

**ECOLE DOCTORALE MEDICAMENT
TOXICOLOGIE CHIMIE ENVIRONNEMENT**

Université Paris Descartes
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

THESE

Présentée pour obtenir le grade de docteur de l'Université de Paris Descartes

Spécialité : Chimie Organique

Par

Shabbair Mohammad

**Vers la synthèse totale du FR225654
inhibiteur de la gluconéogenèse**

Laboratoire Synthèse et Structure de Molécules d'Intérêt Pharmacologique

Université Paris Descartes-CNRS UMR 8638

Mardi 3 Décembre 2013

Jury:

Pr Isabelle Gillaizeau

Rapporteur

Pr Cyrille Kouklovsky

Rapporteur

Pr Jean-Daniel Brion

Examineur

Dr Marie-Isabelle Lannou

Examineur

Pr Janick Ardisson

Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse et Structure de Molécules d'Intérêt Pharmacologique (Université Paris Descartes/CNRS UMR 8638), sous la direction du Pr. Janick Ardisson. Je tiens à la remercier pour la confiance qu'elle m'a témoignée en m'accueillant dans son équipe et pour ses nombreux conseils.

Je voudrais exprimer ma vive reconnaissance à tous les membres du jury : Madame Isabelle Gillaizeau et Messieurs Cyrille Kouklovsky et Jean-Daniel Brion, qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

Je remercie également Marie-Isabelle Lannou pour m'avoir encouragé tout au long de la thèse et m'avoir apporté une aide précieuse. Tout a commencé le 15 Janvier 2010, je n'étais qu'en M2 et tu savais déjà, à l'époque, me mettre la fessée... Presque 4 ans après, rien n'a changé !

Merci également à tous ceux que j'ai côtoyé : Geoffroy Sorin, Joelle Pérard, Florence Souquet, Julien Barbion (les « shaaaaabbaiir » m'ont manqué!), Gilles Galvani, Olivier Nguyen Van Buu, Pascale Leproux, Elise Prost ainsi que tous les membres de l'UMR 8638. Je n'oublierai bien évidemment pas Karthi Karthi avec qui mon accent anglais à fait mal à plus d'une oreille.

Une spéciale dédicasse à Or'L... mister Tap ou Boloss ou Groloss! Trois années de folies, on n'a pas pu faire tout ce que l'on avait dit (à cause de moi et des « plans carotte », je l'avoue !) j'espère pouvoir me rattraper. En tous les cas ce fut génial de pouvoir partager ces trois années avec toi. On en a connu des hauts et des bas... mais ta bonne humeur et ta motivation ont toujours été là. Merci poto !

Enfin, je voudrais remercier tout spécialement la crevette du labo ! Sabrina Dhambri avec qui j'ai travaillé au laboratoire pendant ces trois ans. Merci pour ton sourire, tes coups de gueule, et surtout pour ton soutien au quotidien. Sans toi tout ce travail n'aurait pas été possible. Tu m'as aidé tout au long de la thèse, fait en sorte que le travail se fasse dans la bonne humeur et la joie. Merci pour tout ce que l'on a partagé. Je te souhaite bon courage pour la suite !

Je ne peux pas clore cette page sans remercier mes parents qui m'ont apporté leur soutien moral et affectif. Que ce soit du Pakistan ou en France, ils ont su être là quand il le fallait.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
LISTE DES ABBREVIATIONS	3
INTRODUCTION GENERALE	3
CHAPITRE 1 : Traitement du diabète de type 2 et FR225654	7
1. Médicaments du diabète de type 2	11
1.1. Le diabète de type 2	11
1.2. Principaux médicaments du DT2	13
1.2.1. <i>La metformine</i>	15
1.2.2. <i>Les sulfonylurées (SUs) et les glinides</i>	18
1.2.3. <i>Les incrétines, analogues de GLP-1 et inhibiteurs de DPP-4</i>	20
1.2.3.1. Les inhibiteurs de la DPP-4	21
1.2.3.2. Analogues du GLP-1	22
1.2.4. <i>Les inhibiteurs des α-glucosidases</i>	24
1.2.5. <i>Autres médicaments du DT2</i>	25
1.2.5.1. La bromocriptine	25
1.2.5.2. Le pramlintide	25
1.2.5.3. Le colesevelam	26
1.3. Perspectives dans le traitement du DT2	26
1.3.1. <i>Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose 2 (SGLT2)</i>	27
1.3.2. <i>Les activateurs de glucokinase</i>	27
1.3.3. <i>Les inhibiteurs de fructose-1,6-phosphatases (FBPases)</i>	28
1.3.4. <i>Autre exemple d'approche</i>	29
1.4. Conclusion	29
2. Le FR225654	30
2.1. Origine et structure chimique	30
2.2. Propriétés biologiques	31
2.3. Autres toxines de structure proche	35
2.4. Relations structure-activité	37
2.5. Biogénèse	38
3. CONCLUSION	39
CHAPITRE 2 : Grandes voies de synthèse des décalines – Synthèse de la betaénone	B
.....	43
1. Grandes voies de synthèse des décalines	47
1.1. Annélation de Robinson – Cétone de Wieland-Miescher	48
1.2. Réaction de Diels-Alder	49
1.2.1. <i>Réaction de Diels-Alder intermoléculaire</i>	50
1.2.2. <i>Réaction de Diels-Alder intramoléculaire</i>	54
1.2.2.1. IMDA (réaction de D-A intramoléculaire proprement dite)	54
1.2.2.2. Les réactions TADA (réaction de D-A transannulaires)	59
1.3. Réactions en cascade	60
1.4. Autres types de cyclisation	62
1.5. Conclusion	64

2. Synthèse de la betaénone B	65
2.1. Approche de synthèse de la betaénone B par réaction de Diels-Alder intermoléculaire ..	66
2.2. Synthèse totale de la betaénone B par réaction de Diels-Alder Intramoléculaire	68
2.2.1. Analyse rétrosynthétique	68
2.2.2. Synthèse des différents fragments.....	68
2.2.3. Synthèse du précurseur triénique et réaction IMDA	70
3. Conclusion	71
CHAPITRE 3 : Travaux antérieurs – Stratégie de synthèse – Synthèse du fragment	75
C12-C17	75
1. Travaux antérieurs réalisés au laboratoire	79
2. Nouvelles stratégies de synthèse.....	86
2.1. Première voie de synthèse	87
2.2. Deuxième voie de synthèse.....	89
3. Synthèse de l'iodure vinylique C12-C17.....	90
3.1. Stratégie de synthèse.....	90
3.2. Mise en place du centre asymétrique en C14 et préparation du dihydrofurane.....	91
3.3. Transposition dyotropique de cuprates	93
3.3.1. Rappels bibliographiques.....	93
3.3.2. Travaux personnels	96
4. Conclusion	97
CHAPITRE 4 : Synthèse du fragment C5-C11	101
1. Analyse rétrosynthétique	104
2. Synthèse de l'alcène 166	105
2.1. Préparation de l'alcène OPMB	106
2.1.1. Aménagement fonctionnel de l'ester de Roche (S)	106
2.1.2. Mise en place de la double liaison terminale	106
2.1.2.1. Rappel bibliographique	107
2.1.2.2. Travaux personnels.....	110
2.2. Préparation de l'alcène OPMP	113
3. Installation de l'alcool tertiaire en C8 par dihydroxylation asymétrique de Sharpless .	113
3.1. Rappels bibliographiques sur la réaction de dihydroxylation selon Sharpless	114
3.1.1. Présentation générale de la réaction.....	114
3.1.2. Contrôle de l'énantiosélectivité par le ligand.....	114
3.1.3. Dihydroxylation des alcools allyliques et homoallyliques : influence du groupement	116
protecteur de la fonction alcool.....	116
3.1.4. Réaction de dihydroxylation de Sharpless : cas des alcools bis-homoallyliques.....	118
3.2. Travaux personnels.....	120
3.2.1. Réaction de dihydroxylation des alcools bis-homoallyliques OPMB et OPMP.....	121
3.2.2. Réactions de dihydroxylation sur les alcools bis-homoallyliques de la littérature.....	125
4. Synthèse du fragment C5-C11 : Formation de l'époxyde et homologation	129
4.1. Formation de l'époxyde.....	129
4.2. Synthèse du fragment C5-C11 par ouverture d'époxyde	130

4.3. Confirmation de structure.....	133
5. Conclusion.....	134
CHAPITRE 5 : Synthèse du fragment C1-C4 et réactions de couplage.....	137
1. Synthèse des fragments C1-C4.....	140
1.1. Synthèse de l'énone C1-C4.....	140
1.2. Synthèse des cétophosponates C1-C4.....	140
2. Réactions de couplage.....	142
2.1. Couplage par réaction de Baylis-Hillman et réduction.....	142
2.1.1. <i>Rappel bibliographique</i>	142
2.1.2. <i>Réaction de Baylis-Hillman en série modèle</i>	144
2.1.3. <i>Réaction de Baylis-Hillman sur le fragment C5-C11</i>	147
2.2. Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.....	147
2.2.1. <i>Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en série FR225654</i>	147
2.2.2. <i>Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en série simplifiée</i>	148
3. Stratégies d'homologation.....	150
4. Synthèse du diène C5-C17.....	151
5. Conclusion.....	153
CHAPITRE 6 : Synthèse du triène C2-C17 et réaction de Diels-Alder intramoléculaire.....	157
1. Synthèse du motif triénique C2-C17.....	160
1.1. Synthèse du triène C2-C17 : première voie.....	160
1.1.1. <i>A partir du diol 261 OPMB</i>	160
1.1.2. <i>A partir du diol 262 OBn</i>	161
1.2. Synthèse du triène C2-C17 : deuxième voie.....	162
2. Réaction de Diels-Alder Intramoléculaire.....	164
2.1. Présentation de la réaction.....	164
2.2. Réactions de Diels-alder Intramoléculaire.....	167
2.3. Détermination de structure de la décaline 282.....	169
3. Conclusion.....	170
CONCLUSION GENERALE.....	159
PARTIE EXPERIMENTALE.....	187
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	261

LISTE DES ABBREVIATIONS

Ac	Acétyl
AGL	Acide gras libre
AIBN	Azobisisobutyronitrile
AMP	Adénosine monophosphate
AMPK	Protéine kinase dépendante de l'AMP
APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Ar	Aryle
ATP	Adénosine triphosphate
BAIB	Bis (acétoxy)iodobenzène
Binap	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn	Benzyle
BOM	Benzyloxyméthyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
Cat.	Catalytique
cod	1,5-cyclooctadiène
CSA	Acide 10-camphorsulfonique
D.A	Diels-Alder
DBU	Diazabicycloundecene
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DET	Diéthyltartrate
DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
DID	Diabète insulino-dépendant
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMP	Dess Martin Periodinane
DMPU	Diméthylpropylène urée
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
Dppp	Diphénylphosphinopropane
DT2	Diabète de type II
ed	Excès diastéréomérique
ee	Excès énantiomérique
équiv	Equivalent
Et	Ethyle
F2,6BP	Fructose-2,6-bisphosphatase
FBP-1	Fructose-1,5-bisphosphatase
G6Pase	Glucose-6-phosphatase
GIP	Glucose-dépendant Insulinotropic Polypeptide
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GNG	Gluconéogénèse
Gp	Groupement protecteur
GK	Glucokinase
GKA	Activateur de Glucokinase
GS	Glycogen Synthase
GSK-3	Glycogen Synthase Kinase-3
h	Heure/hour
HMPT	Hexaméthylphosphorotriamide
Hz	Hertz
IBX	Acide <i>o</i> -iodoxybenzoïque
IC50	Concentration inhibitrice de 50% de l'activité
IMDA	Diels-Alder intramoléculaire
Imid	Imidazole

<i>i</i> -Pr	<i>Iso</i> -propyle
IR	InfraRouge
LDA	Diisopropylamidure de lithium
2,6-lut.	2,6-lutidine
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
Mét	Métal
Min	Minutes
Mol	mole
MS	Tamis moléculaire
NaHMDS	Bis(triméthylsilyl) amidure de sodium
Nbd	2,5-norbornadiène
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyle
NMO	Oxyde de <i>N</i> -Méthylmorpholine
nOe	Effet Nucléaire Overhauser
Nu	Nucléophile
OAc	Acétate
PEPCK	Phosphoénolpyruvate carboxykinase
PFK-1	Phosphofructokinase-1
Ph	Phényle
Piv	Pivaloyle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PMBz	<i>para</i> -méthoxybenzoate
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
Ppm	Partie par million
PPTS	<i>para</i> -toluène sulfonate de pyridinium
Pyr	Pyridine
Quant.	Quantitative
rd	Rapport diastéréomérique
rdt	rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Salen	<i>N-N'</i> -bis(Salicydène)éthylènediamine
T.a	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBME	<i>tert</i> -Butylméthyléther
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
TEMPO	<i>N</i> -oxyle de tétraméthylpipéridine
TES	Triéthylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
Tf T	Trifluorométhanesulfonyle
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
TMSE	Triméthylsilyléthyle
Tol.	Toluène
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle

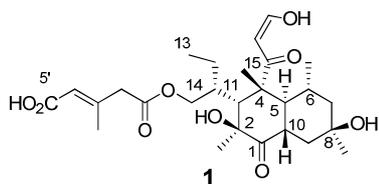
INTRODUCTION GENERALE

Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. Il est estimé à 347 millions le nombre de personnes diabétiques dans le monde. Plus de 80% des décès par diabète se produisent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Actuellement, de nombreux médicaments permettant une diminution de la glycémie sont disponibles mais il existe de multiples effets indésirables ainsi que des phénomènes de résistance.

En ce sens, il se développe une recherche active de nouveaux composés destinés à l'homéostasie du glucose.

Entre 40 % et 70 % des médicaments proviennent plus ou moins directement des substances naturelles : plantes, organismes marins, micro-organismes, car elles présentent une incroyable diversité moléculaire. Trouver de nouvelles molécules naturelles ou découvrir les propriétés insoupçonnées de celles connues pour soigner l'être humain et l'animal constitue donc un formidable enjeu.

Les champignons constituent une source encore largement inexploree de médicaments, et représentent une des plus grandes classes de produits naturels. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés au FR225654 **1**, issu de la fermentation de champignons de type *Phoma sp* N°00144.



D'un point de vue structural, ce composé se présente sous la forme d'une *trans*-décaline substituée par un β -céto-énol en C4 et une chaîne latérale comportant un acide carboxylique insaturé en C3.

Des premières études ont montré que ce composé présentait une activité antidiabétique potentielle et plus particulièrement une action inhibitrice de la gluconéogenèse intense *in vitro*. De plus, après administration par voie orale à des souris, une activité hypoglycémiant significative *in vivo* a également été révélée. S'il a pu être démontré l'importance de la chaîne latérale pour l'activité biologique, le mécanisme d'action reste à ce jour inconnu.

En ce sens, le FR225654 **1** est un métabolite d'origine naturelle pouvant être considéré comme un bon chef de file dans le cadre de la recherche de nouveaux agents thérapeutiques. A ce jour, il ne nous a pas été possible d'accéder à ce composé par fermentation. C'est pourquoi la voie chimique paraît être le seul moyen de disposer de ce produit afin de réaliser par la suite des études biologiques plus approfondies. Sa synthèse totale est donc incontournable.

Ce manuscrit a pour objet la mise au point d'une stratégie de synthèse modulable qui, dans un premier temps, devrait permettre l'accès au FR225654 et à terme, la préparation d'analogues.

***CHAPITRE 1 : Traitement du
diabète de type 2 et FR225654***

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie lente, silencieuse mais redoutable. Actuellement, bien que plusieurs classes de médicaments soient disponibles pour traiter cette maladie, soigner le DT2 est devenu de plus en plus complexe. Le traitement actuel du diabète de type 2 n'étant pas entièrement satisfaisant, il y a donc un besoin important de nouveaux médicaments efficaces, dénués de toxicité et agissant à long terme.^{1,2}

La première partie de ce chapitre sera consacrée aux médicaments du diabète de type 2. Une présentation des composés actuellement sur le marché mais aussi de certains en développement, sera réalisée.

Dans une deuxième partie, sera plus particulièrement défini le composé qui constitue la cible de ce travail de thèse, le FR225654. Il s'agit d'un composé d'origine naturelle de type *trans*-décaline, caractérisé par une action inhibitrice de la gluconéogenèse intense *in vitro* et une action hypoglycémiant significative *in vivo* chez la souris, après administration par voie orale.

1. Médicaments du diabète de type 2

1.1. Le diabète de type 2

On distingue globalement deux grands types de diabète.

Le diabète de type 1, aussi appelé diabète « maigre » ou « juvénile » touche environ 10% de la population. A l'origine de cette affection, on retrouve le plus souvent une destruction progressive des cellules β du pancréas qui secrètent l'insuline. Le seul traitement consiste en des injections d'insuline.

Le diabète de type 2 (DT2), plus particulièrement présenté dans ce chapitre, constitue un problème de santé croissant et concerne la plupart des pays du monde qu'ils soient riches ou émergents. On s'attend à ce que cette maladie affecte plus de 366 million de personnes en 2030.

Chez les diabétiques, la glycémie est élevée de façon chronique, d'où des complications à long terme considérables avec des dommages graves micro- et macrovasculaires au niveau de certains organes comme les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins.

L'insuline et le glucagon, deux hormones secrétées par le pancréas (respectivement par les cellules β et α), ont un rôle majeur dans l'homéostasie glucidique et donc dans la pathologie du DT2, comme l'indique la figure ci-dessous (Figure 1).

¹ Stein, S. A.; Lamos, E. M.; Davis, S. N. *Expert. Opin. Drug. Saf.* **2013**, *12*, 153.

² Dang, Q.; Kashibatia, S. R.; Reddy, K. R.; Jiang, T.; Reddy, M. R.; Potter, S. C.; Fujitaki, J. M.; van Poelje, P. D.; Huang, J.; Lipscomb, W. N.; Erion, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15491.

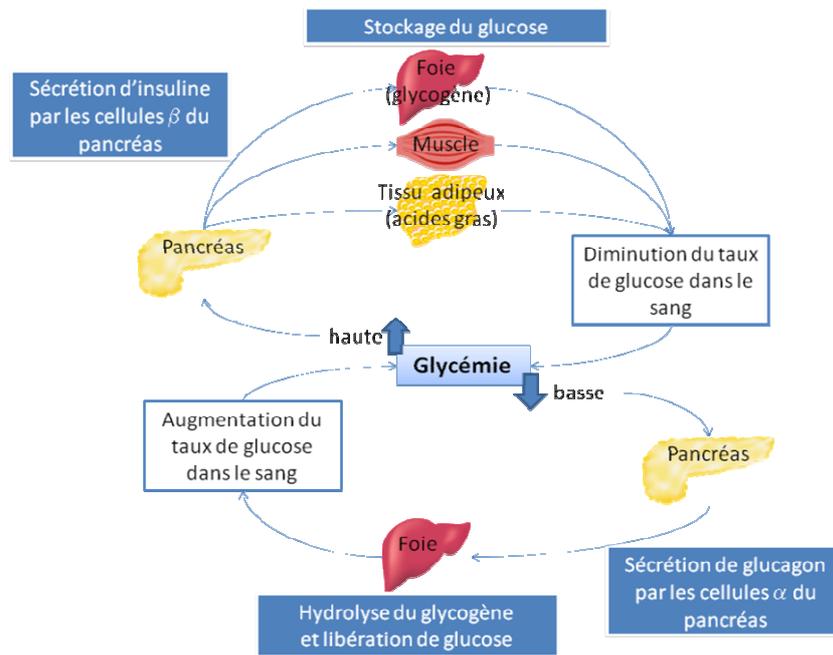


Figure 1 : Régulation de l'homéostasie glucidique par l'insuline et le glucagon

Il est maintenant clair que les cellules β , mais aussi les cellules α souffrent de dysfonctionnement dans le diabète et que ces deux types de cellules répondent anormalement au glucose et aux autres nutriments.

Il a été montré que le DT2 résulte majoritairement d'un déficit conjugué de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité. L'hyperglycémie résultante est due à une diminution du métabolisme du glucose par les tissus comme les muscles, le foie et les graisses, couplée à une augmentation de la production endogène de glucose par le foie. Par ailleurs, l'hyperglycémie et les taux élevés d'AGL circulants contribuent à accentuer l'insulinorésistance hépatique et musculaire et aggravent le «défaut» de la sécrétion d'insuline (Figure 2).

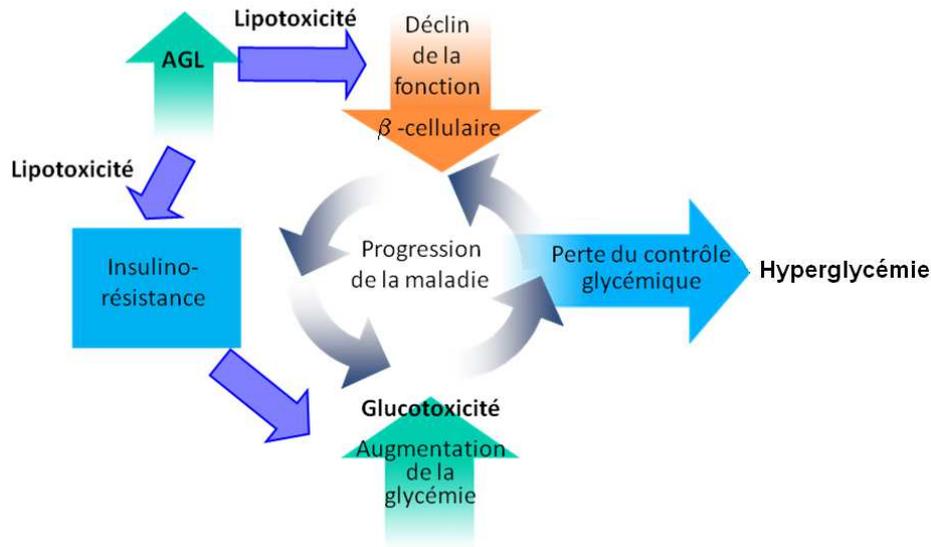


Figure 2 : Notion de glucotoxicité

1.2. Principaux médicaments du DT2

Actuellement, plusieurs classes de médicaments sont disponibles et permettent d'abaisser le taux de glucose dans le sang et de réduire les complications. ^{1,2}

Le traitement du DT2 est basé sur la résultante de plusieurs facteurs : les caractéristiques du patient, la sévérité de l'hyperglycémie, et les options thérapeutiques disponibles.

La metformine et les sulfonylurées jouent un rôle fondamental parmi les médicaments du DT2. La metformine est administrée en première intention sauf en cas d'intolérance ou de contre-indications. Il y a quelques années, les thiazolidinediones (TZD) étaient également prescrites en première intention, mais, en raison de leurs effets indésirables graves, elles ont été retirées du marché. En deuxième intention, se trouvent les sulfonylurées (SUs), mais aussi les inhibiteurs de dipeptidylpeptidase-IV (DPP-4), les agonistes du « glucagon-like polypeptide-1 » (GLP-1) et l'insuline. Les inhibiteurs de dipeptidylpeptidase-IV (DPP-4) sont relativement récents et sont les seuls agents à être administrés par voie orale dans la famille des incrétines. En plus de ces traitements, d'autres médicaments ont été autorisés pour le traitement du DT2, mais sont moins largement utilisés. Les glinides (répaglinide) sont suggérés comme alternative possible aux SUs pour les patients avec des heures de repas irrégulières ou des hypoglycémies post-prandiales avec un traitement par les SUs classiques. Les inhibiteurs des α -glucosidases (AGIs) et les séquestrants d'acides biliaires (BAS) n'ont pas réellement de place actuellement dans l'algorithme du traitement du DT2 ; ils ne sont proposés que pour le traitement de certains patients (Figure 3).

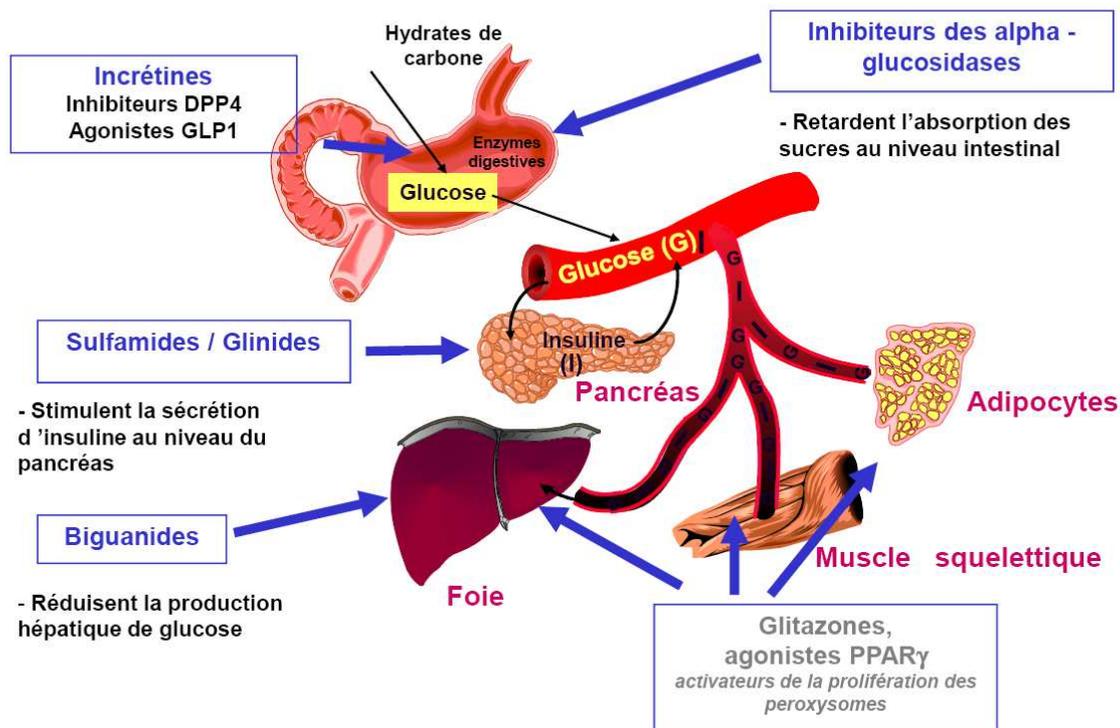


Figure 3 : Traitement du DT2

Il est généralement recommandé que le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) ne dépasse pas 7% voire même 6,5%. L'amélioration attendue avec la metformine et les SUs est de 1 à 1,5%.

Un traitement par la metformine est associé à une perte de poids et une diminution du taux de lipoprotéines de basse densité (LDL) plus importante qu'avec les SUs et TZDs et moins de risque d'hypoglycémie comparé aux SUs. Si la toxicité de la metformine consiste principalement en des troubles gastro-intestinaux, le risque d'acidose lactique mortelle n'est pas nul.

L'efficacité des SUs a clairement été démontrée mais elle est associée à des risques cardiovasculaires plus importants qu'avec la metformine.

Les TZDs se sont révélées aussi efficaces que la metformine et les SUs. Cependant, elles ont été retirées du marché en raison de risques accrus d'infarctus du myocarde, de cancers de la vessie, d'œdèmes et de fractures des os.

En outre, il est à noter que l'effet de ces médicaments diminue avec le temps d'où une majorité de patients traités avec des taux de glycémie à jeun ou post-prandiale au-dessus des taux visés. Cette dérive est due à plusieurs facteurs : une mauvaise observance du traitement, l'administration d'une dose sub-optimale, une décroissance des fonctions du pancréas ou encore l'exacerbation des résistances périphériques à l'insuline.

Le traitement du diabète de type 2 n'est donc pas entièrement satisfaisant (avec des effets indésirables notoires et une efficacité à long terme modérée). Il y a un besoin important de nouveaux médicaments efficaces, dénués de toxicité et agissant à long terme.

La physiopathologie du diabète a été longtemps essentiellement perçue comme un problème centré sur l'insuline avec une augmentation progressive de la résistance à l'insuline associée à un défaut de sécrétion d'insuline. Cependant, il est maintenant clair que cette vision de l'homéostasie du glucose autour de l'insuline est incomplète, avec de nouvelles pistes pour la recherche de nouveaux médicaments.

Les quatre classes principales des médicaments du DT2 actuellement sur le marché seront présentées ci-dessous :

- la metformine,
- les insulinosécréteurs avec les sulfonylurées et les glinides,
- les incrétines, avec les inhibiteurs de DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4) et les analogues de GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1),
- les inhibiteurs des α -glucosidases.

Il est important de signaler que, in fine, de nombreux patients auront besoin d'une insulinothérapie, seule ou associée à d'autres médicaments, pour maintenir le contrôle de leur glycémie.

Malgré tous les traitements disponibles, soigner le DT2 est devenu de plus en plus complexe et, d'une certaine manière, sujet de controverse. En raison du nombre croissant d'agents pharmacologiques, de leurs possibles effets indésirables et d'incertitudes quant aux bénéfices d'un contrôle strict de la glycémie sur les complications cardiovasculaires du diabète, les cliniciens ont parfois des doutes sur les stratégies de soin optimales pour leurs patients.

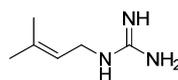
1.2.1. La metformine

La metformine est actuellement le médicament du diabète de type 2 le plus couramment utilisé, bien que son mécanisme d'action ne soit pas encore totalement élucidé.

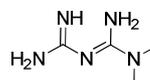
La metformine est un biguanide qui dérive de la galéguine, une guanidine isolée de *Galega officinalis*, plante traditionnellement utilisée pour traiter le diabète dans l'Europe médiévale (Figure 4). La metformine a été cliniquement développée en 1957 par le français J. Sterne qui lui a d'ailleurs donné son premier nom de spécialité, GlucophageND. Après vingt ans d'utilisation en Europe, la metformine a été approuvée aux USA en 1995. Dans le domaine public depuis 2002, la metformine est actuellement un des traitements les moins coûteux du DT2.



Galega officinalis



Galégine



Metformine

Figure 4 : Galégine et metformine

La metformine est le médicament le plus prescrit pour traiter l'hyperglycémie dans le DT2. Elle est recommandée, parallèlement à une modification du style de vie (diète, contrôle du poids et activité physique), comme thérapie en première intention par voie orale aussi bien aux Etats-Unis qu'en Europe, en absence naturellement de contre-indications.

Ce composé est efficace et sûr en monothérapie et en association avec d'autres agents hypoglycémisants. Il améliore le taux de HbA1c de 1 à 5% en fonction de la dose et de la durée du traitement. Les effets indésirables de la metformine consistent essentiellement en des troubles gastro-intestinaux (20 à 30% des cas). Très rarement, la metformine peut être responsable d'une acidose lactique (risque de mortalité < 0,015/1000 patients/an).

Ce contrôle important du taux de glucose dans le sang entraîne une diminution des risques liés au diabète (notamment chez les patients diabétiques obèses), associée à une perte de poids (même modérée) et un risque minimal d'hypoglycémie, contrairement à l'insuline et aux SU. La réduction de la mortalité cardiovasculaire est nettement confirmée.³

Dans un autre domaine, une corrélation entre l'utilisation de la metformine et la diminution de l'incidence de certains cancers a été signalée. La metformine exerce un effet préventif mais possède aussi des propriétés antitumorales directes. Cette molécule est actuellement en essais cliniques phase II et III pour cette indication.⁴

Comme indiqué ci-dessus, le mécanisme d'action moléculaire de la metformine n'est pas complètement élucidé. Sa cible principale reste le foie ; en effet, la metformine rétablit l'homéostasie glucidique chez le patient diabétique principalement en diminuant la production de glucose par le foie par inhibition de la gluconéogenèse. Son mécanisme d'action a été décrit jusqu'à récemment, comme

³ Rojas, L. B. A.; Gomes, M. B. *Diabet. Met. Syndr.* **2013**, 5, 6.

⁴ Duque, J. E.; Voulez, J.; Zamudio, I.; Lai, E. *J. Exp. Clin. Med.* **2012**, 4, 140.

basé sur l'activation de l'AMPK (AMP-activated protein kinase). En fait, l'activation de l'AMPK par la metformine est secondaire à son action sur la mitochondrie.^{5,6,7}

Plus précisément, après absorption hépatique de la metformine par le biais du transporteur de cation organique OCT1, il a été montré que c'est la mitochondrie qui constitue la cible primaire de ce biguanide, bien que le site de liaison ne soit pas connu. Il s'ensuit une inhibition modérée mais spécifique du complexe I de la chaîne respiratoire (qui est une NADH/ubiquinone oxydoréductase) avec diminution de l'ATP cellulaire et augmentation concomitante de l'AMP. La gluconéogenèse étant un processus coûteux en énergie, le flux gluconéogénique est restreint. D'autre part, l'accumulation de l'AMP entraîne une régulation allostérique de la fructose-1,6-bisphosphatase, enzyme clé de la gluconéogenèse, ainsi qu'une réduction de l'activité de l'adénylate-cyclase stimulée par le glucagon (hormone hyperglycémiant impliquée dans l'homéostasie), d'où une inhibition de la production de glucose par le foie (Figure 5).

Cependant, bien que l'AMPK agisse comme une sonde (détecteur) en énergie et soit activée en réponse à ce stress énergétique, il a été montré que cette kinase n'est pas centrale dans l'effet inhibiteur de la metformine sur la gluconéogenèse hépatique (Figure 6).

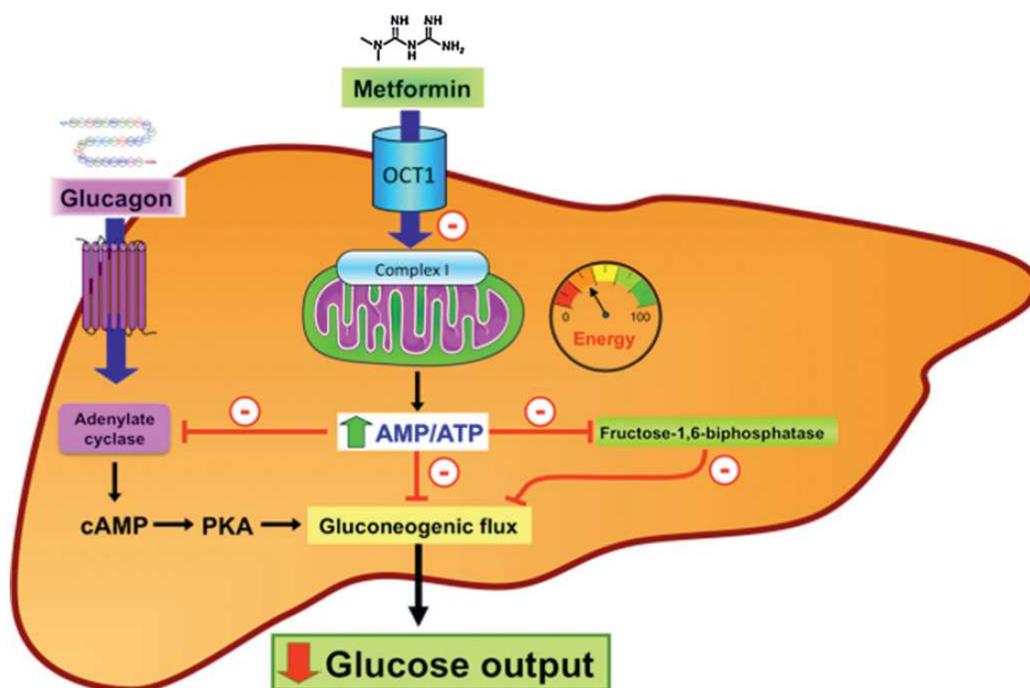


Figure 5 : Inhibition de la production de glucose par le foie induite par la metformine

⁵ Violette, B.; Foretz, M. *Ann. Endocrin.* **2013**, *74*, 123.

⁶ Miller, R. A.; Chu, Q.; Xie, J.; Foretz, M.; Violette, B.; Birnbaum, M. J. *Nature*, **2013**, *494*, 256.

⁷ Dowling, R. J. O.; Niraula, S.; Stambolic, V.; Goodwin, P. J. *J. Mol. Endocrin.* **2012**, *48*, R31.

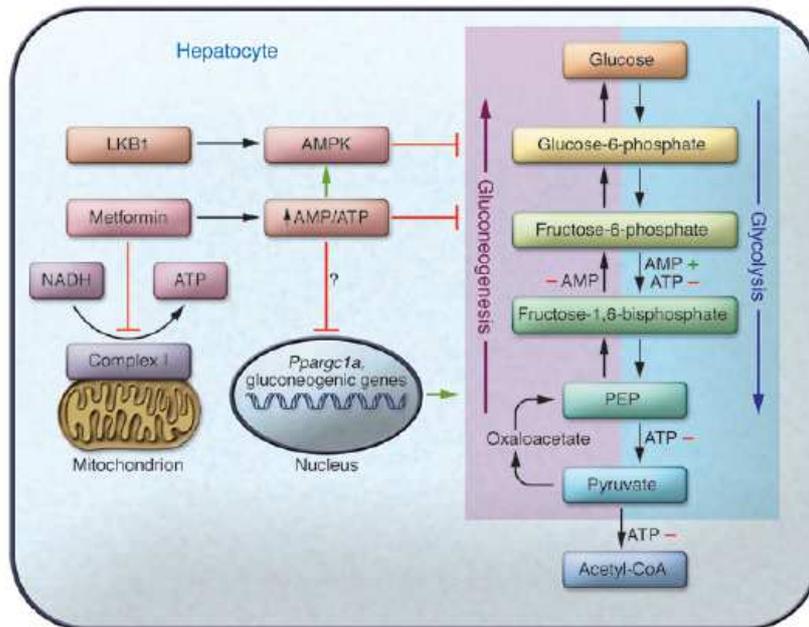


Figure 6 : Régulation des mécanismes glyconéogénèse/glycolyse hépatiques par la metformine

1.2.2. Les sulfonylurées (SUs) et les glinides

Les SUs et les glinides appartiennent à la classe des insulinosécréteurs.

Les SUs ont été les premiers médicaments du diabète de type 2, car disponibles dès 1954. Leurs structures dérivent des sulfamides antibactériens (sulfanilamides et dérivés).

Les SUs de deuxième génération (glibenclamide, gliclazide, glipizide) sont apparus au début des années 1970 et les SUs à prise quotidienne, surtout prescrites actuellement (gliclazide 30 puis 60, glimépiride, glipizide GTS), à la fin des années 1990. Le répaglinide, seule glinide (ou meglitinide) sur le marché en France, est disponible depuis la fin des années 1990 (Figure 7).

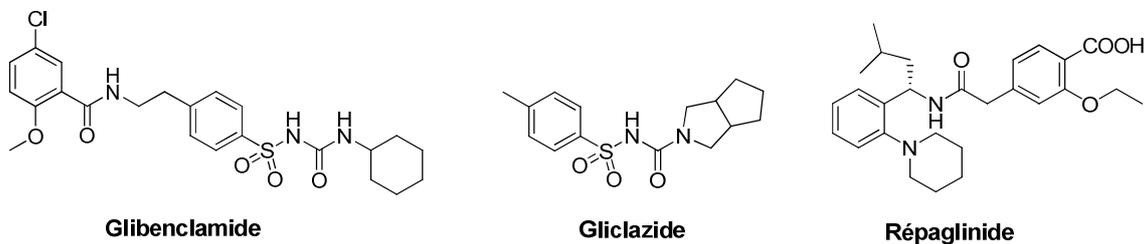


Figure 7

Les SUs diffèrent selon leur durée de vie, leur mode d'élimination, l'existence ou non de métabolites actifs, leurs liaisons aux protéines. Le répaglinide se distingue par un délai d'action bref et par une demi-vie courte, d'où une plus grande souplesse d'utilisation mais avec l'inconvénient de trois prises par jour, au contraire des SUs à prise quotidienne unique.

Les SUs et les glinides stimulent l'insulinosecrétion en potentialisant les effets du glucose sur la cellule β du pancréas⁸ (Figure 8, Figure 9).

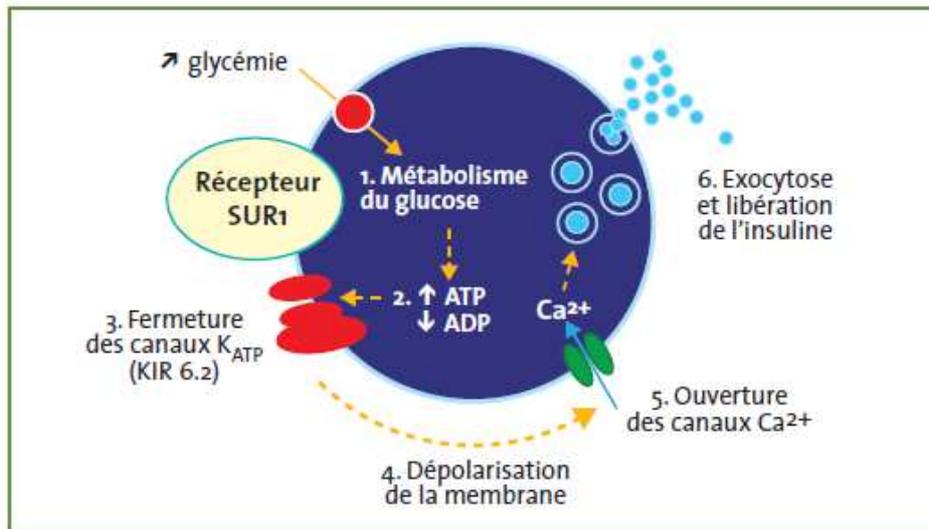


Figure 8 : Représentation schématique de la cellule β pancréatique normale

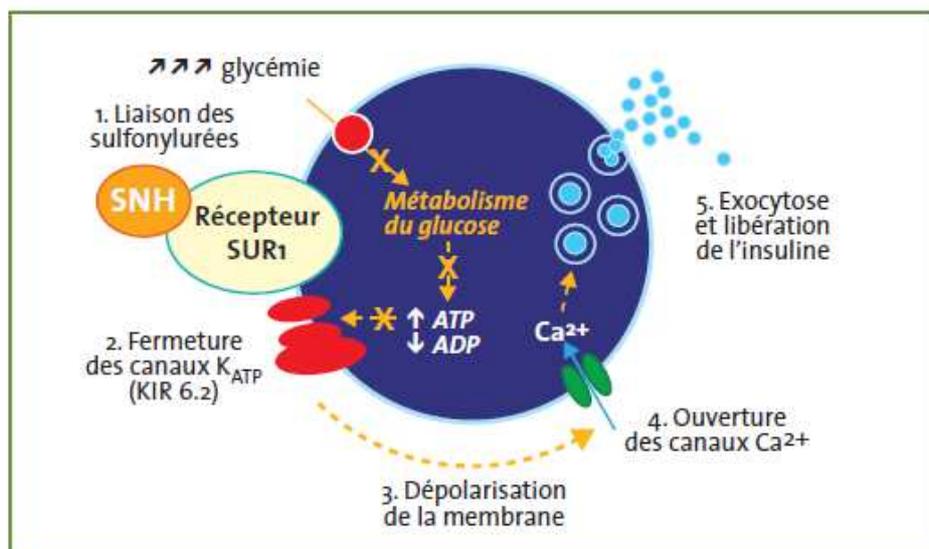


Figure 9 : Représentation schématique de la cellule β pancréatique dans le DT2 et mécanisme d'action des sulfonylurées et des glinides

⁸ Reis, A. F.; Velho, G. *Diabetes Metab.* 2002, 28, 14.

Ces composés se lient à des récepteurs membranaires des cellules β pancréatiques, les récepteurs des sulfonylurées de type 1 (SUR1). Ces récepteurs, membres de la superfamille des transporteurs ABC (« ATP-binding cassette »), sont des sous-unités fonctionnelles des canaux potassiques ATP-dépendants (KATP) des cellules β pancréatiques, et ont pour rôle de réguler l'activité de ces canaux. La fixation des SUs et glinides aux récepteurs entraîne la fermeture des canaux potassiques. Il s'ensuit une augmentation de la concentration cytoplasmique en potassium d'où une dépolarisation membranaire. Ces faits conduisent à l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, l'entrée du calcium, l'exocytose des grains et la libération d'insuline.^{9,10}

L'effet indésirable le plus redouté lors de l'utilisation d'insulinosécréteurs est la survenue d'hypoglycémie. Le deuxième effet indésirable est la prise pondérale, bien que celle-ci ne soit que modérée avec les SUs plus récentes (Figure 9).

1.2.3. Les incrétines, analogues de GLP-1 et inhibiteurs de DPP-4

Les thérapeutiques fondées sur les incrétines ou incrétinomimétiques (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 [iDPP-4] et agonistes du récepteur GLP-1 [arGLP-1]) sont devenues, au cours de ces dernières années, des traitements bien établis du DT2.

L'effet « incrétines » est basée sur l'amplification de la réponse insulinique par augmentation des effets physiologiques régis par deux hormones peptidiques digestives, libérées par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors de la prise alimentaire : le GLP-1 (« glucagon-like peptide ») et le GIP (« glucose-dependent insulintropic polypeptide »).

Le GLP-1 est l'hormone la plus importante, tant pour son implication dans la physiopathologie du DT2 que pour les possibilités thérapeutiques offertes. L'effet insulinosécréteur du GLP-1 dépend de la glycémie : il disparaît dès que la glycémie est normalisée. Fait important, il inhibe la sécrétion de glucagon de façon glucodépendante. Par ailleurs le GLP-1 ralentit la vidange gastrique et diminue la prise alimentaire chez l'homme. Il stimule la sécrétion d'insuline et posséderait également des propriétés trophiques sur la masse des îlots β des cellules de Langerhans (Figure 10).

⁹ Nichols, C. G. *Nature* **2006**, 440,470.

¹⁰ Burke, M. A.; Mutharasan, R. K.; Ardehali, H. *Circ. Res.* **2008**, 102, 164.

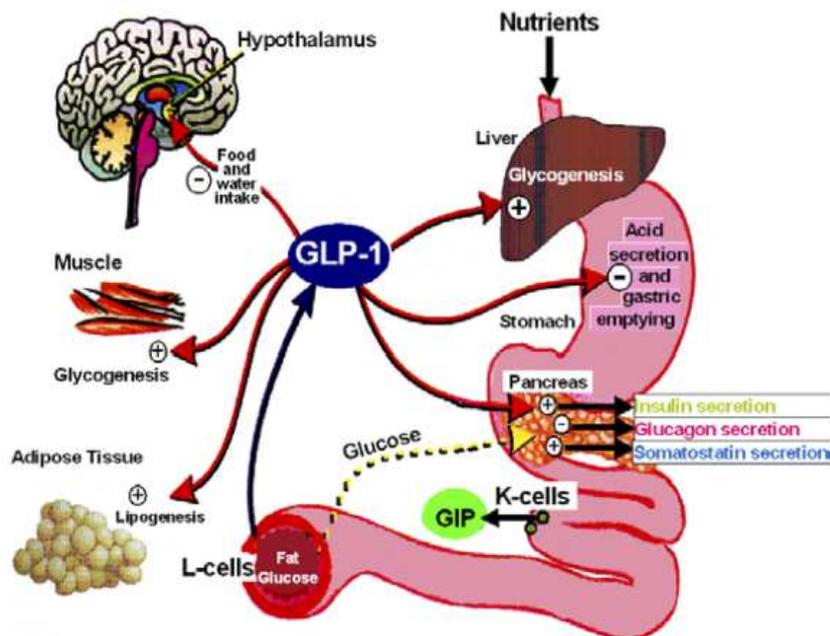


Figure 10 : Effets du GLP-1 sur les organes-clés impliqués dans le métabolisme intermédiaire

Il a été noté dans le DT2, une baisse très significative des taux circulants du GLP-1 mais un effet insulinothérapeutique de ce peptide conservé. Deux voies thérapeutiques ont donc été envisagées : celles de l'inhibition des DPP-4 afin d'accroître la demi-vie du GLP-1 et ses concentrations plasmatiques et celles d'analogues du GLP-1 résistants aux DPP-4.^{11,12,13,14}

1.2.3.1. Les inhibiteurs de la DPP-4

Le GLP-1 a une demi-vie d'élimination très courte due à son clivage par l'enzyme DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4). Quatre inhibiteurs compétitifs puissants et sélectifs (aussi nommés gliptines) de cette enzyme sont actuellement sur le marché : la sitagliptine, la saxagliptine, la vildagliptine et la linagliptine (cette dernière molécule, très récente, n'est ni remboursable ni agréée aux collectivités) (Figure 11).^{1,2}

Ils sont indiqués par voie orale dans le traitement du DT2 pour améliorer le contrôle glycémique en association le plus souvent avec la metformine, en même temps qu'un régime et de l'exercice.

¹¹ Ahren, B. *Diabetes Metab.* **2013**, *39*, 195.

¹² Vora, J.; Bain, S. C.; Damci, T.; Dzida, G.; Hollander, P.; Meneghini, L. F.; Ross, S. A. *Diabetes Metab.* **2013**, *39*, 6.

¹³ Raccach, D. *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* **2013**, *8*, 105.

¹⁴ Halimi, S.; Debaty, I.; Villaret, L.; Muller, M. *Rev. Med. Int.* **2008**, *29*, 881.

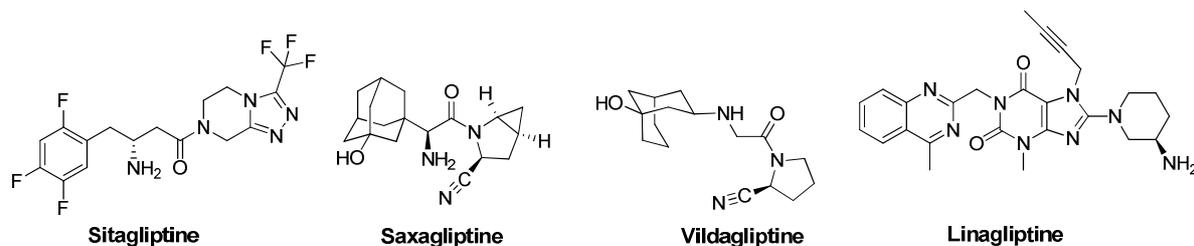


Figure 11 : Structure des gliptines

Il est à noter avec ces médicaments l'absence de risque d'hypoglycémie et la neutralité pondérale. Cependant, ce sont des molécules récentes avec, en conséquence très peu de recul en ce qui concerne leur potentiel d'effets indésirables.

1.2.3.2. Analogues du GLP-1

Le recours à des analogues du GLP-1 résistants à l'action des DPP-4 et reproduisant les effets de l'hormone, constitue une seconde approche visant à restaurer l'effet incrétine chez le patient atteint de DT2. A ce jour, trois analogues sont disponibles : l'exénatide, le liraglutide et le lixisénatide. Ils présentent une activité supérieure sur le contrôle de la glycémie par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4, mais ne peuvent être administrés que par voie sous-cutanée. Ces molécules ont des effets bénéfiques sur le poids.^{1,2}

L'exénatide est une forme synthétique de l'exendine-4, un peptide isolé de la salive d'un lézard venimeux d'Arizona ; il offre une analogie de 52% avec le GLP-1. L'exénatide nécessitait une administration deux fois par jour mais il est désormais disponible sous une forme ne requérant qu'une injection hebdomadaire (Figure 12).

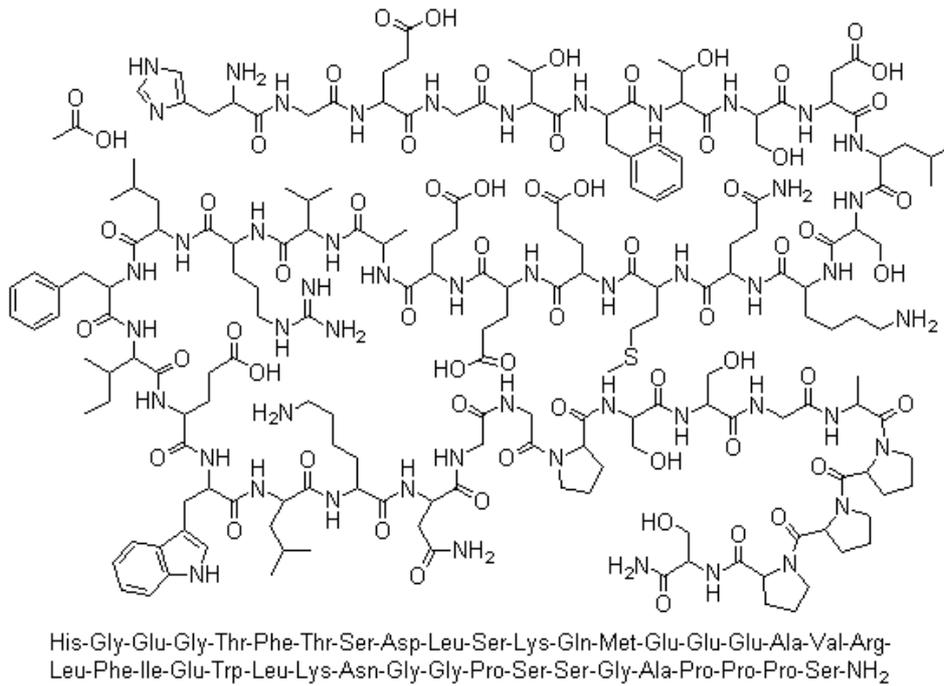


Figure 12 : Structure de l'exénatide

Le liraglutide est un analogue comportant un acide gras à 16 carbones, ce qui rend sa liaison à l'albumine possible et réversible. Le lixisénatide, le dérivé le plus récent, possède une structure proche de l'exénatide, mais avec six résidus lysine supplémentaires. Ces deux peptides sont administrés en une fois de façon quotidienne (Figure 13).

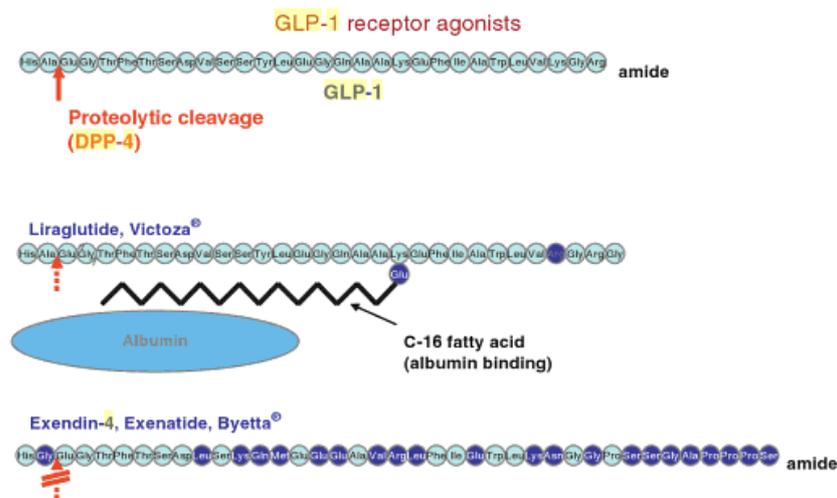


Figure 13 : Structure du liraglutide et de l'exénatide.

D'autres représentants de cette nouvelle classe thérapeutique sont en développement comme l'albiglutide.

Ces analogues du GLP-1 sont indiqués dans le diabète de type II en association avec des hypoglycémisants oraux et/ou l'insuline, lorsque le traitement, combiné à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs (nausées, vomissements, diarrhées). Des réactions allergiques ont été rapportées chez 0,4% des patients. Des risques de pancréatites sont à craindre et certains problèmes cardio-vasculaires ont également été remarqués.

1.2.4. Les inhibiteurs des α -glucosidases

La quatrième classe de médicaments est représentée par les inhibiteurs des α -glucosidases comprenant l'acarbose et le miglitol (Figure 14).^{1,2}

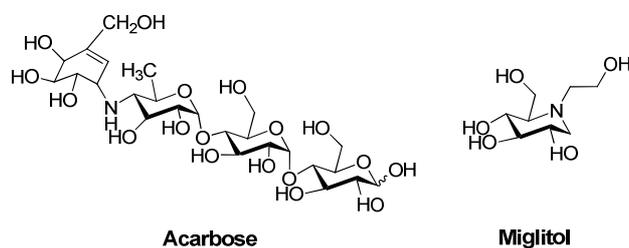


Figure 14 : Acarbose et miglitol.

Seuls les monosaccharides pouvant franchir l'épithélium intestinal, il est indispensable de transformer préalablement les sucres pour leur absorption. Les glucides apportés par l'alimentation sont dégradés par les amylases en disaccharides (saccharose, lactose, maltose) puis par les α -glucosidases (maltase, lactase, saccharase ou invertase) en monosaccharides.

Les inhibiteurs des α -glucosidases inhibent le dernier stade de la digestion des sucres en mimant l'état de transition (cation oxonium/ammonium) au cours de la réaction d'hydrolyse du disaccharide. Les glucides ne pouvant être absorbés continuent leur périple dans l'intestin et subissent la fermentation colique bactérienne en acides gras volatils ou sont éliminés dans les selles.

L'inconvénient majeur est la stagnation et la fermentation des sucres non digérés dans l'intestin, responsables de différents troubles, surtout en début de traitement.

Le bénéfice de ce type de médicaments, qui vise en quelque sorte à transformer les glucides à index glycémique élevé en glucides à index glycémique bas demande à être évalué sur le long terme. Ils ont été largement utilisés dans certains pays européens avec un succès variable. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases ont une indication particulière lorsque l'hyperglycémie est essentiellement postprandiale.

1.2.5. Autres médicaments du DT2

1.2.5.1. La bromocriptine

La bromocriptine, de la famille des alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, est un agoniste des récepteurs dopaminergiques centraux. Il a été montré que ce composé, par modification du rythme circadien hypothalamique, entraîne une augmentation de la sensibilité à l'insuline avec une tolérance au glucose améliorée. Cette molécule a été approuvée dans le traitement du DT2 aux USA en 2009. Elle n'entraîne pas d'hypoglycémie et conduit à une diminution des accidents cardiovasculaires. La bromocriptine a un effet modeste sur le taux de HbA1c¹⁵ (Figure 15).

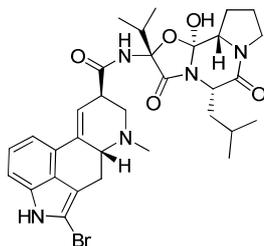


Figure 15 : Structure de la bromocriptine.

1.2.5.2. Le pramlintide

Le pramlintide est un analogue synthétique de l'amyline, une hormone polypeptidique sécrétée avec l'insuline par les cellules β du pancréas, après un repas. Ce peptide, non commercialisé en Europe, agit en diminuant la sécrétion de glucagon, en ralentissant la vidange gastrique et augmentant la sensation de satiété. Administré par voie sous-cutanée, il diminue principalement la glycémie post-prandiale et entraîne une perte de poids. Il est d'une efficacité modérée (Figure 16).

¹⁵ Shivaprasad, C.; Sanjay, K. *Ind. J. Endocrinol. Metab.* **2011**, *15*, S17.

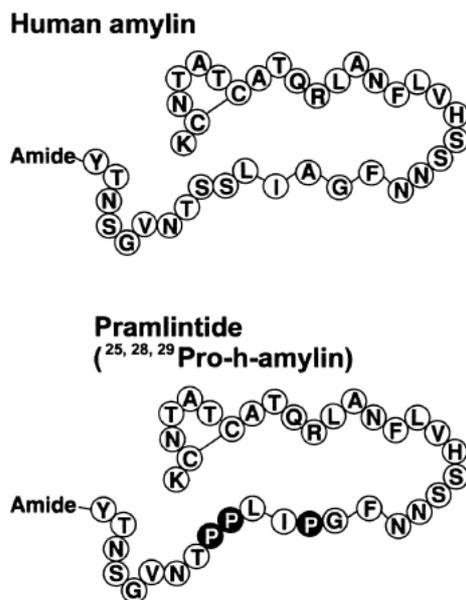


Figure 16 : Structure du pramlintide.

1.2.5.3. Le colesevelam

Le colesevelam, en tant que chélateur d'acides biliaires, a été initialement approuvé pour le traitement des hyperlipidémies dans les années 2000, mais s'est avéré également efficace pour améliorer la glycémie. Le mécanisme d'action n'est pas connu. Il y aurait diminution de la production de glucose endogène par effet sur le récepteur farsénoïde X (FXR), hépatique et intestinal. De plus, ce composé augmenterait la sécrétion des incrétines. Il n'entraîne pas d'hypoglycémie et réduit le taux de lipoprotéines de haute densité (cholestérol HDL). Le colesevelam n'a qu'une modeste efficacité.¹⁶

1.3. Perspectives dans le traitement du DT2

De nombreuses stratégies sont actuellement à l'étude pour arriver à vaincre le DT2 (plus de 180 composés sont en développement aux USA pour le traitement du DT2). Les différentes voies d'approche ont fait l'objet de plusieurs revues.^{17,18}

Ne seront citées, dans ce chapitre, que certaines études parmi les plus prometteuses.

¹⁶ Handelsman, Y. *Diabetes Care* **2011**, *34*, S244.

¹⁷ Verspohl, E. J. *Pharmacol. Rev.* **2012**, *64*, 188.

¹⁸ Schwanstecher M. (ed.), *Diabetes – Perspectives in Drug Therapy*, Handbook of Experimental Pharmacology 203, Springer-Verlag Berlin Heidelberg **2011**

1.3.1. Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose 2 (SGLT2)

Les co-transporteurs sodium-glucose 2 (SGLT2) sont des protéines responsables d'au moins 90% de la réabsorption du glucose par le rein. Les inhibiteurs du SGLT2 réduisent fortement cette réabsorption, d'où une excrétion de glucose accrue et une réduction des taux de glucose plasmatique. Actuellement, plusieurs C-glucosides (ce qui permet une administration par voie orale par rapport aux O-glucosides plus anciens) sont en essais cliniques dont la canagliflozine et la dapagliflozine (Figure 17, Figure 18). En raison d'une glycosurie élevée, ces composés peuvent conduire à une perte de poids élevée. Une déshydratation est à craindre, ainsi que des infections urinaires. Des études actuelles portent sur les risques d'hypoglycémie et de cancer.^{19,20}

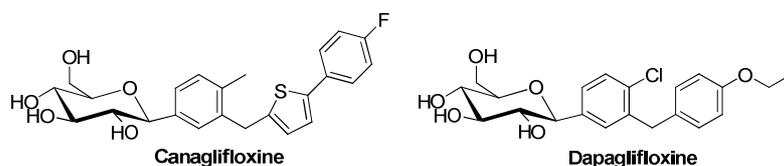


Figure 17 : Canagliflozine et dapagliflozine.

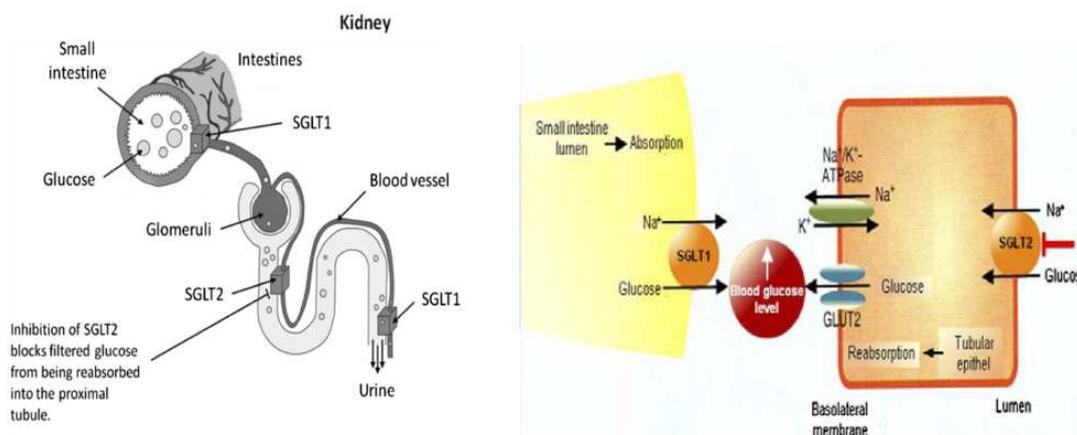


Figure 18 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT2.

1.3.2. Les activateurs de glucokinase

Les cellules β du pancréas et le foie jouent un rôle important dans l'homéostasie du glucose. Le glucose est transporté dans la cellule par le transporteur GLUT2. La phosphorylation du glucose par la glucokinase (ou hexokinase IV) constitue la première étape de la synthèse du glycogène. Cette enzyme a une affinité pour le glucose plus basse que les autres hexokinases (qui elles, sont rapidement

¹⁹ Kaubisch, S.; Doan, T.; Tan, C.; Song, J. C. *Formulary* **2013**, *48*, 68.

²⁰ Paisley, A. J.; Yadav, R.; Younis, N.; Rao-Balakrishna, P.; Soran, H. *Expert. Opin. Invest. Drugs* **2013**, *22*, 131.

saturées pour une même concentration). C'est pourquoi, seule l'activité de la glucokinase est directement corrélée à l'augmentation de la concentration de glucose dans le sang (notion de « sonde à glucose »). A ce titre, elle est susceptible de déterminer le taux de glucose requis pour initier une suite d'évènements conduisant à la sécrétion d'insuline. Chez les patients atteints de DT2, l'activité de la glucokinase pancréatique et hépatique est réduite d'au moins 50%.

Combinant un effet double sur les cellules β et le foie, de très nombreux activateurs de glucokinase ont été développés, de structure chimique particulièrement hétérogène.^{17,18} Les effets secondaires à craindre sont les risques d'hypoglycémie et une toxicité due à une insuffisante sélectivité. Cependant, il est à signaler les composés qui activent l'enzyme par liaison sur son site allostérique, particulièrement prometteurs (Figure 19).

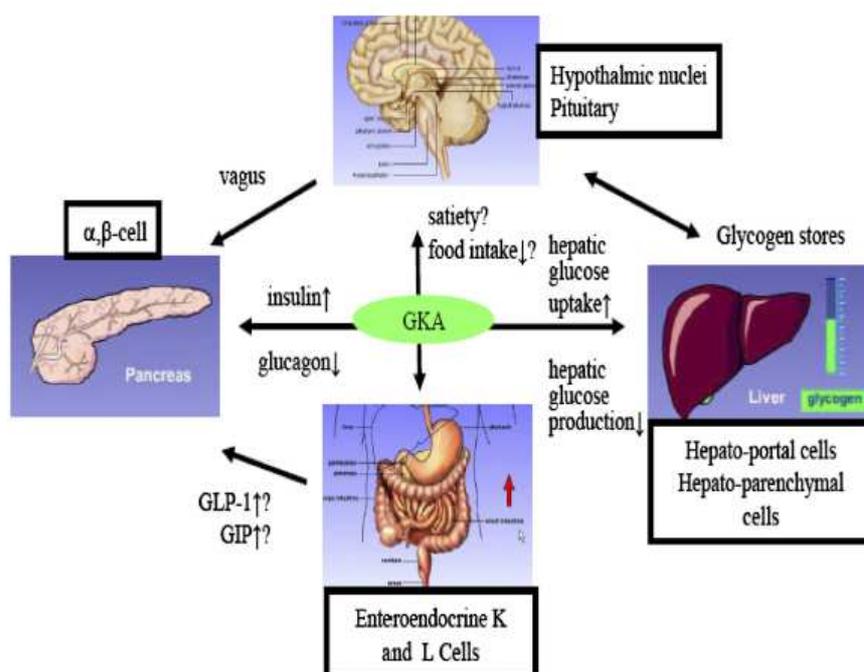


Figure 19 : Rôle de la glucokinase dans différents tissus.

1.3.3. Les inhibiteurs de fructose-1,6-phosphatases (FBPases)

La fructose-1,6-phosphatase est une enzyme qui convertit dans le foie, le fructose-1,6-bisphosphate en fructose-6-phosphate, étape cinétiquement limitante de la gluconéogenèse. Elle constitue une cible importante pour le traitement du DT2, étant donné le rôle bien connu d'une production excessive de glucose endogène dans l'hyperglycémie caractéristique de cette maladie.

Prenant comme point de départ l'AMP (en tant qu'inhibiteur naturel), des inhibiteurs ciblant le site allostérique de l'enzyme, puissants et sélectifs, sont actuellement en essais cliniques. Ils sont administrables par voie orale sous forme de prodrogue (Schéma 1).

Ces composés, efficaces, pourraient avoir un grand intérêt pour les patients ne tolérant pas la metformine.²¹

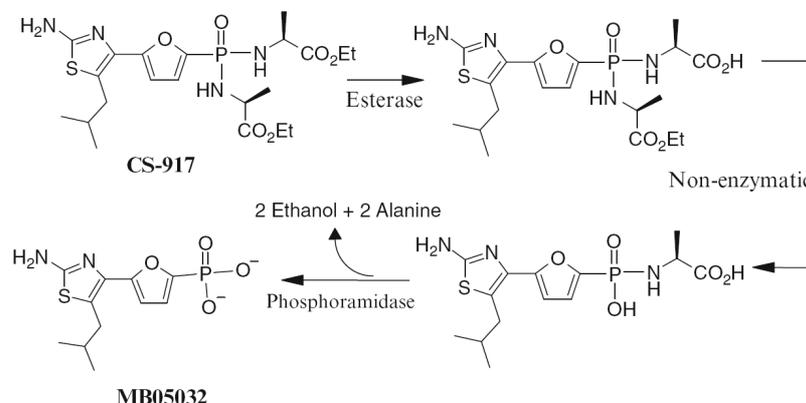


Schéma 1 : Conversion enzymatique de la prodrogue CS-917 (essais cliniques phase II) en l'inhibiteur actif de FBP^{ase} MB05032.

1.3.4. Autre exemple d'approche

Dans le cadre des approches non-conventionnelles, la modulation des récepteurs X de rétinoïdes (RXR), endogènes dans les cellules β pourrait constituer une piste intéressante sachant que les agonistes RXR jouent un rôle certain dans la régulation de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose. Il est rappelé que les agonistes PPAR- γ sont connus pour agir en tandem avec les RXR.

1.4. Conclusion

L'augmentation importante du diabète de type 2, maladie multi-factorielle, constitue un problème mondial de santé publique. Il existe un grand nombre de médicaments pour le DT2 actuellement sur le marché ou en développement, cependant la signature moléculaire du DT2 n'est pas encore connue ou insuffisamment étudiée.

La production excessive de glucose endogène a été reconnue comme un facteur primordial dans le DT2 et son inhibition constitue une stratégie importante pour le traitement de la maladie. Cependant, seule la metformine agit sur ce dérèglement en contrôlant la gluconéogenèse hépatique. Il est à remarquer que ce composé est prescrit en première intention.

C'est pourquoi notre attention a été retenue par le FR225654, produit naturel inhibiteur de la gluconéogenèse, actif *in vitro* mais aussi *in vivo*.

²¹ Van Poelje, P. D.; Potter, S. C.; Erion, M. D. *Handb. Exp. Pharmacol.* **2011**, 203, 279.

2. Le FR225654

Le FR225654 est un composé d'origine naturelle caractérisé par une action inhibitrice de la gluconéogenèse intense *in vitro* et une action hypoglycémiante significative *in vivo* chez la souris, après administration par voie orale.

2.1. Origine et structure chimique

Le FR225654 **1** est un métabolite issu de la fermentation du champignon *Phoma sp.* N° 00144. Le rendement d'extraction est d'environ 500 mg pour 20 L de milieu de culture.^{22,23,24}

Sur le plan structural, la molécule comprend un motif *trans*-décaline hautement oxygéné et une chaîne latérale caractéristique. Elle comporte huit centres asymétriques dont deux alcools tertiaires en C2 et C8 et un centre quaternaire en C4.

Le cycle A est notamment substitué par une fonction β -céto-énol en C4 et une chaîne latérale en C3 avec un acide carboxylique α,β -insaturé terminal (Figure 20).

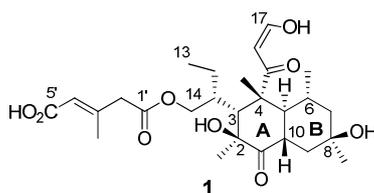


Figure 20 : Structure du FR225654.

Des études de modélisation ont montré que le cycle A adoptait préférentiellement une conformation bateau alors que le cycle B se place dans une conformation chaise (modélisation ORTEP) (Figure 21).

²² Ohtsu, Y.; Sasamura, H.; Tanaka, M.; Tsurumi, Y.; Yoshimura, S.; Takase, S.; Shibata, T.; Hino, M.; Nakajima, H. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 447.

²³ Ohtsu, Y.; Sasamura, H.; Tanaka, M.; Tsurumi, Y.; Yoshimura, S.; Takase, S.; Shibata, T.; Hino, M.; Nakajima, H. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 452.

²⁴ Ohtsu, Y.; Sasamura, H.; Tanaka, M.; Tsurumi, Y.; Yoshimura, S.; Takase, S.; Shibata, T.; Hino, M.; Nakajima, H. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 479.

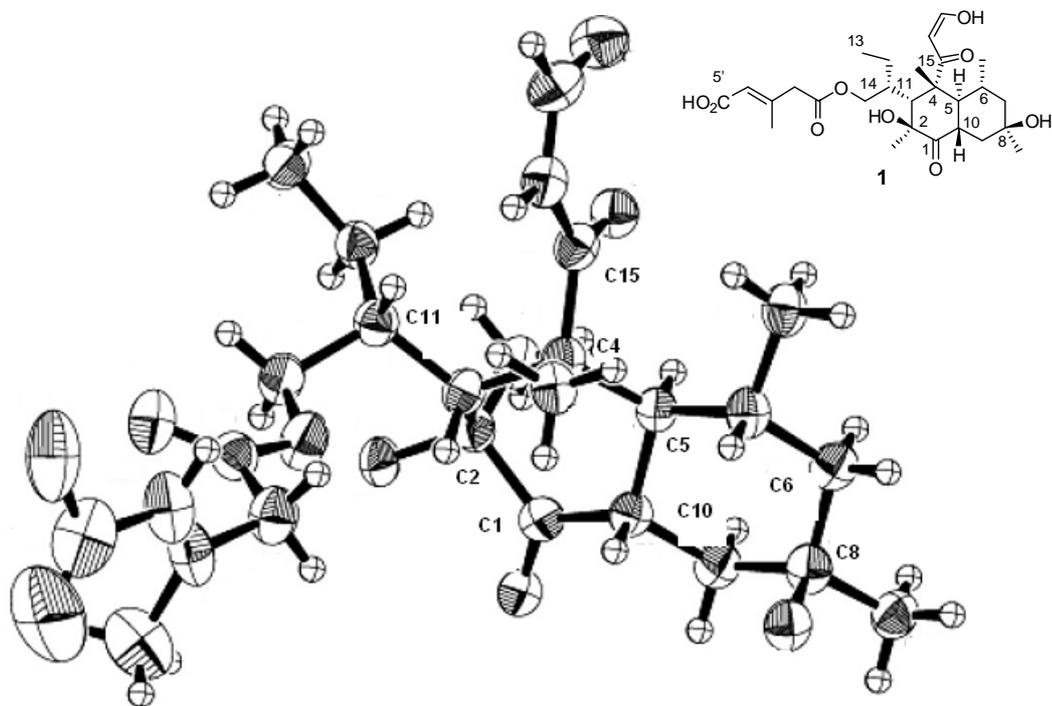


Figure 21 : Modélisation ORTEP du FR225654.

2.2. Propriétés biologiques

Le FR225654 **1** est caractérisé par des propriétés inhibitrices de la gluconéogenèse *in vitro* et hypoglycémiantes *in vivo*.

In vitro, sur des cellules d'hépatocytes de rat, cette molécule inhibe la production de glucose aussi bien lorsque du pyruvate ou du glycérol est présent dans le milieu de culture, avec une IC_{50} de 0.11 μ M. Ces résultats démontrent une inhibition puissante de la gluconéogenèse en aval de l'aldolase.

Par contre, il a été mis en évidence que ce composé n'affectait ni la glycogénolyse dans les hépatocytes, ni la glycolyse.

De même, les enzymes-clés de la GNG (glucose-6-phosphate, FBP-1) et de la glycogénogenèse (GSK-3) ne sont pas inhibées par le FR225654 (Schéma 2).

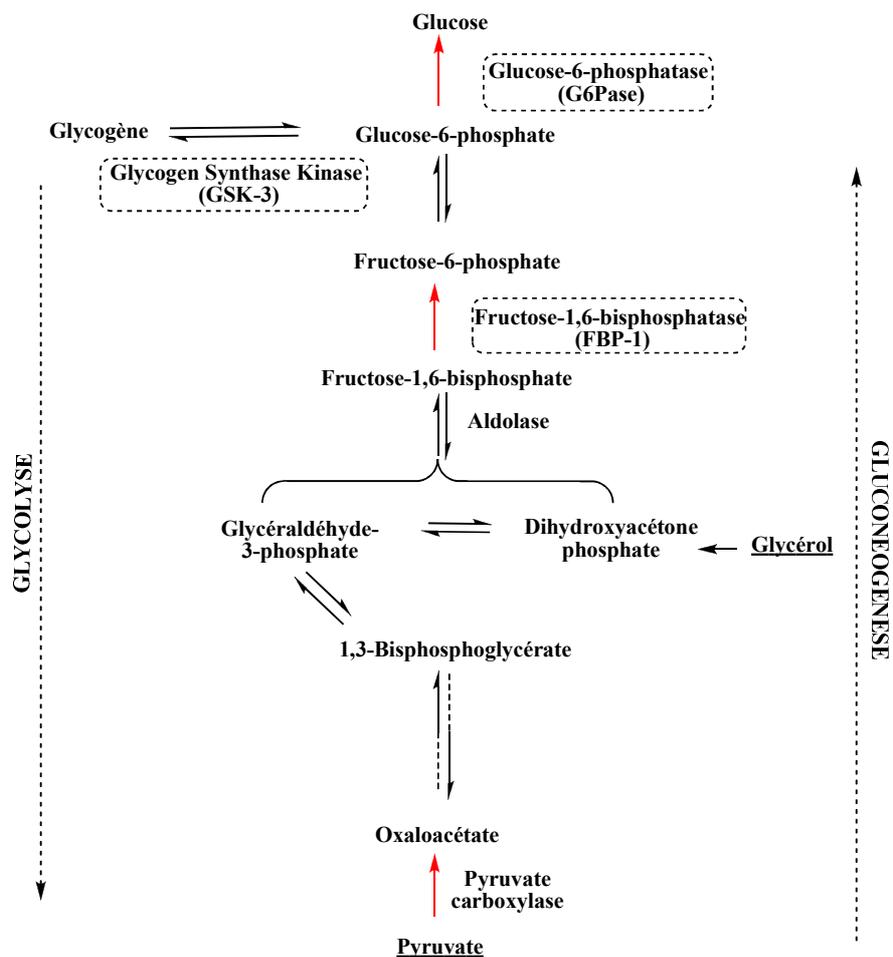


Schéma 2 : Mécanisme de la gluconéogenèse.

La cytotoxicité du FR225654 **1** a également été examinée : il a été montré que la concentration minimale requise pour réduire de 50% la viabilité de cellules EL-4 est de 81 μM .

In vivo, l'administration par voie orale à des souris, d'une dose de 10 mg/kg de FR225654 a conduit à une activité hypoglycémiante significative. Une diminution d'environ 40% du taux de glucose plasmatique a été observée au bout de trois heures avec un taux d'insuline quasiment inchangé (Figure 22 et Figure 23).

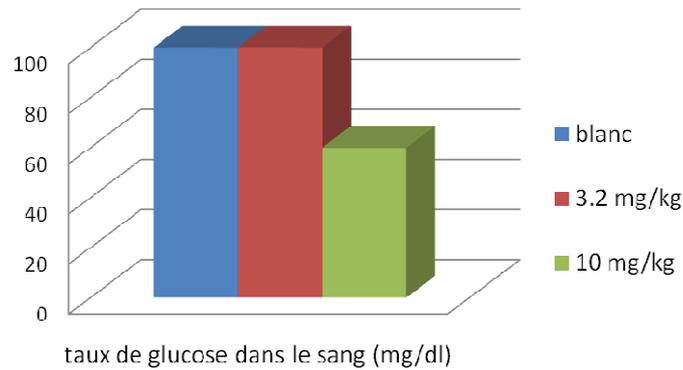


Figure 22 : Taux de glucose plasmatique après administration de FR225654.

