** forment un singulet à 1,1 ppm.⁴⁷ Enfin, les protons éthyléniques centraux Hc du produit dimérisé **28**, provenant du couplage entre deux produits **24**, sortent sous forme d'un doublet à 6,0 ppm ($J = 15,1 \text{ Hz}$).

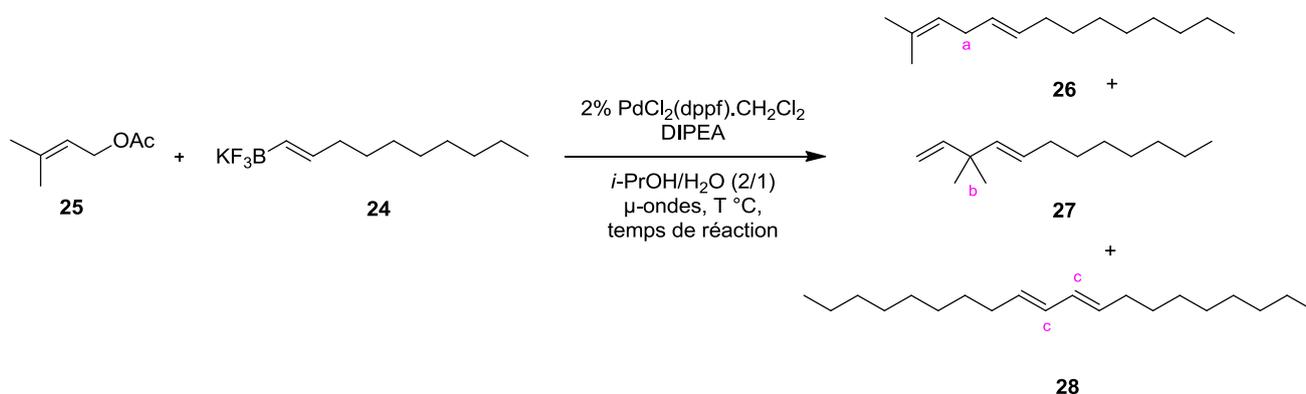


Schéma 26. Produits obtenus lors du couplage ainsi que leurs caractérisations spectroscopiques

⁴⁷ Salomon, R. G.; El Sanadi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6214

Les résultats du couplage sont résumés dans le Tableau 1. Les proportions indiquées ont été déterminées d'après les spectres RMN ^1H des produits bruts. Nous avons fait varier les paramètres de réaction tels que la température et le temps de réaction ainsi que la stœchiométrie des réactifs, afin de trouver les meilleures conditions possibles. Dans tous les cas, nous avons employé 2% de catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$, ainsi que 1 équivalent de chaque produit de départ.

Le premier essai a été mené selon la méthode de Kabalka : le milieu réactionnel a été chauffé sous micro-ondes, en employant seulement 1,5 équivalent de DIPEA, cependant aucune réaction n'a été observée (entrée 1). Dans les autres essais, 3 équivalents de DIPEA ont été employés. Lorsque nous avons effectué la réaction à 80 °C pendant 20 minutes (entrée 2), nous avons obtenu plus de 50% de conversion. Nous avons ensuite effectué la réaction en chauffant plus longtemps (entrée 3), mais avec peu d'amélioration. Puis, elle a été effectuée à 100 °C pendant 20 minutes afin d'évaluer l'impact du chauffage sur la cinétique de réaction (entrée 4). Le produit de départ est davantage consommé mais nous observons que la quantité de régioisomère **27** augmente. La réaction a également été effectuée en utilisant un excès d'acétate de prényle **25** (entrée 5). Ces conditions ne nous permettent pas non plus de synthétiser le produit de manière sélective puisque nous obtenons un mélange de produits **26**, **27** et **28**.

Dans le dernier cas, une chromatographie a été réalisée. Nous obtenons un mélange de produits **26**, **27** et **28** non séparables avec un rendement médiocre de 31%.

Entrée	Température	Temps de réaction	24 ^a	26 ^a	27 ^a	28 ^a
1	80 °C	10 min	100 ^b	0	0	0
2	80 °C	20 min	42	32	13	13
3	80 °C	30 min	50	36	7	7
4	100 °C	20 min	32	40	17	11
5	80 °C	20 min	23 ^c	39	23	15

^a proportions observées en RMN ^1H en %, ^b 1,5 équiv. DIPEA, ^c 1,5 équiv. **25**.

Tableau 1. Résultats du couplage entre le trifluoroborate **24** et l'acétate **25**

Un autre essai a été effectué en utilisant l'acide boronique **23** pour remplacer le trifluoroborate **24** mais aucun produit n'a pu être obtenu.

Les essais effectués afin de synthétiser des 1,4-diènes par cette méthode n'ont pas été concluants. Le produit souhaité n'a jamais été synthétisé de manière hautement régiosélective. En effet, au cours des réactions, un mélange de produits non séparables a toujours été observé. Nous avons donc changé de méthode.

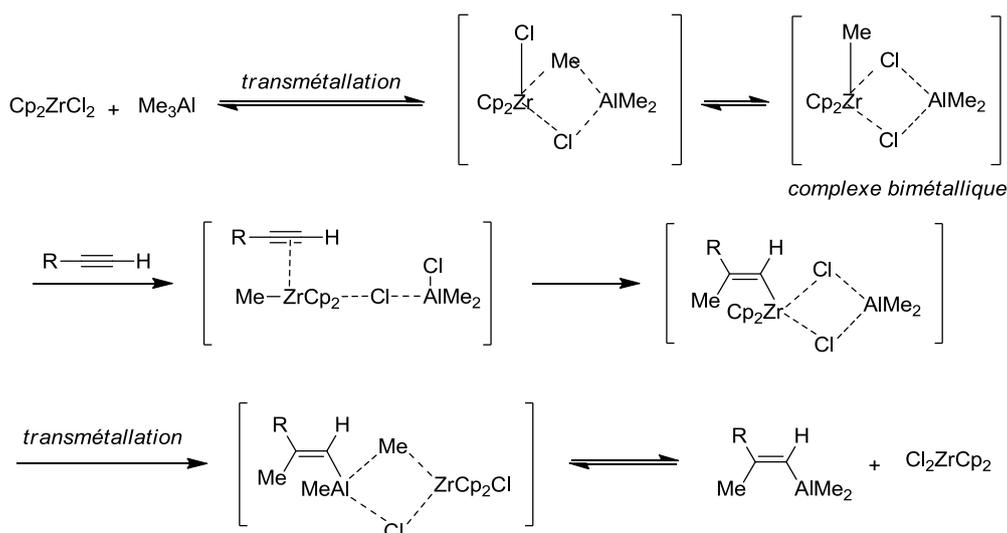
3.2.2 Carboalumination et couplage pallado-catalysé

3.2.2.1 Principe

La réaction de carboalumination d'alcynes a été découverte par Negishi et Van Horn en 1978.⁴⁸ Celle-ci permet de former une double liaison trisubstituée avec un contrôle total de la configuration. Cette réaction nécessite la présence simultanée d'un organoalane et d'un zirconocène. Dans un mécanisme proposé par Negishi,⁴⁹ la formation d'une liaison Zr-C se fait initialement par addition d'un complexe bimétallique sur la triple liaison (Schéma 27). Une transmétallation conduit alors à un alcényldiméthylalane, qui correspond à une addition *cis* de -Me et de -AlMe₂ sur la triple liaison. Dans un autre mécanisme envisagé, la liaison Al-C est formée directement à partir du complexe bimétallique.⁴⁹

⁴⁸ Van Horn, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2552

⁴⁹ Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639



Sch\u00e9ma 27. M\u00e9canisme propos\u00e9 pour la r\u00e9action de carboalumination

En 2001, l'\u00e9quipe d'Eustache utilise cette m\u00e9thode dans sa synth\u00e8se du (-)-fumagillol.⁵⁰ (Sch\u00e9ma 28). Le trim\u00e9thylaluminium et un complexe du zirconium sont additionn\u00e9s sur la triple liaison du butynol commercial afin de former l'interm\u00e9diaire **29**, qui n'est pas isol\u00e9, o\u00f9 la double liaison est de configuration *E* souhait\u00e9e. Un couplage pallado-catalys\u00e9 avec le bromure de pr\u00e9nyle, conduit ensuite au produit **30** et \u00e0 son r\u00e9gioisom\u00e8re **31** dans des proportions 9/1. Le m\u00e9lange de compos\u00e9s ins\u00e9parables est trait\u00e9 dans les conditions d'oxydation de Wacker pour donner les compos\u00e9s **30** et **32**, qui sont facilement s\u00e9parables dans des conditions standard de chromatographie. Cette m\u00e9thode a l'avantage de permettre un acc\u00e8s efficace et rapide \u00e0 un 1,4-di\u00e8ne fonctionnalis\u00e9.

⁵⁰ Boiteau, J.-G.; Van de Veghe, P.; Eustache, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2737

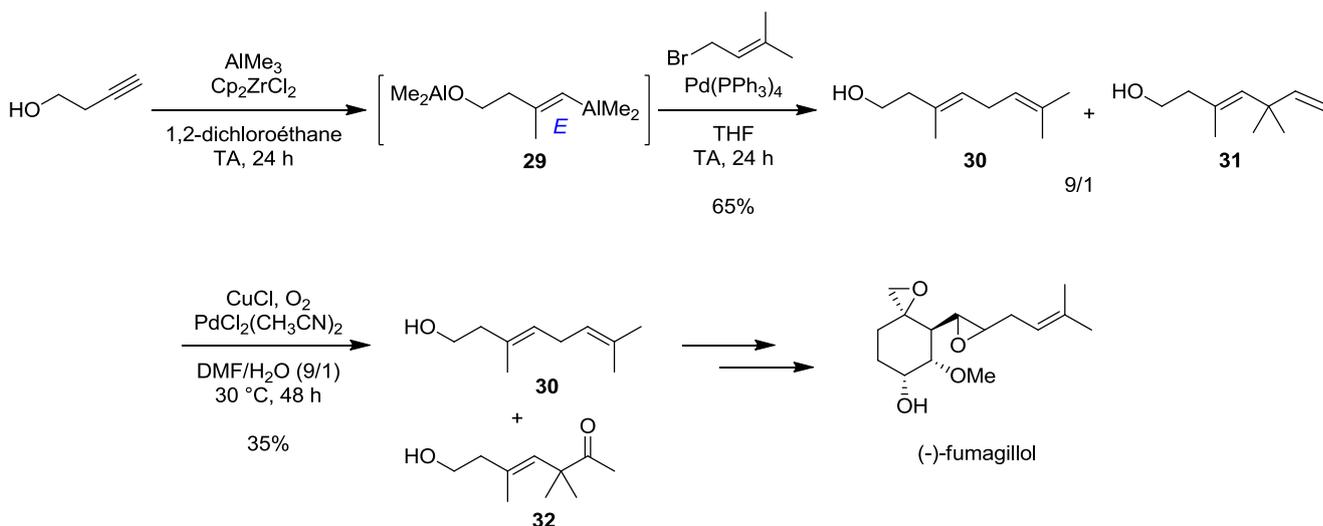


Schéma 28. Synthèse du (-)-fumagillol par Eustache : préparation d'un 1,4-diène

Nous avons donc utilisé cette réaction pour synthétiser les dérivés contenant un motif 1,4-diène contenu dans la ripostatine A (Schéma 29).

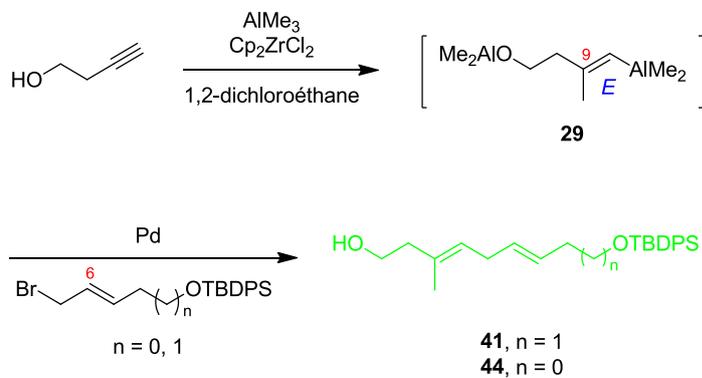


Schéma 29. Application aux diènes précurseurs de la ripostatine A

Pour cela, nous avons synthétisé dans un premier temps les dérivés bromés nécessaires pour le couplage.

3.2.2.2 Synthèse des dérivés bromés

Comme nous l'avons dit précédemment, deux stratégies ont été envisagées pour la synthèse de la ripostatine A. Pour cela les deux dérivés bromés **39** ($n = 0$) et **40** ($n = 1$) ont été synthétisés (Schéma 30). Tout d'abord, le propynol et le butynol commerciaux sont protégés par un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle en présence d'imidazole, dans le THF, pour donner les composés **33** et **34**, respectivement. Ceux-ci sont traités par le *n*-BuLi et les anions formés sont additionnés sur le paraformaldéhyde, pour donner les produits **35** et **36** avec des rendements de 81 et 80%, respectivement.⁵¹ Les alcools allyliques **37** et **38** sont ensuite obtenus après traitement de **35** et **36** par le Red-Al dans l'éther à température ambiante pendant 2 heures.⁵² Les triples liaisons sont réduites de manière sélective en doubles liaisons *E* comme le montre la constante de couplage de 15,2 Hz entre les protons situés en *trans* de la double liaison, dans les deux composés. La bromation de ces alcools allyliques en présence de triphénylphosphine et de tétrabromure de carbone dans le dichlorométhane donne les composés **39** et **40**, respectivement, avec de très bons rendements.⁵³

Nous avons également réalisé cette synthèse en protégeant l'alcool par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle. Ce groupement protecteur étant très sensible, de nombreuses mises au point ont été nécessaires à chaque étape de sa synthèse. Le produit n'ayant pu être synthétisé en grande quantité, nous avons choisi d'utiliser le groupement *tert*-butyldiphénylsilyle, plus stable, pour protéger la fonction alcool.

Les dérivés bromés **39** et **40** ont été obtenus à l'échelle de la dizaine de grammes.

⁵¹ Boeckman, R. K. J.; Rico, M.; Mitchell, L. H.; Shao, P.; Neeb, M.J.; Fang, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9787

⁵² Ohtsuki, K.; Matsuo, K.; Yoshikawa, T.; Moriya, C.; Tomita-Yokotani K.; Shishido, K.; Shindo, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1247

⁵³ Tanner, D.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4395

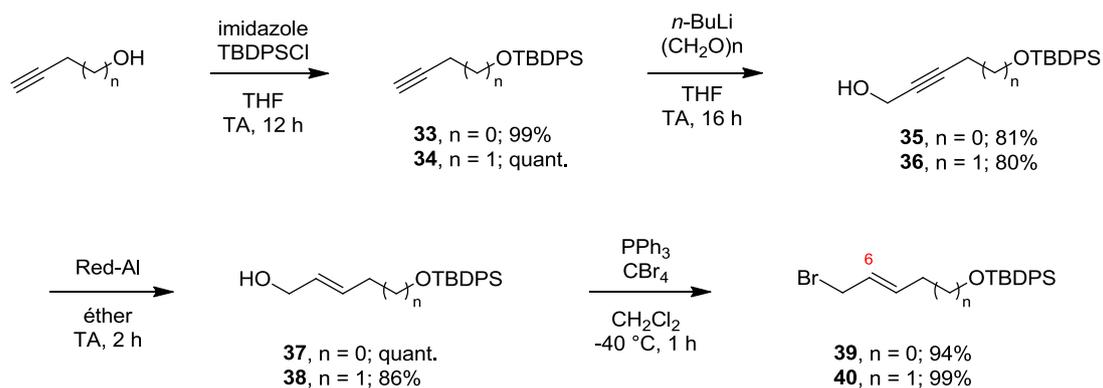


Schéma 30. Synthèse des dérivés bromés **39** et **40**

3.2.2.3 Application

Les dérivés bromés synthétisés ont été engagés dans la réaction de carboalumination décrite précédemment.

La réaction de couplage a tout d'abord été effectuée à partir du dérivé bromé **40**, en reprenant les conditions décrites par Eustache (Schéma 31). La première étape consiste en l'addition du triméthylaluminium sur la triple liaison du butynol en présence du complexe du zirconium. La seconde implique un couplage pallado-catalysé avec le dérivé bromé **40**. Nous obtenons un mélange de deux produits inséparables, le produit de couplage souhaité **41** et son régioisomère **42**, avec un rendement de 55% et dans un ratio de 3 pour 1.

Ces produits ont été caractérisés grâce à leurs déplacements chimiques en RMN ^1H . Dans le produit **41**, les protons Ha forment un triplet à 5,25 ppm avec une constante de couplage de 6,4 Hz et les protons Hb et Hc forment des multiplets entre 5,45 et 5,40 ppm. Le produit **42** se distingue par la présence de plusieurs multiplets ; les protons Hd, Hg et Hh résonnent entre 5,07 et 4,90 ppm, le proton He résonne entre 3,30 et 3,20 ppm et le proton Hf résonne entre 5,72 et 5,62 ppm.

La réaction de Wacker effectuée sur le mélange des deux alcools **41** et **42** conduit après 24 heures à un mélange de l'alcool **41** et de la cétone **43**. Celle-ci est facilement séparée par chromatographie sur colonne de silice. En RMN ^1H , le proton éthylénique Hi apparaît sous

forme d'un doublet à 5,04 ppm avec une constante de couplage de 9,6 Hz et le groupement méthyle sous forme d'un singulet à 2,07 ppm. Le rendement global en produit **41**, après élimination de la cétone **43**, est de 41%.

Cette méthode est applicable à la synthèse de plusieurs grammes de produit **41**.

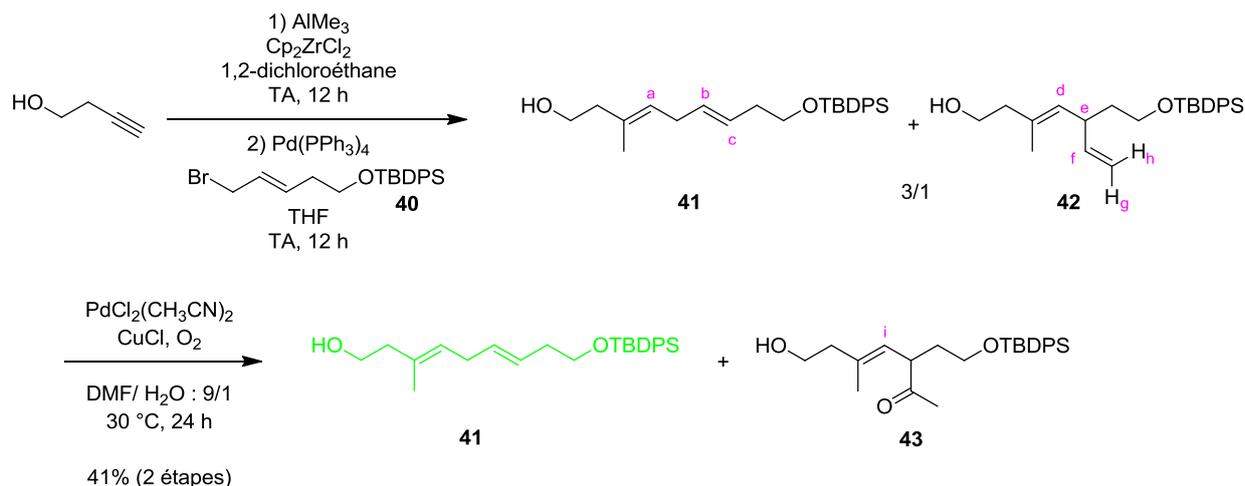


Schéma 31. Synthèse du produit **41** par la méthode d'Eustache

La même réaction a été ensuite effectuée à partir du butynol et du dérivé bromé **39** (Schéma 32).

Malheureusement, dans la plupart des essais menés, le produit souhaité **44** n'a pu être formé qu'à l'état de traces. Lorsqu'il était obtenu, en petite quantité, nous observions également la présence de l'isomère comportant une double liaison disubstituée Z. Les principaux produits obtenus sont issus de la dégradation du dérivé bromé **39**, résultant soit de la perte du groupement protecteur silylé, soit d'une débromation. La réaction a également été réalisée à partir d'un dérivé silylé du butynol, mais sans succès. Le dérivé **39** n'était donc pas utilisable dans ces conditions réactionnelles.

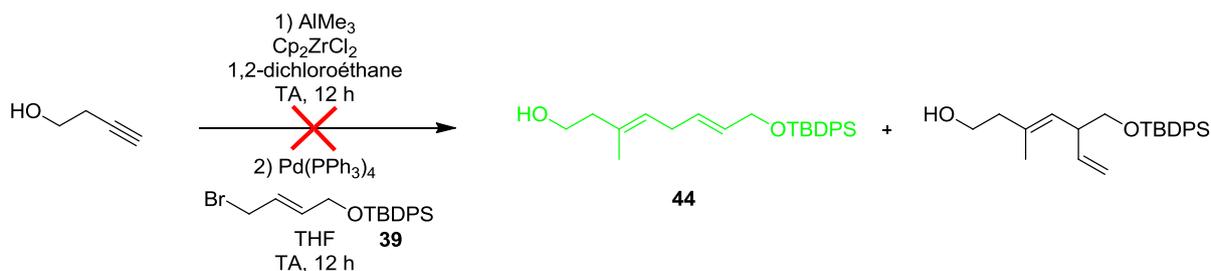


Schéma 32. Essais de couplage avec le dérivé bromé **39**

Pour conclure, cette méthode nous a permis d'obtenir le composé **41**, intermédiaire de synthèse dans la première stratégie, comportant le motif 1,4-diène avec la bonne configuration. Cependant, cette méthode n'a pu être appliquée à la synthèse du dérivé **44**, intermédiaire de synthèse dans la deuxième stratégie, et possédant un groupement méthylène en moins ; nous avons donc essayé une autre méthode afin de le synthétiser.

3.2.3 Couplage d'alcynes et réduction de la triple liaison

Cette approche, plus classique, nécessite deux étapes. Tout d'abord elle fait intervenir un couplage entre un alcyne et un halogénure allylique catalysé par un sel de cuivre. Plusieurs méthodes ont été utilisées avec différents sels de cuivre. Dans un deuxième temps, une réduction stéréosélective de la triple liaison du 1,4-ényne obtenu sera employée pour accéder à la double liaison *E* souhaitée (Schéma 33).

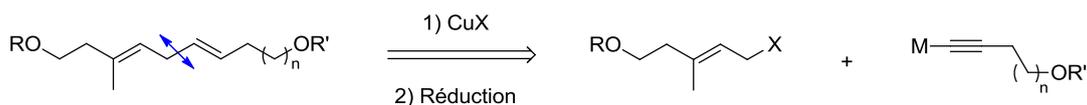


Schéma 33. Rétrosynthèse du 1,4-diène souhaité

Cette étude a été menée d'abord sur des composés non fonctionnalisés. Dans un premier temps, nous allons étudier la réaction sur des modèles.

3.2.3.1 Essais menés sur un modèle

3.2.3.1.1 Mise au point du couplage

Comme nous l'avons vu précédemment, deux réactions successives sont nécessaires pour obtenir le 1,4-diène souhaité. La première réaction qui nécessite une mise au point est le couplage entre un dérivé allylique activé et un alcyne métallé pour donner des 1,4-éynes (Schéma 34). Plusieurs couplages de ce type ont été décrits dans la littérature.^{54,55,56} Les catalyseurs utilisés sont des sels de cuivre, tels que le CuCl ou le CuI et les bases employées sont le K₂CO₃ ou un organomagnésien.

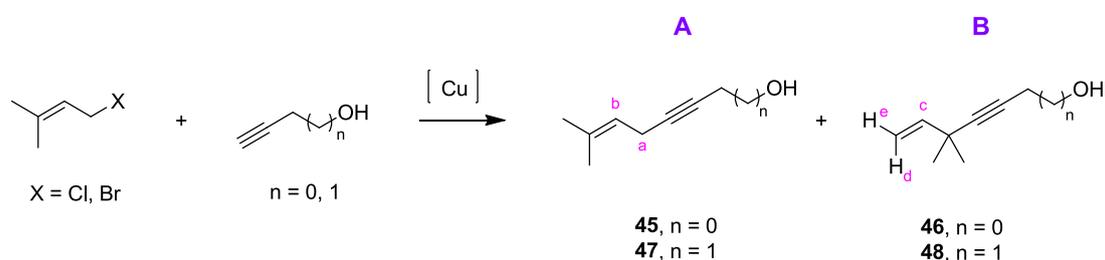


Schéma 34. Synthèse des 1,4-éynes

Nous avons tout d'abord mis au point les conditions de réaction sur un modèle en utilisant le butynol (n = 1), le propynol (n = 0), le bromure et le chlorure de prényle, produits commerciaux (Tableau 3).

⁵⁴ Brunel, Y.; Rousseau, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5793

⁵⁵ Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2225

⁵⁶ Dota, K.; Shimizu, T.; Hasegawa, S.; Miyashita, M.; Tanino, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 910

Les produits obtenus ont pu être caractérisés grâce à des comparaisons de leurs déplacements chimiques en RMN ^1H avec ceux des produits décrits dans la littérature (Tableau 2).⁵⁷ Les protons Ha des composés **45** et **47** qui se situent entre la double liaison et la triple liaison forment un triplet à 2,92 ppm et 2,87 ppm respectivement. Les protons éthyléniques Hb possèdent des déplacements chimiques aux alentours de 5,18 ppm. Les composés **46** et **48** sont caractérisés par les déplacements chimiques de leurs protons Hc aux alentours de 5,80 ppm ainsi que par ceux des protons Hd et He qui sont aux alentours de 5,27 ppm et 4,95 ppm respectivement.

n	Ha	Hb	Hc	Hd	He
0	2,92 (d)	5,18 (t)	5,80 (dd)	5,27 (d)	4,95 (d)
	$J = 7,0$ Hz	$J = 7,0$ Hz	$J = 10,2$ et $17,0$ Hz	$J = 16,4$ Hz	$J = 10,2$ Hz
1	2,87 (d)	5,17 (t)	5,81 (dd)	5,26 (d)	4,97 (d)
	$J = 7,0$ Hz	$J = 7,0$ Hz	$J = 10,2$ et $17,0$ Hz	$J = 16,4$ Hz	$J = 10,2$ Hz

Tableau 2. Principales caractéristiques des composés **45** à **48** en RMN ^1H

Pour commencer, le couplage a été réalisé à partir du butynol et du bromure de prényle (entrées 1-4). Pour chaque réaction, les proportions de produit de couplage A et de son régioisomère B sont précisées. La première méthode utilisée est celle décrite par Rousseau,⁵⁴ employant le K_2CO_3 et le chlorure cuivreux en présence de tétrabutylammonium dans le DMF à température ambiante pendant 48 heures. Dans ce solvant, aucun produit souhaité n'est formé (entrée 1). En revanche, en changeant le solvant de réaction, nous obtenons un mélange des produits de couplage **47** et **48** avec un ratio de 3 pour 1 (entrée 2). Le couplage à l'iodure de cuivre en présence de chlorure de tétrabutylammonium selon la méthode de Jeffery⁵⁵ conduit à un mélange des produits de couplage **47** et **48** avec un rapport de 4 pour 1 (entrée 3). La méthode de l'équipe de Tanino,⁵⁶ qui utilise un organomagnésien puis un couplage catalysé par le chlorure cuivreux, conduit à un mélange 95/5 des produits de couplage **47** et **48** (entrée 4). Ces produits, inséparables, sont obtenus avec un rendement quantitatif. Cette dernière méthode a ensuite été appliquée au modèle

⁵⁷ Hodgson, D. M.; Arif, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4204

mettant en jeu le propynol, avec le bromure de prényle (entrée 5) ou le chlorure de prényle (entrée 6). Elle a conduit aux produits **45** et **46**, dans un ratio de 88 pour 12.

Dans le cas où $n = 0$, le produit **45** (contenant 12% de **46**) a été isolé par chromatographie avec un rendement de 80% lors de l'utilisation du chlorure de prényle. Dans le cas où $n = 1$, le produit **47** (contenant 5% de **48**) a été isolé par chromatographie avec un rendement de 97%.

Entrée	n	Catalyseur	X	Base	Solvant	Temps de réaction	Température	A ^a	B ^a
1	1	CuCl / <i>n</i> -Bu ₄ NCl	Br	K ₂ CO ₃	DMF	48 h	TA	0	0
2	1	CuCl / <i>n</i> -Bu ₄ NCl	Br	K ₂ CO ₃	THF	12 h	TA	77	23
3	1	CuI / <i>n</i> -Bu ₄ NCl	Br	K ₂ CO ₃	THF	12 h	TA	80	20
4	1	CuCl	Br	EtMgBr	THF	12 h	60 °C	95	5
5	0	CuCl	Br	EtMgBr	THF	12 h	60 °C	88	12
6	0	CuCl	Cl	EtMgBr	THF	12 h	60 °C	88	12

^a proportions observées en RMN ¹H en %

Tableau 3. Résultats des essais de couplage entre les alcynes et les dérivés halogénés allyliques

Cette dernière méthode est la plus efficace en ce qui concerne la synthèse des produits modèles **45** et **47**, nous l'avons utilisée pour synthétiser le motif 1,4-diène contenu dans la ripostatine A.

Remarque :

Au cours de ces expériences, nous nous sommes aperçus que le produit **47** pouvait subir une photo-oxydation pour donner le produit conjugué **49** de manière quantitative (Schéma 35). La présence de la double liaison *E* est mise en évidence par la constante de couplage de 16,3 Hz entre H_b et H_c, caractéristique des protons en *trans* de la double liaison. Le signal du

proton Hc à 6,18 ppm est un doublet de triplets, du fait des couplages avec Hb et Hd ($J = 1,9$ Hz). En RMN ^{13}C , le déplacement chimique du carbone Ca portant le groupement hydroxyle est de 80,1 ppm.⁵⁸

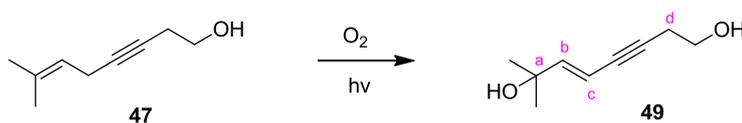


Schéma 35. Photo-oxydation du produit **47**

Une fois le couplage réalisé, nous devons effectuer la deuxième étape, qui est la réduction de la triple liaison.

3.2.3.1.2 Mise au point de la réduction

Les énynes obtenus précédemment comportent une fonction alcool propargylique (**45**) ou homopropargylique (**47**). Il est décrit dans la littérature que de tels composés peuvent être stéréosélectivement réduits par des hydrures tels que le Red-Al ou le LiAlH_4 , pour conduire aux alcènes correspondants de configuration *E*. Il est à noter que lors de la réaction, les régioisomères **46** et **48** sont également réduits et que les produits de réduction ne sont pas séparables des produits **50** et **51** obtenus.

Dans un premier temps nous avons testé les conditions de réduction utilisées lors de la synthèse des alcools allyliques **37** et **38**. Cette méthode utilisant le Red-Al dans l'éther à température ambiante n'a pas conduit au produit désiré **50** à partir de l'ényne **45**. Nous nous sommes ensuite inspirés d'une méthode plus classique utilisant le LiAlH_4 dans le THF à reflux.⁵⁷ Nous obtenons alors le produit réduit **50** avec un rendement de 54%. Cette

⁵⁸ Carless, H. A. J.; Batten, R. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1999

méthode sera donc utilisée ultérieurement lors de la réduction de triples liaisons comportant une fonction alcool en position propargylique.

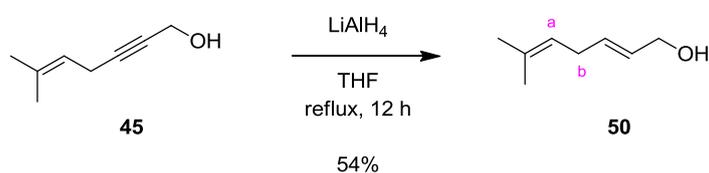


Schéma 36. Réduction de la triple liaison du composé **45**

Le produit obtenu a pu être caractérisé par des comparaisons de ses déplacements chimiques en RMN ^1H avec ceux du produit décrit dans la littérature.⁵⁷ Les protons H_b qui se situent entre les deux doubles liaisons forment un multiplet entre 2,71 et 2,77 ppm. Le proton éthylénique H_a forme un triplet de quadruplet à 5,14 ppm, avec des constantes de couplage de 1,3 et 7,2 Hz.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à la réduction de l'alcool homopropargylique du composé **47**, qui a nécessité une mise au point (Schéma 37).

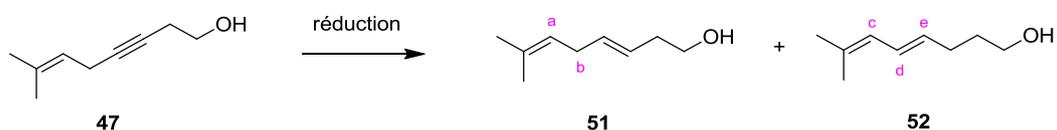


Schéma 37. Réduction de l'alcool homopropargylique du composé **47**

Nous avons testé plusieurs réactifs ainsi que différentes conditions de réaction (Tableau 4). Nous avons tout d'abord essayé l'action du Red-Al dans le diéther selon la méthode

décrite par l'équipe de Chorghade.⁵⁹ Lorsque le mélange réactionnel est laissé à température ambiante (entrée 1), un produit secondaire est obtenu majoritairement. Celui-ci n'a pas été isolé et n'est pas séparable du produit souhaité. Il pourrait s'agir du composé **52**, qui proviendrait du produit **51**, une migration d'une double liaison ayant donné un diène conjugué (les données spectrales du composé **52** ne sont pas décrites dans la littérature⁶⁰). Nous observons la présence de trois protons éthyléniques formant un multiplet entre 6,00 et 6,07 ppm (Hd), un doublet large à 5,60 ppm avec une constante de couplage 10,8 Hz (Hc) ainsi qu'un multiplet entre 5,27 et 5,33 ppm (He).

A 0 °C, aucune réaction n'est observée (entrée 2). Le Red-Al n'étant pas efficace pour cette réaction, nous avons changé l'agent réducteur en employant le LiAlH₄.

Le traitement du composé **47** par LiAlH₄ dans le THF à reflux conduit à l'alcool attendu, ainsi qu'au produit secondaire dans des proportions proches (entrée 3). En effectuant la réaction à température ambiante,⁶¹ le produit de départ reste majoritaire et nous pouvons constater que le produit secondaire commence à se former (entrée 4). Nous nous sommes ensuite inspirés d'une méthode de Denmark qui emploie le LiAlH₄ dans l'éther.⁶² Nous avons tout d'abord effectué la réaction à 40 °C. Au bout de 12 heures, aucun produit secondaire ne s'est formé, mais le taux de conversion reste faible (entrée 5). Lorsque la réaction est laissée pendant 6 jours, il reste encore majoritairement du produit de départ (entrée 6). Un solvant avec un point d'ébullition plus élevé, le DME, a alors été utilisé. La réaction a été effectuée à 40 °C (entrée 7) ainsi qu'au reflux du DME (entrée 8). Dans ces deux cas, trop de produit secondaire est obtenu aux dépens du produit souhaité. Nous avons enfin réalisé la réaction dans le diisopropyl éther, un solvant ayant un point d'ébullition plus bas (68 °C). Lorsque la réaction est effectuée à 40 °C pendant 12 heures, il reste encore beaucoup de produit de départ (entrée 9). En augmentant la température jusqu'au reflux, le taux de conversion augmente et il n'y a pas formation du produit secondaire (entrée 10). Enfin, lorsque la réaction est laissée au reflux pendant 72 heures, nous obtenons majoritairement le produit souhaité **51** (entrée 11). Ce produit a été isolé avec un rendement de 57%. Ces conditions

⁵⁹ Ramana, C. V.; Raghupathi, N.; Gurjar, M. K.; Chorghade, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4073

⁶⁰ Nonoshita, K.; Banno, H.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 316

⁶¹ Andrey, O.; Glanzmann, C.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2835

⁶² Denmark, S. E.; Montgomery, J. I.; Kramps, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11620

sont donc satisfaisantes pour la réduction de la triple liaison d'un ényne comportant un alcool homopropargylique.

Les produits obtenus ont été caractérisés par comparaison de leurs déplacements chimiques en RMN ^1H avec ceux de produits décrits dans la littérature.⁵⁷ Les protons H_b du composé **51** qui se situent entre les deux doubles liaisons forment un triplet à 2,71 ppm avec une constante de couplage de 6,3 Hz. Le proton éthylénique H_a forme un triplet de triplets à 5,13 ppm, avec des constantes de couplage de 6,3 et 1,3 Hz.

Entrée	Réducteur	Solvant	Température	Temps de réaction	47^a	51^a	52^a
1	Red-Al	Et ₂ O	TA	12 h	13	20	67
2	Red-Al	Et ₂ O	0 °C	12 h	100	0	0
3	LiAlH ₄	THF	66 °C	12 h	13	39	48
4	LiAlH ₄	THF	TA	48 h	83	11	6
5	LiAlH ₄	Et ₂ O	40 °C	12 h	93	7	0
6	LiAlH ₄	Et ₂ O	40 °C	6 jours	70	23	0
7	LiAlH ₄	DME	40 °C	12 h	75	11	14
8	LiAlH ₄	DME	86 °C	12 h	12	43	45
9	LiAlH ₄	(<i>i</i> -Pr) ₂ O	40 °C	12 h	74	26	0
10	LiAlH ₄	(<i>i</i> -Pr) ₂ O	68 °C	12 h	64	36	0
11	LiAlH₄	(<i>i</i>-Pr)₂O	68 °C	72 h	6	94	0

^a proportions observées en RMN ^1H en %

Tableau 4. Résultats de la mise au point de la réduction de l'alcool homopropargylique **47**

3.2.3.2 Application à la synthèse des précurseurs

Les mises au point des réactions de couplage et de réduction nous ont permis de trouver des conditions satisfaisantes que nous allons appliquer à la synthèse des 1,4-diènes précurseurs de la ripostatine A. Pour cela, nous utiliserons d'une part des alcynes commerciaux, le propynol ou le butynol, protégés ou non par un groupement silylé, et

d'autre part un dérivé halogéné allylique dont la synthèse va être décrite par la suite. En pratique, deux dérivés halogénés différents ont été envisagés, le dérivé bromé **53** et le dérivé chloré **54**, où l'alcool est protégé sous forme d'un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle (Figure 14).

