

Université catholique de Louvain

Faculté des sciences
Unité de Chimie Organique et Médicinale
Prof. I. E. Markó



Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

Dissertation présentée en vue de
l'obtention du grade de docteur
en sciences

Freddi Philippart
2012

Président du Jury:

Prof. J-F. Gohy

Membres du Jury:

Prof. I. E. Markó

Prof. O. Riant

Prof. T. Ollevier

Prof. S. Lanners

Dr. L. Provins

Table des matières

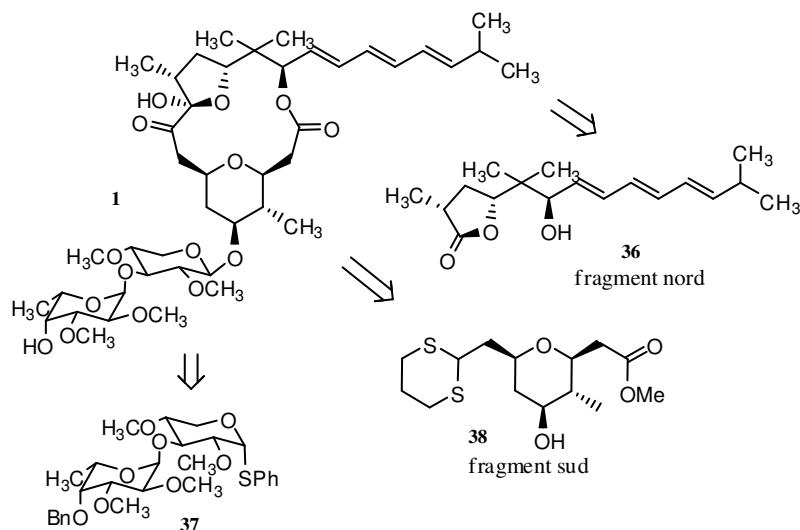
Résumé	1
Liste des abréviations	5
I. Introduction	8
I.1. Objectif de cette thèse	8
I.2. Le Polycavernoside et ses dérivés	13
I.3. La synthèse du Clavosolide A	16
I.3.1. La synthèse de Chakraborty <i>et al.</i>	16
I.3.2. La synthèse de Willis <i>et al.</i>	19
I.3.3. La synthèse de Smith <i>et al.</i>	20
I.4. La synthèse de la Brevisamide	22
I.4.1. La synthèse de la Brevisamide de Gosh <i>et al.</i>	24
I.4.2. La synthèse de la Brevisamide de Tachibana <i>et al.</i>	25
I.4.3. La synthèse de la Brevisamide de Lindsley <i>et al.</i>	26
I.5. La synthèse de l'Ambruticine	27
I.5.1. La synthèse de l'Ambruticine de Kende <i>et al.</i>	28
I.5.2. La synthèse de l'Ambruticine de Jacobsen <i>et al.</i>	30
I.5.3. La synthèse de l'Ambruticine de Martin <i>et al.</i>	32
I.5.4. La synthèse de l'Ambruticine de Lee <i>et al.</i>	34
II. Chapitre I : La chimie des allylsilanes	35
II.1. Le silicium et les allylsilanes en chimie organique	36
II.2. Les différentes méthodes de préparation des allylsilanes	38
II.2.1. Le couplage de Kumada-Corriu	38
II.2.2. La réaction d'Emmons-Horner	41
II.2.3. L'oléfination de Peterson	45
II.2.4. Réduction d'alcools et d'halogénures allyliques en allylsilanes	46
II.2.5. Organoborane	51
II.3. Notre approche vers la synthèse de différents allylsilanes	52
II.3.1. Les allylsilanes homogènes	52
II.3.2. Les allylsilanes / alcools homoallyliques	54
II.4. Résultats et discussions	54

II.4.1. Le couplage de Kumada : synthèse du triméthyl(2-méthylbut-2-enyl)silane	54
II.4.2. Le couplage de Kumada : synthèse du triméthyl(2-méthylènebutyl)silane	57
II.4.3. La réaction d'Emmons-Horner : synthèse de t-butyldiméthyl(2-((triméthylsilyl)méthyl)but-2-ényloxy)silane	59
II.4.4. Le couplage de Kumada : synthèse du (2-ethylidenepropane-1,3-diyl)bis(triméthylsilane)	62
II.4.5. Synthèse de l'allylsilane 1-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-4-méthyl-5-((triméthylsilyl)méthyl)hex-5-en-3-ol	68
II.4.5.1. Ouverture de l'époxyde 290	68
II.4.5.2. Aldolisation / Réaction de Peterson	71
III. Chapitre II : La réaction ène et la réaction IMSC	76
III.1. Introduction	76
III.2. La réaction carbonyle-ène	77
III.2.1. Les énophiles	77
III.2.1.1. Aldéhydes et cétones	77
III.2.1.2. Imines	81
III.2.1.3. Thiocarbonyles	81
III.2.2. Les Enes	82
III.2.2.1. Alcènes	82
III.2.2.2. Les allylsilanes en réaction ène	85
III.3. Mécanisme réactionnel et états de transition de la réaction ène	90
III.4. Réactions ènes diastéréocontrôlées	93
III.5. Réactions ènes asymétriques	96
III.6. La réaction intermoléculaire de Sakurai (IMSC)	105
III.6.1. La réaction de Sakurai-Hosomi	105
III.6.2. La réaction de Sakurai à trois composants (« Sylil-modified Sakurai » / SMS)	107
III.6.3. Condensation Intramoléculaire de Sakurai (IMSC)	109
III.7. Notre approche de la réaction ène	114
III.8. Résultats et discussions en réaction ène et IMSC	118
III.8.1. Allylsilane (Z)-1-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-méthyl-2-((triméthylsilyl)méthyl)hept-1-en-4-ol ; (E) et (Z)	118
III.8.2. Synthèse de différents allylsilanes par cette réaction ène	126

III.8.3. Réaction ène avec des allylsilanes homogènes	133
III.8.3.1. Allylsilane 6-((trimethylsilyl)méthyl)oct-6-en-4-ol	133
III.8.3.2. Allylsilane 3-méthyl-2-((trimethylsilyl)méthyl)hept-1-en-4-ol	135
III.8.4. Réaction de Sakurai avec l'allylsilane (2-ethylidenepropane-1,3-diyl)bis(triméthylsilane)	138
III.9. Conclusions sur la réaction ène	140
IV. Chapitre III : Le Polycavernoside A	144
IV.1. Les Polycavernosides	144
IV.2. Le Polycavernoside A et ses synthèses totales	146
IV.2.1. La synthèse de Murai <i>et al.</i>	147
IV.2.2. La synthèse de Paquette <i>et al.</i>	154
IV.2.3. La synthèse de White <i>et al.</i>	158
IV.3. Les synthèses partielles du Polycavernoside A	163
IV.3.1. Les synthèses des fragments sud et nord supplémentaires de Paquette <i>et al.</i>	163
IV.3.2. La synthèse du fragment sud de Willis <i>et al.</i>	164
IV.4. Les antécédents de notre laboratoire	166
IV.5. Notre nouvelle approche vers le Polycavernoside A	168
IV.6. Résultats et discussion	171
IV.6.1. Synthèse du fragment nord	171
IV.6.2. Synthèse du fragment sud	177
IV.6.3. Premiers essais de couplage de la liaison C9-C10	188
V. Conclusions et perspectives	190
VI. Partie expérimentale	207

Résumé

Depuis plusieurs années, notre laboratoire s'intéresse à l'élaboration d'une méthode facile, concise et efficace pour la synthèse totale du Polycavernoside A. Un chemin réactionnel original et efficace pour la synthèse du fragment nord de ce produit naturel a été élaboré par Raphaël Dumeunier durant sa thèse dans notre laboratoire. L'objectif de cette thèse est donc le développement d'une méthodologie diastéréosélective vers la préparation de tétrahydropyrannes, notamment le fragment sud du Polycavernoside A.



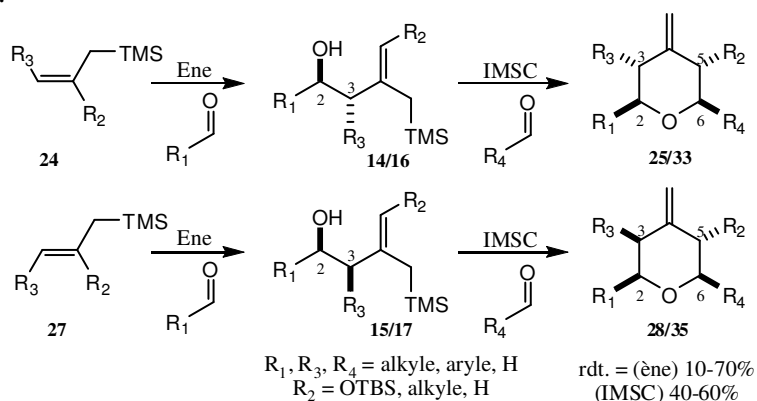
(Schéma r.1)

Afin d'obtenir ces tétrahydropyrannes, nous avons basé notre séquence réactionnelle sur une réaction ène et une réaction IMSC. Avant de pouvoir initier notre étude sur ces étapes-clés, nous avons dû synthétiser tout une série d'allylsilanes. Nous avons débuté notre travail par la mise au point de différentes méthodes pour la synthèse de tels produits et le premier chapitre de cette thèse y est consacré.

Ensuite nous avons réalisé une étude sur le comportement de différents allylsilanes en réaction « carbonyle-ène », catalysée par un acide de Lewis (schéma r.2). Ces adduits ène (**14** (ou **16**) et **15** (ou **17**)) ont été conçus de façon à pouvoir réagir subséquemment dans les

Résumé

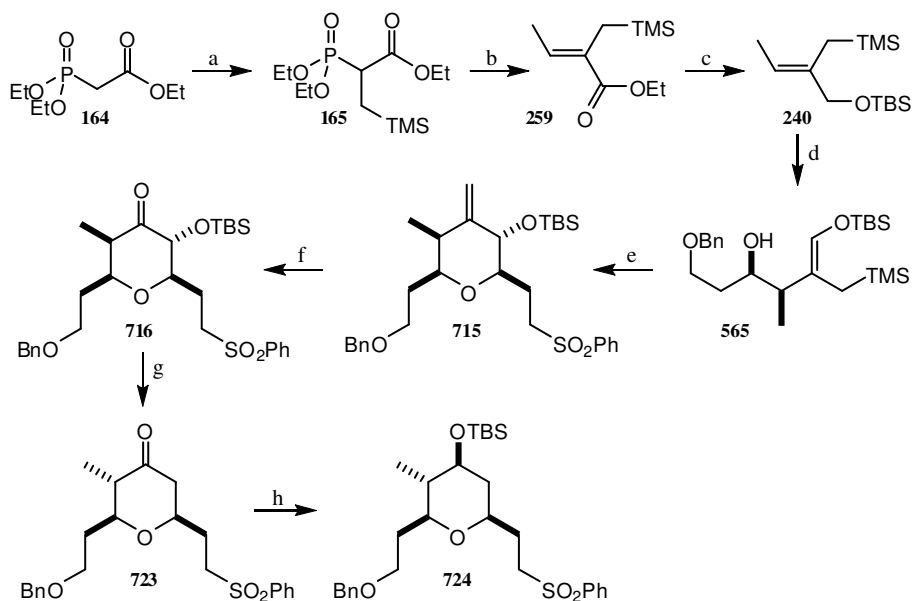
conditions d'une réaction intermoléculaire de Sakurai (IMSC), afin de fournir les tétrahydropyranes **25** (ou **33**) et **28** (ou **35**). A l'aide des conditions développées nous pouvons contrôler les quatre centres chiraux de tels tétrahydropyranes. Les résultats obtenus au cours de cette étude sont présentés en détails dans le deuxième chapitre de cette thèse.



(Schéma r.2)

Une fois cette méthode, courte et sélective, pour la synthèse de tétrahydropyranes en mains, nous nous sommes tournés vers son application en synthèse totale et nous avons réalisé la synthèse du fragment sud du Polycavernoside A (schéma r.3).

Résumé

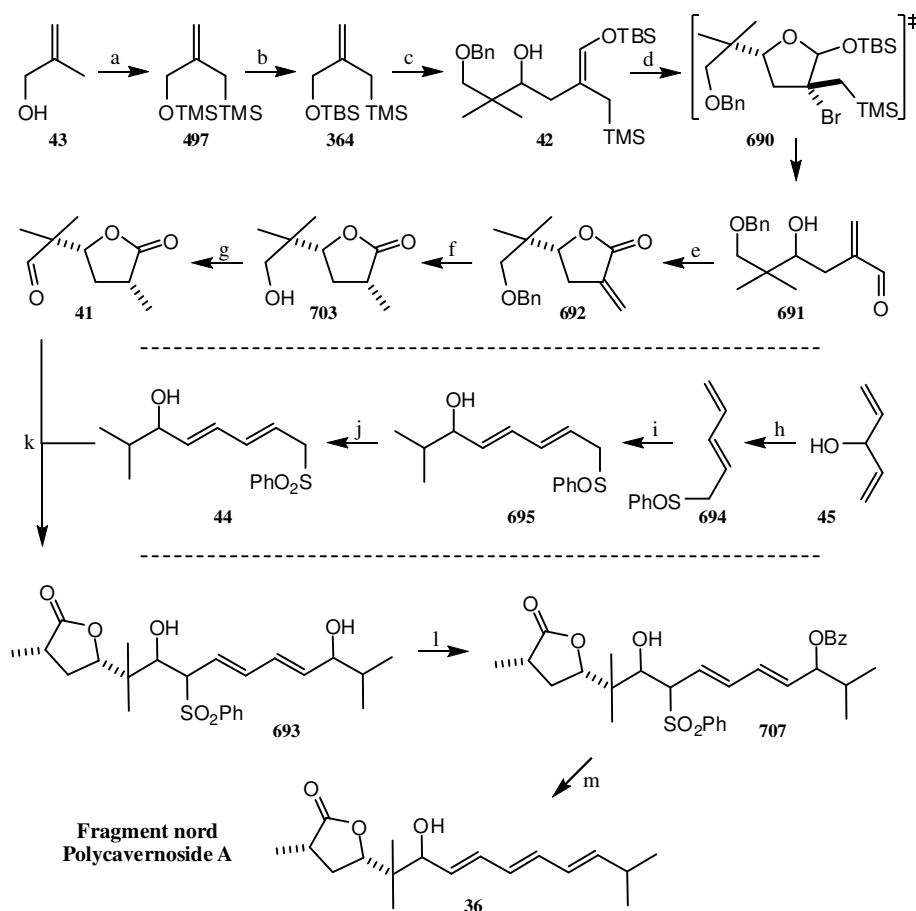


a) TMSCl (1.5éq.), NaH (1éq.), NaI (0.5éq.), DME (0.2M), 75°C , 15h, 75%; b) NaH (1éq.), MeCHO (excès), THF (0.1M), $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 12h, 68%; c) LiAlH_4 (0.98éq.), Et_2O (0.1M), TBSCl (1.5éq.), Imid. (3éq.), DMF (2M), t.a. , 24h, 85%; d) Et_2AlCl (1éq.), $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ (1.2éq.), DCM (0.1M), $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 3h, 70%; e) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1éq.), $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ (1.1éq.), DCM (0.1M), $-78^\circ\text{C} \rightarrow -20^\circ\text{C}$, 2h30, 68%; f) O_3 (flux), DCM (0.3M), -78°C , 8h, 65% (conv.90%); g) Zn (9éq.), AcOH (0.2M), 35%; h) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1éq.), NaBH_4 (1.5éq.), THF/MeOH (3/1, 0.1M); TBSCl (1.5éq.), Et_3N (3éq.), DCM (0.1M), 63%

(Schéma r.3)

Les résultats et la discussion sur cette séquence réactionnelle sont étalés dans le troisième chapitre de ce manuscrit. Cette partie de la thèse contient aussi la synthèse du fragment nord du Polycavernoside A, d'après la méthodologie de Raphaël Dumeunier, et quelques essais de couplage entre les deux sous-unités nord et sud (schéma r.4).

Résumé



a) BuLi (10M/2.8éq.), TMEDA (2.8éq.), THF/Et₂O (3/4.5), 0°C, 24h, TMSCl (4.5éq.), -30°C, 30min, 51%; b) H₂SO₄ (1N/0.2éq.), THF (0.5M); TBSCl (1.5éq.), Imid. (3éq.), DMF (0.5M), 24h, 81%; c) Et₂AlCl (1éq.), DCM (0.1M), -78°C, 3h, 61%; d) NBS (1éq.), TBAF (2éq.), THF (0.1M), -10°C, 40min, 85%; e) MnO₂ (20éq.), KCN (1éq.), CH₃CN (0.1M), t.a., 3h, 84%; f) H₂, Pd/C (10mol%), AcOEt (0.1M), 50°C, 110h, 99%; g) PCC (3éq.), Celite (0.1g/mmol), DCM (0.2M), 8h, t.a., 99%; h) *n*BuLi (1.2éq.), PhSCl (1éq.), THF/Et₂O (1/1), t.a., 12h, 74%; i) *n*BuLi (1 éq.), *i*PrCHO (0.95éq.), THF (0.1M), 2h30, -78°C, 90%; j) *t*BuOOH (1éq.); MoO₂(acac)₂, DCM (0.1M), t.a., 4h, 70%; k) *n*BuLi (2.05éq.), THF (0.1M), -78°C, 6h, 90%; l) BzBr (1.1éq.), DMAP (0.1éq.), Et₃N (1.1éq.), DCM (0.1M), 24h, t.a., 94%; m) Sm (4éq.), I₂Et (3.9éq.), HMPA (5éq.), THF (0.1M), -78°C, 5h

(Schéma r.4)

Pour clôturer cette thèse, des conclusions, sur la réaction ène ainsi que sur le chemin réactionnel vers la synthèse du THP du fragment sud, ont été tirées. Cette partie du manuscrit contient aussi quelques perspectives pour la suite de la synthèse totale du Polycavernoside A.

Liste des abréviations

Ac = Acyle	DCM = Dichlorométhane
Acac = Acétylacétonate	DDQ = 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
Ac.L. = Acide de Lewis	(DHQ)₂PYR = Hydroquinine 2,5-diphenyl-4,6-pyrimidinediyl diether
AIBN = 2,2-Azobisisobutyronitrile	DHQ = Dihydroquinine
aq. = aqueuse	de = excès diastéréomérique
9-BBN = 9-Borabicyclononane	DET = Diéthyltartrate
BMS = Diméthylsulfide borane	DEAD = Diéthylazodicarboxylate
Benz = Benzène	DIAD = Diisopropylazodicarboxylate
Bn = Benzyle	DIBAL-H = Hydrure de di- <i>isobutyl</i> aluminium
<i>i</i>Bu = <i>iso</i> -Butyle	DIPEA = N,N Diisopropyl-éthylamine
<i>n</i>Bu/Bu = <i>n</i> -Butyle	DIPT = Diisopropyltartrate
<i>t</i>Bu = <i>tert</i> -Butyle	DMAP = Diméthylaminopyridine
Bz = Benzoyle	DME = Diméthoxyéthane
cat. = catalyseur	DMF = Diméthylformamide
Cb = carbamate	DMSO = Diméthylsulfoxyde
cc = concentré	
conv. = conversion	
Cp = Cyclopropyle	
<i>m</i>-CPBA = Acide <i>meta</i> Chloroperbenzoïque	
CSA = Acide camphorsulfonique	
DBB = di- <i>tert</i> -butylbiphényle	
<i>Dt</i>BMP = Di- <i>tert</i> -Butylméthylpyridine	
DCE = Dichloroéthane	

Liste des abréviations

DMPU = Diméthylpropylenylurée	LDA = Diisopropylamidine de lithium
E⁺ = Electrophile	
dppf = 1,1'-bis(diphénylphosphino)-ferrocene	LDBB = Lithium p,p'-di-tert-butylbiphénylide
dppp = 1,3-bis(diphénylphosphino)-propane	LD99 = Dose létale 99
ee = excès énantiomérique	Lut. = Lutidine
éq. = équivalent	Ph = Phényle
Et = Ethyle	m = méta
g = gramme	Me = Méthyle
h = heure	mg = milligramme
Hex = Hexyle	Min = Minutes
cHex = <i>cyclo</i> -Hexyle	Ms = Mésyle
HMDS = Hexaméthylidisilazane	MS = Molecular Sieves
HMPA = Hexaméthylphosphoramide	NBS = N-bromosuccinimide
Hz = Hertz	NCS = N-chlorosuccinimide
Imid. = Imidazole	NMO = N-méthylmorpholine N-oxide
IMSC = Cyclisation intramoléculaire de Sakurai	NMM = N-Méthylmorpholine
Ipc = Isopinocampheyle	NOE = Effet nucléaire Overhauser
J = constante de couplage	Nu[•] = Nucléophile
kg = Kilogramme	o = ortho
KHMDS = Potassium bis(triméthylsilyl)amide (potassium hexaméthylidisilazane)	PCC = Pyridinium chlorochromate
	PDC = Pyridinium dichromate
	PMB = <i>Para</i> -méthoxybenzyle
	PPTS = Pyridinium p-

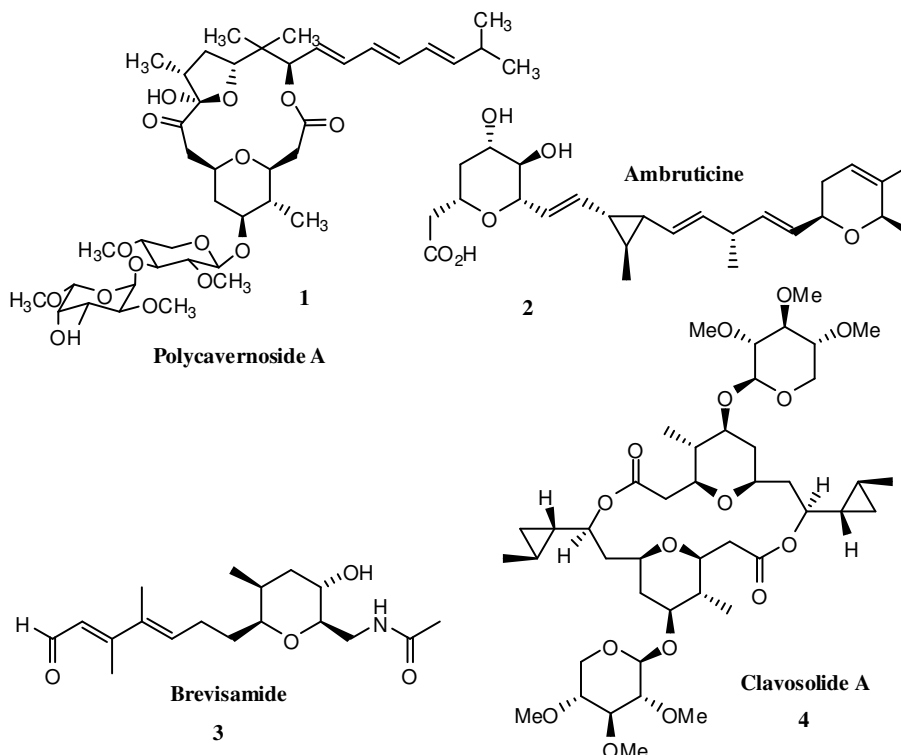
Liste des abréviations

toluènesulfonate	TEMPO = Tétraméthyl-
<i>p</i> = para	piperidinoxyl
Pr = Propyle	TBS = <i>tert</i> -
<i>iPr</i> = <i>iso</i> -Propyle	Buthyldiméthylsilyle
Pv = Pivaloyle	TESCI = Triéthylchlorosilane
Py = Pyridine	TESOTf = Triéthylsilyl
Rdt (rend) = Rendement	trifluorométhanesulfonate
Red-Al = Hydrure de	Tf =
<i>bis</i> (2-méthoxyéthoxy)aluminate	Trifluorométhanesulfonyle
de sodium	TFA = Acide trifluoroacétique
sat. = saturé	THF = Tétrahydrofuranne
sol. = solution	THP = Tétrahydropyranne
t.a. = température ambiante	TIPS = Triisopropylsilyle
TBAC = Chlorure de	TMS = Triméthylsilyle
tétrabutylammonium	Tol = Toluène
TBAF = Fluorure de	TPAP = Tétra-N-propyl-
tétrabutylammonium	ammonium perruthenate
TBAI = Iodure de	Ts = Tosyle
tétrabutylammonium	<i>p</i> TSA = Acide <i>p</i> -
TBDPSCI = <i>tert</i> -Butylchloro	Toluènesulfonique
diphénylsilane	µg = Microgramme
TBHP = <i>tert</i> -Butyl-hydroperoxyde	
TBS = <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle	
TBSOTf = <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyl	
trifluorométhanesulfonate	
TEA = Triéthylamine	

I. Introduction

I.1. Objectif de cette thèse

L'objectif de cette thèse est le développement d'une méthodologie diastéréosélective vers la préparation de tétrahydropyrannes, notamment le fragment sud du Polycavernoside A. Cette méthodologie est basée principalement sur deux transformations: la réaction ène et la condensation IMSC, grâce auxquelles nous espérons pouvoir introduire les substituants présents dans la molécule finale et contrôler leur stéréochimie. L'enjeu principal de cette étude est une meilleure compréhension des mécanismes réactionnels, et donc des états de transition, de ces deux processus, afin de développer une voie rapide et efficace vers la synthèse des tétrahydropyrannes cibles. Ces composés cycliques à 6 chaînons sont relativement courants dans de nombreux produits naturels de structures variées (ex. Polycavernosides, Ambruticine, Clavosolide, Brevisamide... / schéma 1.1).

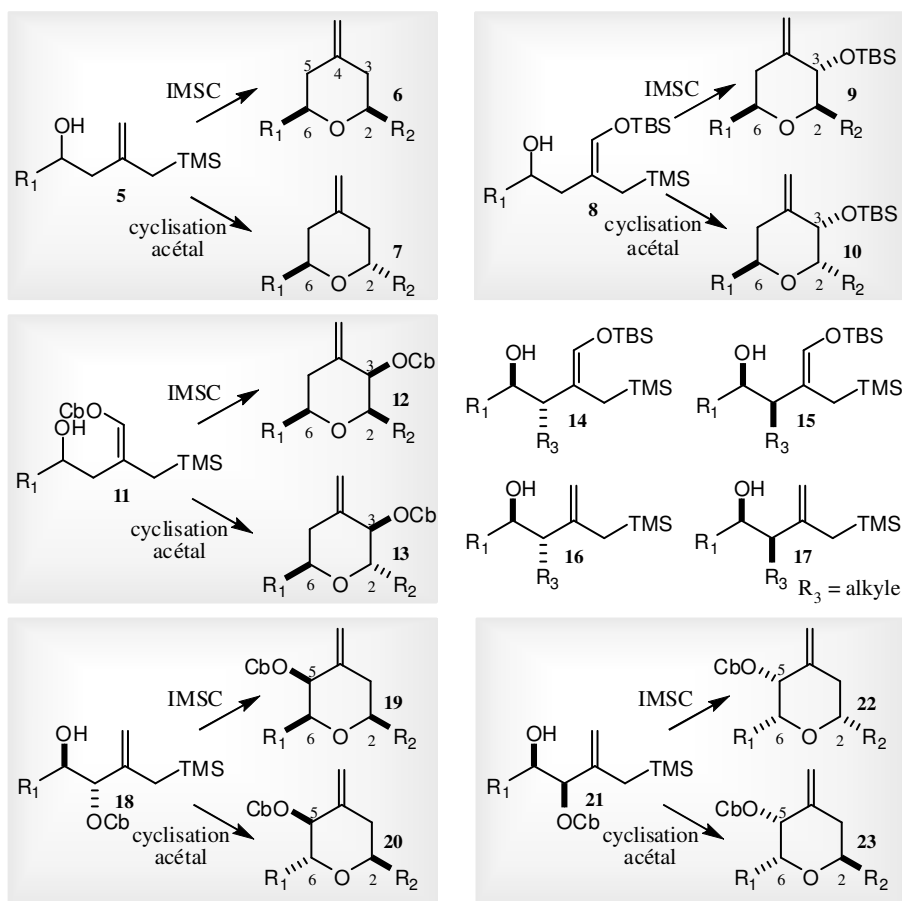


(Schéma 1.1)

I. Introduction

Depuis plusieurs années notre laboratoire travaille sur la formation stéréosélective de tétrahydropyranes polysubstitués.

Les méthodologies que nous avons développées nous permettent de générer sélectivement trois des quatre centres stéréogéniques, en utilisant divers allylsilanes de stéréochimie contrôlée (schéma 1.2). La stéréochimie du carbone C-3 ou C-5 peut être modulée en utilisant un carbamate (Cb) de stéréochimie (Z) **11** au lieu d'un éther silylé (E) **8**¹.

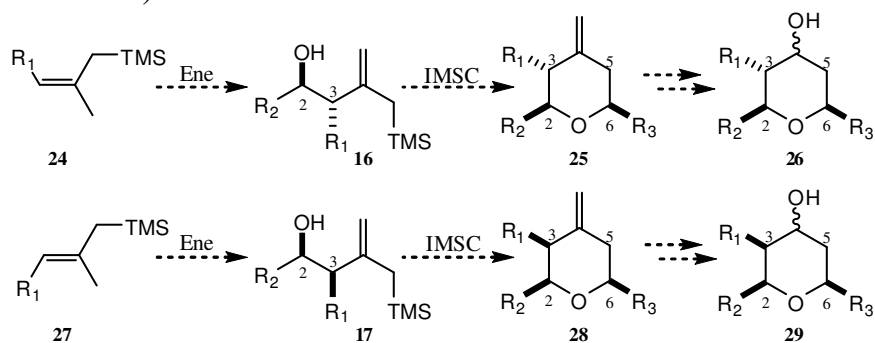


(Schéma 1.2)

¹ C. Dubost, *Thèse de doctorat*, 2006, UCL

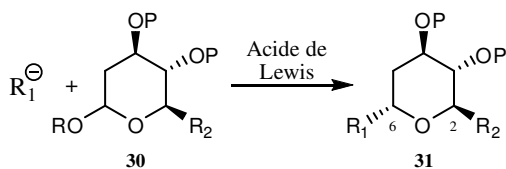
I. Introduction

Comme le montre le schéma ci-dessus, le carbone C-4 porte dans tous les cas un exométhylène. La rupture oxydative de cette double liaison, suivie de la réduction de la cétone ainsi générée par un hydrure approprié, conduit à volonté à l'alcool axial ou équatorial (schéma 1.3).



(Schéma 1.3)

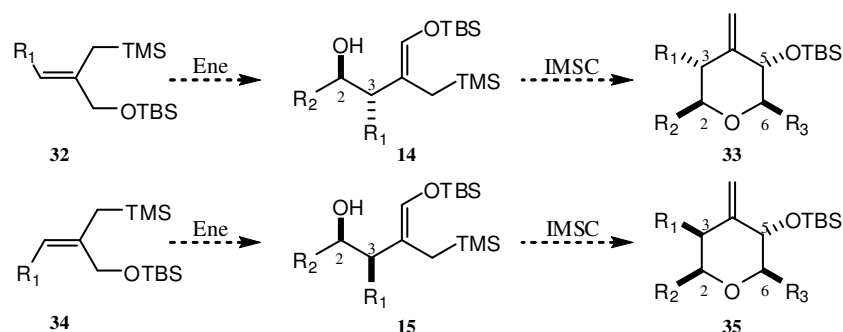
La condensation IMSC forme systématiquement le THP de stéréochimie relative 2,6-*syn*. Afin d'obtenir les adduits 2,6-*anti*, un nucléophile correspondant à la chaîne R_1 est ajouté sur un acétal approprié (schéma 1.4).



(Schéma 1.4)

Dans les exemples deux schémas précédents, le centre C-5 ne contient que 2 atomes d'hydrogènes. Afin de fonctionnaliser cette position, des alcools homoallyliques contenant un substituant supplémentaire seront préparés.

I. Introduction



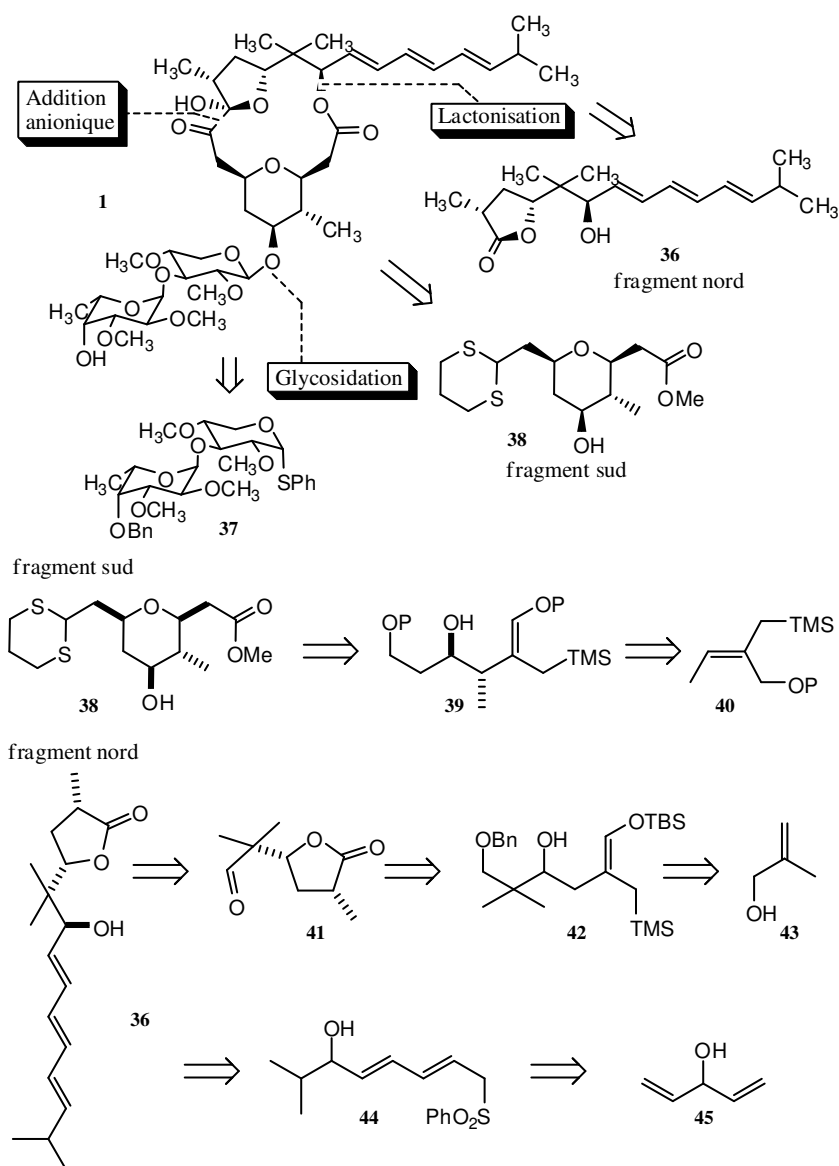
(Schéma 1.5)

Nous nous attachons donc à obtenir ces allylsilanes polysubstitués par réactions ène et étudierons leur conversion subséquente en THP via une réaction IMSC stéréocontrôlée (schéma 1.5).

Une fois cette méthodologie mise au point, nous nous intéresserons à son application en vue de la synthèse totale du Polycavernoside A. Le fragment nord de ce produit naturel a déjà été préparé de façon diastéréocontrôlée par Raphaël Dumeunier² lors de sa thèse au sein de notre laboratoire. Les étapes clés de cette approche impliquent une réaction ène, suivie d'une cyclisation contrôlée de l'alcool homoallylique résultant en méthylène-lactone. Enfin, une réduction puis une oléfination de Julia modifiée permet d'assembler le fragment nord du Polycavernoside A (schéma 1.6).

² R. Dumeunier, *Thèse de doctorat*, 2003, UCL

I. Introduction

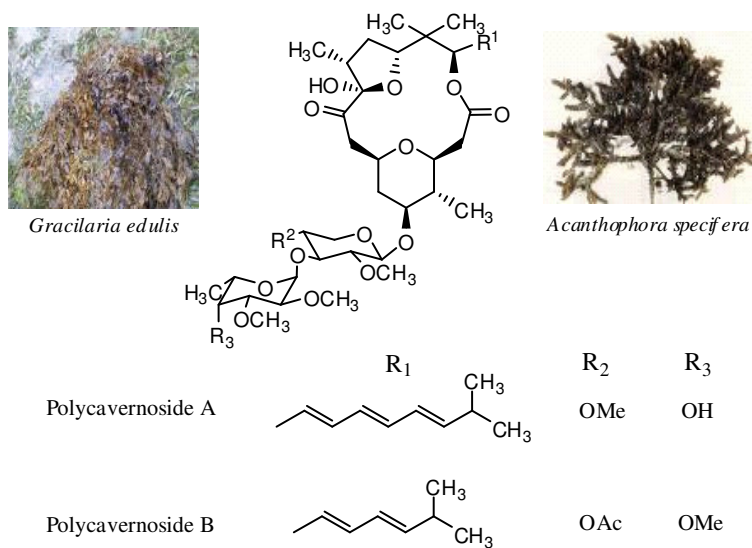


(Schéma 1.6)

Dans un premier temps, nous nous proposons de préparer ces deux fragments et de tenter ensuite de les coupler afin d'assembler ainsi l'aglycone du produit naturel.

I.2. Le Polycavernoside A et ses dérivés

Le Polycavernoside A est une toxine marine glycosidique, issue de deux algues rouges *Gracilaria edulis* (= *Polycavernosa tsudai*) et *Acanthophora specifera*. Celles-ci poussent, entre autres, au large des îles de Guam dans l'océan pacifique et font parties des algues comestibles de cette région. Or, en 1991, plusieurs personnes tombèrent malades suite à la consommation de l'algue *Polycavernosa tsudai* et trois d'entre elles moururent des suites d'une intoxication inconnue jusque-là. Très vite, des chercheurs japonais, du groupe du professeur Yasumoto³, ont découvert qu'une molécule, extraite de l'algue en question, était responsable de cette intoxication. Ils en ont déterminé la stéréochimie absolue et l'ont nommé Polycavernoside A. Sa structure, représentée à la figure 1.6, consiste en un macrolide glycosidique, formé d'une macrolactone à 13 atomes sur laquelle sont fixées une fonction dissaccharide et une chaîne latérale triénique. Peu de temps après, d'autres membres de cette famille furent isolés. Leur structure varie au niveau de la fonction glycosidique et de la fonction triène (schéma 1.7). Ces composés ont été classés en deux groupes distincts, A et B, dépendant de la taille de la chaîne latérale (diényle ou triényle).



(Schéma 1.7)

³ Yotsu-Yamashita, M.; Haddock, R.L.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1147-1148.

I. Introduction

Peu de temps après sa découverte, la toxine a disparu de l'algue pendant plusieurs années, avant de réapparaître à nouveau en 2001, occasionnant de nouveaux décès. Dans les algues collectées en 1991, seule une très petite quantité de toxines avait pu être isolée. Dès lors, aucune étude toxicologique sérieuse n'avait pu être menée à ce moment là. Par contre, lors de la détermination de la stéréochimie absolue du Polycavernoside A, de plus grandes quantités de toxines ont pu être obtenues. La dose létale humaine (LD₅₀), a pu être déterminée et est de l'ordre de 200-400 µg/kg par injection intraveineuse.

Depuis, plusieurs laboratoires de synthèse se sont intéressés à cette macrolactone et, en 1998, le groupe de Murai et Yasumoto⁴ a décrit la première synthèse totale du Polycavernoside A. Quelques années plus tard, deux autres groupes (Paquette⁵ et White⁶) ont également complété la synthèse totale de cette toxine. A côté de ces trois synthèses totales, différents fragments du Polycavernoside A ont été publiés dans la littérature⁷. Ces synthèses partielles, ainsi que les 3 synthèses totales, seront décrites et discutées en détails dans le troisième chapitre de cette thèse.

Ces synthèses totales ont donc permis d'accéder à la toxine naturelle, qui avait de nouveau disparu de l'algue rouge. De plus, un analogue synthétique du Polycavernoside A, préparé à partir de la synthèse de Paquette, a permis à Botana et ses collaborateurs⁸ de tester la toxicité de cette molécule sur des cellules humaines et de déterminer ainsi l'activité biologique de cette molécule sur l'organisme humain. Ils ont ainsi découvert que la toxine agit au niveau du cerveau et au niveau du tube digestif. Cela a comme conséquences des troubles gastro-intestinaux, de la diarrhée, de l'hypersalivation, de la lacrymation et une paralysie musculaire qui

⁴ a) Fujiwara, K.; Murai, A.; Yotsu-Yamashita, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10770; b) Fujiwara, K.; Amano, S.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1995**, 855

⁵ a) Paquette, L. A.; Barriault, L.; Pissarnitski, D.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 619; b) Paquette, L. A.; Barriault, L.; Pissarnitski, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4542

⁶ White, J. D.; Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagornyy, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8593

⁷ a) Dumeunier, R.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10219–10222; b)

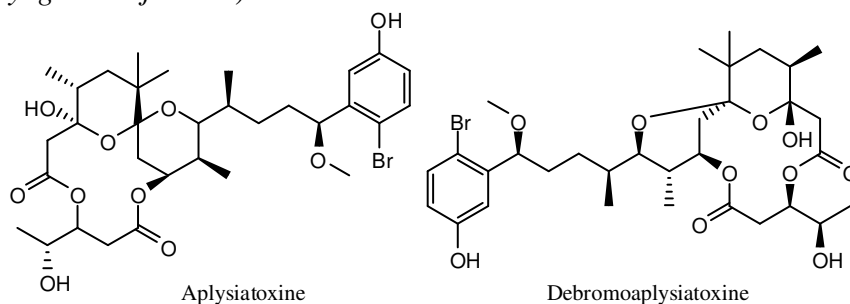
Barry, C. S.; Bushby, N.; Harding, J. R.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2683

⁸ Cagide, E.; Louzao, M. C.; Ares, I. R.; Vieytes, M. R.; Yotsu-Yamashita, M.; Paquette, L. A.; Yasumoto, T.; Botana, L. M. *Cell. Physiol. Biochem.* **2007**, *19*, 185

I. Introduction

peut entraîner la mort⁹. Ils ont constaté par ailleurs que la toxine est bien plus dangereuse par absorption orale que par injection intraveineuse. En effet, l'hydrolyse de la fonction sucre du macrocycle, par l'acidité de l'estomac, augmente la toxicité de la molécule. Lors de cette étude, les auteurs ont aussi découvert que le Polycavernoside A agit sur la polarité de la membrane cellulaire des « neuroblastomes » et est responsable d'une élévation du taux de calcium cytosolique dans ces dernières. Cette observation peut expliquer les troubles mentaux observés chez les patients intoxiqués par ce produit naturel.

Alors que la toxicité et l'activité biologique du Polycavernoside A **1** commencent à être connues, la biosynthèse de celui-ci reste par contre inconnue. Cependant, il existe des travaux sur l'algue rouge *G. edulis*¹⁰ qui montrent la présence de cyanobactéries filamenteuses toxiques vivant en symbiose avec cette algue. Il est donc possible que la toxine **1** soit produite par de telles bactéries plutôt que par l'algue elle-même. En effet, il existe plusieurs exemples de toxines similaires au Polycavernoside A, dont les aplysiatoxines¹¹ et le Clavosolide A¹² qui sont produites par de telles cyanobactéries (*Lyngbia majuscula*).



(Schéma 1.8)

⁹ Yotsu-Yamashita, M.; Haddock, R.L.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1147

¹⁰ a) Nagai, H.; Yasumoto, T.; Hokama, Y. *Toxicon* **1996**, *34*, 753; b) Ito, E.; Nagai, H. *Toxicon* **2000**, *38*, 123

¹¹ a) Yotsu-Yamashita, M.; Paquette, L. *Phycotoxins* **2007**, 275; b) *Seafood and Freshwater toxins* **2008**, 597

¹² a) Rao, R. M.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 386; b) Erickson, K. L.; Gustafson, K. R.; Pannell, L. K.; Beutler, J. A.; Boyd, M. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1303

Toutefois, le Polycavernoside A et l'aplysiatoxine ne sont pas les seuls produits naturels pour lesquels notre méthodologie pourrait être utile. Avant de décrire nos propres travaux, il serait intéressant de présenter rapidement quelques autres méthodologies de synthèse de tétrahydropyranes tétrasubstitués ainsi que leurs applications en synthèse totale. Pour ce faire, les synthèses totales du clavosolide A, de la brévisamide et de l'ambruticine serviront de véhicules à notre présentation.

I.3. La synthèse du Clavosolide A

I.3.1. La synthèse du Clavosolide A de Chakraborty et *al.*

Chakraborty et ses collaborateurs¹³ ont publié, en 2006, la synthèse du Clavosolide A avec un contrôle parfait des quatre centres chiraux des deux sous-unités tétrahydropyranniques identiques que contient cette molécule. Le Clavosolide A est un produit naturel extrait de l'éponge marine *Myriastras clavosa*, qui pousse autour des Philippines¹⁴. Ce macrolide est un dimère constitué de deux sous-unités identiques. La synthèse de ces dernières, et donc des tétrahydropyranes correspondants, passe par la préparation diastéréocontrôlée d'un synthon de type polykétide¹⁵, qui est ensuite cyclisé en tétrahydropyranne. La stéréochimie du tétrahydropyranne **50** est obtenue, d'un côté par l'utilisation d'un produit de départ chiral obtenu par aldolisation et, de l'autre côté, par l'ouverture stéréocontrôlée de l'époxyde trisubstitué **47**¹⁶ (schéma 1.9).

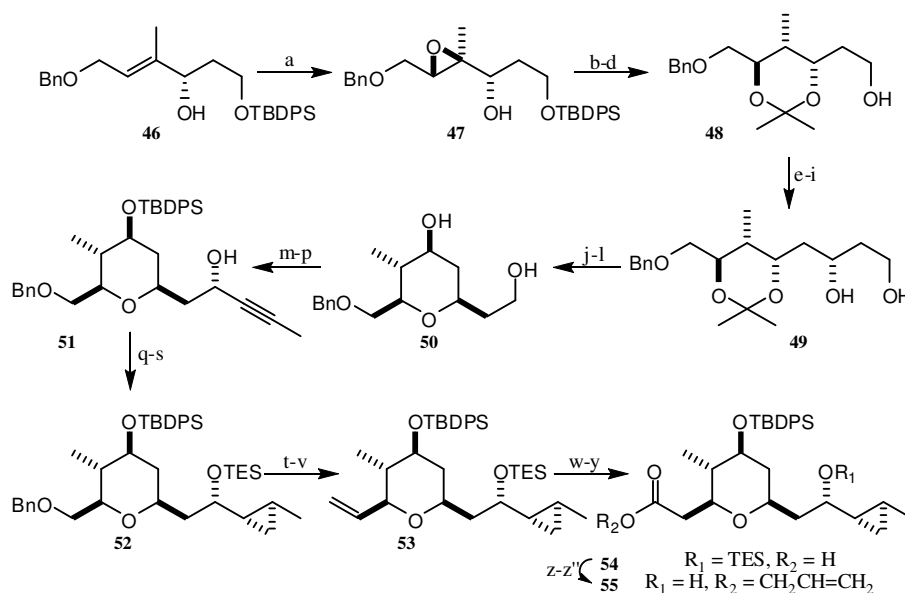
¹³ Chakraborty, K. T.; Reddy, R. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2099

¹⁴ a) Rao, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 386; b) Erickson, K. L.; Gustafson, K. R.; Pannell, L.K.; Beutler, J. A.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1303

¹⁵ Chakraborty, T. K.; Reddy V. R.; Reddy T. J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8613

¹⁶ Chakraborty, T. K.; Das, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 2313

I. Introduction



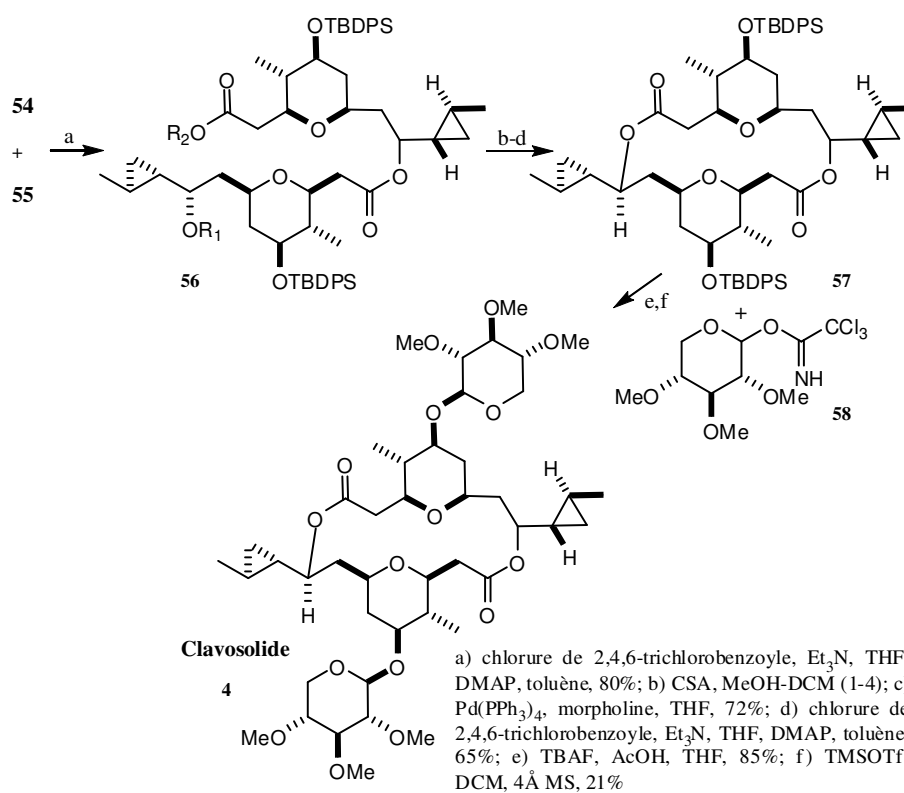
a) $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, (-)-DIPT, TBHP, CH_2Cl_2 , 4 Å MS, 81%; b) Cp_2TiCl_2 , Zn, ZnCl_2 , THF; c) H_2 , 10% Pd-C, $\text{CH}_3\text{COONH}_4$, MeOH, 65%; d) TBAF (1.5 éq.), THF, -20°C à t.a., 4 h; e) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , DCM; f) $\text{PPh}_3=\text{CHCO}_2\text{Et}$, DCM; g) DIBAL-H, DCM; h) D(-)-DIPT, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, TBHP, 4 Å MS, DCM; i) Red-Al, THF; j) TBDPSCl, Et_3N , DMAP (cat.), DMF; k) MsCl , Et_3N , DMAP (cat.), DCM; l) CSA (cat.) MeOH; m) TBDPSCl, imidazole, DMAP (cat.), DMF; n) TBAF, THF, o) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , DCM; p) propyne, LDA, THF; q) Red-Al, Et_2O ; r) Et_2Zn , CH_2I_2 , DCM; s) TESCl , Et_3N , DMAP, DCM; t) H_2 , Pd-C, hexane; u) $\text{SO}_3\text{-py}$, Et_3N , DCM; v) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, Et_2O ; w) $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$, THF, H_2O_2 , NaOH; x) $\text{SO}_3\text{-py}$, Et_3N , DCM; y) NaClO_2 , $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, 2-méthyle-2-butène, *t*BuOH; z) CH_2N_2 , Et_2O ; z') CSA, MeOH-DCM (1-4); z'') alcool allylique, K_2CO_3

(Schéma 1.9)

Afin d'obtenir finalement le Clavosolide naturel, l'unité tétrahydropyrane est légèrement transformée et, après une cyclopropanation diastéréocontrôlée, le dimère **56** est préparé avant d'être cyclisé par la méthode de macrolactonisation de Yamaguchi¹⁷. Les auteurs de cette publication ont, de plus, décrit la synthèse d'autres diastéréomères du Clavosolide. Ils ont ainsi assemblé divers tétrahydropyrannes polysubstitués. L'utilisation de diastéréomères non-naturels des produits de départ permet une variation de la configuration du tétrahydropyrane présent dans le Clavosolide et peut avoir une incidence sur son activité biologique (schéma 1.10).

¹⁷ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989

I. Introduction



(Schéma 1.10)

L'avantage de cette méthodologie est l'obtention de tétrahydropyranes polysubstitués de façon diastéréocontrôlée. Malheureusement, cette séquence réactionnelle est relativement longue (32 étapes) et certaines de ces étapes présentent des rendements assez faibles.

La même année que la publication de Chakraborty, deux autres synthèses de ce produit naturel ont été publiées ; la première par Willis et *al.*¹⁸ et la deuxième par Smith et *al.*¹⁹

¹⁸ Barry, C. S.; Elsworth, J. D.; Seden, P. T.; Bushby, N.; Harding, J. R.; Alder, R. W.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3319

¹⁹ Smith, A. B.; Simov, V. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3315

I.3.2. La synthèse du Clavosolide A de Willis et al.

La synthèse de Willis débute avec l'aldéhyde **59** qui subit un transfert de crotyle selon la méthode de Nokami²⁰, au départ de l'alcool chiral **60**, produisant ainsi l'alcool (S)-homoallylique **61**. Ensuite, cet alcool est transformé en énol éther avant d'être cyclisé en tétrahydropyranne dans les conditions de Rychnovsky²¹. Toutes les chaînes latérales de l'hétérocycle ainsi généré se placent en positions équatoriales. La prochaine étape-clé de cette synthèse est un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi²² qui fournit l'alcool allylique **65** avec un bon rendement, mais sous la forme d'un mélange 2 : 1 en faveur de l'épimère désiré. Après inversion partielle de l'alcool non désiré et protection de celui-ci par un TBS, l'oléfine est traitée avec du ZnEt₂ et du CH₂ICl²³ afin de fournir le cyclopropane **66** et ainsi, la sous-unité du Clavosolide A, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport de 4 : 1.

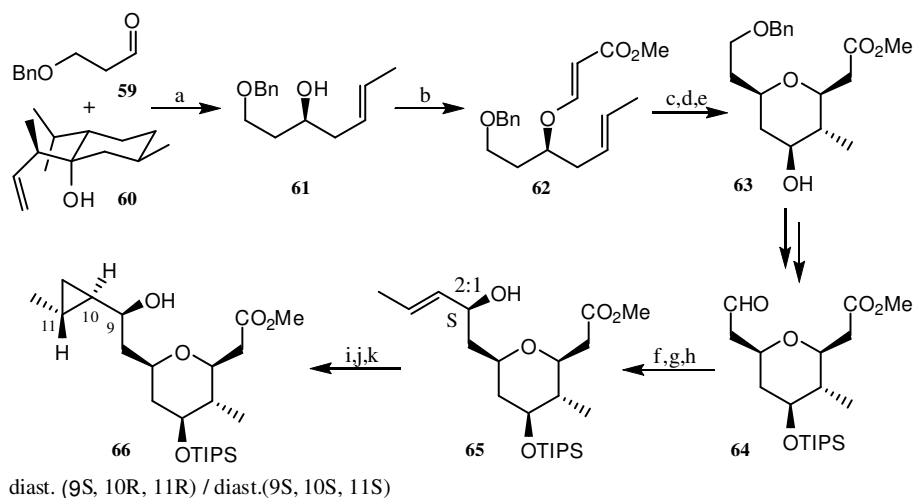
²⁰ a) Nokami, J.; Nomiya, K.; Shafi, S.; Kataoka, K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1261; b) Sang, K., W. ; Eun, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4564

²¹ J. de Vicente, B. Betzemeier, S. D. Rychnovsky *Org. Lett.* **2005**, 7, 1853

²² a) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6048; b) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5644

²³ Denmark, S.E.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6974

I. Introduction



4/1

a) TsOH.H₂O, DCM, 99%; b) CHCO₂Me, quinolidine, 88%; c) TFA, DCM; d) K₂CO₃, MeOH, 90%; e) CH₂N₂, 98%; f) CH₃CHCHBr, CrCl₂, NiCl₂, DMF, 75%; g) Dess-Martin periodinane, 99%; h) NaBH₄, CeCl₃, 90% (S:R 2:1); i) TBSOTf, imid., DMF, 82%; j) CH₂ICl, Et₂Zn, DCM, 72%; k) HCl, EtOH, 94%

(Schéma 1.11)

Cette méthodologie est plus courte que celle décrite auparavant (14 étapes) et tous les rendements obtenus au cours des réactions sont relativement élevés. Par contre, le désavantage principal de cette méthode est le faible contrôle de la stéréochimie des centres chiraux formés durant la séquence réactionnelle.

Willis et *al.*²⁴ ont aussi appliqué cette méthodologie à la synthèse du fragment sud du Polycavernoside A, en changeant de petit détails au cours de la cyclisation du tétrahydropyranne (voir chapitre IV: Polycavernoside A).

I.3.3. La synthèse du Clavosolide A de Smith et *al.*

La troisième et dernière synthèse totale du Clavosolide A a été décrite en 1996 par Smith et *al.* Elle est basée sur un réarrangement de Petasis-Ferrier²⁵.

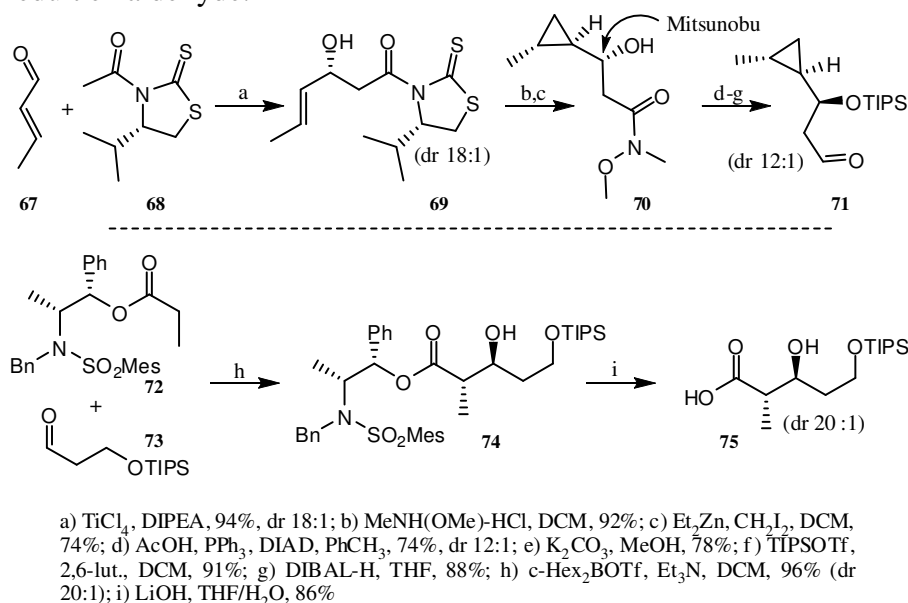
A l'inverse des deux synthèses précédentes, celle-ci débute avec la préparation du cyclopropane **71**, suivie par la cyclisation en

²⁴ Barry, C. S.; Bushby, N.; Harding, J. R.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2683

²⁵ Petasis, N. A.; Lu, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 141;

I. Introduction

tétrahydropyranne **79**, sous-unité du Clavosolide A. La première étape de cette approche est une aldolisation de Nagao²⁶, entre le crotonaldéhyde et la (+)-thiazolidinethione **68**, catalysée par du TiCl_4 . Cette thiazolidinethione permet de fixer la stéréochimie des centres chiraux du cyclopropane, synthétisé à l'aide d'une cyclopropanation de Simmons-Smith (variante de Charette²⁷) (dr 18 :1). Afin d'obtenir le diastéréoisomère naturel, l'alcool en C-3 est inversé par une réaction de Mitsunobu²⁸ (dr 12 :1). Enfin, l'amide de Weinreb est réduit en aldéhyde.



(Schéma 1.12)

L'aldéhyde **71**, ainsi obtenu au cours de la première partie de cette synthèse totale, est ensuite couplé à l'acide **75**. Cet acide a été préparé par une réaction d'aldolisation de Masamune²⁹, au cours de laquelle l'aldol *anti* **74** a été obtenu avec une diastéréosélectivité de 20 : 1 en faveur de l'isomère naturel. La dioxanone **76** est ensuite oléfinée par le réactif de Pétasis avant de subir un réarrangement de Ferrier en présence d'un acide de Lewis, produisant ainsi la cétone cyclique **78** (schéma 1.13).

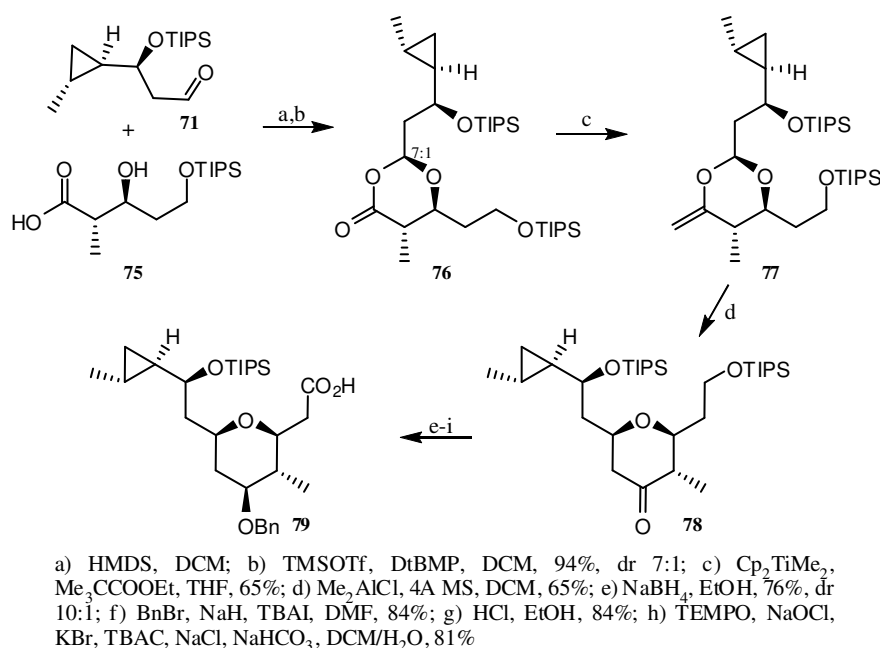
²⁶ Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagai, T.; Ochiai, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391

²⁷ Charette, A.; Lebel, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2966

²⁸ Macor, J. E.; Wehner, J. M. *Heterocycles* **1993**, *35*, 349

²⁹ Abiko, A.; Buske, D. C.; Liu, J.; Inoue, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250

I. Introduction



(Schéma 1.13)

Le tétrahydropyranne **78** est réduit par du NaBH_4 (dr 10 :1) et l'alcool primaire est oxydé en acide correspondant, conduisant ainsi à la sous-unité du Clavosolide A.

Comme le montrent les deux schémas ci-dessus, cette synthèse totale est la plus longue des trois décrites jusqu'à présent, principalement à cause du nombre important de réactions de protection et de déprotections nécessaires à la chémosélectivité des transformations effectuées. Notons que l'inversion de la stéréochimie de l'alcool **70** allonge cette séquence synthétique.

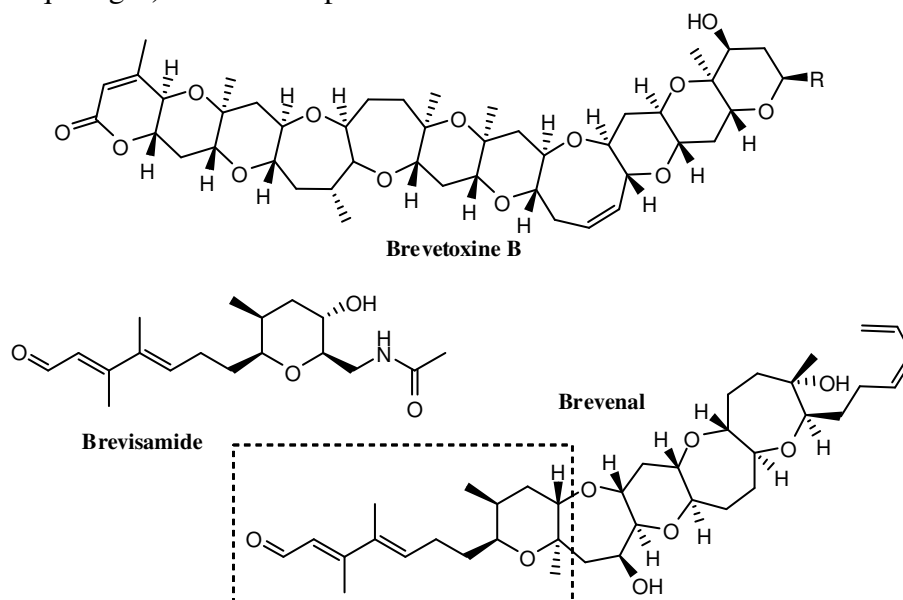
I.4. La synthèse de la Brevisamide.

Une autre application possible de notre méthodologie de synthèse de tétrahydropyranne est la Brevisamide. La Brevisamide est un fragment de la Brevetoxine B, isolée par Nakanishi *et al.*³⁰ du

³⁰ Lin, Y.-Y.; Risk, M.; Ray, S. M.; Engen, D. V.; Clardy, J.; Golick, J.; James, J. C.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773–6775

I. Introduction

dinoflagellé *Ptychodiscus brevis*³¹, vivant dans le golfe de Mexique et dans les Caraïbes. Ces dinoflagellés cohabitent en symbiose avec une algue nommée *Karenia brevis* (qui est en partie responsable des « red tides » (marées rouges) souvent observées dans ces eaux) et produisent différentes Brevetoxines, des toxines marines polycycliques et des polyketides non-aromatiques. Les Brevetoxines sont des neurotoxines qui provoquent une dépolarisation de la membrane des nerfs. Cette "neuro-excitation" est provoqué par une dérégulation du transfert de sodium à travers la membrane cellulaire parce que ces toxines se fixent au canal sodique. Cette toxine peut aussi provoquer des problèmes gastriques sérieux chez certaines personnes si la substance est administrée par voie orale. Par ailleurs, cette intoxication est souvent due à l'ingestion de poissons (ou coquillages) contaminés par ces toxines³².



(Schéma 1.14)

Nakanishi *et al.*³³ ont proposé une biosynthèse possible de ces composés, qui est basée sur une cyclisation en cascade d'un

³¹ Shimizu, Y.; Scheuer, P. J. *Marine Natural Products* Ed. Academic Press: New York, **1978**; Vol. I, Chapter 1

³² Watkins S. M.; Reich A.; Fleming L. E.; Hammond R. *Mar. Drugs* **2008**, 6, 431

³³ Lee, M. S.; Repeta, D. J.; Nakanishi, K.; Zagorski, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7855

polyépoxyde. Afin de réaliser cette cyclisation en cascade, Gosh *et al.*³⁴, Lindsley *et al.*³⁵, ainsi que Tachibana *et al.*³⁶ ont travaillé sur la synthèse totale de la Brevenal et ils ont récemment (2009) publié leur préparation diastéréocontrôlée de la Brevisamide.

Nous allons brièvement discuter ces différentes synthèses, afin d'avoir une vision plus large des nombreuses possibilités qui existent pour la synthèse de tétrahydropyranes. Plus particulièrement, nous allons nous concentrer sur la synthèse de Gosh *et al.*, car cette approche passe par un tétrahydropyranne très similaire à celui que nous avons envisagé d'assembler pour la synthèse du Polycavernoside A.

I.4.1. La synthèse de la Brevisamide de Gosh *et al.*

La construction de la Brevisamide par Gosh *et al.* s'effectue en 24 étapes et débute par la synthèse stéréocontrôlée d'un tétrahydropyranne, à l'aide d'une réaction de Diels-Alder³⁷ énantiocontrôlée. Trois des quatre centres chiraux du tétrahydropyranne sont ainsi fixés, tandis que le quatrième centre chiral sera placé par une oxydation de Rubottom³⁸. Les autres étapes-clés de cette synthèse de la Brevisamide sont une réduction de Wolff-Kishner³⁹ et un couplage de Suzuki-Miyaura⁴⁰ (schéma 1.15).

³⁴ Li, J.; Ghosh, A. K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4164

³⁵ Fadeyi, O. O.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3950

³⁶ Kuranaga, T.; Shirai, T.; Baden, D. G.; Wright, J. L. C.; Satake, M.; Tachibana, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 217

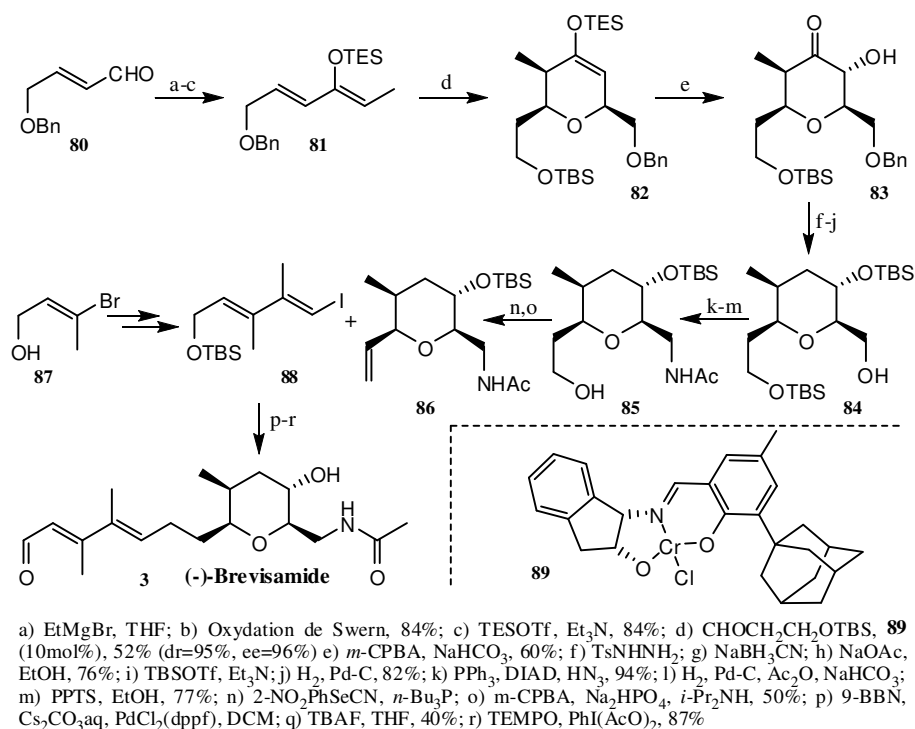
³⁷ Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2549

³⁸ Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10482

³⁹ a) Nair, V.; Sinhababu, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 5013; b) Caglioti, L. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 487

⁴⁰ Kuranaga, T.; Shirai, T.; Baden, D. G.; Wright, J. L. C.; Satake, M.; Tachibana, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 217

I. Introduction



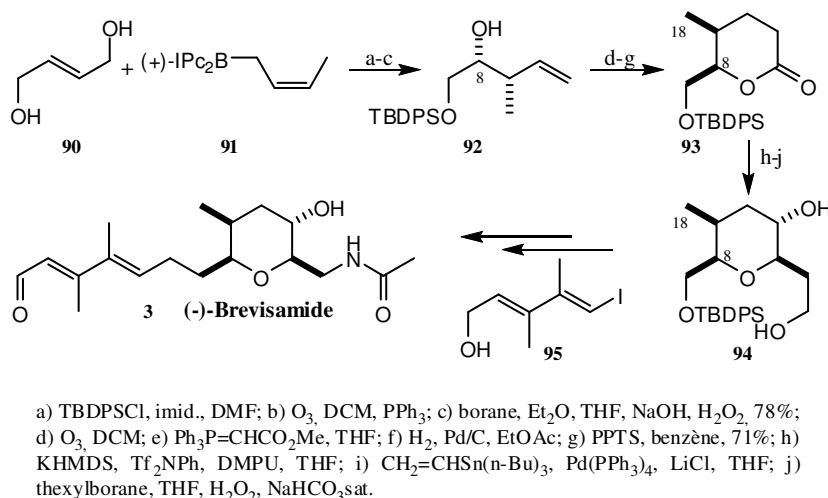
(Schéma 1.15)

Ce chemin réactionnel permet d'obtenir la (-)-Brevisamide, identique au produit naturel, avec un rendement global de 1.8%. Une variation des conditions de la réaction de Diels-Alder initiale permet de synthétiser d'autres isomères de cette toxine marine.

I.4.2. La synthèse de la Brevisamide de Tachibana *et al.*

La synthèse de Tachibana diffère de la précédente de par la méthode de cyclisation du tétrahydropyranne et de par sa stéréochimie. Ainsi, la crotylation de Brown permet d'obtenir l'alcool **92** sous forme d'un seul diastéréoisomère et avec une configuration R du C-8 (ee = 91%). Cette stéréochimie est conservée lors de la transestérification du seco-acide en lactone **93**. Les deux autres centres chiraux sont générés lors de l'introduction de la fonction hydroxyle par hydroboration (schéma 1.16).

I. Introduction



(Schéma 1.16)

La suite de la synthèse est similaire à celle de Gosh *et al.*. Ainsi, la chaîne latérale du pyranne est ajoutée via un couplage de Suzuki-Miyaura et l'amide par une série de transformation à partir de l'alcool primaire **94**, sans perte de la stéréochimie absolue. Cette méthodologie permet ainsi la synthèse de la (-)-Brevisamine en 28 étapes, et ce, avec un rendement global (5.3%) légèrement supérieur à celui de la synthèse précédente.

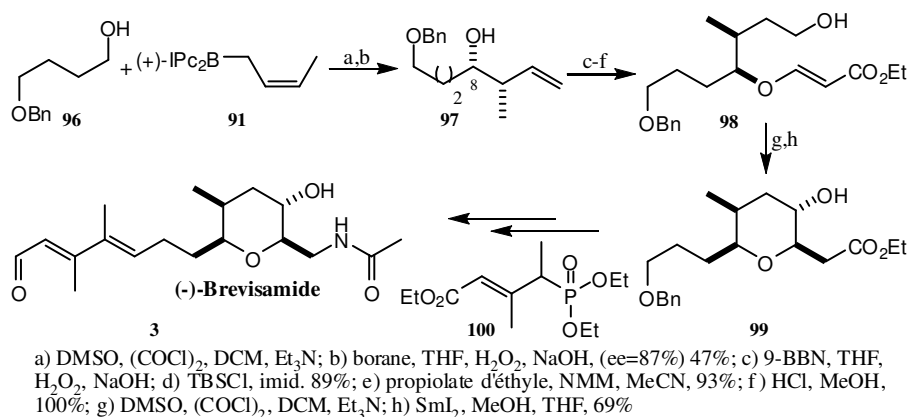
I.4.3. La synthèse de la Brevisamide de Lindsley *et al.*

La troisième synthèse, décrite par Lindsley *et al.*, emploie une cyclisation réductrice utilisant le SmI₂⁴¹ pour la construction du cycle tétrahydropyrannique et pour le contrôle de sa stéréochimie. La chaîne latérale est ensuite introduite à l'aide d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons, afin d'obtenir le produit naturel. Cette synthèse débute également par une crotylation de Brown. Les deux premiers centres chiraux sont contrôlés de la même façon que dans la synthèse précédente et, de nouveau, un seul diastéréoisomère est obtenu avec un excès énantiomère de 87%. Il possède la configuration S au niveau

⁴¹ a) Gillmann, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 607; b) Suzuki, K.; Matsukura, H.; Matsuo, G.; Koshino, H.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8653; c) Takahashi, S.; Ogawa, N.; Koshino, H.; Nakata, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2783

I. Introduction

du C-8. Les deux autres centres chiraux sont générés lors de la cyclisation du pyranne (schéma 1.17).



(Schéma 1.17)

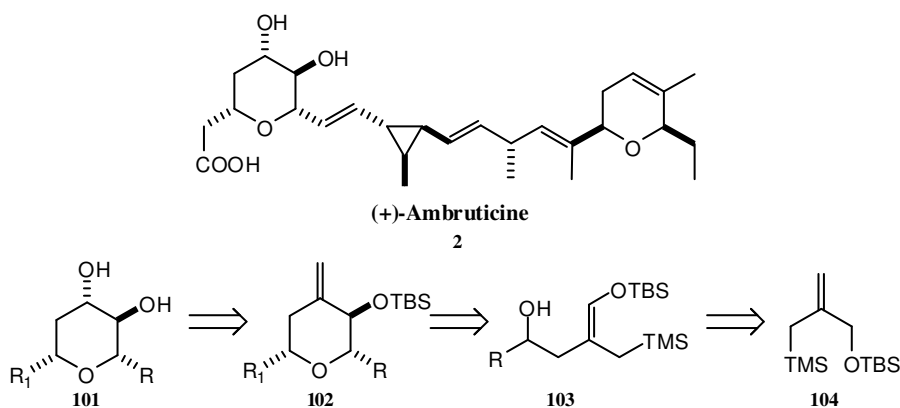
Avec un rendement global de 5.1% et 22 étapes réactionnelles, cette méthodologie est la plus efficace et la plus courte des trois synthèses décrites ci-dessus.

I.5. La synthèse de l'Ambruticine

Un dernier exemple d'une possible application de notre méthodologie est la synthèse de la (+)-Ambruticine, plus précisément de la partie gauche de cette molécule.

Ainsi, la synthèse stéréocontrôlée de l'unité THP pourrait être réalisée en utilisant la réaction ène, que nous désirions développer, suivie par une condensation de type IMSC. Notre laboratoire a déjà publié, il y a quelques années, une synthèse du tétrahydropyranne de l'Ambruticine⁴².

⁴² a) Markó, I. E.; Bayston, D. J. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7141; b) Markó, I. E.; Dumeunier, R.; Leclercq, C.; Leroy, B.; Plancher, J-M. Mekhalfia, A.; Bayston, D. J. *Synthesis* **2002**, 958



(Schéma 1.18)

Il existe, jusqu'à aujourd'hui, quatre synthèses totales de l'ambruticine, décrites par Kende *et al.*⁴³, Jacobsen *et al.*⁴⁴, Martin *et al.*⁴⁵, et par Lee *et al.*⁴⁶. Nous allons brièvement discuter ces différentes synthèses, en nous focalisant essentiellement sur le fragment Ouest de ce composé, qui contient le tétrahydropyranne d'intérêt.

I.5.1. La synthèse de l'ambruticine de Kende *et al.*

Kende a divisé l'ambruticine en trois fragments, avec une coupure au niveau des carbones C-7/C-8 et C-13/C-14. Les différentes sous-unités sont couplées par une oléfination de Julia-Lythgoe d'un côté, et par une glycosidation de l'autre côté. Les étapes-clés dans la construction du fragment Est sont une réaction de Diels-Alder et un réarrangement d'Ireland-Claisen. L'étape-clé du fragment moyen implique une double alkylation diastéréocontrôlée, basée sur un protocole de Yamamoto (schéma 1.19).

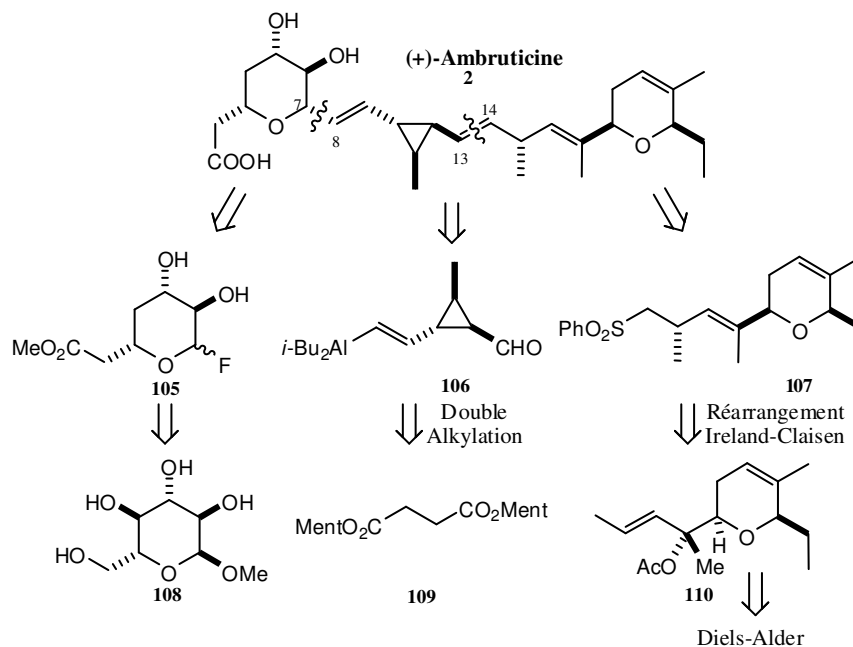
⁴³ a) Kende, A. S.; Fujii, Y.; Mendoza, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9645; b) Kende, A. S.; Mendoza, J. S.; Jujii, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8015

⁴⁴ Liu, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772

⁴⁵ a) Kirkland, T. A.; Colucci, J.; Geraci, L. S.; Marx, M. A.; Schneider, M.; Kaelin, D. E. Jr.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12432; b) Berberich, S. M.; Cherney, R. J.; Colucci, J.; Courillon, C.; Geraci, L. S.; Kirkland, T. A.; Marx, M. A.; Schneider, M. F.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6819

⁴⁶ Lee, E.; Choi, S. J.; Kim, H.; Han, H. O.; Kim, Y. K.; Min, S. J.; Son, S. H.; Lim, S. M.; Jang, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 176

I. Introduction



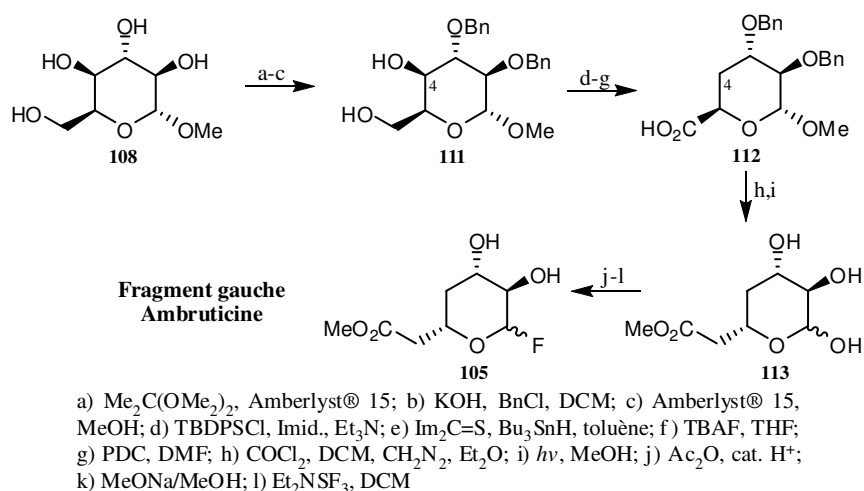
La synthèse du fragment gauche débute avec la transformation du méthyl α -D-glucopyranose commercial **108**. Une série de protections sélectives, suivie d'une désoxygénation de Barton⁴⁷ au niveau du carbone C-4 fournit le composé **112** qui subit une homologation photochimique d'Arndt-Eistert⁴⁸. Pour compléter la préparation de ce fragment ouest, l'ester **113** est traité avec du Et_2NSF_3 ⁴⁹, générant ainsi l'adduit **105**, prêt pour la glycosidation finale (schéma 1.20).