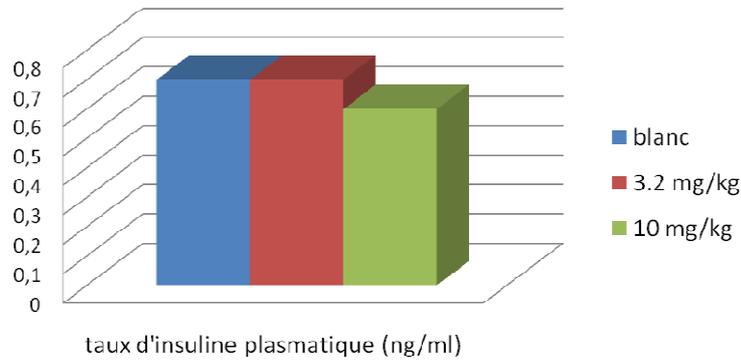


Figure 23 : Taux d'insuline plasmatique après administration de FR225654.

Pour déterminer si cette activité hypoglycémisante est due à une inhibition de la production hépatique de glucose, les effets du FR225654 **1** ont été testés sur une souris normale en état d'hyperglycémie induite par le glucagon. Le FR225654 **1**, après administration par voie orale d'une dose de 10 mg/kg, supprime significativement cette hyperglycémie (Figure 24).

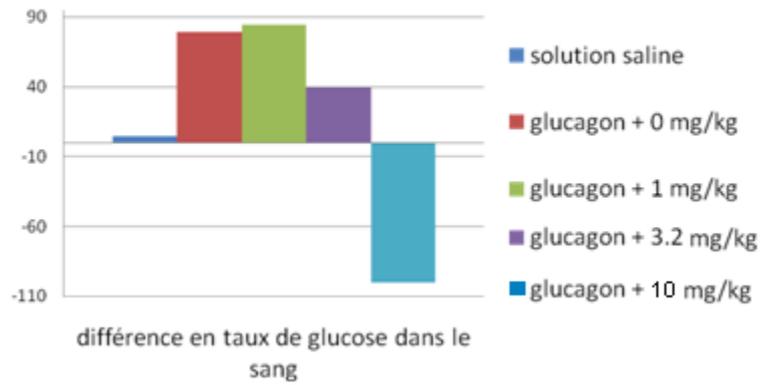


Figure 24 : Suppression de l'hyperglycémie induite par le glucagon.

Sur des souris modèles atteintes de diabète (type I ou type II), une diminution du taux de glucose dans le sang d'environ 80% est observée (Figure 25 et Figure 26).

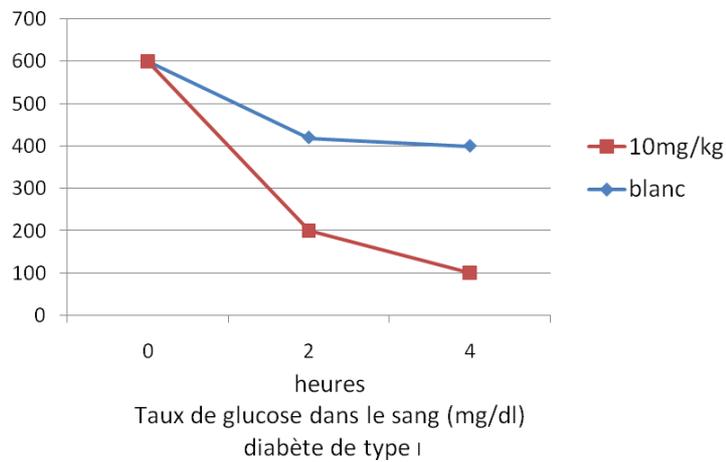


Figure 25 : Action du FR225654 sur des souris atteintes de DT1.

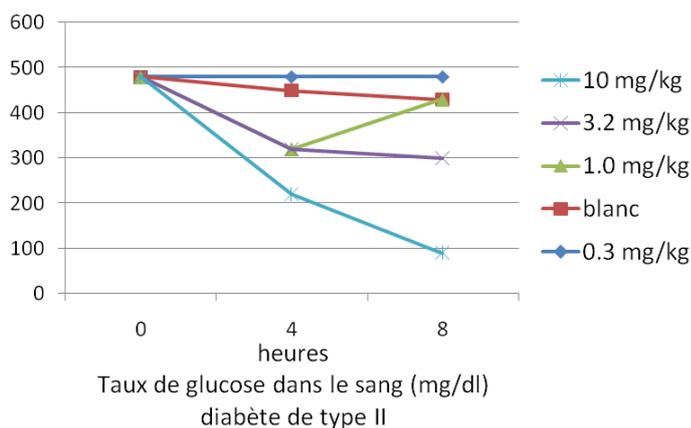


Figure 26 : Action du FR225654 sur des souris atteintes de DT2.

Bien que les résultats de ces tests soient très prometteurs, il est toutefois important de rappeler que le mécanisme d'action du FR225654 1 reste à ce jour inconnu.

2.3. Autres toxines de structure proche

Diverses toxines de structure proche du FR225654 1 ont été décrites dans la littérature, mais celles-ci ne possèdent pas de propriétés antidiabétiques.

Les betaénones A 2, B 3, C 4, D 5, E 6 et F 7²⁵ sont des phytotoxines isolées du champignon *Phoma Betae*. La betaénone C 4, la plus toxique, agit en inhibant la synthèse d'ARN et de protéines de plantes.²⁶

Différentes réactions chimiques ont permis de transformer la betaénone B 3 en betaénones C 4, A 2 et F 7. Ainsi, l'oxydation de 3 par action du chlorochromate de pyridinium (PCC) conduit à la betaénone C 4. Un traitement en milieu basique de 4 permet d'accéder à la betaénone A 2 de structure tricyclique. D'autre part, par action d'anhydride acétique, 3 peut être transformé en betaénone F 7 (Figure 27).

²⁵ (a) Ichihara, A.; Oikawa, H.; Hashimoto, M.; Sakamura, S.; Haraguchi, T.; Nagano, H. *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 2965; (b) Sakamura, S.; Ichihara, A.; Oikawa, H. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 2603.

²⁶ Sakai, R.; Mino, Y.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *Am. Phytopath. Soc. Japan* **1985**, *51*, 219.

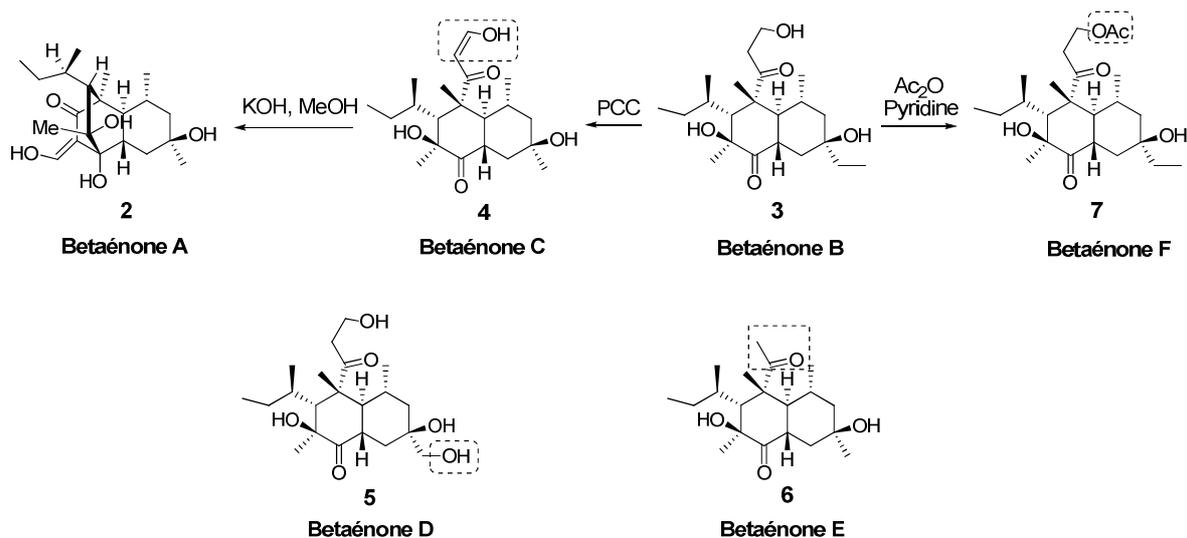


Figure 27 : Transformation des betaénones.

Deux autres toxines, la diplodiatoxine²⁷ **8** et la stemphyloxine I²⁸ **9**, possèdent une similarité structurale avec le FR225654 **1** (Figure 28).

La diplodiatoxine **8** est une mycotoxine, isolée de maïs infecté par le champignon *Diplodia Maydis*. La stemphyloxine I **9** est, quant à elle, une phytotoxine issue du champignon *Stemphylium Botryosum*.

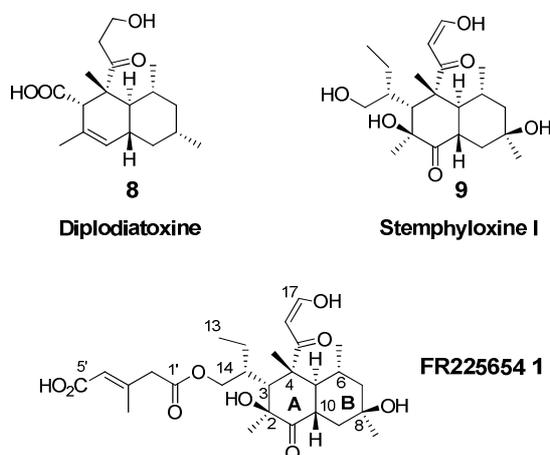


Figure 28 : Diplodiatoxine et stemphyloxine I.

L'ensemble de ces toxines est caractérisé par un bicyclic de type *trans*-décaline et une fonction céto ou céto-énol. Toutefois, ces molécules divergent de la structure du FR225654 **1** au niveau de la

²⁷ Steyn, P. S.; Wessels, P. L.; Holzapfel, C. W.; Potgieter, D. J. J.; Louw, W. K. A. *Tetrahedron* **1972**, 28, 4775.

²⁸ (a) Barash, I.; Pupkin, G.; Netzer, D.; Kashman, Y. *Plant. Physiol.* **1982**, 69, 23. (b) Barash, I.; Manulis, S.; Kashman, Y.; Springer, J. P.; Chen, M. H. M.; Clardy, J.; Strobel, G. A. *Science* **1983**, 220, 1065.

chaîne latérale. Il est à noter que la stemphyloxine I **9** correspond au produit de saponification du FR225654 **1**, au niveau de la chaîne latérale. Ces molécules ne possèdent pas d'activité hypoglycémiante.

2.4. Relations structure-activité

L'importance de l'intégrité de la chaîne latérale pour l'activité antidiabétique a été démontrée lors des premières études des relations structure-activité.

En effet, par saponification, le FR225654 **1** est transformé en alcool **9** qui correspond, comme indiqué précédemment, à la stemphyloxine I, molécule non active au niveau de l'homéostasie du glucose (Schéma 3).

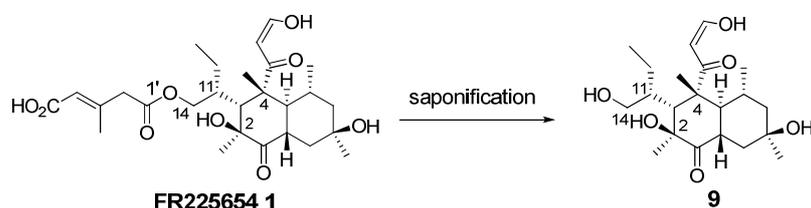


Schéma 3 : Accès à la stemphyloxine par saponification du FR225654.

Il est possible de supposer, qu'*in vivo*, le FR225654 **1** soit partiellement protégé de l'hydrolyse de la fonction ester de la chaîne latérale du fait de l'encombrement stérique généré par la chaîne éthyle en C11 et par les centres quaternaires en C2 et C4.

Il serait alors intéressant de remplacer cette fonction ester par des fonctions plus stables en position C1' telle une fonction éther (composé **10**), cétone (composé **11a**) ou amide (composé **11b**) afin d'examiner leur comportement *in vivo*.

D'autre part, la fonction β céto-éno, en tant qu'accepteur de Michael, pourrait être une source de toxicité hépatique. L'importance de l'insaturation en C16-C17 pour l'activité antihyperglycémique serait importante à étudier (composé **12**) (Schéma 4).

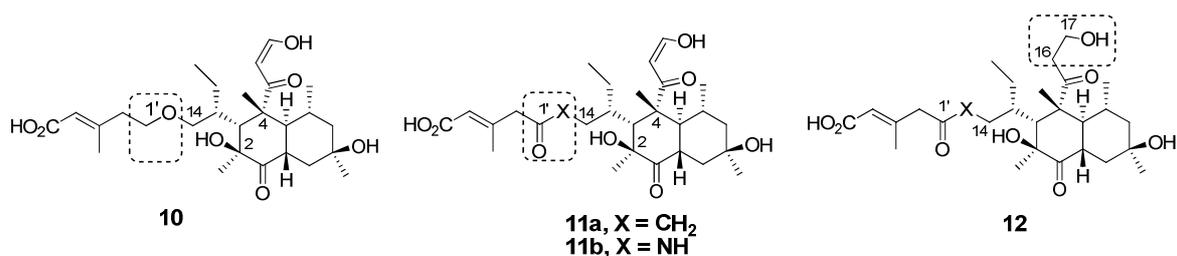


Schéma 4 : Modifications de la chaîne latérale et du β céto-éno.

De structure chimique originale, le FR225654 **1** peut être considéré comme un bon chef de file dans le cadre de la recherche de nouveaux inhibiteurs de la gluconéogenèse. A terme, l'objectif est de pouvoir disposer d'analogues originaux de structure simplifiée et plus actifs par voie orale. Les modifications structurales envisagées concerneront la chaîne latérale, le motif β céto-énol et le système *trans*-décالية (Figure 29).

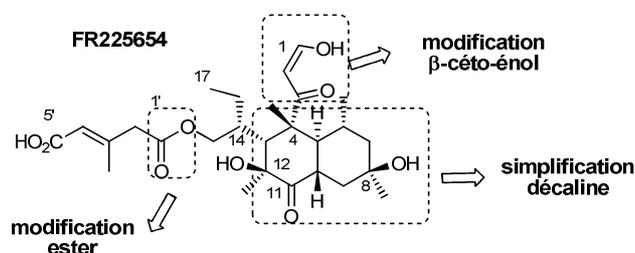


Figure 29 : Modifications structurales envisagées.

Enfin, le système *trans*-décالية pourrait être transformé en divers motifs hétéro-aromatiques plus facilement accessibles (Figure 30).

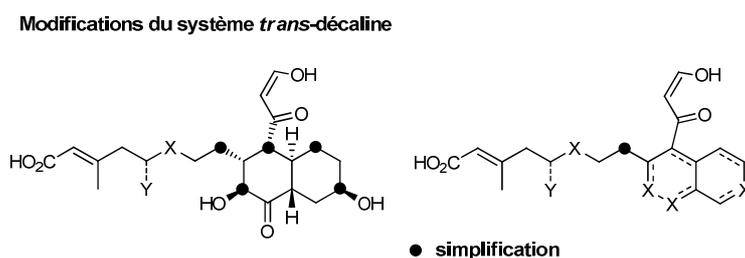


Figure 30 : Modification du système *trans*-décالية.

L'étude de ces modifications ne sera pas décrite dans ce manuscrit.

2.5. Biogenèse

La biosynthèse de la betaénone B **3**, de structure proche, a été étudiée par les équipes de Sakamura²⁹ et Harrison.³⁰

Si un inhibiteur du cytochrome P450 est placé au sein des cultures de *Phoma Betae*, il est retrouvé, non pas la betaénone B **3**, mais un précurseur biogénétique déoxygené, la probetaénone I **13**. Par des expériences de marquage, il a été montré que la probetaénone I **13** est issue de l'assemblage de

²⁹ (a) Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 814. (b) Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 600. (c) Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 908.

³⁰ Harrison, P. H.; Cane, D. E. *Chemtracts: Org. Chem.* **1988**, *1*, 369.

huit unités acétates et que les différents groupes méthyles proviennent de la (*S*)-adénosyl méthionine (Schéma 5).³¹

La synthèse de la probétaénone I **13** par réaction de Diels-Alder a permis de confirmer ce mécanisme biogénétique.³²

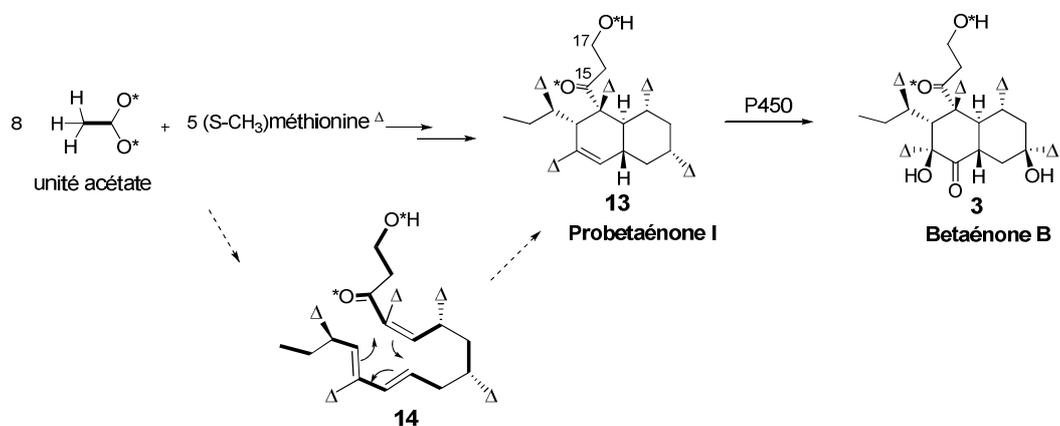


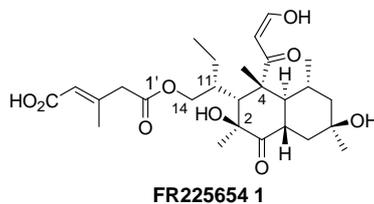
Schéma 5

3. CONCLUSION

Le diabète de type 2 constitue actuellement un problème de santé majeur très important concernant la plupart des pays du monde. C'est pourquoi, de nombreux axes de recherche sont à l'étude actuellement pour l'élaboration de nouveaux traitements plus efficaces dans la durée et avec un minimum d'effets indésirables.

La production excessive de glucose endogène a été reconnue comme un facteur primordial dans le DT2 et son inhibition constitue une stratégie importante pour le traitement de la maladie. Actuellement, seule la metformine agit dans ce sens en inhibant la gluconogénèse hépatique.

Le FR225654 est un produit naturel inhibiteur de la gluconogénèse *in vitro* et un antihyperglycémique *in vivo*. Son mécanisme d'action intrinsèque n'est pas connu.



³¹ Les groupements méthyles provenant de la (*S*)-adénosyl méthionine sont indiqués par un triangle.

³² Miki, S.; Sato, Y.; Tabuchi, H.; Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 1228.

De structure chimique originale, le FR225654 **1** peut être considéré comme un bon chef de file pour la recherche de nouveaux inhibiteurs de la gluconéogenèse.

Dans un premier temps, son obtention par synthèse totale nous permettra de valider son activité. A terme, l'objectif est de pouvoir disposer d'analogues originaux de structure simplifiée et plus actifs par voie orale.

***CHAPITRE 2 : Grandes voies de
synthèse des décalines – Synthèse
de la betaénone B***

Le FR225654 **1** comporte un système bicyclique de type décaline de jonction *trans*, hautement fonctionnalisé.

La première partie de ce chapitre sera consacrée à une présentation des grandes voies de synthèse des décalines. Seront non seulement détaillées, les réactions importantes telles l'annélation de Robinson et la réaction de Diels-Alder, mais également des réactions en cascade et d'autres types de réactions plus « exotiques » nous semblant particulièrement pertinentes.

Dans la deuxième partie, la synthèse de la betaénone B, toxine de structure proche du FR225654 sera présentée. Deux approches ont été reportées dans la littérature : les deux par réaction de Diels-Alder, l'une en version intermoléculaire et l'autre en mode intramoléculaire.

1. Grandes voies de synthèse des décalines

Les systèmes bicycliques de type [4.4.0] (ou décalines) sont très largement présents dans plusieurs classes de produits naturels (tels les terpènes, les stéroïdes, ...), souvent caractérisés par des propriétés biologiques particulièrement intéressantes.

L'importance de ces motifs a conduit au développement de nombreuses méthodes pour leur préparation. L'annélation de Robinson est l'une des voies de synthèse parmi les plus anciennes et a été largement utilisée, surtout dans les premières synthèses. La réaction de Diels-Alder (aussi bien en version inter- qu'intramoléculaire) occupe une position privilégiée pour la constitution de ces bicycles. A côté de ces réactions « classiques », il est intéressant de remarquer que de nombreuses stratégies et méthodes sont encore actuellement conçues pour élaborer les motifs décalines en vue d'une amélioration des régio-, chimio- et stéréosélectivités.³³

Pour certaines stratégies, les deux cycles de la décaline sont élaborés de façon séquentielle, pour d'autres, les deux cycles sont formés simultanément, en un seul pot.

Ce rappel bibliographique n'est en aucun cas exhaustif ; seuls seront décrits des exemples significatifs de ces deux types de réactions, selon le plan suivant :

- Annélation de Robinson – Cétone de Wieland-Miescher
- Réactions de Diels-Alder
- Réactions en cascade
- Autres types de réactions de cyclisation

La réaction de Diels-Alder sera plus largement développée, car choisie pour la formation du système bicyclique du FR225654 (voir Chapitre 3).

³³ (a) Singh, V.; Iyer, S. R.; Pal, S. *Tetrahedron (report)* **2005**, *61*, 9197. (b) Varner, M. A.; Grossman, R. B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13867.

1.1. Annélation de Robinson – Cétone de Wieland-Miescher

L'annélation de Robinson est probablement la méthode classique la plus connue pour la construction de systèmes fusionnés. L'enchaînement réactionnel originel comprend une réaction de Michael (attaque nucléophile d'un énolate cyclique de type **14** sur une cétone vinylique de type **15**) suivie d'une réaction d'aldolisation permettant la fermeture du cycle. L'hydroxycétone **16**, générée, est ensuite déshydratée, pour former le produit d'annélation **17**.

Une étape de fonctionnalisation de la double liaison sera nécessaire pour former un motif décaline de jonction *cis* ou *trans* (Schéma 6).

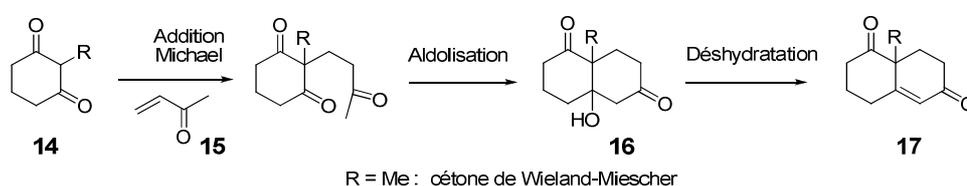


Schéma 6

L'annélation de Robinson par réaction entre la 2-méthyl-1,3-cyclohexanedione et la méthylvinylcétone conduit à la cétone de Wieland-Miescher **17**. Ce système bicyclique est encore très largement utilisé en synthèse totale de terpènes après aménagement fonctionnel.

A ce titre, il est possible de citer les travaux récents de Mensche à propos de la synthèse de la dysidavarone A,³⁴ métabolite marin à propriétés cytotoxiques et inhibitrices de la protéine tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), faisant intervenir la cétone optiquement active **19** de type Wieland-Miescher.

La cétone **19** énantiomériquement enrichie (ee = 95%) a été construite à partir de la tricétone **18** par réaction d'aldolisation énantiosélective de type Hajos-Parish-Eder-Sauer-Wiechert, catalysée par la L- α -phénylalanine (Schéma 7).

³⁴ Schmalzbauer, B.; Herrmann, J.; Müller, R.; Mensche, D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 964.

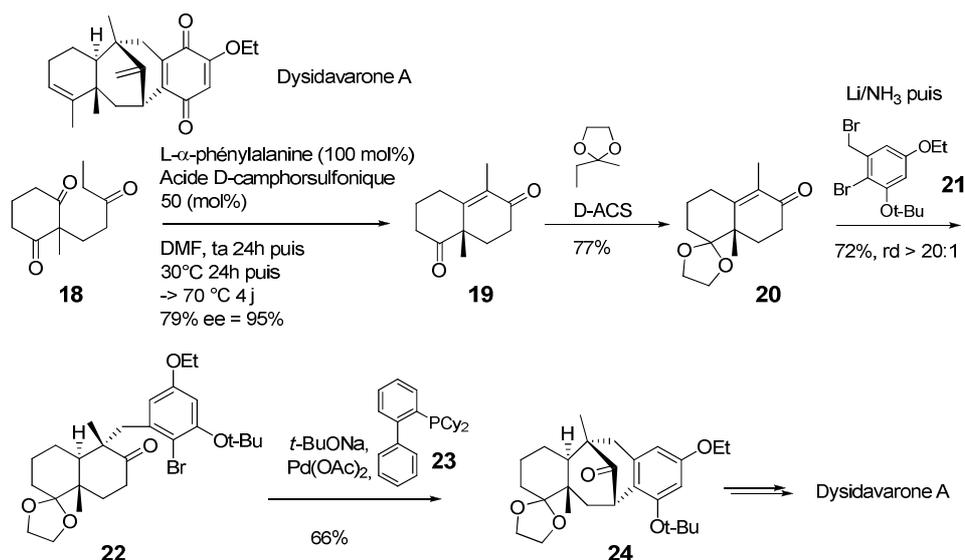


Schéma 7

Le mécanisme de ce type de réaction d'aldolisation organocatalysée a été largement étudié en présence de L-proline notamment.³⁵ Le couplage stéréosélectif de la cétone **20** et de l'aromatique **21** a ensuite été réalisé par alkylation réductrice dans les conditions de Birch avec un bon rendement (72%) et une sélectivité élevée (rd > 20:1). Après optimisation, l' α -arylation intramoléculaire de la cétone **22**, conduite en présence d'une base (NaOt-Bu), de Pd(OAc)₂ et du ligand phosphine **23**, permet la formation du composé attendu **24**, précurseur de la dysidavarone A.

1.2. Réaction de Diels-Alder

La réaction de cyclo-addition [4+2] de Diels-Alder, décrite pour la première fois en 1928, est reconnue comme une réaction particulièrement performante pour la création de liaisons C-C offrant un accès facile et stéréospécifique à des systèmes comportant un cycle à six sommets.

La réaction de Diels-Alder est un procédé biosynthétique. Depuis toujours, les systèmes vivants ont utilisé cette réaction de cyclisation pour la construction de produits naturels complexes ; cependant, ce n'est qu'en 1989 que l'existence de Diels-Aldérase catalysant ces réactions a été mise en évidence pour la première fois.³⁶

La réaction de Diels-Alder se décline selon deux versions :

- Intermoléculaire
- Intramoléculaire

Pour cette dernière, deux modes seront analysés, le mode IMDA (réaction de Diels-Alder intramoléculaire proprement dite) et le mode TADA (réaction de Diels-Alder transannulaire).

³⁵ Zhu, H.; Clemente, F. R.; Houk, K. N.; Meyer, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1632.

³⁶ (a) Hilvert, D.; Hill, K. W.; Nared, K. D.; Auditor, M. T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9261. (b) Townsend, C. A. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 2267.

1.2.1. Réaction de Diels-Alder intermoléculaire

Il est possible de distinguer globalement deux grands types de réaction de Diels-Alder (D-A) intermoléculaire.³⁷ Dans le premier type, ce sont des dérivés de type 1-vinylcyclohexène tels que **25** qui sont utilisés comme diène pour conduire à des décalènes **26** comportant une double liaison en jonction de cycle. Cette double liaison devra être ensuite fonctionnalisée pour donner des décalines *cis* ou *trans*. Dans le second type, ce sont des énonés cycliques telles que **28** qui sont mises en réaction avec des diènes de type **27** pour former des décalines *cis* **29** directement, le plus souvent de manière régio- et stéréosélective (Schéma 8).

Des exemples de ces deux types de réaction seront discutés ci-après.

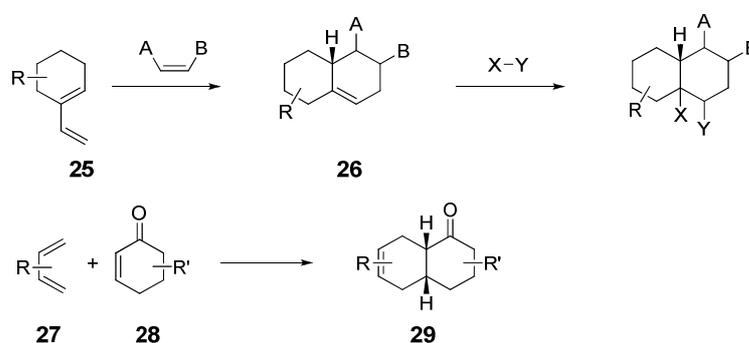


Schéma 8

Corey a réalisé une synthèse totale de la nicandrénone NIC-1 **33** (caractérisée par des propriétés répulsives et antiappétantes) en utilisant comme étape-clé une réaction de cyclo-addition entre la cyclohexénone **30** et le diène **31**, en présence de chlorure de diméthylaluminium comme acide de Lewis, pour former la *cis*-décaline **32**. Le rendement et la sélectivité *exo* sont excellents (Schéma 9).³⁸

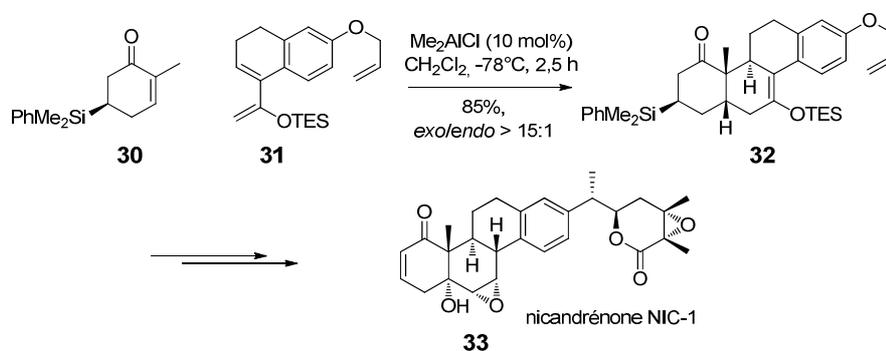


Schéma 9

³⁷ Singh, V.; Iyer, S. R.; Pal, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9197.

³⁸ Stolz, B. M.; Kano, T.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9044.

Corey a expliqué la sélectivité *exo* non usuelle de cette réaction de D-A par similarité avec la réaction entre la cyclohexénone **34** et le diène bicyclique **35**, catalysée par un acide de Lewis.³⁹ Il a montré qu'une interaction stérique répulsive entre l'énone et le cycle aromatique était présente dans l'état de transition *endo*, mais absente ou du moins, bien moindre, dans l'état de transition *exo* correspondant. En particulier, en raison de la non-planéité du diène, les plans moyens de l'énone et du dihydronaphtalène présentent une inflexion engendrant ainsi un contact répulsif entre les méthylènes de celle-ci et le cycle aromatique dans l'état de transition *endo*.

Bien que les plans moyens soient également infléchis dans l'état de transition *exo*, ils ne conduisent pas à des répulsions significatives entre le cycle aromatique et l'énone (Schéma 10).

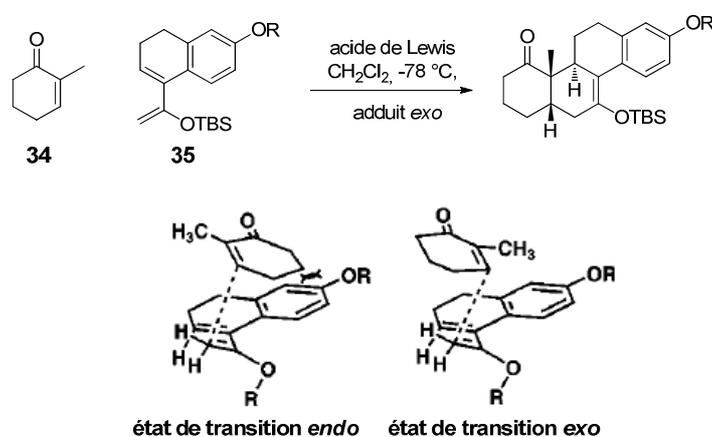


Schéma 10

Le second exemple met en évidence une réaction de D-A à demande électronique inverse entre l'acyldiène **36** et l'éther d'énol silylé **37** dans le cadre de la synthèse totale de la rhodopsine, glycoside cardiotonique, établie par Jung.⁴⁰ Le décalène obtenu **38** possède une double liaison en jonction de cycle et devra donc être fonctionnalisé pour conduire à la *trans*-décaline **39**. Ici encore, le rendement et la sélectivité *exo* sont excellents (Schéma 11).⁴¹

³⁹ Ge, M.; Stolz, B. M.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1927.

⁴⁰ Jung, M. E.; Yoo, D. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2698.

⁴¹ Stolz, B. M.; Kano, T.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9044.

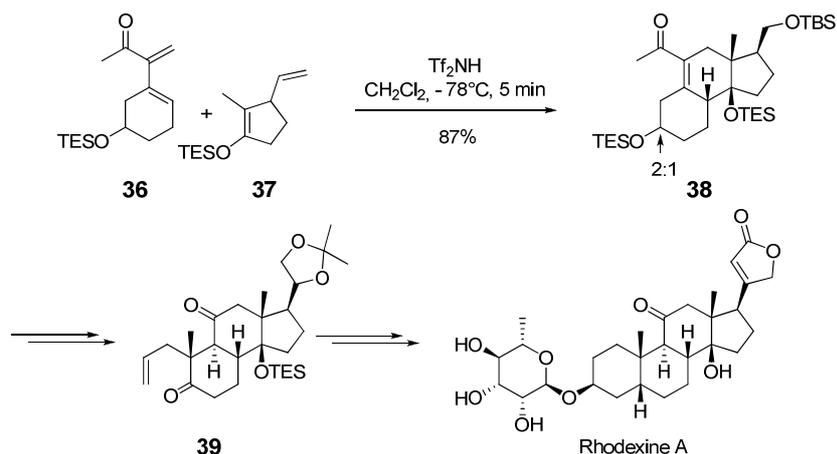


Schéma 11

L'état de transition **A**, *exo*, dans lequel le groupe R (vinyle) est situé sur la face opposée à celle correspondant à la formation des liaisons, rend compte de la sélectivité observée. L'état de transition **B**, *exo* également, engendre plus d'interactions stériques. Les deux états **C** et **D**, *endo*, dans lesquels le groupe méthyle et l'éther silylé sont placés sous le diène conduisent à des interactions stériques plus fortes que dans les états de transition *exo* dans lesquels ce sont les trois méthylènes du cyclopentène qui sont situés sous le diène (Schéma 12).

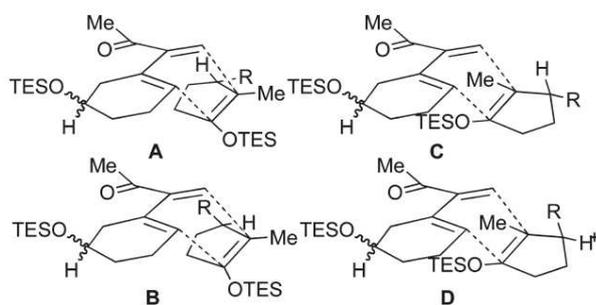


Schéma 12

Il nous a paru intéressant de présenter, dans un troisième exemple, une réaction de D-A faisant intervenir un motif *o*-quinodiméthane.

La synthèse de tetrahydronaphtols polysubstitués, systèmes rencontrés dans des composés d'origine naturelle importants (ce sont notamment des cytotoxiques) comme la podophylotoxine et l'aklavinone, constitue un réel challenge en raison de l'élimination facile de l'hydroxyle benzylique et de la difficulté à contrôler la configuration des différents centres asymétriques (Schéma 13).

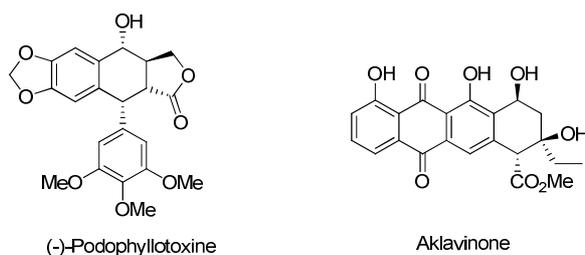


Schéma 13

Une méthode élégante pour former ces dérivés a été décrite récemment par Zhu par cycloaddition [4+2] intermoléculaire catalysée par des sels d'argent entre des dérivés de type benzo-1,3-butadiéol (également appelé hydroxy-*o*-quinodiméthane) et un alcène.⁴² L'enjeu consiste à générer *in situ* ces espèces hydroxy-*o*-quinodiméthanes très instables par énoilisation catalysée par des métaux de transition de 2-alkyl benzaldéhydes correspondants (Schéma 14).

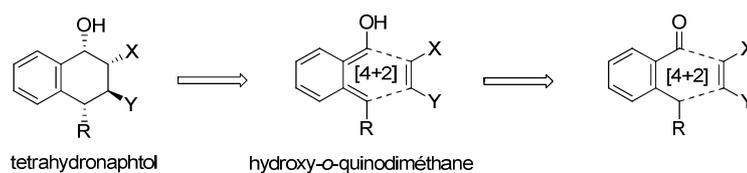


Schéma 14

Ainsi, en présence de AgSbF_6 (6 mol%) et de *N*-oxyde de 4-nitropyridine (NPO) comme additif, il est possible de former avec de très bons rendements et sélectivités ces motifs tetrahydronaphthols polysubstitués (Schéma 15).

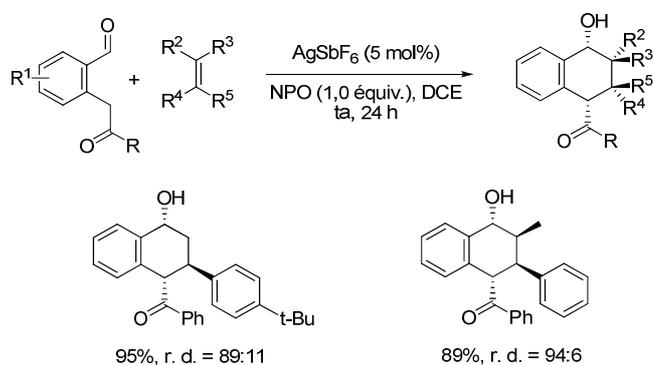


Schéma 15

⁴² Zhu, S.; Liang, R.; Jiang, H.; Wu, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10861.

Le mécanisme proposé consiste en une énolisation précoce de la fonction cétone du composé **40** pour conduire à l'énol **41**. Celui-ci subit ensuite soit (a) une aldolisation intramoléculaire pour former le benzocyclobutanol **42** soit (b) une énolisation pour conduire au diénol **43**. En raison de l'interaction engendrée par la liaison hydrogène intramoléculaire entre les groupes O-H et C=O, l'intermédiaire **43** est sous la forme d'un cycle à huit sommets. De plus, cette interaction permet à l'hydroxyle et au groupe carbonyle de rester *syn* l'un par rapport à l'autre. Le diénol **43** est alors piégé par l'alcène pour conduire au tétrahydronaphtol **44** *endo* majoritairement (on retrouve ici la sélectivité, classiquement *endo*, des réactions de D-A). En effet, la présence du groupe carbonyle de l'intermédiaire **43** liée à l'effet coordinant du cation Ag^+ rendent le système diénol-cétone **43** particulièrement déficient électroniquement d'où une bonne réactivité envers l'alcène riche en électrons et une très bonne sélectivité *endo* (Schéma 16).

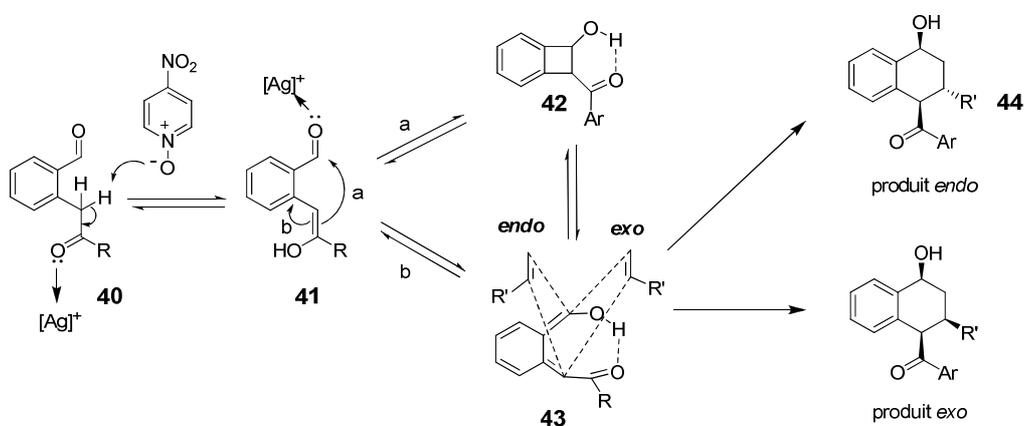


Schéma 16

1.2.2. Réaction de Diels-Alder intramoléculaire

Contrairement aux réactions de D-A intermoléculaires, les réactions en mode intramoléculaire sont souvent réalisées en fin de synthèse sur des intermédiaires hautement fonctionnalisés.

Il est possible de distinguer les réactions de D-A intramoléculaire classiques (IMDA) permettant la formation de systèmes bicycliques et les réactions de D-A transannulaires (TADA) conduisant à des systèmes polycycliques.

1.2.2.1. IMDA (réaction de D-A intramoléculaire proprement dite)

De façon générale, la réaction de D-A intramoléculaire proprement dite est définie selon deux types : le type **I** et le type **II**.

Dans le type **I**, le diène et le diénoophile sont reliés en position 1 du diène. Il existe alors deux modes principaux de cyclisation : le mode **1** conduisant à des systèmes fusionnés *cis* ou *trans* et le

mode **2** aboutissant à des systèmes pontés. Ce dernier mode, nécessitant une chaîne de taille supérieure à neuf atomes, est beaucoup plus rarement observé (Schéma 17).

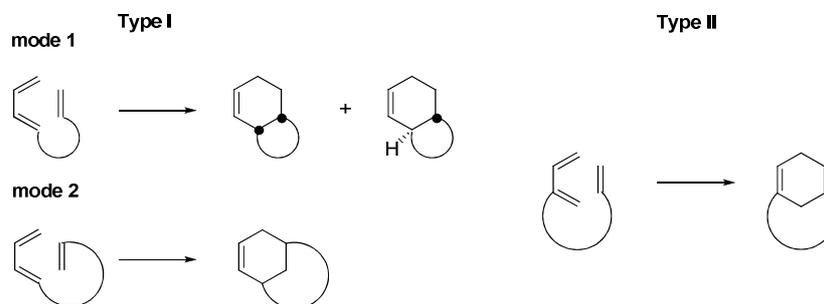


Schéma 17

Le type **II** est caractérisé par une chaîne reliant le diène et le diénophile, attachée en position 2 du diène. Un système bicyclique ponté résulte de cette cycloaddition.

Dans le cadre de la formation de décalines, nous nous intéresserons donc plus particulièrement au type **I** en mode **1**. Il est à noter que des décalines de jonction *cis* ou *trans* **II** ou **IV** pourront être formées selon la nature de l'état de transition **I** ou **III** (Schéma 18).

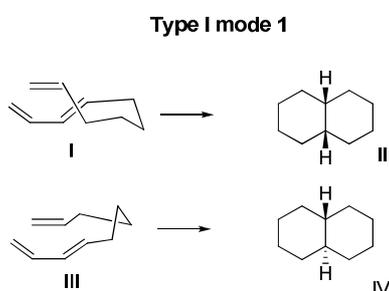
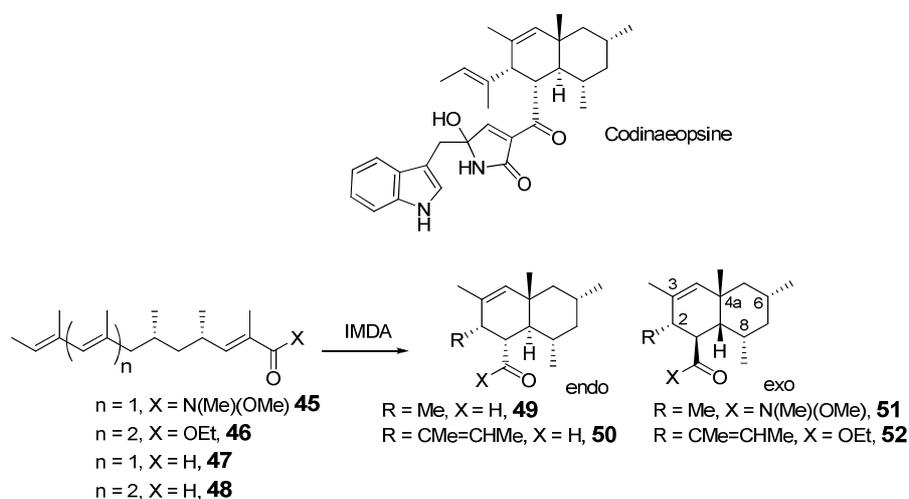


Schéma 18

Il n'est pas toujours aisé de prévoir la stéréochimie des décalines, puisqu'elle est fonction de l'effet cumulé de différents facteurs concurrentiels tels les effets conformationnels, stériques et électroniques exercés lors de l'état de transition. Ces effets dépendent de la nature et de la position des substituants du substrat. L'addition d'acide de Lewis a fréquemment un effet important sur le rapport *cis-trans*. Par contre, il apparaît que le mode de fusion est souvent indépendant de la géométrie du

diénophile, ce qui suggère que les interactions orbitales secondaires ne jouent pas un rôle déterminant.^{43,44}



Substrat	Conditions	Produit
n = 1, X = N(Me)(OMe), 45	165 °C, toluène, BHT, tube scellé, 120 h	51 <i>cis</i> , 20%
n = 2, X = OEt, 46	200 °C, xylène, BHT, tube scellé, 72 h	52 <i>cis</i> , 25%
n = 2, X = OEt, 46	MeAlCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C à -20 °C, 2 h	/
n = 1, X = H, 47	MeAlCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C à -30 °C, 4 h	49 <i>trans</i> , 54%
n = 2, X = H, 48	MeAlCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C à -30 °C, 4 h	50 <i>trans</i> , 31%
n = 2, X = H, 48	BF ₃ .Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C à -20 °C, 2 h	/
n = 2, X = H, 48	165 °C, toluène, BHT, tube scellé, 72h	/

Schéma 19

Pour illustrer ces propos, il est possible de citer les travaux de Tsai et Hou réalisés lors de la synthèse du motif décaline de la codinaeopsine⁴⁵ (composé à activité antimalarique) par réaction de D-A intramoléculaire. Le précurseur comporte soit un amide de Weinreb sur la partie diénophile (**45**), soit un ester (**46**), soit encore un aldéhyde (**47**) et (**48**) (Schéma 19).

⁴³ Roush, W. R.; Hall, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5200.

⁴⁴ Roush, W. R.; Gillis, H. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4825.

⁴⁵ Ramanathan, M.; Tan, C.-J.; Chang, W.-J.; Tsai, H.-H. G.; Hou, D.-R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3846.

Il a été observé que l'amide de Weinreb **45** et l'ester **46** en conditions thermiques conduisent aux cyclo-adduits *cis* **51** et **52** dérivant d'un état de transition *exo*. Par contre, les cyclo-adduits *trans* **49** et **50** issus d'un état de transition *endo* sont obtenus à partir des aldéhydes **47** et **48** en présence de dichlorure de méthylaluminium comme acide de Lewis, à basse température. Il est à noter que BF₃.Et₂O conduit à la dégradation et à la polymérisation du produit de départ **48**.

Des calculs théoriques ont montré que les rendements relativement bas observés lors de la formation des décalines *trans* seraient dus aux substituants en C2, C4a et C8. Par contre, le substituant en C3 aurait une influence hautement favorable.

Il nous a paru également intéressant de présenter les réactions de D-A mises en œuvre pour la synthèse de deux molécules structurellement proches : l'équisétine (synthèse de Dixon),⁴⁶ ainsi que la (+)- et (-)-fusarisétine A (synthèses de Gao, Li et Theodorakis).^{47,48,49}

Dixon, a étudié le premier cette réaction de D-A à partir du β-céto-thioester **53**. Si les dérivés de l'aluminium ne donnent pas des résultats concluants, il a été montré que BF₃.Et₂O était l'acide de Lewis de choix pour cette réaction, puisqu'il conduit au bicyclic *trans* **54** avec un rendement de 71% et un excès diastéréomérique supérieur à 95%. Cet excellent stéréocontrôle est sans aucun doute dû au groupe stéréogénique méthyle placé en position pseudo-équatoriale dans l'état de transition chaise indiqué ci-dessous. De plus, le diénophile, activé par l'acide de Lewis adopte une approche *endo* par rapport au « diène » du triène conjugué *E,E,E*.

Li en 2012 a repris cette approche à partir du β-céto-thioester **55** pour former la *trans*-décaline **56** avec un rendement de 63% en présence de BF₃.Et₂O. Des résultats identiques sont observés avec l'ester méthylique à la place du thioester ; cependant, ce substrat est beaucoup plus délicat à préparer. Par contre, à partir d'un diénophile monocarbone (aldéhyde ou ester), dans des conditions thermiques ou en présence d'un acide de Lewis, un mélange de diastéréoisomères est systématiquement obtenu.

Pour former le β-céto-ester correspondant **58**, Gao et Theodorakis ont engagé l'aldéhyde **57** dans la réaction de D-A en présence d'un acide de Lewis (BF₃.Et₂O ou Et₂AlCl), avec un rendement moyen à bon mais toujours une bonne sélectivité. Ensuite, une homologation, soit par réaction de Roskamp (avec du diazoacétate d'éthyle) soit par réaction de Reformatsky puis oxydation, permet de former la *trans*-décaline **58** (Schéma 20).

⁴⁶ (a) Burke, L. T.; Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Rodriguez, F. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3611. (b) Burke, L. T.; Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Rodriguez, F. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 274.

⁴⁷ Yin, J.; Wang, C.; Kong, L.; Cai, S.; Gao, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7786.

⁴⁸ Deng, J.; Zhu, B.; Lu, Z.; Yu, H.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 920.

⁴⁹ Xu, J.; Caro-Diaz, E. J. E.; Trzoss, L.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5072.

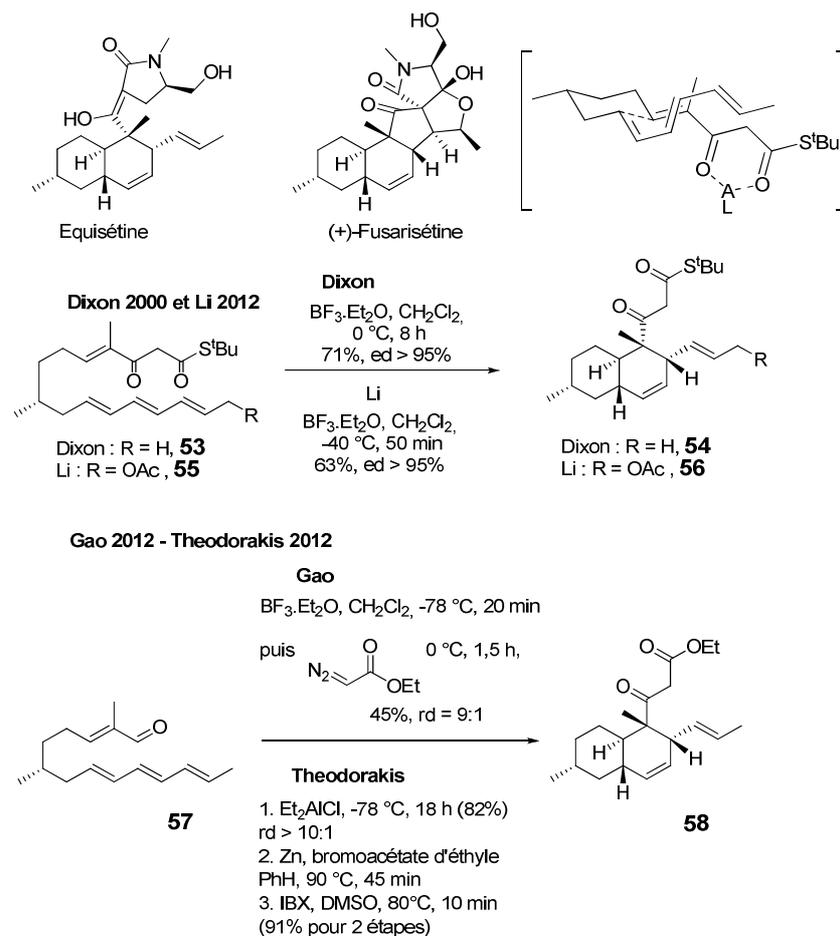


Schéma 20

Le dernier exemple portera sur les travaux particulièrement intéressants de Vederas à propos de la synthèse d'un analogue **61** de la lovastatine **60**, métabolite fongique inhibiteur de la 3-HMG-CoA [(3*S*)-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A] réductase, par réaction de Diels-Alder intramoléculaire catalysée par une enzyme, la LNKS (lovastatin nonaketide synthase).⁵⁰ Le produit obtenu **61**, de jonction *trans*, a la même stéréochimie au niveau du bicyclic que la dihydromonacoline L **59**, précurseur biogénétique de la lovastatine (Schéma 21).

En l'absence de l'enzyme, ce composé **61** n'est pas observé. Il est intéressant de remarquer que pour sa formation, ce bicyclic requiert un état de transition *endo* non favorisé car comportant le groupe méthyle en position pseudo-axiale. Le rôle de l'enzyme serait d'amener le substrat dans une conformation proche de celle représentée dans l'état de transition *endo* figurant ci-dessous. Des interactions de van der Waals dans la poche hydrophobe de la LNKS permettent certainement de confiner le substrat de telle sorte que les atomes devant réagir soient en proximité étroite. La protéine assure également la fermeture de cycle par interaction au moyen de liaisons hydrogène avec l'oxygène du carbonyle, rendant ainsi le diénophile plus pauvre en électrons.

⁵⁰ Auclair, K.; Sutherland, A.; Kennedy, J.; Witter, D. J.; Van den Heever, J. P.; Hutchinson, C. R.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11519.

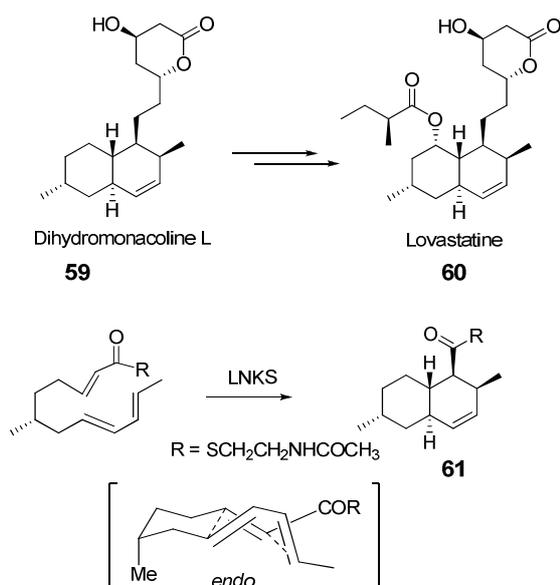


Schéma 21

1.2.2.2. Les réactions TADA (réaction de D-A transannulaires)

Les réactions de type TADA, sous-groupes des réactions IMDA, sont le plus souvent particulièrement chimio-, régio- et stéréosélectives. Elles permettent d'engendrer de la complexité à partir de substrats de structure relativement simple. Cette transformation permet de générer, à partir d'un macrocycle, trois cycles, deux liaisons C-C et quatre stéréocentres.

Pour illustrer ce cas de figure, il est possible de citer les travaux récents de Mulzer,⁵¹ à propos d'une de ses approches vers la synthèse totale de la branimycine, à activité antibactérienne notoire.

L'objectif était de préparer le précurseur **64** de la *cis*-décalone **62** par réaction TADA à partir de la macrolactone **63**. La faisabilité de cette réaction s'est révélée excellente (rendement 86% et rapport diastéréomérique 10:1). Il est à noter que des calculs DFT avaient montré au préalable que l'état de transition privilégié était de type *exo* avec une préférence significative pour l'état **I** par rapport à l'état **II** (Schéma 22).

⁵¹ Enev, V.; Felzmann, W.; Gromov, A.; Marchart, S.; Mulzer, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9651.

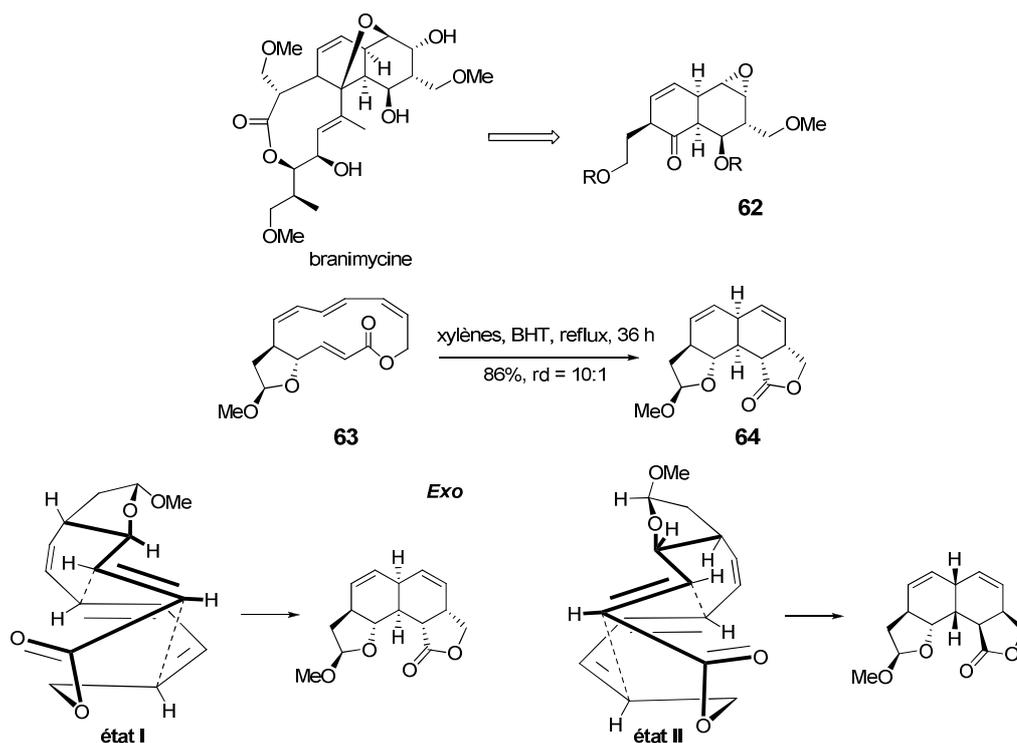


Schéma 22

1.3. Réactions en cascade

Bien que nous ne présentions en aucun cas une liste exhaustive des méthodes de synthèse de décalines, après l'annélation de Robinson et la réaction de Diels-Alder, il nous a paru approprié d'exposer quelques exemples de réactions en cascade (en un seul pot).

La construction du système tricyclique de la salvinorine A,⁵² un puissant agoniste des récepteurs opioïdes κ , a été réalisée de façon particulièrement élégante par Evans selon une cascade de deux réactions de Michael transannulaires à partir de la bis-énone macrocyclique **65**. Cette réaction conduit au composé **66** comportant deux centres quaternaires méthylés en position 1,3-diaxiale (Schéma 23).

⁵² Scheerer, J. R.; Lawrence, J. F.; Wang, G. C.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8968.

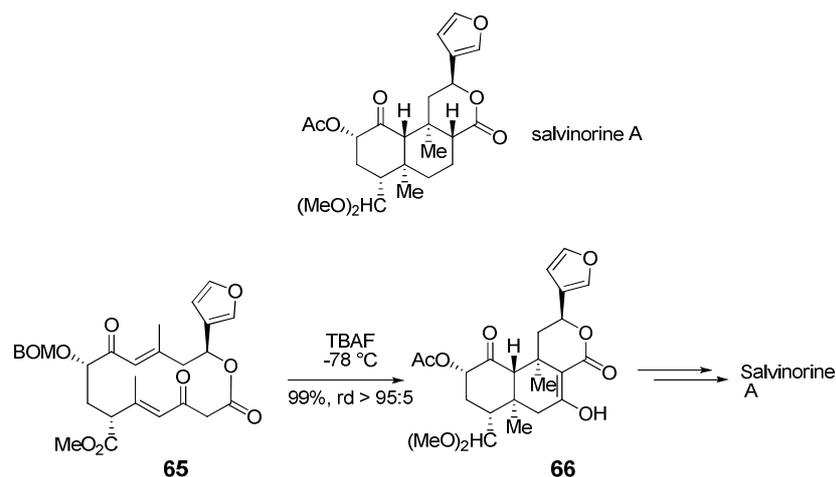


Schéma 23

Le positionnement pseudo-équatorial des trois centres stéréogéniques dans l'état de transition des deux réactions de Michael en cascade, est à l'origine de l'excellente stéréosélectivité observée⁵³ (Schéma 24).

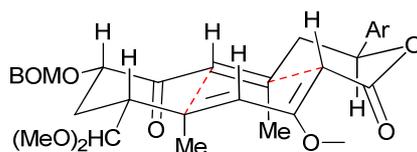


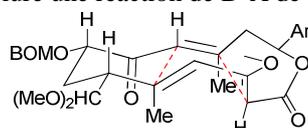
Schéma 24

Les cyclisations en cascade de polyènes médiées par des carbocations, des radicaux ou des métaux de transition constituent également un moyen pour former des décalines en une seule étape, à conditions de favoriser un mode de fermeture de type 6-*endo*- par rapport au 5-*exo-trig*.

Ainsi, le groupe de Corey a mis en œuvre une réaction de polyannélation cation-oléfine initiée par un oxirane pour la construction du motif *trans*-décaline de la néotriptéridine, un puissant *anti*-VIIH.⁵⁴

La réaction est réalisée par traitement de l'époxyde énantiomériquement enrichi **67** par TiCl₄ pour conduire par double cyclisation cation-oléfine, après ouverture de l'époxyde, exclusivement au système tricyclique **68** possédant une sous-structure de type *trans*-décaline. L'efficacité de cette réaction peut être associée à une coordination bidentate des oxygènes du groupe benzyloxy et de

⁵³ Il ne faut peut-être pas, dans ce cas, exclure une réaction de D-A de type TADA.



Diels-Alder *exo* (concerté)

⁵⁴ Corey, E. J.; Liu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9929.

l'oxirane par TiCl_4 ainsi qu'à un clivage concerté de l'oxirane avec la cyclisation, d'où une minimisation des réactions secondaires (Schéma 25).

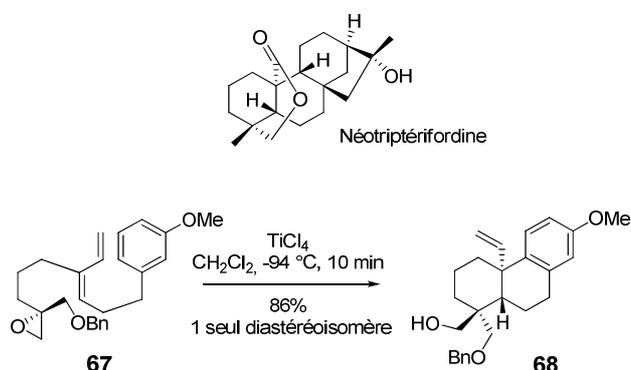


Schéma 25

1.4. Autres types de cyclisation

Comme autres types de cyclisation, il est possible de citer la formation de décalines en mode séquentiel à partir d'une molécule du « pool chiral » comportant déjà un des deux cycles à six sommets. Ce type de stratégie est fréquemment utilisé.

C'est ce type de séquence qui a permis à Mulzer⁵¹ de finaliser la synthèse totale de la branimycine. La synthèse consiste en l'élaboration du système bicyclique **69** hautement fonctionnalisé par fermeture de cycle par métathèse (RCM) d'un dérivé de l'acide (-)-quinique (Schéma 26).

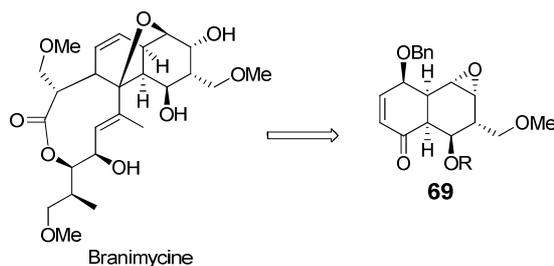


Schéma 26

Après transformation de l'acide (-)-quinique en cétone α,β -insaturée **70**, il est possible de formyler l'éther d'énol silylé correspondant en présence de diméthoxyméthane pour obtenir l'éther **71**.

Les deux doubles liaisons exocycliques nécessaires pour la réaction de métathèse ont été installées grâce à deux transpositions d'Ireland-Claisen successives à partir du triol protégé **73**. Ce

triol protégé **73** a quant à lui été obtenu à partir de l'énone **71** précédemment synthétisée après formation stéréosélective de l'éther benzylique **72** et estérification régiosélective.

La première transposition d'Ireland-Claisen suivie de l'estérification de l'acide obtenu fournit l'ester **74**. Celui-ci est d'abord transformé en oléfine correspondante puis subit une inversion de configuration de Mitsunobu pour conduire à l'ester **75**.

La deuxième transposition d'Ireland-Claisen suivie d'une fonctionnalisation classique permet d'accéder à la di-oléfine **76**. La réaction de fermeture de cycle par métathèse est réalisée en présence du catalyseur de Hoveyda-Grubbs de deuxième génération pour donner la *cis*-décaline attendue **77**. Celle-ci est finalement transformée en époxyde **69** précurseur avancé de la branimycine (Schéma 27).

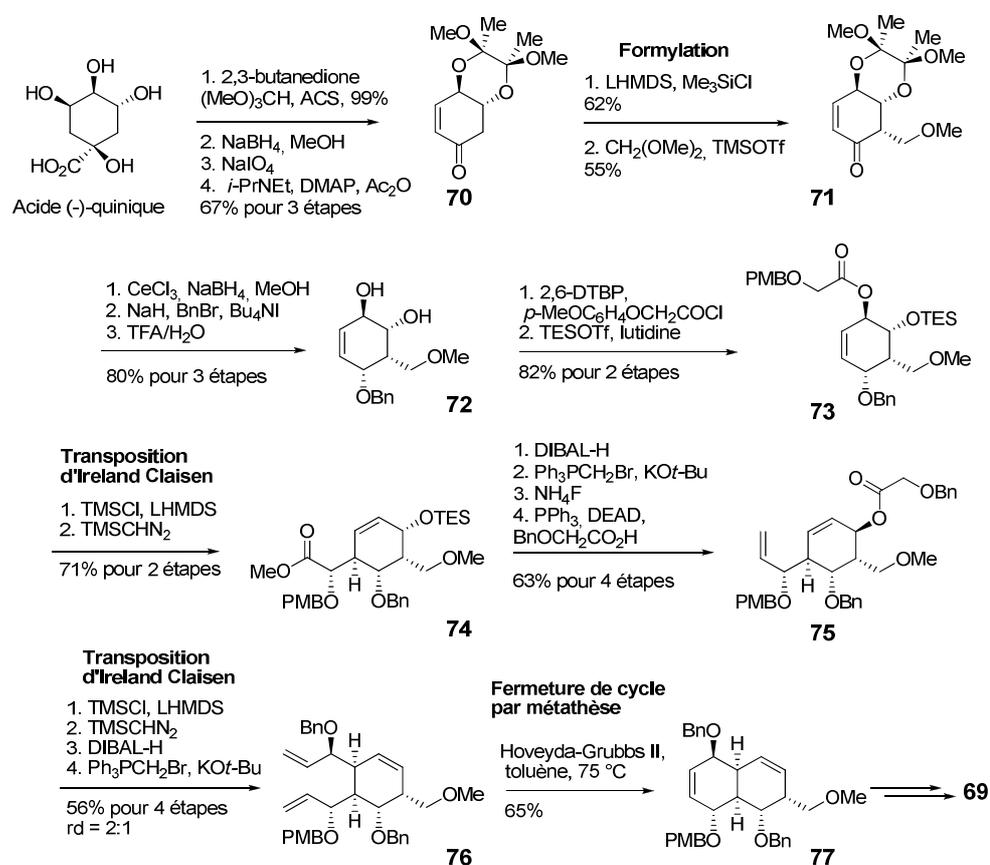


Schéma 27

Nous achèverons cette bibliographie par la présentation d'une méthode générale et efficace, permettant d'atteindre des structures de type décaline par réduction partielle de naphthalènes selon Birch, au moyen de métaux réducteurs (lithium ou sodium dans l'ammoniac liquide).

Afin d'illustrer cette voie, l'exemple décrit par Spivey dans le cadre d'une approche de synthèse de l'hypoglaunine B, molécule à propriétés anti-HIV, nous semble particulièrement adéquat.⁵⁵

L'époxyde **78** a été préparé à partir du naphthalène par réduction de Birch puis époxydation. L'ouverture de cycle par Et₂AlCN suivie d'une époxydation diastéréosélective conduit au *bis*-époxyde **79**. L'ouverture *trans*-diaxiale des époxydes par Me₃Al suivie d'une méthylation sélective et d'une élimination *anti* permet la formation de l'alcool diallylique *meso* **80**. La désymétrisation énantiosélective de cet alcool par époxydation de Sharpless dans des conditions modifiées [utilisation de Zr(O*i*-Pr)₄ à la place de Ti(O*i*-Pr)₄] fournit l'époxy-alcool **81** avec un rendement de 90% et un excès énantiomérique de 92%. Ce composé est ensuite converti en plusieurs étapes en décaline-furane **82** précurseur de l'hypoglaunine B (Schéma 28).

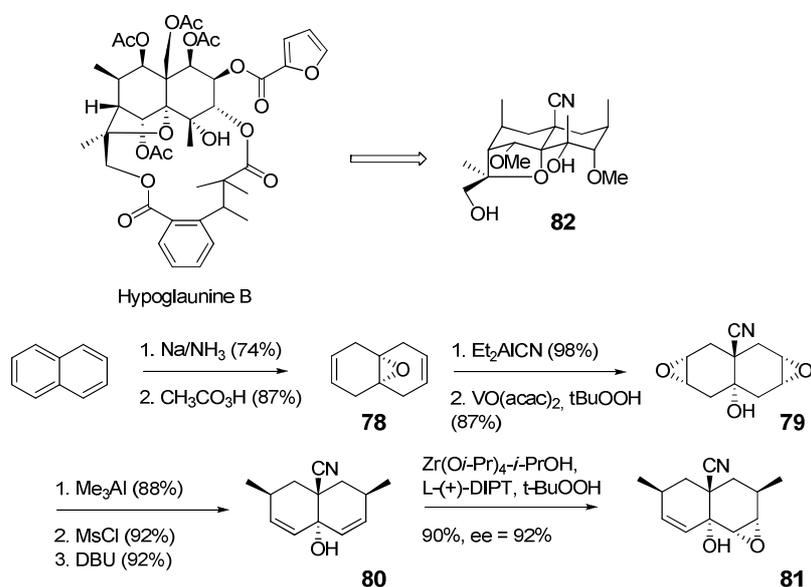


Schéma 28

1.5. Conclusion

Comme nous venons de le voir, les décalines sont des structures bicycliques fréquemment rencontrées dans les produits naturels. Leur nombre, leur intérêt biologique ainsi que leur complexité structurale en font tout naturellement une cible de choix pour le chimiste organicien.

Avec le temps, de nombreuses méthodologies ont été développées, afin d'accéder à ces structures souvent polyfonctionnalisées, en un minimum d'étapes et avec une sélectivité améliorée.

⁵⁵ (a) Webber, M. J.; Warren, S. A.; Grainger, D. M.; Weston, M.; Clark, S.; Woodhead, S. J.; Powell, L.; Stokes, S.; Alanine, A.; Stonehouse, J. P.; Frampton, C. S.; White, A. J. P.; Spivey, A. C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2514. (b) Spivey, A. C.; Woodhead, S. J.; Weston, M.; Andrews, B. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 769.

Cependant, la synthèse de décalines de structure complexe reste toujours un défi. La séquence choisie sera fonction de la nature et de la configuration des différents groupements présents sur la décaline à élaborer.

2. Synthèse de la betaénone B

La synthèse de certaines des toxines de structure proche du FR225654 **1** (voir chapitre I, paragraphe 2.3.) a été décrite dans la littérature. Nous allons maintenant nous intéresser à leur mode de préparation.

Ces polycétides de type betaénone comportent un système décaline multi-fonctionnalisé de jonction *trans* (Schéma 29).

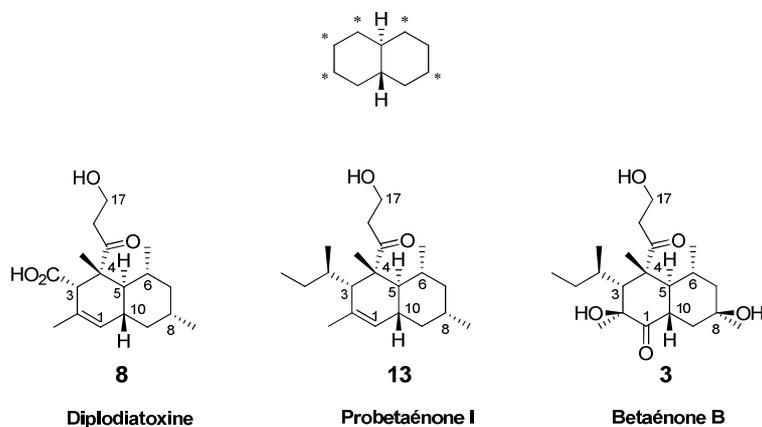


Schéma 29

L'équipe de Ichihara a réalisé la synthèse de la (+)-diplodiatoxine **8**,²⁷ de la (-)-probetaénone I **13**,⁵⁶ ainsi que de la betaénone B **3**^{25,26} par réaction IMDA à partir d'un précurseur triénique (Schéma 29).

A titre d'exemple, c'est la synthèse de la betaénone B, dont la structure bicyclique est particulièrement proche de celle du FR225654 **1**, qui sera présentée ici.

La betaénone B a également fait l'objet d'une approche de synthèse par réaction de Diels-Alder intermoléculaire, qui n'a cependant pas abouti.

⁵⁶ Miki, S.; Sato, Y.; Tabuchi, H.; Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 1228.

2.1. Approche de synthèse de la betaénone B par réaction de Diels-Alder intermoléculaire

Hopkins s'est intéressé à l'élaboration des betaénones, en mettant en œuvre une réaction de Diels-Alder intermoléculaire à un stade précoce de la synthèse avec la formation d'une *cis*-décalone de type **84**.⁵⁷ L'installation de l'ensemble des centres asymétriques est basée sur l'attaque privilégiée sur la face convexe du bicyclic. Au final, une réaction d'épimérisation était envisagée pour former les motifs *trans*-décalines **86** des betaénones à partir des *cis*-décalines **85** (Schéma 30).

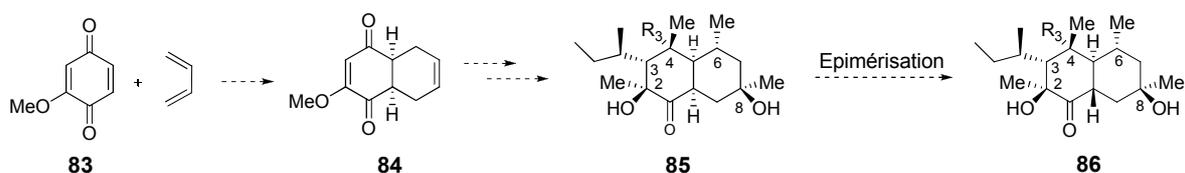


Schéma 30

La *cis*-décalone (+/-)-**84** a été synthétisée par réaction de Diels-Alder intermoléculaire entre la 1,3-butadiène et la benzoquinone **83**. L'énone (+/-)-**87** a ensuite été préparée en s'appuyant sur la plus grande facilité d'attaque du bicyclic sur sa face convexe (Schéma 31).

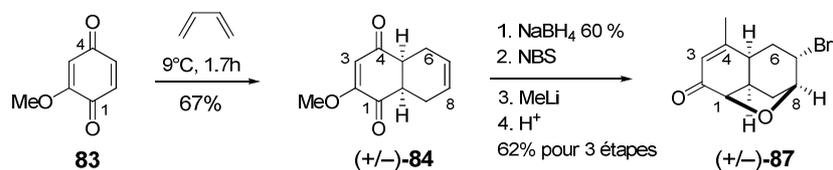


Schéma 31

A ce stade de la synthèse, une addition 1,4 (avec formation de (+/-)-**88**) suivie d'une transposition de Claisen a bien permis d'installer le centre asymétrique en C3 et en C12, mais pas celui en C4. Le produit obtenu (+/-)-**89** a ensuite été transformé en bicyclic (+/-)-**90** en six étapes par le biais d'une addition 1,4 avec mise en place du centre asymétrique en C6 (Schéma 32).

⁵⁷ (a) Pratt, D. V.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3065. (b) Pratt, D. V.; Hopkins, P. B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5885.

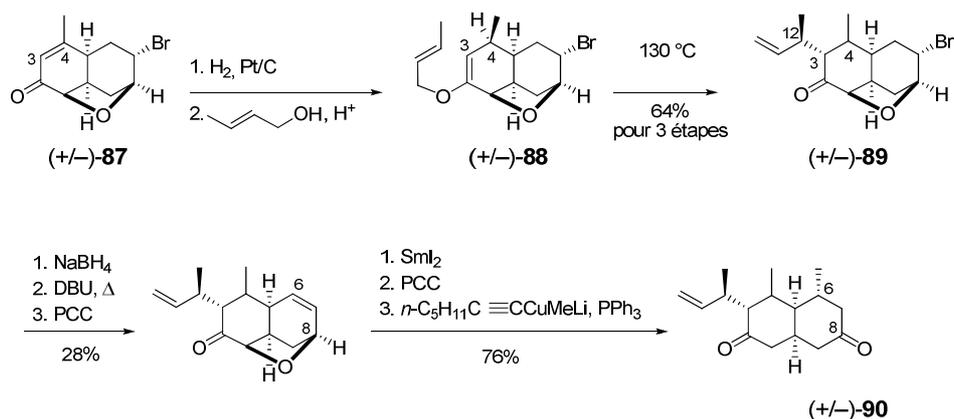


Schéma 32

Une addition régio- et stéréosélective d'un groupe méthyle en C8 a été réalisée dans les conditions de MacDonald et Still⁵⁸ pour conduire à la décaline (+/-)-91. Une réaction d'époxydation de l'éther d'énol silylé en C1-C2 a ensuite permis la synthèse du composé (+/-)-92. La mise en place de l'alcool tertiaire en C2, avec formation du composé (+/-)-94, a été réalisée par réduction de l'époxyde (+/-)-93, élaboré de manière diastéréosélective (Schéma 33).