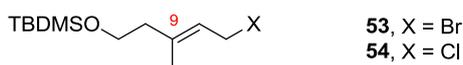


Figure 14. Dérivés halogénés utilisés pour le couplage

3.2.3.2.1 Synthèse des dérivés halogénés

3.2.3.2.1.1 Synthèse du composé **53**

Dans un premier temps, nous avons utilisé une méthode mettant en jeu une réaction de Wittig (Schéma 38). La 4-hydroxybutan-2-one commerciale est d'abord protégée par un groupement tétrahydropyranyle pour donner le composé **55** de manière quantitative. Celui-ci est ensuite engagé dans une réaction de Wittig avec le phosphorane **56** en présence d'acide benzoïque dans le toluène au reflux pendant 3 jours.⁶³ L'alcène **57** est formé avec un rendement modeste de 36% et un ratio *E/Z* de 68/32. Lors de la déprotection du composé **57** par l'acide chlorhydrique dans le méthanol, l'alcène **58** de configuration *E* est formé tandis que l'alcène de configuration *Z* subit une cyclisation intramoléculaire pour former la lactone **59** à 6 chaînons.⁶³ Ces deux produits sont facilement séparables dans des conditions classiques de purification. La protection de l'alcool **58** par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle en présence d'imidazole dans le DMF donne quantitativement le produit **60**. La réduction de l'ester par le DIBAL-H dans l'éther à température ambiante conduit à l'alcool **61** avec un rendement de 92%.⁶⁴ Cependant, la réaction de bromation de celui-ci n'a pas abouti. En effet, en s'inspirant de la méthode décrite par Tanner,⁵³ utilisant la

⁶³ White, J. D.; Carter, J. P.; Kezar, H. S., III *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 929

⁶⁴ Roush, W. R.; Blizzard, T. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4332

triphénylphosphine, le tétrabromure de carbone dans le dichlorométhane à -40 °C pendant 1 heure, nous n'avons pas pu isoler le dérivé bromé **53** après chromatographie sur colonne de silice. Une autre méthode, passant par un composé intermédiaire mésylé et en présence de bromure de lithium à -40 °C, n'a pas conduit au dérivé bromé souhaité **53**.⁶⁵

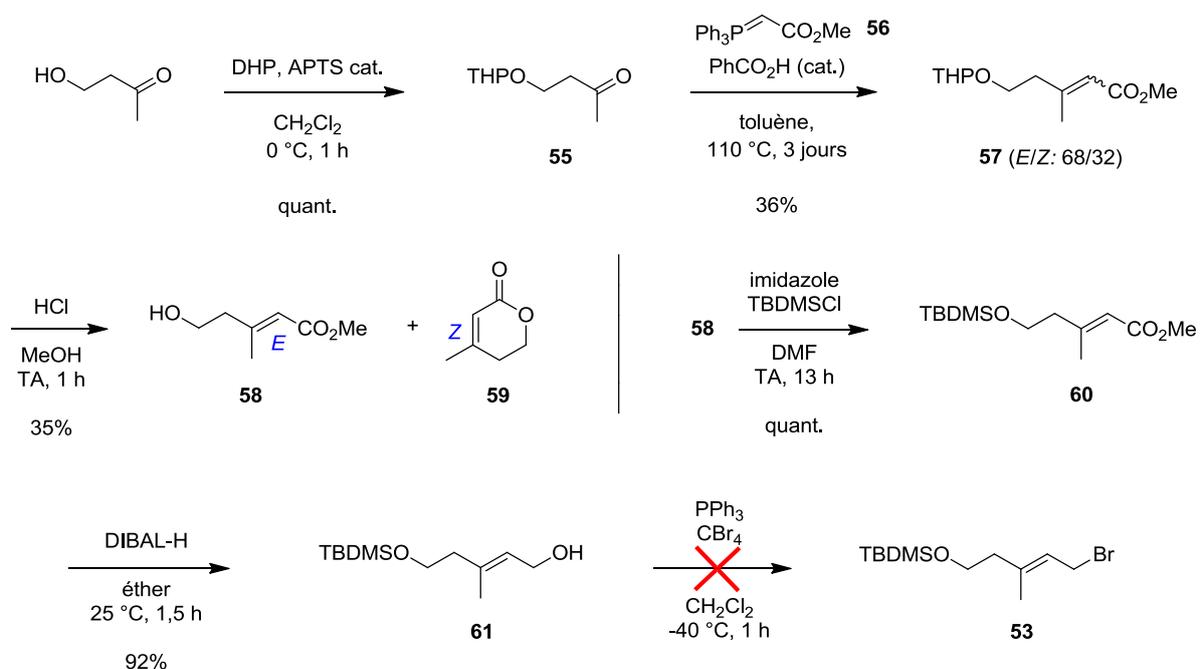


Schéma 38. Tentative de synthèse du composé **53**

3.2.3.2.1.2 Synthèse du composé **54**

Dans un deuxième temps, nous avons utilisé une autre méthode¹⁰⁹ pour synthétiser le dérivé chloré **54**. Celle-ci repose sur la réaction de carboalumination, qui permet, comme nous l'avons vu précédemment, de former une double liaison de configuration *E*. Deux méthodes ont été utilisées, l'une commençant avec le butynol protégé par un groupement silylé et l'autre par le butynol sous sa forme libre.

⁶⁵ Martinez, M. M.; Hoppe, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1427

Nous allons décrire tout d'abord la synthèse débutant par le butynol sous sa forme protégée (Schéma 39). Le butynol, est mis en réaction avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et l'imidazole dans le THF pour donner le produit protégé **62** de manière quantitative. Celui-ci est engagé dans une réaction de carboalumination, utilisant le triméthylaluminium et un complexe du zirconium. L'alane intermédiaire est piégé par le chloroformiate de méthyle, pour donner le composé **60**, selon une méthode décrite par Negishi.⁴⁸ Le faible rendement de cette réaction est en partie dû à des difficultés rencontrées pour éliminer les sels d'aluminium après hydrolyse. La réduction de l'ester par le DIBAL-H dans l'éther fournit l'alcool allylique **61** avec un rendement de 92%.⁶⁴ Une méthode sélective de chloration des alcools allyliques, utilisant le *N*-chlorosuccinimide et le diméthylsulfure dans le dichlorométhane, permet d'obtenir le composé **54** avec un rendement de 32%.⁶⁶ Lors de cette réaction, nous observons une quantité non négligeable de produit désilylé ce qui explique le faible rendement de la réaction.

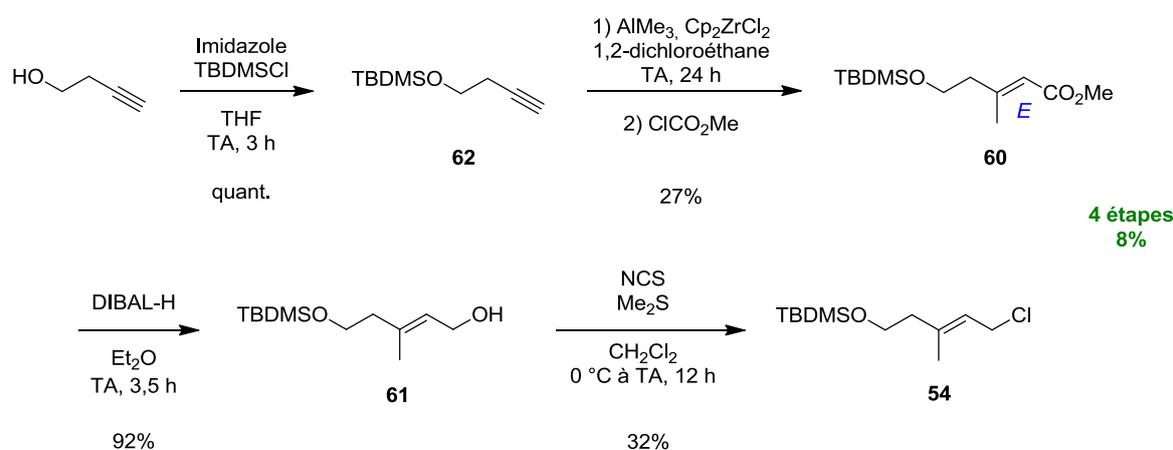


Schéma 39. Synthèse du composé **54** à partir du butynol protégé

Cette synthèse permet donc d'obtenir le dérivé chloré **54** souhaité, mais avec un rendement global très moyen.

⁶⁶ Corey, E. J.; Kim, C. U.; Takeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4339

Nous avons ensuite utilisé directement le butynol comme précurseur (Schéma 40). Celui-ci est engagé dans une réaction de carboalumination pour donner, après 24 heures d'agitation à température ambiante, le composé intermédiaire **29**, lequel est mis en présence de chloroformiate de méthyle, pour conduire au produit **58** ainsi qu'au composé carbonaté correspondant **63** avec un ratio de 62/38. La méthanolyse du dérivé **63** en présence de K_2CO_3 permet de former le composé **58** avec un rendement de 71%.⁶⁷ Le rendement global en composé **58** à partir du butynol est de 60%. La réduction du composé **58** par le DIBAL-H conduit au diol **64** avec un très bon rendement.⁶⁸ Une chloration sélective de l'alcool allylique à l'aide du *N*-chlorosuccinimide et du diméthylsulfure, puis une protection sous forme d'éther silylé de l'autre fonction alcool sont réalisées successivement, selon la méthode de Meyers,⁶⁹ pour accéder à **54**, avec un rendement de 73%.

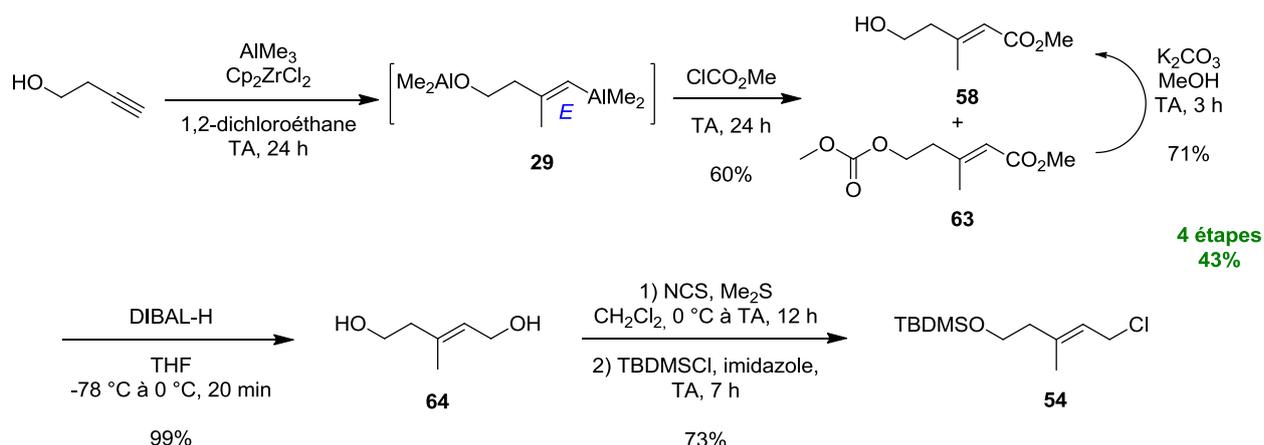


Schéma 40. Synthèse du composé **54** à partir du butynol

Cette voie de synthèse permet d'obtenir le dérivé chloré **54** avec un rendement global satisfaisant. Plusieurs grammes de produit ont été obtenus par cette méthode.

⁶⁷ Fu, R.; Ye, J.-L.; Dai, X.-J.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4230

⁶⁸ Smith, A. B., III; Safanov, I. G.; Corbett, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11102

⁶⁹ Hughes, R. C.; Dvorak, C. A.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5545

3.2.3.2.2 Couplages

Le dérivé chloré **54** synthétisé précédemment a été engagé dans les réactions de couplage avec du butynol, et du propynol protégé sous différentes formes (Schéma 41).

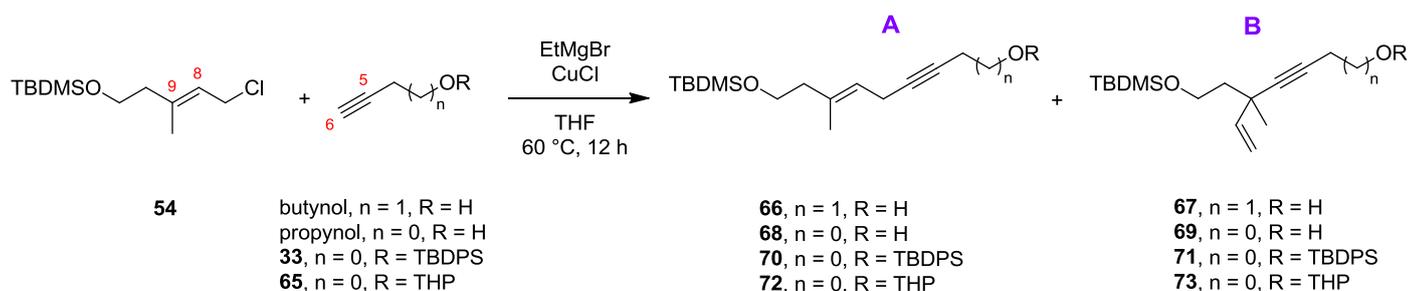


Schéma 41. Couplages entre un halogénure allylique et un alcyne

Les différentes réactions réalisées sont résumées dans le Tableau 5. Pour chaque réaction, la quantité du produit de couplage A et la quantité du régioisomère B, qui peut également se former, sont précisées. Il est à noter que dans certains cas, les régioisomères ne sont pas séparables par chromatographie.

La première réaction entre le butynol et le dérivé chloré **54** conduit aux produits **66** et **67**, inséparables, avec un ratio de 87/13 et un rendement correct de 62% (**66**, contenant 9% de **67**) (entrée 1). Par contre, la réaction entre le propynol et le même dérivé chloré **54** conduit très majoritairement au composé **68**, mais avec un faible rendement de 18%. Dans cette réaction, le couplage n'a pas été total, et la RMN ^1H du produit brut montre qu'il reste de l'alcyne de départ (entrée 2). Nous avons alors effectué la même réaction en utilisant l'éther silylé dérivé du propynol que nous avons synthétisé précédemment (entrée 3). Ce couplage fournit principalement le produit **70** avec un rendement de 50%. Un autre groupement protecteur, le tétrahydropyranyle, a été utilisé pour protéger le propynol (Schéma 42). Celui-ci est employé car il peut être enlevé de manière sélective par rapport au groupement *tert*-butyldiméthylsilyle, ce qui n'est pas le cas du *tert*-butyldiphénylsilyle. Le propynol est

traité par le dihydropyrane (DHP) en présence d'APTS dans le dichlorométhane à 0 °C pendant 2 heures, pour donner le composé **65** avec un rendement de 96%.

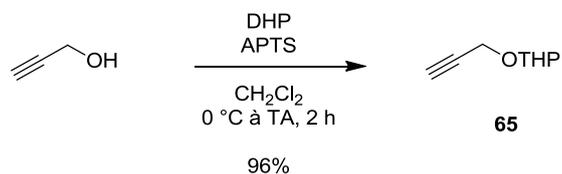


Schéma 42. Formation du produit **65**

Le couplage effectué entre le dérivé chloré **54** et l'alcyne **65** conduit au composé **72** avec un bon rendement de 75%. L'isomère **73** obtenu est séparé du composé **72** lors de la purification (entrée 4).

Entrée	n	R	A ^a	B ^a	Rendement
1	1	H	87	13	62% ^b
2	0	H	>99	traces	18%
3	0	TBDPS	>99	traces	50%
4	0	THP	83	17	75%

^a proportions observées en RMN ¹H en %, ^b après purification, contenant 9% d'isomère B

Tableau 5. Résultats des couplages entre un halogénure allylique et un alcyne

Ainsi, la méthode de couplage mise au point sur les modèles a été appliquée à nos produits et a permis d'accéder aux composés désirés. Pour la suite de la synthèse, nous avons utilisé le produit **72** issu du couplage entre le dérivé chloré **54** et l'alcyne **65**.

La réduction du composé **66** n'a pas été menée car, parallèlement à cette étude, nous avons mis au point la réaction de carboalumination qui nous donnait accès au produit **44** de

manière efficace. Nous décrivons seulement la réduction du composé **68** comportant un alcool propargylique.

3.2.3.2.3 Réduction

Les conditions de réduction mises au point précédemment vont être utilisées pour effectuer la réduction de la triple liaison du produit **72**. Cette étape nécessite au préalable de déprotéger l'hydroxyle en position propargylique en ayant recours à une méthode décrite par Bonjoch et Bosh utilisant l'éthérate de bromure de magnésium, afin d'obtenir l'alcool propargylique **68** avec un rendement de 93%.⁷⁰ Nous avons également testé une méthode décrite par Fürstner, utilisant le PPTS dans l'isopropanol à 70 °C pendant 3,5 heures.⁷¹ Dans ce cas, il se forme le produit souhaité **68**, mais également le produit complètement déprotégé avec un ratio de 2/1. La réduction de la triple liaison dans les conditions mises au point précédemment (LiAlH₄, THF, 66 °C, 12 heures) conduit exclusivement au diène *E,E* **74** avec un rendement de 72% (Schéma 43).

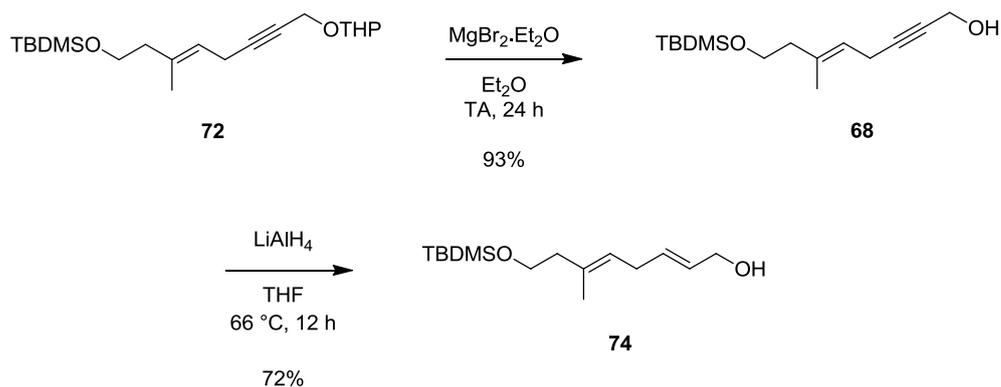


Schéma 43. Synthèse du produit **74**

⁷⁰ Solé, D.; Bonjoch, J.; García-Rubio, S.; Peidró, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 655

⁷¹ Fürstner, A.; Flügge, S.; Larionov, O.; Takahashi, Y.; Kubota, T.; Kobayashi, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4011

Le produit **74** a été obtenu avec un rendement correct en utilisant la méthode décrite sur le modèle. Cependant, quelques étapes sont encore requises afin d'obtenir le dérivé souhaité comportant le motif 1,4-diène nécessaire à la deuxième stratégie de synthèse.

3.2.3.3 Accès au 1,4-diène **44**

L'alcool **74** comportant le motif 1,4-diène, a été converti en deux étapes en alcool **44** (Schéma 44). La protection de l'alcool allylique **74** par un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle en présence d'imidazole dans le dichlorométhane donne le produit **75** avec un rendement de 76%. Enfin, la déprotection sélective de l'alcool primaire par rapport à l'alcool allylique s'effectue en présence d'acide camphorsulfonique dans le méthanol à 0 °C, selon une méthode de Sanchez et Keck, pour donner le composé **44**.⁷²

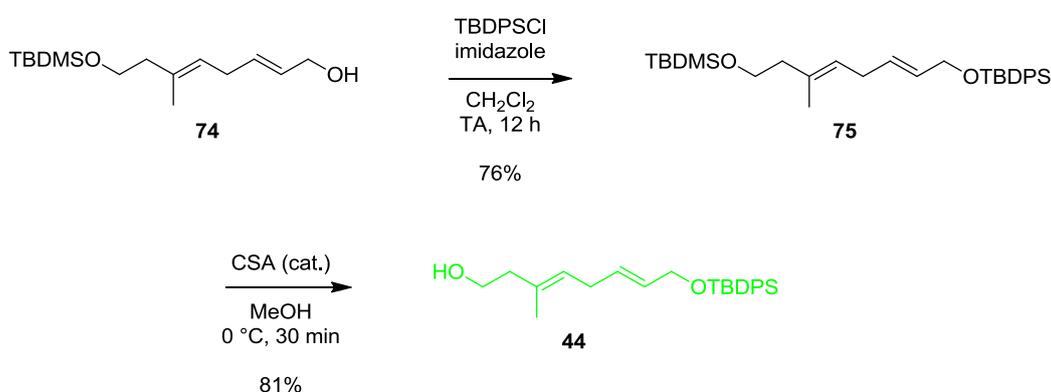


Schéma 44. Synthèse du produit **44**

La méthode utilisant un couplage catalysé par un sel de cuivre suivi d'une réaction de réduction nous a permis d'obtenir les dérivés comportant un motif 1,4-diène. Cependant, plusieurs étapes de protection/déprotection ont été nécessaires afin d'accéder au

⁷² Sanchez, C. C.; Keck, G. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3053

précurseur désiré **44**. Nous avons donc envisagé d'essayer d'autres méthodes afin d'en trouver une plus efficace.

3.2.4 Couplage par transmétallation

Un autre couplage impliquant la métallation d'un iodure d'alcényle a alors été envisagé. Tout d'abord, une réaction de carboalumination va permettre de contrôler la configuration de la double liaison par la même méthode que celle décrite précédemment, puis une réaction de transmétallation est utilisée afin de préparer le composé iodé nécessaire à la synthèse du 1,4-diène (Schéma 45). Le butynol de départ est ainsi engagé dans une réaction de carboalumination. L'intermédiaire aluminé formé est piégé par de l'iode pour donner l'iodure vinylique **76** avec un rendement de 75%, après agitation à 0 °C pendant 30 minutes. La protection de l'alcool primaire du composé **76** avec un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de DMAP et de triéthylamine conduit au composé **77** avec un rendement de 90%.⁷³ La réaction entre le lithien dérivé du composé **77** et le dérivé bromé **39**, selon une méthode décrite par Negishi, permettrait de former le composé **75**.⁷⁴

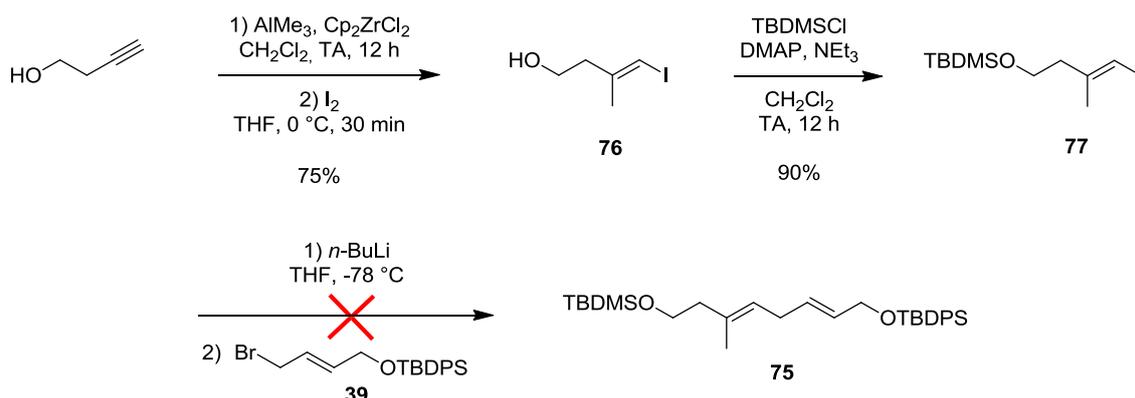


Schéma 45. Essai de synthèse du composé **75**

⁷³ Foote, K. M.; Hayes, C. J.; John, M. P.; Pattenden, G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3917

⁷⁴ Wang, C.; Tobrman, T.; Xu, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4092

Plusieurs conditions ont été essayées afin de former le dérivé **75**. La métallation de l'iodure vinylique **77** a été réalisée en utilisant le *n*-BuLi dans le THF à -78 °C, puis le dérivé bromé **39** a été additionné. Dans un cas, la température du milieu réactionnel a été maintenue à -78 °C et dans un autre cas on a laissé le mélange revenir à température ambiante. Cependant, aucunes de ces deux conditions ne nous a permis d'observer la formation du 1,4-diène. Cela indique que le dérivé bromé se dégrade dans les conditions de réaction, probablement par β -élimination du brome ou de l'éther silylé.

Afin de nous assurer que la transmétallation s'effectuait correctement, nous avons testé la réaction sur d'autres électrophiles (Schéma 46). La réaction sur le propionaldéhyde donne exclusivement le produit **78**. La réaction a également été effectuée avec le bromure de prényle ; les composés **79** et **80** sont obtenus avec un ratio de 1,8/1. Ces produits n'ont pas été isolés mais sont obtenus de manière très prépondérante au vu de la RMN ^1H des produits bruts.

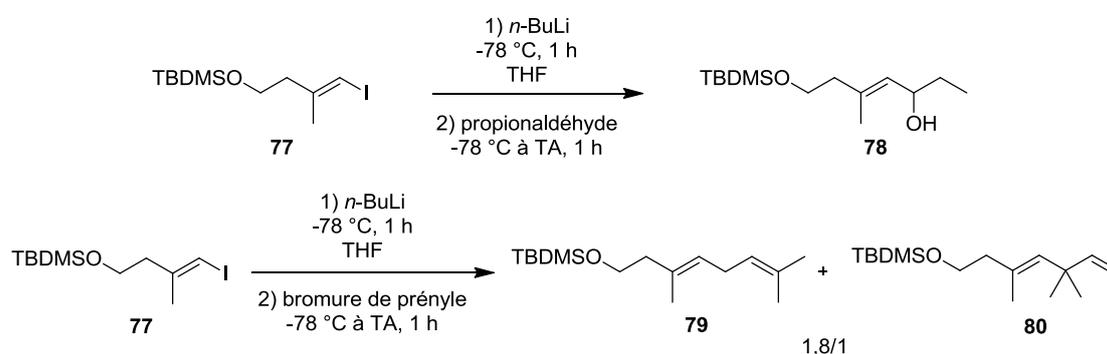


Schéma 46. Essai du couplage par transmétallation sur des modèles

Pour conclure, nous avons observé que le composé lithié se forme par l'action du *n*-BuLi sur le composé **77**, comme l'attestent les essais effectués sur le propionaldéhyde et le bromure de prényle. Nous pouvons également conclure que lorsque la double liaison du dérivé bromé n'est pas trisubstituée, une réaction d'élimination se produit, au lieu d'une réaction de substitution. Cette méthode ne permet donc pas de synthétiser les dérivés souhaités.

3.2.5 Réaction d'hydrozirconation de Schwartz

Parallèlement à ces essais, une autre méthode proche de la carboalumination a été envisagée. Celle-ci est la réaction d'hydrozirconation, découverte par Schwartz dans les années 70.⁷⁵ Elle utilise un complexe du zirconium appelé réactif de Schwartz, $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{Zr}(\text{Cl})\text{H}$, qui s'additionne sur la triple liaison de manière sélective pour former un alcène de configuration *E*. Nous avons utilisé cette méthode pour synthétiser le motif 1,4-diène contenu dans la ripostatine A (Schéma 47). Cette réaction se déroule en plusieurs parties. La première est la formation du réactif du Schwartz par addition du DIBAL-H sur le complexe de zirconium dichloré pour donner Cp_2ZrHCl . La deuxième est l'addition de celui-ci sur l'alcyne **33** pour donner l'intermédiaire **81** qui n'est pas isolé. Enfin, un couplage pallado-catalysé avec le composé **54** conduit au dérivé 1,4-diénique **75**.

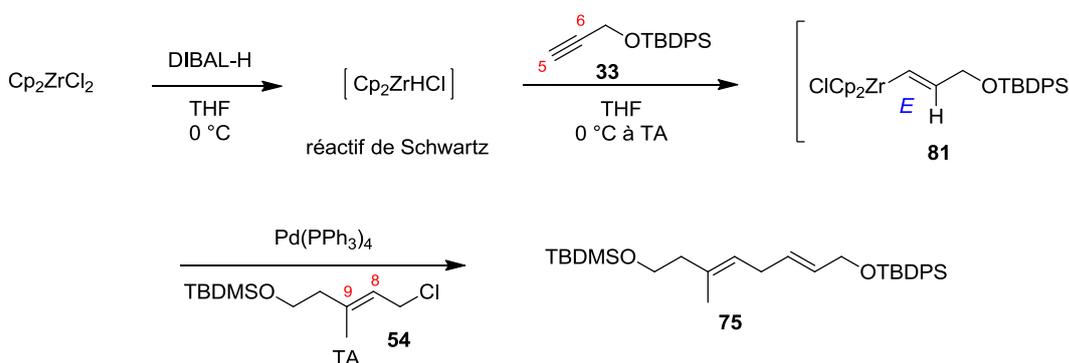


Schéma 47. Réaction d'hydrozirconation de Schwartz

Cette réaction a nécessité plusieurs mises au point afin d'obtenir le produit **75** souhaité avec un rendement correct (Tableau 6)^{76,77} Le premier essai s'est basé sur les quantités de réactifs et les temps de réaction décrits dans les publications (entrée 1). Cette première méthode fournit peu de produit souhaité, il reste beaucoup de dérivé de départ chloré **54**. Nous avons

⁷⁵ Hart, D. W.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8115

⁷⁶ Ando, T.; Vu, M. H.; Yoshida, S.; Takahashi, N. *Agric. Biol. Chem.*, **1982**, 46, 717

⁷⁷ Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3675

ensuite augmenté les quantités de réactifs, mais aucune amélioration notable n'a été observée (entrée 2). Pour le troisième essai, les mêmes quantités ont été utilisées, en revanche nous avons augmenté le temps de réaction de la dernière étape (entrée 3). Nous obtenons ainsi en quantités égales le produit de départ chloré **54** et le produit souhaité **75**. Nous avons donc de nouveau augmenté la durée de la troisième étape (entrée 4). La quantité de produit obtenue est plus importante mais la réaction n'est pas terminée. Nous avons ensuite augmenté le temps de réaction de la première étape, c'est-à-dire celle de la formation du réactif de Schwartz ainsi que la durée de l'addition de celui-ci sur l'alcyne **33**. Nous pouvons constater que lorsque les temps de réaction de la première et de la deuxième étape sont plus longs (entrée 5), la quantité de produit **75** qui se forme est plus importante, jusqu'à obtenir une conversion totale (entrée 6).

Entrée	Nombre d'équiv.	Temps de réaction	54 ^a	75 ^a
	33 / Cp ₂ ZrCl ₂ / DIBAL-H / 54	1 ^{ère} étape / 2 ^{ème} étape / 3 ^{ème} étape		
1	1 / 1,1 / 1,1 / 1,1	0,5 h / 1,5 h / 12 h	78	22
2	1,2 / 1,5 / 1,5 / 1	0,5 h / 1,5 h / 12 h	76	24
3	1,2 / 1,5 / 1,5 / 1	0,5 h / 1,5 h / 20 h	50	50
4	1,2 / 1,5 / 1,5 / 1	0,5 h / 1,5 h / 92 h	41	59
5	1,2 / 1,5 / 1,5 / 1	1 h / 2,5 h / 72 h	14	86
6	1,2 / 1,5 / 1,5 / 1	3 h / 5 h / 24 h	0	100

^a proportions observées en RMN ¹H en %

Tableau 6. Mise au point de la réaction d'hydrozirconation

Nous pouvons donc en conclure que ce sont les durées des deux premières étapes qui sont importantes.

Il est remarquable que cette séquence réactionnelle conduise exclusivement au régioisomère désiré. Nous pouvons penser que l'encombrement stérique du réactif **81** rend l'attaque en position terminale du complexe π -allyle formé à partir de **54** extrêmement favorable.

Cette méthode nous a permis d'obtenir le dérivé comportant le motif 1,4-diène souhaité de manière efficace. Nous avons synthétisé le produit **75** en une seule étape avec 66% de rendement après chromatographie (Schéma 48). Celui-ci a ensuite été converti en alcool **44** comme décrit précédemment.

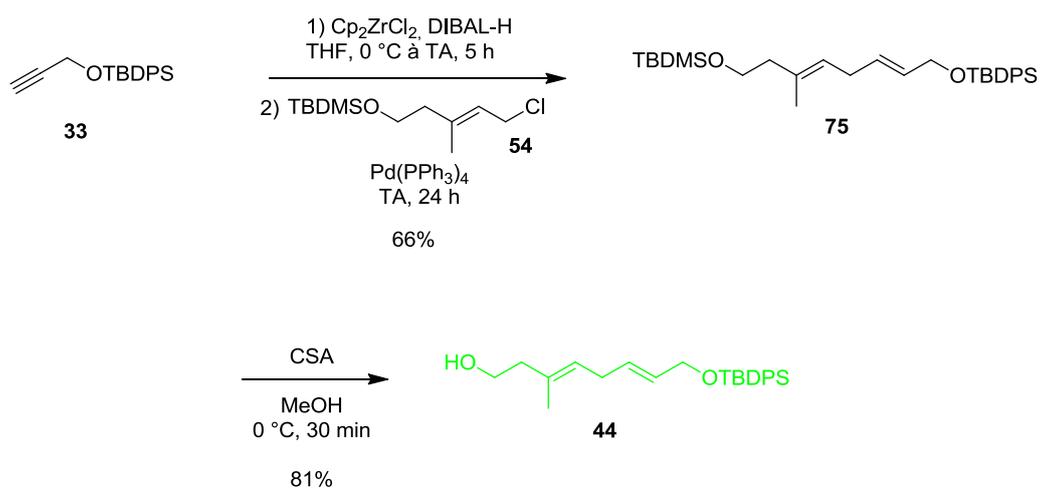


Schéma 48. Synthèse des composés **75** et **44**

3.3 Conclusion

Pour conclure, nous avons synthétisé les dérivés **41** et **44**, qui sont des intermédiaires dans la synthèse de la ripostatine A (Figure 15). Ils ont été synthétisés de manières différentes et assez efficaces. Une réaction de carboalumination d'alcyne et un couplage pallado-catalysé ont été utilisés pour donner le composé **41** avec un rendement global de 41% en deux étapes à partir du butynol. Une réaction d'hydrozirconation d'alcyne a été utilisée pour la synthèse du composé **44**. Il a été obtenu avec un rendement global de 53% en deux étapes à partir de l'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle dérivé du propynol.



Figure 15. Précurseurs 1,4-diéniques de la ripostatine A

Plusieurs grammes de ces alcools ont été obtenus, afin de réaliser la suite de la synthèse que nous allons décrire dans le chapitre suivant.

CHAPITRE 4

POURSUITE DE LA SYNTHÈSE

Chapitre 4 POURSUITE DE LA SYNTHÈSE

Les synthèses des deux précurseurs **44** et **41** comportant le motif 1,4-diène que nous avons envisagés pour nos deux stratégies ont été décrites dans le chapitre précédent. Dans la suite de la synthèse de la ripostatine A, ces composés doivent être convertis en hydroxycétones telles que **8** et **18**, qui sont des intermédiaires dans chacune des stratégies. Cependant, la configuration du carbone C13 diffère dans les deux approches. Comme nous le verrons, l'accès à ces composés fera appel à une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxyde de nitrile (Schéma 49).

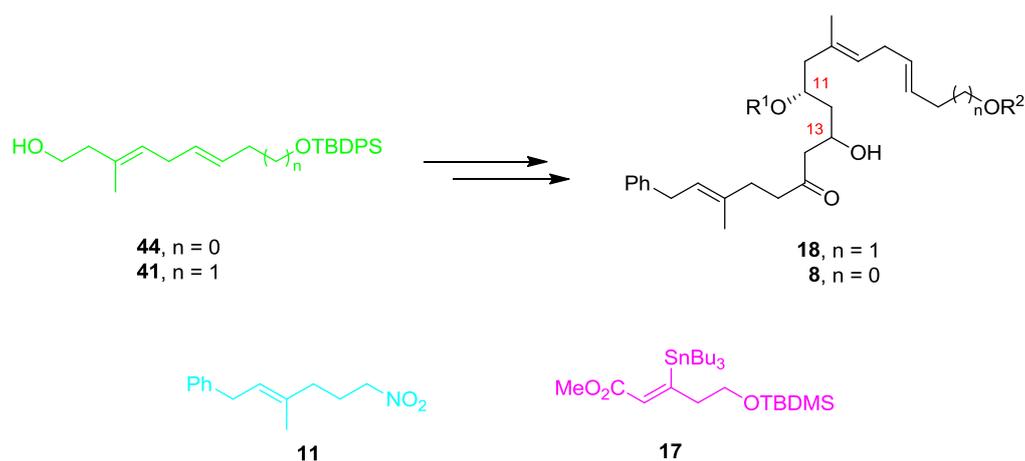


Schéma 49. Accès aux β-hydroxycétones

Nous décrivons successivement dans ce chapitre la synthèse des deux β-hydroxycétones, en commençant par la préparation de leur précurseur commun, le dérivé nitré **11**, puis la synthèse du dérivé stannylé **17**, précurseur clé dans la deuxième stratégie. Enfin les étapes suivantes effectuées dans notre approche de la synthèse de la ripostatine A seront décrites.

4.1 Synthèse des β -hydroxycétones

4.1.1 Synthèse du dérivé nitré **11**

La synthèse du dérivé nitré **11** commence par une réaction de carboalumination permettant de former la double liaison de configuration *E* souhaitée. Le pentynol, produit commercial, est mis en réaction avec le triméthylaluminium et un complexe du zirconium. L'intermédiaire **82**, non isolé, est engagé dans un couplage avec le bromure de benzyle, catalysé par le palladium tétrakis(triphénylphosphine), pour donner l'alcool **83** avec 87% de rendement après 12 heures à température ambiante. Ses données spectrales sont identiques à celles décrites dans la littérature.⁷⁸ L'alcool primaire est mis en présence d'iode, de triphénylphosphine et d'imidazole, dans le dichlorométhane, à 0 °C pendant 5 heures pour conduire au dérivé iodé **84** de manière quantitative (Schéma 50).⁷⁹

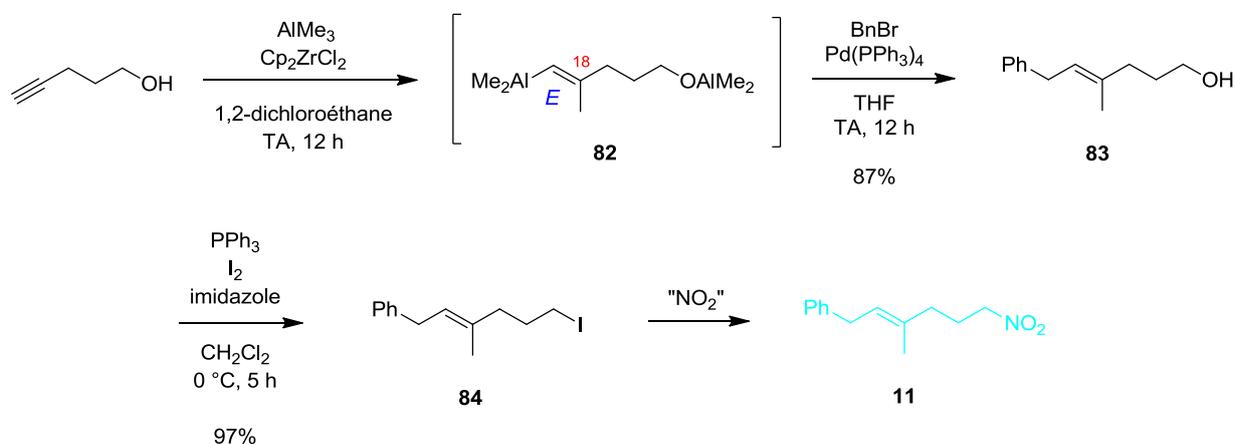


Schéma 50. Synthèse du dérivé nitré **11**

⁷⁸ Guthrie, A. E.; Semple, J. E.; Jouillé, M. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2369

⁷⁹ Wallace, G. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 450

L'étape de nitration du composé **84** a nécessité l'essai de plusieurs conditions réactionnelles. Lors de cette réaction, plusieurs composés ont été formés, dans des proportions plus ou moins importantes selon les conditions. Dans le spectre RMN ^1H du dérivé nitré **11**, nous observons notamment un triplet à 4,35 ppm avec une constante de couplage de 6,8 Hz correspondant aux protons Ha en α du NO_2 , et un triplet à 5,40 ppm avec une constante de couplage de 7,2 Hz pour le proton éthylénique Hb. L'isomère **85** de configuration Z a aussi été observé ; il est caractérisé par un proton éthylénique Hc donnant un triplet à 5,46 ppm avec une constante de couplage de 7,2 Hz. Le produit d'*O*-alkylation du dérivé iodé, le nitrite **86** est également obtenu, il est caractérisé en RMN ^1H par un multiplet entre 4,66 et 4,86 ppm pour les protons Hd en α du ONO. Il est à noter que le produit **86** n'est pas très stable et conduit à l'alcool **83** après hydrolyse (Schéma 51).