⁴⁷ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574

⁴⁸ Horner, L.; Spietschka, E. *Chem. Ber.* **1955**, 88, 934

⁴⁹ Rosenbrook, W.; Riley, D. A.; Lartey, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3

I. Introduction



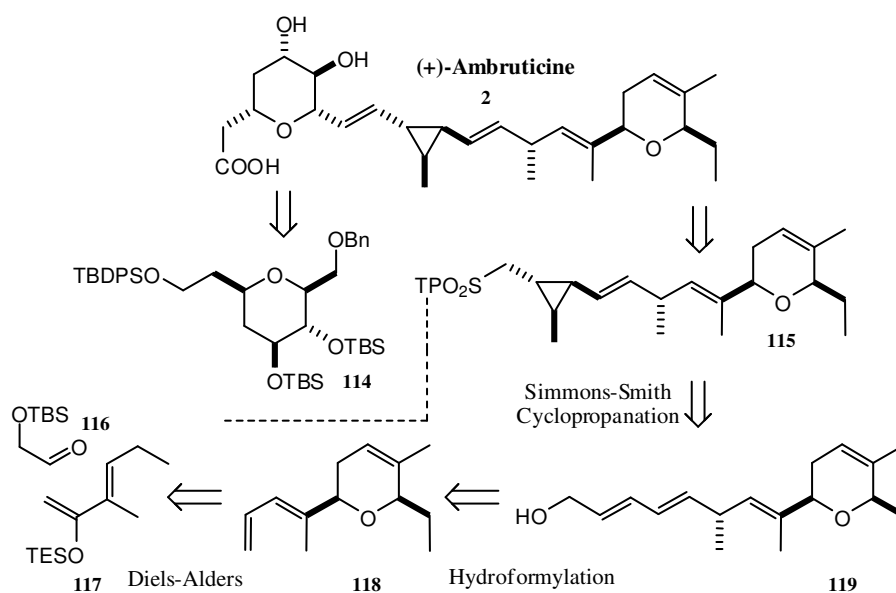
(Schéma 1.20)

Ainsi, à partir d'un carbohydrate commercial, la sous-unité gauche peut être obtenue de façon énantiosélective en 18 étapes et avec un rendement global de 17.6%.

I.5.2. La synthèse de l'Ambruticine de Jacobsen *et al.*

La rétrosynthèse de l'Ambruticine décrite par Jacobsen diffère de la précédente principalement au niveau de la synthèse du cyclopropane et du noyau tétrahydropyrannique. La molécule est scindée en deux fragments (gauche et droit), qui sont couplés par une oléfination de Kocienski-Julia. Les étapes-clés de la préparation du fragment droit sont une cyclopropanation asymétrique de Simmons-Smith, une hydroformylation asymétrique et une cycloaddition Hétéro-Diels-Alder asymétrique. Cette dernière réaction est aussi l'étape clé dans la synthèse de l'unité ouest (schéma 1.21).

I. Introduction



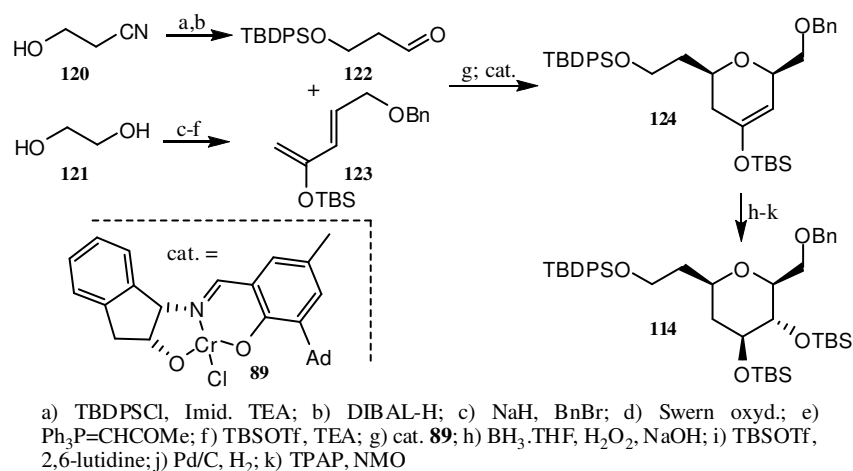
(Schéma 1.21)

Le tétrahydropyranne **114** est obtenu en 11 étapes par une approche qui implique, entre autre, une réaction de type Hétéro-Diels-Alder catalysée par un complexe Salen chiral au chrome⁵⁰ (97% ee). Une hydroboration régio- et diastéreocontrôlée⁵¹, suivie d'une déprotection et d'une oxydation au TPAP du tétrahydropyranne **124** résultant, permet d'obtenir le produit désiré, prêt pour le couplage aux autres parties de l'ambruticine (schéma 1.22).

⁵⁰ Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 2398

⁵¹ Larson, G. L.; Prieto, J. A. *Tetrahedron* **1983**, 39, 855

I. Introduction



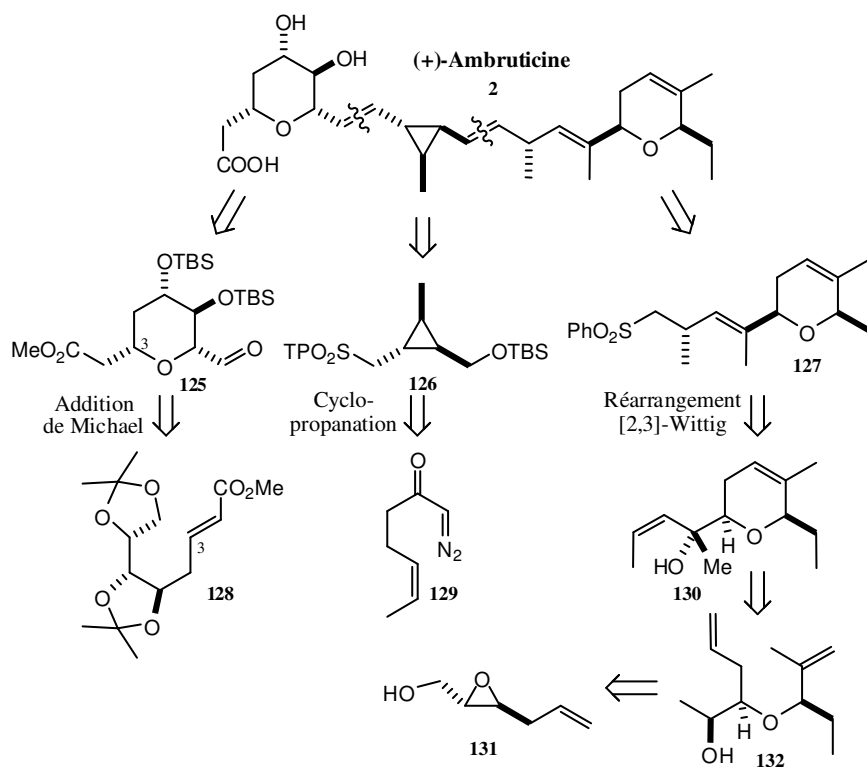
(Schéma 1.22)

Cette méthodologie permet d'obtenir le fragment Ouest en 9 étapes avec un rendement global de 19.5% et sous la forme d'un seul énantiomère. Cette synthèse possède, en plus, l'avantage d'utiliser des produits de départ simples et non chiraux, ce qui rend cette méthodologie efficace et bon marché. Néanmoins, la préparation d'un catalyseur chiral est requise.

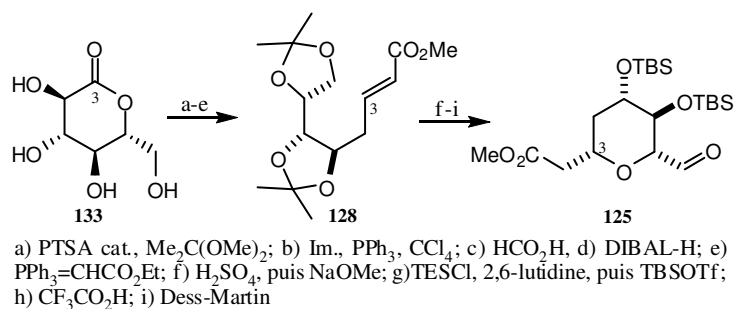
I.5.3. La synthèse de l'Ambruticine de Martin *et al.*

Martin *et al.* ont divisé l'Ambruticine en trois fragments, similaires à ceux de Kende. Toutefois, des méthodologies différentes ont été utilisées pour la synthèse de ces sous-unités. Ainsi, le fragment droit est obtenu par ouverture stéréocontrôlée de l'époxyde disubstitué **131**, suivie d'un réarrangement de Wittig [2,3]. L'unité centrale est préparée par une cyclopropanation intramoléculaire. Enfin, la sous-unité de gauche est synthétisée par une addition de Michael intramoléculaire. Les différents fragments sont finalement couplés par des oléfination de Silvestre-Julia et de Julia-Lythgoe (schéma 1.23).

I. Introduction



Le composé **128**, utilisé pour la cyclisation de Michael, est obtenu par ouverture de la lactone chirale **133**, suivie d'une réaction d'Emmons-Horner⁵². Après la cyclisation de Michael, le carbone 3 est épimérisé^{45,53} en position équatoriale afin d'obtenir le tétrahydropyranne **125** avec la stéréochimie recherchée.



(Schéma 1.24)

⁵² Lin, K. G.; Zhou, H. B.; Wu, Y. L.; Yao, Z. J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9528

⁵³ a) Liu, L.; Donaldson, W. A. *Synlett* **1996**, 103

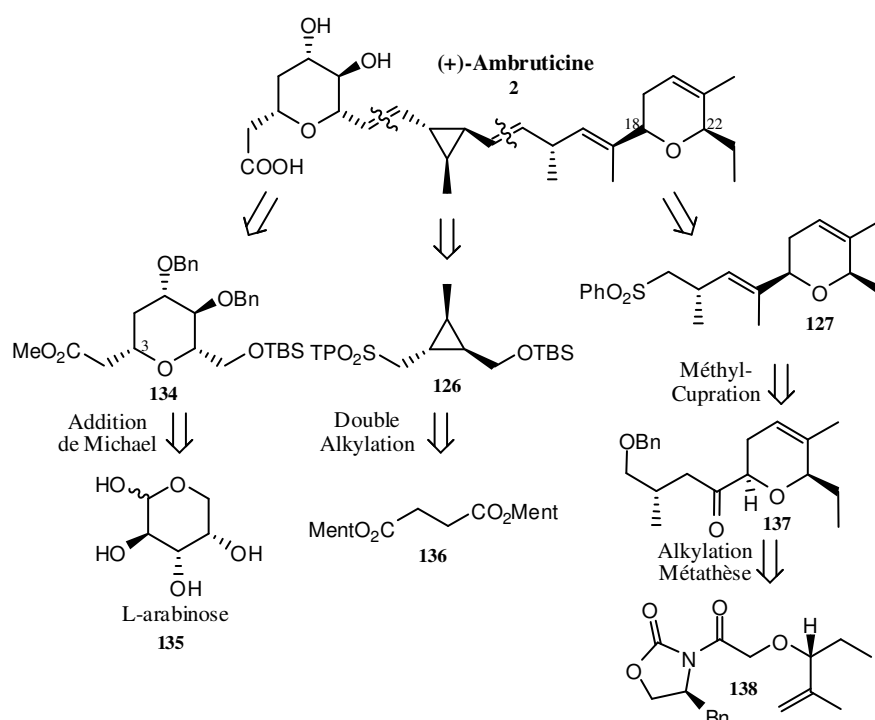
I. Introduction

Cette méthodologie permet d'obtenir, en neuf étapes, des tétrahydropyranes polysubstitués de façon stéréocontrôlée, au départ d'un dérivé de type carbohydrate optiquement pur. Cette approche est l'une des plus courtes décrites dans la littérature pour l'obtention de telles sous-unités tétrahydropyranniques.

I.5.4. La synthèse de l'Ambruticine de Lee *et al.*

La dernière des synthèses totales de l'Ambruticine a été décrite par Lee *et al* en 2002. La molécule finale est scindée en trois fragments, qui sont couplés par une oléfination de Kocienski-Julia. L'unité centrale est obtenue par une double alkylation diastéréosélective, tandis que la synthèse du fragment droit est basée sur une méthyl-cupration, une réaction de Grignard et une métathèse intramoléculaire. La stéréochimie du carbone 22 est obtenue par une résolution cinétique de Sharpless (après une addition de Grignard) et celle du carbone 18 est contrôlée lors de la cyclisation en dihydropyranne (schéma 1.25).

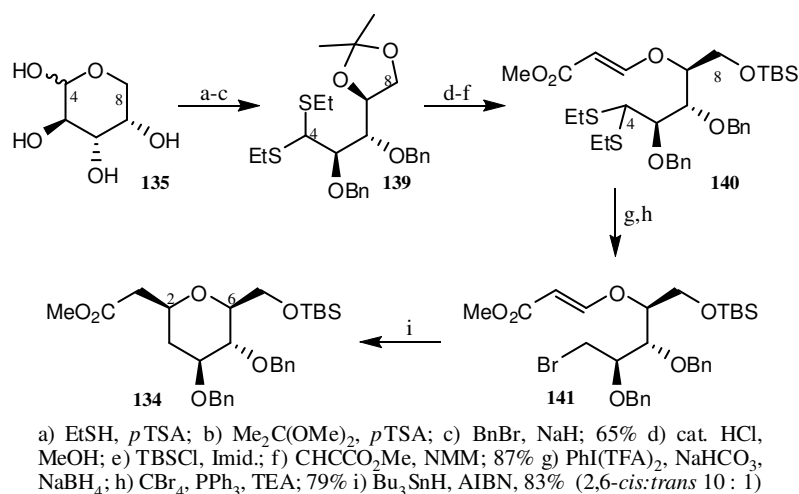
I. Introduction



(Schéma 1.25)

Comme le montre le schéma 1.26, la synthèse du fragment gauche débute avec le L-arabinose. Cet hémiacétyl est transformé en dithio-acétal et les alcools libres sont protégés de manière orthogonale. Après quelques étapes cosmétiques, une addition de Michael mène à l'ester **140**. Le bromure **141**, obtenu par la transformation de la fonction dithio-acétal, est ensuite engagé dans une cyclisation radicalaire⁵⁴ diastéréosélective afin d'obtenir le tétrahydropyranne **134**, dans un rapport *cis-trans* de 10 : 1 (schéma 1.26).

⁵⁴ a) Lee, E.; Park, C. M.; Yun, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8017; b) Lee, E.; Choi, S. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1127



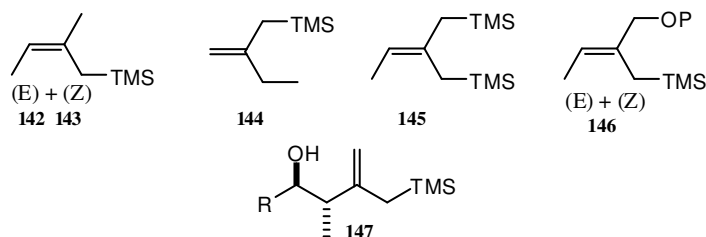
(Schéma 1.26)

Cette méthodologie permet ainsi d'obtenir le tétrahydropyranne désiré en 11 étapes à partir de l'hémi-acétale chiral **135** et ce avec un rendement global de 24.8%. De nouveau, cette approche est relativement courte et efficace.

Comme nous l'avons vu lors de cette brève introduction, il existe plusieurs méthodologies permettant la synthèse de tétrahydropyrannes polysubstitués. Toutefois, une méthode réellement efficace et versatile, qui permettrait d'accéder à des THP de degré de substitution varié, n'a pas vraiment été développée à ce jour. Le travail décrit dans cette thèse vise à pallier ce manque. Au cours des chapitres suivants, nous allons principalement nous focaliser sur la synthèse d'allylsilanes et sur le développement de la réaction ène et IMSC. Ainsi, le chapitre suivant présente une vue globale des allylsilanes, de leurs réactivités et de leurs particularités chimiques. Ensuite, nous discuterons de la réaction ène et des résultats obtenus dans ce domaine. Enfin, nous décrirons la synthèse totale du Polycavernoside A et une application de notre méthodologie « ène / IMSC » à la construction du fragment sud de ce produit naturel.

II. Chapitre I : La chimie des allylsilanes

Ce chapitre sera consacré à la chimie du silicium et plus particulièrement à celle des allylsilanes. Etant donné que nous avons basé notre synthèse totale du Polycavernoside A sur la réaction ène suivie de la condensation IMSC, deux processus qui impliquent tous les deux d'une manière ou d'une autre des allylsilanes, nous avons été obligé de préparer différents allylsilanes, plus ou moins fonctionnalisés, afin de réaliser cette séquence réactionnelle (schéma 2.1). Dans un premier temps, nous allons revoir diverses méthodes de synthèse d'allylsilanes. Ensuite, les résultats que nous avons obtenus avec certaines de ces méthodes seront présentés et discutés. Bien évidemment, vu le grand nombre de méthodes existantes en chimie organique, nous n'allons pas présenter toutes les possibilités, mais uniquement celles qui offrent un intérêt particulier ou qui possèdent un vaste champ d'application.



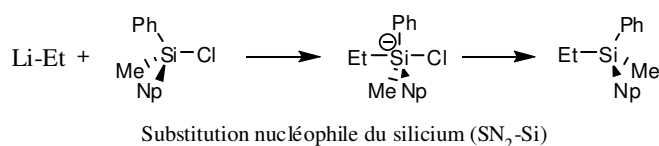
(Schéma 2.1)

Les allylsilanes que nous devons préparer se divisent en deux catégories : ceux qui servent comme produits de départ pour la réaction ène (chapitre 2) et ceux qui sont similaires à **147**. Ces derniers peuvent cycliser dans les conditions de la réaction IMSC, conduisant ainsi aux tétrahydropyrannes correspondant. Comme le but de cette thèse est, entre autre, la synthèse du Polycavernoside A, nous devons intégrer une stéréochimie précise dans les composés **147**. Nous avons donc choisi nos chemins réactionnels de façon à obtenir une diastéréosélectivité *anti* entre le méthyle (C-3) et l'alcool (C-4).

II.1. Le silicium et les allylsilanes en chimie organique

Le silicium existe dans la nature en grande abondance sous forme de SiO_2 et sous forme de trois isotopes (^{28}Si (92.18%); ^{29}Si (4.17%); ^{30}Si (3.12%)). Etant donné que cet atome se trouve juste en dessous du carbone dans le tableau périodique, les deux éléments présentent des similitudes importantes.

Même si le silicium est un élément du groupe IV, certaines de ses propriétés lui sont bien spécifiques. Ainsi, le silicium est plus gros que le carbone et a une électronégativité plus faible. Or, comme cette différence n'est pas très grande, on considère généralement les composés organosilylés comme des produits apolaires, même si, en réalité, il existe un moment dipolaire dans la liaison C-Si. La charge partielle positive se trouve bien évidemment sur le silicium, à cause de son électronégativité plus faible, ce qui rend ce dernier sensible aux attaques nucléophiles. Le mécanisme de ces substitutions passe presque toujours par une réaction de type S_N_2 (aussi appelé $\text{S}_\text{N}_2\text{-Si}$) ce qui entraîne évidemment une inversion de la stéréochimie sur l'atome de silicium (schéma 2.2).



(Schéma 2.2)

Etant donné que le silicium est plus gros que le carbone, la liaison C-C est légèrement plus courte que Si-C (x0.95). Par conséquent, cette liaison est aussi plus labile que la première. Pour ce qui est des liaisons Si-O et Si-halogène, elles sont bien plus stables. D'ailleurs la liaison Si-F est une des liaisons les plus stables en chimie organique.

Chapitre I : La chimie des allylsilanes

Carbone		Silicium
12.011	masse atomique	28.086
66 pm	rayon atomique	106pm
	Electronégativité (de Pauling)	
2.5		1.8

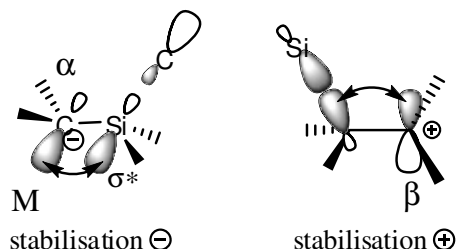
Liaisons

Longueur : C-C < C-Si

Stabilité : Si-X > Si-O > C-C > C-Si

Le silicium a une autre particularité qui est fort utile en chimie, c'est le fait de stabiliser des carbocations en position β et des anions en position α , par le jeu de ses orbitales. Ainsi l'effet β est dû à un recouvrement de l'orbitale p vide du carbocation et de la liaison σ de la liaison Si-C. Cette stabilisation, appelée hyperconjugaison, est maximale si les deux orbitales se trouvent dans le même plan (périplanaire).

La stabilisation de l'anion, par contre, a été expliquée par deux théories différentes, soit, un recouvrement entre une orbitale d du silicium et la liaison α -carbon-métal soit, un recouvrement antipériplanaire entre la σ^* d'une liaison Si-C adjacente et la liaison α -carbon-métal (schéma 2.3).

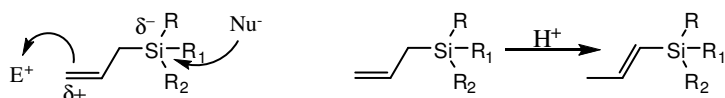


(Schéma 2.3)

Les allylsilanes sont en général des composés assez réactifs, possédant deux centres réactifs: le silicium, comme centre électrophile et la double liaison comme nucléophile. Cette particularité a été employée pour la création de liaisons C-C en chimie organique. La stabilisation des différentes charges en α et β rend les allylsilanes assez réactifs. En effet, en présence d'acide ou de base, même catalytique, la migration de la double liaison en position vinylique est

Chapitre I : La chimie des allylsilanes

rapidement observée. Des conditions neutres sont donc requises lors de la synthèse de tels composés.



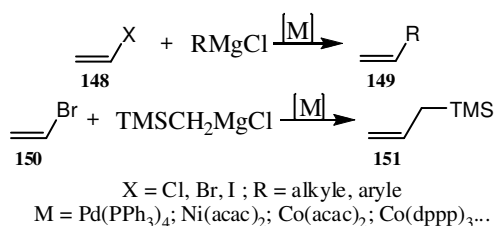
(Schéma 2.4)

La suite de ce chapitre est consacrée à différentes méthodes de préparation des allylsilanes. Les résultats que nous avons obtenus lors de la synthèse de tels produits seront aussi discutés.

II.2. Les différentes méthodes vers les allylsilanes

II.2.1. Le couplage de Kumada-Corriu

Une méthode couramment utilisée pour la synthèse d'allylsilanes est le couplage de Kumada¹-Corriu². Comme l'indique son nom, cette réaction a été découverte simultanément par Kumada et par Corriu en 1972. Elle consiste en un couplage entre un halogénure vinylique et un Grignard, catalysé par un autre métal. Bien qu'initialement cette réaction n'avait pas été publiée dans le but de fabriquer des allylsilanes, elle est de nos jours l'une des méthodes les plus utilisées pour la synthèse de tels produits. Depuis que les Grignards silylés sont devenus accessibles, le couplage de Kumada a été adapté afin de pouvoir les coupler avec des halogénures vinyliques et ainsi avoir un accès rapide et efficace vers les allylsilanes (schéma 2.5).



(Schéma 2.5)

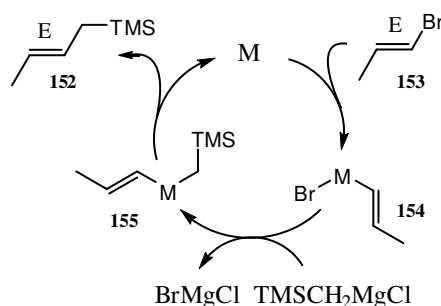
¹ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374

² Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144

Les nombreux résultats publiés au cours des années montrent que ce couplage peut être catalysé par beaucoup de métaux de transition, comme le nickel, le palladium, le cobalt ou encore le fer³. La plupart des complexes de cobalt ou de nickel donnent d'excellents rendements en allylsilanes. En général, la réaction se fait dans des solvants peu polaires, comme le THF ou Et₂O, et le catalyseur est utilisé en faible quantité (1-5 mol%). Les rendements dépendent cependant des halogénures vinyliques utilisés. En effet, les bromures et les iodures réagissent mieux que les chlorures correspondants. La nature de l'oléfine peut aussi avoir une conséquence sur le bon déroulement du couplage et souvent, les oléfines terminales réagissent moins bien que leurs homologues plus substitués.

Si la plupart des réactions sont relativement rapides à température ambiante, quelques allylsilanes requièrent des jours pour se former dans ces conditions. Ce problème a été étudié par Cahiez et Avedissian⁴. Ces chercheurs ont démontré que certaines oléfines réagissent plus rapidement si on utilise de la N-méthylpyrrolidin-2-one comme co-solvant.

Ces réactions de couplages sont également stéréospécifiques. Lorsque l'oléfine de départ possède une géométrie (E) ou (Z), toutes les publications décrivent la conservation de cette géométrie au cours de la réaction. Ainsi, un bromure de configuration (E) par rapport à un groupement R, mène toujours à la formation d'un allylsilane (E) (schéma 2.6).



(Schéma 2.6)

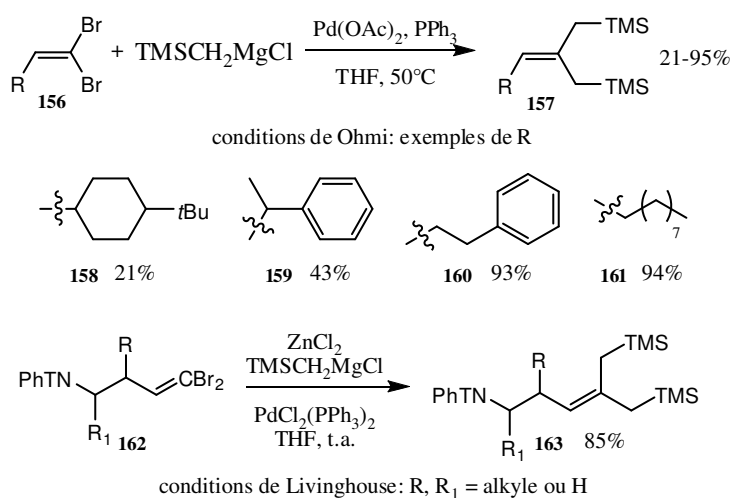
³ Kamachi, T.; Kuno, A.; Matsuno, C.; Okamoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4677

⁴ Cahiez, G.; Avedissian, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6159

Chapitre I : La chimie des allylsilanes

Le mécanisme réactionnel⁵ proposé pour ce genre de couplage explique facilement cette rétention de stéréochimie. En effet, il est postulé une addition oxydante du métal dans le lien C-X, une transmétallation et une élimination réductrice, le tout sans isomérisation de l'alcène.

Le couplage de Kumada a été utilisé par Livinghouse *et al.*⁶, et plus tard par Ohmi *et al.*⁷, pour la synthèse de composés doublement silylés possédant deux fonctions allylsilanes sur le même carbone de la double liaison (schéma 2.7).



(Schéma 2.7)

Dans les conditions de Ohmi, le groupement R du bromure de départ peut être un groupement alkyle ou posséder un système aromatique. Tandis que le palladium est utilisé en quantités catalytiques, il faut malheureusement un large excès du Grignard pour obtenir le produit final avec une conversion complète. Les auteurs ont par contre décrit des problèmes de désilylation de certains de leurs produits, d'où les faibles rendements de certains allylsilanes obtenus.

⁵ Tamao, K. *J. Organometal. Chem.* **2002**, 653, 23

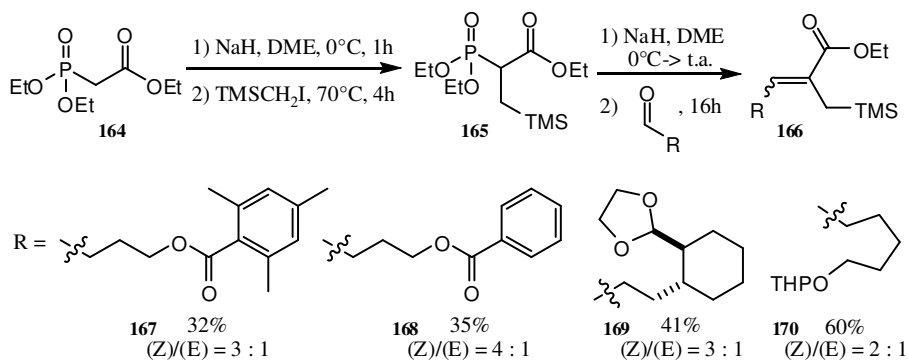
⁶ Kercher, T.; Livinghouse, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 805

⁷ Uenishi, J.; Ohmi, M. *Heterocycles* **2003**, 61, 365

II.2.2. La réaction d'Emmons-Horner

La réaction d'Emmons-Horner⁸ est une méthode d'oléfination courante qui donne en général de très bons résultats, aussi bien du point de vue du rendement de la réaction que de la sélectivité de la double liaison créée. Des conditions cinétiques et thermodynamiques ont d'ailleurs été élaborées afin de contrôler facilement cette géométrie. Cette méthode a aussi été utilisée pour préparer des allylsilanes à partir du phosphonate **165**. Ce phosphonate **165**, qui est synthétisé à partir du triéthylphosphonoacétate **164** et de TMSCH₂I, a été employé pour la première fois par Hoffmann⁹ et *al.* pour la synthèse de différents allylsilanes. Initialement, du K₂CO₃ a servi de base afin de déprotoner le phosphonate de départ. Toutefois, l'utilisation du NaH diminue le temps de réaction de 8 jours à 4h.

La stéréochimie de la double liaison créée dépend fortement de l'aldéhyde utilisé et des conditions de la réaction. Ainsi, le groupe de Hoffmann a publié un certain nombre d'exemples d'allylsilanes possédant tous une stéréochimie préférentielle (Z) au niveau de la double liaison C=C nouvellement générée (rapport de 3 : 1 pour la plupart des cas, schéma 2.8).



(Schéma 2.8)

Par la suite, d'autres applications de ce phosphonate ont été publiées et toutes conduisent majoritairement à l'oléfine de géométrie

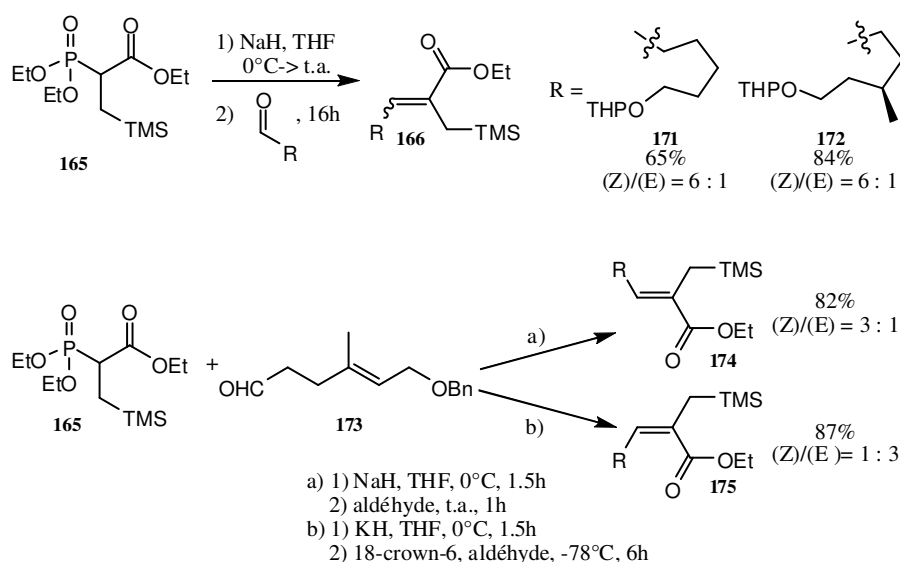
⁸ Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733

⁹ a) Henning, R.; Hoffmann, H.M.R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2305; b)

Hoffmann, H.M.R.; Rabe, J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3849

(Z). Par après, Kuroda et *al.*¹⁰, mais aussi Giguere et *al.*¹¹ ont démontré qu'en remplaçant le DME par du THF, le rapport des diastéréoisomères est amélioré de 3 : 1 à 6 : 1. Les rendements sont, par contre, très peu influencés par ce changement de conditions (schéma 2.9).

Pour ce qui concerne l'isomère (E), il a fallu attendre les travaux de Coates et *al.*¹² sur la synthèse du copalol. Dans ce cas, l'isomère (E) est obtenu majoritairement, même si le rapport de sélectivité est de nouveau relativement faible ($\sim 3 : 1$). La nature de ce changement de stéréochimie vient des conditions de réaction utilisées. En effet, l'oléfination est maintenant réalisée à -78°C , et non plus à température ambiante. De plus, l'emploi du KH, en présence de l'éther couronne 18-C-6, à la place de NaH semble aussi favoriser l'isomère E (schéma 2.9).



(Schéma 2.9)

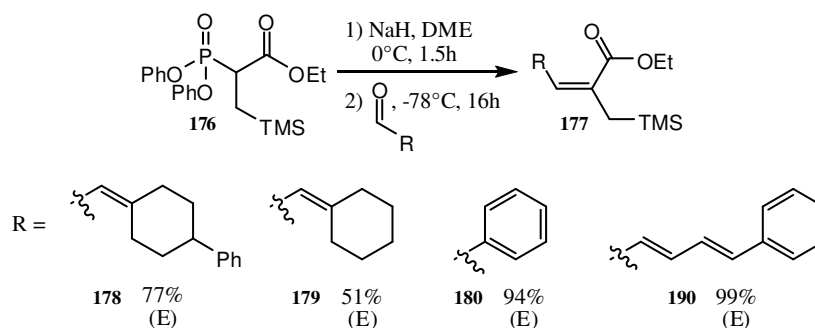
¹⁰ a) Kuroda, C.; Shimizu, S.; Satoh, J.Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 286; b) Kuroda, C.; Ohnishi, Y.; Satoh, J.Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2613; c) Kuroda, C.; Nogami, H.; Ohnishi, Y.; Kimura, Y.; Satoh, J.Y. *Tetrahedron* **1997**, 53, 839

¹¹ a) Giguere, R.J.; Duncan, S.M.; Bean, J.M.; Purvis, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6071; b) Giguere, R.J.; Tassely, S.M.; Rose, M.I. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4577

¹² Yee, N.K.; Coates, R.M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4598.

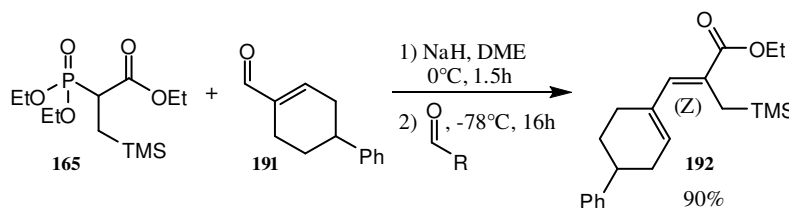
Chapitre I : La chimie des allylsilanes

Afin d'améliorer ce rapport (E):(Z) et de favoriser davantage la configuration (E), Kuroda et *al.*¹³ ont testé le diphénoxyphosphonate **176** dans les mêmes conditions de réaction. En s'inspirant des travaux d'Ando et *al.*¹⁴ sur les aryl-phosphonates encombrés, ils ont constaté que cet encombrement stérique supplémentaire sur le phosphore améliore nettement la sélectivité de la réaction et les allylsilanes **177** de configuration (E) sont exclusivement obtenus. On constate néanmoins que tous ces exemples emploient des aldéhydes insaturés ou aromatiques. A notre connaissance, aucune oléfination d'un aldéhyde saturé n'a été décrite.



(Schéma 2.10)

Kuroda et *al.*¹⁵ ont ensuite essayé d'utiliser le phosphonate **165** avec l'aldéhyde insaturé **191**. A leur grande surprise, ils se sont rendus compte que seul l'isomère (Z) a été obtenu. La raison de ce changement de sélectivité reste inexpliquée (schéma 2.11).



(Schéma 2.11)

¹³ a) Kuroda, C.; Koshio, H. *Chem. Lett.* **2000**, 962; b) Kuroda, C.; Honda, S.; Nagura, Y.; Koshio, H.; Shibue, T.; Takeshitac, T. *Tetrahedron* **2004**, 60, 319; c) Kuroda, C.; Okada, M.; Shinozaki, S.; Suzuki, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 726; d) Suzuki, H.; Kuroda, C. *J. Chem. Res., Synop.* **2003**, 5, 310

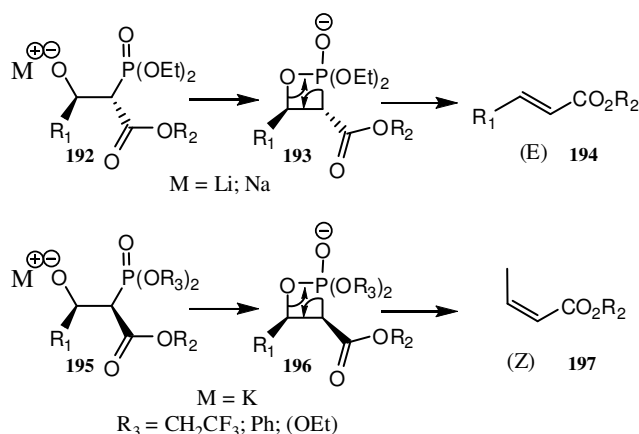
¹⁴ Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934

¹⁵ Kuroda, C.; Okada, M.; Shinozaki, S.; Suzuki, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 726

Chapitre I : La chimie des allylsilanes

Comme le montre les schémas ci-dessus, les rendements des réactions utilisant des aldéhydes α,β -insaturés sont aussi plus élevés que lorsque les autres familles d'aldéhydes servent de substrats.

Ces sélectivités peuvent être expliquées par les états de transition proposés dans la littérature sur la réaction d'Emmons-Horner. Alors que les conditions développées par Emmons, Horner et Wadsworth passent par l'intermédiaire **193** et mènent au produit (E) (contrôle thermodynamique), Still et Gennari¹⁶ ont démontré que le changement de la structure du phosphonate, ainsi que la nature du contre-ion de la base, forcent la réaction à passer par l'intermédiaire **196**, qui mène cette fois au produit (Z) (contrôle cinétique).



(Schéma 2.12)

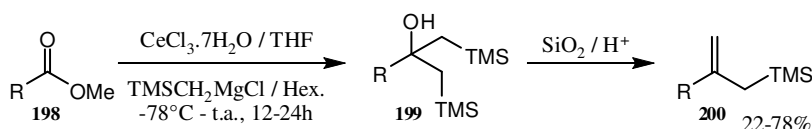
Pour les allylsilanes décrits ci-dessus, la stéréochimie absolue est bien évidemment inversée, du fait de la présence du silicium sur l'oléfine finale.

La réaction d'Emmons-Horner et sa variante de Still-Gennari sont donc un moyen efficace pour la synthèse stéréo-contrôlée d'allylsilanes.

¹⁶ Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405

II.2.3. L'oléfination de Peterson

L'oléfination de Peterson¹⁷ est une alternative intéressante pour la synthèse d'allylsilanes à partir d'une fonction ester et d'un Grignard silylé. En réalité, il s'agit d'une double addition nucléophile d'un organocérien, formé *in situ*, suivie d'une élimination de type Peterson (schéma 2.13).



(Schéma 2.13)

Initialement, Demuth *et al.*¹⁸ ont démontré la mono-addition du (TMSCH₂Li) sur une fonction ester, mais n'ont pas réussi de double addition car un excès du lithien favorise l'énolisation de la cétone, rendant une deuxième addition impossible. Afin de résoudre ce problème, le groupe de Fuchs¹⁹, ainsi que celui de Bunnelle²⁰ ont décrit la même année un procédé à base de CeCl₃·7H₂O qui permet l'addition du Grignard sur un ester méthylique. Après obtention d'un carbinol **199**, l'élimination en condition acide fournit des allylsilanes avec de bons rendements. Le cérien a l'avantage d'éviter les problèmes d'énolisation, avant la deuxième addition, du fait qu'il n'est pas très basique, mais assez bon nucléophile.

Depuis lors, plusieurs articles²¹ ont été publiés sur le sujet, qui montrent que la réaction n'est pas sensible à la présence d'autres hétéro-atomes, comme les halogènes ou encore le soufre. Lee *et al.*²² ont ensuite publié quelques exemples sur des lactones qui s'ouvrent après une deuxième attaque du nucléophile pour donner de nouveau des allylsilanes après l'élimination de Peterson.

Les conditions de réaction décrites dans toutes ces publications sont, par ailleurs, les mêmes pour tous les exemples. En effet, il est crucial

¹⁷ Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 780

¹⁸ Demuth, M. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 3136

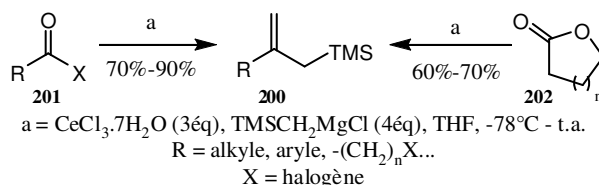
¹⁹ Anderson, M. B.; Fuchs, P. L. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 621

²⁰ Narayanan, B. A.; Bunnelle, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6261

²¹ a) Lee, T. V.; Channon, J. A.; Clegg, C.; Porter, J. R.; Roden, F. S.; Yeoh, H. T.-L. *Tetrahedron* **1989**, 45, 5877; b) Dias L.C.; Fattori, J.; Perez, C.C.; Oliveira, V.M.; Aguilar, A.M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5891; c) Mickelson, T.J.; Koviach, J.L.; Forsyth C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9617

²² Lee, T. V.; Porter, J. R.; Roden, F. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5009

pour le bon déroulement de la transformation que la qualité du $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ soit irréprochable. Ainsi, une déshydratation, durant plusieurs heures, est nécessaire pour transformer le produit de départ en $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ²³ qui, lui, va se coordonner sur du THF avant de pouvoir réagir avec le Grignard. Si la réaction donne ensuite de bons rendements avec les esters méthyliques ou éthyliques, aucun exemple n'est publié avec des esters plus encombrés. Etant donné que le cérien est bien plus gros que le Grignard correspondant, il semble que l'attaque nucléophile de ce premier soit fortement perturbée par l'encombrement de l'ester de départ. L'observation que les esters éthyliques n'arrivent pas à conversion complète et qu'ils donnent des rendements bien plus faibles que les esters méthyliques correspondants confirme cette hypothèse. Un autre désavantage de cette méthodologie est le grand excès de cérium (3éq.) ainsi que du Grignard (4éq.) nécessaire pour la synthèse de ces allylsilanes.



(Schéma 2.14)

Alors que la plupart des publications emploient des esters méthyliques, on trouve aussi quelques exemples où le groupe partant n'est pas un OMe mais un halogène. Fuchs et *al.*²⁴ ont ainsi montré que de très bons rendements peuvent être obtenus à partir des chlorures d'acides. Plus récemment, les travaux de Forsyth et *al.*²⁵ démontrent qu'il ne faut pas spécialement du $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$ comme Grignard, mais que le chlorure de [(diméthylisopropoxysilyl)méthyl]magnésium peut être une alternative valable dans cette réaction.

²³ Evans, W. J.; Feldman, J. D.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4581

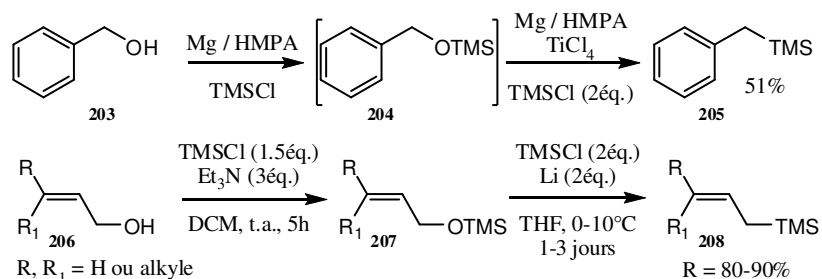
²⁴ Anderson, M. B.; Fuchs, P. L. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 621

²⁵ Mickelson, T.J. ; Koviach, J.L.; Forsyth C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9617

II.2.4. Réduction d'alcool et d'halogénure allylique en allylsilane

La transformation d'alcool, ou encore d'halogénure, en allylsilane est un accès direct vers ce genre de composé, sans passer préalablement par une oléfination. Il existe différentes méthodes qui permettent cette transformation, mais nous allons nous concentrer ici sur les plus communes, c'est-à-dire, celles qui fournissent les meilleurs résultats pour ce type de réactions.

Tout d'abord, les exemples de silylation directe des alcools allyliques en allylsilanes sont relativement rares dans la littérature. De plus, les conditions de réaction sont en général relativement rudes, ce qui limite fortement leurs utilisations. Ainsi, on trouve les travaux de Dunoguès et Calas et *al.*²⁶, qui transforment un alcool allylique ou un éther silylé allylique en allylsilane, par une réduction silylée en présence de magnésium métallique. Les rendements obtenus dans ce type de silylation sont moyens (50-60%) et le système a besoin d'HMPA et de TiCl_4 pour fonctionner correctement. Ainsi, on peut utiliser directement l'alcool libre pour la synthèse d'allylsilanes, sans isoler l'alcoxysilane intermédiaire. Toutefois, la méthode n'est décrite que pour des alcools benzyliques, ce qui limite fortement son champ d'application. Quelques années plus tard, les mêmes chercheurs ont publié un système à base de lithium qui permet d'obtenir les allylsilanes désirés avec des rendements bien plus élevés et ce, sans ajout de catalyseurs. Toutefois, cette réduction silylée est relativement lente et de 1 à 3 jours sont nécessaires pour arriver à conversion complète de la réaction (schéma 2.15).

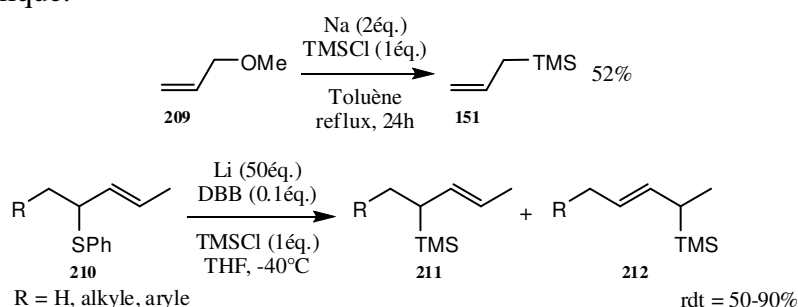


(Schéma 2.15)

²⁶ Biran, C.; Dunoguès, J.; Calas, R.; Gerval, J.; Tskhovrebackvili, T. *Synthesis* **1981**, 220

Chapitre I : La chimie des allylsilanes

Weber et *al.*²⁷ ont publié quelques années après un système similaire, qui utilise du sodium métallique afin de réduire la fonction éther allylique. Ce système a l'avantage d'être applicable aussi bien sur des alcools benzyliques que sur des alcools allyliques simples, même si de meilleurs résultats ont été obtenus avec les alcools benzyliques. Une explication possible est la stabilisation plus importante du radical généré en position benzylique qu'en position allylique.



(Schéma 2.16)

Plus récemment le groupe de Désaubry²⁸ a décrit un système similaire pour la réduction de sulfure allylique en allylsilane, de nouveau à l'aide de lithium métallique. Toutefois, pour réduire ces sulfures, il faut une quantité bien plus importante de lithium (50 éq.). Une quantité catalytique de DBB est également requise afin d'obtenir des rendements relativement élevés. Le grand désavantage de ce protocole est la formation d'un mélange de régiomères lors de cette réduction, mélange dont la proportion varie d'un exemple à l'autre (schéma 2.16).

Pour les halogènes, la situation est différente, car on trouve plusieurs méthodes qui permettent d'obtenir des allylsilanes avec de bons rendements. Nous avons déjà vu, auparavant, le couplage de Kumada-Corriu, qui est un tel exemple, étant donné qu'il transforme directement des halogènes en allylsilanes. Mais alors que cette réaction emploie un bromure vinylique, Corriu et *al.*²⁹ ont publié aussi une méthode de synthèse d'allylsilanes à partir de bromures allyliques, qu'ils ont traité avec du TMSNa ou TMSK. Cette transformation fonctionne bien avec des bromures d'alkyles mais, comme le montre

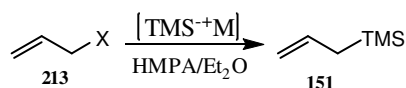
²⁷ Tzeng, D.; Weber, W. P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 265

²⁸ Streiff, S.; Ribeiro, N.; Désaubry, L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7592

²⁹ Corriu, R. J. P.; Guerin, C. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 4, 168

Chapitre I : La chimie des allylsilanes

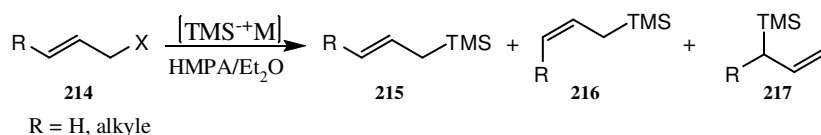
le schéma ci-dessous, les rendements sont très mauvais pour les composés insaturés.



Entrée	X	Réactif	Rdt.
1	Br	TMSNa	3%
2	Cl	TMSNa	7%
3	Br	TMSK	64%
4	Cl	TMSK	45%

(Schéma 2.17)

Comme cette réaction ne fonctionne pas très bien, on ne trouve que très peu d'application de cette méthode dans la littérature. Par contre un article de Smith et *al.*³⁰ décrit une réaction similaire dans laquelle le sodium ou le potassium sont remplacés par d'autres métaux (Li, Cu). Les rendements obtenus sont bien supérieurs, surtout avec le TMSCu. Par contre, la régiochimie des allylsilanes obtenus n'est pas complète. En effet, une isomérisation partielle de la double liaison est observée dans beaucoup d'exemples. A côté de ces deux régioisomères, un troisième produit **217** peut être isolé et, dans certaines conditions, ce régioisomère est même majoritaire. Ainsi, l'utilisation d'HMPA permet d'obtenir de bons rendements, mais favorise justement la formation du produit **217** (schéma 2.18).

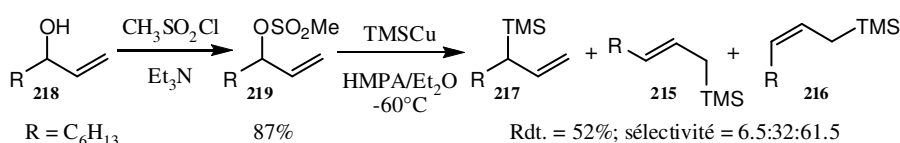


Entrée	X	Réactif	Solvant	T (°C)	Sélectivité 215 : 216 : 217	Rdt. (%)
1	Cl	TMSCu	HMPA	25	87 : 13 : 0	80
2	Br	TMSCu	HMPA	25	60 : 13 : 27	80
3	I	TMSCu	HMPA	25	57 : 33 : 10	75
4	Cl	TMSCu	HMPA/Et ₂ O	-60	98 : 2 : 0	87
5	Br	TMSCu	HMPA/Et ₂ O	-60	77 : 5 : 18	79
6	Cl	TMSLi	HMPA/Et ₂ O	-60	0 : 100 : 0	78
7	Br	TMSLi	HMPA/Et ₂ O	-60	0 : 100 : 0	76

(Schéma 2.18)

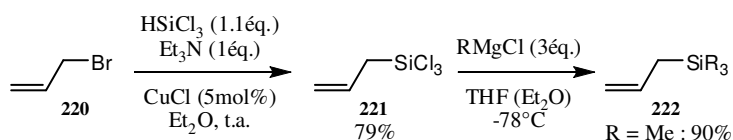
³⁰ Smith, J. G.; Drozda, S. E.; Petraglia, P. S.; Quinn, N. R.; Rice, E. M.; Taylor, B. S.; Viswanathan, M. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4112

Afin de favoriser l'autre régiomère, les auteurs ont développé un chemin alternatif qui permet de placer le TMS en position terminale de la chaîne carbonée. Dans cette réaction, le composé de départ n'est plus un halogénure, mais un alcool allylique, qui est tout d'abord transformé en sulfonate allylique avant d'être déplacé par le (triméthyl-silyl) cuprate. Ce procédé mène au produit désiré sous forme des deux isomères (E) et (Z). Malheureusement, les rendements de cette transformation sont moins bons que dans le système précédent (schéma 2.19).



(Schéma 2.19)

Alors que les méthodologies que nous avons présentées jusqu'ici fournissent directement l'allylsilane, il existe une méthode similaire qui remplace initialement le brome par du trichlorosilane, avant de créer la fonction allyltriméthylsilane. Cette réaction, décrite pour la première fois par Furuga et *al.*³¹, est catalysée par du CuCl (ou CuCN) et permet d'obtenir l'allylsilane trichloré terminal, sans isomérisation de la double liaison.



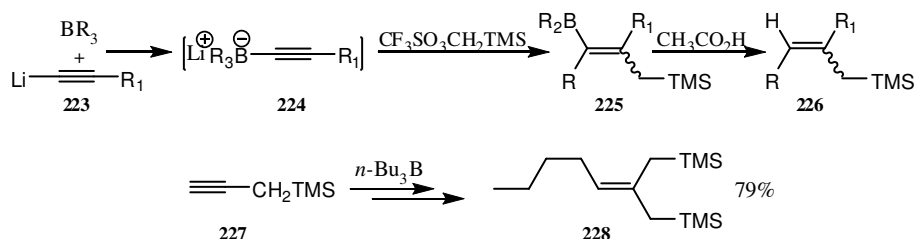
(Schéma 2.20)

La méthode de Furuga est une alternative à la méthode classique pour ce type de composé, qui consiste à transformer le bromure en Grignard et de le faire réagir avec du TMSCl directement. Vu la simplicité de cette méthode, on trouve un certain nombre d'applications de celle-ci dans la littérature. Or, dans de nombreux cas, les rendements obtenus ne sont pas très élevés, ce qui limite évidemment fortement cette méthodologie.

³¹ Furuga, N.; Sukawa, T. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 96, C-1

II.2.5. Organoborane

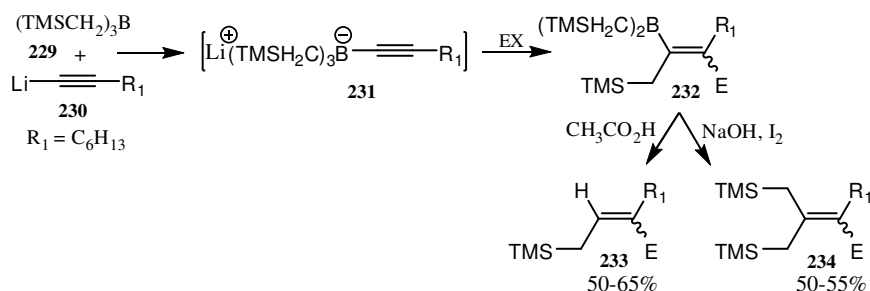
Une dernière méthodologie pour la synthèse d'allylsilanes, que nous allons aborder ici, est une méthode qui n'est pas fort répandue pour la préparation de ces composés. Il s'agit d'une réaction de migration 1,2 d'un organoborane, ce qui permet d'entrer une fonction « CH₂TMS » à l'aide de (triméthylsilyl)méthyl trifluorométhane-sulfonate comme électrophile. Cette méthode semble bien fonctionner sur de nombreuses triples liaisons. Parmi ceux-ci, il y a un exemple qui nous intéresse plus particulièrement dans cette méthodologie. Wang et *al.*³² ont réussi à incorporer deux fonctions allylsilanes du même côté de la double liaison générée et le composé **228** a été obtenu exclusivement, avec un très bon rendement (schéma 2.21).



Dans une autre publication³³, les mêmes auteurs ont décrit l'utilisation d'un autre borane (TMSCH₂)₃B, qui lui aussi permet d'obtenir plusieurs composés doublement silylés. Malheureusement, les rendements sont plus faibles que dans le cas précédent. Par contre, une plus grande variation des produits finaux est possible. En effet, dans ce système, l'électrophile peut être choisi plus librement. A notre connaissance, cette méthodologie et celle de Kumada et Corriu sont les seules méthodes décrites vers de tels produits doublement silylés.

³² Yang, K. E.; Wang, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1003

³³ Dhumrongvaraporn, S.; Wang, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1007



(Schéma 2.22)

Il existe bien évidemment d'autres méthodes pour la synthèse d'allylsilanes, tel que la réaction de Wittig³⁴ ou encore des réactions photochimiques³⁵. Nous n'allons pas rentrer dans le détail de toutes les réactions existantes dans ce domaine car elles sont trop nombreuses pour les citer toutes ici.

II.3. Notre approche vers la synthèse de différents allylsilanes

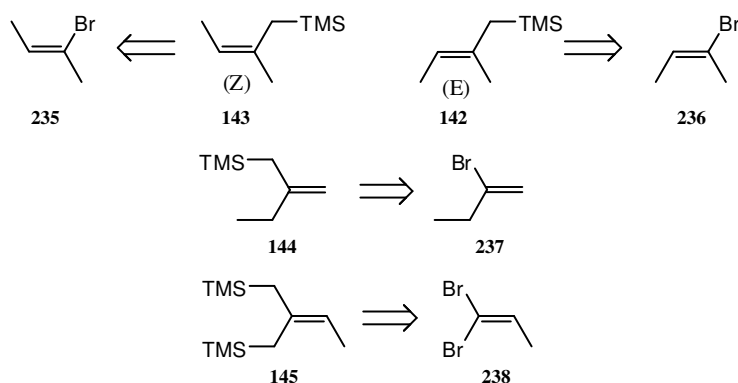
II.3.1. Les allylsilanes homologues

Comme mentionné dans l'introduction de ce chapitre, nous voulons synthétiser différents allylsilanes, afin de les utiliser dans la réaction ène et dans la condensation IMSC. Pour ce qui est des allylsilanes simples, nous nous sommes basés tout d'abord sur les méthodes existantes de synthèse de tels composés. Ainsi, le couplage de Kumada nous permet-il d'avoir un accès direct aux allylsilanes **142**, **143**, **144** et **145** au départ des bromures **235**, **236**, **237** et **238** ci-dessous.

³⁴ Seyferth, D.; Wursthorn, K. R.; Lim, T. F. O.; Sepelak, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 181, 293

³⁵ a) Fischler, T.; Grevels, F-W. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 204, 181; b) Tzeng, D.; Weber, W. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 693

Chapitre I : La chimie des allylsilanes

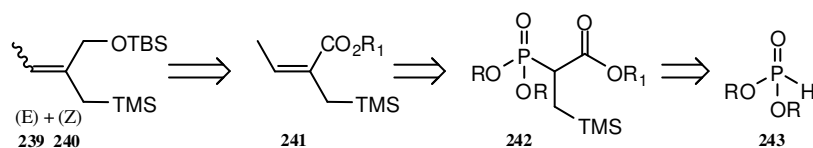


(Schéma 2.23)

Etant donné qu'il nous faut l'allylsilane sous sa forme (E) et (Z) pure, le couplage de Kumada semble le bon choix pour cette approche. En effet, un contrôle de la géométrie de la double liaison est possible lors de cette réaction. Dès lors, l'utilisation des oléfines (E) ou (Z) correspondantes devrait mener aux produits désirés sous la forme d'un seul isomère géométrique.

Si le couplage de Kumada ne donnait pas le produit désiré, d'autres chemins réactionnels pourraient fournir les allylsilanes **142**, **143**, **144** et **145** recherchés.

La synthèse de l'allylsilane **239/240** peut être effectuée par réaction d'Emmons-Horner. Selon les conditions développées par Cédric Leclercq³⁶, l'isomère (Z) **240** est obtenu majoritairement. Afin de préparer aussi son analogue de géométrie (E) **239**, des conditions cinétiques, ainsi que le choix du phosphonate, surtout au niveau de l'encombrement stérique, s'avèrent cruciales.



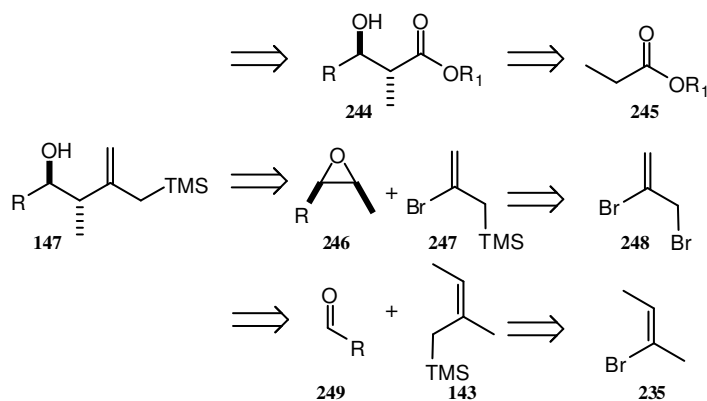
(Schéma 2.24)

³⁶ Leclercq, C., *Thèse de doctorat*, UCL, **2006**

A partir de l'ester **241**, une simple réduction suivie d'une protection, devrait nous permettre d'obtenir sélectivement l'allylsilane (E) ou (Z).

II.3.2. Les allylsilanes / alcools homoallyliques

Trois approches différentes ont été retenues pour la synthèse des allylsilanes **147**. La première est basée sur la réaction de Peterson de l'aldol **244**, provenant de l'ester **245**. La seconde implique l'ouverture d'un époxyde de configuration *cis* comme étape clé. Une troisième voie de synthèse repose sur une réaction ène, qui sera discutée en détails dans le chapitre suivant (schéma 2.25).



(Schéma 2.25)

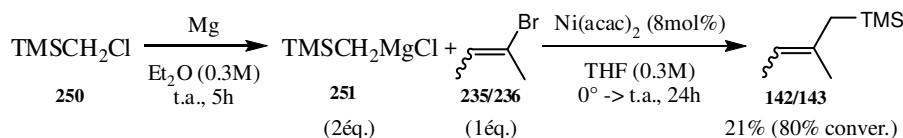
II.4. Résultats et discussions

II.4.1. Le couplage de Kumada : synthèse du triméthyl(2-méthylbut-2-enyl)silane

Afin de synthétiser l'allylsilane **142/143**, nous avons fait réagir le bromure vinylique **235/236**, commercialement disponible, et le réactif de Grignard $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$ en présence de quantités catalytiques de $\text{Ni}(\text{acac})_2$. Des allylsilanes similaires aux nôtres ont été préparés par ce chemin réactionnel et, en général, ce type de couplage se fait dans du THF ou de l'éther. Nous avons donc tout d'abord testé

Chapitre I : La chimie des allylsilanes

le THF, à température ambiante. A notre grande joie, nous avons constaté que la réaction avait bien lieu, mais qu'elle procédait lentement (24h) et que la conversion n'était pas complète (80%), même avec un large excès de l'organomagnésien (>4éq.) (schéma 2.26).



(Schéma 2.26)

Hélas, le rendement en produit isolé obtenu est seulement de 21% (sur petites quantités, c'est-à-dire de l'ordre de 100mg). Ce rendement est, bien évidemment, trop faible que pour transposer ces conditions sur de plus grandes quantités. Nous avons donc testé d'autres conditions et, tout d'abord, un changement de solvant. Dans l'éther, la réaction procède de la même façon que précédemment. Toutefois, le rendement est plus élevé et atteint les 35%. Il reste cependant 10% de produit de départ à la fin de la réaction. Pour tenter de pallier ce problème, d'autres catalyseurs ont été employés. Malheureusement, aucun n'a fourni autant de produit que le Ni(acac)₂ (tableau 1).

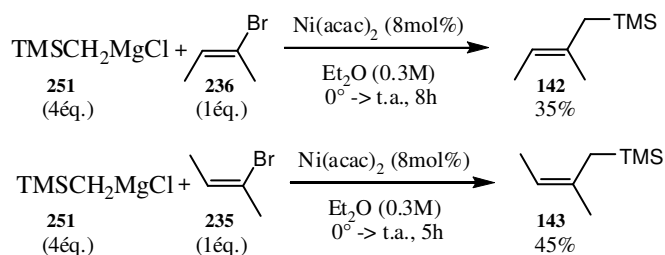
Entrée	Catalyseur	Conditions	Rdt.
1	Ni(dppp) ₂ 8mol%	THF (0.3M) t.a., 6h	21%
2	Ni(acac) ₂ 8mol%	Et ₂ O (0.3M) t.a., 6h	31%
3	Ni(dppp) ₂ 8mol%	Et ₂ O (0.1M) t.a., 18h	17%
4	Pd(OAc) ₂ 5mol%	THF (0.3M) 40°C, 6h	Traces
5	Ni(dppp) ₂ 10-15mol%	Et ₂ O (0.1M) t.a., 18h	30-35%
6	Ni(dppp) ₂ 8mol%	Et ₂ O (0.3M) t.a., 5h	45%

(Tableau 2.1)

Nous avons ensuite modulé la concentration du milieu réactionnel. En effet, certains exemples de couplages de Kumada se

font à des concentrations de 0.3-0.5 molaire. Comme le montre le tableau ci-dessus (entrée 6), un milieu plus concentré diminue principalement le temps de réaction. Mais on observe également une augmentation du rendement de cette réaction, qui passe à 45%. De plus, le problème de conversion a été résolu en même temps, étant donné que tout le produit de départ a été consommé après 5 heures de réaction à température ambiante. Le dernier changement que nous avons effectué sur cette réaction a consisté à varier la quantité de catalyseur utilisé. Ainsi, une augmentation du catalyseur n'a quasiment aucune influence sur le rendement de la réaction, mais complique seulement le work-up de celle-ci, à cause d'une plus grande présence résiduelle de nickel dans le milieu réactionnel.

Afin d'obtenir suffisamment d'allylsilane **142/143** pour effectuer notre étude sur la réaction ène, nous avons réitéré cette réaction sur une échelle de 2 grammes. Nous avons constaté un nouveau saut du rendement et l'allylsilane désiré a été obtenu avec un rendement de 49%. Au cours de ces études préliminaires, un mélange *cis* / *trans* de l'oléfine de départ a été utilisé; ce produit étant relativement bon marché par rapport au produit *cis* ou *trans* pur. Or, pour vérifier que le couplage de Kumada est bien stéréosélectif, comme décrit dans la littérature, nous avons engagé séparément l'oléfine *cis* et l'alcène *trans* dans les mêmes conditions réactionnelles. Heureusement, aucune isomérisation n'a été observée au cours de ce couplage. Cette approche nous a donc permis d'obtenir les deux isomères géométriquement purs, prêts à être engagés dans la réaction ène subséquente (voir chapitre suivant).



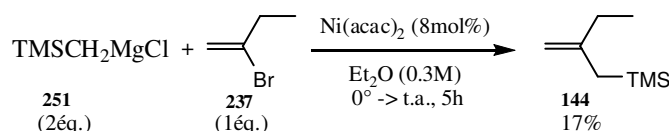
(Schéma 2.27)

Nous avons constaté au cours de ces couplages que l'isomère (E) se formait plus lentement et que le rendement de celui-ci est plus faible que pour son homologue (Z).

Une remarque importante reste encore à faire. L'utilisation du réactif de Grignard fraîchement préparé, à partir de TMSCH_2Cl et de magnésium, à une concentration de 0.3 M, fournit de meilleurs résultats que l'organomagnésien commercial vendu à une concentration de 0.1 M.

II.4.2. Le couplage de Kumada : synthèse du triméthyl(2-méthylènebutyl)silane

Comme pour l'allylsilane précédent, nous avons décidé d'assembler **144** par un couplage de Kumada et ce, dans les conditions développées ci-dessus. Malheureusement, cette transformation fournit un grand nombre de produits en plus de l'allylsilane **144** désiré. Celui-ci peut être isolé avec un rendement très faible (17%).



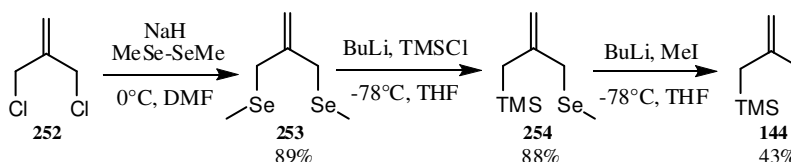
(Schéma 2.28)

Nous avons dès lors testé une variété de conditions de couplage; quelques unes sont reprises dans le tableau 2.2. Toutefois, dans tous les cas, seules des traces de produit ont été observées lors de ces tests. Or, le bromure de départ **237** étant très cher, nous avons décidé de préparer l'allylsilane désiré **144** par une approche alternative.

Entrée	Catalyseur	Conditions	Rdt.
1	Ni(dppp)_2 8mol%	THF (0.3M) t.a., 6h	traces
2	Ni(dppp)_2 8mol%	Et_2O (0.3M) t.a., 6h	17%
3	Ni(dppp)_2 8mol%	Et_2O (0.1M) t.a., 12h	>10%
4	Ni(dppp)_2 8mol%	THF(0.1M) t.a., 12h	traces

(Tableau 2.2)

Comme alternative au couplage de Kumada, un chemin réactionnel basé sur la chimie du sélénium a été mis au point. Cette approche nous a permis d'obtenir l'allylsilane **144**. Comme le montre le Schéma 2.28, le produit **144** est préparé en trois étapes à partir du dérivé dichloré **252**³⁷. Cette séquence conduit à l'adduit désiré avec des rendements élevés. L'utilisation du bis-séléniure **253**, permet d'incorporer le groupement silylé et le substituant alkyle avec une sélectivité totale et avec un rendement bien supérieur à celui obtenu si l'on emploie directement le composé dichloré dans cette séquence.



(Schéma 2.29)

Le produit **144** a été utilisé comme intermédiaire dans notre approche vers la synthèse du Polycavernoside A, via une réaction ène, suivi d'une condensation IMSC (résultats voir chapitre II).

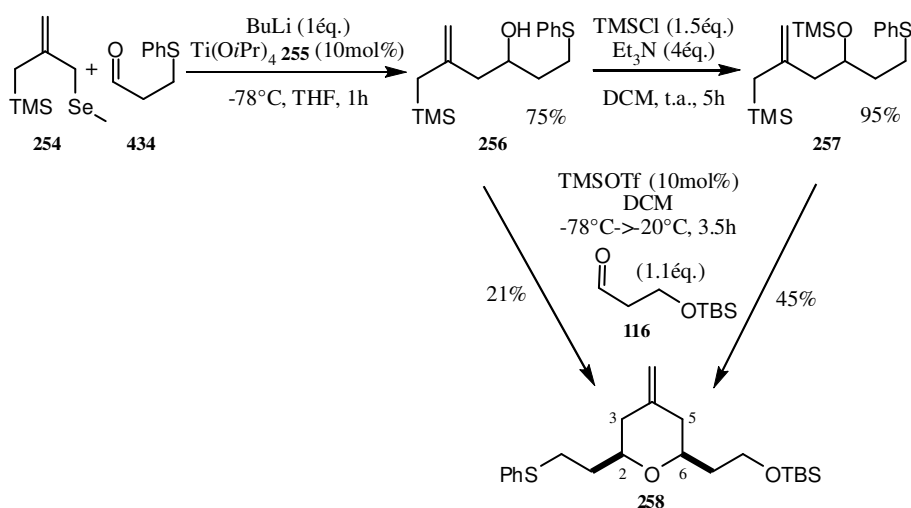
Comme ce chemin réactionnel fournit le produit désiré **144** et que les rendements des deux premières étapes sont très élevés, nous avons décidé d'utiliser cette séquence, décrite auparavant par Thomas Jacques³⁸, pour assembler l'allylsilane fonctionnalisé **256** afin d'étudier son comportement dans une réaction IMSC (pour plus d'info sur cette réaction voir chapitre II). Même si cet allylsilane n'est pas exactement celui nécessaire à la synthèse du Polycavernoside A (il lui manque le substituant méthyle en position 5), son emploi nous permettra de simuler les conditions nécessaires pour une telle cyclisation. Le traitement de **254** par du BuLi, suivi de l'addition de l'aldéhyde **255**, mène au produit désiré. Toutefois, un problème apparaît lors de la détermination du rendement de réaction. En effet, lors des différents essais réalisés, nous avons constaté que le rendement variait fortement d'une réaction à l'autre et oscillait entre

³⁷ Krief, A.; Dumont, W.; Markó, I. E.; Murphy, F.; Vanherck, J-C.; Duval, R.; Ollevier, T.

Synlett, **1998**, 1219-1222

³⁸ Jacques, T., Thèse de doctorat, UCL, **2006**

30 et 60%. Afin de pallier ce problème, nous avons ajouté du $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ en quantité catalytique (10mol%). Immédiatement, le rendement a été amélioré, atteignant les 75%. De plus, ce rendement reste constant et ne varie plus en fonction des essais effectués.



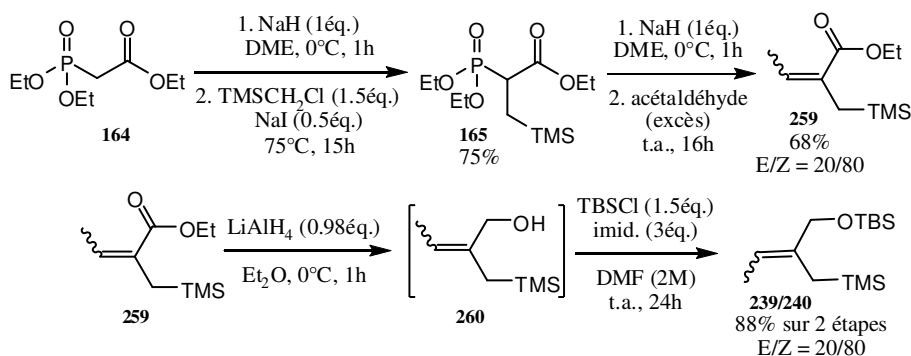
(Schéma 2.30)

La condensation IMSC procède en présence de TMSOTf (10mol%) et de l'aldéhyde **116** conduisant à l'adduit **258**. Toutefois, le rendement est médiocre. Subodorant que la fonction alcool soit responsable de ce faible rendement, nous l'avons protégée sous forme d'un éther silylé et la réaction IMSC a été réitérée. Dans ces conditions le tétrahydropyranne **258** a été obtenu avec un rendement moyen (schéma 2.30). La réaction fonctionne aussi avec le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis. Toutefois, il faut ajouter un équivalent de ce dernier afin d'arriver à conversion complète. Les conditions utilisées sont aussi plus sensibles; il faut laisser remonter le milieu réactionnel à température ambiante avec comme conséquence une déprotection de l'éther silylé par attaque nucléophile du fluorure sur le silicium. En travaillant en dessous de -30°C , cette déprotection est réduite au strict minimum et l'adduit **258** est obtenu avec un rendement de 45%.

La préparation du tétrahydropyranne **258** est rassurante et indique donc que nous pouvons cycliser des allylsilanes tels que **256**, malgré les nombreuses réactions secondaires qui auraient pu avoir lieu au détriment du processus désiré.

II.4.3. La réaction d'Emmons-Horner : synthèse du *t*-butyldiméthyl(2-((triméthylsilyl)méthyl)but-2-ényloxy)silane

Afin de générer des allylsilanes substitués tels que **239/240**, notre choix s'est porté sur la réaction d'Emmons-Horner. En effet, celle-ci devrait nous permettre de synthétiser, indépendamment et à volonté, les deux isomères *cis* et *trans* de ce composé. Afin d'accéder à l'isomère *cis*, nous avons utilisé les conditions développées par Cédric Leclercq³⁶ (schéma 2.31). Nous avons ainsi confirmé son rendement ainsi que le rapport des isomères géométriques produits (E/Z = 20/80)³⁹.



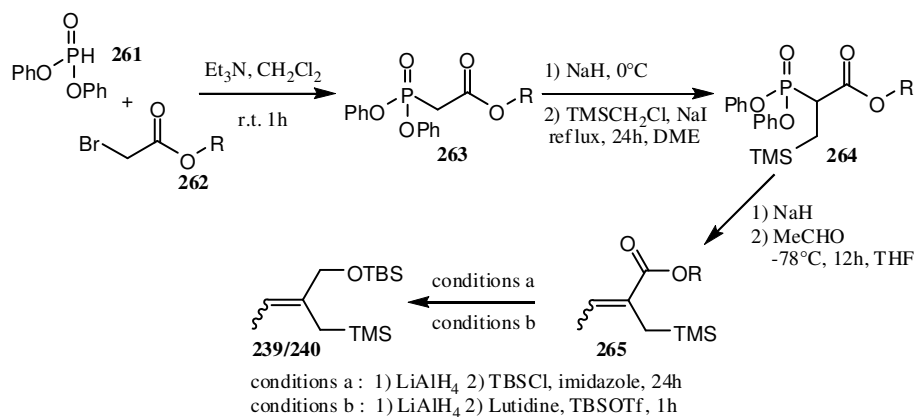
(Schéma 2.31)

Tandis que les conditions thermodynamiques nous ont permis d'obtenir l'allylsilane **240**, majoritairement (*Z*), les conditions cinétiques devraient nous fournir surtout l'isomère (*E*) **239**. Dans ce but, et basé sur les données de la littérature, un phosphonate plus encombrant a été utilisé pour la synthèse de l'isomère (*E*) de **259**. Comme le montre le schéma 2.31, les rendements observés avec le phosphonate **263** (diphénoxyphosphonate) sont similaires à ceux obtenus avec son homologue **164** portant un groupe diéthoxyphosphonate. Malheureusement, le rapport E/Z est de 1, même si la proportion d'alcène (*E*) a fortement augmenté. Nous en avons conclu que l'encombrement stérique n'était pas assez important pour forcer la réaction vers cet isomère et qu'une augmentation de la taille du réactif phosphoré s'imposait. Dans un premier temps, la

³⁹ Détermination de l'isomérisation par comparaison des produits de la littérature : a) Pornet, J.; Khouz, B.; Miginiac, L.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1861 ; b) Tomoyasu, H.; Toshiaki, S.; Tatsuya, S.; Daisuke, Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 501

Chapitre I : La chimie des allylsilanes

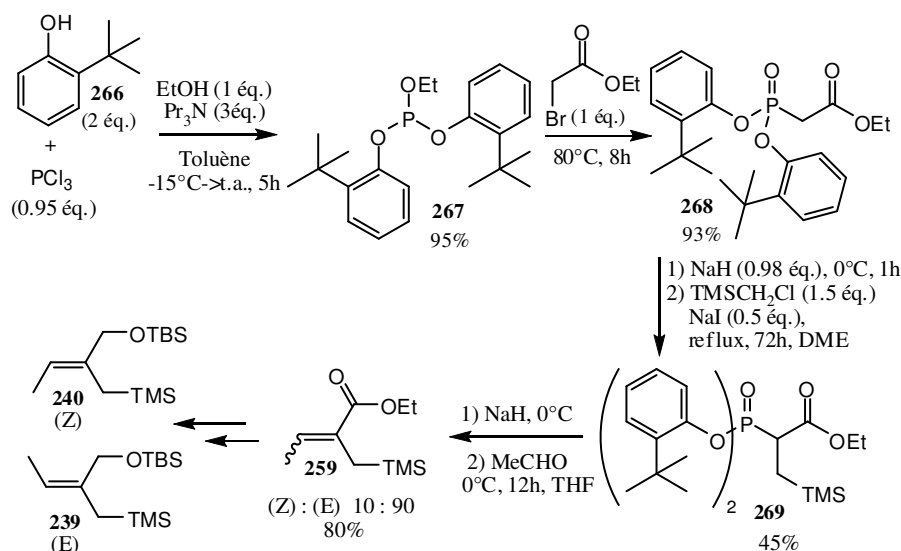
fonction éthyle ester du phosphonate a été transformée en *tert*-butyle ester, plus volumineux. A cause de cet effet stérique, le temps de la réaction d'alkylation (étape 2) augmente fortement et le phosphonate **264** est isolé avec un rendement plus faible que précédemment. Toutefois, la sélectivité en faveur de l'isomère (E) est améliorée et un rapport de 3 : 1 est obtenu.



R	1 ^{er} étape	2 ^{eme} étape	3 ^e étape	4 ^e étape	Sélectivité Z/E
Et	60%	58%	71%	85%	50 : 50
<i>t</i> -Bu	57%	48%	68%	90%	25 : 75

(Schéma 2.32)

Afin d'améliorer encore cette sélectivité, un phosphonate encore plus encombré a été synthétisé à partir de PCl₃ et de 2-*t*-Bu-Phénol. Tandis que le phosphonate **268** est obtenu avec un excellent rendement, sous la forme de cristaux blancs, l'étape d'alkylation qui s'en suit ne procède pas idéalement et requiert trois jours afin d'arriver à conversion complète. A notre grande joie, la réaction d'Emmons-Horner de **269** fournit l'allylsilane **259** désiré avec un excellent rendement. De plus, la sélectivité de l'oléfination est bien plus favorable à l'isomère (E) (> 9 : 1).



(Schéma 2.33)

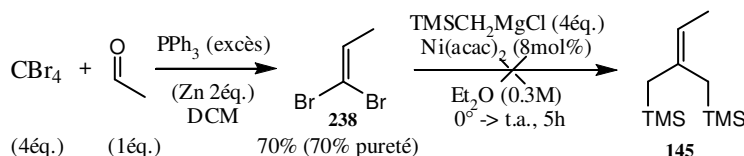
Comme il est possible de séparer les deux isomères (E) et (Z), la réaction d'Emmons-Horner nous permet donc d'obtenir ces deux oléfines avec des rendements acceptables. Nous pouvons donc tester ces composés dans la réaction ène subséquente (voir chapitre réaction ène). La méthode que nous venons de développer peut également être utile pour la synthèse d'autres allylsilanes par transformation de l'éther silylé de **259** en d'autres fonctions (voir synthèse de **145**).