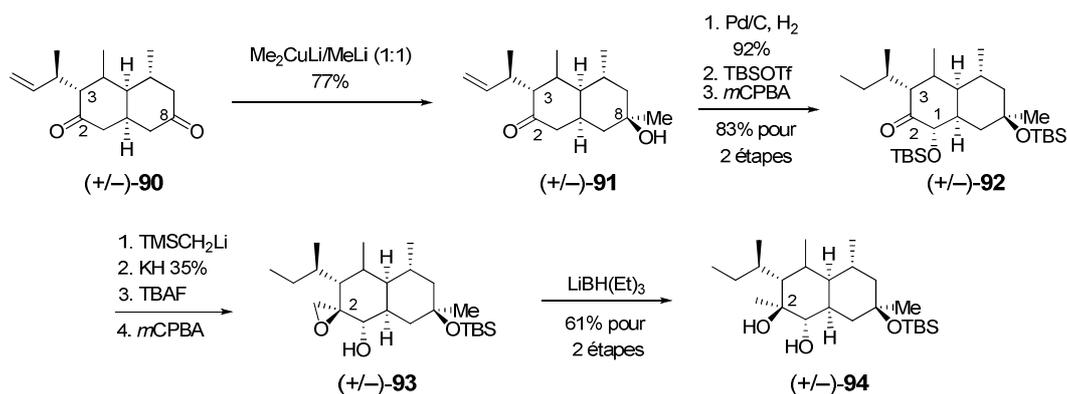


Schéma 33

Après épimérisation finale de la *cis*-décalone (+/-)-95, le bicyclic *trans* (+/-)-96, analogue de la betaénone B, ne comportant qu'un groupement méthyle en C4, a été formé en 26 étapes avec un rendement global de 1.3% (Schéma 34).

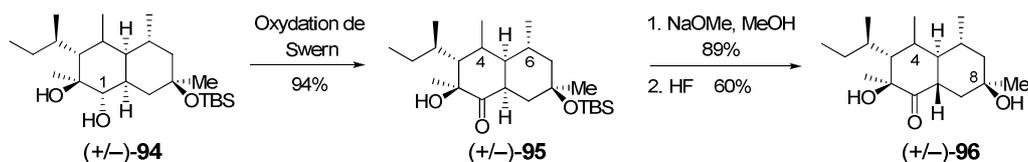


Schéma 34

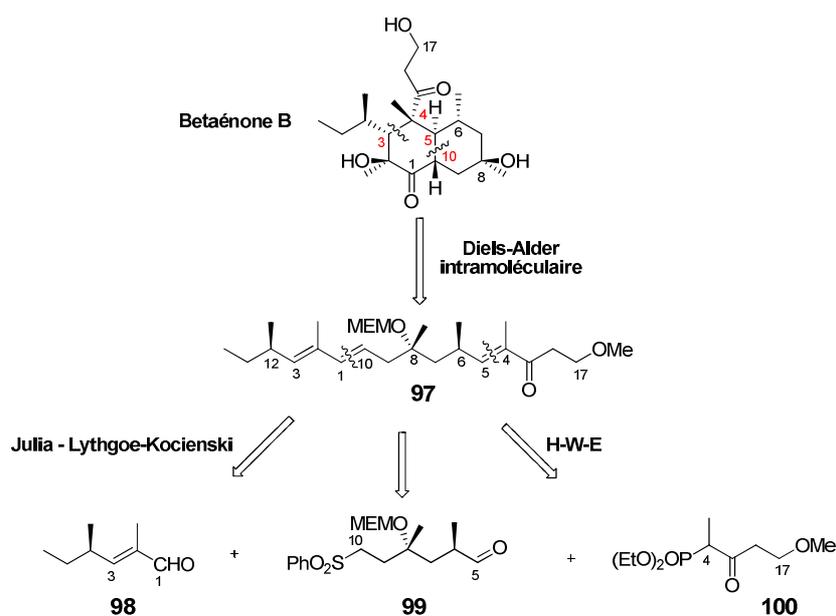
⁵⁸ MacDonald, T. L.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5280.

Cette approche en série racémique, par réaction de Diels-Alder intermoléculaire, n'a pas abouti à la synthèse de la betaénone B, car il n'a pas été possible de mettre en place le centre asymétrique en C4.

2.2. Synthèse totale de la betaénone B par réaction de Diels-Alder Intramoléculaire

2.2.1. Analyse rétrosynthétique

La synthèse totale la betaénone B²⁵ a été réalisée par l'équipe d'Ichihara avec comme étape-clé, une réaction IMDA à partir du précurseur triénique **97**. Ce triène a été synthétisé par couplage des trois fragments **98**, **99** et **100**, au niveau des liaisons C1-C10 (formation du système diénique) par réaction de Julia-Lythgoe-Kocienski, et C4-C5 (formation du motif énone) par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (H-W-E) (Schéma 35).



2.2.2. Synthèse des différents fragments

L'aldéhyde **103** comportant un centre asymétrique en C12, a été élaboré par alkylation du composé **101** dérivé du (*S*)-prolinol. L'acide (*R*)-2-méthylbutyrique **102** résultant est isolé avec un rendement de 82% et un excès énantiomérique de 84%.⁵⁹ Une réaction de Wittig entre l'aldéhyde **103** et le phosphorane **104** a conduit au seul alcène (*E*) **105**, qui sera utilisé après oxydation pour le couplage avec le fragment **99** (Schéma 36).

⁵⁹ Evans, D. A.; Takacs, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4233.

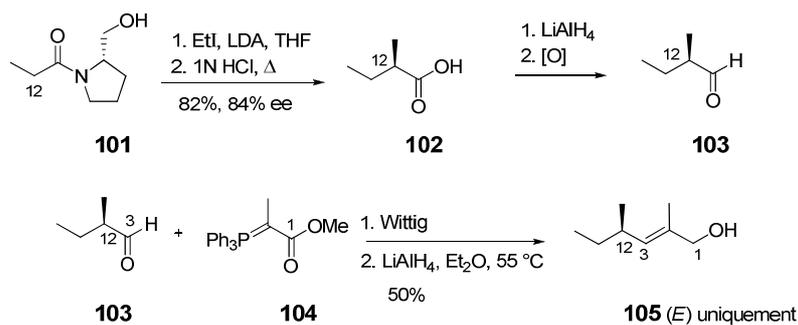


Schéma 36

La première étape de la synthèse du fragment **111** consiste en la création de l'alcool tertiaire en C8 par réaction d'époxydation de Sharpless du nérol **106** suivie d'une réduction de l'époxyde. Le diol **107** est ainsi formé avec un excès énantiomérique de 95%.

Une réaction d'alkylation de la lactone **108** a permis d'installer le centre asymétrique en C6. La sélectivité est médiocre avec formation majoritaire du diastéréoisomère **110** non attendu, mais une épimérisation ultérieure permet de ré-enrichir en lactone **109**. Celle-ci a ensuite été convertie en phénylesulfone **111** par aménagements fonctionnels (Schéma 37).

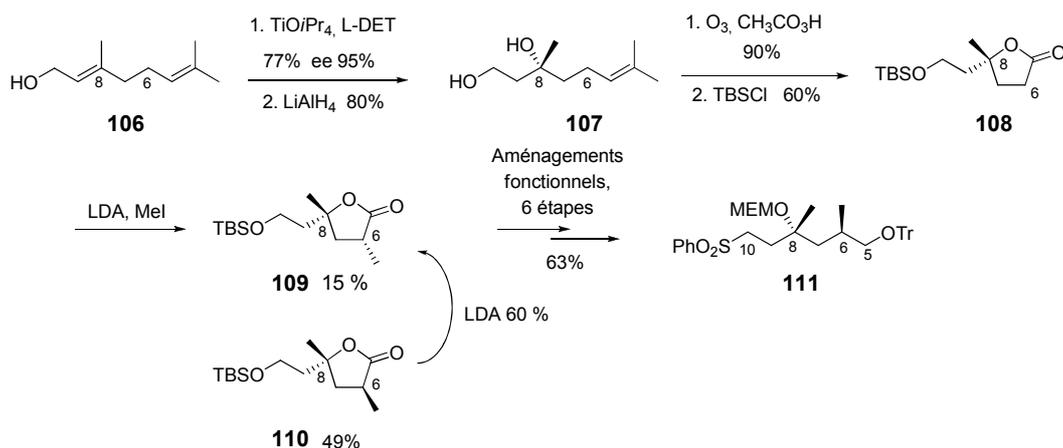


Schéma 37

Le fragment **100**, a été quant à lui, préparé par réaction entre le 3-méthoxypropionate de méthyle et l'éthylphosphonate de diéthyle (Schéma 38).

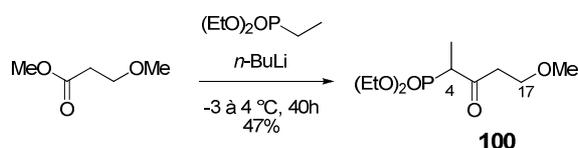


Schéma 38

2.2.3. Synthèse du précurseur triénique et réaction IMDA

Le couplage entre les fragments **98** et **99** a été effectué par réaction de Julia-Lythgoe-Kocienski.⁶⁰ Cette réaction a permis la préparation du diène (*E,E*) **112** à partir de l'aldéhyde **98** et de la sulfone **111** avec un rendement de 60 %, en mélange avec le diène (*E,Z*), en proportion 80:20 (Schéma 39).

Le couplage avec le fragment **100** est réalisé par réaction d'oléfination selon H-W-E avec l'aldéhyde **113**, issu de l'aménagement fonctionnel du diène **112**. Le triène **97** a ainsi été obtenu avec un rendement de 55% et une sélectivité de 85:15 au niveau de la double liaison formée.

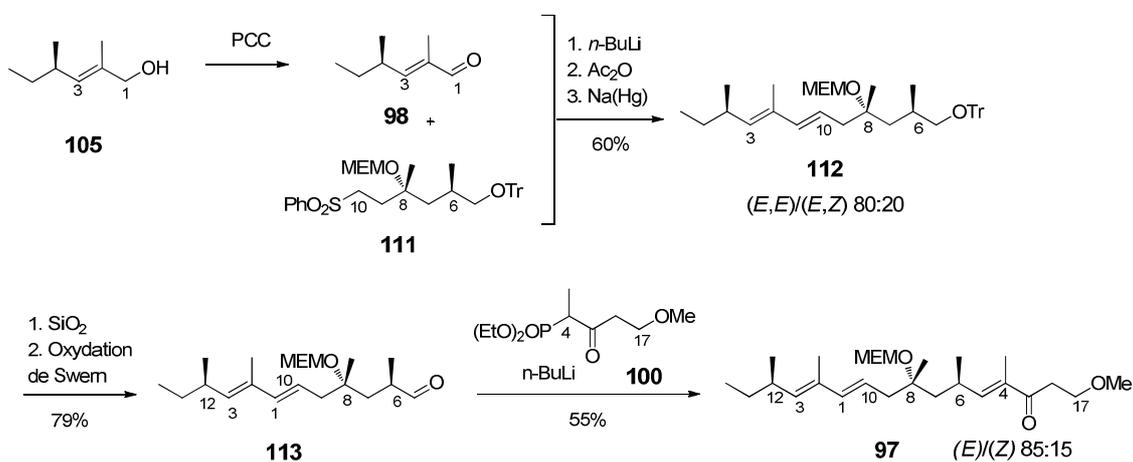


Schéma 39

⁶⁰ (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833. (b) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1978**, 829.

La réaction de Diels-Alder intramoléculaire est réalisée dans des conditions thermiques à partir du triène **97**. Cette réaction conduit au diastéréoisomère attendu **114** avec un rendement de 40,5% en mélange avec l'isomère (S) en C12 correspondant, en proportion 90:10.

Enfin, deux étapes d'oxydation et une étape de déprotection en présence de trichlorure d'aluminium ont permis d'isoler la molécule naturelle en 27 étapes (Schéma 40).

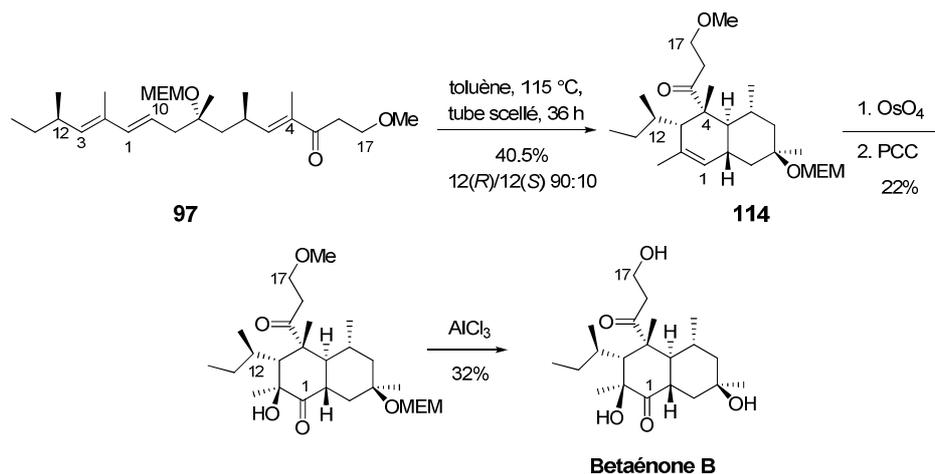


Schéma 40

3. Conclusion

L'importance des systèmes bicycliques de type décaline, très fréquemment rencontrés dans les produits naturels a conduit au développement de nombreuses méthodes pour leur synthèse.

Il est intéressant de remarquer, que quelle que soit la méthode utilisée, classique ou plus originale, l'objectif actuel vise à obtenir les meilleurs rendements et sélectivités, afin de former des décalines de structure complexe en un minimum d'étapes.

Dans ce chapitre, il nous a semblé également opportun de rapporter les approches de synthèse de la betaénone B, toxine de structure proche du FR225654 **1**, réalisées par réaction de Diels-Alder intermoléculaire et intramoléculaire.

***CHAPITRE 3 : Travaux antérieurs –
Stratégie de synthèse – Synthèse du
fragment C12-C17***

Le FR225654 **1** peut être considéré comme un bon chef de file dans le cadre de la recherche de nouveaux traitements contre le diabète de type 2. A terme, l'objectif est de pouvoir disposer d'analogues originaux de structure simplifiée et plus actifs par voie orale.

Dans un premier temps, afin de valider et compléter ses propriétés biologiques, nous avons cherché à produire ce métabolite par fermentation. Cependant, l'accès à la souche de champignon *Phoma sp.* N° 00144 s'est avéré difficile. C'est pourquoi, la synthèse totale s'est rapidement imposée comme le seul moyen d'accès possible au FR225654 **1**.

Ce chapitre sera composé de trois parties principales.

Dans un premier temps, seront présentés les travaux antérieurs réalisés par Carine Vaxelaire au cours de sa thèse. Pour la synthèse du système bicyclique du FR225654 **1**, une stratégie basée sur une étape-clé de Diels-Alder intramoléculaire avait été mise en place. Au cours de ce travail, si de nombreux points importants ont été élucidés, d'autres non résolus, telle la mise en place du centre asymétrique en C6, n'ont pas permis d'accéder au triène précurseur de la réaction de Diels-Alder. Cependant, une réelle vue d'ensemble des possibilités en matière de couplage a pu se dégager de l'ensemble de ces travaux.

C'est pourquoi, dans le cadre de cette thèse, une nouvelle stratégie de synthèse est proposée. Celle-ci repose toujours sur une réaction de Diels-Alder, cependant, la synthèse du triène précurseur est maintenant envisagée selon une déconnexion modifiée mettant en jeu des étapes-clés différentes. Cette nouvelle voie d'accès au triène précurseur, sera présentée dans un second chapitre.

Enfin, dans une troisième partie, nous détaillerons la synthèse du fragment C12-C17, point fort de la stratégie développée par Carine Vaxelaire, mais dont la synthèse à grande échelle, réalisée pour la première fois au cours de ce travail de thèse, a nécessité une mise au point importante.

1. Travaux antérieurs réalisés au laboratoire

L'ensemble des travaux réalisés au laboratoire par Carine Vaxelaire a été conduit en collaboration avec les laboratoires Servier.⁶¹ L'objectif premier consistait en la mise au point d'une synthèse totale du FR225654 **1** afin de disposer du produit naturel pour valider ses propriétés biologiques ; l'approche de synthèse utilisée devait ensuite permettre l'accès à des analogues de structure originale.

Le laboratoire s'était focalisé sur la synthèse du précurseur bicyclique **116** du FR225654 **1** selon une réaction-clé de Diels-Alder intramoléculaire. Cette stratégie impliquait la préparation du système triénique **117** et de la chaîne latérale **115** (C1'-C5') (Schéma 41).

⁶¹ Vaxelaire, C. *Thèse Université Paris-Descartes*, 2009.

Il est à noter que pour une meilleure compréhension, il avait semblé opportun de changer la numérotation du triène **105** et d'en adopter une plus linéaire, de droite à gauche, qui sera conservée dans ce manuscrit.

La synthèse de la chaîne latérale C1'-C5' **115** sera tout d'abord présentée, puis les premières voies d'accès au triène **117**, seront détaillées.

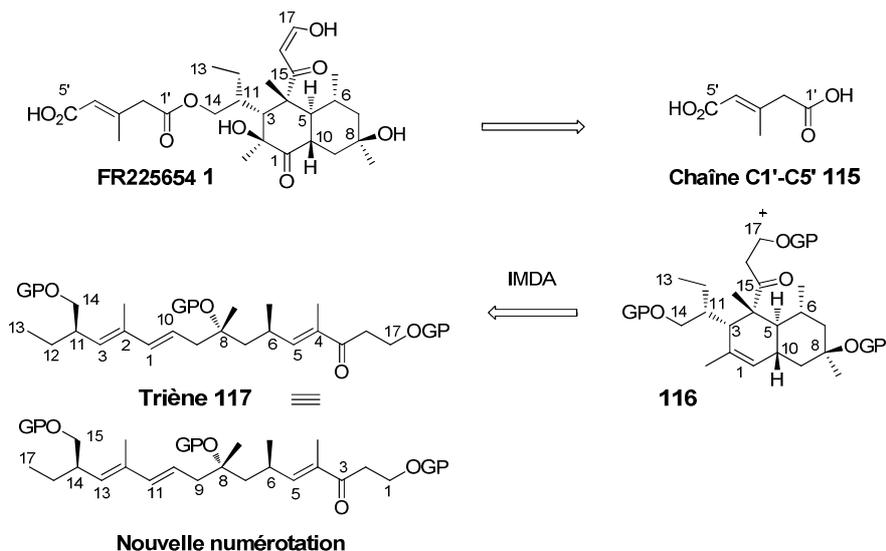


Schéma 41

La chaîne latérale C1'-C5' **115** comporte une double liaison (*E*) trisubstituée et deux fonctions acides carboxyliques aux deux extrémités. L'une des deux fonctions acides devant être reliée par la suite au système bicyclique, il était nécessaire de les différencier et c'est donc l'acide-ester **120** qui a été synthétisé.

L'étape-clé a consisté en la synthèse de l'ester α,β -éthylénique **119** à partir de l'acétylénique **118** dans les conditions de Kobayashi-Mukaiyama (addition 1,4 du thiophénol puis échange stéréospécifique par un méthylcuprate).⁶² Le précurseur **118** a été formé après protection et acylation du 3-butyn-1-ol. Enfin, par un jeu de protection et déprotection, l'acide-ester **120** correspondant à la chaîne latérale **115** a été préparée en huit étapes à partir du 3-butyn-1-ol avec un rendement global de 13% (Schéma 42).

⁶² (a) Kobayashi, S.; Takei, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1973**, 1097; (b) Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, 705.

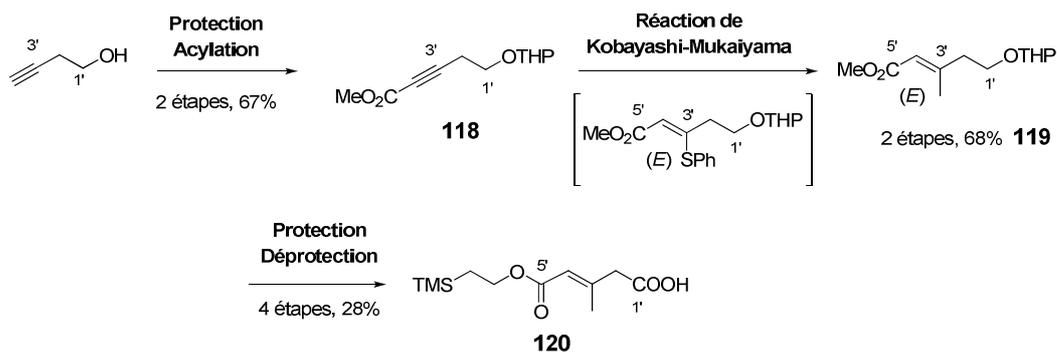


Schéma 42

Lors du travail de thèse de Carine Vaxelaire, la stratégie de synthèse du triène **117** reposait sur la préparation de trois fragments :

- le fragment C12-C17, sous forme d'alcène trisubstitué **121**,
- le fragment C6-C11 sous forme de triflate vinylique (*S*)-**122** ou d'aldéhyde **123**,
- le fragment C1-C5 sous forme d'alcène **124**, d'étain vinylique **125** ou d'iodure vinylique **127**, ou encore de dérivé acétylénique **126**.

L'assemblage des sous-unités était envisagé en C11-C12 par couplage de type Sonogashira et en C5-C6 par couplage de type Heck ou Stille [(*S*)-**122** + **124/125**] ou encore par addition nucléophile (**123** + **126/127**) (Schéma 43).

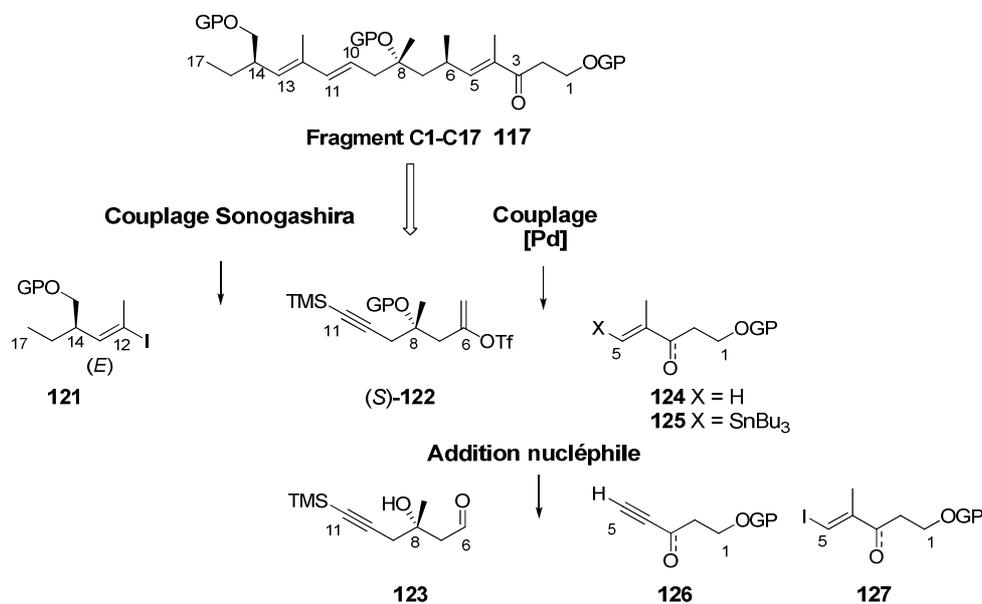


Schéma 43

Comme nous le verrons plus en détail dans le paragraphe 3., l'élaboration du fragment **121** (C12-C17) était basée sur deux étapes principales :

- une alkylation selon Evans de l'oxazolidinone **128** par le bromure d'allyle afin de mettre en place le centre asymétrique en C14 pour produire l'alcène **129**,
 - une transposition de cuprates à partir du dihydrofurane correspondant **130** pour installer la double liaison trisubstituée *E* C12-C13 et ainsi accéder au fragment C12-C17 **131** avec un rendement global de 23% pour six étapes à partir du chlorure de butanoyle (Schéma 44).

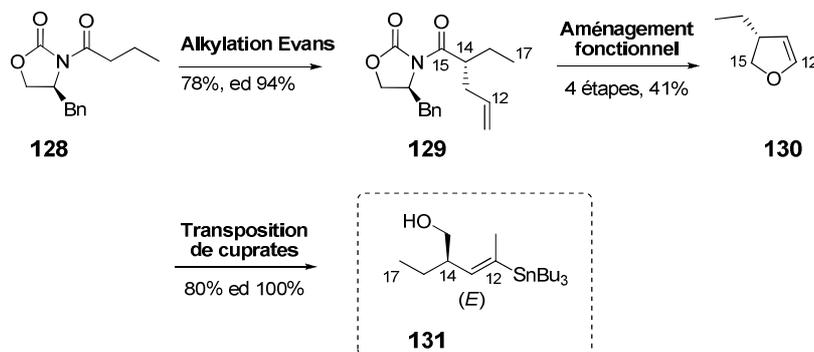


Schéma 44

La synthèse du fragment central (*S*)-**135** (C6-C11) avait été programmée par formation initiale de l'époxyde énantiomériquement enrichi (*S*)-**133** à partir de l'alcool homoallylique **132**. Cette transformation a pu être effectuée par résolution cinétique selon Jacobsen de l'époxyde racémique correspondant^{63,64} afin de mettre en place le centre asymétrique en C8. L'ouverture de cet époxyde (*S*)-**133** par le triméthylsilylacétylure de lithium en présence de BF₃.Et₂O a permis de former l'alcool homopropargylique (*S*)-**134** avec un rendement de 43% pour quatre étapes. Enfin, après aménagements fonctionnels, l'aldéhyde correspondant (*S*)-**135** est obtenu. Enfin, à partir de ce dernier, le triflate vinylique (*S*)-**136** a été synthétisé en présence d'une base et du réactif de McMurry⁶⁵ avec un rendement de 41% pour trois étapes (Schéma 45).

⁶³ (a) Lebel, H.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9624; (b) Lebel, H.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7303; (c) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421; (d) Kemper, S.; Hrobàrik, P.; Kaupp, M.; Schlörér, N. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4172.

⁶⁴ (a) Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897; (b) Hansen, K. B.; Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924.

⁶⁵ (a) McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 979; (b) Meinwald, J.; Liu, Z. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6693.

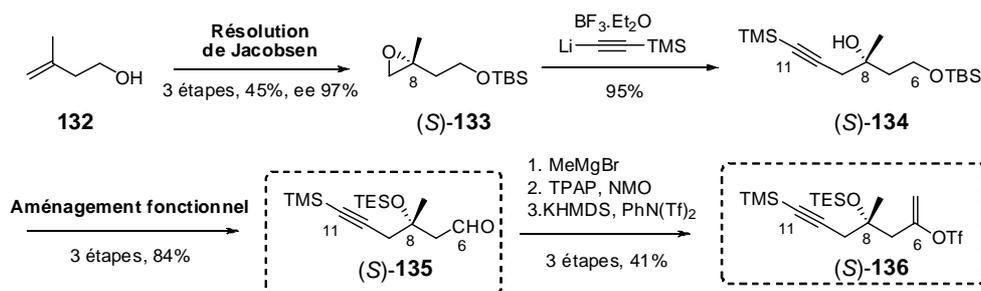


Schéma 45

La synthèse des fragments C1-C5 a été réalisée à partir du propane-1,2-diol. Après obtention de l'aldéhyde **137**, en trois étapes, celui-ci est engagé dans une réaction d'addition nucléophile soit avec le bromure d'isopropénylmagnésium⁶⁶ pour obtenir l'alcène **138** soit avec le triméthylsilylacétylure de lithium⁶⁷ afin d'accéder, après aménagements fonctionnels aux différentes entités C1-C5 : **139**, **140**, **141** (Schéma 46).

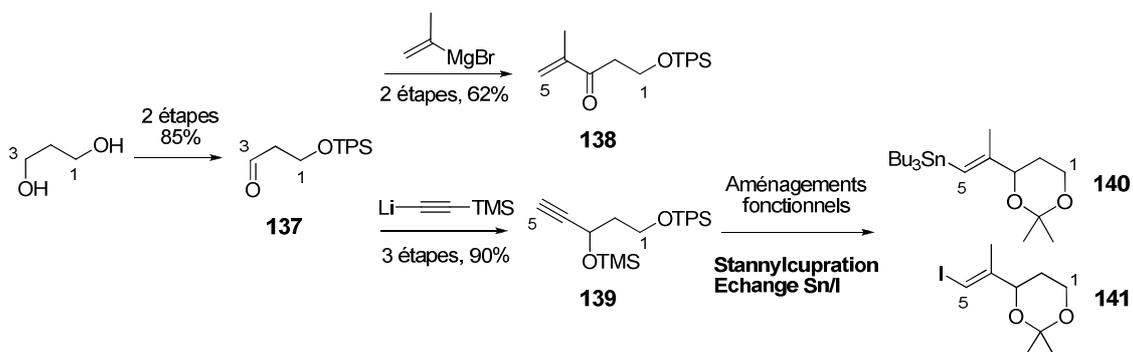


Schéma 46

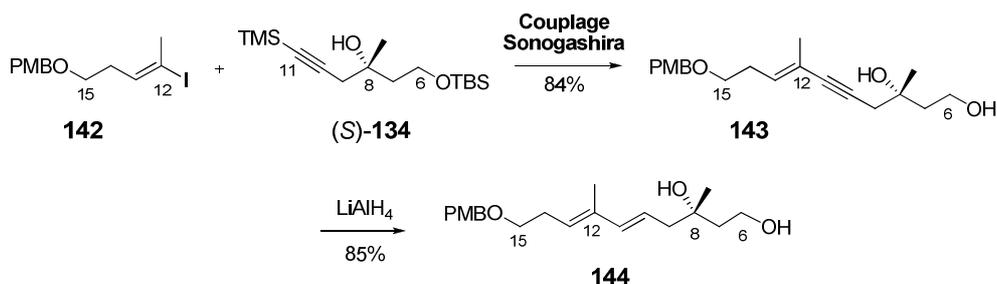
A ce stade, l'étude de l'assemblage de ces différents fragments pour l'élaboration du triène **117** avait été réalisée.

Le couplage de type Sonogashira⁶⁸ en C11-C12 a été validé avec succès entre le fragment (S)-**134** préalablement synthétisé et un iodure vinylique modèle C12-C15 **142** ne comportant pas le centre asymétrique en C14. Une réaction d'hydroaluminatation a ensuite permis la mise en place de l'enchaînement diénique *E,E* **144** (Schéma 47).

⁶⁶ Nemoto, H.; Shiraki, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1347.

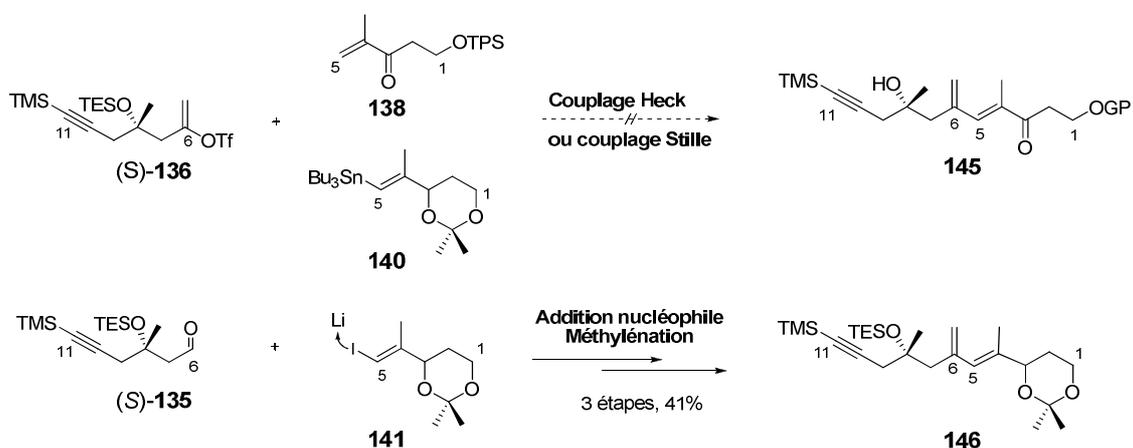
⁶⁷ Nomura, J.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1803.

⁶⁸ Chinchilla, R.; Najear, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.



L'élaboration du fragment C1-C11 a constitué le point délicat de la synthèse, tout d'abord au niveau de la faisabilité du couplage en C5-C6 et d'autre part, du fait de la mise en place du centre stéréogène en C6 à un stade avancé de synthèse. Pour ce faire, le choix s'était porté sur une réduction du groupement méthylène en C6 hydroxy-dirigée par l'alcool tertiaire en position C8.

Un couplage pallado-catalysé de type Heck⁶⁹ ou Stille⁷⁰ a tout d'abord été envisagé en C5-C6 entre le triflate vinylique (S)-136 et les alcènes 138 et 140. Dans les deux cas, le produit de couplage 145 n'a jamais pu être observé. En conséquence, une autre méthode de couplage a alors été examinée : l'addition nucléophile du lithien correspondant à l'iodure vinylique 141 sur l'aldéhyde (S)-135. Si cette voie a bien abouti à l'obtention du diène 146 après réaction de méthylation en C6, c'est cette fois-ci l'accès à l'étain vinylique 140 précurseur de l'iodure 141 qui s'est avéré trop peu reproductible, notamment à grande échelle (Schéma 48).



La double liaison trisubstituée C4-C5 a finalement pu être installée par une séquence mettant en jeu une addition nucléophile de l'acétylure lithié dérivé de 139 sur l'aldéhyde (S)-135 suivie de la méthylation par addition 1-4 stéréosélective de l'ynone 147. Enfin, une réaction de méthylation

⁶⁹ Campagne, J.-M.; Prim, D. *Les complexes de palladium en synthèse organique*; CNRS Ed.; Paris, 2001.

⁷⁰ Farina, V.; Krishnamurthy, V. K.; Scott, W. J. *The Stille reaction*; Wiley, J. Ed.; New York, 1998.

selon Wittig⁷¹ a permis l'installation du motif diénone C3-C6. Il est à noter que cet enchaînement réactionnel a pu être réalisé de façon très efficace et reproductible à grande échelle (Schéma 49).

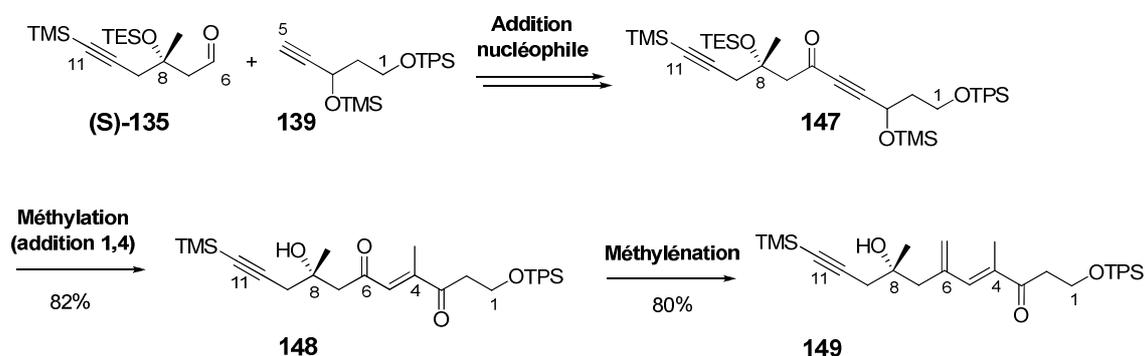


Schéma 49

De nombreux essais d'optimisation ont alors été réalisés pour installer le centre asymétrique en C6 par hydrogénation hydroxy-dirigée. Du fait de la présence d'une triple liaison et d'un diène, la réaction devait être régio-, chimio- et stéréosélective. Le résultat le plus intéressant a été obtenu lorsque l'hydrogénation a été conduite en présence de palladium sur charbon sur la diénone **149**. Dans ces conditions, le produit de réduction attendu **150** a été obtenu avec un rendement moyen de 55% et un rapport diastéréomérique de 50:50 (Schéma 50).

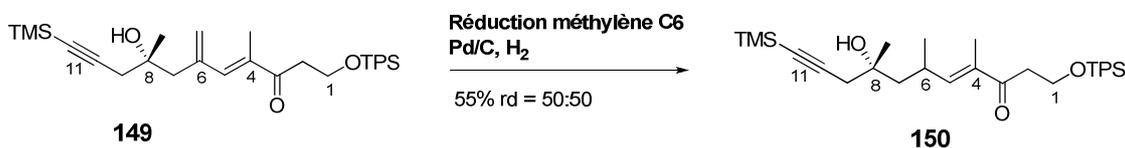


Schéma 50

Ce fragment **150** (C1-C11) correspond au produit de couplage le plus avancé formé à l'issue de du travail de thèse de Carine Vaxelaire. Afin d'obtenir le fragment C1-C17, il fallait encore réaliser un couplage, qui avait été validé en série modèle, avec le fragment C12-C17. On notera toutefois que le centre stéréogène C6 n'est pas contrôlé. (Schéma 51).

⁷¹ Commeiras, L.; Thibonnet, J.; Parrain, J.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2987.

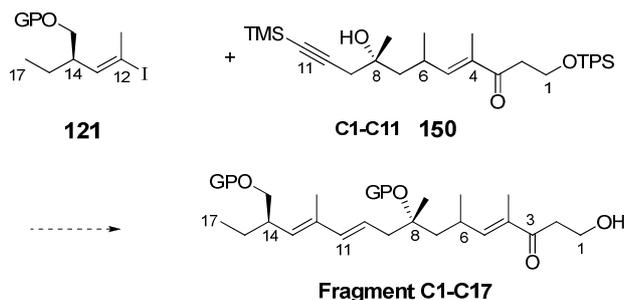


Schéma 51

2. Nouvelles stratégies de synthèse

Afin de pallier les problèmes rencontrés au cours des précédents travaux concernant la synthèse du triène **117**, et notamment l'introduction du centre asymétrique en C6, une nouvelle stratégie de synthèse a été étudiée, dans laquelle le bénéfice des travaux antérieurs réalisés par Carine Vaxelaire est conservé.

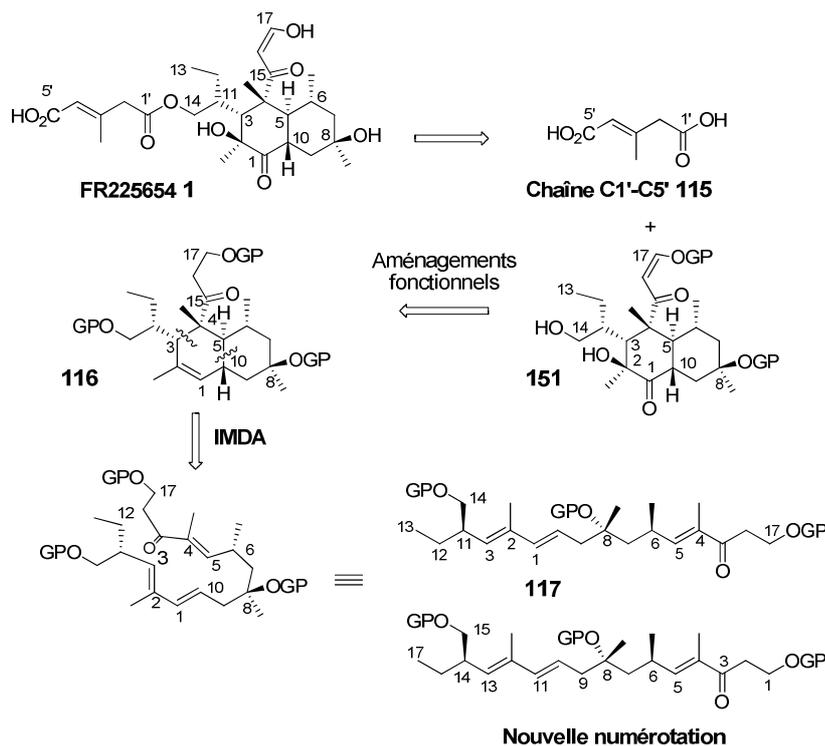


Schéma 52

Nous avons souhaité retenir la réaction de Diels-Alder intramoléculaire comme étape-clé pour la formation du bicyclic **116**. Du fait de la haute stéréosélectivité de cette réaction, du nombre important d'exemples en synthèse totale notamment sur des substrats de structure proche, cette

réaction nous a semblé s'appliquer parfaitement à l'élaboration du FR225654 **1** avec mise en place simultanée des quatre centres asymétriques en C3, C4, C5 et C10.

Le bicyclic **151** sera synthétisé à partir de la *trans*-décالية **116** issue de la réaction de Diels-Alder, par une séquence dihydroxylation-oxydation. La réaction de Diels-Alder pourra être réalisée à partir du triène **117** hautement fonctionnalisé (Schéma 52).

Pour une meilleure compréhension, nous avons, comme précédemment, changé la numérotation du triène **117** afin d'en adopter une plus linéaire, de droite à gauche.

Deux voies de synthèse ont été définies. Cependant, la première voie s'est révélée rapidement infructueuse. Seule la deuxième voie sera développée lors de ce travail de thèse.

2.1. Première voie de synthèse

Dans un premier temps, la synthèse du triène précurseur **117** a été envisagée selon deux déconnexions principales : une en C11-C12 (identique à celle présentée précédemment) et une autre en C3-C4.

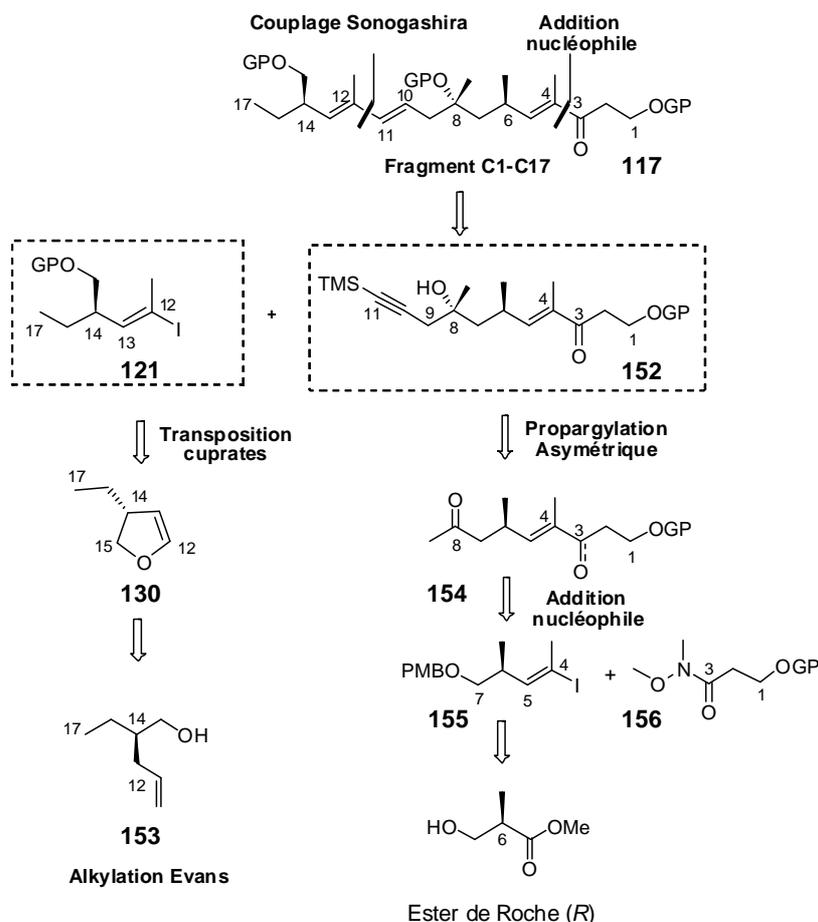
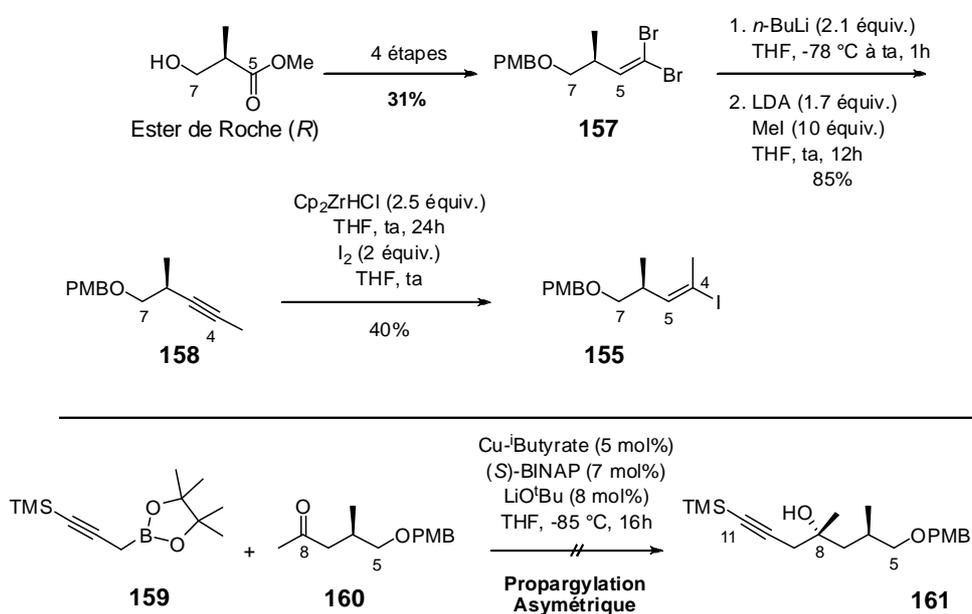


Schéma 53

Par contre, la conception du fragment C1-C11 **152** est totalement différente. Dans le cadre de cette nouvelle stratégie, le centre asymétrique en C6 sera installé au stade initial de la synthèse à partir de l'ester de Roche (*R*) commercial (Schéma 53).

Une addition nucléophile du vinyl lithien issu de l'iodure vinylique **155** sur l'amide de Weinreb **156** puis une homologation en C7 de l'énone formée⁷² permettra l'accès à la cétone méthylée **154**. Enfin, la mise en place du centre stéréogène C8 sera réalisée par réaction de propargylation asymétrique.

Cependant, si la synthèse de l'alcyne méthylé **158** s'est révélée facile à mettre en œuvre à grande échelle, des problèmes de régiosélectivité, couplés à des problèmes de reproductibilité, ont été rencontrés dans la réaction d'hydrozirconation⁷³ (Schéma 54).



Par ailleurs, un essai de propargylation asymétrique⁷⁴ sur la cétone méthylée modèle **160**, de structure proche de la cétone **153** (C1-C8), n'a pas permis d'isoler l'alcool homo-propargylique correspondant **161**.

Bien qu'il ait probablement été possible d'optimiser cette voie de synthèse, le manque de succès dans la réaction de propargylation asymétrique, couplé aux problèmes rencontrés lors de la réaction d'hydrozirconation, nous a conduits à mettre de côté cette voie de synthèse au profit d'une

⁷² Enders, D.; Lenzen, A.; Backes, M.; Janeck, C.; Catlin, K.; Lannou, M.- I.; Runsink, J.; Raabe, Gerhard. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10538.

⁷³ Wang, J.; Organ, M.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5508.

⁷⁴ Fandrick, K.-R.; Fandrick, D.-R.; Reeves, J.-T.; Gao, J.; Ma, S.; Li, W.; Lee, H.; Grinberg, N.; Lu, B.; Senanayake, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10332.

stratégie plus robuste permettant notamment l'installation du centre quaternaire en C8 de façon reproductible à grande échelle. Cette stratégie fera l'objet de la seconde voie de synthèse.

2.2. Deuxième voie de synthèse

La synthèse du triène précurseur **117** a été envisagée selon trois fragments. Ici encore, le fragment **121** (C12-C17) a été totalement maintenu, par contre, deux autres entités ont été définies : **162** (C5-C11) et [**163** – **164**] (C1-C4).

Les deux fragments **121** (C12-C17) et **162** (C5-C11) seront réunis en C11-C12, selon un couplage de type Sonogashira. Cependant, la formation de la liaison C4-C5 par assemblage des unités **163** ou **164** (C1-C4) et **162** (C5-C11) sera réalisée soit par réaction de Baylis-Hillman à partir de l'énone **163** soit par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (H-W-E) à partir du cétophosfonate **164** (Schéma 55).

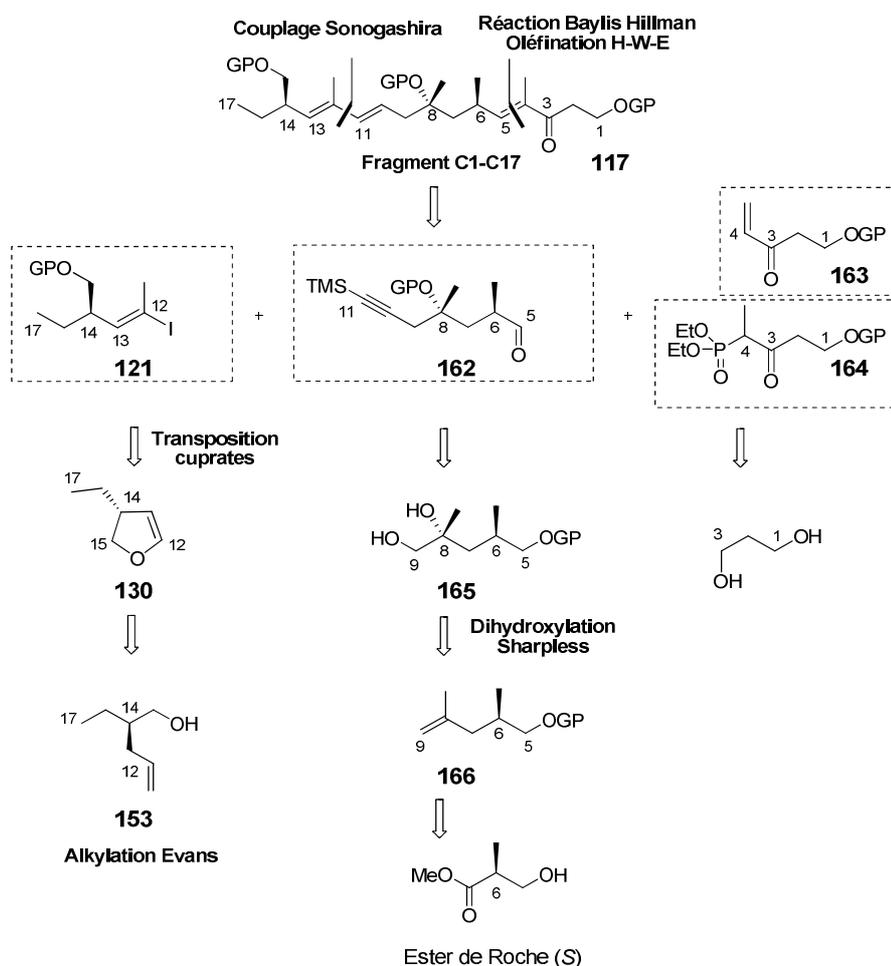


Schéma 55

Le fragment C12-C17 sera élaboré comme précédemment *via* l'alcène **153** et le dihydrofurane **130**.

Le fragment central C5-C11 constitue le pivot de la synthèse. Le centre asymétrique en C6 proviendra de l'ester de Roche (*S*) et celui en C8, d'une réaction de dihydroxylation asymétrique selon Sharpless pour former le diol **165**, après synthèse intermédiaire de l'alcène **166**.

Quant aux fragments C1-C4, ils seront issus de la fonctionnalisation du propanediol.

La synthèse du fragment **121** (C12-C17) ayant été directement adaptée des travaux de thèse de Carine Vaxelaire, mais à plus grande échelle, il nous a semblé approprié de présenter son élaboration dans ce chapitre.

3. Synthèse de l'iodure vinylique C12-C17

3.1. Stratégie de synthèse

L'alcool homoallylique **121** (C12-C17) comporte une fonction iodure vinylique trisubstituée (*E*). La stratégie de synthèse proposée est fondée sur une transposition dyotropique 1,2 de cuprates selon Kocienski⁷⁵ au niveau du dihydrofurane **130** comportant une chaîne éthyle en C14. Cette réaction permet la mise en place d'une double liaison trisubstituée avec un contrôle total de la géométrie. Le dihydrofurane énantiopur **130** sera, quant à lui, issu de l'alcool **153**. Enfin, le centre stéréogène en C14 sera introduit par réaction d'alkylation stéréosélective de l'oxazolidinone **128** selon Evans⁷⁶ (avec formation de **129**) (Schéma 56).

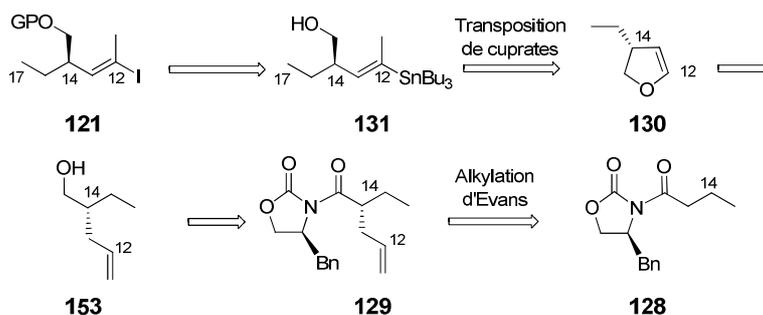


Schéma 56

La synthèse de ce fragment C12-C17 a été réalisée à grande échelle.

⁷⁵ (a) Kocienski, P.; Barber, C. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1933. (b) Fargeas, V.; Le Ménez, P.; Berque, I.; Ardisson, J.; Pancrazi, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6613. (c) Le Ménez, P.; Fargeas, V.; Berque, I.; Poisson, J.; Ardisson, J.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3592.

⁷⁶ (a) Gorgan, M. G.; Yaroslav, V. B.; Bratovanov, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5176; (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6260.

3.2. Mise en place du centre asymétrique en C14 et préparation du dihydrofurane

Le centre asymétrique en C14 a été installé selon une réaction d'alkylation selon Evans. Bien que disponible commercialement, nous avons préféré, au vu des quantités à utiliser, synthétiser par nous-mêmes l'auxiliaire chiral, l'oxazolidinone **169**, à partir de la (*S*)-phénylalanine selon une stratégie robuste et reproductible à grande échelle (10 g), ne nécessitant aucune purification des intermédiaires.⁷⁷

Après estérification et acylation de la (*S*)-phénylalanine, l'ester de *N*-éthoxycarbonylamine attendu **167** est directement réduit par le borohydrure de sodium, en présence de chlorure de calcium, en alcool **168**. Celui-ci est ensuite directement engagé dans une réaction d'élimination en présence de carbonate de potassium, à reflux, sous vide. Par cristallisation du résidu, l'oxazolidinone **169** est isolée pure avec un rendement global de 92% pour quatre étapes (Schéma 57).

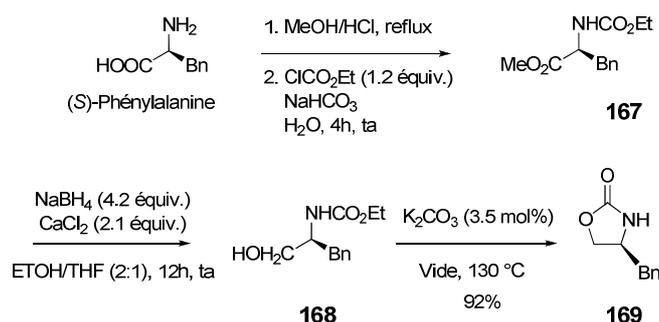


Schéma 57

Une réaction de *N*-acylation par le chlorure de butanoyle⁷⁸ en présence de *n*-butyl lithium permet d'obtenir l'imide **128** sur une échelle de 10 g avec un rendement de 88%. L'imide **128** est alors engagé dans une réaction d'alkylation asymétrique selon Evans.⁷⁹ L'énolate (*Z*) formé par déprotonation par le *bis*(triméthylsilyl)amidure de sodium (NaHMDS) est piégé par le bromure d'allyle en excès afin de conduire à l'alcène **129** avec un rendement de 78% et une diastéréosélectivité supérieure à 97:3 (Schéma 58).

⁷⁷ Lewi, N.; McKillop, A.; Taylor, J. K. R.; J. Wason, R. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 561.

⁷⁸ Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth., Coll. Vol. 8* **1993**, 339.

⁷⁹ (a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737. (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6260.

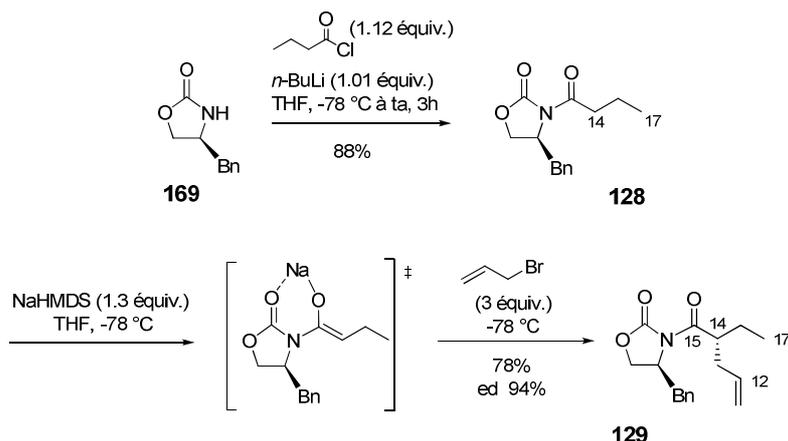


Schéma 58

Après clivage réducteur de **129** par le borohydrure de lithium,⁸⁰ l'alcool **153** de configuration (*R*) est obtenu avec un rendement de 70%. Enfin, une réaction d'ozonolyse a permis d'isoler le lactol **170** avec un bon rendement (Schéma 59).

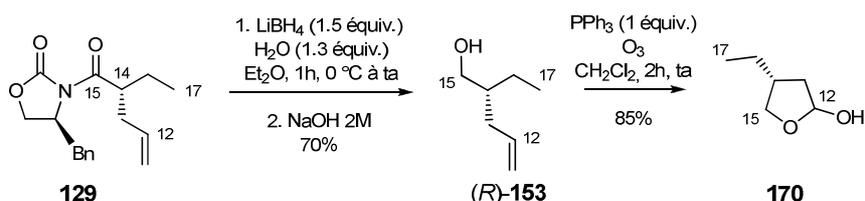


Schéma 59

Le dihydrofurane **130** a été préparé par déshydratation du lactol **170** en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique dans la quinoléine, après distillation à pression atmosphérique.⁸¹ Cette réaction est particulièrement délicate en raison de la volatilité et de l'instabilité du substrat et du produit. Le rendement est d'autant meilleur que l'on travaille à grande échelle (4 g minimum). Par chauffage à 180 °C, l'eau est le premier élément à distiller, rapidement suivi par le dihydrofurane lui-même. Si la température du bain atteint 200 °C, la quinoléine distille à son tour. Après séparation de la phase aqueuse, le dihydrofurane **130** est formé avec un rendement de 70% (Schéma 60).

⁸⁰ (a) Penning, P. D.; Djuric, S. W.; Haack, R. A.; Kalish, V. J.; Miyashiro, J. M.; Rowell, B. W.; Yu, S. S. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 307. (b) Paquette, L. A.; Duan, M.; Konetzi, I.; Kempmann, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4257. (c) D'autres conditions plus douces permettant d'éviter une isomérisation éventuelle du centre asymétrique ont été décrites en présence de borohydrure de sodium dans un mélange THF/H₂O : Prasad, M.; Har, D.; Kim, H. Y.; Repic, O. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *38*, 7067. N'ayant jamais observé d'isomérisation, nous avons gardé les conditions initialement employées.

⁸¹ Temme, O.; Taj, S.-A.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6007.

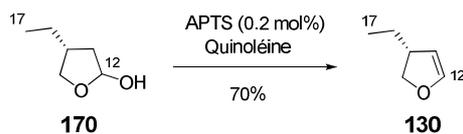


Schéma 60

3.3. Transposition dyotropique de cuprates

3.3.1. Rappels bibliographiques

L'utilisation d'éthers d'énols cycliques comme substrats dans les réactions de transposition de métallates a été amorcée par Fujisawa et Sato.⁸² Très peu de réactions à cette époque exploitaient le caractère électrophile des éthers d'énol. Seuls quelques exemples de réaction entre le 2,3-dihydropyrane et des organolithiens ou organomagnésiens étaient connus, conduisant avec des rendements modestes aux alcools correspondants, après ouverture du cycle.⁸³ Wenkert a ensuite rapporté que l'addition d'un complexe du nickel dans le milieu permettait une catalyse efficace de ces réactions (Schéma 61).⁸⁴

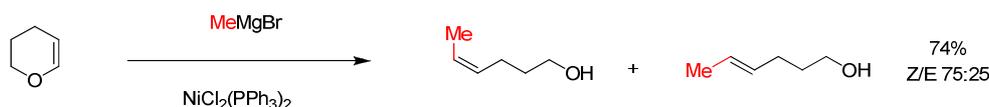


Schéma 61

Fujisawa et Sato ont montré, les premiers, que la réaction entre le 2,3-dihydrofurane et différents organolithiens en présence de sel de cuivre conduisait aux alcools homoallyliques (*E*) avec un bon rendement et une stéréosélectivité totale (Schéma 62, Tableau 1).

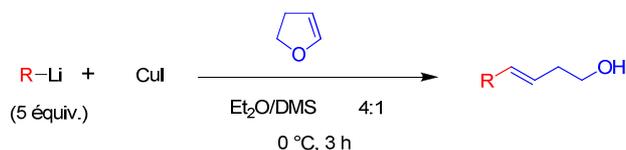


Schéma 62

⁸² Fujisawa, T.; Kurita, Y.; Kawashima, M.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1641.

⁸³ (a) Hill, C. M.; Senter, G. W.; Haynes, L.; Hill, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4538. (b) Pattison, F. L. M.; Dear, R. E. A. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 2600.

⁸⁴ Wenkert, E.; Michelotti, E. L.; Swindell, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2246.

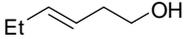
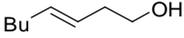
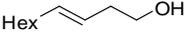
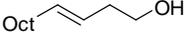
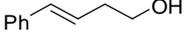
Entrée	R	Produit 171	Rendement
1	$n\text{-C}_2\text{H}_5$		59%
2	$n\text{-C}_4\text{H}_9$		83%
3	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$		83%
4	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$		62%
5	C_6H_5		30%

Tableau 1

Ces travaux ont par la suite été repris et développés par Kocienski⁸⁵ et par notre groupe.^{75,86} Kocienski a montré que lors du traitement de dihydrofuranes lithiés **171** (ou de dihydropyranes lithiés) par des organocuprates d'ordre supérieur, une réaction de transmétallation suivie d'une transposition dyotrope 1,2 de cuprates (**172**→**173**) permettent d'obtenir, après piégeage par un électrophile de l'intermédiaire **173**, les alcools homoallyliques correspondants **174** ; ces alcools possèdent une double liaison trisubstituée (fonctionnalisée ou non) de géométrie parfaitement contrôlée (Schéma 63).

⁸⁵ (a) Kocienski, P.; Wadman, S.; Cooper, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2363. (b) Kocienski, P.; Barber, C. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1933. (c) Takle, A.; Kocienski, P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4503.

⁸⁶ (a) Le Ménez, P.; Fargeas, V.; Berque, I.; Poisson, J.; Ardisson, J.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3592. (b) Fargeas, V.; Le Ménez, P.; Berque, I.; Ardisson, J.; Pancrazi, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6613. (c) de Lemos, E.; Agouridas, E.; Sorin, G.; Guerreiro, A.; Commerçon, A.; Pancrazi, A.; Betzer, J.-F.; Lannou, M.-I.; Ardisson, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10123.

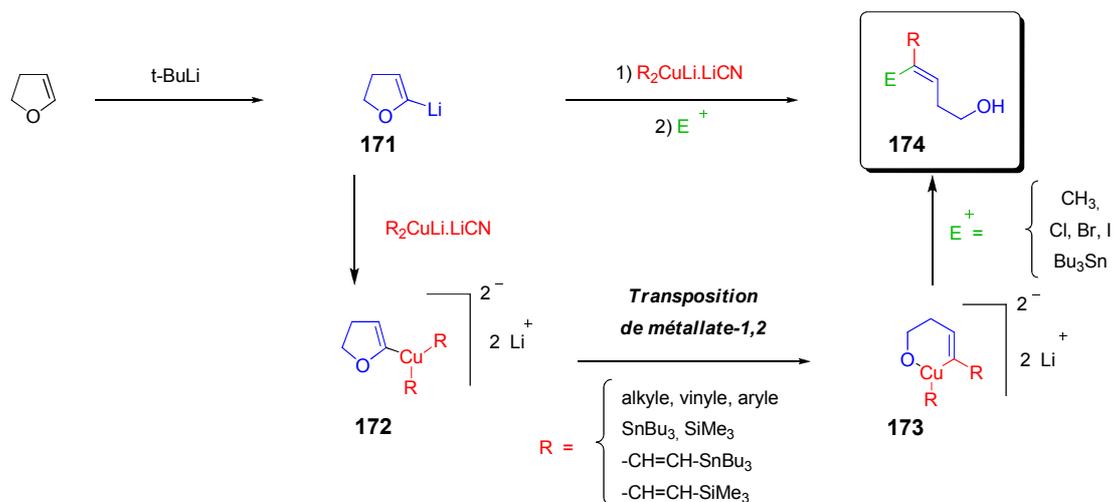


Schéma 63

Cette réaction de transposition dyotrope permet de transférer divers types de groupements à partir des organocuprates d'ordre supérieur préparés *in situ*, mais avec des efficacités variables. En effet, les groupements silylés, stannylés et vinyles sont transférés avec de très bons rendements. Dans le cas des groupements alkyles, les groupements à longue chaîne le sont facilement; mais ce n'est pas le cas du groupement méthyle.

Cette réaction particulièrement efficace a été étendue aux 2-pyrrolines par Martin, avec préparation d'amines homoallyliques possédant des doubles liaisons trisubstituées *Z* ou *E* (Schéma 64).⁸⁷

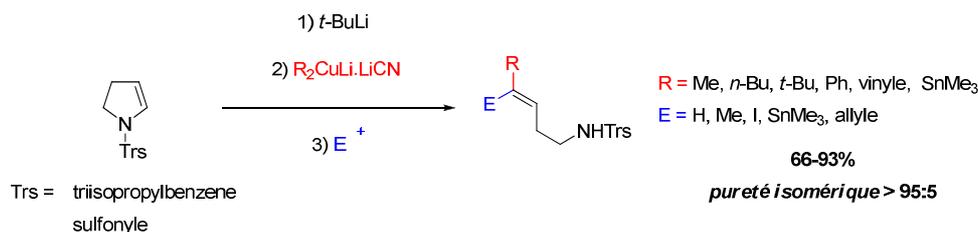


Schéma 64

⁸⁷ Neipp, C. E.; Humphrey, J. M.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 531.

3.3.2. Travaux personnels

Afin d'accéder au motif vinylique **131**, le dihydrofurane **130** est engagé dans la réaction de transposition de cuprates selon Kocienski en présence de l'homocuprate d'ordre supérieur $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CuLi}\cdot\text{LiCN}$. La réaction doit évoluer selon une procédure minutieuse à respecter aussi bien au niveau des temps que des températures (*cf* partie expérimentale). Dans ces conditions, l'étain vinylique (*E*) **131** est isolé avec un bon rendement de 80% et un contrôle total de la géométrie de la double liaison (Schéma 65).

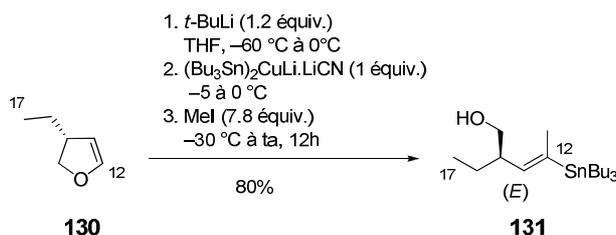


Schéma 65

La fonction alcool primaire de cet étain vinylique **131** est ensuite protégée sous forme d'éther de *para*-méthoxybenzyle (OPMB) ou d'éther benzylique.

Finalement, un échange étain/iode permet d'accéder aux iodures vinyliques attendus **175** (OPMB) et **176** (OBn) avec des rendements respectifs de 75% et 95% pour deux étapes et rétention de la configuration de la double liaison (Schéma 66). Les sels d'étain sont éliminés par précipitation en présence d'une solution saturée de fluorure de potassium.

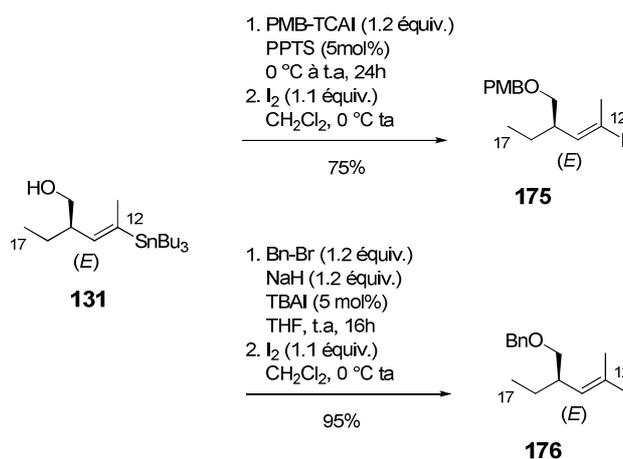


Schéma 66

Les groupements protecteurs ont été choisis en fonction de la suite de la synthèse. En effet, il sera ainsi possible de déprotéger sélectivement l'alcool primaire au niveau du composé **177** (OPMB) ou **177** (OBn), avant de l'engager dans la réaction d'estérification avec la chaîne latérale **115** (C1'-C5') (Schéma 67).

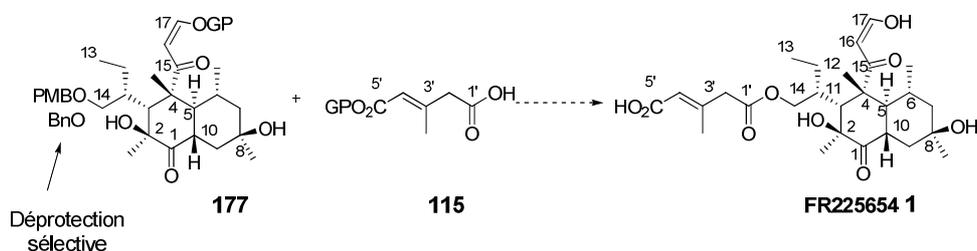


Schéma 67

Ainsi, les fragments **175** et **176** (C12-C17) ont été synthétisés en huit étapes à partir du chlorure de butanoyle avec un rendement global de 17% pour **175** et de 22% pour **176**.

4. Conclusion

Lors de l'approche de synthèse du FR225654 **1** étudiée par Carine Vaxelaire au cours de ses travaux de thèse, des problèmes importants n'avaient pas permis la formation du triène **117**, précurseur du système bicyclique **116** de la molécule-cible.

Une autre stratégie est proposée ici, toujours basée sur une réaction de Diels-Alder intramoléculaire, mais impliquant des étapes-clés différentes, devant normalement solutionner les problèmes antérieurs. Cette stratégie sera développée lors de ce travail de thèse (Schéma 68).

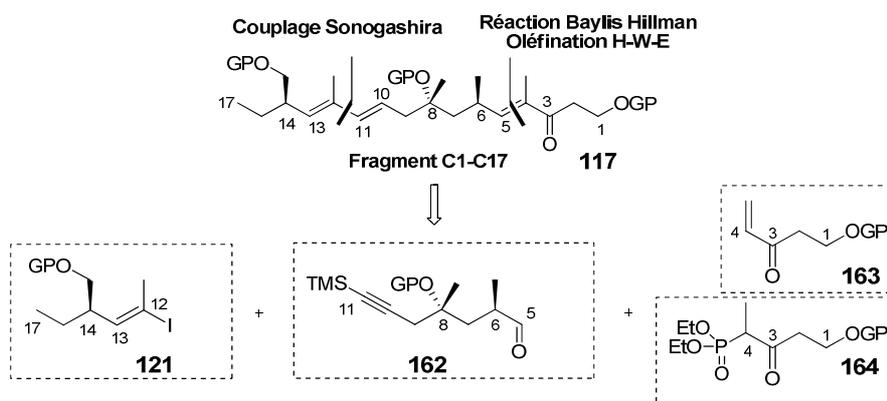


Schéma 68

La dernière partie de ce chapitre a été consacrée à la synthèse de l'iodure vinylique correspondant au fragment C12-C17, de structure identique à celui élaboré lors de la première stratégie. Cette synthèse développée à grande échelle a été réalisée en huit étapes avec un rendement global de 17% pour **175** (OPMB) et de 22% pour **176** (OBn) (Schéma 69).

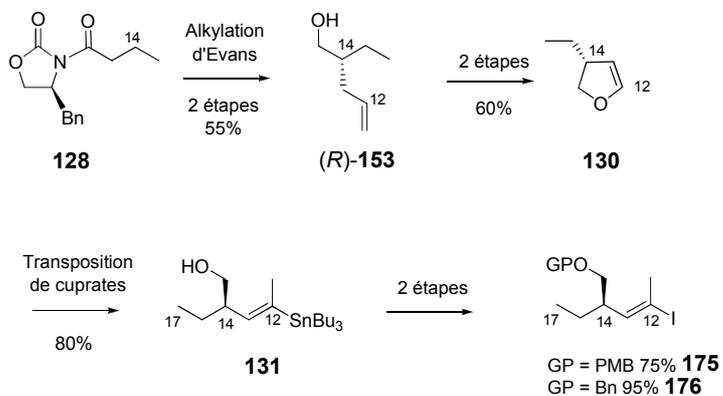


Schéma 69

CHAPITRE 4 : Synthèse du fragment C5-C11

Dans ce chapitre sera présentée l'élaboration du fragment **162** (C5-C11), correspondant à la partie médiane du triène C1-C17, précurseur du FR225654 **1**. Ce motif **162** est défini à ses extrémités, en fonction de la nature des couplages avec les deux autres fragments situés de part et d'autre dans le triène C1-C17, c'est-à-dire avec une fonction aldéhyde en C5 et un groupement acétylénique en C10.

La stratégie de synthèse de ce fragment **162** (C5-C11) repose sur une étape clé de dihydroxylation asymétrique selon Sharpless de l'alcool *bis*-homoallylique **166** pour la mise en place de l'alcool tertiaire en C8. Cette réaction fera l'objet d'une étude méthodologique (Schéma 70).

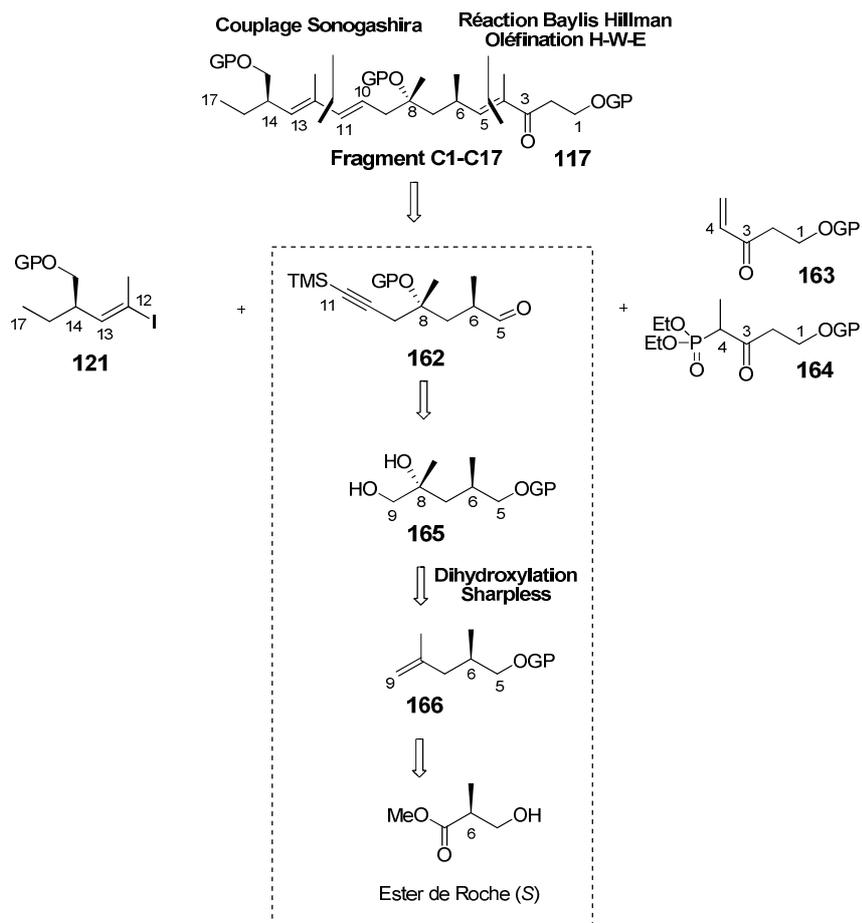


Schéma 70

1. Analyse rétrosynthétique

Le fragment **162** (C5-C11), correspondant à la partie centrale du triène **117**, est un élément pivot dans la synthèse du FR225654 **1**.

Ce fragment comporte un centre asymétrique en C6, un alcool tertiaire en C8 et, aux deux extrémités, respectivement une fonction aldéhyde en C5 et un motif acétylénique en C10.

Le groupement méthyle en C6 proviendra de l'ester de Roche (*S*) et c'est une réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless de l'alcool *bis*-homoallylique **166** qui permettra l'installation de l'alcool tertiaire en C8.

Pratiquement, l'aldéhyde **178** sera issu de l'ouverture de l'époxyde **179** par un acétylure. Cet époxyde proviendra du diol **165** obtenu lui-même par réaction de dihydroxylation asymétrique selon Sharpless (SAD) de l'alcool *bis*-homoallylique **166**. Enfin, la mise en place de la double liaison terminale de cet alcool serait réalisée par couplage organométallique du dérivé iodé **180** issu de l'ester de Roche de configuration (*S*), avec un vinylmétal (Schéma 71).

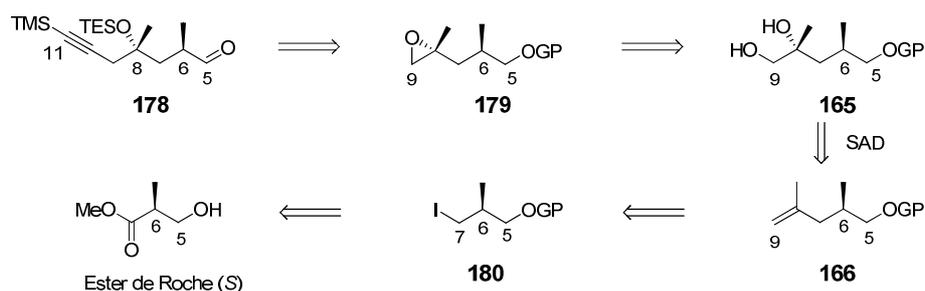


Schéma 71

Seront successivement examinées la formation de l'oléfine **166**, puis la dihydroxylation de Sharpless pour conduire au diol **165** et enfin l'élaboration de l'acétylénique **178**.

2. Synthèse de l'alcène 166

Pour les besoins de la synthèse du fragment **178** (C5-C11) et de son couplage ultérieur en C5 et C11, deux alcènes de type **166**, diversement protégés ont été préparés, un sous forme d'éther de *para*-méthoxybenzyle (PMB) (*R*)-**181** et l'autre sous forme d'éther de *para*-méthoxyphényle (PMP) (*R*)-**182**, (Schéma 72).