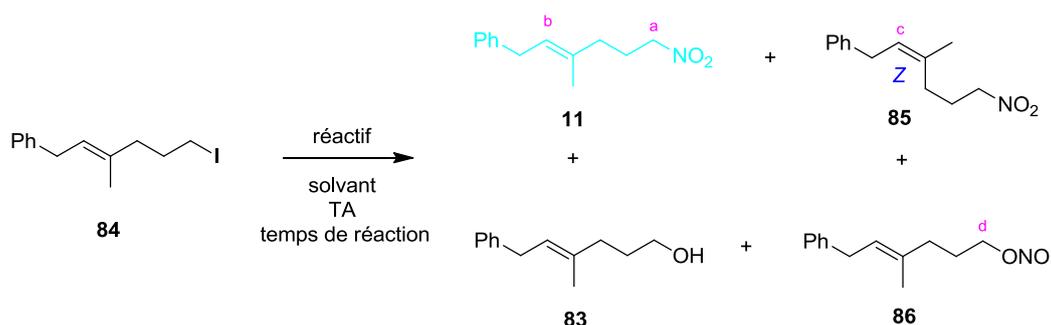


Schéma 51. Nitration du composé **84**

Les résultats des essais sont résumés dans le Tableau 7. Lors de la première réaction, nous avons essayé une méthode classique de nitration, employée précédemment au laboratoire,⁸⁰ utilisant NaNO_2 dans du DMF à température ambiante pendant 24 heures (entrée 1). Cependant, le produit d'*O*-alkylation est obtenu majoritairement. De plus, le dérivé nitré obtenu s'est partiellement isomérisé en composé **85** comportant la double liaison de configuration Z. Nous avons ensuite testé une méthode décrite par Evans utilisant AgNO_2 dans l'éther à température ambiante pendant 48 heures, à l'abri de la lumière

⁸⁰ Nivlet, A., Thèse de Doctorat, Université Paris Sud, Orsay, 1998

(entrée 2).⁸¹ Cette fois-ci, nous observons peu de produit d'*O*-alkylation, en revanche le dérivé nitré obtenu comporte une forte proportion d'isomère *Z*. Enfin, nous avons utilisé une méthode décrite par Kornblum mettant en jeu le NaNO₂, l'urée et le phloroglucinol.⁸² Cette réaction, effectuée dans le DMSO à très forte concentration, donne le produit de *N*-alkylation souhaité **11** ainsi que l'alcool **83**, dans un ratio de 2 pour 1. Ces produits sont très facilement séparables par chromatographie. Ainsi, le dérivé nitré **11** a été isolé avec 66% de rendement. Il est à noter que dans ces conditions, aucune trace d'isomérisation de la double liaison du dérivé nitré **11** n'a été observée. L'utilisation de l'urée et du phloroglucinol comme additifs permet d'effectuer la réaction de manière plus efficace. L'urée a pour rôle d'augmenter la solubilité de NaNO₂ dans le DMSO et le phloroglucinol (ou 1,3,5-trihydroxybenzène) de piéger le nitrite **86** et de former l'alcool **83**. Il est à noter que cet alcool peut être recyclé lors de manipulations suivantes.

Entrée	Réactif(s)	Solvant	Temps de réaction	<i>N</i> -alkylation	<i>O</i> -alkylation
				11 ^a / 85 ^a	83 ^a / 86 ^a
1	NaNO ₂	DMF	24 h	37 / 4	53 / 6
2	AgNO ₂	Et ₂ O	48 h	70 / 23	0 / 7
3	NaNO ₂ urée, phloroglucinol	DMSO	15 h	66 / 0	33 / 0

^a proportions observées en RMN ¹H en %

Tableau 7. Résultats des essais de nitration du composé **84**

Cette méthode nous permet de synthétiser le dérivé nitré **11** en trois étapes avec un rendement global de 56%. Elle permet également sa synthèse à l'échelle de plusieurs grammes.

⁸¹ Evans, D. A.; Ripin, D. H. B.; Halstead, D. P.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6816

⁸² Kornblum, N.; Larson, H. O.; Blackwood, R. K.; Mooberry, D. D.; Oliveto, E. P.; Graham, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1497

Avant d'effectuer la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec le dérivé nitré **11**, nous devons accéder aux triènes provenant des composés **41** et **44** issus des deux stratégies de synthèse.

4.1.2 Synthèse des triènes **91** et **92**

Les triènes **91** et **92** sont obtenus en trois étapes à partir des composés **44** et **41**, respectivement (Schéma 53). Les alcools **41** et **44** sont oxydés en aldéhydes correspondants **88** et **87** de manière quantitative, en utilisant le périodine de Dess-Martin (DMP) dans le dichlorométhane à 0 °C pendant 12 heures, selon une méthode décrite par White.⁸³ Ces aldéhydes ont été directement engagés dans une allylation énantiosélective utilisant un dérivé boré énantio pur ; le (-)-Ipc₂Ballyl [(-)-*B*-allyldiisopinocampéylborane], pour fixer le carbone asymétrique C11 avec la configuration *S* souhaitée.

L'équipe de Brown a montré qu'un aldéhyde pouvait être transformé en l'alcool homoallylique correspondant avec de très bons excès énantiomériques, allant jusqu'à 96% pour le benzaldéhyde (Schéma 52).⁸⁴ L'alcool obtenu est de configuration *S*, dans le cas où le groupement R est prioritaire par rapport au groupement allyle selon les conventions de Cahn-Ingold-Prelog (CIP). L'isomère *R* est obtenu dans l'autre cas.



Schéma 52. Allylation énantiosélective de Brown

Cette allylation s'effectue dans l'éther à -78 °C pendant 3 heures pour fournir les alcools **89** ($n = 0$) et **90** ($n = 1$) de configuration *S* avec des excès énantiomériques de 93% et 91%,

⁸³ Braddock, D. C.; Bhuvu, R.; Millan, D. S.; Pérez-Fuertes, Y.; Roberts, C. A.; Sheppard, R. N.; Solanki, S.; Stokes, E. S. E.; White, A. J. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 445

⁸⁴ Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, P. T.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 452

respectivement (voir plus loin).⁸⁵ Malheureusement, l'alcool **89** est obtenu avec un rendement moyen, une partie de l'aldéhyde **87** n'ayant pas réagi. Les alcools ont ensuite été protégés avec de très bons rendements sous forme d'éthers silylés pour donner les triènes **91** et **92**, en employant le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de 2,6-lutidine dans le dichlorométhane à 0 °C pendant 12 heures.

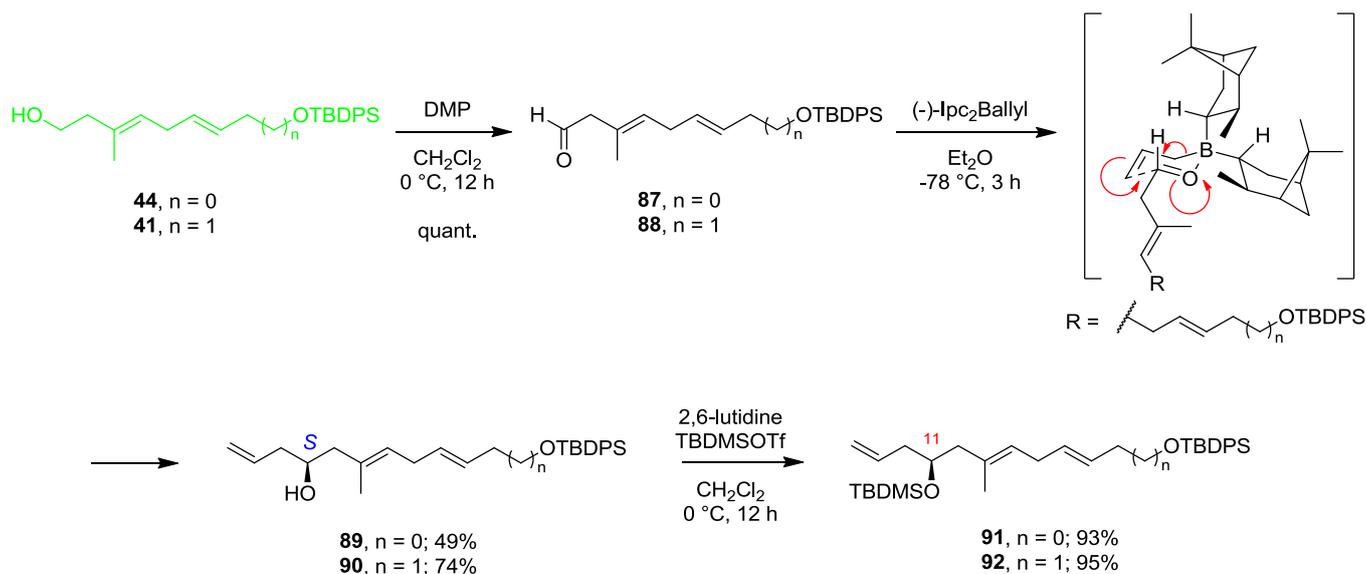


Schéma 53. Synthèse des triènes **91** et **92**

La mesure des excès énantiomériques des alcools **89** et **90** a été effectuée par HPLC chirale par Mme Céline Puente et Mr David-Alexandre Buisson. Les composés racémiques, *rac*-**89** et *rac*-**90**, ont été obtenus par réaction des aldéhydes correspondants avec le bromure d'allylmagnésium dans l'éther à température ambiante pendant 2 heures.⁸⁶

L'alcool (*S*)-**89** ainsi que le mélange racémique *rac*-**89** sont injectés séparément sur une colonne Chiralcel OJ-RH 150 x 4,6 mm et élués avec un mélange H₂O/CH₃CN 40/60 (contenant 0,1% de TFA), en utilisant un débit de 1,5 mL/minute et un détecteur UV réglé à 254 nm. Le temps de rétention de l'énantiomère *S* est de 11,9 minutes, celui de

⁸⁵ Nuhant, P.; Kister, J.; Lira, R.; Sorg, A.; Roush, W. R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6497

⁸⁶ Tamaru, Y.; Hojo, M.; Yoshida, Z. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1099

l'énantiomère *R* est de 13,0 minutes. Dans le cas du racémique, nous observons bien un mélange équimolaire des deux énantiomères. Dans le cas de l'alcool **89**, l'isomère *S* est très largement majoritaire, avec un excès énantiomérique calculé de 93% (Figure 16).

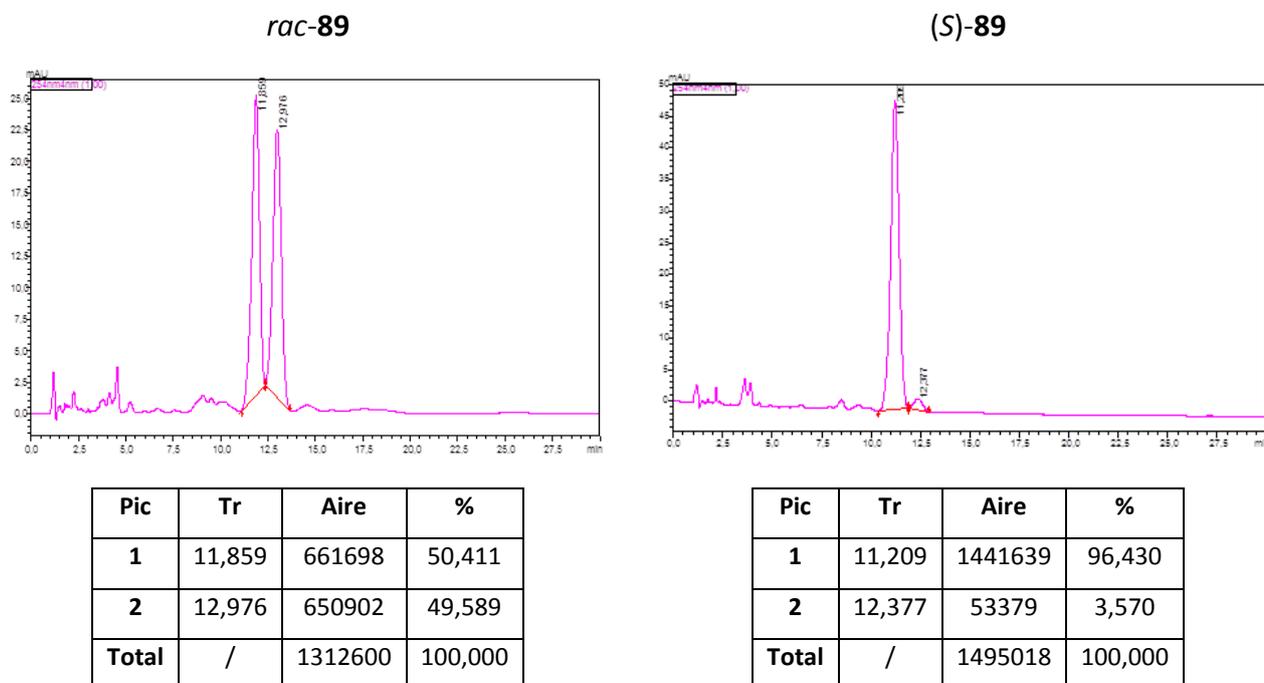


Figure 16. Chromatogrammes d'HPLC chirale des composés *rac-89* et *(S)-89*

L'alcool *(S)-90* ainsi que le mélange racémique *rac-90* sont injectés séparément sur une colonne Daicel OJ-R 250 x 4,6 mm et élués avec un mélange H₂O/CH₃CN 35/65 (contenant 0,1% de TFA) en utilisant un débit de 1 mL/minute et un détecteur UV réglé à 254 nm. Le temps de rétention de l'énantiomère *S* est de 13,8 minutes et celui de l'énantiomère *R* est de 15,6 minutes. Dans le cas du racémique, nous observons bien un mélange équimolaire des deux énantiomères. Dans le cas de l'alcool **90**, l'isomère *S* est très largement majoritaire avec un excès énantiomérique calculé de 91% (Figure 17).

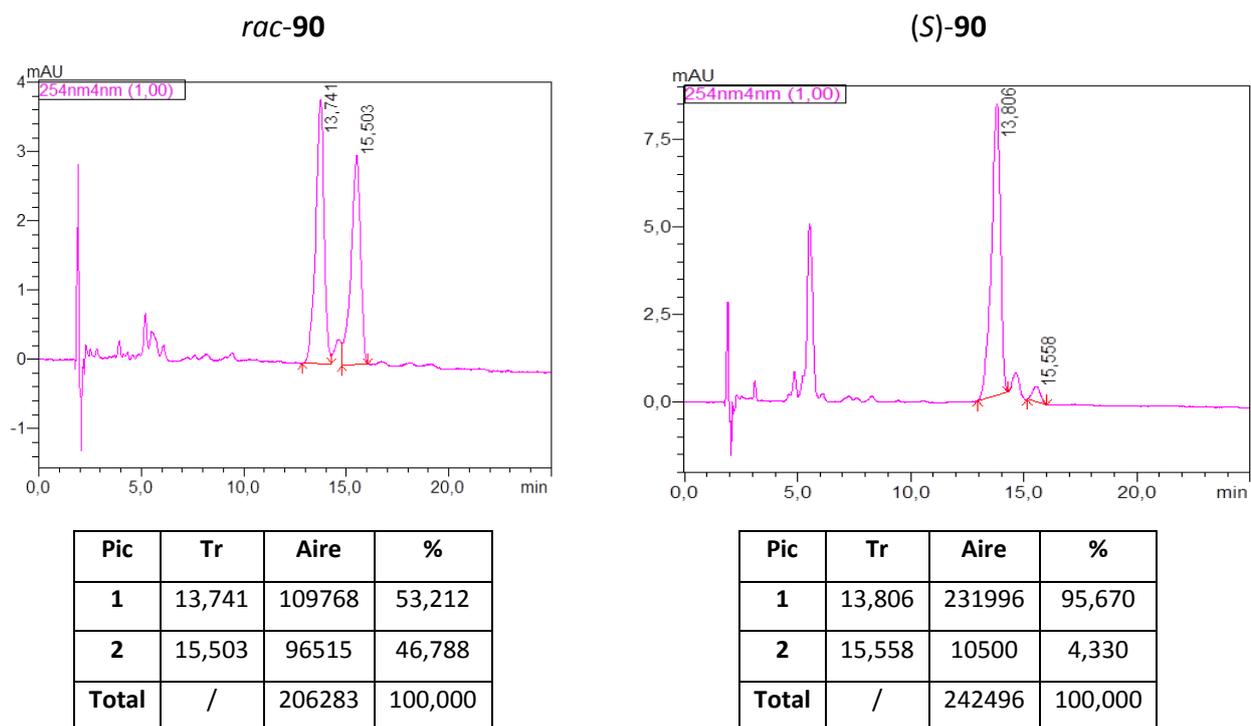


Figure 17. Chromatogrammes d'HPLC chirale des composés *rac*-90 et (*S*)-90

Les triènes **91** et **92** nécessaires pour effectuer la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire ont été synthétisés à partir des alcools **44** et **41** avec des rendements globaux de 24 et 26%, respectivement, et avec de bons excès énantiomériques.

4.1.3 Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Comme nous l'avons vu précédemment, les isoxazolines sont utilisées pour accéder au motif β -hydroxycétone. Ces isoxazolines sont issues de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcène et un dérivé nitré.

Dans notre étude, la formation de l'oxyde de nitrile à partir du dérivé nitré a été réalisée grâce à une déshydratation, selon une méthode décrite par Mukaiyama.⁸⁷ La réaction est effectuée avec l'isocyanate de phényle en présence d'une quantité catalytique de

⁸⁷ Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339

triéthylamine. Celle-ci arrache le proton en α de la fonction nitro pour former un nitronate. Celui-ci s'additionne sur l'isocyanate de phényle. L'adduit obtenu se décompose, *via* un transfert de proton, pour former l'oxyde de nitrile, qui réagit avec l'alcène présent pour conduire à une isoxazoline, et l'acide *N*-phénylcarbamique. Cet acide se décompose en gaz carbonique et en aniline, qui réagit avec une deuxième molécule d'isocyanate, conduisant à la fonction de 1,3-diphénylurée (Schéma 54).

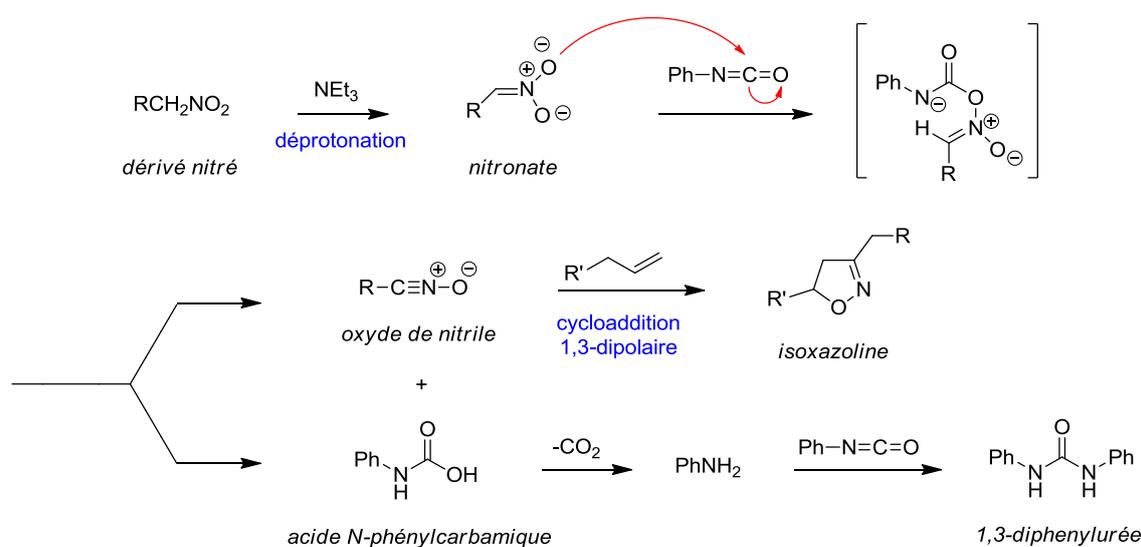


Schéma 54. Mécanisme de formation de l'oxyde de nitrile

Avant d'effectuer la synthèse des isoxazolines issues des précurseurs de la ripostatine A, nous avons mis au point les conditions de réaction sur un modèle.

4.1.3.1 Essais sur un modèle

Nous avons effectué les essais en utilisant le dérivé nitré **11**, précurseur de la ripostatine A dans les deux stratégies de synthèse, et un composé commercial, le 1-hexène (Schéma 55). La réaction est effectuée avec l'isocyanate de phényle (2,2 équiv.) en présence

d'une quantité catalytique de triéthylamine et en présence de 1-hexène (2 équiv.), dans le toluène à température ambiante. La cycloaddition avec le 1-héxène conduit à l'isoxazoline **94**.

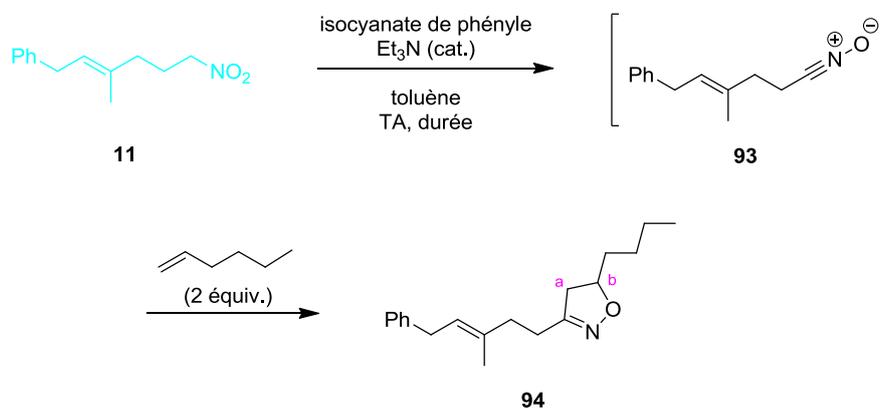


Schéma 55. Mise au point des conditions de cycloaddition 1,3-dipolaire

La RMN ^1H permet d'identifier le produit **94**. Les protons Ha sont caractérisés d'une part par un doublet de doublets à 2,91 ppm avec des constantes de couplage de 10,0 et 16,8 Hz et d'autre part par un multiplet entre 2,45 et 2,56 ppm. Le proton Hb est caractérisé par un multiplet entre 4,40 et 4,50 ppm.

Nous avons fait varier la quantité de triéthylamine ajoutée et le temps de réaction (Tableau 8). En effectuant la réaction pendant 24 heures avec 0,1 équivalent de triéthylamine, un mélange équimolaire de produit de départ **11** et de produit souhaité **94** est obtenu (entrée 1). Nous avons ensuite réalisé la réaction en employant 0,2 équivalent de triéthylamine au début de la réaction, puis au bout de 48 heures nous en avons ajouté 0,1 équivalent (entrée 2). Nous obtenons un mélange de produit nitré de départ **11** et de produit souhaité **94** en proportions 18 pour 82. En ajoutant 0,2 équivalent de triéthylamine après 48 heures, les produits **11** et **94** sont obtenus dans les mêmes proportions. Nous avons ensuite doublé les quantités de triéthylamine, ce qui nous a permis d'obtenir une conversion de 85%. Ainsi, le produit a pu être isolé, avec un rendement de 84%.

Entrée	NEt ₃ (équiv.)	11 ^a	94 ^a	Rendement
	t = 0 / t = 48 h			
1	0,1 / -	54	46	- ^b
2	0,2 / 0,1	18	82	66%
3	0,2 / 0,2	19	81	70%
4	0,4 / 0,4	15	85	84%

^a proportions observées en RMN ¹H en %, ^b produit non purifié

Tableau 8. Cycloaddition conduisant à l'isoxazoline **94**

Lors de cette réaction nous avons pu observer la formation du furoxane **95**, provenant de la dimérisation de l'oxyde de nitrile **93**, dans de faibles proportions. Il a pu être caractérisé par des données spectrales en RMN ¹H. Les protons éthyléniques Ha forment un multiplet entre 5,30 et 5,42 ppm et les protons Hb forment un multiplet entre 3,29 et 3,39 ppm. Il a également été identifié en spectrométrie de masse avec un pic moléculaire [M+H]⁺ : m/z 403 (Figure 18).

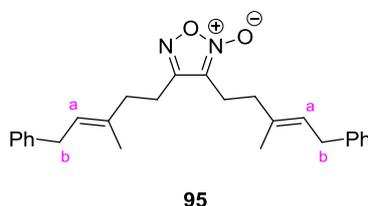


Figure 18. Dimère du dérivé nitré **11**

4.1.3.2 Cycloaddition entre les triènes et le dérivé nitré

Après avoir mis au point les conditions pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sur un modèle, nous avons entrepris cette réaction en utilisant les précurseurs de la ripostatine A synthétisés précédemment.

En utilisant les conditions mises au point précédemment, les taux de conversion des triènes **91** et **92** de départ étaient trop faibles. Nous avons donc légèrement modifié les conditions de réaction en fonction de l'avancement de celle-ci, en ajoutant au bout de 24 heures, 1 équivalent de dérivé nitré **11** et 2,2 équivalents d'isocyanate de phényle supplémentaires. Au bout de 48 heures d'agitation à température ambiante, nous obtenons un mélange équimolaire d'isoxazolines diastéréoisomériques, **96** et **97** dans le cas où $n = 0$, et **98** et **99** dans le cas où $n = 1$, avec des rendements de 49 et 48%, respectivement (Schéma 56). Dans ces conditions de réaction, le centre chiral étant situé assez loin de l'alcène terminal, aucune stéréosélectivité particulière n'était attendue.

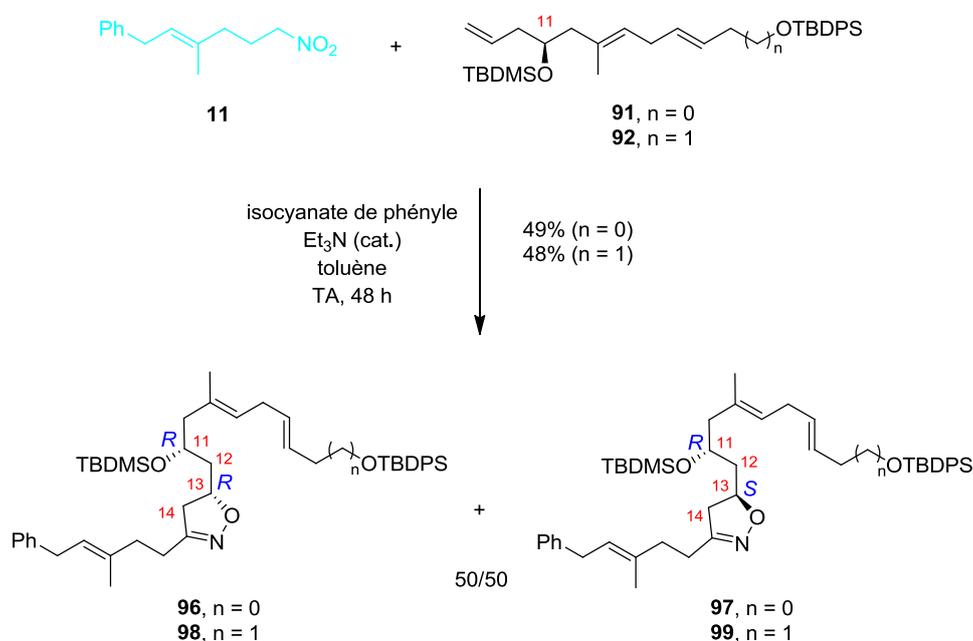


Schéma 56. Synthèse des isoxazolines

Les déplacements chimiques observés en RMN ¹H pour les protons H11 et H14 de ces isoxazolines sont reportés dans le Tableau 9. Une similarité est notable entre les diastéréoisomères **96** et **98** ainsi qu'entre les diastéréoisomères **97** et **99**. Par exemple, les protons H11 forment des multiplets plus déblindés dans le cas des isoxazolines $11R,13R$ que dans le cas des isoxazoline $11R,13S$.

	Isoxazolines		Isoxazolines	
	(11<i>R</i>,13<i>R</i>)-96	(11<i>R</i>,13<i>S</i>)-97	(11<i>R</i>,13<i>R</i>)-98	(11<i>R</i>,13<i>S</i>)-99
H11	m (4,09-3,99) ^a	m (3,96-3,87)	m (4,05-3,95)	m (3,93-3,84)
H12	m (1,81-1,70)	m (1,95-1,86)	m (1,78-1,68)	m (1,92-1,82)
	m (1,47-1,37)	m (1,70-1,60)	m (1,39-1,31)	m (1,65-1,57)
H13	m (4,71-4,58)	m (4,70-4,58)	m (4,68-4,57)	m (4,67-4,55)
H14	m (3,03-2,93)	m (3,00-2,87)	m (3,02-2,91)	m (2,98-2,87)
	m (2,57-2,43)	m (2,59-2,45)	m (2,58-2,43)	m (2,58-2,42)

^a déplacements chimiques en RMN ¹H en ppm

Tableau 9. Déplacements chimiques en RMN ¹H des isoxazolines

Dans les deux cas, les isoxazolines diastéréoisomériques sont séparées grâce à une chromatographie sur gel de silice. Leurs rapports frontaux étant très proches en chromatographie sur couche mince (CCM) ; plusieurs séparations ont été nécessaires pour obtenir chaque diastéréoisomère de manière pure. Il est à noter qu'à ce stade, les configurations relatives indiquées dans les différents diastéréoisomères n'étaient pas encore établies, elles le seront à la prochaine étape.

4.1.4 Coupures d'isoxazolines et accès aux β -hydroxycétones

Dans le but d'obtenir des β -hydroxycétones, les isoxazolines formées vont subir une coupure réductrice. Pour cela, nous avons employé une méthode utilisant le Mo(CO)₆.⁸⁸ Selon les auteurs, un complexe se forme tout d'abord entre l'isoxazoline et le Mo(CO)₆, puis la rupture de la liaison N-O conduit à un complexe de nitrène. En présence d'eau, celui-ci va être converti en un β -imino alcool qui est ensuite hydrolysé pour donner une β -hydroxycétone (Schéma 57).

⁸⁸ Baraldi, P. G.; Barco, A.; Benetti, S.; Manfredini, S.; Simoni, D. *Synthesis* **1987**, 276

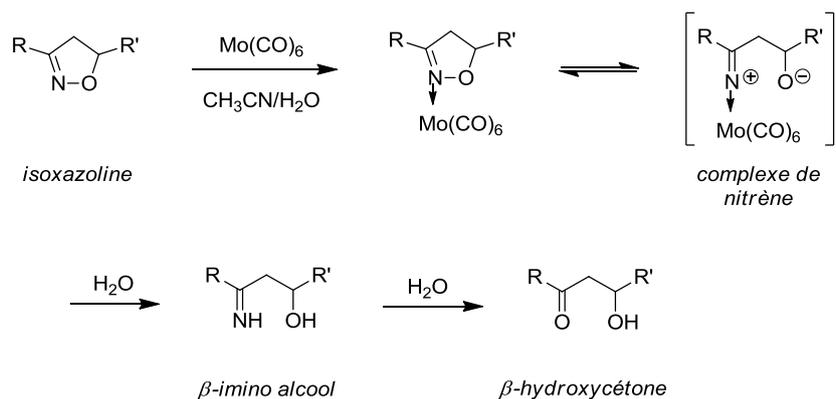


Schéma 57. Mécanisme de la coupure réductrice de l'isoxazoline

Avant d'effectuer la réaction sur les isoxazolines issues du squelette de la ripostatine A, nous avons testé ces conditions sur un composé modèle.

L'isoxazoline **94** préalablement préparée est mise en réaction avec du $\text{Mo}(\text{CO})_6$ dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ pendant 12 heures à 80°C (Schéma 58). Le traitement de la réaction a été réalisé selon une méthode de Kishi utilisant l'acétate d'éthyle et une solution aqueuse saturée de NaCl .⁸⁹ Le produit **100** est obtenu avec 90% de rendement et est identifié par RMN ^1H . Les protons Ha et Hb sont caractérisés par un multiplet entre 2,38 et 2,61 ppm et le proton Hc est identifié par un multiplet entre 3,95 et 4,10 ppm. Les données IR montrent une bande caractéristique du carbonyle à 1707 cm^{-1} .

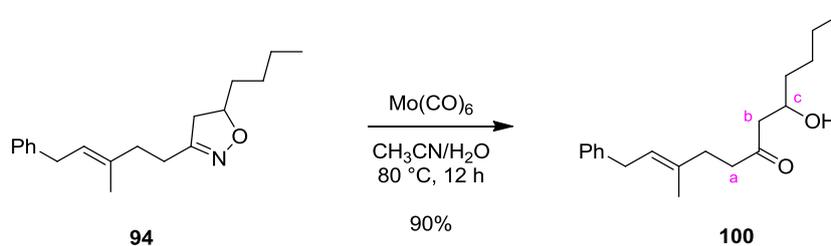


Schéma 58. Coupure de l'isoxazoline modèle **94**

⁸⁹ Zheng, W.; DeMattei, J. A.; Wu, J.-P.; Duan, J. J.-W.; Cook, L. R.; Oinuma, H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7946

Nous avons ensuite utilisé ces conditions sur chacune des quatre isoxazolines formées précédemment, qui ont conduit aux β -hydroxycétones correspondantes avec des rendements allant de 52 à 70% (Schéma 59).

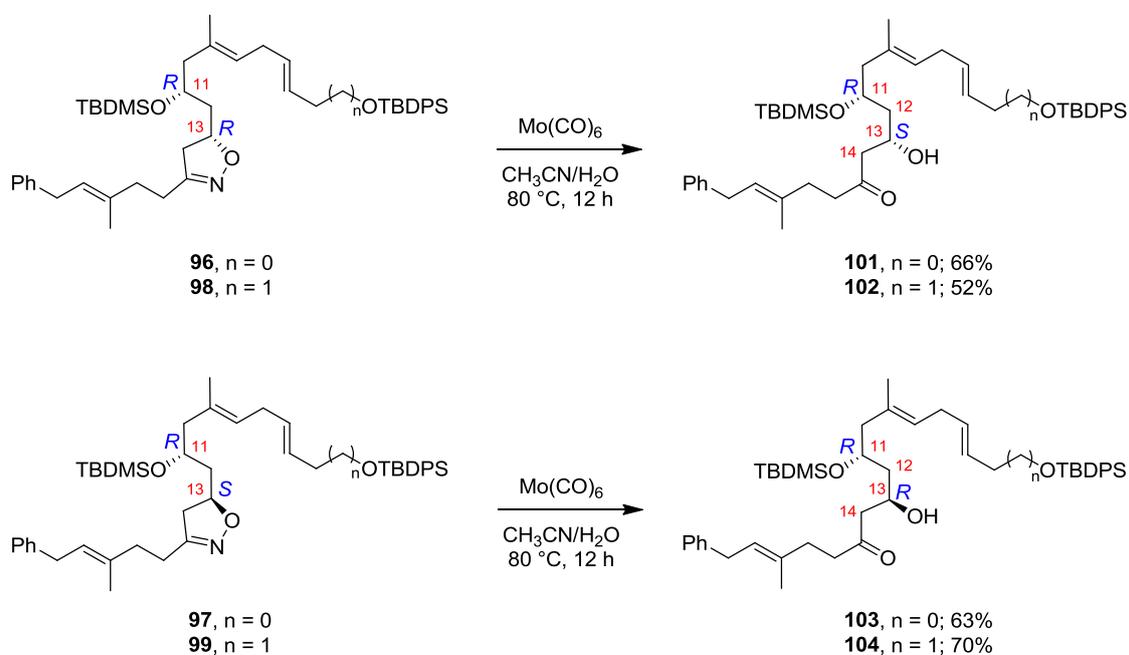


Schéma 59. Formation des β -hydroxycétones

La détermination des configurations relatives des carbones asymétriques C13 des β -hydroxycétones **101**, **102**, **103** et **104** a été réalisée en comparant les déplacements chimiques en RMN ^{13}C et ^1H avec ceux d'une hydroxycétone de référence décrite par Altmann (Figure 19).¹⁷

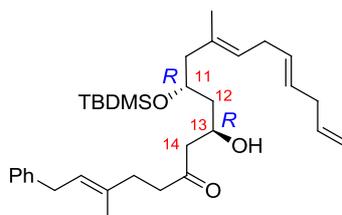


Figure 19. β -hydroxycétone de référence (Altmann)

Par exemple, nous pouvons observer en RMN ^{13}C que le diastéréoisomère décrit par Altmann possède un déplacement chimique de 66,7 ppm pour le C13 (Tableau 10). Les isoxazolines **103** et **104** que nous avons synthétisées possèdent des déplacements chimiques similaires de 66,6 et 66,5 ppm pour le même carbone C13, alors que les isoxazolines **101** et **102** présentent des déplacements chimiques de 64,6 et 64,4 ppm pour le même carbone. De plus, dans le cas des β -hydroxycétones (11*R*,13*S*), les protons H12 sont séparés, en effet, ils forment chacun un multiplet différent. En revanche, dans le cas des β -hydroxycétones (11*R*,13*R*), les protons H12 forment un seul multiplet comme dans le cas de la β -hydroxycétone (11*R*,13*R*) de référence d'Altmann. Nous pouvons donc en déduire que les isoxazolines **96** et **98** possèdent bien une configuration *R* pour le carbone C13.