II.4.4. Le couplage de Kumada : synthèse du (2-ethylidenepropane-1,3-diyl)bis(trimethylsilane)

Afin d'utiliser le couplage de Kumada pour la synthèse de **145**, il nous faut tout d'abord préparer le dibromure **238** à l'aide d'une réaction de Corey-Fuchs⁴⁰, à partir de l'acétaldéhyde. Tout comme le produit commercial (50% en pureté), le composé obtenu au laboratoire est difficile à purifier et nous n'avons pas réussi à éliminer complètement les produits secondaires du brut réactionnel. La pureté peut néanmoins être améliorée par ajout à la réaction de 2 équivalents de Zinc en poudre. Ce protocole évite d'utiliser une aussi grande quantité de PPh_3 (4équ.) Ce système, avec 2 équivalents de PPh_3 ,

⁴⁰ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769

fournit un brut plus propre car une partie des oxydes de PPh_3 sont éliminés avec les sels de zinc par simple filtration (pureté 70%). Nous avons quand même décidé d'engager ce dibromure impur afin de voir si un double couplage de Kumada pouvait avoir lieu et mener au produit **145** (schéma 2.34).



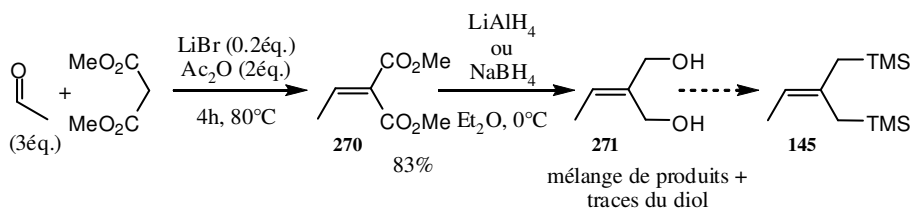
(Schéma 2.34)

Etant donné que nous avons utilisé initialement du $\text{Ni}(\text{acac})_2$ comme catalyseur et qu'aucune trace du produit désiré n'a été détectée dans le brut réactionnel, un changement de ce catalyseur a été effectué. Nous avons testé ainsi du $\text{Ni}(\text{dppp})_2$, du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et du $\text{Co}(\text{acac})_2$ ⁴¹, mais de nouveau, aucune trace de produit n'a été observée. Tout comme le changement de catalyseur, la variation des conditions de réaction (température, concentration, solvant (THF)) n'a jamais conduit au produit désiré **145**. Lors de tous ces essais, le bromure de départ est consommé au cours du processus et un mélange complexe de plusieurs produits est obtenu. Toutefois, aucun proton vinylique n'est visible dans le brut réactionnel. Cette dégradation du produit de départ est peut-être causée par la présence des impuretés présentes dans le dibromure initial. Comme les essais sur le composé dibromé commercial n'ont pas non plus permis d'obtenir l'adduit doublement silylé, nous avons décidé de changer de stratégie et un chemin alternatif, qui est représenté dans le schéma ci-contre, a été développé.

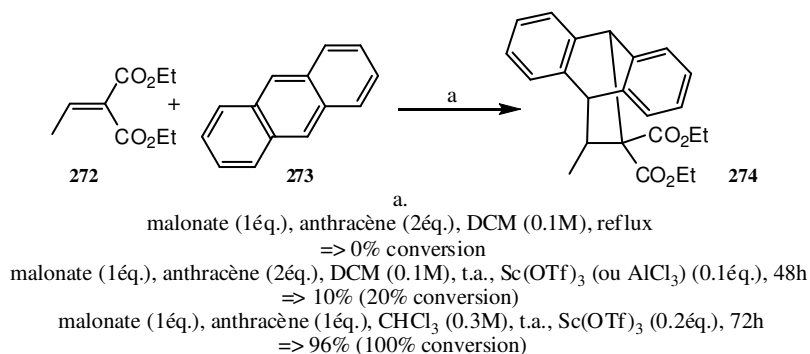
L'idée initiale repose sur la préparation du diol **271** et sur sa transformation subséquente en bisallylsilane **145** par double substitution.

⁴¹ a) Kamachi, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4677; b) Negishi, E.; Luo, F.; Rand, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 27; c) Hayashi, T.; Kabeta, K.; Hamachi, I.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 28, 2865

Chapitre I : La chimie des allylsilanes



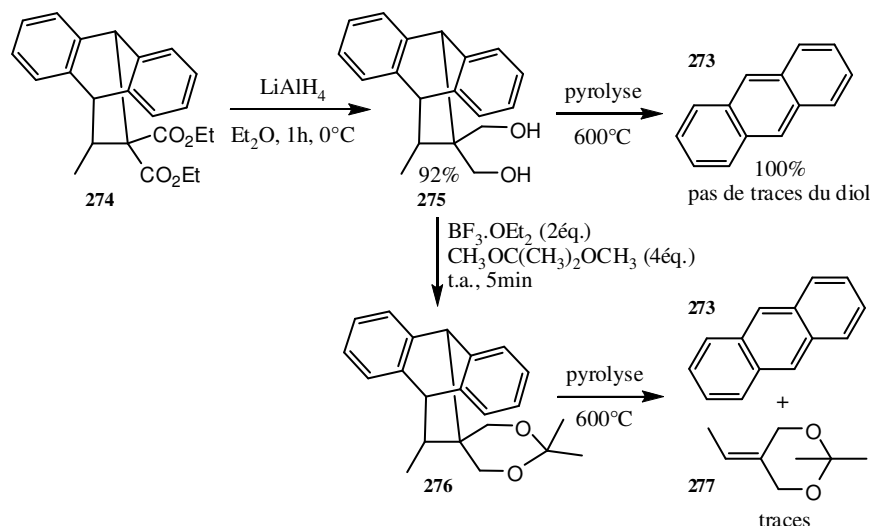
Une réduction sélective des deux fonctions ester du malonate **270** devrait mener au diol. Malheureusement, la double liaison C=C se réduit en même temps dans les conditions de réaction testées et un mélange de plusieurs produits est obtenu. Afin d'éviter ce problème, nous avons pensé à protéger cette double liaison par une réaction de Diels-Alder. L'anthracène est connu dans la littérature pour réagir avec un grand nombre d'oléfines et ce, souvent en absence de catalyseur. Dans un premier temps, nous avons tenté de faire réagir le malonate **270** avec de l'anthracène en excès dans différents solvants (DCM, CHCl_3 , Benzène). Hélas, le produit de départ est récupéré intact après 24 heures de réaction. Devant cet échec, nous avons donc choisi de tester certains acides de Lewis qui sont connus pour catalyser la réaction de Diels-Alder. Les essais préliminaires avec le $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ et l' AlCl_3 dans le dichlorométhane ont fourni des traces de l'adduit désiré, mais avec une conversion de moins de 10% en deux jours. L'ajustement des conditions opératoires en présence de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, a conduit à une conversion complète en cycloadduit **274**. Le rendement en produit isolé est de 96% (schéma 2.36).



Ensuite, les deux fonctions esters sont réduites en diol correspondant, à l'aide de LiAlH_4 , avec un bon rendement. Le diol est

ensuite engagé dans une réaction de rétro-Diels-Alder. Malheureusement, la pyrolyse éclair dans un four vertical à 600°C ne conduit pas au diol désiré. Seul l'anthracène a été détecté dans le brut réactionnel. Il est probable que le diol se forme, mais il semble se dégrader rapidement dans les conditions de haute température nécessaire pour réaliser cette rétro-Diels-Alder. Nous avons tenté la pyrolyse à plus basse température. Hélas, en dessous de 500°C, aucune réaction n'a lieu et on récupère le produit de départ à la sortie de la pyrolyse.

Afin d'éviter la dégradation du diol, une protection de celui-ci a été effectuée et le composé **276** a été isolé avec un bon rendement. Une nouvelle pyrolyse a été réalisée, mais les résultats obtenus sont de nouveau négatifs. Seules des traces du composé recherché ont été détectées.



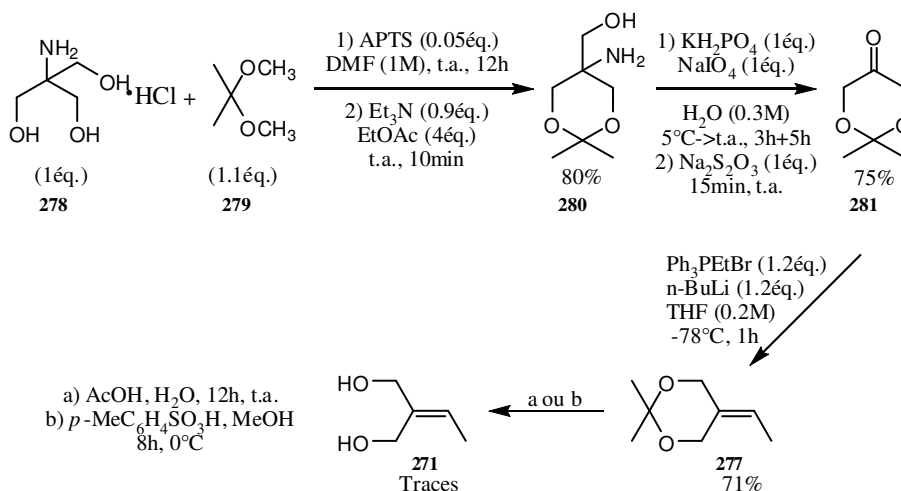
(Schéma 2.37)

Comme alternative à la pyrolyse éclair, nous avons chauffé le composé **275** dans du Ph_2O (0.1M) à 200°C afin d'obtenir le diol désiré. Si la réaction semble fournir le diol (brut) après 2 jours, il nous a été impossible de le séparer par la suite du solvant, trop lourd pour être éliminé sous vide.

Un dernier essai de synthèse du diol **275** se base sur une méthode décrite par Forbes *et al.*⁴², qui consiste à créer la double

⁴² Forbes, D. C.; Ene, D. G.; Doyle, M. P. *Synthesis* **1998**, 879

liaison C=C de **277** par une réaction de Wittig sur la cétone **281**, avant de déprotéger le dioxane pour obtenir le diol libre. Malheureusement, tandis que les trois premières étapes fonctionnent bien, la déprotection finale pose de nouveau des problèmes insurmontables. Ainsi, le brut réactionnel contient des traces (5%) du diol désiré et un mélange complexe de produits de dégradation. Il semble donc que cet alcool ne soit pas stable dans les conditions de déprotection et qu'il se dégrade rapidement au cours de la réaction (schéma 2.38).

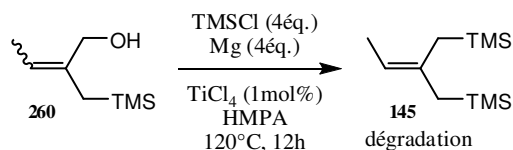


(Schéma 2.38)

Comme ces derniers chemins réactionnels ne nous fournissent pas le produit désiré, nous avons décidé de transiter par un intermédiaire de type alcool allylique-allylsilane. L'alcool **260**, qui a été obtenu lors de notre approche impliquant la réaction d'Emmons-Horner (voir au dessus), devient dès lors notre produit de départ vers la molécule **145**. Initialement, nous avons essayé de transformer directement l'alcool allylique en allylsilane par une méthode décrite dans la littérature⁴³. Toutefois, aucune trace du produit désiré n'a été observée dans le brut réactionnel. La réaction résulte dans une dégradation complète de l'alcool de départ.

⁴³ Biran, C.; Dunoguès, J.; Calas, R.; Gerval, J.; Tskhovrebackvili, T. *Synthesis* **1981**, 220

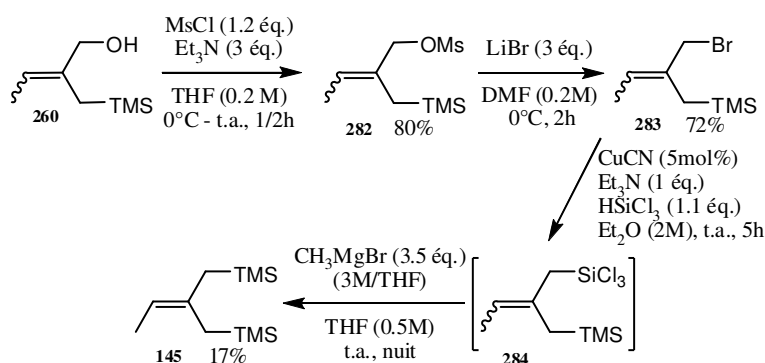
Chapitre I : La chimie des allylsilanes



(Schéma 2.39)

Afin de pouvoir tenter des conditions plus douces pour générer la fonction allylsilane, nous avons décidé de remplacer l'alcool par un halogénure.

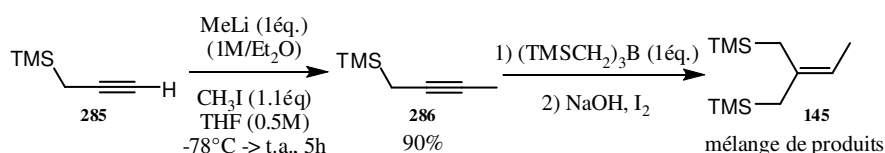
Au départ du mésylate **282**, le bromure allylique peut être obtenu avec un bon rendement à l'aide de LiBr. Ensuite, le substituant silylé est ajouté grâce à un couplage organo-métallique⁴⁴ à base de cuivre (I) et de HSiCl₃. Le mélange brut obtenu est directement engagé dans l'étape suivante. Celle-ci consiste en une réaction de Grignard dans le THF. Le rendement des deux étapes consécutives est très faible et atteint seulement les 17%. Nous avons testé d'autres sources de cuivre (CuCl, CuBr), et varié les conditions de réaction (principalement la concentration de la réaction). Hélas, dans tous les essais, le brut réactionnel contient un grand nombre de produits, dont des traces du composé doublement silylé. Néanmoins, il est possible d'obtenir par ce chemin le produit désiré, même si cela implique une très longue séquence réactionnelle. Etant donné que l'allylsilane **145** est un produit de départ dans la synthèse totale du Polycavernoside A et que le rendement est très faible lors de la dernière étape de sa préparation, nous en avons conclu que cette voie de synthèse n'était pas vraiment appropriée pour la préparation de ce type de produits.



(Schéma 2.40)

⁴⁴ Furuya, N.; Sukawa, T. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 96, C1-C3

Afin d'obtenir **145** avec un meilleur rendement et surtout de façon plus courte que lors de la synthèse précédente, une dernière alternative a été testée. Pour cela, nous nous sommes inspiré d'une méthode décrite dans la littérature, au cours de laquelle des triples liaisons sont transformées en allylsilanes à l'aide d'un borane de type $(\text{TMSCH}_2)_3\text{B}$. Après avoir traité le propylsilane **285** avec du méthyllithium et de l'iodure de méthyle, nous avons fait réagir la triple liaison avec le borane silyl, préparé auparavant à partir de $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$. A la fin de la réaction, le milieu réactionnel est traité avec du NaOH et de l'iode afin d'éliminer le borane et d'effectuer le transfert du groupement « CH_2TMS » sur l'oléfine créée.



(Schéma 2.41)

Malheureusement un mélange de produits silylés est obtenu lors de cette étape et il nous a été impossible de séparer les différents composés afin d'obtenir l'adduit doublement silylé désiré.

Etant donné que les méthodes pour synthétiser le produit **145** n'ont pas été très satisfaisantes et que les quelques tests de ce réactif en condensation de Sakurai ne nous a pas fourni les produits espérés (voir chapitre suivant), nous nous sommes concentrés sur les autres produits de départ pour la synthèse du Polycavernoside A.

II.4.5. Synthèse de l'allylsilane 1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-((trimethylsilyl)methyl)hex-5-en-3-ol

II.4.5.1. Ouverture de l'époxyde 290

Afin de synthétiser l'allylsilane **291**, le chemin réactionnel présenté au schéma 2.41 a été suivi. La fonction « TMS », provient de nouveau d'une substitution nucléophile du bromure allylique par le

trichlorosilane, catalysée par du cuivre (I)⁴⁵, suivie par l'addition d'un large excès de méthyle Grignard afin de remplacer les trois chlores en une étape. Cette transformation fonctionne bien et l'allylsilane **294** est obtenu avec un excellent rendement. Ce bromure vinylique est ensuite transformé en organomagnésien correspondant à l'aide de magnésium dans du THF, prêt à réagir avec l'époxyde **290**.

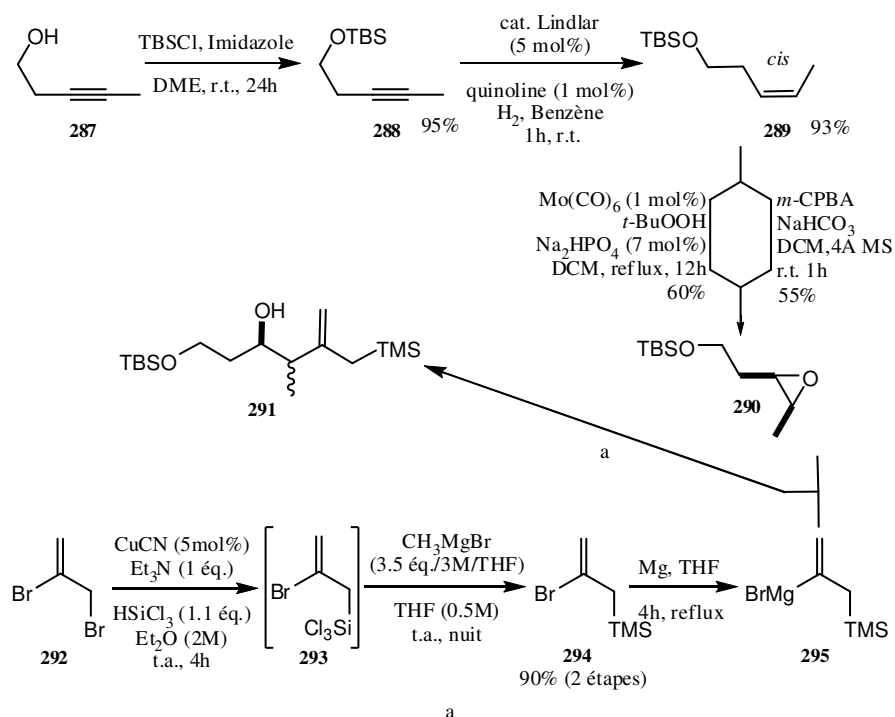
La deuxième partie de ce schéma de synthèse implique une époxydation stéréosélective⁴⁶ de l'alcène **289**, suivie de l'ouverture du petit cycle résultant. La réduction de la triple liaison de **288**, à l'aide du catalyseur de Lindlar, permet d'isoler l'oléfine **289**, sous forme *cis* exclusivement. Afin de n'obtenir que l'isomère (Z), il est crucial d'ajouter 1mol% de quinoline. En son absence, un mélange d'isomères est produit lors de l'hydrogénation. Or, cette sélectivité (Z) est nécessaire, afin de ne générer que le diastéréoisomère *anti* lors de l'ouverture de l'époxyde **290** par le Grignard. Au cours de l'optimisation de l'hydrogénation, nous avons constaté que la réduction fonctionnait bien plus rapidement si une certaine pression d'hydrogène était utilisée. Dès lors, une pression de 2 bars a été employée, et a permis d'obtenir l'alcène (Z) en seulement une heure. A pression atmosphérique, il faut environ 8h de réaction pour observer 90% de conversion du produit de départ.

Ayant obtenu l'époxyde **290** désiré, nous avons testé son ouverture par le réactif de Grignard **295** dans diverses conditions, dont certaines sont reprises dans le tableau en dessous. Les résultats obtenus lors de la réaction du Grignard ou du cuprate correspondant n'ont malheureusement jamais conduit à l'ouverture l'époxyde **290**, ni à l'obtention de l'allylsilane **291**. Etant donné que l'époxyde de départ est récupéré dans toutes les conditions testées, nous en avons conclu qu'il était trop stable pour réagir dans ces conditions. Des conditions plus rudes n'étaient pas envisageables, le Grignard se dégradant lentement à reflux et le cuprate se décomposant dès que la température de -20°C était atteinte.

⁴⁵ Furuya, N.; Sukawa, T. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 96, C1-C3

⁴⁶ Palombi, L.; Bonadies, F.; Scettri, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 11369

Chapitre I : La chimie des allylsilanes

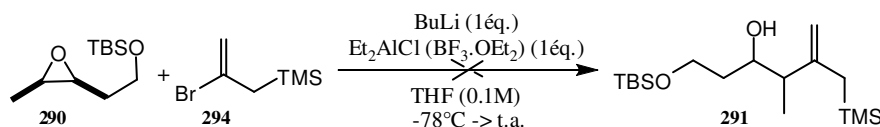


Entrée	Réactifs	Conditions	Résultats
1	295 (1.2éq.)	-78°C, THF (0.4M)	M.D.
2	295 (2éq.)	reflux, THF (0.4M)	M.D.
3	CuI (1éq.), 295 (2éq.)	-20°C, THF (0.4M)	M.D.
4	CuCN (1éq.), 295 (2éq.)	-20°C, THF (0.4M)	M.D.
5	CuBr.SMe ₂ (1éq.), 295 (2éq.)	-20°C, Et ₂ O (0.4M)	M.D.
6	Li ₂ CuCl ₄ (1éq.), 295 (2éq.)	-20°C, THF (0.4M)	M.D.
7	<i>t</i> -BuOK (2éq.), CuI (1éq.), 295 (2éq.)	-20°C, THF (0.4M)	M.D.
8	CuI (1éq.), LiBr (1éq.), 295 (2éq.)	-20°C, THF (0.4M)	M.D.
9	BuLi (1éq.), BF ₃ .OEt ₂ (1éq.), 294 (1éq.)	-78°C – 0°C, THF (0.1M)	M.D.
10	CuI (1éq.), LiBr (1éq.), 295 (2éq.)	-20°C, Tol. (0.2M)	M.D.
11	BuLi (1éq.), Et ₂ AlCl (1éq.), 294 (1éq.)	-78°C, Tol. (0.1M)	M.D.

(Schéma 2.42)

Nous avons aussi tenté une réaction d'ouverture de l'époxyde⁴⁷ par le vinylolithien dérivé de **294** en présence d'un acide de Lewis (Et₂AlCl ou BF₃.OEt₂). Hélas, la réaction conduit à la récupération de l'époxyde de départ et à la dégradation du vinylolithien.

⁴⁷ Tirado, R.; Prieto, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5666



(Schéma 2.43)

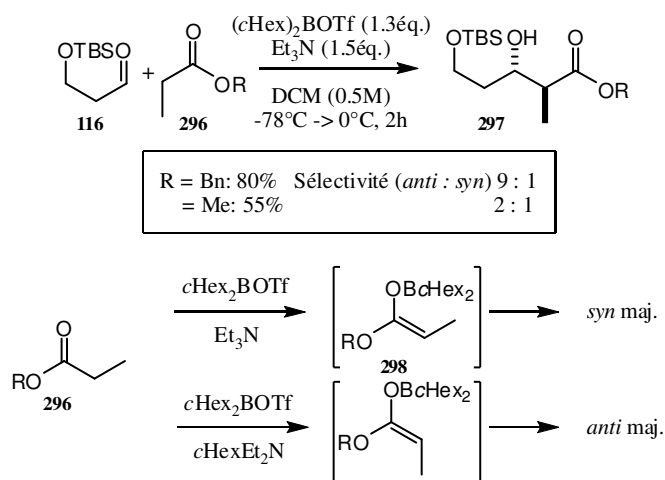
Cette route ne semble donc pas appropriée pour la synthèse d'allylsilanes du type de **291** et un changement de séquence réactionnelle s'impose si nous voulons préparer ce type d'agents annelants. Cette nouvelle approche est décrite dans le paragraphe suivant.

II.4.5.2. Aldolisation / Réaction de Peterson

Nous avons envisagé ici un chemin réactionnel qui passe par une réaction d'aldol sélective⁴⁸, catalysée par du (*c*-Hex)₂BOTf, qui est décrit comme fournissant les adduits *anti*. Les travaux de Abiko et *al.* montrent que la réaction d'Aldol entre un aldéhyde et un ester benzylique fournit, dans tous les cas, l'isomère *anti* avec de bons rendements. Lorsque l'aldéhyde **116** est placé dans ces conditions, le produit **297** désiré, possédant une stéréochimie *anti* entre le méthyle et l'alcool, est obtenu. Le rapport diastéréoisomérique *anti* : *syn* est de 9 : 1 et il peut être conservé durant la suite de ce chemin réactionnel. Cette stéréochimie dépend fortement de l'encombrement stérique créé autour de l'ester lors de la coordination avec l'acide de Lewis. Ainsi, l'utilisation d'une base plus encombrée (ex. *c*HexNEt₂) lors de l'énolisation, permet d'inverser la diastéréosélectivité de la réaction.

⁴⁸ Inoue, T.; Liu, J-F.; Buske, D. C.; Abiko, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5250

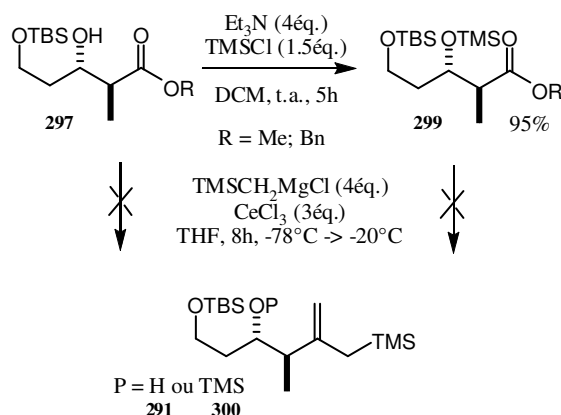
Chapitre I : La chimie des allylsilanes



(Schéma 2.44)

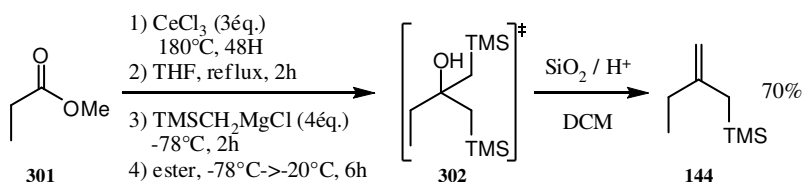
L'ester **297** ainsi obtenu est ensuite engagé dans une réaction de Peterson, en présence de deux équivalents du réactif de Grignard ($\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$) et de trichlorure de cérium. L'alcool tertiaire ainsi préparé devrait subir une élimination de Peterson, fournissant l'oléfine **300** avec rétention de la diastéréosélectivité *anti*. Hélas, nous avons testé l'ester **297** dans les conditions décrite pour ce type de réaction, mais aucun alcool tertiaire n'a été détecté après plusieurs heures à -78°C . Le fait de laisser revenir la réaction à 0°C n'a aucun effet sur le processus et, de nouveau, le produit de départ est récupéré. De plus, au dessus de -20°C , une dégradation de l'organocérien est observée (changement de couleur). Afin de vérifier que ce n'est pas la fonction alcool libre qui empêche l'addition de l'organocérien, nous avons protégé cet alcool et répété la réaction dans les mêmes conditions. Le résultat obtenu est identique: récupération du produit de départ après plusieurs heures de réaction à -20°C .

Chapitre I : La chimie des allylsilanes



(Schéma 2.45)

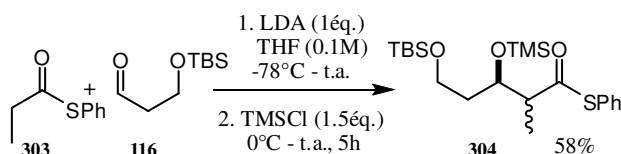
Comme tous les exemples d'oléfination de ce type décrits dans la littérature s'effectue sur des esters méthyliques, nous avons testé nos conditions de réaction sur le propanoate de méthyle. Cette fois, et à notre grande joie l'oléfine **144** est obtenue avec un bon rendement. Il est important de noter ici que le Grignard commercial ne fonctionne pas dans cette transformation et qu'il faut travailler avec un organomagnésien (0.3M / THF) fraîchement préparé et faire réagir celui-ci avec le cérium. Une autre nécessité pour obtenir un organocérien actif est le fait d'agiter le CeCl_3 sec dans le THF, à reflux pendant 2 heures, avant l'addition du Grignard. En l'absence de ce traitement, la réaction ne fonctionne pas du tout. Aucune explication n'est donnée sur ce phénomène dans la littérature, mais nous soupçonnons qu'un réarrangement de l'état cristallin du CeCl_3 est à la base de ce changement de réactivité. Nous avons aussi constaté au cours des différents essais que l'addition ne s'effectuait pas lorsque de petites quantités (100mg) de substrat sont employées. Sur plus grande quantité (>500mg) le rendement obtenu est similaire à ceux décrits dans la littérature.



(Schéma 2.46)

Il est donc possible que dans le cas de notre substrat, la réaction d'addition soit empêchée par l'encombrement stérique du groupement benzyle. La transformation de celui-ci en ester méthylique devrait résoudre ce problème. La séquence réactionnelle a donc été réitérée avec l'ester méthylique **297** comme ester de départ. Si la réaction d'aldolisation fonctionne bien, la diastéréosélectivité du processus chute de façon dramatique. Malgré cette faible sélectivité, le mélange des aldols *syn* et *anti* a été mis en réaction avec le cérien, à -78°C. Hélas, aucune réaction n'a été observée. Changer la concentration du milieu réactionnel ainsi que les rapports des équivalents de magnésien et de cérien n'a eu aucun effet sur le résultat de cette réaction.

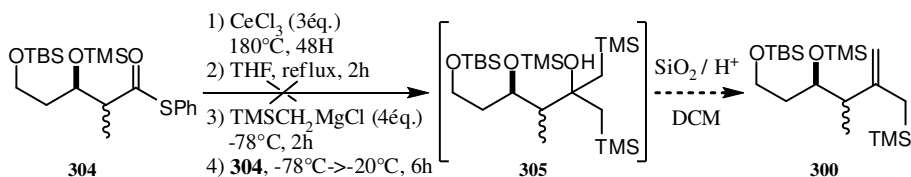
Nous avons alors décidé de changer encore la fonction ester et de remplacer le « OMe » par une fonction « SPh », dans le but d'obtenir un meilleur nucléofuge et de favoriser l'attaque de l'organocérien.



(Schéma 2.47)

Le thioester **304** a été obtenu par le même chemin réactionnel que précédemment, c'est-à-dire, par une aldolisation suivie d'une protection de l'alcool. Il est possible de combiner l'aldolisation et cette protection dans une seule opération et d'obtenir le produit désiré avec un rendement plus faible, mais toujours relativement élevé de 58%.

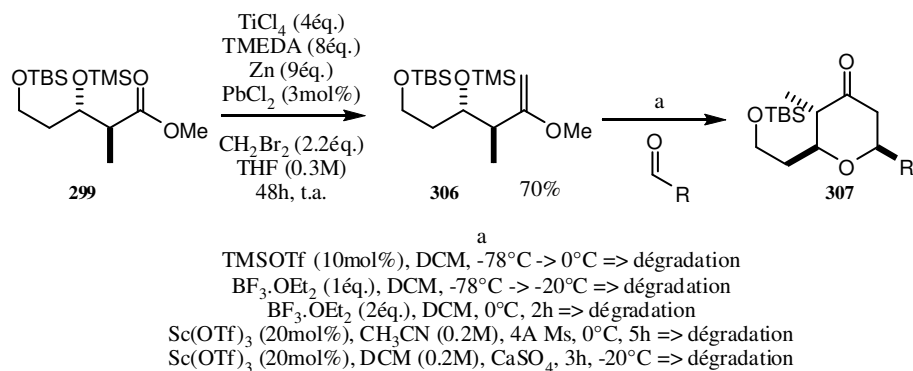
L'oléfination de Peterson a été ensuite tentée sur ce composé. Toutefois, le produit de départ a de nouveau été récupéré lors de cette réaction.



(Schéma 2.48)

Chapitre I : La chimie des allylsilanes

Par conséquent, il nous a été impossible de synthétiser l'allylsilane **300** par cette méthode. Pour obtenir éventuellement le produit désiré, l'ester **297** a été transformé en oléfine **306** afin de vérifier si celle-ci pouvait cycliser dans les conditions d'IMSC ou similaires. Comme le montre le schéma en dessous, l'oléfine **306** peut être synthétisée, à l'aide de la réaction de Takai-Utimoto⁴⁹, avec un bon rendement. Un essai précédent dans les conditions de Tebbe⁵⁰ n'a pas permis d'obtenir le même composé **306**. Nous avons ensuite tenté de cycliser l'éther d'énol ainsi généré en tétrahydropyranne à l'aide de catalyseurs tels que TMSOTf, BF₃.OEt₂ ou Sc(OTf)₃, qui sont connus dans la littérature pour cycliser des oléfines en tétrahydropyrannes⁵¹.



(Schéma 2.49)

Hélas, aucune cyclisation n'a été détectée lors des différents essais réalisés sur cette oléfine. Seule une dégradation du produit de départ a été observée au cours de la réaction. Comme aucun produit majoritaire n'a été détecté dans cette transformation, nous nous sommes tournés vers la réaction ène afin de synthétiser nos allylsilanes. Nous devons cependant conclure ici que ce chemin réactionnel ne nous mène pas aux produits désirés, en tout cas pas dans les conditions que nous avons testées.

⁴⁹ Okazoe, T.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4410

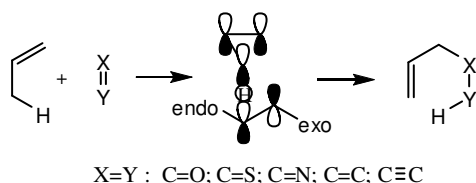
⁵⁰ Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611

⁵¹ Morris, J. W.; Custar, D. W.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1113

III. Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

III.1. Introduction

L'activation de liaisons C-H et la formation de liens C-C est d'une grande utilité en synthèse organique. La réaction ène, qui permet de coupler un alcène, portant une liaison C-H allylique activée (ène), avec une double liaison électro-déficiente (énophile), offre de belles possibilités pour la génération de liaisons C-C plus ou moins fonctionnalisées. Cette réaction a été découverte par Alder en 1943¹ et a été développée depuis lors par plusieurs groupes de chercheurs². La réaction ène est une transformation pericyclique à six électrons, connectant l'ène et l'énophile et menant à la création de 2 liaisons σ et à la migration de la liaison π du réactif ène. Si l'on examine le mécanisme réactionnel proposé pour cette transformation, on se rend compte qu'elle partage de nombreuses similitudes avec la cycloaddition de Diels-Alder³. La réaction ène implique une interaction orbitale suprafaciale dans laquelle les deux électrons σ de la liaison C-H remplacent ceux de la liaison π de la réaction de Diels-Alder.



(Schéma 3.1)

Cependant, l'énergie d'activation qui est nécessaire pour que cette transformation ait lieu, est supérieure à celle requise pour la réaction de Diels-Alder correspondante. Cette différence provient de la nécessité de rompre une liaison C-H dont l'énergie est supérieure à celle d'une liaison C=C. Il est donc impératif de travailler à des

¹ Alder, K.; Pascher, F.; Schmitz, H. *Ber.Dtsch.Chem. Ges.* **1943**, 76, 27

² Revue: a) Hoffman, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1969**, 8, 556; b) Keung, E.C.; Alper, H. *J. Chem. Ed.* **1972**, 49, 97; c) Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1021

³ Nobel Lectures-Chemistry (Elvesier), **1964**, 253

températures plus élevées, ce qui explique sans doute aussi sa découverte postérieure à celle de la réaction de Diels-Alder.

La nature de l'énophile engagé dans la réaction ène joue un rôle très important dans son succès, étant donné que les oléfines non activées se sont révélées peu réactives. Les acétylènes sont déjà de meilleurs énophiles et ils peuvent être utilisés pour la synthèse de diènes. Par contre, les énophiles carbonylés se sont avérés être de très bons partenaires dans cette transformation, conduisant de cette façon à des alcools homoallyliques, plutôt que des éthers correspondants⁴.

On trouve également dans la littérature des exemples de réaction ène avec des dérivés iminocarbonyles et thiocarbonyles. Les thiocarbonyles donnent, non pas des thiols homoallyliques, mais majoritairement des sulfures allyliques⁵.

Non seulement ces composés carbonylés sont plus réactifs que leurs homologues oléfiniques, mais ils peuvent aussi être activés par l'ajout d'acides de Lewis au milieu réactionnel (AlCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 , $\text{R}_x\text{AlCl}_{3-x}$...). Cette observation a ouvert la voie à la réaction ène catalysée, aujourd'hui majoritairement utilisée par rapport à sa variante thermique.

Lorsque des composés carbonylés sont employés comme réactifs, on utilisera souvent le vocable général de réaction "carbonyle-ène". C'est ce type de transformation qui va être discuté dans la suite de ce chapitre.

III.2. La réaction carbonyle-ène

III.2.1. Les énophiles

III.2.1.1. Aldéhydes et cétones

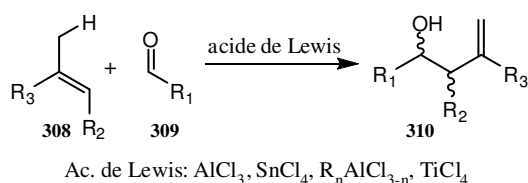
Comme mentionné au-dessus, il existe différents type de dérivés carbonylés qui réagissent en réaction ène afin de fournir des alcools homoallyliques. Les énophiles les mieux étudiés et les plus

⁴ Lors de la formation de la liaison finale O-H, le gain d'énergie réalisé est plus important que lors de la formation d'une liaison C-H, ce qui explique en partie l'exclusive formation d'alcools homoallyliques.

⁵ Dans le cas des thiocarbonyles, la remarque au-dessus est aussi valable. Cependant, dans ce cas, le gain d'énergie de formation de la liaison C-H est supérieur à celui de la liaison S-H, ce qui explique l'inversion de la chémosélectivité.

utilisés dans la condensation carbonyle-ène sont les aldéhydes. Tandis que certains aldéhydes (ex.: formaldéhyde, chloral...) sont assez réactifs pour réagir sous conditions thermiques, la plupart des aldéhydes nécessitent une activation par un acide de Lewis afin de conduire aux adduits ènes désirés. Initialement, des acides de Lewis relativement durs, comme $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ⁶, AlCl_3 ⁷ ou encore SnCl_4 ⁸ ont été employés. Il aura fallu une dizaine d'années de plus pour que Snider⁹ et *al.* décrivent l'utilisation d'acides de Lewis plus doux, tels que Me_2AlCl et Et_2AlCl . Etant donné que la force de ces acides est plus faible, l'utilisation de composés ènes et énophiles fonctionnalisés devient maintenant possible, ouvrant la voie vers des transformations synthétiquement importantes.

Un second avantage de ces acides de Lewis est qu'ils se comportent aussi comme des bases de Brønsted, capturant les protons présents dans le milieu réactionnel et empêchant ainsi la décomposition acido-catalysée des réactifs et/ou des produits. Les rendements en sont grandement améliorés.



(Schéma 3.2)

Alors que tous les exemples de réactions carbonyle-ène décrits dans la littérature fournissent des alcools secondaires homoallyliques, il y a de grandes différences dans la réactivité comparée des différentes familles d'aldéhydes. Tandis que des aldéhydes activés, comme le formaldéhyde ou le chloral, réagissent facilement en

⁶ Pour le formaldéhyde: Blomquist, A. T.; Himics, R. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1156

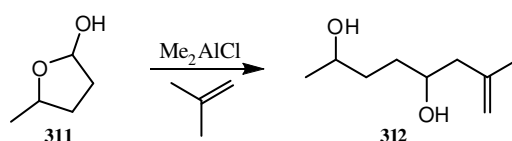
⁷ Pour le chloral ou le formaldéhyde: a) Cologne, G.; Perrot, A. *Bull. Chim. Soc.* **1957**, 204, 658 ; b) Klimova, E. I.; Treschova, E.G.; Arbuzov, A. *Dokl. Chem (engl.ver.)* **1968**, 180, 504

⁸ Pour le formaldéhyde : a) Addy, L.E.; Baker, J. *J. Chem. Soc.* **1953**, 4111; b) Yang, N.C.; Yang, D.D.; Ross, C.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 133; c) Klimova, E. I.; Arbuzov, Y. A. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1966**, 167, 1060; *Chem. Abstr.* **1966**, 65, 3736h

⁹ a) Snider, B. B.; Rodini, D. J.; Conn, R. S. E.; Sealfon, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5283; b) Snider, B. B.; Rodini, D. J. *Tet. Lett.* **1980**, 21, 1815

réaction ène (en général une quantité catalytique d'acide de Lewis (1-5 mol%) est suffisante), ce n'est pas le cas avec les aldéhydes aliphatiques et aromatiques qui sont, eux, bien moins réactifs. Dans ce cas, des quantités stoechiométriques d'acide de Lewis, un temps de réaction plus long et un choix approprié de l'ène peuvent s'avérer des paramètres importants afin d'obtenir le produit final avec de bons rendements. Ainsi, le groupe de Gill et *al.*¹⁰ a démontré que l'ordre de réactivité des alcènes avec le chloral est le suivant: 1,1-disubstitué > trisubstitué > monosubstitué > cis-1,2-disubstitué > trans-1,2-disubstitué.

Par contre, on trouve dans la littérature très peu d'exemples d'aldéhydes aliphatiques hétéro-substitués (hydroxy ou amino aldéhyde) et, souvent, les résultats sont décevants. Cependant, il existe quelques exemples de réactions ènes fort intéressantes qui, à partir d'aldéhydes contenant un alcool ou une amine protégé, mènent à des diols¹¹ ou à des amino-alcools¹². De même, certains lactols¹³ (aldéhydes protégés) mènent à des adduits ènes avec de bons rendements (schéma 3.3).



(Schéma 3.3)

Les aldéhydes α,β -insaturés et les cétones sont des énohiles beaucoup moins adaptés. Dans le cas des aldéhydes insaturés, un grand nombre de réactions secondaires est observé. De plus, les doubles liaisons et la fonction carbonyle de l'aldéhyde entrent en compétition avec l'acide de Lewis. Ainsi, les réactions entre l'acroléine et un alcène, en présence de ZnCl₂¹⁴, donnent lieu majoritairement un processus ène-oléfine plutôt qu'une transformation carbonyle-ène. En utilisant des acides de Lewis comme le Me₂AlCl, la

¹⁰ a) Gill, G.B.; Wallace, B. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 382; b) Benner, J. P.; Gill, G. B. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans.* **1984**, 315

¹¹ Mikami, K.; Loh, T. P.; Nakai, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 13

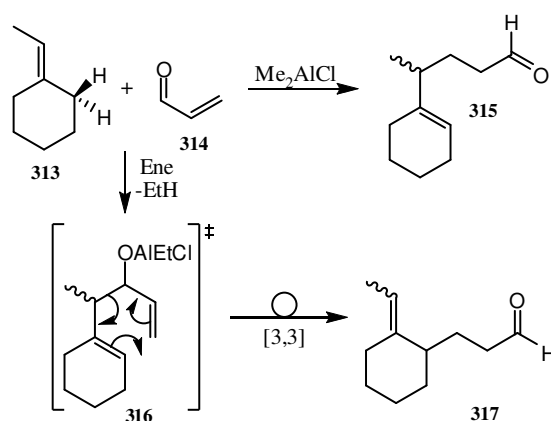
¹² Mikami, K.; Kaneko, M.; Loh, T. P.; Terada, M.; Nakai, T. *Tet. Lett.* **1990**, 31, 3909

¹³ Mikami, K.; Sawa, E.; Terada, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1403

¹⁴ Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 255

réaction ne s'arrête pas nécessairement au niveau de l'adduit primaire. En effet, si une insaturation est présente à une position appropriée dans le substrat, une réaction intramoléculaire subséquente peut se produire (schéma 3.4).

En général, on constate également que ce type d'aldéhydes fournit souvent des mélanges de produits, dus à la présence de deux centres électrophiles et à une sensibilité accrue vis-à-vis de la polymérisation.



(Schéma 3.4)

Par contre, les cétones présentent le désavantage de former des adduits ènes de type alcools tertiaires. Ceux-ci sont très labiles en conditions acides générant de nombreux produits dérivant de cascades cationiques et souvent, l'adduit ène est obtenu avec de faibles rendements.

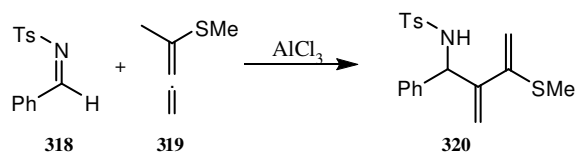
Toutefois, on trouve quelques exemples de cétones activées, comme les oxomalonates¹⁵ et les pyruvates¹⁶, qui réagissent sous conditions thermiques ou catalysées par des acides de Lewis (SnCl_4 , TiCl_4) pour donner des adduits ènes avec de bons rendements. Dans ce cas, les alcools tertiaires sont substitués par un ou deux groupements esters et leur ionisation pour donner le cation correspondant est donc fortement inhibée.

¹⁵ Achmatowicz, O.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1228

¹⁶ Spencer, H. K.; Hill, R.K. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 217

III.2.1.2. Imine

Comme nous venons de le voir, de nombreux exemples utilisent des aldéhydes. On trouve également quelques cas impliquant des imines. Cependant, celles-ci sont soit activées (sulfonyl-imines) soit emploient des réactifs ènes particuliers, par exemple, des allènes.



(Schéma 3.5)

Les acides de Lewis décrits comme effectuant cette transformation sont des acides de Lewis relativement puissants, comme AlCl₃ ou SnCl₄, qui donnent des amines secondaires homoallyliques comme produit de réaction¹⁷.

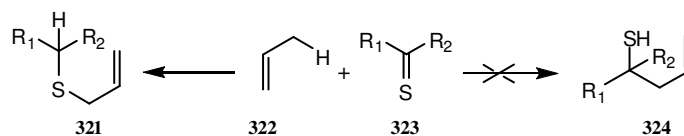
III.2.1.3. Thiocarbonyle

Signalons enfin que les composés thiocarbonylés¹⁸ peuvent également être employés en réaction ène. Toutefois, les études qui ont été publiées à ce jour montrent toutes que la création de la liaison C-C ne se fait plus. De manière inattendue, un lien C-S est formé, conduisant à des sulfures allyliques. Dans le cas de thiocétones (ou aldéhydes), le centre électrophile ne se trouve plus sur le carbone de l'énophile, mais bien sur l'atome de soufre. Il faut remarquer que ce processus permet de gagner plus d'énergie grâce à la formation de la liaison C-H (98 k/cal.), plutôt que lors de la création de la liaison S-H (90 k/cal.).

¹⁷ Achmatowicz, O.; Pietraszkiewicz, M. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I* **1981**, 2680;
b) Tschäen, D. M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3015

¹⁸ a) Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1390, b) Snider, B. B.; Fuzesi, L;
Tetrahedron Lett. **1978**, 877

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.6)

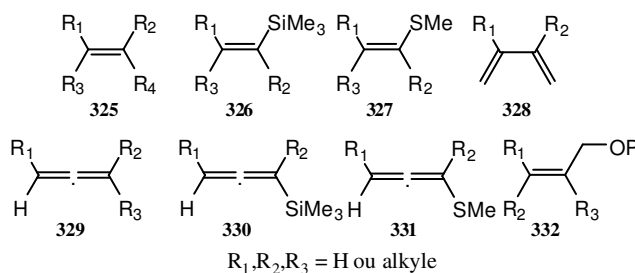
La même remarque peut être faite pour tous les exemples de réactifs énohiles soufrés, fortement activés par un groupement électrodonneur (ex.: hexafluorothioacétone, cyanodithioformate...).

III.2.2. Ene

Tout comme l'énohile, l'alcène peut être lui aussi de structure variée et il existe dans la littérature de nombreux exemples d'oléfines plus ou moins fonctionnalisées qui mènent à des adduits ène en présence d'un énohile. Nous allons présenter ici quelques exemples et discuter plus spécifiquement le cas des allylsilanes.

III.2.2.1. Alcènes

Initialement, la réaction ène a été effectuée avec des alcènes simples, ne contenant pas d'hétéro-atomes. Or, ce genre d'alcènes requiert une activation thermique ou l'utilisation d'acides de Lewis puissants (SnCl_4 , TiCl_4 , AlCl_3). La vitesse de la réaction dépend fortement de la nature de l'alcène ainsi que de son degré de substitution. On remarque que les oléfines 1,1-disubstituées sont les plus réactives et nécessitent l'énergie d'activation la plus faible.

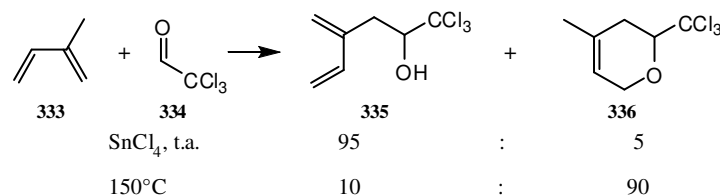


(Schéma 3.7)

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

Rapidement, des alcènes portant divers hétéro-atomes sur la double liaison C=C ne gênaient en rien la réaction. En fait, certains de ces groupements favorisent même la transformation, en stabilisant l'état de transition de la réaction. Quelques exemples sont, entre autres, les vinylsilanes¹⁹ et les vinylsulfures²⁰. L'avantage de ces alcènes consiste en l'utilisation d'acide de Lewis plus doux. De plus, la régiochimie lors de l'attaque de l'énophile peut dans certains cas être contrôlée, par opposition à la réaction thermique, dans laquelle le contrôle est minimal (plusieurs exemples, illustrant un tel contrôle sont décrits dans les schémas qui suivent).

Comme le montre le schéma 3.7, d'autres composés possédant une ou plusieurs insaturations peuvent également réagir dans les conditions de la réaction ène, comme les triples liaisons²¹, les diènes²² ou encore les allènes²³. On ne trouve cependant pas beaucoup d'exemples dans lesquels les diènes donnent les adduits ènes désirés. En effet, la réaction ène est dans ce cas en compétition avec la cycloaddition de Diels-Alder²⁴. La nature de l'acide de Lewis est déterminante pour la formation de l'adduit ène ou du produit de Diels-Alder, comme illustré dans le schéma ci dessous.



(Schéma 3.8)

¹⁹ Mikami, K.; Loh, T-P.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6737

²⁰ a) Maruoka, K.; Hoshino, Y.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3967; b) Hayashi, Y.; Shibata, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1990**, 1693; c) Hojo, M.; Muakami, C.; Aihara, H.; Tomita, K.; Miura, K.; Hosomi, A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 499, 155

²¹ Alder, K.; Von Brachel, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 651, 141

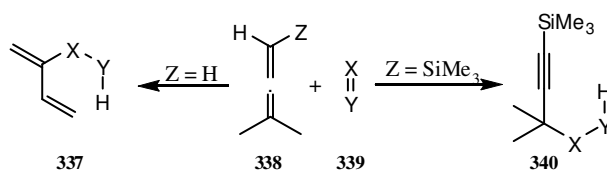
²² a) Takacs, J. M.; Anderson, L. G.; Madhavan, G. V. B.; Creswell, M. W.; Seely, F. L.; Devroy, W.F. *Organomet.* **1986**, 5, 2395; b) Klimova, E. L.; Arbuzov, Y. A. *Dokl. Akad. Nauk sssr* **1967**, 173, 1332; *Chem. Abstr.* **1967**, 67, 108156c

²³ a) Hayashi, Y.; Shibata, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1990**, 1693 ; b) Hojo, M.; Muakami, C.; Aihara, H.; Tomita, K.; Miura, K.; Hosomi, A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 499, 155

²⁴ Alder, K.; Pascher, F.; Schmitz, H. *Ber.Dtsch.Chem. Ges.* **1943**, 76, 27

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

Plus récemment, le groupe de Hayashi²⁵ a démontré que l'on pouvait utiliser des allènes comme composés ène. Or, tout comme dans le cas des diènes, ici aussi, il y a compétition entre la réaction ène et la formation de cyclobutanes, catalysée par la présence d'acides de Lewis. Par contre, dans les conditions thermiques et en présence de certains énophiles, les allènes prennent préférentiellement le chemin de la réaction ène plutôt que celui de la cycloaddition (ex. d'énophile : DMAD, hexafluoro-2-butyne, hexafluoroacétone, 3,3,3-trifluoropropyne...). Les allenylsilanes²⁶ sont particuliers et réagissent différemment des allènes simples. Tandis que dans le cas des allènes simples, un hydrogène allylique est transféré au cours de la réaction pour donner un diène, dans le cas des allenylsilanes, c'est l'hydrogène vinylique au pied du silicium qui est arraché afin de fournir une triple liaison dans le produit final. Ceci s'explique par le fait que le silicium est capable de stabiliser une charge négative en position α . Dès lors, l'abstraction de ce proton devient favorisée.



(Schéma 3.9)

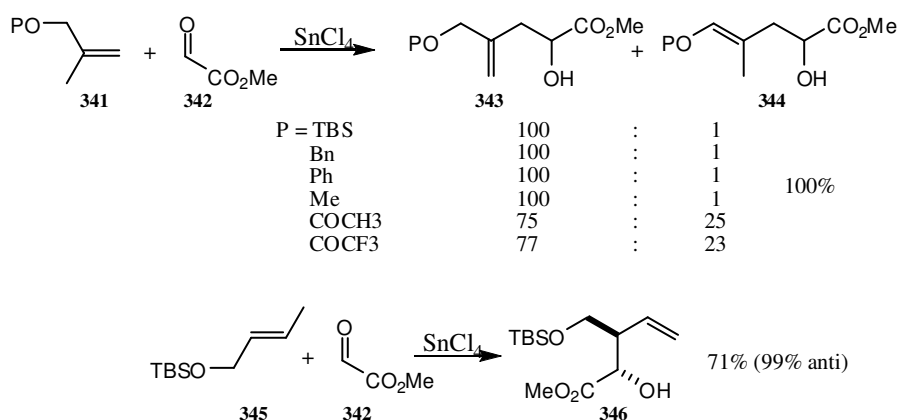
Une autre famille de composés qu'il est utile de mentionner ici inclut les alcools allyliques protégés²⁷ et les allylsilanes respectivement. Pour les premiers, on trouve dans la littérature divers exemples d'adduits ènes. Toutefois, le choix de la protection de la fonction alcool s'avère important pour le contrôle de la régiosélectivité du processus (schéma 3.10).

²⁵ Hayashi, Y.; Shibata, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1990**, 1693

²⁶ a) Lee, C. B.; Taylor, D. R. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1977**, 1463; b) Lee, C. B.; Taylor, D. R. *J. Chem. Res. Synop.* **1977**, 136

²⁷ a) Mikami, K.; Shimizu, M.; Nakai, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2952; b) Nishiyama, S.; Yamamura, S.; Kato, K.; Takita, T.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4739; c) Wennerberg, J.; Polla, M.; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8735

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.10)

On remarque dans le schéma ci-dessus que, dans les deux exemples, c'est toujours le proton vinylique terminal qui est arraché et presque jamais celui au pied de la fonction alcool protégée. Cette régiosélectivité peut être expliquée par une coordination entre l'acide de Lewis et l'alcool protégé. Cette coordination augmente l'encombrement stérique autour de l'oxygène protégé et empêche ainsi la déprotonation au pied de celui-ci.

III.2.2.2. Les allylsilanes en réaction ène

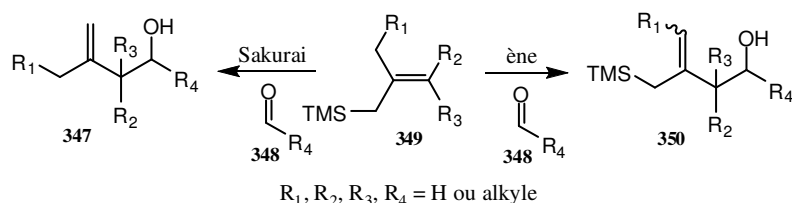
Pour les allylsilanes, la situation est tout à fait différente. En effet, on ne trouve que très peu d'exemples dans lesquels les allylsilanes donnent majoritairement l'adduit ène. En général, ce genre de dérivés allyliques conduit à une réaction de Sakurai-Hosomi²⁸ en présence d'un acide de Lewis (schéma 3.11). Or, depuis la découverte des acides de Lewis doux ($\text{R}_{3-n}\text{AlCl}_n$), certains allylsilanes fournissent effectivement les produits ènes dans des conditions contrôlées et sans perte de la fonction allylsilane.

Depuis lors, on trouve dans la littérature quelques applications avec d'autres acides de Lewis qui fournissent eux aussi les produits finaux non désilylés (schéma 3.11). Cette condensation, comme celles décrites auparavant, peut être réalisée de façon inter- ou intramoléculaire. Cette dernière approche est la plus favorable et le

²⁸ Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1295–1298.

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

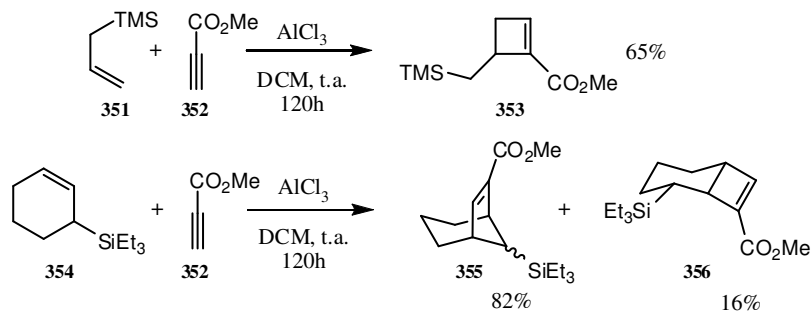
nombre important d'exemples de ce type de condensation ène ne cesse de croître.



(Schéma 3.11)

Il est intéressant de remarquer que les hydrogènes au pied du substituant silylé ne réagissent pas dans ces conditions. De cette façon, il devient possible de synthétiser des alcools homoallyliques, qui possèdent une fonction allylsilane, hautement réactive. Cette fonction peut ensuite être utilisée lors d'un couplage subséquent (ex.: Sakurai) et la formation d'une nouvelle liaison C-C.

Ces réactions ènes ne se produisent pas toujours comme prévu. Par exemple, Snider *et al.*²⁹ ont décrit dans leurs articles un exemple un peu particulier. En effet, ils ont fait réagir un allylsilane avec une triple liaison activée par une fonction ester et obtenu l'adduit [2+2] **353**. Par la suite Davies *et al.*³⁰ ont étudié ce type de réactions plus en détail et ont montré qu'une cycloaddition [2+2], catalysée par AlCl_3 ou encore Et_2AlCl se produisait (schéma 3.12).



(Schéma 3.12)

²⁹ Snider, B. B.; Rodini, D. J.; Conn, R. S. E.; Sealfon, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5283

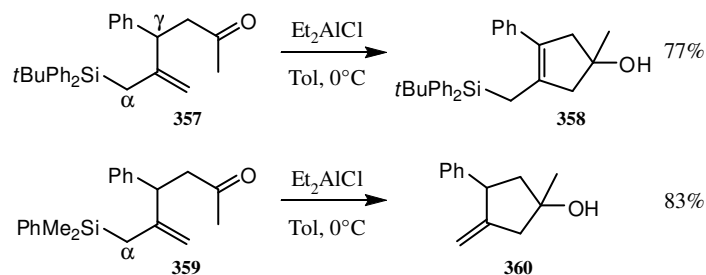
³⁰ Dang, H. S.; Davies A. G. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *553*, 67

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

En général, les exemples décrits avec des allylsilanes montrent des résultats similaires à ceux obtenus avec des alcènes simples, sans présence de silicium, dans lesquels les cycles à 4 chaînons deviennent les produits majoritaires.

Une autre application de la réaction ène des allylsilanes a été décrite par Pulido et al³¹, mais seulement en version intramoléculaire. Ils ont observé lors de la cyclisation des allylsilanes de type SiPh_2tBu , en présence de Et_2AlCl , que le produit final contient toujours la fonction allylsilane. Or, s'ils appliquent leur méthode à d'autres allylsilanes moins encombrés (ex.: PhMe_2Si), la fonction silicium réagit pour fournir le produit de Sakurai. La raison évoquée quant à l'inertie de l'allylsilane $\text{Ph}_2\text{Si}t\text{Bu}$ est l'encombrement important autour du silicium, ce qui empêche une attaque nucléophile sur ce dernier et évite ainsi son élimination.

Par contre, la régiochimie est complète et un seul produit est obtenu dans cette réaction. Dans tous les cas, c'est le proton en γ du silicium qui est arraché et jamais celui au pied du silicium (schéma 3.13).



(Schéma 3.13)

Afin de voir ce qui se passe s'il n'y a pas d'hydrogène en position γ , les auteurs ont préparé les allylsilanes appropriés et les ont soumis aux conditions précédentes. Ils ont observé une élimination de la fonction allylsilane et aucune trace du vinylsilane correspondant.

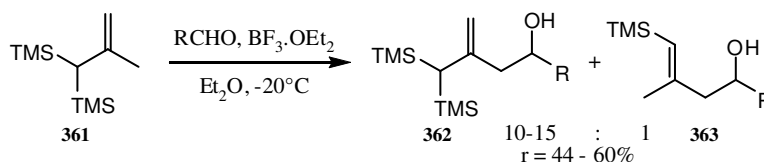
Récemment, le groupe de Williams³² a démontré que le $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ pouvait catalyser la réaction ène sans perte du groupement TMS. Ils ont obtenu de cette façon les adduits ènes **362**

³¹ a) Barbero, A.; Garcia, C.; Pulido, F. J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2739; b) Asuncion, B.; Pilar, C.; Garcia, C.; Pulido, F. J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7723

³² Williams, D.R.; Morales-Ramos, I.; Williams, C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4393

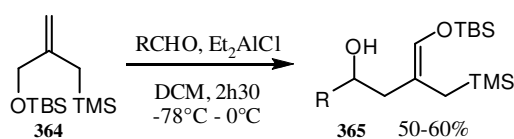
Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

correspondants avec des rendements moyens. Ils ont constaté que, dans tous leurs exemples, de faibles quantités de produits de Sakurai étaient présentes mais, qu'à -20°C , l'élimination du ou des groupements TMS n'était pas significative (schéma 3.14).



(Schéma 3.14)

Une famille particulière de composés allyliques qui sera abordé ici englobe les allylsilanes hétéro-substitués. Ces allylsilanes portent en α de la fonction CH_2TMS un substituant alcool allylique (schéma 3.15). Notre laboratoire a découvert, il y a quelques années, une réaction ène inédite impliquant un tel allylsilane (schéma 3.15). Cette transformation nous a permis d'utiliser la réaction ène pour la synthèse de différents produits naturels³³.

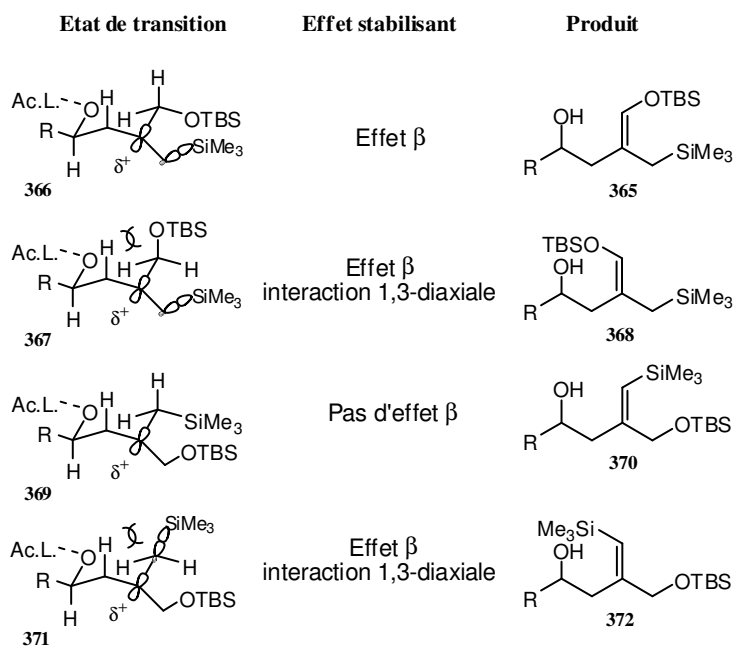


(Schéma 3.15)

On peut noter ici que la configuration de la double liaison est toujours (Z). Ceci peut être expliqué par l'état de transition **366** et l'effet β du silicium. L'absence d'interactions [1,3]-diaxiales, et donc une absence d'encombrement stérique abaisse l'énergie de l'état de transition et rend cette réaction ène plus aisée (schéma 3.16).

³³ a) Markó, I. E.; Plancher, J-M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5259; b) Bayston, D. J., Thèse de doctorat, University of Sheffield, **1994**

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

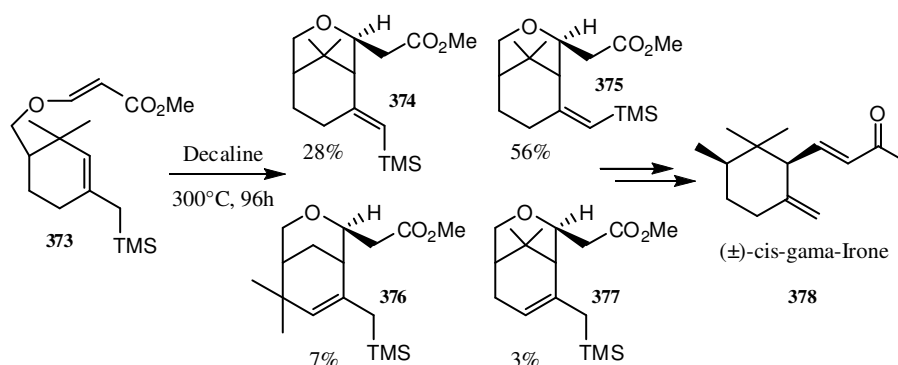


(Schéma 3.16)

Cette méthode a été utilisée dans notre laboratoire par Raphaël Dumeunier. Il a développé une méthodologie courte et efficace conduisant à la synthèse du fragment nord du Polycavernoside A (voir chapitre sur le Polycavernoside A).

Jusqu'à présent nous avons principalement décrit des réactions ènes modèles. Or, il existe dans la littérature quelques exemples où cette réaction a été employée comme étape-clé d'une synthèse. Un tel exemple est décrit dans la synthèse totale de la ($\pm$)-cis- γ -Irone par le groupe de Monti *et al.*³⁴ (schéma 3.17).

³⁴ Monti, H.; Laval, G.; Féraud, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1825



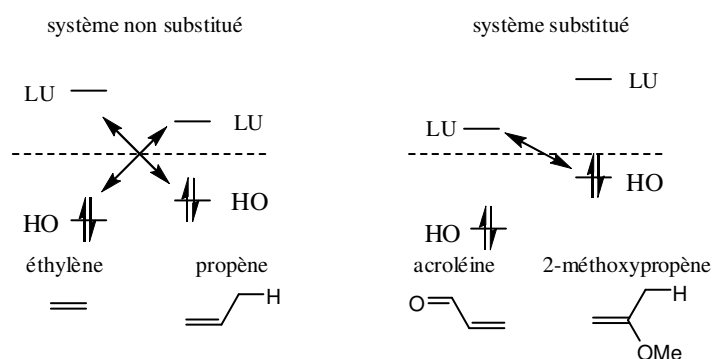
(Schéma 3.17)

On constate que cette réaction s'effectue de façon intramoléculaire et à très haute température (300°C). Hélas, comme montré à la figure ci-dessus, la réaction mène à un mélange de produits. Le rendement en adduit désiré est très faible. Ce grand nombre de produits s'explique par le fait qu'il n'y a pas d'acide de Lewis dans le milieu réactionnel. Celui-ci pourrait favoriser un état de transition et conduire ainsi à un produit majoritaire.

III.3. Mécanisme réactionnel et états de transition de la réaction ène

Pour commencer cette discussion sur le ou les mécanismes possibles de la réaction ène, examinons d'abord les interactions orbitales impliquées dans ce processus. Comme dans le cas de la réaction de Diels-Alder à demande électronique normale, la HOMO de l'ène entre en interaction avec la LUMO de l'énophile. La présence d'un groupement électro-capteur sur cet énophile favorise donc la réaction. De même, un substituant électro-donneur sur l'ène permet de diminuer l'énergie de l'état de transition. Sans groupement capteur ou donneur, l'énergie d'activation est très élevée pour ce type de réaction, car l'entropie du processus intermoléculaire conduisant à l'adduit ène est très défavorable.

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.18)

La réaction ène est particulièrement sensible à l'encombrement stérique et la position des divers groupes donneurs ou capteurs doit être bien choisie. Dans la plupart des exemples décrits dans la littérature, un mécanisme concerté mais non synchrone est proposé et ceci est particulièrement vrai pour les réactions catalysées par un acide de Lewis. Ainsi Stephenson et Orfanopoulos³⁵ ont démontré en examinant l'effet isotopique cinétique de la réaction ène, thermique et catalysée (SnCl_4), que la réaction est dans les deux cas concertée et que la formation de la liaison C-C et le clivage de la liaison C-H se font en même temps. Ils ont observé un effet isotopique plus faible dans la réaction catalysée ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.1$) que lors du processus thermique ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 3.3$). Ils l'expliquent par le fait que, dans l'état de transition, la rupture de la liaison est moins avancée, ce qui plaide pour un état de transition concerté, mais non synchrone. Dans certains cas, par contre, la réaction ne semble pas passer par un processus concerté, mais plutôt par un mécanisme en plusieurs étapes, avec un état de transition ouvert et cationique (ou zwitterionique). Ainsi, l'expérience sur l'effet isotopique de Stephenson³⁶ a permis de démontrer que la réaction ène du 2-méthylprop-1-ène et du formaldéhyde, catalysée par Et_2AlCl (ou Me_2AlCl), passe par un chemin réactionnel ouvert avec une présence de charge lors des états de transition³⁷. Il est postulé que ce mécanisme est opérationnel dans le cas où une géométrie optimale de l'état de transition est

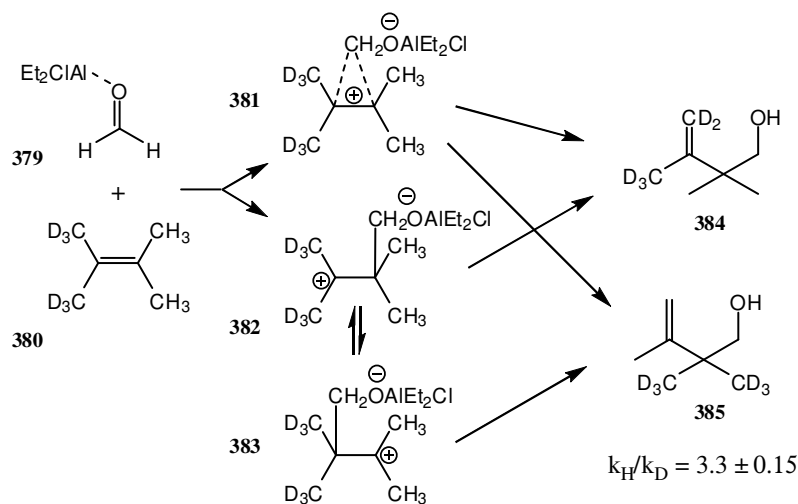
³⁵ Stephenson, L. M.; Grdina, M. J.; Orfanopoulos, M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 419

³⁶ Stephenson, L. M.; Orfanopoulos, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2200

³⁷ a) Snider, B. B.; Ron, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8160; b) Song, Z.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8126

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

inaccessible. Kwart et Brechbiel³⁸ en sont venus à la même conclusion lors de leurs travaux sur l'effet isotopique cinétique de la réaction ène.



(Schéma 3.19)

Pour certaines réactions particulières, et surtout sous conditions thermiques, on peut trouver des chemins de réaction qui impliquent des mécanismes en plusieurs étapes, présentant un système biradicalaire³⁹ ou encore bisanionique⁴⁰. On voit dans ces exemples que l'encombrement stérique joue un rôle important et, souvent, les composés ène sont tellement rigides que la réaction concertée est impossible. La réaction entre le cyclopentène ou le cyclohexène et l'éthyle azodicarboxylate est décrite comme un processus radicalaire en plusieurs étapes (schéma 3.20). Les auteurs ont démontré que la réaction ène pouvait être catalysée par des initiateurs radicalaires. La stabilité des radicaux cyclopentényle et cyclohexényle favorise bien évidemment un tel processus⁴¹.

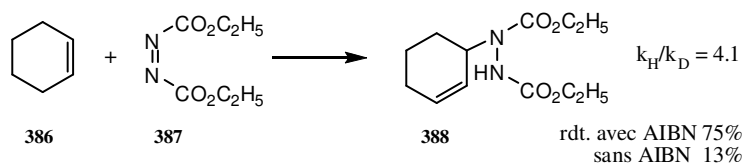
³⁸ Munsterer, H.; Kresze, G.; Brechbiel, M.; Kwart, H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2677; b) Kwart, H.; Brechbiel, M.; *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3353

³⁹ Thaler, W. A.; Franzus, B. J. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2226

⁴⁰ Huisgen, R.; Pohl, H. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 527

⁴¹ Walling, C.; Thaler, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3877

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.20)

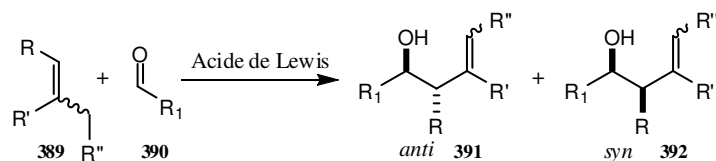
Toutefois, comme mentionné auparavant, ce type de mécanisme reste une exception. En 1962, le groupe d'Alder a déjà démontré que l'addition du 2,3,3-triméthyl-1-butène deutéré sur l'anhydride maléique passe par une “*cis* addition” de l'ène et du deutérium sur la double liaison de l'anhydride maléique. Par contre, il faudra attendre jusqu'en 1981 pour que le groupe de Kwart et Brechbiel⁴² propose un possible état de transition pseudopéricyclique, incluant un transfert d'hydrogène non-linéaire, pour la réaction entre le diéthyle oxomalonate et l'allylbenzène. Par la suite, beaucoup d'exemples ont été décrits en se basant sur un tel état de transition. Pour les réactions ène catalysées, un état de transition pseudo-chaise à 6 chaînons a été avancé. Il explique, dans la grande majorité des cas la régio- et la stéréo-chimie des adduits ènes obtenus.

III.4. Réaction ène diastéréocontrôlée

Jusqu'à présent nous n'avons abordé que des réactions ène simples. Or, il existe un grand nombre d'exemples de réactions ène diastéréocontrôlées. Cette diastéréosélectivité apparaît lorsque des alcènes 1,2-disubstitués (ou trisubstitués) et un aldéhyde réagissent. Deux diastéréoisomères, possédant une configuration *syn* ou *anti* entre l'alcool homoallylique et le groupement R en α de la double liaison, peuvent être obtenus. Le rapport entre les deux isomères dépend, dans la plupart des cas, de l'acide de Lewis engagé ou encore de la taille et de la nature des groupements R et R' de l'alcène (schéma 3.21).

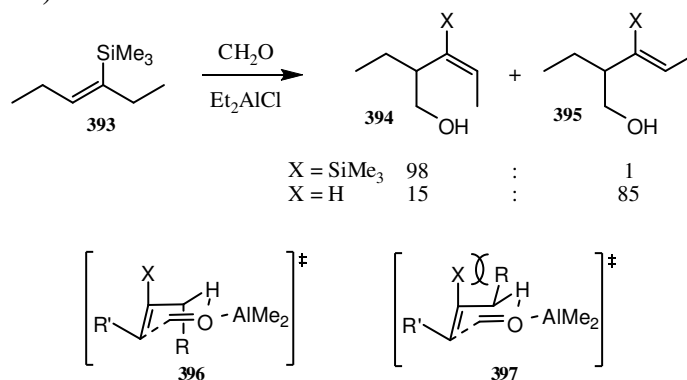
⁴² Alder, K.; Von Brachel, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 651, 141

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.21)

Avant de décrire plus en détail les facteurs contrôlant cette diastéréosélectivité, il nous faut mentionner brièvement la géométrie de la nouvelle double liaison créée lors de la condensation éne. Lorsque nous sommes en présence d'un alcène **389**, dans lequel le groupement R'' n'est pas un hydrogène, la nouvelle oléfine générée dans l'adduit éne est quasi toujours de configuration *trans*. Dans certains cas, on trouve des mélanges de produits *trans/cis*, avec, en général, l'isomère *trans* prépondérant. La plupart des exemples qui mènent à un mélange d'isomères impliquent des condensations entre un aldéhyde activé et un alcène activé (ex.: acétaldéhyde et acide 9-décénoïque : 4/1 *trans/cis*). Seuls quelques alcènes, dans des conditions bien précises, fournissent l'isomère *cis* majoritairement. On peut citer ici les vinylsilanes, car les groupements silylés ont un bon effet de contrôle sur la régio et stéréosélectivité dans la réaction éne. Plus précisément les substituants silylés fournissent majoritairement l'isomère *cis* et ceci peut être prédit par les états de transition pseudo-chaise, proposés pour ce type de réaction (voir: mécanisme réactionnel).



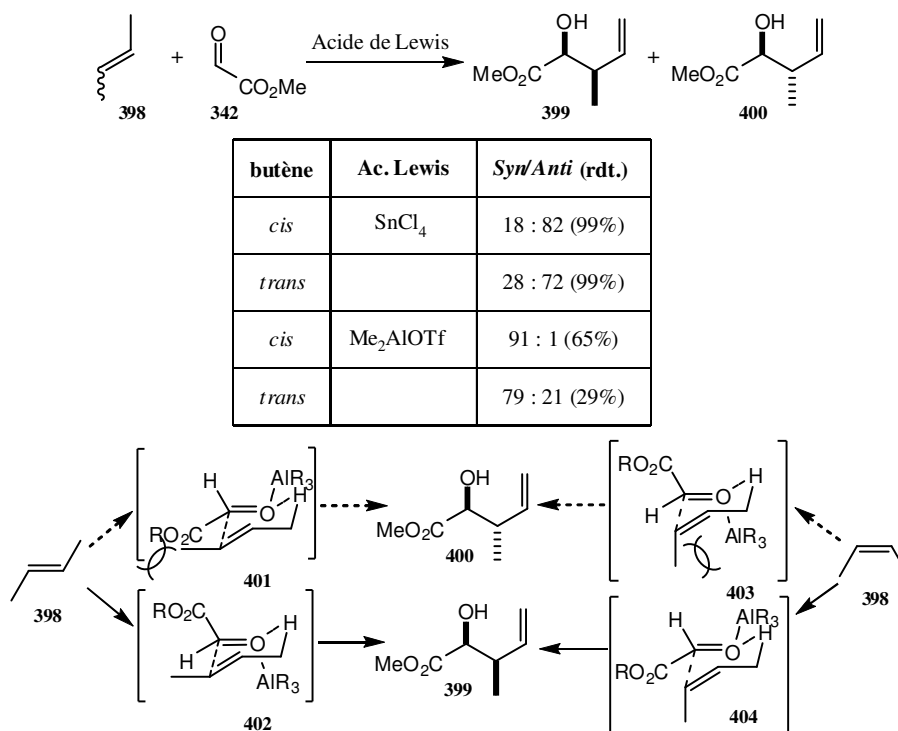
(Schéma 3.22)

La sélectivité est donc fortement dépendante du substituant vinylique X, car plus il est gros, plus il y a d'interactions stériques défavorables entre lui et le groupement R de l'alcène. Afin de

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

minimiser cet encombrement stérique, du au substituant silylé volumineux, l'état de transition va plutôt impliquer une conformation de type pseudo-chaîse **396** avec R en position axiale et ainsi fournir l'isomère *cis* majoritairement.

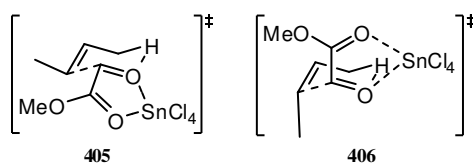
Quant au contrôle de la diastéréosélectivité du processus, il est loin d'être évident de prédire quel sera l'isomère majoritaire. De plus, cette sélectivité peut souvent être complètement ou partiellement inversée en changeant simplement d'acide de Lewis (schéma 3.23). Pour rationaliser la sélectivité obtenue, les auteurs postulent souvent des états de transitions pseudo-chaîses, dans lesquels la position (axiale ou équatoriale) de l'acide de Lewis détermine la stéréochimie du produit final (schéma 3.23).



(Schéma 3.23)

Comme on peut le voir dans l'exemple décrit au dessus, la configuration de l'alcène de départ n'est pas particulièrement cruciale pour la sélectivité de la réaction. Le plus important semble être l'encombrement généré par l'acide de Lewis, ainsi que la force de cet acide. Comme décrit ci-dessus, la réaction catalysée par un dérivé de l'aluminium passe préférentiellement par les états de transitions **402** et

404. Or, pour le SnCl_4 , les états de transitions ci-dessous sont préférés et ceci, probablement du au fait que cet acide de Lewis peut complexer le glyoxylate de façon bidentée (à l'inverse de l'aluminium qui est monodenté). Le produit *trans* est obtenu majoritairement dans ce cas ci, indépendamment de la configuration initiale de la double liaison de l'ène (schéma 3.24).

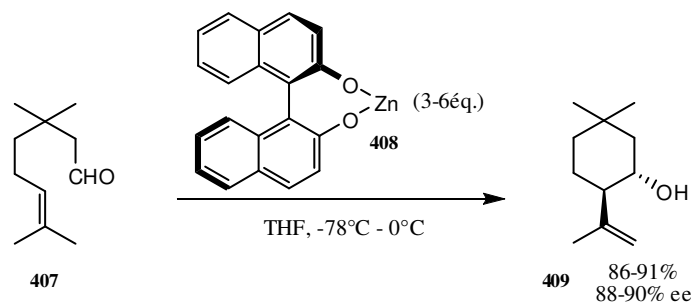


(Schéma 3.24)

III.5. Réaction ène asymétrique

Depuis quelques années, un nombre croissant de publications est dédié à des réactions ènes asymétriques. Nous allons illustrer ici quelques exemples intéressants concernant ces réactions asymétriques énantiosélectives.