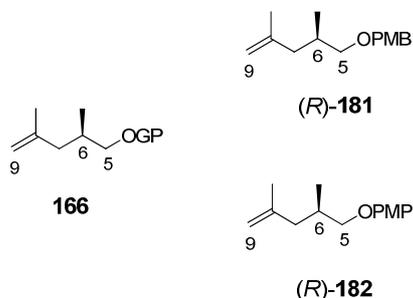


Schéma 72

2.1. Préparation de l'alcène OPMB

2.1.1. Aménagement fonctionnel de l'ester de Roche (S)

L'ester de Roche (S) est tout d'abord protégé sous forme d'éther de PMB (formation de (S)-**183**), puis la fonction ester est réduite par l'hydruire mixte de lithium et d'aluminium (rendement de 90%). L'alcool (R)-**184** obtenu est ensuite transformé de façon quantitative en iodure correspondant (S)-**185** (Schéma 73).

Cet iodure (S)-**185** est ainsi élaboré en trois étapes avec un rendement global de 88%.⁸⁸

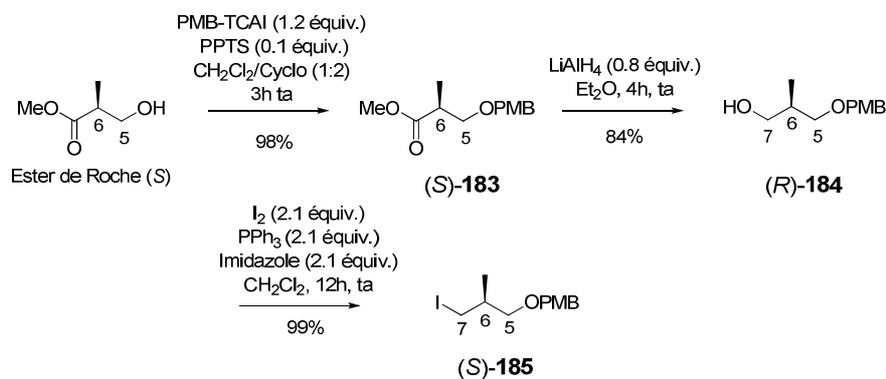


Schéma 73

2.1.2. Mise en place de la double liaison terminale

Pour former l'oléfine (R)-**181** à partir de l'iodure (S)-**185**, la mise en place de la double liaison terminale a été étudiée par couplage croisé sp^2 - sp^3 en présence d'un métal vinylique (Schéma 74).

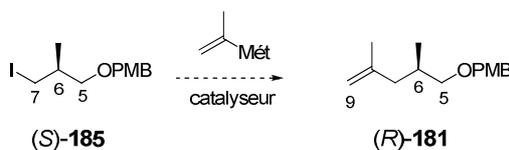


Schéma 74

Un bref rappel bibliographique à propos de cette réaction sera présenté ci-dessous.

⁸⁸ (a) Brimble, M.; Carley, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2081. (b) Monti, C.; Sharon, O.; Gennari, C. *Chem. Comm.* **2007**, 4271.

2.1.2.1. Rappel bibliographique

La formation de liaisons C-C, catalysée par des sels de métaux de transition, entre un métal vinylique et un halogénure d'alkyle non activé est une réaction importante en chimie de synthèse. Elle peut être réalisée avec des catalyseurs à base de cuivre, de palladium, de nickel, de cobalt ou de fer.^{89,90}

Les réactions de couplage catalysées par des complexes du fer sont actuellement en plein développement, car le fer est peu onéreux et plus compatible avec l'environnement que le palladium, le cobalt ou le nickel.

Ce sont Hayashi/Nagano⁹¹ ainsi que Bedford⁹² qui ont mis en avant, les premiers, les couplages entre des bromures d'alkyle primaires et secondaires et des réactifs de Grignard aromatiques en présence d'une quantité catalytique de FeCl₃, FeCl₂ ou de Fe(acac)₃. Les rendements sont de l'ordre de 80%, cependant, le réactif de Grignard doit être utilisé en large excès (Schéma 75).

Fürstner⁹³ a montré l'efficacité catalytique du complexe [Li(tmEDA)₂[Fe(C₂H₄)₄], (TMEDA : N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine). D'un point de vue mécanistique, cette approche démontre qu'un complexe de type ferrate (Fe²⁺) peut être utilisé avec succès. Cependant, ce complexe n'est pas commercial (Schéma 75).

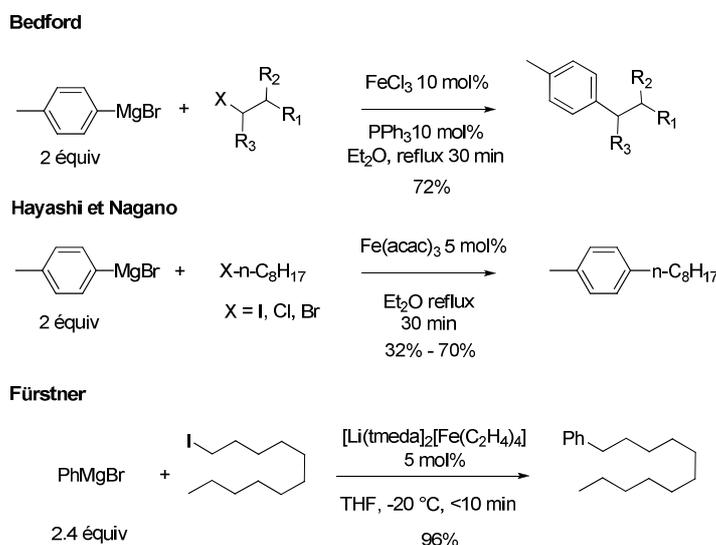


Schéma 75

⁸⁹ Shinokubo, H.; Oshima, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2081.

⁹⁰ Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1525.

⁹¹ Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1297.

⁹² (a) Bedford, R. B.; Bruce, D. W.; Danopoulos, A. A.; Frost, R. M.; Hird, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2822; (b) Bedford, R. B.; Betham, M.; Bruce, D. W.; Danopoulos, A. A.; Frost, R. M.; Hird, M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1104.

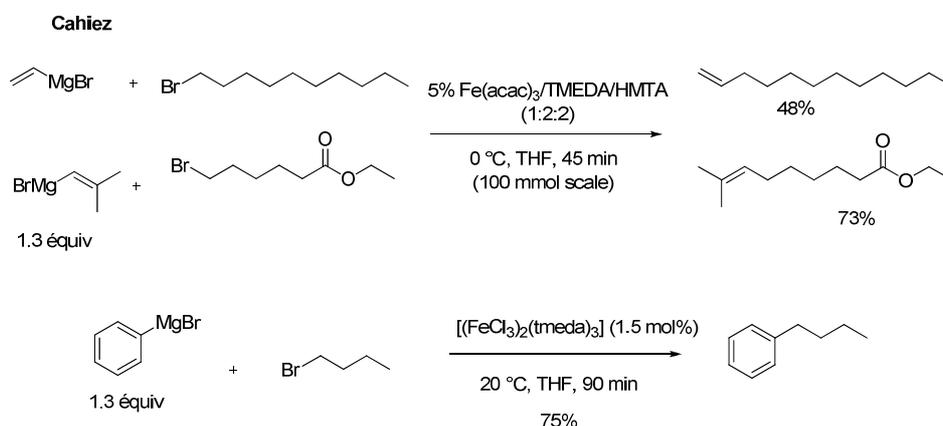
⁹³ Martin, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3955.

Cahiez⁹⁴ a décrit l'utilisation du $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ (acac : acetylacetonate) comme catalyseur (5 mol%) en présence d'une association de deux ligands (TMEDA/HMTA : Hexaméthylènetétramine) en proportion optimale $[\text{Fe}(\text{acac})_3]/\text{TMEDA}/\text{HMTA}$ 1:2:1 (Schéma 76). Ce nouveau système, basé sur la synergie entre les deux ligands, conduit à de bons rendements.

Il a également été mis au point par ce même auteur, l'utilisation du complexe $[(\text{FeCl}_3)_2(\text{tmeda})_3]$, afin d'éviter les inconvénients de l'utilisation du FeCl_3 hygroscopique comme source de fer. Ce complexe est formé très facilement en additionnant 1,5 équivalent de TMEDA à une solution de FeCl_3 dans le THF à température ambiante (Schéma 76).

Etant très stable à l'air, seul 1,5 mol% de ce complexe est nécessaire pour que la réaction se déroule dans de bonnes conditions.

Ces deux types de complexes peuvent être utilisés dans des réactions de couplages impliquant des halogénures primaires avec de bons rendements. Par contre, seul le premier système est décrit pour des réactifs de Grignard vinyliques.



Deux mécanismes ont été proposés pour ce type de couplage. Le premier, plus classique, établi par Hayashi,⁹¹ procède par une étape d'addition oxydante selon un mécanisme concerté. Le second, récemment décrit par Cahiez,^{94a} implique un couplage par double transfert d'électrons (Schéma 77).

⁹⁴ (a) Cahiez, G.; Habiak, V.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4364. (b) Cahiez, G.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3253.

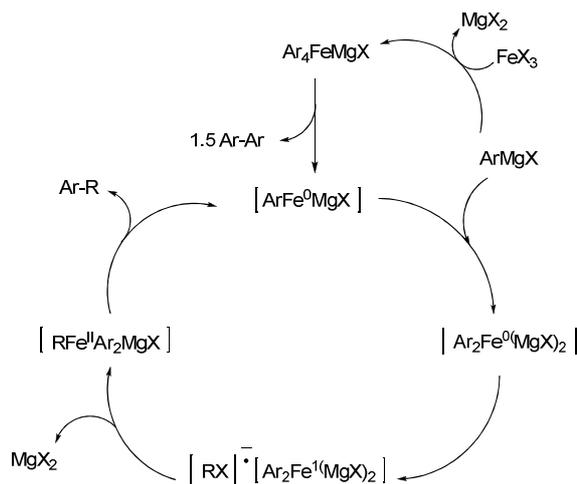


Schéma 77

D'autre part, Cossy⁹⁵ a réalisé une étude systématique des couplages entre des halogénures (bromures et iodures) d'alkyle primaires, secondaires ou aromatiques et des réactifs de Grignard vinyliques. La source de fer utilisée est le $FeCl_3$ (10 mol%) en présence de TMEDA (1,9 équivalent). Un exemple particulièrement proche de notre problématique, de couplage entre l'iodure **186** et le bromure d'isopropényle magnésium a notamment été décrit avec un rendement de 87%. C'est pourquoi, dans un premier temps, ces conditions pourraient être appliquées à notre synthèse (Schéma 78).

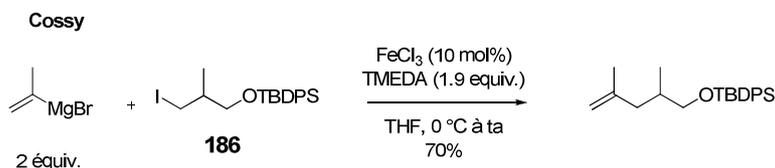


Schéma 78

Notre attention a également été retenue par les réactions de couplage catalysées par des complexes du cuivre, méthode plus classique et peu onéreuse.

Larock a décrit dans le cadre de la synthèse totale de la niphatéline C, une réaction de couplage entre l'iodure d'alkyle **187** et l'isopropénylmagnésium en présence de 10 mol% de CuI , avec un excellent rendement de 97%.⁹⁶

Waldmann a réalisé, quant à lui, un même type de couplage, entre l'iodure d'alkyle (*S*)-**188** et l'isopropénylmagnésien, toujours par catalyse avec de l'iodure de cuivre, mais en abaissant le taux catalytique à 2,5 mol% en présence de DMPU (Schéma 79).⁹⁷

⁹⁵ Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6521.

⁹⁶ Wang, Y.; Dong, X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3090.

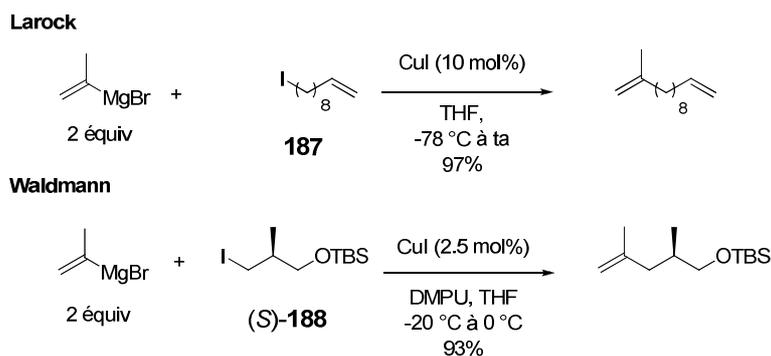


Schéma 79

2.1.2.2. Travaux personnels

Dans un premier temps, nous avons étudié le couplage catalysé par les sels de fer, en présence de différentes sources de fer et de ligands.

La mise au point a été réalisée sur un modèle, l'iodure d'alkyle **190**, ne présentant pas de centre asymétrique en C6. Cet iodure est issu de la fonctionnalisation du 1,3-propanediol en deux étapes avec un rendement de 44% (Schéma 80).⁹⁸

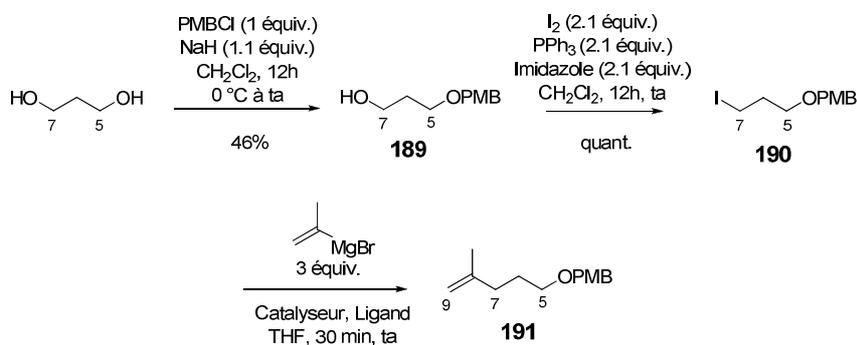


Schéma 80

Au niveau des conditions opératoires : sur une échelle de 3 mmol d'iodure **190**, le magnésien en solution 0,5M dans le THF doit être ajouté goutte à goutte pendant 1 heure. L'utilisation de FeCl_3 ou de FeCl_2 comme source de fer (10 ou 20% mol) en présence de TMEDA (1,9 equiv), a permis d'isoler l'oléfine **191** avec un rendement de 70% (Tableau 2, entrées 1 et 2).

L'utilisation du complexe $[(\text{FeCl}_3)_2(\text{tmEDA})_3]$ (10 mol%), mis en avant par Cahiez car non hygroscopique, conduit à l'oléfine **191** avec un rendement similaire (Tableau 2, entrée 3); une augmentation de rendement significative (passage de 72 à 86%) est observée lorsque le taux

⁹⁷ Scheck, M.; Waldmann, H. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 571.

⁹⁸ Zhang, Y. C.; Furkert, D. P.; Gueret, S. M.; Lombard, F.; Brimble, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4896.

catalytique est ajusté à 20 mol% (Tableau 2, entrée 5). L'addition de HMTA ne permet pas d'obtenir de meilleurs rendements (Tableau 2, entrées 4 et 6).

Entrée	Catalyseur	Ligand	Rdt
1	FeCl ₂ 10 mol%	TMEDA (1.9 équiv.)	71%
2	FeCl ₃ 10 mol%	TMEDA (1.9 équiv.)	70%
3	(FeCl ₃) ₂ (tmeda) ₃ 10 mol%	-	72%
4	(FeCl ₃) ₂ (tmeda) ₃ 10 mol%	HMTA (1.9 équiv.)	70%
5	(FeCl ₃) ₂ (tmeda) ₃ 20 mol%	-	86%
6	(FeCl ₃) ₂ (tmeda) ₃ 20 mol%	HMTA (1.9 équiv.)	70%

Tableau 2

Ce couplage a ensuite été appliqué à la série FR225654 sur le dérivé iodé requis (*S*)-**185** (Schéma 81).

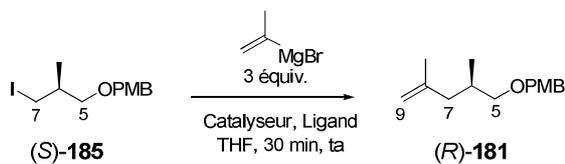


Schéma 81

Dans les conditions décrites par Cossy [FeCl₃ (10 mol%), TMEDA (1,9 équivalent)], le produit (*R*)-**181** est formé mais avec un rendement faible de 30% (Tableau 3, entrée 2).

La mise en œuvre du complexe $[(\text{FeCl}_3)_2(\text{tmeda})_3]$ n'a conduit qu'à de la dégradation, même en présence d'HMTA (Tableau 3, entrées 3 et 4). Le rendement demeure à 30% par utilisation du complexe $\text{Fe}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}/\text{HMTA}$ (1:2:1), (Tableau 3, entrée 5).

Entree	Catalyseur	Ligand	Rdt
1	FeCl_2 10 mol%	TMEDA (1.9 équiv.)	-
2	FeCl_3 10 mol%	TMEDA (1.9 équiv.)	30%
3	$[(\text{FeCl}_3)_2(\text{tmeda})_3]$ 20 mol%	-	-
4	$[(\text{FeCl}_3)_2(\text{tmeda})_3]$ 20 mol%	HMTA (1.9 équiv.)	-
5	$\text{Fe}(\text{acac})_3$ 5 mol%	TMEDA 10 mol% HMTA 5 mol%	30%

Tableau 3

Le couplage catalysé par des systèmes à base de fer s'étant révélé décevant, un couplage cupro-catalysé a alors été réalisé.

L'utilisation de 10 mol% d'iodure de cuivre permet d'isoler de manière très efficace le produit de couplage (*R*)-**181** avec un excellent rendement de 85% (Schéma 82).

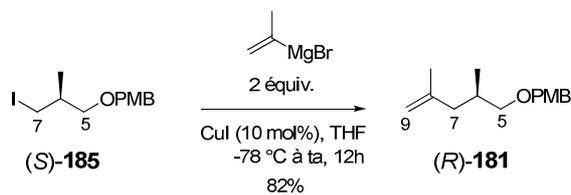


Schéma 82

2.2. Préparation de l'alcène OPMP

La transformation de l'ester de Roche (S) en éther de PMP dans les conditions de Mitsunobu n'a pas été possible : seul le produit de départ est récupéré.⁹⁹

L'alcène OPMP a finalement été obtenu après une séquence déprotection / protection de l'alcène OPMB (R)-**181** précédemment élaboré. La déprotection de (R)-**181** a été réalisée en présence de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)¹⁰⁰ puis la protection de l'alcool (R)-**192**¹⁰¹ ainsi généré a été effectuée dans les conditions de Mitsunobu⁹⁹ pour conduire à l'alcène OPMP (R)-**182** en deux étapes avec un rendement de 70% (Schéma 83).

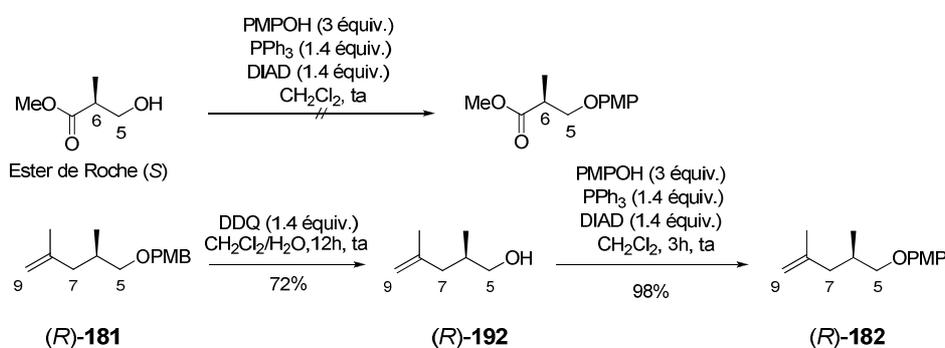


Schéma 83

La synthèse des alcènes (R)-**181** (OPMB) et (R)-**182** (OPMP), précurseurs de la réaction de dihydroxylation asymétrique selon Sharpless a été réalisée respectivement en quatre et six étapes avec un rendement global de 75% et 53% à partir de l'ester de Roche (S). La prochaine phase de la synthèse consistera en la mise en place de l'alcool tertiaire en C8.

3. Installation de l'alcool tertiaire en C8 par dihydroxylation asymétrique de Sharpless

L'installation de l'alcool tertiaire en C8 du fragment centre **178** a été envisagée par réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless (SAD) à partir des deux alcools *bis*-homoallyliques (R)-**181** (OPMB) et (R)-**182** (OPMP) précédemment préparés, pour former les diols **193** et **194** (Schéma 84).

⁹⁹ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

¹⁰⁰ Carreira, E. M.; Muri, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8695.

¹⁰¹ Shin, I.; Zhou, H. Q.; Que, N. L. S.; Liu, H. W.; Swedenborg, P. D.; Jones R. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2923.

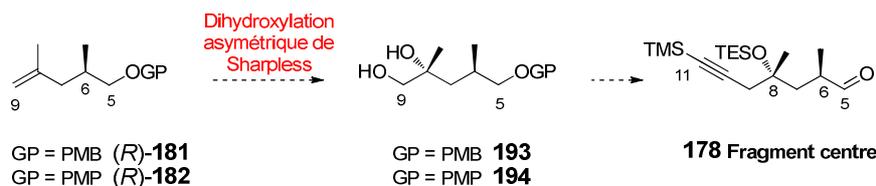


Schéma 84

3.1. Rappels bibliographiques sur la réaction de dihydroxylation selon Sharpless

La réaction de dihydroxylation asymétrique selon Sharpless est une réaction particulièrement utilisée en synthèse et qui a fait l'objet de très nombreuses publications. C'est pourquoi nous avons fait le choix de ne présenter qu'une brève introduction générale, qui sera suivie d'un développement mettant en avant les paramètres importants à prendre en compte dans le cas des alcools allyliques, homoallyliques et *bis*-homoallyliques.

3.1.1. Présentation générale de la réaction

La réaction de dihydroxylation asymétrique selon Sharpless permet la préparation de diols vicinaux optiquement actifs à partir d'un alcène. Elle met en jeu le tétraoxyde d'osmium (OsO_4) en quantité catalytique en tant qu'agent oxydant, un ligand chiral et un mélange de ferricyanure de potassium ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$) et de carbonate de potassium (K_2CO_3) comme système réoxydant. Le mélange tétraoxyde d'osmium-ligand-système réoxydant en quantités optimales est commercialisé sous le nom d'AD-mix. La réaction est effectuée en milieu biphasique (*t*-BuOH/ H_2O , 1:1), ce qui permet d'augmenter les excès énantiomériques.

Pour 1 mmol d'alcène, il est normalement utilisé 1,4g d'AD-mix commercial qui comprend :

- 3 mmol de ferricyanure de potassium $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$,
- 3 mmol de carbonate de potassium K_2CO_3 ,
- 1 mmol% de ligand $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ (AD-mix- α) ou $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ (AD-mix- β),
- 0.2 mmol% de $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$.

Lorsque les réactions sont lentes ou que les excès énantiomériques sont trop faibles, il est possible de préparer un mélange contenant des quantités supérieures de ligand et d'osmium, que l'on appellera AD-mix "dopé".

3.1.2. Contrôle de l'énantiosélectivité par le ligand

Le contrôle de l'énantiosélectivité de la réaction de dihydroxylation est essentiellement sous la dépendance du choix du ligand chiral (sous forme d'AD-mix- α ou d'AD-mix- β). L'équipe de Sharpless a largement étudié les interactions oléfine/complexe osmium-ligand.¹⁰² Ces travaux ont

¹⁰² Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.

conduit à dégager une règle empirique permettant de prédire, pour les oléfines disubstituées de géométrie (*E*) ou à double liaison terminale, en fonction de la taille des substituants, la configuration du diol vicinal formé selon l'AD-mix utilisé.

Plus récemment, l'équipe de Norrby a proposé une extension de cette règle afin de rationaliser les résultats de la dihydroxylation sur tout type d'oléfine.¹⁰³ Pour cela, l'auteur se base sur un mécanisme concerté de cycloaddition [3+2] entre l'oléfine et le complexe d'osmium. Des expériences sur divers types d'oléfine associées à des études de modélisation lui ont permis d'établir le modèle présenté ci-dessous (Schéma 85).

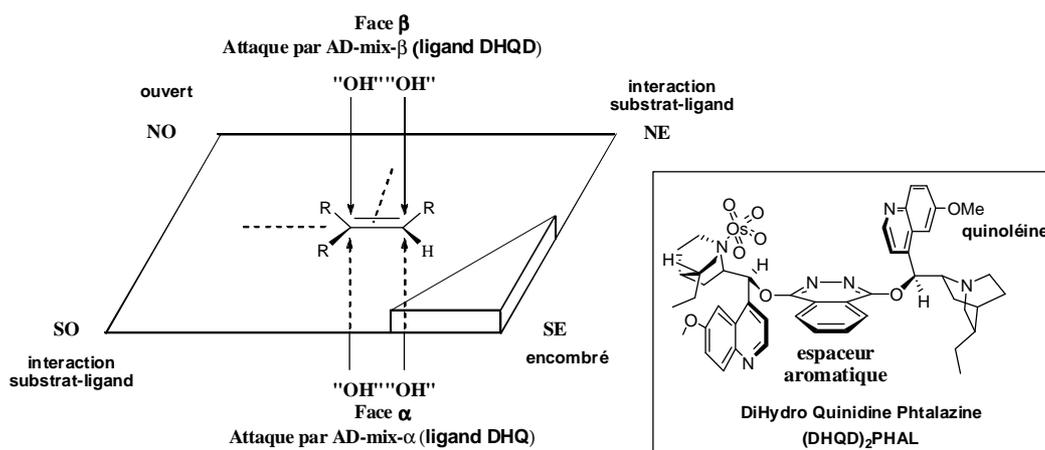


Schéma 85

Le plan de l'oléfine peut être divisé en quadrants dans lesquels seront placés les substituants. Le quadrant nord-ouest, qui n'autorisait dans l'ancien modèle que la présence d'un petit substituant, est en fait très ouvert. Les quadrants sud-ouest et nord-est favorisent les interactions substrat-ligand (substrat quinoléine pour le sud-ouest, et substrat-quinoléine ou substrat-espaceur pour le nord-est). Enfin, le quadrant sud-est, très encombré stériquement car proche de l'espaceur, n'admet que la présence d'un hydrogène.

Corey s'est largement intéressé à la dihydroxylation asymétrique de Sharpless, il est le premier à avoir postulé un mécanisme [3+2].¹⁰⁴ D'un point de vue mécanistique, il a démontré que différents critères sont nécessaires et primordiaux pour l'obtention de diols avec de bons excès énantiomériques (Schéma 86).¹⁰⁵

- Le complexe d'osmium ne se lie qu'à un seul cycle quinuclidine de la dihydroquinine (DHQ) ou de la dihydroquinidine (DHQD).

¹⁰³ Fristrup, P.; Tanner, D.; Norrby, P. O. *Chirality* **2003**, *15*, 360.

¹⁰⁴ (a) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3828; (b) Corey, E. J.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12579.

¹⁰⁵ Ces études ont été réalisées en présence du ligand (DHQD)₂-PYDZ car il est plus simple à cristalliser que le ligand (DHQD)₂-PHAL. L'alcène modèle est le styrène.

- La conformation préférentielle du complexe ligand-osmium est sous forme de « U »¹⁰⁶.
- Ce complexe comporte une poche dans laquelle l'oléfine peut venir s'insérer. Cette poche est composée des deux groupements méthoxyquinoléines parallèles (ligand proprement dit) et du groupement pyridazine (espaceur).
- Le mode d'addition de l'alcène le plus favorable nécessite une cycloaddition avec un oxygène axial et un oxygène équatorial de l'osmium.
- De plus, une conformation *s-cis* de l'alcène permet d'avoir le maximum d'interactions favorables (interactions hydrophobes et π -stacking) entre le substrat et le catalyseur.
- Lors de l'insertion de l'alcène dans la poche, il existe peu de degrés de rotation au niveau de l'état de transition, ce qui permet l'accès au produit issu uniquement du complexe osmium-ligand-substrat le plus favorable thermodynamiquement et donc l'obtention d'une très bonne stéréosélectivité.

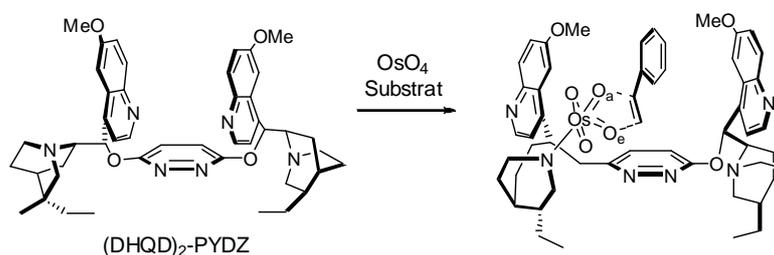


Schéma 86

3.1.3. Dihydroxylation des alcools allyliques et homoallyliques : influence du groupement protecteur de la fonction alcool

Corey a étudié l'influence du groupement protecteur des alcools allyliques et homoallyliques sur l'excès énantiomérique de la réaction de dihydroxylation.

Il a notamment observé que l'énantioselectivité de la réaction de Sharpless impliquant des alcools allyliques de type **195**, est très dépendante du groupement protecteur de l'alcool (Schéma 87).^{107,108} Les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus avec des groupements benzyle (Bn) et *para*-méthoxybenzoate (PMBz), par rapport notamment aux alcools libres ou silylés. Ces résultats peuvent être expliqués par la formation d'un état de transition stabilisé par des interactions de type π -stacking et hydrophobes entre le groupement benzyle ou benzoate et les groupements méthoxyquinoléines du ligand.

¹⁰⁶ Corey, E. J.; Noe, M. C.; Sarshar, S. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, 35, 2861.

¹⁰⁷ (a) Corey, E. J.; Dittami, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 256. (b) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12109.

¹⁰⁸ (a) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10805. (b) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3481.

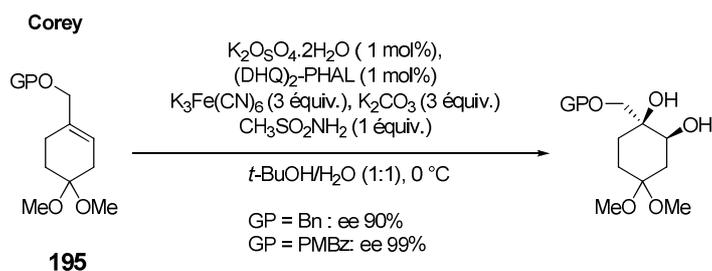


Schéma 87

De plus, une conformation *s-cis* du substrat permet de placer le cycle du benzoate dans une orientation spatiale idéale pour obtenir ces interactions favorables. Par ailleurs, dans le cas de l'ester PMBz, le complexe est d'autant plus stabilisé que des interactions de van der Waals existent entre la pyridazine, le méthylène et le groupement carboxyle du substrat, ce qui explique le très bon excès énantiomérique observé (Schéma 88).¹⁰⁹

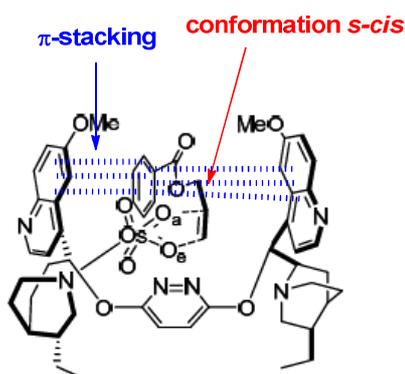


Schéma 88

Concernant les alcools homoallyliques, Corey a montré que le seul groupement protecteur permettant de réaliser une réaction hautement énantiosélective à partir de dérivés du butèn-1-ol (**196**) est le groupement PMP (Schéma 89).

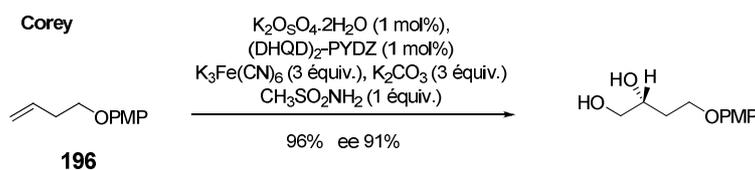


Schéma 89

¹⁰⁹ Dans l'état de transition, le groupement méthoxy a été omis afin de clarifier le schéma.

Les auteurs expliquent la haute stabilité de ce complexe par des interactions de type π -stacking et hydrophobes entre le groupement para-méthoxyphényle et le catalyseur.

3.1.4. Réaction de dihydroxylation de Sharpless : cas des alcools bis-homoallyliques

Comme dans les cas précédents, le groupement protecteur des alcools *bis*-homoallyliques semble avoir une forte influence sur l'excès énantiomérique.

Corey, dans un premier temps, a étudié la réaction de dihydroxylation sur des alcools *bis*-homoallyliques comportant des groupements protecteurs aromatiques similaires à ceux utilisés précédemment. Cependant, les excès énantiomériques restaient faibles.

Des études mécanistiques ont alors montré que les interactions entre la poche en "U" du complexe ligand-osmium et les alcools *bis*-homoallyliques étaient faibles en raison d'une réduction des contacts aryle-aryles, d'où des excès énantiomériques modestes.¹¹⁰ Il a alors été préparé un catalyseur de type *bis*-cinchona **198**, susceptible d'augmenter les contacts entre aromatiques au sein de la poche hydrophobe. D'excellents résultats ont été obtenus quand ce ligand est associé à un substrat achiral protégé par un groupe PMBz de type **197**, et en présence de 1 mol% d'osmium (Schéma 90).

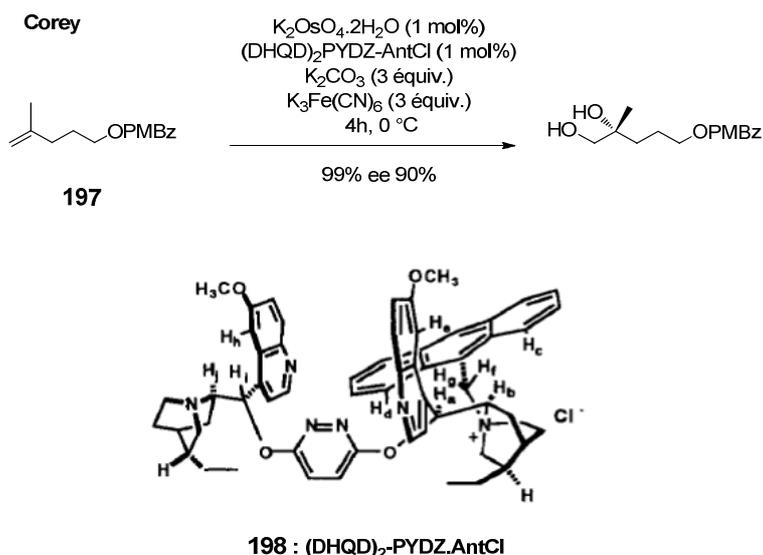


Schéma 90

Le point négatif de cette étude reste que ce ligand n'est pas disponible commercialement.

Plus récemment, Paquette a décrit une réaction de dihydroxylation sur l'alcool *bis*-homoallylique achiral **199** protégé sous forme d'éther de benzyle. En présence d'un AD-mix dopé en

¹¹⁰ Corey, E. J.; Noe, M. C.; Ting, A. Y. *Tetrahedron.Lett.* **1996**, 37, 1735.

osmium (0,4 mol%), le diol **200** est obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 95% pour un rendement de 98% (Schéma 91).¹¹¹

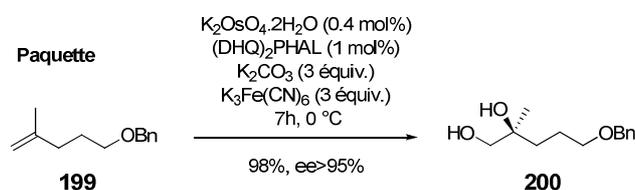


Schéma 91

Lors de la synthèse du Spirangen A, Kalesse a réalisé une réaction de dihydroxylation sur l'alcool *bis*-homoallylique (*S*)-**201** chiral (comportant un groupement méthyle en β de la double liaison) et protégé sous forme d'éther de PMB. En utilisant un AD-mix commercial, la réaction est lente (4 jours) et le diol *anti*-**202** est formé avec un excès diastéréomérique médiocre de 60% (Schéma 92).¹¹²

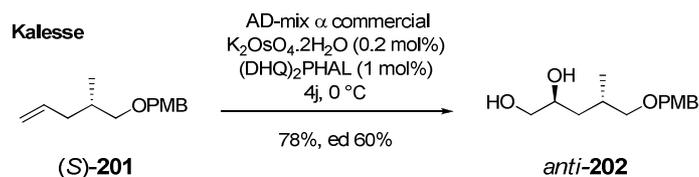


Schéma 92

A l'issue de cette présentation bibliographique concernant la réaction de dihydroxylation de Sharpless sur des alcools *bis*-homoallyliques, il est possible de distinguer deux cas.

Concernant les alcools *bis*-homoallyliques achiraux, la réaction de dihydroxylation semble plus délicate que dans le cas des alcools allyliques ou homoallyliques. Il est donc important d'optimiser trois paramètres : la nature du ligand, la quantité d'osmium et la nature du groupement protecteur.

Pour les alcools *bis*-homoallyliques chiraux comportant un groupement méthyle en β de la double liaison, un seul exemple est décrit dans la littérature. Il démontre cependant la difficulté de la réaction. Il semble donc nécessaire de l'optimiser selon les trois critères énoncés ci-dessus. Cependant, les effets de paires appariées ou non appariées sont également à prendre en considération.

¹¹¹ Bondar, D.; Liu, J.; Muller, T.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1813.

¹¹² Lorenz, M.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4371.

3.2. Travaux personnels

A ce stade, un travail d'optimisation nous a semblé indispensable pour déterminer les conditions optimales de dihydroxylation des alcools *bis*-homoallyliques chiraux (*R*)-**181** (OPMB) et (*R*)-**182** (OPMP). Cette étude comprendra notamment la modification des proportions d'osmium et de ligand et la variation de la partie espaceur des ligands.

Du point de vue du substrat, il conviendra de déterminer le groupement protecteur le plus à même d'augmenter la diastéréosélectivité faciale de la réaction, tout en étant compatible avec la stratégie de synthèse du FR225654 **1**. Notre choix se portera uniquement sur des groupements protecteurs aromatiques, capables de réaliser des interactions de type π -stacking avec le complexe osmium-ligand : le groupement *para*-méthoxybenzyle et *para*-méthoxyphényle. Le groupement protecteur benzyle a été délibérément occulté par souci stratégique car il poserait problème au niveau de la déprotection en fin de synthèse.

Les différents ligands utilisés sont présentés ci-dessous (Schéma 93).

- dihydroquinidine phthalazine (DHQD)₂-PHAL **203**
- dihydroquinidine anthraquinone (DHQD)₂-AQN **204**
- dihydroquinidine pyrimidine (DHQD)₂-PYR **205**

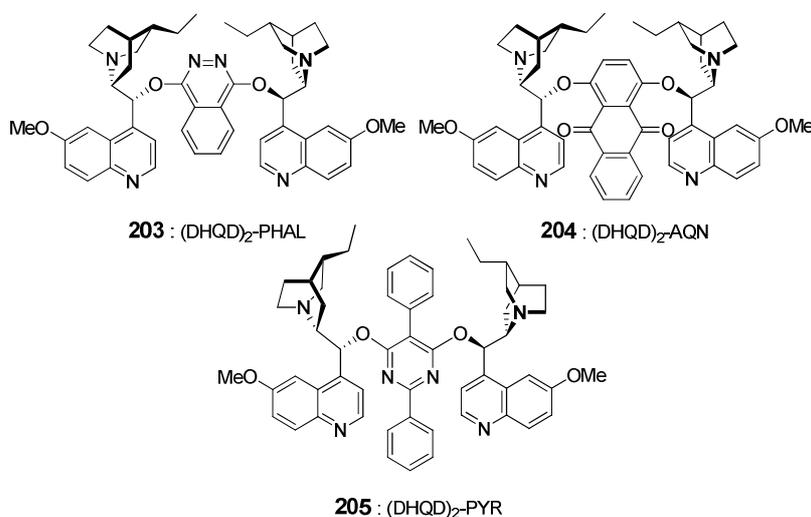


Schéma 93

Le choix de ces ligands est dicté par le fait qu'ils sont disponibles commercialement et devraient théoriquement permettre d'obtenir d'excellents excès diastéréomériques avec la classe d'oléfine qui nous concerne (Tableau 4, colonne 2).¹¹³

¹¹³ Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H. *Synthesis* **2006**, *11*, 1725.

L'étude des effets de paires appariées et non appariées, dus à la présence du groupe méthyle en C6, sera réalisée en mettant en réaction les diastéréomères de ces trois ligands, à savoir le (DHQ)₂-PHAL, (DHQ)₂-AQN et le (DHQ)₂-PYR.

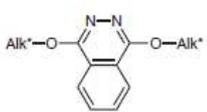
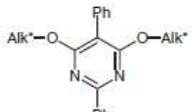
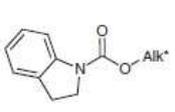
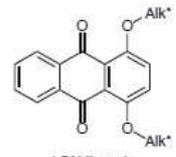
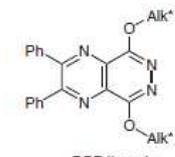
						
	PHAL ligands	PYR ligands	IND ligands	AQN ligands	DPP ligands	
	Alk* = cinchona alkaloid					
Olefin class						
Preferred ligand	Aromatic: DPP, PHAL Aliphatic: AQN Branched: PYR	Aromatic: DPP, PHAL Aliphatic: AQN Branched: PYR	Acyclic: IND Cyclic: PYR, DPP, AQN	Aromatic: DPP, PHAL Aliphatic: AQN	PHAL, DPP, AQN	PYR, PHAL

Tableau 4

3.2.1. Réaction de dihydroxylation des alcools bis-homoallyliques OPMB et OPMP

Les réactions ont été effectuées dans des conditions « dopées », c'est-à-dire en présence de 1 mol% d'osmium et de 2,5 mol% de ligand, afin d'accéder sélectivement aux triols correspondant **193**, **194**, **206** et **207** et *ent*-**193**, *ent*-**194**, *ent*-**206**, *ent*-**207** (Schéma 94).

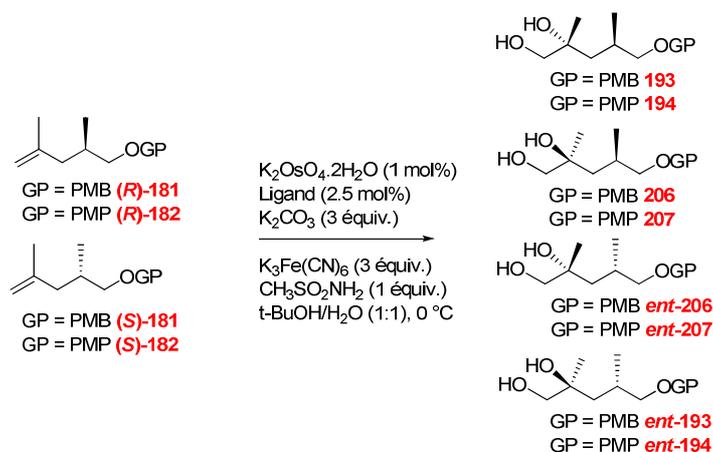


Schéma 94

Dans un premier temps, l'osmylation des composés (*R*)- et (*S*)-**181** (OPMB) en absence de ligand a été entreprise (Tableau 5, entrée 1 et 8). De faibles diastéréosélectivités ont été observées. C'est pourquoi les réactions de dihydroxylation ont ensuite été étudiées en présence de ligands chiraux (Tableau 5, entrées 2-7 et 9-14).

Dans le cas des réactions en paires appariées, les ligands de type pyrimidine (DHQD)₂-PYR ou (DHQ)₂-PYR sont des ligands de choix permettant d'obtenir des rendements et des stéréosélectivités élevés (r.d. 96:4 et 91:4) (Tableau 5, entrées 6 et 14). Concernant les réactions en paires non appariées, les diols **206** et *ent*-**206** sont, quant à eux, obtenus avec de très faibles diastéréosélectivités, quel que soit le ligand utilisé (Tableau 5, entrées 7 et 13).

Entrée	Substrat	Ligand	Rendement (%) ^a Temps (h)	Ratio Diastéréomérique (r.d.) ^b
1	(R)-181	/	Quant. 12h	193/206 57:43
2	(R)-181	(DHQD) ₂ -PHAL	Quant. 4h	193/206 54:46
3	(R)-181	(DHQ) ₂ -PHAL	Quant. 12h	193/206 23:73
4	(R)-181	(DHQD) ₂ -AQN	Quant. 12h	193/206 73:27
5	(R)-181	(DHQ) ₂ -AQN	Quant. 12h	193/206 43:57
6	(R)-181	(DHQD) ₂ -PYR	Quant. 12h	193/206 96:4
7	(R)-181	(DHQ) ₂ -PYR	Quant. 12h	193/206 33:67
8	(S)-181	/	Quant. 12h	<i>ent-193/ent-206</i> 57:43
9	(S)-181	(DHQD) ₂ -PHAL	Quant. 3h	<i>ent-193/ent-206</i> 45:55
10	(S)-181	(DHQ) ₂ -PHAL	Quant. 3h	<i>ent-193/ent-206</i> 59:41
11	(S)-181	(DHQD) ₂ -AQN	Quant. 12h	<i>ent-193/ent-206</i> 39:61
12	(S)-181	(DHQ) ₂ -AQN	Quant. 12h	<i>ent-193/ent-206</i> 73:23
13	(S)-181	(DHQD) ₂ -PYR	Quant. 2h	<i>ent-193/ent-206</i> 35:65
14	(S)-181	(DHQ) ₂ -PYR	Quant. 12h	<i>ent-193/ent-206</i> 91:9

^a Rendement isolé

^b Déterminé par HPLC

Tableau 5

Entrée	Substrat	Ligand	Rendement (%) ^a Temps (h)	Ratio Diastéréomérique (r.d.) ^b
1	(<i>R</i>)- 182	/	Quant. 12h	194/207 55:45
2	(<i>R</i>)- 182	(DHQD) ₂ -PHAL	Quant. 3.5h	194/207 55:45
3	(<i>R</i>)- 182	(DHQ) ₂ -PHAL	Quant. 3.5h	194/207 41:59
4	(<i>R</i>)- 182	(DHQD) ₂ -AQN	Quant. 3.5h	194/207 72:28
5	(<i>R</i>)- 182	(DHQ) ₂ -AQN	Quant. 3.5h	194/207 34:66
6	(<i>R</i>)- 182	(DHQD) ₂ -PYR	Quant. 1.5h	194/207 92:8
7	(<i>R</i>)- 182	(DHQ) ₂ -PYR	Quant. 1.5h	194/207 37:63
8	(<i>S</i>)- 182	/	Quant. 12h	<i>ent</i> - 194/ent - 207 58:42
9	(<i>S</i>)- 182	(DHQD) ₂ -PHAL	Quant. 3h	<i>ent</i> - 194/ent - 207 45:55
10	(<i>S</i>)- 182	(DHQ) ₂ -PHAL	Quant. 3h	<i>ent</i> - 194/ent - 207 62:38
11	(<i>S</i>)- 182	(DHQD) ₂ -AQN	Quant. 3h	<i>ent</i> - 194/ent - 207 34:66
12	(<i>S</i>)- 182	(DHQ) ₂ -AQN	Quant. 3h	<i>ent</i> - 194/ent - 207 74:26
13	(<i>S</i>)- 182	(DHQD) ₂ -PYR	Quant. 2h	<i>ent</i> - 194/ent - 207 36:64
14	(<i>S</i>)- 182	(DHQ) ₂ -PYR	Quant. 2h	<i>ent</i> - 194/ent - 207 89:11

^a Rendement isolé

^b Déterminé par HPLC

Tableau 6

Afin de tenter de modifier l'interaction catalyseur / substrat tout en conservant les interactions favorables de type π -stacking, les réactions de dihydroxylation ont ensuite été réalisées sur les éthers de PMP correspondants (*R*)- et (*S*)-**182** (OMP), conduisant aux produits **194** ou **207** et *ent*-**194** ou *ent*-**207** (Schéma 94).

Des résultats identiques aux précédents ont été observés dans le contexte paires appariées ou non appariées. Cependant, il est intéressant de noter une remarquable augmentation du « turn-over » de la réaction avec des cinétiques inférieures à 3,5 heures (Tableau 6, entrées 1-14).

Dans un but d'exemplification, il nous a paru intéressant d'effectuer des expériences similaires sur l'alcool *bis*-homoallylique chiral (*R*)-**208**, issu du dérivé iodé (*S*)-**185**, et possédant une double liaison *gem*-diméthyle en position terminale (Schéma 95). En paire appariée, en présence du ligand (DHQD)₂-PYR, un bon excès diastéréomérique de 80 % est obtenu pour le diol *anti*-**209** (Tableau 7).

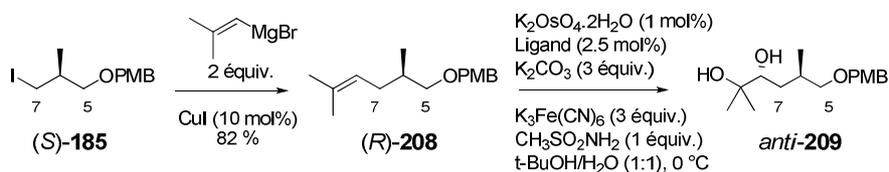


Schéma 95

Entrée	Substrat	Ligand	Rendement (%) ^a Temps (h)	Ratio Diastéréomérique (r.d.) ^b
1	(<i>R</i>)- 208	/	Quant. 12h	<i>Anti</i> - 209 / <i>Syn</i> - 209 52:48
2	(<i>R</i>)- 208	(DHQD) ₂ -PYR	Quant. 5h	<i>Anti</i> - 209 / <i>Syn</i> - 209 90:10

^a Rendement isolé

^b Déterminé par HPLC

Tableau 7

3.2.2. Réactions de dihydroxylation sur les alcools *bis*-homoallyliques de la littérature

Nous avons ensuite souhaité appliqué les conditions précédemment mises au point à la réaction de dihydroxylation mise en œuvre par Kalesse sur les alcools *bis*-homoallyliques (*S*)- et (*R*)-

201 (Schéma 96). De très bonnes sélectivités (91:9 et 96:4) sont maintenant observées pour l'obtention des diols **202** et *ent-anti-202*, lorsque l'espaceur PYR est utilisé (Tableau 8).

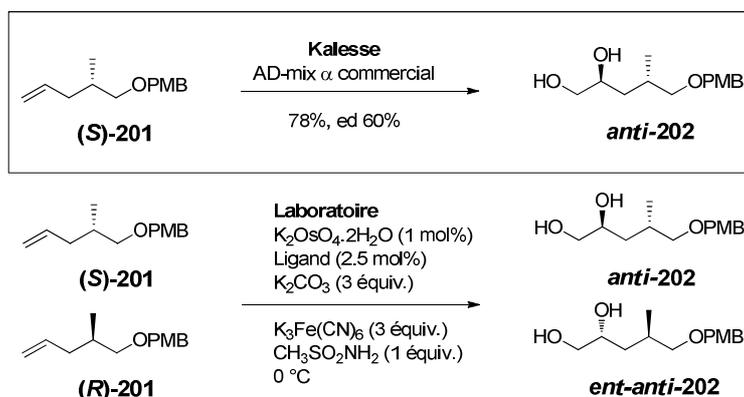


Schéma 96

Entrée	Substrat	Ligand	Rendement (%) ^a Temps (h)	Ratio Diastéréomérique (r.d.) ^b
1	(S)- 201	(DHQ) ₂ -PHAL	90% 3h	<i>Anti-202/Syn-202</i> 81:19
2	(S)- 201	(DHQ) ₂ -PYR	87% 5h	<i>Anti-202/Syn-202</i> 91:9
3	(R)- 201	(DHQD) ₂ -PYR	80% 7h	<i>Anti-ent-202/Syn-ent-202</i> 96:4

^a Rendement isolé

^b Déterminé par HPLC

Tableau 8

Suite à ces résultats, la réaction de dihydroxylation décrite par Paquette sur le composé **199** (OBn) a été réexaminée sur des alcènes similaires, **191** (OPMB) et **210** (OPMP) en suivant nos conditions optimisées (Schéma 97, Tableau 9). Ces oléfines sont facilement synthétisées respectivement à partir du 1,3-propanediol (**191**) et de l'alcool allylique (**210**).

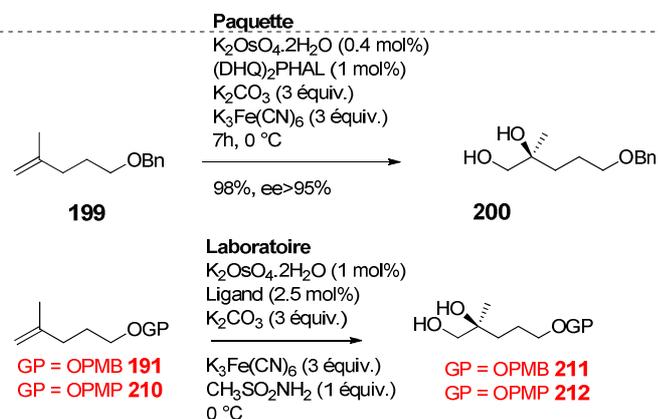
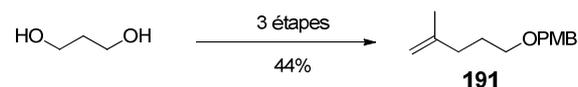


Schéma 97

Entrée	Substrat	Ligand	Rendement (%) ^a Temps (h)	Ratio énantiomérique (r.d.) ^b
1	199	(DHQ) ₂ -PHAL	Quant. 4h ¹¹¹	200 79:21
2	191	(DHQD) ₂ -PHAL	Quant. 1h	211 83:17
3	191	(DHQD) ₂ -AQN	Quant. 2h	211 87:13
4	191	(DHQD) ₂ -PYR	Quant. 2h	211 85:15
5	210	(DHQD) ₂ -PHAL	Quant. 1h	212 84:16
6	210	(DHQD) ₂ -AQN	Quant. 2h	212 92:8
7	210	(DHQD) ₂ -PYR	Quant. 1h	212 85:15

^a Rendement isolé

^b Déterminé par HPLC

Tableau 9

Cependant, entre nos mains, l'excès énantiomérique du diol **199** (OBn) n'est que de 58% au lieu de 95% pour Paquette (Tableau 9, entrée 1). D'autre part, pour les oléfines achirales **191** (OPMB) et **210** (OPMP), la sélectivité est généralement correcte, mais de manière surprenante, meilleure cette fois-ci avec le ligand (DHQD)₂-AQN qu'avec le ligand (DHQD)₂-PYR (Tableau 9, entrée 3 et 6).

L'ensemble de cette étude présente, de manière globale, le potentiel des réactions de dihydroxylation asymétrique selon Sharpless pour accéder aux motifs 2,4-diméthylpentane-1,2,5-triol ou à des systèmes proches que l'on retrouve souvent dans la littérature. Il a plus particulièrement été examiné le cas des éthers PMB ou PMP d'alcools bis-homoallyliques chiraux, en double diastéréosélection. Des limitations apparaissent néanmoins lorsque la réaction est conduite en conditions de paires non appariées. Par contre, de très hauts niveaux de sélectivité sont obtenus en paire appariée en présence du ligand (DHQD)₂-PYR. De façon intéressante, avec le groupement protecteur PMP, la cinétique de la réaction est significativement augmentée. Au final, cette réaction a été appliquée avec succès à l'élaboration des diols **193** et **194**.

Ce travail a fait l'objet d'une publication.¹¹⁴

Ces diols seront ensuite engagés dans une réaction d'époxydation puis d'homologation pour accéder au fragment C5-C11 **178** (Schéma 98).

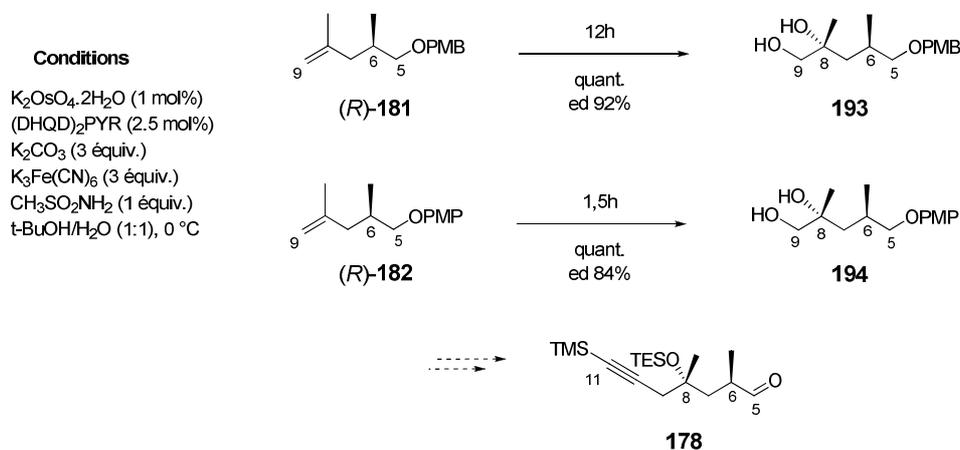


Schéma 98

¹¹⁴ Mohammad, S.; Dhambri, S.; Gori, G.; Vaxelaire, C.; Sorin, G.; D.; Ardisson, J.; Lannou, M.-I. *Synlett* **2013** acceptée.

4. Synthèse du fragment C5-C11 : Formation de l'époxyde et homologation

4.1. Formation de l'époxyde

Les deux diols **193** et **194** précédemment formés ont ensuite été soumis à une réaction d'époxydation.

En première intention, la formation de l'époxyde a été testée en une seule étape par présence simultanée de chlorure de tosylo (Ts-Cl) ou de mésylo (Ms-Cl) et de LDA (Schéma 99).¹¹⁵ A partir du diol **193** (OPMB), la réaction s'est révélée délicate, mais surtout non reproductible.

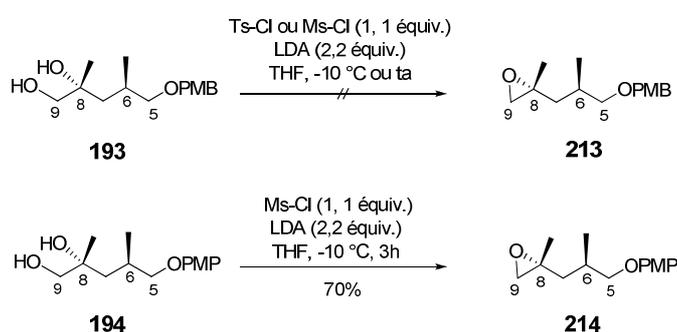


Schéma 99

Par contre, lorsque c'est le diol **194** (OPMP) qui est engagé dans la réaction, le rendement en époxyde **214** est de 70% après purification. Par la suite, le produit brut, très propre, sera directement engagé dans l'étape d'homologation.

En série OPMB, il a également été tenté une réaction d'époxydation en deux étapes, avec dans un premier temps, tosylation de l'alcool primaire de **193** puis élimination.¹¹⁶ Dans ce cas, le tosylate obtenu **215** semble se dégrader avec le temps. La deuxième étape, en présence de carbonate de potassium dans le méthanol, n'a pas permis d'accéder à l'époxyde attendu **213** (Schéma 100).

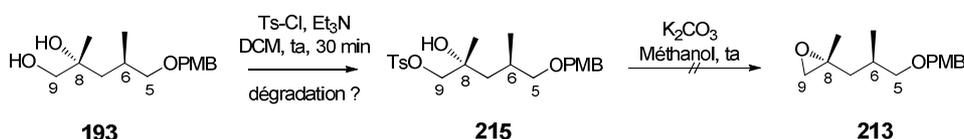


Schéma 100

¹¹⁵ Vidari, G.; Giori, A.; Dapiaggi, A.; Lanfranchi, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 43, 6925.

¹¹⁶ Moore, C. J.; Possner, S.; Hayes, P.; Paddon-Jones, G. C.; Kitching, W. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9742.

4.2. Synthèse du fragment C5-C11 par ouverture d'époxyde

L'accès à l'alcool homopropargylique **216** correspondant au fragment C5-C11 a été envisagé par action d'un acétylure métallique sur l'époxyde **214** précédemment obtenu (Schéma 101).



Schéma 101

Nous nous sommes basés, pour cette réaction, sur des travaux antérieurs réalisés au laboratoire par Carine Vaxelaire lors de sa thèse, à propos de l'ouverture de l'époxyde (*R*)-**133** par l'acétylure de triméthylsilyle en présence du complexe trifluorure de bore-éther diéthylique ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), (Schéma 102). Le rendement en acétylénique (*S*)-**134** est de 95%, lorsque l'acide de Lewis est immédiatement ajouté après l'époxyde.^{117,118}

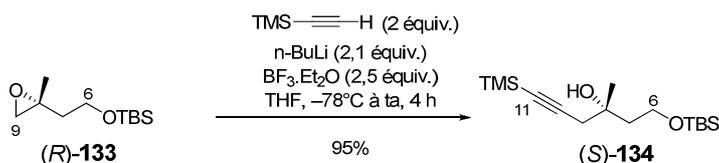


Schéma 102

Dans ces conditions, la réaction d'ouverture de l'époxyde **214** (formé à partir de **194**) a conduit à l'alcool homopropargylique **216** avec un bon rendement de 65 % pour deux étapes (Schéma 103).

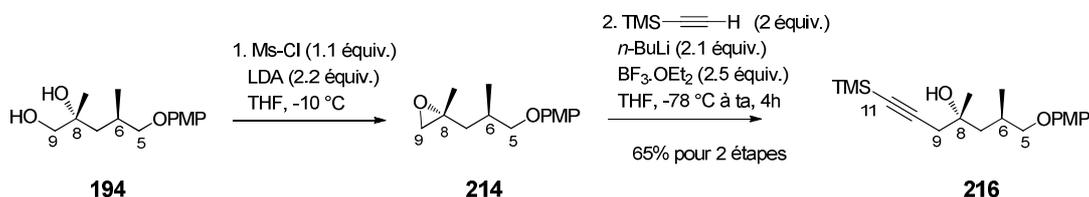


Schéma 103

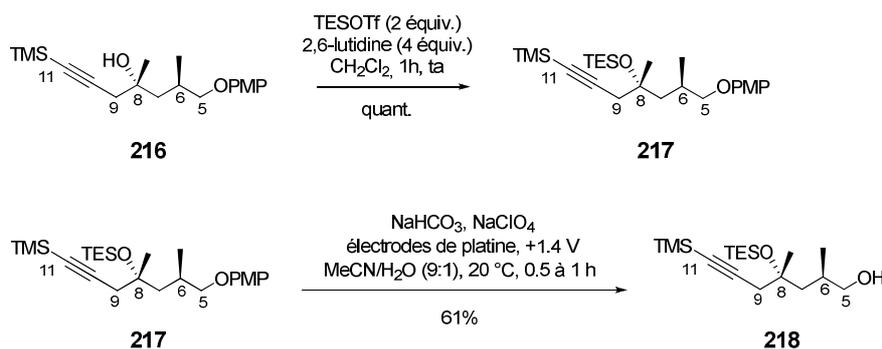
La dernière étape consistait à cliver l'éther OPMP en C5 du composé **216**. Pour ce faire, deux méthodes principales s'offraient à nous : l'oxydation anodique, procédé sélectif et général mis au point

¹¹⁷ Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 391.

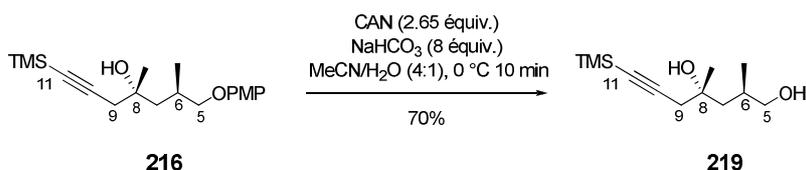
¹¹⁸ Evans, A. B.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6947.

au laboratoire,¹¹⁹ ou l'utilisation du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN),¹²⁰ méthode plus connue mais parfois un peu drastique.

La première méthode, par oxydation anodique sur électrodes de platine a été réalisée à potentiel constant (1,4 V) sur le composé **217** correspondant, dont l'alcool tertiaire en C8 est protégé par un groupe TES. Sur une échelle de 3 mmol, l'alcool **218** a été obtenu avec un rendement de 61%. Par contre, à plus grande échelle, il a été observé un manque total de reproductibilité. Un autre inconvénient réside dans les conditions de dilution importante de cette réaction (C = 0.05 M) (Schéma 104).



Nous nous sommes alors tournés vers le clivage de l'éther OPMP par le CAN en milieu tamponné. Dans ce cas, à partir du composé **216**, dont l'alcool tertiaire est libre, la réaction est rapide et conduit au diol attendu **219** avec un rendement de 70% sur une échelle de 500 mg, (1,5 mmol) (Schéma 105).



Nous avons donc préféré utiliser cette deuxième méthode de clivage par le CAN.

Au final, ce fragment **219** (C5-C11) sous forme de diol a été synthétisé en dix étapes avec un rendement global de 23% à partir de l'ester de Roche (S).

¹¹⁹ Vaxelaire, C.; Souquet, F.; Lannou, M. I.; Ardisson, J.; Royer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 19, 3138.

¹²⁰ Tietze, L. F.; Görlitzer, J. *Synthesis* **1998**, 873.

D'autre part, le diol **219** (C5-C11) a été transformé en aldéhyde **178** en vue d'un couplage avec les fragments **163** ou **164** (C1-C4). Les couplages entre les différentes entités seront présentés au chapitre 5.

La méthode utilisée a consisté à préparer dans un premier temps le produit disilylé **220** de façon quantitative qui est ensuite oxydé, selon une réaction de Swern modifiée, en aldéhyde **178** avec un rendement de 70%.¹²¹ Il est cependant à noter une épimérisation partielle (90:10) en C6 (Schéma 106).

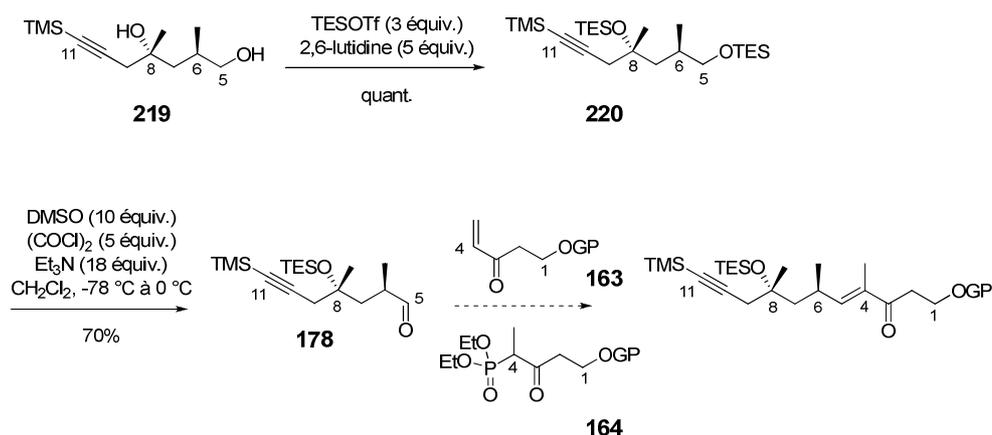
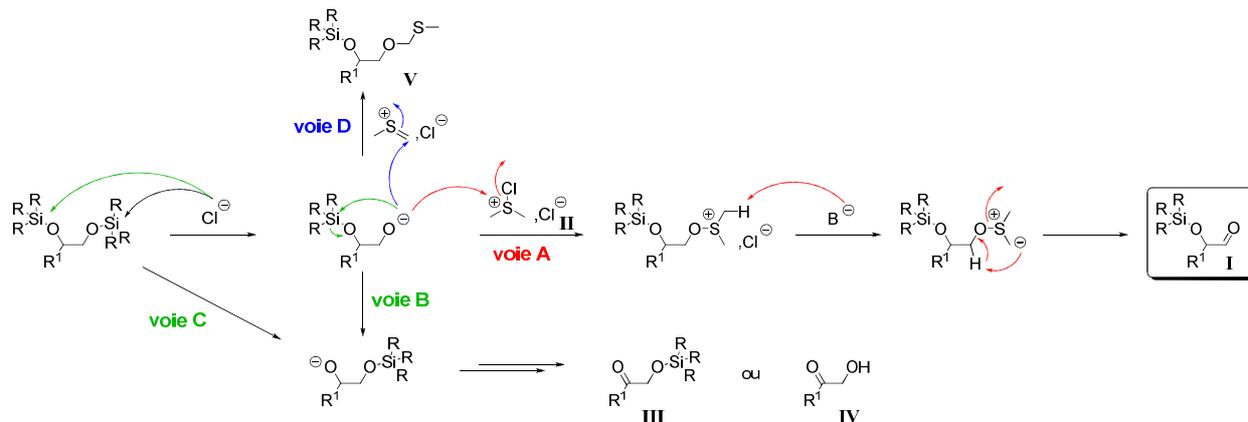


Schéma 106

¹²¹ Pour l'oxydation de Swern sur des éthers trialkylsilylés voir : (a) Afonso, C. M.; Barros, M. T.; Maycock, C. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1987**, 1221. (b) Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5161. (c) Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. J.; Lee, T. H. *Tetrahedron* **2001**, 57, 25.

Le mécanisme supposé de cette réaction (Montel, F. *Thèse Université Paris VI*, **2005**) est présenté dans le schéma suivant :



L'obtention de l'aldéhyde **I** (voie **A**) provient d'une désilylation sélective de l'alcool primaire par les ions Cl⁻ issus de l'intermédiaire de Swern **II**. La formation des produits secondaires **III** et **IV** (voies **B** et **C**) est minimisée dans le cas d'éthers de triéthylsilyle assez encombrés, la vitesse de clivage des éthers secondaires étant sensiblement plus lente que celle de leurs homologues primaires. Enfin, la formation de **V** constitue une réaction secondaire possible consécutive à la libération de MeS⁺=CH₂ dans le milieu réactionnel (voie **D**). Toutefois, l'utilisation de chlorure d'oxalyle comme agent d'activation minimise cette réaction.

4.3. Confirmation de structure

La structure relative du diol **219** a été confirmée par des études RMN (analyse nOe) de la γ -lactone correspondante **221** (Schéma 107, Figure 31).

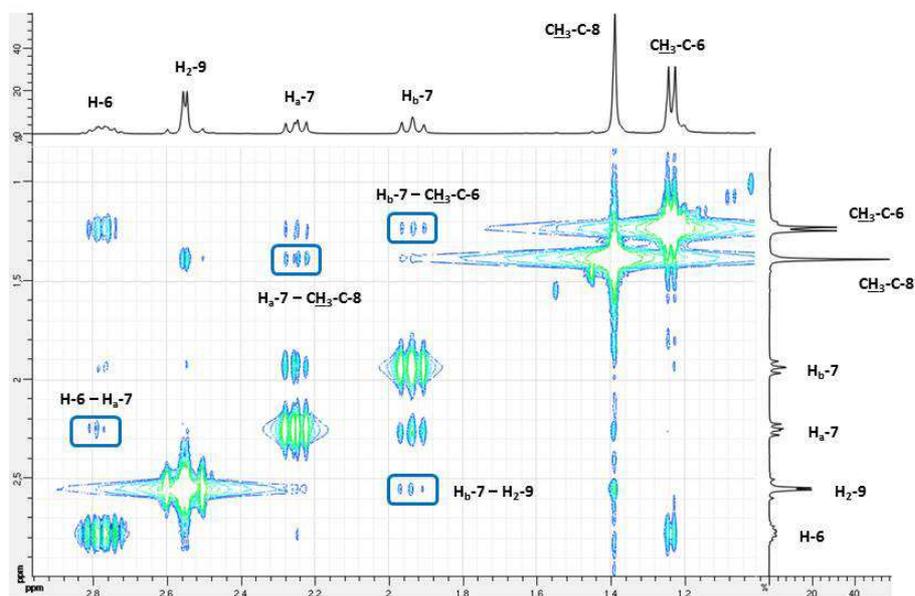
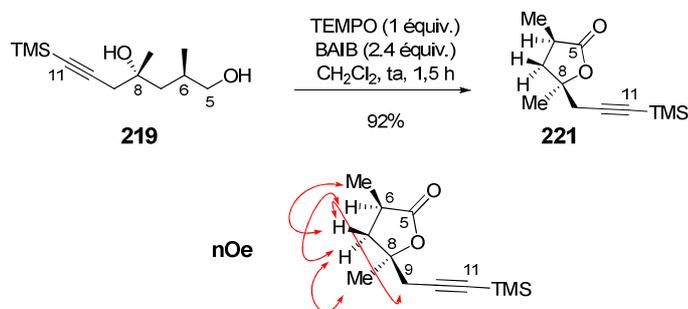


Figure 31 : Spectre de corrélation nOe

Cette analyse nOe est en accord avec une orientation *cis* du méthyle en C6 et du méthylène en C8.

5. Conclusion

Le diol **219** constitue l'élément pivot de la synthèse du triène **117** (C1-C17). En effet, étant l'élément central, il sera ensuite couplé avec le fragment C12-C17 à gauche et le fragment C1-C4 à droite, dans un ordre modulable.

La mise en place de l'alcool tertiaire en C8 par réaction de dihydroxylation asymétrique selon Sharpless a constitué l'étape clé de la synthèse de ce fragment. Les alcools *bis*-homoallyliques précurseurs de la réaction de dihydroxylation, (*R*)-**181** (OPMB) et (*R*)-**182** (OPMP), ont été préparés à partir de l'ester de Roche (*S*). Cet ester de Roche a tout d'abord été transformé en iodure d'alkyle (*S*)-**185** en trois étapes avec un rendement de 82%. Puis, le couplage de l'iodure (*S*)-**185** avec l'isopropénylmagnésien catalysé par l'iodure de cuivre, a permis d'accéder à l'alcool *bis*-homoallylique (*R*)-**181** (OPMB) avec un rendement de 82%. L'alcool *bis*-homoallylique (*R*)-**182** (OPMP) a, quant à lui, été élaboré à partir de l'alcool (*R*)-**181** en deux étapes avec un rendement de 71% (Schéma 108). Après optimisation, la réaction de dihydroxylation de Sharpless a conduit aux deux diols OPMB et OPMP **193** et **194** avec des rendements quantitatifs et de très bonnes sélectivités (92% et 84%).

La formation du fragment **219** (C5-C11) a pu être finalisée en trois étapes, seulement à partir du diol **194** (OPMP), avec un rendement global de 48%.

Au final, ce fragment central **219** a été élaboré avec un rendement de 23% pour dix étapes.

Il a également été préparé l'aldéhyde correspondant **178** par réaction de Swern modifiée avec un rendement global de 16% pour douze étapes (Schéma 108).

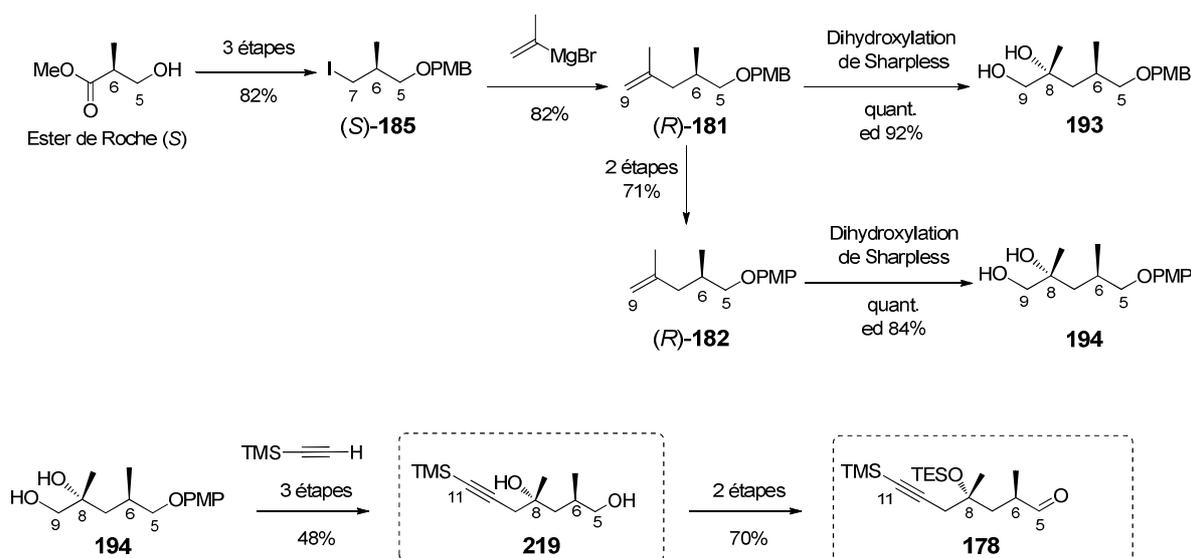


Schéma 108

CHAPITRE 5 : Synthèse du fragment C1-C4 et réactions de couplage

Avec comme objectif l'élaboration du triène **117** (C1-C17), les fragments **162** (C5-C11) et **121** (C12-C17) ayant déjà été synthétisés, il ne restait plus qu'à obtenir le fragment C1-C4 et à réaliser les réactions de couplage.

Deux fragments C1-C4 ont été synthétisés, l'un sous forme d'énone (**163**) et l'autre sous forme de cétophosphonate (**164**). L'énone **163** sera couplée au fragment centre par réaction de Baylis Hillman et le cétophosphonate **164** par oléfination selon Horner-Wadsworth-Emmons (Schéma 109).

Dans ce chapitre, seront présentées la formation de ces deux fragments C1-C4 ainsi que leur couplage avec le fragment C5-C11. Sera également examiné le couplage entre le fragment C5-C11 et le fragment C12-C17.

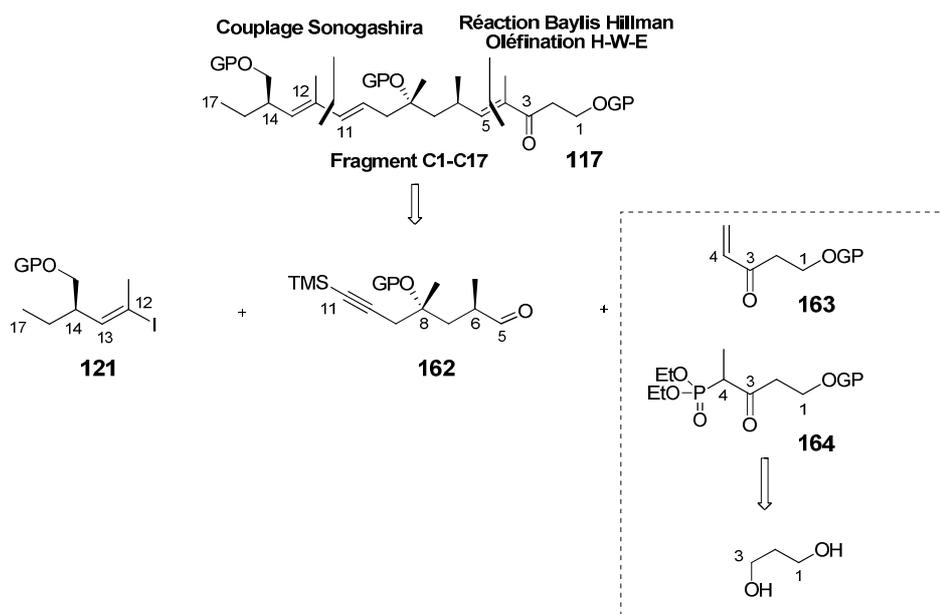


Schéma 109

1. Synthèse des fragments C1-C4

1.1. Synthèse de l'énone C1-C4

L'énone **225** a été préparée à partir du 1,3-propanediol. Après monoprotection en présence de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle et de triéthylamine, l'alcool **222**¹²² obtenu est oxydé en aldéhyde **223** en utilisant le système TEMPO/BAIB.^{123,124}

Celui-ci réagit avec le bromure de vinylmagnésium pour conduire à l'alcool allylique **224** avec un rendement de 85%, qui est ensuite oxydé en énone **225**.