	β -hydroxycétones (11 <i>R</i> ,13 <i>S</i>)- 101 / (11 <i>R</i> ,13 <i>S</i>)- 102	β -hydroxycétones (11 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)- 103 / (11 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)- 104	β -hydroxycétone de référence (11 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)
C11	68,8 / 68,8	70,5 / 70,5	70,7
C12	41,8 / 41,7	42,9 / 42,8	42,4
C13	64,6 / 64,4	66,6 / 66,5	66,7
C14	50,1 / 50,1	49,8 / 49,7	49,9
H12	m (1,36-1,44) / m (1,32-1,40) m (1,54-1,66) / m (1,56-1,63)	m (1,51-1,60) / m (1,47-1,57)	m (1,49-1,60)

Tableau 10. Déplacements chimiques en RMN ^{13}C et ^1H des β -hydroxycétones, en ppm

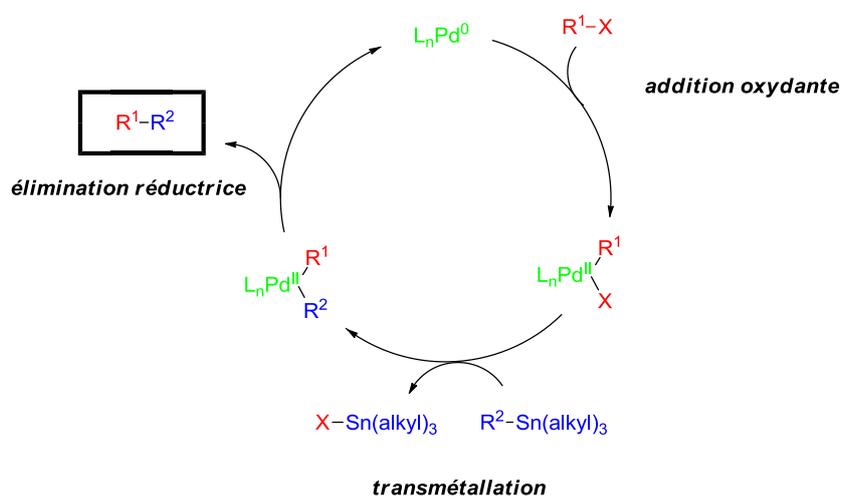
La β -hydroxycétone **104** comporte la configuration (11*R*,13*S*) souhaitée dans la première stratégie.

Dans la deuxième stratégie, c'est la configuration (11*R*,13*R*) qui est souhaitée car lors de la macrolactonisation *via* une réaction de Mitsunobu, la configuration du C13 sera inversée. C'est donc la β -hydroxycétone **101** qui comporte la bonne configuration.

La suite de la synthèse est réalisée en utilisant les β -hydroxycétones **101**. Ce choix s'est basé sur le fait que nous en avons en plus grande quantité.

4.2 Précurseur stannylé et couplage de Stille

Comme nous l'avons vu précédemment au cours de la rétrosynthèse de la deuxième stratégie, le précurseur stannylé **17** est additionné au reste du squelette de la molécule par un couplage de Stille.⁹⁰ Cette réaction, découverte en 1978, implique le couplage entre un dérivé halogéné et un dérivé stannylé. Le mécanisme de cette réaction est composé de plusieurs étapes formant un cycle catalytique : une addition oxydante, une transmétallation et une élimination réductrice (Figure 20).



R^1, R^2 = allyle, alcényle, aryle; X = Cl, Br, I, OTf, etc.
L = phosphine; alkyle = Me, Bu

Figure 20. Cycle catalytique de la réaction de Stille

⁹⁰ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992

Dans notre étude, nous avons choisi de synthétiser le dérivé halogéné sur la plus grande partie de la molécule. Le dérivé stannylé constitue le dernier fragment à ajouter.

4.2.1 Synthèse du dérivé stannylé **17**

La synthèse du dérivé stannylé **17** commence par l'utilisation du composé **62** provenant du butynol protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle. L'anion issu de la déprotonation de l'alcyne **62** par le *n*-BuLi dans du THF à -78 °C, s'additionne sur le chloroformiate de méthyle pour former l'ester **105**.⁹¹ L'accès au composé **17** s'effectue selon une méthode décrite par Lipshutz qui utilise un cuprate mixte d'ordre supérieur.⁹² L'addition sélective de Bu₃Sn(Bu)CuLi.LiCN sur la triple liaison de l'ester **105**, menée dans le THF, à -78 °C, pendant 40 minutes, conduit au composé **17** comportant une double liaison de configuration *Z*, de manière quantitative. La constante de couplage de 108 Hz entre l'atome d'étain et le proton en *trans* est caractéristique d'une double liaison *Z*.⁹³

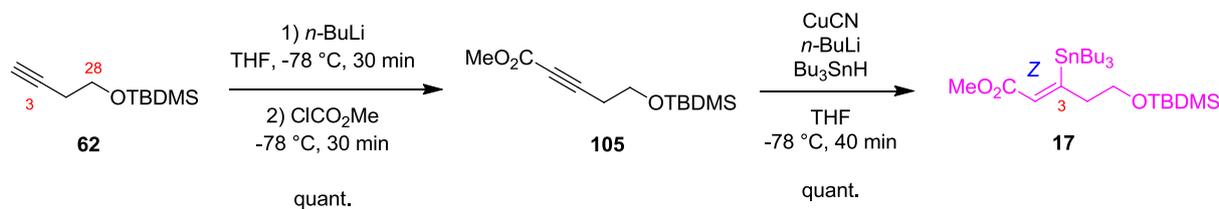


Schéma 60. Synthèse du dérivé stannylé **17**

Plusieurs grammes du composé stannylé **17** ont pu être synthétisés de manière efficace.

⁹¹ Yadav, J. S.; Murthy, P. V. *Synthesis* **2011**, 2117

⁹² Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Reuter, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2065

⁹³ Reginato, G.; Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Mordini, A.; Pecchi, S. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2129

4.2.2 Essais de couplage de Stille

Afin de trouver des conditions satisfaisantes pour le couplage de Stille entre le composé **17** et le dérivé halogéné **16**, plusieurs méthodes ont d'abord été testées sur un composé modèle simple puis sur un autre plus élaboré.

La réaction de couplage a d'abord été testée entre le bromure d'allyle commercial et le dérivé stannylé **17** (Schéma 61).

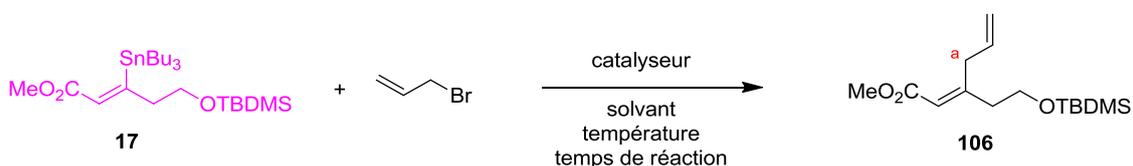


Schéma 61. Essais de couplage avec le bromure d'allyle

Les résultats de ces essais sont résumés dans le Tableau 11. Nous avons essayé en premier lieu une méthode classique utilisant le complexe Pd₂(dba)₃ comme catalyseur et un additif, la triphénylarsine. Cette méthode, décrite par Berkowitz,⁹⁴ qui s'effectue dans le THF au reflux pendant 12 heures, n'a pas conduit au produit souhaité, le produit de départ stannylé **17** n'a pas été consommé (entrée 1). Aucun produit n'a été obtenu non plus lorsque nous avons utilisé les mêmes conditions, mais avec une activation aux micro-ondes à 80 °C pendant 30 minutes (entrée 2). La réaction a ensuite été réalisée dans le toluène, mais sans succès (entrée 3).

Les conditions de Berkowitz ont alors été reprises en ajoutant un sel de cuivre en quantité catalytique, ici le CuBr (entrée 4), selon une méthode de Liebeskind.⁹⁵ Celui-ci a montré que l'ajout d'un sel de cuivre peut augmenter le taux de conversion d'un couplage de Stille. Dans ces conditions, nous obtenons le produit souhaité **106** avec un rendement de 72%. En RMN

⁹⁴ Berkowitz, D. B.; Wu, B.; Li, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 971

⁹⁵ Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905

^1H , les protons Ha forment un doublet à 3,42 ppm avec une constante de couplage de 6,7 Hz. Enfin, nous nous sommes inspirés d'une méthode de Takeda⁹⁶ utilisant seulement un sel de cuivre, ici le CuI, comme agent de couplage, dans le toluène à 80 °C pendant 72 heures (entrée 5). Le produit **106** a été obtenu avec 60% de rendement.

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Temps de réaction	17 ^a	106 ^a
1	Pd ₂ (dba) ₃ / AsPh ₃	THF	reflux	12 h	100	0
2	Pd ₂ (dba) ₃ / AsPh ₃	THF	80 °C μ-ondes	30 min	100	0
3	Pd ₂ (dba) ₃ / AsPh ₃	toluène	80 °C	12 h	100	0
4	Pd ₂ (dba) ₃ / AsPh ₃ / CuBr	THF	reflux	12 h	0	100
5	CuI	toluène	80 °C	72 h	0	100

^a proportions observées en RMN ^1H en %

Tableau 11. Résultats des couplages entre le dérivé stannylé **17** et le bromure d'allyle

Deux méthodes efficaces ont donc permis de synthétiser le composé **106** avec de bons rendements.

Nous avons donc utilisé ces résultats pour effectuer la réaction sur un modèle plus élaboré synthétisé précédemment (Schéma 62).

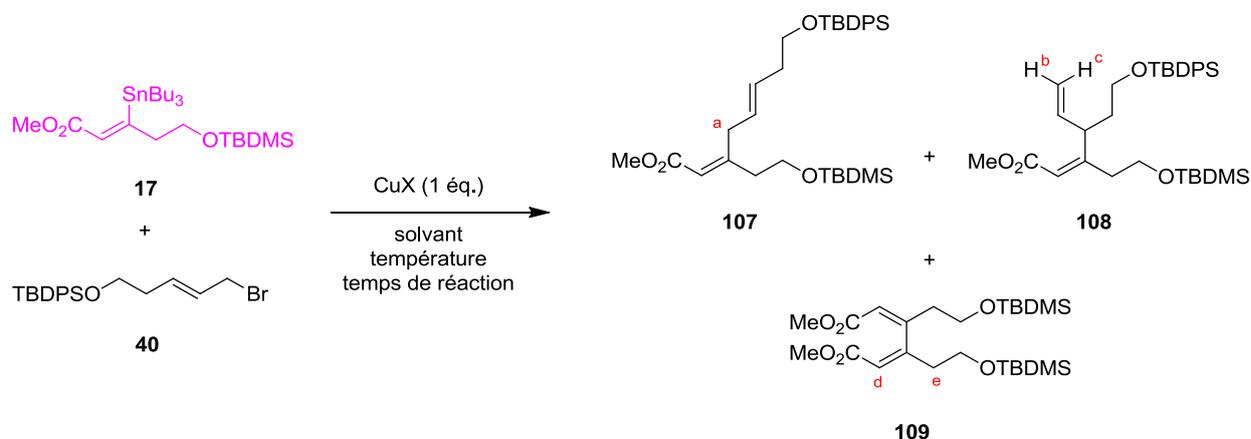


Schéma 62. Essais de couplages entre le dérivé stannylé **17** et le dérivé bromé **40**

⁹⁶ Takeda, T.; Matsunaga, K.-I.; Kabasawa, Y.; Fujiwara, T. *Chem. Lett.* **1995**, *9*, 771

Lors de ces réactions, plusieurs produits sont obtenus dans des proportions plus ou moins importantes suivant les conditions. Ces produits sont caractérisés par leurs déplacements chimiques en RMN ^1H . Les protons Ha du produit **107**, qui est le produit de couplage souhaité, forment un doublet à 3,34 ppm avec une constante de couplage de 6,4 Hz. Le produit **108** est le régioisomère du produit **107**. Le proton Hb forme un doublet à 5,02 ppm avec une constante de couplage de 10,0 Hz et le proton Hc forme un doublet à 5,05 ppm avec une constante de couplage de 17,2 Hz. Le produit **109** est le dimère issu de l'homocouplage du produit de départ stannylé **17**. Il possède des protons Hd formant un singulet à 5,74 ppm ainsi que des protons He formant un multiplet entre 2,48 et 2,63 ppm.

Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 12. Le premier essai reprend la méthode de Takeda utilisant le CuI comme agent de couplage. Lorsque la réaction est effectuée dans le toluène à 80 °C, au bout de 15 heures, il reste encore près de 50% du produit de départ **17** alors que nous observons déjà une grande quantité du régioisomère **108**, dans des proportions quasiment égales au produit **107** (entrée 1). Nous avons alors changé les conditions de réaction et nous nous sommes inspirés d'une méthode décrite par Piers utilisant le CuCl dans le DMF à température ambiante^{97,98} Nous avons effectué la réaction en faisant varier le temps de réaction : 12 heures (entrée 2), 4 heures (entrée 3) et 2 heures (entrée 4). Dans tous les cas nous obtenons un mélange du produit souhaité **107**, de son régioisomère **108** et du dimère **109**. Lorsque nous effectuons cette réaction sur de faibles quantités (100 - 500 mg), ces produits sont séparables en utilisant des techniques classiques de purification. En revanche, lorsque nous l'effectuons sur plusieurs grammes, il reste une faible quantité de régioisomère avec le produit (environ 10%).

Le produit **107** est ainsi obtenu avec 56% de rendement après chromatographie selon le dernier exemple.

⁹⁷ Piers, E.; Wong, T. J. *Org. Chem.* **1993**, *58*, 3609

⁹⁸ Piers, E.; Romero, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1215

Plusieurs méthodes ont été testées dans le but d'obtenir l'acide **110**, telles que celle de Boeckman⁹⁹ utilisant LiOH dans un mélange THF/MeOH/H₂O (2/2/1). Cependant, quelles que soient les conditions utilisées (à température ambiante ou à 70 °C, avec un temps de réaction allant de 30 minutes à 24 heures), l'ester n'a pas pu être saponifié. Une autre méthode décrite par Sanvito¹⁰⁰ utilise des estérases de porc à température ambiante. Cette réaction a été réalisée pendant des temps variant de 30 minutes à 72 heures. Ces méthodes n'ont malheureusement pas abouti à la formation du produit **110**.

Nous avons donc envisagé de saponifier l'ester méthylique avant la formation du stannane **17** en amont de sa synthèse (Schéma 64). Le dérivé **105** est saponifié en présence d'hydroxyde de lithium dans un mélange THF/H₂O pour donner, après agitation à température ambiante pendant 3 heures, le composé **111** avec un rendement quantitatif.¹⁰¹ Le cuprate décrit par Lipshutz utilisé précédemment s'additionne sur la triple liaison de l'acide **111** selon une méthode décrite par Parrain.¹⁰² Malheureusement, le produit **112** possédant une double liaison de configuration *Z* n'a pas été obtenu, nous obtenons l'isomère *E*, **113**. En effet, dans le produit formé, la constante de couplage de 63 Hz entre l'atome d'étain et le proton en *cis* est caractéristique d'une double liaison *E*.⁹³ Le rendement de la réaction est de 31%.

⁹⁹ Boeckman, R. K., Jr.; Pero, J. E.; Boehmler, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1103

¹⁰⁰ Allevi, P.; Anastasia, M.; Ciuffreda, P.; Sanvito, A. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1397

¹⁰¹ Ghosh, A. K.; Chen, Z.-H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5088

¹⁰² Thibonnet, J.; Launay, V.; Abarbri, M.; Duchêne, A.; Parrain, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4277

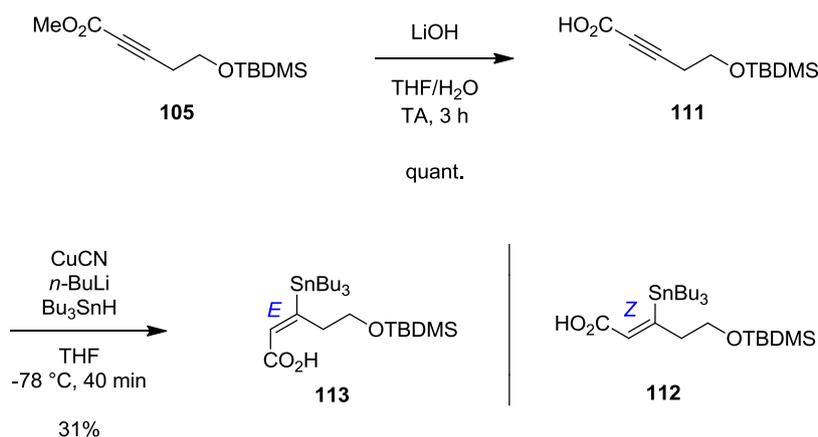


Schéma 64. Tentative de formation du composé **112**

Les essais de saponification ainsi que les essais pour obtenir le dérivé stannylé comportant une fonction acide n'ont pas été fructueux. Il sera nécessaire de préparer un analogue du stannane **17** comportant une autre fonction plus facilement hydrolysable.

4.2.4 Tentatives de formation de l'acétal **114**

Plusieurs essais ont été réalisés dans le but de former l'acétal cyclique à partir de la β -hydroxycétone **101** (Schéma 65). Comme nous l'avons vu précédemment, Prusov,¹⁹ dans sa synthèse de la ripostatine A, avait préparé un acétal similaire. Il avait effectué la déprotection d'un ester silylé puis, sans isoler l'alcool intermédiaire, la formation de l'acétal. Nous avons également réalisé les deux étapes successivement, sans purification de l'intermédiaire. Tout d'abord, la déprotection des groupements silylés a été mise en œuvre en utilisant soit la méthode de Prusov¹⁹ ($n\text{-Bu}_4\text{NF}$, DMF, $-20 \text{ }^\circ\text{C}$, 30 minutes), soit une méthode décrite par Altmann¹⁷ (solution aqueuse à 40% d'acide fluorhydrique, CH_3CN , $-20 \text{ }^\circ\text{C}$, 30 minutes). A chaque fois, les produits n'ont donc pas été isolés. Il faut noter que, au vu de la RMN ^1H du produit brut, l'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle a été converti en alcool alors que l'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle est resté intact.

Ensuite, la formation de l'acétal par la méthode de Prusov a été évaluée. Celle-ci emploie le PPTS (*para*-toluènesulfonate de pyridinium) comme catalyseur, ainsi que l'orthoformiate de méthyle, servant probablement à piéger l'eau résiduelle, dans le méthanol à 0 °C, pendant 30 minutes. Cependant, aucun produit n'a été formé. Nous avons ensuite utilisé une méthode de Solladié qui utilise le PPTS dans le méthanol à température ambiante pendant 24 heures.¹⁰³ Le produit souhaité **114**, dans lequel l'alcool primaire a été déprotégé, semble avoir été formé au vu de la RMN ¹H, mais en quantité faible (moins de 10%). Ainsi, un singulet à 3,12 ppm correspondant au groupement méthyle, et un multiplet entre 3,62 et 3,72 ppm, correspondant au proton Ha, peuvent être observés ; mais ce composé n'est pas suffisamment pur pour être complètement caractérisé. D'autres essais devront être effectués afin d'obtenir l'acétal **114**.

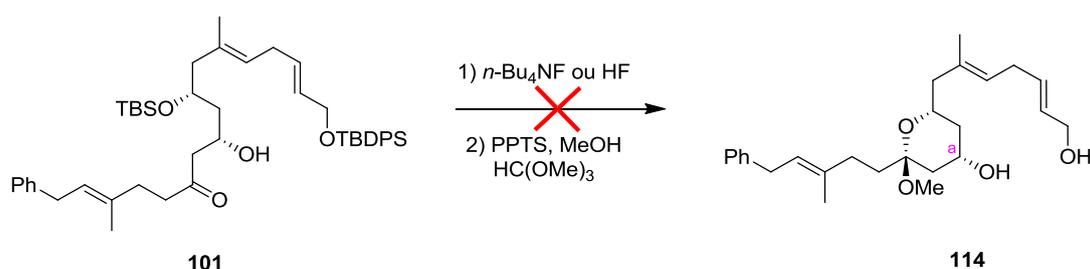


Schéma 65. Tentative de formation de l'acétal **114**

4.3 Conclusion

En conclusion, un accès aux β -hydroxycétones désirées a été développé à partir de deux précurseurs comportant un motif 1,4-diène. Une allylation asymétrique et une cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxyde de nitrile en sont les étapes-clés. Dans l'optique de

¹⁰³ Brinkmann, Y.; Carreño, M. C.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *Org. Lett.* **2004**, *4*, 4335

mettre en œuvre la deuxième stratégie envisagée, l'alcénylstannane **17** de configuration correcte a été préparé.

Les perspectives sont de terminer la synthèse à partir de la β -hydroxycétone synthétisée. D'autres essais de déprotection des alcools silylés et de cyclisation sont envisagés. Une réaction de chloration de l'alcool allylique obtenu puis un couplage de Stille utilisant un stannane comportant une fonction ester plus facilement hydrolysable permettront d'apporter le dernier fragment de la molécule. Ensuite, la déprotection de l'ester puis une réaction de Mitsunobu cyclisante permettront de former la majeure partie du squelette. Enfin, la double oxydation de l'alcool terminal fournira la ripostatine A (**1**) (Schéma 66).

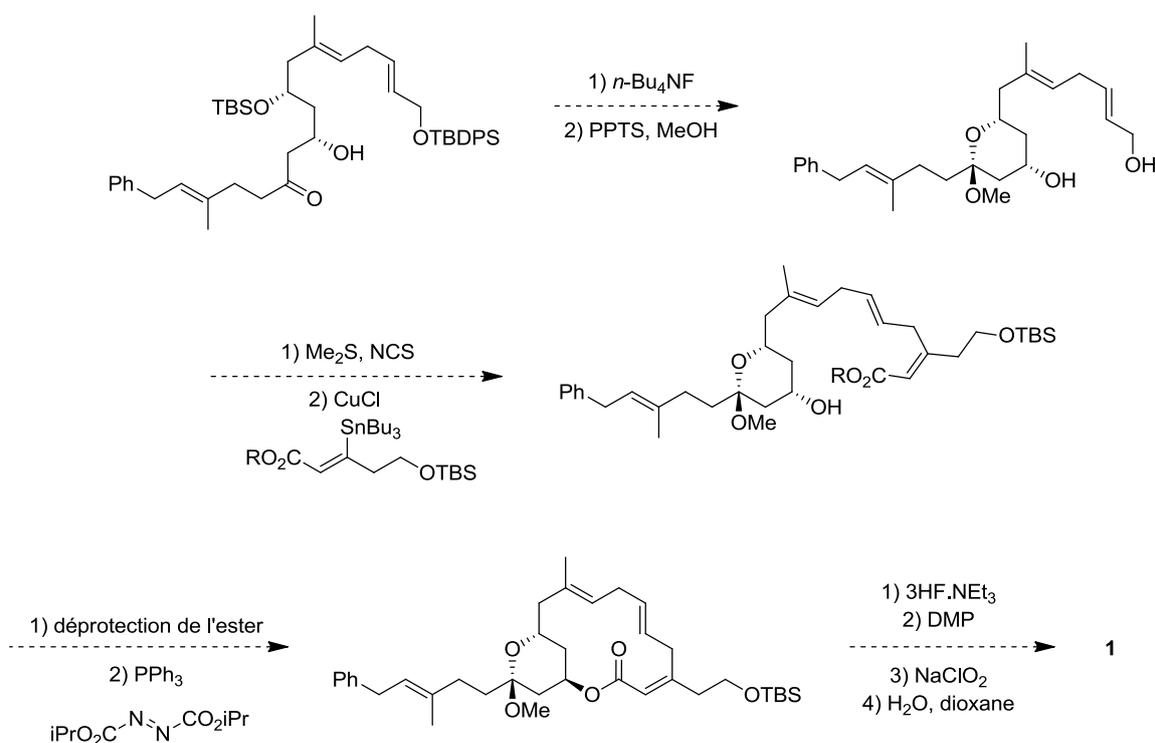


Schéma 66. Fin de la synthèse de la ripostatine A

CONCLUSION GÉNÉRALE

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce travail a été consacré à l'étude de la synthèse totale de la ripostatine A. Cet antibiotique potentiel n'avait pas été synthétisé au début de nos travaux. Nous avons envisagé deux stratégies différentes, différant par le mode de macrolactonisation retenu.

Les deux approches font appel à des précurseurs similaires, un dérivé nitré et un dérivé 1,4-diénique. Un précurseur supplémentaire, un alcénylstannane, était nécessaire dans le cas de la deuxième approche.

Pour contrôler les configurations des doubles liaisons, nous avons utilisé des méthodes efficaces : une carboalumination de Negishi, une hydrozirconation d'alcyne ainsi qu'une réduction stéréocontrôlée d'alcools propargyliques.

La configuration du carbone asymétrique en C11 a été établie à l'aide d'une allylation asymétrique de Brown avec des excès énantiomériques satisfaisants de 93 et 91% selon l'aldéhyde employé.

Le carbone asymétrique en C13 a été introduit lors d'une cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxyde de nitrile sur un alcène. Cette méthode, non stéréosélective, nous a permis d'assembler l'essentiel du squelette. Les diastéréoisomères obtenus dans les deux stratégies ont été séparés. Les configurations des carbones asymétriques ont été établies grâce à des comparaisons avec un composé similaire décrit dans la littérature. Des méthodes ont été envisagées pour le recyclage des diastéréoisomères non utilisés dans les deux stratégies. Les isoxazolines formées ont subi une coupure réductrice conduisant aux β -hydroxycétones correspondantes.

La disponibilité des β -hydroxycétones obtenues nous a orientés vers la stratégie où le squelette serait construit entièrement avant l'étape de macrolactonisation (Mitsunobu), à l'aide d'un couplage de Stille. La préparation du précurseur stannylé a été mise au point.

Les essais menés pour obtenir l'autre partenaire du couplage de Stille, un dérivé chloré comportant un acétal cyclique, à partir de la β -hydroxycétone correspondante, devront être poursuivis.

EXPERIMENTAL PART

EXPERIMENTAL PART

Generalities

All reactions, unless otherwise noted, were performed using oven dried glasswares under an atmosphere of dry argon.

Solvents

Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et₂O) were distilled under argon over sodium/benzophenone. Toluene was distilled under argon over sodium. Dichloromethane (CH₂Cl₂) was distilled under argon over calcium hydride (CaH₂). Acetonitrile (CH₃CN) and *N,N*-dimethylformamide were stored over 4 Å molecular sieves. Unless otherwise noted, all reagent-grade chemicals and other solvents were obtained from commercial suppliers and were used as received.

Thin layer chromatography (TLC)

TLC were executed on 0.25 mm Merk® 60 F254 silica plates. Spots were revealed by UV irradiation at 254 nm or 310 nm, and/or by appropriate revelators (phosphomolybdic acid in ethanol, KMnO₄ in NaOH/water). Retention factor (*R_f*) are defined as the distance travelled by the compound divided by the distance travelled by the solvent.

Separative Chromatography (CombiFlash®)

Purification were carried out using a CombiFlash RediSep system (Serlabo Technologies, Teledyne ISCO) and commercial RediSep (Teledyne ISCO) or SNAP (Biotage) silica cartridges.

Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

¹H NMR spectra (400 MHz) and ¹³C NMR spectra (100 MHz) were recorded on a BRUCKER DPX 400 MHz spectrometer and analyzed with MestReNOVA LITE V5.2.5. Chemical shifts (δ_{H} and δ_{C}) were given in ppm and were referenced to the internal solvent signal or to TMS ($\delta_{\text{H}} = 0.00$ ppm) used as an internal standard. Multiplicities are given as follows: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet of doublet), *etc.* Coupling constants (*J*) are given in Hz. Assignments of proton resonances were confirmed, when possible, by correlated spectroscopy (COSY ¹H-¹H, HSQC).

Infrared spectra (IR)

Spectra were recorded on a Perkin Elmer System 2000 FT-IR. Liquid samples were placed between two plates of NaCl and solid samples were mixed with KBr. The data are reported in reciprocal centimeters (ν , cm^{-1}).

Mass spectroscopy (MS)

MS spectra were recorded using a MARINER ESI-TOF (Perspective Biosystems); samples were ionized by electrospray and ions were analyzed with a time-of-flight (TOF) analyzer.

High Resolution Mass Spectroscopy (HRMS)

HRMS spectra were recorded by the Small Molecule Mass Spectroscopy Platform of IMAGIF, at Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN, Gif-sur-Yvette), with a LCP premier XE mass spectrometer (Waters) using flow injection analysis mode.

Microwaves

Microwave-assisted reactions were run on a Discover SP System (CEM) equipped with an explorer module.

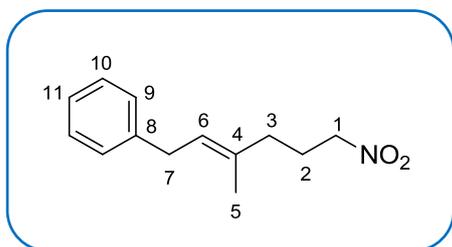
Melting Points (MP)

MP were determined using a Büchi Melting Point B-540 apparatus.

Optical rotations ($[\alpha]_D^{20}$)

$[\alpha]_D^{20}$ were measured at 20 °C using Perkin Elmer Polarimeter 341 , and expressed in $\text{deg.cm}^3.\text{g}^{-1}.\text{dm}^{-1}$ and concentrations c are expressed in $\text{g} / 100 \text{ cm}^3$.

(E)-(3-Methyl-6-nitrohex-2-en-1-yl)benzene **11**



M = 219.28 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₃H₁₇O₂N

Yellow oil

To a stirred solution of NaNO₂ (3.3 g, 48.2 mmol, 1 equiv.), phloroglucinol (3.9 g, 31.1 mmol, 1.1 equiv.), and urea (3.9 g) in anhydrous DMSO (20 mL) was added a solution of (*E*)-(6-iodo-3-methylhex-2-en-1-yl)benzene **84** (8.5 g, 28.3 mmol, 1 equiv.) in anhydrous DMSO (5 mL) at 0 °C. After 15 h, water (100 mL) and heptane (100 mL) were added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with heptane (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 100 mL) and brine (100 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 90:10). The title compound **11** was obtained from the first fraction (4.07 g, 66%), and the corresponding alcohol **83** was obtained (1.46 g, 22%) from the second fraction.

TLC : *R*_f = 0.75 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.33-7.14 (m, 5H, H_{ar}), 5.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₆), 4.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₁), 3.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₇), 2.18-2.11 (m, 4H, H_{2/3}), 1.74 (s, 3H, H₅)

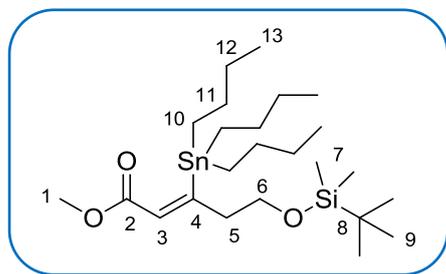
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 141.1 (C₄), 133.4 (C₈), 128.3 (C_{9/10}), 125.8 (C₁₁), 125.3 (C₆), 74.9 (C₁), 35.9 (C₂), 34.1 (C₇), 25.9 (C₃), 15.8 (C₅)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3083, 3061, 3027, 2966, 2919, 2855, 2733, 2303, 1949, 1870, 1806, 1722, 1640, 1602, 1550, 1493, 1452, 1434, 1381, 1276, 1220, 1180, 1101, 1073, 1029, 879, 784, 741, 699, 617

MS (ESI) *m/z* [M + 23]⁺ = 242

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₃H₁₈O₂N [M + H]⁺ 220.1338, found 220.1334

(Z)-Methyl 5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-(tributylstannyl)pent-2-enoate **17**



M = 533.45 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₄H₅₀O₃SiSn

Colorless oil

A suspension of CuCN (820 mg, 9.1 mmol, 1.1 equiv.) in THF (40 mL) was cooled to -78 °C and then treated with *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 11.5 mL, 18.3 mmol, 2.2 equiv.). The reaction mixture was stirred for 15 min and then Bu₃SnH (5.0 mL, 18.3 mmol, 2.2 equiv.) was added dropwise. After stirring for 15 min, a solution of methyl 5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-ynoate **105** (2.0 g, 8.3 mmol, 1 equiv.) in THF (20 mL) was added to the mixture. After stirring for 10 min at -78 °C, a saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL) was added at the same temperature and, after warming to room temperature, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 40 mL). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 99:1), to afford 4.48 g (quant.) of compound **17** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.60 (ethyl acetate/cyclohexane : 2/98)

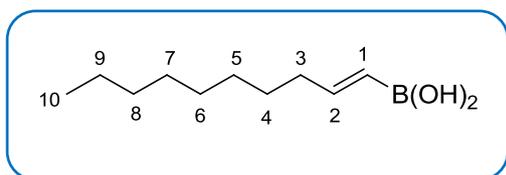
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 6.42 (t, *J* = 108.0 Hz, 1H, H₃), 3.72 (s, 3H, H₁), 3.66 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₆), 2.72-2.45 (m, 2H, H₅), 1.51-1.41 (m, 6H, H₁₀), 1.35-1.24 (m, 6H, H₁₁), 0.90-0.30 (m, 6H, H₁₂), 0.40-0.20 (m, 18H, H_{9/13}), 0.08 (s, 6H, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 171.6 (C₂), 168.0 (C₄), 130.0 (C₃), 62.2 (C₆), 51.4 (C₁), 43.1 (C₅), 29.2 (C₁₀), 27.4 (C₁₁), 25.9 (C₁₃), 18.2 (C₈), 13.6 (C₉), 10.9 (C₁₂), -5.35 (C₇)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 2955, 2927, 2856, 1711, 1598, 1462, 1377, 1359, 1330, 1254, 1184, 1092, 1006, 837, 776, 665

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 557

(E)-Dec-1-en-1-ylboronic acid **23**¹⁰⁴



M = 184.08 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₀H₂₁BO₂

White solid

To a solution of dec-1-yne (4.0 g, 29.0 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (20 mL) at 0 °C was added Br₂BH.SMe₂ (1 M in CH₂Cl₂, 29.0 mL, 29.0 mmol, 1 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 20 h and then added to a mixture of Et₂O/H₂O (20 mL/8 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 15 min, the aqueous layer was separated and the organic phase was washed with cold water (15 mL) and then a saturated aqueous solution of NaCl (15 mL). The organic phases were dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to give 5.00 g (94%) of the crude product **23**, which was used without any further purification.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ in ppm) δ = 6.39 (dt, *J* = 17.8 Hz and 6.5 Hz, 1H, H₂), 5.29 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, H₁), 2.80-2.00 (m, 2H, H₃), 1.38-1.29 (m, 2H, H₉), 1.25-1.11 (m, 10H, H_{4/5/6/7/8}), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₀)

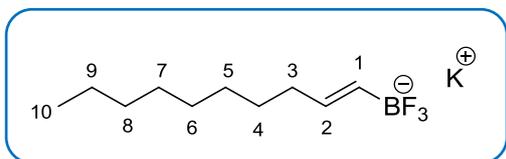
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ in ppm) δ = 150.6 (C₂), 79.6 (C₁), 35.4 (C₃), 37.7 (C₈), 29.2 (C_{alkyl}), 29.0 (C_{alkyl}), 28.9 (C_{alkyl}), 28.4 (C₉), 22.4 (C_{alkyl}), 14.3 (C₁₀)

MP: 51 °C (*Lit.*¹⁰⁴ 52-53 °C)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3331, 2955, 2921, 2853, 1633, 1349, 989

¹⁰⁴ Zhang, F.; Zaidi, S.; Haney, K. M.; Kellogg, G. E.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7945

Potassium (*E*)-dec-1-en-1-yl trifluoroborate **24**⁴⁴



M = 246.12 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₀H₁₉BF₃K

White solid

To a solution of boronic acid **23** (2.6 g, 14.3 mmol, 1 equiv.) in MeOH (25 mL) was added KHF₂ (3.4 g, 42.9 mmol, 3 equiv.) at 0 °C. After stirred at room temperature for 2.5 h, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the crude material was dissolved in acetone, filtered, and concentrated. The resulting white solid was purified by dissolving in hot acetone and precipitating with Et₂O to give 1.52 g (43%) of the compound **24**.

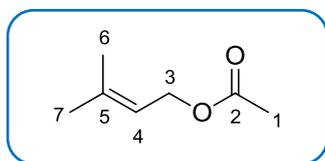
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ in ppm) δ = 5.40 (dt, *J* = 17.5 Hz and 6.2 Hz, 1H, H₂), 5.22-5.12 (m, 1H, H₁), 1.89-1.80 (m, 2H, H₃), 1.29-1.15 (m, 12H, H_{4/5/6/7/8/9}), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁₀)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ in ppm) δ = 138.6 (C_{1/2}), 40.5 (C₃), 36.5 (C₈), 34.4 (C_{alkyl}), 34.2 (C_{alkyl}), 34.0 (C_{alkyl}), 33.9 (C₉), 22.2 (C_{alkyl}), 19.1 (C₁₀)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 2954, 2921, 2851, 1642, 1132, 1098, 1009, 982, 922

MP: 340 °C (*Lit.*⁴⁴ > 260 °C)

3-Methylbut-2-en-1-yl acetate **25**⁴⁶



M = 128.17 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₇H₁₂O₂

Colorless oil

A solution of prenyl alcohol (5.0 g, 58.0 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (20.0 mL, 145.0 mmol, 2.5 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (150 mL) was stirred under nitrogen at room temperature for 30 min, then DMAP (354 mg, 2.9 mmol, 0.05 equiv.) was added. The flask was cooled in an ice bath and acetic anhydride (13.7 mL, 145.0 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise *via* syringe. The resulting solution was stirred under a stream of nitrogen at room temperature overnight. The reaction mixture was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (2 x 200 mL). The combined organic fractions were washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product which was subjected to Kugelrohr distillation (70 °C at 80 mmHg), to provide 7.30 g (98%) of product **25** as a colorless oil.