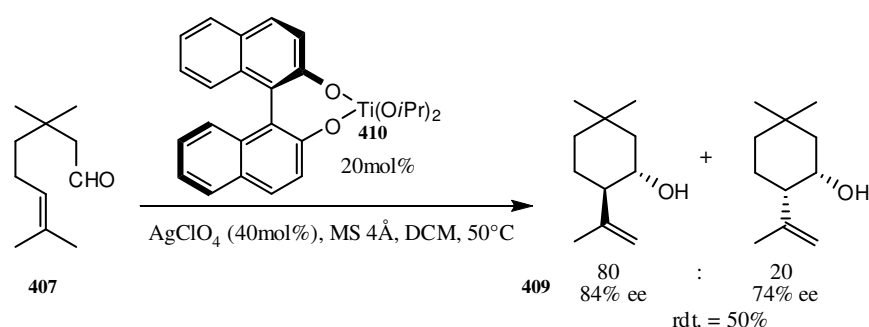
Initialement, la réaction ène asymétrique a été réalisée de façon intramoléculaire. Elle était catalysée par un complexe zinc – binaphtol **408**. Cette cyclisation intramoléculaire a été publiée par Yamamoto⁴³ et *al.* Un excès énantiomérique de 90% a été observé. Le désavantage de cette réaction est la grande quantité de complexe de zinc utilisée (schéma 3.25).



(Schéma 3.25)

⁴³ Sakane, S.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1986**, 40, 2203

Quelques années après, le groupe de Mikami⁴⁴ a publié une autre méthode de cyclisation ène intramoléculaire, basée cette fois sur l'utilisation d'un complexe de titane – binaphtol **410**. De nouveau, les excès énantiomériques et les rendements sont très bons. Dans ce dernier exemple, il faut aussi remarquer l'ajout de sels d'argent dont la présence semble améliorer les excès énantiomériques (schéma 3.26). Cette méthode possède en plus l'avantage d'employer des quantités catalytiques de complexe Ti – binaphtol et non plus une quantité stœchiométrique comme pour les exemples précédents.

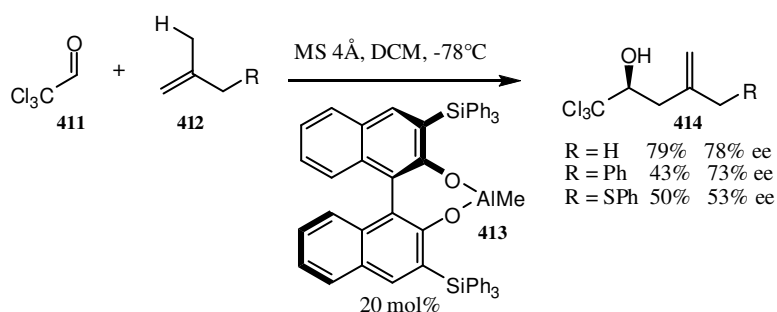


A partir de 1988, des exemples de réaction carbonyle-ène asymétrique intermoléculaire ont été décrits. De nouveau, c'est le groupe de Yamamoto⁴⁵ qui a publié l'un des premiers exemples, présenté dans le schéma 3.27. La condensation entre le chloral et diverses oléfines, catalysée par un complexe obtenu en mélangeant le triméthylaluminium et le binaphtol-3,3'-bis-silylé, conduit aux adduits désirés avec de bons rendements. Toutefois, les excès énantiomériques sont plus faibles que dans les réactions ènes intramoléculaires (schéma 3.27).

⁴⁴ Mikami, K.; Sawa, E.; Terada, M. *Tetrahedron asymmetry* **1991**, 2, 1403

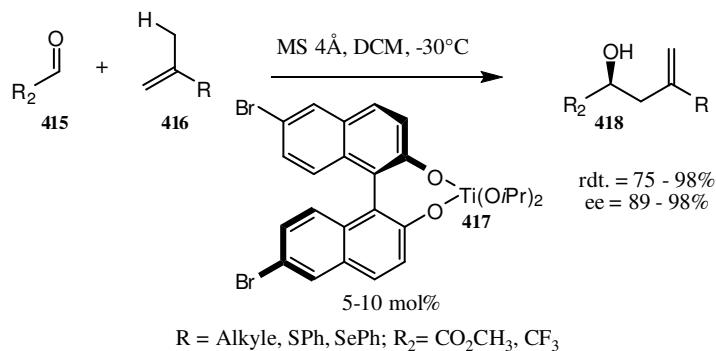
⁴⁵ Maruoka, K.; Hoshino, Y.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3967

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.27)

Mikami⁴⁶ et *al.* ont également étendu leur méthode catalytique au titane à des exemples de réaction carbonyle-ène intermoléculaire. Ils ont pour cela légèrement modifié leur complexe de titane et ont utilisé un binaphtol bromé en position 7 et 7'. Cette modification a conduit à d'excellents excès énantiomériques. Elle a aussi permis de diminuer significativement la quantité de catalyseur. La réaction peut désormais être appliquée à différents énophiles fortement activés. Le schéma 3.28 illustre quelques exemples d'utilisation de cette méthode afin d'obtenir des alcools homoallyliques de manière énantiosélective (schéma 3.28).



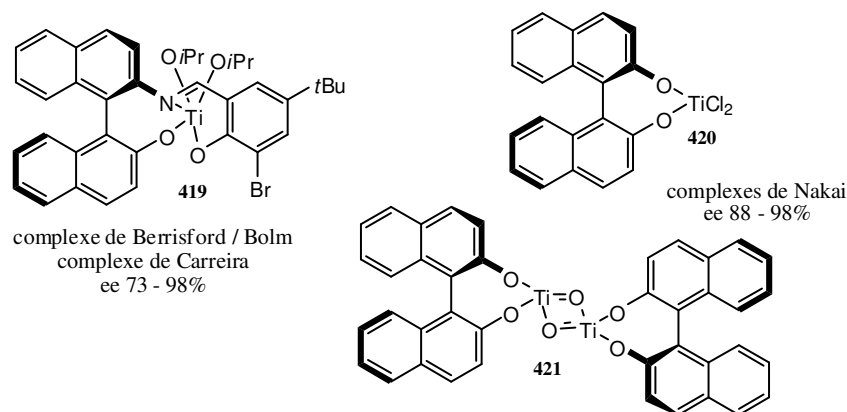
(Schéma 3.28)

Ces publications pionnières ont stimulé l'intérêt d'autres chercheurs et plusieurs exemples de réaction ène se basant sur des complexes similaires à ceux décrits auparavant ont été publiés. Par exemple, le groupe de Berrisford et de Bolm⁴⁷ et le groupe de

⁴⁶ Mikami, K.; Terada, M.; Narisawa, S.; Nakai, T. *Synlett* **1992**, 255

⁴⁷ Berrisford, D.J.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1717

Carreira⁴⁸ ont décrit une réaction ène catalysée par un complexe titane – base de Schiff **419**. Nakai et *al.*⁴⁹ ont conçu et testé le catalyseur **420** dont les performances sont assez exceptionnelles. Dans les deux cas, la réaction devient possible avec des aldéhydes non-activés. Toutefois ces groupes ont tous utilisé une oléfine riche en électron pour compenser le manque de réactivité des aldéhydes (schéma 3.29).



(Schéma 3.29)

Les trois groupes obtiennent d'excellents rendements avec des quantités catalytiques de catalyseur et leurs excès énantiomériques oscillent entre 75 et 98% pour tous les exemples décrits.

Le groupe de Nakai a également observé un effet non-linéaire positif (amplification asymétrique) lorsqu'ils utilisent le dimère **421**. Ils obtiennent des excès énantiomériques maximum en utilisant un BINOL possédant seulement un ee de 55-60% comme source de chiralité absolue. De plus, l'utilisation du dimère leur permet de diminuer la quantité du catalyseur de 5mol% à 1mol% pour arriver aux mêmes excès énantiomériques.

L'étape suivante dans le développement de la réaction ène asymétrique a été la découverte que certains lanthanides réagissent en condensation ène. Cette observation a permis à Qian et *al.*⁵⁰ et à Mikami et *al.* de développer un complexe à base de Yb(OTf)₃. Ils l'ont appliqué à la réaction entre l'aldéhyde **423** et l'oléfine **422**.

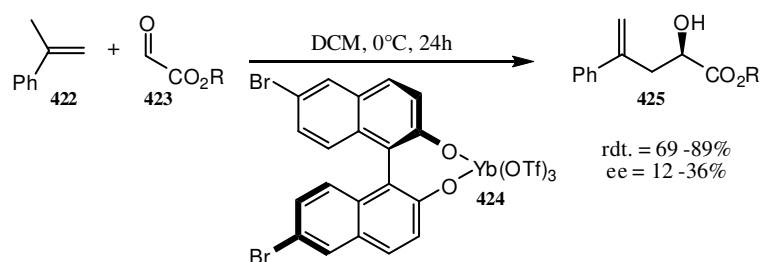
⁴⁸ Carreira, E.M.; Lee, W.; Singer, R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3649

⁴⁹ Kitamoto, D.; Imma, H.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1861

⁵⁰ a) Qian, C.; Huang, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6721; b) Qian, C.; Wang, L. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 2347

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

L'avantage de cette méthode est qu'elle utilise de petites quantités de catalyseur et que les lanthanides sont moins chers et moins toxiques que la plupart des métaux de transitions⁵¹. Toutefois, comme présenté dans le schéma 3.30, les excès énantiomériques obtenus avec ce complexe sont médiocres. On ne trouve de nos jours que très peu d'exemples d'utilisation des lanthanides en réaction ène asymétrique (schéma 3.30).



(Schéma 3.30)

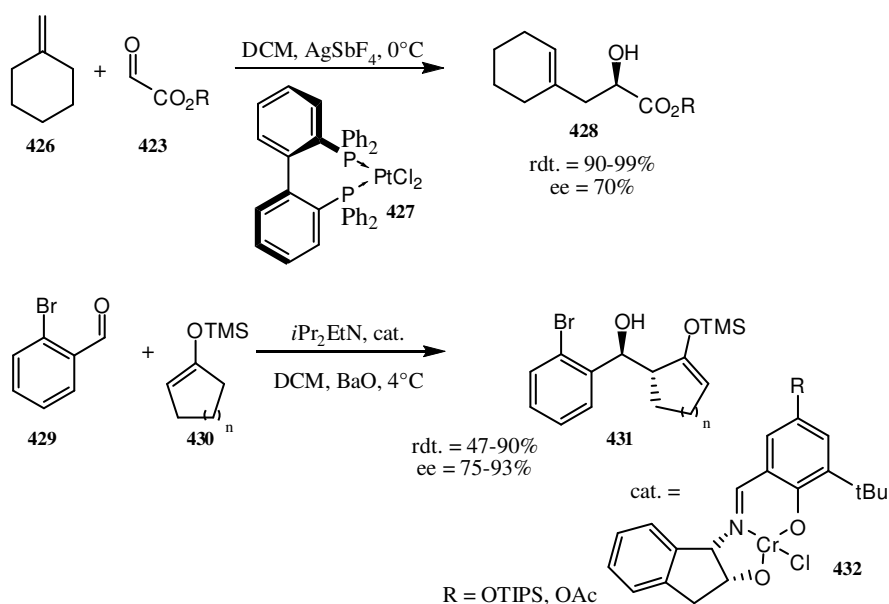
Il n'est donc pas surprenant que les recherches sur la réaction ène asymétrique en soient revenues à l'utilisation de métaux de transition, tout simplement parce qu'ils donnent de meilleurs excès énantiomériques. On y trouve, par exemples, les complexes à base de platine du groupe de Gagné⁵² ou encore à base de chrome du groupe de Jacobsen⁵³.

⁵¹ Hitano, S.; Suzuki, K.T. *Environ Health Perspect.* **1996**, 104, 85

⁵² Becker, J.J.; White, P.S.; Gagné, M.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9478

⁵³ Ruck, R.T.; Jacobsen, E.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4771

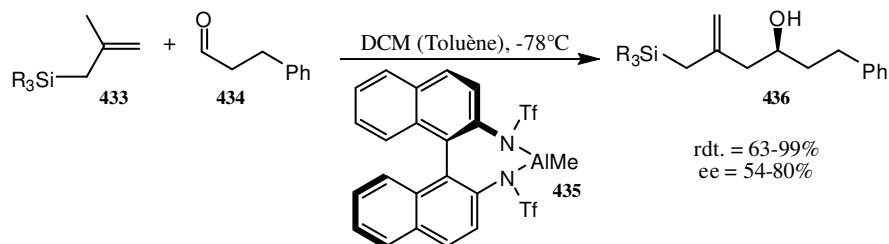
Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.31)

Ces complexes, comme ceux du titane, donnent de très bons résultats (rendements et ee). Cependant, tous les exemples décrits sont réalisés à partir d'aldéhydes activés (groupements attracteurs) ou d'oléfines activées (groupements donneurs).

Pour la catalyse asymétrique d'une réaction ène entre un aldéhyde non-activé et une oléfine non-activée, il aura fallu attendre les travaux de Maruoka⁵⁴, qui a employé un système Aluminium – binaphthylamine. Les excès énantiomériques obtenus sont légèrement moins bons que dans les cas précédents (schéma 3.32).



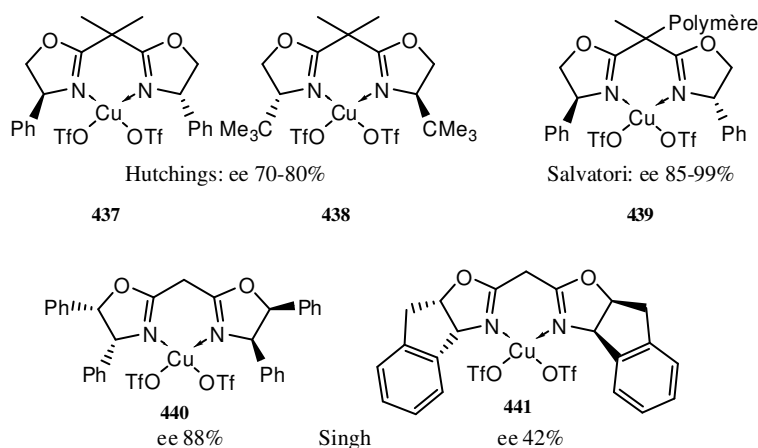
(Schéma 3.32)

⁵⁴ Ooi, T.; Ohmatsu, K.; Uragushi, D.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *44*, 4481

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

Toutefois, on peut remarquer que la réaction est assez douce que pour permettre aux groupements silylés de rester sur l'adduit ène. Il n'y a pas de réaction de désilylation qui suit la condensation ène.

Depuis 2000, le cuivre, en combinaison avec diverses bisoxazolines, a été décrit comme étant un acide de Lewis capable de promouvoir la condensation ène. Plusieurs groupes (Evans⁵⁵, Hutchings⁵⁶, Salvadori⁵⁷, Singh⁵⁸) ont publié l'utilisation de ce type de complexe en réaction ène. La différence principale entre les recherches de ces trois groupes est l'utilisation de ligands chiraux légèrement différents. La source de cuivre est le Cu(OTf)₂, mais, dans certains cas, l'utilisation de cuivre (I) est décrite. Toutefois, le CuOTf donne généralement de plus faibles excès énantiomériques.



(Schéma 3.33)

Dans les trois cas, les énantiosélectivités sont excellentes, ainsi que les rendements de la réaction. Toutefois, de nouveau, les aldéhydes utilisés présentent tous une activation par un substituant électro-attracteur en position α . Le groupe de Salvadori a aussi

⁵⁵ Johnson, J., S., Evans, D., A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325

⁵⁶ Caplan, N.A.; Hancock, F.E.; Bulman, P.C.; Hutchings, G.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1685

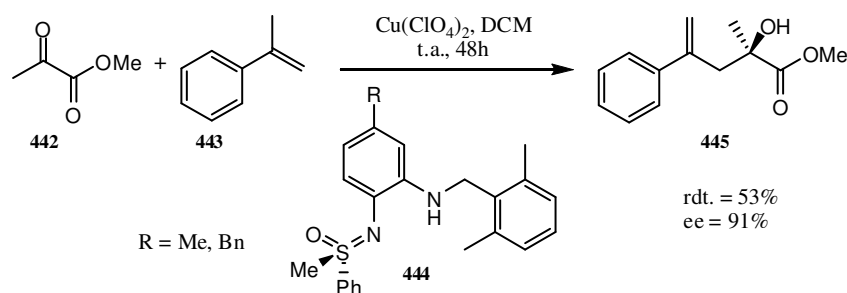
⁵⁷ Mandoli, A.; Orlandi, S.; Pini, O.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3233

⁵⁸ Pandey, M.K.; Bisai, A.; Singh, V.K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 897

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

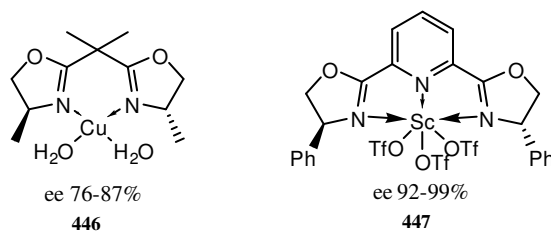
développé un système basé sur un catalyseur hétérogène. Ainsi, il a fixé son ligand chiral sur du polystyrène.

Un autre groupe de chercheurs qui a investigué l'utilisation de catalyseur à base de cuivre (II) en réaction ène, a été le groupe de Bolm⁵⁹. Ceux-ci ont utilisé le $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ comme source de cuivre et des aminosulfoximines comme ligands chiraux. Les ee obtenus sont généralement supérieurs à 90%, mais les rendements de la réaction sont seulement moyens avec ce type de catalyseur (schéma 3.34).



(Schéma 3.34)

Un autre cas très intéressant a été développé par Evans⁶⁰ et *al.* en 2005. Ils emploient du $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ comme acide de Lewis pour la réaction ène et le ligand chiral utilisé est la pyridine-bis(oxazoline) **449**. Grâce à ce ligand tridentate, de bons excès énantiomériques ainsi que des rendements moyens à bons ont été obtenus. En plus de ce complexe à base de scandium, Evans et son groupe ont aussi décrit la préparation et la réactivité de deux autres complexes, l'un à base de scandium **447** et l'autre, centré sur le cuivre **446** (schéma 3.35).



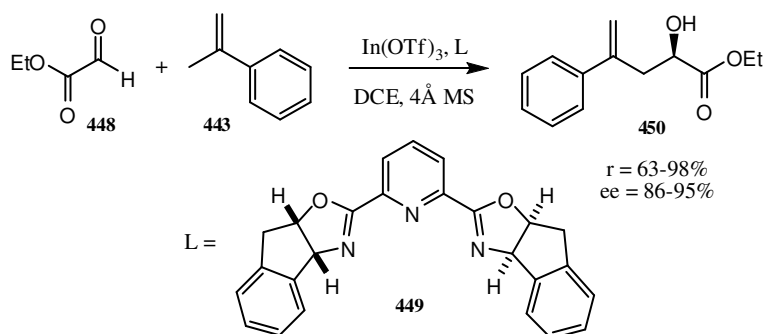
(Schéma 3.35)

⁵⁹ Langner, M.; Rémy, P.; Bolm, C. *Synlett*, **2005**, 781

⁶⁰ Evans, D.A.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8006

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

Les dernières recherches dans ce domaine portent sur des catalyseurs à base d'indium (III) et proviennent du groupe de Loh⁶¹. Pour la plupart des exemples présentés, ils obtiennent de très bons rendements ainsi que des excès énantiomériques élevés, et ce, avec des quantités de catalyseur relativement faibles (5-20mol%). Toutefois, tous les exemples décrits portent sur des produits de départ activés, tant pour l'aldéhyde (glyoxylate) que pour l'ène. Par contre, les auteurs ont réalisé une étude sur l'effet du solvant dans ce type de réactions. Ils ont constaté que cette transformation fournissait les meilleurs résultats dans le DCM et, surtout, dans le DCE. Si la réaction se produit aussi dans le toluène, avec des rendements plus faibles, elle n'a pas lieu dans le chloroforme, dans le THF, ainsi que dans l'acétonitrile (schéma 3.36).

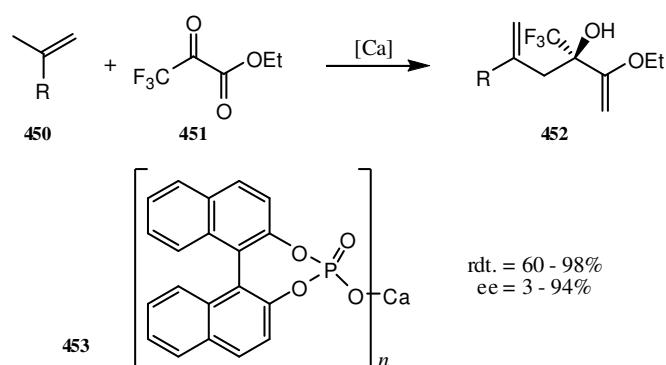


(Schéma 3.36)

Pour clôturer ce bref et sélectif survol de la réaction ène, nous voulons présenter les travaux très récents de Rueping⁶² sur la chimie du calcium. Les phosphates de calcium **453**, qu'ils utilisent pour leur réaction ène asymétrique, fournissent de bons rendements et des ee moyens à bons. Par contre, la réaction nécessite des ènes fortement activés (ex. trifluoropyruvate), mais elle est réalisable avec différents conditions de réaction (schéma 3.37).

⁶¹Zhao, J.F.; Tsui, H-Y.; Wu, P-J.; Lu, J.; Loh, T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16492

⁶² Rueping, M., Bootwicha, T., Kambutong, S., Sugiono E. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1195



III.6. La réaction intermoléculaire de Sakurai (IMSC)

Etant donné que nous sommes intéressés par la synthèse stéréocontrôlée, de tétrahydropyranes, nous avons basé notre méthodologie sur une réaction bien précise qui est celle de la cyclisation intramoléculaire de Sakurai. Cette méthode présente l'avantage d'un contrôle de la diastéréosélectivité sur tous les centres chiraux générés lors de la cyclisation. De plus, les différentes configurations de ces centres stéréogéniques peuvent être contrôlées selon les conditions opératoires choisies.

Dans cette partie de notre thèse, nous allons brièvement présenter les différents types de cyclisations existantes, ainsi que les conditions de réaction qui mènent aux diverses configurations formées lors de la réaction IMSC. De plus, nous allons aussi aborder les limites de cette cyclisation et de sa stéréosélectivité.

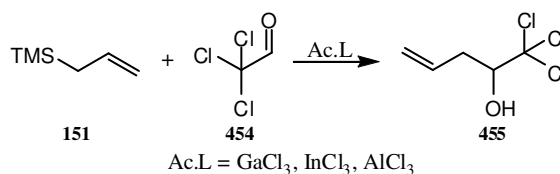
Tandis que la première utilisation de cette réaction est la synthèse diastéréocontrôlée de tétrahydropyranes pour la préparation de produits naturels, un autre intérêt de cette cyclisation est la détermination de la stéréochimie des adduits ène synthétisés auparavant.

III.6.1. La réaction de Sakurai-Hosomi

Comme nous l'avons déjà vu auparavant la réaction de Sakurai consiste en le couplage entre un allylsilane et un énoophile, comme un aldéhyde par exemple. Lors de ce processus, la fonction TMS de

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

l'allylsilane est éliminée afin de créer une nouvelle double liaison dans le produit final (schéma 3.38).



(Schéma 3.38)

Cette réaction a été publiée initialement par Galas et *al.*⁶³ en 1974. Des acides de Lewis relativement durs comme le GaCl₃, l'InCl₃ ou encore l'AlCl₃ ont été utilisés afin de catalyser cette transformation. On peut voir dans le schéma 3.38 que l'énophile choisi est un aldéhyde fortement activé par la présence de plusieurs chlores en position α. Le chloral est un bon choix pour ce type de couplage, étant donné qu'un groupement électrocapteur sur l'énophile appauvrit davantage son centre électrophile et favorise de cette façon l'attaque nucléophile de la double liaison.

Parallèlement à ces travaux, Sakurai et Hosomi⁶⁴ ont développé une méthode qui leur a permis de coupler des aldéhydes non activés, ainsi que des cétones, avec l'allyltriméthylsilane. Le secret réside dans l'utilisation du TiCl₄ comme acide de Lewis. Cette réaction est très rapide et s'effectue en général à température ambiante pour fournir des alcools homoallyliques avec de très bons rendements.

Par la suite, on trouvera de nombreuses applications de cette réaction dans la littérature. Parallèlement, son champ d'application ainsi que la gamme d'acides de Lewis employés va s'étendre au cours des années. Cette réaction est aujourd'hui applicable également à des acétals, des hémiacétals, des imines, des énone, des énols... Ceci a été rendu possible grâce à des acides de Lewis comme par exemple BF₃.OEt₂, EtAlCl₂ ou encore des complexes du titane.

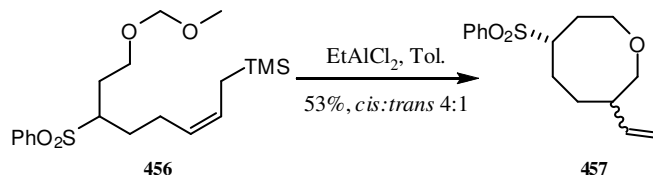
Avant de décrire les réactions de cyclisation en détail, précisons que la réaction de Sakurai et Hosomi peut être réalisée de façon intramoléculaire. Les travaux de Simpkins et *al.*⁶⁵ illustrent cette

⁶³ a) Calas, R.; Dunogues, J.; Deleris, G.; Piscotti, F. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 69, c15; b) Calas, R.; Dunogues, J.; Deleris, G. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 43

⁶⁴ Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1295

⁶⁵ Chakraborty, R.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 7689

transformation par l'assemblage d'un cycle de taille moyenne (schéma 3.39).



(Schéma 3.39)

Alors qu'un léger contrôle de la diastéréosélectivité est observé lors de cette cyclisation, plusieurs exemples décrits récemment présentent des versions énantiosélectives de la réaction de Sakurai-Hosomi.

Pour plus de détails sur ces réactions, la revue de Denmark et Fu⁶⁶ est vivement conseillée. Dans la suite de ce chapitre, nous présenterons les réactions à trois composants, ainsi que les cyclisations de Sakurai.

III.6.2. La réaction de Sakurai à trois composants (« Silyl-modified Sakurai » / SMS)

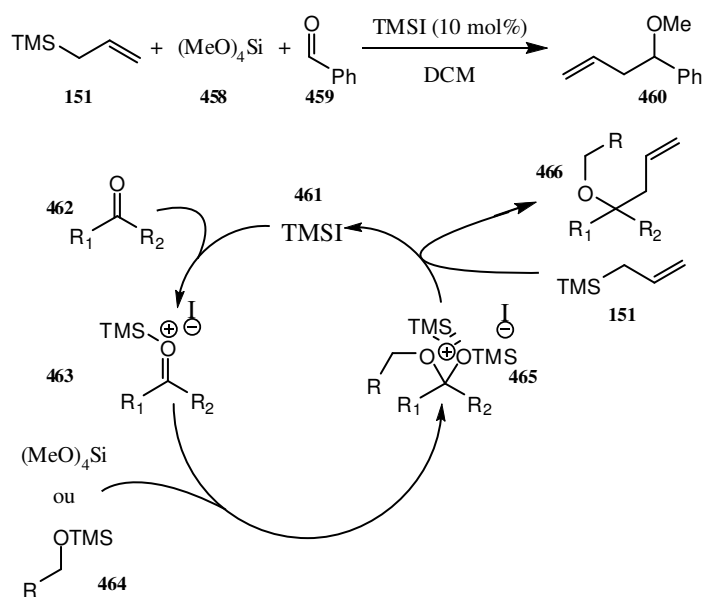
Lors de ses travaux sur le couplage de l'allylsilane **151**, Sakurai a découvert qu'une quantité catalytique de TMSI et un équivalent de (MeO)₄Si permet de condenser cet allylsilane **151** avec du benzaldéhyde⁶⁷. Le produit obtenu lors de cette condensation à trois composants est l'éther homoallylique au lieu de l'alcool attendu, comme c'était le cas dans la simple réaction de Sakurai-Hosomi (schéma 3.40).

Le mécanisme réactionnel proposé par Sakurai suggère que l'énophile est activé initialement par le TMSI, qui agit en tant qu'acide de Lewis, et qu'un cation oxonium est généré de cette façon. Cet oxonium est ensuite piégé par le (MeO)₄Si ou par un éther silylé, conduisant à l'intermédiaire **465**. Cet intermédiaire réagit ensuite avec l'allylsilane **151** et fournit un éther **466** et du TMSOTMS comme produit final de la condensation.

⁶⁶ Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763

⁶⁷ a) Sakurai, H. *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 1–22; b) Sakurai, H.; Sasaki, K.; Hayashi, J.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2808

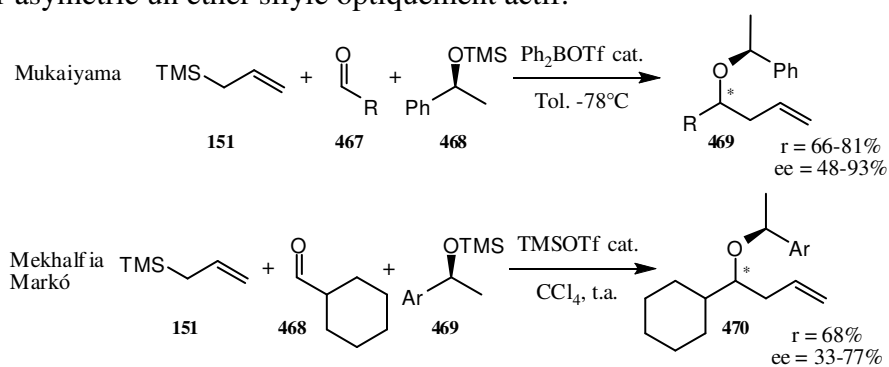
Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.40)

Par la suite, Sakurai a développé plusieurs variantes de cette réaction, ainsi qu'une version asymétrique menant à des éthers homoallyliques chiraux.

En parallèle, d'autres groupes ont proposé des réactions basées sur les travaux de Sakurai, en jouant, dans un premier temps, avec la nature des catalyseurs. Ainsi, Mukaiyama⁶⁸ a développé une méthode asymétrique, catalysée par du Ph_2BOTf et avec comme source de l'asymétrie un éther silylé optiquement actif.



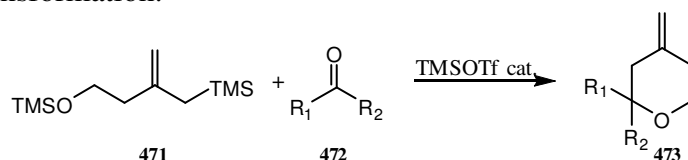
(Schéma 3.41)

⁶⁸ Mukaiyama, T.; Ohshima, M.; Miyoshi, N. *Chem. Lett.* **1987**, 1121

Ensuite, Mekhafia et Markó⁶⁹ ont proposé le TMSOTf comme possible catalyseur. Ils ont également développé un système qui permet d'obtenir des éthers tertiaires à partir de cétones. Depuis lors, on trouve un certain nombre d'applications de ces différentes méthodes dans la littérature. De petites améliorations sont parfois apportées, souvent au niveau des éthers silylés utilisés.

III.6.3. Condensation Intramoléculaire de Sakurai (IMSC)

Lors de leurs travaux sur la réaction SMS, Markó et Mekhafia⁷⁰ ont constaté que si un alcool homoallylique possède en plus une fonction allylsilane, il devient possible de le cycliser dans les conditions de Sakurai. Le produit obtenu lors de cette réaction de Sakurai intramoléculaire est un tétrahydropyranne possédant différents substituants plus ou moins fonctionnalisés (schéma 3.42). Comme il s'agit d'une version intramoléculaire de la réaction de Sakurai, ce processus a ensuite été nommé « cyclisation intramoléculaire de Sakurai (IMSC) » et nous allons voir par la suite les particularités de cette transformation.



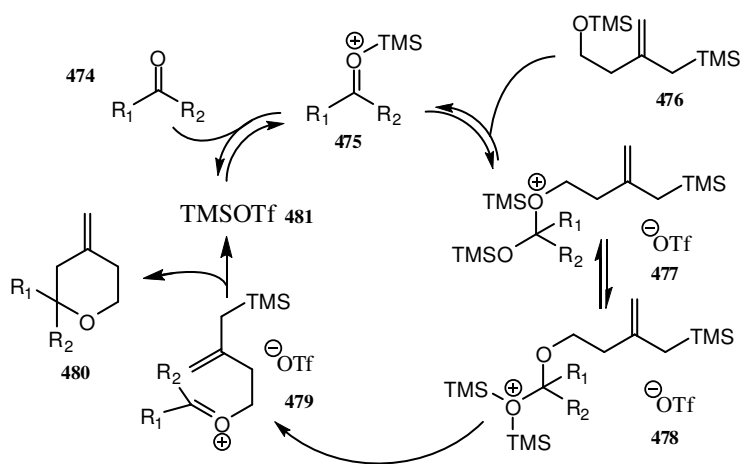
(Schéma 3.42)

Comme décrit dans le schéma 3.43, il s'agit en fait d'une réaction de condensation à deux composantes (alcool et aldéhyde/cétone) qui génère une liaison C-C et mène à des cycles à 6 chaînons. La transformation est catalysée par un acide de Lewis ou de Brønsted. Son rôle est d'activer la fonction carbonyle lors de l'attaque du nucléophile. De nouveau, le mécanisme réactionnel⁷¹ postulé implique un cation oxonium qui est capturé, cette fois, de façon intramoléculaire par l'allylsilane (schéma 3.43).

⁶⁹ Mekhafia, A.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4779

⁷⁰ Mekhafia, A.; Marko, I. E.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4783

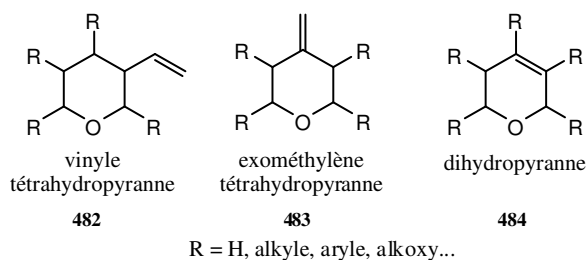
⁷¹ Markó, I. E.; Mekhafia, A.; Murphy, F.; Bayston, D. J.; Bailey, M.; Janousek, Z.; Dolan, S. *Pure Appl. Chem.*, **1997**, 69, 565



(Schéma 3.43)

Cette réaction a l'avantage d'être stéréosélective dans la plupart des exemples décrits et fournit, en général, l'adduit final sous la forme d'un seul diastéréomère.

Alors que le produit **476** (schéma 3.43) conduit à la formation de tétrahydropyrannes **480** possédant une double liaison exocyclique, il existe d'autres conditions réactionnelles permettant d'obtenir deux autres cycles à 6 chaînons: des vinyles tétrahydropyrannes **482** et des dihydropyrannes **484**. La formation de l'un plutôt qu'un autre dépend principalement de l'alcool de départ utilisé, ainsi que des conditions de réaction. Par exemple, l'emploi de vinylsilanes fournit presque toujours un dihydropyranne **484** avec la double liaison interne en position 3,4.

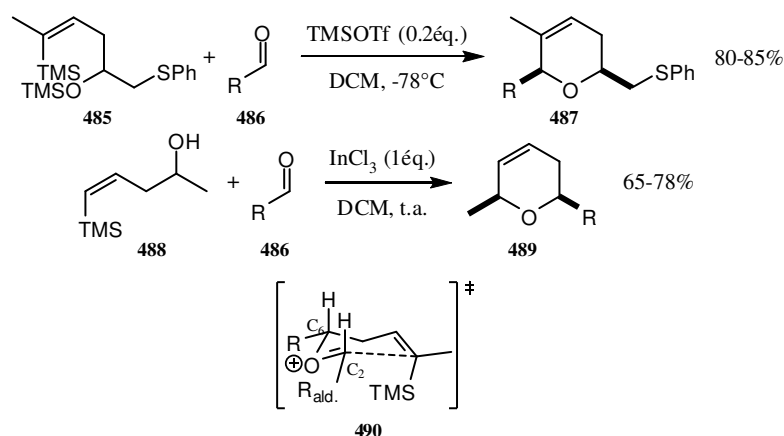


(Schéma 3.44)

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

Markó et *al.*⁷² ont également décrit la formation de la partie droite de l'Ambruticine par une réaction IMSC catalysée au TMSOTf. Seul le diastéréomère de configuration relative 2,6-*cis* a été obtenu.

Des résultats similaires ont été décrits par Dobbs et *al.*⁷³ lors de leurs travaux sur l'allylsilane **488**. Dans ce cas, la cyclisation est catalysée par InCl₃ et le produit *cis* est à nouveau isolé comme adduit majoritaire. La stéréochimie *cis* entre les substituants des carbones 2 et 6 peut être expliquée par un état de transition à 6 chaînons **490**. Dans cet état de transition les deux groupements R de C-2 et C-6 se mettent de préférence en position équatoriale. Par contre, le triméthylsilane est poussé dans la position axiale dû à la géométrie de la double liaison. Enfin, l'élimination de celui-ci ne donne que des dihydropyrannes avec une liaison interne (schéma 3.45).



(Schéma 3.45)

Nous verrons par la suite que la réaction IMSC est très stéréosélective et, qu'en général, un seul diastéréoisomère est obtenu. Celui-ci possède une configuration *cis* entre les deux groupements localisés en 2,6 sur le cycle pyranique.

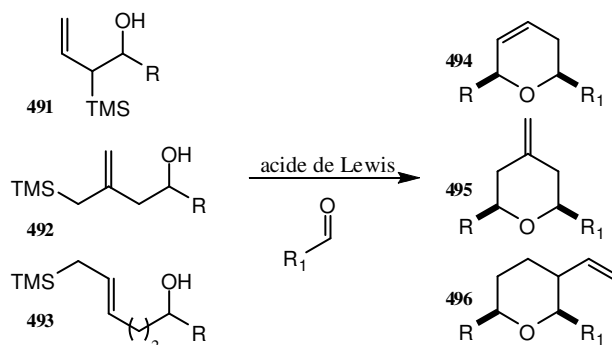
Etant donné que la réaction conduit aux produits désirés avec de bons rendements, qu'elle est compatible avec la présence d'autres hétéroatomes et fonctions et qu'elle permet la synthèse de cycles plus

⁷² Markó, I. E.; Bayston, D. J. *Synthesis* **1996**, 297

⁷³ Dobbs, A. P.; Martinovic, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7055

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

petits⁷⁴ (5) ou plus grands⁷⁵ (7), des exemples d'applications n'ont pas manqué d'apparaître au cours du temps. De nos jours, elle est même applicable à la formation de composés nitro⁷⁶ et spiro⁷⁷. Il est également intéressant de rappeler que cette condensation fonctionne également avec d'autres catalyseurs, tels que InCl_3 , SnCl_4 , SnBr_4 , $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ou encore $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.



(Schéma 3.46)

Les premiers résultats quant à la synthèse de vinyle tétrahydropyranes ont été publiés par Mohr et *al.*⁷⁸ et ceux traitant de la synthèse de tétrahydropyranes exo-méthyléniques par Markó et *al.*⁷⁹ Pour la suite de ce chapitre, nous nous concentrons principalement sur les exo-méthylènes tétrahydropyranes. En effet, nous sommes intéressés par ceux-ci pour la synthèse totale du fragment sud du Polycavernoside A. Toutefois, on peut retenir que les réactions conduisant aux vinyles tétrahydropyranes sont à nouveau stéréocontrôlées et fournissent en général le diastéréoisomère de

⁷⁴ a) Mohr, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6251; b) Sano, T.; Oriyama, T. *Synlett* **1997**, 716

⁷⁵ a) Overman, L. E.; Castaneda, A.; Blumenkopf, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1303; b) Sugimoto, M.; Iwanami, T.; Ito, Y. *Chem. Commun.* **1999**, 2537

⁷⁶ a) Huang, H.; Spande, T. F.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 626; b) Wu, X.-D. K. S.-K.; Zhang, X.; Cederstrom, E. M.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 841.

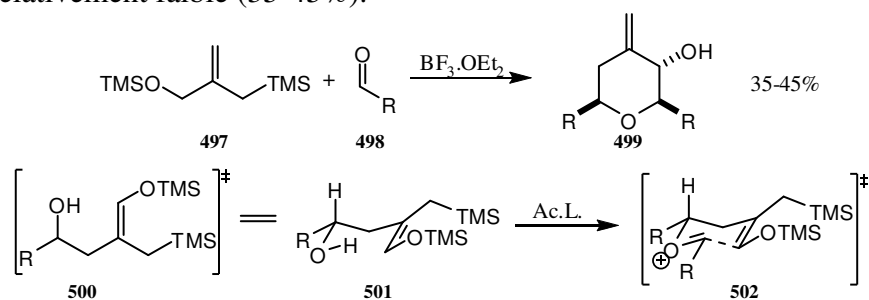
⁷⁷ Markó, I. E.; Mekhelfia, A.; Bayston, D. J.; Adams, H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2211

⁷⁸ Mohr, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2453

⁷⁹ Markó, I. E.; Bayston, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6595

configuration 2,6-*cis*. La stéréochimie du troisième centre chiral n'est pas toujours contrôlée.

Cette stéréosélectivité a aussi été observée lors de la cyclisation décrite dans le schéma 3.47, et pour laquelle le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sert d'acide de Lewis. Elle peut être expliquée par un état de transition "chaise" lors de l'attaque de la double liaison sur le cation oxonium. Dans cette conformation, la répulsion stérique entre les différents substituants ne leur laisse pas d'autres choix que de se placer en position pseudo-équatoriale. Ceci vaut aussi pour le OTMS, présent sur l'allylsilane de départ **497**. Ainsi, Markó et *al.*⁸⁰ ont développé une méthode originale de cyclisation de Sakurai avec contrôle de trois centres chiraux dans le tétrahydropyranne final (schéma 3.47). Le seul inconvénient de cette première cyclisation menant aux exo-tétrahydropyranes **499** est le rendement de la réaction qui est relativement faible (35-45%).

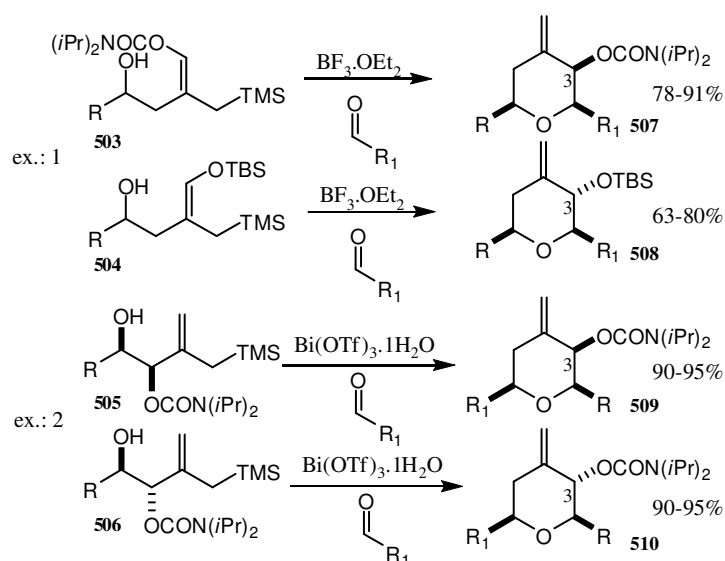


(Schéma 3.47)

Cette transformation a été améliorée au cours du temps pour finir par une combinaison entre une réaction ène et une réaction IMSC qui a permis d'obtenir les tétrahydropyranes **507** et **508** avec de meilleurs rendements. De plus, la stéréochimie en C-3 de ces tétrahydropyranes peut être altérée à volonté. Le schéma 3.48 montre que la stéréochimie de ce substituant dépend en fait de la configuration de la double liaison $\text{C}=\text{C}$ présente dans l'éther d'énol silylé généré au cours de la réaction et qu'il y a rétention de cette stéréochimie lors de l'étape finale de condensation.

⁸⁰ Markó, I. E.; Bayston, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6595

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.48)

Depuis la première publication, d'autres exemples ont été décrits dans la littérature. Toutefois, nous ne pouvons pas décrire par le menu toutes ces réactions. On peut retenir cependant que les résultats obtenus correspondent à ceux présentés ci-dessus et qu'il existe aujourd'hui plusieurs exemples de versions asymétriques⁸¹ de cette réaction.

Sur base des réactions décrites en détails dans ce chapitre, nous allons développer notre projet. Celui-ci vise à ouvrir un nouveau chemin vers des tétrahydropyranes possédant un quatrième centre chiral, en utilisant une réaction ène diastérocontrôlée.

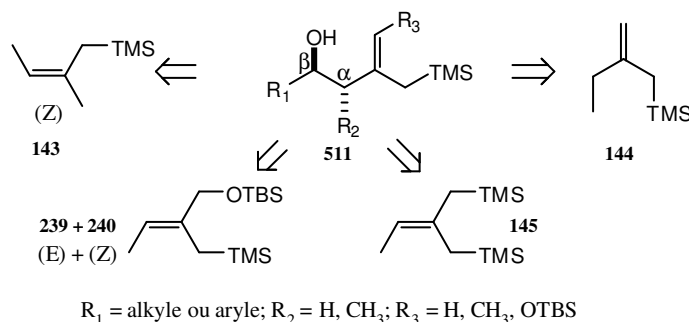
III.7. Notre approche de la réaction ène

Le but de cette partie de notre travail consiste à mieux comprendre la réaction ène et à trouver des conditions pour faire réagir des allylsilanes sans perte de la fonction TMS. Pour cela nous avons préparé différents allylsilanes possédant ou non une fonction

⁸¹ a) Yu, C.-M.; Lee, J.-Y.; So, B.; Hong, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 161; b) Keck, G. E.; Covell, J. A.; Schiff, T.; Yu, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1189

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

éther allylique, et les avons engagés dans la réaction ène (schéma 3.49).



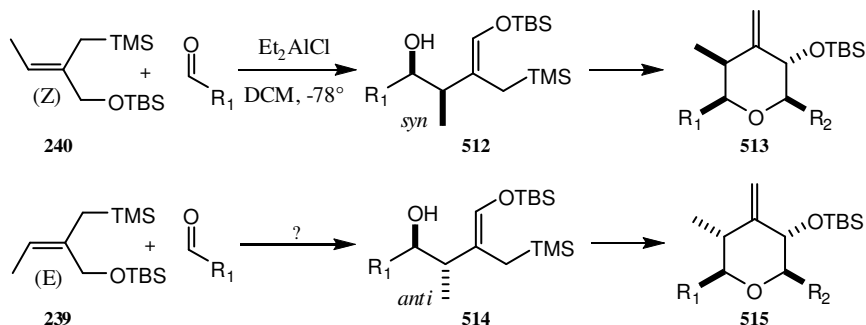
(Schéma 3.49)

Nous voulons vérifier si ces composés réagissent bien en tant que partenaires ène et savoir quel est le proton allylique qui va être majoritairement transféré. Nous avons choisi nos produits de départ en espérant observer une certaine régiosélectivité lors de la formation des adduits ène. De plus, nous cherchons à exercer un contrôle de la diastéréosélectivité entre l'alcool et le méthyle en α de la double liaison dans l'alcool homoallylique final (schéma 3.49).

Dans une seconde étape, la condensation de Sakurai (IMSC) nous permettra de cycliser ces alcools homoallyliques en tétrahydropyranes par une attaque nucléophile de leur fonction allylsilane. Cette cyclisation nous permettra, non seulement de déterminer la stéréochimie relative des alcools homoallyliques obtenu lors de la réaction ène, mais aussi d'obtenir des tétrahydropyranes **513** et **515** avec un contrôle de la stéréochimie relative des quatre centres carbonés hybridés sp^3 du cycle à 6 chaînons. La transformation subséquente de la double liaison exocyclique devrait fournir une méthode rapide et efficace vers la synthèse de tétrahydropyranes, avec contrôle de tous les centres carbonés présents sur ce motif cyclique.

Dans un second temps, nous appliquerons cette nouvelle méthodologie à la synthèse totale du Polycavernoside A. En effet, ce produit naturel contient dans sa structure un tel tétrahydropyranne. C'est donc la configuration (E) de l'allylsilane **239** qui nous intéresse plus particulièrement, car il mène à l'adduit ène *anti* d'après notre modèle.

Or, pour mieux comprendre le mécanisme réactionnel de cette transformation, nous avons décidé d'étudier séparément les deux isomères de l'allylsilane **239/240** (E et Z).



(Schéma 3.50)

Alors que nous savions déjà par les travaux de Cédric Leclercq⁸² que l'allylsilane (Z) **240** réagissait en présence de Et_2AlCl pour fournir l'adduit ène **512** *syn*, nous ne connaissions pas le comportement de son homologue (E) ainsi que des allylsilanes **143**, **144** et **145** dans ces conditions.

L'allylsilane **143** présente un aspect intéressant, car il y possède plusieurs protons allyliques qui pourraient réagir et fournir ainsi plusieurs adduits ène. Alors qu'il semble acquis dans la littérature que les protons au pied du TMS ne réagissent pas ou très peu en réaction ène, nous ne savons pas lequel des deux autres protons allyliques, présents sur les méthyles, réagira le premier, déterminant ainsi la régiochimie de cette réaction.

Si le régioisomère **516** est obtenu majoritairement dans cette réaction, il reste à voir s'il nous est possible d'instaurer une stéréosélectivité quelconque, entre l'alcool et le méthyle, et de trouver des conditions qui au final nous fournirait un seul diastéromère.

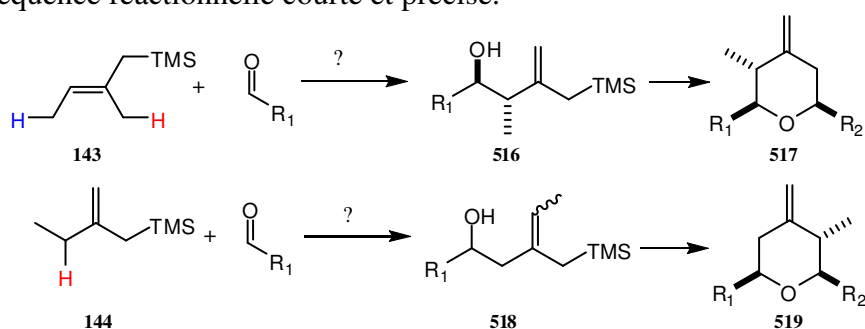
L'allylsilane **144** par contre devrait nous mener à l'adduit ène **518**, où ne se pose plus ni le problème de la régiochimie, ni celui de la diastéréosélectivité. Toutefois, il importe de savoir si un contrôle (E/Z) de la géométrie de la double liaison peut être réalisé et si une diastéréosélectivité peut être observée lors de la réaction IMSC. Dans ce cas, un seul proton est susceptible de réagir en réaction ène. De

⁸² Leclercq C., Thèse de doctorat, UCL, 2006

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

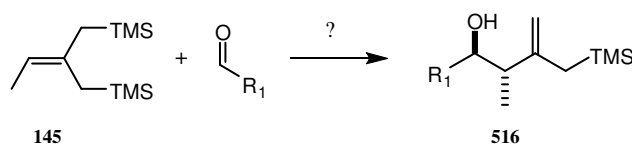
plus, il n'y a plus de méthyle en position α et donc, plus de diastéréosélectivité. Toutefois, la stéréochimie de la double liaison C=C devient cruciale. En effet, suivant les états de transition présentés auparavant, cette géométrie déterminera la stéréochimie relative entre le substituant R_1 et le groupe méthyle dans le tétrahydropyranne final.

Si nous arrivons à placer ce méthyle en position *anti* par rapport au deux groupements R_1 et R_2 , ce chemin réactionnel nous permettra d'obtenir le fragment sud du Polycavernoside A via une séquence réactionnelle courte et précise.



(Schéma 3.51)

Pour clôturer ce chapitre nous allons aborder les résultats que nous avons obtenu avec l'allylsilane **145** qui contient deux fonctions TMS allyliques. Cette fois, nous voulons dans un premier temps faire réagir l'un de ces deux substituants TMS pour obtenir le même adduit **516** qu'avec l'allylsilane **143**. Dans ce cas, il ne s'agit plus d'une réaction ène, mais plutôt d'une addition de Sakurai-Hosomi.



(Schéma 3.52)

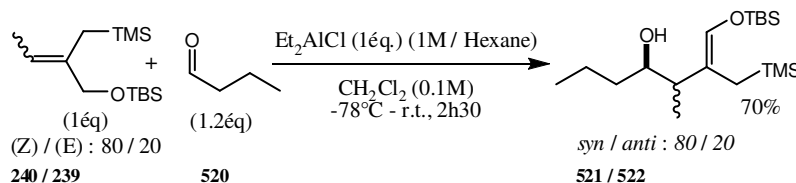
Dans un troisième temps, nous voulons transformer ces adduits ène en tétrahydropyrannes afin de les utiliser dans la synthèse totale de produits naturels. Le fragment Sud du Polycavernoside A et Est de l'Ambruticine sont de tels exemples. Afin de savoir si nos méthodes peuvent être utilisées efficacement en synthèse totale, il faut développer un procédé qui n'est pas sensible à la présence d'hétéro-

atomes. Il faudrait idéalement que la réaction soit possible avec une large gamme d'aldéhydes, même ceux qui sont non activés.

III.8. Résultats et discussions en réaction ène et IMSC

III.8.1. Allylsilane (Z)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-((trimethylsilyl)methyl)hept-1-en-4-ol ; (E) et (Z)

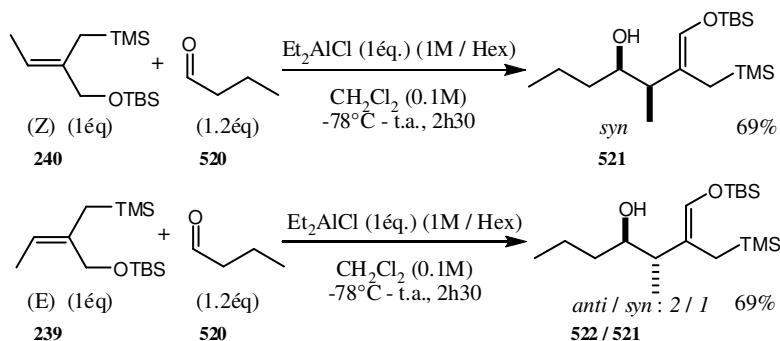
Pour débiter cette étude de la réaction ène, nous avons étudié une transformation qui a été effectuée par Cédric Leclercq dans notre laboratoire et qui fournit les résultats décrits au schéma 3.53. On peut constater que le rapport d'isomères *syn* / *anti* ne varie pas au cours de la réaction et qu'il s'agit toujours du proton allylique au pied du OTBS qui est arraché pour fournir l'adduit ène **521** avec l'oléfine de géométrie (Z). Cette réaction est effectuée dans le CH₂Cl₂ et fournit l'adduit désiré avec un rendement de 65% (70% si l'on travaille sur de plus grandes quantités (>2g)). La qualité du CH₂Cl₂ est très importante. En effet, le rendement chute fortement si le CH₂Cl₂ n'est pas distillé sur une quantité importante de CaH₂. Il est probable que la présence d'éthanol, comme stabilisant, dans le CH₂Cl₂ inhibe la réaction.



(Schéma 3.53)

Pour en savoir plus sur cette réaction, nous avons décidé d'utiliser les allylsilanes (E) et (Z) purs. Si nous engageons l'allylsilane **240** de géométrie (Z), dans les mêmes conditions que décrit auparavant, nous obtenons un seul diastéréomère de l'adduit final **521** avec un rendement équivalent au mélange d'isomères. A notre grande surprise, en engageant l'autre isomère (E), nous avons observé un résultat inattendu. En effet, dans le brut de la réaction, nous avons constaté qu'il y avait un mélange de deux diastéréomères, *anti* et *syn*. L'analyse des spectres RMN, notamment l'intégration des protons, nous indique un rapport de 2 : 1 pour l'isomère *anti* **522** dans ces conditions (CH₂Cl₂ (0.1M), -78°C → 0°C, Et₂AlCl (1.2 éq.),

butyraldéhyde (1.2éq.)). En séparant les deux diastéréomères par chromatographie sur gel de silice, nous avons confirmé ce rapport.



(Schéma 3.54)

Afin d'améliorer la proportion de diastéréomères et de favoriser l'adduit *anti*, nous avons testé différentes conditions de réaction, présentées dans le tableau ci-dessous (tableau 3.1).

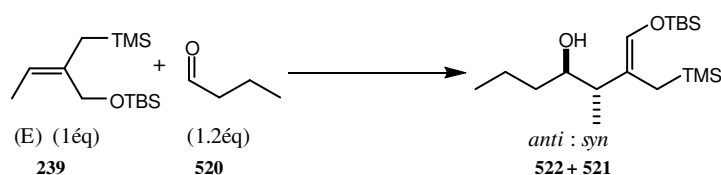
Nous avons tout d'abord modulé la nature de l'acide Lewis en sachant que d'autres composés à base d'aluminium (Me₂AlCl, EtAlCl₂, *t*Bu₂AlCl, AlCl₃, Et₃Al...) étaient susceptibles de catalyser ce type de réaction. Hélas, aucun changement du rapport d'isomères n'a été observé. Par contre, pour la plupart des acides de Lewis employés, le rendement chute et un mélange de divers produits secondaires a été obtenu. Dans le cas des acides de Lewis centrés sur le scandium et le bismuth, qui sont des acides de Lewis relativement doux, seuls des traces d'adduit ène ont été observées. Il ne nous a pas semblé utile de tester des acides de Lewis plus durs (SnCl₄, TiCl₄), étant donné que dans la littérature, tous les exemples décrits avec ce type d'acides de Lewis résultent en une perte du substituant silylé (réaction de Hosomi-Sakurai). Dans certains cas, comme avec l'AlCl₃, nous avons observé des traces de ce produit de Sakurai, parmi un grand nombre d'autres composés non identifiés.

Afin d'orienter la réaction vers la formation du produit *anti*, nous avons également varié la température et la concentration. On peut voir dans l'entrée 7, que la température a un léger effet sur la sélectivité de la réaction. Or, une diminution de la température résulte dans une augmentation considérable du temps de réaction, celui-ci passant de 3h (-78°C) à 15h (-100°C) pour une conversion complète. Un changement du solvant de la réaction n'a pas non plus amélioré la sélectivité du processus. De nouveau, le temps de réaction est devenu bien plus long (surtout dans le benzène).

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

Comme on peut le voir dans la deuxième partie de ce tableau, la réaction avec l'allylsilane (Z) ne pose pas ce genre de problème de diastéréosélectivité et, dans toutes les conditions testées, nous obtenons un seul diastéréomère.

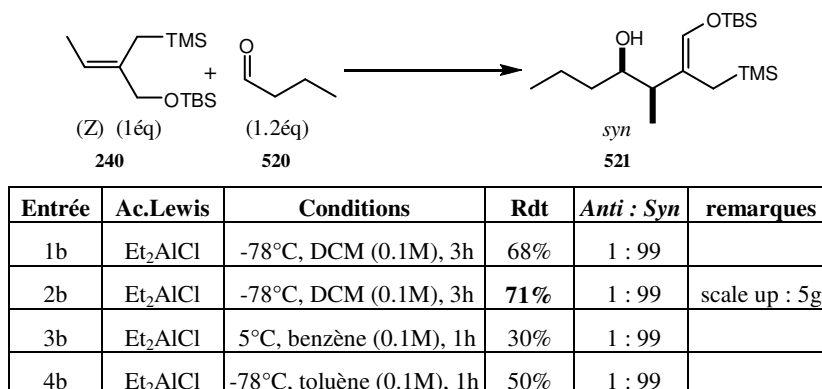
Allylsilane 522 (Z, E)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2- ((trimethylsilyl)methyl)hept-1-en-4-ol



Entrée	Ac. Lewis	Conditions	Rdt	Anti : Syn	Remarques
1	Et ₂ AlCl	-78°C, DCM (0.1M), 3h	69%	55 : 45	
2	Et ₂ AlCl	-78°C, DCM (0.1M), 3h	71%	55 : 45	scale up : 5g
3	EtAlCl ₂	-78°C, DCM (0.1M), 3h	30%	50 : 50	
4	Et ₂ AlCl	-40°C, DCM (0.1M), 2h	47%	50 : 50	
5	Et ₂ AlCl	0°C, DCM (0.1M), 0.5h	Traces	/	
6	Et ₂ AlCl	-78°C, DCM (0.2M), 2h30	49%	50 : 50	
7	Et ₂ AlCl	-90°C, DCM (0.1M), 15h	65%	66 : 34	
8	Et ₂ AlCl	-78°C, DCM (0.005), 24h	m.d.	/	
9	Et ₂ AlCl	-78°C, DCM (0.015M), 24h	<10%	50 : 50	
10	Me ₂ AlCl	-78°C, DCM (0.1M), 3h	58%	55 : 45	
11	Et ₃ Al	-78°C, DCM, (0.1M), 8h	m.d.	/	
12	AlCl ₃	-78°C, DCM, (0.1M), 1h	Dégrad.	/	Mél. de produits
13	Sc(OTf) ₃	-78°C, DCM, (0.1M), 3h	<10%	/	Mél. de produits
14	Bi(OTf) ₃	-78°C, DCM, (0.1M), 3h	Traces	/	
15	Et ₂ AlCl	-78°C, DCE (0.1M), 2h30	67%	50 : 50	
16	Et ₂ AlCl	-78°C, CHCl ₃ (0.1M), 2h	Dégrad.	/	
17	Et ₂ AlCl	5°C, benzène (0.1M), 1h	25%		
18	Et ₂ AlCl	-78°C, toluène (0.1M), 1h	50%	50 : 50	
19	<i>t</i> Bu ₂ AlCl	-78°C, DCM (0.1M), 3h	69%	60 : 40	
20	Yb(OTf) ₃	-78°C, DCM (0.1M), 2h	traces		
21	SnCl ₄	-78°C, DCM (0.1M), 2h	/		Prod. de Sakurai

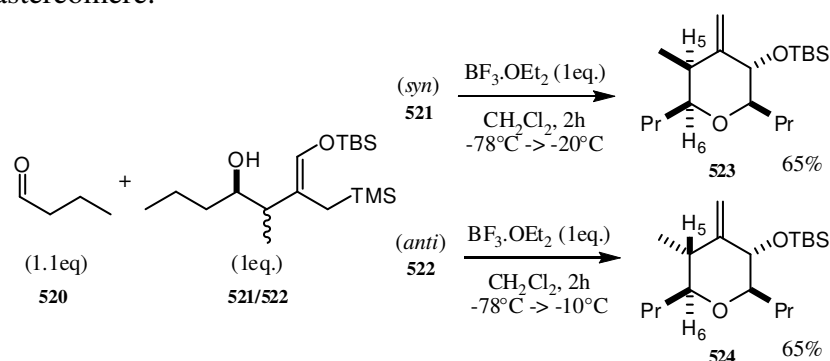
(Tableau 3.1)

Allylsilane 521
**(Z, Z)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-
 ((trimethylsilyl)methyl)hept-1-en-4-ol**



(Tableau 3.2)

Afin de déterminer la stéréochimie de ces adduits ène de façon non-ambiguë, nous avons effectué une cyclisation intramoléculaire de Sakurai (IMSC). Comme il nous a été possible de séparer les adduits ène *anti* et *syn* par chromatographie, ces alcools homoallyliques diastéréo- isomériquement purs ont donc été transformés en tétrahydropyranes correspondants, nous permettant ainsi de déterminer sans grande difficulté la stéréochimie de chaque diastéréomère.



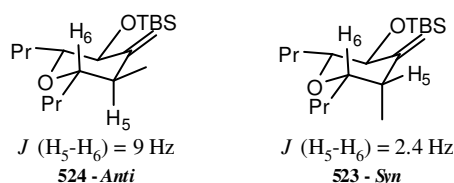
(Schéma 3.55)

Dans ces cycles à 6 chaînons, les constantes de couplages entre les hydrogènes H₅ et H₆ de **523** et de **524** sont très différentes et nous indiquent la stéréochimie relative de ces substituants (schéma 3.56).

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

Le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ est connu comme étant un bon acide de Lewis pour la réaction IMSC. Il n'altère nullement la stéréochimie relative des alcools homoallyliques et celle-ci est transposée intégralement dans le tétrahydropyranne finale.

Cette méthode a donc été utilisée par la suite pour la formation des adduits ène qui sont décrits ultérieurement.

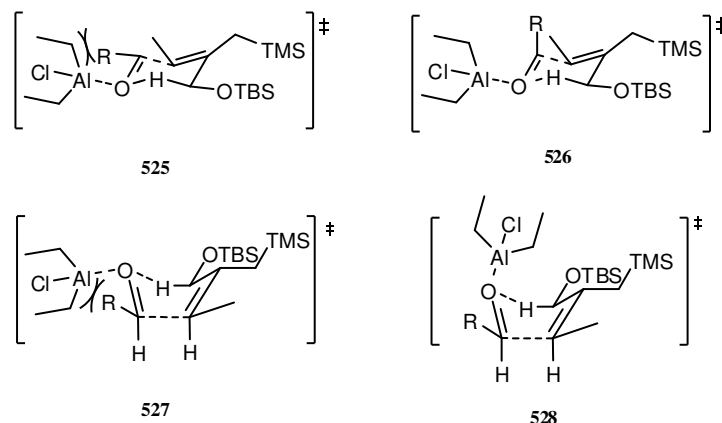


(Schéma 3.56)

Nous avons donc engagé séparément les deux isomères purs de notre adduit ène dans une réaction IMSC. Dans les deux cas, la condensation nous a fourni le tétrahydropyranne **523/524** désiré, sous forme d'un seul diastéréoisomère. Les constantes de couplages sont décrites dans le schéma 3.56. Elles confirment les prévisions que nous avions faites sur le mélange de diastéréomères. Il apparaît donc que l'adduit ène *syn* **521** donne bien le tétrahydropyranne *syn*, tandis que l'adduit ène *anti* **522** mène au tétrahydropyranne *anti*.

Or, si nous examinons l'état de transition postulé pour ce genre de transformations, nous constatons qu'il ne correspond pas aux résultats obtenus expérimentalement. Un système pseudo-chaïse de type Zimmerman-Traxler, avec tous les substituants en position pseudo-équatoriale, (afin de minimiser l'encombrement stérique) n'est plus tout à fait applicable à notre état de transition. Afin d'expliquer la formation d'un mélange d'isomères, nous devons prendre en compte l'acide de Lewis dans l'état de transition et il nous faut donc proposer un nouvel état de transition. Si nous plaçons l'acide de Lewis en position pseudo-équatoriale, l'interaction entre celui-ci et le groupement R devient trop importante et rend cet état de transition trop haut en énergie. Il nous reste donc à considérer les trois autres états de transition possibles (Schéma 3.57). On peut rapidement observer que les formes bateaux sont à exclure. En effet, dans le cas de **527**, l'interaction entre l'acide de Lewis et le groupement R est toujours présente, doublée d'une répulsion stérique entre les deux hydrogènes vinyliques en 1,2. En plus, la configuration pseudo-

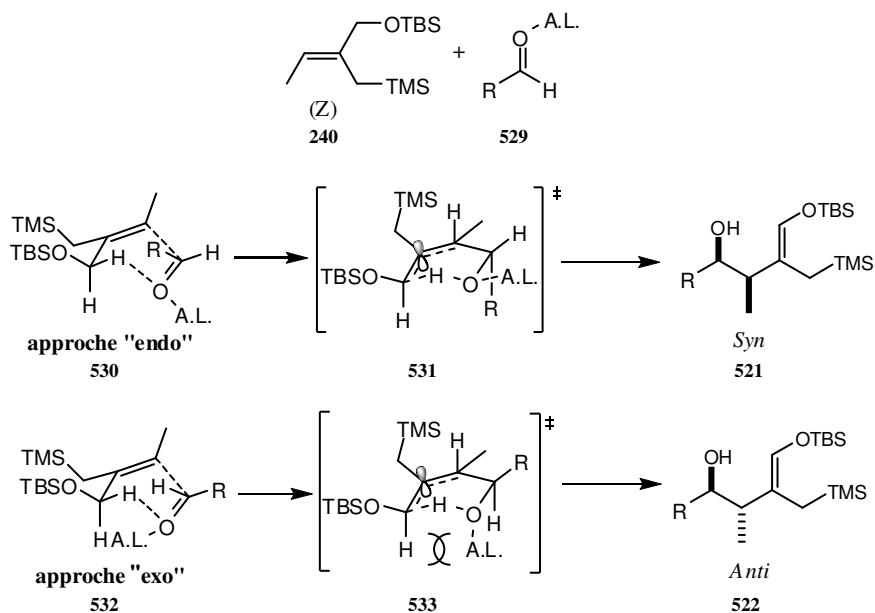
bateaux est plus haute en énergie que son homologue pseudo-chaire. Celle-ci provient de la forte interaction entre les substituants éclipsés dans cet état de transition.



Il nous reste donc à considérer la forme pseudo-équatoriale **526**, possédant le groupement R en position axiale. Dans ce cas, les interactions sont minimisées, car on n'a plus cet encombrement stérique entre l'acide de Lewis et R. De plus, il n'y a aucune répulsion 1,3 dans cet état de transition pseudo-chaire. Il est donc possible que notre réaction se produise via ce type d'état de transition.

Toutefois, il reste un problème pour pouvoir affirmer que cet état de transition est le bon. En effet, nous avons jusqu'ici négligé les interactions orbitales. Or nous savons que la réaction nécessite un alignement précis entre l'orbitale π de la double liaison, l'orbitale σ de la liaison C-H et l'orbitale π^* de l'aldéhyde. Nous sommes donc proche d'un état de transition de type Diels-Alder. De plus, la coordination entre l'aldéhyde et l'aluminium, va également imposer des contraintes stériques sur l'état de transition. Ainsi, l'acide de Lewis va-t-il se mettre en position *trans* par rapport au groupement R de l'aldéhyde et ce, afin de minimiser les répulsions entre ces deux groupements. Afin de pouvoir combiner ces effets dans un seul état de transition, la seule possibilité est de placer tant l'acide de Lewis que le groupement R en position axiale, afin qu'ils se retrouvent dans une relation *trans*. Hélas, une telle orientation entraîne des interactions déstabilisantes trop importantes. Une approche de type « endo-R » et « exo-R », similaire à celle d'une cycloaddition [4+2] devient une solution plausible, comme décrit aux schémas 3.58 et 3.59.

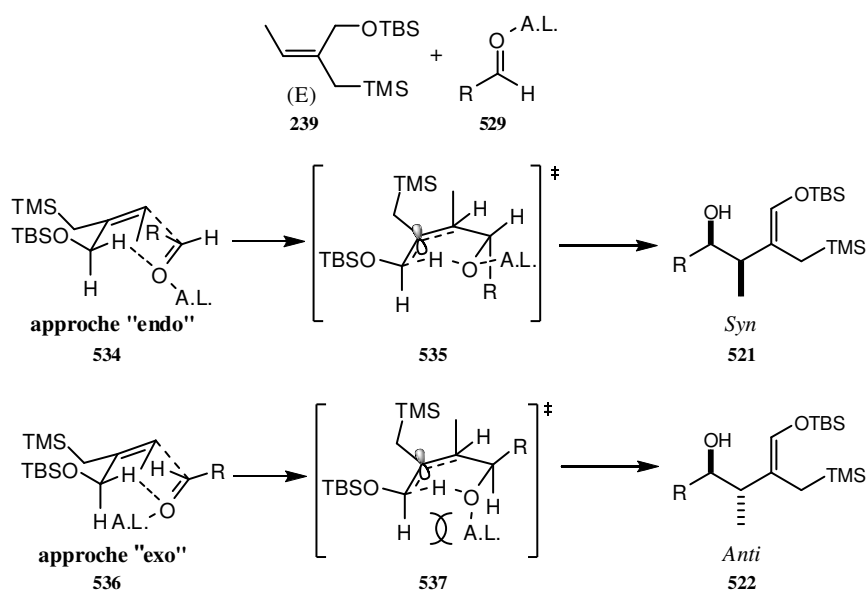
Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.58)

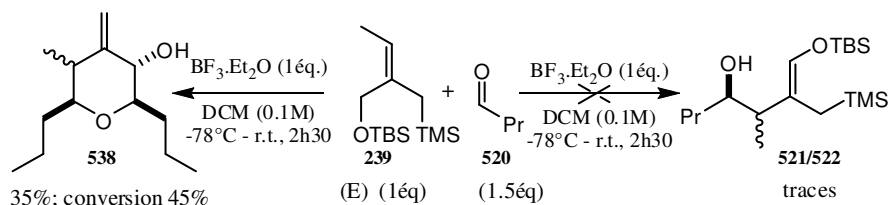
Cette fois, tous les résultats obtenus peuvent être correctement interprétés par les états de transition **531** et **535** présentés aux schémas 3.58 et 3.59. Nous utiliserons donc ces états de transition durant le reste de notre manuscrit. Il est intéressant de savoir que les réactions ène effectuées sur d'autres aldéhydes sont aussi parfaitement rationalisées grâce à ces états de transition et surtout, par une appréciation de l'encombrement stérique de la réaction dans ces états de transition.

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.59)

Lors des essais effectués avec différents acides de Lewis, nous avons testé un acide de Lewis qui nous a donné un résultat fort intéressant, le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Lors de cette réaction nous n'avons observé que des traces de l'adduit ène désiré. Toutefois, un autre produit majoritaire a été obtenu: le tétrahydropyranne **538**. L'adduit ène formé lors de l'utilisation de cet acide de Lewis a du se transformer in-situ en tétrahydropyranne par l'action de ce même catalyseur sur l'aldéhyde résiduel. Le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ est donc trop puissant pour générer proprement l'adduit ène, mais il peut être utilisé pour cycliser cet alcool homoallylique en tétrahydropyranne. Deux diastéréomères sont obtenus lors de cette transformation, dans un rapport *anti* : *syn* de 2 : 1, et ce, au départ de l'allylsilane (E) pur **239**. Par contre, la réaction n'est pas arrivée à conversion complète dû à un manque d'aldéhyde, celui-ci ayant été employé pour la construction du tétrahydropyranne (schéma 3.60).

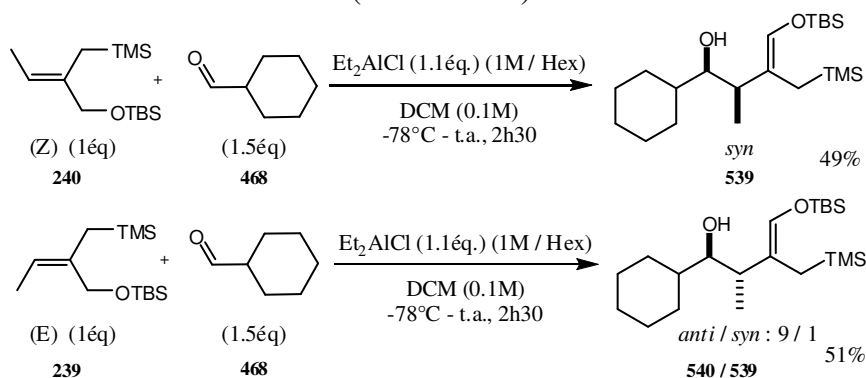


(Schéma 3.60)

III.8.2. Synthèse de différents alcools homoallyliques par cette réaction ène

Pour savoir si d'autres aldéhydes que le butyraldéhyde se comportent de la même façon dans cette réaction ène nous avons ajouté divers aldéhydes à l'allylsilane **239/240**. De nouveau, les allylsilanes utilisés sont, soit l'isomère *syn* pur, soit *anti* pur. Nous avons choisi des aldéhydes de différentes familles, afin de voir l'influence stérique ainsi que l'effet d'un groupement électro-capteur sur la réaction.

Pour commencer, nous avons effectué le couplage entre l'allylsilane **239/240** et le cyclohexanal. Pour ce qui est de l'isomère (Z), la réaction a été initialement réalisée par Cédric Leclercq et nous avons obtenu les résultats suivants (schéma 3.61).



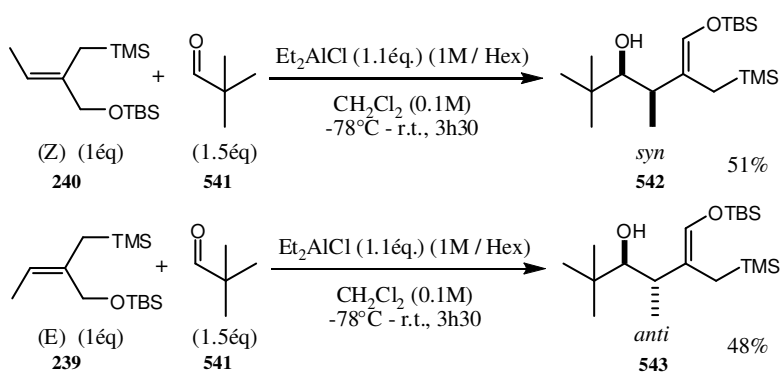
(Schéma 3.61)

Comme dans le cas du butyraldéhyde, le cyclohexanal fournit exclusivement un seul diastéréomère si nous utilisons de la forme (Z) de l'allylsilane **240**. Par contre, lorsque l'allylsilane de configuration (E) est employé, nous observons la formation d'un mélange de diastéréomères, mais avec une plus grande sélectivité pour le diastéréomère *anti* (avec un rapport de 9 : 1). Ceci semble nous indiquer que la réaction est influencée par l'encombrement stérique de l'aldéhyde en position α . Le rendement par contre est légèrement plus faible qu'avec le butyraldéhyde et il faut utiliser une quantité plus élevée d'acide de Lewis ainsi que d'aldéhyde de départ pour arriver à conversion complète.

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

Ces adduits ène ont ensuite été cyclisés en tétrahydropyranes correspondants, en présence d'un équivalent de butyraldéhyde et d'une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, avec rétention de la stéréochimie de **539** et de **540** et avec un rendement de 51%.

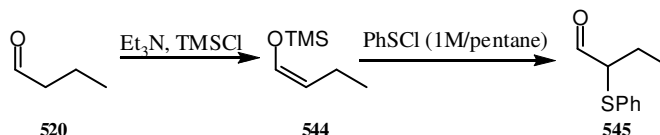
Etant donné que nous obtenons un meilleur rapport diastéréoisomérique lorsqu'un aldéhyde encombré en position α est employé, nous nous sommes intéressés à l'évolution de ce rapport en utilisant le pivalaldéhyde comme énoophile.



(Schéma 3.62)

En effectuant cette réaction, nous nous sommes rendu compte à notre grande joie qu'un seul diastéréomère était présent dans le brut réactionnel. La transformation est donc totalement sélective avec des aldéhydes fortement encombrés, et non seulement avec l'allylsilane **240** (Z) mais aussi avec son isomère (E) **239** (Schéma 3.62). Le rendement de la réaction ne varie guère et le temps de réaction n'est que faiblement influencé par cet encombrement stérique.

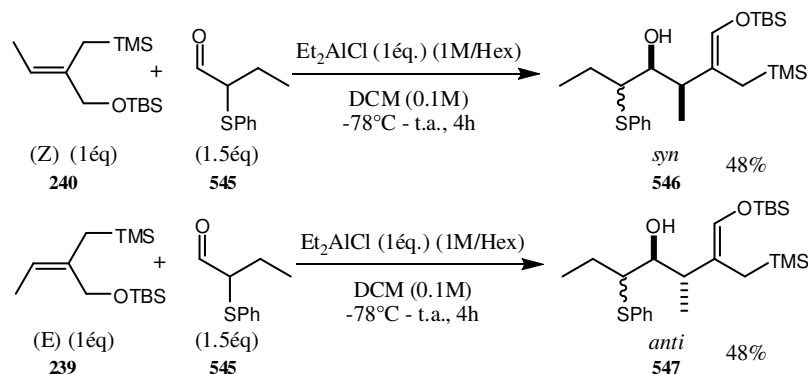
Afin de vérifier que la réaction est réellement influencée par l'encombrement stérique, nous avons synthétisé un aldéhyde possédant un substituant soufré en position α (schéma 3.63).



(Schéma 3.63)

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

Cet aldéhyde **545** a été soumis aux conditions de la réaction ène. De nouveau, un seul produit est observé dans le brut réactionnel des deux réactions (allylsilane (E) et (Z)). Par la même occasion, nous avons pu démontrer que ce processus n'est pas perturbé par la présence d'un atome de soufre dans le réactif énophile (schéma 3.64).

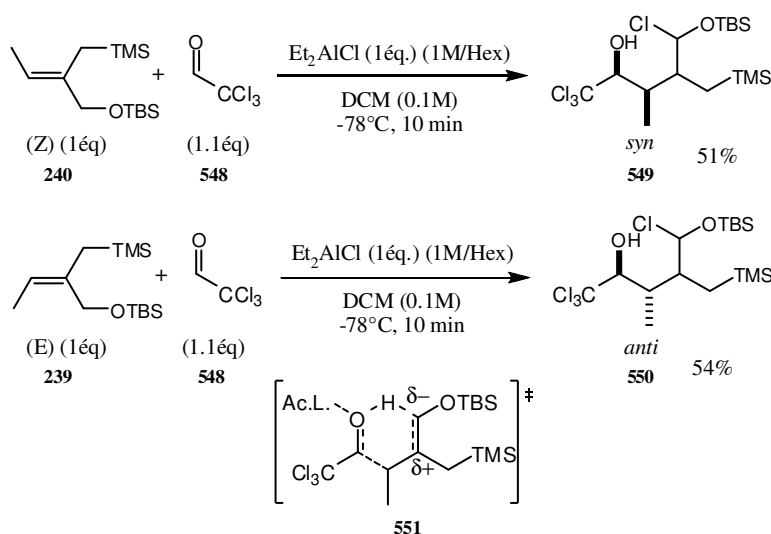


(Schéma 3.64)

L'obtention d'un seul diastéromère dans chaque cas nous suggère fortement que l'encombrement stérique joue un rôle important dans la sélectivité de cette transformation.