Le fragment C1-C4 (sous forme d'énone) est ainsi synthétisé en quatre étapes avec un rendement global de 57% (Schéma 110).

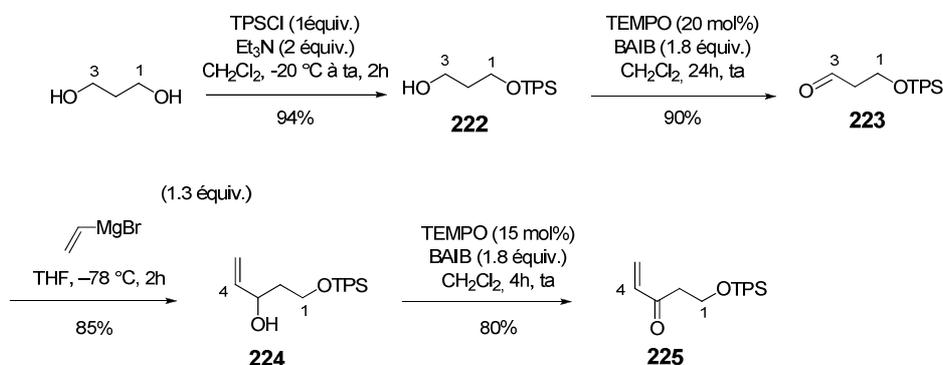


Schéma 110

1.2. Synthèse des cétophosphonates C1-C4

Pour les besoins de la synthèse, trois cétophosphonates diversement protégés, correspondant au fragment C1-C4, ont été synthétisés : **228** (OTPS), **230** (OTBS) et **232** (OPMB).

Afin d'accéder au cétophosphonate **228** (OTPS), l'aldéhyde **223** est tout d'abord oxydé en acide **226**, par action de chlorite de sodium et d'hydrogénophosphonate de sodium puis estérifié par réaction avec le triméthylsilyldiazométhane.¹²⁵

¹²² Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935.

¹²³ TEMPO : radical tétraméthylpipéridin-1-oxyl, BAIB: bis(acétoxy)iodobenzène (a) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974; (b) Hansen, T. M.; Florence, G. J.; Lugo-Mas, P.; Chen, J.; Abrams, J. N.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 57.

¹²⁴ Ferrié, L.; Boulard, L.; Pradaux, F.; Bouzbouz, S.; Reymond, S. Capdevielle, P.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1864.

¹²⁵ Sano, S.; Kuroda, Y.; Saito, K.; Ose, Y.; Nagao, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11881.

L'ester méthylique **227** est ensuite engagé dans une réaction de substitution nucléophile en présence d'éthylphosphonate de diéthyle déprotonné par le diisopropylamide de lithium (LDA), pour conduire au cétophosphonate **228**.

Le fragment **228** (OTPS) a été synthétisé en cinq étapes avec un rendement global de 42% à partir du 1,3-propanediol (Schéma 111).

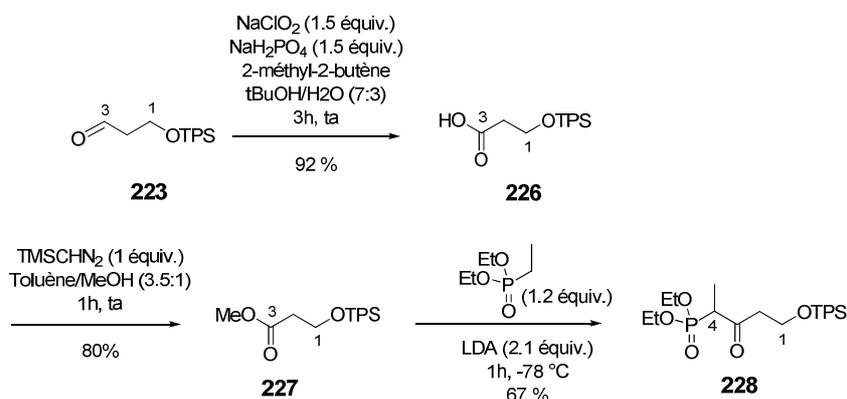


Schéma 111

Les deux autres cétophosphonates **230** (OTBS)^{126,127} et **232** (OPMB) ont été préparés, de façon similaire, en cinq étapes à partir du 1,3-propanediol, avec un rendement global de 26% pour **230** et de 12% pour **232** (Schéma 112).

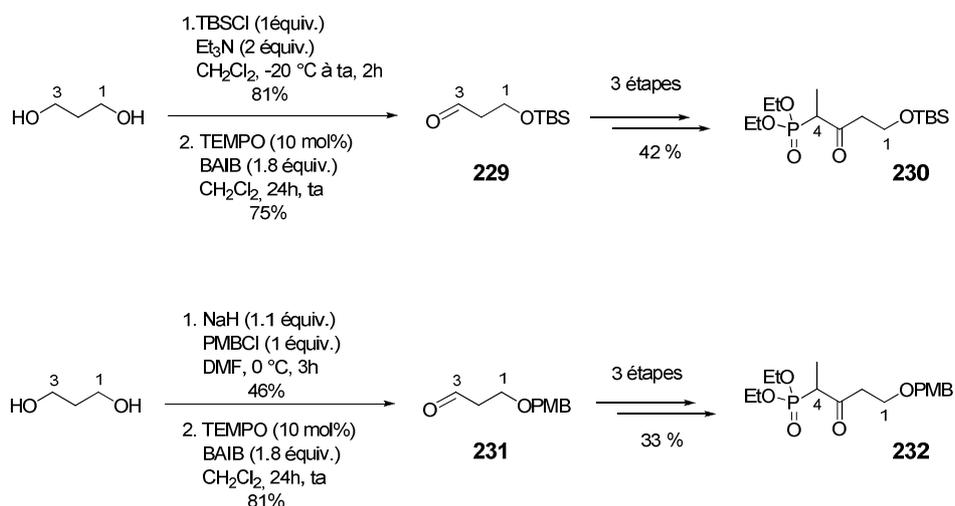


Schéma 112

¹²⁶ Smith III, A. B.; Fox, R. J.; Vanecko J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099.

¹²⁷ Reiff, E. A.; Nair, S. K.; Henri, J. T.; Greiner, J. F.; Reddy, B. S.; Chakrasali, R.; David, S. A. Chiu, T-L.; Amin, E. A.; Himes, R. H.; Vander Velde, D. G.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 86.

Il a également été préparé un cétophosphonate **233**, à chaîne plus courte, correspondant au fragment C2-C4. Sa synthèse est réalisée en une étape par réaction entre l'éthylphosphonate de diéthyle déprotonné et l'acétate d'éthyle, avec un rendement de 85% (Schéma 113).¹²⁸

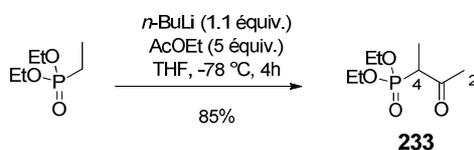


Schéma 113

Ces différents fragments représentatifs de la partie droite du triène **117** pourront être couplés avec le fragment centre C5-C11 par le biais d'une réaction de Baylis-Hillman ou d'une oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons.

2. Réactions de couplage

2.1. Couplage par réaction de Baylis-Hillman et réduction

Le couplage de l'énone **225** et du fragment central **178**, avec formation de la liaison C4-C5, a été envisagé par une séquence réaction de Baylis-Hillman (obtention de l'adduit **234**) puis réduction par le couple $\text{InCl}_3/\text{NaBH}_4$ pour conduire au fragment **235** (C1-C11) (Schéma 114).

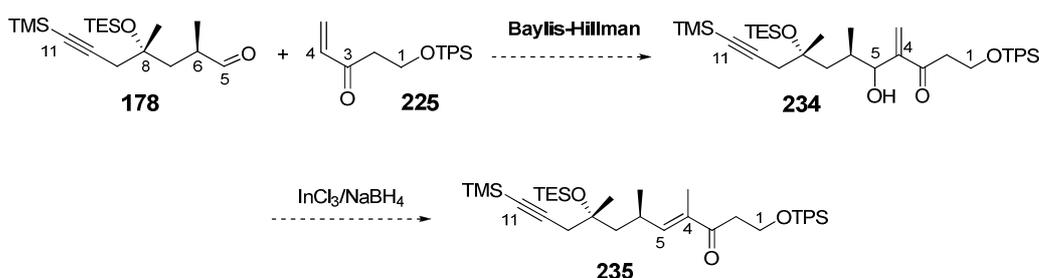


Schéma 114

Un bref rappel bibliographique sur ces deux réactions sera présenté ci-dessous.

2.1.1. Rappel bibliographique

La réaction de Baylis-Hillman ou plus exactement de Morita-Baylis-Hillman permet d'obtenir des molécules multi-fonctionnalisées très utiles en synthèse tout en requérant des conditions douces,

¹²⁸ Tao, X.; Li, W.; Ma, X.; Li, X.; Fan, W.; Zhu, L.; Xie, X.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8401.

par organocatalyse. Décrite pour la première fois dans un brevet allemand de 1972,¹²⁹ elle fait intervenir trois composés : un alcène **237** activé en α , un électrophile **236** et une amine tertiaire ou une phosphine en quantité catalytique (Schéma 115).¹³⁰

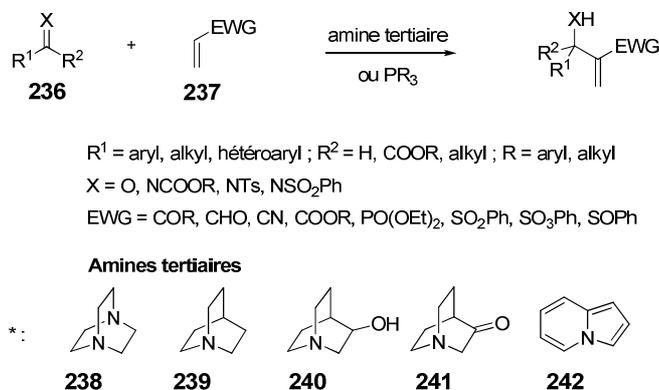


Schéma 115

Bien que le catalyseur de choix pour cette réaction, soit le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane **238** (DABCO), d'autres amines tertiaires comme la quinuclidine **239**, la 3-hydroxyquinuclidine **240**, la 3-quinuclidinone **241**, la pyrrocoline **242** ou encore des phosphines se sont avérées être également efficaces.

Les conditions de la réaction de Baylis-Hillman sont douces (température proche de l'ambiante) et faciles à mettre en œuvre ; en contrepartie, cette réaction est souvent lente : elle peut durer de quelques jours à plusieurs semaines.

Les adduits de Baylis-Hillman peuvent être considérés comme produits de départ pour de multiples réactions. La réaction de réduction décrite par Das nous a paru particulièrement intéressante pour accéder au fragment **235** à partir de l'adduit de Baylis-Hillman **234** (Schéma 114).¹³¹

Cette réaction a été étudiée sur des adduits de Baylis-Hillman de type **243**, pour conduire aux énones (*E*) **244** avec une sélectivité totale et de bons rendements, par mise en œuvre du couple InCl₃ (13 mol%) / NaBH₄ (150 mol%).

Il y aurait formation *in situ* de l'hydrure d'indium InHCl₂ et la stéréochimie (*E*) de la fonction énone, thermodynamiquement plus favorable, pourrait être expliquée par l'état de transition indiqué ci-dessous (Schéma 116).

¹²⁹ Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. *German Patent* 2155113 **1972**; *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 34174.

¹³⁰ (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811. (b) Basavaiah, D.; Sekhara, R. B.; Singh, B. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5447. (c) Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3049.

¹³¹ Das, B.; Banerjee, J.; Chowdhury, N.; Majhi, A.; Holla, H. *Synlett* **2006**, 12, 1879.

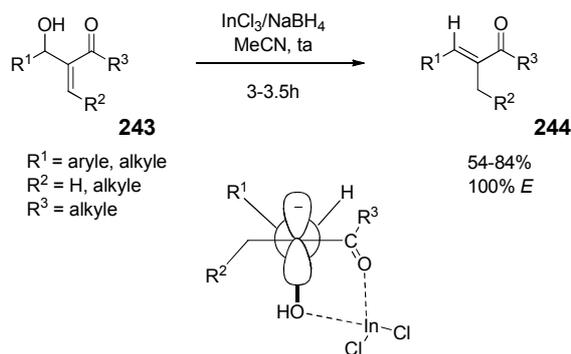


Schéma 116

Cette séquence réactionnelle a tout d'abord été testée sur des aldéhydes modèles avant d'être appliquée à l'aldéhyde C5-C11 **178**.

2.1.2. Réaction de Baylis-Hillman en série modèle

Une première série d'essais a consisté à étudier la réaction entre le 3-phénylpropanal commercial et l'énone **225** en présence de DABCO (0,5 équiv.) ou de triphénylphosphine (0,5 équiv.) (Schéma 117).

Un rendement acceptable de 48% est obtenu en utilisant le DABCO et par chauffage à 70 °C, sans solvant (Tableau 10).

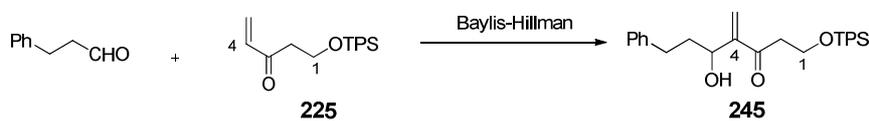


Schéma 117

Entrée	Aldéhyde équiv.	225 équiv.	Conditions	Temps (h)	Rendement %
1	1	1.5	DABCO (0.5 équiv.) sans solvant, 70 °C	3.5	43
2	1.2	1	DABCO (0.5 équiv.), sans solvant, 70 °C	3.5	48
3	1	1.2	DABCO (0.5 équiv.), MeOH, ta	48	10
4	1	1.2	PPh ₃ (0.5 équiv.), MeOH, ta	48	-

Tableau 10

Le traitement de l'adduit de Baylis-Hillman **245** par le couple $\text{InCl}_3/\text{NaBH}_4$ a permis la formation de l'oléfine trisubstituée **246** avec un rendement satisfaisant de 60%. La fonction carbonyle a été réduite en alcool, mais celui-ci peut être aisément ré-oxydé par le système TEMPO/BAIB, d'où un accès à l'oléfine attendue **247** (Schéma 118).

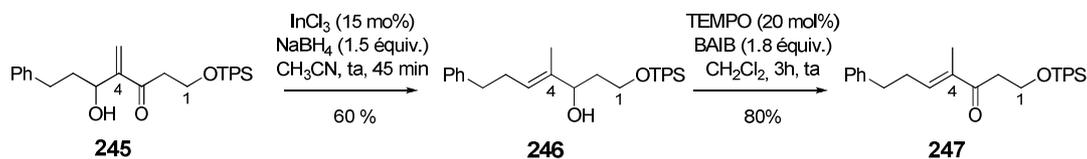
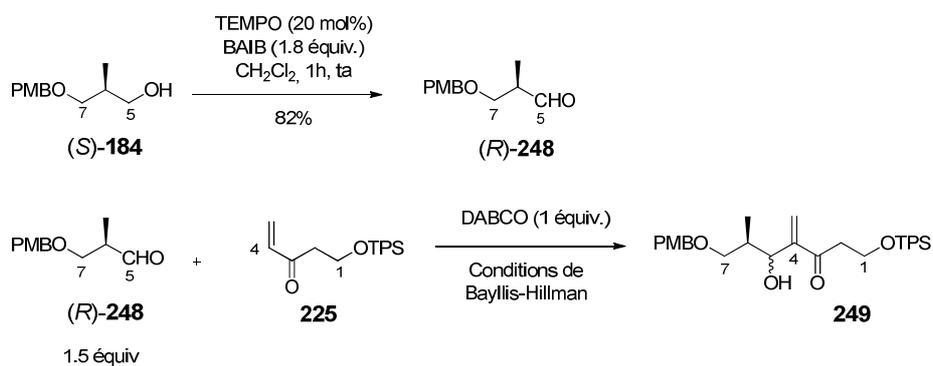


Schéma 118

Dans un second temps, nous avons testé cette réaction avec le DABCO (1 équiv.), sur l'aldéhyde (*R*)-**248** (OPMB). Cet aldéhyde est formé par oxydation de l'alcool (*S*)-**184**. Cependant, lorsque la réaction est conduite sans solvant, un rendement bien inférieur à celui observé précédemment est obtenu (15% au lieu de 48%) (Tableau 11, entrée 1). D'autres conditions ont donc été testées (entrées 2 à 5). L'utilisation de la *N*-méthylmorpholine en tant que solvant (Tableau 11, entrée 3) a permis d'isoler l'adduit de Baylis-Hillman **249** avec un rendement de 40% après sept jours de réaction à température ambiante (Schéma 119).



Sch\u00e9ma 119

Entr\u00e9e	Conditions	Temps	Rendement %
1	Sans solvant, 70 °C	7 h	15
2	Sulfolane, ta	7 j	10
3	<i>N</i> -m\u00e9thylmorpholine (1mL), ta	7 j	40
4	Micro-ondes, sans solvant, 100 °C	30 min	traces
5	Micro-ondes, <i>N</i> -m\u00e9thylmorpholine, 100 °C	1 h	traces
6	1,4-Dioxane/H ₂ O (1:1), ta	2 j	10
7	DMSO, ta	2 j	traces

Tableau 11

2.1.3. Réaction de Baylis-Hillman sur le fragment C5-C11

Malgré ces résultats relativement décevants, le couplage des fragments C5-C11 et C1-C4 par réaction de Baylis-Hillman a été expérimenté.

Le couplage des fragments **178** et **225** a été testé dans les conditions optimales décrites précédemment. Par catalyse avec le DABCO, sans solvant ou dans la *N*-méthylmorpholine, l'adduit attendu C1-C11 **250** n'a pas pu être isolé, ni même détecté dans le brut réactionnel, il a seulement été observé une dégradation progressive de l'aldéhyde **178** (Schéma 120).

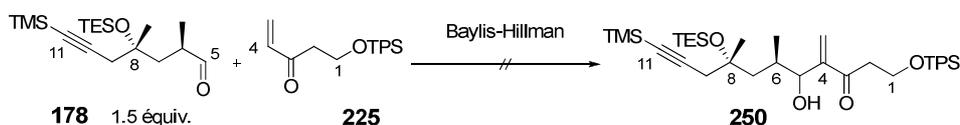


Schéma 120

L'approche par réaction de couplage selon Baylis-Hillman n'a pas permis de former l'oléfine **250** (C1-C11).

Une alternative à cette réaction sera de former la liaison C4-C5 par oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons, à partir du cétophosphonate C1-C4.

2.2. Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

2.2.1. Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en série FR225654

Le couplage entre l'aldéhyde C5-C11 et les phosphonates C1-C4 **228** (OTPS), **230** (OTBS) et **232** (OPMB) par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons a été étudié en utilisant des conditions classiques en présence de différentes bases (Schéma 121).^{132, 133, 134}

Cependant, quels que soient la nature et le nombre d'équivalents de base (dihydroxyde de barium, NaH, *n*-BuLi, LDA, LiHMDS, LiCl/DBU, ...) ou de phosphonate (2 à 5 équivalents), la température et le temps de réaction, l'énone **235** n'a pas pu être isolée. Si l'aldéhyde de départ est parfois partiellement récupéré, ce n'est pas le cas du phosphonate. Il a été possible d'observer après purification, la présence de PMBOH, TBSOH ou TPSOH, selon le phosphonate de départ. Il

¹³² Teruya, T.; Sasaki, H.; Kitamura, K.; Nakayama, T.; Suenaga, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2421.

¹³³ Menche, D.; Hassfeld, J.; Li, J.; Mayer, K.; Rudolph, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220.

¹³⁴ Mouloungui, Z.; Delmas, M.; Gaset, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3936.

semblerait donc, que les phosphonates puissent être sujet, dans les conditions utilisées, à des réactions de type rétro-aldolisation.

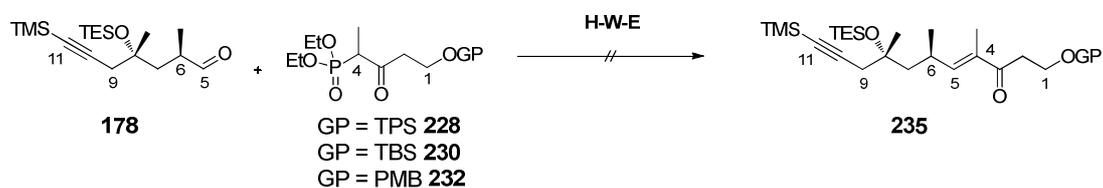


Schéma 121

2.2.2. Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en série simplifiée

A ce stade, il nous a paru important de réaliser cette réaction en mettant en jeu soit un aldéhyde soit un phosphonate simplifié (ou plus exactement à chaîne plus courte). Cette étude nous permettra à la fois de déterminer le partenaire déficient (aldéhyde ou phosphonate) et, en cas de succès, de pouvoir transformer par homologation le produit obtenu en fragment **235** (C1-C11) (Schéma 122).

Seront mis en réaction, comme substrats simplifiés, soit l'aldéhyde (*R*)-**248** directement issu de l'ester de Roche (*R*) soit le phosphonate d'ester commercial soit encore les cétophosphonate C1-C4 (**228**, **230** et **232**).

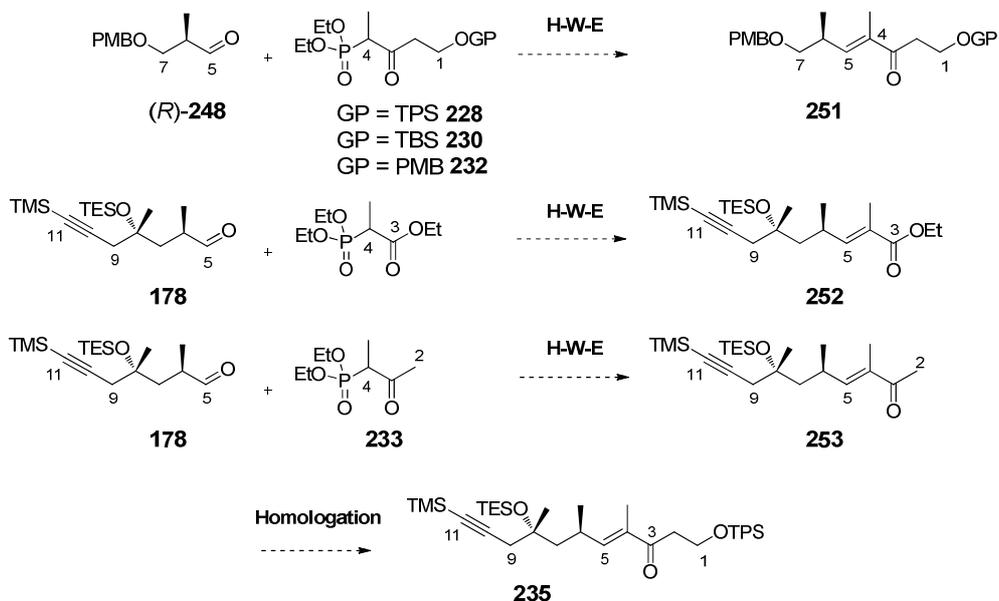


Schéma 122

Dans un premier temps, c'est le dihydroxyde de barium octahydraté ($\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) qui a été choisi comme base.

Lorsque le cétophosphonate **228** (C1-C4) est mis en réaction avec l'aldéhyde (*R*)-**248** (C5-C7), l'énone trisubstituée **251** (C1-C7) est obtenue avec un bon rendement de 72% et une sélectivité *E/Z* supérieure à 90%. On notera toutefois que seul ce cétophosphonate **228** (OTPS) a conduit à la formation de l'énone attendue.

De même, à l'issue de la réaction entre l'aldéhyde **178** (C5-C11) et le phosphonate d'ester C3-C4, l'alcène attendu **252** est isolé avec un rendement de 82% et une sélectivité supérieure à 90%.

Enfin, quand ce même aldéhyde **178** est couplé au cétophosphonate **233** (C2-C4),¹³⁵ le fragment **253** (C2-C11) est formé avec un rendement de 53% et une sélectivité supérieure à 95%. Il est intéressant de signaler que lorsque le couplage est réalisé directement sur l'aldéhyde brut issu de l'oxydation du composé **220** (fragment C5-C11 sous forme de di-éther de triéthylsilyl), un rendement de 70% pour deux étapes est observé (Schéma 123). Nous avons tout de même cherché à optimiser cette réaction en utilisant d'autres bases (NaH , *n*-BuLi, LDA, LiHMDS, LiCl/DBU, ...), mais sans résultats concluants au niveau du rendement ou de la sélectivité.

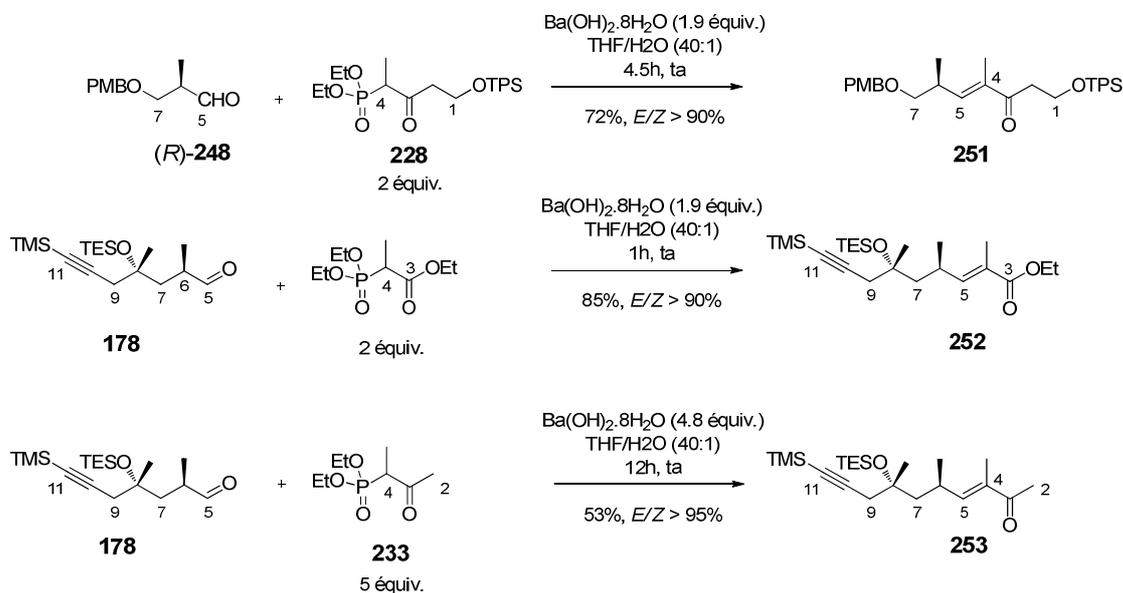


Schéma 123

¹³⁵ (a) Cossy, J.; Commandeur, M.; Commandeur, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6018. (b) Chetia, L.; Yadav, J. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4587.

Ces résultats encourageants montrent que, lorsqu'un seul des deux partenaires **178** ou **232** est engagé dans la réaction de couplage, la réaction de H-W-E se montre particulièrement efficace, avec des rendements et sélectivités très bons.

Les produits de couplage obtenus (**251**, **252** et **253**) peuvent être considérés comme des précurseurs du triène **117**, par homologation en C7, en C3 ou en C2.

3. Stratégies d'homologation

Il est possible selon la nature du produit de couplage d'envisager deux types d'alternative.

L'énone trisubstituée **251** (C1-C7) pourrait être homologuée en C7 en méthylcétone **256**, par réaction, par exemple, entre l'iodure correspondant **254** et l'aminonitrile **255** lithié comme équivalent d'acylanion.⁷² Une réaction d'époxydation asymétrique de Corey-Chaykovsky en présence du ligand **257** devrait ensuite permettre d'accéder à l'époxyde **258** (C1-C9) avec contrôle du centre asymétrique en C8.¹³⁶ La suite de la synthèse serait identique à celle réalisée précédemment (voir chapitre 4, paragraphe 4.2.), par ouverture d'époxyde pour accéder au fragment **235** (C1-C11) (Schéma 124).

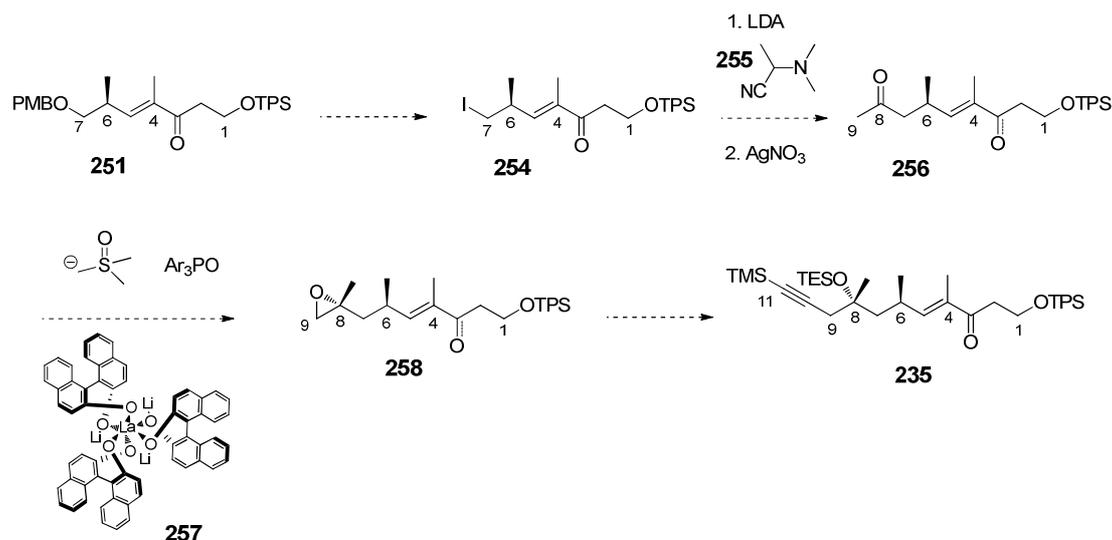


Schéma 124

Les deux autres possibilités d'homologation reposent sur des réactions de type aldolisation à partir des alcènes C3-C11 (**252**) ou C2-C11 (**253**). Ces réactions pourront être réalisées avant ou après la réaction de Diels-Alder (Schéma 125).

¹³⁶ (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353. (b) Sone, T.; Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibazaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10078.

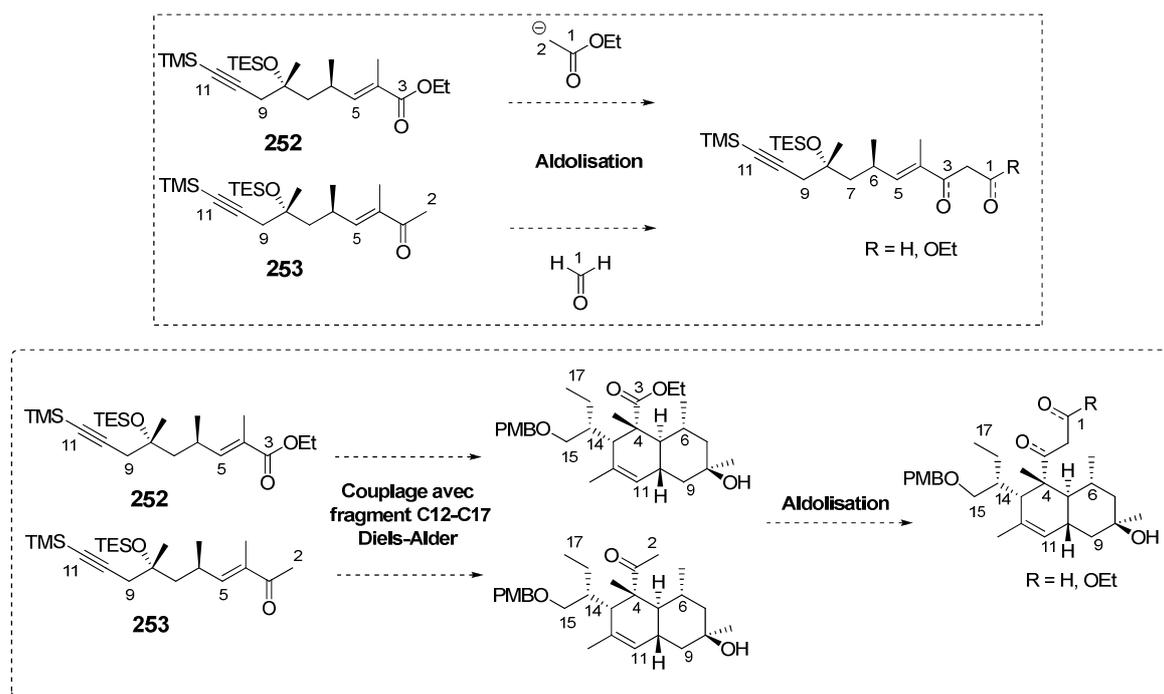


Schéma 125

C'est cette deuxième voie que nous avons choisie pour la suite de la synthèse, à partir de l'énone **253** (C2-C11) et avec homologation après la réaction de Diels-Alder.

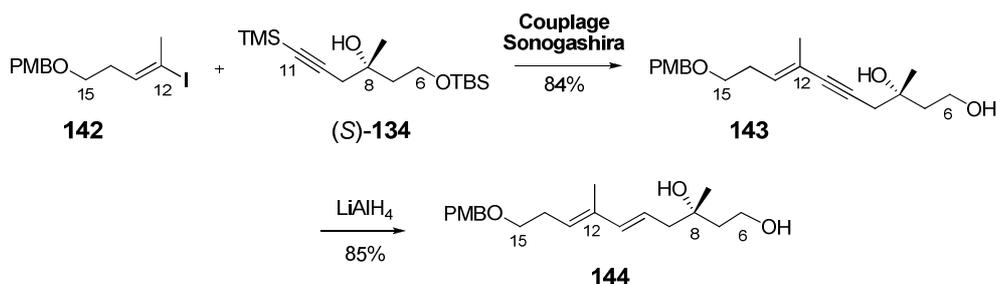
En conclusion, il apparaît difficile de coupler directement les fragments C5-C11 et C1-C4 par réaction de de Baylis-Hillman ou de Horner-Wadsworth-Emmons.

*La solution alternative qui va être exploitée, est de s'appuyer sur la formation aisée du fragment C2-C11 par réaction de H-W-E entre l'aldéhyde **178** (C5-C11) et le cétophosphonate **233** (C2-C4), avec homologation en fin de synthèse, après la réaction de Diels-Alder intramoléculaire.*

La prochaine étape consiste à valider le couplage du fragment C5-C11 avec le fragment C12-C17 par réaction de type Sonogashira.

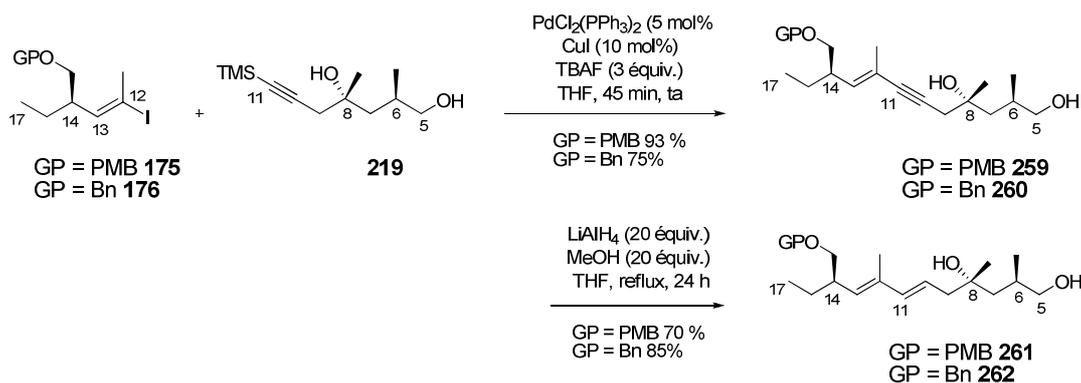
4. Synthèse du diène C5-C17

La formation du motif diénique (*E,E*) C10-C13 avait été validé lors des travaux de thèse de Carine Vaxelaire par couplage de type Sonogashira entre le fragment (*S*)-**134** (C6-C11) et un fragment C12-C15 modèle **142** (Schéma 126).



L'élaboration du fragment C5-C17 sera réalisée en s'appuyant sur ces premiers résultats.

Une première séquence réactionnelle a été réalisée à partir de l'iodure vinylique **175** (OPMB). Le couplage de type Sonogashira¹³⁷ entre le fragment **219** (C5-C11), sous forme d'alcyne silylé, et l'iodure vinylique **175** (OPMB) (C12-C17) a été effectué selon la méthode développée par Mori en présence de TBAF.¹³⁸ L'ényne **259** attendu est isolé avec un rendement de 93% (Schéma 127).



Cet ényne **259** est ensuite transformé en diène (*E,E*) **261** par réaction d'hydroalumination par $\text{LiAlH}_4/\text{MeOH}$ avec un rendement de 70%.¹³⁹ Il est à noter que le nombre d'équivalent de $\text{LiAlH}_3(\text{OCH}_3)$ doit être d'environ vingt pour que la réduction soit totale en 24 heures.

Une même suite de réactions a également été effectuée à partir de l'iodure vinylique **176**. Des rendements similaires ont été observés pour la formation de l'ényne **260** et du diène **262**.

Les fragments C5-C17 **261** et **262** sont ainsi synthétisés en deux étapes à partir des iodures vinyliques **175** ou **176** avec des rendements globaux respectivement de 65% ou de 64%.

¹³⁷ Chinchilla, R.; Najear, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.

¹³⁸ (a) Mori, A.; Kawashima, J.; Shimada, T.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2935. (b) Mori, A.; Shimada, T.; Kondo, T.; Sekiguchi, A. *Synlett* **2001**, 649.

¹³⁹ (a) Khrimyan, A. P.; Garibyan, O. A.; Makaryan, G. M.; Panosyan, G. A.; Badanyan, S. O. *Zh. Org. Khim.* **1992**, *28*, 1148. (b) Grant, B.; Djerassi, C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 968. (c) Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4626.

5. Conclusion

Dans ce chapitre, ont été examinées successivement les réactions de couplage entre le fragment central **178** (C5-C11) et soit les fragments **225** ou **164** (C1-C4) soit le fragment **121** (C12-C17).

Le couplage entre le fragment central **178** (C5-C11) et les fragments C1-C4 (**225** et **228**, **230**, **232**) a été étudié par réaction de Baylis-Hillman et par réaction de H-W-E. Il est cependant apparu que ces couplages directs n'étaient pas réalisables (Schéma 128).

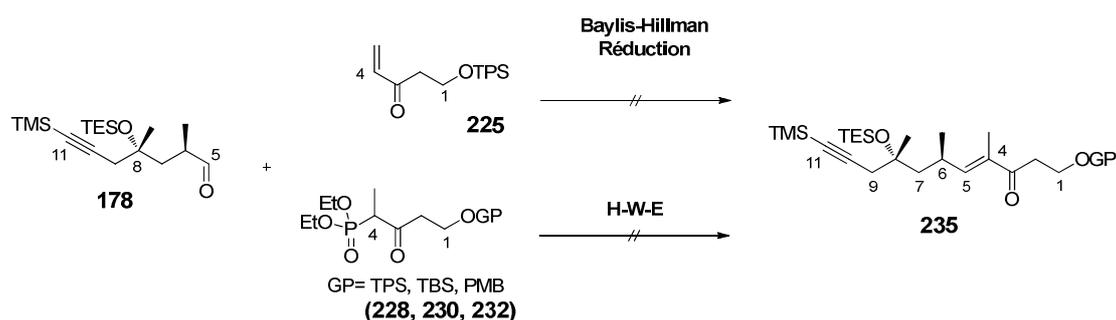


Schéma 128

Par contre, les couplages entre le cétophosphonate **228** (C1-C4) et l'aldéhyde (*R*)-**248** (C5-C7), ou entre l'aldéhyde **178** (C5-C11) et les phosphonates C3-C4 ou **233** (C2-C4) se sont révélés particulièrement efficaces (Schéma 129).

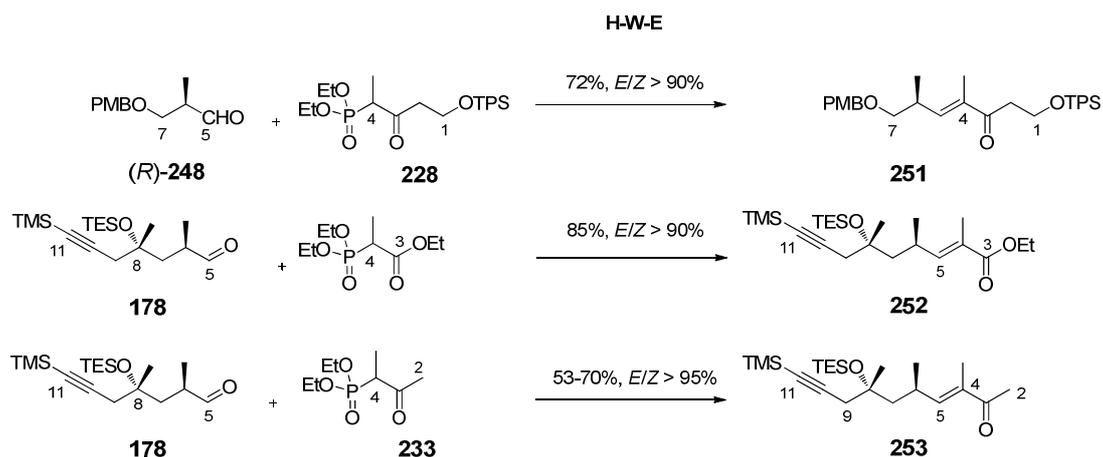


Schéma 129

C'est ce dernier type de couplage conduisant au fragment **253** (C2-C11) qui a été choisi pour la suite de la synthèse. L'homologation sera réalisée après la réaction de Diels-Alder.

La synthèse des fragments **261** et **262** (C5-C17) par couplage entre le fragment centre **219** et les fragments C12-C17 **175** et **176**, a été effectué en deux étapes, par couplage de Sonogashira puis réduction, avec un rendement global de 65% ou de 64% (Schéma 130).

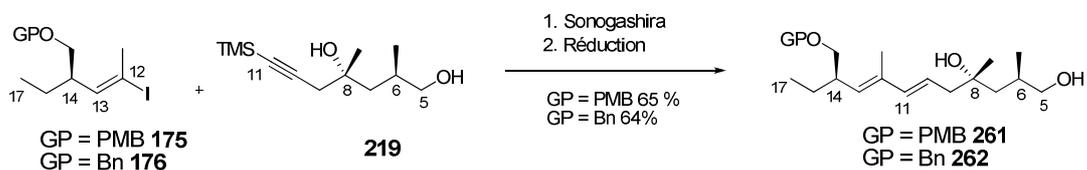


Schéma 130

Les couplages étant validés, l'objectif est maintenant de synthétiser le triène **263** (C2-C17) afin de réaliser l'étape clé de Diels-Alder intramoléculaire (Schéma 131).

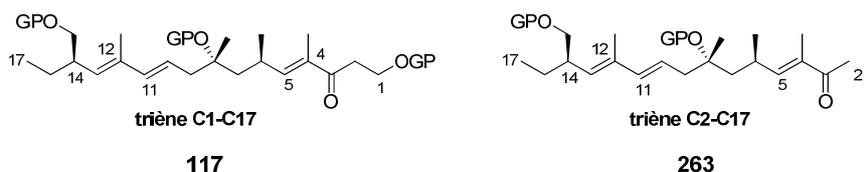


Schéma 131

***CHAPITRE 6 : Synthèse du triène
C2-C17 et réaction de Diels-Alder
Intramoléculaire***

La synthèse du triène **263** et la réalisation de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire à partir de ce triène font l'objet de ce dernier chapitre (Schéma 132).

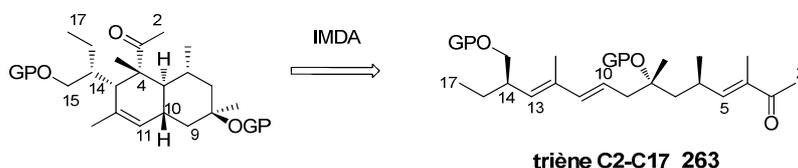


Schéma 132

En ce qui concerne la synthèse du triène **263**, substrat de la réaction de Diels-Alder, nous disposons de différents fragments C12-C17, C5-C11 et C1-C4 ou C2-C4. D'autre part, des couplages entre ces différents fragments, plus précisément entre l'iodure vinylique **121** et l'acétylénique **219** ainsi qu'entre l'aldéhyde **178** et le phosphonate **233**, ont déjà été validés, conduisant ainsi aux entités **261**, **262** et **253** (Schéma 133).

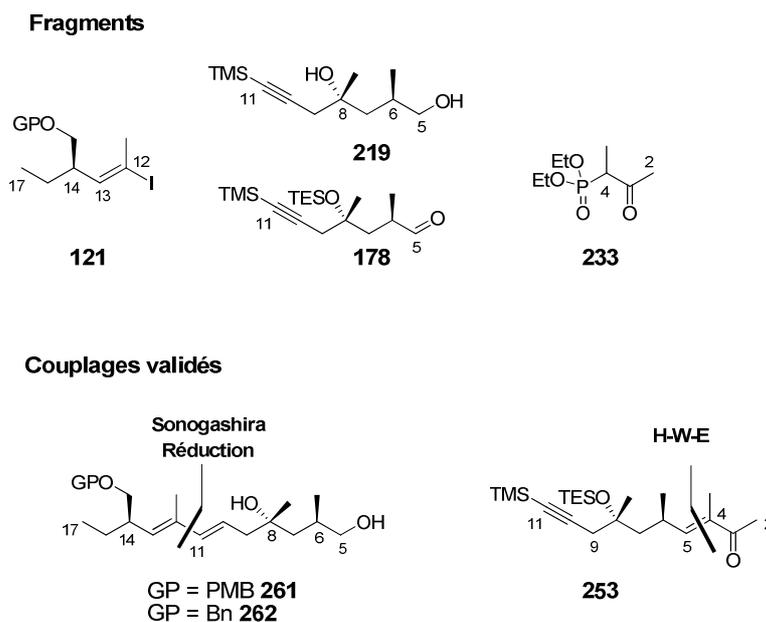


Schéma 133

Pour les besoins de la synthèse du triène lui-même et/ou de la réaction de Diels-Alder, le motif triénique **263** a été synthétisé selon deux voies principales, qui sont exposées ci-dessous. Les triènes obtenus ont ensuite été soumis à des réactions de Diels-Alder.

1. Synthèse du motif triénique C2-C17

Les deux voies principales de synthèse du triène **263** reposent sur la formation finale soit de la liaison C4-C5 entre l'aldéhyde **265** et le phosphonate **233** (première voie), soit de la liaison C11-C12 entre l'acétylénique **267** et l'iodure vinylique **121** (deuxième voie) (Schéma 134).

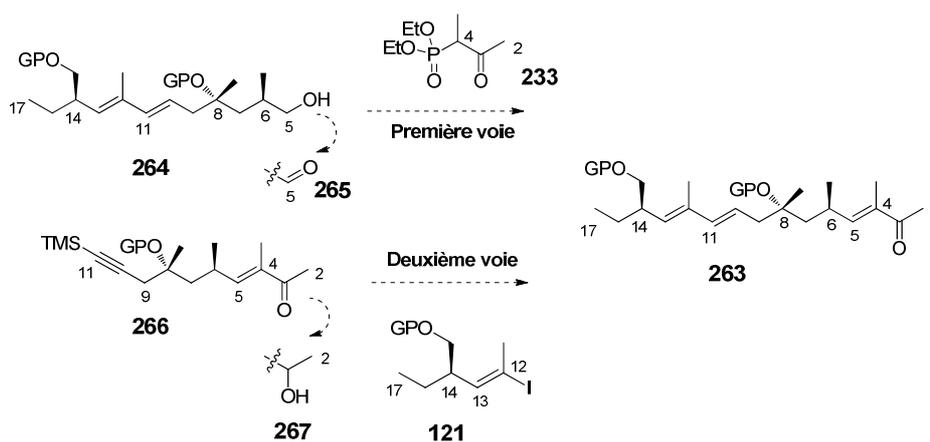


Schéma 134

1.1. Synthèse du triène C2-C17 : première voie

1.1.1. A partir du diol 261 OPMB

Le diol **261** (C5-C17) précédemment obtenu, dont la fonction alcool primaire en C15 est protégée sous forme d'éther de PMB, a tout d'abord été oxydé en aldéhyde en reprenant la séquence mise en œuvre précédemment pour le fragment centre **178** (C5-C11), avant d'être soumis à une réaction de H-W-E avec le phosphonate **233**.

Le diol **261** est protégé au préalable sous forme de di-éther de triéthylsilyle **269** dans des conditions classiques (TESOTf, 2,6-lutidine) avec un rendement relativement faible de 44% (il est observé une dégradation concomitante du produit de départ).

L'oxydation de ce di-éther **269** en aldéhyde **270** selon des conditions de Swern modifiées est également difficile : le brut réactionnel n'est pas propre et l'aldéhyde se dégrade lorsqu'on le purifie sur colonne. A l'issue de cette colonne, il est également retrouvé de l'alcool *para*-méthoxybenzylique (PMBOH). Le rendement en aldéhyde **270** n'est que de 13% (Schéma 135).

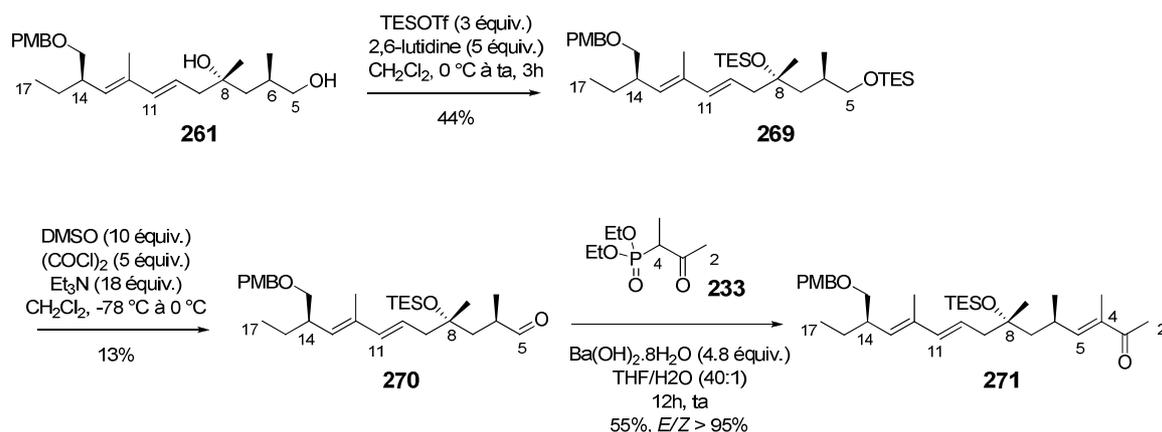


Schéma 135

Cet aldéhyde **270** est finalement engagé dans une réaction de H-W-E¹³⁵ avec le cétophosphonate **233** déprotoné par l'hydroxyde de baryum, dans les mêmes conditions que précédemment. Le triène attendu **271** est isolé avec un rendement de 55% (Schéma 135).

Ce triène **271** (OPMB) est donc formé en trois étapes à partir du diol **261** avec un rendement global de 3,1%.

1.1.2. A partir du diol 262 OBn

La séquence précédente a été marquée par des problèmes importants de dégradation qui pourraient être dus, au moins en partie, au groupe PMB.

Il a donc été étudié la même suite de réactions à partir du diol **262** dont l'alcool primaire en C15 est protégé par un groupe Bn.

La réaction de double protection du diol **262** sous forme d'éther de triéthylsilyle **272** fonctionne nettement mieux que précédemment, le rendement est maintenant quantitatif. L'aldéhyde correspondant **273** est isolé après oxydation de Swern avec un rendement de 50%.

Enfin le couplage avec le fragment **233** (C2-C4) dans les mêmes conditions que précédemment, permet d'isoler le triène **274** (C2-C17) avec un rendement de 43% (Schéma 136).

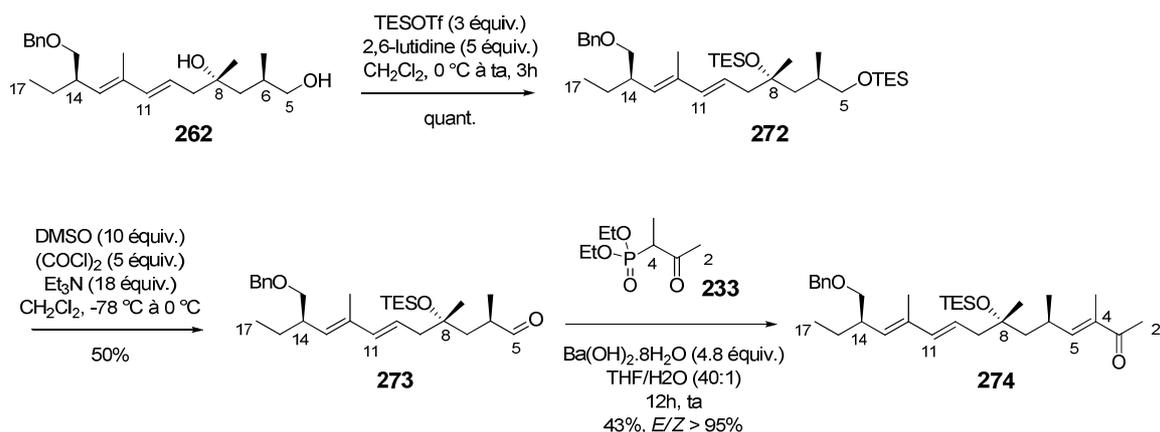


Schéma 136

Le triène C2-C17 **274** sous forme d'éther de benzyle a donc été synthétisé à partir du diol **OBn 263** avec un rendement de 22% en trois étapes.

1.2. Synthèse du triène C2-C17 : deuxième voie

Cette voie va consister à réaliser en dernier lieu le couplage entre l'acétylénique C2-C11 et l'iodure vinylique C12-C17. Elle devrait permettre d'accéder à un triène protégé par un groupe PMB en C15 et dont l'alcool tertiaire en C8 est libre.

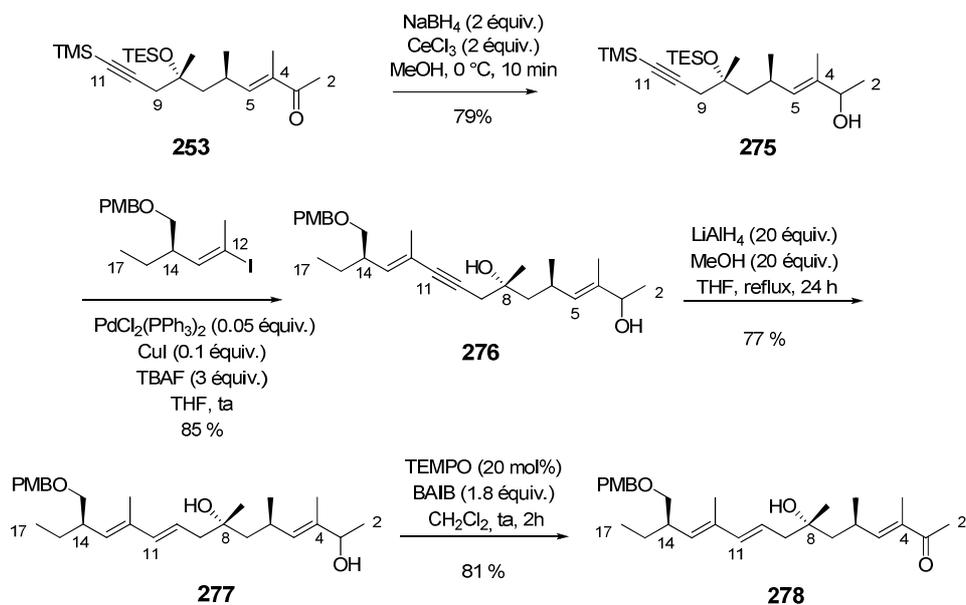


Schéma 137

La cétone **253** précédemment obtenue est réduite dans les conditions de Luche,¹⁴⁰ pour conduire à l'alcool **275** avec un rendement de 79% (Schéma 137).

A ce stade, un couplage de type Sonogashira est réalisé dans les mêmes conditions que précédemment et l'ényne **276** attendu est isolé avec un rendement de 85%. Après réduction par $\text{LiAlH}_4(\text{OCH}_3)$, le triène **277** est formé avec un rendement de 77 %.

L'oxydation de la fonction alcool allylique de ce dernier par le dioxyde de manganèse (MnO_2) ou l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX) a conduit à une dégradation du produit de départ. Par contre, le système TEMPO/BAIB^{123,124} a permis d'isoler le fragment **278** (C2-C17) avec un rendement de 81% (Schéma 137).

Le triène **278** a été synthétisé en quatre étapes à partir de l'énone **253** avec un rendement global de 42%. Cette voie a permis d'élaborer, dans de bonnes conditions, un triène protégé par un groupe PMB et dont l'alcool tertiaire est libre.

En conclusion, à l'issue des réactions de couplage de H-W-E et de Sonogashira entre les fragments **233** (C2-C4), **178** (C5-C11) et **121** (C12-C17), dans un ordre différent, nous avons pu accéder à trois triènes C2-C17 différant par leurs modes de protection de l'alcool tertiaire en C8 et de l'alcool primaire en C15 (Schéma 138).

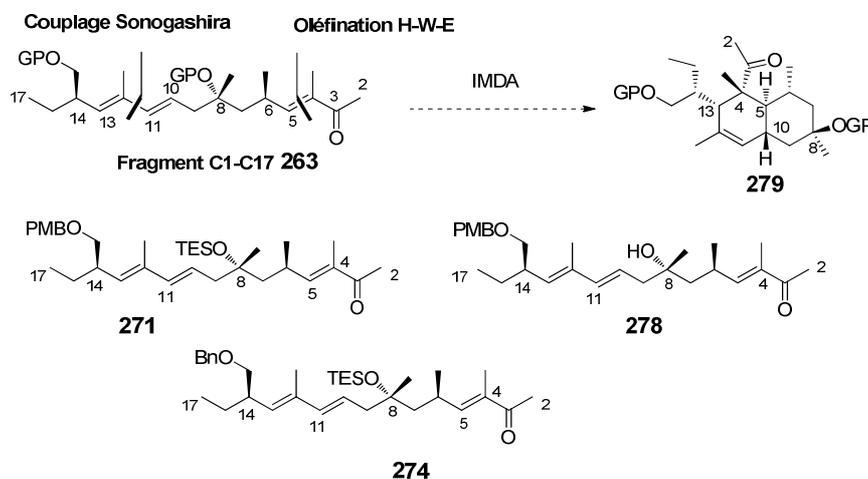


Schéma 138

Ils seront tous les trois engagés dans une réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour former le bicyclic **279**.

¹⁴⁰ Luche, J.-L.; André, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.

2. Réaction de Diels-Alder Intramoléculaire

2.1. Présentation de la réaction

Afin de mieux appréhender la sélectivité de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire à partir des triènes précédemment élaborés **271**, **274** et **278**, il nous a paru indispensable d'examiner les différents états de transition.

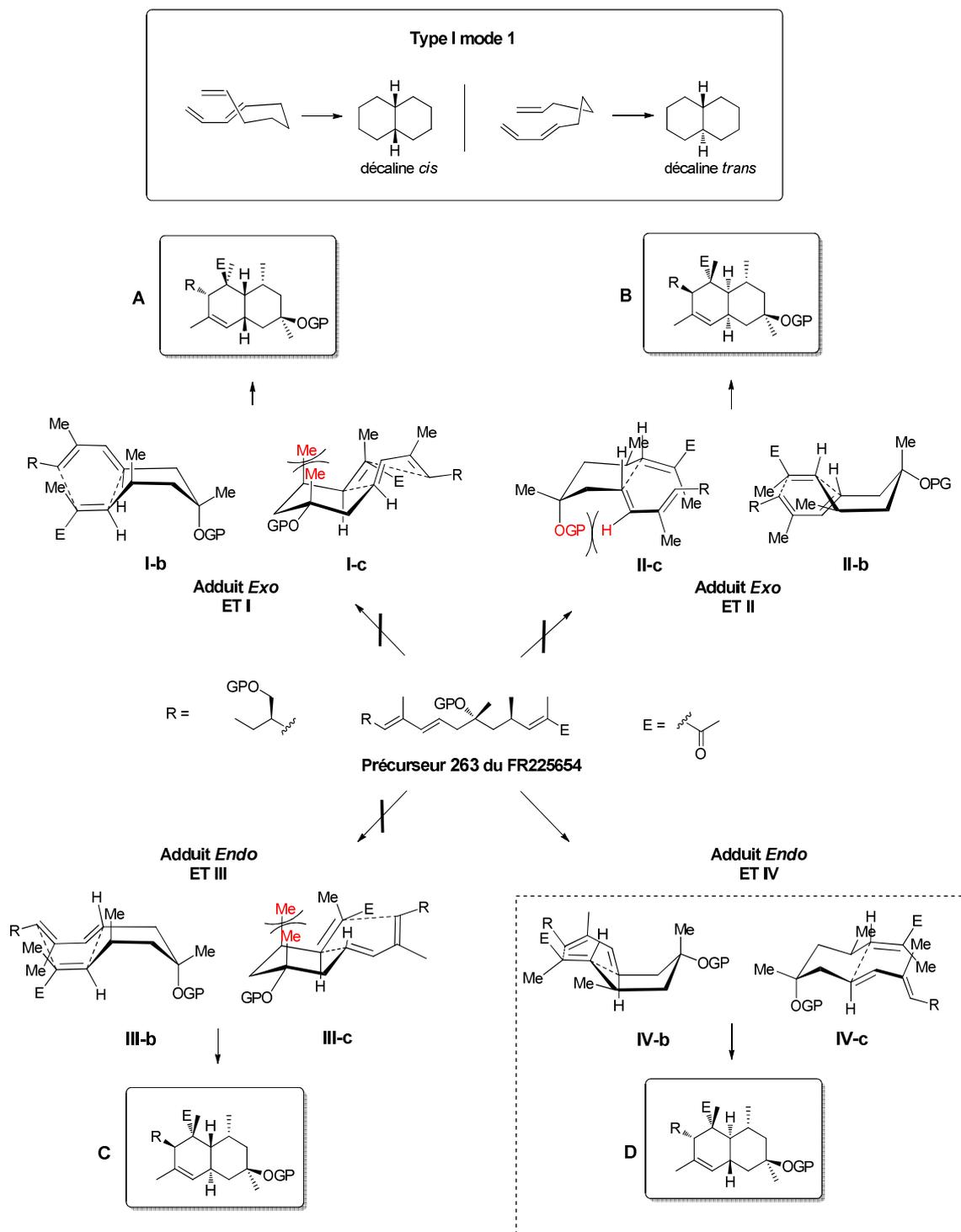


Schéma 139

Les triènes précurseurs de la réaction comporte un motif diénique (*E,E*) et la chaîne latérale reliant le diène et le diénophile comprend quatre atomes de carbone. C'est pourquoi, seule sera prise

en compte la cyclisation en type I mode I, pouvant conduire à des décalines de jonction *cis* ou *trans* (voir chapitre 2, 1.2.2.1). La formation de quatre produits **A**, **B**, **C** ou **D**, de stéréochimie différente, résultant de quatre états de transition **I** à **IV**, chaise (**c**) ou bateau (**b**) selon une approche *endo* ou *exo*, pourra être envisagée (Schéma 139).

La diastéréosélectivité peut être gouvernée par les substituants portés par le précurseur, sur la partie diène ou diénophile.¹⁴¹ La partie diénophile du triène **263** comporte un groupe électroattracteur de type cétone en externe et une double liaison de géométrie (*E*), ce qui favorise l'obtention d'une décaline de jonction *trans*, le groupe électroattracteur se positionnant en *endo* dans l'état de transition.^{142,143}

En plus des effets électroniques et stériques du diène et du diénophile, sont à prendre en considération, les effets stériques et de conformation des substituants portés par la chaîne de liaison.¹⁴⁴ Dans le cas du triène **263** la chaîne comportant deux substituants, la diastéréosélectivité observée dépendra de la stéréochimie relative et des préférences pour chaque substituant, d'une position axiale ou équatoriale dans l'état de transition.

Si les états de transition de type chaise sont plus particulièrement examinés (car plus favorisés), il est à noter des interactions non-liantes importantes dans les états de transition **I**, **II** et **III**.^{145,146,147}

Il est donc possible de prédire la formation majoritaire du produit **D** issu de l'état de transition chaise *endo* **IVc**, en analogie avec les résultats décrits dans la littérature pour la synthèse de la betaénone B par réaction IMDA (voir chapitre 2, 2.2).²⁶

Cependant, des effets externes (acides de Lewis, solvant, pression, micro-ondes, ...), ne seront pas à négliger, car susceptibles de moduler encore la stéréosélectivité de la réaction.

¹⁴¹ Roush, W. R.; Kageyama, M.; Riva, R.; Brown, B. B.; Warmus, J. S.; Moriarty, K. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1192.

¹⁴² Clasby, M. C.; Craig, D.; Jaxa-Chamiec, A. A.; Lai, J. Y. Q.; Marsh, A.; Slawin, A. M. Z.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6071.

¹⁴³ (a) Araki, Y.; Konoike, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5299. (b) Roush, W. R.; Champoux, J. A.; Peterson, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8989. (c) Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1355.

¹⁴⁴ (a) Wu, T. C.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2293. (b) Roush, W. R.; Essensfeld, A. P.; Warmus, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2447.

¹⁴⁵ Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2268.

¹⁴⁶ Marshall, J. A.; Grote, J.; Shearer, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1186.

¹⁴⁷ Roush *et al.* ont démontré que les états de transition de type bateau sont à prendre en compte lors de l'IMDA de 1,7,9 décatrién-3-ones substituées du fait des minimisations des interactions butane gauche (remplacement d'un Csp³ par un Csp²) : Coe, J. W.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 915.

2.2. Réactions de Diels-Alder Intramoléculaire

La réactivité des trois triènes précédemment élaborés a été étudiée en vue de la formation du bicyclic 279.

Les expériences ont toutes été réalisées en conditions thermiques, par chauffage en tube scellé, dans le toluène fraîchement redistillé,¹⁴⁸ en présence ou non d'un inhibiteur de radicaux, le BHT (2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénol).¹⁴⁹

Un premier essai a été conduit sur le triène **271** comportant l'alcool primaire protégé par un groupe PMB et l'alcool tertiaire par un groupement TES, dans les conditions décrites pour la synthèse de la betaénone B.¹⁵⁰ Par chauffage du triène **271** à 115 °C, après dégazage, sous atmosphère inerte, la décaline **280** est isolée avec un rendement de 40% au bout de 36 heures de réaction. Une faible quantité de produit de départ est observée ainsi que des produits de dégradation (Schéma 140).

En raison d'une quantité limitée en triène **271**, cette réaction n'a pu être renouvelée sous d'autres conditions.

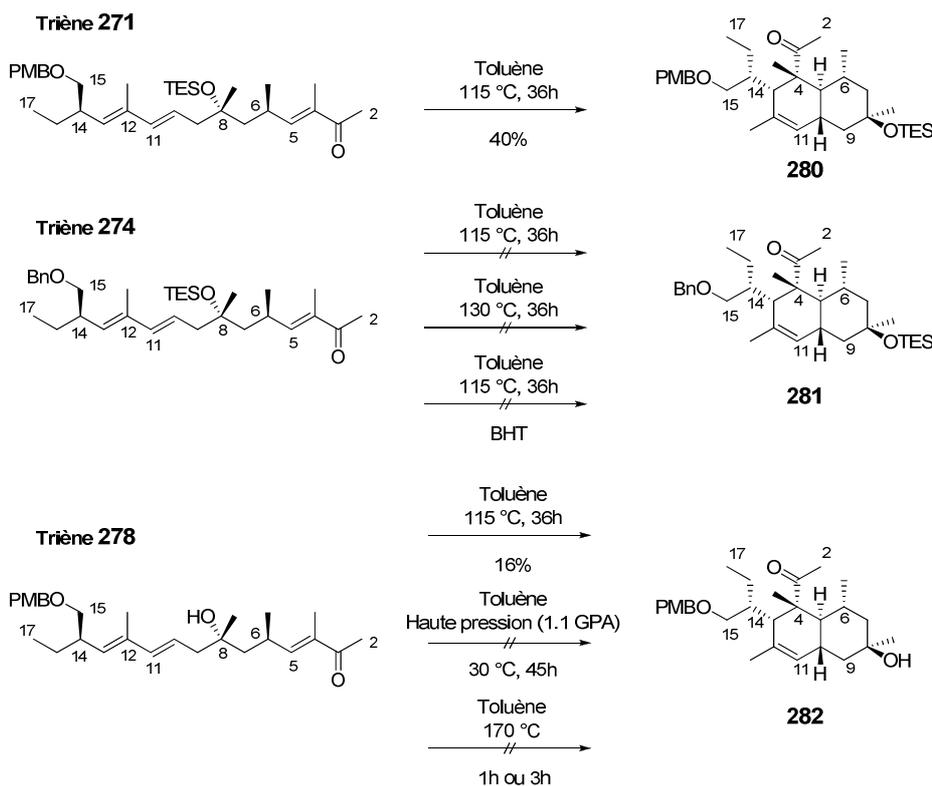


Schéma 140

¹⁴⁸ (a) Ichihara, A.; Miki, S.; Kawagishi, H.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4551. (b) Ichihara, A.; Kawagishi, H.; Tokugawa, N.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1347.

¹⁴⁹ Liu, L.; Han, J.; Yue, G.; Li, C.-C.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13608.

¹⁵⁰ Ichihara, A.; Miki, S.; Kawagishi, H.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4551.

Les essais suivants ont été réalisés sur le triène **274**, OBn en C15 et OTES en C8, disponible en quantités supérieures par rapport au triène précédent. Dans les mêmes conditions que précédemment (toluène, 115 °C), au bout de 36h, aucune trace de décaline **281** n'est observée, seul le produit de départ est récupéré. Un chauffage à 130 °C¹⁵¹ de ce même triène conduit à une dégradation totale.

En présence de BHT (5 mol%) à 115 °C, la réaction évolue très lentement et seulement des traces de décaline **281** sont constatées accompagnées de produits de dégradation.

Face à ces résultats peu concluants, c'est le triène **278**, OPMB en C15 et OH en C8, qui a été mis en réaction. En conditions thermiques classiques (toluène, 115°C, 36 h), la décaline **282** a été isolée avec un rendement faible de 16% accompagnée de produits de dégradation (Schéma 140).

A ce stade, il nous a paru intéressant de tester cette réaction sous haute pression. La haute-pression constitue en effet une des techniques les plus développées parmi l'ensemble des outils non-conventionnels. Il a notamment été montré, pour les réactions IMDA, que le volume d'activation ΔV^\ddagger (correspondant, en termes de volume molaire partiel, à la différence entre l'état de transition et l'état initial, à pression P et température T constantes), était en moyenne de $-25 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. L'application de hautes pressions devait donc augmenter considérablement la cinétique de la réaction et éventuellement améliorer la sélectivité.¹⁵²

Cependant, le triène **278** en solution dans le toluène, sous une pression de 1,1 GPa pendant 45h à température ambiante, n'a pas conduit à la décaline attendue **282**, seul le produit de départ est récupéré, sans aucune dégradation (Schéma 140).

Toujours dans le domaine des techniques peu conventionnelles, nous avons également réalisé cette réaction sous micro-ondes.^{153,154,155} Depuis la première publication sur l'utilisation de l'irradiation micro-ondes pour « accélérer » les transformations en chimie organique en 1986, il y a eu de nombreuses spéculations et discussions sur cet effet. Le débat est principalement centré sur la question : est-ce que l'effet observé peut dans tous les cas être rationalisé par des phénomènes thermiques/cinétiques (effets thermiques des micro-ondes) provenant d'un chauffage rapide et des températures de réaction élevées engendrés par chauffage di-électrique par micro-ondes, ou bien par des effets micro-ondes spécifiques non thermiques.

¹⁵¹ Miki, S.; Sato, Y.; Tabuchi, H.; Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 1228.

¹⁵² Matsumoyo, K.; Hamana, H.; Iida, H. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 88, 2033.

A titre d'exemple, le rapport des constantes de vitesse k_p (à pression P) / k_a (à pression atmosphérique) pour une valeur de ΔG^\ddagger de $-20 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$, à température ambiante et sous une pression de 1.0 GPa est de 3200.

¹⁵³ (a) Dallinger, D.; Pieber, B.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1088. (b) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250.

¹⁵⁴ Rosana, M. R.; Stiegman, A. E.; Dudley, G. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7918.

¹⁵⁵ Fitzmaurice, R.; Caddick, Stephen. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3325.

Quelle que soit l'issue du débat, le bénéfice de l'irradiation micro-ondes sur la cinétique des réactions de cyclo-addition de Diels-Alder est largement reconnu. A titre d'exemple, il est possible de citer les travaux de Dai¹⁵⁶ montrant une accélération significative de la réaction de Diels-Alder en version intramoléculaire de décatriènes comportant un motif hydroxamate **283** pour conduire aux systèmes bicycliques correspondants **284** (Schéma 141).

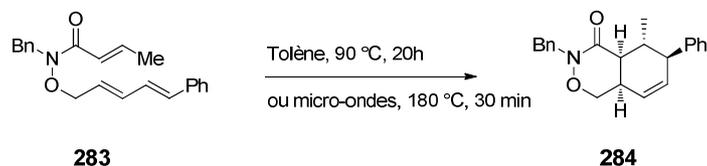


Schéma 141

Lorsque le triène **278** est soumis à l'irradiation micro-ondes dans le toluène à 170°C pendant une heure, il n'y a pas formation de la décaline **282** et le produit de départ est partiellement récupéré. Une augmentation du temps de réaction à trois heures conduit à la dégradation complète du triène (Schéma 140).

2.3. Détermination de structure de la décaline **282**.

La structure relative de la décaline **282** a été confirmée par des études RMN (analyse nOe) (Schéma 142, Figure 32 : Spectre de corrélation nOe).

Il a plus particulièrement été montré une relation *cis* entre le groupe méthyle en C4 et les deux hydrogènes en C6 et C10.

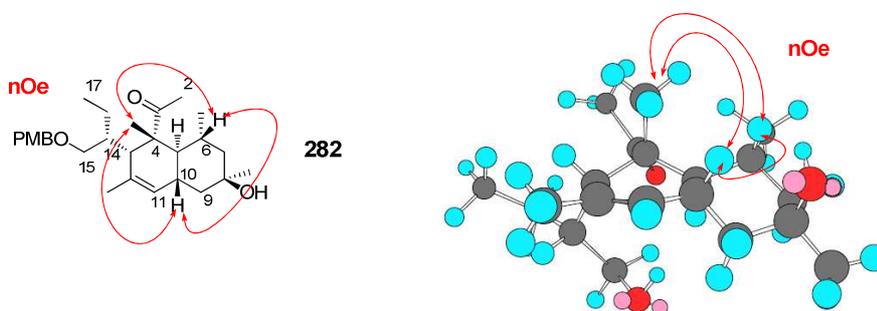


Schéma 142

¹⁵⁶ Wang, Y.; Wu, J.; Dai, W. M. *Synlett* **2009**, 17, 2862.

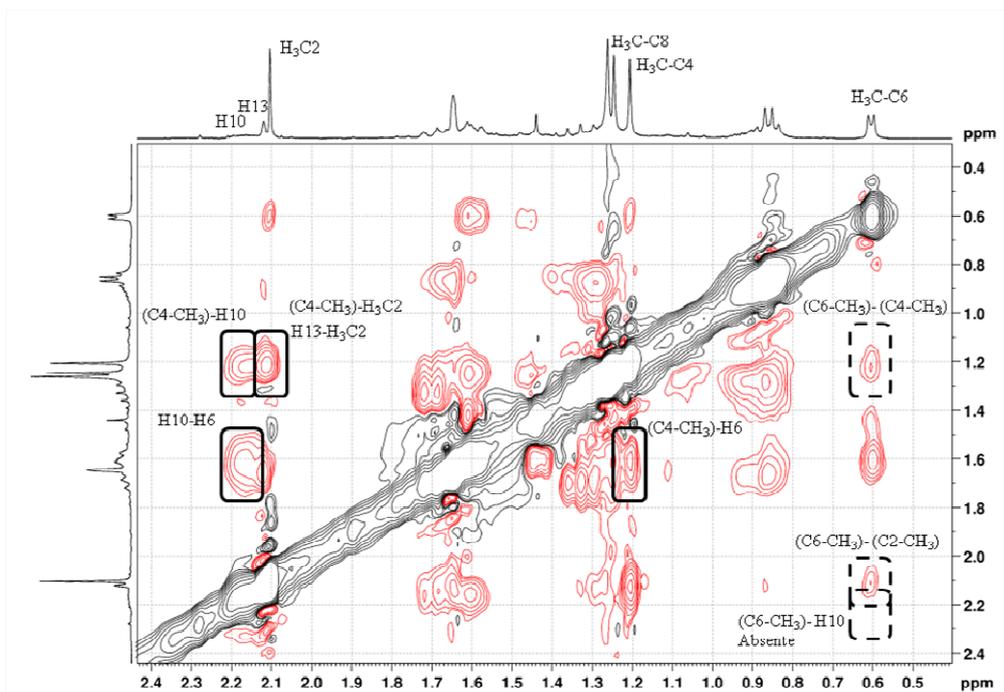


Figure 32 : Spectre de corrélation nOe

3. Conclusion

La synthèse des trois triènes **271**, **274** et **278** a été réalisée selon deux approches différentes selon l'ordre des couplages entre les différents fragments par réaction de H-W-E et de Sonogashira (Schéma 143).

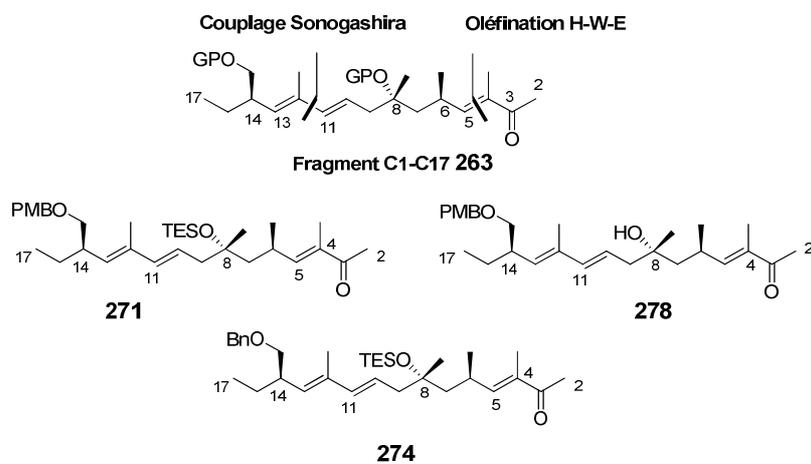


Schéma 143

La première voie consistait à construire tout d'abord la liaison C11-C12 par réaction de type Sonogashira puis la liaison C4-C5 par réaction de H-W-E.

La deuxième voie empruntait l'ordre inverse.

Les deux triènes **271** et **274**, protégés par un groupe PMB ou Bn en C15 et un groupe TES en C8, sont issus de la première voie. Ils ont été formés à partir des diols **261** (PMB) et **262** (Bn) en trois étapes avec des rendements respectifs de 3,1% et de 22%. Il est à remarquer que la synthèse du triène **274** (OBn) est beaucoup plus efficace (Schéma 144).