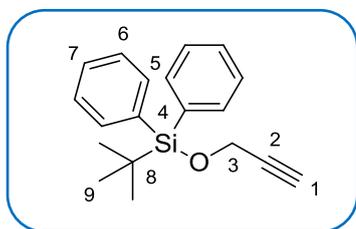
TLC : R_f = 0.65 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.34 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H₄), 4.56 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H₃), 2.05 (s, 3H, H₁), 1.76 (s, 3H, H₇), 1.71 (s, 3H, H₆)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 170.9 (C₂), 138.9 (C₅), 118.4 (C₄), 61.2 (C₃), 25.6 (C₆), 20.9 (C₁), 17.8 (C₇)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3025, 2974, 2935, 1740, 1676, 1445, 1379, 1234, 1023, 983, 954

tert*-Butyldiphenyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane **33*¹⁰⁵



M = 294.60 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₉H₂₂OSi

White powder

To a solution of 2-propynol (7.0 mL, 120.0 mmol, 1 equiv.) and imidazole (9.0 g, 132.0 mmol, 1.1 equiv.) in CH₂Cl₂ (80 mL) was added *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (34.3 mL, 132.0 mmol, 1.1 equiv.). After stirring at room temperature for 18 h, the reaction mixture was diluted with Et₂O (80 mL) and washed with brine (2 x 40 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 90:10), to afford 35.0 g (99%) of compound **33** as a white powder.

TLC : R_f = 0.70 (ethyl acetate/cyclohexane : 10/90)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.75-7.67 (m, 4H, H₅), 7.47-7.36 (m, 6H, H_{6/7}), 4.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H₃), 2.39 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₁), 1.06 (s, 9H, H₉)

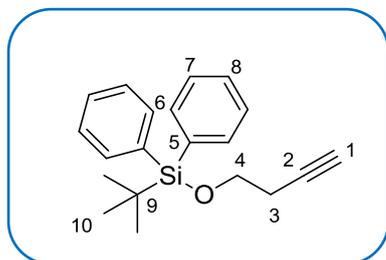
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.6 (C₅), 132.9 (C₄), 129.9 (C₇), 127.8 (C₆), 82.1 (C₂), 73.2 (C₁), 52.5 (C₃), 26.7 (C₉), 19.1 (C₈)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3304, 3072, 3051, 2962, 2933, 2894, 2860, 1589, 1471, 1428, 1391, 1373, 1265, 1110, 1088, 1051, 1000, 823, 740, 704, 613

MP: 58 °C (*Lit.*¹⁰⁵ 58-60 °C)

¹⁰⁵ Bekele, T.; Brunette, S. R.; Lipton, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8471

(But-3-yn-1-yloxy)(tert-butyl)diphenylsilane **34**⁵¹



M = 308.49 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₀H₂₄OSi

Colorless oil

To a solution of 3-butyn-1-ol (5.0 mL, 66.1 mmol, 1 equiv.) and imidazole (9.0 g, 132.1 mmol, 2 equiv.) in THF (125 mL) was added *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (17.2 mL, 66.1 mmol, 1 equiv.). After stirring at room temperature for 18 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was partitioned between Et₂O (125 mL) and water (125 mL) and the phases were separated. The aqueous layer was then further extracted with Et₂O (2 x 125 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to provide 20.0 g (>99%) of product **34** as a colorless oil which was used without further purification.

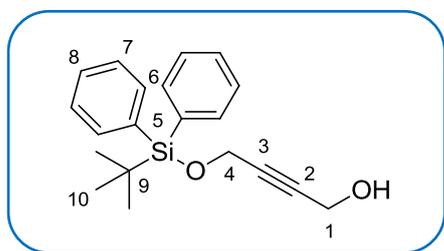
TLC : *R*_f = 0.83 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.75-7.67 (m, 4H, H₆), 7.48-7.36 (m, 6H, H_{7/8}), 3.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₄), 2.45 (dt, *J* = 2.8 Hz and 7.2 Hz, 2H, H₃), 1.95 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H₁), 1.06 (s, 9H, H₁₀)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.5 (C₆), 133.5 (C₅), 129.6 (C₈), 127.6 (C₇), 81.4 (C₂), 69.3 (C₁), 62.2 (C₄), 26.7 (C₁₀), 22.5 (C₃), 19.1 (C₉)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3305, 3071, 3050, 2932, 2858, 1589, 1472, 1427, 1388, 1361, 1111, 1060, 1008, 918, 823, 800, 739, 704, 613

4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]but-2-yn-1-ol **35**¹⁰⁶



M = 324.2 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₀H₂₄O₂Si

Colorless oil

A solution of *tert*-butyldiphenyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane **33** (15.0 g, 51.0 mmol, 1 equiv.) in dry THF (300 mL) was cooled to -78 °C and *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 41.0 mL, 66.2 mmol, 1.3 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 1 h, warmed to ambient temperature over 2.5 h, and then cooled again to -78 °C. Solid, dry paraformaldehyde (4.0 g, 133.0 mmol, 2.6 equiv.) was added in one portion and the resulting suspension was allowed to warm to room temperature over 16 h. The mixture was concentrated in vacuo and then partitioned between Et₂O (150 mL) and water (150 mL). The phases were separated and the aqueous phase was further extracted with Et₂O (2 x 150 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (90:10 to 80:20), to afford 13.4 g (81%) of compound **35** as a viscous colorless oil.

TLC : *R*_f = 0.15 (ethyl acetate/cyclohexane : 10/90)

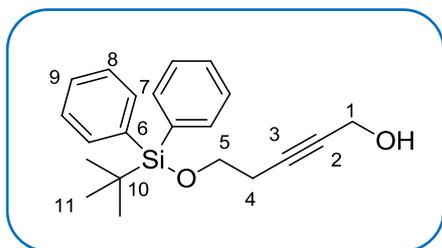
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.75-7.68 (m, 4H, H₆), 7.48-7.36 (m, 6H, H_{7/8}), 4.37 (s, 2H, H₄), 4.20 (s, 2H, H₁), 1.06 (s, 9H, H₁₀)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.6 (C₆), 133.0 (C₅), 129.8 (C₈), 127.6 (C₇), 84.1 (C_{alkyne}), 83.4 (C_{alkyne}), 52.6 (C₄), 52.1 (C₁), 26.7 (C₁₀), 19.1 (C₉)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3346, 3071, 3050, 2932, 2859, 1963, 1892, 1827, 1589, 1471, 1428, 1372, 1261, 1189, 1135, 1111, 1074, 1012, 939, 823, 781, 740, 704, 613

¹⁰⁶ Trost, B. M.; Livingston, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11970

5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]pent-2-yn-1-ol **36**⁵¹



M = 338.52 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₁H₂₆O₂Si

Viscous Colorless oil

A solution of (but-3-yn-1-yloxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane **34** (20.0 g, 64.8 mmol, 1 equiv.) in dry THF (360 mL) was cooled to -78 °C and *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 54.0 mL, 84.3 mmol, 1.3 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 1 h, warmed to room temperature over 2.5 h, and then cooled again to -78 °C. Solid dry paraformaldehyde (3.1 g, 103.7 mmol, 1.6 equiv.) was added in one portion and the resulting suspension was allowed to warm to room temperature over 16 h. The mixture was concentrated in vacuo and then partitioned between Et₂O (200 mL) and water (200 mL). The phases were separated and the aqueous phase was further extracted with Et₂O (2 x 200 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (90:10 to 80:20), to afford 17.7 g (80%) of compound **36** as a viscous colorless oil.

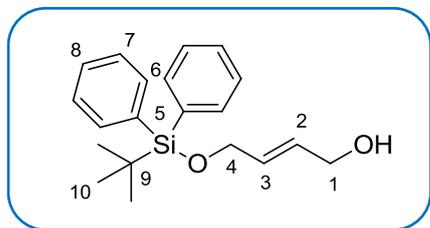
TLC : *R*_f = 0.40 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.66-7.71 (m, 4H, H₇), 7.47-7.36 (m, 6H, H_{8/9}), 4.21 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, H₁), 3.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₅), 2.49 (dt, *J* = 2.0 Hz and *J* = 7.0 Hz, 2H, H₄), 1.06 (s, 9H, H₁₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.5 (C₇), 133.5 (C₆), 129.6 (C₉), 127.6 (C₈), 83.3 (C₂), 79.5 (C₃), 62.4 (C₅), 51.2 (C₁), 26.7 (C₁₁), 22.8 (C₄), 19.1 (C₁₀)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3352, 3071, 3050, 2932, 2858, 1589, 1471, 1427, 1388, 1362, 1335, 1110, 1057, 1011, 915, 823, 738, 704, 612

(E)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]but-2-en-1-ol **37¹⁰⁷**



M = 326.50 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₀H₂₆O₂Si

Colorless oil

To a solution of alcohol **35** (2.0 g, 5.9 mmol, 1 equiv.) in dry Et₂O (5 mL) at -20 °C was slowly added Red-Al (65% in toluene, 2.3 mL, 7.7 mmol, 1.3 equiv.). The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature, and after it was cooled at 0 °C, 1 M H₂SO₄ (3 mL) was added. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 3 mL), the combined organic phases were dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure to provide 9.0 g (quant.) of product **37** as a colorless oil which was used without further purification.

TLC : *R*_f = 0.30 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

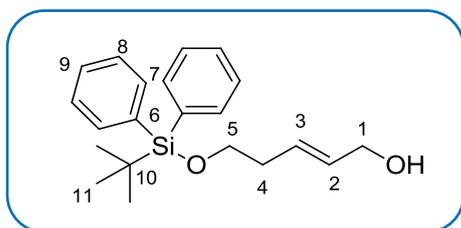
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.66-7.65 (m, 4H, H₆), 7.47-7.35 (m, 6H, H_{7/8}), 5.93 (dt, *J* = 15.2 Hz and *J* = 5.6 Hz, 1H, H₂), 5.79 (dt, *J* = 15.2 Hz and *J* = 4.4 Hz, 1H, H₃), 4.25-4.20 (m, 2H, H₄), 4.17-4.13 (m, 2H, H₁), 1.07 (s, 9H, H₁₀)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.5 (C₆), 133.6 (C₅), 130.5 (C₃), 129.6 (C₈), 128.8 (C₂), 127.6 (C₇), 63.7 (C₄), 63.1 (C₁), 26.8 (C₁₀), 19.2 (C₉)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3339, 3070, 3049, 2932, 2858, 1589, 1462, 1427, 1379, 1363, 1264, 1189, 1111, 1056, 984, 823, 738, 703, 612

¹⁰⁷ Roush, W. R.; Straub, J. A.; VanNieuwenhze, M. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1636-1648

(E)-5-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]pent-2-en-1-ol **38⁵¹**



M = 340.54 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₁H₂₈O₂Si

Colorless oil

To a solution of the alcohol **36** (6.0 g, 17.7 mmol, 1 equiv.) in dry Et₂O (15 mL) at 0 °C was slowly added Red-Al (65% in toluene, 6.9 mL, 23.0 mmol, 1.3 equiv.). The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature, and after it was cooled at 0 °C, water (1 mL) was cautiously added. The mixture was filtered through a pad of celite and the filtrate was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 80:20), to afford 5.20 g (86%) of compound **38** as a colorless oil.

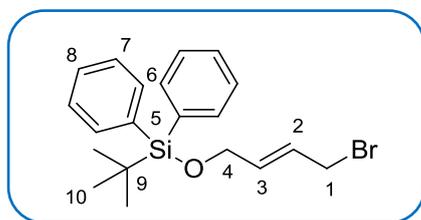
TLC : R_f = 0.40 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.77-7.64 (m, 4H, H₇), 7.45-7.35 (m, 6H, H_{8/9}), 5.70-5.65 (m, 2H, H_{3/2}), 4.06 (d, J = 2.8 Hz, 2H, H₁), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H₅), 2.35-2.28 (m, 2H, H₄), 1.05 (s, 9H, H₁₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.5 (C₇), 133.9 (C₆), 130.9 (C_{2 or 3}), 129.5 (C_{9/2 or 3}), 127.5 (C₈), 63.6 (C₁), 63.4 (C₅), 35.5 (C₄), 26.8 (C₁₁), 19.2 (C₁₀)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3333, 3071, 3049, 2931, 2859, 1589, 1471, 1427, 1388, 1362, 1110, 1006, 971, 823, 738, 703, 612

(E)-[(4-Bromobut-2-en-1-yl)oxy](tert-butyl)diphenylsilane 39¹⁰⁸



M = 389.40 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₀H₂₅OBrSi

Colorless oil

A solution of alcohol **37** (9.2 g, 28.4 mmol, 1 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (270 mL) was cooled with stirring to -40 °C under argon. Carbon tetrabromide (12.8 g, 38.6 mmol, 1.4 equiv.) was added in portions, followed by triphenylphosphine (9.7 g, 36.9 mmol, 1.3 equiv.). The mixture was stirred at -40 °C for 1 h, and then the solvent was removed. The residue was triturated with Et₂O to precipitate triphenylphosphine oxide, which was removed by filtration. The filtrate was then concentrated under reduced pressure to give a yellow oil which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane, to afford 10.3 g (94%) of compound **39** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.70 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

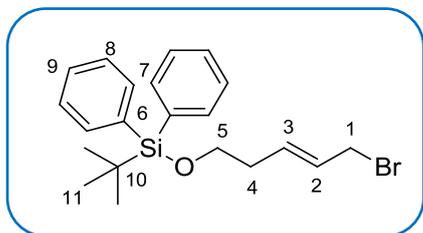
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.72-7.64 (m, 4H, H₆), 7.48-7.35 (m, 6H, H_{7/8}), 6.08-5.97 (m, 2H, H₂), 5.84 (dt, J = 4.4 Hz and J = 15.2 Hz, 1H, H₃), 4.22 (d, J = 3.2 Hz, 2H, H₁), 3.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H₄), 1.07 (s, 9H, H₁₀)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.5 (C₆), 134.8 (C₃), 133.4 (C₅), 129.7 (C₈), 127.7 (C₇), 125.8 (C₂), 63.2 (C₁), 32.5 (C₄), 26.9 (C₁₀), 19.2 (C₉)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3071, 3050, 3018, 2958, 2932, 2892, 2858, 1471, 1428, 1380, 1362, 1282, 1264, 1205, 1111, 1056, 1009, 969, 823, 740, 703, 609

¹⁰⁸ Lemieux, R. M.; Devine, P.N.; Mechelke, M. F.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3585

(E)-[(5-Bromopent-3-en-1-yl)oxy](tert-butyl)diphenylsilane 40



M = 403.43 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₁H₂₇OBrSi

Colorless oil

Carbon tetrabromide (6.6 g, 20.0 mmol, 1.4 equiv.), triphenylphosphine (5.0 g, 19.1 mmol, 1.3 equiv.) were added to a solution of alcohol **38** (5.0 g, 14.7 mmol, 1 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (150 mL) at -40 °C. The mixture was stirred at -40 °C for 1 h, and then concentrated under reduced pressure. The residue was triturated with Et₂O to precipitate triphenylphosphine oxide, which was removed by filtration. The filtrate was then concentrated under reduced pressure to give a yellow oil which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane, to afford 6.00 g (99%) of compound **40** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.80 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.70-7.63 (m, 4H, H₇), 7.46-7.35 (m, 6H, H_{8/9}), 5.84-5.68 (m, 2H, H_{2/3}), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H₁), 3.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H₅), 2.36-2.28 (m, 2H, H₄), 1.05 (s, 9H, H₁₁)

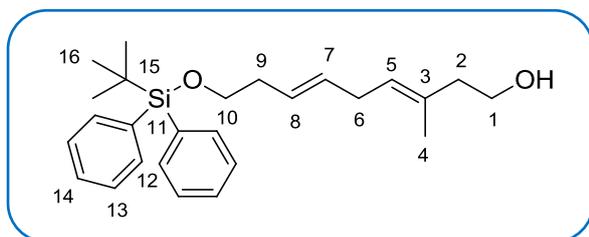
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.5 (C₇), 133.8 (C₆), 133.0 (C₂), 129.6 (C₉), 128.2 (C₃), 127.6 (C₈), 63.0 (C₅), 35.4 (C₄), 33.1 (C₁), 26.8 (C₁₁), 19.2 (C₁₀)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3070, 3048, 2928, 2854, 1589, 1470, 1448, 1428, 1387, 1361, 1264, 1203, 1145, 1108, 965, 823, 739, 704, 661, 623

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 427

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₁H₂₈BrOSi [M + H]⁺ 403.1087, found 402.1015

(3E,6E)-9-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methylnona-3,6-dien-1-ol 41

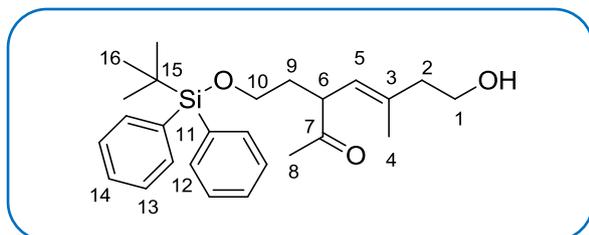


M = 408.65 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₆H₃₆O₂Si

Colorless oil

and (*E*)-3-{2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-7-hydroxy-5-methylhept-4-en-2-one 43



M = 424.24 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₆H₃₆O₃Si

Colorless oil

To a cold (0 °C) solution of Cp₂ZrCl₂ (1.8 g, 6.2 mmol, 0.4 equiv.) and AlMe₃ (2 M in toluene, 23.1 mL, 46.2 mmol, 3 equiv.) in 1,2-dichloroethane (45 mL) was slowly added 3-butyne-1-ol (1.2 mL, 15.4 mmol, 1 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 48 h and then THF (30 mL) was added, followed by (*E*)-[(5-bromopent-3-en-1-yl)oxy](*tert*-butyl)diphenylsilane **40** (3.0 g, 10.8 mmol, 0.7 equiv.) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (178 mg, 0.15 mmol, 0.01 equiv.). Stirring was continued for 24 h and then the mixture was poured slowly at 0 °C, with vigorous stirring, onto 1 M HCl solution. The aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 50 mL), the organic layers were combined, washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 90:10) to afford 2.42 g of a mixture of 75/25 of compounds **41** and **42** as a colorless oil.

This mixture was dissolved in a 9:1 mixture of DMF and water (35 mL) containing CuCl (348 mg, 3.5 mmol, 2 equiv.) and PdCl₂(CH₃CN)₂ (183 mg, 0.7 mmol, 0.4 equiv.). After stirring for 48 h under an oxygen atmosphere at 30 °C, Et₂O (50 mL) and water (50 mL) were added and then the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 50 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl

acetate (95:5 to 60:40), to afford 1.81 g (41%) of compound **41** and 480 mg (8%) of compound **43** as viscous colorless oils.

Compound 41

TLC : R_f = 0.35 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) δ = 7.70-7.64 (m, 4H, H_{12}), 7.47-7.34 (m, 6H, $\text{H}_{13/14}$), 5.48-5.41 (m, 2H, $\text{H}_{7/8}$), 5.25 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H_5), 3.72-3.63 (m, 4H, $\text{H}_{1/10}$), 2.77-2.69 (m, 2H, H_6), 2.31-2.22 (m, 2H, $\text{H}_{2/9}$), 1.64 (s, 3H, H_4), 1.05 (s, 9H, H_{16})

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) δ = 135.6 (C_{12}), 134.0 (C_{11}), 132.0 (C_3), 130.4 (C_7 or 8), 129.5 (C_{14}), 127.6 (C_{13}), 126.9 (C_7 or 8), 125.6 (C_5), 63.8 (C_{10}), 60.2 (C_1), 42.6 (C_2), 35.9 (C_9), 31.3 (C_6), 26.8 (C_{16}), 19.2 (C_{15}), 15.7 (C_4)

IR (NaCl, v en cm^{-1}) ν = 3338, 3071, 3049, 2931, 2858, 1589, 1471, 1427, 1386, 1361, 1188, 1110, 1001, 968, 937, 823, 739, 704, 612

MS (ESI) m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 431

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NaO}_2\text{Si}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 431.2382, found 431.2401

Compound 43

TLC : R_f = 0.10 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

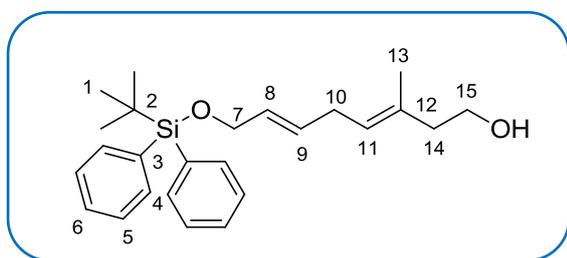
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) δ = 7.67-7.61 (m, 4H, H_{12}), 7.46-7.35 (m, 6H, $\text{H}_{13/14}$), 5.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H_5), 3.72-3.58 (m, 5H, $\text{H}_{1/6/10}$), 2.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_9), 2.11 (s, 3H, H_8), 2.09-1.98 (m, 1H, H_{2a}), 1.74 (s, 3H, H_4), 1.61-1.52 (m, 1H, H_{2a}), 1.05 (s, 9H, H_{16})

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) δ = 209.4 (C_7), 136.2 (C_3), 135.4 (C_{12}), 133.6 (C_{11}), 129.6 (C_{14}), 127.6 (C_{13}), 125.0 (C_5), 61.2 (C_1 or 10), 60.3 (C_1 or 10), 49.2 (C_6), 24.7 (C_9), 33.9 (C_2), 28.6 (C_8), 26.8 (C_{16}), 19.1 (C_{15}), 16.5 (C_4)

MS (ESI) m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 448

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 425.2512, found 425.2514

(3E,6E)-8-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methylocta-3,6-dien-1-ol **44**



M = 394.62 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₅H₃₄O₂Si

Colorless oil

To a cold (0 °C) solution of (6E,9E)-2,2,10,14,14,15,15-heptamethyl-3,3-diphenyl-4,13-dioxo-3,14-disilohexadeca-6,9-diene **75** (1.0 g, 2.0 mmol, 1 equiv.) in MeOH (17 mL, 0.12 M), was added CSA (70 mg, 0.3 mmol, 0.15 equiv.). The resulting mixture was stirred at this temperature for 30 min and then Et₃N (0.1 mL) was added. The solvents were removed under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate (90:10 to 70:30), to afford 642 mg (81%) of compound **44** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.6 (ethyl acetate/heptane : 1/1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.73-7.67 (m, 4H, H₄), 7.48-7.36 (m, 6H, H_{5/6}), 5.71-5.61 (m, 1H, H₉), 5.61-5.52 (m, 1H, H₈), 5.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H₁₁), 4.18 (dd, J = 1.1 Hz and 4.8 Hz, 2H, H₇), 3.70 (t, J = 8.0 Hz, 2H, H₁₅), 2.78 (t, J = 8.0 Hz, 2H, H₁₀), 2.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H, H₁₄), 1.66 (s, 3H, H₁₃), 1.07 (s, 9H, H₁)

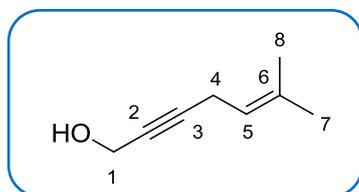
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.6 (C₄), 133.8 (C₃), 132.4 (C₁₂), 129.6 (C₆), 129.1 (C_{8 or 9}), 129.0 (C_{8 or 9}), 127.6 (C₅), 125.3 (C₁₁), 64.5 (C₇), 60.2 (C₁₅), 42.7 (C₁₄), 30.8 (C₁₀), 26.9 (C₁), 19.2 (C₂), 15.8 (C₁₃)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3355, 3049, 2932, 2892, 2857, 1169, 1589, 1471, 1428, 1381, 1265, 1111, 1045, 971, 823, 739, 704

MS (ESI) m/z [M + 23]⁺ = 417

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₅H₃₅O₂Si [M + H]⁺ 395.2406, found 395.2399

6-Methylhept-5-en-2-yn-1-ol **45**⁵⁷



M = 124.09 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₈H₁₂O

Colorless oil

To a solution of ethylmagnesium bromide (10.3 mL, 10.3 mmol, 3.2 equiv.) in THF (3 mL) at 0 °C was slowly added 2-propynol (300 μL, 5.2 mmol, 1.6 equiv.). The solution was stirred for 3 h at room temperature, then CuCl (32 mg, 0.3 mmol, 0.1 equiv.) and prenyl chloride (187 μL, 2.3 mmol, 0.7 equiv.) were added. The mixture was gradually warmed up to 60 °C and stirred for 12 h at the same temperature. After cooling to room temperature, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 mL) was added, and the mixture was stirred for 1.5 h. The mixture was filtered through a pad of celite, and two layers of the filtrate were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (5 mL), and the combined organic layers were washed with water (4 mL) and brine (4 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate (100:0 to 70:30), to afford 227 mg (80%) of compound **45** as a colorless oil.

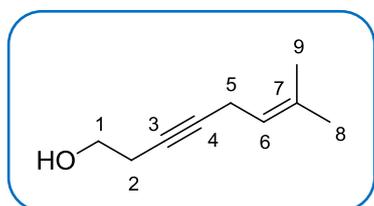
TLC : *R_f* = 0.75 (ethyl acetate/cyclohexane : 50/50)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.18 (tq, *J* = 1.6 Hz and *J* = 6.8 Hz, 1H, H₅), 4.29-4.22 (m, 2H, H₁), 2.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₄), 1.72 (s, 3H, H₇), 1.63 (s, 3H, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 134.0 (C₆), 118.5 (C₅), 85.1 (C_{alkyne}), 77.8 (C_{alkyne}), 51.2 (C₁), 25.4 (C₇), 17.8 (C₈), 17.6 (C₄)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3337, 2971, 2916, 2871, 2286, 2240, 2216, 1447, 1378, 1289, 1135, 1094, 1010, 920

7-Methyloct-6-en-3-yn-1-ol **47**⁵⁴



M = 124.09 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₈H₁₂O

Colorless oil

To a solution of ethylmagnesium bromide (1 M in THF, 41.0 mL, 41.0 mmol, 3.2 equiv.) in THF (20 mL) at 0 °C was slowly added 3-butyne-1-ol (1.5 mL, 20.4 mmol, 1.6 equiv.). The solution was stirred for 3 h at room temperature, then CuCl (126 mg, 1.3 mmol, 0.1 equiv.) and prenyl bromide (1.5 mL, 12.8 mmol, 1 equiv.) were added. The mixture was gradually warmed up to 60 °C and stirred for 12 h at the same temperature. After cooling to room temperature, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 mL) was added, and the mixture was stirred for 1.5 h. The mixture was filtered through a pad of celite, and two layers of the filtrate were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (25 mL), and the combined organic layers were washed with water (20 mL) and brine (20 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 70:30), to afford 1.71 g (97%) of compound **47** as a colorless oil.

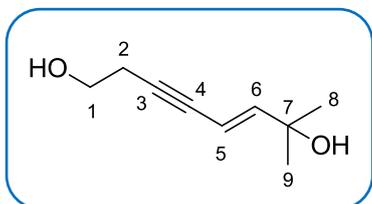
TLC : R_f = 0.5 (ethyl acetate/cyclohexane : 1/2)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₆), 3.68 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₁), 2.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₅), 2.44 (tt, *J* = 2.4 Hz and *J* = 6.0 Hz, 2H, H₂), 1.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH), 1.71 (s, 3H, H₈), 1.63 (s, 3H, H₉)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 139.8 (C₇), 119.3 (C₆), 81.3 (C_{alkyne}), 75.9 (C_{alkyne}), 61.2 (C₁), 25.4 (C₇), 23.1 (C₂), 17.8 (C₈), 17.6 (C₄)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3375, 3051, 2969, 2917, 2884, 2306, 1446, 1378, 1333, 1288, 1267, 1185, 1045, 920, 848, 739, 704

(E)-7-Methyloct-5-en-3-yne-1,7-diol 49



M = 154.10 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₉H₁₄O₂

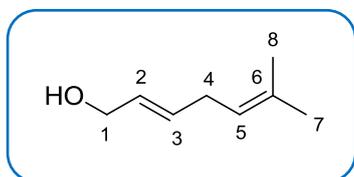
Colorless oil

A sample of enyne **47** was left in a round-bottomed flask, at room temperature, under an air atmosphere, and exposed to day light. Examination of the ¹H NMR of the sample after one day revealed that **47** has been converted quantitatively to compound **49**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 6.17 (t, *J* = 16.3 Hz, 1H, H₆), 5.69 (dt, *J* = 16.3 and 1.9 Hz, 2H, H₅), 3.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H₁), 2.60 (dt, *J* = 6.4 and 1.9 Hz, 2H, H₂), 1.31 (s, 6H, H_{9/8})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 145.7 (C₆), 110.4 (C₅), 87.8 (C_{alkyne}), 82.0 (C_{alkyne}), 80.1 (C₇), 61.0 (C₁), 23.9 (C_{8/9}), 23.6 (C₂)

(E)-6-Methylhepta-2,5-dien-1-ol 50⁵⁷



M = 126.20 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₈H₁₄O

Colorless oil

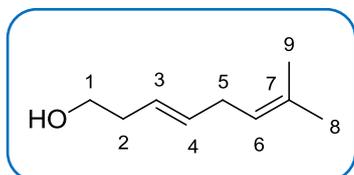
A solution of 6-methylhept-5-en-2-yn-1-ol **45** (150 mg, 1.2 mmol, 1 equiv.) in THF (0.5 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (69 mg, 1.8 mmol, 1.5 equiv.) in THF (1.8 mL). The mixture was stirred at 70 °C for 12 h and another portion of LiAlH₄ (119 mg, 3.1 mmol, 1 equiv.) was added. The mixture was stirred at 70 °C for 1 h, then cooled to 0 °C and quenched cautiously with water (0.5 mL), extracted with Et₂O (3 x 2 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate (100:0 to 80:10), to afford 82 mg (54%) of compound **50** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.2 (ethyl acetate/heptane : 80/20)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.72-5.60 (m, 2H, H_{2/3}), 5.14 (tq, J = 7.2 Hz and 1.3 Hz, 1H, H₅), 4.10 (d, J = 4.5 Hz, 2H, H₁), 2.77-2.71 (m, 2H, H₄), 1.71 (s, 3H, H₇), 1.62 (s, 3H, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 132.8 (C_{2 or 3}), 131.6 (C_{2 or 3}), 128.8 (C₆), 121.5 (C₅), 63.6 (C₁), 30.8 (C₄), 25.7 (C₇), 17.6 (C₈)

(E)-7-Methylocta-3,6-dien-1-ol 51



M = 140.12 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₉H₁₆O

Colorless oil

A solution of 7-methyloct-6-en-3-yn-1-ol **47** (500 mg, 3.6 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (253 mg, 6.7 mmol, 1.85 equiv.) in THF (13 mL). The mixture was stirred at room temperature for 12 h and another portion of LiAlH₄ (119 mg, 3.1 mmol, 1 equiv.) was added. The mixture was stirred at room temperature for 72 h, then cooled to 0 °C and quenched cautiously with water (5 mL), extracted with ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 80:10), to afford 262 mg (57%) of compound **51** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.25 (ethyl acetate/heptane : 80/20)

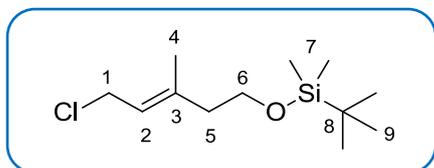
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.59-5.49 (m, 1H, H₄), 5.45-5.33 (m, 1H, H₃), 5.1 (tt, *J* = 1.3 Hz and 6.3 Hz, 1H, H₆), 6.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₁), 2.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₅), 2.32-2.23 (m, 2H, H₂), 1.71 (s, 3H, H₈), 1.62 (s, 3H, H₉)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 132.4 (C₇), 125.7 (C_{2/3}), 122.0 (C₆), 61.9 (C₁), 35.8 (C₂), 31.2 (C₅), 25.4 (C₈), 17.5 (C₉)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3350, 2969, 2928, 1443, 1378, 1267, 1045, 989, 970, 739

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 141

(E)-tert-Butyl[(5-chloro-3-methylpent-3-en-1-yl)oxy]dimethylsilane 54¹⁰⁹



M = 248.46 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₂H₂₅ClOSi

Colorless oil

To a solution of *N*-chlorosuccinimide (6.9 g, 52.0 mmol, 2 equiv.) in CH₂Cl₂ (150 mL) at 0 °C, were slowly added dimethyl sulfide (4.2 mL, 52.0 mmol, 2 equiv.) and a solution of alcohol **61** (3.0 g, 26.0 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (5 mL). The mixture was warmed to room temperature for 12 h and then imidazole (3.5 g, 50.1 mmol, 1.95 equiv.) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (4.9 g, 32.5 mmol, 1.25 equiv.) were added. The mixture was stirred for 7 h and then a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (100 mL) was added. The organic phase was washed with water (75 mL) and the combined aqueous phases were extracted with CH₂Cl₂ (2 x 75 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with pentane, to afford 4.74 g (73%) of compound **54** as a viscous colorless oil.

TLC : R_f = 0.60 (ethyl acetate/pentane : 5/95)

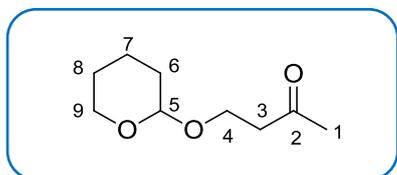
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₂), 4.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₁), 3.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₆), 2.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₅), 1.75 (s, 3H, H₄), 0.89 (s, 9H, H₉), 0.05 (s, 6H, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 139.9 (C₃), 122.0 (C₂), 61.7 (C₆), 42.6 (C₅), 40.8 (C₁), 25.8 (C₉), 18.2 (C₈), 16.4 (C₄), -5.4 (C₇)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 2954, 2930, 2896, 2858, 2739, 2709, 1663, 1469, 1385, 1361, 1254, 1219, 1099, 1006, 917, 836, 776, 731, 665

¹⁰⁹ Dodd, D. S.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2794

4-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butan-2-one **55**⁶³



M = 172.22 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₉H₁₆O₃

Yellow oil

A solution of 4-hydroxybutan-2-one (3.0 g, 34.0 mmol, 1 equiv.), dihydropyran (3.8 g, 45.0 mmol, 1.32 equiv.), and *para*-toluenesulfonic acid (161 mg, cat.) in CH₂Cl₂ (35 mL) was stirred at 0 °C under argon for 1 h. Solid sodium bicarbonate (2.30 g) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was filtered through celite and the filtrate was evaporated to provide 5.85 g (>99%) of product **55** as a yellow oil which was used without further purification.

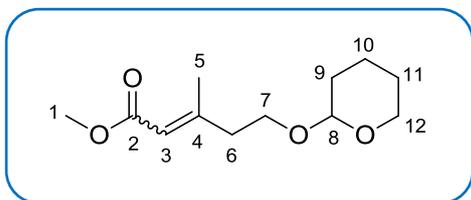
TLC : R_f = 0.25 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 4.63-4.55 (m, 1H, H₅), 4.05-3.95 (m, 1H, H₉), 3.89-3.81 (m, 1H, H₄), 3.73-3.64 (m, 1H, H₉), 3.56-3.46 (m, 1H, H₄), 2.71 (dt, J = 1.4 Hz and J = 6.4 Hz, 2H, H₃), 2.20 (s, 3H, H₁), 1.83-1.65 (m, 2H, H₆), 1.61-1.45 (m, 4H, H_{7/8})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 207.2 (C₂), 99.0 (C₅), 62.6 (C₉), 62.5 (C₄), 43.6 (C₃), 30.5 (C₁), 30.4 (C₆), 25.3 (C₈), 19.4 (C₇)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3513, 3272, 3056, 2944, 2874, 2740, 2658, 2286, 1717, 1440, 1358, 1324, 1261, 1237, 1201, 1163, 1135, 1121, 1069, 1034, 981, 904, 869, 841, 813, 779, 735, 702, 662

Methyl 3-methyl-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]pent-2-enoate **57**⁶³



M = 228.28 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₂H₂₀O₄

Yellow oil

A solution of 4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butan-2-one **55** (2.0 g, 11.6 mmol, 1 equiv.), methyl 2-(triphenylphosphoranylidene)acetate **56** (5.6 g, 16.8 mmol, 1.45 equiv.), and benzoic acid (26 mg, 0.22 mmol, 0.02 equiv.) in toluene (5 mL) was heated at reflux for 3 days. The solvent was removed under reduced pressure, and the solid residue was triturated with pentane. The pentane extract was filtered, and the filtrate was evaporated to leave a viscous oil which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 90:10), to afford 907 mg (36%) of compound **57** (yellow oil) as a mixture of isomers (*E/Z*: 68/32).

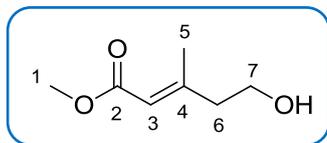
TLC : *R*_f = 0.52 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.77-5.72 (m, 2H, H₃), 4.64-4.50 (m, 2H, H₈), 3.93-3.79 (m, 4H, H₁₂), 3.69 (s, 3H, H₁), 3.67 (s, 3H, H₁), 3.61-3.46 (m, 4H, H₇), 2.93 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₆), 2.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₆), 2.20 (dd, *J* = 1.3 Hz, 4H, H₅), 1.97 (dd, *J* = 1.3 Hz, 2H, H₅), 1.89-1.47 (m, 12H, H_{9/10/11})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 167.0 (C₂), 157.1 (C₄), 116.5 (C₃), 98.7 (C₆), 65.1 (C₅), 62.2 (C₈), 50.8 (C₁), 40.7 (C₁₂), 30.6 (C_{alkyl}), 26.8 (C_{alkyl}), 25.3 (C₇), 19.7 (C_{alkyl})

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 2945, 2871, 1721, 1651, 1438, 1382, 1354, 1322, 1277, 1200, 1151, 1073, 1034, 968, 910, 869, 814, 736, 715

(E)-Methyl 5-hydroxy-3-methylpent-2-enoate **58**⁶³



M = 144.08 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₇H₁₂O₃

Colorless oil

To a solution of compound **57** (1.55 g, 6.4 mmol, 1 equiv.) in MeOH (18 mL) was added 2 M HCl (360 μ L). After stirring at room temperature for 1 h, the solvent was evaporated under reduced pressure, and then ethyl acetate was added (15 mL). The organic layer was separated, washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL), and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure to give the crude product as a mixture of compound **58** and lactone **59** which were separated by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/Et₂O (40:60 to 20:80), to afford 334 mg (35%) of compound **58** and as a viscous colorless oil.