Un autre effet généralement favorable à la réaction ène est l'effet électro-capteur d'un substituant présent sur l'énophile (sur l'aldéhyde dans nos exemples). Cet effet électro-capteur rend le carbone de l'aldéhyde encore plus électrophile et facilite donc l'attaque nucléophile de la double liaison du partenaire ène. Nous avons tout d'abord choisi le chloral comme exemple d'énophile appauvri en électron et nous l'avons engagé dans les conditions standards de notre réaction ène. La réaction est très rapide (10min) et un temps de contact plus long détruit le produit majoritaire obtenu. Par contre, ce produit majoritaire n'est pas l'adduit ène attendu, mais un composé résultant de l'addition globale de HCl sur la double liaison de l'éther d'énol silylé attendu. Il semble donc que la réaction, si elle passe par un état de transition semblable aux précédentes, s'effectue cette fois en deux étapes. L'addition de l'allylsilane génère probablement un carbocation intermédiaire qui subit un shift 1,2 d'un hydruure, avec formation d'un ion oxonium. Ce dernier est finalement capturé par un ion chlorure (schéma 3.65).

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.65)

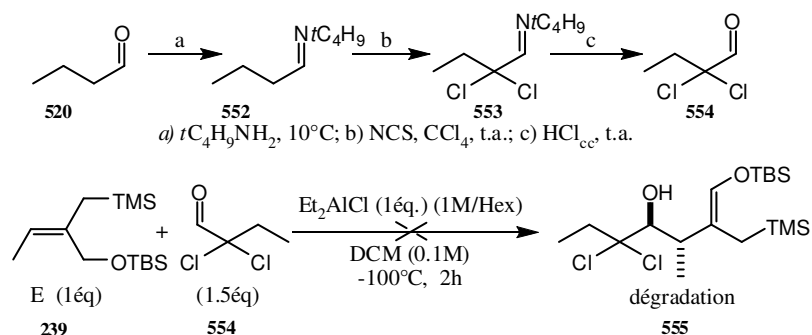
La réaction est par contre diastéréosélective au niveau des deux isomères engagés dans cette transformation et un seul diastéréoisomère est ainsi obtenu dans chaque cas.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité d'autres aldéhydes chlorés⁸³. En coopération avec Nour Rahmoun⁸⁴, nous avons chloré le butyraldéhyde en position α (Schéma 3.66). Une fois cet aldéhyde en mains, nous l'avons engagé en réaction ène. Or, nous n'avons pas réussi à trouver des conditions pour que ce produit mène à l'adduit ène désiré. Toutes nos tentations ont résulté en une dégradation des produits de départ et nous n'avons observé que des traces de produits ène chlorés.

⁸³ Verhé R.; De Kimpe, N.; De Buyck, L.; Schamp, N. *Synthesis*, **1975**, 455

⁸⁴ Rahmoun, N., Rapport de Stage, (Bachelier en Chimie) IPL

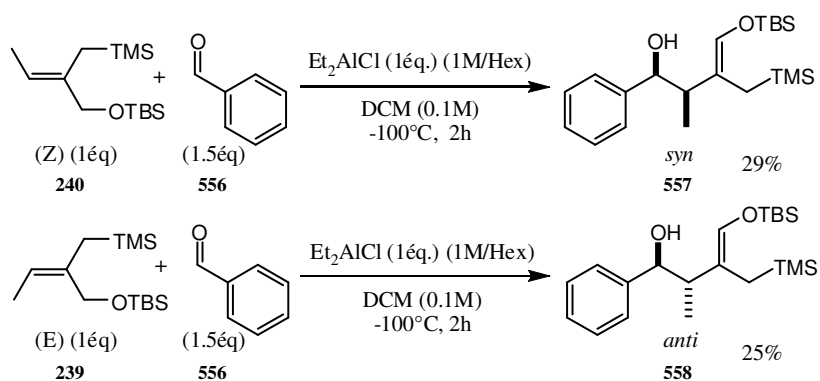
Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.66)

Nous pensons que l'adduit ène formé se dégrade rapidement pour donner un mélange de produits. En effet, la consommation de l'allylsilane de départ ainsi que de l'aldéhyde semble indiquer une dégradation rapide après formation de l'adduit ène.

Afin d'agrandir le champ d'applications de cette méthode, nous nous sommes tournés vers les aldéhydes éthyléniques ainsi que vers les aldéhydes aromatiques. Initialement, nous avons fait réagir le benzaldéhyde avec nos allylsilanes isomères **239/240** et nous avons obtenu les résultats présentés dans le schéma ci dessous.



(Schéma 3.67)

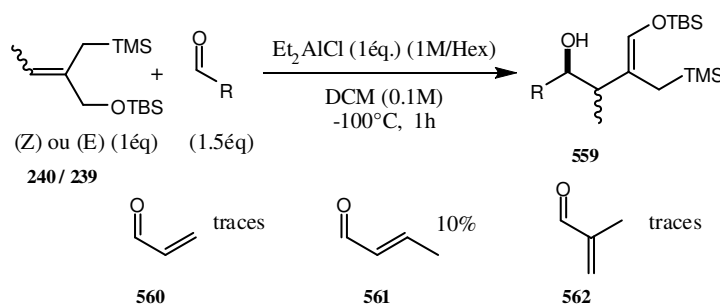
Malheureusement la réaction est bien moins effective avec cet aldéhyde et les rendements chutent fortement. Nous avons initialement testé cette réaction à $-78^\circ C$, mais nous n'avons obtenu que 10% de rendement. C'est pourquoi la température a été descendue jusqu'à $-100^\circ C$, afin d'éviter la dégradation de l'adduit ène après sa formation. Il est intéressant de remarquer ici que nous n'obtenons

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

qu'un seul diastéréomère pour chacun des deux isomères géométriques (E) et (Z).

Nous avons aussi réalisé cette même réaction dans du toluène ainsi que du benzène pour vérifier si ces conditions sont plus douces et si elles permettent d'obtenir l'adduit ène **557** avec un meilleur rendement. Hélas, dans le cas de benzène (0.1M, 5°C, 1h) aucune trace du produit recherché n'a pu être détectée. Par contre, dans le toluène (0.1M, -78°C, 2h), nous avons obtenu de nouveau de l'adduit ène, mais avec seulement 17% de rendement.

Par la suite d'autres aldéhydes insaturés ont été engagés dans cette transformation. Mais on s'est vite rendu compte que ce type d'aldéhydes était un mauvais partenaire énophile pour notre substrat. Il est possible que ces aldéhydes soient trop réactifs ou polymérisent, conduisant ainsi à la formation de nombreux produits secondaires.



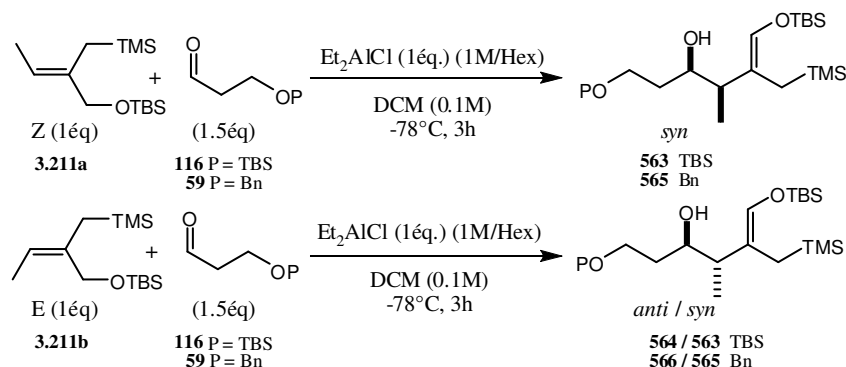
(Schéma 3.68)

Vu les mauvais résultats obtenus avec les énales, nous étions incapables de cycliser par la suite ces adduits dans les conditions IMSC. Nous avons donc déduit la stéréochimie de l'adduit ène issu du benzaldéhyde par comparaison avec les données obtenues des adduits ène précédents.

Finalement, nous avons testé deux aldéhydes portant une fonction en β , afin de voir si notre réaction ène pouvait être utilisée pour la synthèse du fragment sud du Polycavernoside A. Pour cela, nous avons préparé les aldéhydes **116** et **59**, et les avons opposés aux allylsilanes **239/240**. Comme l'on peut le voir dans le schéma 3.66, et comme pour les exemples décrits auparavant, l'allylsilane **240** (Z) fournit exclusivement l'adduit *syn*, à -78°, dans le CH_2Cl_2 (schéma 3.69). Par contre, lorsque nous engageons l'isomère **239** (E) dans les

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

mêmes conditions de réaction, nous obtenons de nouveau un mélange des deux diastéréoisomères. Or, comme c'est justement l'isomère *anti* qui nous intéresse pour son application en synthèse totale du Polycavernoside A, nous avons varié les conditions expérimentales afin d'améliorer cette sélectivité (tableau 3.3).



(Schéma 3.69)

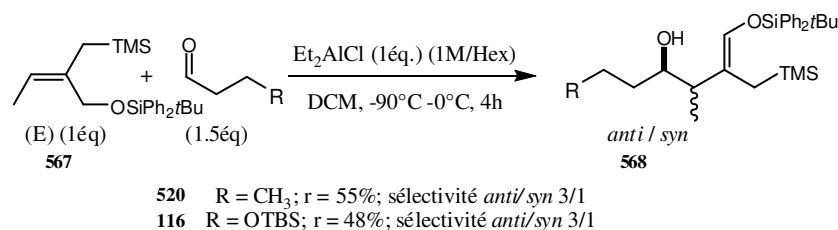
Comme on peut le voir aux entrées 3 et 7, la diminution de la température conduit à une légère augmentation de la sélectivité de la réaction, comme dans le cas du butyraldéhyde. Il semble donc que l'alcool protégé soit trop loin des centres réactifs et ne perturbe pas l'état de transition. Le rapport d'isomères est identique lorsqu'une protection plus encombrante est employée (entrée 8).

Entrée	P	Ac. Lewis	Conditions	R	Anti : Syn	Remarques
1	TBS	Et ₂ AlCl	-78°C, DCM (0.1M), 3h	68%	2 : 1	
2	TBS	Et ₂ AlCl	-78°C, DCM (0.1M), 3h	69%	2 : 1	scale up: 5g
3	TBS	Et ₂ AlCl	-90, DCM (0.1M), 5h	65%	3 : 1	
4	TBS	Et ₂ AlCl	-78°C, Tol. (0.1M), 3h	48%	1 : 1	
5	Bn	Et ₂ AlCl	-78°C, DCM (0.1M), 3h	65%	3 : 1	
6	Bn	Et ₂ AlCl	-78°C, DCM (0.1M), 3h	68%	2.5 : 1	scale up: 5g
7	Bn	Et ₂ AlCl	-90°C, DCM (0.1M), 5h	63%	3 : 1	
8	Ph ₂ tBuSi	Et ₂ AlCl	-78°C, DCM (0.1M), 3h	63%	2.5 : 1	

(Tableau 3.3)

Enfin, nous avons testé un allylsilane **567** portant un groupement plus volumineux pour protéger l'alcool allylique. Le but

de cette expérience est de vérifier si un encombrement stérique plus important à ce niveau intervient dans l'état de transition et force éventuellement la réaction vers une diastéréosélectivité plus élevée.



(Schéma 3.70)

Hélas, nous avons de nouveau obtenu un mélange des deux diastéréomères *anti/syn* **568**, dans un rapport de 3 / 1 en faveur de l'isomère *anti*. Comme nous avons proposé un état de transition **530** en forme de bateau pour cette transformation, le groupement OSiPh₂*t*Bu est de nouveau trop loin de l'acide de Lewis pour influencer le cours de la réaction. Le changement du groupe protecteur de l'allylsilane **567** n'apporte donc aucune amélioration.

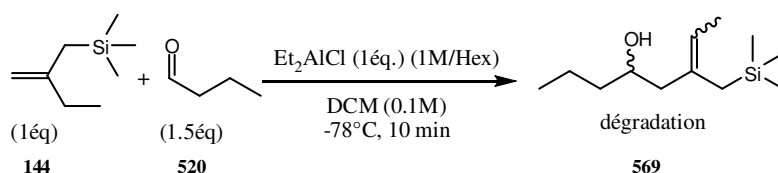
III.8.3. Réaction ène avec des allylsilanes non-oxygénés

Dans cette partie de ce chapitre nous allons présenter les résultats que nous avons obtenus avec des allylsilanes ne portant pas d'autres hétéro-atomes. Comme décrit auparavant, nous avons sélectionné nos allylsilanes afin de pouvoir les utiliser par la suite pour la synthèse totale du Polycavernoside A.

III.8.3.1. Allylsilane 6-((triméthylsilyl)méthyl)oct-6-èn-4-ol

L'allylsilane **144** a été obtenu de différentes manières (chapitre 2) et nous avons déjà remarqué lors de sa synthèse que cet allylsilane était très réactif et il se dégradait spontanément à température ambiante. Malgré cela, nous avons testé cet allylsilane dans les conditions standards de notre réaction ène, c'est-à-dire, dans le dichlorométhane, à -78°C, en présence de Et₂AlCl ou de Me₂AlCl (schéma 3.71).

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.71)

Malheureusement, ces conditions sont encore trop brutales que pour obtenir l'adduit ène désiré et un mélange de nombreux produits de dégradation est observé dans le brut réactionnel (9 taches en ccm). Aucune trace du produit ène n'a été détectée et aucun produit majoritaire n'a pu être isolé lors de cette tentative. Nous avons alors décidé de laisser réagir le produit à plus basse température (-100°C). Toutefois, le résultat est le même que dans le cas précédent. L'allylsilane **144** ou l'adduit ène **569** semble donc trop réactif que pour survivre dans ces conditions. C'est pourquoi, nous avons cherché des conditions encore plus douces pour cette réaction. Nous nous sommes donc tournés vers d'autres solvants, qui permettent de diminuer la force de l'acide de Lewis. Tout d'abord la réaction a été effectuée dans le benzène, à 5°C , mais l'acide reste trop fort et les produits se dégradent. Par contre, des traces d'adduit ont été observées dans ces conditions. Il semblait donc logique de garder un solvant aromatique mais d'en employer un qui permet de refroidir la réaction à -78°C (tableau 3.4). Le toluène nous a semblé un candidat adéquat. Hélas, la réaction donne à nouveau un mélange de produits de dégradation avec des traces d'adduits ène.

Entrée	Acide de Lewis	Conditions	Résultats
1	Et_2AlCl	DCM, -78°C , 10min	/
2	Et_2AlCl	DCM, -100°C , 10min	/
3	Me_2AlCl	DCM, -78°C , 10min	/
4	Et_2AlCl	CHCl_3 , -78°C , 10min	/
5	Et_2AlCl	benzène, 5°C , 1h	traces
6	Et_2AlCl	toluène, -78°C , 1h	traces

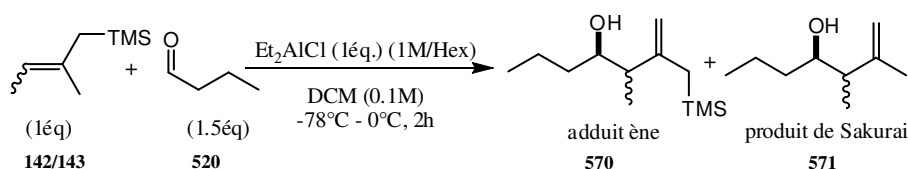
(Tableau 3.4)

De ces résultats, nous avons donc déduit que notre allylsilane **144** était trop réactif. En effet, après un temps de réaction de seulement 5 minutes, à -78°C , tout le produit de départ est consommé, sans pour autant donner de l'adduit ène. Il nous semble donc que ce

genre d'allylsilanes porteurs d'une double liaison terminale, ne soient pas adaptés pour la réaction ène.

III.8.3.2. Allylsilane 3-méthyl-2-((triméthylsilyl)méthyl)hept-1-èn-4-ol

Le troisième allylsilane que nous avons testé en réaction ène est le composé **142** (E) / **143** (Z). De nouveau, nous l'avons soumis aux conditions que nous avons développées dans le cas des allylsilanes substitués par un atome d'oxygène en position allylique (schéma 3.72).



(Schéma 3.72)

Dans ces conditions, la dégradation quasi complète du produit de départ est observée. Mais alors que l'exemple précédent ne nous a jamais montré de traces du produit désiré, cet allylsilane conduit à de faibles quantités de l'adduit désiré. Des traces du produit de Sakurai sont également présentes dans le brut réactionnel. Nous avons alors testé plusieurs autres conditions pour cette transformation. Nous avons trouvé que, cette fois-ci, le changement de solvant permet effectivement d'obtenir l'adduit ène **3.265** désiré majoritairement (tableau 3.5).

Entrée	Ac. de Lewis	Conditions	Résultats
1	Et_2AlCl	DCM (0.1M), -78°C , 1h	/
2	Et_2AlCl	DCM (0.05M), -78°C , 1h	/
3	Et_2AlCl	DCM (0.1M), -78°C , 10 min	Traces (conv. 40%)
4	Me_2AlCl	DCM (0.1M), -78°C , 1h	/
5	Et_2AlCl	DCM, -100°C , 1h	Traces (conv. 80%)
6	Et_2AlCl	Benzène (0.1M), 5°C , 4h	15%
7	Et_2AlCl	Toluène (0.1M), -78°C , 1h	55%
8	Et_2AlCl	Toluène (0.1M), -90°C , 1h	57%

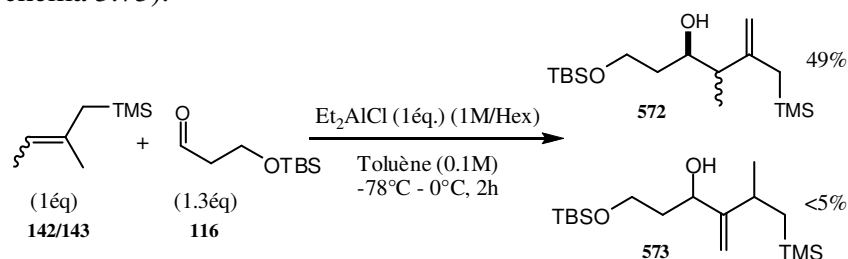
(Tableau 3.5)

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

La réaction s'effectue donc à très basse température (-90°C) et dans le toluène. La régiochimie de l'adduit ène est celui que nous avons espéré et l'on observe seulement des traces de l'autre régiomère si nous laissons revenir la réaction à 0°C dès le début du processus ène.

Les résultats présentés jusqu'ici ont été obtenus au départ d'un mélange d'isomère (*trans* / *cis*) de l'allylsilane **142/143**. Dans tous les cas, nous avons obtenu un mélange de diastéréoisomères qu'il nous a été impossible de séparer par chromatographie sur gel de silice. Afin de savoir si la réaction est diastéréosélective, nous avons réitéré cette transformation au départ de l'isomère *cis* pur. A notre grande surprise, nous avons constaté que la réaction nous fournit un mélange d'isomères *anti* : *syn* de 3 : 2. Le même résultat est obtenu si nous travaillons avec l'isomère *trans*. La réaction n'est donc malheureusement pas stéréocontrôlée et, dans tous les cas, nous avons obtenu un mélange de produits dans un rapport variant de 1 : 1 à 1.5 : 1 (*trans* : *cis*).

Nous avons aussi testé cet allylsilane avec l'aldéhyde **116**, afin de savoir s'il réagissait de la même façon que le butyraldéhyde. Nous obtenons effectivement l'adduit ène **572** avec un rendement moyen. De nouveau, la régiosélectivité est complète si nous travaillons à -78°C . La régiosélectivité peut être influencée par un changement de température. En effet, en utilisant des conditions plus dures (température plus élevée, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$) nous avons obtenu comme deuxième produit l'adduit **573** en quantité très minoritaire (± 15 : 1) (Schéma 3.73).

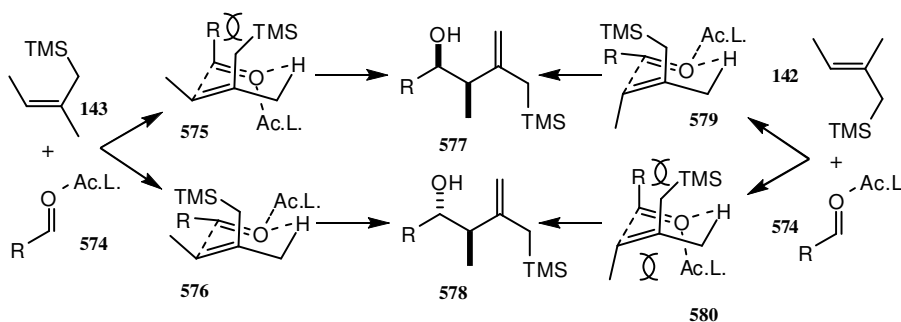


(Schéma 3.73)

En ce qui concerne la diastéréosélectivité, nous confirmons les résultats obtenus avec le butyraldéhyde. En effet, nous obtenons de

nouveau un rapport de 3 : 2 si nous employons l'allylsilane (**Z**) pur **143**.

Nous proposons dans le schéma 3.74, deux états de transition possibles qui expliquent les résultats obtenus lors de cette réaction.

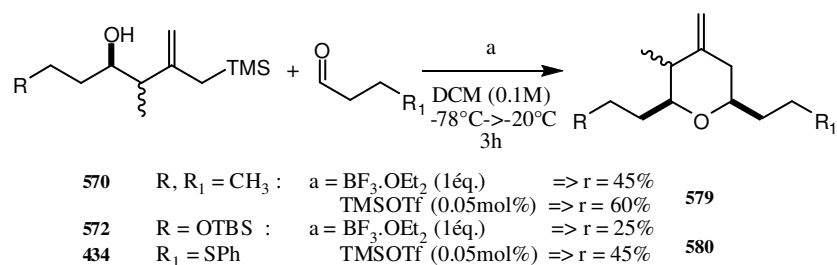


(Schéma 3.74)

Il y a deux (**575** et **580**) des quatre états de transition qui ont une énergie plus élevée que les deux autres, car ils souffrent de répulsions 1.3-diaxiale entre R et le CH₂TMS. Cependant, il ne s'agit pas de réelles interactions diaxiale; les substituants étant placés sur des centres sp². Il semble donc que la différence d'énergie entre ces états de transition est relativement faible, ce qui conduit à une érosion de la diastéréosélectivité.

Ces adduits éne ont ensuite été soumis à la réaction IMSC afin d'obtenir les tétrahydropyrannes **579** et **580** correspondant. Alors que le BF₃.OEt₂ semble être un bon choix pour cycliser l'adduit éne **570**, il est impératif d'effectuer la réaction à -30°C dans le cas du dérivé **572**. A plus haute température, l'éther silylé OTBS est déprotégé par un ion fluorure provenant de l'acide de Lewis. Ce groupe protecteur ne semble donc pas être un choix optimal pour cette cyclisation. Ce problème peut être évité en utilisant un autre groupe protecteur ou en effectuant la cyclisation à l'aide du TMSOTf comme catalyseur (schéma 3.75).

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



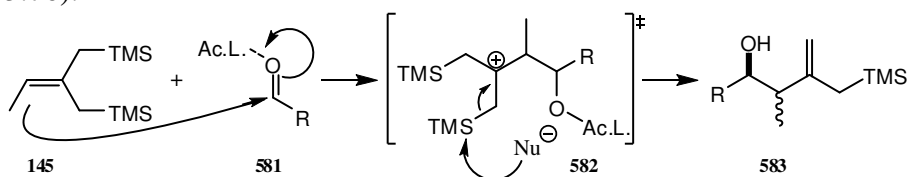
(Schéma 3.75)

Comme présenté dans le schéma au-dessus, les rendements avec le TMSOTf sont supérieurs à ceux obtenus avec BF₃.OEt₂. De plus, il suffit d'une quantité catalytique de TMSOTf pour arriver à une conversion complète, tandis qu'un équivalent de BF₃.OEt₂ est requis.

L'allylsilane **570** nous permet donc d'obtenir des adduits ène qui peuvent être transformés en tétrahydropyrannes avec des rendements allant de moyen à bons. Malheureusement, la diastéréosélectivité de ce processus est particulièrement faible.

III.8.4. Réaction de Sakurai avec l'allylsilane (2-ethylidenepropane-1,3-diyl)bis(triméthylsilane)

Dans le cas de cet allylsilane **145**, nous espérons promouvoir une première réaction de Sakurai-Hosomi sans que l'adduit ainsi généré **583** (également un allylsilane) ne réagisse à nouveau (schéma 3.76).

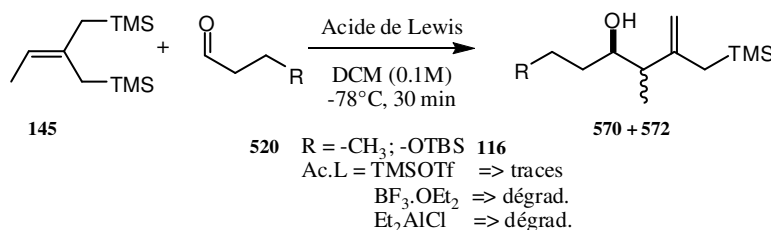


(Schéma 3.76)

Cette mono-réaction de Sakurai-Hosomi devrait nous fournir le même composé que celui obtenu lors de la réaction ène avec l'allylsilane **142**. Nous avons donc cherché à faire réagir cet allylsilane et avons testé plusieurs acides de Lewis connus pour catalyser ce type de réaction. La particularité de notre substrat est qu'il

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

contient deux fonctions TMS et que nous voulons juste faire réagir l'une des deux. Il nous fallait donc des conditions assez douces, mais suffisamment fortes que pour initier une mono-allylation. Nous avons tout d'abord testé le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, étant donné que c'est un acide de Lewis assez fort et qu'il contient des fluorures qui peuvent s'additionner sur l'atome de silicium. Nous avons donc choisi des conditions similaires à celles utilisées pour la réaction IMSC décrite ci-dessus (schéma 3.77).



(Schéma 3.77)

Malheureusement, cette réaction ne nous a pas fourni le produit désiré. Seul un mélange de plusieurs composés a été observé. De plus, il n'y a aucune trace de l'allylsilane **570** (ou **572**) désiré dans le brut réactionnel. Diminuer la quantité d'aldéhyde engagé, afin d'éviter une deuxième réaction de celui-ci, ne nous a pas permis d'obtenir l'adduit désiré. Il se peut que les ions fluorures du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ soient trop réactifs que pour permettre au deuxième groupe TMS de rester sur la molécule sans réagir.

Nous nous sommes donc tournés vers le TMSOTf, connu pour catalyser des réactions de Sakurai, et nous l'avons testé en présence de butyraldéhyde. De nouveau, le résultat obtenu a été fort peu satisfaisant, car nous avons obtenu un mélange complexe de produits. Mais cette fois ci, à la différence des expériences précédentes, nous avons pu détecter des traces du produit désiré.

Enfin, nous avons voulu savoir comment le Et_2AlCl allait réagir dans ces conditions et un dernier test a été réalisé avec cet acide de Lewis. Etant donné que dans cet acide de Lewis l'ion chlorure n'est presque pas nucléophile, il ne devrait pas réagir si rapidement avec les deux fonctions TMS. De cette manière, nous espérons pouvoir contrôler la réactivité du disilane de départ. Hélas, nous observons la destruction complète de l'allylsilane **145** de départ, et nous retrouvons la quasi-totalité de l'aldéhyde engagé à la fin de la réaction.

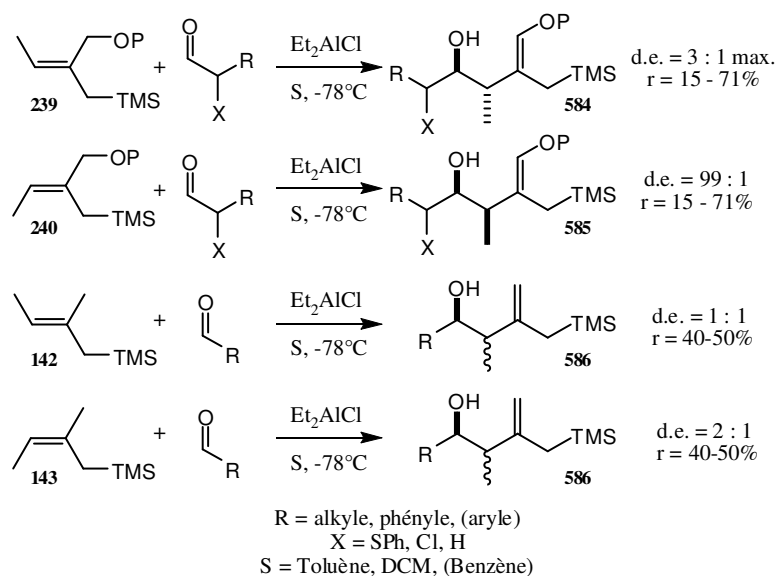
Pour des raisons d'accessibilité du produit de départ (voir chapitre allylsilane), nous n'avons pu faire que quelques tests sur de très petites quantités. Etant donné que ces tests ont été peu concluants et que nous avons juste pu observer des traces de produits, accompagnés de mélanges difficilement séparables, nous nous sommes concentrés sur les méthodes que nous avons déjà développées avec succès pour entamer la synthèse du Polycavernoside A.

III.9. Conclusions sur la réaction ène

Si nous examinons tous les résultats obtenus au cours de cette étude sur cette réaction ène particulière, nous pouvons conclure que ce processus fonctionne bien et donne de bons rendements avec les allylsilanes **239/240** (E et Z) et avec les allylsilanes **142/143** (E et Z). Pour ce qui est de la nature de l'énophile, le choix de certains aldéhydes ne s'est pas toujours avéré être le meilleur, étant donné que la plupart des aldéhydes insaturés ne donnent que des traces d'adduits ène.

Alors que les aldéhydes saturés réagissent très bien dans les conditions ène, le contrôle de la stéréochimie s'est avéré être plus subtil. En effet, seul l'allylsilane **240**, sous sa forme (Z), réagit sélectivement dans cette transformation pour fournir exclusivement l'adduit ène *syn*. Dans tous les autres cas, un mélange *syn* : *anti* est obtenu dans le brut réactionnel, avec souvent un rapport égal à 1 : 1. Seul l'encombrement stérique de l'aldéhyde semble influencer cette sélectivité. Les aldéhydes encombrés en position α réagissent plus sélectivement avec l'allylsilane **239** (E) que leurs homologues non encombrés.

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.78)

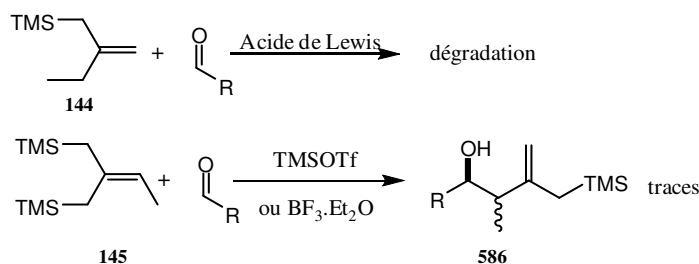
Vu les résultats obtenus avec les aldéhydes soufrés et chlorés, nous pouvons constater que la réaction n'est pas sensible à la présence de ceux-ci. Par contre, les adduits ène sont sensibles à la présence de protons, car ils se dégradent en milieu acide. De même, la présence d'impuretés dans les solvants de la réaction est prohibitive. Ne pas distiller le CH_2Cl_2 ou encore ne pas le distiller sur des quantités suffisantes de CaH_2 , nous empêche d'obtenir ne serait-ce que des traces d'adduit ène. Afin de mieux comprendre la réaction ène, une étude poussée sur la nature de ces impuretés dans le DCM serait nécessaire, mais elle n'a pas été réalisée par manque de temps.

Les conditions de la réaction n'ont que peu d'influence sur cette sélectivité. Seule une température plus basse a permis d'augmenter légèrement la diastéréosélectivité de la réaction. Par contre, les conditions de réaction sont très importantes pour le rendement de la réaction. Nous avons constaté que la réaction fonctionne toujours dans le toluène et donne l'adduit désiré, avec de bons rendements. Dans le DCM, seul l'adduit ène **584** est obtenu. Le benzène est une alternative qui permet de travailler à température ambiante. Malheureusement, les rendements sont assez médiocres et une grande partie du produit de départ se dégrade. Une remarque similaire peut être faite ici sur la nature des acides de Lewis. En effet,

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC

aucun changement d'acide de Lewis n'a apporté une quelconque sélectivité. Ainsi, la plupart des acides de Lewis ne fournissent pas d'adduit ène désiré, mais induisent une dégradation du produit de départ ou encore conduisent au produit de Sakurai. Il n'y a que les acides de Lewis à base d'aluminium (Et_2AlCl , EtAlCl_2 , Me_2AlCl ...) qui permettent d'obtenir effectivement des adduits ène à partir d'allylsilanes.

Une autre constatation que nous avons faite au cours de ces recherches, est que certains allylsilanes (**144** et **145**) sont trop réactifs pour fournir l'adduit ène recherché. Ils réagissent trop rapidement dans les conditions testées. Il nous reste à trouver des conditions encore plus douces, pour permettre à ce type d'allylsilanes de réagir sans dégradation du produit de départ ou de l'adduit final.

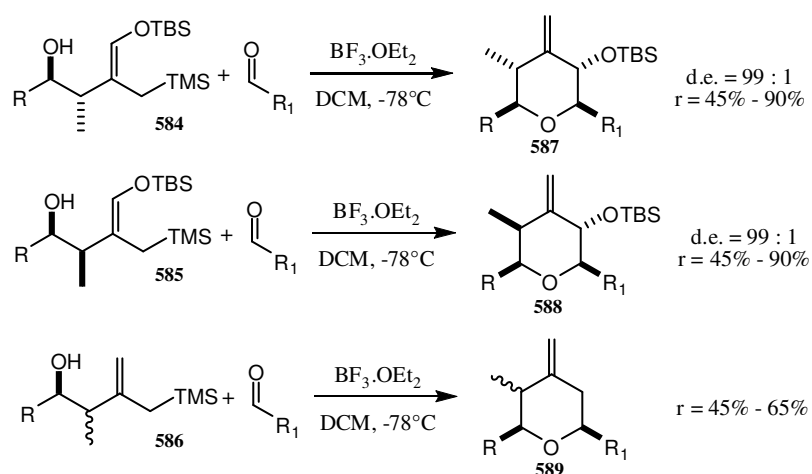


(Schéma 3.79)

Pour ce qui est de l'allyldisilane **145**, nos quelques tests ont montré que des traces d'adduit ène peuvent être obtenues. Il nous reste cependant à améliorer les conditions de cette réaction pour obtenir majoritairement le produit désiré. Dans ce but, nous devons tout d'abord trouver un autre moyen de synthétiser l'allylsilane de départ en plus grandes quantités. Le facteur limitant de cette étude a clairement été le manque de produit de départ et l'accessibilité de celui-ci.

La deuxième partie de ce chapitre est bien plus positive, car, lors de la cyclisation IMSC, nous n'avons pas observé d'isomérisation des adduits ène et les rendements de ces réactions sont quasi toujours élevés. Notre réaction ène permet de cette façon un accès contrôlé vers les tétrahydropyrannes **588**, **589** et, en partie, vers les tétrahydropyrannes de conformation *anti* **587**.

Chapitre II : Réaction Ene et réaction IMSC



(Schéma 3.80)

Les bons rendements de ces deux dernières réactions (ène et IMSC) nous ont finalement permis d'utiliser ce chemin réactionnel dans la synthèse du Polycavernoside A. Même si la diastéréosélectivité de la réaction ène conduisant à l'adduit *anti* n'est pas optimale, nous avons pu résoudre ce problème lors de la synthèse du fragment Sud du Polycavernoside A. Cette approche sera détaillée dans le chapitre suivant.

IV. Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

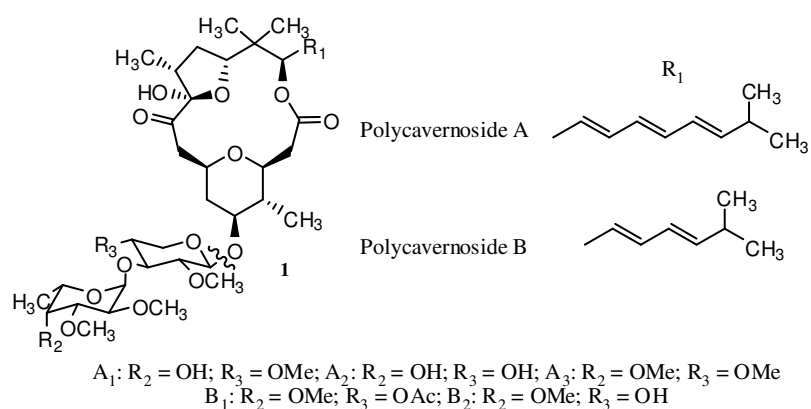
IV.1. Les Polycavernosides

C'est en 1991 que les Polycavernosides font parler pour la première fois d'eux, après l'intoxication de plusieurs personnes sur l'île de Guam. Cette intoxication a été due à la consommation de l'algue rouge comestible *Polycavernosa tsudai*, qui durant une période assez courte, a produit une toxine qui peut s'avérer être mortelle à petite dose pour l'être humain. Il a fallu attendre jusqu'en 1993 pour que le groupe de Yasumoto¹ découvre le Polycavernoside A, responsable de cette intoxication. On peut voir en dessous que le Polycavernoside A est une macrolactone contenant un lactol à cinq chaînons ainsi qu'un motif tétrahydropyranne interne. Lié à cette macrolactone, on trouve d'un côté une fonction triène et de l'autre côté un sucre, fixé sur l'alcool du tétrahydropyranne. Après cette découverte, le même groupe de chercheurs a trouvé, dans la même algue, d'autres composés de la même famille, non moins toxiques que le premier. Les différents composés ont été classés en deux catégories: Polycavernosides A et B², qui diffèrent au niveau de la fonction triène et de la partie glycosidique (Schéma 4.1). Alors que les Polycavernosides A (1, 2 et 3) contiennent une fonction triène, les Polycavernosides B (1 et 2) eux n'ont qu'une fonction diène sur leurs bras extérieurs.

¹ Yotsu-Yamashita, M.; Haddock, R.L.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1147

² Yotsu-Yamashita, M.; Seki, T.; Paul, V.J.; M.; Naoki, H.; Yasumoto, T. *Tetrahedron. Lett.* **1995**, *36*, 5563

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



(Schéma 4.1)

La seule différence entre les Polycavernosides A_1 , A_2 et A_3 est l'emplacement des groupements OMe et des fonctions OAc présents sur le sucre. La même remarque vaut pour les Polycavernoside B_1 et B_2 .

Alors que la détermination de la structure du Polycavernoside a pu être réalisée sur le produit naturel, extrait de l'algue *P. tsudai*, son activité biologique sur l'humain n'a pas pu être investiguée directement à cause du manque de matière première disponible. En effet, aussi spontanément que cette algue est devenue toxique, elle est redevenue comestible sans plus aucune présence de Polycavernoside A ou B. Or, une brève apparition de la toxine dans la même algue a été observée en 2001 durant quelques mois. On peut donc s'imaginer que l'algue ne produit cette toxine que dans des conditions bien spéciales et de façon cyclique. Toutefois, la deuxième apparition a permis de prélever une assez grande quantité de ce produit, afin de réaliser une étude quant à son activité biologique. Cette étude a démontré que la toxine agit en tant que neurotoxine et qu'elle détruit les neuroblastomes humains³.

³ a) Fujiwara, K.; Murai, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10770; b) Paquette, L.; Barriault, L.; Pissarnitski, D.; Johnston, J.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 619; c) White, J.D.; Blakemore, P.R.; Browder, C.C.; Hong, J.; Lincoln, C.M.; Nagornyy, P.A.; Robage, L.A.; Wardrop, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8593; d) White, J.D.; Blakemore, P.R.; Browder, C.C.; Hong, J.; Lincoln, C.M.; Nagornyy, P.A.; Robage, L.A.; Wardrop, D.J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5449

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

Vu la structure intéressante de cette toxine, elle a attiré dès 1993 les intérêts de certains laboratoires de synthèse de produits naturels. Jusqu'à aujourd'hui, il existe trois synthèses totales décrites du Polycavernoside A⁴ et plusieurs approches vers divers fragments de cette même molécule⁵. Nous allons détailler par la suite ces trois synthèses, leurs étapes-clés ainsi que les avantages et désavantages de chacune d'elles. Ensuite, ce chapitre sera consacré à notre plan de synthèse ainsi qu'aux résultats obtenus lors de nos recherches vers la synthèse totale du Polycavernoside A.

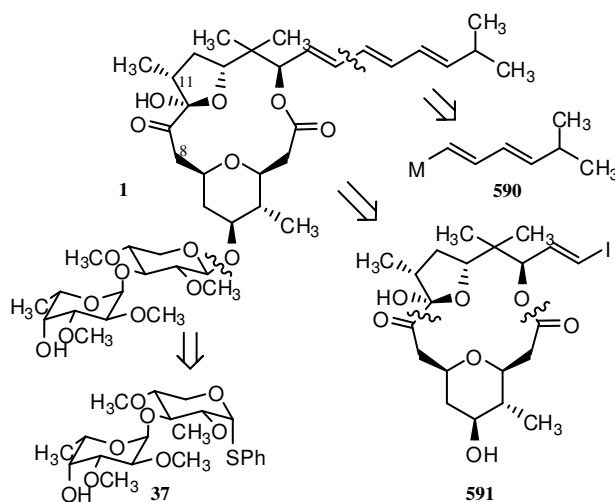
IV.2. Le Polycavernoside A et ses synthèses totales

Comme mentionné auparavant, il existe trois synthèses totales différentes du Polycavernoside A décrites dans la littérature. Or, si nous examinons en détails ces synthèses, on se rend compte que toutes les trois passent par la même rétrosynthèse, c'est à dire qu'il y a exactement les mêmes déconnexions au niveau de la macrolactone, ainsi que de la formation du triène et du dérivé glycosidique. Le choix a été fait de réaliser un couplage organométallique entre un halogène vinylique et un diène activé par un métal afin de synthétiser cette fonction triène. Ensuite, cette rétrosynthèse prévoit une division de la macrolactone en deux sous unités, liées au niveau de l'ester d'un côté et de la fonction lactone de l'autre côté. Nous allons voir par après que les trois groupes ont choisi de cycliser le lactol au départ d'autres macrolactones, qui sont transformées en la configuration désirée ultérieurement.

⁴ a) Fujiwara, K.; Amano, S.; Oka, T.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1994**, 2147; b) Paquette, L.; Barriault, L.; Pissarnitski, D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7389; c) Paquette, L.; Barriault, L.; Pissarnitski, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4542; d) White, J. D.; Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagornyy, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8593; e) Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagornyy, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J.; White, J. *J. Org. Soc.* **2005**, 70, 5449

⁵ a) Dumeunier, R.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10219; b) Barry, C. S.; Bushby, N.; Harding, J. R.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2683

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

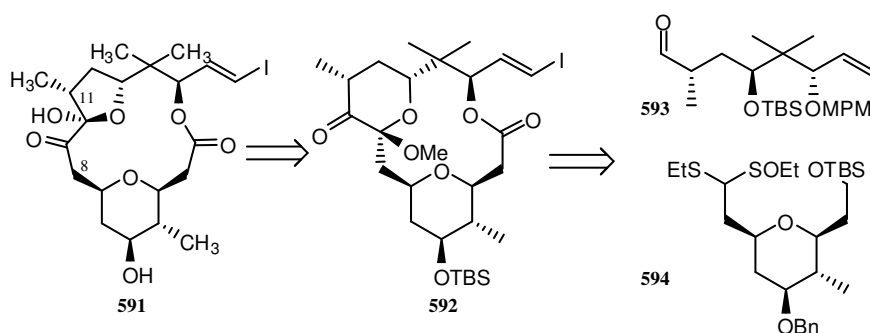


(Schéma 4.2)

Même si en apparence leurs synthèses semblent être proches les unes des autres, ce n'est évidemment pas le cas, car les différences apparaissent dès que nous analysons plus en détail ces trois synthèses. Il devient alors visible que les étapes clés sont toutes réalisées par des réactions différentes et donc la stéréochimie des différents centres chiraux est obtenue d'une autre manière et à un autre moment au cours de ces synthèses.

IV.2.1. La synthèse de A. Murai *et al.*

Le groupe de Murai a été le premier à publier une synthèse complète du Polycavernoside A. Le chemin synthétique comporte 42 étapes au total. Ils ont basé leur stratégie sur une connexion entre une sous-unité tétrahydropyranne **593** et un aldéhyde **592**. Ainsi la synthèse passe par une macrolactone qui contient deux cycles à six chaînons, dont un est réarrangé sélectivement en héli-acétal de façon intramoléculaire. La stéréochimie obtenue lors de cette étape est celle du produit naturel et peut être démontrée par un effet NOE élevé entre les protons H-8 et H-11 ($J_{H8-H7a} = 0$ Hz, $J_{H8-H7b} = 9$ Hz).



(Schéma 4.3)

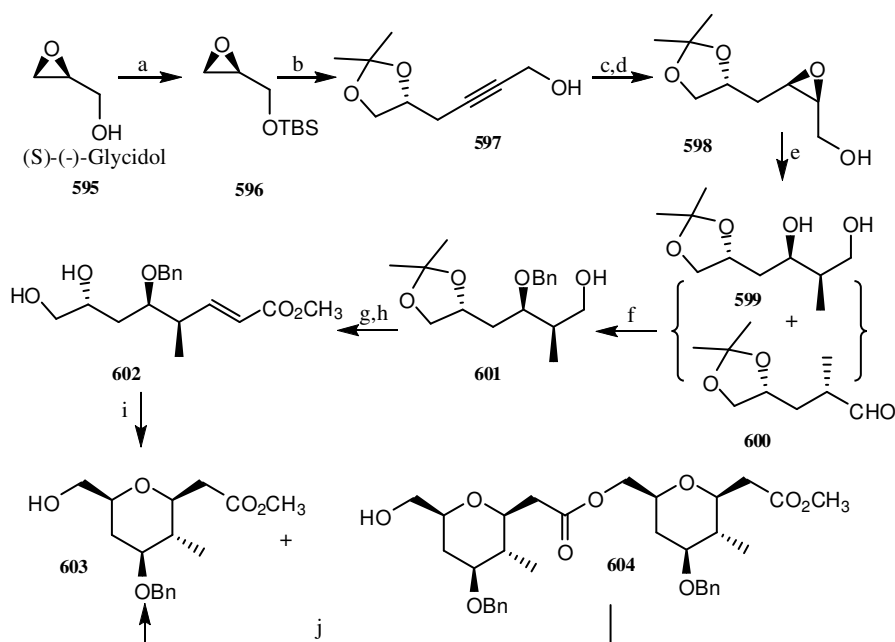
Pour ce qui est de la stéréochimie du tétrahydropyranne⁶, elle a été obtenue lors de sa synthèse initiale et aucune épimérisation n'a été observée au cours des étapes suivantes de cette approche. Cette synthèse débute par une procédure de Katsuki⁷, qui fait réagir du *S*-(-)-glycidol protégé avec de l'alcool propargylique en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Ensuite, la triple liaison est réduite en alcène *cis* et l'oléfine obtenue est ensuite transformée en époxyde chiral par une époxydation dans les conditions de Sharpless⁸, en utilisant le (+)-diéthyle tartrate. L'ouverture de l'époxyde par un cuprate conserve la stéréochimie obtenue auparavant et fournit le polyol **599** ainsi qu'une partie non négligeable du composé **600**, comme produit secondaire. Une partie de la stéréochimie désirée vient ainsi du produit de départ chiral et d'une époxydation asymétrique de Sharpless. Ensuite, après protection de l'alcool secondaire, l'alcool primaire est oxydé en aldéhyde et transformé en oléfine par une réaction d'Emmons-Horner, ce qui permet d'obtenir le composé (*Z*) majoritairement (5 : 1). Par après une addition de Michael intramoléculaire, promue par du *t*-BuOK, cyclise l'oléfine **602** en tétrahydropyranne, avec la même stéréochimie que celle trouvée dans le pyranne du Polycavernoside A. Le dimère obtenu comme produit secondaire lors de cette cyclisation, peut être transformé en monomère par simple saponification, ce qui évite une perte importante du produit de départ.

⁶ Fujiwara, K.; Amano, S.; Oka, T.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1994**, 2147

⁷ E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7063

⁸ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



a) TBSCl, Imid., DMF, °C, 1h, 96%; b) Alcool propargyle THP-ether, BuLi, BF₃·OEt₂, THF, -78°C, 2h30; PTS.H₂O, MeOH, reflux, 9h; dimethoxypropane, PTS.H₂O, DCM-MeOH, (1:4), 20°C, 25min, 71%; c) H₂, Lindler cat., quinoline, EtOH, 20°C, 3h, 91%; d) (+)-DET (1eq.), Ti(*i*OPr)₄ (1eq.), TBHP (2.2eq.), 4A MS, DCM, -20°C, 3d, 75%; e) MeLi (7eq.), CuI (4eq.), THF-Et₂O (2.3-1), -20°C, 23h; NaIO₄, THF-H₂O (2:1), 20°C, 26min, **599** (69%), **600** (20%); f) TBSCl, DMAP, Et₃N, DCM, 0°C, 1.5h, 91%; *t*-BuOK, BnBr, TBAI, THF, 0°C, 47min, 95%; TBAF, THF, 20°C, 80min, 79%; g) Swern oxyd., (MeO)₂POCH₂CO₂Me, KH, 18-crown-6, THF, 0°C, 1h, puis aldéhyde, -78°C, 4h, (Z) 78%, (E) (15%); h) PTS.H₂O, MeOH, 28°C, 1.5h, 92%; i) *t*-BuOK (8mol%), THF, -20°C, 20min, 92% (**603**:**604**=6.7:1); j) *t*-BuOK (1eq.), MeOH, 25°C, 11h, 91% from **604**

(Schéma 4.4)

Les auteurs se sont ensuite intéressés à la partie nord du Polycavernoside A et ils ont commencé la synthèse de cette partie à partir du 2,2-diméthylpropane-1,3-diol⁹. Cette séquence de réactions permet d'obtenir à l'aldéhyde **593** et contient deux étapes clés, qui génèrent trois centres chiraux. La première étape-clé est une époxydation de Sharpless¹⁰ en présence de (-)-diéthyle tartrate, qui génère l'époxyde **607** (2R, 3R) avec un excès énantiomérique de 99%. La stéréochimie *S* de l'hydroxyle, qui est obtenue à partir de cet

⁹ Hayashi, N.; Mine, T.; Fujiwara, K.; Murai, A. *Chem. Lett.* **1994**, 2143

¹⁰ Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

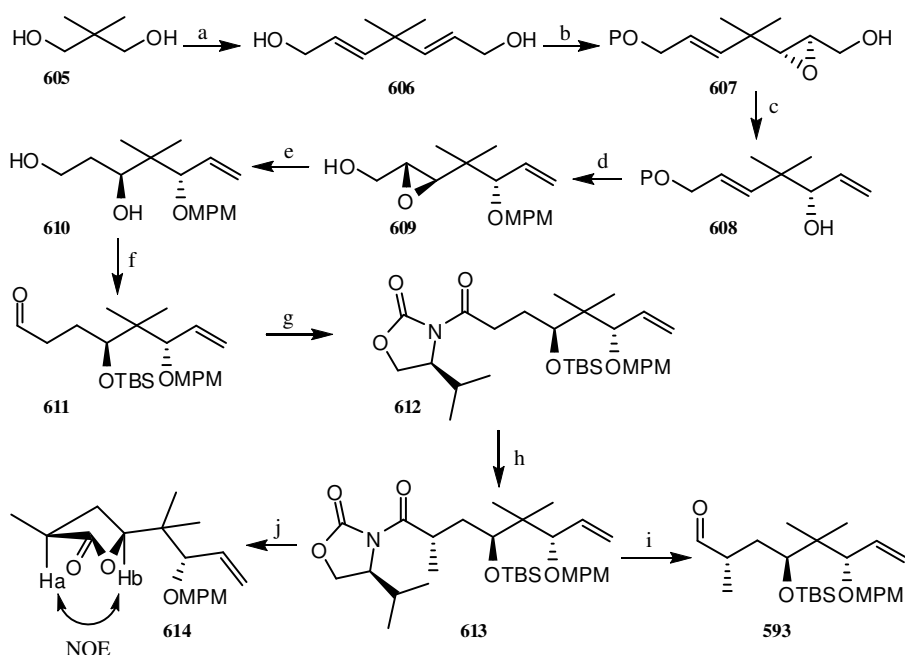
époxyde, a été mesurée avec une procédure de Mosher¹¹ utilisant du MTPA. Ensuite une deuxième époxydation a été réalisée sur l'oléfine **608**, qui cette fois ci, fournit l'époxyde **609**, en configuration *anti* par rapport à l'alcool secondaire chiral. La diastéréosélectivité obtenue ici est de nouveau complète. Et comme auparavant, la stéréochimie de l'hydroxyle de l'étape suivante a été mesurée par la même procédure de Mosher et de nouveau la stéréochimie *S* a été obtenue exclusivement. Après oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde, une réaction d'Evans¹² crée le troisième centre chiral présent sur la molécule finale. En protégeant l'aldéhyde **611** par de l'isopropyle-2-oxazolidine, Murai et son groupe arrivent à introduire le méthyle stéréosélectivement avec un excès diastéréomérique de 99%. La stéréochimie absolue de ce centre chiral a été mesurée après une cyclisation intramoléculaire de l'amide **613** en lactone **614** à cinq chaînons, ce qui a permis de mesurer un effet NOE entre ses protons Ha et Hb.

Une dernière étape d'oxydation permet d'obtenir l'aldéhyde **593**, utilisé par la suite pour la synthèse du macrocycle du Polycavernoside A et ainsi de la lactone interne de celui-ci (schéma 4.5).

¹¹ Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092

¹² Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



a) Swern oxyd. et Wittig oléf., 56%; DIBAL-H, DCM, -78°C, 3.5h, 84%; b) TBDPSCl, Imid., DMF, 20°C, 14h, 57%; (-)-DET, Ti(*i*OPr)₄, TBHP, MS 4A, DCM, -25°C, 24h, 100%; c) I₂, PPh₃, Imid., PhH, 23°C, 45min; Zn, NH₄Cl, EtOH, 23°C, 4h, 94%; d) MPMCl, NaH, TBAI, THF, 20°C, 36h; TBAF, THF, 20°C, 1.5h, 69%; (-)-DET, Ti(*i*OPr)₄, TBHP, MS 4A, DCM, -25°C, 13h, 100%; e) Red-Al, THF, 20°C, 4h, 100%; f) TsCl, Et₃N, DMAP, DCM, 0°C, 17h, 98%; TBSOTf, 2,6-lutidine, DCM, 0°C, 40min; KCN, DMSO, 20°C, 16h, 92%; DIBAL, DCM, -78°C, 3h; sat.Rochelle sel aq., 20°C, 2h, 96%; g), NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-méthyl-2-butène, *t*-BuOH-H₂O, (3.7:1), 0°C, 1h; PvCl, Et₃N, Et₂O, 0°C, 1h, puis N-lithio-(4*S*)-4-*i*-propyle-2-oxazolidone, THF, -78°C-0°C, 45min, 100%; h) LDA, CH₃I, THF, -25°C, 20h, 69%; i) LiAlH₄, THF, 0°C, 1h, 100%; j) H₂O₂, LiOH, THF-H₂O (3:1), 20°C, 3h; Na₂SO₃aq., 20°C, 15h, 46%; HFAq., 20°C, 14h, 65%

(Schéma 4.5)

La suite de la synthèse consiste en le couplage entre l'aldéhyde **593** et le tétrahydropyranne **594**. Afin de réaliser ce couplage, l'alcool du THP **603** est d'abord transformé en aldéhyde et ensuite en dithioacétal. Une déprotonation au pied de ce dithioacétal a permis aux auteurs de cette synthèse de réaliser le premier couplage du macrocycle final et d'obtenir les deux molécules **615** et **616** avec rétention de la stéréochimie des centres chiraux. Ces deux molécules peuvent être cyclisées en condition acide. Elles fournissent ainsi le même produit **617/618** sous forme de deux diastéréomères (3 :1). Or, cette épimérisation n'a que peu d'importance pour la suite de la synthèse, étant donné que cet alcool sera oxydé en cétone lors de la prochaine étape. Ensuite, après de petits changements, ce bicyclic est

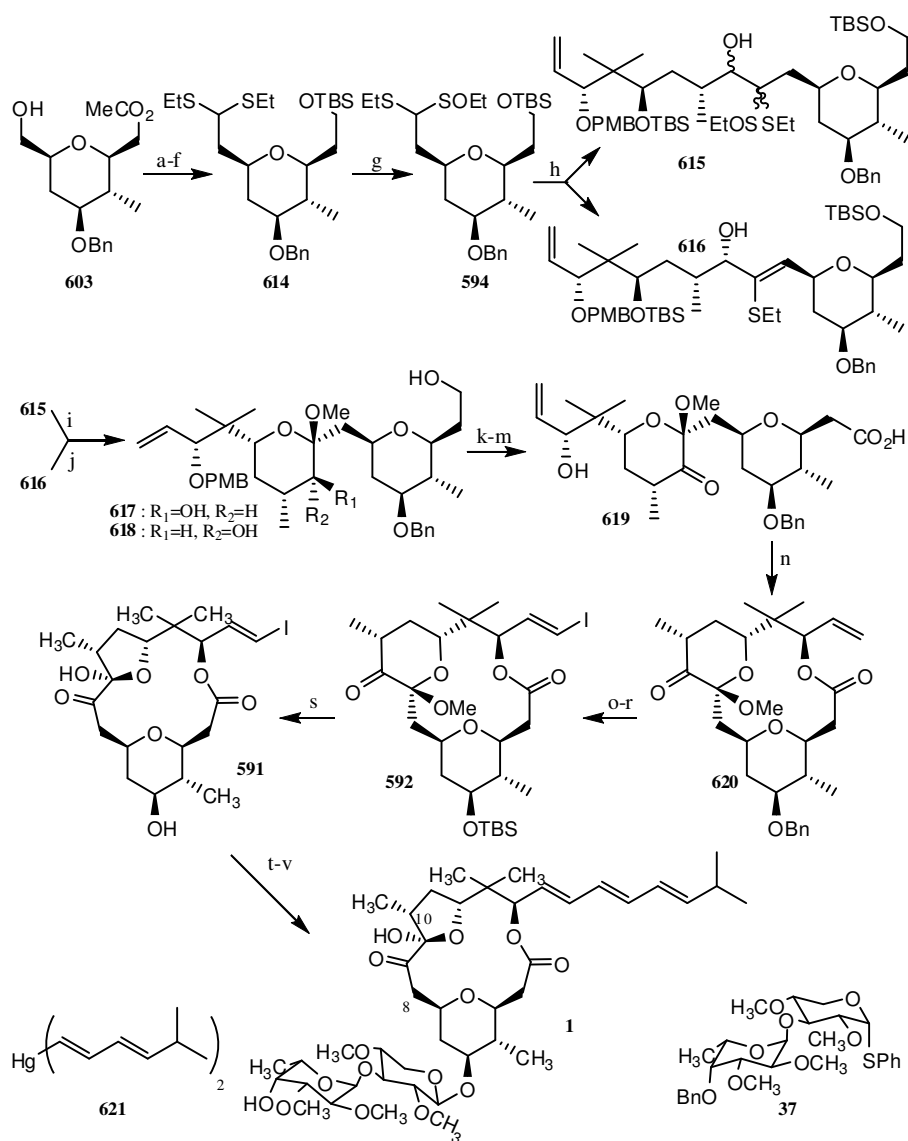
Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

cyclisé en macrocycle **620** à 12 chaînons par la méthode de Yamaguchi¹³. Comme on peut le voir dans le schéma 4.5, ce macrocycle n'est pas encore celui du Polycavernoside A, car il reste à transformer l'acétal à 6 chaînons en hémi-acétal à 5 chaînons, de façon diastéréocontrôlée. Cette transformation se fait spontanément en présence d'acide et seul l'hémi-acétal, avec la même stéréochimie que celle du produit naturel, a été obtenue à la fin de cette réaction. Cette stéréochimie a été prouvée par un effet NOE entre les protons H-11 et H-8b et avec une constante de couplage élevée entre le proton H-8b et le proton H-7 ($J_{11/8b} = 9.2$ Hz). Pour terminer cette synthèse, il reste à former le triène et à rajouter le sucre sur le macrocycle. Le sucre est introduit dans les conditions de Nicolaou¹⁴ et ce, avant la formation du triène. En effet, dans le cas inverse, la fonction triène s'est avérée instable. Le triène a ensuite été construit par un couplage entre un iodure vinylique (préparé auparavant par une oléfination de Takai) et un diène mercurique dans des conditions douces, afin d'éviter les réactions secondaires.

¹³ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989

¹⁴ Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Papahatjis, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2430

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



a) COCl_2 (1.5éq.), DMSO (2.4éq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 20min, Et_3N (5éq.), $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$; b) $\text{PPh}_3=\text{CHOCH}_3$ (1.5eq), THF, -78°C , 5min, 20°C , 16h, 90%; c) $\text{THF}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$, (1:1:0.2), 20°C , 4.5h, 92%; d) TMSSEt (3eq), ZnI_2 (cat.), DCM, 20°C , 5.5h; e) LiAlH_4 (2eq), THF, 0°C ; f) TBSCl (1.1eq), imid. (2.2eq), DMF, 0°C , 99% (2 étapes); g) m-CPBA (1eq), DCM, -60°C , 93%; h) LDA 1(eq), THF, -78°C , 10min, **593** (0.5eq), -78°C , 30min, 46% (**615**), 33% (**616**); i) $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.4eq), $\text{MeOH}-(\text{MeO})_3\text{CH}$ (10:1), 25°C , 21h, 50% (**617**), 18% (**618**); j) $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.4eq), $\text{MeOH}-(\text{MeO})_3\text{CH}$ (10:1), 25°C , 3d, 65% (**617**); k) $(\text{COCl})_2$ (10eq), DMSO (16eq), DCM, -60°C , 20min, Et_3N (64eq), $-60^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 88%; l) DDQ (1.5eq), DCM, 20°C , 2.5h, 92%; m) NaClO_2 (5eq), NaH_2PO_4 (10eq), 2-méthyl-2-butène (100eq), $t\text{-BuOH}-\text{H}_2\text{O}$ (3.5:1), 0°C , 20min, 100% (brut); n) chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl (4eq), Et_3N (8eq), THF, 20°C , 10h, DMAP, (37eq), Tol., 60°C , 1h, 75%; o) OsO_4 (0.2eq), NMO (12eq), 1,4-dioxane- H_2O (3:1), 20°C , 31h, NaIO_4 (15eq), 40min, 75%; p) H_2 , Pd/C, MeOH, 20°C , 40min; q) TBSOTf (10eq), 2,6-lutidine (25eq), DCM, 0°C , 5min, 95%; r) CrCl_2 (270eq), CH_3I (90eq), THF, 0°C , 30min, 80%; s) $\text{THF}-\text{H}_2\text{O}-\text{TFA}$ (2.5:2.5:1), 20°C , 6.5h, 95%; t) **37** (4eq), NBS (8eq), 4A MS, CH_3CN , -20°C , 5min, 50%; u) DDQ (30eq), DCM- H_2O (25:1), 20°C , 10h, 70%; v) **621** (excès) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (cat.) THF, $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 75%

(Schéma 4.6)

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

Ainsi le Polycavernoside A a été synthétisé pour la première fois en 42 étapes, avec une introduction de la stéréochimie par la réaction de Sharpless, la réaction d'Evans et en utilisant des produits de départ chiraux.

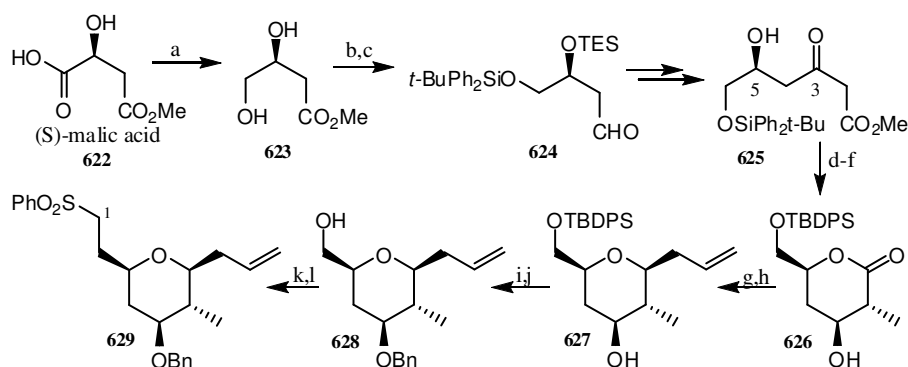
IV.2.2. La synthèse de Paquette *et al.*

Tout comme la synthèse précédente, cette synthèse totale du groupe de Paquette emploie deux fragments principaux, nord et sud, qui sont couplés ensemble pour donner le macrocycle du Polycavernoside A. Ainsi, la molécule cible a été divisée en une unité tétrahydropyranne et en une unité polyol, qui peut être cyclisée en lactol de façon intramoléculaire et diastéréocontrôlée. La fonction triène est ensuite générée par un couplage organométallique sur un iodure vinylique. Cette rétrosynthèse est la même que la synthèse décrite précédemment. L'assemblage des différentes sous-unités passe par un autre chemin rétrosynthétique et la stéréochimie est fixée par des méthodes alternatives à celles décrites par Murai *et al.* (schéma 4.2). La synthèse de Paquette s'effectue en 39 étapes et est donc légèrement plus courte que la précédente.

La synthèse débute avec la préparation du tétrahydropyranne **626**, à partir d'un produit optiquement pur, qui est l'acide L-malique. Cette méthodologie vers les tétrahydropyrannes a été développée par Oishi¹⁵ quelques années auparavant et elle a été appliquée par Paquette pour la construction du Polycavernoside A.

¹⁵ Fukui, M.; Okamoto, S.; Sano, T.; Nakata, T.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2890

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



a) BMS, NaBH₄, THF, r.t.; b) *t*-BuPh₂SiCl, Imid., DMF, 0°C, Et₃SiCl, 79%; c) DIBAL, Et₂O, -78°C, 93%; CH₃CO₂Et, LDA, THF, -78°C, 92%; PDC, 4A MS, DCM, t.a., 81%; AcOH_{aq}, THF, t.a., 96%; d) Me₄NB(OAc)₃H, AcOH-CH₃CN, 0°C, 81% (C₃-C₅ - 1:9 *syn:anti*); e) LiOH, THF, 0°C; benzène reflux, 4A MS, 85%; f) LDA (5eq), THF-HMPA, (5eq), -20°C, 1h, MeI (10eq), -78°C, 1h, 90% (99:1); g) CH₂=CHCH₂MgBr, THF, -78°C, 71%; h) Et₃SiH, SnCl₄, DCM, -78°C->20°C, 71%; i) NaH, BnBr, NaI, THF, reflux, 87%; j) TBAF, THF, 98%; k) PPh₃, I₂, Imid., C₆H₆, 94%; l) LiCH₂SO₂Ph, THF, HMPA, t.a., 69%;

(Schéma 4.7)

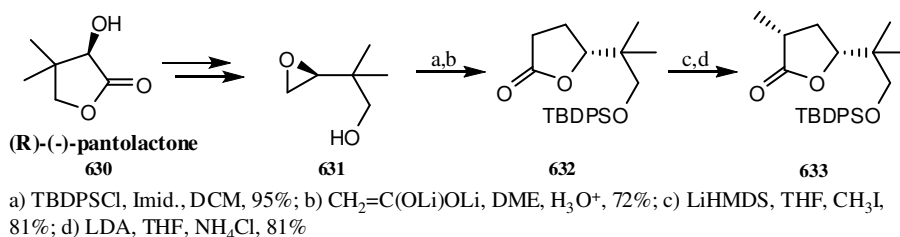
Ce THP **626** est ensuite légèrement modifié afin de pouvoir créer un centre nucléophile au niveau du carbone 1. La déprotonation sur ce carbone permet ensuite la réalisation du couplage avec la chaîne polyol.

Ce polyol est obtenu à partir d'un réarrangement de la (*R*)-(-)-pantolactone, développé par Lavallée *et al.*¹⁶, afin de fournir dans un premier temps l'époxyde **631** optiquement actif. La stéréochimie du centre chiral 1 de la lactone **632** vient donc du produit de départ utilisé et est conservé lors de la suite du chemin réactionnel. Pour ce qui est du deuxième centre chiral, soit le méthyle en position C-3, il est obtenu par une méthylation contrôlée de la lactone **632**. La chaîne alkyle de cette lactone permet une attaque nucléophile régiocontrôlée par du dilithioacétate¹⁷ pour fournir exclusivement la lactone **633**, avec une configuration *anti* entre la chaîne alkylée et le méthyle introduit. Or, comme c'est l'autre isomère qui est désiré lors cette synthèse du Polycavernoside A, les auteurs ont traité cette lactone **633** avec du LDA, afin de forcer le méthyle à adopter la position la plus stable et à être *syn* par rapport au groupement alkyle.

¹⁶ Lavallée, P.; Ruel, R.; Grenier, L.; Bissonnette, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 679

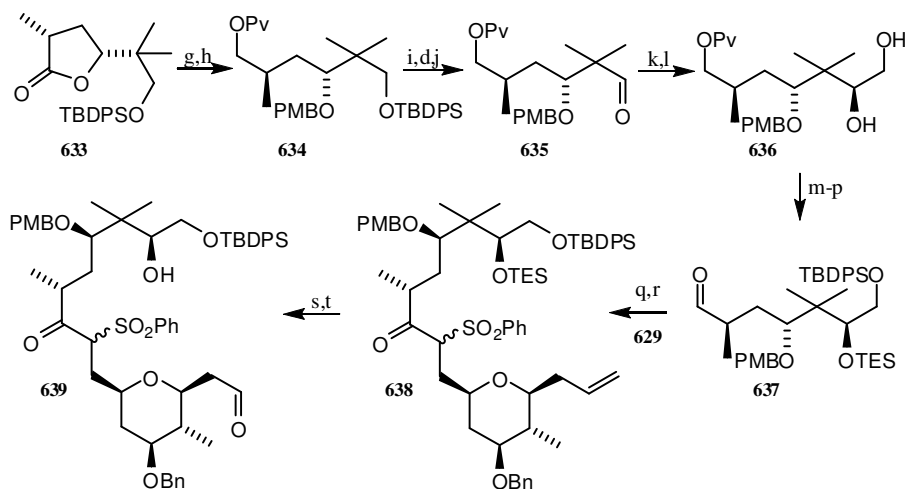
¹⁷ Creger, P. L. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1907

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



(Schéma 4.8)

La prochaine étape de cette séquence réactionnelle est l'ouverture de la lactone, avant un allongement de la chaîne carbonée d'un carbone manquant. Après oxydation de l'alcool primaire désilylé, l'aldéhyde **637** et le THP **629** sont couplés à l'aide de butyllithium, avec un bon rendement, et sans épimérisation des centres chiraux. Afin d'éliminer le carbone excédentaire du tétrahydropyrane, l'oléfine terminale de ce dernier est oxydée en aldéhyde à l'aide d' OsO_4 .

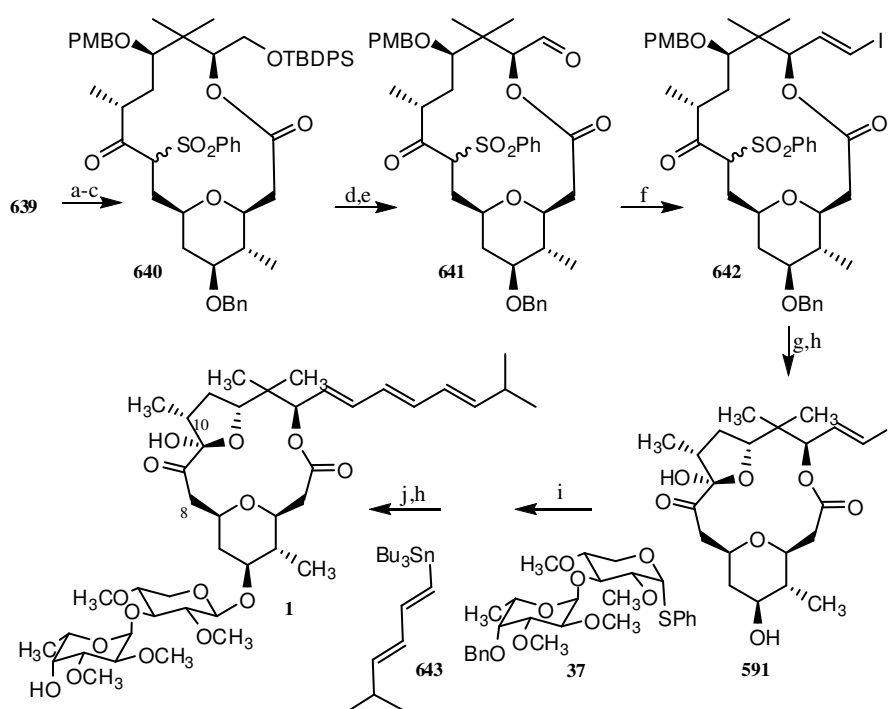


g) LiBH_4 , Et_2O , CH_3OH , 93%; h) PvCl , py, DCM, 96%; i) $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{O}(\text{=NH})\text{CCl}_3$, TfOH , Et_2O , 81%; j) Swern, 94%; k) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, THF, 89%; l) OsO_4 , $(\text{DHQ})_2\text{Pyr}$, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 , $t\text{-BuOH}$, H_2O , 0°C , 99%; m) TBDPSCl, Imid, THF, 82%; n) TESC, Imid, DMAP, DMF, 82%; o) $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, THF, -30°C , 79%; p) TPAP, NMO, 4A MS, DCM, 89%; q) $n\text{-BuLi}$, **629**, THF, -78°C , 76%; r) Dess-Martin periodinane, DCM, 99%; s) (TsOH) , CH_3OH , DCM, 73%; t) OsO_4 , NMO, THF, H_2O , 73%

(Schéma 4.9)

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

Une macrolactonisation de Yamaguchi¹⁸ est ensuite réalisée, dans les mêmes conditions que celle utilisées par Murai *et al.*, afin de fermer le macrocycle en couplant l'alcool secondaire et la fonction ester. Ce macrocycle est ensuite modifié et l'hémi-acétal est créé de façon intramoléculaire, avec la stéréochimie désirée. Pour finir, il reste à fixer le sucre sur l'alcool déprotégé du tétrahydropyranne et à synthétiser la fonction triène par une réaction de couplage organométallique à l'aide de l'étain vinylique **643** et catalysée par du $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ ¹⁹.



a) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-méthyl-2-butène, *t*-BuOH, H_2O , 0°C , 88%; b) 2,4,6- $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, NEt_3 , THF, 25°C ; c) DMAP, Tol., 110°C , 82%; d) Hf.py, THF, py, 64%; e) Dess-Martin periodinane, DCM, 90%; f) CrCl_2 , CH_3I , THF, 77%; g) *t*-BuOK, Davis, oxaziridine, THF, 0°C ; h) DDQ, DCM, H_2O , 73%; i) NBS, 4A MS, **37**, CH_3CN , $-20^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 49%; j) $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, **643**, DMF, t.a., 4h, 76%

(Schéma 4.10)

Comme preuve de leur synthèse du Polycavernoside A, l'effet NOE entre le proton H-10 et H-8a a été mesuré et il s'est avéré être

¹⁸ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989

¹⁹ Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, 50, 1

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

identique à celui du produit naturel. Même si cette synthèse est plus courte que celle décrite auparavant, elle est moins originale du fait que les centres chiraux sont principalement obtenus par l'utilisation de produit de départ chiraux. De plus, le chemin de synthèse est très similaire à celui de Murai *et al.* La principale différence entre les deux approches consiste en la nature de la formation de l'hémi-acétal cyclique et du tétrahydropyranne du macrocycle du Polycavernoside A.

IV.2.3. La synthèse de White *et al.*

Nous allons maintenant aborder la troisième et dernière synthèse totale du Polycavernoside A publiée par le groupe de White *et al.* en 2001. Tout comme dans le cas des deux synthèses précédentes, la rétrosynthèse de White *et al.* scinde la molécule cible en un fragment nord (aldéhyde **654**) et un fragment sud (tétrahydropyranne **661**). Ces deux synthons sont ensuite couplés l'un à l'autre par une macrolactonisation et la fonction triène, caractéristique du Polycavernoside A, est obtenue par un couplage organométallique entre un diène et un iodure vinylique. Alors que nous avons vu auparavant cette rétrosynthèse en détail, nous allons nous focaliser ici plutôt sur la synthèse des différents fragments, par des méthodologies différentes que celles utilisées par les autres auteurs.

Le principal avantage de la synthèse choisie par White *et al.* est le fait que leur chemin réactionnel est bien plus court que ceux décrits jusqu'ici, car le fragment nord est construit en seulement 14 étapes et le fragment sud en 19.

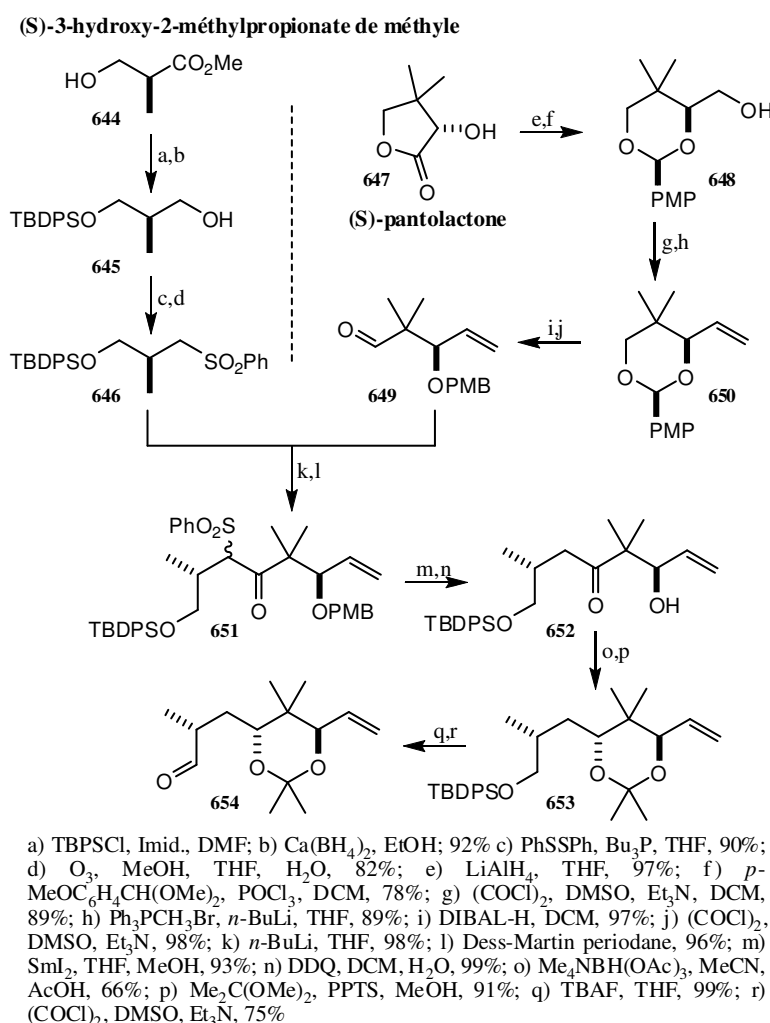
Ainsi, la synthèse de la partie nord débute par le chemin réactionnel développé par Lavallée²⁰ et part du produit chiral (*S*)-pantolactone **647**. Comme ce produit est identique à celui utilisé par Paquette pour sa synthèse totale du Polycavernoside A, la stéréochimie initiale provient donc de nouveau de ce matériel de départ (voir au-dessus). La transformation de cette lactone en acétal a été décrite par Mukaiyama²¹ et un traitement de celui-ci par du DIBAL-H permet de

²⁰ Lavallée, P.; Ruel, R.; Grenier, L.; Bissonnette, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 679

²¹ Shiina, I.; Shibata, J.; Ibuka, R.; Imai, Y.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 113

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

l'ouvrir en éther *p*-méthoxybenzyle qui est ensuite oxydé en aldéhyde. La stéréochimie du deuxième centre chiral, portant le méthyle, résulte de l'utilisation du (*S*)-3-hydroxy-2-méthylpropionate de méthyle comme deuxième produit de départ. Après le couplage des deux synthons **646** et **649**, l'alcool résultant est oxydé en cétone avant de remplacer la sulfone par un atome d'hydrogène. La cétone ainsi générée est réduite en alcool de façon diastéréocontrôlée. Le troisième et dernier centre chiral de ce fragment nord du Polycavernoside A est ensuite introduit (schéma 4.11).



(Schéma 4.11)

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

Ensuite White *et al.* se sont intéressés au tétrahydropyranne **661** du Polycavernoside A et ils ont débuté cette séquence de réactions par un simple aldéhyde sur lequel ils ont réalisé une allylation asymétrique de Brown²². Ainsi, le premier centre chiral est créé sous forme d'un seul alcool homoallylique **655** avec une stéréochimie S. La suite de cette synthèse ressemble fortement à celle employée par Murai *et al.*, car ici aussi l'aldéhyde **655** est condensé avec une oxazolidine chirale afin de générer le deuxième ainsi que le troisième centre chiral du tétrahydropyranne final²³. Ce produit aldol étant très instable du fait qu'il peut facilement effectuer une réaction de rétro-aldol, il a été immédiatement transformé en une amide de Weinreb²⁴ **656** stable. Après protection de la fonction alcool et réduction de l'oxazolidine au DIBAL-H, l'aldéhyde obtenu est condensé dans les conditions de Gennari-Still²⁵, afin de donner l'oléfine (Z) espérée **658**. Après déprotection des fonctions alcools, cette oléfine est alors cyclisée en conditions acides dans le tétrahydropyranne **659** et ensuite le réactif d'Ohira²⁶ et le 9-bromo-9-borabicyclo-[3.3.1]-nonane²⁷ permettent d'obtenir l'alkyne **660** ainsi que le bromure vinylique **661** sous forme d'un seul diastéréoisomère optiquement pur (schéma 4.12).