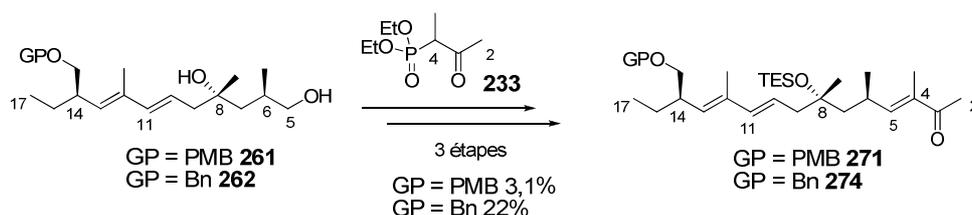


Schéma 144

Par contre, le triène **278**, protégé par un groupe PMB en C15 et dont l'alcool tertiaire est libre, a été élaboré selon la deuxième voie en quatre étapes à partir de l'énone **253**, avec un rendement global de 42% (Schéma 145).

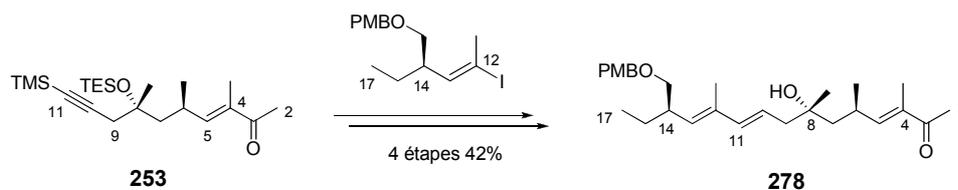


Schéma 145

Ces trois triènes ont ensuite été engagés dans la réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Des conditions thermiques classiques mais également des réactions sous haute pression ou sous micro-ondes ont été mises en œuvre. Les meilleurs résultats ont été obtenus en conditions thermiques classiques à partir des triènes **271** et **278** comportant tous deux un groupe PMB en C15 et protégés ou non en C8 par un groupe TES. Les décalones **280** et **282** ont été isolées avec des rendements de respectivement 40 et 16%.

Par contre, la décaline **281** issue du triène **274** benzylé en C15 n'a pas pu être isolée à l'issue de réactions en conditions thermiques (Schéma 146).

Il apparaît donc que dans les conditions thermiques, la réaction semble mieux fonctionner à partir du triène **271** dont l'alcool en C15 est protégé par un PMB et l'alcool tertiaire par un groupe TES. Cependant, ce précurseur est difficile à obtenir en grandes quantités selon la première voie de synthèse (rendement global de 3,1%). Il serait donc intéressant de le former par protection du triène **278** issu de la deuxième voie.

La réaction à partir du triène **278** (OPMB) et avec l'alcool tertiaire libre serait également à ré-étudier en présence d'un acide de Lewis.

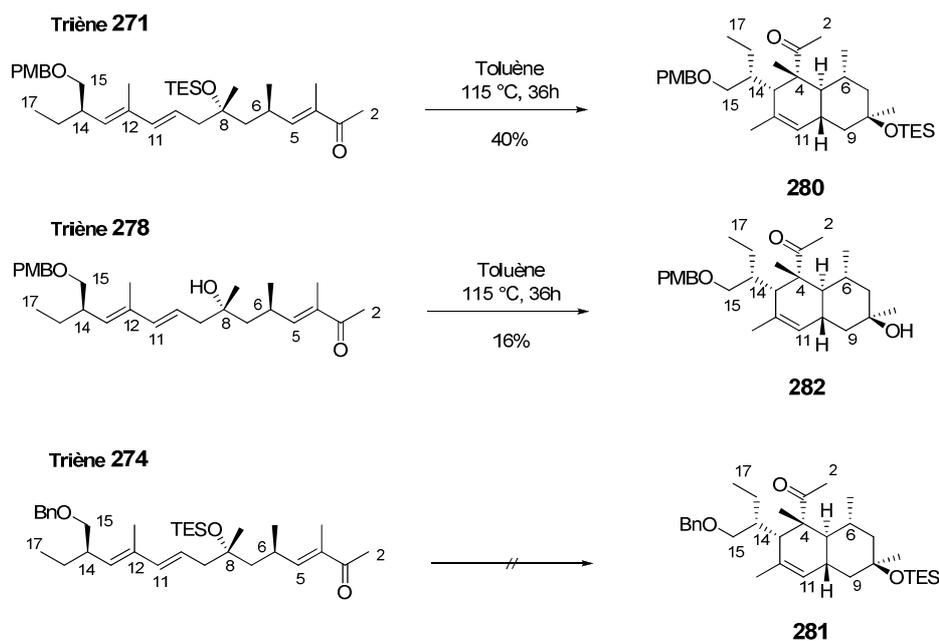


Schéma 146

Enfin, la structure de la décaline **282** a été confirmée par des études RMN (analyses nOe). Ces expérimentations nous ont permis de valider l'étape clé de la stratégie de synthèse du FR225654 **1** : la réaction de Diels-Alder intramoléculaire nous ouvrant ainsi la voie vers la synthèse totale de ce nouveau métabolite inhibiteur de la gluconéogenèse (Schéma 147).

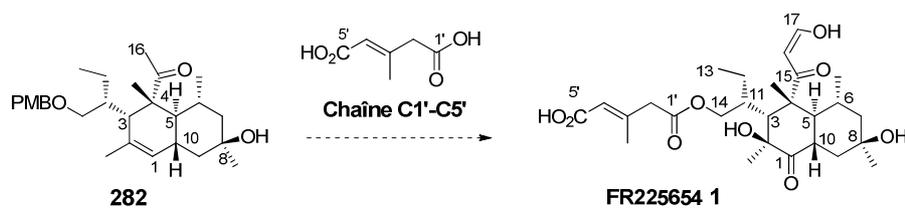


Schéma 147

CONCLUSION GENERALE

Le diabète est une maladie évolutive et métabolique, caractérisé par une hyperglycémie chronique. Des progrès considérables ont été réalisés depuis sa découverte dans l'Antiquité et ont permis aujourd'hui de mieux gérer cette maladie.

Encore appelé diabète "gras" ou de "maturité", le diabète de type II apparaît généralement après l'âge de 50 ans. Il a été clairement identifié que la survenue de ce diabète est liée à une augmentation de l'obésité chez les jeunes. Tout comme les adultes, ces patients développeront à terme des complications liées au diabète. L'explosion des cas de diabète de type II s'explique par des raisons sociologiques : mode de vie, alimentation, obésité (20 à 30 % des obèses sont atteints de diabète), des raisons démographiques : allongement de l'espérance de vie, mais aussi un meilleur dépistage de la maladie.

Actuellement, l'efficacité des traitements disponibles est souvent insuffisante à long terme et les effets indésirables sont difficiles à éviter.

La production excessive de glucose endogène a été reconnue comme un facteur primordial dans le DT2 et son inhibition constitue une stratégie importante pour le traitement de la maladie. C'est pourquoi, l'utilisation de composés inhibiteurs de la gluconéogenèse, qui ont pour avantage d'avoir une action normoglycémiante et non pas hypoglycémiante, d'où moins d'effets indésirables potentiels, semble être un axe de recherche très prometteur. Il est important de préciser que dans ce domaine, actuellement, seule la metformine agissant dans ce sens, est sur le marché. Elle est prescrite en première intention.

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés au FR225654 **1**, produit naturel inhibiteur de la gluconéogenèse *in vitro* et antihyperglycémique *in vivo* dont le mécanisme d'action intrinsèque n'est pas connu. De par sa structure chimique originale et complexe, le FR225654 **1** peut être considéré comme un bon chef de file pour la recherche de nouveaux inhibiteurs de la gluconéogenèse.

Dans un premier temps, son obtention par synthèse totale nous permettra de valider son activité. A terme, l'objectif est de pouvoir disposer d'analogues originaux de structure simplifiée et plus actifs par voie orale.

Au cours de ces travaux de thèse, nous nous sommes focalisés sur la synthèse totale de cette molécule comportant un motif *trans*-décalone et une chaîne latérale. La stratégie retenue consistait à coupler cette chaîne latérale **115** (C1'-C5') au bicyclic **116** en fin de synthèse.

La formation du motif bicyclique **116** a été envisagée selon une réaction-clé de Diels-Alder intramoléculaire, impliquait la préparation du triène **117** (C1-C17) (Schéma 148).

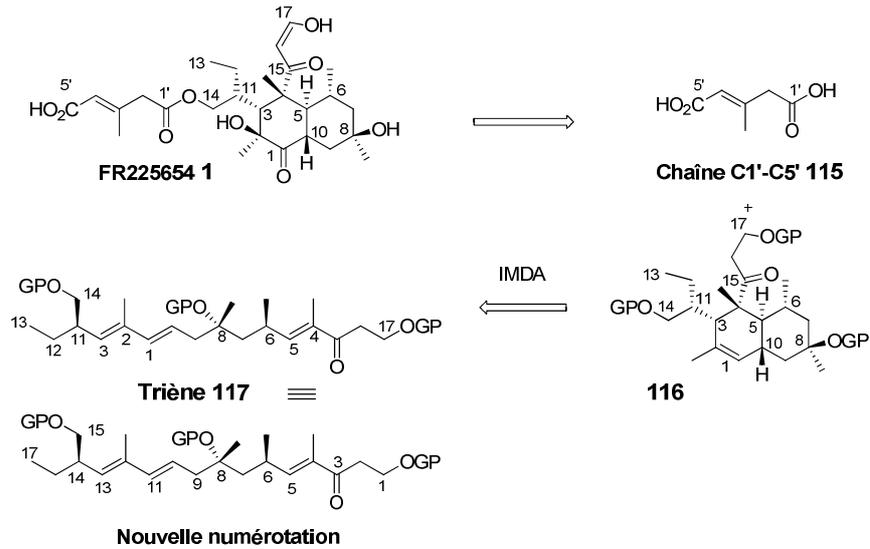


Schéma 148

Dans un premier temps, nous avons synthétisé, de manière efficace, différents enchaînements correspondant respectivement à la partie gauche, centrale et droite du triène **117** (Schéma 149) avec plus particulièrement :

- les fragments C12-C17 **175** et **176**,
- les fragments C5-C11 **219** et **178**,
- les fragments C1-C4 **225**, **228**, **230** et **232**,
- le fragment C2-C4 **233**.

Le centre asymétrique en C14 a été introduit par réaction d'alkylation selon Evans, l'alcool tertiaire en C8 par une réaction de dihydroxylation asymétrique selon Sharpless et enfin le centre en C6 provient de l'ester de Roche.

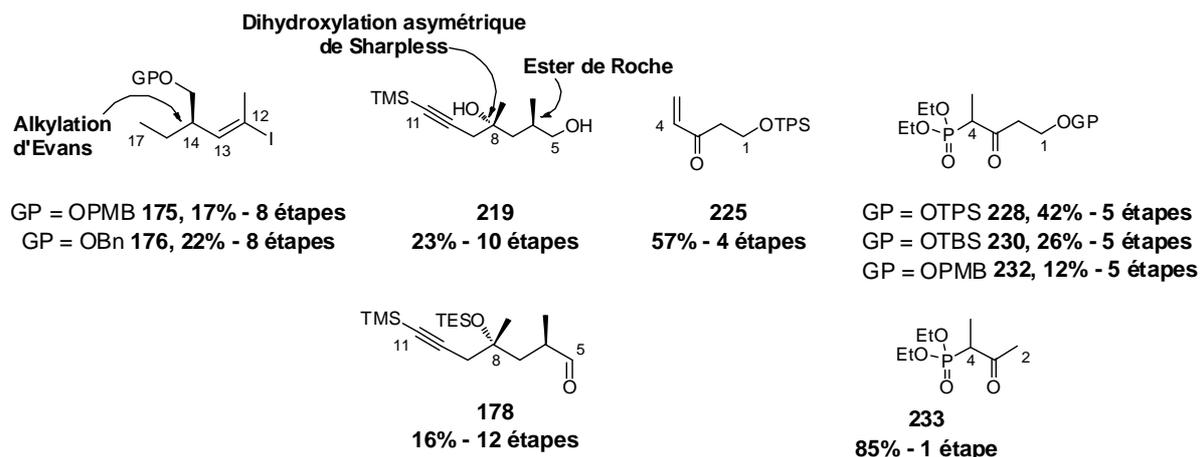


Schéma 149

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés aux couplages de ces fragments. Les fragments **175** et **176** (OPMB ou OBn) ont été couplés avec succès avec le fragment **219** (C5-C11) par une réaction de type Sonogashira suivie d'une réaction d'hydroaluminatation. Ainsi, les diènes **261** et **262** (C5-C17) ont été élaborés de manière convergente en douze étapes pour un rendement global de 15% avec un contrôle total de la stéréochimie des doubles liaisons *E,E*.

Le couplage du fragment **178** (C5-C11) avec l'énone **225** (C1-C4) par réaction de Baylis Hillman, ou encore avec les phosphonates **228**, **230** ou **232**, par réaction de H-W-E n'a pas pu être validé. Cependant l'aldéhyde **178** et le cétophosphonate **233**, à chaîne plus courte (C2-C4) ont pu être couplés avec succès par une réaction de H-W-E, permettant d'isoler l'énone **253** avec un rendement global de 16% pour onze étapes à partir de l'aldéhyde **178** (Schéma 150).

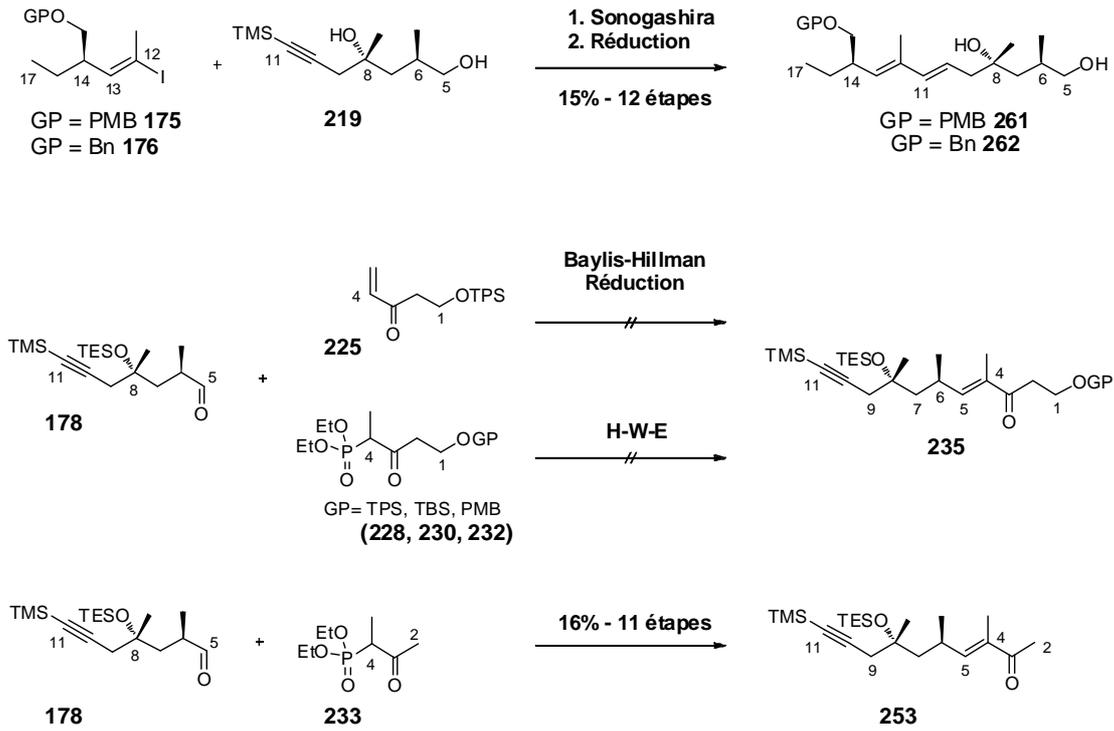


Schéma 150

A l'issue de ces réactions de couplage, il a donc été envisagé de synthétiser le triène **263** (C2-C17) au lieu du triène **117** (C1-C17). En effet, une homologation en C2 sera réalisable ultérieurement, après formation du bicycle **279** (Schéma 151).

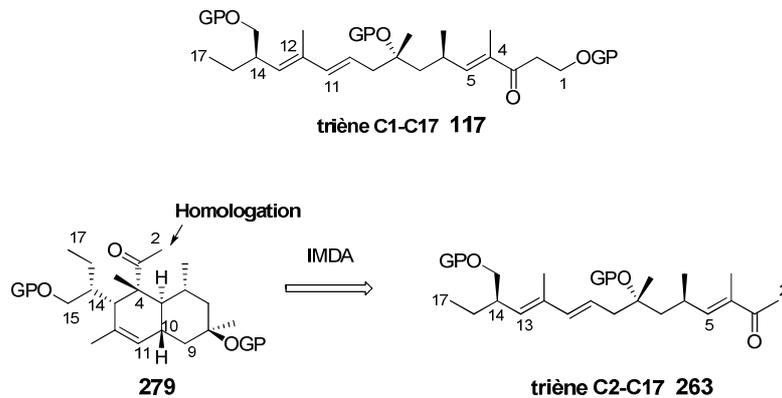


Schéma 151

Pour les besoins de la réaction de Diels-Alder, le motif triénique **263** a été synthétisé par deux voies principales, en fonction du groupement protecteur de l'alcool en C15.

Dans les faits, trois triènes **271**, **274** et **278** ont été élaborés selon deux approches différant selon l'ordre des couplages entre les différents fragments par réaction de H-W-E en C4-C5 et de Sonogashira en C11-C12 (Schéma 152).

Il est à noter que le fragment **278** est formé de manière convergente en quinze étapes selon la séquence linéaire la plus longue à partir de l'ester de Roche (*S*) pour un rendement global satisfaisant de 6,7%.

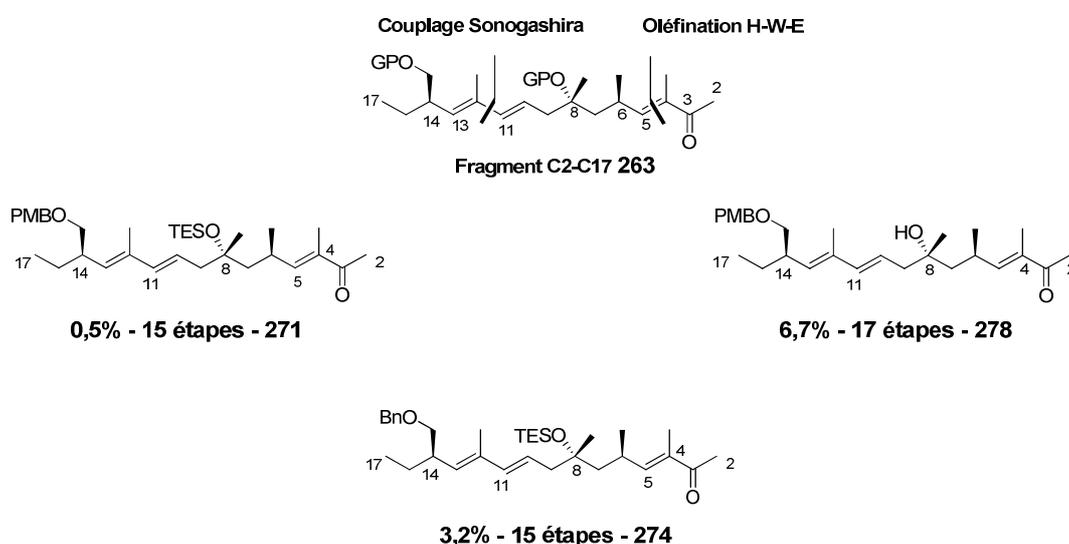


Schéma 152

Ces trois triènes ont ensuite été engagés dans la réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Des conditions thermiques classiques mais également des réactions sous haute pression ou sous micro-ondes ont été testées. Il apparaît que le meilleur résultat a été obtenu à partir du triène **271**, en conditions thermiques. La *trans*-décalone **280** est isolée, dans ce cas, avec un rendement de 40% (Schéma 153). Cependant, l'accès à ce triène a été marqué par des problèmes importants de dégradation qui pourraient être dus, au moins en partie, à la présence du groupe PMB.

L'accès à ce composé (**271**), sera à l'avenir envisagé par protection de l'alcool tertiaire en C8 du triène **278**.

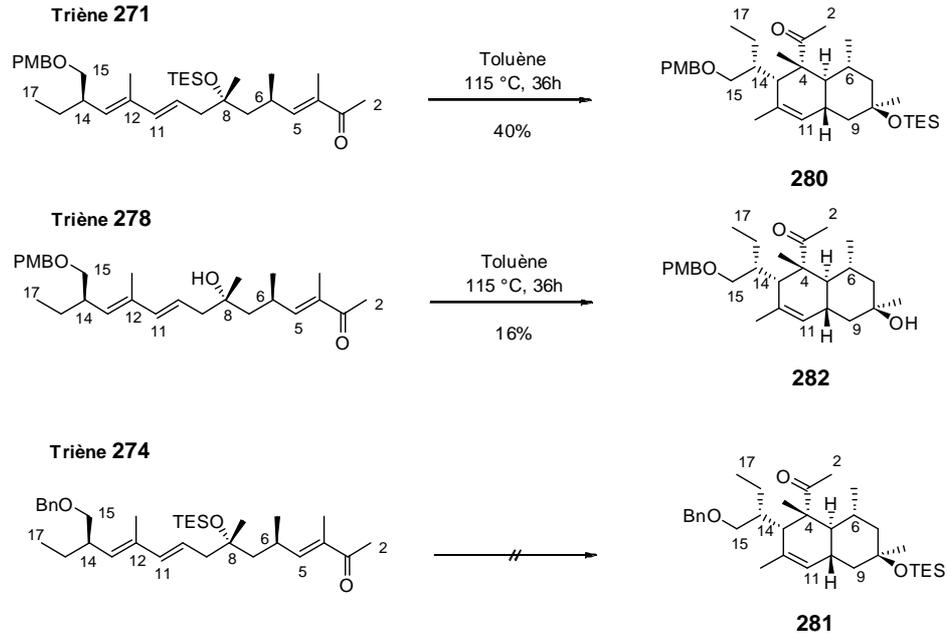


Schéma 153

Enfin, une analyse RMN de la décaline **282** a permis de confirmer la structure du produit majoritairement formé (Schéma 154).

L'étape clé de cette stratégie de synthèse ayant été validée, l'accès au FR225654 **1** par homologue en C2 et fonctionnalisation de la *trans*-décaline est rendue possible en peu d'étapes.

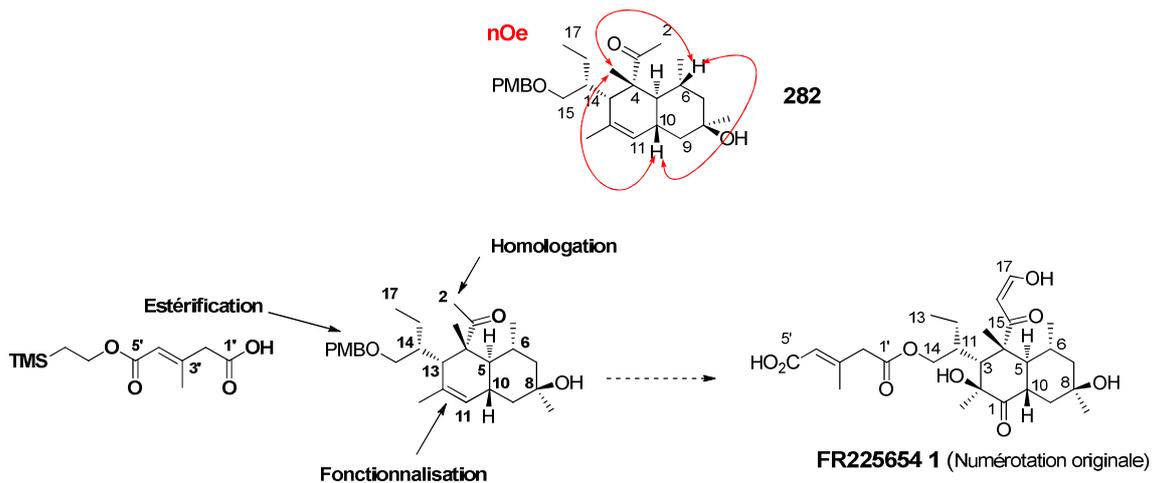


Schéma 154

Dans l'objectif premier de la synthèse du FR225654 **1**, nous nous attachons actuellement à préparer la *trans*-décaline **282** à plus grande échelle en favorisant la seconde voie de synthèse, selon laquelle le couplage en C4-C5 est réalisé antérieurement au couplage en C11-C12. L'aménagement fonctionnel de la décaline **282** suivi d'une réaction d'estérification avec l'acide C1'-C5' nous permettra d'accéder à la molécule-cible, le FR225654 **1** (Schéma 154).

Dans un second temps, en s'appuyant sur la flexibilité de la synthèse mise en place, divers analogues du FR225654 **1** comportant un bicycle simplifié et/ou une fonction isostère de l'acide en C1', pourront être préparés en vue d'accéder à des composés originaux et actifs.

PARTIE EXPERIMENTALE

Usual procedures

Unless otherwise stated, all commercially available reagents and solvents were used without further purification.

All reactions were carried out in oven or flame-dried glassware under an argon atmosphere employing standard techniques in handling air-sensitive materials. For reactions requiring anhydrous conditions, dry solvents were bought or freshly distilled prior to use (THF and Et₂O over sodium/benzophenone system, CH₂Cl₂ and DMSO over calcium hydride and MeOH and EtOH over magnesium).

Reactions were magnetically stirred and monitored by thin layer chromatography with 0.20 mm Merck 60F254 pre-coated silica gel plates. Visualization was accomplished with UV light then treatment with a 10% ethanolic phosphomolybdic acid solution followed by heating at 100-110 °C.

Flash chromatography was performed with silica gel 60 (particle size 0.040-0.063 mm) supplied by SDS Carlo Erba. Yield refers to chromatography and spectroscopically pure compounds, unless otherwise noted.

Whenever “basic” silica gel is mentioned, the corresponding flash chromatography was performed using solvents containing 3% of triethylamine.

Physical data and spectroscopic measurements

¹H NMR spectra were recorded using an internal deuterium lock at ambient temperature on a Brücker AC 300 MHz and an Avance 400 MHz spectrometer. Internal reference of δ_H 7.26 and 0.0 ppm were used for respectively CDCl₃ and TMS. Data are represented as follows: chemical shift (in ppm), multiplicity (s = single, d = doublet, t = triplet, q = quartet), integration, coupling constant (J/Hz), attribution. ¹³C-NMR spectra were recorded on a Brüker 75 MHz or 100 MHz spectrometer. Internal references of δ_C 77.0 and 0.0 were used for CDCl₃ and TMS. ¹³C NMR assignments were confirmed by 2D HSQC and HMBC spectra. Coupling constants (*J*) are given in Hz for all NMR spectroscopic data.

Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum 65 FT-IR and wavenumbers (ν) are given in cm⁻¹.

Mass spectra were recorded on a GC/MS coupling unit with a MSD 5973 spectrometer and a Hewlett-Packard HP-GC 6890 chromatograph. Ionization was obtained either by electronic impact (EI) or chemical ionization with methane (CI, CH₄). Mass spectral data are reported as *m/z*.

High-resolution mass-spectra were obtained on a Thermo-Electron MAT-95 or Q-TOF1 spectrometer (Waters). Ionization was obtained by electrospray (ES) using Na, K or Li. Mass spectral data are reported as *m/z*.

Optical rotations were recorded on a Perkin Elmer Model 341 polarimeter at 589 nm and reported as follows: [α]_D, concentration (c in g/100 mL) and solvent.

Organometallic titration

The procedure of S.C. Watson and J.F. Eastham was used.¹⁵⁷ The solution of organolithium or organomagnesium compound to be titrated was slowly added at 0°C to a solution of benzylalcohol (500 µL, 4.83 mmol, 1.0 equiv) in dry diethyl ether or THF containing a small amount of 2,2-biquinoline or 1,10-phenanthroline. The addition was stopped when the colourless solution became red.

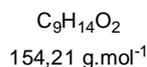
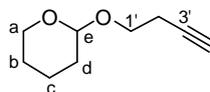
Nomenclature

IUPAC nomenclature was used for all the compounds.

WARNING: it should be noted that for a better understanding, numbering of the triene **117** is different from that of FR225654 **1**. Consequently, for all the precursors of triene **117**, a linear numbering, from right to left, was adopted and kept in this experimental part.

¹⁵⁷ Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 165.

Methyl 5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-ynoate 118

2-(but-3-ynyl)tetrahydro-2H-pyran

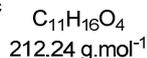
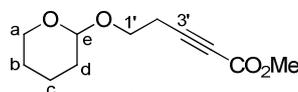
To a solution of 3-butyn-1-ol (3.9 mL, 50 mmol, 1 equiv.) and *para*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.1 g, 0.5 mmol, 0.01 equiv.) in DCM (90 mL) at 0°C was added dropwise 3,4-Dihydro-2H-pyran (4.7 mL, 50 mmol, 1 equiv.). The solution was warmed to room temperature, stirred for 1 h then quenched with an aqueous sat. NH_4Cl solution (80 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 90:10) afforded tetrahydropyranyl ether (5.57 g, 72%, pale yellow oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁵⁸

RN: 40365-61-5.

R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.75.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.65 (m, 1H, H-e), 3.85 (m, 2H, $\text{H}_a\text{-a} + \text{H}_a\text{-1}'$), 3.58 (m, 2H, $\text{H}_b\text{-a} + \text{H}_b\text{-1}'$), 2.49 (td, $J = 7.1, 2.5$ Hz, 2H, H-2'), 1.98 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-4'), 1.90-1.50 (m, 6H, H-b + H-c + H-d).

¹H NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 98.9 (1CH, C-e), 81.6 (1C, C-3'), 69.4 (1CH, C-4'), 65.7 (1CH₂, C-a), 62.4 (1CH₂, C-1'), 30.7 (1CH₂, C-2'), 25.6 (1CH₂, C-d), 20.1 (1CH₂, C-b), 19.6 (1CH₂, C-c).

Methyl 5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-ynoate 118

To a solution of tetrahydropyranyl ether (5.57 g, 36.1 mmol, 1 equiv.) in THF (90 mL) at -78°C was added dropwise *n*-Butyl-lithium (1.6 M in hexanes, 22.6 mL, 36.1 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1 h then methylchloroformate (2.79 mL, 36.1 mmol, 1 equiv.) was added and stirring was maintained for 2.5 h at -78°C. Methanol (30 mL) was added; the reaction mixture was allowed to warm to room temperature then was quenched with brine (80 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x 100 mL) then the combined organic layers were washed with brine,

¹⁵⁸ Blaszykowski, C.; Harrak, Y.; Goncalves, M. H.; Cloarec, J. M.; Dhimane, A. L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3771.

dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified on silica gel (pentane/diethyl ether, 80:20) to afford compound **118** (7.10 g, 93%, yellow oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁵⁸

R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.26.

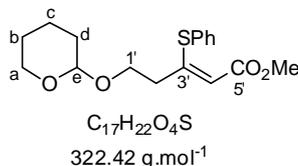
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.65 (m, 1H, 1H-e), 3.88 (m, 2H, $\text{H}_{a-a} + \text{H}_{a-1'}$), 3.76 (s, 3H, COOCH_3), 3.57 (m, 2H, $\text{H}_{b-a} + \text{H}_{b-1'}$), 2.65 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-2'), 1.90-1.50 (m, 6H, H-b, H-c + H-d).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.2 (1C, C-5'), 98.9 (1CH, C-e), 86.8 (1C, C-3'), 73.6 (1C, C-4'), 64.5 (1CH₂, C-a), 62.3 (1CH₂, C-1'), 52.7 (1CH₃, COOCH_3), 30.6 (1CH₂, C-d), 25.5 (1CH₂, C-2'), 20.4 (1CH₂, C-b), 19.4 (1CH₂, C-c).

$\text{IR } \nu$ (cm^{-1}): 2949, 2874, 2242, 1715, 1435, 1258, 1080, 1034.

(E)-Methyl 3-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-enoate 119

(Z)-Methyl 3-(phenylthio)-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-enoate



To a magnetically stirred solution of thiophenol (3.9 mL, 37.0 mmol, 1.1 equiv.) in methanol (130 mL) at 0°C were added small pieces of sodium metal (0.85 g, 37.0 mmol, 1.1 equiv.). After 1 h stirring, a solution of **118** (7.2 g, 33.9 mmol, 1.0 equiv.) in methanol (30 mL) was added *via* cannula and stirring was maintained for 1.5 h. The reaction was quenched with 1M NaOH and diluted with diethyl ether. The aqueous layer was extracted with diethyl ether, the combined organic layers were washed with an aqueous sat. NH_4Cl solution then brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. Purification was achieved by flash chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether, gradient from 90:10 to 70:30) to afford the title compound (8.4 g, 77%, sticky yellow oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁵⁸

RN: 791810-06-5.

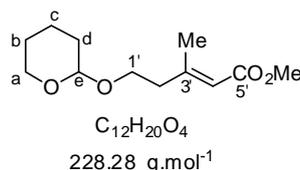
R_f (pentane/diethyl ether, 90:10) = 0.20.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.55 (m, 2H, H_{ar}), 7.39 (m, 3H, H_{ar}), 5.95 (s, 1H, H-4'), 4.41 (m, 1H, H-e), 3.75 (s, 3H, COOCH_3), 3.67 (m, 2H, $\text{H}_{a-a} + \text{H}_{a-1'}$), 3.40 (m, 2H, $\text{H}_{b-a} + \text{H}_{b-1'}$), 2.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-2'), 1.80-1.40 (m, 6H, H-b + H-c + H-d).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.5 (1C, C-5'), 158.3 (1C, C-3'), 135.9 (1CH, C_{ar}), 135.5 (1C, S C_{ar}), 130.6 (1CH, C_{ar}), 129.8 (1CH, C_{ar}), 129.4 (1CH, C_{ar}), 129.2 (1CH, C_{ar}), 112.7 (1CH, C-4'), 98.6 (1CH, C-e), 65.7 (1CH₂, C-a), 62.1 (1CH₂, C-1'), 51.2 (1CH₃, COOCH_3), 36.7 (1CH₂, C-2'), 30.5 (1CH₂, C-d), 25.4 (1CH₂, C-b), 19.3 (1CH₂, C-c).

IR ν (cm^{-1}): 3061, 1700, 1581.

(E)-Methyl 3-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-enoate 119



To a magnetically stirred solution of $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (1.9 g, 9.3 mmol, 2.0 equiv.) in THF (42 mL) at -78°C was added methyl magnesium bromide (3.0 M solution in diethyl ether, 7.8 mL, 23.3 mmol, 5.0 equiv.). After 2 h stirring, a solution of previously formed ester (1.50 g, 4.65 mmol, 1.0 equiv.) in THF (18 mL) was added *via* cannula and stirring was maintained for 4 h. The reaction was then diluted with diethyl ether (30 mL) and carefully neutralized at -78°C with methanol (30 mL). Copper salts were precipitated at room temperature by addition of an aqueous $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ solution (2:1, 30 mL). After stirring for 15 min, the mixture was filtered through a pad of Celite[®] (diethyl ether washes). The aqueous layer was then extracted with diethyl ether (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine (80 mL), dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 80:20) afforded **119** (1.0 g, 89%, colourless oil).¹⁵⁸

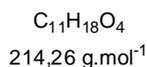
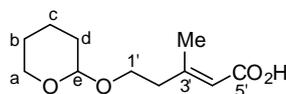
RN: 35066-33-2.

R_f (pentane/diethyl ether, 80:20) = 0.44.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.73 (s, 1H, H-4'), 4.59 (m, 1H, H-e), 3.85 (m, 2H, $\text{H}_a\text{-a} + \text{H}_a\text{-1}'$), 3.69 (s, 3H, COOCH_3), 3.52 (m, 2H, $\text{H}_b\text{-a} + \text{H}_b\text{-1}'$), 2.44 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-2'), 2.21 (s, 3H, $\text{C3}'\text{-CH}_3$), 1.90-1.50 (m, 6H, H-b, H-c + H-d).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.7 (1C, C-5'), 157.0 (1C, C-3'), 116.4 (1CH, C-4'), 98.5 (1CH, C-e), 64.9 (1CH₂, C-a), 61.9 (1CH₂, C-1'), 50.5 (1CH₃, COOCH_3), 40.6 (1CH₂, C-2'), 30.4 (1CH₂, C-d), 25.3 (1CH₂, C-b), 19.3 (1CH₂, C-c), 18.8 (1CH₃, $\text{C3}'\text{-CH}_3$).

IR ν (cm^{-1}): 2947, 1720, 1652, 1436, 1152, 737.

(E)-3-Methyl-5-oxo-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)pent-3-enoic acid 120**(E)-3-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-enoic acid**

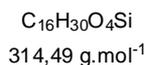
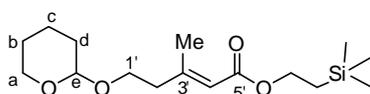
To a magnetically stirred solution of methyl ester **119** (228 mg, 1 mmol, 1.0 equiv.) in a THF/water mixture (1:2, 3 mL) was added lithium hydroxide (168 mg, 7.02 mmol, 5 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h then quenched with an aqueous 1M potassium dihydrogen phosphate solution (pH was adjusted to 5). The aqueous layer was extracted with DCM (8 x 8 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , filtered then evaporated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/diethyl ether, 60:30) afforded carboxylic acid (216 mg, 72%) as a colourless oil).

R_f (pentane/diethyl ether, 70:30) = 0.22.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.77 (s, 1H, H-4'), 4.59 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-e), 3.92-3.78 (m, 2H, $\text{H}_a\text{-a} + \text{H}_a\text{-1}'$), 3.58-3.48 (m, 2H, $\text{H}_b\text{-a} + \text{H}_b\text{-1}'$), 2.45 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-2'), 2.20 (s, 3H, $\text{C3}'\text{-CH}_3$), 1.81-1.50 (m, 6H, H-b + H-c + H-d).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.6 (1C, C-5'), 160.2 (1C, C-3'), 116.6 (1CH, C-4'), 98.9 (1CH, C-e), 65.2 (1CH₂, C-a), 62.4 (1CH₂, C-1'), 41.2 (1CH₂, C-2'), 30.7 (1CH₂, C-d), 25.5 (1CH₂, C-b), 19.5 (1CH₂, C-c), 19.4 (1CH₃, $\text{C3}'\text{-CH}_3$).

IR v (cm^{-1}): 3419, 2924, 2360, 1695, 1646, 1033.

(E)-2-(Trimethylsilyl)ethyl 3-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-enoate

To a magnetically stirred solution of carboxylic acid (206 mg, 0.96 mmol, 1 equiv.), trimethylsilylethanol (177 μL , 1.23 mmol, 1 equiv.) and triphenylphosphine (507 mg, 1.93 mmol, 2 equiv.) in THF (5.4 mL) at 0°C was dropwise added diisopropylazodicarboxylate (DIAD, 380 μL , 93 mmol, 2 equiv.) The reaction mixture was stirred at room temperature overnight then concentrated *in vacuo*. The crude product was diluted in diethyl ether (15 mL) and the white precipitate was filtered through a pad of Celite[®] (diethyl ether washes) - the procedure was repeated three times -, purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 60:40) afforded ester (230 mg, 76%, colourless oil).

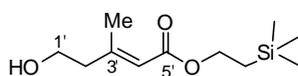
R_f (pentane/diethyl ether, 70:30) = 0.74.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.70 (s, 1H, H-4'), 4.59 (s, 1H, H-e), 4.18 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.89-3.83 (m, 2H, H_a-1' + H -a), 3.54-3.49 (m, 2H, H_b-1' + H_b-a), 2.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-2'), 2.20 (s, 3H, C3'- CH_3), 1.96-1.42 (m, 6H, H-b, H-c + H-d), 1.01 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 9H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.8 (1C, C-5'), 156.6 (1C, C-3'), 117.1 (1CH, C-4'), 98.7 (1CH, C-e), 65.2 (1CH₂, C-a), 62.2 (1CH₂, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 61.6 (1CH₂, C-1'), 40.8 (1CH₂, C-2'), 30.6 (1CH₂, C-d), 25.4 (1CH₂, C-b), 19.4 (1CH₂, C-c), 19.0 (1CH₃, C3'- CH_3), 17.3 (1CH₂, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -1.5 (3CH₃, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$\text{IR } \nu$ (cm^{-1}): 2950, 1715, 1650, 1250, 1147, 1035, 861, 838.

(E)-2-(Trimethylsilyl)ethyl 5-hydroxy-3-methylpent-2-enoate



$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}$
230.38 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a magnetically stirred solution of ester (204 mg, 0.65 mmol, 1 equiv.) in methanol (8.3 mL) was added a catalytic amount of *para*-Toluenesulfonic acid monohydrate (25 mg, 0.13 mmol, 0.2 equiv.). The solution was stirred for 3 h and quenched with an aqueous sat. NaHCO_3 solution (5mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL) and the combined organic layers was washed with brine then dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Flash purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 60:40) afforded alcohol (97 mg, 65%) as a colourless liquid.

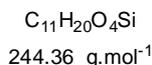
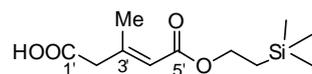
R_f (pentane/diethyl ether, 70:30) = 0.21.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.69 (s, 1H, H-4'), 4.16 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-1'), 2.37 (t, $J = 6.4$ Hz, H, 2H-2'), 2.16 (s, 3H, C3'- CH_3), 1.85 (br s, 1H, OH), 0.98 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.02 (s, 9H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.7 (1C, C-5'), 155.8 (1C, C-3'), 117.8 (1CH, C-4'), 61.8 (1CH₂, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 60.1 (CH₂, C1'), 43.7 (1CH₂, C-2'), 18.7 (1CH₃, C3'- CH_3), 17.3 (1CH₂, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -1.5 (3CH₃, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$\text{IR } \nu$ (cm^{-1}): 3428, 2953, 2896, 2359, 1712, 1649, 1223, 1146, 1061, 861, 838.

MS (ES) : $[\text{MNa}^+] = 253$.

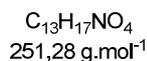
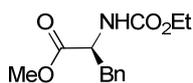
(E)-3-Methyl-5-oxo-5-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)pent-3-enoic acid 120

To a magnetically stirred solution of alcohol (100 mg, 0.44 mmol, 1 equiv.) in acetone (4.4 mL) at 0°C was added dropwise a solution of chromium trioxide in sulphuric acid (3.33 M, 264 μL , 0.88 mmol, 2.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 10 min then *iso*-propanol (2,2 mL) was added and the mixture was extracted with DCM (3 x 15 mL). The combined organic layers were successively washed with water, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford **120** (85 mg, 79%, colourless oil).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.77 (s, 1H, H-4'), 4.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.16 (s, 2H, H-2'), 2.23 (s, 3H, C3'- CH_3), 1.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.01 (s, 9H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.7 (1C, C-1'), 166.3 (1C, C-5'), 150.0 (1C, C-3'), 120.4 (1CH, C-4'), 62.2 (1 CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 29.7 (1 CH_2 , C2'), 18.9 (1 CH_3 , C3'- CH_3 '), 17.3 (1 CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -1.5 (3 CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR v (cm^{-1}): 2954, 1720, 1250, 1224, 1147, 1047, 860, 838.

(S)-methyl 2-((ethoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoate 167

Acetyl chloride (13.8 mL) was added dropwise to methanol (75 mL) over 20 min at 0°C. (*S*)-Phenylalanine (10 g, 60.6 mmol) was added and the solution was stirred overnight. Removal of the solvent *in vacuo* gave the crude methyl ester hydrochloride as a colourless crystalline solid damp with methanol/HCl. The ester hydrochloride was dissolved in water (200 mL) and solid NaHCO_3 (25.4 g, 303 mmol) was added portionwise. Ethyl chloroformate (7.8 g, 6.9 mL, 72.7 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise and the solution was vigorously stirred for 4 h; a white solid separated after *ca.* 2 h. Filtration and washing of the collected solid with water (2 x 25 mL) provided ester **167** as a colourless crystalline solid. The crude product was directly used in the next step. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁵⁹

RN: 91084-05-8.

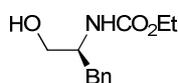
¹⁵⁹ Tayama, E.; Takedachi, K.; Iwamoto, H.; Hasegawa, E. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1373.

R_f (pentane/ethyl acetate, 50:50) = 0.60.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.36-7.24 (m, 3H, H_{ar}), 7.19-7.11 (m, 2H, H_{ar}), 5.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, NH), 4.66 (m, 1H, NH-CH), 4.10 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, O-CH₂-CH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.11 (m, 2H, CH₂-Ar), 1.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, O-CH₂-CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.2 (1C, CO_2Me), 159.9 (1C, NH-C(=O)), 135.9 (1C, C_{ar}), 129.3 (2CH, C_{ar}), 128.6 (2CH, C_{ar}), 127.1 (1C, C_{ar}), 61.2 (1CH₂, O-CH₂-CH₃), 54.7 (1CH, CH-NH), 52.3 (1CH₃, OCH₃), 38.3 (1CH₂, CH₂-Ar), 14.6 (1CH₃, O-CH₂-CH₃).

(S)-(1-benzyl-2-hydroxy-ethyl)-carbamic acid ethyl ester 168



$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$
223,27 g.mol⁻¹

Calcium chloride (12.6 g, 115 mmol) and sodium borohydride (8.7 g, 229 mol) were added to a solution of ester **167** (13.7 g, 54.6 mol) in ethanol (110 mL) and THF (54 mL) and the white suspension was stirred overnight. The mixture was then poured into aqueous 1M citric acid (215 mL). Extraction with ethyl acetate (2 x 200 mL), washing with brine and removal of the solvent offered alcohol **168** as a viscous oil which was directly used in the next step. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁶⁰

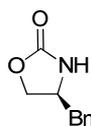
RN: 161646-29-3.

R_f (pentane/ethyl acetate, 30:70) = 0.51.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.34-7.26 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 5.23 (bs, 1H, NH), 4.06 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, O-CH₂-CH₃), 3.91 (m, 1H, NH-CH), 3.65 (dd, $J = 3.6, 10.8$ Hz, 1H, CH_aH_bOH), 3.54 (dd, $J = 4.5, 10.8$ Hz, 1H, CH_aH_bOH), 3.31 (bs, 1H, OH), 2.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH₂-Ar), 1.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, O-CH₂-CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 156.9 (1C, NH-C(=O)), 137.8 (1C, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 128.6 (2CH, C_{ar}), 126.6 (1C, C_{ar}), 63.8 (1CH₂, CH₂OH), 61.1 (1CH₂, O-CH₂-CH₃), 54.1 (1CH, CH-NH), 37.4 (1CH₂, CH₂-Ar), 14.6 (1CH₃, O-CH₂-CH₃).

¹⁶⁰ Wu, Y.; Shen, X. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 4359.

(S)-(-)-4-benzyloxazolidin-2-one 169

$C_{10}H_{11}NO_2$
177,20 g.mol⁻¹

(S)-alcool **168** (3.0 g, 13.5 mmol, 1 equiv.) and potassium carbonate (64 mg, 0.47 mmol, 0.035 equiv.) were introduced in a distillation system and heating was conducted from 130°C to 150°C over 3 h. In order to complete the distillation, the system was placed under primary vacuum. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature then extracted with DCM. The organic layer was washed with water, dried over MgSO₄, filtered, concentrated under reduced pressure in order to obtain crude **xx**. Recrystallization in toluene afforded pure oxazolidinone **169** (2.2 g, 12.4 mmol, 92%, white powder, mp = 88°C). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁶¹

RN: 90719-32-7.

R_f (pentane/ethyl acetate, 30:70) = 0.42.

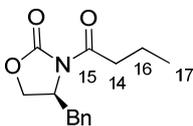
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38-7.18 (m, 5H, H_{ar}), 5.00 (sl, 1H, NH), 4.50 (dd, *J* = 7.5, 8.7 Hz, 1H, CH_aH_b-O), 4.17 (dd, *J* = 5.5, 8.7 Hz, 1H, CH_aH_b-O), 4.09 (ddt, *J* = 4.6, 5.5, 7.5 Hz, 1H, CHN), 2.91 (dd, *J* = 4.6, 13.3 Hz, 1H, CH_aH_b-Ar), 2.85 (dd, *J* = 4.6, 13.3 Hz, 1H, CH_aH_b-Ar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.5 (1C, OC(O)N), 136.1 (1C, C_{ar}), 129.2 (3CH, C_{ar}), 127.4 (2C, C_{ar}), 69.8 (1CH₂, CH₂O), 53.9 (1CH, CHN), 41.6 (1CH₂, CH₂-Ar).

IR (film) ν (cm⁻¹): 3290, 1747, 1454, 1242, 1025, 702.

[α]_D²⁰ (c 1, CHCl₃) = -63.

Literature: [α]_D²⁰ (c 1, CHCl₃) = -62.

(S)-4-benzyl-3-butyryloxazolidin-2-one 128

$C_{14}H_{17}NO_3$
247,29

To a solution of (S)-4-benzyloxazolidin-2-one **169** (8.64 g, 39.32 mmol, 1 equiv.) in THF (147 mL) at -78°C was slowly added *n*-BuLi (29.5 mL, 1.6 M in hexane, 39.71 mmol, 1.01 equiv.). The mixture was stirred for 30 min at -78°C then butanoyl chloride (5.67 mL, 44.04 mmol, 1.12 equiv.) was added

¹⁶¹ Gage, J. R.; Evans, D. A. *Organic Syntheses, Coll.* **1990**, vol. 68, 77.

and the reaction was allowed to warm to room temperature over 3 h and then quenched by addition of an aqueous sat. NH_4Cl solution (60 mL). The mixture was stirred for 5 min and concentrated under reduced pressure. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with an aqueous 1M NaOH solution (250 mL), then brine (250 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) in order to obtain **128** (8.55 g, 88%, colourless oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁶²

RN: 111292-87-6.

R_f (pentane/ethyl acetate, 80:20) = 0.51.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.37-7.20 (m, 5H, H_{ar}), 4.72-4.67 (m, 1H, CHN), 4.23-4.17 (m, 2H, CH_2O), 3.30 (dd, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-Ar}$), 3.00-2.83 (m, 2H, H-14), 2.76 (dd, $J = 9.7, 13.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-Ar}$), 1.79-1.73 (m, 2H, H-16), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-17).

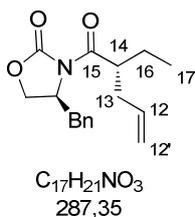
¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.4 (1C, C-15), 153.6 (1C, O-C(O)-N), 135.4 (1C, C_{ar}), 129.6 (2CH, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 127.5 (1CH, C_{ar}), 66.3 (1 CH_2 , CH_2O), 55.3 (1CH, CHN), 38.1 (1 CH_2 , $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 37.5 (1 CH_2 , C-14), 17.8 (1 CH_2 , C-16), 13.8 (1 CH_3 , C-17).

IR (film) ν (cm^{-1}): 3029, 2964, 2921, 1781, 1701, 1388, 1292, 1211, 1053, 703.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ (c 1.04, CHCl_3) = +56.0.

Literature: $[\alpha]_{23}^{\text{D}}$ (c 1.07, CHCl_3) = +58.7.

(S)-4-benzyl-3-((R)-2-ethylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-one 129



Sodium hexamethyldisilylazide (43.3 mL, 1M solution in THF, 1.3 equiv.) was slowly added to a solution of compound **128** (8.24 g, 33.33 mmol, 1 equiv.) in THF (33 mL) at -78°C and the mixture was stirred at -78°C for 30 min. Allyl bromide (8.65 mL, 100 mmol, 3 equiv.) was slowly added and the reaction mixture was stirred for 2.5 h at -78°C , then allowed to warm to 0°C . The reaction was quenched with an aqueous sat. NH_4Cl solution (30 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was diluted with diethyl ether (30 mL) and the organic layer was washed with water (30 mL), an aqueous sat. NaHSO_4 solution (30 mL), water (30 mL), an aqueous sat. NaHCO_3 solution (30 mL), brine (40 mL), then dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The

¹⁶² Tao, T.; Parry, R. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3045.

crude product **129** was purified on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) (7.47 g, 78%, yellow oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁶³

RN: 130710-56-4.

R_f (pentane/ethyl acetate, 80:20) = 0.57.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35-7.18 (m, 5H, H_{ar}), 5.82 (m, 1H, H-12), 5.08 (m, 1H, H_a-12'), 5.03 (m, 1H, H_b-12'), 4.68 (m, 1H, CHN), 4.14 (m, 2H, CH₂O), 3.84 (tt, *J* = 5.6, 7.8 Hz, 1H, H-14), 3.29 (dd, *J* = 3.3, 13.3 Hz, 1H, CH_aH_b-Ar), 2.66 (dd, *J* = 10.1, 13.3 Hz, 1H, CH_aH_b-Ar), 2.47 (m, 1H, H_a-13), 2.32 (m, 1H, H_b-13), 1.74 (m, 1H, H_a-16), 1.57 (m, 1H, H_b-16), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-17).

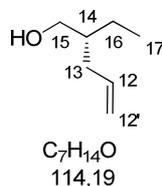
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.1 (1C, C-15), 153.3 (1C, OC(O)N), 135.5 (1CH+ 1C, C-12+ C_{ar}), 129.6 (2CH, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 127.5 (1CH, C_{ar}), 117.2 (1CH₂, C-12'), 66.1 (1CH₂, CH₂O), 55.7 (1CH, CHN), 43.9 (1CH, C-14), 38.3 (1CH₂, CH₂-Ar), 36.5 (1CH₂, C-13), 24.7 (1CH₂, C-16), 11.7 (1CH₃, C-17).

IR ν (cm⁻¹): 3063, 2996, 2931, 1781, 1697, 1388, 1209, 918, 702.

[α]_D²⁰ (*c* 0.45, CHCl₃) = +41.

Literature: [α]_D²⁸ (*c* 1.04, CHCl₃) = +55.

(*R*)-2-ethylpent-4-en-1-ol **153**



To a magnetically stirred solution of compound **129** (3.92 g, 13.63 mmol, 1 equiv.) in diethyl ether (39 mL) and water (320 μL, 17.72 mmol, 1.3 equiv.) at 0°C was added lithium borohydride (445 mg, 20.45 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred for 50 min at 0°C and an aqueous sat. sodium potassium tartrate solution (40 mL) was added. After 1h of vigorous stirring, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 25 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and carefully concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, 90:10) afforded compound **153** (1.09 g, 70%, colourless oil). Spectroscopic data (¹H NMR) were consistent with those reported in the literature.¹⁶⁴

RN: 89790-39-6.

R_f (pentane/ethyl acetate, 80:20) = 0.46.

¹⁶³ Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6260.

¹⁶⁴ Crimmins, M. T.; O'Mahony, R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1157.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.81 (m, 1H, H-12), 5.01 (m, 2H, H₂-12'), 3.55 (dd, $J = 2.3, 6.0$ Hz, 2H, H₂-15), 2.11 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-13), 1.58-1.17 (m, 3H, H-14 + H-16), 0.91 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H, H-17).

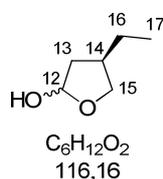
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 137.3 (1CH, C-12), 116.2 (1CH₂, C-12'), 65.3 (1CH₂, C-15), 42.1 (1CH, C-14), 35.5 (1CH₂, C-13), 23.3 (1CH₂, C-16), 11.4 (1CH₃, C-17).

IR ν (cm^{-1}): 3279, 2932, 2867, 2360, 2333, 1743, 1641, 1440, 990, 909.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c 1.1, CHCl_3) = -2.0.

Literature: $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ (c 2.505, CHCl_3) = -1.2.

(4R)-4-ethyltetrahydrofuran-2-ol **170**



A stream of ozone was bubbled into a magnetically stirred solution of compound **153** (2.62 g, 22.92 mmol, 1 equiv.) and Sudan III (cat.) in a DCM/methanol mixture (1:1, 55 mL) at -78°C , until the pink solution became colourless (about 1.5 h). After a vigorous flush of argon, triphenylphosphine (6 g, 22.92 mmol, 1 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h under argon atmosphere at -78°C then warmed to room temperature over 2 h and the reaction mixture was stirred for another 3 h, then concentrated *in vacuo*. The crude product **170** was purified by distillation ($T = 95\text{-}100^\circ\text{C}$, $P = 0.08$ mBar) (2.26 g, 85%, colourless oil).

R_f (pentane/ethyl acetate, 80:20) = 0.20.

Major diastereoisomer

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.49 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-12), 4.13 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_a-15), 4.00 (br, 1H, OH), 3.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_b-15), 2.36 (m, 1H, H_a-13), 2.00 (m, 1H, H_b-13), 1.58-1.30 (m, 3H, H-14, H-16), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-17).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 98.8 (1CH, C-12), 72.8 (1 CH₂, C-15), 39.7 (1 CH₂, C-13), 38.7 (1CH, C-14), 26.4 (1 CH₂, C-16), 12.8 (1 CH₃, C-17).

Minor diastereoisomer

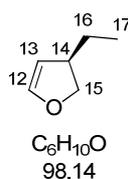
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.50 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-12), 3.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_a-15), 4.00 (br, 1H, OH), 3.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_b-15), 2.26 (m, 1H, H_a-13), 2.08 (m, 1H, H_b-13), 1.58-1.30 (m, 3H, H-14, H-16), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-17).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 99.2 (1CH, C-12), 72.0 (1CH₂, C-15), 40.8 (1CH₂, C-13), 39.7 (1CH, C-14), 26.0 (1CH₂, C-16), 13.0 (CH₃, C-17).

IR ν (cm⁻¹): 3395, 2997, 2954, 1711, 1365, 1222.

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 139$.

(4R)-4-ethyltetrahydrofuran-2-ol 130



Para-toluene sulphonic acid monohydrate (PTSA, 14.4 mg, 0.076 mmol, 0.002 equiv.) was added to a solution of lactol **170** (4 g, 34.44 mmol, 1 equiv.) in freshly distilled quinoline (1.4 mL) and the mixture was gradually heated from 165°C to 245°C. Distillation of a 1:1 mixture of dihydrofuran **130** and water was achieved in 75 min (T = 90-100°C, P = 1 atm.). After separation from water, dihydrofuran **130** was obtained (2.36 g, 70%, colourless liquid).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.30 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-12), 4.95 (dd, $J = 1.7, 2.0$ Hz, 1H, H-13), 4.34 (dd, $J = 8.9, 9.8$ Hz, 1H, H_a-15), 3.94 (dd, $J = 6.4, 8.9$ Hz, 1H, H_b-15), 2.93-2.82 (m, 1H, H-14), 1.46-1.35 (m, 2H, H-16), 0.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-17).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.6 (1CH, C-12), 104.4 (1CH, C-13), 75.0 (1CH₂, C-15), 43.9 (1CH, C-14), 28.4 (1CH₂, C-16), 11.6 (1CH₃, C-17).

IR ν (cm⁻¹): 2932, 1725, 1461, 1259, 1082, 916, 807.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c 1.1, CHCl_3) = +62.5.

(R,E)-2-Ethyl-4-(tributylstannyl)pent-3-en-1-ol 131



Preparation of the 5-lithio-2,3-dihydrofuran derivative: to a solution of dihydrofuran **130** (500 mg, 5.1 mmol, 1 equiv.) in THF (5 mL) at -60°C was slowly added. *t*-BuLi (1.54 M solution in hexane, 4 mL, 6.12 mmol, 1.2 equiv.). After stirring for 10 min at -60 °C, the flask was rapidly immersed in an ice bath for 50 min.

Preparation of dilithium bis(tributyl stannyl)cyanocuprate: to a solution of hexabutylditin (5.1 mL, 10.2 mmol, 2 equiv.) in THF (6 mL) at -40°C was slowly added *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 10.2 mmol, 2 equiv.). The reaction mixture was stirred for 20 min at -40°C then was transferred *via* cannula onto a suspension of copper cyanide (dried for 1h under vacuum, 460 mg, 5.1 mmol, 1 equiv.) in diethyl ether at -40°C (11 mL). Stirring was maintained for 30 to 45 min between -20 and -30°C then the freshly prepared solution of 5-lithio-2,3-dihydrofuran derivative was added, *via* cannula, to the solution of cuprate at -30°C . After stirring for 1.5 h between -5 and 0°C , the reaction mixture was cooled to -40°C , methyl iodide (2.5 mL, 40.1 mmol, 7.8 equiv.) was added and temperature was adjusted to 0°C for 1 h then to room temperature for 4 h. Finally, the reaction mixture was poured onto an aqueous sat. $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ mixture (1:1) at 0°C and stirred for 30 min. Extraction with diethyl ether, followed by washing of the organic layer with brine, drying over MgSO_4 , filtration and concentration *in vacuo* afforded crude material. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate + 2% triethylamine, gradient from 95:5 to 80:20) afforded **131** (1.65 g, 80%).

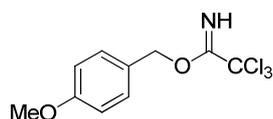
R_f (cyclohexane/diethyl ether, 90:10) = 0.51.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.17 (ddd, $J = 9.4, 3.6, 1.7$ Hz, $J^{^1\text{H}-^{117}\text{Sn}} = J^{^1\text{H}-^{119}\text{Sn}} = 70.0$ Hz, 1H, H-13), 3.61-3.48 (m, 1H, a-15), 3.32 (dd, $J = 10.4, 8.8$ Hz, 1H, H_b-15), 2.76-2.65 (m, 1H, H-14), 1.88 (d, $J = 1.8$ Hz, $J^{^1\text{H}-^{117}\text{Sn}} = J^{^1\text{H}-^{119}\text{Sn}} = 46$ Hz, 3H, C-12- CH_3), 1.56-1.40 (m, 8H, H-16 + $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 1.31 (sext, $J = 7.2$ Hz, 6H, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.80-0.96 (m, 18H, H-17 + $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 143.0 (1C, $J^{^{13}\text{C}-^{117}\text{Sn}} = J^{^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}} = 378.6$ Hz, C-12), 141.9 (1CH, C-13), 66.4 (1 CH_2 , C-15), 42.8 (1CH, C-14), 29.3 (3 CH_2 , $J^{^{13}\text{C}-^{117}\text{Sn}} = J^{^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}} = 19.8$ Hz, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 27.5 (3 CH_2 , $J^{^{13}\text{C}-^{117}\text{Sn}} = J^{^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}} = 52.8$ Hz, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 24.5 (1 CH_2 , C-16), 20.1 (1 CH_3 , $J^{^{13}\text{C}-^{117}\text{Sn}} = J^{^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}} = 44.0$ Hz, C12- CH_3), 13.9 (3 CH_3 , $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 11.8 (1 CH_3 , C-17), 2.3 (3 CH_2 , $J^{^{13}\text{C}-^{117}\text{Sn}} = 312$ Hz, $J^{^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}} = 326$ Hz, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ (*c* 1.1, CHCl_3) = +4.6.

4-methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidate



$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_2$
282,55

p-Methoxybenzylalcohol (20.0 g, 144.7 mmol, 1.0 equiv) was added to a suspension of NaH (60 % in mineral oil, 0.58 g, 14.5 mmol, 0.1 equiv) in anhydrous diethyl ether (45 mL) over 30 min at 20°C . The mixture was stirred for 1h and cooled to 0°C . Trichloroacetonitrile (23.0 g, 16 mL, 159.2 mmol, 1.1 equiv) was then introduced over 10 min. After 1.5h the solution was concentrated *in vacuo*. The crude residue was treated with a mixture of pentane (150 mL) and methanol (0.6 mL), stirred at room

temperature for 30 min, and filtered through a pad of celite. Concentration gave the trichloroimidate (40.2 g, 98% yield) as a yellow oil which was used without further purification. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁶⁵

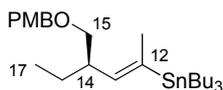
RN: 89238-99-3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.37 (1H, C=NH), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ar}), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ar}), 5.28 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.82 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.7 (1C, C=NH), 159.8 (1C, C_{ar}), 129.8 (2CH, C_{ar}), 127.6 (1C, C_{ar}), 114.0 (2CH, C_{ar}), 91.6 (1C, C-13), 70.8 (1CH₂, CH₂-Ar), 55.4 (1CH₃, OCH₃).

***(R,E)*-1-((2-ethyl-4-iodopent-3-enyloxy)methyl)-4-methoxybenzene 175**

***(R,E)*-4-((4-methoxybenzyloxy)methyl)hex-2-en-2-yl)tributylstannane**



C₂₇H₄₈O₂Sn
523,38 g.mol⁻¹

To a solution of alcohol **131** (630 mg, 1.56 mmol, 1.0 equiv.) and pyridinium *para*-toluene sulfonate (PPTS, 20 mg, 0.078 mmol, 0.05 equiv.) in a DCM /cyclohexane 1:2 mixture at 0°C, was added crude 4-methoxybenzyltrichloroacetimidate (529 mg, 1.88 mmol, 1.2 equiv.) dropwise over 10 min. After 3 h, the mixture was warmed to 20°C and stirred for 24 h. The solution was filtered through a pad of Celite[®] (DCM washes) and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate + 2% triethylamine, gradient from 98:2 to 95:5) afforded 612.3 mg of title compound as a colorless oil in 75% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 95:5) = 0.68.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 5.31 (ddd, *J* = 8.8, 3.6, 1.8 Hz, *J*¹H-¹¹⁷Sn = *J*¹H-¹¹⁹Sn = 71.6 Hz, 1H, H-13), 4.51 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.87 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.39-3.64 (m, 2H, H-15), 2.80-2.90 (m, 1H, H-14), 1.93 (s, *J*¹H-¹¹⁷Sn = *J*¹H-¹¹⁹Sn = 46.4 Hz, 3H, CH₃-C-12), 1.75-1.51 (m, 7H, H_a-16 + Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 1.41-1.16 (m, 7H, H_b-16 + Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃), 1.00-0.91 (m, 18H, H-17 + Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.1 (1C, C_{ar}), 142.3 (1C, *J*¹³C-¹¹⁷Sn = *J*¹³C-¹¹⁹Sn = 383.4 Hz, C-12) 139.4 (1CH, C-13), 131.0 (1C, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 113.7 (2CH, C_{ar}), 73.8 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 72.6 (1CH₂, C-15), 55.3 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 39.9 (1CH₂, C-16), 29.3 (3CH₂, *J*¹³C-¹¹⁷Sn = *J*¹³C-¹¹⁹Sn).

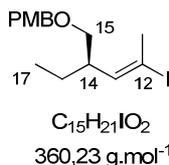
¹⁶⁵ Tokuyama, H.; Okano, K.; Fujiwara, H.; Noji, T.; Fukuyama, T. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 560.

^{13}C - ^{119}Sn = 19.6 Hz, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, 27.5 (3CH₂, J ^{13}C - ^{117}Sn = J ^{13}C - ^{119}Sn = 53.0 Hz, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, 25.1 (1CH, C-14), 19.8 (1CH₃, C-12-CH₃), 13.8 (3CH₃, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 11.7 (1CH₃, C-17), 9.2 (3CH₂, J ^{13}C - ^{117}Sn = J ^{13}C - ^{119}Sn = 319.2 Hz, $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

IR ν (cm⁻¹): 2956, 1613, 1513, 1264, 1082, 820.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ (*c* 1, CHCl₃) = +2.3.

(R,E)-1-((2-ethyl-4-iodopent-3-enyloxy)methyl)-4-methoxybenzene 175



A solution of iodine (223.3 mg, 0.88 mmol, 1.1 equiv.) in DCM (3.5 mL) was slowly added to a solution of vinyl stannane (414 mg, 0.80 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (3.5 mL) at 0°C. The mixture was immediately quenched with an aqueous 1M Na₂S₂O₃ solution, the phases were separated and the organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was taken up with diethyl ether (30 mL) and a saturated KF solution (30 mL). After stirring for 12 h at room temperature, the solution was filtered on Celite® (diethyl ether washes) and extracted with diethyl ether. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 97:3 to 90:10) afforded 288.2 mg of title compound **175** in 100% yield.

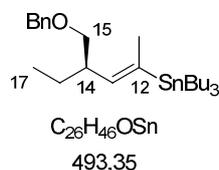
R_f (pentane/ethyl acetate, 90:10) = 0.64.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{ar.}), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{ar.}), 5.95 (m, 1H, H-13), 4.48 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.81 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.30 (m, 2H, H-15), 2.51 (m, 1H, H-14), 2.38 (s, 3H, CH₃-C-12), 1.54 (m, 2H, H-16), 0.86 (t, J = 7,4 Hz, 3H, H-17).

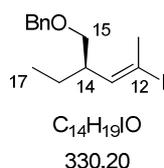
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.0 (1C, C_{ar.}), 142.8 (1CH, C-13), 130.5 (1C, C_{ar.}), 129.1 (2CH, C_{ar.}), 113.7 (2CH, C_{ar.}), 95.0 (1C, C-12), 72.7 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 72.5 (1CH₂, C-15), 55.3 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 43.3 (1CH, C-14), 28.2 (1CH₃, CH₃-C-12), 24.5 (1CH₂, C-16), 11.5 (1CH₃, CH₃-C-12).

IR ν (cm⁻¹): 2959, 1512, 1247, 1098, 819.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ (*c* 1, CHCl₃) = +5.3.

(*R,E*)-(2-ethyl-4-iodopent-3-enyloxy)methyl)benzene 176**(*R,E*)-(4-(benzyloxymethyl)hex-2-en-2-yl)tributylstannane**

NaH (60% dispersion in mineral oil, 73 mg, 1.82 mmol, 1.2 equiv.) was added portionwise to a solution of alcohol **131** in THF (6 mL). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature then cooled down to 0°C prior to addition of BnBr (217.7 μL, 1.82 mmol, 1.2 equiv.) and TBAI (28 mg, 0.076 mmol, 0.05 equiv.). The resulting mixture was stirred for 16 h at room temperature and quenched with an aqueous sat. NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was directly used in the next step.

(*R,E*)-(2-ethyl-4-iodopent-3-enyloxy)methyl)benzene

A solution of iodine (187 mg, 0.737 mmol, 1.1 equiv.) in DCM (2.8 mL) was slowly added to a solution of crude vinyl stannane (330 mg, 0.67 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (2.8 mL) at 0°C. The mixture was immediately quenched with an aqueous 1M Na₂S₂O₃ solution and the organic layer was then concentrated under reduced pressure. The residue was taken up with diethyl ether (30 mL) and a saturated KF solution (30 mL). After stirring for 12 h at room temperature, the solution was filtered on Celite[®] (diethyl ether washes) and extracted with diethyl ether. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate) afforded 210 mg of title compound **176** in 95% yield over two steps.

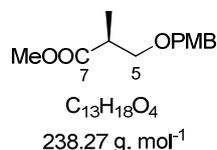
R_f (pentane/ethyl acetate, 95:5) = 0.60.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 (m, 5H, H_{ar.}), 5.94 (m, 1H, H-13), 4.48 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.33 (m, 2H, H-15), 2.51 (m, 1H, H-14), 2.39 (s, 3H, C-12-CH₃), 1.59 (m, 2H, H-16), 0.86 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-17).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 142.7 (1CH, C-13), 138.3 (1C, C_{ar.}), 128.3 (2CH, C_{ar.}), 127.4 (3CH, C_{ar.}), 95.0 (1C, C-12), 72.9 (1CH₂, C-15), 72.7 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 43.2 (1CH, C-14), 28.1 (1CH₃, CH₃-C-12), 24.5 (1CH₂, C-16), 11.5 (1CH₃, C-17-CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 2929, 1612, 1172, 1052, 1036.

$$[\alpha]_{20}^D (c 1, \text{CHCl}_3) = +7.1.$$

(2S)-methyl 3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpropanoate 183

To a solution of (*S*)- Roche ester (25 g, 211 mmol, 1 equiv.) and pyridinium *para*-toluene sulfonate (5.3 g, 21.1 mmol, 0.1 equiv.) in a DCM/cyclohexane mixture (1:2, 280 mL) at 0°C, was added crude trichloroacetimidate (72 g, 253.5 mmol, 1.2 equiv.) dropwise over 10 min. The resulting mixture was stirred for 3 h at 0°C then warmed to room temperature and stirred for 3 h. The solution was then filtered through a pad of Celite[®] (DCM washes) and filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 80:20) afforded 49.3 g (98%) of title compound **183** as a colourless oil. Enantiomer *ent*-**183** was prepared following the same procedure in 84% yield (2.0 g). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁶⁶

RN: 132969-71-2.

R_f (pentane/ethyl acetate, 90:10) = 0.32.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{ar}), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{ar}), 4.47 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.82 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.71 (s, 3H, CH₃-O-CO), 3.64 (dd, *J* = 7.2, 9.0 Hz, 1H, H_{a-5}), 3.47 (dd, *J* = 6.0, 9.0 Hz, 1H, H_{b-5}), 2.84-2.73 (m, 1H, H-6), 1.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, C-6-CH₃).

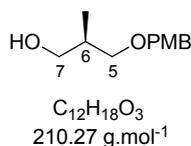
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.1 (1C, CO), 158.9 (1C, C_{ar}), 130.0 (1C, C_{ar}), 129.0 (2CH, C_{ar}), 113.5 (2CH, C_{ar}), 72.5 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 71.4 (1CH₂, C-5), 55.0 (1CH₃, CH₃-O-CO), 51.5 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 39.9 (1CH, C-6), 13.8 (1CH₃, CH₃-C-6).

IR ν (cm⁻¹): 2949, 1736, 1512, 1245, 1034, 816, 610.

MS (ES): [MNa⁺] = 261.

$$[\alpha]_{20}^D (c 1, \text{CHCl}_3) = +7.9.$$

$$\text{Literature: } [\alpha]_{20}^D (c 1, \text{CHCl}_3) = +7.4.$$

(R)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpropan-1-ol 184

¹⁶⁶ Heckrodt, T. J.; Mulzer, J. *Synthesis* **2002**, 1857.

To a suspension of LiAlH_4 (3.41 g, 90 mmol, 0.8 equiv.) in diethyl ether (230 mL) at 0°C was added a solution of ester **183** (26.8 g, 112.5 mmol, 1.0 equiv.) in diethyl ether (153 mL) over 30 min. After stirring for 4 h at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0°C and quenched by successive addition of water (3 mL), 15 % w/v NaOH solution (3 mL) then water (6 mL). The resulting mixture was stirred for 2 h and filtered through a pad of Celite[®]. The filtrate was dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was then purified by chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate, 85:15 to 80:20) to afford 21.4 g of title compound **184** as colourless oil in 91% yield. Enantiomer *ent*-**184** was prepared following the same procedure in 84% yield (1.59 g). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁶⁶

RN: 136320-64-4.

R_f (pentane/ethyl acetate, 80:20) = 0.12.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 4.42 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 3.77 (s, 3H, Ar-O-CH_3), 3.60-3.53 (m, 2H, $\text{H}_2\text{-7}$), 3.47 (dd, $J = 4.9, 9.1$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-5}$), 3.37 (dd, $J = 8.1, 9.1$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-5}$), 2.87 (l.s, 1H, OH), 2.03 (m, 1H, H-6), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-6- CH_3).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.2 (1C, C_{ar}), 130.1 (1C, C_{ar}), 129.3 (2CH, C_{ar}), 113.8 (2CH, C_{ar}), 74.9 (1 CH_2 , C-5), 73.0 (1 CH_2 , $\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 67.4 (1 CH_2 , C-7), 55.2 (1 CH_3 , Ar-O-CH_3), 35.6 (1CH, C-6), 13.6 (1 CH_3 , C-6- CH_3).

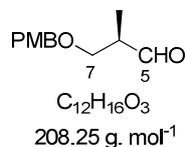
IR ν (cm^{-1}): 3414, 2872, 1612, 1512, 1246, 1033, 818.

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 233$.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ (c 1, CHCl_3) = +14.8.

Literature: $[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ (c 1.01, CHCl_3) = -10.8.

(2S)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methyl propanal **248**



2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl TEMPO (222 mg, 1.43 mmol, 0.2 equiv.) and bis(acetoxy)iodobenzene BAIB (4.14 g, 12.86 mmol, 1.8 equiv.) were added to a solution of alcohol *ent*-**184** (1.5 g, 7.14 mmol, 1 equiv.) in DCM (40 mL). The reaction mixture was stirred for 1h at room temperature then quenched with an aqueous sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (80 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 80 mL) and the combined organic layers were washed with an aqueous sat. NaHCO_3 solution (60 mL) and brine (70 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under

reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 98:2 to 90:10) afforded 1.22 g of title compound **248** as a pale yellow oil in 82% yield.¹⁶⁷

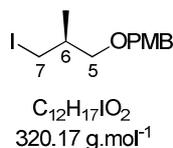
RN: 160238-46-0.

R_f (pentane/ethyl acetate, 80:20) = 0.44.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-5), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 4.47 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H, H_a-7), 3.62 (dd, J = 5.3, 9.2 Hz, 1H, H_b-7), 2.66 (qddd, J = 1.7, 5.3, 6.4, 7.3 Hz, 1H, H-6), 1.13 (d, J = 7.3 Hz, 3H, C6-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 204.0 (1C, C-5), 159.3 (1C, C_{ar}), 130.0 (1C, C_{ar}), 129.3 (2CH, C_{ar}), 113.9 (2CH, C_{ar}), 72.9 (1CH₂, C-7), 69.8 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 55.3 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 46.8 (1CH, C-6), 10.8 (1CH₃, C-6-CH₃).

(S)-1-((3-iodo-2-methylpropoxy)methyl)-4-methoxybenzene 185



Triphenylphosphine (110 g, 416 mmol, 2.1 equiv.) and imidazole (29 g, 416 mmol, 2.1 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of **184** (41.63 g, 198 mmol, 1 equiv.) in DCM (2.5 L) at room temperature. After complete dissolution, the reaction mixture was cooled to 0°C and iodine (106 g, 416 mmol, 2.1 equiv.) was added. After 30 min at 0°C, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with an aqueous 1M Na₂S₂O₃ solution (2 L). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 200 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (pentane/ethyl acetate, 95:5) to afford 62.5 g of title compound **185** as yellow oil in 99% yield. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁶⁶

RN: 136320-65-5.

R_f (pentane/ethyl acetate, 70:30) = 0.75.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{ar}), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{ar}), 4.43 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.78 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.35 (dd, J = 5.2, 9.3 Hz, 1H, H_a-5), 3.28 (m, 2H, H_a-5 + H_a-7), 3.24 (m, 1H, H_b-7), 1.73 (m, 1H, H-6), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H, C-6-CH₃).

¹⁶⁷ Wen, Z-K.; Xu, Y-H.; Loh, T-P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13284.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.0 (1C, C_{ar}), 130.2 (1C, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 113.6 (2CH, C_{ar}), 73.6 (1 CH_2 , C-5), 72.7 (1 CH_2 , O- CH_2 -Ar), 55.1 (1 CH_3 , Ar-O- CH_3), 35.0 (1CH, C-6), 17.46 (1 CH_3 , CH_3 -C-6), 14.1 (1 CH_2 , C-7).

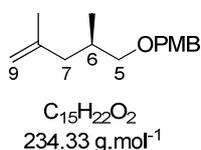
IR ν (cm^{-1}): 2856, 1611, 1512, 1246, 1091, 817.

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 343$.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ (c 1, CHCl_3) = +9.12.

Literature: $[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ (c 1.1, CHCl_3) = +8.54.