Compound 58

TLC : R_f = 0.40 (heptane/Et₂O : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.75 (s, 1H, H₃), 3.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H₇), 3.70 (s, 3H, H₁), 2.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H₆), 2.20 (s, 3H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 166.9 (C₂), 156.4 (C₄), 117.1 (C₃), 60.0 (C₇), 50.9 (C₁), 43.6 (C₆), 18.7 (C₅)

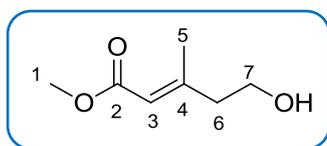
IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3424, 2950, 1719, 1651, 1437, 1385, 1357, 1285, 1225, 1151, 1040, 953, 923, 866, 841, 800, 732

Lactone 59

TLC : R_f = 0.25 (heptane/Et₂O : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.80 (s, 1H), 4.37 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H)

(E)-Methyl 5-hydroxy-3-methylpent-2-enoate 58⁶³

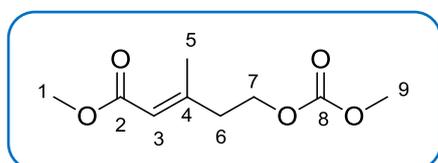


M = 144.08 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₇H₁₂O₃

Colorless oil

and (E)-methyl 5-[(methoxycarbonyl)oxy]-3-methylpent-2-enoate 63



M = 202.2 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₉H₁₄O₅

Colorless oil

To a cold (0 °C) solution containing Cp₂ZrCl₂ (19.3 g, 66.1 mmol, 1 equiv.) in 1,2-dichloroethane (300 mL) and AlMe₃ (2 M in toluene, 99.0 mL, 198.3 mmol, 3 equiv.) was slowly added 3-butyn-1-ol (5.0 mL, 66.1 mmol, 1 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 48 h and methyl chloroformate (10.2 mL, 132.2 mmol, 2 equiv.) was then added. Stirring was continued for 24 h and the mixture was poured slowly at 0 °C, with vigorous stirring, onto 1 M HCl solution (200 mL). The mixture was extracted with Et₂O (2 x 200 mL), the organic layers were combined, washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate (100:0 to 90:10). The corresponding carbonated compound **63** was obtained from the first fraction (2.61 g, 27%), and the title compound **58** was obtained (4.22 g, 44%) from the second fraction.

Compound 58

The spectroscopic characteristics have been described previously

Compound 63

TLC : $R_f = 0.30$ (ethyl acetate/heptane : 20/80)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) $\delta = 5.73$ (s, 1H, H_3), 4.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_7), 3.78 (s, 3H, H_9), 3.69 (s, 3H, H_1), 2.51 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_6), 2.20 (s, 3H, H_5)

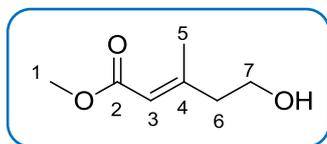
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) $\delta = 166.6$ (C_2), 155.5 (C_4), 154.6 (C_8), 117.5 (C_3), 65.0 (C_7), 54.7 (C_9), 50.9 (C_1), 39.4 (C_6), 18.6 (C_5)

IR (NaCl, ν in cm^{-1}) $\nu = 3419, 2968, 2361, 1751, 1721, 1655, 1441, 1383, 1359, 1336, 1270, 1227, 1153, 1088, 1047, 967, 792$

MS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+ = 203$

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ 225.0739$, found 225.0740

(E)-Methyl 5-hydroxy-3-methylpent-2-enoate **58**⁶³



M = 144.08 g.mol⁻¹

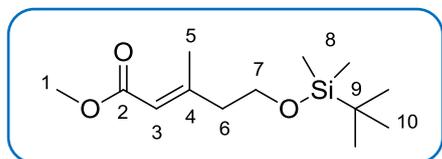
Molecular formula : C₇H₁₂O₃

Colorless oil

To a solution of carbonate **63** (3.0 g, 14.8 mmol, 1 equiv.) in methanol (200 mL) was added K₂CO₃ (246 mg, 1.8 mmol, 0.12 equiv.) at room temperature. After being stirred overnight, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate (80:20 to 70:30), to afford 1.50 g (71%) of compound **58** as a colorless oil.

The spectroscopic characteristics have been described previously.

(E)-Methyl 5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-methylpent-2-enoate **60¹¹⁰**



M = 258.43 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₃H₂₆O₃Si

Yellow oil

Imidazole (5.3 g, 78.0 mmol, 2.5 equiv.) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (5.2 g, 34.3 mmol, 1.1 equiv.) were added to a solution of alcohol **58** (4.5 g, 31.2 mmol, 1 equiv.) in DMF (50 mL). The solution was stirred for 13 h at room temperature, then diluted with water (150 mL) and the aqueous phase was extracted with hexane (8 x 150 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure to give the crude product **60** (8.0 g, quant.) which was used without further purification.

TLC : R_f = 0.85 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

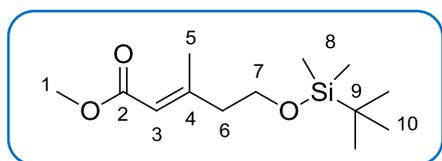
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.70 (s, 1H, H₃), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H₇), 3.69 (s, 3H, H₁), 2.35 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H₆), 2.18 (s, 3H, H₅), 0.88 (s, 9H, H₁₀), 0.04 (s, 6H, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 166.9 (C₂), 157.2 (C₄), 116.6 (C₃), 61.2 (C₇), 50.7 (C₁), 43.9 (C₆), 25.7 (C₁₀), 19.1 (C₅), 17.2 (C₉), -5.5 (C₈)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 2953, 2931, 2899, 2858, 1723, 1653, 1469, 1436, 1385, 1358, 1255, 1225, 1151, 1103, 835, 777

¹¹⁰ Aïssa, C.; Dhimane, A.-L.; Malacria, M. *Synlett* **2000**, 1585

(E)-Methyl 5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-methylpent-2-enoate **60¹¹⁰**



M = 258.43 g.mol⁻¹

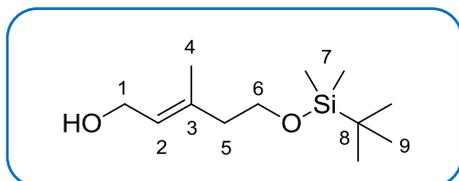
Molecular formula : C₁₃H₂₆O₃Si

Yellow oil

To a cold (0 °C) solution containing Cp₂ZrCl₂ (411 mg, 1.40 mmol, 1 equiv.) in 1,2-dichloroethane (25 mL) and AlMe₃ (2 M in toluene, 1.4 mL, 2.8 mmol, 2 equiv.) was slowly added alkyne **62** (260 mg, 1.40 mmol, 1 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 48 h and methyl chloroformate (216 μL, 2.8 mmol, 2 equiv.) was then added. Stirring was continued for 24 h and the mixture was poured slowly at 0 °C, with vigorous stirring, onto 1 M HCl solution (20 mL). The mixture was extracted with Et₂O (2 x 20 mL), the organic layers were combined, washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 80:20), to afford 362 mg (27%) of compound **60** as a yellow oil.

The spectroscopic characteristics have been described previously.

(E)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-methylpent-2-en-1-ol 61⁶⁴



M = 230.42 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₂H₂₆O₂Si

Colorless oil

To a solution of compound **60** (8.0 g, 31.0 mmol, 1 equiv.) in Et₂O (260 mL) at -78 °C, DIBAL-H (1.0 M in hexanes, 102.0 mL, 102.0 mmol, 3.3 equiv.) was added. The solution was stirred at -78 °C for 10 min, and at room temperature for 1.5 h. Then water (50 mL) was added cautiously at 0 °C (a white precipitate formed) followed by slow addition of 3 N HCl solution until pH 4 (the precipitate dissolved). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 150 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate (100:0 to 90:10), to afford 6.5 g (92%) of compound **61** as a viscous colorless oil.

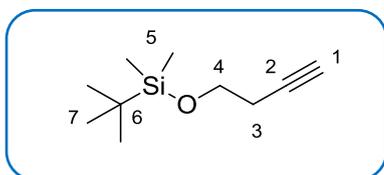
TLC : R_f = 0.20 (ethyl acetate/heptane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₂), 4.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₁), 3.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₆), 2.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₅), 1.70 (s, 3H, H₄), 0.88 (s, 9H, H₉), 0.05 (s, 6H, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 136.7 (C₃), 125.3 (C₂), 62.1 (C₆), 59.3 (C₁), 42.8 (C₅), 25.9 (C₉), 18.3 (C₈), 16.7 (C₄), -5.3 (C₇)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3350, 2954, 2931, 2887, 2858, 1669, 1470, 1441, 1408, 1385, 1361, 1254, 1097, 1006, 915, 836, 776, 663

(But-3-yn-1-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane 62¹¹¹



M = 184.35 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₀H₂₀OSi

Colorless oil

To a solution of 3-butyn-1-ol (5.0 g, 71.3 mmol, 1 equiv.) and imidazole (11.7 g, 171.2 mmol, 2.4 equiv.) in THF (100 mL) was added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (12.9 g, 85.6 mmol, 1.2 equiv.). After stirring at room temperature for 3 h, the reaction mixture was filtered through a pad of silica and concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 95:5), to afford 13.5 g (>99%) of compound **62** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.40 (ethyl acetate/cyclohexane : 2/98)

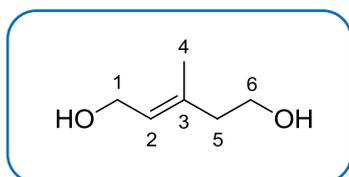
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 3.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H₄), 2.40 (dt, J = 2.6 Hz and 7.2 Hz, 2H, H₃), 1.96 (t, J = 2.6 Hz, 1H, H₁), 0.90 (s, 9H, H₇), 0.71 (s, 6H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 81.4 (C₂), 69.2 (C₁), 61.6 (C₄), 25.6 (C₇), 22.7 (C₃), 18.2 (C₆), -5.4 (C₅)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3314, 2955, 2932, 2885, 2859, 2740, 2711, 2651, 2486, 2122, 1921, 1834, 1776, 1592, 1471, 1436, 1387, 1362, 1331, 1255, 1221, 1187, 1110, 1061, 1007, 938, 915, 839, 778, 742, 636

¹¹¹ Sneddon, H. F.; Gaunt, M. J.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1147

(E)-3-Methylpent-2-ene-1,5-diol **64**¹¹²



M = 116.08 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₆H₁₂O₂

Colorless oil

A solution of ester **58** (5.0 g, 35.0 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (250 mL) at -78 °C was treated rapidly with DIBAL-H (1 M solution in hexanes, 111.0 mL, 111.0 mmol, 3.2 equiv.). The resulting solution was warmed to 0 °C and stirred for 20 min. The reaction was then slowly quenched with saturated aqueous Rochelle salt solution (250 mL), warmed to room temperature, and the resultant thick slurry was vigorously stirred for 12 h. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 150 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate, to afford 4.0 g (99%) of compound **64** as a viscous colorless oil.

TLC : *R*_f = 0.30 (ethyl acetate)

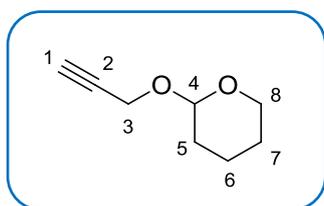
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.52 (m, 1H, H₂), 4.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₁), 3.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₆), 2.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₅), 1.72 (s, 3H, H₄)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.9 (C₃), 125.9 (C₂), 59.7 (C₆), 58.6 (C₁), 42.4 (C₅), 15.9 (C₄)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3321, 2937, 2882, 1669, 1140, 1382, 1329, 1239, 1179, 1105, 1041, 999, 919, 869, 821, 733

¹¹² Snider, B. B.; Rodini, D. J.; Kirk, T. C.; Cordova, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 555

2-(Prop-2-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran **65**¹¹³



M = 140.18 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₈H₁₂O₂

Colorless oil

To a solution of 2-propynol (2.0 mL, 34.0 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (3.5 mL) at 0 °C was added *p*-TsOH (65 mg, 0.34 mmol, 0.01 equiv.) then 3,4-dihydro-2*H*-pyran (3.5 mL, 39.1 mmol, 1.15 equiv.) was slowly added. After stirring at 0 °C for 5 min, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 h. Saturated aqueous NaHCO₃ (3 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO₄, concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate (100:0 to 90:10), to afford 4.6 g (96%) of compound **65** as a colorless oil.

TLC : *R*_f = 0.40 (ethyl acetate/heptane : 20/80)

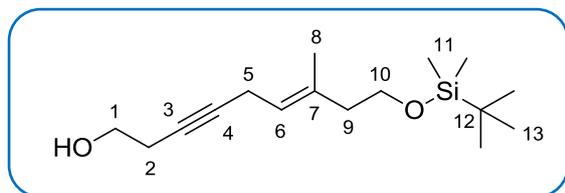
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 4.85 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₄), 4.36-4.22 (m, 2H, H₃), 3.92-3.82 (m, 1H, H₈), 3.61-3.62 (m, 1H, H₈), 2.43 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₁), 1.94-1.50 (m, 6H, H_{5/6/7})

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 96.7 (C₄), 79.7 (C₂), 73.9 (C₁), 61.9 (C₈), 53.9 (C₃), 30.1 (C₅), 25.3 (C₇), 18.9 (C₆)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3293, 2944, 2870, 2118, 1649, 1624, 1444, 1388, 1350, 1265, 1203, 1183, 1123, 1029, 950, 902, 871, 815

¹¹³ Burns, C. J.; Gill, M.; Saubern, S. *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 1067

(E)-9-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-7-methylnon-6-en-3-yn-1-ol 66



M = 282.49 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₆H₃₀O₂Si

Colorless oil

To a solution of ethylmagnesium bromide (640 μ L, 0.64 mmol, 3.2 equiv.) in THF (2 mL) at 0 °C was slowly added 3-butyn-1-ol (25 μ L, 0.32 mmol, 1.6 equiv.). The solution was stirred for 3 h at room temperature, then CuCl (2 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.) and compound **54** (50 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) were added. The mixture was gradually warmed up to 60 °C and stirred for 12 h at the same temperature. After cooling to room temperature, a saturated aqueous NH₄Cl (1 mL) was added, and the mixture was stirred for 1.5 h. The mixture was filtered through a pad of celite, and two layers of the filtrate were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (1 mL), and the combined organic layers were washed with water (1 mL) and brine (1 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate (98:2 to 95:5), to afford 35 mg (62%) of compound **66** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.20 (ethyl acetate/heptane : 80/20)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.24 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H₆), 3.73-3.66 (m, 4H, H_{1/10}), 2.90 (d, J = 6.4 Hz, 2H, H₅), 2.49-2.42 (m, 2H, H_{2 or 9}), 2.23 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H_{2 or 9}), 1.66 (s, 3H, H₈), 0.91 (s, 9H, H₁₃), 0.07 (s, 6H, H₁₁)

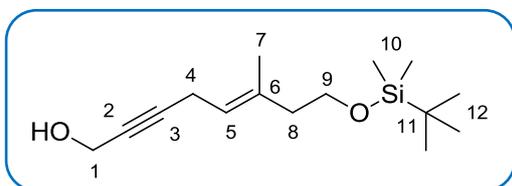
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 134.3 (C₇), 121.2 (C₆), 81.2 (C_{3 or 4}), 76.0 (C_{3 or 4}), 62.1 (C_{1 or 10}), 61.3 (C_{1 or 10}), 42.7 (C₉), 25.9 (C₁₃), 23.2 (C₂), 18.3 (C₁₂), 17.8 (C₅), 16.4 (C₈)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3354, 2953, 2929, 2857, 1254, 1103, 835, 775

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 283

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₆H₃₁O₂Si [M + H]⁺ 283.2093, found 283.2095

(E)-8-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-6-methyloct-5-en-2-yn-1-ol 68



M = 268.47 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₅H₂₈O₂Si

Colorless oil

To a solution of ethylmagnesium bromide (2.6 mL, 2.6 mmol, 3.2 equiv.) in THF (6 mL) at 0 °C was slowly added 2-propynol (75 μL, 1.3 mmol, 1.6 equiv.). The solution was stirred for 3 h at room temperature, then CuCl (8 mg, 0.08 mmol, 0.1 equiv.) and compound **54** (200 mg, 0.80 mmol, 1 equiv.) were added. The mixture was gradually warmed up to 60 °C and stirred for 12 h at the same temperature. After cooling to room temperature, a saturated aqueous NH₄Cl (3 mL) was added, and the mixture was stirred for 1.5 h. The mixture was filtered through a pad of celite, and two layers of the filtrate were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 mL), and the combined organic layers were washed with water (3 mL) and brine (3 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate (98:2 to 95:5), to afford 39 mg (18%) of compound **68** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.5 (ethyl acetate/heptane : 80/20)

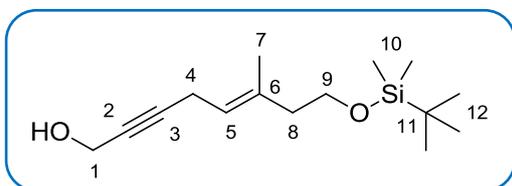
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₅), 4.27 (s, 2H, H₁), 3.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₉), 2.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₄), 2.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₈), 1.66 (s, 3H, H₇), 0.91 (s, 9H, H₁₂), 0.07 (s, 6H, H₁₀)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 134.8 (C₆), 120.4 (C₅), 85.0 (C_{2 or 3}), 77.8 (C_{2 or 3}), 62.1 (C₉), 51.4 (C₁), 42.7 (C₈), 25.9 (C₁₂), 18.3 (C₁₁), 17.9 (C₄), 16.5 (C₇), -5.3 (C₁₀)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3334, 2931, 2858, 16667, 1468, 1387, 1255, 1092, 1011, 911, 837, 777, 734

MS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ = 291

(E)-8-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-6-methyloct-5-en-2-yn-1-ol **68**



M = 268.47 g.mol⁻¹

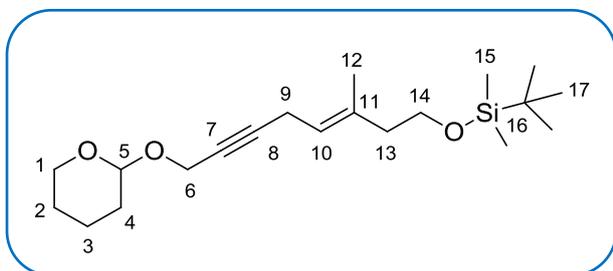
Molecular formula : C₁₅H₂₈O₂Si

Colorless oil

A suspension of (*E*)-*tert*-butyldimethyl({3-methyl-8-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy]oct-3-en-6-yn-1-yl}oxy)silane **72** (2.7 g, 5.3 mmol, 1 equiv.) and MgBr₂·Et₂O (6.9 g, 26.6 mmol, 5 equiv.) in Et₂O (90 mL) was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was poured into water (20 mL) and extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate (100:0 to 90:10), to afford 1.85 g (93%) of compound **68** as a colorless oil.

The spectroscopic characteristics have been described previously.

(*E*)-tert-Butyldimethyl({3-methyl-8-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methoxy]oct-3-en-6-yn-1-yl}oxy)silane **72**



M = 352.58 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₀H₃₆O₃Si

Colorless oil

To a solution of ethylmagnesium bromide (15.2 mL, 15.2 mmol, 1.5 equiv.) in THF (70 mL) at 0 °C was slowly added 2-(prop-2-yn-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran **65** (2.3 g, 16.1 mmol, 1.6 equiv.). The solution was stirred for 3 h at room temperature, then CuCl (100 mg, 1.0 mmol, 0.1 equiv.) and (*E*)-tert-butyl[(5-chloro-3-methylpent-3-en-1-yl)oxy]dimethylsilane **54** (2.5 g, 10.1 mmol, 1 equiv) were added. The mixture was gradually warmed up to 60 °C and stirred for 12 h at the same temperature. After cooling to room temperature, a saturated aqueous NH₄Cl (50 mL) was added, and the mixture was stirred for 1.5 h. The mixture was filtered through a pad of celite, and two layers of the filtrate were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (50 mL), and the combined organic layers were washed with water (40 mL) and brine (40 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate (100:0 to 95:5), to afford 2.70 g (75%) of compound **72** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.5 (ethyl acetate/heptane : 5/95)

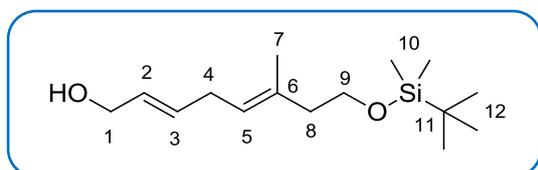
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₁₀), 4.82 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₅), 4.35-4.17 (m, 2H, H₆), 3.91-3.82 (m, 1H, H₁), 3.67 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁₄), 3.59-3.50 (m, 1H, H₁), 2.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₉), 2.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁₃), 1.92-1.48 (m, 6H, H_{2/3/4}), 1.65 (s, 3H, H₁₂), 0.91 (s, 9H, H₁₇), 0.06 (s, 6H, H₁₅)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) δ = 134.6 (C_{11}), 120.6 (C_{10}), 96.7 (C_5), 85.1 (C_{alkyne}), 75.4 (C_{alkyne}), 62.1 (C_{14}), 61.9 (C_1), 54.7 (C_6), 42.7 (C_{13}), 30.3 (C_4), 25.9 (C_{17}), 25.4 (C_2), 19.1 (C_3), 18.3 (C_{16}), 18.0 (C_9), 16.5 (C_{12}), -5.3 (C_{15})

IR (NaCl, ν in cm^{-1}) ν = 3051, 2931, 2857, 2235, 1667, 1468, 1443, 1389, 1359, 1255, 1202, 1106, 1024, 904, 836, 776, 738

MS (ESI) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 353

(2E,5E)-8-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-6-methylocta-2,5-dien-1-ol **74**



M = 270.48 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₅H₃₀O₂Si

Colorless oil

A solution of (*E*)-8-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-6-methyloct-5-en-2-yn-1-ol **68** (840 mg, 3.1 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (176 mg, 4.7 mmol, 1.5 equiv.) in THF (13 mL). The mixture was stirred at room temperature for 12 h and another portion of LiAlH₄ (176 mg, 4.7 mmol, 1.5 equiv.) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, then cooled to 0 °C and quenched cautiously with water (2 mL), extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate (100:0 to 90:10), to afford 580 mg (72%) of compound **74** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.2 (ethyl acetate/heptane : 80/20)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.74-5.62 (m, 2H, H_{2/3}), 5.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₅), 4.11 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, H₁), 3.69 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₉), 2.81-2.73 (m, 2H, H₄), 2.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₈), 1.65 (s, 3H, H₇), 0.91 (s, 9H, H₁₂), 0.07 (s, 6H, H₁₀)

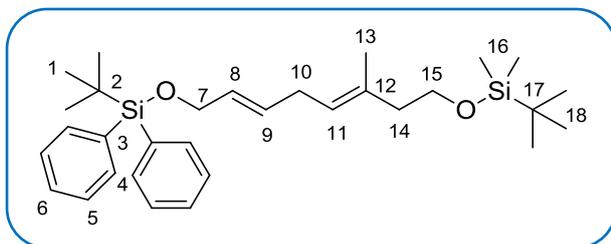
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 133.6 (C₆), 131.5 (C₂ or ₃), 128.9 (C₂ or ₃), 123.3 (C₅), 63.7 (C₁), 62.3 (C₉), 43.0 (C₈), 30.8 (C₄), 25.9 (C₁₂), 18.3 (C₁₁), 16.4 (C₇), -5.3 (C₁₀)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3356, 2955, 2931, 2888, 2858, 1470, 1385, 1254, 1095, 1005, 971, 911, 836, 776, 735

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 271

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₅H₃₁O₂Si [M + H]⁺ 271.2093, found 271.2083

(6E,9E)-2,2,10,14,14,15,15-Heptamethyl-3,3-diphenyl-4,13-dioxa-3,14-disilahexadeca-6,9-diene 75



M = 508.88 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₃₁H₄₈O₂Si₂

Colorless oil

To a solution of Cp₂ZrCl₂ (2.5 g, 8.5 mmol, 1.5 equiv.) in THF (70 mL) cooled to 0 °C, was added slowly DIBAL-H (1 M in THF, 8.5 mL, 8.5 mmol, 1.5 equiv.). After stirring at 0 °C for 3 h, a solution of alkyne **33** (2.0 g, 6.8 mmol, 1.2 equiv.) in THF (5 mL) was added at 0 °C. After stirring at 0 °C for 5 h, compound **54** (1.4 g, 5.7 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) and Pd(PPh₃)₄ (330 mg, 0.29 mmol, 0.05 equiv.) were added. Stirring was continued at room temperature for 24 h and the mixture was poured slowly at 0 °C onto 1 M HCl solution (20 mL). The aqueous phase was extracted twice with Et₂O (40 mL), the organic layers were combined, washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄, and the solvent was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 98:2), to afford 1.25 g (66%) of compound **75** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.5 (ethyl acetate/heptane : 10/90)

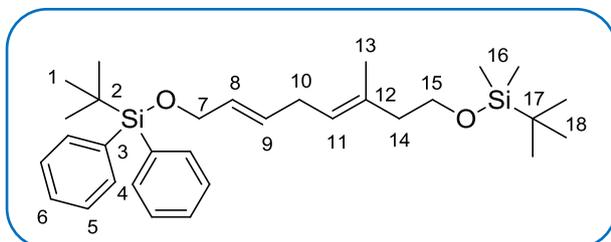
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.73-7.67 (m, 4H, H₄), 7.48-7.36 (m, 6H, H_{5/6}), 5.70-5.61 (m, 1H, H₉), 5.61-5.52 (m, 1H, H₈), 5.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H₁₁), 4.17 (dd, J = 1.1 Hz and 4.8 Hz, 2H, H₇), 3.69 (t, J = 8.0 Hz, 2H, H₁₅), 2.74 (t, J = 8.0 Hz, 2H, H₁₀), 2.25 (t, J = 8.0 Hz, 2H, H₁₄), 1.64 (s, 3H, H₁₃), 1.07 (s, 9H, H₁), 0.91 (s, 9H, H₁₈), 0.07 (s, 6H, H₁₆)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.6 (C₄), 133.9 (C₃), 133.3 (C₁₂), 129.6 (C₆), 128.8 (C_{8/9}, 2C), 127.6 (C₅), 123.7 (C₁₁), 64.6 (C₇), 62.5 (C₁₅), 43.0 (C₁₄), 30.8 (C₁₀), 26.9 (C₁), 25.9 (C₁₈), 19.2 (C₂), 18.4 (C₁₇), 16.4 (C₁₃), -5.25 (C₁₆)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 2893, 2955, 2929, 2856, 1471, 1462, 1427, 1252, 1105, 968, 833, 774, 737, 699, 503

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 532

(6E,9E)-2,2,10,14,14,15,15-Heptamethyl-3,3-diphenyl-4,13-dioxa-3,14-disilahexadeca-6,9-diene 75



M = 508.88 g.mol⁻¹

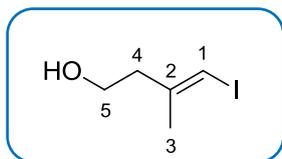
Molecular formula : C₃₁H₄₈O₂Si₂

Colorless oil

To a solution of (2E,5E)-8-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-6-methylocta-2,5-dien-1-ol **74** (400 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) and imidazole (150 mg, 2.2 mmol, 1.5 equiv.) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (577 μL, 2.2 mmol, 1.5 equiv.). After stirring at room temperature for 18 h, the reaction mixture was diluted with Et₂O (3 mL) and washed with brine (2 x 5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate (100:0 to 90:10), to afford 570 mg (76%) of compound **75** as a colorless oil.

The spectroscopic characteristics have been described previously.

(E)-4-Iodo-3-methylbut-3-en-1-ol 76⁷³



M = 211.97 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₅H₉I

Yellow oil

Trimethylaluminium (2 M in toluene, 40.0 mL, 79.3 mmol, 3 equiv.) was added dropwise over 20 min to a stirred solution of Cp₂ZrCl₂ (3.1 g, 10.6 mmol, 0.4 equiv.) in CH₂Cl₂ (140 mL) at -20 °C. The mixture was stirred at -10 °C for 10 min and then a solution of 3-butyne-1-ol (2.0 mL, 26.4 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added dropwise cautiously over 15 min. The stirred mixture was allowed to warm to room temperature over 22 h, then cooled to -30 °C and treated dropwise *via* cannula with a solution of iodine (12.0 g, 47.5 mmol, 1.8 equiv.) in THF (30 mL) over 20 min. The brown solution was allowed to warm to 0 °C over 40 min and then quenched cautiously with MeOH (10 mL) and a saturated aqueous solution of Rochelle salt (175 mL). The resulting biphasic solution was allowed to warm to room temperature and then stirred vigorously for 10 h. The mixture was filtered through a pad of celite and then the separated aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 70 mL). The combined organic extracts were sequentially washed with 2 M sodium hydroxide solution (100 mL) and brine (150 mL), then dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 80:20), to afford 4.20 g (75%) of compound **76** as a yellow oil.

TLC : R_f = 0.25 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

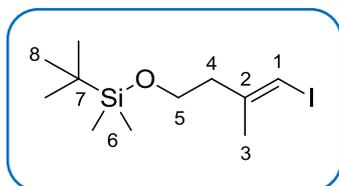
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 6.03 (s, 1H, H₁), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H₅), 2.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H₄), 1.88 (s, 3H, H₃), 1.53-1.45 (m, 1H, OH)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 144.5 (C₂), 76.8 (C₁), 60.0 (C₅), 42.3 (C₄), 23.7 (C₃)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3340, 3058, 2937, 1932, 1617, 1434, 1376, 1272, 1178, 1142, 1046, 882, 858, 766, 666

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 213

(E)-tert-Butyl[(4-iodo-3-methylbut-3-en-1-yl)oxy]dimethylsilane **77**⁷³



M = 326.06 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₁H₂₃IOSi

Colorless oil

tert-Butyldimethylsilyl chloride (4.1 g, 27.0 mmol, 1.35 equiv.) was added in portions to a stirred solution of the vinyl iodine **76** (4.2 g, 20.0 mmol, 1 equiv.), DMAP (244 mg, 2.0 mmol, 0.1 equiv.), and Et₃N (5.9 mL, 42.0 mmol, 2.1 equiv.) in CH₂Cl₂ (100 mL) at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature over 12 h and then washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (50 mL). The separated aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (45 mL), then dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 90:10), to afford 5.84 g (90%) of compound **77** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.5 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

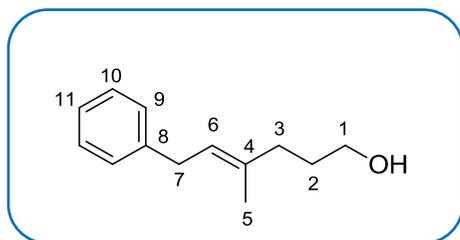
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 5.93 (s, 1H, H₁), 3.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H₅), 2.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H₄), 1.85 (s, 3H, H₃), 0.88 (s, 9H, H₈), 0.40 (s, 6H, H₆)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 145.1 (C₂), 76.3 (C₁), 61.3 (C₅), 42.5 (C₄), 25.8 (C₈), 24.2 (C₃), 18.2 (C₇), -5.4 (C₆)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 3357, 3059, 2954, 2858, 2736, 2359, 2242, 1831, 1618, 1463, 1435, 1380, 1361, 1329, 1254, 1211, 1099, 1006, 911, 833, 775, 734, 667

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 326

(E)-4-Methyl-6-phenylhex-4-en-1-ol 83²¹



M = 190.28 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₃H₁₈O

Colorless oil

To a cold (0 °C) solution containing Cp₂ZrCl₂ (6.3 g, 21.5 mmol, 0.4 equiv.) and AlMe₃ (2 M in toluene, 81.0 mL, 161.0 mmol, 3 equiv.) in 1,2-dichloroethane (150 mL) was slowly added 4-pentyn-1-ol (5.0 mL, 53.7 mmol, 1 equiv.). The mixture was stirred at room temperature for 24 h and THF (100 mL) was added, followed by benzyl bromide (7.0 mL, 59.1 mmol, 1.1 equiv.) and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (621 mg, 0.5 mmol, 0.01 eq.). Stirring was continued for 24 h and the mixture was poured slowly at 0 °C, with vigorous stirring, onto 1 M HCl solution (100 mL). The aqueous phase was extracted twice with Et₂O (200 mL), the organic layers were combined, washed with brine (200 mL), dried over Na₂SO₄, and the solvent was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 70:30), to afford 8.88 g (87%) of compound **83** as a colorless oil.

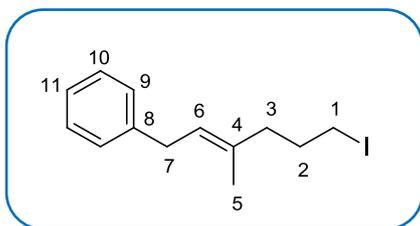
TLC : R_f = 0.30 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.33-7.15 (m, 5H, H_{ar}), 5.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H₆), 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H₁), 3.36 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H₇), 2.13 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H₃), 1.74 (s, 3H, H₅), 1.76-1.68 (m, 2H, H₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 141.5 (C₄), 135.7 (C₈), 128.3 (C_{9/10}), 125.7 (C₁₁), 123.4 (C₆), 62.7 (C₁), 35.9 (C₃), 34.1 (C₇), 30.7 (C₂), 16.0 (C₅)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3342, 3083, 3061, 3026, 2938, 2284, 1944, 1803, 1665, 1602, 1493, 1451, 1382, 1172, 1057, 916, 739, 698

(E)-(6-Iodo-3-methylhex-2-en-1-yl)benzene **84**



M = 300.18 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₃H₁₇I

Colorless oil

To a solution of (*E*)-4-methyl-6-phenylhex-4-en-1-ol **83** (4.2 g, 22.1 mmol, 1 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (75 mL), triphenylphosphine (6.0 g, 22.7 mmol, 1 equiv.) and imidazole (1.8 g, 26.5 mmol, 1.2 equiv.) were added. After complete dissolution, the reaction mixture was cooled to 0 °C and iodine (7.6 g, 30.0 mmol, 1.35 equiv.) was added in small portions. A dark brown color developed along with a precipitate during the iodine addition. After stirring for 5 h at 0 °C, a saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (40 mL) was added. After the reaction mixture turned clear, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). The combined extracts were dried and concentrated under reduced pressure to afford a slightly yellow oil. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane, to afford 6.40 g (97%) of compound **84** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.40 (cyclohexane)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.33-7.15 (m, 5H, H_{ar}), 5.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₆), 3.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₇), 3.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁), 2.18-2.11 (m, 2H, H₃), 2.00-1.91 (m, 2H, H₂), 1.71 (s, 3H, H₅)

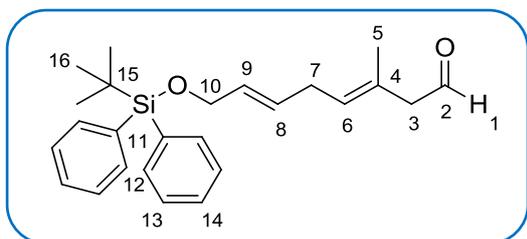
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 141.4 (C₄), 134.1 (C₈), 128.3 (C_{9/10}), 125.7 (C₁₁), 124.4 (C₆), 40.0 (C₃), 34.1 (C₇), 31.6 (C₂), 16.0 (C₅), 6.5 (C₁)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3082, 3060, 3025, 2930, 2851, 1944, 1867, 1802, 1734, 1665, 1602, 1493, 1451, 1382, 1324, 1218, 1167, 1127, 1071, 1029, 869, 838, 775, 739, 697

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 301

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₃H₁₆I [M - H]⁺ 299.0306, found 299.0306

(3E,6E)-8-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methylocta-3,6-dienal **87**



M = 392.61 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₅H₃₂O₂Si

Colorless oil

A solution of alcohol **44** (640 mg, 1.6 mmol, 1 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (5 mL) was added dropwise to a stirred suspension of Dess-Martin periodinane (0.3 M in CH₂Cl₂, 9.0 mL, 2.8 mmol, 1.7 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 12 h and diluted with Et₂O (15 mL). The mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution (15 mL). After stirring vigorously for 15 min, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with ether (2 x 15 mL). The combined organic layers were washed with a saturated NaHCO₃ solution (2 x 15 mL), water (1 x 15 mL), brine (1 x 15 mL), then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 630 mg of the crude product **87** (quant.), which was used without any further purification.

TLC : R_f = 0.40 (ethyl acetate/cyclohexane : 10/90)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 9.64 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₁), 7.73-7.67 (m, 4H, H₁₂), 7.48-7.36 (m, 6H, H_{13/14}), 5.71-5.62 (m, 1H, H₈), 5.62-5.53 (m, 1H, H₉), 5.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₆), 4.23-4.15 (m, 2H, H₁₀), 3.10-3.06 (m, 2H, H₃), 2.85-2.75 (m, 2H, H₇), 1.69 (s, 3H, H₅), 1.07 (s, 9H, H₁₆)

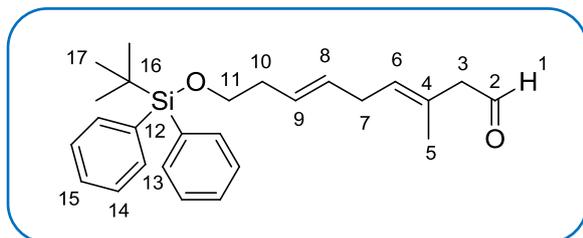
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 200.4 (C₂), 135.6 (C₁₂), 133.8 (C₁₁), 129.6 (C₁₄), 129.4 (C_{allyl}), 128.5 (C_{allyl}), 128.2 (C₆), 129.6 (C₁₃), 127.5 (C₄), 64.5 (C₁₀), 54.2 (C₃), 30.9 (C₇), 26.9 (C₁₆), 19.2 (C₁₅), 16.9 (C₅)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 2930, 2856, 1724, 1472, 1427, 1380, 1110, 1073, 1043, 969, 822, 737, 700, 610

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 393

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₅H₃₃O₂Si [M + H]⁺ 393.2250, found 393.2249

(3E,6E)-9-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methylnona-3,6-dienal **88**



M = 406.63 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₆H₃₄O₂Si

Yellow oil

A solution of alcohol **41** (1.6 g, 3.9 mmol, 1 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL) was added dropwise to a stirred suspension of Dess-Martin periodinane (15% in CH₂Cl₂, 14 mL, 6.7 mmol, 1.7 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 12 h and then diluted with Et₂O (50 mL). The mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution (50 mL) and stirred vigorously for 15 min. The layers were separated and the aqueous layer extracted with Et₂O (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 x 50 mL), water (1 x 50 mL), brine (1 x 50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 1.6 g of the crude product **88** (quant.) which was used without any further purification.