²² Paterson, I.; Wallace, D. J.; Gibson, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8911

²³ Gage, J. R.; Evans, D. A. *Organic Syntheses* **1993**, 8, 339

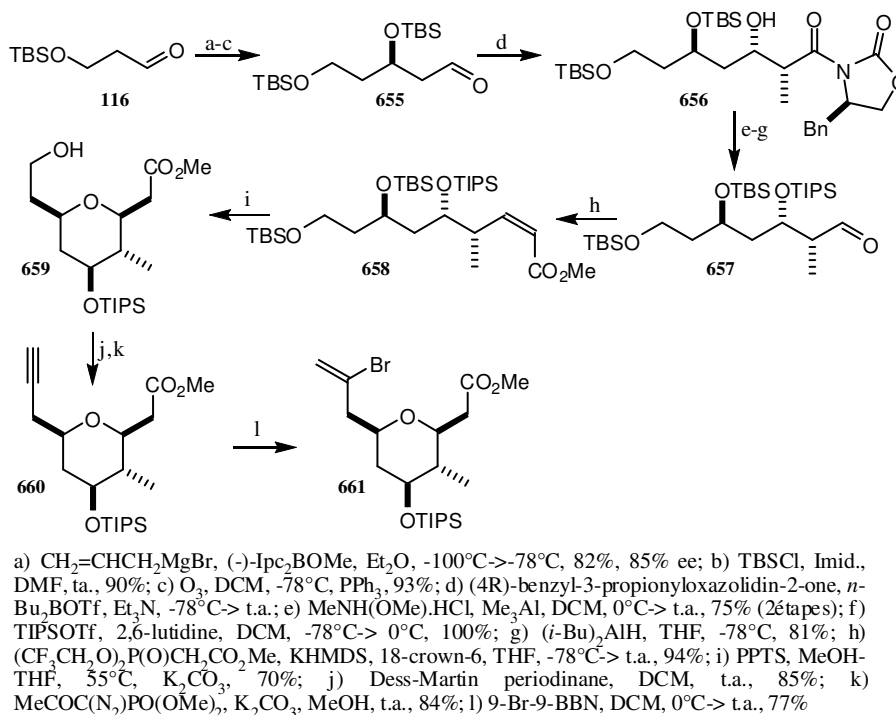
²⁴ Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 989

²⁵ Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405

²⁶ Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561

²⁷ Hara, S.; Dojo, H.; Takinami, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 731

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



(Schéma 4.12)

Une fois la synthèse de ces deux fragments terminée, il reste à effectuer leur connection afin d'obtenir le macrocycle ainsi que l'hémi-acétal avec la stéréochimie du Polycavernoside A. Pour la première connection, au niveau du bromure, les auteurs ont choisi les conditions de Nozaki-Hiyama-Kishi²⁸, qui leur a fourni l'alcool allylique **662** sous la forme d'un mélange d'épimères 1 : 1. Après séparation de ces deux isomères, le composé non désiré (10 *S*) a été traité avec du méthanol acidifié et une saponification subséquente permet d'obtenir l'isomère inverse (10 *R*), présent dans le produit naturel. Ce produit **663** est ensuite cyclisé dans les conditions de macrolactonisation de Yamaguchi²⁹ afin de fournir le macrocycle **664**. Après diverses déprotections et une oléfination de Takai³⁰ de la

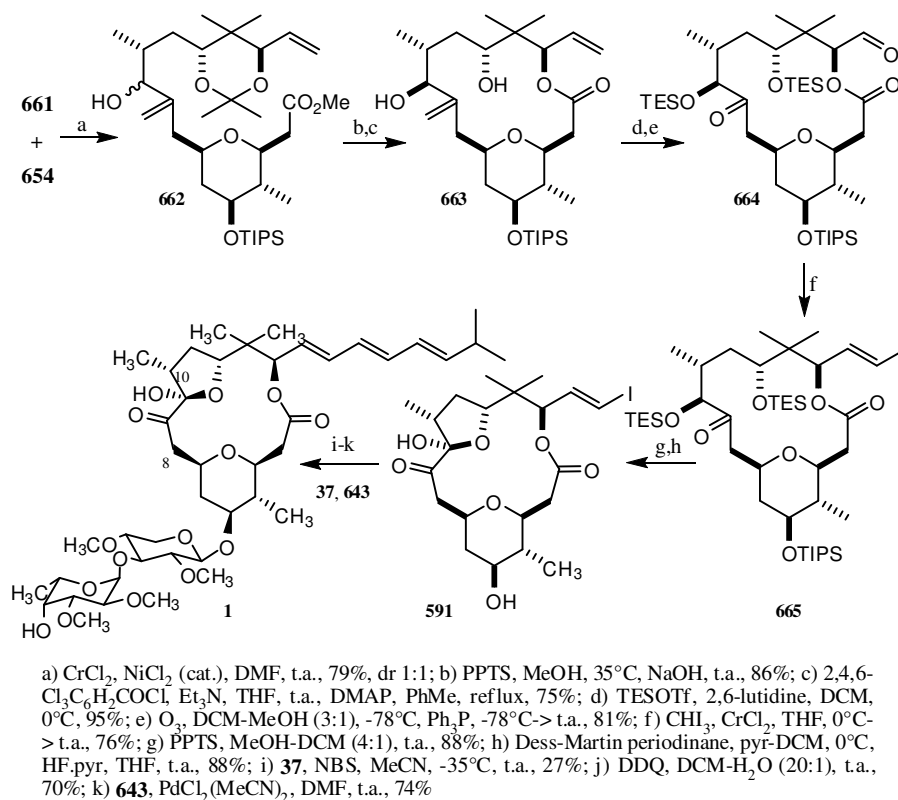
²⁸ a) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644; b) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Uchimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048

²⁹ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989

³⁰ Takai, K.; Nitta, K.; Uchimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

fonction aldéhyde en iodure vinylique, l'alcool **665** est oxydé en dicétone. La cyclisation de celle-ci en héli-acétal **591** s'ensuit. Ensuite, il reste à fixer le sucre au macrocycle et à générer la fonction triène externe, ce qui a été réalisé de la même façon que dans les deux synthèses précédentes (schéma 4.13).



(Schéma 4.13)

La stéréochimie finale a été vérifiée par un effet NOE entre les protons H-8 et H-10 et la valeur trouvée correspond à celle du produit naturel. Cette méthodologie permet donc de synthétiser le Polycavernoside A. De plus, un changement de la stéréochimie des produits de départ permet aussi la synthèse d'autres diastéréoisomères³¹ de ce produit naturel.

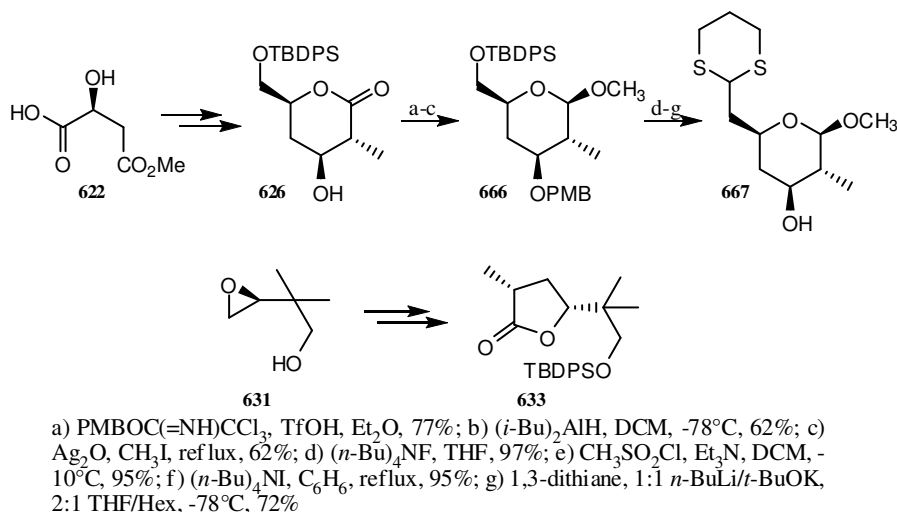
³¹ Blakemore, P. R.; Browder, C. C.; Hong, J.; Lincoln, C. M.; Nagorny, P. A.; Robarge, L. A.; Wardrop, D. J.; White, J. J. *Org. Soc.* **2005**, 70, 5449

IV.3. Les synthèses partielles du Polycavernoside A

Alors que nous avons consacré la première partie de ce chapitre aux publications des synthèses totales complètes du Polycavernoside A, nous allons aborder ici les synthèses partielles (fragment sud ou fragment nord) de ce produit naturel. Il existe en fait quelques approches vers le fragment sud et/ou le fragment nord, qui sont décrites, sans que la synthèse complète ait été réalisée par ces groupes jusqu'à présent.

IV.3.1. Les synthèses des fragments sud et nord supplémentaires de Paquette *et al.*

Paquette *et al.*³² ont publié une synthèse totale du Polycavernoside A qui passe par un synthon aldéhyde **637** et un tétrahydropyranne **629**. Or, ils ont aussi publié un fragment nord **633** sous forme de lactone à 5 chaînons (voir au-dessus), ainsi qu'un fragment sud **667**, qui contient un dithiane comme agent de couplage. Alors que les deux synthèses sont diastéréocontrôlées et donnent des rendements acceptables, ils n'ont jamais publié de résultats sur un possible couplage entre ces deux fragments (schéma 4.14).



(Schéma 4.14)

³² Paquette, L. A.; Pissarnitski, D.; Barriault, L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7389

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

On peut voir dans le schéma ci-dessus que la synthèse du tétrahydropyranne **667** est similaire à celle présentée dans la synthèse totale du Polycavernoside A par Paquette *et al.* La synthèse débute par la méthode de Oishi et c'est seulement le groupement soufré final qui diffère par rapport à la première approche.

Pour ce qui est de la synthèse du fragment nord, ils ont choisi de garder la lactone **633** sous sa forme cyclique et de l'utiliser lors du couplage. Ils ont publié seulement par après, lors de la synthèse complète, une forme linéaire et ouverte de cette lactone (voir précédemment: synthèse totale de Paquette).

IV.3.2. La synthèse du fragment sud de Willis *et al.*

Récemment le groupe de Willis *et al.* a publié une synthèse du tétrahydropyranne du Polycavernoside A possédant la stéréochimie présentée ci-dessous. Ils se sont inspirés de la cyclisation de Prins³³ afin d'obtenir le cycle à 6 chaînons de façon stéréocontrôlée.

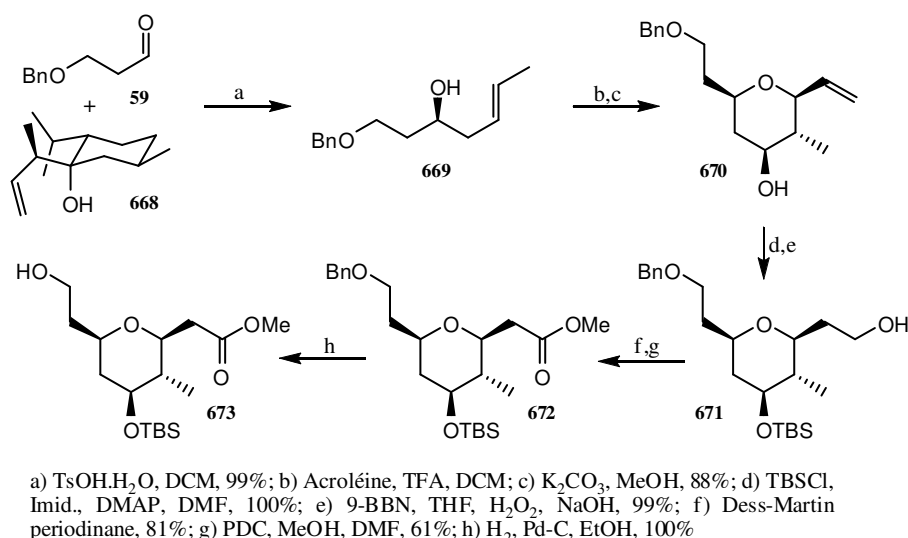
Avant cette cyclisation, l'alcool **669** optiquement pur est synthétisé par une méthode décrite auparavant par Loh³⁴ et par Nokami³⁵. Cette stéréochimie initiale (*S* - 92% ee) de l'alcool ainsi que la configuration de la double liaison (*E*) sont cruciales pour la stéréochimie finale du tétrahydropyranne. Ainsi, le composé **668** est obtenu au départ du (-)-menthol et du chlorure de (*E*)-crotylmagnésium et il est couplé ensuite avec du 3-benzyloxypropanal, en présence d'une quantité catalytique d'APTS. L'alcool obtenu est ensuite cyclisé en tétrahydropyranne en présence d'acroléine et de TFA. Un seul diastéréoisomère est obtenu. Ensuite, l'oléfine terminale est transformée en ester et l'alcool primaire déprotégé afin d'obtenir un fragment sud du Polycavernoside A identique à celui utilisé par White *et al.* lors de leur synthèse totale (schéma 4.15).

³³ a) Winstead, R.; Simpson, T. H.; Loch, G.; Schiavelli, M. D.; Thompson, D. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 275; b) Hart, D. J.; Bennet, C. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1499; c) Cloninger, M. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1092

³⁴ Loh, T. P.; Ken Lee, C. L.; Tan, K. T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2985

³⁵ Nokami, J.; Nomiyama, K.; Shafi, S. M.; Kataoka, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1261

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

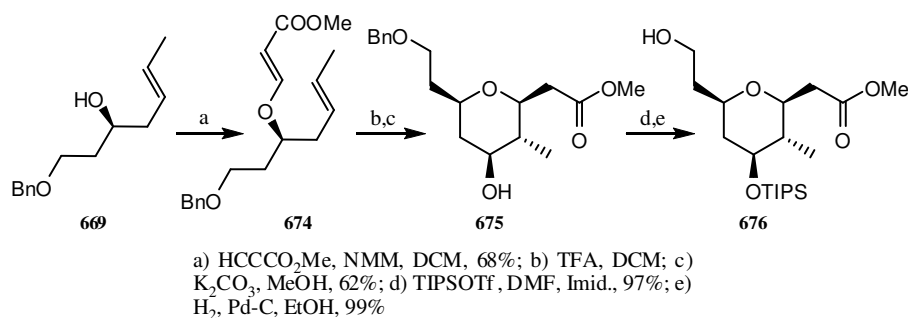


(Schéma 4.15)

Cette méthodologie offre un accès efficace et court vers la synthèse de tétrahydropyranes, mais la transformation des différentes chaînes latérales afin d'obtenir le tétrahydropyranne désiré du Polycavernoside est longue et l'oxydation au PDC s'est avérée compliquée sur grande quantité. Afin de résoudre ce problème, une deuxième synthèse du tétrahydropyranne **673** est décrite dans cet article. Comme la méthodologie précédente, celle-ci se base aussi sur une cyclisation en milieu acide. Le principal changement par rapport à la première approche est l'utilisation d'un éther homoallylique au lieu d'un alcool lors de la cyclisation. Nussbaumer et Fráter³⁶ furent les premiers à décrire cette cyclisation et cette méthode de transformation de l'alcool **669** en éther optiquement actif, permet de raccourcir considérablement la synthèse du fragment sud du Polycavernoside A (schéma 4.16).

³⁶ a) Nussbaumer, C.; Fráter, G. *Helv. Chem. Acta* **1987**, *70*, 396; b) Hart, D. J.; Bennett, C. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1499; c) Frater, G.; Muller, U.; Kraft, P. *Helv. Chem. Acta* **2004**, *87*, 2750

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



(Schéma 4.16)

Willis et *al.* ont donc réussi la synthèse du fragment sud en seulement 8 étapes avec un rendement global de 58% à partir de l'alcool optiquement actif **669**.

IV.4. Les antécédents de notre laboratoire

Notre laboratoire travaille depuis plusieurs années sur la synthèse totale du Polycavernoside A et deux modèles différents sur la synthèse du fragment sud et du fragment nord ont été publiés jusqu'à présent. Tout d'abord, on trouve le modèle sur la synthèse du tétrahydropyranne **686**, réalisé par Carlos Balado³⁷, et puis il y a celui du fragment nord de Raphaël Dumeunier³⁸.

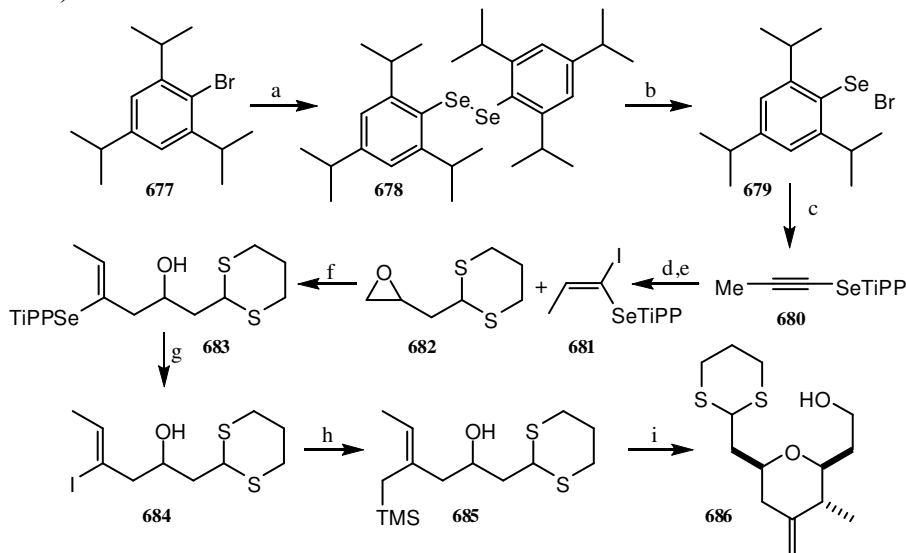
Si nous examinons le chemin réactionnel présenté ci-dessous, réalisé par C. Balado, on se rend compte que nous avons obtenu le tétrahydropyranne du Polycavernoside A avec la stéréochimie désirée. Or, cette synthèse est relativement longue et il y a une étape qui pose problème, parce que le rendement n'a pas pu être optimisé au dessus de 50%. Cette étape de couplage entre l'iodure vinylique et l'époxyde **682** est du coup l'étape limitante de cette synthèse. En partant du bromure de 2,4,6-triisopropylphenylselenyle et du 1-propyne et en passant par le 1-(2,4,6)-triisopropylphenylseleny prop-1-yne **680**, l'allylsilane **685** peut être obtenu par une réaction de Kumada. Ensuite

³⁷ Balado C., *Thèse de doctorat*, UCL, **2003**

³⁸ a) Dumeunier, R., *Thèse de doctorat*, UCL, **2004**; b) Dumeunier, R.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10219; c) Dumeunier, R.; Leclercq, C.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2307

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

une cyclisation intermoléculaire de Sakurai³⁹ permet de cycliser cet allylsilane en tétrahydropyranne **686**, avec une configuration *trans* pour les deux groupements alkyles au pied de l'oxygène (schéma 4.17).



a) *n*BuLi, -78°C, THF, Se, -78°C-> t.a., 84%; b) Br₂, THF-C₆H₆, 0°C; c) *n*BuLi, THF, -40°C-> 0°C, HCCCH₃, 87%; d) DIBAL-H, Hex., 0°C, e) I₂, THF, -78°C-> t.a., 92% (2étapes); f) *n*BuLi, THF, -78°C, BF₃.OEt₂, 50%; g) *n*BuLi, THF, -78°C, LDBB, MeI, I₂, 81%; h) TMSCH₂MgCl, Pd(Ph₃)₄ (5mol%), THF, t.a., 68%; i) BF₃.OEt₂, -78°C-> -30°C, CHOCH₂CH₂OTBS, DCM, 56%

(Schéma 4.17)

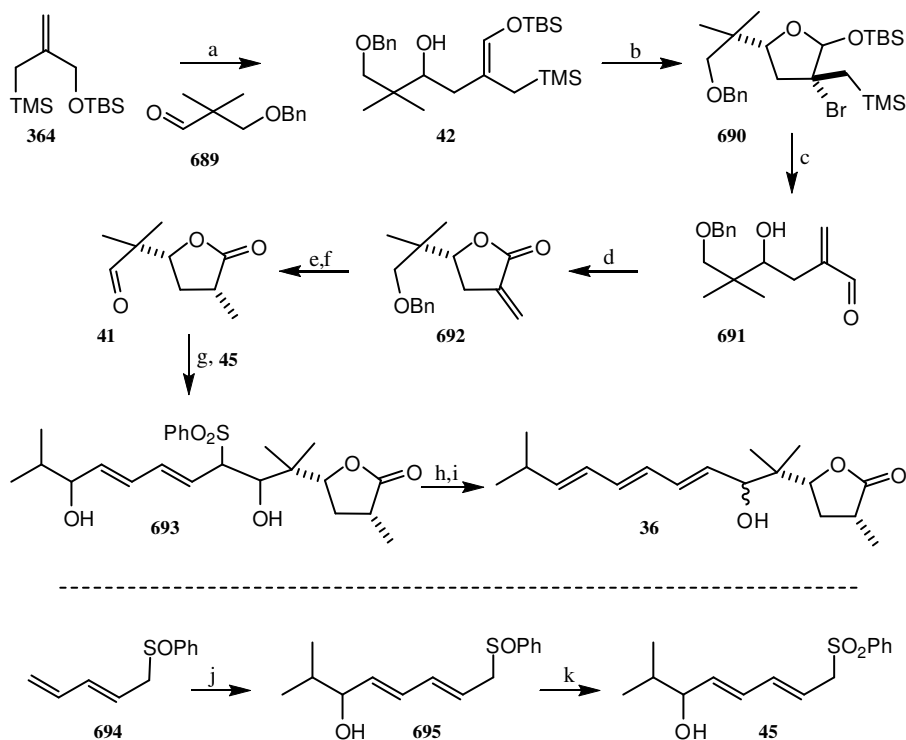
Afin d'obtenir le tétrahydropyranne du Polycavernoside A, il suffit de prendre ce modèle, de transformer la double liaison en alcool et de protéger les deux fonctions alcools obtenues.

Comme mentionné ci-dessus, la partie nord a aussi été publiée par notre laboratoire, sous forme de lactone à cinq chaînons, munie d'une fonction triène. La synthèse débute par une réaction ène, suivie d'une première cyclisation en cycle à cinq chaînons. Afin d'obtenir la bonne stéréochimie de la lactone finale, ce cycle est ouvert et recyclisé en lactone **692**. Une hydrogénation sélective permet ensuite de réduire l'oléfine en méthyle, avec une relation *cis* par rapport à la chaîne alkyle présent sur la lactone.

³⁹ a) Sakurai, H. *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 1; b) Mekhelfia, A.; Markó, I. E.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4783; c) Markó, I. E.; Bayston, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6595

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

Dans une deuxième partie, la fonction triène est générée par un couplage au *n*-BuLi, suivi d'une oléfination de Julia modifiée à l'aide d'iodure de samarium (schéma 4.18).



a) Et_2AlCl , -78°C , DCM, 50%; b) NBS, THF, 0°C , 99%; c) Bu_4NF , THF, -10°C , 86%; d) KCN, MnO_2 , CH_3CN , t.a, 74%; e) Pd/C (10mol%), H_2 , AcOEt, 40°C , 4d, 95%; f) PCC, Celite, Et_2O -DCM, t.a, 99%; g) *n*BuLi, THF, -78°C , 93%; h) BzBr, Et_3N , DMAP, DCM, t.a, 86°C ; i) SmI_2 , HMPA, -78°C , 94%; j) *n*BuLi, *i*PrCHO, THF, -78°C , 93%; k) *t*BuOOH, MoO_2 (2mol%), DCM, 68%

(Schéma 4.18)

De cette manière le fragment nord peut être obtenu de façon assez courte et avec de bons rendements. Le seul désavantage de cette synthèse est le fait que l'alcool final **36** est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (1 : 1).

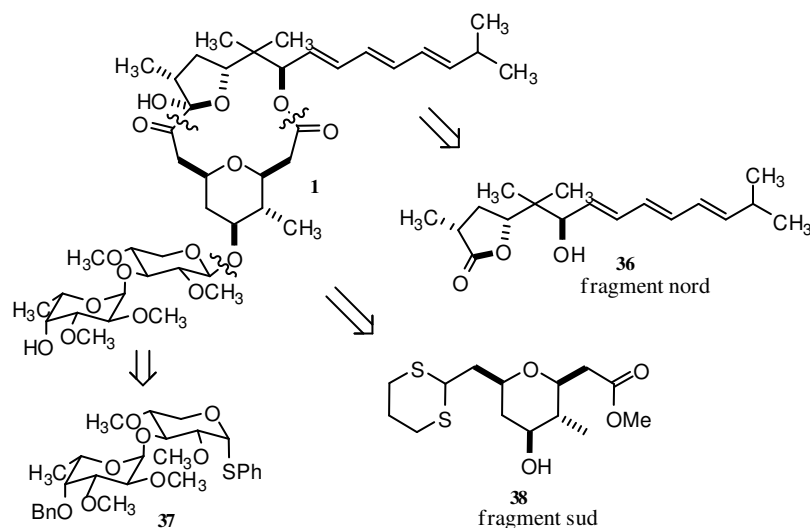
IV.5. Notre nouvelle approche vers le Polycavernoside A

Pour notre synthèse du Polycavernoside A, nous avons choisi de diviser la molécule en deux sous-unités principales, un fragment nord et un fragment sud. Le premier fragment contient la fonction

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

hémi-acétale et le triène, alors que le deuxième englobe la fonction tétrahydropyranne. L'idée consiste ensuite en une étape de couplage entre ces deux fragments, c'est à dire entre la fonction soufrée du tétrahydropyranne **38** et la lactone **36**. L'entité soufrée (dithiane ou sulfone) sert ainsi de synthon nucléophile lors de ce couplage.

Ensuite, une macrolactonisation de Yamagushi devrait mener vers le macrocycle du Polycavernoside A. Les déconnexions au niveau de la macrolactone sont donc réalisées sur les mêmes liaisons que dans les synthèses décrites auparavant et issues de la littérature, mais avec des couplages chimiques différents.

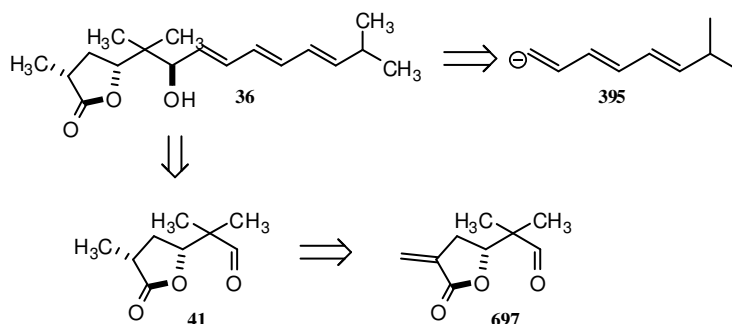


(Schéma 4.19)

Le but de cette nouvelle approche vers le Polycavernoside A est tout d'abord le développement de nouvelles méthodologies pour accéder aisément aux différentes sous-unités de celui-ci. Ainsi l'idée recherchée ici est de développer de nouveaux chemins efficaces et stéréosélectifs vers ces fragments, qui peuvent ensuite être utilisés pour la synthèse d'autres produits naturels contenant des tétrahydropyranes, des lactones ou encore des fonctions triènes.

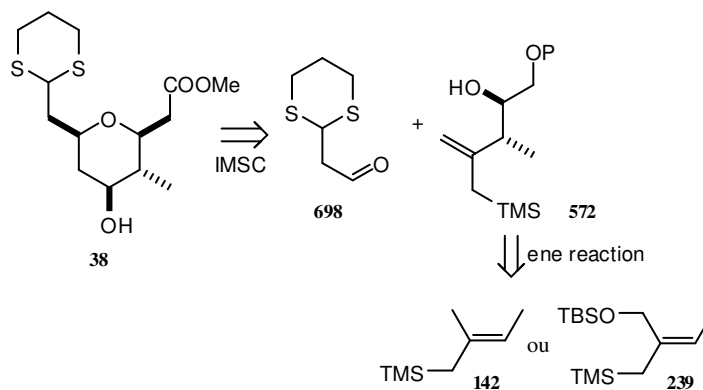
Comme décrite au dessus, la synthèse du fragment nord que nous allons appliquer, a été développée dans notre laboratoire par Raphaël Dumeunier³⁸. Toutefois, il nous faut réaliser un "scale-up" sur plusieurs grammes et résoudre les problèmes qui en résultent.

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



(Schéma 4.20)

Pour ce qui est du fragment sud, nous avons décidé de baser notre chemin réactionnel sur deux étapes clés, que nous avons développées auparavant (voir chapitre 2) et qui sont respectivement la réaction ène ainsi que la réaction IMSC. Le schéma ci-dessous montre la rétrosynthèse de ce fragment, ainsi que celle des centres chiraux présents sur cette partie de molécule. Le choix a été fait de réaliser la synthèse sur base d'une diastéréosélectivité entre ces différents centres chiraux, que nous espérons obtenir d'une part lors de la réaction ène et d'autre part lors de la réaction IMSC.



(Schéma 4.21)

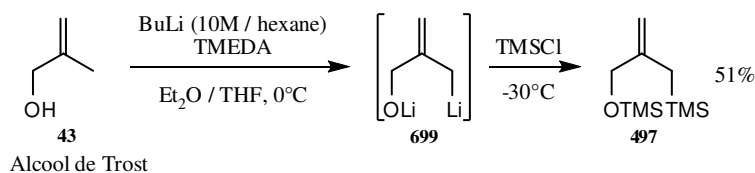
Comme nous avons vu dans le chapitre précédent, notre réaction ène peut être utilisée afin de synthétiser des tétrahydropyranes de manière diastéréosélective. Nous allons appliquer ces recherches à cette synthèse afin d'obtenir le fragment sud avec la diastéréosélectivité présente dans le produit naturel.

IV.6. Résultats et discussion

IV.6.1. Synthèse du fragment nord

Depuis quelques années, notre laboratoire travaille sur la synthèse totale du Polycavernoside A et comme nous l'avons décrit dans l'introduction, nous avons divisé la molécule en plusieurs parties. Dans cette première partie, nous allons vous décrire la synthèse du fragment nord avec une méthode originale développée dans notre laboratoire, principalement par R. Dumeunier. Nous allons aussi parler du fait que nous avons adapté cette méthodologie à une plus grande échelle, afin de réaliser les couplages entre le fragment nord et le fragment sud. Ce "scale up" a été effectué sur une quantité de départ de plusieurs grammes, afin de voir si la réaction se comporte de la même manière que sur petite quantité ($\pm 100\text{mg}$). Nous espérons trouver les mêmes sélectivités dans les étapes clés ainsi que des rendements similaires pour toutes les étapes décrites.

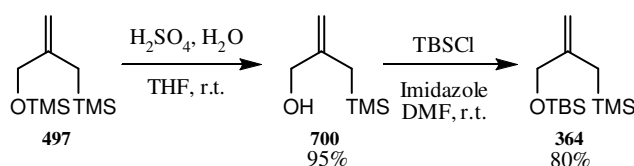
Pour débiter la synthèse de ce fragment nous avons tout d'abord préparé l'allylsilane **497** à partir de l'alcool de Trost, que nous avons traité avec du *n*-buthyllithium (10M dans l'hexane). De cette manière, un dianion **699** est obtenu, qui réagit ensuite avec du TMSCl afin de fournir l'allylsilane **497** avec un rendement modéré. La première réaction est très exothermique et, en général, elle est réalisée sur grande quantité pour des raisons de commodité.



(Schéma 4.22)

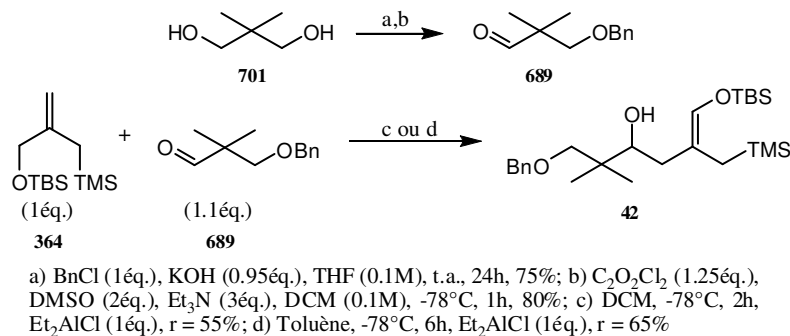
Ensuite, l'alcool allylique est déprotégé et reprotégé par une fonction TBS, car le groupement TMS ne survit pas aux conditions de la réaction ène subséquente.

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



(Schéma 4.23)

Une fois l'allylsilane **364** en mains, nous l'avons engagé dans une réaction ène avec l'aldéhyde **689** et l'adduit ène **42** est obtenu avec un rendement modéré en travaillant sur petite quantité. Comme dans les exemples de réaction ène décrits dans le chapitre précédent, la qualité du dichlorométhane est très importante afin d'obtenir un bon rendement. Si nous effectuons la réaction sur plus grande quantité, il est possible d'améliorer légèrement le rendement de la réaction. Comme ce rendement n'est cependant pas très élevé, nous avons testé la réaction dans le toluène à -78°C , afin de diminuer la force de l'acide de Lewis. Comme on peut le voir dans le schéma ci-dessous, la réaction se produit aussi dans ces conditions et elle fonctionne mieux que dans le dichlorométhane. Mais alors que nous avons obtenu un rendement légèrement supérieur qu'auparavant, le temps de réaction augmente de façon significative. L'utilisation d'autres acides de Lewis à base d'aluminium (Me_2AlCl , $t\text{Bu}_2\text{AlCl}$) n'a pas amélioré le rendement de la réaction (schéma 4.24).

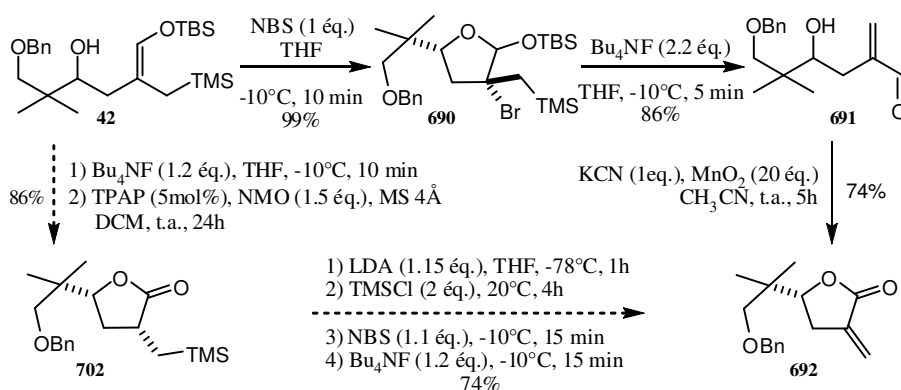


(Schéma 4.24)

L'adduit ène est ensuite cyclisé en lactol par la voie décrite ci-dessous. Tout d'abord la double liaison est traitée par de la N-bromosuccinimide et ensuite le « bromo-époxyde » cyclise spontanément en lactol **690** avec un rendement quantitatif. Ce lactol est alors de nouveau ouvert par du TBAF et un aldéhyde conjugué **691**

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

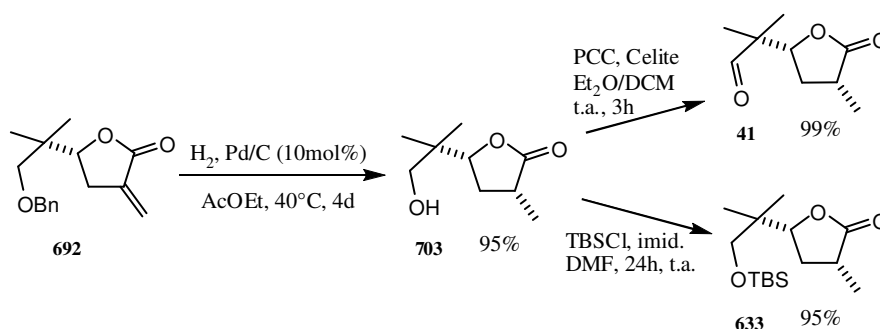
est obtenu avec 86% de rendement. Pour générer enfin la lactone désirée pour notre synthèse, cet aldéhyde est traité par un large excès de MnO_2 et un équivalent de KCN. Le rendement de cette réaction est de presque 80% si nous travaillons avec du MnO_2 fraîchement préparé. A côté de cette méthode, Raphaël Dumeunier a aussi développé une méthode, basée sur une oxydation au TPAP et qui fournit la même lactone finale, mais qui opère via un autre chemin réactionnel. Les rendements sont même légèrement meilleurs pour cette transformation. Or, nous avons choisi ce premier chemin réactionnel, tout simplement à cause du prix élevé du TPAP engagé dans la réaction. Etant donné que nous avons effectué cette réaction sur plusieurs grammes, la différence de prix entre les deux chemins devient importante, et le MnO_2 est beaucoup moins cher à préparer (schéma 4.25).



(Schéma 4.25)

Par la suite, la lactone **692** est réduite de manière diastéréosélective par une hydrogénation au palladium sur charbon afin de fournir le produit *syn* exclusivement. Le groupe protecteur de l'alcool a été choisi de façon à être éliminé durant cette étape d'hydrogénation, ce qui économise une étape de déprotection (schéma 4.26).

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



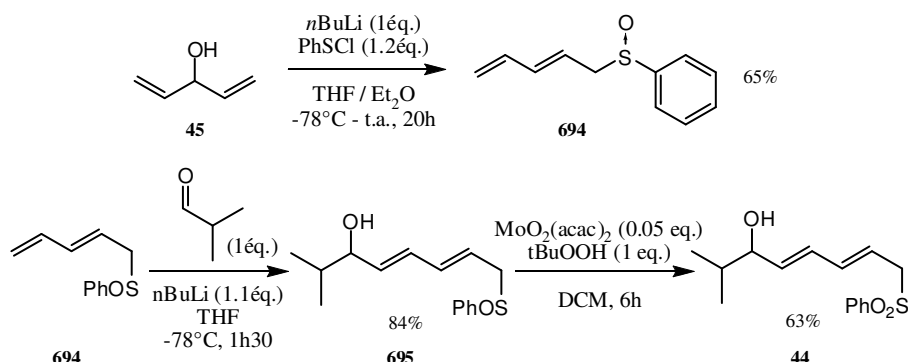
(Schéma 4.26)

Les résultats présentés dans le schéma ci-dessus s'appliquent à des réactions sur petites quantités. Or, nous avons réalisé le même chemin réactionnel sur une échelle de plusieurs grammes et nous avons constaté que l'étape d'hydrogénation (déjà longue / 4 jours) prend bien plus de temps pour arriver à conversion totale (90% après 8 jours). Alors qu'une quantité plus élevée du catalyseur n'a que très peu d'effet sur la vitesse de réaction, une augmentation de la pression de 1 bar à 3 bars, nous a permis de compléter la réaction en trois jours seulement avec une conversion de 95%.

Dès lors, deux possibilités se présentent à nous pour continuer. Tout d'abord, nous pouvons reprotéger l'alcool libre et faire le couplage à ce moment-ci entre le fragment sud (tétrahydropyranne **38**) et cette lactone **633**, ou alors nous pouvons tout d'abord réaliser la synthèse de la fonction triène, avant de coupler les deux fragments. Dans un premier temps, nous avons choisi l'option de synthétiser le triène et ensuite d'essayer de lier cette lactone au tétrahydropyranne **38**, préparé auparavant. L'oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde à l'aide de PCC, permet de préparer la lactone, prête à subir l'oléfination de Julia.

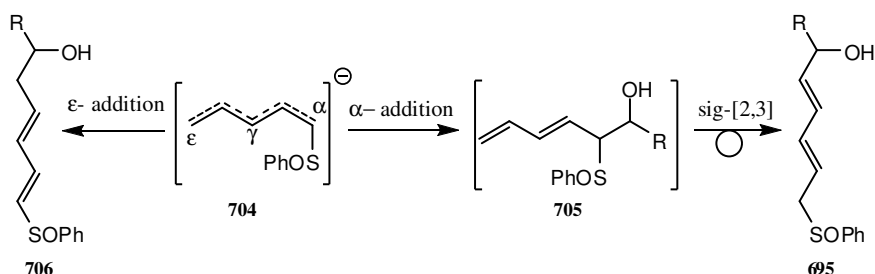
Mais avant cette oléfination qui mène au triène, il nous a été indispensable de synthétiser le sulfoxyde **695** et la sulfone **44** (schéma 4.27). Lors de la première réaction, le composé subit un réarrangement sigmatropique-[2,3] et mène au sulfoxyde terminal **695**. Ce réarrangement se fait avec la formation de deux doubles liaisons en conjugaison et avec une configuration *trans* de la double liaison interne.

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



(Schéma 4.27)

Etant donné que les doubles liaisons sont en conjugaison, une déprotonation a comme conséquence directe que l'anion se répartit sur l'entiereté des doubles liaisons. Dès lors, trois possibilités d'attaque de cet anion sur un aldéhyde sont générées. Or, étant donné que nous n'avons observé qu'un seul produit final **44**, la réaction doit passer par une attaque en position α et ensuite par un nouveau réarrangement sigmatropique-[2,3], pour nous fournir un sulfoxyde allylique. Dans le cas contraire, c'est-à-dire lors d'une attaque en γ , le résultat serait un sulfoxyde vinylique, que nous n'avons pas observé dans le brut réactionnel (schéma 4.28).

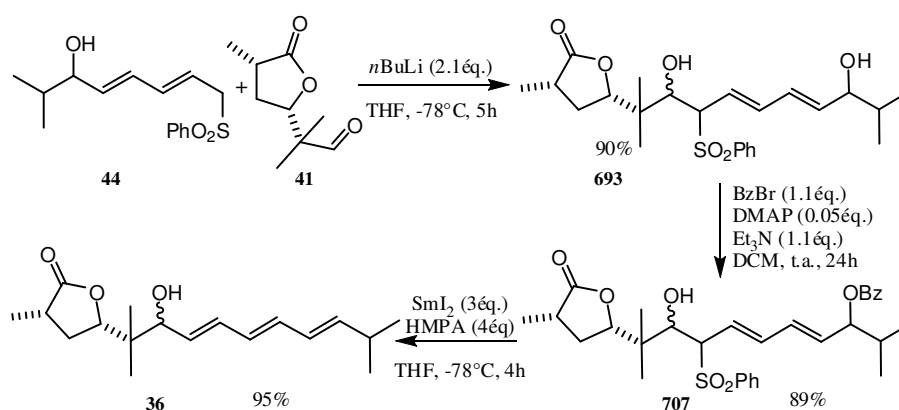


(Schéma 4.28)

Avant de pouvoir réaliser le couplage suivant et ainsi l'oléfination de Julia, le sulfoxyde doit être oxydé en sulfone par du *t*BuOOH, catalysé à l'acétate de molybdène. Cette oxydation nous permet d'obtenir la sulfone désirée sous forme d'un seul diastéréoisomère. Aucune isomérisation n'a donc été observée, mais seul un rendement moyen a été obtenu à la fin de cette réaction. Ensuite, nous avons couplé cette sulfone **44** avec l'aldéhyde **41**, afin d'obtenir le diol **693** avec un bon rendement. La déprotonation, ainsi

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

que l'addition, se font de nouveau en position α de la sulfone et permettent de cette façon de former dans l'étape suivante le triène **36** par une oléfination de Julia, dans les conditions décrites par Fiona Murphy⁴⁰. Evidemment, nous devons tout d'abord transformer sélectivement un des deux alcools en benzoate, afin d'éliminer ensuite l'alcool au pied de l'isopropyle (schéma 4.29).



(Schéma 4.29)

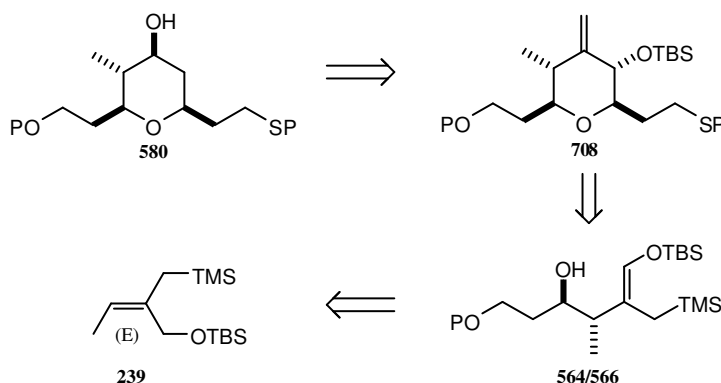
Comme indiquée dans le schéma ci-dessus, le méthyle de la lactone et le triène sont toujours en configuration *cis*. Or, dû à un manque de diastérosélectivité lors de la réaction de couplage entre la lactone **41** et la sulfone **44**, le produit final **36** est obtenu sous forme d'un mélange d'épimères 1 : 1 du groupement hydroxyle. A priori, nous perdons ainsi la moitié de notre produit, car seul un des deux isomères est intéressant pour la synthèse totale du Polycavernoside A. Or, comme R. Dumeunier l'a démontré, les deux isomères **36** sont séparables et nous pouvons donc imaginer une inversion de la stéréochimie, par une réaction de Mitsunobu, de l'un des deux isomères vers celui que nous désirons obtenir.

Une fois le fragment nord **36** et son dérivé **633** en mains, nous nous sommes tournés vers la synthèse du fragment sud.

⁴⁰ Murphy F., *Thèse de doctorat*, UCL, 1997

IV.6.2. Synthèse du fragment sud

Nous avons basé cette partie sur une méthodologie développée auparavant (voir chapitre 2), c'est à dire une réaction ène entre un allylsilane et un aldéhyde, suivie d'une réaction IMSC entre cet adduit ène et un second aldéhyde. Etant donné que la conversion ène avec l'allylsilane **239** a donné les meilleurs résultats lors des essais sur cette réaction, nous avons décidé d'utiliser cet allylsilane comme molécule de départ pour notre synthèse totale. Comme pour la synthèse du fragment nord, nous voulions développer le fragment sud avec un contrôle diastéréosélectif de tous les centres chiraux du tétrahydropyranne (schéma 4.29).



(Schéma 4.30)

Pour initier cette synthèse, nous avons préparé en grande quantité l'allylsilane **239**, à l'aide d'une réaction d'Emmons-Horner⁴¹ stéréocontrôlée (E / Z = 80 / 20), entre un phosphonate d'Ando⁴² et de l'acétaldéhyde. Les aldéhydes **59** et **116**, utilisés lors de la réaction ène, sont obtenus par la monoprotection du propan-1,3-diol et par une oxydation de Swern⁴³ dans des conditions classiques.

Après séparation des deux isomères (E et Z) de cet allylsilane **239**, l'isomère (E) a été engagé dans une réaction ène, en utilisant les conditions optimales, afin d'obtenir l'adduit ène **564** (ou **566**), avec une sélectivité *anti* entre l'alcool et le méthyle. Cette réaction a été conduite aussi bien sur petite quantité que sur plus grande échelle (5 g). Alors que sur petite quantité, la sélectivité maximale est de 3 : 1

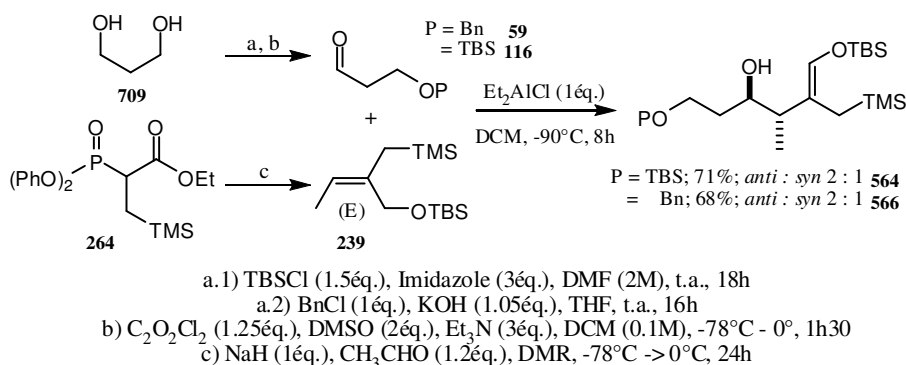
⁴¹ Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733

⁴² Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934

⁴³ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

(voir chapitre réaction ène), sur plus grande échelle cette sélectivité chute à 2 : 1 en faveur de l'isomère *anti*, et cela, même si nous travaillons à -90°C dans le dichlorométhane. Par contre les réactions secondaires semblent être moins nombreuses, car nous pouvons légèrement améliorer le rendement de la réaction, jusqu'à obtenir 70% de rendement. Le changement du groupement protecteur de l'alcool n'a, comme attendu, pas d'effet sur la sélectivité et n'a que très peu d'influence sur le rendement de la réaction (schéma 4.31).

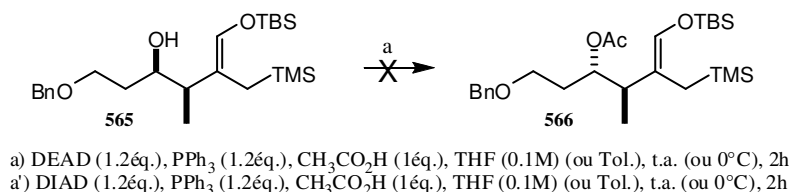


(Schéma 4.31)

Etant donné que la diastéréosélectivité n'a pas pu être fixée lors de la réaction ène, nous avons pensé à engager l'adduit ène dans une réaction de Mitsunobu⁴⁴ afin d'inverser la stéréochimie de l'alcool de l'isomère *syn*. Ainsi, après séparation des deux isomères de l'adduit ène sur gel de silice, différentes conditions, connues pour effectuer cette transformation, ont été testées. Malheureusement, le traitement de l'adduit ène avec les réactifs de Mitsunobu résulte en une dégradation du produit de départ et aucun composé *anti* n'a été obtenu à partir de l'adduit *syn*. A côté des conditions classiques décrites pour réaliser cette inversion, nous avons varié les conditions de réaction (solvants, température, quantité de réactifs) et aussi la nature de l'azodicarboxylate. Toutefois, ces conditions de réaction restent trop rudes et, de nouveau, aucun adduit ène de type **566** n'a été observé à la fin de ces essais (schéma 4.32).

⁴⁴ a) Mitsunobu, O.; Wada, M.; Sano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679; b) N. Iranpoor, H. Firouzabadi, D. Khalili, S. Motevalli, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4882; c) B. Olofsson, R. Wijtmans, P. Somfai, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5979

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

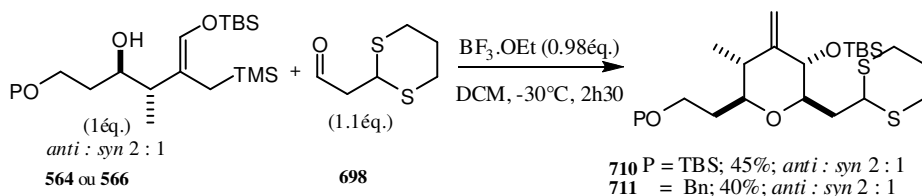


(Schéma 4.32)

Comme nous n'avons pas réussi de changer la stéréochimie de l'adduit *syn* à l'aide de la réaction de Mitsunobu, nous avons décidé de continuer avec le mélange d'isomères et de résoudre ce problème lors d'une des prochaines étapes.

Ainsi, la prochaine étape vers la synthèse du fragment sud, consiste en une étape de cyclisation diastéréocontrôlée à l'aide d'une réaction de cyclisation intramoléculaire de Sakurai (IMSC). En choisissant le bon acide de Lewis, cette réaction a l'avantage de nous donner exclusivement un seul diastéréomère, pourvu que nous utilisions un seul diastéréoisomère du produit de départ. Or, comme nous avons ici un mélange de deux diastéréomères, nous espérons cycliser ces adduits ène sans épimériser d'avantage les deux isomères. En travaillant avec le BF₃.OEt₂, nous obtenons effectivement le tétrahydropyranne **710** (ou **711**) avec de nouveau un rapport de 2 : 1 en faveur de l'isomère *anti* (méthyle / CH₂CH₂CH₂OP). Pour ce qui est des autres centres chiraux, nous n'avons observé aucune épimérisation et donc n'avons obtenu qu'un seul diastéréoisomère. A l'aide des constantes de couplage de ces tétrahydropyrannes, nous avons pu déterminer que les groupements en position α et α' de l'oxygène sont en relation *syn* et que le groupement en α est *anti* par rapport au OTBS.

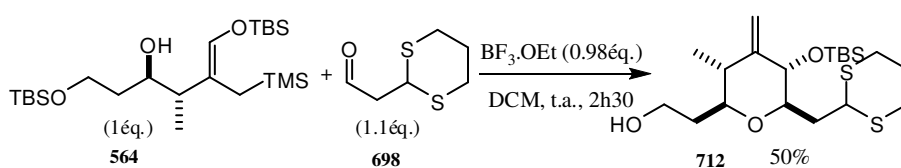
Comme on peut le voir dans le schéma ci dessous, cette détermination est valable pour les deux adduits ène testés dans ces conditions (schéma 4.33 et 4.35).



(Schéma 4.33)

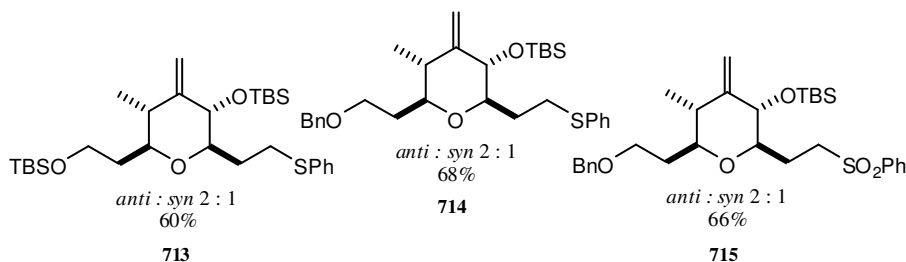
Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

En plus, on peut constater que les rendements de la réaction varient de faibles à moyens. Il est aussi nécessaire de rester sous les -10°C , car au-delà de cette température, le $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ devient trop réactif et déprotège l'alcool secondaire du tétrahydropyranne. Dans le cas des adduits ène dans lesquels l'alcool primaire est protégé par un groupement TBS, la température ne doit pas dépasser les -30°C , car de nouveau le $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ devient trop réactif et ses groupements fluorés réagissent avec le silicium du TBS pour déprotéger l'alcool primaire.



(Schéma 4.34)

Initialement nous avons réalisé cette étape avec un dithiane en position γ de l'aldéhyde. Or, comme nous allons le voir par la suite, ce choix n'était pas des plus judicieux car ce dithiane pose problème lors de l'ozonolyse, qui est la prochaine étape réactionnelle. Nous avons donc préparé plusieurs autres aldéhydes soufrés que nous avons engagés dans cette réaction. Comme tous ces aldéhydes conduisent à de meilleurs rendements, nous pouvons ainsi préparer plusieurs composés différents afin de tester le couplage entre le fragment sud et nord ultérieurement (schéma 4.35).

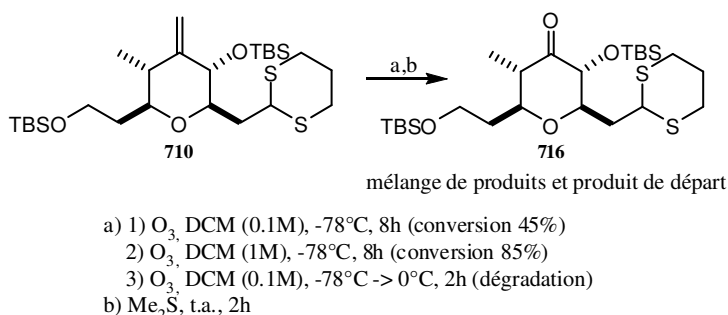


(Schéma 4.35)

Une fois ces tétrahydropyrannes en mains, nous nous sommes occupés de l'oxydation de la double liaison en cétone. Dans un premier temps, nous avons travaillé avec le tétrahydropyranne 710 et l'avons engagé dans une réaction d'ozonolyse. Cette réaction est

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

relativement lente et requiert 8h de flux d'ozone dans le milieu réactionnel, à -78°C , sans pouvoir arriver à conversion complète du produit de départ (conv. 80%). De plus, le brut réactionnel contient plusieurs produits oxydés différents et aucun produit majoritaire n'a pu être isolé lors de cette réaction. Nous avons testé la réaction à différentes concentrations (0.1M – 1M), or, dans aucun des cas, nous ne sommes parvenus ni à conversion complète, ni à améliorer la sélectivité en faveur d'un produit majoritaire. Il est probable que la réaction ait oxydé simultanément la double liaison ainsi que l'un et/ou l'autre des atomes de soufre de la fonction dithiane. Un dernier essai réalisé sur cette molécule a été une ozonolyse à une température plus élevée. Or, laisser revenir le milieu réactionnel à 0°C ne fait que détruire le tétrahydropyranne de départ, et ne livre pas de solution vers une conversion complète de cette réaction.

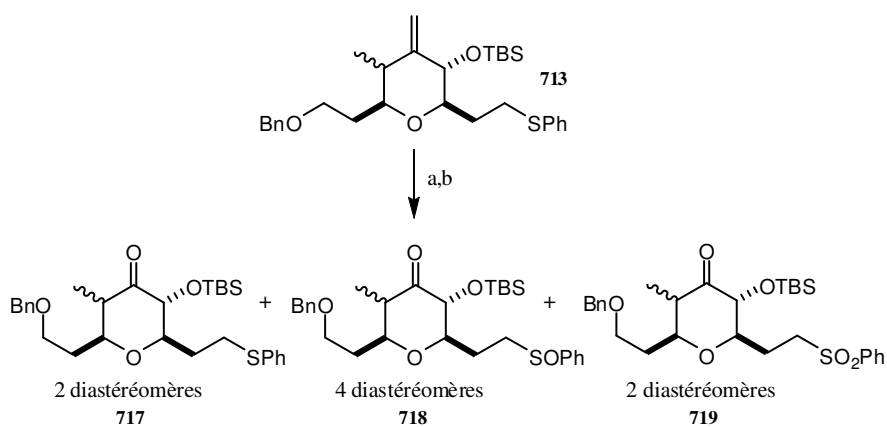


(Schéma 4.36)

Afin de résoudre ces problèmes de conversion et de mélange de produits plus ou moins oxydés, nous avons décidé de soumettre un autre tétrahydropyranne à cette réaction d'ozonolyse. Ainsi, le tétrahydropyranne **713**, qui contient une fonction SPh à la place du dithiane, a été employé.

Comme on peut le voir ci-dessous, cette réaction conduit elle aussi à un mélange de produits. Trois produits majoritaires, différemment oxydés au niveau de l'atome de soufre, ont pu être isolés du brut réactionnel (schéma 4.37).

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



Entrée	Conditions	Rdt. (717/718/719)	Conversion
1	O ₃ , DCM (0,1M), -78°C, 8h	10%; 35%; 5%	30%
2	O ₃ , DCM (0,3M), -78°C, 8h	10%; 40%; 35%	90%
3	O ₃ , DCM (1M), -78°C, 5h	5%; 15%; 17%	95%
4	O ₃ , DCM (0,3M), -78°C, 2h	15%; 35%; 20%	60%

b) Me₂S (excès), -78°C – 0°C, 2h

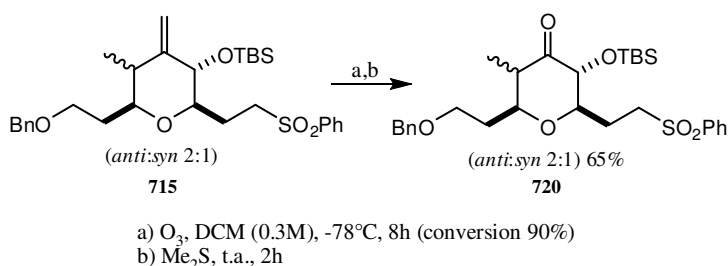
(Schéma 4.37)

Nous avons constaté que ces trois produits se sont formés simultanément, car même si on arrête cette réaction plus tôt (2h), on observe déjà un rapport similaire entre les trois produits obtenus. Seul le troisième composé, entièrement oxydé, semble se former plus lentement que les deux premiers (CCM). A la différence du THP **716**, nous avons pu séparer et isoler les différents produits et la réaction arrive presque à conversion complète après 8h de réaction. Une durée de réaction plus longue (12h) n'a pas permis d'obtenir une conversion complète et l'évolution de la réaction devient très lente vers la fin. Nous avons donc décidé d'arrêter la réaction après 8h, car le gain en rendement est minimal par rapport à l'ozone utilisé pour y arriver. En plus, le produit de départ **713** peut être récupéré après purification et peut donc être réengagé dans le même type de réaction. Il est à noter ici que l'ozonolyse est plus rapide si nous travaillons sur des petites quantités, que si nous travaillons sur une échelle de 2 grammes. Nous avons donc essayé de concentrer davantage le milieu réactionnel, mais cela n'a eu que très peu d'influence sur la vitesse de la réaction, tandis qu'une chute de la quantité du brut réactionnel, et donc du rendement,

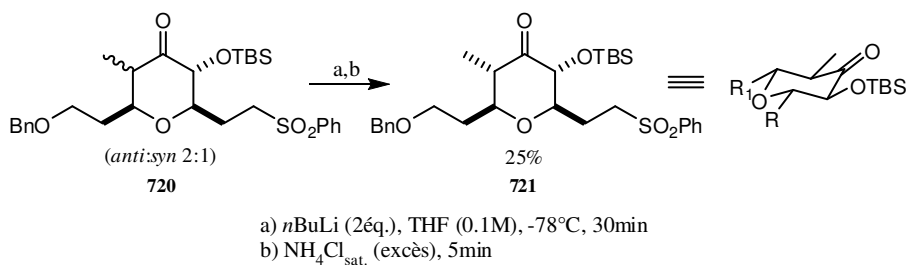
Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

a été constatée, ce qui est probablement dû à un entraînement du produit de réaction par le flux de gaz qui passe dans le milieu réactionnel (schéma 4.37).

Afin de résoudre les problèmes liés à cette ozonolyse et de l'oxydation du sulfure, nous avons oxydé le tétrahydropyranne **715**, avec comme chaîne latérale un groupement sulfone. Cette ozonolyse est réalisée dans du CH_2Cl_2 (0.3M) et transforme la double liaison externe en cétone avec un rendement de 65% et une conversion de 90%, après 8h de réaction. Un flux d'ozone plus long (12h) ne permet toujours pas d'arriver à conversion complète, mais étant donné que le produit de départ qui n'a pas réagi peut être récupéré, celui-ci peut être réengagé dans la même réaction. La diastéréochimie en C-4, obtenue lors de cette transformation, est la même que celle du produit de départ (*anti:syn* / 2:1) (schéma 4.38).



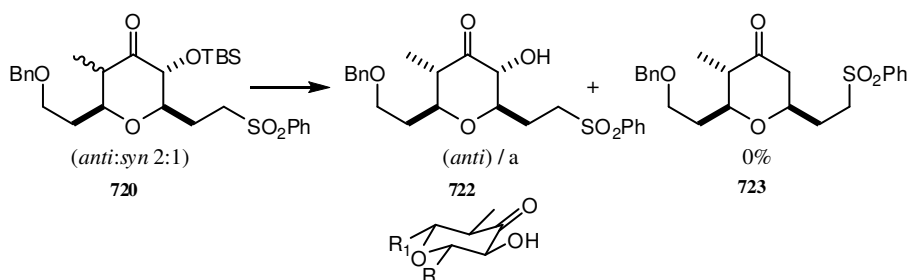
Afin de forcer le méthyle dans sa position équatoriale sur la forme chaise du cycle à 6 chaînons, nous avons traité le tétrahydropyranne **720** avec tout d'abord 2 équivalents de *n*-BuLi et ensuite avec une solution aqueuse de $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. Malheureusement, ce traitement a comme conséquence une dégradation partielle du produit engagé. Toutefois, une épimérisation du méthyle a été observée sur le produit récupéré (schéma 4.39).



Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

Nous avons donc décidé d'enlever tout d'abord le substituant OTBS inutile, avant de résoudre le problème de la stéréochimie du méthyle. Afin de réduire ce groupement en α de la cétone, le tétrahydropyranne a été traité avec 2 équivalents de SmI_2 ⁴⁵. La formation d'un dianion sur le carbonyle devrait forcer le OTBS à agir comme groupement partant et un « work-up » aqueux devrait protoner cette position et générer de cette façon une nouvelle cétone. Malheureusement, le traitement avec du SmI_2 n'a pas fourni la molécule désirée, mais seulement déprotégé l'alcool secondaire du tétrahydropyranne (si la réaction est accomplie à une concentration élevée (1M)). Même avec un excès plus important (4éq.) de SmI_2 , le OTBS ne peut être enlevé de cette manière.

Toutefois, une observation importante a été faite lors de cette réaction: la stéréochimie du centre portant le groupement méthyle a été inversée. Celui-ci se trouve maintenant exclusivement dans en position équatoriale (schéma 4.40).



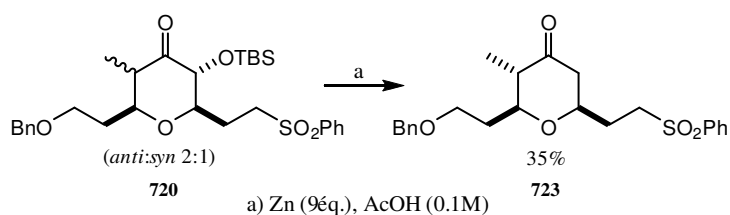
Entrée	Réactifs	Conditions	Rdt. (a)
1	Sm (2éq.) I ₂ Et (1.95éq.)	THF (0.1M) -78°C-> 0°C, 2h	P.D.
2	Sm (2éq.) I ₂ Et (1.95éq.)	THF/MeOH (4/1) (0.1M) -78°C-> 0°C, 2h	P.D.
3	Sm (2éq.) I ₂ Et (1.95éq.)	THF/MeOH (4/1) (0.5M) -78°C-> 0°C, 2h	P.D. + 70%
4	Sm (2éq.) I ₂ Et (1.95éq.)	THF/MeOH (4/1) (1M) -78°C-> 0°C, 1h	90%
5	Sm (2éq.) I ₂ Et (1.95éq.)	THF/MeOH (4/1) (1M) -78°C-> t.a., 1h	dégrad.
6	Sm (4éq.) I ₂ Et (3.95éq.)	THF/MeOH (4/1) (1M) -78°C-> 0°C, 1h	85%

(Schéma 4.40)

⁴⁵ Molander, G. A.; Hahn, G. J. *Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

Comme la réduction à l'aide de SmI_2 n'a pas fourni le produit désiré, nous nous sommes tourné vers une méthode décrite dans la littérature utilisant du zinc en large excès dans de l'acide acétique afin de réduire des cétones α -oxygénées⁴⁶. Ainsi, une large quantité de zinc permet de réduire le OTBS. Malheureusement, le rendement obtenu n'est pas très élevé. De nouveau une inversion de la stéréochimie du méthyle *syn* est observée lors de cette réaction (schéma 4.41).



(Schéma 4.41)

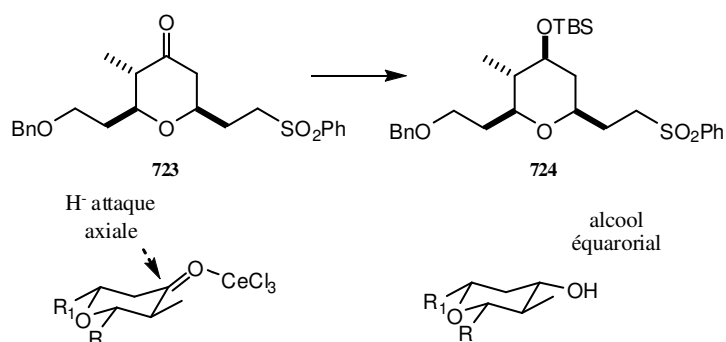
Une fois l'OTBS enlevé, la cétone a été réduite en alcool équatorial⁴⁷ à l'aide de NaBH_4 en présence de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ⁴⁸. Ce CeCl_3 crée un encombrement stérique important autour de la cétone, forçant ainsi l'hydrure à attaquer de façon axiale et l'alcool qui en résulte se retrouve alors en position équatoriale. Lors de cette réduction, un seul diastéréoisomère a été observé dans le brut réactionnel. Une autre réaction connue pour des réductions de cétone en alcools équatoriaux est l'utilisation de DIBAL-H dans le toluène. Toutefois, lors de ces essais un mélange de diastéréoisomères (2 :1) a été obtenu (schéma 4.42).

⁴⁶ Zimmerman, H. E.; Ago, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3644

⁴⁷ Amann, A.; Ourisson, G.; Luu, B. *Synthesis* **1987**, 1002

⁴⁸ Gemal, A.L.; Luche, J-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



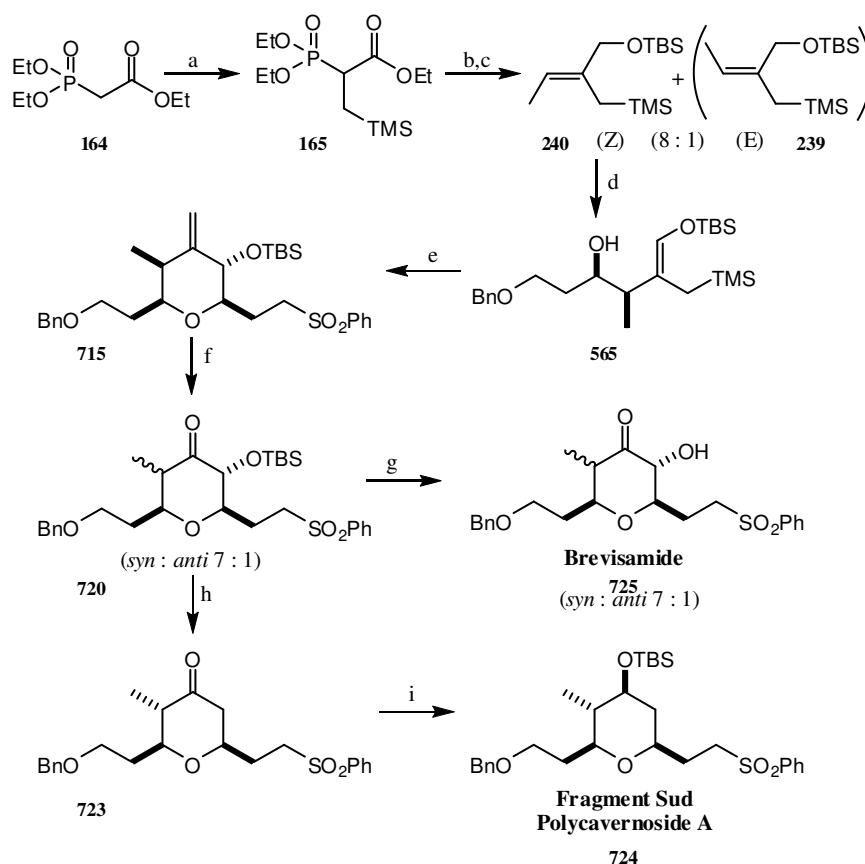
Entrée	Réactif et conditions	Sélect. ax./eq.	Rdt.
1	CeCl ₃ (1.5éq.), NaBH ₄ (1.5éq.), THF-MeOH (3/1-0.1M), -20°C	99 : 1	63%
2	DIBAL-H (1.2éq.), Tol. (0.1M), -40°C	2 : 1	80%

(Schéma 4.42)

L'alcool qui résulte de la réduction n'a pas été purifié lors de cette étape, mais le brut a été tout de suite protégé par du TBSCl dans les conditions classiques. Ainsi, nous avons obtenu le fragment sud du Polycavernoside A, prêt à être couplé à la sous-unité nord pour compléter la synthèse de ce produit naturel.

Cette méthodologie nous permet ainsi d'obtenir le tétrahydropyranne du Polycavernoside A avec la diastéréosélectivité désirée. La synthèse est toutefois relativement longue. Mais comme la stéréochimie initiale de la réaction n'en joue aucun rôle dans le contrôle de la stéréochimie finale du tétrahydropyranne, nous pouvons répéter la même séquence réactionnelle à partir de l'isomère (Z) de l'allylsilane **240**. L'avantage d'utiliser cet isomère est une diminution du nombre d'étapes réactionnelles, car sa synthèse est bien plus courte que celle de l'isomère (E). De plus, toutes les étapes effectuées avec cet isomère sont totalement diastéréocontrôlées et donnent les mêmes rendements de réaction. Le même chemin réactionnel a donc été répété avec cet isomère et le même tétrahydropyranne final a été obtenu (schéma 4.43).

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A



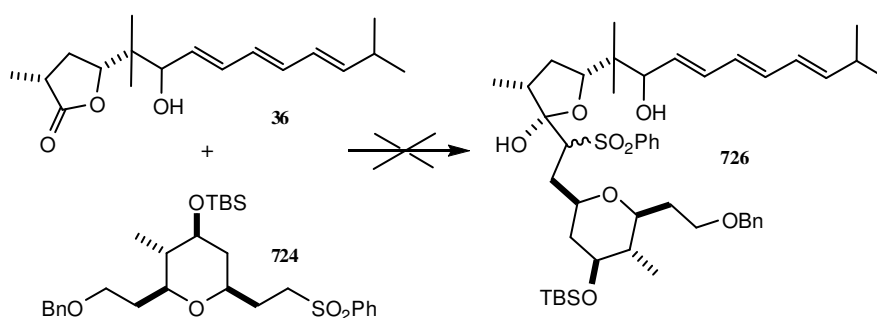
a) TMSCH₂Cl (1.5éq.), NaH (1éq.), NaI (0.5éq.), DME (0.2M), 75°C, 15h, 75%; b) NaH (1éq.), MeCHO (excès), THF (0.1M), -78°C-> t.a., 12h, 68%; c) LiAlH₄ (0.98éq.), Et₂O (0.1M, 0°C, 1h, TBSCl (1.5éq.), Imid. (3éq.), DMF (2M), t.a., 24h, 85%; d) Et₂AlCl (1éq.), BnOCH₂CH₂CHO (1.2éq.), DCM (0.1M), -78°C-> 0°C, 3h, 70%; e) BF₃·OEt₂ (1éq.), PhSO₂CH₂CH₂CHO (1.1éq.), DCM (0.1M), -78°C-> -20°C, 2h30, 68%; f) O₃ (flux), DCM (0.3M), -78°C, 8h, 65% (conv.90%); g) TBAF (1.1éq.), THF (0.1M), 0°C, 1h, 95%; h) Zn (9éq.), AcOH (0.2M), 35%; i) CeCl₃·7H₂O (1éq.), NaBH₄ (1.5éq.), THF/MeOH (3/1, 0.1M); TBSCl (1.5éq.), Et₃N (3éq.), DCM (0.1M), 63%

(Schéma 4.43)

En plus du fragment sud que nous avons obtenu par ce chemin réactionnel, le schéma ci-dessus montre que cette séquence réactionnelle permet d'obtenir le tétrahydropyranne **725**, qui est un synthon vers la synthèse de la Brevisamide. Gosh et *al.* ont synthétisé le même fragment lors de leur synthèse totale de ce produit (voir introduction). Nous devons par contre utiliser une oxydation différente de la double liaison en cétone, afin d'éviter une épimérisation partielle du méthyle du tétrahydropyranne (ex.: OsO₄ / NaIO₄).

IV.6.3. Premiers essais de couplage de la liaison C9-C10

La méthodologie décrite ci-dessus permet donc de synthétiser le fragment sud du Polycavernoside A en 8 étapes et sous forme d'un seul diastéréoisomère. La prochaine étape dans cette synthèse consiste à effectuer la connexion entre les deux fragments, nord et sud du Polycavernoside A. Différentes conditions ont été testées afin d'y arriver, mais comme le montre le schéma 4.43 les produits de départ se dégradent au cours de ces essais. De fait, une analyse par RMN ^1H ne révèle plus aucune présence du triène dans le brut réactionnel, ce qui est probablement dû à l'instabilité de cette fonction (schéma 4.44).



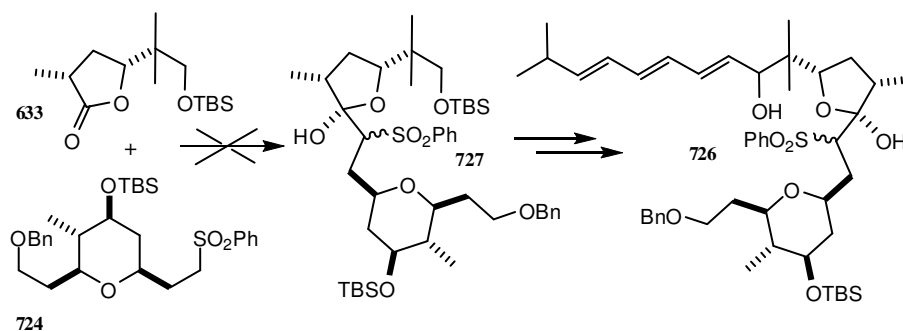
Entrée	Réactif A+B	Conditions	Résultats
1	1éq. + 1éq.	<i>n</i> BuLi (2.1éq.), THF (0.1M), -78°C, 1h	dégrad.
2	1éq. + 1éq.	<i>n</i> BuLi (1.95éq.), THF (0.1M), -78°C, 1h	dégrad.
3	1éq. + 1.5éq.	<i>n</i> BuLi (1.95éq.), THF (0.1M), -78°C, 20min	dégrad.
4	1éq. + 1éq.	<i>n</i> BuLi (1.95éq.), THF (0.05M), -78°C, 1h	dégrad.
5	1éq. + 1éq.	LDA (2éq.), THF (0.1M), -78°C, 2h	dégrad. A / récup. B

(Schéma 4.44)

Afin d'éviter la dégradation de cette fonction triène, nous avons synthétisé la lactone **633**, dans laquelle l'alcool libre a été tout d'abord protégé par une fonction TBS (voir au-dessus / schéma 4.25), avant de le tester dans le couplage avec le tétrahydropyranne **724** du fragment sud. La fonction triène peut ensuite être générée par la méthode décrite auparavant.

Chapitre III : Vers la synthèse totale du Polycavernoside A

Nous avons donc tenté de connecter ces deux synthons à l'aide de *n*-butyllithium. Hélas, de nouveau, aucune trace du produit désiré n'a pu être détectée dans le brut de cette réaction (schéma 4.45).



Entrée	Réactif A+B	Conditions	Résultats
1	1éq. + 1éq.	<i>n</i> BuLi (1éq.), THF (0.1M), -78°C, 30min	P.D.
2	1éq. + 1éq.	<i>n</i> BuLi (1éq.), Et ₂ O (0.1M), -78°C, 30min	P.D.

(Schéma 4.45)

A l'inverse des premiers essais avec la lactone **36**, les produits de départ ne se sont pas dégradés dans les conditions réactionnelles utilisées. On peut en conclure que ces deux synthons ne sont pas adaptés pour le couplage par déprotonation de la sulfone du tétrahydropyranne et addition sur le carbonyle de la lactone. Comme nous n'avons pas réussi ce couplage dans ces conditions, d'autres essais et conditions réactionnelles doivent être testés, afin de pouvoir attacher les deux fragments nord et sud.

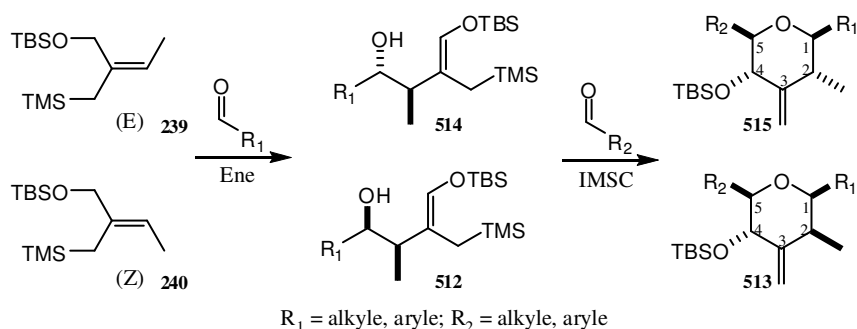
Malheureusement, un manque de temps et de produit de départ nous a empêché de tester d'avantage de conditions pour ce couplage. Etant donné les résultats décevants de ce dernier couplage, un autre choix de connection s'avère être plus intéressant pour la suite de ce projet. On pourrait imaginer employer un fragment nord ouvert et le cycliser en lactol par après.

Enfin, nous présentons ce qui reste à faire afin de clôturer cette synthèse totale dans le chapitre suivant.

V. Conclusions et perspectives

En guise de conclusion, le schéma en-dessous montre la méthodologie diastérosélective vers des tétrahydropyranes, avec contrôle de tous les centres chiraux, que nous avons développée. Cette méthodologie permet de fixer la stéréochimie voulue des différents centres chiraux et peut donc être utilisée en synthèse totale de différents produits naturels.

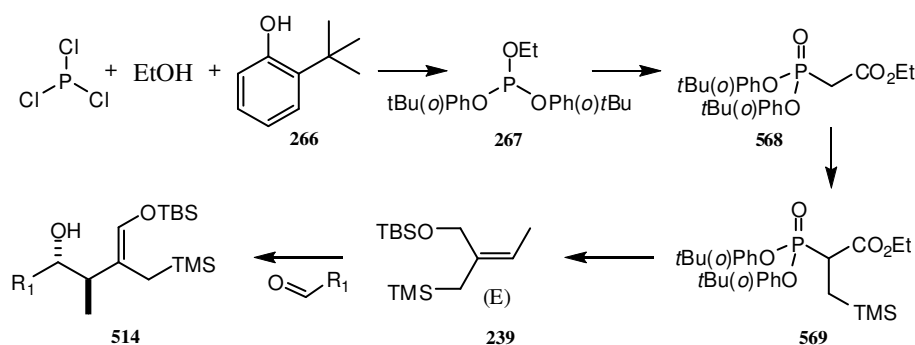
Ainsi, deux des centres chiraux du tétrahydropyranne sont contrôlés par la réaction ène (C-1 et C-2), les deux autres sont fixés lors de la cyclisation de Sakurai (C-4 et C-5) avec rétention des deux centres créés auparavant. Le contrôle de la stéréochimie est complet lors de cette réaction IMSC (1 seul diastéréoisomère), tandis que la réaction ène fournit, dépendant du produit de départ (E ou Z), 1 ou 2 diastéréoisomères.