(R)-1-((2,4-dimethylpent-4-enyloxy)methyl)-4-methoxybenzene 181



Copper iodide (3.7 g, 19.5 mmol, 0.1 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of iodide **185** (62.5 g, 195 mmol, 1 equiv.) in THF (277 mL) at room temperature. The reaction mixture was cooled to -78°C and isopropenylmagnesium bromide (0.5M in THF, 975 mL, 487.5 mmol, 2 equiv.) was added. After 10 min at -78°C , the reaction mixture was warmed to 0°C for 2 h then to room temperature for 3 h. The reaction was quenched with an aqueous sat. NH_4Cl solution (500 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 300 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (pentane/ethyl acetate, 99:1) to afford 37.3 g of compound **181** as a yellow oil in 82% yield. Enantiomer *ent*-**181** was prepared following the same procedure in 80% yield (2.0 g).

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

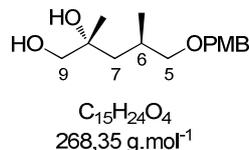
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 4.74 (s, 1H, H_a -9), 4.67 (s, 1H, H_b -9), 4.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, O CH_a H_b -Ar), 4.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, O CH_a H_b -Ar), 3.81 (s, 3H, Ar-O- CH_3), 3.30 (dd, $J = 5.8, 9.0$ Hz, 1H, H_a -5), 3.22 (dd, $J = 6.5, 9.0$ Hz, 1H, H_b -5), 2.18 (dd, $J = 5.6, 13.3$ Hz, 1H, H_a -7), 2.00-1.93 (m, 1H, H-6), 1.78 (dd, $J = 8.7, 13.3$ Hz, 1H, H_b -7), 1.70 (s, 3H, C-8- CH_3), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C-6- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.0 (1C, C_{ar}), 144.2 (1C, C-8), 130.8 (1C, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 113.7 (2CH, C_{ar}), 111.5 (1 CH_2 , C-9), 75.4 (1 CH_2 , C-5), 72.6 (1 CH_2 , O- CH_2 -Ar), 55.2 (1 CH_3 , Ar-O- CH_3), 42.3 (1 CH_2 , C-7), 31.3 (1CH, C-6), 22.2 (1 CH_3 , C-8- CH_3), 16.9 (1 CH_3 , C-6- CH_3).

IR ν (cm^{-1}): 2955, 1612, 1511, 1244, 1087, 887, 732, 647.

ESI-HRMS: m/z calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2^+$ $[\text{MH}^+]$: 235.1693; found: 235.1694.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ (c 1, CHCl_3) = +1.2.

(2*R*,4*R*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,4-dimethylpentane-1,2-diol 193

To a magnetically stirred solution of compound **181** (234 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in a *t*-BuOH/water mixture (1:1, 10 mL) at 0°C was added K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol, 3 equiv.), K₃Fe(CN)₆ (990 mg, 3 mmol, 3 equiv.), K₂OsO₂(OH)₄ (3.68 mg, 0.01 mmol, 0.01 equiv.), ligand (mass: see below, 0.025 mmol, 0.025 equiv.) and MeSO₂NH₂ (95 mg, 1 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 12 h at 0°C then Na₂SO₃ (1.5 g) was added. After 1 h stirring at room temperature, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure and purified on silica gel (pentane/ethyl acetate, 50:50) to afford 268 mg of title compound **193** as colorless oil in a quantitative yield (de = 92% with (DHQD)₂-PYR as ligand).

In order to study the influence of the linker (PHAL, AQN, PYR) on the diastereoselection of the reaction, various ligands were employed:

- blank reaction: without ligand
- (DHQD)₂-PHAL (19.48 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv.)
- (DHQD)₂-PYR (22.03 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv.)
- (DHQD)₂-AQN (21.43 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv.)

Enantiomer *ent*-**193** was prepared following the same procedure (reaction time 12 h) in quantitative yield (267 mg), de = 82% with (DHQ)₂-PYR as ligand.

R_f = 0.30 (Pentane/ethyl acetate, 70:30).

Major isomer

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 4.47 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.80 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.42 (dd, *J* = 4.2, 9 Hz, 1H, H_a-5), 3.38 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_a-9), 3.32 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_b-9), 3.21 (m, 1H, H_b-5), 2.11 (m, 1H, H-6), 1.68 (dd, *J* = 7.8, 14.6 Hz, 1H, H_a-7), 1.36 (dd, *J* = 3.3, 14.6 Hz, 1H, H_b-7), 1.16 (s, 3H, CH₃-C-8), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃-C-6).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.1 (1C, C_{ar}), 129.3 (1C + 2CH, C_{ar}), 113.7 (2CH, C_{ar}), 76.6 (1CH₂, C-5), 72.8 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 71.8 (1C, C-8), 70.9 (1CH₂, C-9), 55.0 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 44.3 (1CH₂, C-7), 28.6 (1CH, C-6), 23.5 (1CH₃, C-8-CH₃), 19.5 (1CH₃, C-6-CH₃).

Minor isomer

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 4.46 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.80 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.48 (m, 1H, H_a-5), 3.38 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H_a-9), 3.32

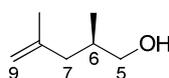
(d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H_b-9), 3.19 (m, 1H, H_b-5), 1.95 (m, 1H, H-6), 1.63 (dd, $J = 6.0, 14.4$ Hz, 1H, H_a-7), 1.45 (dd, $J = 4.8, 14.4$ Hz, 1H, H_b-7), 1.16 (s, 3H, C-8-CH₃), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃-C-6).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.1 (1C, C_{ar}), 129.3 (1C + 2CH, C_{ar}), 113.7 (2CH, C_{ar}), 76.4 (1CH₂, C-5), 72.6 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 71.8 (1C, C-8), 69.0 (1CH₂, C-9), 55.0 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 44.0 (1CH₂, C-7), 29.1 (1CH, C-6), 24.3 (1CH₃, C-8-CH₃), 19.3 (1CH₃, C-6-CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3360, 2932, 1611, 1513, 1462, 1246, 1033, 819, 771.

ESI-HRMS: m/z calc. for C₁₅H₂₄NaO₄⁺ [MNa⁺]: 291.1567; found: 291.1570.

(R)-2,4-dimethylpent-4-en-1-ol 192



C₇H₁₄O
114.19 g.mol⁻¹

To a solution of **181** (37.3 g, 159 mmol, 1 equiv.) in DCM (3.3 L) and water (161 mL) at 0°C was portionwise added 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone DDQ (51 g, 223 mmol, 1.4 equiv.). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with an aqueous sat. Na₂CO₃ solution (300 mL) and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 300 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was then dissolved in a THF:MeOH mixture (95:5, 790 mL) at 0°C and NaBH₄ (9.1 g, 238.5 mmol, 1.5 equiv.) was added portionwise. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature for 15 min and quenched with 1M HCl (250 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 300 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Flash purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 80:20) afforded 17.7 g of alcohol **192** as a colorless oil in 72% yield. Spectroscopic data (¹H, ¹³C NMR) were in agreement with literature values.¹⁶⁸

RN: 147753-92-2.

R_f (pentane/ethyl acetate, 80:20) = 0.28.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.69 (s, 1H, H_a-9), 4.63 (s, 1H, H_b-9), 3.40 (dd, $J = 5.4, 10.5$ Hz, 1H, H_a-5), 3.36 (l.s, 1H, OH), 3.32 (dd, $J = 6.1, 10.5$ Hz, 1H, H_b-5), 2.09 (m, 1H, H-6), 1.77 (m, 2H, H_a-7 + H_b-7), 1.65 (s, 3H, C-8-CH₃), 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C-6-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 144.0 (1C, C-8), 111.4 (1CH₂, C-9), 67.7 (1CH₂, C-5), 41.9 (1CH₂, C-7), 33.3 (1CH, C-6), 21.9 (1CH₃, C-8-CH₃), 16.2 (1CH₃, C-6-CH₃).

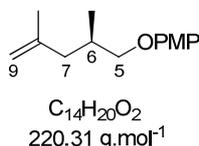
IR ν (cm⁻¹): 2931, 1512, 1246, 1091, 887, 820, 771.

¹⁶⁸ Shin, I.; Zhou, H. Q.; Que, N. L. S.; Liu, H. W.; Swedenborg, P. D.; Jones R. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2923.

MS (ES): $[MNa^+] = 137$.

$[\alpha]_{20}^D$ (c 1, $CHCl_3$) = +1.1.

(R)-1-(2,4-dimethylpent-4-enyloxy)-4-methoxybenzene 182



Triphenylphosphine (47.2 g, 180 mmol, 1.37 equiv.), *para*-methoxyphenol (50.5 g, 407 mmol, 3.1 equiv.), and diisopropylazodicarboxylate (34 mL, 180 mmol, 1.37 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of (*R*)-2,4-dimethylpent-4-en-1-ol **192** (15 g, 131.3 mmol, 1 equiv.) in DCM (45 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature then quenched with an aqueous 4M NaOH solution (300 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (4 x 200 mL) then ethyl acetate (1 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with brine (3 x 200 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (pentane/ethyl acetate, 90:10) to afford 28.5 g of title compound **182** as yellow oil in 98% yield. Enantiomer *ent*-**182** was prepared following the same procedure in 84% yield (2.0 g).

R_f (pentane/ethyl acetate, 80:20) = 0.51.

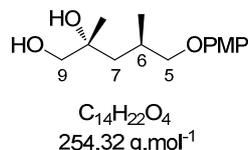
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.83 (s, 4H, $H_{ar.}$), 4.80 (s, 1H, H_a-9), 4.73 (s, 1H, H_b-9), 3.77 (dd, $J = 5.5, 8.9$ Hz, 1H, H_a-5), 3.74 (s, 3H, Ar-O- \underline{CH}_3), 3.67 (dd, $J = 6.5, 8.9$ Hz, 1H, H_b-5), 2.27 (dd, $J = 6.0, 13.2$ Hz, 1H, H_a-7), 2.13 (m, 1H, H-6), 1.91 (dd, $J = 8.2, 13.2$ Hz, 1H, H_b-7), 1.74 (s, 3H, C-8- \underline{CH}_3), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C-6- \underline{CH}_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 153.5 (1C, $C_{ar.}$), 153.3 (1C, $C_{ar.}$), 143.6 (1C, C-8), 115.3 (2CH, $C_{ar.}$), 114.4 (2CH, $C_{ar.}$), 111.8 (1CH₂, C-9), 73.3 (1CH₂, C-5), 55.4 (1CH₃, Ar-O- \underline{CH}_3), 42.0 (1CH₂, C-7), 31.0 (1CH, C-6), 22.1 (1CH₃, C-8- \underline{CH}_3), 16.8 (1CH₃, C-6- \underline{CH}_3).

IR ν (cm⁻¹): 2914, 1506, 1226, 1040, 821, 715.

ESI-HRMS: m/z calc. for $C_{14}H_{21}O_2^+$ [MH^+]: 221.1536; found: 221.158.

$[\alpha]_{20}^D$ (c 1, $CHCl_3$) = +3.8.

(2*R*,4*R*)-5-(4-methoxyphenoxy)-2,4-dimethylpentane-1,2-diol 194

To a magnetically stirred solution of compound **182** (220.31 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in a *t*-BuOH/water mixture (1:1, 10 mL) at 0°C was added K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol, 3 equiv.), K₃Fe(CN)₆ (990 mg, 3 mmol, 3 equiv.), K₂OsO₂(OH)₄ (3.68 mg, 0.01 mmol, 0.01 equiv.), ligand (mass: see below, 0.025 mmol, 0.025 equiv.) and MeSO₂NH₂ (95 mg, 1 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1.5 h at 0°C then Na₂SO₃ (1.5 g) was added. After 1 h stirring at room temperature, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure and purified on silica gel (pentane/ethyl acetate, 50:50) to afford 254 mg of title compound **194** as colorless oil in a quantitative yield (de = 84% with (DHQD)₂-PYR as ligand).

In order to study the influence of the linker (PHAL, AQN, PYR) on the diastereoselection of the reaction, various ligands were employed:

- blank reaction: without ligand
- (DHQD)₂-PHAL (19.48 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv.)
- (DHQD)₂-PYR (22.03 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv.)
- (DHQD)₂-AQN (21.43 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv.)

Enantiomer *ent*-**194** was prepared following the same procedure (reaction time 2 h) in quantitative yield (252 mg), de = 78% with (DHQ)₂-PYR as ligand.

R_f (pentane/ethyl acetate, 70:30) = 0.30.

Major diastereoisomer

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.83 (m, 4H, H_{ar}), 3.85 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1H, H_a-5), 3.76 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.73 (dd, *J* = 8.8, 17.2 Hz, 1H, H_b-5), 3.43 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H_a-9), 3.40 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H_b-9), 2.58 (bs, 2H, OH), 2.26 (m, 1H, H-6), 1.79 (dd, *J* = 6.9, 14.7 Hz, 1H, H_a-7), 1.42 (dd, *J* = 4.5, 14.5 Hz, 1H, H_b-7), 1.23 (s, 3H, C-8-CH₃), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C-6-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.0 (1C, C_{ar}), 152.4 (1C, C_{ar}), 115.5 (2CH, C_{ar}), 114.6 (2CH, C_{ar}), 74.9 (1CH₂, C-5), 72.5 (1C, C-8), 70.8 (1CH₂, C-9), 55.6 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 43.3 (1CH₂, C-7), 28.7 (1CH, C-6), 23.5 (1CH₃, C-8-CH₃), 19.5 (1CH₃, C-6-CH₃).

Minor diastereoisomer

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.82 (m, 4H, H_{ar}), 3.81-3.67 (m, 2H, H-5), 3.76 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.53 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_a-9), 3.40 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_b-9), 3.26 (bs, 2H, OH), 2.11 (m, 1H,

H-6), 1.71 (dd, $J = 4.8, 14.4$ Hz, 1H, H_a-7), 1.46 (dd, $J = 6.0, 14.4$ Hz, 1H, H_b-7), 1.20 (s, 3H, C-8-CH₃), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-6-CH₃).

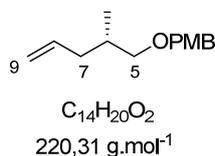
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.9 (1C, C_{ar.}), 152.9 (1C, C_{ar.}), 115.5 (2CH, C_{ar.}), 114.7 (2CH, C_{ar.}), 74.8 (1CH₂, C-5), 73.1 (1C, C-8), 69.7 (1CH₂, C-9), 55.7 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 42.6 (1CH₂, C-7), 29.2 (1CH, C-6), 23.8 (1CH₃, C-8-CH₃), 19.3 (1CH₃, C-6-CH₃).

IR ν (cm⁻¹): 3415, 2932, 1508, 1229, 1039, 824, 747.

ESI-HRMS: m/z calc. for C₁₄H₂₂NaO₄⁺ [MNa⁺]: 277.1410; found: 277.1415.

$[\alpha]_{20}^D$ (c 1, CHCl₃) = +10.7.

(R)-1-methoxy-4-(((2-methylpent-4-en-1-yl)oxy)methyl)benzene 201



Copper iodide (1.0 g, 5.3 mmol, 1 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of **ent-185** (1.70 g, 5.3 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) at room temperature. The reaction mixture was cooled to -35°C and vinylmagnesium bromide (0.5M in THF, 10.6 mL, 5.3 mmol, 2 equiv.) was added. After 15 min stirring at -35°C, were successively added DMPU (1.27 mL, 10.6 mmol, 2 equiv.), triethylphosphite (1.77 mL, 10.6 mmol, 2 equiv.). The reaction mixture was stirred at -35°C for 1h then at room temperature overnight. Hydrolysis was conducted at 0°C with an aqueous sat. NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted with diethyl ether and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (pentane/ethyl acetate, 100:0 to 99:1) to afford 848 mg of compound **201** as a yellow oil in 77% yield. Enantiomer **ent-201** was prepared following the same procedure in 73% yield (402 mg). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁶⁹

RN: 312730-82-8.

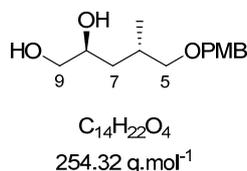
R_f (pentane/ethyl acetate,

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar.}), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar.}), 5.77 (ddt, $J = 6.9, 10.2, 17.1$ Hz, 1H, H-8), 5.07-4.94 (m, 2H, H-9), 4.42 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.78 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.34-3.17 (m, 2H, H-5), 2.25-2.13 (m, 1H, H_a-7), 1.97-1.73 (m, 2H, H_b-7 + H-6), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C-6-CH₃).

¹⁶⁹ Lorenz, M.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4371.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.1 (1C, C_{ar}), 137.0 (1CH, C-8), 130.9 (1C, C_{ar}), 129.2 (2CH, C_{ar}), 116.0 (1 CH_2 , C-9), 113.8 (2CH, C_{ar}), 75.1 (1 CH_2 , C-5), 72.7 (1 CH_2 , O- CH_2 -Ar), 55.3 (1 CH_3 , Ar-O- CH_3), 38.1 (1 CH_2 , C-7), 33.4 (1CH, C-6), 16.9 (1 CH_3 , C-6- CH_3).

(2*R*,4*R*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylpentane-1,2-diol *anti*-202



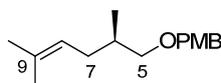
To a magnetically stirred solution of compound **201** (220.3 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in a *t*-BuOH/water mixture (1:1, 10 mL) at 0°C was added K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol, 3 equiv.), $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (990 mg, 3 mmol, 3 equiv.), $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (3.68 mg, 0.01 mmol, 0.01 equiv.), (DHQD)₂-PYR (22.03 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv.) and MeSO_2NH_2 (95 mg, 1 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 5 h at 0°C then Na_2SO_3 (1.5 g) was added. After 1 h stirring at room temperature, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure and purified on silica gel (pentane/ethyl acetate, 50:50) to afford 254 mg of title compound ***anti*-202** as colorless oil in a quantitative yield (de = 22%).

Enantiomer ***ent*-202** was prepared following the same procedure (reaction time 7 h) in quantitative yield (253 mg), de = 82% with (DHQ)₂-PYR as ligand. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁶⁹

R_f (pentane/ethyl acetate,

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.25 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{ar}), 6.86 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{ar}), 4.43 (s, 2H, O- CH_2 -Ar), 4.12 (bs, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, Ar-O- CH_3), 3.71 (m, 1H, H-8), 3.52 (m, 1H, H_a -9), 3.37 (m, 2H, H_b -9 + OH), 3.35 (dd, $J = 5.1, 9.3$ Hz, 1H, H_a -5), 3.24 (dd, $J = 7.8, 9.3$ Hz, 1H, H_b -5), 1.97 (m, 1H, H-6), 1.48 (ddd, $J = 6.3, 9.3, 14.4$ Hz, 1H, H_a -7), 1.25 (ddd, $J = 3.0, 6.6, 14.4$ Hz, 1H, H_b -7), 0.91 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, C-6- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.2 (1C, C_{ar}), 129.9 (1C, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 113.8 (2CH, C_{ar}), 76.2 (1 CH_2 , C-5), 72.9 (1 CH_2 , O- CH_2 -Ar), 70.7 (1CH, C-8), 67.3 (1 CH_2 , C-9), 55.3 (1 CH_3 , Ar-O- CH_3), 38.7 (1 CH_2 , C-7), 31.2 (1CH, C-6), 17.7 (1 CH_3 , CH_3 -C-6).

(R)-1-((2,5-dimethylhex-4-enyloxy)methyl)-4-methoxybenzene 208

$C_{16}H_{24}O_2$
248.36 g.mol⁻¹

Copper iodide (95 mg, 0.5 mmol, 0.1 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of iodide **185** (1.60 g, 5 mmol, 1 equiv.) in THF (7.1 mL) at room temperature. The reaction mixture was cooled to -78°C and 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide 0.5M (20 mL, 10 mmol, 2 equiv.) was added. After 10 min at -78°C, the reaction mixture was warmed to 0°C for 2 h then to room temperature overnight. The reaction was then quenched with an aqueous sat. NH₄Cl solution (13 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (pentane/ethyl acetate, 99:1) to afford 1.14 g of compound **208** as a yellow oil in 92% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 95:5) = 0.48.

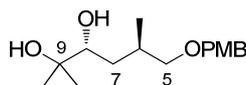
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.27 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{ar.}), 6.88 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H_{ar.}), 5.12 (m, 1H, H-8), 4.43 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.81 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.30 (dd, 1H, $J = 6.0, 9.1$ Hz, H_{a-5}), 3.22 (dd, 1H, $J = 6.3, 9.1$ Hz, H_{b-5}), 2.07 (m, 1H, H_{a-7}), 1.90-1.69 (m, 2H, H_{b-7} + H-6), 1.70 (s, 3H, C-9-CH₃), 1.60 (s, 3H, C-9-CH₃), 0.90 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, C-6-CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.0 (1C, C_{ar}), 132.4 (1C, C-9), 130.9 (1C, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 122.6 (1C, C-8), 113.6 (2CH, C_{ar}), 75.2 (1CH₂, C-5), 72.6 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 55.2 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 34.2 (1CH, C-6), 31.9 (1CH₂, C-7), 25.8 (1CH₃, CH₃-C-9), 17.8 (1CH₃, CH₃-C-9), 17.0 (1CH₃, CH₃-C-6).

IR ν (cm⁻¹): 2930, 2852, 2253, 1612, 1513, 1443, 1375, 1244, 1087, 1034, 918, 754.

ESI-HRMS: m/z calc. for C₁₆H₂₅O₂⁺ [MH⁺]: 249.1855; found: 249.1852.

$[\alpha]_{20}^D$ (c 1, CHCl₃) = +4.4.

(3R,5R)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,5-dimethylhexane-2,3-diol anti-209

$C_{16}H_{26}O_4$
282.38 g.mol⁻¹

To a magnetically stirred solution of compound **208** (248.4 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in a *t*-BuOH/water mixture (1:1, 10 mL) at 0°C was added K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol, 3 equiv.), K₃Fe(CN)₆ (990 mg, 3 mmol, 3 equiv.), K₂OsO₂(OH)₄ (3.68 mg, 0.01 mmol, 0.01 equiv.), (DHQD)₂-Pyr (22.03 mg, 0.025

mmol, 0.025 equiv.) and MeSO₂NH₂ (95 mg, 1 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0°C then Na₂SO₃ (1.5 g) was added. After 5 h stirring at room temperature, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure and purified on silica gel (pentane/ethyl acetate, 50:50) to afford 282 mg of title compound **anti-209** as colorless oil in a quantitative yield (de = 80%).

R_f (pentane/ethyl acetate, 60:40) = 0.20.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ar}), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ar}), 4.45 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.91 (bs, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.39 (dd, *J* = 10.2, 10.5 Hz, 1H, H-8), 3.35 (dd, *J* = 5.4, 9.0 Hz, 1H, H_a-5), 3.25 (dd, *J* = 7.8, 9.0 Hz, 1H, H_b-5), 3.11 (bs, 1H, OH), 2.01 (m, 1H, H-6), 1.44 (ddd, *J* = 4.5, 10.2, 14.1 Hz, 1H, H_a-7), 1.29 (ddd, *J* = 7.5, 10.5, 14.1 Hz, 1H, H_b-7), 1.17 (s, 3H, C-9-CH₃), 1.13 (s, 3H, C-9-CH₃), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, C-6-CH₃).

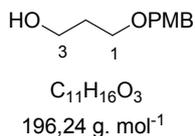
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.9 (1C, C_{ar}), 129.8 (1C, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 113.5 (2CH, C_{ar}), 76.2 (1CH, C-8), 75.9 (1CH₂, C-5), 72.7 (1C, C-9), 72.4 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 54.9 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 36.4 (1CH₂, C-7), 30.9 (1CH, C-6), 25.9 (1CH₃, CH₃-C-9), 23.1 (1CH₃, CH₃-C-9), 17.1 (1CH₃, CH₃-C-6).

IR ν (cm⁻¹): 3527, 2942, 2253, 1613, 1514, 1444, 1248, 1036, 918, 750.

ESI-HRMS: *m/z* calc. for C₁₆H₂₆N_aO₄⁺ [MNa⁺]: 305.1723; found: 305.1726.

1-methoxy-4-(((4-methylpent-4-en-1-yl)oxy)methyl)benzene 191

3-(4-methoxybenzyloxy)propanol 189



To a solution of 1,3-propanediol (5.3 mL, 73.75 mmol, 5 equiv.) in DMF (15 mL) at 0°C was added NaH (649 mg, 16.2 mmol, 1.1 equiv.). After 30 min stirring, a solution of *para*-methoxybenzyl chloride (2.0 mL, 14.75 mmol, 1 equiv.) in DMF (5 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 3 h at 0°C, then the reaction mixture was quenched with an aqueous sat. NH₄Cl solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 90:10 to 60:40) to afford alcohol **189** (1.33 g, 46 %) as a colourless oil. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁷⁰

RN: 135362-69-5.

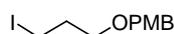
¹⁷⁰ Coelho, F.; Diaz, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1647.

R_f (pentane/ethyl acetate, 70:30) = 0.17.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 4.44 (s, 2H, CH_2Ph), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-1), 3.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-3), 2.61 (bs, 1H, OH), 1.84 (quint, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.3 (1C, C_{ar}), 130.2 (1C, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 113.9 (2CH, C_{ar}), 72.9 (1 CH_2 , O- CH_2 -Ar), 69.0 (1 CH_2 , C-1), 61.8 (1 CH_2 , C-3), 55.3 (1 CH_3 , OCH_3), 32.2 (1 CH_2 , C-2).

1-(3-Iodo-propoxymethyl)-4-methoxy-benzene 190



$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{IO}_2$
306.14 g.mol⁻¹

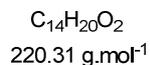
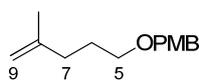
Triphenylphosphine (18.5 g, 70.6 mmol, 2.1 equiv.) and imidazole (4.8 g, 70.6 mmol, 2.1 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of **189** (6.6 g, 33.6 mmol, 1 equiv.) in DCM (427 mL) at room temperature. After complete dissolution, the reaction mixture was cooled to 0°C and iodine (17.9 g, 70.6 mmol, 2.1 equiv.) was added. After 30 min at 0°C, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with an aqueous 1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (0.4 L). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 25 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (pentane/ethyl acetate, 70:30) to afford 10.3 g of title compound **190** as yellow oil in 100% yield. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁷⁰

RN: 198411-17-5.

R_f (pentane/ethyl acetate, 80:20) = 0.54.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 4.43 (s, 2H, O- CH_2 -Ar), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-5), 3.28 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-7), 2.06 (dt, $J = 6.0, 6.9$ Hz, 2H, H-6).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.3 (1C, C_{ar}), 130.4 (1C, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 113.9 (2CH, C_{ar}), 72.9 (1 CH_2 , O- CH_2 -Ar), 69.4 (1 CH_2 , C-5), 55.4 (1 CH_3 , Ar-O- CH_3), 35.6 (1 CH_2 , C-6), 3.7 (1 CH_2 , C-7).

Methoxy-4-((4-methylpent-4-enyloxy)methyl 191

Copper iodide (124.4 mg, 0.65 mmol, 0.1 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of iodide **190** (2.0 g, 6.5 mmol, 1 equiv.) in THF (9.2 mL) at room temperature. The reaction mixture was cooled to -78°C and 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide 0.5M (26.1 mL, 13.1 mmol, 2 equiv.) was added. After 10 min at -78°C , the reaction mixture was warmed to 0°C for 2 h then to room temperature overnight. The reaction was then quenched with an aqueous sat. NH_4Cl solution (15 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 100:0 to 95:5) to afford 1.32 g of compound **191** as a colourless oil in 92% yield.

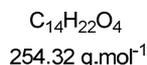
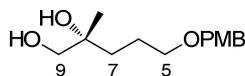
R_f (pentane/ethyl acetate, 95:5) = 0.55.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 4.70 (s, 1H, H_a -9), 4.67 (s, 1H, H_b -9), 4.43 (s, 2H, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ar), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.45 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H, H-5), 2.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-7), 1.75 (m, 2H, H-6), 1.72 (s, 3H, C-8- $\underline{\text{CH}_3}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.2 (1C, C_{ar}), 145.6 (1C, C-8), 130.9 (1C, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 114.0 (2CH, C_{ar}), 110.1 (1 CH_2 , C-9), 72.7 (1 CH_2 , O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ar), 69.9 (1 CH_2 , C-5), 55.4 (1 CH_3 , OCH_3), 34.4 (1 CH_2 , C-7), 27.9 (1 CH_2 , C-6), 22.5 (1 CH_3 , C-8- $\underline{\text{CH}_3}$).

IR (neat) (cm^{-1}) $\nu = 2930, 1612, 1511, 1244, 1087, 887$.

ESI-HRMS: m/z calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2$ [MH^+]: 221.1542; found: 221.1536.

(R)-5-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpentane-1,2-diol 211

To a magnetically stirred solution of compound **191** (220.31 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in a *t*-BuOH/water mixture (1:1, 10 mL) at 0°C was added K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol, 3 equiv.), $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (990 mg, 3 mmol, 3 equiv.), $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (3.68 mg, 0.01 mmol, 0.01 equiv.), ligand (mass: see below, 0.025 mmol, 0.025 equiv.) and MeSO_2NH_2 (95 mg, 1 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 2 h at 0°C then Na_2SO_3 (1.5 g) was added. After 1 h stirring at room temperature, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure and purified on silica gel (pentane/ethyl acetate,

50:50) to afford 254 mg of title compound **211** as colorless oil in a quantitative yield (de = 74% with (DHQD)₂-AQN as ligand).

In order to study the influence of the linker (PHAL, AQN, PYR) on the diastereoselection of the reaction, various ligands were employed:

- blank reaction: without ligand
- (DHQD)₂-PHAL (19.48 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv.)
- (DHQD)₂-PYR (22.03 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv.)
- (DHQD)₂-AQN (21.43 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv.)

R_f (pentane/ethyl acetate, 70:30) = 0.53.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.21 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{ar}), 6.84 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{ar}), 4.38 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.73 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.55 (l.s, 2OH), 3.42 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H_a-9), 3.41 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H_b-9), 3.30 (m, 2H, H₂-5), 1.61 (m, 2H, H₂-6), 1.50 (t, 2H, J = 7.6 Hz, H₂-7), 1.06 (s, 3H, CH₃-C-8), 0.87 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH₃-C-6).

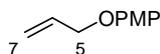
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.8 (1C, C_{ar}), 129.9 (1C, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 113.5 (2CH, C_{ar}), 72.3 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 72.3 (1C, C-8), 70.3 (1CH₂, C-5), 69.3 (1CH₂, C-9), 54.9 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 34.9 (1CH₂, C-7), 23.7 (1CH₂, C-6), 22.8 (1CH₃, CH₃-C-8).

IR ν (cm⁻¹): 3387, 2935, 1611, 1512, 1463, 1245, 1032, 819, 751.

ESI-HRMS: m/z calc. for C₁₄H₂₂NaO₄⁺ [MNa⁺]: 277.1410; found: 277.1416.

1-Methoxy-4-(4-methylpent-4-enyloxy)benzene 210

1-Allyloxy-4-methoxy-benzene



C₁₀H₁₂O₂
164.20 g.mol⁻¹

Allyl alcohol (10.0 g, 172.2 mmol, 1 equiv.) was introduced in DCM (52 mL). At 0°C, triphenylphosphine (61.9 g, 235.9 mmol, 1.4 equiv.) was introduced portionwise then diisopropylazodicarboxylate (DIAD, 47.7 g, 46.7 mL, 235.9 mmol, 1.4 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight then quenched with 4M NaOH and the mixture was stirred for 1.5 h. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 30 mL) then the collected organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄ and evaporated *in vacuo*. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate gradient from 100:0 to 90:10) afforded ether (24.8

mg, 88% as a colourless oil). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁷¹

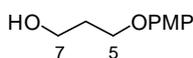
RN: 13391-35-0.

R_f (pentane/ethyl acetate, 95:5) = 0.27.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.87–6.81 (m, 4H, H_{ar}), 6.09–5.99 (ddt, , J = 1.5, 10.5, 17.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.39 (dt, J = 1.5, 17.3 Hz, 1H, CH=CH_aH_b), 5.26 (dt, J = 1.5, 10.5 Hz, 1H, CH=CH_aH_b), 4.49 (dt, J = 5.3 Hz, 2H, CH₂-OAr), 3.78 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.0 (1C, C_{ar}), 153.9 (1C, C_{ar}), 133.8 (1CH, CH=CH₂), 117.7 (1CH₂, CH=CH₂), 115.9 (2CH, C_{ar}), 114.7 (2CH, C_{ar}), 69.6 (O-CH₂), 57.9 (1CH₃, OCH₃).

3-(4-Methoxy-phenoxy)-propan-1-ol



C₁₀H₁₄O₃
182.22 g.mol⁻¹

Ether **xx** (5.1 g, 31 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry DCM (277 mL), BH₃.Me₂S complex in THF (2M, 21.7 mL, 1.4 equiv.), was slowly added and stirring was maintained in the dark for 4 h. MeOH (8 mL), an aqueous NaOH solution (10% w/v, 23.7 mL) and an aqueous solution of hydrogen peroxide (30% w/v, 23.7 mL) were successively added and the reaction mixture was stirred for 20 h. Aqueous layer was extracted with DCM and the collected organic layers were washed with an aqueous 10% v/v HCl solution, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash purification on silica gel (pentane/ethyl acetate gradient from 100:0 to 70:30) afforded alcohol (3.48 g, 62% as an oily white solid). Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁷²

RN: 118943-21-8.

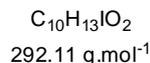
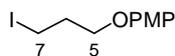
R_f (pentane/ethyl acetate, 60:40) = 0.41.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.87–6.81 (m, 4H, H_{ar}), 4.09 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H-5), 3.88 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H-7), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.04 (q, J = 5.7 Hz, 2H, H-6), 1.60 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.1 (1C, C_{ar}), 153.0 (1C, C_{ar}), 115.7 (2CH, C_{ar}), 114.7 (2CH, C_{ar}), 66.8 (1CH₂, C-7), 60.9 (1CH₂, C-5), 56.0 (1CH₃, OCH₃), 32.3 (1CH₂, C-6),

¹⁷¹ Huang, J-M.; Lin, Z-Q.; Chen, D-S. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 22.; Trivedi, R.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5650.

¹⁷² Nawrat, C. C.; Moody, C. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1484.

1-(3-Iodo-propoxy)-4-methoxy-benzene

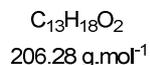
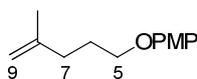
Triphenylphosphine (10.5 g, 40.1 mmol, 2.1 equiv.) and imidazole (2.73 g, 40.1 mmol, 2.1 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of alcohol (10.23 g, 40.1 mmol, 1 equiv.) in DCM (243 mL) at room temperature. After complete dissolution, the reaction mixture was cooled to 0°C and iodine (10.2 g, 40.1 mmol, 2.1 equiv.) was added. After 30 min at 0°C, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with an aqueous 1M Na₂S₂O₃ solution (250 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 120 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 100:0 to 90:10) to afford 4.4 g of title compound as a colourless oil in 79% yield. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁷³

RN: 118943-23-0.

R_f (pentane/ethyl acetate, 95:5) = 0.39.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.89-6.81 (s, 4H, H_{ar}), 4.00 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-5), 3.78 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.38 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-7), 2.34 (dt, *J* = 5.7, 6.0 Hz, 2H, H-6).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.1 (1C, C_{ar}), 152.9 (1C, C_{ar}), 115.7 (2CH, C_{ar}), 114.8 (2CH, C_{ar}), 68.1 (1CH₂, C-5), 55.9 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 33.2 (1CH₂, C-6), 2.9 (1CH₂, C-7).

1-Methoxy-4-(4-methylpent-4-enyloxy)benzene 210

Copper iodide (99 mg, 0.52 mmol, 0.1 equiv.) was added to a magnetically stirred solution of iodide (1.53 g, 5.2 mmol, 1 equiv.) in THF (7.4 mL) at room temperature. The reaction mixture was cooled to -78°C and 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide 0.5M (26.2 mL, 13.1 mmol, 2 equiv.) was added. After 10 min at -78°C, the reaction mixture was warmed to 0°C for 2 h then to room temperature overnight. The reaction was then quenched with an aqueous sat. NH₄Cl solution (15 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude

¹⁷³ Enders, D.; Geibel, G.; Osborne, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1302.

product was purified on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 100:0 to 90:10) to afford 1.05 g of compound **210** as a colourless oil in 97% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 95:5) = 0.54.

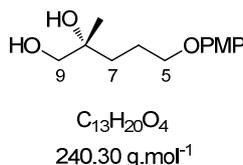
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.84 (s, 4H, H_{ar}), 4.74 (s, 1H, $\text{H}_{\text{a-9}}$), 4.72 (s, 1H, $\text{H}_{\text{b-9}}$), 3.91 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-5), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-7), 1.91 (m, 2H, H-6), 1.76 (s, 3H, C-8- CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.6 (1C, C_{ar}), 153.2 (1C, C_{ar}), 145.0 (1C, C-8), 115.4 (2CH, C_{ar}), 114.6 (2CH, C_{ar}), 110.3 (1 CH_2 , C-9), 68.0 (1 CH_2 , C-5), 55.7 (1 CH_3 , OCH_3), 34.0 (1 CH_2 , C-7), 27.3 (1 CH_2 , C-6), 22.4 (1 CH_3 , C-8- CH_3).

IR (neat) (cm^{-1}) $\nu = 2914, 2833, 1506, 1226, 1040, 888, 746$.

ESI-HRMS : m/z calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2^+$ [MH^+]: 207.1385; found: 207.1382.

(*R*)-5-(4-methoxyphenoxy)-2-methylpentane-1,2-diol **212**



To a magnetically stirred solution of compound **210** (220.31 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in a *t*-BuOH/water mixture (1:1, 10 mL) at 0°C was added K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol, 3 equiv.), $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (990 mg, 3 mmol, 3 equiv.), $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (3.68 mg, 0.01 mmol, 0.01 equiv.), ligand (mass: see below, 0.025 mmol, 0.025 equiv.) and MeSO_2NH_2 (95 mg, 1 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 2 h at 0°C then Na_2SO_3 (1.5 g) was added. After 1 h stirring at room temperature, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure and purified on silica gel (pentane/ethyl acetate, 50:50) to afford 254 mg of title compound **212** as colorless oil in a quantitative yield (de = 84 % with $(\text{DHQD})_2\text{-AQN}$ as ligand).

In order to study the influence of the linker (PHAL, AQN, PYR) on the diastereoselection of the reaction, various ligands were employed:

- blank reaction: without ligand
- $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ (19.48 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv.)
- $(\text{DHQD})_2\text{-PYR}$ (22.03 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv.)+
- $(\text{DHQD})_2\text{-AQN}$ (21.43 mg, 0.025 mmol, 0.025 equiv.)

R_f (pentane/ethyl acetate, 70:30) = 0.30.

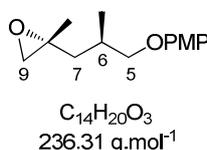
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6.83 (m, 4H, H_{ar}), 3.94 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz, H_{2-5}), 3.76 (s, 3H, Ar-O- CH_3), 3.51 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}-9}$), 3.45 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}-9}$), 2.24-1.95 (bs, 2H, OH), 1.86 (m, 2H, H-6), 1.67 (m, 2H, H-7), 1.21 (s, 3H, CH_3 -C-8).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.7 (1C, C_{ar}), 152.8 (1C, C_{ar}), 115.4 (2CH, C_{ar}), 114.5 (2CH, C_{ar}), 72.6 (1C, C-8), 69.6 (1 CH_2 , C-9), 68.9 (1 CH_2 , C-5), 55.6 (1 CH_3 , Ar-O- CH_3), 34.8 (1 CH_2 , C-7), 23.6 (1 CH_2 , C-6), 23.0 (1 CH_3 , CH_3 -C-8).

IR ν (cm^{-1}): 3372, 2936, 1507, 1468, 1229, 1036, 824.

ESI-HRMS: m/z calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NaO}_4^+$ [MNa^+]: 263.1254; found: 263.1255.

(R)-2-((R)-3-(4-methoxyphenoxy)-2-methylpropyl)-2-methyloxirane 214



To a stirred solution of diol **194** (10 g, 42 mmol, 1 equiv.) and mesyl chloride (5.0 g, 3.4 mL, 44 mmol, 1.05 equiv.) in THF (60 mL) at -10°C , was added freshly prepared LDA (1.5 M in THF, 59 mL, 88 mmol, 2.1 equiv.) dropwise. After complete addition, the reaction mixture was stirred at -10°C for 3 h. The reaction mixture was then carefully quenched by addition of an aqueous sat. NH_4Cl solution (70 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 60 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 100:0 to 70:30) afforded 6.9 g of epoxide **214** as colorless oil in 70% yield.

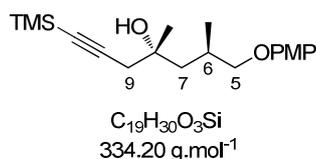
R_f (pentane/ethyl acetate, 50:50) = 0.69.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.81 (m, 4H, H_{ar}), 3.82 (dd, $J = 5.7, 9.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}-5}$), 3.73 (s, 3H, Ar-O- CH_3), 3.63 (dd, $J = 6.8, 9.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}-5}$), 2.60 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}-9}$), 2.54 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}-9}$), 2.12 (m, 1H, H-6), 1.91 (dd, $J = 5.7, 13.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a}-7}$), 1.35 (s, 3H, C-8- CH_3), 1.28 (dd, $J = 8.7, 13.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b}-7}$), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-6- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.7 (1C, C_{ar}), 153.1 (1C, C_{ar}), 115.4 (2CH, C_{ar}), 114.5 (2CH, C_{ar}), 73.6 (1 CH_2 , C-5), 55.9 (1C, C-8), 55.6 (1 CH_3 , Ar-O- CH_3), 54.2 (1 CH_2 , C-9), 40.7 (1 CH_2 , C-7), 30.8 (1CH, C-6), 20.8 (1 CH_3 , C-8- CH_3), 17.3 (1 CH_3 , C-6- CH_3).

IR ν (cm^{-1}): 2931, 1506, 1226, 1038, 822, 789, 745.

MS (ES): [MNa^+] = 277.

(4*R*,6*R*)-7-(4-methoxyphenoxy)-4,6-dimethyl-1-(trimethylsilyl)hept-1-yn-4-ol 216

n-BuLi (1.6M in hexanes, 52.5 mL, 84 mmol, 2.1 equiv.) was added dropwise to a magnetically stirred solution of trimethylsilylacetylene (11.6 mL, 80 mmol, 2 equiv.) in THF (188 mL) at -78°C. After 30 min at -78°C, compound **214** (9.4g, 39.7 mmol, 1 equiv.) in THF (52 mL) was added followed by BF₃·OEt₂ (12.5 mL, 100 mmol, 2.5 equiv.). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 4 h. The reaction was quenched by addition of an aqueous sat. NH₄Cl solution (200 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 90:10) afforded 13 g of title compound **216** as colorless oil in 98% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 90:10) = 0.25.

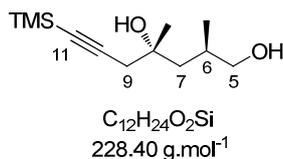
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.88-6.79 (m, 4H, H_{ar}), 3.84-3.74 (m, 2H, H-5), 3.76 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 2.76 (bs, 1H, OH), 2.46 (d, 1H, H_a-9), 2.41 (d, 1H, H_b-9), 2.20 (m, 1H, H-6), 1.81 (dd, *J* = 6.4, 14.7 Hz, 1H, H_a-7), 1.56 (dd, *J* = 4.9, 14.7 Hz, 1H, H_b-7), 1.32 (s, 3H, CH₃-C-8), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃-C-6), 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.9 (1C, C_{ar}), 152.9 (1C, C_{ar}), 115.5 (2CH, C_{ar}), 114.6 (2CH, C_{ar}), 103.6 (1C, C-10), 88.3 (1C, C-11), 74.5 (1CH₂, C-5), 71.6 (1C, C-8), 55.7 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 45.2 (1CH₂, C-7), 35.1 (1CH₂, C-9), 29.2 (1CH, C-6), 26.4 (1CH₃, CH₃-C-8), 19.4 (1CH₃, CH₃-C-6), -0.05 (3CH₃, Si(CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 3463, 2958, 2173, 1507, 1227, 839, 747, 650.

MS (ES): [MNa⁺] = 357.

[α]₂₀^D (*c* 1, CHCl₃) = +8.8.

(2*R*,4*R*)-2,4-dimethyl-7-(trimethylsilyl)hept-6-yne-1,4-diol 219

Para-methoxyphenyl ether **216** (100 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.) was dissolved in an acetonitrile/water mixture (4:1, 3.5 mL). NaHCO₃ (149 mg, 1.77 mmol, 8.06 equiv.) was added and the reaction mixture

was cooled to 0°C. Ceric ammonium nitrate (318 g, 0.58 mmol, 2.65 equiv.) was portionwise added and the reaction was stirred for 10 minutes. The aqueous phase was neutralized by addition of 1M HCl then extracted with diethyl ether and finally with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (gradient from 100:0 to 60:40) afforded title compound **219** as an orange oil in 70% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 50:50) = 0.23.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.28-4.01 (bs, 2H, OH), 3.56 (dd, *J* = 10.7, 3.7 Hz, 1H, H_a-5), 3.27 (dd, *J* = 8.7, 10.7 Hz, 1H, H_b-5), 2.40 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H_a-9), 2.33 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H_b-9), 1.93 (m, 1H, H-6), 1.58 (m, 2H, H-7), 1.28 (s, 3H, CH₃-C-8), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃-C-6), 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

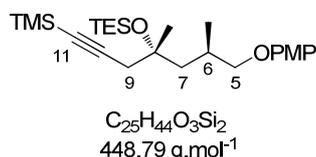
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 103.7 (1C, C-10), 87.9 (1C, C-11), 71.7 (1C, C-8), 68.9 (1CH₂, C-5), 47.3 (1CH₂, C-7), 36.1 (1CH₂, C-9), 31.8 (1CH, C-6), 25.4 (1CH₃, CH₃-C-8), 19.6 (1CH₃, CH₃-C-6), -0.1 (3CH₃, Si(CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 3276, 2958, 2175, 1459, 1248, 1031, 758, 697.

ESI-HRMS: *m/z* calc. for C₁₂H₂₄NaO₂Si⁺ [MNa⁺]: 251.1438; found: 251.1439.

[α]₂₀^D (c = 1, CHCl₃) = +12.4

triethyl(((4*R*,6*R*)-7-(4-methoxyphenoxy)-4,6-dimethyl-1-(trimethylsilyl)hept-1-yn-4-yl)oxy)silane
217



2,6-lutidine (18.1 mL, 155.2 mmol, 4 equiv.) and triethylsilyltrifluoromethanesulfonate (17.6 mL, 77.6 mmol, 2 equiv.) were successively added to a magnetically stirred solution of compound **216** (13 g, 38.8 mmol, 1 equiv.) in DCM (650 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min then at room temperature for 1 h and was stopped by addition of an aqueous sat. NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ ethyl acetate, 98/2) afforded 20.3 g of title compound **217** as a yellow oil in 100% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 90:10) = 0.76.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.82 (m, 4H, H_{ar.}), 3.88 (dd, *J* = 5.1, 8.8, Hz, 1H, H_a-5), 3.77 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.60 (dd, *J* = 7.6, 8.8 Hz, 1H, H_b-5), 2.47 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_a-9), 2.39 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_b-9), 2.14 (m, 1H, H-6), 1.79 (dd, *J* = 4.7, 14.1 Hz, 1H, H_a-7), 1.43 (dd, *J* = 5.9, 14.1 Hz, 1H, H_b-7), 1.34 (s, 3H, CH₃-C-8), 1.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃-C-6), 0.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.52 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.5 (2C, C_{ar}), 115.3 (2CH, C_{ar}), 114.5 (2CH, C_{ar}), 104.7 (1C, C-10), 86.7 (1C, C-11), 75.4 (1C, C-8), 74.5 (1CH₂, C-5), 55.7 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 45.2 (1CH₂, C-7), 34.4 (1CH₂, C-9), 29.3 (1CH, C-6), 28.0 (1CH₃, CH₃-C-8), 19.4 (1CH₃, CH₃-C-6), 6.8 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.4 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.0 (3CH₃, Si(CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 2945, 2175, 1508, 1229, 841, 723

MS (ES): [MNa⁺] = 471.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ (c = 1, CHCl₃) = +3.1

(2R,4R)-2,4-dimethyl-4-(triethylsilyloxy)-7-(trimethylsilyl)hept-6-yn-1-ol **218**



Procedure for the anodic oxidation of PMP ether

The electrolysis was conducted in an electrochemical cell with a porosity glass frit to separate anodic and cathodic parts, each fitted with platinum electrodes. A saturated calomel electrode was used as reference.

para-Methoxyphenyl ether **217** (3 mmol, 1.34g, 1 equiv.) was dissolved in an acetonitrile/aqueous sat. NaHCO₃ mixture (90:10, 200 mL) containing NaClO₄·H₂O (10 mmol, 1.2 g, C = 0.05 M, **warning: explosive, should be handled with care**) at room temperature in the anodic part. The cathodic cell was filled with the same mixture (20 mL). The potential was maintained at 1.4 V until 1.1 F/mol was delivered. Evolution of the reaction can be monitored either by TLC or by diminution of the intensity to less than 5% of the initial intensity. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and diluted in DCM (80 mL) and water (80 mL). pH of the aqueous phase was adjusted to 6 with aqueous HCl 1 M, then extracted (x 3) with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 95:5 to 90:10) delivered alcohol **218** (627 mg, 61%, colorless liquid).

Procedure for buffered CAN-mediated cleavage of PMP ether

para-Methoxyphenyl ether (100 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.) was dissolved in an acetonitrile/water mixture (4:1, 3.5 mL), then sodium hydrogencarbonate (149 mg, 1.77 mmol, 8.06 equiv.) was added and the reaction mixture was cooled to 0°C. Ceric ammonium nitrate (318 g, 0.58 mmol, 2.65 equiv.) was added portion wise and the reaction was stirred for 5 minutes. The aqueous phase was neutralized by addition of 1M HCl then extracted (x2) with diethyl ether, then (x2) with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Purification on silica gel (gradient from 100:0 to 60:40) afforded title compound as an orange oil in 70% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 90:10) = 0.52.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.49 (dd, $J = 4.8, 10.5$ Hz, 1H, H_a -5), 3.36 (dd, $J = 7.0, 10.5$ Hz, 1H, H_b -5), 2.68 (bs, 1H, OH), 2.46 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_a -9), 2.38 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_b -9), 1.90 (m, 1H, H-6), 1.74 (dd, $J = 6.7, 14.3$ Hz, 1H, H_a -7), 1.47 (dd, $J = 4.5, 14.1$ Hz, 1H, H_b -7), 1.32 (s, 3H, CH_3 -C-8), 0.94 (d, 3H, CH_3 -C-6), 0.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.62 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.12 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 104.2 (1C, C-10), 87.2 (1C, C-11), 75.8 (1C, C-8), 68.8 (1 CH_2 , C-5), 46.0 (1 CH_2 , C-7), 35.0 (1 CH_2 , C-9), 31.7 (1CH, C-6), 27.1 (1 CH_3 , CH_3 -C-8), 19.3 (1 CH_3 , CH_3 -C-6), 6.9 (3 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 6.5 (3 CH_2 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), -0.1 (3 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR ν (cm^{-1}): 3281, 2958, 2175, 1248, 1031, 839, 758, 650.

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 366$.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ (c 1, CHCl_3) = +10.2.

(2R,4R)-2,4-dimethyl-4-(triethylsilyloxy)-7-(trimethylsilyl)hept-6-ynal 178



A solution of DMSO (0.35 mL, 5 mmol, 10 equiv.) in DCM (2 mL) was added dropwise to a magnetically solution of oxalyl chloride (0.22 mL, 2.5 mmol, 5 equiv.) in DCM (2 mL) at -80°C . When the gas evolution ceased, triethylsilylether **220** (0.5 mmol, 1 equiv.) in DCM (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 20 min at -80°C and for 20 min at -40°C and cooled again to -80°C . Triethylamine (1.25 mL, 9 mmol, 18 equiv.) was added and the temperature was allowed to warm to 0°C over 2 h. The reaction mixture was quenched with NH_4Cl then neutralized with HCl. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), then dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residual oil was diluted in diethyl ether (15 mL), filtered through Celite[®] (diethyl ether washes), and concentrated. The residual triethylsilanol was distilled and pure aldehyde **178** was obtained as a pale yellow oil in 70% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 98:2) = 0.52

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.49 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-5), 2.53 (m, 1H, H-6), 2.43 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, H_a -9), 2.38 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, H_b -9), 2.23 (dd, $J = 9.0, 14.2$ Hz, 1H, H_a -7), 1.51 (dd, J

= 3.6, 14.2 Hz, 1H, H_b-7), 1.32 (s, 3H, CH₃-C-8), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃-C-6), 0.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.55 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

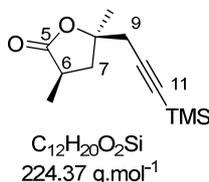
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 205.0 (1C, CO), 103.9 (1C, C-10), 87.5 (1C, C-11), 74.7 (1C, C-8), 43.8 (1CH₂, C-7), 42.4 (1CH, C-6), 35.0 (1CH₂, C-9), 27.3 (1CH₃, CH₃-C-8), 15.7 (1CH₃, CH₃-C-6), 7.1 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃) 6.5 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.0 (3CH₃, Si(CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 2957, 2176, 1727, 1249, 1004, 839, 723.

MS (ES): [MNa⁺] = 363.

[α]₂₀^D (c 1, CHCl₃) = +10.6.

(3*R*,5*R*)-3,5-dimethyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-ynyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one 221



2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO, 2 mg, 0.01 mmol, 0.15 equiv.) and *bis*(acetoxy)iodobenzene (BAIB, 72 mg, 0.22 mmol, 2.4 equiv.) were added to a solution of diol **219** (28 mg, 0.09 mmol, 1 equiv.) in DCM (1 mL). The reaction mixture was stirred for 1.5 h and quenched with a saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (3 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 5 mL). The combined organic layer were washed with an aqueous sat. NaHCO₃ solution (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 70/30 to 50/50) afforded 26 mg of title compound as a colorless oil in 92% yield.

R_f (Pentane/ethyl acetate, 80:20) = 0.60.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.82 (ddq, *J* = 7.1, 9.3, 11.5 Hz, 1H, H-6), 2.63 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H H_a-9), 2.57 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H H_b-9), 2.29 (dd, *J* = 12.7, 9.3 Hz, 1H, H_a-7), 1.97 (dd, *J* = 12.7, 11.5 Hz, 1H, H_b-7), 1.43 (s, 3H, CH₃-C-8), 1.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃-C-6), 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

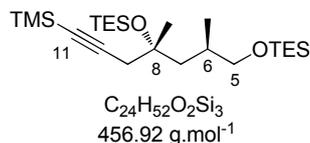
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178.6 (1C, C-5), 101.0 (1C, C-10), 88.1 (1C, C-11), 81.9 (1C, C-8), 40.3 (1CH₂, C-7), 34.9 (1CH, C-6), 33.2 (1CH₂, C-9), 25.2 (1CH₃, CH₃-C-8), 15.3 (1CH₃, CH₃-C-6), -0.1 (3CH₃, Si(CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 2878, 1768, 1249, 1034, 841.

ESI-HRMS: *m/z* calc. for C₁₂H₂₁O₂Si⁺ [MH⁺]: 225.1305; found: 225.1310.

$[\alpha]_{20}^D$ (c 1, CHCl₃) = +10.6

(5R,7R)-3,3,10,10-tetraethyl-5,7-dimethyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)-4,9-dioxa-3,10-disiladodecane 220



2,6-lutidine (18.1 mL, 155.2 mmol, 5 equiv.) and triethylsilyltrifluoromethanesulfonate (17.6 mL, 77.6 mmol, 3 equiv.) were successively added to a magnetically stirred solution of compound **219** (13 g, 38.8 mmol, 1 equiv.) in DCM (650 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min then at room temperature for 2 h and was stopped by addition of an aqueous sat. NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ ethyl acetate, 98/2) afforded 20.3 g of title compound **220** as a yellow oil in quantitative yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 100:0) = 0.55.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.54 (dd, 1H, *J* = 5.2, 9.6 Hz, H_a-5), 3.23 (dd, 1H, *J* = 8.2, 9.6 Hz, H_b-5), 2.43 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, H_a-9), 2.36 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, H_b-9), 1.79 (m, 1H, H-6), 1.60 (dd, 1H, *J* = 4.2, 14.1 Hz, H_a-7), 1.31 (s, 3H, CH₃-C-8), 1.30 (m, 1H, H_b-7), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃-C-6), 0.95 (t, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.58 (2q, 12H, *J* = 7.6 Hz, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

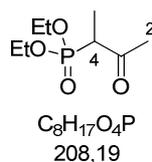
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 105.0 (1C, C-10), 86.5 (1C, C-11), 75.4 (1C, C-8), 68.9 (1CH₂, C-5), 45.1 (1CH₂, C-7), 34.3 (1CH₂, C-9), 32.0 (1CH, C-6), 28.1 (1CH₃, CH₃-C-8), 19.0 (1CH₃, CH₃-C-6), 7.1 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.8 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.7 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃), 4.4 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃), -0.0 (3CH₃, Si(CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 2954, 2876, 2177, 1458, 1249, 1087, 1006, 841, 758, 724.

MS (ES): [MNa⁺] = 479.

$[\alpha]_{20}^D$ (c 1, CHCl₃) = +3.5.

Diethyl 3-oxobutan-2-ylphosphonate 233



To a stirred solution of diethyl ethylphosphonate (20 g, 120.4 mmol, 1 equiv.) in THF (144 mL) at -78 °C, *n*-BuLi (82.5 mL, 132 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise with a syringe pump. After complete addition, the reaction mixture was stirred at -78 °C for 3 hours. Then distilled ethyl acetate was

added to the reaction mixture and stirred for 1 hour more before being quenched by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford 21.3 g of ketophosphonate **233** without further purification as a colorless oil. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁷⁴

RN: 117653-52-8.

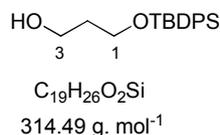
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.07 (m, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{-CH}_3)_2$), 3.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-4), 2.84 (s, 3H, C-2), 1.28 (m, 9H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{-CH}_3)_2 + \text{CH}_3\text{-C-4}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 203.6 (d, $J_{cp} = 3.8$ Hz, 1C, C-3), 62.5 (d, $J_{cp} = 6.7$ Hz, 1 CH_2 , $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 62.4 (d, $J_{cp} = 6.7$ Hz, 1 CH_2 , $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 47.3 (d, $J_{cp} = 126.0$ Hz, 1CH, C-4), 30.3 (1 CH_3 , C-2), 16.2 (2d, $J_{cp} = 6.0$ Hz, 2 CH_3 , $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 10.7 (d, $J_{cp} = 6.3$ Hz, 1 CH_3 , $\text{CH}_3\text{-C-4}$).

IR ν (cm^{-1}): 3744, 2984, 1716, 1244, 1044, 1017.

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 479$.

3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propan-1-ol **222**



To a solution of 1,3-propanediol (20.8 mL, 291 mmol, 4 equiv.) and triethylamine (20.2 mL, 145.52 mmol, 2 equiv.) in DCM (150 mL) at -20°C was added *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (19 mL, 72.76 mmol, 1 equiv.) in DCM (75 mL) *via* syringe-pump over 30 min. The reaction mixture was warmed to room temperature, stirred for 2 h then concentrated under reduced pressure. The resulting oil was diluted in diethyl ether (150 mL) and filtered on Celite[®] (diethyl ether washes). The organic layer was washed with water (8 x 100 mL), an aqueous sat. NH_4Cl solution (75 mL), brine (2 x 100 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 85:15 to 80:20) afforded 21.5 g of title compound **222** as a colorless oil in 94 % yield. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁷⁵

R_f (pentane/ethyl acetate, 80:20) = 0.31.

RN: 127047-71-6.

¹⁷⁴ Tao, X.; Li, Wanfang; M. X.; Li, X.; Fan, W.; Zhu, L.; Xie, X.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8401.

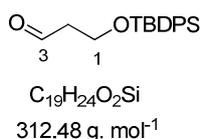
¹⁷⁵ Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.69-7.66 (m, 4H, Har.), 7.45-7.37 (m, 6H, Har.), 3.85 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H, H-3 and H-1), 2.34 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH), 1.81 (quint, $J = 5.5$ Hz, 2H, H-2), 1.05 (s, 9H, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 135.7 (4CH, C_{ar}), 133.4 (2C, C_{ar}), 129.9 (2CH, C_{ar}), 127.9 (4CH, C_{ar}), 63.2 (1 CH_2 , C-3), 61.8 (1 CH_2 , C-1), 34.4 (1 CH_2 , C-2), 26.9 (3 CH_3 , Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 (1C, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

MS (GC, EI, CH_4) m/z : 257, 200, 199, 181, 180, 179, 77.

3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propanal **223**



2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO, 390 mg, 3.1 mmol, 0.2 equiv.) and *bis*(acetoxyl)iodobenzene (BAIB, 7.25 g, 22.3 mmol, 1.8 equiv.) were added portionwise to a magnetically stirred solution of alcohol **222** (3.9 g, 12.42 mmol, 1 equiv.) in DCM (100 mL). The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature and quenched with an aqueous sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (60 mL). After 15 min of vigorous stirring, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 75 mL). The combined organic layers were successively washed with an aqueous sat. NaHCO_3 solution (75 mL) and brine (100 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 95:5 to 90:10) afforded 3.5 g of aldehyde **223** in 90% yield. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁷⁶

RN: 112897-03-7

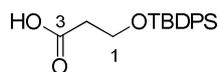
R_f (pentane/ethyl acetate, 85:15) = 0.68.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.83 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-3), 7.69-7.63 (m, 4H, Har.), 7.49-7.35 (m, 6H, H_{ar}), 4.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-1), 2.62 (dt, $J = 2.3, 6.0$ Hz, 2H, H-2), 1.06 (s, 9H, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 201.9 (1CH, C-3), 135.6 (4CH, C_{ar}), 133.2 (2C, C_{ar}), 129.9 (2CH, C_{ar}), 128.0 (4CH, C_{ar}), 58.3 (1 CH_2 , C-1), 46.5 (1 CH_2 , C-2), 26.7 (3 CH_3 , Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.1 (1C, Si- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

MS (GC, EI, CH_4) m/z : 256, 199, 181, 152, 137, 121, 105, 77, 51.

¹⁷⁶ Ferrié, L.; Boulard, L.; Pradaux, F.; Bouzbouz, S.; Reymond, S. Capdevielle, P.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1864.

3-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)propanoic acid **226**

$C_{19}H_{24}O_3Si$
328.47 g. mol⁻¹

To a stirred solution of aldehyde **223** (1.4 g, 4.48 mmol, 1 equiv.) in a *tert*-butanol/water mixture (7:3, 30 mL) were added sodium chlorite (0.60 g, 6.73 mmol, 1.5 equiv.), NaH₂PO₄ (0.807 g, 6.73 mmol, 1.5 equiv.) and 2-methyl-2-butene (5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h then concentrated. The residue dissolved in ethyl acetate (75 mL), washed with water (25 mL), brine (25 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 90:10) afforded 1.35 g of title compound **226** as a colourless oil in 92% yield. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁷⁷

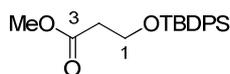
RN: 310409-17-7.

R_f (pentane/ethyl acetate, 90:10) = 0.20.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 10.22-11.54 (bs, 1H, COOH), 7.64-7.77 (m, 4H, H_{ar.}), 7.35-7.52 (m, 6H, H_{ar.}), 3.96 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-1), 2.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-2), 1.04 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 178.4 (1C, C-3), 135.6 (4CH, C_{ar.}), 133.4 (2C, C_{ar.}), 129.8 (2CH, C_{ar.}), 127.8 (4CH, C_{ar.}), 59.6 (1CH₂, C-1), 37.7 (1CH₂, C-2), 26.8 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 19.2 (1C, Si-C(CH₃)₃).

MS (ES): [MNa⁺] = 351

Methyl-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)propanoate **227**

$C_{20}H_{26}O_3Si$
342.50 g. mol⁻¹

To a stirred solution of carboxylic acid **226** (1.35 g, 4.12 mmol, 1 equiv.) in a benzene-methanol mixture (3.5:1, 72 mL) was added TMSCHN₂ (2.06 mL, 2M solution in hexane, 4.12 mmol, 1 equiv.) at room temperature. The mixture was stirred for 1h at room temperature and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 95:5) afforded 1.13 g of title compound **227** as a colorless oil in 80% yield. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹²⁵

RN: 166194-08-7.

R_f (pentane/ethyl acetate, 90:10) = 0.75.

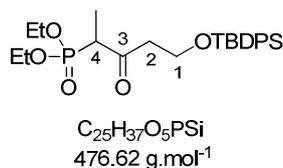
¹⁷⁷ Sano, S.; Kuroda, Y.; Saito, K.; Ose, Y.; Nagao, Y. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11881.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.63-7.76 (m, 4H, H_{ar}), 7.35-7.51 (m, 6H, H_{ar}), 3.95 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-1), 3.69 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-CO}$), 2.59 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-2), 1.04 (s, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.2 (1C, C-3), 135.6 (4CH, C_{ar}), 133.6 (2C, C_{ar}), 129.8 (2CH, C_{ar}), 127.8 (4CH, C_{ar}), 59.9 (1 CH_2 , C-1), 51.6 (1 CH_3 , OCH_3), 37.8 (1 CH_2 , C-2), 26.8 (3 CH_3 , $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 (1C, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 366$.

diethyl 5-(tert-butylphenylsilyloxy)-3-oxopentan-2-ylphosphonate **228**



To a stirred solution of methyl ester **227** (4.56 g, 20.8 mmol, 1 equiv.) and diethylethylphosphonate (4.15 g, 24.96 mmol, 1.2 equiv.) in THF (45 mL) at -78 °C, was added freshly prepared LDA (1M in THF, 43.7 mL, 2.1 equiv.) dropwise over 10 min with a syringe pump. After complete addition, the reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h. The reaction mixture was then carefully quenched by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution (50 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 50:50) afforded 4.9 g of β -ketophosphonate **228** as a colorless oil in 67% yield.

RN: 790699-61-5 (no literature data available).

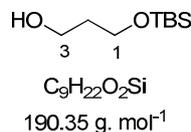
R_f (pentane/ethyl acetate, 60:40) = 0.23.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.62-7.70 (m, 4H, H_{ar}), 7.34-7.46 (m, 6H, H_{ar}), 4.11 (m, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-1), 3.34 (dq, $J = 7.1, 25.5$ Hz, 1H, H-4), 2.92 (m, 2H, H-2), 1.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-4}$), 1.31 (m, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.03 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 204.9 (d, $J_{\text{cp}} = 3.9$ Hz, 1C, C-3), 135.6 (4CH, C_{ar}), 133.4 (d, $J_{\text{cp}} = 3.9$ Hz, 2CH, C_{ar}), 129.8 (2CH, C_{ar}), 127.8 (4CH, C_{ar}), 62.7 (d, $J_{\text{cp}} = 6.6$ Hz, 1 CH_2 , OCH_2CH_3), 62.6 (d, $J_{\text{cp}} = 6.6$ Hz, 1 CH_2 , OCH_2CH_3), 59.8 (1 CH_2 , C-1), 47.3 (d, $J_{\text{cp}} = 125.5$ Hz, 1CH, C-4), 45.8 (1 CH_2 , C-2), 26.8 (3 CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 (1C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 16.4 (d, $J_{\text{cp}} = 6.0$ Hz, 2 CH_3 , OCH_2CH_3), 10.8 (d, $J_{\text{cp}} = 6.3$ Hz, 1 CH_3 , C-4- CH_3).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 499$.

IR ν (cm^{-1}): 3475, 2911, 1716, 1245, 1017, 795.

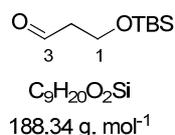
3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propanal 229**3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propan-1-ol**

To a solution of 1,3-propanediol (2.1 mL, 28.7 mmol, 4 equiv.) and triethylamine (2 mL, 14.35 mmol, 2 equiv.) in DCM (28 mL) at -20°C was added a solution of *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.08 g, 7.17 mmol, 1 equiv.) in DCM (10 mL) over 30 min. The mixture was allowed to warm to room temperature over 2 h, and was then concentrated under reduced pressure. The resulting solution was diluted in diethyl ether and filtered on Celite® (diethyl ether washes). The organic layer was successively washed with water, an aqueous sat. NH₄Cl solution, brine then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/Et₂O, gradient from 90:10 to 80:20) afforded 1.10 g of 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propan-1-ol as a yellow oil in 81% yield. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁷⁸

RN: 73842-99-6.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 3.84-3.77 (m, 4H, H-3, H-1), 2.54 (brs, 1H, OH), 1.77 (quint, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-2), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si-(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 63.0 (1CH₂, C-3), 62.5 (1CH₂, C-1), 34.2 (1CH₂, C-2), 25.9 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 18.2 (1C, Si-C(CH₃)₃), -5.4 (2CH₃, Si-(CH₃)₂).

3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propanal 229

2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO, 90 mg, 0.58 mmol, 0.1 equiv.) and *bis*(acetoxy)iodobenzene (BAIB, 3.35 g, 10.4 mmol, 1.8 equiv.) were added portionwise to a magnetically stirred solution of alcohol (1.1 g, 5.78 mmol, 1 equiv.) in DCM (40 mL). The reaction mixture was stirred for 40 min at room temperature. Another portion of TEMPO (90 mg, 0.58 mmol, 0.1 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 24 h. A saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (40 mL) was added and after 15 min of vigorous stirring, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 50 mL). The combined organic layers were successively washed with an aqueous sat. NaHCO₃ solution (50 mL), brine (60 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/Et₂O, gradient from 98:2 to 95:5) afforded

¹⁷⁸ Smith III, A. B.; Fox, R. J.; Vanecko J. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3099.

814 mg of aldehyde **229** (colourless liquid) in 75 % yield. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁷⁸

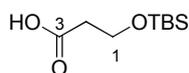
RN: 89922-82-7.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.79 (s, 1H, H-3), 3.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-1), 2.60 (td, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 2H, H-2), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si-(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 202.1 (1CH, C_{ar.}), 57.5 (1CH₂, C-1), 46.6 (1CH₂, C-2), 25.9 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 18.3 (1C, Si-C(CH₃)₃), -5.3 (2CH₃, Si-(CH₃)₂).

diethyl 5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-oxopentan-2-ylphosphonate **230**

3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propanoic acid



C₉H₂₀O₃Si
204.34 g. mol⁻¹

To a stirred solution of aldehyde (720 mg, 3.83 mmol, 1 equiv.) in a *tert*-butanol/water mixture (7:3, 15 mL) were added sodium chlorite (519 mg, 5.74 mmol, 1.5 equiv.), NaH₂PO₄ (689 mg, 5.74 mmol, 1.5 equiv.) and 2-methyl-2-butene (4 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h then concentrated. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 85:15) afforded 680 mg of title compound (colourless oil) in 87 % yield. Spectroscopic data (¹H) were consistent with those reported in the literature.¹⁷⁹

RN: 120821-20-7.

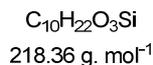
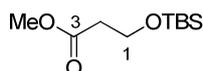
R_f(pentane/ethyl acetate, 85:15) = 0.42.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.97 (bs, 1H, COOH), 3.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-1), 2.56 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-2), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, Si-(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 177.7 (1C, C-3), 58.8 (1CH₂, C-1), 37.9 (1CH₂, C-2), 25.8 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 18.3 (1C, Si-C(CH₃)₃), -5.4 (2CH₃, Si-(CH₃)₂).

Methyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propanoate

¹⁷⁹ Qi, J.; Kingston, D. G. I.; Blanden, A. R.; Bane, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5247.



To a stirred solution of carboxylic acid (600 mg, 2.94 mmol, 1 equiv.) in benzene-methanol (3.5:1, 45 mL) was added TMSCHN₂ (1.47 mL, 2M solution in hexane, 2.94 mmol, 1 equiv.) at room temperature. The mixture was stirred for 1h at room temperature and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 90:10) afforded 500 mg of methylester as a colourless oil in 78 % yield. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁸⁰

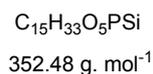
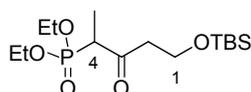
RN: 448944-56-7.

R_f(pentane/ethyl acetate, 90:10) = 0.75.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 3.91 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-1), 3.69 (s, 3H, CH₃-O-CO), 2.54 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-2), 0.90 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si-(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 172.3 (1C, C-3), 59.1 (1CH₂, C-1), 51.5 (1CH₃, CH₃-O-CO), 37.9 (1CH₂, C-2), 25.8 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 18.3 (1C, Si-C(CH₃)₃), -5.4 (2CH₃, Si-(CH₃)₂).

diethyl 5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-oxopentan-2-ylphosphonate 230



To a stirred solution of methyl ester (500 mg, 2.29 mmol, 1 equiv.) and diethylethylphosphonate (0.457 g, 2.75 mmol, 1.2 equiv.) in THF (5 mL) at -78 °C, was added freshly prepared LDA (1M in THF, 4.83 mL, 2.1 equiv.) dropwise over 10 min with a syringe pump. After complete addition, the reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h then carefully quenched with an aqueous sat. NH₄Cl solution (15 mL) and diluted with ethyl acetate (20 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL) then the combined organic layers were washed with water (20 mL), brine (25 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 80:20 to 50:50) afforded 500 mg of β-ketophosphonate **230** as a colourless oil in 62 % yield. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁸¹

¹⁸⁰ Peng, S.; McGinley, C. M.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 349.

¹⁸¹ Reiff, E. A.; Nair, S. K.; Henri, J. T.; Greiner, J. F. Reddy, B. S.; Chakrasali, R.; David, S. A. Chiu, T-L.; Amin, E. A.; Himes, R. H.; Vander Velde, D. G.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 86.

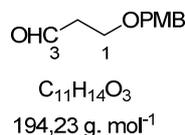
RN: 473242-73-8.

R_f(pentane/ethyl acetate, 60:40) = 0.28.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 4.16 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1), 3.33 (dq, *J* = 7.2, 25.2 Hz, 1H, H-4), 2.90 (m, 2H, H-2), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C-4-CH₃), 1.34 (m, 6H, O-CH₂-CH₃), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.08 (s, 3H, Si-CH₃), 0.07 (s, 3H, Si-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 205.1 (1C, *J*_{cp} = 4.0 Hz, C-3), 62.6 (d, *J*_{cp} = 6.7 Hz, 1CH₂, OCH₂CH₃), 62.5 (d, *J*_{cp} = 6.7 Hz, 1CH₂, OCH₂CH₃), 58.9 (1CH₂, C-1), 47.3 (d, *J*_{cp} = 125.9 Hz, 1CH, C-4), 46.1 (1CH₂, C-2), 25.9 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 18.2 (1C, Si-C(CH₃)₃), 16.4 (d, *J*_{cp} = 6.1 Hz, 1CH₃, OCH₂CH₃), 16.3 (d, *J*_{cp} = 6.0 Hz, 1CH₃, OCH₂CH₃), 10.7 (d, *J*_{cp} = 6.3 Hz, 1CH₃, C-4-CH₃), -5.3 (2CH₃, Si-(CH₃)₂).

3-(4-methoxybenzyloxy)propanal **231**



2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO, 105 mg, 0.68 mmol, 0.1 equiv.) and bis(acetoxy)iodobenzene (BAIB, 3.90 g, 12.1 mmol, 1.8 equiv.) were added portionwise to a magnetically stirred solution of alcohol **189** (1.32 g, 6.73 mmol, 1 equiv.) in DCM (50 mL). The reaction mixture was stirred for 40 min at room temperature then another portion of TEMPO (105 mg, 0.68 mmol, 0.1 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 24 h. An aqueous sat. Na₂S₂O₃ solution (70 mL) was added and after 15 min of vigorous stirring, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 60 mL). The combined organic layers were successively washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (60 mL), brine (70 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (pentane/diethyl ether, gradient from 90:10 to 80:20) afforded aldehyde **231** (1.05 g, 81%) as a colourless liquid. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁸²

RN: 128461-65-4.

R_f(pentane/ethyl acetate, 75:25) = 0.35.

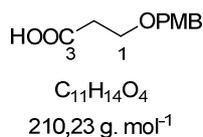
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.77 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-3), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{ar.}), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{ar.}), 4.45 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1), 2.67 (td, *J* = 2.0, 6.0 Hz, 2H, H-2).

¹⁸² Herb, C.; Maier, M. E. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8129.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 201.4 (1CH, C-3), 159.3 (1C, C_{ar}), 129.9 (1C, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 113.9 (2CH, C_{ar}), 72.9 (1CH₂, CH_2Ar), 63.6 (1CH₂, C-1), 55.3 (1CH₃, OCH_3Ph), 43.9 (1CH₂, C-2).

Diethyl (5-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-oxopentan-2-yl)phosphonate 232

3-(4-methoxybenzyloxy)propanoic acid



To a stirred solution of aldehyde **231** (1.05 g, 5.41 mmol, 1 equiv.) in a *tert*-butanol-water mixture (7:3, 20 mL) were successively added sodium chlorite (734 mg, 8.12 mmol, 1.5 equiv.), NaH_2PO_4 (974 mg, 8.12 mmol, 1.5 equiv.), and 2-methyl-2-butene (5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h then concentrated under vacuum. The residue was dissolved in ethyl acetate (30 mL) then washed with water (10 mL) and brine (15 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate, 70:30) to afford acid (772 mg, 68 %, mp = 32.5°C) as a white solid. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁸³

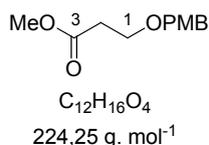
RN: 392333-41-4.

R_f (pentane/ethyl acetate, 65:35) = 0.18.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.87 (brs, 1H, COOH), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{ar}), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{ar}), 4.48 (s, 2H, O- CH_2 -Ar), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H-1), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 177.4 (1C, C-3), 159.3 (1C, C_{ar}), 129.9 (1C, C_{ar}), 129.5 (2CH, C_{ar}), 113.9 (2CH, C_{ar}), 72.9 (1CH₂, O- CH_2 -Ar), 64.9 (1CH₂, C-1), 55.4 (1CH₃, OCH_3), 35.0 (1CH₂, C-2).

Methyl 3-(4-methoxybenzyloxy)propanoate



¹⁸³ Menche, D.; Dieckmann, M.; Dreisigacker, S.; Rudolph, S. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10782.

To a stirred solution of carboxylic acid (750 mg, 3.57 mmol, 1 equiv.) in a benzene-methanol mixture (3.5:1, 49.5 mL) at room temperature was added TMSCHN₂ (1.78 mL, 2M solution in hexane, 3.57 mmol, 1 equiv.). The mixture was stirred for 1 h then concentrated under reduced pressure. Flash purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 80:20) afforded methyl ester (575 mg, 72%) as a colourless oil.

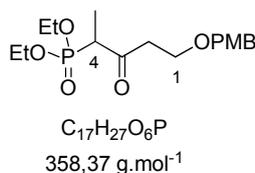
RN: 1037155-36-4 (no literature data available).

R_f (pentane/ethyl acetate, 80:20) = 0.49.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{ar.}), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{ar.}), 4.46 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-1), 3.68 (s, 3H, COOCH₃), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 172.1 (1C, C-3), 159.3 (1C, C_{ar.}), 130.2 (1C, C_{ar.}), 129.3 (2CH, C_{ar.}), 113.8 (2CH, C_{ar.}), 72.8 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 65.3 (1CH₂, C-1), 55.3 (1CH₃, Ar-OCH₃), 51.7 (1CH₃, COOCH₃), 35.0 (1CH₂, C-2).