TLC : R_f = 0.60 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 9.61 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₁), 7.69-7.65 (m, 4H, H₁₃), 7.47-7.34 (m, 6H, H_{14/15}), 5.47-5.42 (m, 2H, H_{8/9}), 5.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₆), 3.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₁₁), 3.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H, H₃), 2.79-2.73 (m, 2H, H₇), 2.30-2.22 (m, 2H, H₁₀), 1.67 (s, 3H, H₅), 1.05 (s, 9H, H₁₇)

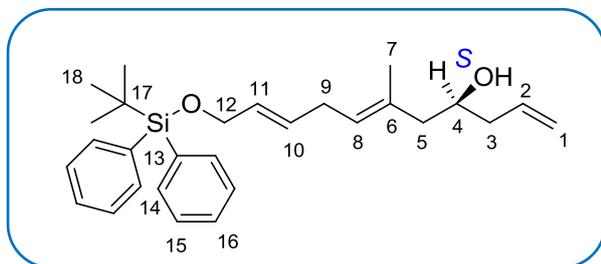
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 200.5 (C₂), 135.5 (C₁₃), 134.0 (C₁₂), 129.8 (C_{8 or 9}), 129.5 (C₁₅), 128.7 (C₆), 127.6 (C₁₄), 127.5 (C_{8 or 9}), 127.0 (C₄), 63.7 (C₁₁), 54.2 (C₃), 35.9 (C₁₀), 35.1 (C₇), 26.8 (C₁₇), 19.2 (C₁₆), 16.8 (C₅)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3071, 3049, 2930, 2857, 2713, 1891, 1726, 1589, 1471, 1427, 1385, 1361, 118, 1110, 1008, 968, 937, 823, 739, 704, 612

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 429

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₆H₃₄O₂NaSi [M + Na]⁺ 429.2226, found 429.2227

(S,6E,9E)-11-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-methylundeca-1,6,9-trien-4-ol **89**



M = 466.75 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₈H₃₈O₂Si

Colorless oil

To a solution of (3*E*,6*E*)-8-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methylocta-3,6-dienal **87** (635 mg, 1.6 mmol, 1 equiv.) in dry Et₂O (6 mL) cooled to -78 °C was added a solution of (-)-Ipc₂Ballyl (1 M in pentane, 2.3 mL, 2.3 mmol, 1.4 equiv.). The mixture was stirred for 3 h at -78 °C, then MeOH (260 μL), 3 N NaOH (2.8 mL) and H₂O₂ (30% in H₂O, 2.8 mL) were successively added. The solution was warmed to room temperature and stirred overnight. The mixture was cooled at 0 °C and neutralized with a 3 N HCl solution (0.6 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 90:10), to afford 340 mg (49%) of compound **89** with 93% ee as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.30 (ethyl acetate/cyclohexane : 10/90)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.73-7.67 (m, 4H, H₁₄), 7.47-7.36 (m, 6H, H_{15/16}), 5.95-5.82 (m, 1H, H₂), 5.71-5.61 (m, 1H, H₁₀), 5.61-5.52 (m, 1H, H₁₁), 5.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₈), 5.16 (dd, *J* = 10.0 Hz and 18.0 Hz, 2H, H₁), 4.18 (dd, *J* = 1.1 Hz and 4.8 Hz, 2H, H₁₂), 3.83-3.71 (m, 1H, H₄), 2.85-2.76 (m, 2H, H₉), 2.35-2.07 (m, 4H, H_{3/5}), 1.67 (s, 3H, H₇), 1.07 (s, 9H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.6 (C₁₄), 134.9 (C₂), 133.9 (C₁₃), 133.0 (C₆), 129.6 (C₁₆), 129.1 (C_{allyl}, 2C), 127.6 (C₁₅), 125.8 (C₈), 117.7 (C₁), 68.1 (C₄), 64.5 (C₁₂), 47.3 (C_{3 or 5}), 41.4 (C_{3 or 5}), 30.8 (C₉), 26.9 (C₁₈), 19.2 (C₁₇), 16.1 (C₇)

IR (NaCl, ν en cm^{-1}) $\nu = 3434, 3072, 3050, 2959, 2931, 2898, 2858, 1471, 1428, 1383, 1112, 1074, 1047, 971, 911, 823, 735, 704$

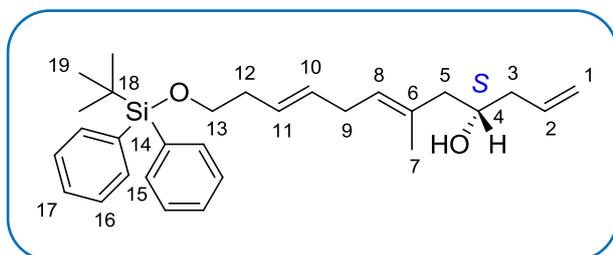
MS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 489$

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{NaSi}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ 457.2539$, found 457.2527

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.8$ (c 1, CH_2Cl_2)

HPLC conditions : Chiracel OJ-RH 150 x 4.6 mm, $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN} + 1/1000$ TFA 40/60, 1.5 mL/min, 254 nm, 25 °C, $t_{\text{R}}(S) = 11.21$ min, $t_{\text{R}}(R) = 12.38$ min

(S,6E,9E)-12-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-6-methyldodeca-1,6,9-trien-4-ol **90**



M = 448.72 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₉H₄₀O₂Si

Colorless oil

To a solution of (3*E*,6*E*)-9-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-3-methylnona-3,6-dienal **88** (1.0 mg, 2.5 mmol, 1 equiv.) in dry Et₂O (5 mL) cooled to -78 °C was added a solution of (-)-Ipc₂Ballyl (1 M in pentane, 3.45 mL, 3.45 mmol, 1.4 equiv.). The mixture was stirred for 3 h at -78 °C, then MeOH (360 μL), 3 N NaOH (1.2 mL) and H₂O₂ (30% in H₂O, 1.2 mL) were added. The solution was warmed to room temperature and stirred overnight. The mixture was cooled at 0 °C and neutralized with a 3 N HCl solution (0.5 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 2 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 90:10), to afford 817 mg (74%) of compound **90** with 91% ee as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.55 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.70-7.64 (m, 4H, H₁₅), 7.47-7.34 (m, 6H, H_{16/17}), 5.93-5.79 (m, 1H, H₂), 5.46-5.41 (m, 2H, H_{10/11}), 5.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₈), 5.17-5.08 (dd, *J* = 8.0 Hz and 18.0 Hz, 2H, H₁), 3.79-3.71 (m, 1H, H₄), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₁₃), 2.76-2.69 (m, 2H, H₉), 2.31-2.03 (m, 6H, H_{3/5/12}), 1.64 (s, 3H, H₇), 1.04 (s, 9H, H₁₉)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.5 (C₁₅), 134.8 (C₁₄), 132.5 (C₆), 130.3 (C₁₀ or 11), 129.5 (C₁₇), 127.7 (C₁₆), 126.9 (C₁₀ or 11), 126.3 (C₈), 117.6 (C₁), 68.0 (C₄), 63.8 (C₁₃), 47.2 (C₃), 41.3 (C₅), 35.9 (C₁₂), 31.3 (C₉), 26.8 (C₁₉), 19.2 (C₁₈), 16.0 (C₇)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3387, 3072, 3050, 2929, 2857, 1641, 1590, 1471, 1428, 1386, 1361, 1263, 1189, 1110, 999, 968, 916, 823, 739, 703, 612

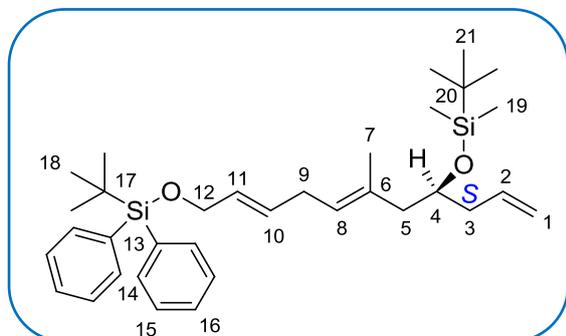
MS (ESI) m/z $[M + Na]^+ = 471$

HRMS (ESI-TOF) calcd for $C_{29}H_{40}O_2NaSi$ $[M + Na]^+ 471.2695$, found 471.2681

$[\alpha]_D^{20} = +0.7$ (c 2, CH_2Cl_2)

HPLC conditions : Daicel OJ-R 250 x 4.6 mm, $H_2O/ACN + 1/1000$ TFA 35/65, 1mL/min, 254 nm, 40 °C, t_R (*S*) = 13.80 min, t_R (*R*) = 15.56 min

(S,6E,9E)-12-Allyl-2,2,10,14,14,15,15-heptamethyl-3,3-diphenyl-4,13-dioxo-3,14-disilaheptadeca-6,9-diene 91



M = 548.95 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₃₄H₅₂O₂Si₂

Colorless oil

To a solution of alcohol (*S,6E,9E*)-11-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-6-methylundeca-1,6,9-trien-4-ol **89** (700 mg, 1.6 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added 2,6-lutidine (550 μL, 2.4 mmol, 1.5 equiv.) followed by *tert*-butyldimethylsilyl triflate (315 μL, 2.7 mmol, 1.7 equiv.). The solution was stirred at 0 °C for 12 h. Water (3 mL) was then added. The phases were separated, then the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 820 mg (93%) of compound **91** as a colorless oil which was used without further purification.

TLC : *R*_f = 0.80 (ethyl acetate/cyclohexane : 10/90)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.75-7.68 (m, 1H, H₁₄), 7.49-7.36 (m, 2H, H_{15/16}), 5.93-5.80 (m, 1H, H₂), 5.74-5.62 (m, 1H, H₁₁), 5.62-5.52 (m, 1H, H₁₀), 5.20 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₈), 5.12-5.01 (m, 2H, H₁), 4.18 (m, 2H, H₁₂), 3.88-3.80 (m, 1H, H₄), 2.79-2.71 (m, 2H, H₉), 2.32-2.12 (m, 4H, H_{3/5}), 1.64 (s, 3H, H₇), 1.08 (s, 9H, H₁₈), 0.91 (s, 9H, H₂₁), 0.07 (s, 3H, H₁₉), 0.05 (s, 3H, H₁₉)

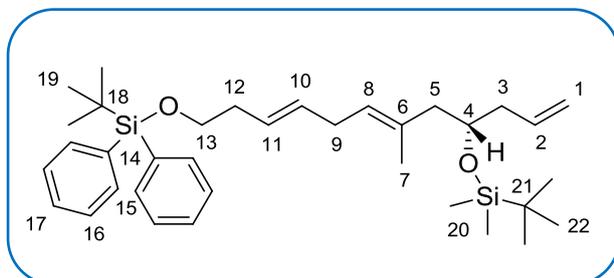
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.6 (C₁₄), 135.5 (C₂), 133.9 (C₁₃), 133.1 (C₆), 129.5 (C₁₆), 129.4 (C₁₁), 128.8 (C₁₀), 127.6 (C₁₅), 125.0 (C₈), 116.8 (C₁), 70.8 (C₄), 64.6 (C₁₂), 47.5 (C₃), 41.6 (C₅), 30.9 (C₉), 26.9 (C₁₈), 25.9 (C₂₁), 19.2 (C₁₇), 18.1 (C₂₀), 16.7 (C₇), -4.5 (C₁₉)

IR (NaCl, ν en cm^{-1}) $\nu = 2955, 2929, 2894, 2856, 1472, 1462, 1427, 1361, 1253, 1110, 1044, 834, 824, 773, 699, 611$

MS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 572$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.4$ (c 0.5, CH_2Cl_2)

(*S,7E,10E*)-5-Allyl-2,2,3,3,7,16,16-heptamethyl-15,15-diphenyl-4,14-dioxo-3,15-disilaheptadeca-7,10-diene 92



M = 562.98 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₃₅H₅₄O₂Si₂

Colorless oil

To a solution of alcohol (*S,6E,9E*)-12-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-6-methyldodeca-1,6,9-trien-4-ol **90** (800 mg, 1.8 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added 2,6-lutidine (350 μL, 3.0 mmol, 1.7 equiv.) followed by *tert*-butyldimethylsilyl triflate (615 μL, 2.7 mmol, 1.5 equiv.). The solution was stirred at 0 °C for 12 h and water (3 mL) was then added. The phases were separated, then the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 950 mg (95%) of compound **92** as a colorless oil, which was used without further purification.

TLC : R_f = 0.85 (ethyl acetate/cyclohexane : 10/90)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.73-7.65 (m, 1H, H₁₅), 7.46-7.34 (m, 2H, H_{16/17}), 5.88-5.75 (m, 1H, H₂), 5.48-5.36 (m, 2H, H_{10/11}), 5.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₈), 5.07-4.97 (m, 2H, H₁), 3.85-3.75 (m, 1H, H₄), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₁₃), 2.74-2.63 (m, 2H, H₉), 2.30-2.07 (m, 6H, H_{3/5/12}), 1.60 (s, 3H, H₇), 1.04 (s, 9H, H₁₉), 0.87 (s, 9H, H₂₂), 0.02 (s, 3H, H₂₀), 0.01 (s, 3H, H₂₀)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 135.5 (C_{15, 2}), 134.0 (C₁₄), 132.6 (C₆), 130.7 (C_{10 or 11}), 129.4 (C₁₇), 127.5 (C₁₆), 126.5 (C_{10 or 11}), 125.5 (C₈), 166.7 (C₁), 70.7 (C₄), 63.9 (C₁₃), 47.5 (C₃), 41.6 (C₅), 35.9 (C₁₂), 31.3 (C₉), 26.8 (C₁₉), 25.8 (C₂₂), 19.2 (C₁₈), 18.1 (C₂₁), 16.6 (C₇), -4.6 (C₂₀)

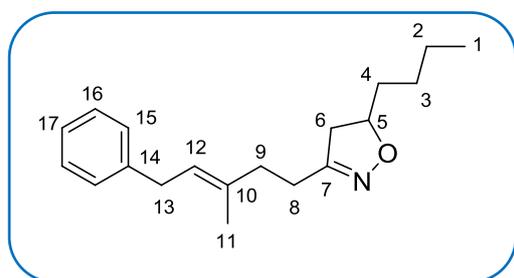
IR (NaCl, ν en cm^{-1}) $\nu = 3072, 2930, 2857, 1641, 1590, 1471, 1428, 1386, 1362, 1253, 1189, 1109, 1003, 967, 938, 914, 835, 774, 738, 703, 613$

MS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 585$

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+ 563.3741$, found 563.3723

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.2$ (c 2, CH_2Cl_2)

(E)-5-Butyl-3-(3-methyl-5-phenylpent-3-en-1-yl)-4,5-dihydroisoxazole **94**



M = 285.43 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₉H₂₇ON

Colorless oil

To a solution of 1-hexene (1.2 mL, 9.1 mmol, 2 equiv.) in toluene (50 mL), were added phenyl isocyanate (1.1 mL, 10.1 mmol, 2.2 equiv.), nitro compound **11** (1.0 g, 4.6 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (255 μ L, 1.8 mmol, 0.4 equiv.). The reaction mixture was stirred for 48 h at room temperature, then Et₃N (255 μ L, 1.8 mmol, 0.4 equiv.) was added and the mixture was stirred again for 24 h at room temperature. The precipitated solid was removed by filtration and the filtrate was evaporated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane, to afford 1.11 g (84%) of compound **94** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.55 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.32-7.13 (m, 5H, H_{Ar}), 5.39 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H₁₂), 4.50-4.40 (m, 1H, H₅), 3.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H₁₃), 2.91 (dd, J = 10.0 Hz and 16.8 Hz, 1H, H₆), 2.56-2.45 (m, 3H, H_{6/8}), 2.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H₉), 1.75 (s, 3H, H₁₁), 1.72-1.24 (m, 6H, H_{2/3/4}), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 158.4 (C₇), 141.2 (C₁₀), 134.5 (C₁₄), 128.3 (C_{15/16}), 125.8 (C₁₇), 124.3 (C₁₂), 80.1 (C₅), 41.9 (C₆), 36.2 (C₉), 34.8 (C₄), 34.1 (C₁₃), 26.8 (C₃), 26.3 (C₈), 26.2 (C₂), 15.8 (C₁₁), 13.0 (C₁)

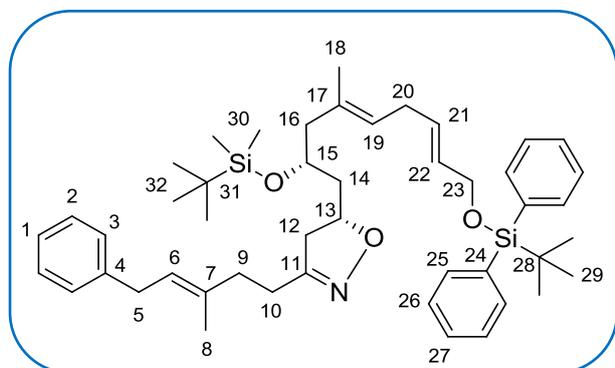
IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3316, 3083, 3061, 3026, 2956, 2930, 2858, 2249, 1946, 1731, 1667, 1602, 1538, 1494, 1452, 1380, 1355, 1318, 1219, 1071, 1029, 875, 791, 741, 698

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 286

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₉H₂₈ON [M + H]⁺ 286.2171, found 286.2166

(R)-5-{(R,4E,7E)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-9-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-4-methylnona-4,7-dien-1-yl}-3-((E)-3-methyl-5-phenylpent-3-en-1-yl)-4,5-dihydroisoxazole

96



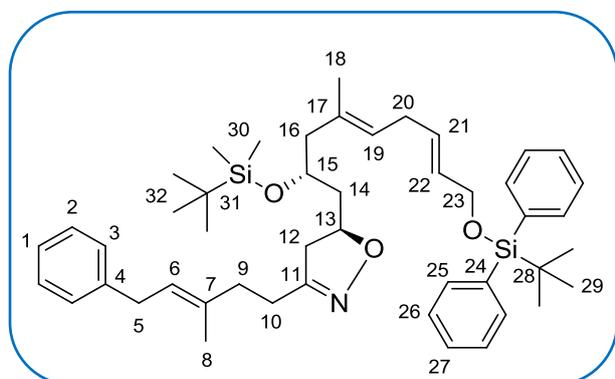
M = 750.21 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₄₇H₆₇NO₃Si₂

Colorless oil

and (S)-5-{(R,4E,7E)-2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-9-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-4-methylnona-4,7-dien-1-yl}-3-((E)-3-methyl-5-phenylpent-3-en-1-yl)-4,5-dihydroisoxazole

97



M = 750.21 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₄₇H₆₇NO₃Si₂

Colorless oil

To a solution of (*S*,6*E*,9*E*)-12-Allyl-2,2,10,14,14,15,15-heptamethyl-3,3-diphenyl-4,13-dioxaspiro[3.14]disilaheptadeca-6,9-diene **91** (820 mg, 1.50 mmol, 1 equiv.) in toluene (15 mL), were added phenyl isocyanate (720 μ L, 6.60 mmol, 4.4 equiv.), nitro compound **11** (654 mg, 3.00 mmol, 2 equiv.) and Et₃N (83 μ L, 0.60 mmol, 0.4 equiv.). The reaction mixture was stirred for 48 h at room temperature, then nitro compound **11** (165 mg, 0.75 mmol, 0.5 equiv.) in toluene (1 mL) and phenyl isocyanate (180 μ L, 1.65 mmol, 1.1 equiv.) were added and the

mixture was stirred for 24 h at room temperature. The precipitated solid was removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with CH₂Cl₂/heptane (80:20 to 50:50), to afford 547 mg (49%) of a 50/50 mixture of less polar diastereoisomer **96** (252 mg) and more polar diastereoisomer **97** (295 mg) as colorless oils.

Less polar diastereoisomer **96**

TLC : R_f = 0.3 (CH₂Cl₂/heptane : 1/1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.73-7.67 (m, 4H, H₂₅), 7.47-7.35 (m, 6H, H_{26/27}), 7.35-7.25 (m, 2H, H₃), 7.25-7.14 (m, 3H, H_{1/2}), 5.70-5.59 (m, 1H, H₂₁), 5.59-5.50 (m, 1H, H₂₂), 5.39 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H₆), 5.15 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H₁₉), 4.71-4.58 (m, 1H, H₁₃), 4.16 (d, J = 4.0 Hz, 2H, H₂₃), 4.09-3.99 (m, 1H, H₁₅), 3.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H₅), 3.03-2.93 (m, 1H, H_{12a}), 2.77-2.68 (m, 2H, H₂₀), 2.57-2.43 (m, 3H, H_{10/12b}), 2.33-2.24 (m, 3H, H_{9/16a}), 2.14-2.05 (m, 1H, H_{16b}), 1.81-1.70 (m, 1H, H_{14a}), 1.75 (s, 3H, H₈), 1.62 (s, 3H, H₁₈), 1.47-1.37 (m, 1H, H_{14b}), 1.07 (s, 9H, H₂₉), 0.91 (s, 9H, H₃₂), 0.12 (s, 3H, H₃₀), 0.10 (s, 3H, H₃₀)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 158.6 (C₁₁), 141.3 (C₇), 135.6 (C_{ar}), 134.7 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 132.8 (C₁₇), 129.6 (C_{ar}), 129.3 (C_{allyl}), 128.9 (C_{allyl}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 125.8 (C_{ar}), 125.1 (C₁₉), 124.3 (C₆), 77.2 (C₁₃), 67.9 (C₁₅), 64.6 (C₂₃), 49.0 (C₁₆), 42.9 (C₁₂), 42.7 (C₁₄), 36.3 (C₉), 34.2 (C₅), 30.8 (C₂₀), 26.9 (C₂₉), 26.5 (C₁₀), 25.9 (C₃₂), 19.2 (C₂₈), 18.1 (C₃₁), 16.6 (C₁₈), 15.9 (C₈), -4.4 (C₃₀), -4.7 (C₃₀)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3049, 2928, 2855, 1471, 1462, 1428, 1360, 1253, 1110, 1044, 1006, 968, 938, 907, 824, 808

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 773

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₄₇H₆₈O₃Si₂ [M + H]⁺ 750.4738, found 750.4742

$[\alpha]_D^{20}$ = -38.2 (c 1, CH₂Cl₂)

More polar diastereoisomer 97

TLC : $R_f = 0.2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{heptane} : 1/1$)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) $\delta = 7.73\text{-}7.67$ (m, 4H, H_{25}), $7.47\text{-}7.35$ (m, 6H, $\text{H}_{26/27}$), $7.35\text{-}7.25$ (m, 2H, H_3), $7.25\text{-}7.14$ (m, 3H, $\text{H}_{1/2}$), $5.70\text{-}5.60$ (m, 1H, H_{21}), $5.60\text{-}5.51$ (m, 1H, H_{22}), 5.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_6), 5.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{19}), $4.70\text{-}4.58$ (m, 1H, H_{13}), 4.17 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, H_{23}), $3.96\text{-}3.87$ (m, 1H, H_{15}), 3.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_5), $3.00\text{-}2.87$ (m, 1H, H_{12a}), $2.78\text{-}2.69$ (m, 2H, H_{20}), $2.59\text{-}2.45$ (m, 3H, $\text{H}_{10/12b}$), $2.35\text{-}2.26$ (m, 2H, H_9), $2.24\text{-}2.18$ (m, 2H, H_{16}), $1.95\text{-}1.86$ (m, 1H, H_{14a}), 1.76 (s, 3H, H_8), 1.64 (s, 3H, H_{18}), $1.70\text{-}1.60$ (m, 1H, H_{14b}), 1.07 (s, 9H, H_{29}), 0.89 (s, 9H, H_{32}), 0.05 (s, 3H, H_{30}), 0.04 (s, 3H, H_{30})

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) $\delta = 158.5$ (C_{11}), 141.3 (C_7), 135.6 (C_{ar}), 134.6 (C_{ar}), 133.9 (C_{ar}), 132.6 (C_{17}), 129.6 (C_{ar}), 129.3 (C_{allyl}), 128.9 (C_{allyl}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 125.8 (C_{ar}), 125.4 (C_{19}), 124.3 (C_6), 77.2 (C_{13}), 68.4 (C_{15}), 64.6 (C_{23}), 47.5 (C_{16}), 42.5 (C_{12}), 42.2 (C_{14}), 36.3 (C_9), 34.2 (C_5), 30.9 (C_{20}), 26.9 (C_{29}), 26.5 (C_{10}), 25.9 (C_{32}), 19.2 (C_{28}), 18.1 (C_{31}), 16.7 (C_{18}), 15.9 (C_8), -4.4 (C_{30}), -4.6 (C_{30})

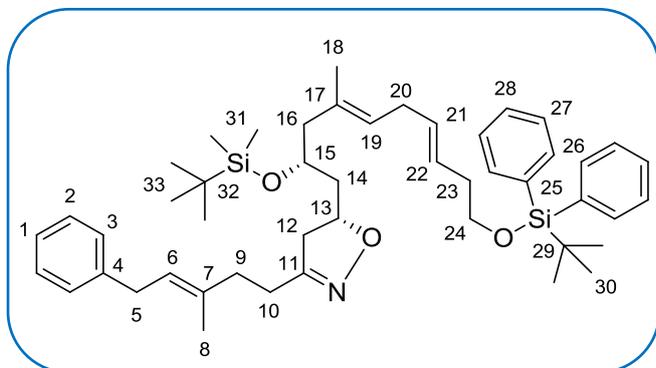
IR (NaCl, ν en cm^{-1}) $\nu = 3049, 2928, 2855, 1471, 1462, 1427, 1381, 1360, 1427, 1253, 1110, 1077, 969, 938, 907, 824, 809$

MS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 773$

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{O}_3\text{Si}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+ 750.4738$, found 750.4731

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.1$ (c 1, CH_2Cl_2)

(R)-5-{(R,4E,7E)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-10-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-4-methyldeca-4,7-dien-1-yl}-3-((*E*)-3-methyl-5-phenylpent-3-en-1-yl)-4,5-dihydroisoxazole 98

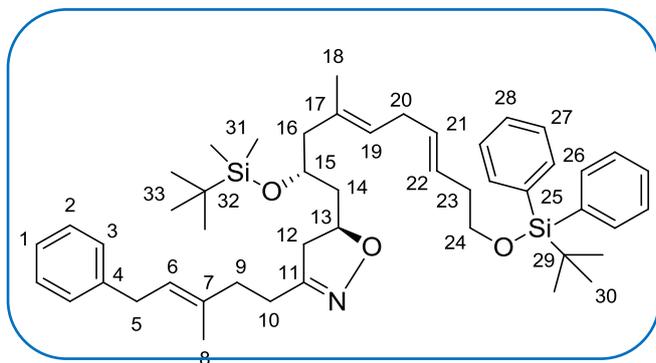


M = 764.24 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₄₈H₆₉NO₃Si₂

Colorless oil

and (S)-5-{(R,4E,7E)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-10-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-4-methyldeca-4,7-dien-1-yl}-3-((*E*)-3-methyl-5-phenylpent-3-en-1-yl)-4,5-dihydroisoxazole 99



M = 764.24 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₄₈H₆₉NO₃Si₂

Colorless oil

To a solution of (7*E*,10*E*)-5-allyl-2,2,3,3,7,16,16-heptamethyl-15,15-diphenyl-4,14-dioxo-3,15-disilaheptadeca-7,10-diene **92** (500 mg, 0.89 mmol, 1 equiv.) in toluene (5 mL), were added phenyl isocyanate (430 μ L, 3.91 mmol, 4.4 equiv.), nitro compound **11** (390 mg, 1.78 mmol, 2 equiv.) and Et₃N (50 μ L, 0.36 mmol, 0.4 equiv.). The reaction mixture was stirred for 48 h at room temperature, then nitro compound **11** (195 mg, 0.45 mmol, 1 equiv.) in toluene (1 mL) and phenyl isocyanate (215 μ L, 1.96 mmol, 2.2 equiv.) were added and the mixture was stirred again for 24 h at room temperature. The precipitated solid was removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with

CH₂Cl₂/cyclohexane (0:100 to 10:90), to afford 320 mg (48%) of a 50/50 mixture of less polar diastereoisomer **98** (190 mg) and more polar diastereoisomer **99** (130 mg) as colorless oils.

Less polar diastereoisomer **98**

TLC : R_f = 0.15 (CH₂Cl₂/cyclohexane : 1/1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.71-7.64 (m, 4H, H₂₆), 7.46-7.33 (m, 6H, H_{27/28}), 7.30-7.24 (m, 2H, H₃), 7.21-7.12 (m, 3H, H_{1/2}), 5.45-5.33 (m, 3H, H_{21/22/6}), 5.12 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H₁₉), 4.68-4.57 (m, 1H, H₁₃), 4.05-3.95 (m, 1H, H₁₅), 3.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H₂₄), 3.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H₅), 3.02-2.91 (m, 1H, H_{12a}), 2.73-2.59 (m, 2H, H₂₀), 2.58-2.42 (m, 3H, H_{10/12b}), 2.33-2.19 (m, 5H, H_{9/23/16a}), 2.08-1.99 (1H, H_{16b}), 1.78-1.68 (m, 1H, H_{14a}), 1.74 (s, 3H, H₈), 1.59 (s, 3H, H₁₈), 1.39-1.31 (m, 1H, H_{14b}), 1.04 (s, 9H, H₃₀), 0.89 (s, 9H, H₃₃), 0.10 (s, 3H, H₃₁), 0.07 (s, 3H, H₃₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 158.6 (C₁₁), 141.2 (C₇), 135.5 (C_{ar}), 134.6 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 132.3 (C₁₇), 130.5 (C_{allyl}), 129.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 126.6 (C_{allyl}), 125.8 (C_{ar}), 125.5 (C₁₉), 124.2 (C₆), 76.6 (C₁₃), 67.8 (C₁₅), 63.8 (C₂₄), 49.0 (C₁₆), 42.8 (C₁₂), 42.6 (C₁₄), 36.2 (C₉), 35.9 (C₂₃), 34.1 (C₅), 31.2 (C₂₀), 26.8 (C₃₀), 26.4 (C₁₀), 25.9 (C₃₃), 19.2 (C₂₉), 18.0 (C₃₂), 16.5 (C₁₈), 15.9 (C₈), -4.4 (C₃₁), -4.7 (C₃₁)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3051, 2930, 2857, 2361, 1749, 1602, 1492, 1428, 1384, 1361, 1264, 1108, 835, 774, 738, 702, 612

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 786

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₄₈H₇₀O₃NSi₂ [M + H]⁺ 764.4894 found 764.4882

$[\alpha]_D^{20}$ = -30.6 (c 0.5, CH₂Cl₂)

More polar diastereoisomer 99

TLC : $R_f = 0.10$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$: 1/1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) $\delta = 7.71\text{-}7.64$ (m, 4H, H_{26}), $7.45\text{-}7.34$ (m, 6H, $\text{H}_{27/28}$), $7.32\text{-}7.24$ (m, 2H, H_3), $7.21\text{-}7.12$ (m, 3H, $\text{H}_{1/2}$), $5.45\text{-}5.33$ (m, 3H, $\text{H}_{21/22/6}$), 5.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_{19}), $4.67\text{-}4.55$ (m, 1H, H_{13}), $3.93\text{-}3.84$ (m, 1H, H_{15}), 3.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_{24}), 3.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_5), $2.98\text{-}2.87$ (m, 1H, H_{12a}), $2.73\text{-}2.62$ (m, 2H, H_{20}), $2.58\text{-}2.42$ (m, 3H, $\text{H}_{10/12b}$), $2.35\text{-}2.21$ (m, 5H, $\text{H}_{9/23}$), $2.19\text{-}2.12$ (m, 1H, H_{16}), $1.92\text{-}1.82$ (m, 1H, H_{14a}), 1.75 (s, 3H, H_8), $1.65\text{-}1.57$ (m, 1H, H_{14b}), 1.61 (s, 3H, H_{18}), 1.04 (s, 9H, H_{30}), 0.86 (s, 9H, H_{33}), 0.02 (s, 6H, H_{31})

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) $\delta = 159.4$ (C_{11}), 141.2 (C_7), 135.5 (C_{ar}), 134.6 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 132.1 (C_{17}), 130.5 (C_{allyl}), 129.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 126.6 (C_{allyl}), 125.8 (C_{ar}), 125.7 (C_{19}), 124.2 (C_6), 77.1 (C_{13}), 68.3 (C_{15}), 63.8 (C_{24}), 47.5 (C_{16}), 42.4 (C_{12}), 42.1 (C_{14}), 36.2 (C_9), 35.9 (C_{23}), 34.1 (C_5), 31.2 (C_{20}), 26.8 (C_{30}), 26.4 (C_{10}), 25.8 (C_{33}), 19.1 (C_{29}), 17.9 (C_{32}), 16.6 (C_{18}), 15.8 (C_8), -4.5 (C_{31}), -4.7 (C_{31})

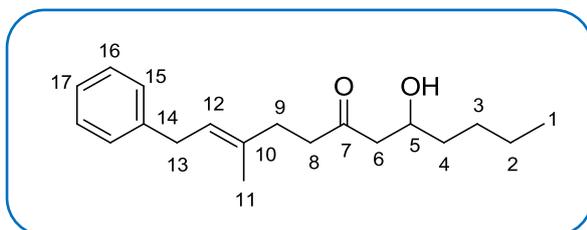
IR (NaCl, ν en cm^{-1}) $\nu = 3387, 3054, 2960, 2929, 2859, 1463, 1428, 1382, 1265, 1089, 1048, 739, 705$

MS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 786$

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{70}\text{O}_3\text{NSi}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+ 764.4894$ found 764.4910

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.3$ (c 0.4, CH_2Cl_2)

(E)-8-Hydroxy-3-methyl-1-phenyldodec-2-en-6-one 100



M = 288.43 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₉H₂₈O₂

Colorless oil

A solution of isoxazoline **94** (500 mg, 1.75 mmol, 1 equiv.) and molybdenumhexacarbonyl (740 mg, 2.80 mmol, 1.6 equiv.) in a mixture of acetonitrile (13 mL) and water (2 mL) was heated to reflux for 12 h. The resulting black heterogeneous mixture was extracted with ethyl acetate (10 mL). The organic phase was washed with brine (10 mL). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 85:15), to afford 450 mg (90%) of compound **100** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.30 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.30-7.10 (m, 5H, H_{ar}), 5.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H₁₂), 4.10-3.95 (m, 1H, H₅), 3.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H₁₃), 2.96 (d, J = 3.4 Hz, 1H, OH), 2.61-2.38 (m, 4H, H_{8/6}), 2.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H₉), 1.73 (s, 3H, H₁₁), 1.65-1.22 (m, 6H, H_{2/3/4}), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H₁)

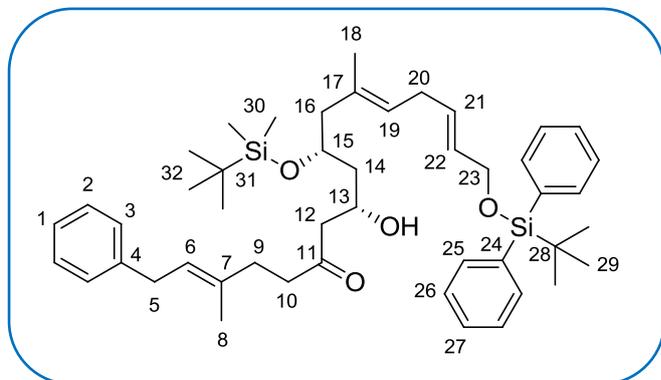
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 211.2 (C₇), 141.3 (C₁₀), 134.5 (C₁₄), 128.3 (C_{15/16}), 125.7 (C₁₇), 123.7 (C₁₂), 67.6 (C₅), 49.0 (C₈), 42.1 (C₆), 36.1 (C₄), 34.1 (C₁₃), 33.1 (C₉), 27.5 (C₃), 25.5 (C₂), 16.2 (C₁₁), 13.9 (C₁)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3452, 3061, 3027, 2956, 2958, 2858, 2248, 1707, 1603, 1493, 1452, 1409, 1378, 1287, 1201, 1074, 1030, 906, 784, 737, 698

MS (ESI) m/z [M + H]⁺ = 289

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₉H₂₉O₂ [M + H]⁺ 289.2168, found 289.2162

(2E,8S,10R,12E,15E)-10-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-17-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-8-hydroxy-3,12-dimethyl-1-phenylheptadeca-2,12,15-trien-6-one **101**



M = 753.21 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₄₇H₆₈O₄Si₂

Colorless oil

A solution of isoxazoline **96** (125 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.) and Mo(CO)₆ (70 mg, 0.27 mmol, 1.6 equiv.) in CH₃CN/H₂O (5.0 mL/1.6 mL) was heated to 80 °C. After 15 h, the resulting black heterogeneous mixture was cooled to room temperature and ethyl acetate was added (5 mL). The aqueous layer was extracted and the organic phase was washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate, (100:0 to 99:1) to afford 85 mg (66%) of compound **101** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.35 (ethyl acetate/heptane : 10/90)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.72-7.67 (m, 4H, H₂₅), 7.46-7.35 (m, 6H, H_{26/27}), 7.35-7.26 (m, 2H, H₃), 7.24-7.14 (m, 3H, H_{1/2}), 5.70-5.60 (m, 1H, H₂₁), 5.60-5.51 (m, 1H, H₂₂), 5.39-5.29 (m, 1H, H₆), 5.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₁₉), 4.42-4.32 (m, 1H, H₁₃), 4.21-4.09 (m, 3H, H_{15/23}), 3.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₅), 2.78-2.69 (m, 2H, H₂₀), 2.59-2.44 (m, 4H, H_{10/12}), 2.39-2.27 (m, 3H, H_{9/16a}), 2.25-2.16 (1H, H_{16b}), 1.66-1.54 (m, 1H, H_{14a}), 1.72 (s, 3H, H₈), 1.63 (s, 3H, H₁₈), 1.44-1.36 (m, 1H, H_{14b}), 1.07 (s, 9H, H₂₉), 0.91 (s, 9H, H₃₂), 0.12 (s, 3H, H₃₀), 0.09 (s, 3H, H₃₀)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) δ = 210.7 (C_{11}), 141.4 (C_7), 135.6 (C_{ar}), 134.7 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 132.7 (C_{17}), 129.6 (C_{ar}), 129.3 (C_{allyl}), 128.9 (C_{allyl}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 125.8 (C_{ar}), 125.3 (C_{19}), 123.6 (C_6), 68.8 (C_{15}), 64.6 (C_{13}), 64.4 (C_{23}), 50.1 (C_{12}), 47.7 (C_{16}), 42.1 (C_{10}), 41.8 (C_{14}), 34.2 (C_5), 33.1 (C_9), 30.8 (C_{20}), 26.9 (C_{29}), 25.9 (C_{32}), 19.2 (C_{28}), 18.0 (C_{31}), 16.5 (C_{18}), 16.3 (C_8), -4.6 (C_{30}), -4.8 (C_{30})

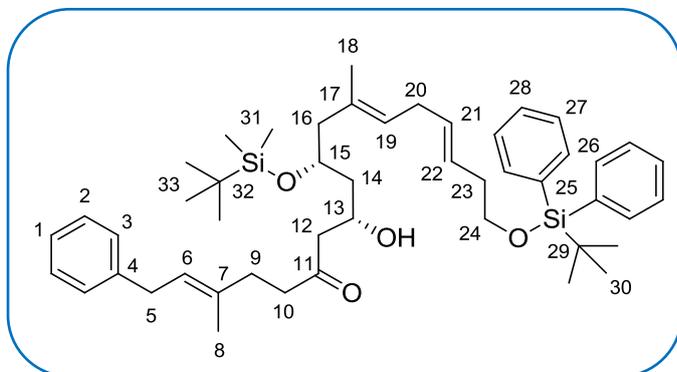
IR (NaCl, ν en cm^{-1}) ν = 3507, 3027, 2929, 2856, 1707, 1471, 1427, 1255, 1111, 1075, 1006, 970, 835, 775, 740, 612, 505