(Schéma 5.1)

Alors que cette réaction ène fonctionne très bien avec l'allylsilane **239/240** et fournit de bons rendements, la diastérosélectivité observée n'est pas toujours complète. Ceci vaut surtout pour l'utilisation de l'isomère (E) de cet allylsilane de départ. Ainsi, la stéréochimie du produit de réaction varie en fonction des aldéhydes engagés et des conditions de réaction utilisées. Nous avons observé que la réaction est sensible aussi bien à l'encombrement stérique autour de l'aldéhyde engagé (entrée 3 et 5) qu'à une activation électronique de cet aldéhyde (entrée 6).

Conclusions et perspectives



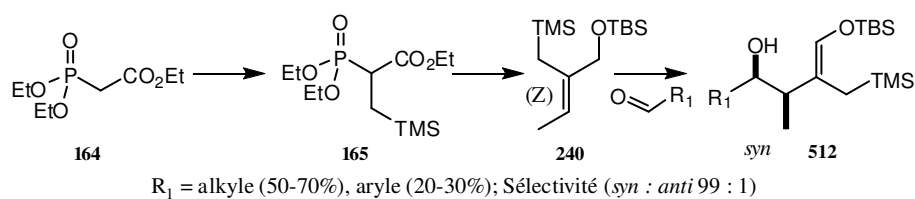
Entrée	Aldéhyde / R ₁	Rdt	Sélect. (<i>anti:syn</i>)
1	Butyraldéhyde	71%	3:1
2	R ₁ = Cy	51%	9:1
3	R ₁ = <i>t</i> Bu	48%	99:1
4	R ₁ = CH ₂ CH ₂ OP	69%	3:1
5	R ₁ = CH(SPh)C ₂ H ₅	45%	99:1
6	benzaldéhyde	25%	99:1
7	crotonaldéhyde	10%	99:1

(Schéma 5.2)

De plus, l'entrée 5 nous montre que la réaction n'est pas perturbée par la présence d'autres hétéroatomes tels que le soufre ou encore un halogénure (voir en dessous). Une autre conclusion peut être tirée ici sur la nature des aldéhydes utilisés. Ainsi, les aldéhydes alkylés fournissent toujours des rendements bien plus élevés que les aldéhydes présentant des chaînes insaturées. Malheureusement, certains de ces aldéhydes ne donnent que des traces de produits. Nous en avons conclu qu'ils étaient trop réactifs et que les conditions testées sont encore trop brutales que pour permettre d'isoler ces adduits ène insaturés.

L'homologue (Z) de cet allylsilane fournit par contre un seul diastéréoisomère de l'adduit ène désiré (*syn*) et ce, avec tous les aldéhydes testés.

Conclusions et perspectives

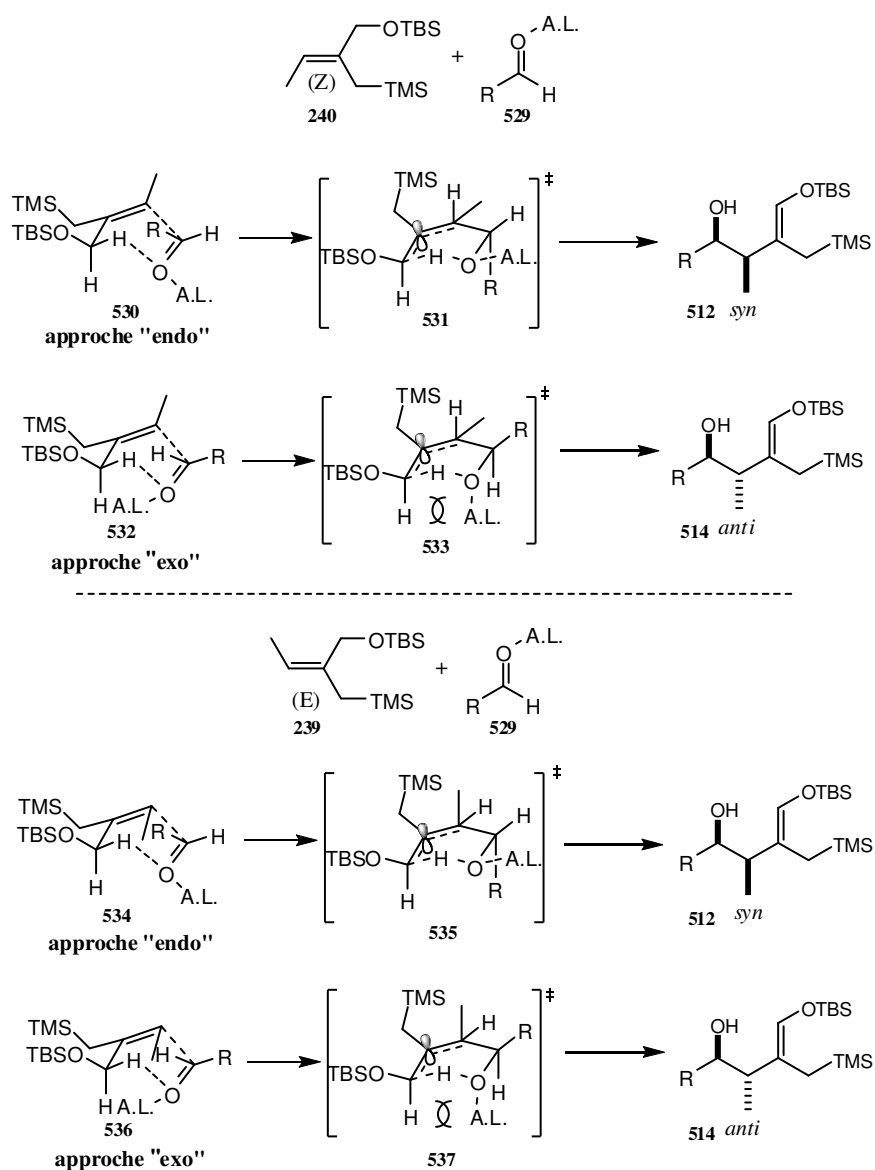


(Schéma 5.3)

Alors que les deux isomères (E ou Z) fournissent des résultats différents au niveau de la stéréosélectivité, les rendements des réactions, obtenus à partir de l'un ou de l'autre de ces isomères, sont identiques pour tous les aldéhydes testés au cours de cette réaction.

Afin d'expliquer les résultats de ce processus et de sa stéréochimie, nous avons proposé différents états de transition, représentés dans le schéma ci-dessous. L'isomère (Z) **240** semble donc passer par un seul état de transition **531** (le plus bas en énergie), tandis que son homologue (E) **239** semble réagir plus vite, et suit deux voies réactionnelles d'énergie proche, conduisant donc logiquement à deux diastéréoisomères en fin de réaction.

Conclusions et perspectives

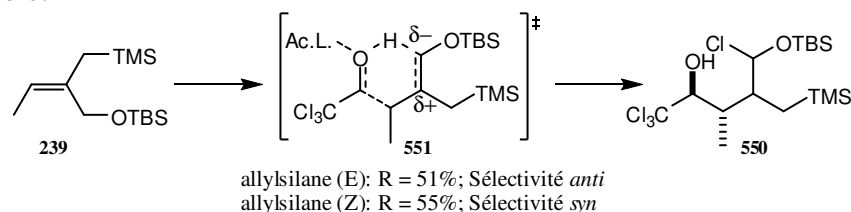


(Schéma 5.4)

Avant de conclure, une remarque importante doit encore être faite. Dans certaines conditions de réaction, il est possible de promouvoir des réactions ène en deux étapes consécutives. Ainsi l'utilisation de deux équivalents d'acide de Lewis et d'un excès d'aldéhyde de départ permet de continuer la réaction après la conversion ène et de générer des tétrahydropyranes directement. Un

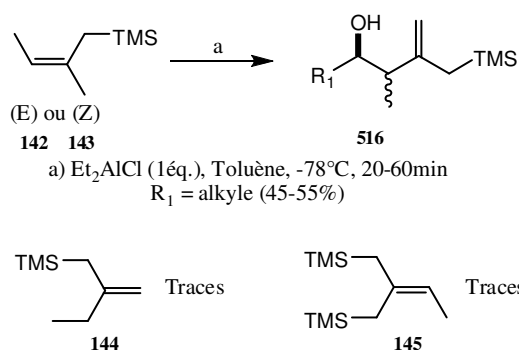
Conclusions et perspectives

deuxième exemple d'une double conversion est l'utilisation du chloral comme produit de départ. Dans les conditions de réaction classiques, l'adduit ène attendu n'est pas produit, mais le composé chloré y est isolé.



(Schéma 5.5)

Alors que l'allylsilane **239/240** fonctionne bien dans ces conditions de réaction ène, les autres allylsilanes testés dans cette réaction donnent des résultats beaucoup plus modérés. Ainsi l'allylsilane **142** (E) ou/et **143** (Z) réagit avec divers aldéhydes, mais conduit à des rendements bien plus faibles que les exemples précédents. Aucune diastéréosélectivité au niveau du méthyle et de l'alcool n'a été observée. Comme la réaction est bien plus rapide que la précédente, aucun état de transition n'est favorisé lors de cette conversion et un mélange de diastéréomères a été obtenu dans le brut réactionnel.

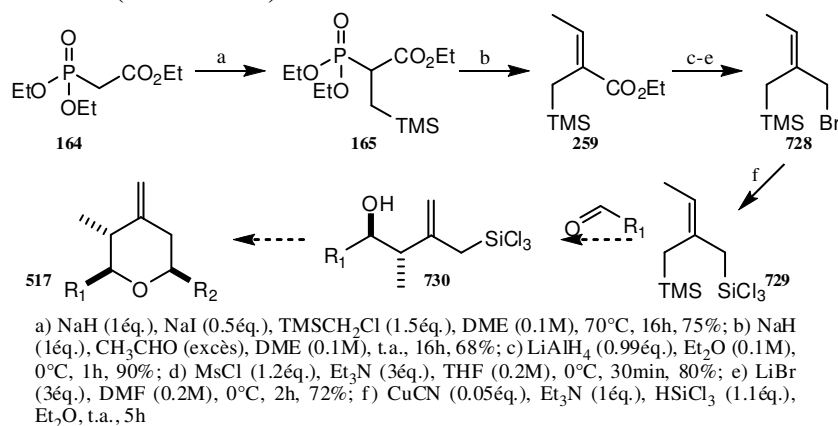


(Schéma 5.6)

Conclusions et perspectives

Pour ce qui est des allylsilanes **144** et **145**, les résultats observés sont décevants. Seules des traces d'adduit ène ont été observées et il semble donc que ces produits soient trop réactifs que pour permettre la formation de l'adduit ène désiré. Des conditions plus douces encore que celles testées jusqu'à présent, devront être développées afin d'améliorer les rendements de ces réactions et de permettre ainsi d'obtenir des adduits ène à partir de ces allylsilanes. Une diminution de l'énergie de cette réaction permettrait peut-être aussi l'augmentation de la diastéréosélectivité au cours de la transformation ène. Un solvant aprotique apolaire semble favoriser cette réaction, mais les acides de Lewis testés se sont tous révélés trop puissants et aucune sélectivité au niveau du méthyle allylique et de la fonction alcool homo-allylique n'a été observée.

Une alternative au produit doublement silylé **145**, comme produit de départ vers la synthèse du Polycavernoside A, est l'utilisation de son homologue mono-silylé **729** contenant un silane trichloré. La fonction TMS de cet allylsilane devrait réagir dans une réaction de Sakurai et ensuite la fonction trichlorée peut être transformée en allylsilane à l'aide d'un catalyseur au cuivre, développé auparavant. Ainsi cette nouvelle fonction TMS peut être utilisée dans une réaction IMSC afin de générer le tétrahydropyranne désiré **517** (schéma 5.7).

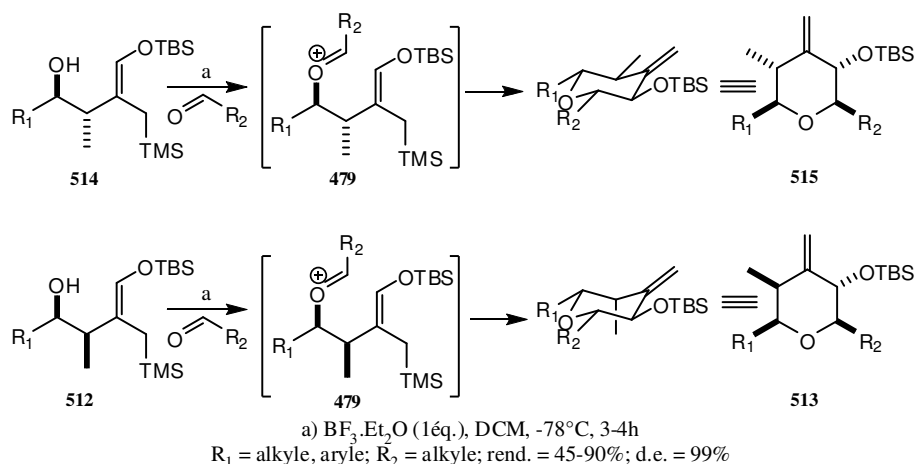


(Schéma 5.7)

Pour plus de détails sur les conditions et les particularités de tels couplages de silanes trichlorés, il est possible de se reporter aux

travaux de Denmark et *al.*¹, de Iseki et *al.*² ou encore ceux de Saito et *al.*³.

Les résultats de la réaction ène, de l'allylsilane **239/240**, nous permettent de synthétiser des tétrahydropyranes à l'aide d'une réaction IMSC diastérocontrôlée. Ainsi, en appliquant les conditions développées par notre laboratoire sur cette réaction, les différents centres chiraux de ces pyranes peuvent être contrôlés sélectivement. L'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ nous permet ainsi de fixer les chaînes latérales en α de l'oxygène interne du cycle à 6, en position *syn* l'une par rapport à l'autre (position équatoriale). D'un autre côté, la diastéréosélectivité des carbones C-2 et C-4 peut être fixée lors de la même réaction. Elle dépend cependant de l'allylsilane de départ engagé. L'utilisation d'un groupement TBS comme protection de l'alcool permet d'orienter celui-ci en position équatoriale et donc en *anti* par rapport aux deux chaînes latérales.



(Schéma 5.8)

Les conditions développées lors des deux dernières étapes de cette méthodologie permettent donc de fixer ces centres chiraux et ainsi nous permettent de compléter les études réalisées sur cette réaction IMSC. Comme le montre le schéma ci-dessous, tous ces

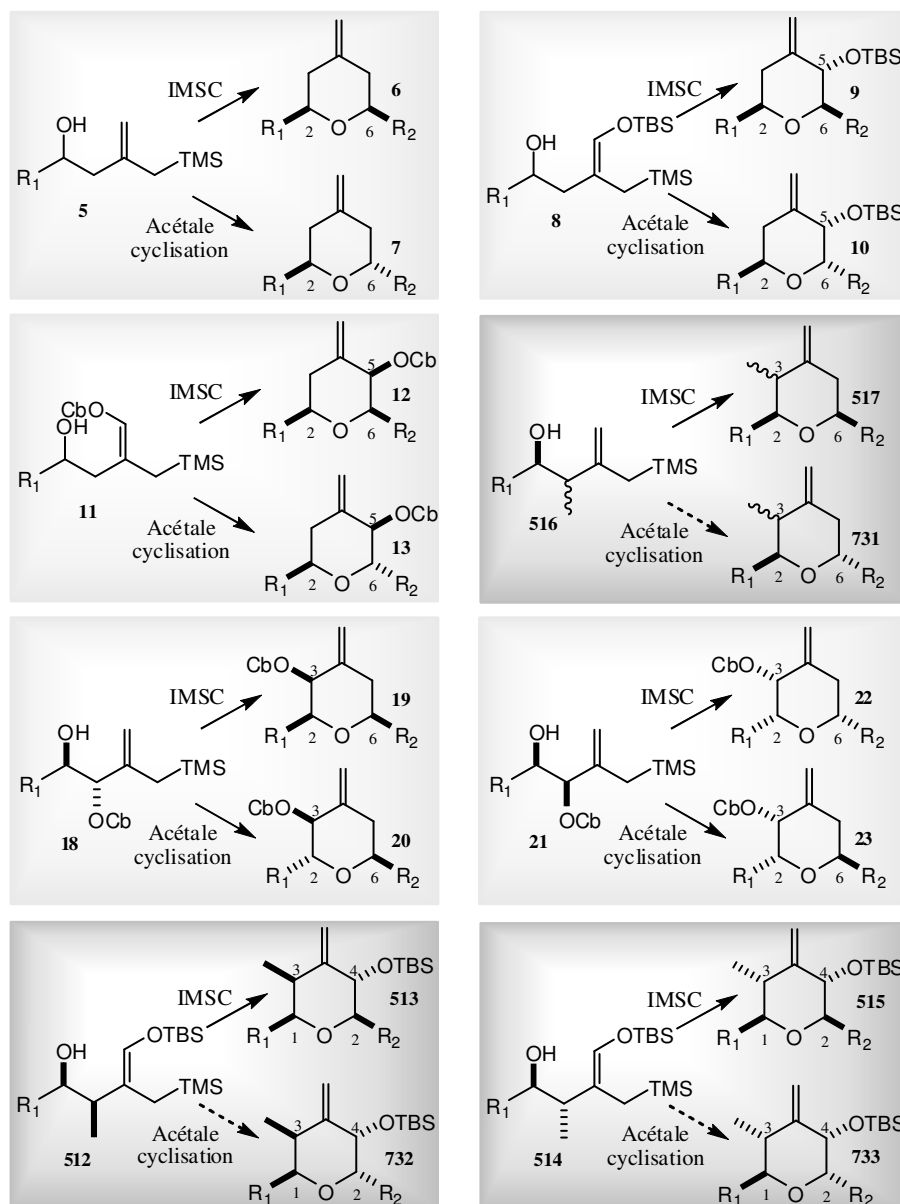
¹ Denmark, S. E. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6161; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12021

² Iseki, K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 977

³ Saito, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6419

Conclusions et perspectives

centres peuvent être orientés (équatorial / axial) de façon contrôlée en choisissant les bonnes conditions et des produits de départ optimaux.



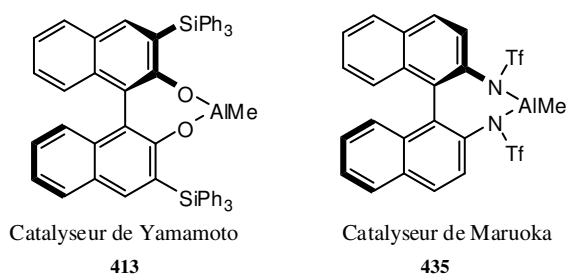
(Schéma 5.9)

Alors que nous avons testé nos allylsilanes en réaction IMSC, il reste à vérifier la réactivité de ces composés dans une cyclisation

Conclusions et perspectives

d'acétal, afin de confirmer les résultats antérieurs de la stéréochimie obtenue lors de cette réaction.

Une autre perspective de cette méthodologie diastérocontrôlée est le développement d'une réaction ène énantiocontrôlée, par exemple à l'aide de catalyseurs chiraux. Comme il existe dans la littérature des catalyseurs chiraux à base d'aluminium⁴ et que les acides de Lewis à l'aluminium ont donné les meilleurs résultats lors de nos réactions ène, ces acides sont prometteurs afin d'arriver à un contrôle énantiosélectif de cette transformation.

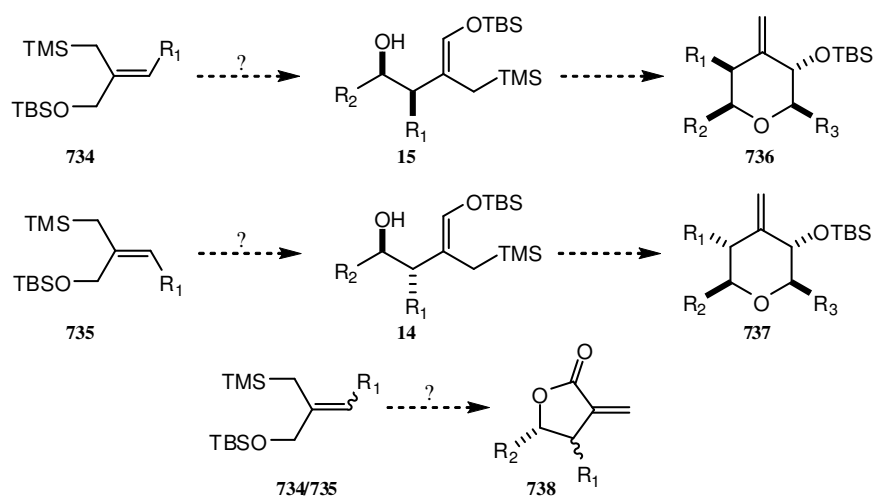


(Schéma 5.10)

Une autre perspective de la réaction ène et IMSC est l'utilisation d'autres allylsilanes substitués **734/735**, avec différents groupement R₁. Cela permet de synthétiser des tétrahydropyrannes avec d'autres groupements en lieu et place d'un simple méthyle, ou encore d'effectuer la synthèse de lactones à cinq chaînons. L'intérêt d'une telle méthodologie est de savoir comment ce groupement va se positionner dans cette lactone et de savoir si la diastéréochimie d'un carbone supplémentaire peut être contrôlée lors de cette cyclisation.

⁴ a) Maruoka, K.; Hoshino, Y.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3967; b) Ooi, T.; Ohmatsu, K.; Uragushi, D.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 44, 4481

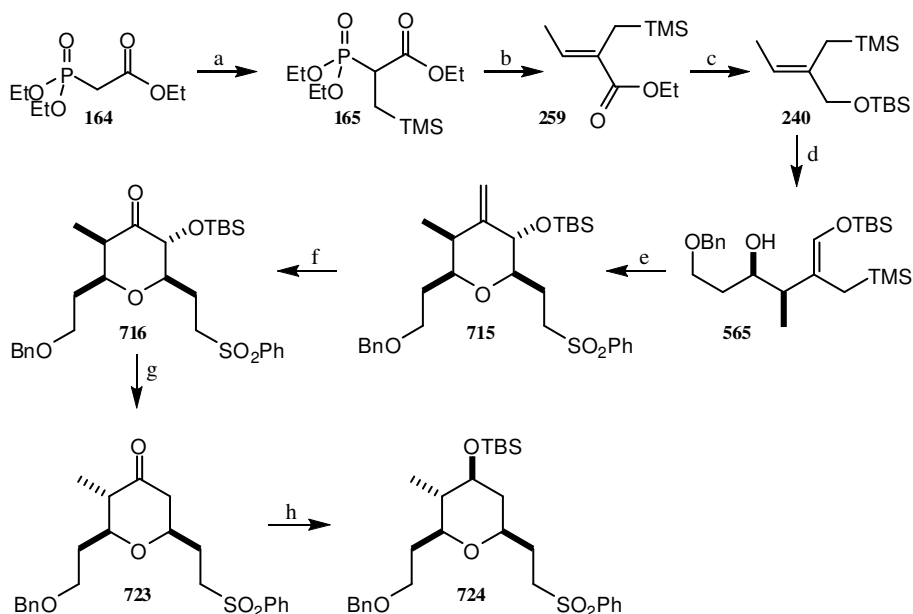
Conclusions et perspectives



(Schéma 5.11)

Comme un grand nombre de produits naturels contiennent des pyranes chiraux comme sous-unité, notre méthodologie pourrait s'avérer utile pour la synthèse de tels produits. Ainsi, les conditions développées ici nous ont permis de synthétiser le fragment sud du Polycavernoside A, en choisissant les aldéhydes correspondants. Le chemin réactionnel ci-dessous montre l'approche la plus courte et la plus sélective que nous ayons développée au cours de notre recherche sur le Polycavernoside A.

Conclusions et perspectives



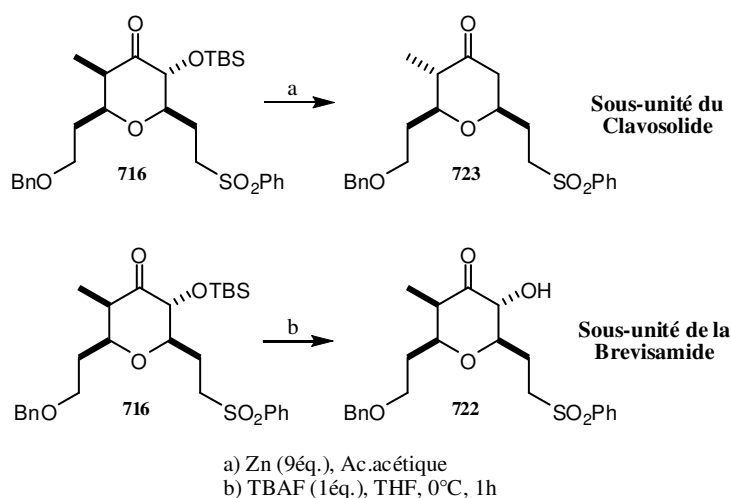
a) TMSCl (1,5 éq.), NaH (1 éq.), NaI (0,5 éq.), DME (0,2M), 75°C, 15h, 75%; b) NaH (1 éq.), MeCHO (excès), THF (0,1M), -78°C-> t.a., 12h, 68%; c) LiAlH₄ (0,98 éq.), Et₂O (0,1M), TBSCl (1,5 éq.), Imid. (3 éq.), DMF (2M), t.a., 24h, 85%; d) Et₂AlCl (1 éq.), BnOCH₂CH₂CHO (1,2 éq.), DCM (0,1M), -78°C-> 0°C, 3h, 70%; e) BF₃·OEt₂ (1 éq.), PhSO₂CH₂CH₂CHO (1,1 éq.), DCM (0,1M), -78°C-> -20°C, 2h30, 68%; f) O₃ (flux), DCM (0,3M), -78°C, 8h, 65% (conv.90%); g) Zn (9 éq.), AcOH (0,2M), 35%; h) CeCl₃·7H₂O (1 éq.), NaBH₄ (1,5 éq.), THF/MeOH (3/1, 0,1M); TBSCl (1,5 éq.), Et₃N (3 éq.), DCM (0,1M), 63%

(Schéma 5.12)

Après la cyclisation IMSC, un certain nombre d'étapes sont nécessaires afin de terminer la synthèse du fragment sud. Ces différentes étapes nous ont permis d'obtenir ce fragment, sous forme d'un seul diastéréoisomère. Toutefois, une transformation pose encore problème à cause de son faible rendement. En effet, l'élimination du groupement OTBS par une réduction au zinc n'a fourni que 35% de rendement.

Par contre, le même chemin réactionnel permet la synthèse de la sous-unité tétrahydropyrannique du Clavosolide avec la même stéréochimie que le produit naturel. Une simple déprotection au TBAF permet d'obtenir ce fragment sous forme d'un alcool secondaire libre.

Conclusions et perspectives

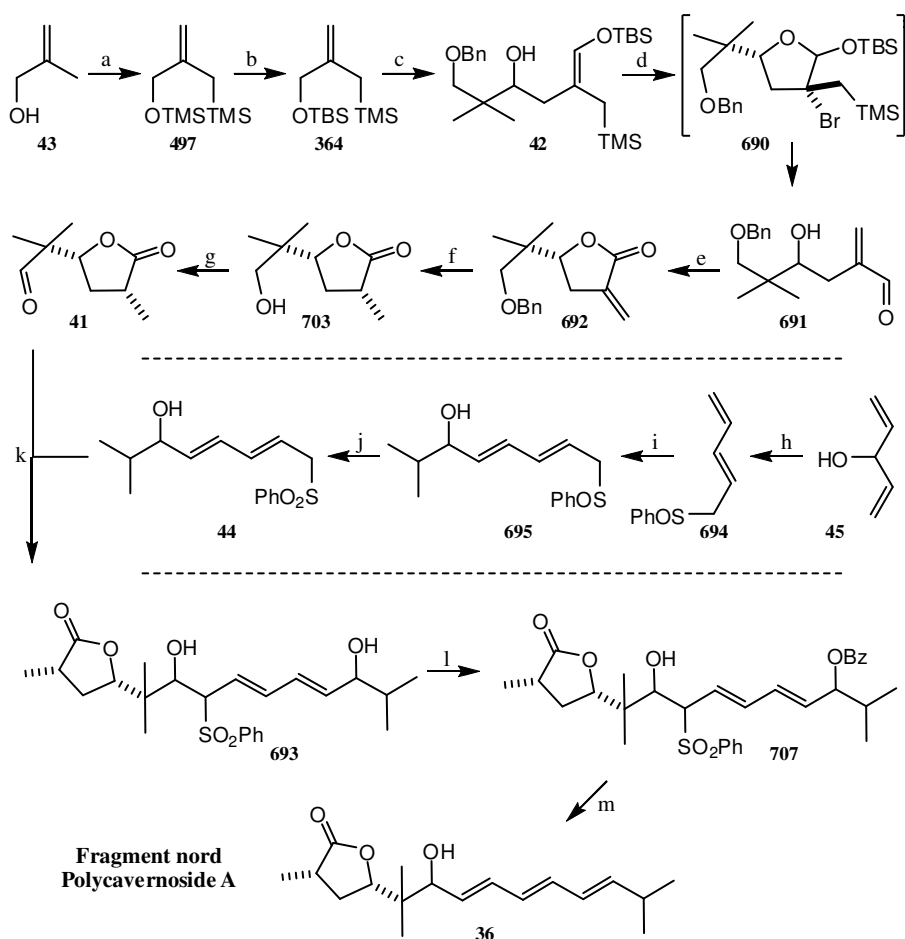


(Schéma 5.13)

Comme le montre le schéma ci-dessus, notre méthodologie peut être utilisée pour la synthèse de la sous-unité de la Brevisamide, utilisé par Gosh et *al.* au cours de leur synthèse totale de ce produit naturel. Par contre, le choix de la déprotection s'est avéré important, afin d'éviter une épimérisation du méthyle axial.

Pour ce qui est de la synthèse du fragment nord du Polycavernoside A, nous avons appliqué une méthodologie décrite par Raphaël Dumeunier. Cette séquence réactionnelle débute avec l'alcool de Trost et les étapes clés sont une réaction ène, une lactonisation, ainsi qu'une oléfination de Julia pour la synthèse de la fonction triène. La diastéréosélectivité de ce fragment est installée lors d'une hydrogénation contrôlée de l'oléfine **692**. La réduction à l'aide de palladium sur charbon nous a permis de fixer le méthyle, issu de la réduction de la double liaison, dans une position *syn* par rapport à la chaîne latérale de la lactone.

Conclusions et perspectives



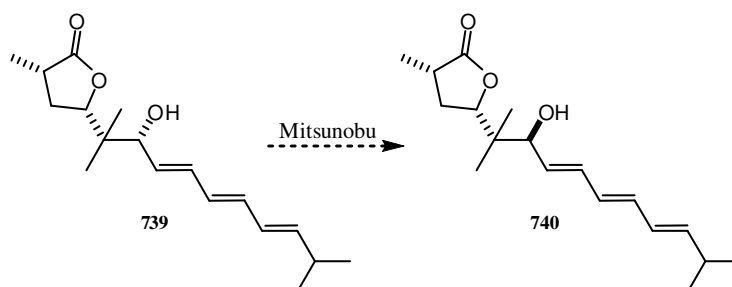
a) BuLi (10M/2.8éq.), TMEDA (2.8éq.), THF/Et₂O (3/4.5), 0°C, 24h, TMSCl (4.5éq.), -30°C, 30min, 51%; b) H₂SO₄ (1N/0.2éq.), THF (0.5M); TBSCl (1.5éq.), Imid. (3éq.), DMF (0.5M), 24h, 81%; c) Et₂AlCl (1éq.), DCM (0.1M), -78°C, 3h, 61%; d) NBS (1éq.), TBAF (2éq.), THF (0.1M), -10°C, 40min, 85%; e) MnO₂ (20éq.), KCN (1éq.), CH₃CN (0.1M), t.a., 3h, 84%; f) H₂, Pd/C (10mol%), AcOEt (0.1M), 50°C, 110h, 99%; g) PCC (3éq.), Celite (0.1g/mmol), DCM (0.2M), 8h, t.a., 99%; h) *n*BuLi (1.2éq.), PhSCl (1éq.), THF/Et₂O (1/1), t.a., 12h, 74%; i) *n*BuLi (1 éq.), *i*PrCHO (0.95éq.), THF (0.1M), 2h30, -78°C, 90%; j) *t*BuOOH (1éq.); MoO₂(acac)₂, DCM (0.1M), t.a., 4h, 70%; k) *n*BuLi (2.05éq.), THF (0.1M), -78°C, 6h, 90%; l) BzBr (1.1éq.), DMAP (0.1éq.), Et₃N (1.1éq.), DCM (0.1M), 24h, t.a., 94%; m) Sm (4éq.), I₂Et (3.9éq.), HMPA (5éq.), THF (0.1M), -78°C, 5h

(Schéma 5.14)

Les étapes limitantes de cette séquence réactionnelle sont, d'une part, la réaction ène, qui procède avec un rendement moyen et d'autre part la formation d'un mélange épimérique d'alcools, obtenu lors de l'oléfination de Julia. Etant donné que ces deux diastéréoisomères peuvent être séparés, une solution à ce problème de sélectivité pourrait être une réaction de Mitsunobu intramoléculaire,

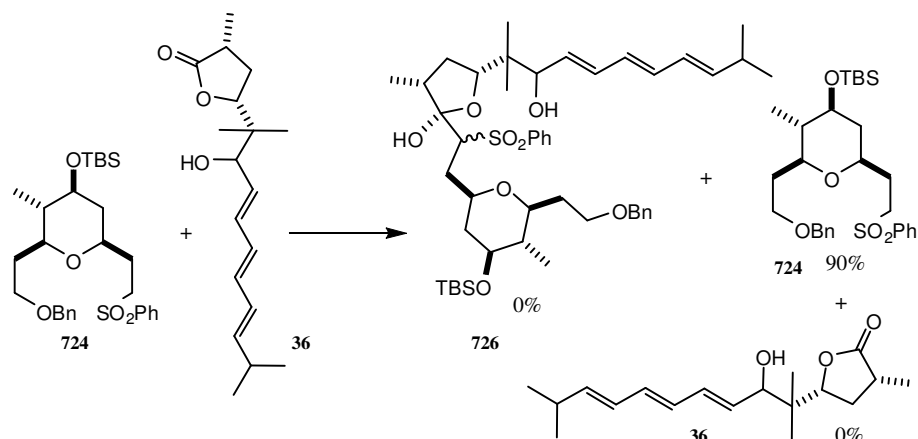
Conclusions et perspectives

réalisée sur le diastéréoisomère non désiré afin d'en inverser la stéréochimie.



(Schéma 5.16)

Après la synthèse des deux fragments principaux du Polycavernoside A, nous avons réalisé les premiers tests vers une connexion entre ces deux molécules. Or, lors de ces tests nous avons constaté qu'aucune trace de la fonction triène n'a été observée dans le brut réactionnel et nous en avons conclu que cette fonction n'est pas stable dans les conditions testées. Toutefois, comme le tétrahydropyranne semble bien stable dans ces conditions (il est récupéré à la fin de la réaction) nous avons décidé de le coupler à la lactone **633**, avant de générer le triène.

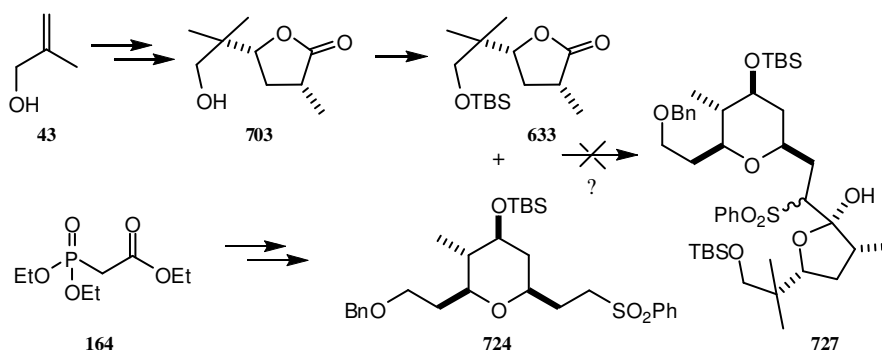


(Schéma 5.17)

Comme le montre le schéma ci-dessus, ce couplage n'a pas réussi jusqu'à présent. Il faut donc trouver des conditions (différentes

Conclusions et perspectives

bases, autres solvants, autres températures...) qui permettent de promouvoir cet assemblage et fourniront ainsi le produit désiré.

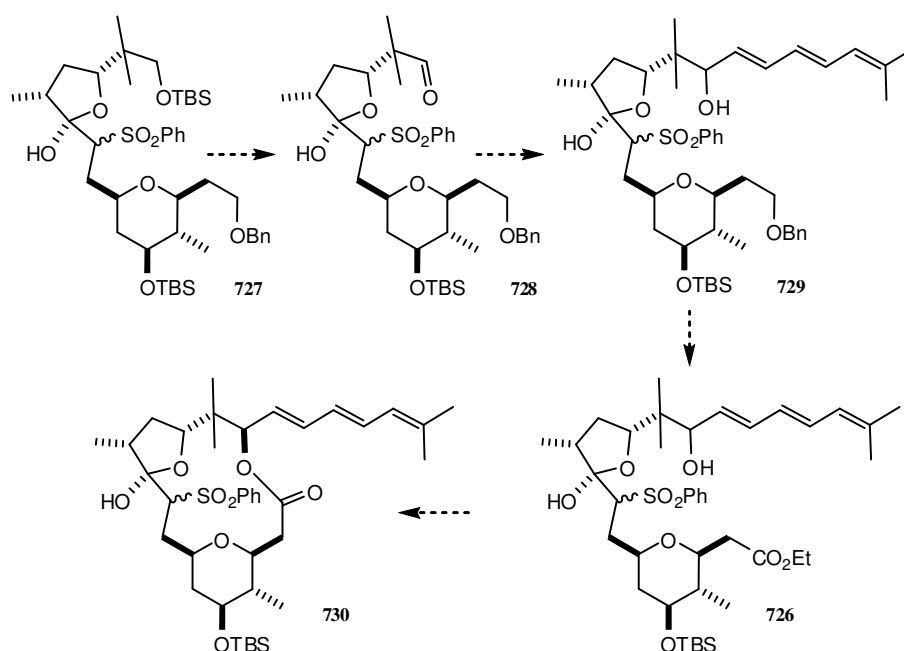


(Schéma 5.18)

Afin de terminer cette synthèse totale, après le couplage des deux fragments nord et sud, il reste à générer la fonction triène, à l'aide de l'oléfination de Julia décrite par R. Dumeunier et utilisée auparavant pour la synthèse du fragment nord du Polycavernoside A. Ensuite, une macrolactonisation de Yamaguchi⁵ permettra de fermer le macrocycle du Polycavernoside A. Cette macrolactonisation ne devrait pas poser de grand problème car elle a déjà été utilisée pour la synthèse de ce produit naturel par Murai et *al.* (ainsi que par Paquette et *al.* et White et *al.*) lors de leur synthèse du Polycavernoside A (voir chapitre IV).

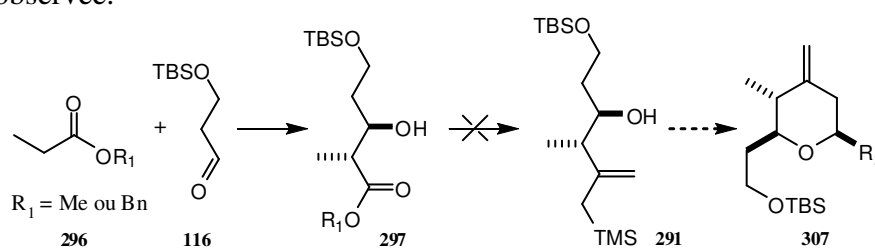
⁵ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989

Conclusions et perspectives



(Schéma 5.19)

En ce qui concerne les autres méthodologies vers les tétrahydropyranes que nous avons testées, aucune ne nous a permis d'obtenir des tétrahydropyranes. Ainsi, la séquence réactionnelle basée sur une aldolisation diastérocontrôlée et une réaction de Peterson a abouti seulement à la formation du produit aldol *anti* majoritaire (3 : 1). Aucune oléfination en l'allylsilane **291** n'a été observée.

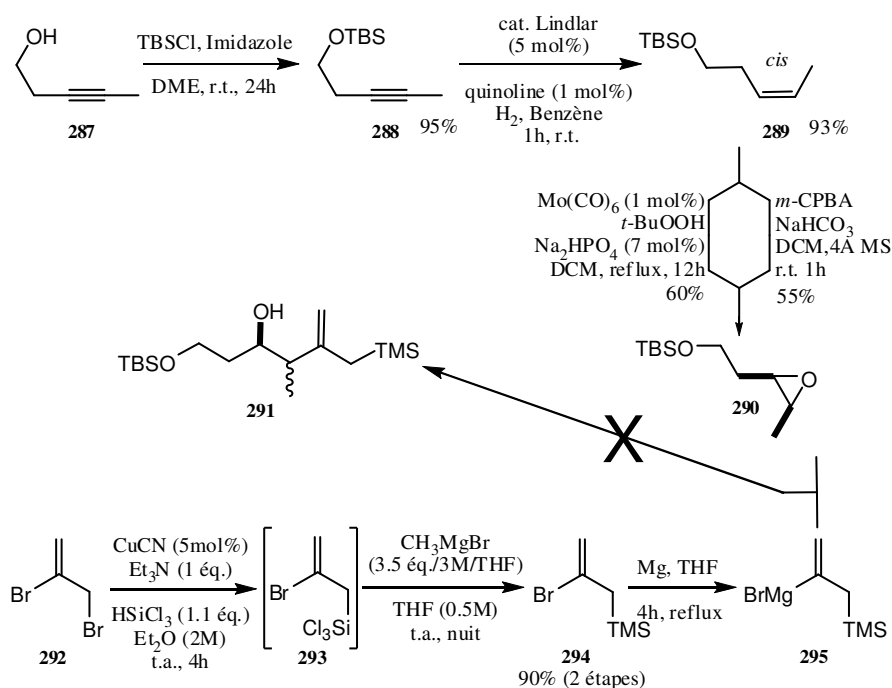


(Schéma 5.20)

La même conclusion peut s'appliquer à la séquence réactionnelle d'ouverture de l'époxyde **290**. Alors que la synthèse des produits de départ s'effectue sans grande difficulté, l'ouverture de l'époxyde **290** par le cuprate **295** n'a malheureusement pas

Conclusions et perspectives

fonctionné. Toutes les conditions, ainsi que tous les cuprates testés, ne permettent pas la réalisation de cette étape, mais mènent à une dégradation de l'allylsilane et une récupération de l'époxyde de départ.



(Schéma 5.21)

L'utilisation du silane trichloré **293** pourrait être une solution afin d'éviter la dégradation de ce fragment lors de l'ouverture de l'époxyde **290**. Or, vu la sensibilité de cet allylsilane et aussi le nombre d'étapes relativement élevé, nous avons plutôt décidé d'utiliser la méthodologie ène/IMSC pour la synthèse du Polycavernoside A (voir au-dessus).

VI. Experimental Part

General Remarks:

Routine nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a Varian Gemini-200 VXR-200 (^1H : 200 MHz and ^{13}C : 50 MHz), a Bruker AC-250 (^1H : 250 MHz and ^{13}C : 62.5 MHz) and a Bruker AC-300 Avance II (^1H : 300 MHz and ^{13}C : 75 MHz). High field spectra were recorded on a Bruker AM-500 (^1H : 500 MHz and ^{13}C : 125 MHz). ^1H and ^{13}C chemical shift (δ_{H}) are reported in ppm and calibrated from CDCl_3 (unless otherwise stated).

Infra-red spectra (IR) were recorded, as thin film or as KBr pastille, on a Perkin Elmer 681 spectrometer and a Shimadzu FTIR-8400S spectrometer and recorded in cm^{-1} . The mass spectra were recorded on a Varian Matt 44S and a Finnigan-Matt TSQ-70.

Thin layer chromatography (TLC) were performed on TLC plastic sheets, Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck and Aldrich). The plates were visualized using ultra-violet light (256nm) or by KMnO_4 and/or vanillin stain which were prepared according to the following procedures:

- Potassium Permanganate: 3g of KMnO_4 and 20g of K_2CO_3 in 5ml of 5% NaOH and 300ml water
- Vanillin: 2g of vanillin in 100ml of EtOH containing 1ml of conc. H_2SO_4 . The plate was developed by heating.

The aldehydes were visualized by Purpald®:

- 10-20mg of Purpald® dissolved in 2ml of 1M NaOH_{aq}

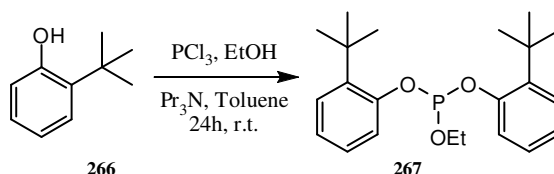
Column chromatography were performed using Merck silica gel 60 (230-400 mesh) under pressure with the stated solvent.

All solvents were routinely distilled prior to use. Dry solvents were obtained by standard procedures according to D. D. Perrin and D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*. All compounds were used as received (Acros, Aldrich, Merck, TCI, Fluka, Alfa Aesar, Lancaster...) unless otherwise stated. All reactions were carried out under an atmosphere of argon in flame-dried apparatus with magnetic stirring, unless otherwise indicated.

VI. Experimental Part

Different NMR techniques were carried out in order to determinate the structure of the Synthesised compounds (APT, 2D-COSY, 2D-HETCOR, 2D-HMQC...). The following abbreviations were used to express the multiplicity of the NMR signals: s for singlet, d for doublet, t for triplet, q for quadruplet and m for multiplet.

Synthesis of *bis* (2-*tert*-butylphenyl) ethyl phosphate

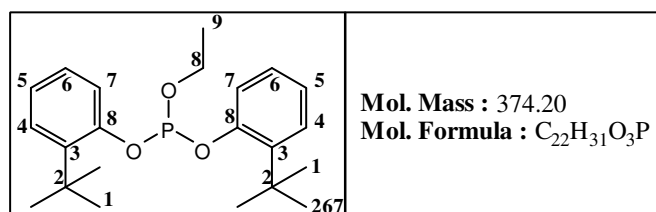


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
PCl ₃ (137.5)	1	20		145
EtOH (46)	0.95	6.35		138
<i>t</i> Bu-PhOH (150)	1.95	42.5		284
Pr ₃ N (143)	3	62.4		436
Toluene			350	

PCl₃ (1eq.) was charged into a flask containing dry toluene (0.4M), and the solution was cooled to -20°C (ice/salt bath). To this solution was added the phenol **266** (1.95eq.) dropwise, followed by the addition of Pr₃N (3eq.). During this addition the temperature must stay under -5°C to avoid the formation of by-products. This solution was stirred at -15°C for 1h followed by the slow addition of ethanol (0.95eq.). After 1h of stirring at -15°C, the reaction mixture was allowed to rise to room temperature and stirred over night to obtain complete conversion. To this biphasic (liquid / solid) solution was added H₂O and the two layers were separated. The organic layer was washed with an aqueous solution of NaOH (10%) and filtrated over basic alumina. After evaporation of the solvent, the desired product has been obtained as a slightly yellow and viscous oil.

Yield: 95% (purity >98% NMR)

VI. Experimental Part



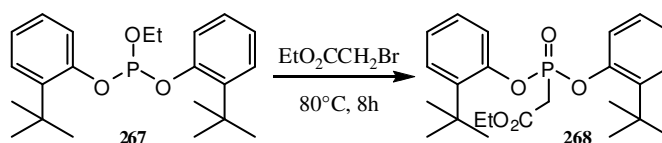
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 7.37-6.998 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H7), 4.22 (pent, 2H, *J* = 5.75 Hz, H-8), 1.43 (s, 18H, H-1), 1.30 (t, 3H, *J* = 6.5 Hz, H-9)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 152 (C-8), 139 (C-3), 129-116 (C-4, C-5, C-6, C-7), 59 (C-8), 35 (C-2), 30 (C-1), 16 (C-9)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 375 (100), (M⁺-CH₂CH₃) 347 (40), (M⁺-OCH₂CH₃) 291 (40), 235 (15)

IR (film): 2954, 1573, 1481, 1442, 1195, 1087, 1026, 948, 884, 825, 740, 671

Synthesis of ethyl 2-(bis(2-tert-butylphenoxy)phosphoryl)acetate



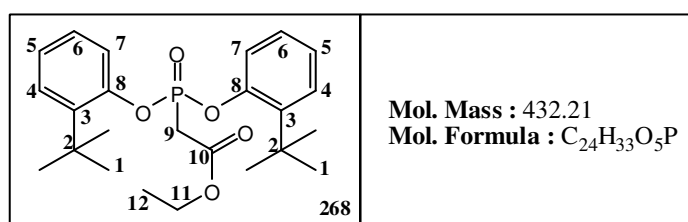
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
267 (374.2)	1	49		130.9
EtO ₂ CCH ₂ Br ₂ (247)	1	32.34		130.9
Toluene			50	
Hexane			120	

Phosphite **267** (1eq.) and ethyl 2-bromoacetate (1eq.) were charged in a flask equipped with a refrigerator and a magnetic stirring bar. This solution was heated to 80°C, and a slight stripping of argon was realised in order to evacuate the by-products and allow the reaction to come to complete conversion. After 8 hours of heating, the reaction was allowed to cool to room temperature. Then the crude was dissolved in toluene which was then evaporated by strong heating (80°) under *vacuum*. By this way the EtBr was eliminated from the reaction mixture. By cooling down, crystallisation of yellow crystals

VI. Experimental Part

occurred. The cold crude was dissolved in hexane (10ml for 3g of product) and this solution was refluxed for 5 hours. Again the solution was allowed to come to room temperature. During this cooling white crystal are formed. Once arrived at room temperature, the solution was cooled for one more hour in an ice-bath to complete the crystallisation of the product. After filtration of the solvent, the pure white powder was dried for 2 hours under *vacuum*.

Yield: 98%



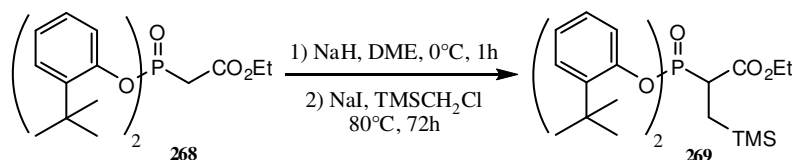
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 7.68 – 7.081 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H-7), 4.13 (q, 2H, J = 5.5 Hz, H-11), 3.93 (d, 2H, J = 18.3 Hz, H-9), 1.37 (s, 18H, H-1), 1.15 (t, 3H, J = 6.3 Hz, H-12)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) APT (+-) δ_H (ppm): 13.9 (+ C-12), 30.2 (+ C-1), 34.8 (- C-9), 36.7 (- C-2), 62.2 (- C-11), 119.7 - 127.8 (+ C-7, C-6, C-5 and C-4), 139.2 (- C-3), 150.2 (- C-8), 163.2 (- C-10)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 433.1 (100), 331, 275

IR (film): 2962, 1743, 1488, 1442, 1272, 1180, 1118, 1087, 941, 756

Synthesis of ethyl 2-(bis(2-tert-butylphenoxy)phosphoryl)-3-(trimethylsilyl)propanoate



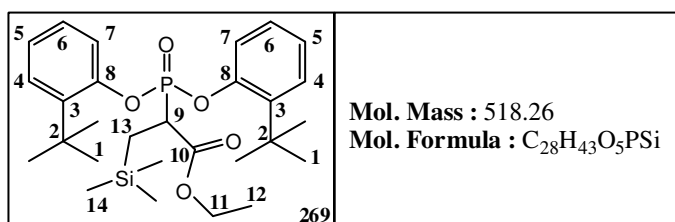
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
268 (432.2)	1	55		127
NaH 60% (24)	1	5.1		127

VI. Experimental Part

NaI (150)	0.5	9.5		63.5
TMSCl (122.5)	1.5	23.4		190.5
DME			500	

NaH (1eq.) was added slowly to a solution of phosphonate **268** (1eq.) in dry DME (0.2M) at 0°C under argon. Subsequently dry NaI (0.5eq.) and TMSCl (1.5eq.) were added to the reaction mixture and then the reaction was heated to 80°C for 3 days until complete conversion of the starting material. After cooling to room temperature the reaction was diluted in Et₂O and H₂O was added to quench. The product was extracted with 3 x Et₂O, washed with an NaCl_{sat.} solution, dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. The viscous crude was purified by silica gel chromatography (EP : AcOEt 8 : 1) to provide the desired pure phosphonate **269** as white crystals.

Yield: 45%



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 7.75-7.01 (m, 8H, H-4, H-5, H-6, H-7), 4.13-3.90 (dm, 2H, J = 42.3 Hz, H-11), 3.45 (dd, 2H, J_{1/2} = 11 Hz, J_{1/3} = 19 Hz, H-9), 1.56 and 1.08 (d, 2H, J = 144 Hz, H-13), 1.35 (d, 18H, J = 12.75 Hz, H-1), 1.10 (t, 3H, J = 6.5 Hz, H-12), 0.017 (s, 9H, H-14)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 168 (C-10), 152 (C-8), 139 (C-3), 127-119 (C-4, C-5, C-6, C-7), 62 (C-11), 35 (C-2), 30 (C-1), 29 (C-9), 16 (C-12), 14 (C-13), -1 (C-14)

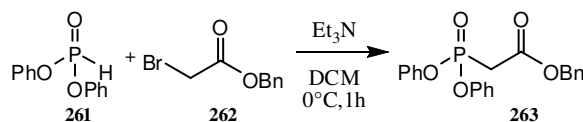
MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (2M⁺+Na⁺) 1059 (100), (MH⁺) 519 (40), (M⁺-CH₃) 503 (30), (M⁺-C₂H₅O₂) 457 (20)

IR (film): 2954, 1735, 1488, 1442, 1257, 1180, 1087, 941, 848, 756,

HRMS: Mass calc.: 519.2728 **Mass found:** 519.2696 (C₂₈H₄₃O₅PSi)

VI. Experimental Part

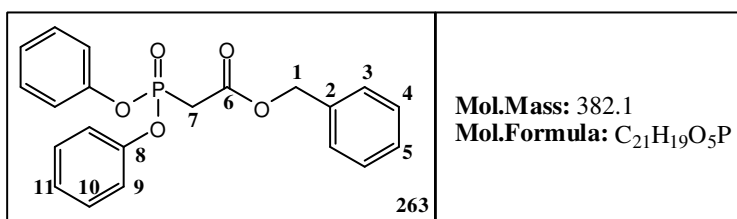
Synthesis of benzyl 2-(diphenoxyphosphoryl)acetate



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
261 (234)	1	3		12.8
262 (229)	1	2.94		12.8
Et_3N (101)	1.3	1.68		16.6
DCM			130	

To a solution of diphenyl-phosphite (1eq.) and ethyl-bromo-acetate (1eq.) in dry DCM (0.1M) was added slowly Et_3N (1.3eq.) at 0°C . After 15 minutes at 0°C the temperature was allowed to rise to room temperature and the reaction mixture was stirred for one hour until complete conversion (TLC). The reaction was quenched with H_2O and the product extracted with AcOEt / Hexane (3 / 1). The organic layer was washed with H_2O , NaCl_{sat} and dried over MgSO_4 . After evaporation of the solvents, the crude was purified by silica gel chromatography (AcOEt : Hex 1 : 4).

Yield: 78%



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7.40-7.19 (m, 15H, H-9, H-10, H-11, H-3, H-4, H-5), 5.24 (s, 2H, H-1), 3.38 (d, 2H, J = 21.6 Hz, H-7)

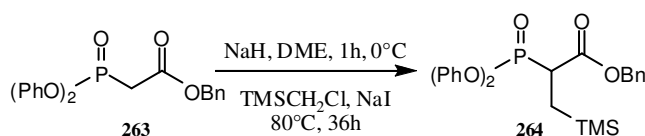
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 164.6 (C-6), 149.9 (C-8), 135.0 (C-2), 129.8-120.6 (C-9, C-10, C-11, C-3, C-4, C-5), 67.7 (C-1), 34.9 and 33.0 (C-7)

MS (ESI, 70eV) m/z (relative intensity, %): ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$) 405 (100)

IR (film): 3066, 2935, 1730, 1589, 1488, 1396, 1280, 1184, 1107, 933, 756, 690

VI. Experimental Part

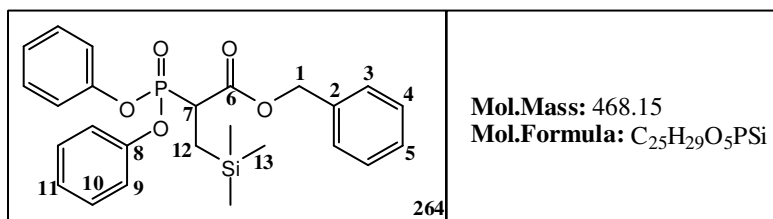
Synthesis of benzyl 2-(diphenoxyphosphoryl)-3-(trimethylsilyl)propanoate



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
263 (382)	1	3.8		10
NaH 60% (24)	1	0.4		10
NaI (150)	0.5	0.75		5
TMSCl (122.5)	1.5	1.83		15
DME			100	

NaH (1eq.) was added slowly to a solution of phosphonate **263** (1eq.) in dry DME (0.1M) at 0°C under argon. Next, dry NaI (0.5eq.) and TMSCl (1.5eq.) were added to the reaction mixture and then the reaction was heated to 80°C for 36h until complete conversion of the starting material. After cooling to room temperature the reaction was diluted in Et₂O and H₂O added to quench it. The product was extracted with 3 x Et₂O, washed with a NaCl_{sat.} solution, dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel chromatography (EP:AcOEt - 10:1) to provide the desired pure phosphonate **264** as a colourless oil.

Yield: 43%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 7.41-7.08 (m, 15H, H-3, H-4, H-5, H-9, H-10, H-11), 5.22 (s, 2H, H-1), 3.42 (qd, 1H, J_{1/2} = 1.95

VI. Experimental Part

Hz, $J_{1/3} = 12.9$ Hz, H-7), 1.55 (dm, 2H, $J = 71.5$ Hz, H-12), 0.02 (s, 9H, H-13)

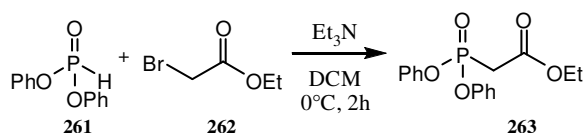
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 168 (C-6), 150 (C-8), 135 (C-2), 131-115 (C-3, C-4, C-5, C-9, C-10, C-11), 67 (C-1), 42 and 40 (C-7), 13 (C-12), -2 (C-13)

MS (ESI, 70eV) m/z (relative intensity, %): ($2\text{M}^+ + \text{Na}^+$) 959 (50), ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$) 491 (100), ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$) 453 (40), 423 (15)

IR (film): 3035, 2985, 1730, 1589, 1488, 1280, 1250, 1180, 825, 933, 756, 690

HRMS: Mass calc.: 469.1600 **Mass Found:** 469.1608 ($\text{C}_{25} \text{H}_{30} \text{O}_5 \text{Si P}$)

Synthesis of ethyl 2-(diphenoxyphosphoryl)acetate

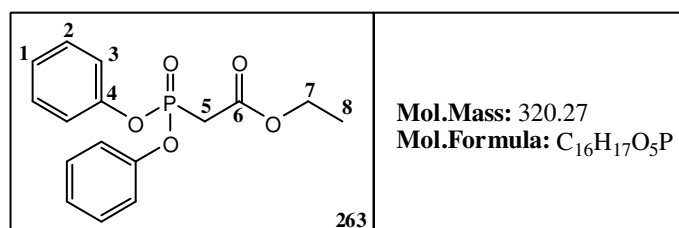


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
261 (234)	1	15		64
262 (167)	1	10.71		64
Et_3N (101)	1.3	8.38		83
DCM			600	

To a solution of diphenyl-phosphite (1eq.) and ethyl-bromo-acetate (1eq.) in dry DCM (0.1M) was added slowly Et_3N (1.3eq.) at 0°C . After 15 minutes at 0°C the temperature was allowed to rise to room temperature and the reaction mixture was stirred for 2 hours (TLC). The reaction was quenched with H_2O and the product extracted with AcOEt / Hexane (3 / 1). The organic layer was washed with H_2O , brine and dried over MgSO_4 . After evaporation of the solvents, the crude was purified by silica gel chromatography ($\text{AcOEt} : \text{EP}$ 1 : 8).

Yield: 85%

VI. Experimental Part



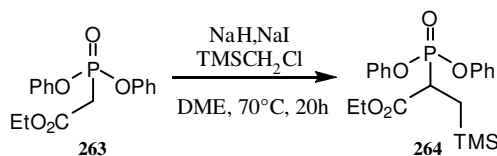
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1.24 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-8), 3.23 and 3.30 (2s, 1H + 1H, H-5), 4.18 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H-7), 7.11 – 7.35 (m, 10H, H-3, H-2 and H-1)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) APT (+-) δ_H (ppm): 14.1 (+C-8), 33.2 and 35.0 (-C-5), 62.1 (-C-7), 115.5 - 130.3 (+ C-3, C-2 and C-1), 149.9 and 150.9 (-C-4), 164.8 (-C-6)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 320.9 (50), (M⁺ - OEt) 275.06 (100)

IR (film): 3070, 2985, 1735, 1589, 1488, 1280, 1188, 1118, 1026, 941, 763, 686

Synthesis of ethyl 2-(diphenoxyphosphoryl)-3-(trimethylsilyl)propanoate



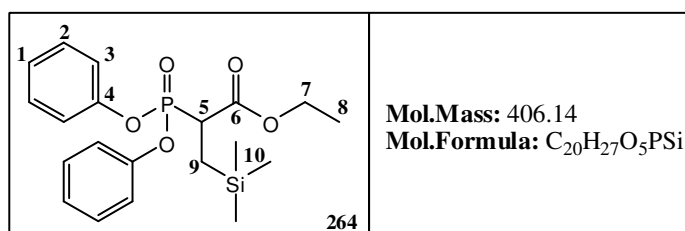
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
263 (382)	1	17.5		45.8
NaH 60% (24)	1	1.83		45.8
NaI (150)	0.5	3.42		22.9
TMSCl (122.5)	1.5	8.42		68.7
DME			450	

NaH (1eq.) was added slowly to a solution of phosphonate **263** (1eq.) in dry DME (0.1M) at 0°C under argon. Next, dry NaI (0.5eq.) and TMSCl (1.5eq.) were added to the reaction mixture and then the reaction was heated to 80°C for 36h until complete conversion of the starting material. After cooling to room temperature the reaction was

VI. Experimental Part

diluted in Et₂O and H₂O was added to quench it. The product was extracted with 3 x Et₂O, washed with a NaCl_{sat.} solution, dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel chromatography (EP : AcOEt 10 : 1) to provide the desired pure phosphonate **264** as a colourless oil.

Yield: 58%



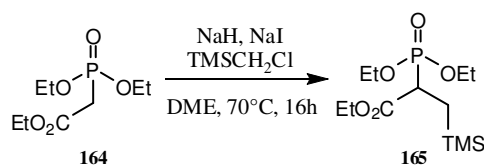
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 7.55-7.32 (m, 10H, H-1, H-2, H-3), 4.4 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H-7), 3.52 (ddd, 1H, J = 15.6, 10.7, 2 Hz, H-5), 1.45 (t, 3H, J = 6Hz, H-8), 1.72 and 1.02 (dm, 2H, J = Hz, H-9), 0.20 (s, 9H, H-10)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) APT (+/-) δ_H (ppm): -1.58 (-C-10), 13.17 (+C-9), 14.14 (-C-8), 40.63 and 42.36 (-C-5), 61.90 (+C-7), 114.18 – 130.17 (-C-1, C-2 and C-3), 150.4 (+C4), 168.99 (+C-6)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 406.78 (30), M⁺-CH₃ 390.97 (100), 363.02 (45), 345.15 (35), (M⁺-TMS) 333.21 (75)

IR (film): 3070, 2923, 1735, 1589, 1488, 1157, 1026, 933, 848, 763, 686

Synthesis of ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)-3-(trimethylsilyl)propanoate

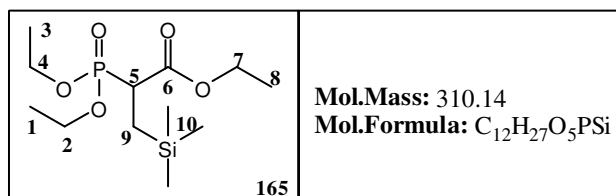


VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
164 (224)	1	20		89
NaH 60% (24)	1	3.57		89
NaI (150)	0.5	6.69		44.5
TMSCl (122.5)	1.5	10.94		133.5
DME			450	

NaH (1eq.) was added slowly to a solution of phosphonate **164** (1eq.) in dry DME (0.2M) at 0°C under argon. Next, dry NaI (0.5eq.) and TMSCl (1.5eq.) were added to the reaction mixture and then the reaction was heated to 80°C for 36h until complete conversion of the starting material. After cooling to room temperature the reaction was diluted in Et₂O and H₂O added to quench it. The product was extracted with 3 x Et₂O, washed with a NaCl_{sat.} solution, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel chromatography (EP : AcOEt 10 : 1) to provide the desired pure phosphonate **165** as a colourless oil.

Yield: 80%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 4.19 (m, 6H, H-2, H-3, H-7), 3.00 (ddd, 1H, J = 22.5, 12.6, 2.7 Hz, H-5), 1.34 (t, 6H, J = 7.2 Hz, H-1, H-2), 1.28 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-8), 1.18 and 1.03 (td, 2H, J = 15, 2.4 Hz, H-9), 0.00 (s, 9H, H-10)

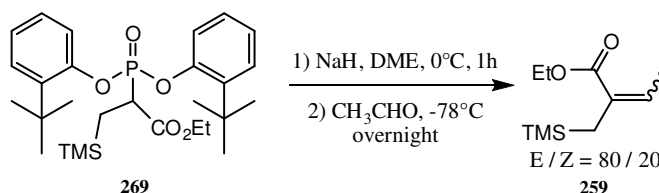
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 170 (C-6), 63 and 62.8 (C-2), 61.5 (C-7), 42 and 40.3 (C-3), 16.7 and 16.5 (C-1), 14.3 (C-8), 13.4 and 13.3 (C-9), -1.48 (C-10)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 311 (1), (M⁺) 310 (2), (M⁺-CH₃) 295, 237 (17), 210 (23), 165 (26), 148 (24), (Me₃SiOSiMe₂⁺) 147 (100), (Me₂SiOH⁺) 75 (27), (TMS⁺) 64 (55), 55 (13), (EtO⁺) 45 (13)

VI. Experimental Part

IR (film): 2955, 1732, 1444, 1392, 1367, 1321, 1248, 1153, 1047, 1020, 847, 787, 760, 735

Synthesis of ethyl 2-((trimethylsilyl)methyl)but-2-enoate

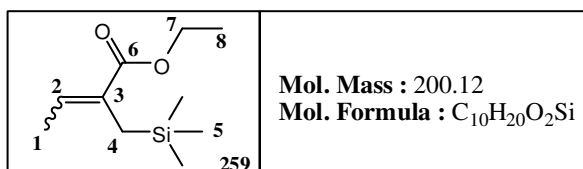


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
269 (518)	1	10		19.3
NaH 60% (24)	1	0.77		19.3
CH ₃ CHO (44)	1.5	1.27		28.9
DME			100	

NaH (1eq.) was added slowly to a solution of phosphonate **259** (1eq.) in dry DME (0.2M) at 0°C under argon. The reaction was stirred for 1h at 0°C before cooling it down to -78°C. The aldehyde (1.5eq. / 0.5M in DME) was then added to the reaction mixture and the temperature was allowed to rise to room temperature over night. To quench the reaction, Et₂O was added, followed by the addition of H₂O. The layers were separated and the aqueous layer extracted with 3 x Et₂O. The combined organic layers were washed with a NaCl_{sat.} solution and dried over Na₂SO₄. After evaporation of the solvent, the crude was purified by neutralised (3% Et₃N) silica gel chromatography (EP : AcOEt 35 : 1).

Yield: 80%

Diastereoselectivity: E/Z : 4/1



VI. Experimental Part

Isomer *Syn*:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 6.70 (q, 1H, J = 7.2 Hz, H-2), 4.15 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H-7), 1.80 (s, 2H, H-4), 1.71 (d, 3H, J = 6.6 Hz, H-1), 1.27 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-8), -0.01 (s, 9H, H-5)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 168.1 (C-6), 133.7 (C-2), 131.2 (C-3), 60.2 (C-7), 16.85 (C-1), 14.7 (C-8), 14.2 (C-4), -1.1 (C-5)

MS (+c CI) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 201 (55), (M⁺·CH₃) 185.5 (65), (M⁺·OCH₂CH₃) 156.8 (85), 82.9 (100)

IR (film) ν⁻¹(cm⁻¹): 2977, 2933, 1724, 1448, 1392, 1365, 1250, 1145, 1047, 916, 844, 733

Isomer *Anti*:

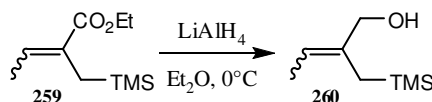
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 5.76 (q, 1H, J = 7.2 Hz, H-2), 4.17 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H-7), 1.80 (s, 2H, H-4), 1.93 (d, 3H, J = 6.6 Hz, H-1), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-8), -0.03 (s, 9H, H-5)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 168.1 (C-6), 133.7 (C-2), 131.2 (C-3), 60.2 (C-7), 16.85 (C-1), 14.7 (C-8), 14.2 (C-4), -1.1 (C-5)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 201 (55), (M⁺·CH₃) 185.5 (65), (M⁺·OCH₂CH₃) 156.8 (85), 82.9 (100)

IR (film): 2977, 2933, 1724, 1448, 1392, 1365, 1250, 1145, 1047, 916, 844, 733

Synthesis of *tert*-butyldimethyl(2-((trimethylsilyl)methyl)but-2-enyloxy)silane



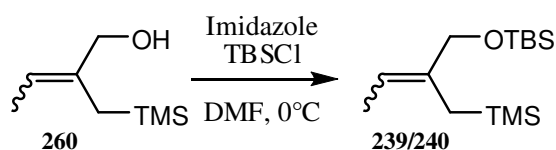
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
259 (200)	1	4		20
LiAlH ₄ (37)	0.99	0.732		19.8
Et ₂ O			200	

To a solution of ester **259**, in dry Et₂O (0.1M) at 0°C, was added slowly LiAlH₄ (0.98 eq.). After 15 minutes at 0°C, the reaction mixture was allowed to raise room temperature and stirring was continued for one more hour. The mixture was cooled again to 0°C and 2ml of water, 2ml of NaOH (10% in water) and again 2ml of

VI. Experimental Part

water were added slowly. The grey solution was stirred for 15 minutes, until it was completely white. 50ml of water was added to the solution and the product was extracted with 3xEt₂O, dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under *vacuum*.

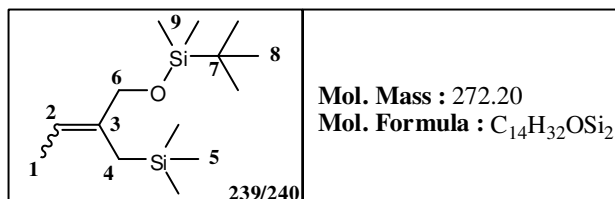
The nearly pure alcohol was used in the next step without further purification.



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
260 (158)	1	3.16		20
Imid. (67)	3	4.02		60
TBSCl (150.5)	1.5	4.515		
DMF			20	

Imidazole (3eq.) and TBSCl (1.5eq.) were charged in a flask containing DMF (1M) under argon. This mixture was cooled to 0°C and the crude alcohol added dropwise. The trouble mixture was stirred over night at room temperature. To obtain the allylsilane, 50ml of Hexane was added to the solution. The 2 layers were stirred for 10 minutes before they have been separated. The organic layer was dried over K₂CO₃ and the solvent removed under vacuum. The obtained product was pure (RMN) and it was used without purification. The separation of the 2 isomers has been realised by a neutralised silica gel chromatography (EP pure).

Yield: 73% over 2 steps



Isomer *Syn*: 240

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): isomer *SYN* 5.38 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-2), 3.96 (s, 2H, H-6), 1.56 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-1), 1.52 (s, 2H, H-4), 0.91 (s, 9H, H-8), 0.06 (s, 6H, H-9), 0.02 (s, 9H, H-5)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 137.2 (C-3), 115.7 (C-2), 68.4 (C-6), 26.2 (C-8), 18.6 (C-7), 18.2 (C-4), 13.8 (C-1), -0.42 (C-5), -5.08 (C-9)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH^+) 229 (3), (M^+) 228 (13), ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$) 213 (28), 186 (17), ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$) 185 (98), 183 (20), 169 (16), 157 (18), ($\text{M}^+ - \text{Et} - \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$) 155 (6), 95 (26), 81 (39), (MeSiOH^+) 75 (51), (TMS^+) 73 (100), 67 (26), 45 (30)

IR (film): 2933, 2874, 1709, 1636, 1464, 1367, 1279, 1217, 1159, 1057, 847, 748

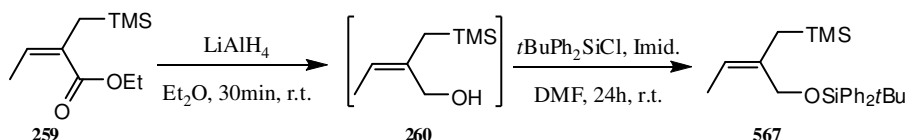
Isomer *Anti*: 239

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): isomer *Anti* 5.10 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-2), 4.10 (s, 2H, H-6), 1.61 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-1), 1.52 (s, 2H, H-4), 0.86 (s, 9H, H-8), 0.06 (s, 6H, H-9), -0.01 (s, 9H, H-5)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 137.2 (C-3), 115.7 (C-2), 68.4 (C-6), 26.2 (C-8), 18.6 (C-7), 18.2 (C-4), 13.8 (C-1), -0.42 (C-5), -5.08 (C-9)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH^+) 229 (3), (M^+) 228 (13), ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$) 213 (28), 186 (17), ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$) 185 (98), 183 (20), 169 (16), 157 (18), ($\text{M}^+ - \text{Et} - \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$) 155 (6), 95 (26), 81 (39), (MeSiOH^+) 75 (51), (TMS^+) 73 (100), 67 (26), 45 (30)

IR (film): 2933, 2874, 1709, 1636, 1464, 1367, 1279, 1217, 1159, 1057, 847, 748

Synthesis of tert-butyl diphenyl(2-((trimethylsilyl)methyl)but-2-enyloxy)silane

VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
259 (200)	1	1		5
LiAlH ₄ (37)	0.99	0.183		4.9
Et ₂ O			50	

To a solution of ester **259** in dry Et₂O (0.1M) at 0°C, was added slowly LiAlH₄ (0.98eq.). After 15 minutes at 0°C, the reaction mixture was allowed to raise room temperature and stirring was continued for one more hour. The mixture was cooled again to 0°C and 2ml of water, 2ml of NaOH (10% in water) and again 2ml of water were added slowly. The grey solution was stirred for 15 minutes, until it was completely white. 50ml of water was added to the solution and the product was extracted with 3xEt₂O, dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under *vacuum*.

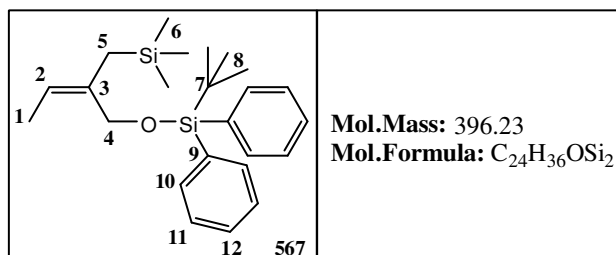
The nearly pure alcohol was used in the next step without further purification.

Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
260 (158)	1	750		4.75
Imid. (67)	3	954		14.25
<i>t</i> BuPh ₂ SiCl (274)	1.5	1950		7.12
DMF			5	

Imidazole (3eq.) and *t*BuPh₂SiCl (1.5eq.) were charged in a flask containing DMF (1M) under argon. This mixture was cooled to 0°C and the crude alcohol added dropwise. The trouble mixture was stirred over night at room temperature. To obtain the allylsilane, 50ml of Hexane was added to the solution. The 2 layers have been stirred for 10 minutes before they were separated. The organic layer was dried over K₂CO₃ and the solvent removed under vacuum. The obtained product was pure (RMN) and used without further purification.

Yield: 70% over 2 steps

VI. Experimental Part



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): **E** 0.00 (s, 9H, H-6), 1.05 (s, 9H, H-8), 1.39 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-1), 1.68 (s, 2H, H-5), 4.13 (s, 2H, H-4), 5.07 (q, 1H, J = 6 Hz, H-2), 7.26 – 7.42 (m, 6H, H-10 and H-12), 7.67 – 7.68 (m, 4H, H-11)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): **Z** -0.08 (s, 9H, H-6), 1.06 (s, 9H, H-8), 1.50 (s, 2H, H-5), 1.57 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-1), 3.99 (s, 2H, H-4), 5.50 (q, 1H, J = 6 Hz, H-2), 7.26 – 7.42 (m, 6H, H-10 and H-12), 7.67 – 7.68 (m, 4H, H-11)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): **E** -1.05 (C-6), 13.73 (C-1), 18.23 (C-7), 19.45 (C-4), 23.81 (C-8), 62.23 (C5), 118.41 (C-2), 127.72 - 129.65 (C-10, C-11, C-12), 134.01 (C-9), 136.71 (C-3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): **Z** -0.61 (C-6), 13.73 (C-1), 18.23 (C-7), 19.45 (C-4), 27.01 (C-8), 68.55 (C5), 115.30 (C-2), 127.72 - 129.65 (C-10, C-11, C-12), 135.72 (C-9), 135.77 (C-3)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 398 (80), (M⁺) 396 (80), (M⁺-CH₃) 381 (45), (M⁺-Ph) 320 (45), 318 (50), 273 (80), (M⁺-2 Ph) 242 (60), 194 (100), 180 (90)

IR (film): 2954, 2854, 1666, 1465, 1249, 1164, 1103, 840, 740, 694

Ene reaction

General notices:

DCM was dried over a big quantity of CaH₂ to eliminate all traces of water and ethanol.

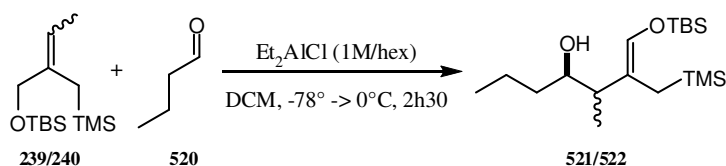
Different Lewis acids catalyses the ene reaction and the following acids provides the ene adduct with decreasing yields: Et₂AlCl, Me₂AlCl, EtAlCl₂, MeAlCl₂, *t*Bu₂AlCl, Yb(OTf)₃,...

Quenching the reaction mixture at -20°C avoids a very strong formation of emulsion, due to the aluminium. The examples described below were realised at -78°C, because the best yields were obtained at

VI. Experimental Part

that temperature. But for different diastereoselectivity, lower or higher temperatures can be used, with only small yield variations.

Synthesis of (Z)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-((trimethylsilyl)methyl)hept-1-en-4-ol



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
239/240 (272)	1	0.2		0.735
520 (72)	1.2	0.064		0.882
Lewis ac. (1M)	1		0.74	0.735
DCM			7.3	

A solution of allylsilane **239/240** (1eq.) and aldehyde **520** (1.2eq.), in very dry DCM (0.1M), was cooled to -78°C and 1 equivalent of Lewis acid (Et_2AlCl 1M/Hex.) was added dropwise (very slowly) to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at -78°C until complete conversion of the starting allylsilane (TLC). Then the reaction was allowed to rise to -20°C and a saturated solution of NaHCO_3 was added to quench the reaction mixture. The mixture was strongly stirred over 30 minutes and led come to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with 3 x DCM. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtrated, and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired ene adduct.