Diethyl (5-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-oxopentan-2-yl)phosphonate 232



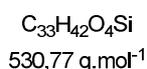
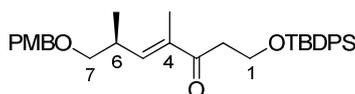
To a stirred solution of methyl ester (0.570 g, 2.54 mmol, 1 equiv) and diethylethylphosphonate (0.506 g, 3.05 mmol, 1.2 equiv) in THF (5 mL) at -78 °C, was added freshly prepared LDA (1M in THF, 5.33 mL, 2.1 equiv.) dropwise over 10 min with a syringe pump. After complete addition, the reaction mixture was stirred at -78 °C for 1h then carefully quenched with an aqueous sat. NH₄Cl solution (15 mL) and diluted with ethyl acetate (20 mL). The aqueous layer was separated and extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water (20 mL), brine (25 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (Pentane/ethyl acetate, gradient from 80:20 to 20:80) afforded β-ketophosphonate **232** (600 mg, 67%, Colourless oil).

R_f (pentane/ethyl acetate, 60:40) = 0.14.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{ar.}), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{ar.}), 4.47 (d, J = 14.4 Hz, 1H, OCH_aH_b-Ar), 4.43 (d, J = 14.4 Hz, 1H, OCH_aH_b-Ar), 4.16 (q, J = 6.8 Hz, OCH₂CH₃), 4.11 (q, J = 6.8 Hz, OCH₂CH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-1), 3.30 (dq, J = 7.2, 25.2 Hz, 1H, H-4), 3.03 (dt, J = 6.0, 16.8 Hz, 1H, H_a-2), 2.92 (dt, J = 6.0, 16.8 Hz, 1H, H_b-2), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H, C-4-CH₃), 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 204.5 (1C, $J_{cp} = 4.0$ Hz, C-3), 159.2 (1C, C_{ar}), 130.3 (1C, C_{ar}), 129.2 (2CH, C_{ar}), 113.8 (2CH, C_{ar}), 72.9 (1 CH_2 , O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Ar), 65.0 (1 CH_2 , C-1), 62.7 (d, $J_{cp} = 6.6$ Hz, 1 CH_2 , O $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 62.6 (d, $J_{cp} = 6.6$ Hz, 1 CH_2 , O $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 55.3 (1 CH_3 , O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 47.1 (d, $J_{cp} = 125.7$ Hz, 1CH, C-4), 43.4 (1 CH_2 , C-2), 16.4 (d, $J_{cp} = 5.8$ Hz, 2 CH_3 , O $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3$), 10.8 (d, $J_{cp} = 6.4$ Hz, 1 CH_3 , C4- CH_3).

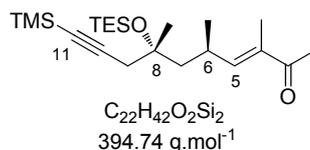
(S,E)-1-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-4,6-dimethylhept-4-en-3-one 251



$\text{Ba}(\text{OH})_2\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (227.8 mg, 0.72 mmol, 1.9 equiv.) was heated at 130°C for 2 hours under vacuum prior being used then immediately suspended in THF. To the freshly prepared solution of dried $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in THF (1.5 mL) was added ketophosphonate **228** (362 mg, 0.76 mmol, 2 equiv.) and the mixture was sonicated for 30 min until it became cloudy. Aldehyde **248** (100 mg, 0.38 mmol, 1 equiv.) was added in a THF: H_2O mixture (40:1, 1.5 mL) and the reaction was stirred at room temperature for 4.5 h, then quenched by addition of an aqueous sat. NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 80/20) afforded 145 mg of compound **251** as a yellow oil in 72% yield over two steps.

R_f (pentane/ethyl acetate, 75:25) = 0.49.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.62-7.70 (m, 4H, H_{ar}), 7.34-7.46 (m, 6H, H_{ar}), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-5), 4.46 (s, 2H, O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Ar), 3.82 (s, 3H, O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-1), 3.39 (m, $J = 2.8, 6.4$ Hz, 2H, H-7), 3.00 (m, 2H, H-2), 2.90 (m, 1H, H-6), 1.83 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -C-4), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -C-6). 1.02 (s, 9H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

(5R,7R,E)-3,5,7-trimethyl-7-((triethylsilyloxy)-10-(trimethylsilyl)dec-3-en-9-yn-2-one 253

Ba(OH)₂·8H₂O (4.44 g, 14.08 mmol, 4.8 equiv.) was heated at **130°C** for **2 hours** under vacuum prior being used then immediately suspended in THF. To the freshly prepared solution of dried Ba(OH)₂ in THF (15 mL) was added ketophosphonate **233** (3.06 g, 14.7 mmol, 5 equiv.) and the mixture was sonicated for 30 min until it became cloudy. Aldehyde **178** (1.0 g, 2.93 mmol, 1 equiv.) was added in a THF:H₂O mixture (40:1, 15 mL) and the reaction was stirred at room temperature for 24 h, then quenched by addition of an aqueous sat. NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ ethyl acetate, 98/2) afforded 900 mg of compound **253** as a colorless oil in 70% yield over two steps.

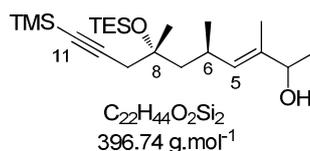
R_f (pentane/ethyl acetate, 97:3) = 0.40.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.63 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-5), 2.91 (m, 1H, H-6), 2.34 (s, 3H, H-2), 2.38 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H_a-9), 2.27 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H_b-9), 1.88 (dd, *J* = 8.8, 14.0 Hz, 1H, H_a-7), 1.79 (s, 3H, CH₃-C-4), 1.57 (dd, *J* = 2.4, 14.0 Hz, 1H, H_b-7), 1.32 (s, 3H, CH₃-C-8), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃-C-6), 0.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.55 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 200.3 (1C, CO), 151.7 (1CH, C-5), 135.1 (1C, C-4), 104.7 (1C, C-10), 86.8 (1C, C-11), 75.0 (1C, C-8), 103.7 (1C, C11), 87.3 (1C, C10), 74.6 (1C, C-8), 43.7 (1CH₂, C-7), 42.3 (1CH, C-6), 34.9 (1CH₂, C-9), 27.2 (1CH₃, CH₃-C-8), 15.6 (1CH₃, CH₃-C-6), 6.9 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.4 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), -0.1 (3CH₃, Si(CH₃)₃).

MS (ES): [MNa⁺] = 417.

IR ν (cm⁻¹): 2958, 2174, 1671, 1249, 1006, 842, 726.

(5R,7R,E)-3,5,7-trimethyl-7-((triethylsilyloxy)-10-(trimethylsilyl)dec-3-en-9-yn-2-ol 275

To a magnetically stirred solution of compound **253** (735 mg, 1.86 mmol) and cerium chloride (1.4 g, 3.72 mmol) in MeOH (9.3 mL) at 0°C was added sodium borohydride (141 mg, 3.72 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min then quenched with 1M HCl. The aqueous layer was extracted with diethyl ether and the combined organic layers were washed with

brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 95/5) afforded 579 mg of title compound **275** (colorless oil) as a 1:1 mixture of diastereoisomers at C-3 in 79% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 95:5) = 0.40.

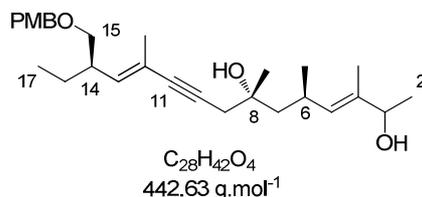
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.28 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-5), 4.17 (2q, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-3), 2.68 (m, 1H, H-6), 2.37 (2d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_a -9), 2.25 (2d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H_b -9), 1.69 (2dd, $J = 3.2, 13.6$ Hz, 1H, H_a -7), 1.65 (2s, 3H, CH_3 -C-4), 1.47 (m, 1H, H_b -7), 1.28 (2s, 3H, CH_3 -C-8), 1.24 (m, 1H, H-6), 1.24 and 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C-2), 0.95 and 0.94 (2t, $J = 7.6$ Hz, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.92 (m, 3H, CH_3 -C-6), 0.58 and 0.57 (2q, $J = 7.6$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.15 (2s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 135.4 (1C, C-4), 134.1 (1C, C-5), 105.8 (1C, C-10), 86.7 (1C, C-11), 75.5 (1C, C-8), 73.1 (1C, C-3), 48.9 (1 CH_2 , C-7), 33.4 (1 CH_2 , C-9), 29.4 (1 CH_3 , CH_3 -C-8), 27.8 (1CH, C-6), 22.9 (1 CH_3 , CH_3 -C-6), 21.0 (1 CH_3 , C-2), 11.4 (1 CH_3 , CH_3 -C-4), 7.2 (3 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 6.7 (3 CH_2 , $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.1 (3 CH_3 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 420$.

IR ν (cm^{-1}): 3347, 2954, 2875, 1110, 1007, 698, 101.

(3E,5R,7R,11E,13R)-13-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-3,5,7,11-tetramethylpentadeca-3,11-dien-9-yne-2,7-diol **276**



Copper iodide (34.7 mg, 0.182 mmol, 0.1 equiv.) and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (63.9 mg, 0.091 mmol, 0.05 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of alkene **175** (657 mg, 1.82 mmol, 1 equiv.) and alcohol **275** (794 mg, 2.0 mmol, 1.1 equiv.) in THF (12.2 mL). A solution of tetrabutylammonium fluoride (TBAF, 1M in THF, 7.3 mL, 7.3 mmol, 3 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 45 min at room temperature, filtered over Celite[®] (ethyl acetate washes) and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 90/10 to 40/60) afforded the title compound **276** as a brown oil in 85% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 70:30) = 0.25.

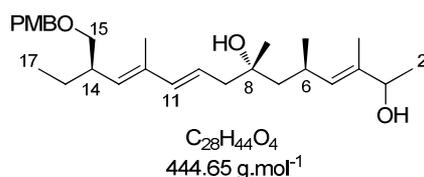
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 5.56 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-13), 5.31 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-5), 4.42 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 4.18 (m, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, Ar-O-CH_3), 3.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-15), 2.65 (m, 1H, H-6), 2.54 (m, 1H, H-14),

2.47 and 2.45 (2d, $J = 16.8$ Hz, 1H, H-9), 2.42 and 2.40 (2d, $J = 16.8$ Hz, 1H, H-9), 1.80 (s, 3H, CH_3 -C-12), 1.78 (m, 2H, OH), 1.68 (s, 3H, CH_3 -C-4), 1.64 (m, 2H, H-7) 1.28 (s, 3H, CH_3 -C-8), 1.27-1.20 (m, 5H, H-16 + H-2), 0.99 and 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3 -C-6), 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-17).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.1 (1C, C_{ar}), 138.5 (1CH, C-13), 136.7 (1C, C-4), 132.0 (1CH, C-5), 130.6 (1C, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 119.2 (1C, C-12), 113.7 (2CH, C_{ar}), 86.4 (2s, 1C, C-11), 82.9 (2s, 1C, C-10), 73.2 and 73.1 (2s, 1CH, C-3), 72.9 (1CH₂, O-CH₂-Ar or C-15), 72.7 (1CH₂, O-CH₂-Ar or C-15), 72.7 and 72.6 (2s, 1C, C-8), 55.3 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 48.2 (1CH₂, C-7), 40.6 (1CH, C-6), 33.8 and 33.7 (2s, 1CH₂, C-9), 28.3 (1CH, C-14), 27.2 (1CH₃, C-2), 24.9 (1CH₂, C-16), 22.7 (1CH₃, CH_3 -C-6), 21.5 (1CH₃, CH_3 -C-8), 18.1 (1CH₃, CH_3 -C-12), 11.9 and 11.8 (2s, 1CH₃, CH_3 -C-4), 11.5 (1CH₃, C-17).

IR ν (cm^{-1}): 2958, 2174, 1737, 1249, 1009, 843, 742.

(3E,5R,7S,9E,11E,13R)-13-((4-methoxybenzyloxy)methyl)-3,5,7,11-tetramethylpentadeca-3,9,11-triene-2,7-diol **277**

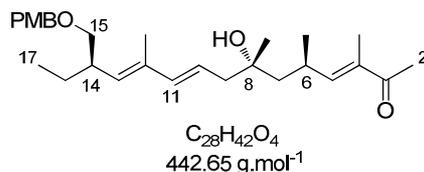


Enyne **276** (617 mg, 1.39 mmol, 1 equiv.) diluted in methanol (1.3 mL, 27.8 mmol, 20 equiv.) was added to a suspension of lithium aluminium hydride (1.06 g, 27.8 mmol, 20 equiv.) in THF (30 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 24 h at 80°C then cooled to room temperature. A saturated aqueous Na_2SO_4 solution was added until a white sticky solid was formed. The mixture was then filtered on Celite® (diethyl ether and ethyl acetate washes) and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 50/50 to 30/70) afforded 478 mg of trienol **277** as a colorless oil in 77% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 50:50) = 0.40.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.10 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-11), 5.58 (m, 1H, H-10), 5.32 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-5), 5.16 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-13), 4.42 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 4.16 (m, 1H, H-3), 3.79 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-15), 2.62 (m, 2H, H-14 + H-6), 2.21 (m, 2H, H-9), 1.89 (s, 3H, CH_3 -C-12), 1.76 (s, 3H, CH_3 -C-4), 1.68 (s, 3H, CH_3 -C-8), 1.61 (m, 2H, H-16), 1.51 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-7), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-2), 1.15 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H, CH_3 -C-6), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-17).

IR ν (cm^{-1}): 3442, 2959, 1512, 1247, 1026, 732.

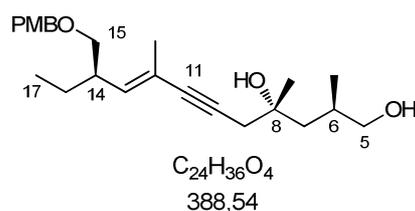
(3E,5R,7S,9E,11E,13R)-7-hydroxy-13-((4-methoxybenzyloxy)methyl)-3,5,7,11-tetramethylpentadeca-3,9,11-trien-2-one 278

2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO, 3.6 mg, 0.022 mmol, 0.2 equiv.) and *bis*(acetoxy)iodobenzene (BAIB, 65 mg, 0.20 mmol, 1.8 equiv.) were added to a solution of trienol **277** (50 mg, 0.112 mmol, 1 equiv.) in DCM (1.5 mL). The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature and quenched with an aqueous sat. $Na_2S_2O_3$ solution (3 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL) and the combined organic layers were successively washed with an aqueous sat. $NaHCO_3$ solution (10 mL) and brine (10 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 100/0 to 50/50) afforded 40 mg of trienone **278** as a colorless oil in 81% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 70:30) = 0.35.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $H_{ar.}$), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $H_{ar.}$), 6.52 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-5), 6.10 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-11), 5.54 (dt, $J = 9.7, 15.5$ Hz, 1H, H-10), 5.16 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H-13), 4.40 (s, 2H, O- \underline{CH}_2 -Ar), 3.77 (s, 3H, Ar-O- \underline{CH}_3), 3.28 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-15), 2.82 (m, 1H, H-6), 2.58 (m, 1H, H-14), 2.27 (s, 3H, H-2), 2.21 (m, 2H, H-9), 1.79 (s, 3H, \underline{CH}_3 -C-4), 1.74 (s, 3H, \underline{CH}_3 -C-12), 1.61 (m, 3H, H-16 + OH), 1.24-1.13 (m, 2H, H-7), 1.13 (s, 3H, \underline{CH}_3 -C-8), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, \underline{CH}_3 -C-6), 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-17).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 200.1 (1C, C-3), 159.2 (1C, C_{ar}), 150.7 (1CH, C-5), 139.4 (1CH, C-11), 134.7 (1C, C-4 or C-12), 134.6 (1C, C-4 or C-12), 133.7 (1CH, C-13), 130.8 (1C, C_{ar}), 129.2 (2CH, C_{ar}), 121.9 (1CH, C-10), 113.8 (2CH, C_{ar}), 73.5 (1CH₂, C-15), 72.6 (1CH₂, O- \underline{CH}_2 -Ar), 72.6 (1C, C-8), 55.4 (1CH₃, Ar-O- \underline{CH}_3), 49.1 (1CH₂, C-16), 46.4 (1CH₂, C-9), 40.4 (1CH, C-14), 30.1 (1CH, C-6), 27.2 (1CH₃, \underline{CH}_3 -C-8), 25.6 (1CH₂, C-7), 25.3 (1CH₃, C-2), 21.6 (1CH₃, \underline{CH}_3 -C-6), 13.3 (1CH₃, \underline{CH}_3 -C-12), 11.7 (1CH₃, C-17), 11.0 (1CH₃, \underline{CH}_3 -C-4).

(2R,4R,10R,E)-10-((4-methoxybenzyloxy)methyl)-2,4,8-trimethyldodec-8-en-6-yne-1,4-diol 259

Copper iodide (41.13 mg, 0.216 mmol, 0.1 equiv.) and PdCl₂(PPh₃)₂ (0.76 mg, 0.108 mmol, 0.05 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of alkene **175** (494.5 mg, 2.165 mmol, 1 equiv.) and alcohol **219** (780 mg, 2.165 mmol, 1 equiv.) in THF (15 mL). A solution of tetrabutylammonium fluoride (TBAF, 1M in THF, 6.5 mL, 7.3 mmol, 3 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 45 min at room temperature, filtered over Celite® (ethyl acetate washes) and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 90/10 to 40/60) afforded 782 mg of title compound as a brown oil in 93% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 70:30) = 0.25.

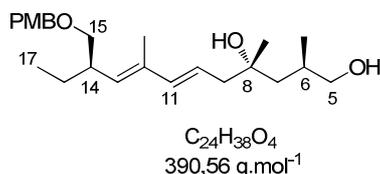
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{ar.}), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{ar.}), 5.60 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-13), 4.42 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.80 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.59 (dd, *J* = 10.5, 3.8 Hz, 1H, H_a-5), 3.32 (m, 1H, H_b-5), 3.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-15), 2.54 (m, 1H, H-14), 2.48 (m, 2H, H-9), 2.06 (m, 1H, H-6), 1.80 (s, 3H, CH₃-C-12), 1.60 (m, 3H, H-7 + H_a-16), 1.35 (s, 3H, CH₃-C-8), 1.23 (m, 1H, H_b-16), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃-C-6), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-17).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.9 (1C, C_{ar}), 138.4 (1CH, C-13), 130.4 (1C, C_{ar}), 129.0 (2CH, C_{ar}), 119.0 (1C, C-12), 113.6 (2CH, C_{ar}), 86.4 (1C, C-11), 82.6 (1C, C-10), 72.8 (1CH₂, O-CH₂-Ar or C-15), 72.5 (1CH₂, O-CH₂-Ar or C-15), 71.8 (1C, C-8), 55.1 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 47.3 (1CH₂, C-7), 40.5 (1CH, C-14), 33.4 (1CH₂, C-9), 31.7 (1CH₃, CH₃-C-8), 25.3 (1CH, C-6), 24.7 (1CH₂, C-16), 19.4 (1CH₃, CH₃-C-6), 17.9 (1CH₃, CH₃-C-12), 11.5 (1CH₃, C-17).

IR ν (cm⁻¹): 3430, 2961, 1373, 1513, 1246, 1077, 734.

[α]₂₀^D (c 1, CHCl₃) = +16.

(2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*R*)-10-((4-methoxybenzyloxy)methyl)-2,4,8-trimethyldodeca-6,8-diene-1,4-diol
261



Enyne **259** (50 mg, 0.128 mmol, 1 equiv.) diluted in methanol (116.5 μL, 2.56 mmol, 20 equiv.) was added to a suspension of lithium aluminium hydride (100 mg, 2.56 mmol, 20 equiv.) in THF (2 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 24 h at 80°C then cooled to room temperature. A saturated aqueous Na₂SO₄ solution was added until a white sticky solid was formed. The mixture was then filtered on Celite® (diethyl ether and ethyl acetate washes) and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 50/50 to 30/70) afforded 34 mg of title compound **261** as a colorless oil in 70% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 70:30) = 0.25.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 6.13 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H-11), 5.60 (m, 1H, H-10), 5.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H-13), 4.44 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 3.81 (s, 3H, Ar-O-CH_3), 3.60 (dd, J = 10.8, 3.5 Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-5}$), 3.33 (m, 3H, $\text{H}_b\text{-5} + \text{H-15}$), 2.63 (m, 1H, H-14), 2.29 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H-9), 2.03 (m, 1H, H-6), 1.78 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-12}$), 1.68-1.50 (m, 4H, H-7 + H-16), 1.26 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-8}$), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-6}$), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-17).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.0 (1C, C_{ar}), 139.6 (1CH, C-11), 134.5 (1C, C-12), 133.8 (1CH, C-13), 130.7 (1C, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 121.6 (1CH, C-10), 113.7 (2CH, C_{ar}), 73.3 (1CH₂, $\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 72.6 (1CH₂, C-15), 72.5 (1C, C-8), 69.3 (1CH₂, C-5), 55.2 (1CH₃, Ar-O-CH_3), 48.1 (1CH₂, C-9), 48.0 (1CH₂, C-7), 40.3 (1CH, C-14), 31.8 (1CH₃, $\text{CH}_3\text{-C-8}$), 25.7 (1CH, C-6), 25.2 (1CH₂, C-16), 19.7 (1CH₃, $\text{CH}_3\text{-C-6}$), 13.2 (1CH₃, $\text{CH}_3\text{-C-12}$), 11.6 (1CH₃, C-17).

IR ν (cm^{-1}): 3364, 2928, 1513, 1247, 1035, 820.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ (c 1, CHCl_3) = +19.6.

(5*S*,7*R*)-3,3,10,10-tetraethyl-5-((*R*,2*E*,4*E*)-6-((4-methoxybenzyloxy)methyl)-4-methylocta-2,4-dienyl)-5,7-dimethyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodecane **269**



2,6-lutidine (179 μL , 1.535 mmol, 5 equiv.) and triethylsilyltrifluoromethanesulfonate (208.3 μL , 0.921 mmol, 3 equiv.) were successively added to a magnetically stirred solution of compound **261** (120 mg, 0.307 mmol, 1 equiv.) in DCM (5 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min then at room temperature for 3 h and quenched by addition of an aqueous sat. NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 98/2) afforded 83 mg of title compound **269** as a yellow oil in 44% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 98:2) = 0.9.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 6.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H-11), 5.58 (m, 1H, H-10), 5.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H-13), 4.44 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-Ar}$), 3.81 (s, 3H, Ar-O-CH_3), 3.32 (m, 4H, H-5 + H-15), 2.61 (m, 1H, H-6), 2.27 (m, 2H, H-9), 1.84 (m, 1H, H-14), 1.75 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-12}$), 1.65 (m, 1H, $\text{H}_a\text{-7}$), 1.58 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-8}$), 1.50 (m, 1H,

H_b-7), 1.22 (m, 5H, H-16 + CH₃-C-6), 0.96 (t, *J* = 7.7 Hz, 18H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-17), 0.63 (q, 12H, *J* = 7.9 Hz, Si(CH₂-CH₃)₃).

IR ν (cm⁻¹): 2954, 1373, 1374, 1246, 1083, 741.

[α]₂₀^D (c 1, CHCl₃) = +10.3.

(2*R*,4*S*,6*E*,8*E*,10*R*)-10-((4-methoxybenzyloxy)methyl)-2,4,8-trimethyl-4-(triethylsilyloxy)dodeca-6,8-dienal **270**



A solution of DMSO (0.110 mL, 1.55 mmol, 10 equiv.) in DCM (0.64 mL) was added dropwise to a magnetically solution of oxalyl chloride (66.5 μL, 0.775 mmol, 5 equiv.) in DCM (0.64 mL) at -78°C. When the gas evolution ceased, triethylsilylether **269** (96 mg, 0.155 mmol, 1 equiv.) in DCM (0.3 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 20 min at -80°C then for 20 min at -40°C and cooled again to -78°C. DIPEA (0.48 mL, 2.8 mmol, 18 equiv.) was added and the temperature was allowed to warm to 0°C over 2 h. The reaction was quenched by addition of NH₄Cl and the aqueous phase was immediately neutralized with HCl. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL) then dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ ethyl acetate) afforded 10 mg of title compound **270** as yellow oil in 13% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 98:2) = 0.24.

(3*E*,5*R*,7*S*,9*E*,11*E*,13*R*)-13-((4-methoxybenzyloxy)methyl)-3,5,7,11-tetramethyl-7-(triethylsilyloxy)pentadeca-3,9,11-trien-2-one **271**



Ba(OH)₂·8H₂O (123.1 mg, 0.39 mmol, 4.9 equiv.) was heated at 130°C for 2 hours under vacuum prior being used then immediately suspended in THF. To the freshly prepared solution of dried Ba(OH)₂ in THF (0.5 mL) was added ketophosphonate **233** (20.82 mg, 0.1 mmol, 5 equiv.) and the mixture was sonicated for 30 min until it became cloudy. Aldehyde **270** (10 mg, 1.98·10⁻² mmol, 1

equiv.) was added in a THF:H₂O mixture (40:1, 0.5 mL) and the reaction was stirred at room temperature for 24 h, then quenched by addition of an aqueous sat. NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ ethyl acetate, 98/2) afforded 6 mg of compound **271** as a colorless oil in 55% yield over two steps.

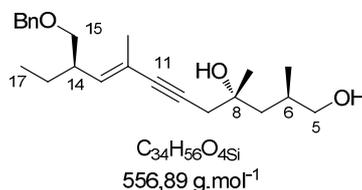
R_f (pentane/ethyl acetate, 95:5) = 0.45.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{ar.}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{ar.}), 6.48 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-5), 6.06 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-11), 5.56 (dt, *J* = 9.7, 15.5 Hz, 1H, H-10), 5.15 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-13), 4.44 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.81 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-15), 2.86 (m, 1H, H-6), 2.63 (m, 1H, H-14), 2.29 (s, 3H, H-2), 2.21 (m, 2H, H-9), 1.80 (s, 3H, CH₃-C-4), 1.75 (s, 3H, CH₃-C-12), 1.60 (m, 5H, H-16 + H-7 + OH), 1.20 (s, 3H, CH₃-C-8), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃-C-6), 0.97-0.81 (m, 12H, H-17 + Si(CH₂-CH₃)₃), 0.56 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃).

MS (ES): [MNa⁺] = 580.

IR ν (cm⁻¹): 3545, 2955, 1738, 1007, 810.

(2*R*,4*R*,10*R*,*E*)-10-(benzyloxymethyl)-2,4,8-trimethyldodec-8-en-6-yne-1,4-diol **260**



Copper iodide (12.7 mg, 0.067 mmol, 0.1 equiv.) and PdCl₂(PPh₃)₂ (23.5 mg, 0.0335 mmol, 0.05 equiv.) were added to a magnetically stirred solution of alkene **176** (220 mg, 0.67 mmol, 1 equiv.) and alcohol **219** (457 mg, 1 mmol, 1.5 equiv.) in THF (4.5 mL). A solution of tetrabutylammonium fluoride (TBAF, 1M in THF, 2.7 mL, 2.7 mmol, 4 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 45 min at room temperature, filtered over Celite[®] (ethyl acetate washes) and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 90/10 to 40/60) afforded 177 mg of title compound **260** as a brown oil in 75% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 70:30) = 0.25.

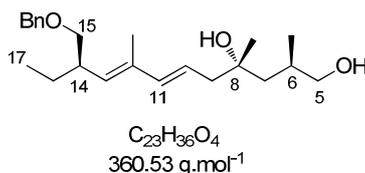
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.33 (m, 5H, H_{ar.}), 5.60 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-13), 4.50 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.62 (m, 2H, H-5), 3.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-15), 2.56 (m, 1H, H-14), 2.49 (m, 2H, H-9),

2.04 (m, 1H, H-6), 1.81 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-C-12}$), 1.58 (m, 3H, H-7 + H_a-16), 1.34 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-C-8}$), 1.25 (m, 1H, H_b-16), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-C-6}$), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-17).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 580$.

IR ν (cm⁻¹): 3029, 2871, 1373, 1496, 1216, 1101, 689.

(2R,4S,6E,8E,10R)-10-(benzyloxymethyl)-2,4,8-trimethyldodeca-6,8-diene-1,4-diol 262



Enyne **260** (177 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) diluted in methanol (455 μL , 10 mmol, 20 equiv.) was added to a suspension of lithium aluminium hydride (380 mg, 10 mmol, 20 equiv.) in THF (8 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 24 h at 80°C then cooled to room temperature. A saturated aqueous Na₂SO₄ solution was added until a white sticky solid was formed. The mixture was then filtered on Celite[®] (diethyl ether and ethyl acetate washes) and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, gradient from 50/50 to 30/70) afforded 160 mg of title compound **262** as a colorless oil in 89% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 70:30) = 0.25.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.33 (m, 5H, H_{ar}), 6.13 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-11), 5.60 (m, 1H, H-10), 5.23 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-13), 4.50 (s, 2H, O- $\underline{\text{CH}}_2\text{-Ar}$), 3.60 (dd, $J = 10.8, 3.5$ Hz, 1H, H_a-5), 3.35 (m, 3H, H_b-5 + H-15), 2.88 (bs, 2H, 2OH), 2.63 (m, 1H, H-6), 2.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-9), 2.03 (m, 1H, H-14), 1.78 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-C-12}$), 1.66 (m, 2H, H-16), 1.50 (m, 2H, H-7), 1.24 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-C-8}$), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-C-6}$), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-17).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.0 (1C, C_{ar}), 139.6 (1CH, C-11), 134.5 (1C, C-12), 133.8 (1CH, C-13), 130.7 (1C, C_{ar}), 129.1 (2CH, C_{ar}), 121.6 (1CH, C-10), 113.7 (2CH, C_{ar}), 73.3 (1CH₂, O- $\underline{\text{CH}}_2\text{-Ar}$), 72.6 (1CH₂, C-15), 72.5 (1C, C-8), 69.3 (1CH₂, C-5), 55.2 (1CH₃, Ar-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 48.1 (1CH₂, C-9), 48.0 (1CH₂, C-7), 40.3 (1CH, C-14), 31.8 (1CH₃, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C-8}$), 25.7 (1CH, C-6), 25.2 (1CH₂, C-16), 19.7 (1CH₃, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C-6}$), 13.2 (1CH₃, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C-12}$), 11.6 (1CH₃, C-17).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 384$

IR ν (cm⁻¹): 3352, 2928, 1724, 1454, 1365, 1216, 1098, 736.

(5S,7R)-5-((R,2E,4E)-6-(benzyloxymethyl)-4-methylocta-2,4-dienyl)-3,3,10,10-tetraethyl-5,7-dimethyl-4,9-dioxo-3,10-disiladodecane 272



2,6-lutidine (856 μL , 7.35 mmol, 5 equiv.) and triethylsilyltrifluoromethanesulfonate (997.2 μL , 4.41 mmol, 3 equiv.) were successively added to a magnetically stirred solution of compound **262** (530 mg, 1.47 mmol, 1 equiv.) in DCM (25 mL) at 0°C. The reaction was stirred at 0°C for 30 min then at room temperature for 3 h and quenched by addition of an aqueous sat. NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 98/2) afforded 83 mg of title compound **272** as a yellow oil in quantitative yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 98:2) = 0.92.

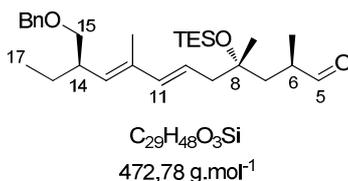
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.25 (m, 5H, H_{ar}), 6.00 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-11), 5.53 (m, 1H, H-10), 5.08 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-13), 4.42 (s, 2H, O- CH_2 -Ar), 3.40 (dd, $J = 9.6, 5.7$ Hz, 1H, H_a -5), 3.26 (m, 2H, H-15), 3.19 (dd, $J = 9.6, 7.6$ Hz, 1H, H_b -5), 2.58 (m, 1H, H-6), 2.20 (m, 2H, H-9), 1.75 (m, 1H, H-14), 1.68 (s, 3H, CH_3 -C-12), 1.60 (m, 1H, H_a -7), 1.43 (dd, $J = 14.1, 4.1$ Hz, 1H, H_b -7), 1.17 (m, 1H, H_a -16), 1.12 (s, 3H, CH_3 -C-8), 1.09 (m, 1H, H_b -16), 0.88 (m, 21H, CH_3 -C-6 + $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-17), 0.52 (q, 12H, $J = 7.9$ Hz, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 137.7 (1C, C_{ar}), 136.3 (1CH, C-11), 134.0 (1C, C-12), 131.0 (1CH, C-13), 127.0 (2CH, C_{ar}), 126.5 (2CH, C_{ar}), 126.4 (1CH, C_{ar}), 123.1 (1CH, C-10), 75.2 (1C, C-8), 72.7 (1CH₂, O- CH_2 -Ar), 71.9 (1CH₂, C-15 or C5), 67.9 (1CH₂, C-15 or C-5), 45.6 (1CH₂, C-9), 44.5 (1CH₂, C-7), 39.2 (1CH, C-14), 30.9 (1CH₃, CH_3 -C-8), 27.2 (1CH, C-6), 24.2 (1CH₂, C-16), 17.9 (1CH₃, CH_3 -C-6), 12.1 (1CH₃, CH_3 -C-12), 10.5 (1CH₃, C-17), 6.2 (3CH₃, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 5.9 (3CH₂, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 5.8 (3CH₃, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 3.4 (3CH₂, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 612$

IR ν (cm^{-1}): 2955, 1738, 1365, 1229, 1095, 1007, 740.

(2R,4S,6E,8E,10R)-10-(benzyloxymethyl)-2,4,8-trimethyl-4-(triethylsilyloxy)dodeca-6,8-dienal
273



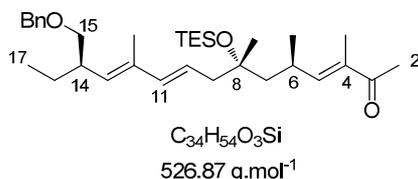
A solution of DMSO (60.3 μL , 0.85 mmol, 10 equiv.) in DCM (0.5 mL) was added dropwise to a magnetically solution of oxalyl chloride (36.5 μL , 0.425 mmol, 5 equiv.) in DCM (0.5 mL) at -78°C. When the gas evolution ceases, triethylsilyloxy ether **272** (50 mg, 0.085 mmol, 1 equiv.) in DCM (0.5 mL)

was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 20 min at -80°C then for 20 min at -40°C and cooled again to -78°C . Triethylamine (213 μL , 1.53 mmol, 18 equiv.) was added and the temperature was allowed to warm to 0°C over 2 h. The reaction was quenched with NH_4Cl and the aqueous phase was immediately neutralized with HCl. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine, then dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ ethyl acetate) afforded 38 mg of title compound **273** as yellow oil in 50% yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 98:2) = 0.25.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.48 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-5), 7.32 (s, 5H, H_{ar}), 6.05 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-11), 5.56 (m, 1H, H-10), 5.16 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-13), 4.50 (s, 2H, O- CH_2 -Ar), 3.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-15), 2.64 (m, 1H, H-14), 2.53 (m, 1H, H-6), 2.29 (m, 2H, H-9), 2.02 (dd, $J = 14.3, 9.6$ Hz, 1H, H_a -7), 1.76 (s, 3H, CH_3 -C-12), 1.67 (m, 1H, H_b -7), 1.43 (s, 3H, CH_3 -C-8), 1.25 (m, 2H, H-16), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3 -C-6), 0.94 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H-17), 0.57 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

(3E,5R,7S,9E,11E,13R)-13-(benzyloxymethyl)-3,5,7,11-tetramethyl-7-(triethylsilyloxy)pentadeca-3,9,11-trien-2-one 274



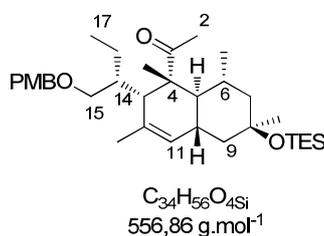
$\text{Ba}(\text{OH})_2\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (250 mg, 0.792 mmol, 9.9 equiv.) was heated at 130°C for 2 hours under vacuum prior being used then immediately suspended in THF. To the freshly prepared solution of dried $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in THF (0.5 mL) was added ketophosphonate **233** (166.5 mg, 0.8 mmol, 10 equiv.) and the mixture was sonicated for 30 min until it became cloudy. Aldehyde **273** (1.0 g, 2.93 mmol, 1 equiv.) was added in a THF: H_2O mixture (40:1, 0.5 mL) and the reaction was stirred at room temperature for 24 h, then quenched by addition of an aqueous sat. NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ ethyl acetate, 98/2) afforded 17 mg of compound **274** as a colorless oil in 43% yield over two steps.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.32 (s, 5H, H_{ar}), 6.50 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-5), 6.05 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-11), 5.55 (dt, $J = 9.7, 15.5$ Hz, 1H, H-10), 5.15 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-13), 4.50 (s, 2H, O- CH_2 -Ar), 3.35 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-15), 2.85 (m, 1H, H-6), 2.64 (m, 1H, H-14), 2.28 (s, 3H, H-2), 2.23 (m, 2H, H-9), 1.79 (s, 3H, CH_3 -C-4), 1.75 (s, 3H, CH_3 -C-12), 1.64 (m, 2H, H-7), 1.43 (s, 3H, CH_3 -C-8), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3 -C-6), 0.94 (m, 12H, H-17 + $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.84 (m, 2H, H-16), 0.56 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200.2 (1C, C-3), 151.6 (1CH, C-5), 138.6 (1C, C_{ar}), 137.6 (1CH, C-11), 134.7 (1C, C-4 or C-12), 134.5 (1C, C-4 or C-12), 132.6 (1CH, C-13), 132.5 (1C, C_{ar}), 128.3 (2CH, C_{ar}), 127.5 (2CH, C_{ar}), 123.4 (1CH, C-10), 73.8 (1CH₂, C-15), 72.9 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 72.6 (1C, C-8), 49.5 (1CH₂, C-16), 46.1 (1CH₂, C-9), 40.3 (1CH, C-14), 29.9 (1CH, C-6), 28.5 (1CH₃, CH₃-C-8), 25.4 (1CH₂, C-7), 25.2 (1CH₃, C-2), 21.8 (1CH₃, CH₃-C-6), 14.1 (1CH₃, CH₃-C-12), 11.5 (1CH₃, C-17 or CH₃-C-4), 11.1 (1CH₃, C-17 or CH₃-C-4), 7.1 (3CH₃, Si(CH₂-CH₃)₃), 6.8 (3CH₂, Si(CH₂-CH₃)₃).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 550$.

1-((1R,2S,4R,6R,8R,8S)-2-((R)-1-(4-methoxybenzyloxy)butan-2-yl)-1,3,6,8-tetramethyl-6-(triethylsilyloxy)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)ethanone 280



Trienone **271** (5 mg, $8.97 \cdot 10^{-3}$ mmol) was diluted in freshly distilled and degassed (freeze-pump-thaw) toluene (1 mL) and the reaction mixture was heated at 115°C in a sealed tube for 36 hours. The solvent was then concentrated under reduced pressure and purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 100/0 to 50/50) afforded 2.0 mg of title compound **280** as colorless oil in 40% yield.

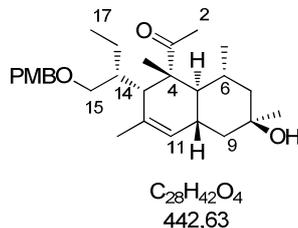
R_f (pentane/ethyl acetate, 95:5) = 0.35.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 5.14 (m, 1H, H-11), 4.39 (m, 2H, O-CH₂-Ar), 3.80 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.25 (m, 2H, H-15), 2.18 (m, 2H, H-13 + H-10), 2.10 (s, 3H, H-2), 1.60-1.51 (m, 10H, CH₃-C-12 + H-14 + H-9 + H-7 + H-6 + H-5), 1.28 (m, 2H, H-16), 1.22 (s, 3H, CH₃-C-8), 1.18 (s, 3H, CH₃-C-4), 0.92 (m, 12H, CH₃-C-6 + Si(CH₂-CH₃)₃), 0.83 (m, 3H, H-17), 0.56 (m, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃).

MS (ES): $[\text{MNa}^+] = 580$.

IR ν (cm⁻¹): 3736, 2850, 1696, 1248, 1098, 820.

1-((1*R*,2*S*,4*R*,6*R*,8*R*,8*S*)-6-hydroxy-2-((*R*)-1-(4-methoxybenzyloxy)butan-2-yl)-1,3,6,8-tetramethyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)ethanone **282**



Trienone **278** (74 mg, 0.17 mmol) was diluted in freshly distilled and degassed (freeze-pump-thaw) toluene (9 mL) and the reaction mixture was heated at 115°C in a sealed tube for 36 hours. The solvent was then concentrated under reduced pressure and purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 100/0 to 50/50) afforded 11.0 mg of title compound **282** as colorless oil in 16% yield.

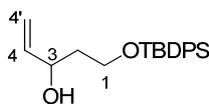
R_f (pentane/ethyl acetate, 80:20) = 0.51.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{ar.}), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{ar.}), 5.14 (m, 1H, H-11), 4.39 (m, 2H, O-CH₂-Ar), 3.80 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3.24 (m, 2H, H-15), 2.12 (m, 2H, H-13 + H-10), 2.09 (s, 3H, H-2), 1.55-1.75 (m, 8H, CH₃-C-12 + H-14 + H_a-9 + H_a-7 + H-6 + H-5), 1.46 (m, 1H, H_b-7), 1.32 (dd, *J* = 13.1, 13.2 Hz, 1H, H_b-9), 1.28 (m, 2H, H-16), 1.25 (s, 3H, CH₃-C-8), 1.24 (s, 3H, CH₃-C-4), 0.85 (m, 3H, H-17), 0.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, CH₃-C-6).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 213.4 (1C, CO), 159.0 (1C, C_{ar.}), 131.2 (1C, C-12), 130.9 (1C, C_{ar.}), 129.1 (2CH, C_{ar.}), 126.4 (1CH, C-11), 113.6 (2CH, C_{ar.}), 72.4 (1CH₂, C-15), 72.3 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 70.6 (1C, C-8), 55.3 (1CH₃, Ar-O-CH₃), 53.6 (1C, C-4), 50.4 (1CH₂, C-7), 49.6 (1CH, C-13), 46.2 (1CH₂, C-9), 44.3 (1CH, C-5), 39.5 (1CH, C-14), 37.3 (1CH, C-10), 33.4 (1CH, C-6), 31.4 (1CH₃, CH₃-C-8), 28.2 (1CH₃, CH₃-C-2), 25.5 (1CH₃, CH₃-C-12), 22.7 (1CH₃, CH₃-C-6), 22.0 (1CH₂, C-16), 18.3 (1CH₃, CH₃-C-4), 12.9 (1CH₃, C-17).

MS (ES): [MNa⁺] = 466.

IR ν (cm⁻¹): 3501, 2850, 2328, 1513, 1302, 1098, 821.

5-(*tert*-Butyldiphenyl-silanyloxy)-pent-1-en-3-ol **224**

$C_{21}H_{28}O_2Si$
340.53 g. mol⁻¹

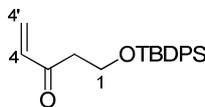
To a solution of vinyl magnesium bromide in THF (1M, 75.4 mL, 75.4 mmol, 1.3 equiv.) was added a solution of aldehyde **223** (18.1 g, 58.0 mmol, 1 equiv.) in dry THF (100 mL) dropwise over 15 min at -78 °C. After stirring for 1-2 h at -78 °C, all the starting material was consumed then the mixture was poured into aqueous sat. NH₄Cl (200 mL), and extracted with diethyl ether (2 × 200 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 × 100 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 98:2 to 95:5) afforded 14.8 g of allyl alcohol **224** as a colorless oil in 85% yield. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁸⁴

RN: 147977-33-1.

R_f (pentane/ethyl acetate, 85:15) = 0.44.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.72 (m, 4H, H_{ar.}), 7.45 (m, 6H, H_{ar.}), 5.90 (m, 1H, H-4), 5.32 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H-4'_{trans}), 5.13 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-4'_{cis}), 4.48(m, 1H, H-3), 3.86 (m, 2H, H-1), 3.29 (brs, 1H, OH), 1.82 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-2), 1.07 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 140.7 (1CH, C-4), 135.6 (4CH, C_{ar.}), 133.1 (1C, C_{ar.}), 133.0 (1C, C_{ar.}), 129.9 (2CH, C_{ar.}), 127.9 (4CH, C_{ar.}), 114.4 (1CH₂, C-4'), 72.2 (1CH, C-3), 62.7 (1CH₂, C-1), 38.4 (1CH₂, C-2), 26.9 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 19.1 (1C, Si-C(CH₃)₃).

5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)pent-1-en-3-one alkene **225**

$C_{21}H_{26}O_2Si$
338.52

2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl TEMPO (470 mg, 3.0 mmol, 0.15 equiv.) and *bis*(acetoxy)iodobenzene BAIB (11.5 g, 36.0 mmol, 1.8 equiv.) were added to a solution of allyl alcohol **224** (6.8 g, 20.0 mmol, 1 equiv.) in DCM (170 mL). The reaction mixture was stirred for 12 h. TEMPO (0.468 g, 3.0 mmol, 0.15 equiv.) and BAIB (11.5 g, 36.0 mmol, 1.8 equiv.) were added one more time and the mixture was stirred for 4 h, then quenched with an aqueous sat. Na₂S₂O₃ solution

¹⁸⁴ Holmes, A. B.; Hughes, A. B.; Smith, A. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 5, 633.

(200 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether and the combined organic layers were washed with an aqueous sat. NaHCO₃ solution, then with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 98:2 to 95:5) afforded 5.4 g of title compound **225** as a yellow oil in 80 % yield. Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.¹⁸⁴

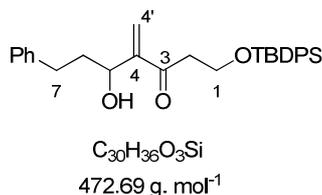
RN: 147950-83-2.

R_f (pentane/ethyl acetate, 85:15) = 0.58.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.71-7.67 (m, 4H, H_{ar.}), 7.46-7.41 (m, 6H, H_{ar.}), 6.41 (dd, *J* = 10.5, 17.7 Hz, 1H, H-4), 6.23 (dd, *J* = 1.0, 17.7 Hz, 1H, H-4'_{trans}), 5.87 (dd, *J* = 1.0, 10.5 Hz, 1H, H-4'_{cis}), 4.02 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-1), 2.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-2), 1.06 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 199.7 (1C, C-3), 137.0 (1CH, C-4), 135.6 (4CH, C_{ar.}), 133.5 (2C, C_{ar.}), 129.7 (2CH, C_{ar.}), 128.6 (1CH₂, C-4'), 127.7 (4CH, C_{ar.}), 59.8 (1CH₂, C-1), 42.2 (1CH₂, C-2), 26.8 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 19.1 (1C, Si-C(CH₃)₃).

1-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-5-hydroxy-4-methylene-7-phenyl-heptan-3-one **245**

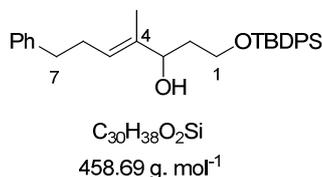


A mixture of 3-phenylpropanal (110 mg, 0.83 mmol, 1.2 equiv.), alkene **225** (0.230 g, 0.698 mmol, 1.0 equiv.) and DABCO (39 mg, 0.34 mmol, 0.5 equiv.) was stirred at 70 °C under neat conditions for 3.5 h. The residue was then dissolved in ethyl acetate (15 mL) and washed with a 0.5 M HCl/water mixture (1:2, 30 mL). The organic layer was separated, dried over MgSO₄ filtered and concentrated under reduced pressure. Flash purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 90/10) afforded 158 mg of ketone **245** in 48 % yield as a colourless oil.

R_f (pentane/ethyl acetate, 85:15) = 0.28.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.69 (m, 4H, H_{ar.}), 7.45 (m, 6H, H_{ar.}), 7.28 (m, 2H, H_{ar.}), 7.21 (m, 3H, H_{ar.}), 6.09 (s, 1H, H-4'), 6.00 (s, 1H, H-4'), 4.48 (m, 1H, H-5), 4.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-1), 2.92 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-2), 2.88-2.63 (m, 3H, H-7, OH), 1.95 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-6), 1.07 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 201.5 (1C, C-3), 150.3 (1C, C-4), 141.7 (1C, C_{ar.}), 135.6 (4CH, C_{ar.}), 133.5 (2C, C_{ar.}), 129.7 (2CH, C_{ar.}), 128.5 (2CH, C_{ar.}), 128.4 (2CH, C_{ar.}), 127.7 (4CH, C_{ar.}), 125.8 (1CH, C_{ar.}), 125.4 (1CH₂, C-4'), 71.1 (1CH, C-5), 59.9 (1CH₂, C-1), 41.2 (1CH₂, C-2), 37.8 (1CH₂, C-7), 32.2 (1CH₂, C-6), 26.9 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 19.2 (1C, Si-C(CH₃)₃).

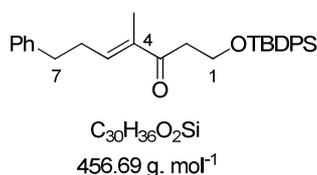
1-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-4-methyl-7-phenyl-hept-4-en-3-ol **246**

To a stirred solution of InCl₃ (10 mg, 0.045 mmol, 0.15 equiv.) and NaBH₄ (17 mg, 0.445 mmol, 1.5 equiv.) in dry MeCN (2 mL) was added a solution of ketone **245** (140 mg, 0.30 mmol, 1 equiv.) in MeCN (2 mL) at room temperature. Stirring was maintained for 1.5 h. After completion, the reaction mixture was quenched with diethyl ether (5 mL). After the mixture settled, the supernatant organic layer was decanted and the residual semi-solid was further extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 90/10) afforded 82 mg of alkene **246** in 60 % yield as a colourless oil.

R_f(pentane/ethyl acetate, 85:15) = 0.45.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.70 (m, 4H, H_{ar.}), 7.46 (m, 6H, H_{ar.}), 7.28 (m, 2H, H_{ar.}), 7.21 (m, 3H, H_{ar.}), 5.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-5), 4.31-4.27 (m, 1H, H-3), 3.85 (m, 2H, H-1), 3.02 (brs, 1H, OH), 2.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-7), 2.36 (dt, *J* = 6.6, 7.5 Hz, 2H, H-6), 1.70 (m, 2H, H-2), 1.56 (s, 3H, C-4-CH₃), 1.08 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 142.2 (1C, C_{ar.}), 137.5 (1C, C-4), 135.6 (4CH, C_{ar.}), 133.1 (2C, C_{ar.}), 129.8 (2CH, C_{ar.}), 128.5 (2CH, C_{ar.}), 128.3 (2CH, C_{ar.}), 127.8 (4CH, C_{ar.}), 125.8 (1CH, C_{ar.}), 124.8 (1CH, C-5), 76.5 (1CH, C-3), 62.9 (1CH₂, C-1), 36.9 (1CH₂, C-7), 35.8 (1CH₂, C-2), 29.6 (1CH₂, C-6), 26.8 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 19.1 (1C, Si-C(CH₃)₃), 12.0 (1CH₃, CH₃-C-4).

1-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-4-methyl-7-phenyl-hept-4-en-3-one **247**

2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl TEMPO (6 mg, 0.034 mmol, 0.2 equiv.) and *bis*(acetoxy)iodobenzene BAIB (97 mg, 0.301 mmol, 1.8 equiv.) were added to a solution of alcohol **246** (60 mg, 0.167 mmol, 1 equiv.) in DCM (2 mL). The reaction mixture was stirred for 3h then quenched with an aqueous sat. Na₂S₂O₃ solution. The aqueous layer was extracted with diethyl ether and the combined organic layers were successively washed with an aqueous sat. NaHCO₃ solution and

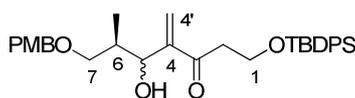
brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, gradient from 98:2 to 95:5) afforded 61 mg of ketone **247** in 80 % yield.

R_f (pentane/ethyl acetate, 85:15) = 0.71.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.69 (m, 4H, H_{ar}), 7.46 (m, 6H, H_{ar}), 7.32 (m, 5H, H_{ar}), 6.64 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-5), 3.99 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1), 2.91 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-2), 2.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-7), 2.57 (dt, $J = 6.9, 7.2$ Hz 2H, H-6), 1.75 (s, 3H, CH_3 -C-4), 1.06 (s, 9H, Si-C(CH_3)₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200.5 (1C, C-3), 141.9 (1CH, C-5), 141.0 (1C, C_{ar}), 138.2 (1C, C-4), 135.6 (4CH, C_{ar}), 133.7 (2C, C_{ar}), 129.7 (2CH, C_{ar}), 128.5 (2CH, C_{ar}), 128.3 (2CH, C_{ar}), 127.7 (4CH, C_{ar}), 126.2 (1CH, C_{ar}), 60.7 (1CH₂, C-1), 40.2 (1CH₂, C-2), 34.8 (1CH₂, C-7), 30.9 (1CH₂, C-6), 26.8 (3CH₃, Si-C(CH_3)₃), 19.2 (1C, Si-C(CH_3)₃), 11.3 (1CH₃, CH_3 -C-4).

1-(*tert*-Butyl-diphenyl-silyloxy)-5-hydroxy-7-(4-methoxy-benzyloxy)-6-methyl-4-methylene-heptan-3-one **249**



$\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$
546.77 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of aldehyde **248** (200 mg, 0.961 mmol, 1 equiv.) in *N*-methyl morpholine (1 mL), were added DABCO (107 mg, 0.961 mmol, 1 equiv.) and alkene **225** (487 mg, 1.44 mmol, 1.5 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 7 days at room temperature. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water, the collected organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (pentane/ethyl acetate, 85:15) afforded 210 mg of ketone **249** in 40 % yield as a colourless oil.

R_f (pentane/ethyl acetate, 85:15) = 0.15.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.73-7.72 (m, 8H, H_{ar}), 7.47-7.45 (m, 12H, H_{ar}), 7.32-7.31 (m, 4H, H_{ar}), 6.95-6.93 (s, 4H, H_{ar}), 6.22 (s, 1H, H-4'), 6.21 (s, 1H, H-4'), 6.16 (s, 1H, H-4'), 6.10 (s, 1H, H-4'), 4.86 (brs, 1H, OH), 4.54-4.46 (m, 5H, 2 x CH_2Ph , OH), 4.06-4.01 (m, 4H, 2 x H-1), 3.94 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-5), 3.87 (s, 6H, 2 x OCH_3Ph), 3.71 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-5), 3.59-3.50 (m, 4H, 2 x H-7), 2.99-2.96 (m, 4H, 2 x H-2), 2.09-2.07 (m, 2H, 2 x H-6), 1.09 (s, 18H, 2 x Si-C(CH_3)₃), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C6- CH_3), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C6- CH_3).

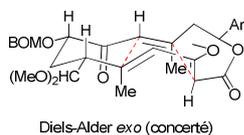
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200.7 (1C, C-3), 200.5 (1C, C-3), 159.4 (1C, C_{ar}), 159.3 (1C, C_{ar}), 150.2 (1C, C-4), 149.1 (1C, C-4), 135.6 (8CH, C_{ar}), 133.5 (4C, C_{ar}), 130.1 (1C, C_{ar}), 129.9 (1C, C_{ar}), 129.8 (4CH, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 129.4 (2CH, C_{ar}), 127.8 (8CH, C_{ar}), 126.2 (1CH₂, C-4'), 126.0 (1CH₂, C-4'), 74.9 (1CH, C-5), 74.7 (1CH₂, CH_2Ph), 73.3 (1CH₂, C-7), 73.2 (1CH₂, C-7), 73.0 (1CH₂, CH_2Ph), 72.7 (1CH, C-5), 60.0 (1CH₂, C-1), 59.9 (1CH₂, C-1), 55.3 (2CH₃, 2XOCH₃Ph), 41.3

(1CH₂, C-2), 41.1 (1CH₂, C-2), 37.9 (1CH, C-6), 36.5 (1CH, C-6), 26.8 (6CH₃, 2 x Si-C(CH₃)₃), 19.2 (2C, 2 x Si-C(CH₃)₃), 14.9 (1CH₃, C6-CH₃), 10.3 (1CH₃, C-6-CH₃).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Stein, S. A.; Lamos, E. M.; Davis, S. N. *Expert. Opin. Drug. Saf.* **2013**, *12*, 153.
2. Dang, Q.; Kashibatia, S. R.; Reddy, K. R.; Jiang, T.; Reddy, M. R.; Potter, S. C.; Fujitaki, J. M.; van Poelje, P. D.; Huang, J.; Lipscomb, W. N.; Erion, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15491.
3. Rojas, L. B. A.; Gomes, M. B. *Diabet. Met. Syndr.* **2013**, *5*, 6.
4. Duque, J. E.; Voulez, J.; Zamudio, I.; Lai, E. *J. Exp. Clin. Med.* **2012**, *4*, 140.
5. Viollet, B.; Foretz, M. *Ann. Endocrin.* **2013**, *74*, 123.
6. Miller, R. A.; Chu, Q.; Xie, J.; Foretz, M.; Viollet, B.; Birnbaum, M. J. *Nature*, **2013**, *494*, 256.
7. Dowling, R. J. O.; Niraula, S.; Stambolic, V.; Goodwin, P. J. *J. Mol. Endocrin.* **2012**, *48*, R31.
8. Reis, A. F.; Velho, G. *Diabetes Metab.* **2002**, *28*, 14.
9. Nichols, C. G. *Nature* **2006**, *440*, 470.
10. Burke, M. A.; Mutharasan, R. K.; Ardehali, H. *Circ. Res.* **2008**, *102*, 164.
11. Ahren, B. *Diabetes Metab.* **2013**, *39*, 195.
12. Vora, J.; Bain, S. C.; Damci, T.; Dzida, G.; Hollander, P.; Meneghini, L. F.; Ross, S. A. *Diabetes Metab.* **2013**, *39*, 6.
13. Raccach, D. *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* **2013**, *8*, 105.
14. Halimi, S.; Debaty, I.; Villaret, L.; Muller, M. *Rev. Med. Int.* **2008**, *29*, 881.
15. Shivaprasad, C.; Sanjay, K. *Ind. J. Endocrinol. Metab.* **2011**, *15*, S17.
16. Handelsman, Y. *Diabetes Care* **2011**, *34*, S244.
17. Verspohl, E. J. *Pharmacol. Rev.* **2012**, *64*, 188.
18. Schwanstecher M. (ed.), *Diabetes – Perspectives in Drug Therapy*, Handbook of Experimental Pharmacology 203, Springer-Verlag Berlin Heidelberg **2011**
19. Kaubisch, S.; Doan, T.; Tan, C.; Song, J. C. *Formulary* **2013**, *48*, 68.
20. Paisley, A. J.; Yadav, R.; Younis, N.; Rao-Balakrishna, P.; Soran, H. *Expert. Opin. Invest. Drugs* **2013**, *22*, 131.
21. Van Poelje, P. D.; Potter, S. C.; Erion, M. D. *Handb. Exp. Pharmacol.* **2011**, *203*, 279.
22. Ohtsu, Y.; Sasamura, H.; Tanaka, M.; Tsurumi, Y.; Yoshimura, S.; Takase, S.; Shibata, T.; Hino, M.; Nakajima, H. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 447.
23. Ohtsu, Y.; Sasamura, H.; Tanaka, M.; Tsurumi, Y.; Yoshimura, S.; Takase, S.; Shibata, T.; Hino, M.; Nakajima, H. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 452.
24. Ohtsu, Y.; Sasamura, H.; Tanaka, M.; Tsurumi, Y.; Yoshimura, S.; Takase, S.; Shibata, T.; Hino, M.; Nakajima, H. *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 479.
25. (a) Ichihara, A.; Oikawa, H.; Hashimoto, M.; Sakamura, S.; Haraguchi, T.; Nagano, H. *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 2965; (b) Sakamura, S.; Ichihara, A.; Oikawa, H. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 2603.
26. Sakai, R.; Mino, Y.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *Am. Phytopath. Soc. Japan* **1985**, *51*, 219.
27. Steyn, P. S.; Wessels, P. L.; Holzappel, C. W.; Potgieter, D. J. J.; Louw, W. K. A. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4775.
28. (a) Barash, I.; Pupkin, G.; Netzer, D.; Kashman, Y. *Plant. Physiol.* **1982**, *69*, 23. (b) Barash, I.; Manulis, S.; Kashman, Y.; Springer, J. P.; Chen, M. H. M.; Clardy, J.; Strobel, G. A. *Science* **1983**, *220*, 1065.
29. (a) Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 814. (b) Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 600. (c) Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 908.

30. Harrison, P. H.; Cane, D. E. *Chemtracts: Org. Chem.* **1988**, *1*, 369.
31. Les groupements méthyles provenant de la (S)-adénosyl méthionine sont indiqués par un triangle.
32. Miki, S.; Sato, Y.; Tabuchi, H.; Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 1228.
33. (a) Singh, V.; Iyer, S. R.; Pal, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9197. (b) Varner, M. A.; Grossman, R. B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13867.
34. Schmalzbauer, B.; Herrmann, J.; Müller, R.; Mensche, D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 964.
35. Zhu, H.; Clemente, F. R.; Houk, K. N.; Meyer, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1632.
36. (a) Hilvert, D.; Hill, K. W.; Nared, K. D.; Auditor, M. T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9261. (b) Townsend, C. A. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 2267.
37. Singh, V.; Iyer, S. R.; Pal, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9197.
38. Stolz, B. M.; Kano, T.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9044.
39. Ge, M.; Stolz, B. M.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1927.
40. Jung, M. E.; Yoo, D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2698.
41. Stolz, B. M.; Kano, T.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9044.
42. Zhu, S.; Liang, R.; Jiang, H.; Wu, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10861.
43. Roush, W. R.; Hall, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5200.
44. Roush, W. R.; Gillis, H. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4825.
45. Ramanathan, M.; Tan, C.-J.; Chang, W.-J.; Tsai, H.-H. G.; Hou, D.-R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3846.
46. (a) Burke, L. T.; Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Rodriguez, F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3611. (b) Burke, L. T.; Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Rodriguez, F. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 274.
47. Yin, J.; Wang, C.; Kong, L.; Cai, S.; Gao, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7786.
48. Deng, J.; Zhu, B.; Lu, Z.; Yu, H.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 920.
49. Xu, J.; Caro-Diaz, E. J. E.; Trzoss, L.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5072.
50. Auclair, K.; Sutherland, A.; Kennedy, J.; Witter, D. J.; Van den Heever, J. P.; Hutchinson, C. R.; Vedera, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11519.
51. Enev, V.; Felzmann, W.; Gromov, A.; Marchart, S.; Mulzer, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9651.
52. Scheerer, J. R.; Lawrence, J. F.; Wang, G. C.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8968.
53. Il ne faut peut-être pas, dans ce cas, exclure une réaction de D-A de type TADA.



54. Corey, E. J.; Liu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9929.
55. (a) Webber, M. J.; Warren, S. A.; Grainger, D. M.; Weston, M.; Clark, S.; Woodhead, S. J.; Powell, L.; Stokes, S.; Alanine, A.; Stonehouse, J. P.; Frampton, C. S.; White, A. J. P.; Spivey, A. C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2514. (b) Spivey, A. C.; Woodhead, S. J.; Weston, M.; Andrews, B. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 769.
56. Miki, S.; Sato, Y.; Tabuchi, H.; Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 1228.

57. (a) Pratt, D. V.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3065. (b) Pratt, D. V.; Hopkins, P. B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5885.
58. MacDonald, T. L.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5280.
59. Evans, D. A.; Takacs, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4233.
60. (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4833. (b) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829.
61. Vaxelaire, C. *Thèse Université Paris-Descartes*, **2009**.
62. (a) Kobayashi, S.; Takei, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1973**, 1097; (b) Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, 705.
63. (a) Lebel, H.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9624; (b) Lebel, H.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7303; (c) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421; (d) Kemper, S.; Hrobàrik, P.; Kaupp, M.; Schlörer, N. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4172.
64. (a) Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5897; (b) Hansen, K. B.; Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10924.
65. (a) McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 979; (b) Meinwald, J.; Liu, Z. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6693.
66. Nemoto, H.; Shiraki, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1347.
67. Nomura, J.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1803.
68. Chinchilla, R.; Najear, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.
69. Campagne, J.-M.; Prim, D. *Les complexes de palladium en synthèse organique*; CNRS Ed.; Paris, 2001.
70. Farina, V.; Krishnamurthy, V. K.; Scott, W. J. *The Stille reaction*; Wiley, J. Ed.; New York, 1998.
71. Commeiras, L.; Thibonnet, J.; Parrain, J.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2987.
72. Enders, D.; Lenzen, A.; Backes, M.; Janeck, C.; Catlin, K.; Lannou, M.- I.; Runsink, J.; Raabe, Gerhard. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10538.
73. Wang, J.; Organ, M.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5508.
74. Fandrick, K.-R.; Fandrick, D.-R.; Reeves, J.-T.; Gao, J.; Ma, S.; Li, W.; Lee, H.; Grinberg, N.; Lu, B.; Senanayake, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10332.
75. (a) Kocienski, P.; Barber, C. *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1933. (b) Fargeas, V.; Le Ménez, P.; Berque, I.; Ardisson, J.; Pancrazi, A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 6613. (c) Le Ménez, P.; Fargeas, V.; Berque, I.; Poisson, J.; Ardisson, J.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3592.
76. (a) Gorgan, M. G.; Yaroslav, V. B.; Bratovanov, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5176; (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6260.
77. Lewi, N.; McKillop, A.; Taylor, J. K. R.; J.Wason, R. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 561.
78. Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth., Coll. Vol. 8* **1993**, 339.
79. (a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737. (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6260.
80. (a) Penning, P. D.; Djuric, S. W.; Haack, R. A.; Kalish, V. J.; Miyashiro, J. M.; Rowell, B. W.; Yu, S. S. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 307. (b) Paquette, L. A.; Duan, M.; Konetzi, I.; Kempmann, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4257. (c) D'autres conditions plus douces permettant d'éviter une isomérisation éventuelle du centre asymétrique ont été décrites en présence de borohydrure de sodium dans un mélange THF/H₂O : Prashad, M.; Har, D.; Kim, H. Y.; Repic, O. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 38, 7067. N'ayant jamais observé d'isomérisation, nous avons gardé les conditions initialement employées.

81. Temme, O.; Taj, S.-A.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6007.
82. Fujisawa, T.; Kurita, Y.; Kawashima, M.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1641.
83. (a) Hill, C. M.; Senter, G. W.; Haynes, L.; Hill, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4538. (b) Pattison, F. L. M.; Dear, R. E. A. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 2600.
84. Wenkert, E.; Michelotti, E. L.; Swindell, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2246.
85. (a) Kocienski, P.; Wadman, S.; Cooper, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2363. (b) Kocienski, P.; Barber, C. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1933. (c) Takle, A.; Kocienski, P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4503.
86. (a) Le Ménez, P.; Fargeas, V.; Berque, I.; Poisson, J.; Ardisson, J.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3592. (b) Fargeas, V.; Le Ménez, P.; Berque, I.; Ardisson, J.; Pancrazi, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6613. (c) de Lemos, E.; Agouridas, E.; Sorin, G.; Guerreiro, A.; Commerçon, A.; Pancrazi, A.; Betzer, J.-F.; Lannou, M.-I.; Ardisson, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10123.
87. Neipp, C. E.; Humphrey, J. M.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 531.
88. (a) Brimble, M.; Carley, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2081. (b) Monti, C.; Sharon, O.; Gennari, C. *Chem. Comm.* **2007**, 4271.
89. Shinokubo, H.; Oshima, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2081.
90. Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525.
91. Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1297.
92. (a) Bedford, R. B.; Bruce, D. W.; Danopoulos, A. A.; Frost, R. M.; Hird, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2822; (b) Bedford, R. B.; Betham, M.; Bruce, D. W.; Danopoulos, A. A.; Frost, R. M.; Hird, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1104.
93. Martin, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955.
94. (a) Cahiez, G.; Habiak, V.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4364. (b) Cahiez, G.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3253.
95. Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6521.
96. Wang, Y.; Dong, X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3090.
97. Scheck, M.; Waldmann, H. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 571.
98. Zhang, Y. C.; Furkert, D. P.; Gueret, S. M.; Lombard, F.; Brimble, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4896.
99. Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
100. Carreira, E. M.; Muri, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8695.
101. Shin, I.; Zhou, H. Q.; Que, N. L. S.; Liu, H. W.; Swedenborg, P. D.; Jones R. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2923.
102. Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
103. Fristrup, P.; Tanner, D.; Norrby, P. O. *Chirality* **2003**, *15*, 360.
104. (a) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3828; (b) Corey, E. J.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12579.
105. Ces études ont été réalisées en présence du ligand (DHQD)₂-PYDZ car il est plus simple à cristalliser que le ligand (DHQD)₂-PHAL. L'alcène modèle est le styrène.
106. Corey, E. J.; Noe, M. C.; Sarshar, S. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, *35*, 2861.
107. (a) Corey, E. J.; Dittami, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 256. (b) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12109.

108. (a) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10805. (b) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Noe, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3481.

109. Dans l'état de transition, le groupement méthoxy a été omis afin de clarifier le schéma.

110. Corey, E. J.; Noe, M. C.; Ting, A. Y. *Tetrahedron.Lett.* **1996**, *37*, 1735.

111. Bondar, D.; Liu, J.; Muller, T.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1813.

112. Lorenz, M.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4371.

113. Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H. *Synthesis* **2006**, *11*, 1725.

114. Mohammad, S.; Dhambri, S.; Gori, G.; Vaxelaire, C.; Sorin, G.; D.; Ardisson, J.; Lannou, M.-I. *Synlett* **2013** *acceptée*.

115. Vidari, G.; Giori, A.; Dapiaggi, A.; Lanfranchi, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *43*, 6925.

116. Moore, C. J.; Possner, S.; Hayes, P.; Paddon-Jones, G. C.; Kitching, W. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 9742.

117. Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391.

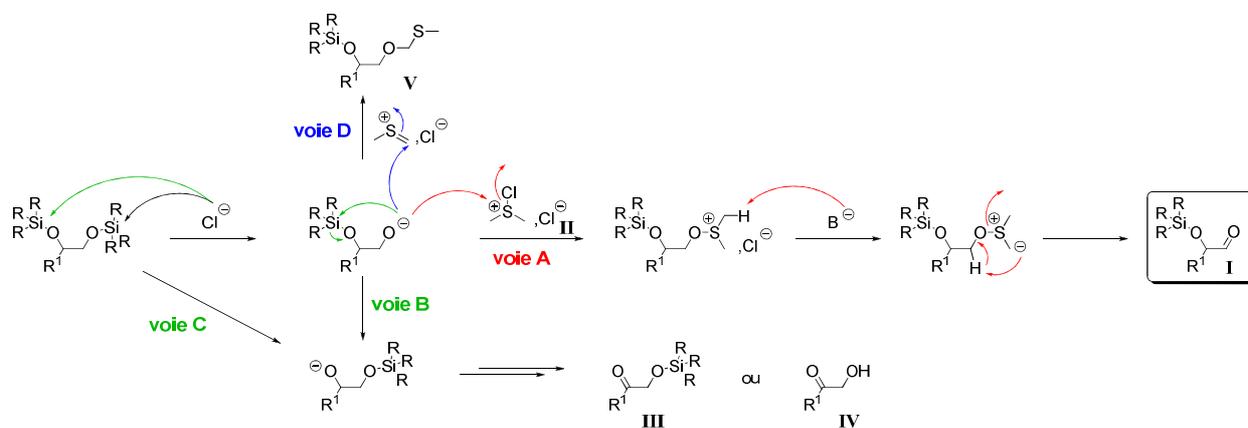
118. Evans, A. B.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6947.

119. Vaxelaire, C.; Souquet, F.; Lannou, M. I.; Ardisson, J.; Royer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *19*, 3138.

120. Tietze, L. F.; Görlitzer, J. *Synthesis* **1998**, 873.

121. Pour l'oxydation de Swern sur des éthers trialkylsilylés voir : (a) Afonso, C. M.; Barros, M. T.; Maycock, C. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1987**, 1221. (b) Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5161. (c) Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. J.; Lee, T. H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 25.

Le mécanisme supposé de cette réaction (Montel, F. *Thèse Université Paris VI*, **2005**) est présenté dans le schéma suivant :



L'obtention de l'aldéhyde **I** (voie **A**) provient d'une désilylation sélective de l'alcool primaire par les ions Cl^- issus de l'intermédiaire de Swern **II**. La formation des produits secondaires **III** et **IV** (voies **B** et **C**) est minimisée dans le cas d'éthers de triéthylsilyle assez encombrés, la vitesse de clivage des éthers secondaires étant sensiblement plus lente que celle de leurs homologues primaires. Enfin, la formation de **V** constitue une réaction secondaire possible consécutive à la libération de $\text{MeS}^+=\text{CH}_2$ dans le milieu réactionnel (voie **D**). Toutefois, l'utilisation de chlorure d'oxalyle comme agent d'activation minimise cette réaction.

122. Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935.

123. TEMPO : radical tétraméthylpipéridin-1-oxyl, BAIB: bis(acétoxy)iodobenzène (a) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974; (b) Hansen, T. M.; Florence, G. J.; Lugo-Mas, P.; Chen, J.; Abrams, J. N.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 57.
124. Ferrié, L.; Boulard, L.; Pradaux, F.; Bouzbouz, S.; Reymond, S. Capdevielle, P.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1864.
125. Sano, S.; Kuroda, Y.; Saito, K.; Ose, Y.; Nagao, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11881.
126. Smith III, A. B.; Fox, R. J.; Vanecko J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099.
127. Reiff, E. A.; Nair, S. K.; Henri, J. T.; Greiner, J. F.; Reddy, B. S.; Chakrasali, R.; David, S. A. Chiu, T-L.; Amin, E. A.; Himes, R. H.; Vander Velde, D. G.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 86.
128. Tao, X.; Li, W.; Ma, X.; Li, X.; Fan, W.; Zhu, L.; Xie, X.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8401.
129. Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. *German Patent* 2155113 **1972**; *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174.
130. (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811. (b) Basavaiah, D.; Sekhara, R. B.; Singh, B. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447. (c) Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049.
131. Das, B.; Banerjee, J.; Chowdhury, N.; Majhi, A.; Holla, H. *Synlett* **2006**, *12*, 1879.
132. Teruya, T.; Sasaki, H.; Kltamura, K.; Nakayama, T.; Suenaga, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2421.
133. Menche, D.; Hassfeld, J.; Li, J.; Mayer, K.; Rudolph, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220.
134. Mouloungui, Z.; Delmas, M.; Gaset, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3936.
135. (a) Cossy, J.; Commandeur, M.; Commandeur, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6018. (b) Chetia, L.; Yadav, J. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4587.
136. (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353. (b) Sone, T.; Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10078.
137. Chinchilla, R.; Najear, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.
138. (a) Mori, A.; Kawashima, J.; Shimada, T.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2935. (b) Mori, A.; Shimada, T.; Kondo, T.; Sekiguchi, A. *Synlett* **2001**, 649.
139. (a) Khrimyan, A. P.; Garibyan, O. A.; Makaryan, G. M.; Panosyan, G. A.; Badanyan, S. O. *Zh. Org. Khim.* **1992**, *28*, 1148. (b) Grant, B.; Djerassi, C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 968. (c) Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4626.
140. Luche, J.-L.; André, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.
141. Roush, W. R.; Kageyama, M.; Riva, R.; Brown, B. B.; Warmus, J. S.; Moriarty, K. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1192.
142. Clasby, M. C.; Craig, D.; Jaxa-Chamiec, A. A.; Lai, J. Y. Q.; Marsh, A.; Slawin, A. M. Z.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6071.
143. (a) Araki, Y.; Konoike, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5299. (b) Roush, W. R.; Champoux, J. A.; Peterson, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8989. (c) Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1355.
144. (a) Wu, T. C.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2293. (b) Roush, W. R.; Essensfeld, A. P.; Warmus, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2447.
145. Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2268.
146. Marshall, J. A.; Grote, J.; Shearer, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1186.

147. Roush *et al.* ont démontré que les états de transition de type bateau sont à prendre en compte lors de l'IMDA de 1,7,9 dècatrién-3-ones substituées du fait des minimisations des interactions butane gauche (remplacement d'un Csp^3 par un Csp^2) : Coe, J. W.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 915.
148. (a) Ichihara, A.; Miki, S.; Kawagishi, H.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4551. (b) Ichihara, A.; Kawagishi, H.; Tokugawa, N.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1347.
149. Liu, L.; Han, J.; Yue, G.; Li, C.-C.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13608.
150. Ichihara, A.; Miki, S.; Kawagishi, H.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4551.
151. Miki, S.; Sato, Y.; Tabuchi, H.; Oikawa, H.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1990**, 1228.
152. Matsumoyo, K.; Hamana, H.; Iida, H. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *88*, 2033.
- A titre d'exemple, le rapport des constantes de vitesse k_p (à pression P) / k_a (à pression atmosphérique) pour une valeur de ΔG^\ddagger de $-20 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$, à température ambiante et sous une pression de 1.0 GPa est de 3200.
153. (a) Dallinger, D.; Pieber, B.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088. (b) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250.
154. Rosana, M. R.; Stiegman, A. E.; Dudley, G. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7918.
155. Fitzmaurice, R.; Caddick, Stephen. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3325.
156. Wang, Y.; Wu, J.; Dai, W. M. *Synlett* **2009**, *17*, 2862.
157. Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.
158. Blaszykowski, C.; Harrak, Y.; Goncalves, M. H.; Cloarec, J. M.; Dhimane, A. L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3771.
159. Tayama, E.; Takedachi, K.; Iwamoto, H.; Hasegawa, E. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1373.
160. Wu, Y.; Shen, X. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 4359.
161. Gage, J. R.; Evans, D. A. *Organic Syntheses, Coll.* **1990**, *vol. 68*, 77.
162. Tao, T.; Parry, R. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3045.
163. Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Jones, T. K.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6260.
164. Crimmins, M. T.; O'Mahony, R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1157.
165. Tokuyama, H.; Okano, K.; Fujiwara, H.; Noji, T.; Fukuyama, T. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 560.
166. Heckrodt, T. J.; Mulzer, J. *Synthesis* **2002**, 1857.
167. Wen, Z.-K.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13284.
168. Shin, I.; Zhou, H. Q.; Que, N. L. S.; Liu, H. W.; Swedenborg, P. D.; Jones R. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2923.
169. Lorenz, M.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4371.
170. Coelho, F.; Diaz, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1647.
171. Huang, J.-M.; Lin, Z.-Q.; Chen, D.-S. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 22.; Trivedi, R.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5650.
172. Nawrat, C. C.; Moody, C. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1484.
173. Enders, D.; Geibel, G.; Osborne, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1302.
174. Tao, X.; Li, Wanfang; M. X.; Li, X.; Fan, W.; Zhu, L.; Xie, X.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8401.

175. Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935.
176. Ferrié, L.; Boulard, L.; Pradaux, F.; Bouzbouz, S.; Reymond, S. Capdevielle, P.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1864.
177. Sano, S.; Kuroda, Y.; Saito, K.; Ose, Y.; Nagao, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11881.
178. Smith III, A. B.; Fox, R. J.; Vanecko J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099.
179. Qi, J.; Kingston, D. G. I.; Blanden, A. R.; Bane, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5247.
180. Peng, S.; McGinley, C. M.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 349.
181. Reiff, E. A.; Nair, S. K.; Henri, J. T.; Greiner, J. F.; Reddy, B. S.; Chakrasali, R.; David, S. A. Chiu, T-L.; Amin, E. A.; Himes, R. H.; Vander Velde, D. G.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 86.
182. Herb, C.; Maier, M. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8129.
183. Menche, D.; Dieckmann, M.; Dreisigacker, S.; Rudolph, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10782.
184. Holmes, A. B.; Hughes, A. B.; Smith, A. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, *5*, 633.