MS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 776$

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{NaO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ 775.4554$, found 775.4584

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.2$ (c 0.5, CH_2Cl_2)

(2E,8S,10R,12E,15E)-10-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-18-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-8-hydroxy-3,12-dimethyl-1-phenyloctadeca-2,12,15-trien-6-one **102**



M = 767.24 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₄₈H₇₀O₄Si₂

Colorless oil

A solution of isoxazoline **98** (50 mg, 0.07 mmol, 1 equiv.) and Mo(CO)₆ (28 mg, 0.10 mmol, 1.6 equiv.) in CH₃CN/H₂O (1.3 mL/0.2 mL) was heated to 80 °C. After 15 h, the resulting black heterogeneous mixture was cooled to room temperature and ethyl acetate was added (1.5 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 1.5 mL) and the combined organic phases was washed with brine (1.5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate, (100:0 to 99:1) to afford 28 mg (52%) of compound **102** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.35 (ethyl acetate/cyclohexane : 10/90)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.71-7.63 (m, 4H, H₂₆), 7.46-7.37 (m, 6H, H_{27/28}), 7.30-7.25 (m, 2H, H₃), 7.21-7.12 (m, 3H, H_{1/2}), 5.45-5.37 (m, 2H, H_{21/22}), 5.34 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H₆), 5.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₁₉), 4.39-4.29 (m, 1H, H₁₃), 4.13-4.05 (m, 1H, H₁₅), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₂₄), 3.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, OH), 3.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₅), 2.72-2.63 (m, 2H, H₂₀), 2.59-2.42 (m, 4H, H_{10/12}), 2.36-2.22 (m, 5H, H_{9/23/16a}), 2.20-2.12 (1H, H_{16b}), 1.71 (s, 3H, H₈), 1.56-1.63 (m, 1H, H_{14a}), 1.59 (s, 3H, H₁₈), 1.40-1.32 (m, 1H, H_{14b}), 1.04 (s, 9H, H₃₀), 0.87 (s, 9H, H₃₃), 0.09 (s, 3H, H₃₁), 0.06 (s, 3H, H₃₁)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) δ = 210.7 (C_{11}), 141.3 (C_7), 135.5 (C_{ar}), 134.6 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 132.2 (C_{17}), 130.5 (C_{allyl}), 129.5 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 126.7 (C_{allyl}), 125.7 (C_{19}), 123.6 (C_6), 68.8 (C_{15}), 64.4 (C_{13}), 63.8 (C_{24}), 50.1 (C_{12}), 47.6 (C_{16}), 42.3 (C_{10}), 41.7 (C_{14}), 35.9 (C_9 or 23), 34.1 (C_5), 33.1 (C_9 or 23), 31.2 (C_{20}), 26.8 (C_{30}), 25.8 (C_{33}), 19.2 (C_{29}), 17.9 (C_{32}), 16.4 (C_8), 16.2 (C_{18}), -4.6 (C_{31}), -4.8 (C_{31})

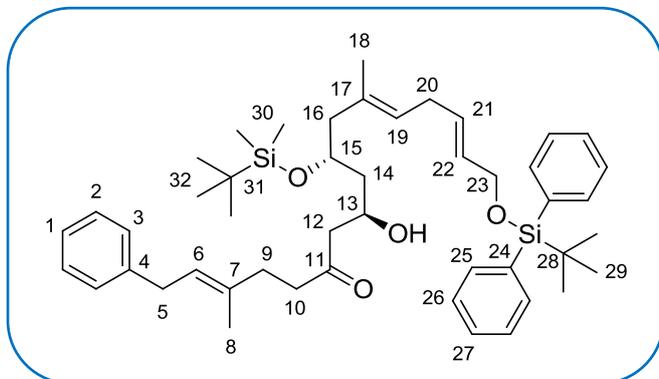
IR (NaCl, ν en cm^{-1}) ν = 3500, 3027, 2930, 2857, 1710, 1603, 1492, 1470, 1428, 1384, 1254, 1110, 1005, 969, 938, 835, 776, 739, 702, 613

MS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 789$

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{70}\text{NaO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ 789.4710$, found 789.4720

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.4$ (c 0.4, CH_2Cl_2)

(2E,8R,10R,12E,15E)-10-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-17-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-8-hydroxy-3,12-dimethyl-1-phenylheptadeca-2,12,15-trien-6-one 103



M = 753.21 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₄₇H₆₈O₄Si₂

Colorless oil

A solution of isoxazoline **97** (155 mg, 0.21 mmol, 1 equiv.) and Mo(CO)₆ (87 mg, 0.33 mmol, 1.6 equiv.) in CH₃CN/H₂O (5.0 mL/0.6 mL) was heated to 80 °C. After 15 h, the resulting black heterogeneous mixture was cooled to room temperature and ethyl acetate was added (5 mL). The aqueous layer was extracted and the organic phase was washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with heptane/ethyl acetate (100:0 to 99:1), to afford 100 mg (63%) of compound **103** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.40 (ethyl acetate/heptane : 10/90)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.73-7.66 (m, 4H, H₂₅), 7.47-7.35 (m, 6H, H_{26/27}), 7.35-7.25 (m, 2H, H₃), 7.24-7.14 (m, 3H, H_{1/2}), 5.71-5.59 (m, 1H, H₂₁), 5.59-5.50 (m, 1H, H₂₂), 5.39-5.29 (m, 1H, H₆), 5.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₁₉), 4.25-4.13 (m, 3H, H_{13/23}), 4.08-4.00 (m, 3H, H₁₅), 3.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₅), 2.77-2.69 (m, 2H, H₂₀), 2.61-2.52 (m, 4H, H_{10/12}), 2.35-2.23 (m, 3H, H_{9/16a}), 2.20-2.11 (1H, H_{16b}), 1.72 (s, 3H, H₈), 1.62 (s, 3H, H₁₈), 1.60-1.51 (m, 1H, H₁₄), 1.07 (s, 9H, H₂₉), 0.90 (s, 9H, H₃₂), 0.12 (s, 3H, H₃₀), 0.10 (s, 3H, H₃₀)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) δ = 210.5 (C_{11}), 141.4 (C_7), 135.6 (C_{ar}), 134.7 (C_{ar}), 133.9 (C_{ar}), 132.5 (C_{17}), 129.6 (C_{ar}), 129.3 (C_{allyl}), 128.9 (C_{allyl}), 128.4 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 125.8 (C_{ar}), 125.4 (C_{19}), 123.6 (C_6), 70.5 (C_{15}), 66.6 (C_{13}), 64.6 (C_{23}), 49.8 (C_{12}), 48.3 (C_{16}), 42.9 (C_{14}), 42.2 (C_{10}), 34.2 (C_5), 33.1 (C_9), 30.9 (C_{20}), 26.9 (C_{29}), 25.9 (C_{32}), 19.2 (C_{28}), 18.0 (C_{31}), 16.6 (C_{18}), 16.3 (C_8), -4.1 (C_{30}), -4.6 (C_{30})

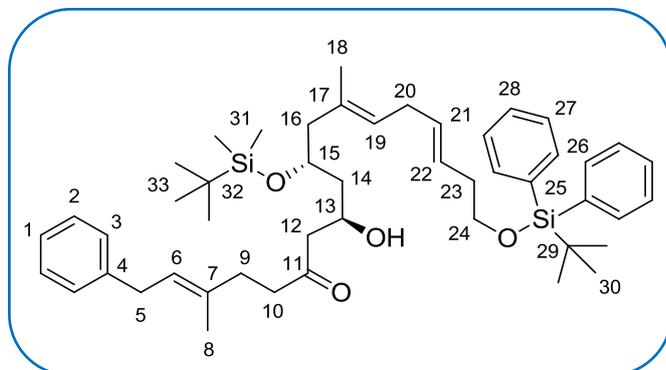
IR (NaCl, ν en cm^{-1}) ν = 3507, 2929, 2856, 1708, 1472, 1428, 1382, 1255, 1111, 969, 836, 775, 740, 701, 612, 505

MS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 776$

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{NaO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ 775.4554$, found 775.4557

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.0$ (c 0.28, CH_2Cl_2)

(2E,8R,10R,12E,15E)-10-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-18-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-8-hydroxy-3,12-dimethyl-1-phenyloctadeca-2,12,15-trien-6-one **104**



M = 767.24 g·mol⁻¹

Molecular formula : C₄₈H₇₀O₄Si₂

Colorless oil

A solution of isoxazoline **99** (100 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) and Mo(CO)₆ (56 mg, 0.21 mmol, 1.6 equiv.) in CH₃CN/H₂O (2.6 mL/0.6 mL) was heated to 80 °C. After 15 h, the resulting black heterogeneous mixture was cooled to room temperature and ethyl acetate was added (3 mL). The aqueous layer was extracted and the organic phase was washed with brine (3 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 99:1), to afford 70 mg (70%) of compound **104** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.40 (ethyl acetate/cyclohexane : 10/90)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.69-7.64 (m, 4H, H₂₆), 7.44-7.34 (m, 6H, H_{27/28}), 7.30-7.24 (m, 2H, H₃), 7.20-7.13 (m, 3H, H_{1/2}), 5.44-5.37 (m, 2H, H_{21/22}), 5.34 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H₆), 5.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₁₉), 4.22-4.14 (m, 1H, H₁₃), 4.06-3.97 (m, 1H, H₁₅), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₂₄), 3.43-3.38 (m, 1H, OH), 3.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₅), 2.69-2.64 (m, 2H, H₂₀), 2.59-2.51 (m, 4H, H_{10/12}), 2.35-2.18 (m, 5H, H_{9/23/16a}), 2.16-2.08 (1H, H_{16b}), 1.71 (s, 3H, H₈), 1.60 (s, 3H, H₁₈), 1.57-1.47 (m, 2H, H₁₄), 1.04 (s, 9H, H₃₀), 0.88 (s, 9H, H₃₃), 0.09 (s, 3H, H₃₁), 0.07 (s, 3H, H₃₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 210.5 (C₁₁), 141.3 (C₇), 135.5 (C_{ar}), 134.6 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 132.2 (C₁₇), 130.5 (C_{allyl}), 129.5 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 126.7 (C_{allyl}), 125.7 (C₁₉), 123.6 (C₆), 70.5 (C₁₅), 66.5 (C₁₃), 63.8 (C₂₄), 49.7 (C₁₂), 48.3 (C₁₆), 42.8 (C₁₄), 42.2 (C₁₀), 35.9 (C_{9 or 23}), 34.1 (C₅), 33.1 (C_{9 or 23}), 31.2 (C₂₀), 26.8 (C₃₀), 25.8 (C₃₃), 19.2 (C₂₉), 17.9 (C₃₂), 16.5 (C₈), 16.2 (C₁₈), -4.2 (C₃₁), -4.6 (C₃₁)

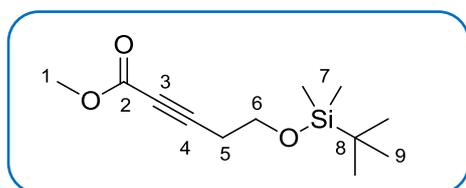
IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 3515, 3051, 3028, 2955, 2931, 2858, 1709, 1602, 1492, 1470, 1427, 1385, 1362, 1264, 1109, 1006, 969, 937, 836, 776, 739, 703, 612

MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ = 789

HRMS (ESI-TOF) calcd for C₄₈H₇₀NaO₄Si₂ [M + Na]⁺ 789.4710, found 789.4690

[α]_D²⁰ = -3.1 (c 0.5, CH₂Cl₂)

Methyl 5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-ynoate **105**⁹¹



M = 242.39 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₂H₂₂O₃Si

Yellow oil

To a solution of alkyne **62** (5.0 g, 27.2 mmol, 1 equiv.) in dry THF (60 mL), cooled to -78 °C under argon, *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 20.4 mL, 32.6 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise, over 30 min. After 30 min, methyl chloroformate (2.5 mL, 32.6 mmol, 1.2 equiv.) was added slowly at the same temperature. The reaction was stirred further for 30 min (the reaction was monitored by TLC), then saturated aqueous NH₄Cl solution (15 mL) was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic phases were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to provide 6.60 g (quant.) of product **105** as a colorless oil which was used without further purification.

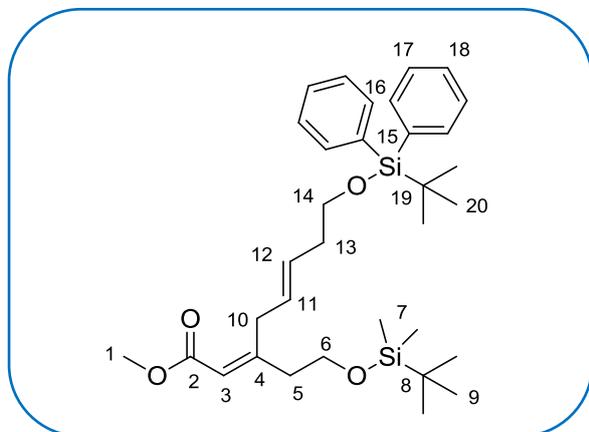
TLC : R_f = 0.45 (ethyl acetate/heptane : 10/90)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 3.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H₆), 3.76 (s, 3H, H₁), 2.54 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H₅), 0.89 (s, 9H, H₉), 0.08 (s, 6H, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 153.9 (C₂), 86.7 (C_{3 or 4}), 73.6 (C_{3 or 4}), 60.5 (C₆), 52.4 (C₁), 25.6 (C₉), 22.9 (C₅), 18.5 (C₈), -5.5 (C₇)

IR (NaCl, ν en cm⁻¹) ν = 2956, 2859, 2244, 1719, 1469, 1436, 1375, 1331, 1257, 1111, 1077, 1053, 910, 838, 779, 739, 665

(2E,5Z)-Methyl 3-{2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]ethyl-8-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]octa-2,5-dienoate **107**



M = 566.92 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₃₃H₅₀O₄Si₂

Colorless oil

To a solution containing CuCl (43 mg, 0.47 mmol, 1 equiv.) and (*Z*)-methyl 5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3-(tributylstannyl)pent-2-enoate **17** (350 mg, 0.70 mmol, 1.5 equiv.) in DMF (4 mL) was added (*E*)-[(5-bromopent-3-en-1-yl)oxy](*tert*-butyl)diphenylsilane **40** (190 mg, 0.47 mmol, 1 equiv.) in DMF (1 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h. Water (5 mL) was added and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 5 mL). The combined organic extracts were washed with water (2 x 5 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 99.9:0.1), to afford 265 mg (56%) of compound **107** as a colorless oil.

TLC : *R*_f = 0.30 (ethyl acetate/cyclohexane : 5/95)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 7.72-7.63 (m, 4H, H₁₆), 7.74-7.34 (m, 6H, H_{17/18}), 5.68 (s, 1H, H₃), 5.58-5.39 (m, 2H, H_{11/12}), 3.74-3.63 (m, 4H, H_{6/14}), 3.68 (s, 3H, H₁), 3.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H₁₀), 2.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₅), 2.26 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H, H₁₃), 1.04 (s, 9H, H₂₀), 0.87 (s, 9H, H₉), 0.03 (s, 6H, H₇)

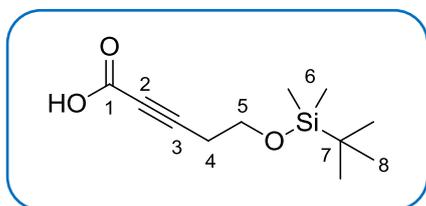
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 166.6 (C₂), 158.8 (C₄), 135.5 (C₁₆), 133.9 (C₁₅), 129.5 (C₁₈), 129.0 (C₁₂), 128.3 (C₁₁), 127.5 (C₁₇), 116.6 (C₃), 63.7 (C₁₄), 61.4 (C₆), 50.8 (C₁), 40.7 (C₅), 35.9 (C₁₃), 35.7 (C₁₀), 26.8 (C₂₀), 25.8 (C₉), 19.1 (C₁₉), 18.2 (C₈), -5.4 (C₇)

IR (NaCl, ν en cm^{-1}) ν = 2955, 2931, 2858, 1718, 1645, 1470, 1430, 1364, 1262, 1172, 1107, 1007, 971, 937, 836, 777, 739, 704, 613

MS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+ = 568$

HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{NaO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ 589.3145$, found 589.3157

5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-ynoic acid **111**



M = 228.12 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₁₁H₂₀O₃Si

Yellow oil

To a solution of ester **105** (1.0 g, 4.1 mmol, 1 equiv.) in THF (15 mL) and water (3 mL) at room temperature was added LiOH (520 mg, 12.4 mmol, 3 equiv.) After stirring for 3 h, 2 N HCl solution was added at 0 °C to adjust the pH to a range of 1-2. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL) and the combined organic extracts were dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to give 940 mg (quant.) of the crude product **111** which was used without any further purification.

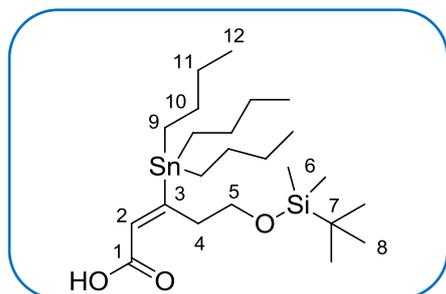
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 3.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₅), 2.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₄), 0.92 (s, 9H, H₈), 0.10 (s, 6H, H₆)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 157.0 (C₁), 88.7 (C_{2 or 3}), 73.7 (C_{2 or 3}), 60. (C₅), 25.5 (C₈), 21.0 (C₄), 18.3 (C₇), -5.4 (C₆)

IR (NaCl, ν in cm⁻¹) ν = 2954, 2930, 2884, 2858, 2241, 1692, 1252, 1108, 1048, 834, 776

MS (ESI) *m/z* [M + Na]⁺ = 251

(E)-5-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-(tributylstannyl)pent-2-enoic acid **113**



M = 519.42 g.mol⁻¹

Molecular formula : C₂₃H₄₈O₃SiSn

Colorless oil

CuCN (451 mg, 5.0 mmol, 2.3 equiv.) was suspended in THF (30 mL), cooled to -78 °C and then treated with *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 6.3 mL, 10.1 mmol, 4.6 equiv.). This mixture was allowed to react for 15 min and then Bu₃SnH (2.7 mL, 10.1 mmol, 4.6 equiv.) was added dropwise. After stirring for 15 min, a solution of 5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]pent-2-ynoic acid **111** (500 mg, 2.2 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) was added to the mixture. After stirring for 10 min at -78 °C, a saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL) was added at the same temperature and, after warming to room temperature, the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane/ethyl acetate (100:0 to 90:10), to afford 340 mg (31%) of compound **113** as a colorless oil.

TLC : R_f = 0.44 (ethyl acetate/cyclohexane : 20/80)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm) δ = 6.20 (t, *J* = 63.0 Hz, 1H, H₂), 3.79 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₅), 2.98-2.78 (m, 2H, H₄), 1.68-1.44 (m, 6H, H₉), 1.40-1.22 (m, 6H, H₁₀), 1.03-0.96 (m, 6H, H₁₁), 0.96-0.86 (m, 18H, H_{8/12}), 0.14 (s, 6H, H₆)

ANNEXES

ANNEXES

Table des références

- ¹ Schneiker, S. *et al. Nat. Biotechnol.* **2007**, *25*, 1281
- ² Dworkin, M. *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 70
- ³ Irschik, H.; Augustiniak, H.; Gerth, K.; Höfle, G.; Reichenbach, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 787
- ⁴ Augustiniak, H.; Irschik, H.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem* **1996**, 1657
- ⁵ Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1527
- ⁶ Villain-Guillot, P.; Bastide, L.; Gualtieri, M.; Leonetti, J.-P. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 200
- ⁷ Mukhopadhyay, J.; Das, K.; Ismail, S.; Koppstein, D.; Jang, M.; Hudson, B.; Sarafianos, S.; Tuske, S.; Patel, J.; Jansen, R.; Irschik, H.; Arnold, E.; Ebricht, R. H. *Cell* **2008**, *135*, 295
- ⁸ Geszvain, K.; Landick, R. *The Bacterial Chromosome*; Higgins, N. P., Ed.; ASM, Washington DC, 2005, 283
- ⁹ Chopra, I.; Hesse, L.; O'Neil, A. J. *J. Appl. Microbiol. Symp. Suppl.* **2002**, *92*, 4S
- ¹⁰ Hirata, A.; Klien, B. J.; Murakami, K. S. *Nature* **2008**, *451*, 851
- ¹¹ Mariani, R.; Maffoli, S. I. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 430
- ¹² Venugopal, A. A.; Johnson, S. *Clin. Infect. Dis.* **2012**, *54*, 568
- ¹³ Haebich, D.; von Nussbaum, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3397
- ¹⁴ Sousa, R. *Cell* **2008**, *17*, 205
- ¹⁵ Kujat, C.; Bock, M.; Kirschning, A. *Synlett* **2006**, 419
- ¹⁶ Winter, P.; Hiller, W.; Christmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3396
- ¹⁷ Glaus, F.; Altmann, K.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3405
- ¹⁸ Tang, W.; Prusov, E. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3401
- ¹⁹ Tang, W.; Prusov, E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4690
- ²⁰ Tang, W.; Liu, S.; Degen, D.; Ebrigh, R. H.; Prusov, E. V. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12310
- ²¹ Schleicher, K. D.; Jamison, T. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1533
- ²² Parenty, A.; Moreau, X.; Niel, G.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, PR1
- ²³ Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911

- ²⁴ Fürstner, A.; Kattinig, E.; Lepage, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194
- ²⁵ Ehrlich, G.; Hassfeld, J.; Eggert, U.; Kalesse, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2232
- ²⁶ Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396
- ²⁷ ElMarrouni, A.; Lebeuf, R.; Gebauer, J.; Heras, M.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 314
- ²⁸ Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403
- ²⁹ Ghosh, A. K.; Gong, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1437
- ³⁰ Bode, J. W.; Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410
- ³¹ Cafargna, C.; Musco, A.; Salesse, G.; Santi, R.; Fioranti, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 261
- ³² Babinski, D.; Solani, O.; Frantz, D. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2901
- ³³ Ivanov, A. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 789
- ³⁴ Pospisil, J.; Markó, I. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3516
- ³⁵ McNally, M.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 645
- ³⁶ Echavarren, A. M.; Tueting, D. R.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4039
- ³⁷ Tueting, D. R.; Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 979
- ³⁸ Larock, R. C.; Ding, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 804
- ³⁹ Kabalka, G. W.; Al-Masum, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 11
- ⁴⁰ McCammant, M. S.; Liao, L.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4167
- ⁴¹ Macklin, T. K.; Micalizio, G. C. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 638
- ⁴² Rentsch, A.; Kalesse, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11381
- ⁴³ Truce, W. E.; Kreider, E. M.; Brand, W. W., "The Smiles and Related Rearrangements of Aromatic Systems", in *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, New York, 1970; vol. 18, pp. 99
- ⁴⁴ Molander, G. A.; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8424
- ⁴⁵ Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020
- ⁴⁶ Dubovyk, I.; Watson, I. D. G.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14172
- ⁴⁷ Salomon, R. G.; El Sanadi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6214
- ⁴⁸ Van Horn, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2552
- ⁴⁹ Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639
- ⁵⁰ Boiteau, J.-G.; Van de Veghe, P.; Eustache, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2737
- ⁵¹ Boeckman, R. K. J.; Rico, M.; Mitchell, L. H.; Shao, P.; Neeb, M.J.; Fang, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9787

- ⁵² Ohtsuki, K.; Matsuo, K.; Yoshikawa, T.; Moriya, C.; Tomita-Yokotani K.; Shishido, K.; Shindo, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1247
- ⁵³ Tanner, D.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4395
- ⁵⁴ Brunel, Y.; Rousseau, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5793
- ⁵⁵ Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2225
- ⁵⁶ Dota, K.; Shimizu, T.; Hasegawa, S.; Miyashita, M.; Tanino, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 910
- ⁵⁷ Hodgson, D. M.; Arif, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4204
- ⁵⁸ Carless, H. A. J.; Batten, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1999
- ⁵⁹ Ramana, C. V.; Raghupathi, N.; Gurjar, M. K.; Chorghade, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4073
- ⁶⁰ Nonoshita, K.; Banno, H.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 316
- ⁶¹ Andrey, O.; Glanzmann, C.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2835
- ⁶² Denmark, S. E.; Montgomery, J. I.; Kramps, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11620
- ⁶³ White, J. D.; Carter, J. P.; Kezar, H. S., III *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 929
- ⁶⁴ Roush, W. R.; Blizzard, T. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4332
- ⁶⁵ Martinez, M. M.; Hoppe, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1427
- ⁶⁶ Corey, E. J.; Kim, C. U.; Takeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4339
- ⁶⁷ Fu, R.; Ye, J.-L.; Dai, X.-J.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4230
- ⁶⁸ Smith, A. B., III; Safanov, I. G.; Corbett, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11102
- ⁶⁹ Hughes, R. C.; Dvorak, C. A.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5545
- ⁷⁰ Solé, D.; Bonjoch, J.; García-Rubio, S.; Peidró, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 655
- ⁷¹ Furstner, A.; Flügge, S.; Larionov, O.; Takahashi, Y.; Kubota, T.; Kobayashi, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4011
- ⁷² Sanchez, C. C.; Keck, G. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3053
- ⁷³ Foote, K. M.; Hayes, C. J.; John, M. P.; Pattenden, G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3917
- ⁷⁴ Wang, C.; Tobrman, T.; Xu, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4092
- ⁷⁵ Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115
- ⁷⁶ Ando, T.; Vu, M. H.; Yoshida, S.; Takahashi, N. *Agric. Biol. Chem.*, **1982**, *46*, 717
- ⁷⁷ Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675
- ⁷⁸ Guthrie, A. E.; Semple, J. E.; Jouillé, M. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2369
- ⁷⁹ Wallace, G. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 450

- ⁸⁰ Nivlet, A., Thèse de Doctorat, Université Paris Sud, Orsay, 1998
- ⁸¹ Evans, D. A.; Ripin, D. H. B.; Halstead, D. P.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6816
- ⁸² Kornblum, N.; Larson, H. O.; Blackwood, R. K.; Mooberry, D. D.; Oliveto, E. P.; Graham, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1497
- ⁸³ Braddock, D. C.; Bhuva, R.; Millan, D. S.; Pérez-Fuertes, Y.; Roberts, C. A.; Sheppard, R. N.; Solanki, S.; Stokes, E. S. E.; White, A. J. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 445
- ⁸⁴ Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, P. T.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 452
- ⁸⁵ Nuhant, P.; Kister, J.; Lira, R.; Sorg, A.; Roush, W. R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6497
- ⁸⁶ Tamaru, Y.; Hojo, M.; Yoshida, Z. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1099
- ⁸⁷ Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339
- ⁸⁸ Baraldi, P. G.; Barco, A.; Benetti, S.; Manfredini, S.; Simoni, D. *Synthesis* **1987**, 276
- ⁸⁹ Zheng, W.; DeMattei, J. A.; Wu, J.-P.; Duan, J. J.-W.; Cook, L. R.; Oinuma, H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7946
- ⁹⁰ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992
- ⁹¹ Yadav, J. S.; Murthy, P. V. *Synthesis* **2011**, 2117
- ⁹² Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Reuter, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2065
- ⁹³ Reginato, G.; Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Mordini, A.; Pecchi, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2129
- ⁹⁴ Berkowitz, D. B.; Wu, B.; Li, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 971
- ⁹⁵ Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905
- ⁹⁶ Takeda, T.; Matsunaga, K.-I.; Kabasawa, Y.; Fujiwara, T. *Chem. Lett.* **1995**, *9*, 771
- ⁹⁷ Piers, E.; Wong, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3609
- ⁹⁸ Piers, E.; Romero, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1215
- ⁹⁹ Boeckman, R. K., Jr.; Pero, J. E.; Boehmler, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1103
- ¹⁰⁰ Allevi, P.; Anastasia, M.; Ciuffreda, P.; Sanvito, A. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1397
- ¹⁰¹ Ghosh, A. K.; Chen, Z.-H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5088
- ¹⁰² Thibonnet, J.; Launay, V.; Abarbri, M.; Duchêne, A.; Parrain, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4277

- ¹⁰³ Brinkmann, Y.; Carreño, M. C.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *Org. Lett.* **2004**, *4*, 4335
- ¹⁰⁴ Zhang, F.; Zaidi, S.; Haney, K. M.; Kellogg, G. E.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7945
- ¹⁰⁵ Bekele, T.; Brunette, S. R.; Lipton, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8471
- ¹⁰⁶ Trost, B. M.; Livingston, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11970
- ¹⁰⁷ Roush, W. R.; Straub, J. A.; VanNieuwenhze, M. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1636-1648
- ¹⁰⁸ Lemieux, R. M.; Devine, P.N.; Mechelke, M. F.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3585
- ¹⁰⁹ Dodd, D. S.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2794
- ¹¹⁰ Aïssa, C.; Dhimane, A.-L.; Malacria, M. *Synlett* **2000**, 1585
- ¹¹¹ Sneddon, H. F.; Gaunt, M. J.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1147
- ¹¹² Snider, B. B.; Rodini, D. J.; Kirk, T. C.; Cordova, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 555
- ¹¹³ Burns, C. J.; Gill, M.; Saubern, S. *Aust. J. Chem.* **1997**, *50*, 1067

Table des schémas

Schéma 1. Etude de la synthèse de la ripostatine B réalisée par Kirschning.....	36
Schéma 2. Synthèse des époxydes chiraux par Christmann	37
Schéma 3. Synthèse de la ripostatine B réalisée par Christmann.....	38
Schéma 4. Synthèse de la ripostatine B réalisée par Altmann	39
Schéma 5. Synthèse de la ripostatine B réalisée par Prusov	41
Schéma 6. Synthèse de la ripostatine A réalisée par Prusov	43
Schéma 7. Analogues de la ripostatine A.....	44
Schéma 8. Analogues de la ripostatine B	45
Schéma 9. Etude de la synthèse de la ripostatine B réalisée par Jamison	46
Schéma 10. Macrolactonisation dans la synthèse de l'amphidolide Y	52
Schéma 11. Macrolactonisation dans la synthèse du (+)-tedanolide	53
Schéma 12. Macrolactonisation dans la synthèse de la callipeltoside A.....	54
Schéma 13. Formation du motif β -hydroxycétone	55
Schéma 14. Cas du (-)-lasonolide A.....	55
Schéma 15. Cas de l'épothilone A.....	56
Schéma 16. Analyse rétrosynthétique de la première stratégie	58
Schéma 17. Analyse rétrosynthétique de la deuxième stratégie	60
Schéma 18. Méthode de Stille	67
Schéma 19. Méthode de Larock.....	68
Schéma 20. Méthode de Kabalka.....	69
Schéma 21. Méthode de Sigman.....	70
Schéma 22. Méthode de Micalizio	71
Schéma 23. Oléfination de Julia modifiée.....	72
Schéma 24. Synthèse du trifluoroborate 24	73
Schéma 25. Synthèse de l'acétate de prényle 25	74
Schéma 26. Produits obtenus lors du couplage ainsi que leurs caractérisations spectroscopiques.....	74
Schéma 27. Mécanisme proposé pour la réaction de carboalumination	77
Schéma 28. Synthèse du (-)-fumagillol par Eustache : préparation d'un 1,4-diène	78
Schéma 29. Application aux diènes précurseurs de la ripostatine A.....	78

Schéma 30. Synthèse des dérivés bromés 39 et 40	80
Schéma 31. Synthèse du produit 41 par la méthode d'Eustache	81
Schéma 32. Essais de couplage avec le dérivé bromé 39	82
Schéma 33. Rétrosynthèse du 1,4-diène souhaité.....	82
Schéma 34. Synthèse des 1,4-énynes	83
Schéma 35. Photo-oxydation du produit 47	86
Schéma 36. Réduction de la triple liaison du composé 45	87
Schéma 37. Réduction de l'alcool homopropargylique du composé 47	87
Schéma 38. Tentative de synthèse du composé 53	91
Schéma 39. Synthèse du composé 54 à partir du butynol protégé.....	92
Schéma 40. Synthèse du composé 54 à partir du butynol.....	93
Schéma 41. Couplages entre un halogénure allylique et un alcyne	94
Schéma 42. Formation du produit 65	95
Schéma 43. Synthèse du produit 74	96
Schéma 44. Synthèse du produit 44	97
Schéma 45. Essai de synthèse du composé 75	98
Schéma 46. Essai du couplage par transmétallation sur des modèles	99
Schéma 47. Réaction d'hydrozirconation de Schwartz.....	100
Schéma 48. Synthèse des composés 75 et 44	102
Schéma 49. Accès aux β -hydroxycétones	107
Schéma 50. Synthèse du dérivé nitré 11	108
Schéma 51. Nitration du composé 84	109
Schéma 52. Alkylation énantiosélective de Brown.....	111
Schéma 53. Synthèse des triènes 91 et 92	112
Schéma 54. Mécanisme de formation de l'oxyde de nitrile	115
Schéma 55. Mise au point des conditions de cycloaddition 1,3-dipolaire	116
Schéma 56. Synthèse des isoxazolines.....	118
Schéma 57. Mécanisme de la coupure réductrice de l'isoxazoline	120
Schéma 58. Coupure de l'isoxazoline modèle 94	120
Schéma 59. Formation des β -hydroxycétones.....	121
Schéma 60. Synthèse du dérivé stannylé 17	124
Schéma 61. Essais de couplage avec le bromure d'allyle	125

Schéma 62. Essais de couplages entre le dérivé stannylé 17 et le dérivé bromé 40	126
Schéma 63. Tentative de saponification du composé 107	128
Schéma 64. Tentative de formation du composé 112	130
Schéma 65. Tentative de formation de l'acétal 114	131
Schéma 66. Fin de la synthèse de la ripostatine A.....	132

Table des figures

Figure 1. Photo de colonies de <i>Sorangium cellulosum</i> et structure de la ripostatine A.....	21
Figure 2. Structure des ripostatines A, B et C	27
Figure 3. Les deux formes de la ripostatine A.....	28
Figure 4. Les étapes de la transcription	30
Figure 5. Les différentes sous-unités d'une ARN polymérase bactérienne vue sous deux angles (<i>Thermus aquaticus</i>)	31
Figure 6. Structures de la rifampicine et de la fidaxomicine	32
Figure 7. Structures des trois molécules agissant sur les bactéries Gram-positives selon le nouveau mécanisme	33
Figure 8. Mécanisme d'action de la myxopyronine, analogue à celui de la ripostatine.....	34
Figure 9. Disconnections principales dans les synthèses de la ripostatine B par Christmann, Altmann et Prusov.....	35
Figure 10. Analyse rétrosynthétique de la ripostatine A (1).....	51
Figure 11. Molécules naturelles comportant le motif 1,4-diène	65
Figure 12. Motif 1,4-diène de la ripostatine A	66
Figure 13. Régiosélectivité du couplage entre un vinylmétal et un dérivé allylique activé.....	67
Figure 14. Dérivés halogénés utilisés pour le couplage	90
Figure 15. Précurseurs 1,4-diéniques de la ripostatine A	103
Figure 16. Chromatogrammes d'HPLC chirale des composés <i>rac</i> - 89 et (<i>S</i>)- 89	113
Figure 17. Chromatogrammes d'HPLC chirale des composés <i>rac</i> - 90 et (<i>S</i>)- 90	114
Figure 18. Dimère du dérivé nitré 11	117
Figure 19. β -hydroxycétone de référence (Altmann)	121
Figure 20. Cycle catalytique de la réaction de Stille	123

Table des tableaux

Tableau 1. Résultats du couplage entre le trifluoroborate 24 et l'acétate 25	75
Tableau 2. Principales caractéristiques des composés 45 à 48 en RMN ¹ H.....	84
Tableau 3. Résultats des essais de couplage entre les alcynes et les dérivés halogénés allyliques.....	85
Tableau 4. Résultats de la mise au point de la réduction de l'alcool homopropargylique 47 .	89
Tableau 5. Résultats des couplages entre un halogénure allylique et un alcyne	95
Tableau 6. Mise au point de la réaction d'hydrozirconation	101
Tableau 7. Résultats des essais de nitration du composé 84	110
Tableau 8. Cycloaddition conduisant à l'isoxazoline 94	117
Tableau 9. Déplacements chimiques en RMN ¹ H des isoxazolines.....	119
Tableau 10. Déplacements chimiques en RMN ¹³ C et ¹ H des β-hydroxycétones, en ppm....	122
Tableau 11. Résultats des couplages entre le dérivé stannylé 17 et le bromure d'allyle.....	126
Tableau 12. Résultats des couplages avec le dérivé bromé 40	128

Etude de la synthèse totale de la ripostatine A

Résumé

Cette thèse est consacrée à l'étude de la synthèse totale de la ripostatine A, un antibiotique inhibiteur de l'ARN polymérase des bactéries, isolé en 1995 à partir de la myxobactérie *Sorangium cellulosum*. La ripostatine A est caractérisée par une lactone à 14 chaînons et un lactol à 6 chaînons ; elle comporte trois doubles liaisons et trois centres stéréogènes.

Les deux voies de synthèse envisagées de la ripostatine A comportaient comme étapes-clés une cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxyde de nitrile et une macrolactonisation. Des accès stéréocontrôlés à deux précurseurs importants comportant un motif 1,4-diène ont été développés, notamment à l'aide d'une carboalumination d'alcyne. Des β -hydroxycétones, précurseurs avancés dans la synthèse, ont été obtenues à partir de ces 1,4-diènes. Un couplage de Stille, entre un alcénylstannane qui a été synthétisé et un halogénure dérivé d'une des β -hydroxycétones préparées, reste à réaliser afin d'assembler le squelette de la ripostatine A.

Mots-clés : ripostatine, antibiotique, ARN polymérase, synthèse, cycloaddition, 1,4-diène

Abstract

This thesis is dedicated to the study of the total synthesis of ripostatin A, an antibiotic which inhibits eubacterial RNA polymerase, isolated in 1995 from the myxobacteria *Sorangium cellulosum*. Ripostatin A is characterized by a 14-membered lactone and a 6-membered lactol, it contains three double bonds and three stereogenic centers.

The two synthetic routes envisaged for ripostatin A included as key steps a nitrile oxide 1,3-dipolar cycloaddition and a macrolactonisation. Stereocontrolled accesses to two important precursors containing a 1,4-diene moiety were developed, using in particular an alkyne carboaluminations. Advanced precursors, β -hydroxyketones, were obtained from these 1,4-dienes. A Stille coupling between a synthesized stannane and an halide derived from one of the β -hydroxyketones, remains to be realized in order to assemble the skeleton of ripostatin A.

Key-words: ripostatin, antibiotics, RNA polymerase, synthesis, cycloaddition, 1,4-diène