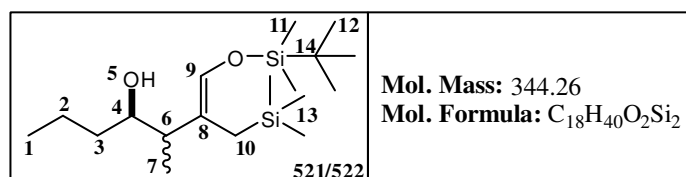
Normal purification: silica gel chromatography (EP: Et_2O 80:1)

Separation of diastereoisomers: silica gel chromatography (EP: Et_2O 200:1)

Yield (Et_2AlCl / 1M Hexane): 65%

(Me_2AlCl / 1M Hexane): 61%

VI. Experimental Part



Isomer *Syn*: 521

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *SYN* 6.07 (s, 1H, H-9), 3.56 (dt, 1H, J = 7.5, 3.9 Hz, H-4), 1.99 (dq, 1H, J = 6.6, 3.3 Hz, H-6), 1.80 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H-10a), 1.53-1.24 (m, 4H, H-2 and H-3), 1.14 (d, 1H, J = 12.9 Hz, H-10b), 0.96 (d, 3H, J = 6.6 Hz, H-7), 0.95 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-1), 0.92 (9H, s, H-12), 0.10 (s, 6H, H-11), 0.01 (s, 9H, H-13)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 133.5 (C-9), 121.6 (C-8), 71.2 (C-4), 42.6 (C-6), 36.6 (C-3), 25.9 (C-12), 19.9 (C-2), 18.2 (C-10), 17.9 (C-14), 14.4 (C-1), 12.1 (C-7), -0.35 (C-13), -4.98 (C-11)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 345 (3), (M⁺) 344 (10), (MH⁺-TMS⁺) 272 (26), (M⁺-TMS⁺) 271 (100), 199 (26), (Me₃SiOSiMe₂⁺) 147 (13), 145 (19), 141 (13), (MeSiOH⁺) 75 (21), (TMS⁺) 73 (86)

IR (film): 3375, 2970, 2840, 1655, 1464, 14008, 1362, 1248, 1163, 1080, 993, 835, 777

Isomer *Anti*: 522

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* 6.13 (s, 1H, H-9), 3.55 (dt, 1H, J = 7.5, 3.9 Hz, H-4), 1.92 (dq, 1H, J = 6.6, 3.3 Hz, H-6), 1.48 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H-10a), 1.61-1.19 (m, 4H, H-2 and H-3), 1.40 (d, 1H, J = 12.9 Hz, H-10b), 0.96 (d, 3H, J = 6.6 Hz, H-7), 0.92 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-1), 0.91 (9H, s, H-12), 0.11 (s, 6H, H-11), 0.01 (s, 9H, H-13)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 133.5 (C-9), 121.6 (C-8), 71.2 (C-4), 42.6 (C-6), 36.6 (C-3), 25.9 (C-12), 19.9 (C-2), 18.2 (C-10), 17.9 (C-14), 14.4 (C-1), 12.1 (C-7), -0.35 (C-13), -4.98 (C-11)

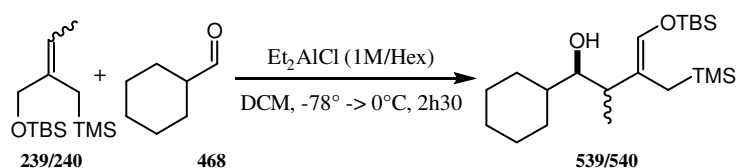
MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 345 (3), (M⁺) 344 (10), (MH⁺-TMS⁺) 272 (26), (M⁺-TMS⁺) 271 (100), 199 (26), (Me₃SiOSiMe₂⁺) 147 (13), 145 (19), 141 (13), (MeSiOH⁺) 75 (21), (TMS⁺) 73 (86)

IR (film): 3375, 2970, 2840, 1655, 1464, 14008, 1362, 1248, 1163, 1080, 993, 835, 777

VI. Experimental Part

AE: (C₁₈H₄₀O₂Si₂) **Calculated** C 62.73%; **H** 11.70%; **Found** C 62.94%; **H** 11.59%

Synthesis of (Z)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-cyclohexyl-2-methyl-3-((trimethylsilyl)methyl)but-3-en-1-ol



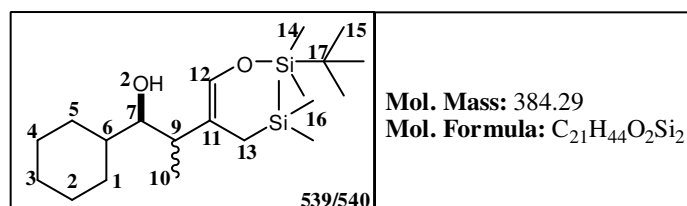
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
239/240 (272)	1	0.2		0.735
468 (112)	1.3	0.107		0.955
Lewis ac. (1M)	1		0.74	0.735
DCM			7.3	

A solution of allylsilane **239/240** (1eq.) and aldehyde **468** (1.3eq.), in very dry DCM (0.1M), was cooled to -78°C and 1 equivalent of Lewis acid (Et₂AlCl 1M/Hex.) was added dropwise (very slowly) to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at -78°C until complete conversion of the starting allylsilane (TLC). Then the reaction was allowed to rise to -20°C and a saturated solution of NaHCO₃ added to quench the reaction mixture. The mixture was strongly stirred over 30 minutes and led come to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with 3 x DCM. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtrated, and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired ene adduct.

Purification: silica gel chromatography (EP:Et₂O 70 : 1)
 (Separation of diastereoisomers: EP:Et₂O 200:1 then 150:1)

Yield (Et₂AlCl / 1M Hexane): 57%

VI. Experimental Part



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* **539** 0.01 (s, 9H, H-16), 0.10 (s, 6H, H-14), 0.91 (s, 9H, H-15), 0.92 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H-10), 1.08 (d, 2H, J = 13.5 Hz, H-13b), 1.82-1.53 and 1.31-1.09 (m, 10H, H-1 to H-5), 1.45 (m, 1H, H-6), 1.83 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H-13a), 2.20 (dq, 1H, J = 6.6, 3.3 Hz, H-9), 3.21 (dd, 1H, J = 8.1, 3 Hz, H-7), 6.07 (s, 1H, H-12)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* **540** 0.04 (s, 9H, H-16), 0.12 (s, 6H, H-14), 0.92 (s, 9H, H-15), 0.94 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H-10), 1.82-1.53 and 1.31-1.09 (m, 10H, H-1 to H-5), 1.35 (d, 2H, J = 13.5 Hz, H-13b), 1.45 (m, 1H, H-6), 1.52 (d, 1H, J = 13.5 Hz, H-13a), 2.07 (dq, 1H, J = 6.6, 3.3 Hz, H-9), 3.16 (dd, 1H, J = 8.1, 3 Hz, H-7), 6.13 (s, 1H, H-12)

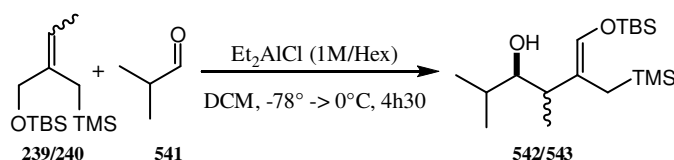
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (APT+-) δ_H (ppm): -5.14 and -4.95 (+C-14), -0.39 (+C16), 11.3 (+C-10), 17.9 (-C-13), 18.3 (-C-17), 25.9 (+C-15), 26.7, 26.3 and 26.1 (-C-2, -C-3, -C-4), 30.2 and 29.0 (-C-5 and -C-1), 39.1 (+C-9), 39.9 (+C-6), 74.9 (+C-7), 121.6 (-C-11), 133.7 (+C-12)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 385 (1), (M⁺-TBS⁻) 271 (15), 149 (15), (CH₃SiOSiCH₂⁺) 147 (55), 83 (25), (Me₂SiOH⁺) 75 (100), (TMS⁺) 73 (100), (*t*-Bu⁺) 57 (20), 55 (25)

IR (film): 3506, 2970, 2830, 1655, 1469, 1450, 1408, 1362, 1248, 1163, 1105, 1075, 1007, 980, 835, 780

A.E.: (C₂₁H₄₄O₂Si₂) **Calculated C** 65.56%, **H** 11.53%; **Found C** 65.83%, **H** 11.43%

Synthesis of (Z)-6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-5-((trimethylsilyl)methyl)hex-5-en-3-ol



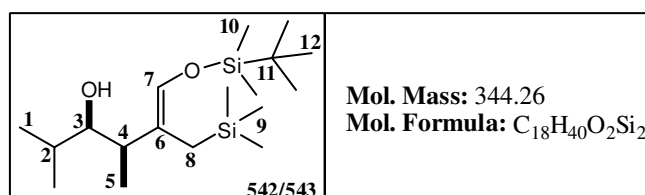
VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
239/240 (272)	1	0.2		0.735
Ald. 541 (72)	1.2	0.064		0.882
Lewis ac. (1M)	1		0.74	0.735
DCM			7.3	

A solution of allylsilane **239/240** (1eq.) and aldehyde **541** (1.2eq.), in very dry DCM (0.1M), was cooled to -78°C and 1 equivalent of Lewis acid (Et₂AlCl 1M/Hex.) was added dropwise (very slowly) to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at -78°C until complete conversion of the starting allylsilane (TLC). Then the reaction was allowed to rise to 0°C and a saturated solution of NaHCO₃ was added to quench the reaction mixture. The mixture was strongly stirred over 30 minutes and led come to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with 3 x DCM. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtrated, and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired ene adduct.

Purification: silica gel chromatography (EP:Et₂O 80:1)

Yield: 57%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer Syn: 542 0.02 (s, 9H, H-9), 0.10 (s, 6H, H-10), 0.90 (s, 9H, H-12), 1.00 (d, 3H, J = 5.7 Hz, H-1a), 1.03 (d, 3H, J 5.7 Hz, H-1b), 1.10 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H-5), 1.12 (m, 1H, H-2), 1.35 (q, 2H, J = 13.6 Hz, H-8), 2.82 (dq, 1H, J = 6.9, 13.7 Hz, H-4), 3.05 (q, 1H, J = 6.9 Hz, H-3), 6.04 (s, 1H, H-7)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) APT (+-) δ_H (ppm): -3.43 (+C-9), -0.25 (+C-10), 15.8 (+C-5), 17.7 (-C-8), 18.28 (-C11), 18.6 and 19.88 (+C-1a and C-1b), 25.83 (+C-12), 38.01 (+C-2), 49.20 (+C-4), 118.26 (-C-6), 135.04 (+C-7)

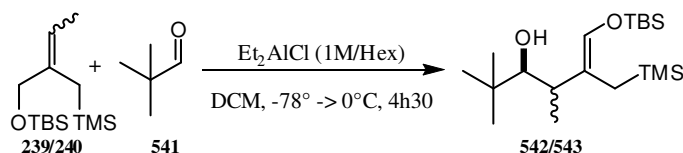
VI. Experimental Part

MS (CI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M^+) 344.8 (35), M^+-H^+ 343.3 (70), (M^+-2H^+) 342.0 (80), 327.1, $(M^+-iPrOH)$ 272.9 (90), 257.0, (M^+-OTBS) 213.1 (80), 215.1, 199.0, 189.0, 157.0, 141.0, 129.0, 82.9, $(iPrOH)$ 72.8 (90)

IR (film): 3548, 2923, 2862, 2360, 1704, 1658, 1465, 1365, 1249, 1164, 910, 840, 748, 686

HRMS: Mass calc.: 344.25552 **Mass Found:** 344.24152
($C_{18}H_{40}O_2Si_2$)

Synthesis of (Z)-6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2,2,4-trimethyl-5-((trimethylsilyl)methyl)hex-5-en-3-ol



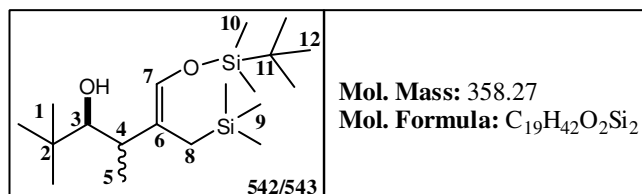
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
239/240 (272)	1	0.2		0.735
541 (86)	1.4	0.088		1.029
Lewis ac. (1M)	1		0.74	0.735
DCM			7.3	

A solution of allylsilane **239/240** (1eq.) and aldehyde **541** (1.4eq.), in very dry DCM (0.1M), was cooled to -78°C and 1 equivalent of Lewis acid (Et_2AlCl 1M/Hex.) was added dropwise (very slowly) to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at -78°C until complete conversion of the starting allylsilane (TLC). Then the reaction was allowed to rise to 0°C and a saturated solution of NaHCO_3 was added to quench the reaction mixture. The mixture was strongly stirred over 30 minutes and led come to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with 3 x DCM. The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtrated, and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired ene adduct.

Purification: silica gel chromatography (EP:Et₂O 80:1)

Yield: 55% (Et_2AlCl)

VI. Experimental Part



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* 542 0.00 (s, 9H, H-9), 0.10 (s, 6H, H-10), 0.86 (s, 9H, H-1), 0.90 (s, 9H, H-12), 0.96 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-5), 2.04 (q-m, 1H, H-4), 3.22 (d, 1H, J = 4.2 Hz, H-3), 6.02 (s, 1H, H-7)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* 543 0.04 (s, 9H, H-9), 0.11 (s, 6H, H-10), 0.92 (s, 9H, H-12), 0.94 (s, 9H, H-1), 1.07 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-5), 2.19 (m, 1H, H-4), 3.12 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-3), 6.15 (s, 1H, H-7)

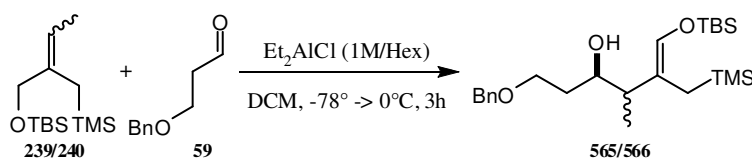
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) APT (+-) δ_H (ppm): -4.99 (+C-9), -0.47 (+C-10), 16.4 (+C-5), 16.96 (-C-8), 18.29 (-C-11), 25.10 and 25.78 (+C-12), 26.68 and 26.68 (+C-1a and C-1b), 38.64 (-C-2), 43.80 (+C-4), 74.9 (+C-3), 118.64 (-C-6), 135.12 (+C-7)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 358.98 (10), (M⁺-H⁺) 357.97 (25), 356.94 (90), (M⁺-TMS) 286.94 (100), 267.14 (95), (M⁺-OTBS) 225 (55), 197.09 (65), 169.08 (45), 149.07 (35), 135.12 (55), 105.00 (40), 95.07 (50), (TMS⁺) 72.99 (95)

IR (film): 3548, 2954, 2862, 2360, 1704, 1658, 1465, 1365, 1249, 1164, 910, 840, 748, 686

HRMS: Mass calc.: 358.272336 **Mass Found:** 358.2714 (C₁₈H₄₀O₂Si₂)

Synthesis of (Z)-1-(benzyloxy)-6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-((trimethylsilyl)methyl)hex-5-en-3-ol



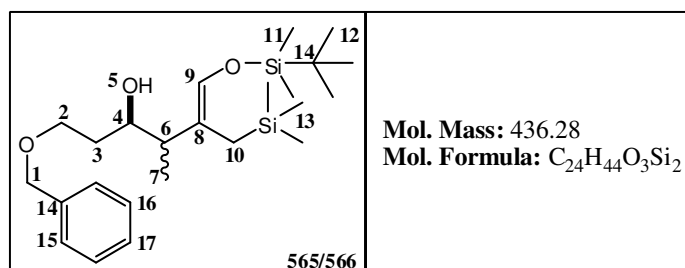
VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
239/240 (272)	1	1		3.676
59 (164)	1.3	0.784		4.779
Lewis ac. (1M)	1		3.7	3.676
DCM			37	

A solution of allylsilane **239/240** (1eq.) and aldehyde **59** (1.4eq.), in very dry DCM (0.1M), was cooled to -78°C and 1 equivalent of Lewis acid (Et₂AlCl 1M/Hex.) was added dropwise (very slowly) to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at -78°C until complete conversion of the starting allylsilane (TLC). Then the reaction was allowed to rise to 0°C and a saturated solution of NaHCO₃ was added to quench the reaction mixture. The mixture was strongly stirred over 30 minutes and led come to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with 3 x DCM. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtrated, and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired ene adduct.

Purification: silica gel chromatography (EP:Et₂O 60:1)
(Separation of the isomers: EP:Et₂O 150:1)

Yield: 71% (Et₂AlCl / 1M Hexane)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* **565** 7.34 (m, 5H, H-15, H-16, H-17), 6.06 (s, 1H, H-9), 4.52 (s, 2H, H-1), 3.71 (m, 3H, H-2 and H-4), 1.99 (dq, 1H, J = 6.7 Hz, H-6), 1.77 (m, 2H, H-3), 1.73 (d, 1H, J = 12.5 Hz, H-10a), 1.25 (d, 1H, J = 12.5 Hz, H-10b), 1.03 (d, 3H, J = 7 Hz, H-7), 0.89 (s, 9H, H-12), 0.10 (s, 6H, H-11), 0.01 (s, 9H, H-13)

VI. Experimental Part

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H(ppm): isomer *Anti* **566** 7.34 (m, 5H, H-15, H-16, H-17), 6.11 (s, 1H, H-9), 4.50 (s, 2H, H-1), 3.68-3.57 (m, 3H, H-2 and H-4), 1.95 (dq, 1H, J = 6.7 Hz, H-6), 1.77 (m, 2H, H-3), 1.63 (d, 1H, J = 12.5 Hz, H-10a), 1.48 (d, 1H, J = 12.5 Hz, H-10b), 0.99 (d, 3H, J = 7 Hz, H-7), 0.89 (s, 9H, H-12), 0.10 (s, 6H, H-11), 0.01 (s, 9H, H-13)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H(ppm): -4.8 (C-11), -0.02 (C-13), 13.5 (C-7), 15.5 (C-10), 18.29 (C-14), 25.97 (C-12), 33.6 (C-3), 43.9 (C-6), 67.45 (C-2), 69.32 (C-2), 71.47 (C-4), 127.63-129.43 (C-15, C-16 and C-17), 120.2 (C-8), 133.43 (C-9)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺-.OH) 419.16 (65), (M⁺-tBu⁺) 379.04 (55), 347.08 (35), (M⁺-Bn⁺) 327.06 (25), (M⁺-OTBS⁺) 305.72 (100), 233.07 (30), 209.03 (30), 171.09 (15), 121.08 (25)

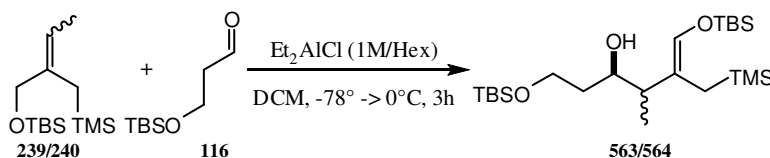
MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺+Na⁺) 459.28, (2M⁺+Na⁺) 895.93 (25)

IR (film): 3456, 3053, 2956, 1733, 1363, 1265, 1168, 1097, 838, 725

HRMS: Mass calc.: 459.2727; **Mass found:** 459.2742

(C₂₄H₄₄O₃Si₂Na)

Synthesis of (Z)-2,2,3,3,8,12,12,13,13-nonamethyl-9-((trimethylsilyl)methyl)-4,11-dioxa-3,12-disilatetradec-9-en-7-ol



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
239/240 (272)	1	2		7.353
116 (188)	1.3	1.797		9.559
Lewis ac. (1M)	1		7.35	7.35
DCM			73	

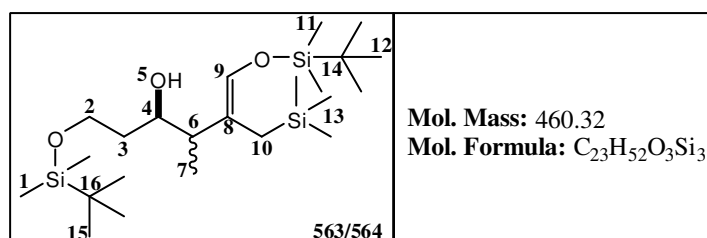
A solution of allylsilane **239/240** (1eq.) and aldehyde **116** (1.4eq.), in very dry DCM (0.1M), was cooled to -78°C and 1 equivalent of Lewis acid (Et_2AlCl 1M/Hex.) was added dropwise (very slowly) to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at -78°C until complete conversion of the starting allylsilane (TLC). Then the

VI. Experimental Part

reaction was allowed to rise to 0°C and a saturated solution of NaHCO₃ was added to quench the reaction mixture. The mixture was strongly stirred over 30 minutes and led come to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with 3 x DCM. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtrated, and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired ene adduct.

Purification: silica gel chromatography (EP:Et₂O 100:1)

Yield: 59% (Et₂AlCl / 1M Hexane)



Isomer Syn: 563

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer Syn 6.06 (s, 1H, H-9), 3.82 (m, 2H, H-2), 3.70 (m, 1H, H-4), 2.02 (p, 1H, J = 6.8 Hz, H-6), 1.75 (m, 2H, H-3), 1.63 (m, 2H, H-10), 0.99 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-7), 0.91 (m, 18H, H-12 and H-15), 0.10 (m, 12H, H-11 and H-1), 0.02 (s, 9H, H-13)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 133.8 (C-9), 121.2 (C-8), 72.8 (C-4), 62.53 (C-2), 43.4 (C-6), 36.7 (C-3), 25.9 and 25.7 (C-15 and C-12), 18.19 (C-16 and C-14), 17.8 (C-10), 14.4 (C-7), 0.4 (C-13), -5.1 and -5.2 (C-1 and C-11)

MS (ESI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (2M⁺+Na⁺) 943.0 (95), (M⁺+Na⁺) 483.3 (40)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺-•CH₃) 445.2 (50), (M⁺-•OH) 443.4 (30), (M⁺-•OTBS) 329.3 (75), (M⁺-•C₉H₂₁O₂Si) 271.2 (55), 261 (60), 199.4 (85), (•C₉H₂₁O₂Si) 189.2 (100), 171.2(55), 145 (45), (•OTBS) 131.1 (80), 89 (50), 75 (65), (•TMS) 73 (85), 57 (45)

IR (film): 3519, 2954, 2858, 1740, 1654, 1471, 1375, 1253, 1210, 1164, 1093, 835, 777, 698

Isomer *Anti*: 564

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* 6.10 (s, 1H, H-9), 3.82 (m, 2H, H-2), 3.70 (m, 1H, H-4), 1.94 (p, 1H, J = 6.8 Hz, H-6), 1.75 (m, 2H, H-3), 1.63 (m, 2H, H-10), 1.04 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-7), 0.91 (s, 18H, H-12 and H-15), 0.10 and 0.07 (d, 12H, H-11 and H-1), 0.01 (s, 9H, H-13)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 133.8 (C-9), 121.2 (C-8), 72.8 (C-4), 62.53 (C-2), 43.4 (C-6), 36.7 (C-3), 25.9 and 25.7 (C-15 and C-12), 18.19 (C-16 and C-14), 17.8 (C-10), 14.4 (C-7), 0.4 (C-13), -5.1 and -5.2 (C-1 and C-11)

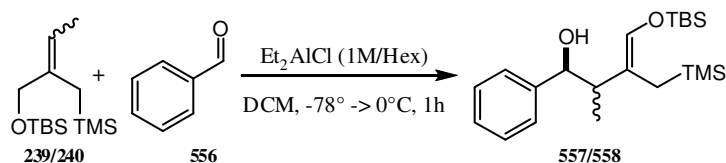
MS (ESI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (2M⁺+Na⁺) 943.0 (95), (M⁺+Na⁺) 483.3 (40)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺-CH₃) 445.2 (50), (M⁺-OH) 443.4 (30), (M⁺-OTBS) 329.3 (75), (M⁺-C₉H₂₁O₂Si) 271.2 (55), 261 (60), 199.4 (85), (C₉H₂₁O₂Si) 189.2 (100), 171.2 (55), 145 (45), (OTBS) 131.1 (80), 89 (50), 75 (65), (TMS) 73 (85), 57 (45)

IR (film): 3519, 2954, 2858, 1740, 1654, 1471, 1375, 1253, 1210, 1164, 1093, 835, 777, 698

HRMS: Mass calc.: 483.3122; **Mass found:** 459.3186 (C₂₃H₅₂O₃Si₃Na)

Synthesis of (Z)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-1-phenyl-3-((trimethylsilyl)methyl)but-3-en-1-ol



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
239/240 (272)	1	0.2		0.735
556 (106)	1.2	0.094		0.882
Lewis ac. (1M)	1		0.73	0.735
DCM			7.3	

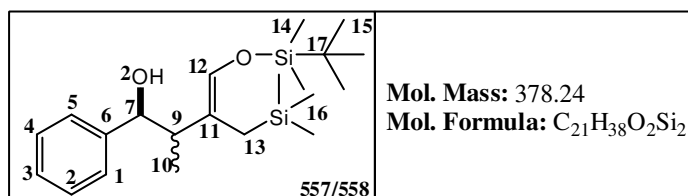
A solution of allylsilane **239/240** (1eq.) and aldehyde **556** (1.4eq.), in very dry DCM (0.1M), was cooled to -78°C and 1 equivalent of Lewis

VI. Experimental Part

acid (Et_2AlCl 1M/Hex.) was added dropwise (very slowly) to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at -78°C until complete conversion of the starting allylsilane (TLC). Then the reaction was allowed to rise to 0°C and a saturated solution of NaHCO_3 was added to quench the reaction mixture. The mixture was strongly stirred over 30 minutes and led come to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with 3 x DCM. The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtrated, and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired ene adduct.

Purification: silica gel chromatography (EP:Et₂O 100:1)

Yield: 45% (Et_2AlCl / 1M Hexane)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* 557 0.07 (s, 9H, H-16), 0.10 (s, 6H, H-11), 0.85 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H-10), 0.91 (s, 9H, H-15), 1.21 (d, 1H, J = 13.8 Hz, H-13a), 1.86 (d, 1H, J = 14.4 Hz, H-13b), 2.32 (dq, 1H, J = 8.4, 7.2 Hz, H-9), 4.76 (d, 1H, J = 9 Hz, H-7), 6.11 (s, 1H, H-12), 7.30-7.36 (m, 5H, H-Ph)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* 558 0.04 (s, 9H, H-16), 0.15 (s, 6H, H-11), 0.78 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H-10), 0.94 (s, 9H, H-15), 1.43 (d, 1H, J = 13.8 Hz, H-13a), 1.56 (d, 1H, J = 14.4 Hz, H-13b), 2.20 (dq, 1H, J = 8.4, 7.2 Hz, H-9), 4.31 (d, 1H, J = 9 Hz, H-7), 6.24 (s, 1H, H-12), 7.30-7.36 (m, 5H, H-Ph)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* -4.94 (C-14), -0.30 (C-16), 12.0 (C-10), 18.2 (C-17), 18.3 (C-13), 25.9 (C-15), 45.2 (C-9), 73.6 (C-7), 120.8 (C-11), 128.3-125.7 (C-1 to C-5), 134.2 (C-12), 143.2 (C-6)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* -5.07 (C-14), -0.01 (C-16), 15.6 (C-13), 16.4 (C-10), 18.2 (C-17), 25.9 (C-15), 46.4 (C-9), 76.1 (C-7), 119.8 (C-11), 128.3-125.7 (C-1 to C-5), 135.0 (C-12), 142.7 (C-6)

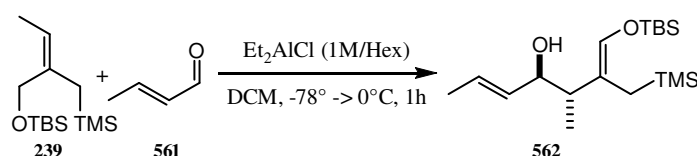
VI. Experimental Part

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M^+) 379 (1), (M^+ -PhCHOH $^+$) 271 (15), 221 (15), ($Me_3SiOSiMe_2^+$) 147 (65), (PhCHO $^+$) 106 (35), (PhCO $^+$) 105 (45), 93 (25), (Ph $^+$) 77 (35), (Me_2SiOH^+) 75 (85), (TMS $^+$) 73 (100), (tBu^+) 57 (15), 51 (15)

IR (film): 3435, 3063, 3030, 2970, 2830, 1659, 1472, 1454, 1391, 1362, 1248, 1165, 1005, 874, 827, 779

A.E.: (C₂₁H₃₈O₂Si₂) **Calculated C** 66.61%; **H** 10.11%; **Found C** 66.82%; **H** 10.06%

Synthesis of (1Z,5E)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-2-((trimethylsilyl)methyl)hepta-1,5-dien-4-ol



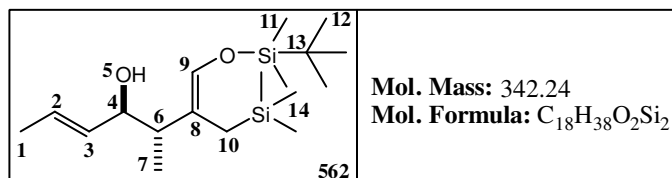
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
6.17 (272)	1	0.2		0.735
6.33 (70)	1.4	0.072		1.029
Lewis ac. (1M)	1		0.73	0.735
DCM			7.3	

A solution of allylsilane **239** (1eq.) and aldehyde **561** (1.4eq.), in very dry DCM (0.1M), was cooled to $-78^\circ C$ and 1 equivalent of Lewis acid (Et_2AlCl 1M/Hex.) was added dropwise (very slowly) to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at $-78^\circ C$ until complete conversion of the starting allylsilane (TLC). Then the reaction was allowed to rise to $0^\circ C$ and a saturated solution of $NaHCO_3$ was added to quench the reaction mixture. The mixture was strongly stirred over 30 minutes and led come to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with 3 x DCM. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtrated, and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired ene adduct.

Purification: silica gel chromatography (EP : Et_2O 120 :1)

Yield: 15%

VI. Experimental Part



Isomer *Anti*:

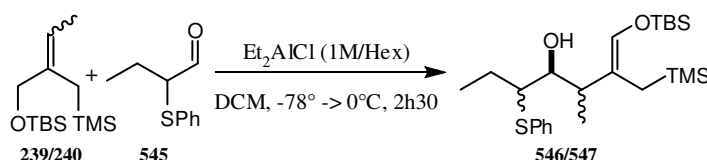
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* 0.04 (s, 9H, H-14), 0.12 (s, 6H, H-11), 0.90 and 0.92 (s, 9H+3H, H-12 and H-7), 1.36 (d, 1H, J = 12.5 Hz, H-10a), 1.48 (d, 1H, J = 12.5 Hz, H-10b), 1.70 (d, 3H, J = 4.8 Hz, H-1), 1.94 (m, 1H, H-6), 3.73 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, H-4), 5.38 (m, 1H, H-3), 5.68 (m, 1H, H-2), 6.15 (s, 1H, H-9)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C (ppm): -4.9 (C-11), 0.02 (C-14), 15.8 (C-7), 16.3 (C-1), 18.0 (C-13), 18.4 (C-10), 25.9 (C-12), 44.4 (C-6), 74.6 (C-4), 119.6 (C-8), 128.6 (C-2), 132.0 (C-3), 134.6 (C-9)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 341.1 (50), (M⁺-OH⁺) 325.1 (45), 279.1 (55), (M⁺-OTBS) 211 (100), 137.1 (35), 121.1 (40), 65.2 (25)

IR (film): 3053, 2985, 1421, 1265, 1170, 894, 840, 725

Synthesis of (Z)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-5-(phenylthio)-2-((trimethylsilyl)methyl)hept-1-en-4-ol



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
239/240 (272)	1	0.2		0.735
545 (179)	1.2	0.132		0.882
Lewis ac. (1M)	1		0.73	0.735
DCM			7.3	

A solution of allylsilane **239/240** (1eq.) and aldehyde **545** (1.2eq.), in very dry DCM (0.1M), was cooled to -78°C and 1 equivalent of Lewis acid (Et₂AlCl 1M/Hex.) was added dropwise (very slowly) to the

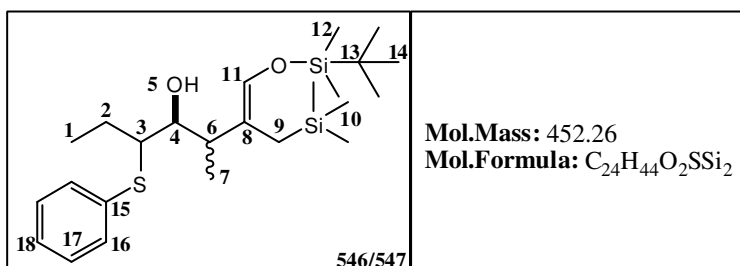
VI. Experimental Part

reaction mixture. The reaction mixture was stirred at -78°C until complete conversion of the starting allylsilane (TLC). Then the reaction was allowed to rise to 0°C and a saturated solution of NaHCO_3 was added to quench the reaction mixture. The mixture was strongly stirred over 30 minutes and led come to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with 3 x DCM. The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtrated, and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired ene adduct.

Purification: silica gel chromatography (EP:Et₂O 70:1)

Yields: (Et₂AlCl, S.T.: allylsilane **239** E) isomer *Anti* 51%

(Et₂AlCl, S.T.: allylsilane **240** Z) isomer *Syn* 61%



Isomer *Syn*: 546

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* 7.49-7.23 (m, 5H, H-16, H-17, H-18), 6.03 (s, 1H, H-11), 3.49 (td, 1H, J = 4.9, 2.1 Hz, H-4), 3.13 (m, 1H, H-6), 1.84 (m, 1H, H-3), 1.28 (q, 2H, J = 29.4 Hz, H-9), 1.13 (q, 2H), 0.97 (d, 3H, J = 7 Hz, H-7), 0.92 (d, 9H, J = 3.6 Hz, H-14), 0.09 (d, 6H, J = 2.6 Hz, H-12), -0.00 (d, 9H, J = 8.3 Hz, H-10)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 136.7-127.1 (C-15, C-16, C-17, C-18), 120.6 (C-8), 73.7 (C-4), 55.1 (C-3), 39.6 (C-6), 25.9 (C-14), 21.7 (C-2), 18.3 (C-13), 16.9 (C-9), 15.3 (C-7), 12.0 (C-1), -0.2 (C-10), -5.0 (C-12)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 452.8 (20), (M⁺-•OH) 434.9 (20), 393 (30), (M⁺-•OTBS) 320.9 (100), (M⁺-•C₁₀H₁₃SO) 271.4 (80), 211 (45), 151 (35), 121 (30), 104.9 (20)

IR (film): 2954, 2858, 1712, 1654, 1400, 1361, 1249, 1164, 1091, 995, 833, 779, 740, 690

VI. Experimental Part

HRMS: Mass calc.: 452.26005; **Mass found:** 452.26155
(C₂₄H₄₄O₂SSi₂)

Isomer *Anti*: **547**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* 7.30-7.21 (m, 5H, H-16, H-17, H-18), 6.10 (s, 1H, H-11), 3.46 (td, 1H, J = 4.9, 2.1 Hz, H-4), 3.17 (m, 1H, H-6), 1.84 (m, 1H, H-3), 1.16 (m, 2H, H-2), 1.12-1.04 (m, 5H, H-1, H-9), 0.92 (d, 3H, J = 7 Hz, H-7), 0.89 (d, 9H, J = 3.6 Hz, H-14), 0.08 (d, 6H, J = 2.6 Hz, H-12), -0.02 (d, 9H, J = 8.3 Hz, H-10)

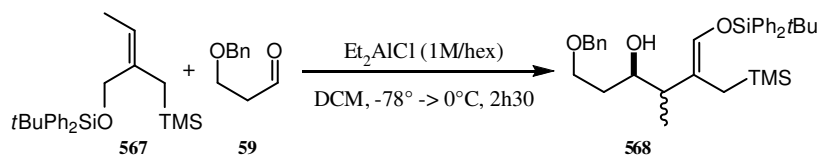
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 136.7-127.1 (C-15, C-16, C-17, C-18), 120.6 (C-8), 73.7 (C-4), 55.1 (C-3), 39.6 (C-6), 25.9 (C-14), 21.7 (C-2), 18.3 (C-13), 16.9 (C-9), 15.3 (C-7), 12.0 (C-1), -0.2 (C-10), -5.0 (C-12)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 452.8 (20), (M⁺ - OH) 434.9 (20), 393 (30), (M⁺ - OTBS) 320.9 (100), (M⁺ - C₁₀H₁₃SO) 271.4 (80), 211 (45), 151 (35), 121 (30), 104.9 (20)

IR (film): 2954, 2858, 1712, 1654, 1400, 1361, 1249, 1164, 1091, 995, 833, 779, 740, 690

HRMS: Mass calc.: 452.26005; **Mass found:** 452.26155
(C₂₄H₄₄O₂SSi₂)

Synthesis of (Z)-2,2,3,3,8,13,13-heptamethyl-12,12-diphenyl-9-((trimethylsilyl)methyl)-4,11-dioxa-3,12-disilatetradec-9-en-7-ol



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
567 (397)	1	0.2		0.504
59 (188)	1.3	0.123		0.655
Lewis ac. (1M)	1		0.5	0.504
DCM			5	

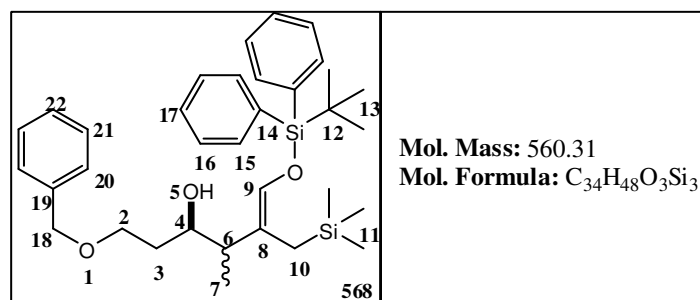
A solution of allylsilane **567** (1eq.) and aldehyde **59** (1.3eq.), in very dry DCM (0.1M), was cooled to -78°C and 1 equivalent of Lewis acid

VI. Experimental Part

(Et₂AlCl 1M/Hex.) was added dropwise (very slowly) to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at -78°C until complete conversion of the starting allylsilane (TLC). Then the reaction was allowed to rise to 0°C and a saturated solution of NaHCO₃ was added to quench the reaction mixture. The mixture was strongly stirred over 30 minutes and led come to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with 3 x DCM. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtrated, and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired ene adduct.

Purification: silica gel chromatography (EP: Et₂O 60:1)

Yield: 48%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 2 isomers 0.08 and 1.1 (2s, H-9, H-11), 0.85 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-7_{anti}), 0.92 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-7_{Syn}), 1.08 (s, 9H, H-9), 1.25 (s, 2H, H-10), 1.65 (m, 2H, H-3), 2.23 (dq, 2H, J = 3.2, 7 Hz, H-6), 3.52 (m, 3H, H-2, H-3), 4.48 (d, 2H, J = 2 Hz, H-18), 6.03 (s, 1H, H-9_{Syn}), 6.08 (s, 1H, H-9_{anti})

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) APT (+-) δ_H (ppm): -0.23 and -0.17 (+C-11), 14.17 and 15.40 (+C-7), 18.03 and 18.66 (-C-10), 19.23 (-C-12), 26.73 (+C-13), 33.32 and 34.32 (-C-3), 43.17 and 43.65 (+C-6), 69.05 and 69.31 (-C-2), 72.12 (+C-4), 73.36 (-C-18), 121.21 and 122.15 (-C-8), 127.79-128.52 (+C-20, C-21 and C-22), 133.23 and 133.85 (+C-19), 135.46 and 135.49 (+C-9)

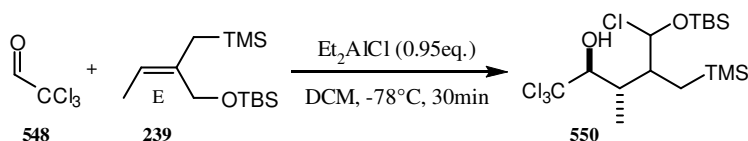
MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺+Na⁺) 584.11 (45), (M⁺+Na⁺) 583.11 (100), (M⁺-OtBuPh₂) 304.94 (35), 220.19 (45), 206.19 (90)

IR (film): 3448, 2955, 2862, 1650, 1458, 1427, 1365, 1250, 1157, 1110, 1002, 840, 702

VI. Experimental Part

HRMS: Mass calc.: 583.3016; **Mass found:** 583.3040
(C₃₄H₄₈O₃Si₂Na)

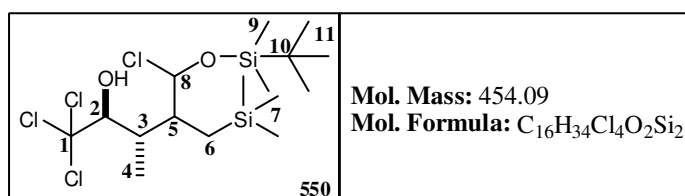
Synthesis of (Z)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1,1,1-trichloro-3-methyl-4-((trimethylsilyl)methyl)pent-4-en-2-ol



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
239 (272)	1	0.2		0.735
548 (147.5)	1	0.108		0.735
Lewis ac. (1M)	0.95		0.70	0.698
DCM			7.3	

Chloral **548** (1eq.) and allylsilane **239** (1eq) were charged in cooled (-78°C) DCM (0.1M) and a solution of Et₂AlCl 1M in hexane (0.95eq) was added dropwise. A strong reaction has been observed and the reaction was stirred for 30 minutes at -78°C, until complete conversion of the starting allylsilane. Then the reaction was quenched with an aqueous solution of NaHCO_{3sat} (at -78°C) and the whole mixture allowed to come to room temperature under strong stirring. The product was extracted with 3 x DCM and the combined organic layers were washed with brine. Drying over MgSO₄, evaporation of the solvent under vacuum and a silica gel chromatography (EP : AcOEt / 50 : 1) provided the product as a colourless oil.

Yield: 53%



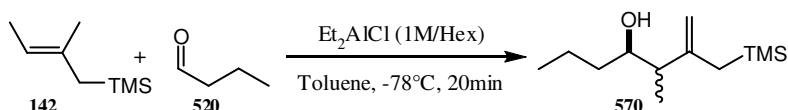
VI. Experimental Part

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* 0.05 (s, 9H, H-7), 0.11 and 0.13 (2s, 6H, H-9 and H-9'), 0.69 (d, 2H, J = 7.3 Hz, H-6), 0.91 (s, 9H, H-11), 1.21 (d, 3H, J = 7.4 Hz, H-4), 2.25 (m, 1H, H-3), 2.38 (m, 1H, H-5), 4.54 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H-2), 5.34 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H-8)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) APT (+-) δ_H (ppm): isomer *Anti* -3.7 and -3.5 (+C-9), -0.77 (+C-7), 10.30 (+C-4), 12.02 (-C-6), 18.10 (-C-10), 40.24 (+C-3), 44.46 (+C-5), 91.85 (+C-2), 101.61 (+C-8), 110.59 (-C-1)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 453.01 (10), (M⁺-CH₂TMS) 366.98 (30), (M⁺-Cl₃OH) 333.06 (50), 331.05 (100), 284 (25), 256.32 (65), 181.0 (50), 163.01 (45), 149.02 (55), (TMS) 72.92 (75)

Synthesis of 3-methyl-2-((trimethylsilyl)methyl)hept-1-en-4-ol



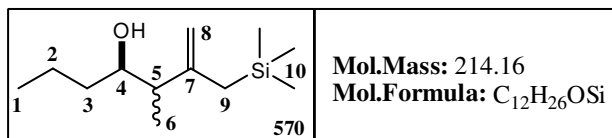
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
142 (142)	1	0.2		1.408
520 (72)	1.1	0.112		1.549
Lewis ac. (1M)	1		1.4	1.408
DCM			14	

To a solution of allylsilane **142** (1eq.) and butyraldehyde (1.1eq.) in dry toluene (0.1M) at -78°C, was added very slowly Lewis acid Et₂AlCl (1M in hexane / 1eq.). The slightly yellow solution was stirred for 20 minutes at -78°C and then the reaction was quenched with NaHCO₃sat and diluted with Et₂O. The mixture was allowed to come to room temperature by stirring strongly and the product extracted with 3 x Et₂O washing. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvents evaporated under reduced pressure. The crude was purified by neutralised (3% Et₃N) silica gel chromatography (EP) to provide the desired product as a mixture of two diastereoisomers.

Yield: 35%

VI. Experimental Part

Diastereoselectivity: 1 : 1



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 2 isomers: 0.04 and 0.06 (2s, 9H, H-10), 0.91 (m, 6H, H-6 and H-1), 1.25 (s, 2H, H-9), 1.43 and 1.48 (2m, 4H, H-2 and H-3), 2.02 (m, 1H, H-5), 3.50 and 3.60 (m, 1H, H-4), 4.68 (d, 2H, J = 12.8 Hz, H-8)

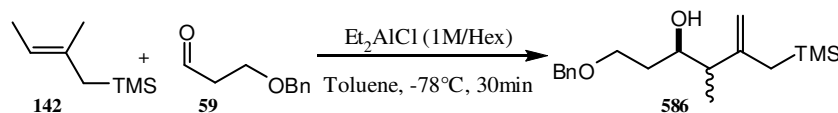
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -1.35 (C-10), 12.7 (C-6), 14.4 (C-1), 19.8 (C-2), 27.4 (C-9), 37.2 (C-3), 47.6 (C-5), 68.9 (C-4), 107.8 (C-8), 150.6 (C-7)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 215.15 (10), (M⁺·CH₂TMS) 127.1 (100)

IR (film): 3579, 2962, 2337, 1743, 1535, 1458, 1365, 1218, 1087, 910, 848, 748

HRMS: Mass calc.: 214.15676; **Mass found:** 214.15683 (C₁₂H₂₆OSi)

Synthesis of 1-(benzyloxy)-4-methyl-5-((trimethylsilyl)methyl)hex-5-en-3-ol



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
142 (142)	1	0.2		1.408
59 (164)	1.1	0.254		1.549
Lewis ac. (0.1M)	1		1.4	1.408
DCM			14	

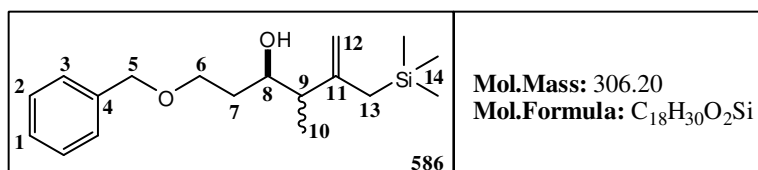
To a solution of allylsilane **142** (1eq.) and aldehyde **59** (1.1eq.) in dry toluene (0.1M) at -78°C, was added very slowly Lewis acid Et₂AlCl (1M in hexane / 1eq.). The slightly yellow solution was stirred for 30 minutes at -78°C and then the reaction was quenched with NaHCO₃sat and diluted with Et₂O. The mixture was allowed to come to room temperature by stirring strongly and the product extracted with 3 x

VI. Experimental Part

Et₂O washing. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvents evaporated under reduced pressure. The crude was purified by neutralised (3% Et₃N) silica gel chromatography (EP) to provide the desired product as a mixture of two diastereoisomers.

Yield: 40%

Diastereoselectivity: 1 : 1



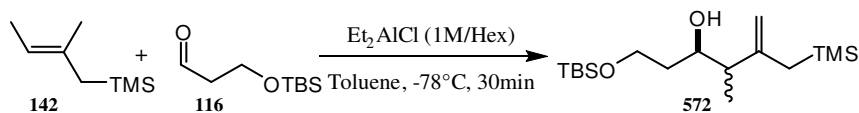
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 2 isomers: 0.02 (s, 9H, H-14), 1.00 and 1.02 (2d, 3H, J = 7 Hz, H-10), 1.26 (s, 2H, H-13), 1.77 (m, 2H, H-7), 2.72 (dt, 1H, J = 1.8, 7.9 Hz, H-9), 3.66 (m, 2H, H-6), 3.82 (dt, 1H, J = 1.6, 6.6 Hz, H-8), 4.52 and 4.53 (2s, 2H, H-5), 4.67 and 4.69 (2s, 2H, H-12)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -1.09 and -1.00 (C-14), 13.38 (C-10), 27.16 and 27.49 (C-13), 34.6 (C-7), 46.44 (C-9), 69.34 (C-6), 71.24 (C-8), 73.50 (C-5), 107.84 and 108.14 (C-12), 12.5.74-128.68 (C-3, C-2, C-1), 138.06 and 138.39 (C-4), 150.07 and 150.58 (C-11)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 306 (15), (MH⁺) 305 (60), 237, (M⁺-•CH₂TMS) 217 (80), (M⁺-•OCH₂Ph) 199 (25), 181, 131, 105, (PhCH₂•) 91 (100)

IR (film): 3550, 2962, 1743, 1550, 1460, 1370, 1218, 1090, 910, 850, 740

Synthesis of 1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-((trimethylsilyl)methyl)hex-5-en-3-ol



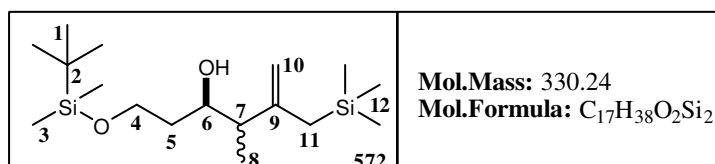
VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
142 (142)	1	0.2		1.408
116 (188)	1.1	0.265		1.549
Lewis ac. (0.1M)	1		1.4	1.408
DCM			14	

To a solution of allylsilane **142** (1eq.) and aldehyde **116** (1.1eq.) in dry toluene (0.1M) at -78°C , was added very slowly Lewis acid Et_2AlCl 1M in hexane (1eq.). The slightly yellow solution was stirred for 30 minutes at -78°C and then the reaction was quenched with $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ and diluted with Et_2O . The mixture was allowed to come to room temperature by stirring strongly and the product extracted with 3 x Et_2O washing. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude was purified by neutralised (3% Et_3N) silica gel chromatography (EP) to provide the desired product as a mixture of two diastereoisomers.

Yield: 35%

Diastereoselectivity: 1 : 1



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 2 diastereoisomers 0.03 (s, 9H, H-12), 0.07 (s, 6H, H-3), 0.88 (s, 9H, H-1), 0.99 and 1.04 (2d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-8 *Syn/anti*), 1.58 (m, 4H, H-11 and H-5), 1.99 and 2.15 (2m, 1H, H-7), 3.74 (m, 3H, H-4 and H-6), 4.66 (2d, 2H, $J = 4$ Hz, H-10 *Syn/anti*)

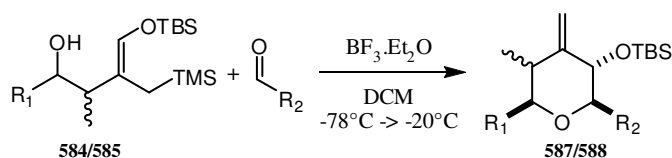
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 2 diastereoisomers -5.31 (C-12), -1.13 (C-3), 13.84 and 14.91 (C-8), 18.35 (C-2), 26.05 (C-1), 27.06 and 27.38 (C-11), 34.9 and 36.8 (C-5), 46.56 and 47.05 (C-7), 62.56 and 62.65 (C-4), 72.27 and 73.46 (C-6), 107.70 and 107.84 (C-10), 150.05 and 150.56 (C-9)

MS (ESI, 70eV) m/z (relative intensity, %): ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$) 353.18 (100)

IR (film): 3440, 2923, 1735, 1674, 1465, 1249, 1095, 840, 756

IMSC reaction

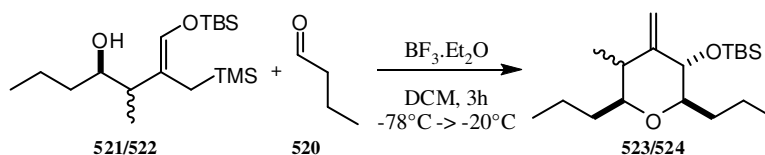
General procedure



The ene adduct **584/585** (1eq.) and aldehyde (1.1eq.) were charged in a flask with dry DCM (0.1M). This mixture was cooled to -78°C and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1eq.) added dropwise. The reaction was stirred for 2h at -78°C , before it was allowed to raise to -20°C over 1h. After complete conversion (TLC), the reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO_3aq (at -20°C) and the temperature was allowed to come to room temperature. The 2 layers were separated and the product extracted with 3x DCM, dried (MgSO_4) and the solvent evaporated under *vacuum*.

The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired tetrahydropyran.

Synthesis of tert-butyldimethyl((2R,3S,5R,6S)-5-methyl-4-methylene-2,6-dipropyltetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)silane



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
521/522 (345)	1	0.2		0.58
520 (72)	1.2	0.050		0.69
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (140)	1	0.081		0.58
DCM			5.8	

The ene adduct **521/522** (1eq.) and the aldehyde **520** (1.2eq.) were charged in a flask with dry DCM (0.1M). This mixture was cooled to -

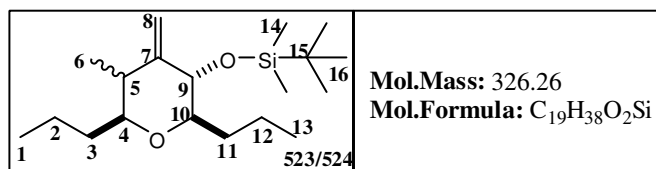
VI. Experimental Part

78°C and BF₃.Et₂O (1eq.) added dropwise. The reaction was stirred for 2h at -78°C, before it was allowed to raise to -20°C over 1h. After complete conversion (TLC), the reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO₃aq (at -20°C) and the temperature was allowed to come to room temperature. The 2 layers were separated and the product extracted with 3x DCM, dried (MgSO₄) and the solvent evaporated under *vacuum*.

The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired tetrahydropyran.

Purification: silica gel chromatography (EP : AcOEt 65:1)

Yield: 91%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* 523 0.04 and 0.08 (2s, 6H, H-14), 0.90 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz, H-1 and H-13), 0.94 (s, 9H, H-16), 1.03 (d, 3H, *J* = 6 Hz, H-6), 1.20-1.42 (m, 4H, H-2 and H-12), 1.41-1.69 (m, 4H, H-3 and H-11), 2.45 (dq, 1H, *J* = 2.4, 7.2 Hz, H-5), 2.97 (dt, 1H, *J* = 9.3, 2.4 Hz, H-4), 3.36 (ddd, 1H, *J* = 8.7, 7.5, 2.4 Hz, H-10), 3.88 (dt, 1H, *J* = 8.9, 1.8 Hz, H-9), 4.79 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-8a), 4.91 (t, 1H, *J* = 2 Hz, H-8b)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* 524 0.02 and 0.07 (2s, 6H, H-14), 0.90 (bt, 6H, *J* = 7.2 Hz, H-1 and H-13), 0.94 (s, 9H, H-16), 1.00 (d, 3H, *J* = 6 Hz, H-6), 1.19-1.46 (m, 4H, H-2 and H-12), 1.46-1.68 (m, 4H, H-3 and H-11), 1.99 (dq, 1H, *J* = 9, 7.2 Hz, H-5), 2.83 (ddd, 1H, *J* = 9.3, 9 Hz, H-4), 2.98 (ddd, 1H, *J* = 9.3, 2.4 Hz, H-10), 3.68 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H-9), 4.76 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-8a), 5.09 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz, H-8b)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (ATP+-) δ_H (ppm): isomer *Syn* -4.44 and -4.09 (+C-14), 13.4 (+C-6), 14.3 and 14.4 (+C-1 and +C-13), 18.5 (-C-15), 19.2 and 19.7 (-C-2 and C-12), 26.2 (+C-16), 35.1 and 34.7 (-C-3 and C-11), 44.1 (+C-5), 72.0 (+C-9), 80.9 (+C-4), 83.8 (+C-9), 105.1 (-C-7), 153.7 (+C-8)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* -4.20 and -3.76 (+C-14), 13.5 (+C-6), 14.5 and 14.4 (+C-1 and +C-13), 18.8 (-C-15),

VI. Experimental Part

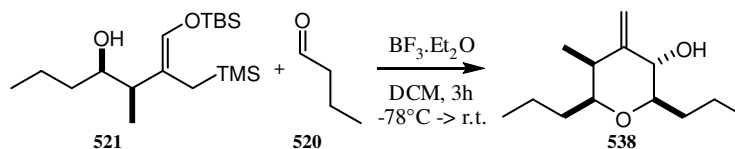
19.4 and 19.3 (-C-2 and C-12), 26.4 (+C-16), 35.5 and 36.3 (-C-3 and C-11), 42.4 (+C-5), 75.8 (+C-9), 83.5 and, 83.8 (+C-9 and C-4), 103.3 (-C-7), 153.1 (+C-8)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 353.05 (20), (M^+) 325.09 (8), ($M^+ - tBu$) 267.13 (70), ($M^+ - OTBS$) 195.23 (100)

IR (film): 3095, 2970, 2830, 1653, 1462, 1388, 1252, 1113, 1018, 899, 872, 837, 775

E.A.: ($C_{19}H_{38}O_2Si$) *Calculated:* C, 69.88%; H, 11.73 %; *found:* C, 69.72%; H, 11.72 %.

Synthesis of 5-methyl-4-methylene-2,6-dipropyltetrahydro-2H-pyran-3-ol

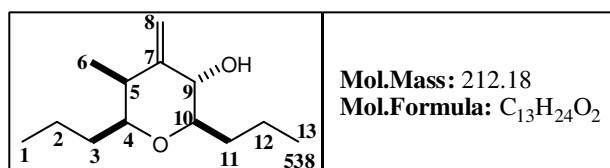


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
521 (344.7)	1	0.2		0.58
520 (72)	1.3	0.065		0.75
BF ₃ .Et ₂ O (140)	1	0.081		0.58
DCM			5.8	

To a solution of alcohol **521** (1eq.) and aldehyde **520** (1.3eq.) in dry DCM (0.1M) was added dropwise BF₃.OEt₂ (1eq.) at -78°C. The reaction was stirred for 30 minutes at -78°C and then the temperature was allowed to come to room temperature over 2 hours. After complete conversion of the starting material (TLC), the mixture was quenched with an aqueous solution of NaHCO₃sat. and the product extracted with 3 x DCM washing. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure to furnish a yellow crude. The purification over by silica gel chromatography (AcOEt : Et₂O / 1 : 4) provided the product as a pure colourless oil and as one single diastereoisomer.

Yield: 80%

VI. Experimental Part



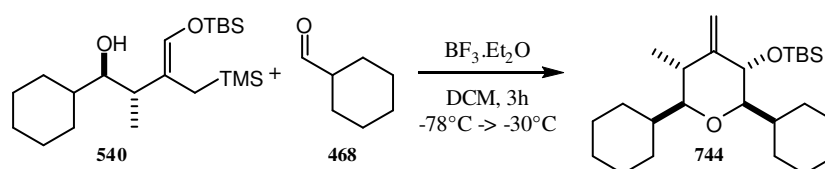
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* 0.91 (m, 6H, H-1 and H-13), 1.02 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-6), 1.25-1.55 and 1.81 (m, 7+1H, H-2, H-3, H-11 and H-12), 2.44 (qd, 1H, J = 2.4, 7.2 Hz, H-5), 2.90 (td, 1H, J = 2.3, 9.2 Hz, H-10), 3.34 (ddd, 1H, J = 8.7, 7.2, 2.3 Hz, H-4), 3.91 (dt, 1H, J = 9.4, 2.0 Hz, H-9), 4.85 (t, 1H, J = 1.6 Hz, H-8a), 4.91 (t, 1H, J = 1.8 Hz, H-8b)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* 13.62 (C-6), 14.25 and 14.29 (C-1 and C-13), 19.04 and 19.61 (C-2 and C-12), 34.59 and 35.00 (C-3 and C-11), 43.64 (C-5), 71.16 (C-10), 80.47 (C-4), 83.47 (C-9), 104.31 (C-8), 154.06 (C-7)

MS (CI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 212.9 (25), (M⁺-OH) 195.0 (40), (M⁺-C₄H₈) 140.9 (55), 108.8 (10), (C₄H₈) 70.9 (100)

IR (film): 3454, 2970, 2830, 1653, 1462, 1388, 1252, 899, 872, 837, 775

Synthesis of *tert*-butyl((2R,3S,5R,6S)-6-cyclohexyl-5-methyl-4-methylene-2-propyltetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)dimethylsilane



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
540 (384)	1	0.2		0.52
468 (112)	1.2	0.070		0.62
BF ₃ .Et ₂ O (140)	1	0..73		0.52
DCM			5.2	

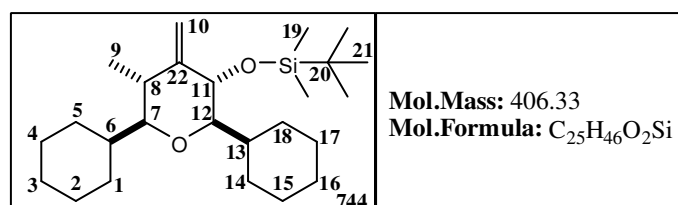
Ene adduct **540** (1eq.) and aldehyde **468** (1.2eq.) were charged in a flask with dry DCM (0.1M). This mixture was cooled to -78°C and BF₃.Et₂O (1eq.) added dropwise. The reaction was stirred for 2h at -

VI. Experimental Part

78°C, before it was allowed to raise to -20°C over 1h. After complete conversion (TLC), the reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO₃aq (at -20°C) and the temperature was allowed to come to room temperature. The 2 layers were separated and the product extracted with 3x DCM, dried (MgSO₄) and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired tetrahydropyran.

Purification: EP : AcOEt (70:1)

Yield: 57%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* 0.03 and 0.07 (s, 6H, H-19), 0.94 (s, 9H, H-21), 1.17 (d, 3H, J = 5.9 Hz, H-9), 1.25-1.73 (m, H-20, H-1-5 and H-14-18), 1.90 (m, 2H, H-13 and H-6), 2.10 (dq, 1H, J = 7.8, 10 Hz, H-8), 2.60 (d, 1H, J = 10.5 Hz, H-7), 2.74 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H-12), 3.79 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H-11), 4.73 (s, 1H, H-10a), 5.06 (s, 1H, H-10b)

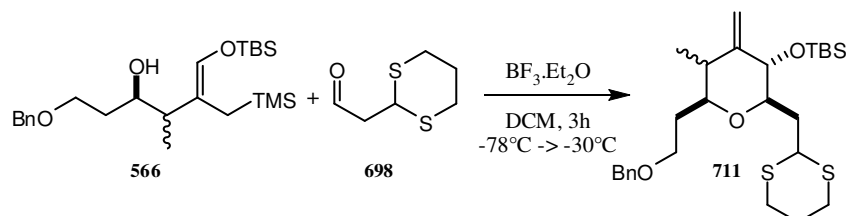
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -4.9 and -4.82 (C-19), 14.4 (C-9), 18.47 (C-20), 26.2 (C-21), 31.1-26.9 (C-1-5 and C14-18), 38.0 (C8), 39.9 and 40.1 (C-6 and C-13), 75.4 (C11), 79.5 (C-7), 83.1 (C-12), 102.9 (C-10), 154.0 (C-22)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 407.16 (30), (M⁺) 405.16 (20), (M⁺-OTBS) 275.18 (100), 257.26 (60), 175.18 (25), 149.14 (80), (C₆H₁₁⁺) 82.99 (60)

IR (film): 3095, 2950, 1651, 1450, 1390, 1315, 1250, 1111, 1022, 897, 775

VI. Experimental Part

Synthesis of (2-((2S,5S,6R)-6-((1,3-dithian-2-yl)methyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-4-methylenetetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane

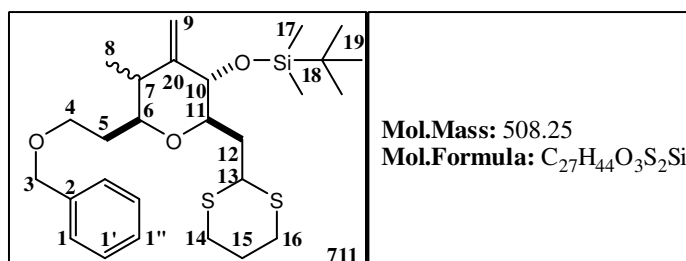


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
566 (461)	1	0.5		1.08
698 (162)	1.2	0.21		1.30
BF ₃ .Et ₂ O (140)	1	0.15		1.08
DCM			10	

Ene adduct **566** (1eq.) and aldehyde **698** (1.2eq.) were charged in a flask with dry DCM (0.1M). This mixture was cooled to -78°C and BF₃.Et₂O (1eq.) added dropwise. The reaction was stirred for 2h at -78°C, before it was allowed to raise to -20°C over 1h. After complete conversion (TLC), the reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO₃aq (at -20°C) and the temperature was allowed to come to room temperature. The 2 layers were separated and the product extracted with 3x DCM, dried (MgSO₄) and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired tetrahydropyran.

Purification: EP : AcOEt (40:1)

Yield: 45%



VI. Experimental Part

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* 0.03 and 0.09 (2s, 6H, H-17), 0.95 (s, 9H, H-19), 1.03 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-8), 1.59, 1.75 and 2.03 (3m, 1H + 4H + 1H, H-15, H-12 and H-5), 2.27, 2.60 and 2.75 (2t, m, 1H+1H+2H, *J* = 11.9, 11.8 Hz, H-14 and H-16), 2.45 (q, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-7), 3.29 (t, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-6), 3.56 (m, 3H, H-11 and H-4), 3.87 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-13), 4.15 (dd, 1H, *J* = 3.3, 11 Hz, H-10), 4.45 (q, 2H, *J* = 11.7 Hz, H-3), 4.82 (s, 1H, H-9a), 4.94 (s, 1H, H-9b), 7.28-7.35 (m, 5H, H-1, H-1' and H-1'')

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* 0.03 and 0.09 (2s, 6H, H-17), 0.89 (s, 9H, H-19), 1.00 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-8), 1.65 (m, 2H, H-5), 1.91 and 2.04 (2m, 4H, H-15 and H-12), 2.30 (m, 1H, H-7), 2.25, 2.60, 2.80 (3m, 1H+1H+2H, H-14 and H-16), 3.10 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-6), 3.57 (m, 3H, H-4 and H-11), 3.85 (d, 1H, *J* = 9 Hz, H-13), 4.10 (dd, 1H, *J* = 3.3, 10.8 Hz, H-10), 4.45 (q, 2H, *J* = 11.5 Hz, H-3), 4.80 (s, 1H, H-9a), 5.11 (s, 1H, H-9b), 7.28-7.35 (m, 5H, H-1, H-1' and H-1'')

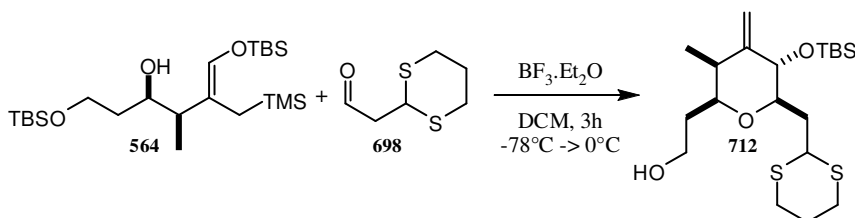
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) APT (+-) δ_H (ppm): -4.49 and -4.35 (+C-17 and 17'), 13.29 (+C-8), 18.33 (-C-18), 26.07 (+C-19), 26.32 (-C-15), 29.30 and 29.95 (-C-14 and -C-16), 32.85 (-C-12), 38.79 (-C-5), 43.85 (+C-13), 67.77 (-C-4), 71.49 (+C-11), 73.42 (-C-3), 77.75 (+C-10), 79.91 (+C-6), 105.98 (-C-9), 127.68-128.53 (+C-1, +C-1', +C-1''), 138.66 (-C-2), 152.57 (-C-20)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 510.08 (35), (MH⁺) 509.10 (100), (M⁺-OTBS) 378.04 (35), 377.33 (85), 120.10 (40), 119.06 (70)

IR (film): 2950, 2850, 1590, 1454, 1438, 1388, 1361, 1251, 1091, 1026, 871, 780, 690

A.E.: (C₂₇H₄₄O₃SSi₂) **Calculated C** 63.73%; **H** 8.72%; **S** 12.60%; **Found C** 63.54%; **H** 8.77%; **S** 12.39%

Synthesis of 2-((1,3-dithian-2-yl)methyl)-6-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-5-methyl-4-methylenetetrahydro-2H-pyran-3-ol



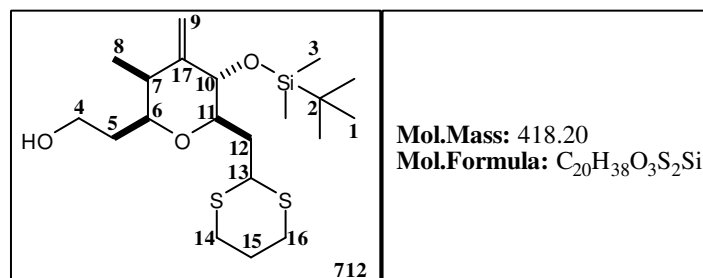
VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
564 (461)	1	0.5		1.08
698 (162)	1.2	0.21		1.30
BF ₃ .Et ₂ O (140)	1	0.15		1.08
DCM			10	

To a solution of alcohol **564** (1eq.) and aldehyde **698** (1.2eq.) in dry DCM (0.1M) was added dropwise BF₃.OEt₂ (1eq.) at -78°C. The reaction was stirred for 30 minutes at -78°C and then the temperature was allowed to come to room temperature over 2 hours. After complete conversion of the starting material (TLC), the mixture was quenched with an aqueous solution of Na HCO_{3sat.} and the product extracted with 3 x DCM washing. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure to furnish a yellow crude. The purification over by silica gel chromatography provided the product as a pure colourless oil and as one single diastereoisomer.

Purification: (Hex : AcOEt 35 : 1)

Yield: 55%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): **1 isomer Syn:** 0.02 and 0.06 (2s, 6H, H-3 and 3'), 0.94 (s, 9H, H-1), 1.06 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-8), 1.78 (m, 2H, H-5), 1.65, 2.08 and 2.23 (3m, 1H+1H+2H, H-15 and H-12), 2.45 (dq, 1H, J = 2.4, 7.1 Hz, H-7), 2.80 (m, 4H, H-14 and H-16), 3.31 (dt, 1H, J = 2.5, 9.1 Hz, H-6), 3.62 (td, 1H, J = 2.5, 10.6 Hz, H-11), 3.76 (m, 2H, H-4), 3.88 (d, 1H, J = 9 Hz, H-13), 4.18 (dd, 1H, J = 4.35, 10.5 Hz, H-10), 4.83 (t, 1H, J = 1.8 Hz, H-9a), 4.94 (t, 1H, J = 1.9 Hz, H-9b)

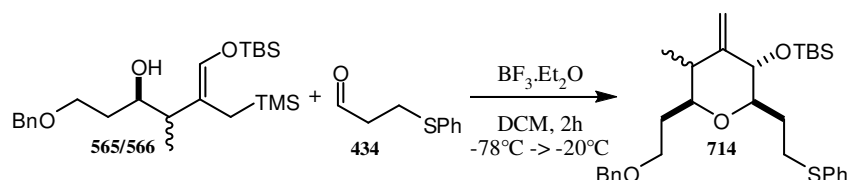
VI. Experimental Part

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) APT (+-) δ_{H} (ppm): -4.53 and -4.37 (+C-3), 13.45 (+C-8), 18.28 (-C-2), 26.08 (+C-1), 26.09 (-C-15), 30.10 and 30.54 (-C-14 and C-16), 34.52 (-C-5), 38.37 (-C-12), 44.19 and 44.55 (+C-13 and +C-7), 61.44 (-C-4), 71.36 (+C-11), 80.23 (+C-6), 80.43 (+C-10), 106.19 (-C-9), 152.19 (-C-17)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 418.1 (20), ($\text{M}^+ - \text{OH}$) 400.99 (35), ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{S}_2\text{C}_4\text{H}_7$) 287.06 (35), ($\text{S}_2\text{C}_4\text{H}_7$) 119.03 (100)

IR (film): 3440, 2923, 2854, 1728, 1658, 1465, 1257, 1126, 1056, 910, 871, 840, 779, 740, 671

Synthesis of 6-(2-(benzyloxy)ethyl)-5-methyl-4-methylene-2-(2-(phenylthio)ethyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane



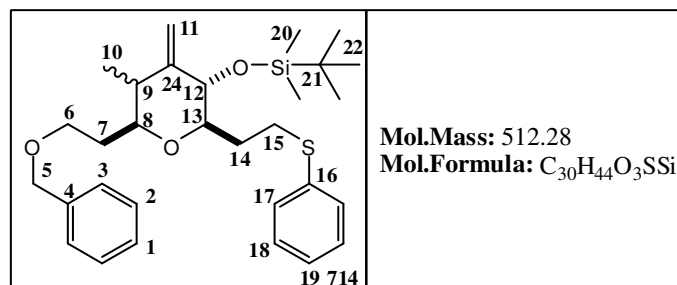
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
565/566 (436)	1	1		2.29
434 (166)	1.2	0.46		2.75
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (140)	1	0.32		2.29
DCM			23	

Ene adduct **565/566** (1eq.) and aldehyde **434** (1.2eq.) were charged in a flask with dry DCM (0.1M). This mixture was cooled to -78°C and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1eq.) added dropwise. The reaction was stirred for 2h at -78°C , before it was allowed to raise to -20°C over 1h. After complete conversion (TLC), the reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO_3aq (at -20°C) and the temperature was allowed to come to room temperature. The 2 layers were separated and the product extracted with 3x DCM, dried (MgSO_4) and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired tetrahydropyran.

Purification: (EP : AcOEt 35:1)

Yield: 64%

VI. Experimental Part



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* -0.03 and 0.00 (2s, 6H, H-20), 0.86 (s, 9H, H-22), 1.04 (d, 3H, *J* = 7 Hz, H-10), 1.63 (m, 2H, H-7), 1.80 and 2.10 (2m, 1H+1H, H-14), 2.44 (dq, 1H, *J* = 7.1, 2.5 Hz, H-9), 2.90 and 3.02-3.14 (2m, 1H+2H, H-8 and H-15), 3.53 (dt, 2H, *J* = 7.9, 5.4 Hz, H-6), 3.60 (m, 1H, H-13), 3.84 (d, 1H, *J* = 9 Hz, H-12), 4.48 (d, 2H, *J* = 2.1 Hz, H-5), 4.81 (dt, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-11a), 4.92 (dt, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-11b), 7.14-7.33 (m, 10H, 2 x Ph)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* 0.04 and 0.09 (2s, 6H, H-20), 0.94 (s, 9H, H-22), 1.02 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-10), 1.59 (m, 2H, H-7), 1.78 and 2.14 (m, 1H+1H, H-14), 2.20 (dq, 1H, *J* = 9, 7.1 Hz, H-9), 2.75 (dt, 1H, *J* = 9, 7.1 Hz, H-8), 3.16 (m, 2H, H-15), 3.49-3.61 (m, 4H, H-6, H-13), 3.89 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-12), 4.45 (d, 2H, *J* = 2.1 Hz, H-5), 4.81 (dt, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-11), 4.94 (dt, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-11'), 7.26-7.35 (m, 10H, H-1, H-2, H-3, H-17, H-18, and H-19)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -4.39 and -4.69 (+C-20), 13.30 (+C-10), 18.2 (-C-21), 26.00 (+C-22), 30.15 (-C-7), 32.90 (-C-14), 43.87 (+C-9), 67.4 (-C-6), 71.49 (+C-13), 73.31 (-C-5), 77.59 (+C-12), 82.43 (+C-8), 105.80 (-C-11), 125.92-130.2 (+C-1, +C-2, +C-3, +C-17, +C-18 and +C-19), 136.66 and 138.61 (-C-16 and -C-4), 152.76 (-C-24)

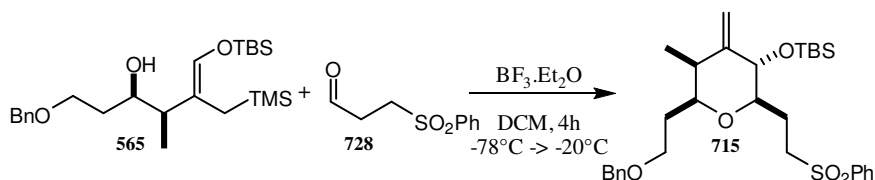
MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 512.93 (30), (M⁺-OTBS) 380.93 (60), (M⁺-OTBS-.SPh) 270.99 (20), 165.12 (20), 134.05 (25), (*t*-BuH⁺) 116.09 (65), (*t*-Bu⁺) 115.09 (100), (CH₂Ph) 91.07 (50)

IR (film): 2954, 2856, 1585, 1454, 1438, 1388, 1361, 1251, 1091, 1026, 1004, 902, 871, 837, 775, 734, 690, 673

HRMS: Mass calc.: 535.2678 **Mass Found:** 535.2664 (C₃₀H₄₄O₃NaSiS)

VI. Experimental Part

Synthesis of *tert*-butyl(2-(-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-4-methylene-6-(2-(phenylsulfonyl)ethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethoxy)dimethylsilane

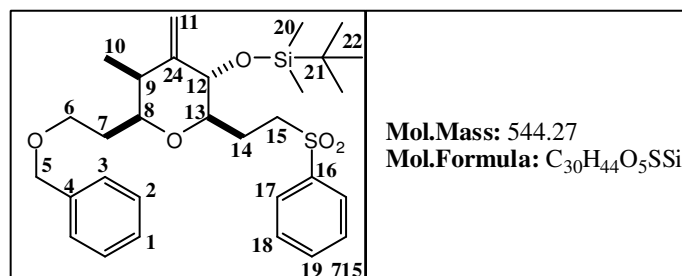


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
565 (436)	1	1		2.29
728 (198)	1.2	0.54		2.75
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (140)	1	0.32		2.17
DCM			23	

Ene adduct **565** (1eq.) and aldehyde **728** (1.2eq.) were charged in a flask with dry DCM (0.1M). This mixture was cooled to -78°C and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1eq.) added dropwise. The reaction was stirred for 3h at -78°C , before it was allowed to raise to -20°C over 1h. After complete conversion (TLC), the reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO_3aq (at -20°C) and the temperature was allowed to come to room temperature. The 2 layers were separated and the product extracted with 3x DCM, dried (MgSO_4) and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired tetrahydropyran.

Purification: (EP : AcOEt 20 : 1)

Yield: 62%



VI. Experimental Part

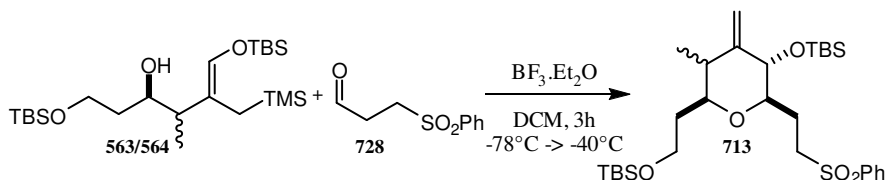
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): **1 isomer Syn:** 0.00 (s, 6H, H-20), 0.86 (s, 9H, H-22), 0.98 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-10), 1.59 and 2.02 (2m, 3H+1H, H-7 and H-14), 2.41 (dq, 1H, J = 2.5, 7.1 Hz, H-9), 2.88 (m, 2H, H-13), 3.25 (ddd, 1H, J = 2.1, 7.3, 11.9 Hz, H-8), 3.47 (m, 4H, H-6 and H-15), 3.78 (d, 1H, J = 9 Hz, H-12), 4.41 (q, 2H, J = 11.9 Hz, H-5), 4.80 (t, 1H, J = 1.7 Hz, H-11a), 4.88 (t, 1H, J = 1.7 Hz, H-11b)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) APT (+-) δ_H (ppm): -4.76 and -4.62 (+C-20), 13.07 (+C-10), 18.19 (-C-21), 25.91 (+C-22), 26.97 (-C-14), 32.68 (-C-7), 43.61 (+C-9), 53.16 (-C-15), 66.93 (-C-6), 71.43 (+C-13), 72.87 (-C-5), 77.61 (+C-12), 81.58 (+C-8), 106.03 (-C11), 127.49-129.34 (+C-1, C-2, C-3, C-17 and C-18), 133.68 (+C-19), 138.46 and 138.96 (-C-4 and C-16), 152.02 (-C-24)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 545.1 (25), (M⁺-OTBS) 412.8 (65), (M⁺-SO₂Ph-OTBS) 270.9 (25), 134.1 (30), (tBu) 115.09 (100), 91.1 (60)

IR (film): 2944, 2860, 1585, 1454, 1390, 1367, 1241, 1091, 1030, 1005, 871, 775, 693

***tert*-butyl(2-(-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-4-methylene-6-(2- (phenylsulfonyl)ethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethoxy)dimethylsilane**



Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
563/564 (460)	1	200		0.43
728 (198)	1.2	103		0.52
BF ₃ .Et ₂ O (140)	1	61		0.43
DCM			4.3	

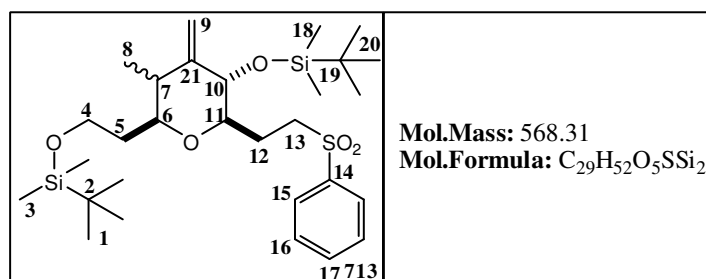
Ene adduct **563/564** (1eq.) and aldehyde **728** (1.2eq.) were charged in a flask with dry DCM (0.1M). This mixture was cooled to -78°C and BF₃.Et₂O (1eq.) added dropwise. The reaction was stirred for 2h at -78°C, before it was allowed to raise to -20°C over 1h. After complete

VI. Experimental Part

conversion (TLC), the reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO_3aq (at -20°C) and the temperature was allowed to come to room temperature. The 2 layers were separated and the product extracted with 3x DCM, dried (MgSO_4) and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired tetrahydropyran.

Purification: (Hex : AcOEt 25 : 1)

Yield: 62%



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): isomer *Syn* 0.00, 0.01, 0.02, 0.05 (4s, 12H, H-18 and H-3), 0.86 and 0.91 (2s, 18H, H-20 and H-1), 0.98 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-8), 1.51-1.74 and 2.05 (m, 3H+1H, H-5 and H-12), 2.39 (dq, 1H, $J = 2.5, 7.1$ Hz, H-7), 2.87 (dt, 1H, $J = 2.7, 9.9$ Hz, H-11), 3.33 (ddd (dt), 1H, $J = 1.8, 4.7, 12.2$ Hz, H-6), 3.48 and 3.56 (2m, 1H+1H, H-13), 3.64 (m, 2H, H-4), 3.80 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-10), 4.80 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-9a), 4.87 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-9b), 6.9-7.91 (m, 5H, H-15, H-16 and H-17)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): isomer *Anti* 0.00, 0.01, 0.04, and 0.09 (4s, 12H, H-3 and H-18), 1.05 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-8), 1.51-1.74 and 2.05 (m, 3H+1H, H-12 and H-5), 1.99 (m, 1H, H-7), 3.03 (ddd, 1H, $J = 4.4, 7, 11.9$ Hz, H-6), 3.22 (dt, 1H, $J = 2.7, 10$ Hz, H-11), 3.48 and 3.51 (2m, 1H+1H, H-13), 3.64 (m, 2H, H-4), 3.95 (d, 1H, $J = 9$ Hz, H-10), 4.84 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-9a), 4.94 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-9b), 6.97-7.91 (m, 5H, H-15, H-16 and H-17)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) APT (+-) δ_{H} (ppm): -4.39 and -2.99 (+C-2 and C-18), 13.20 (+C-8), 18.23 and 18.43 (-C-19 and C-2), 25.78 and 25.95 (+C-20 and C-1), 26.07 (-C-12), 35.51 (-C-5), 43.69 (+C-7), 53.43 (-C-13), 59.69 (-C-4), 71.12 (+C-11), 77.57 (+C-10), 81.68 (+C-6), 105.93 (-C-9), 128.28-129.39 (+C-15, C-16 and C-17), 139.05 (-C-14), 152.27 (-C-21)

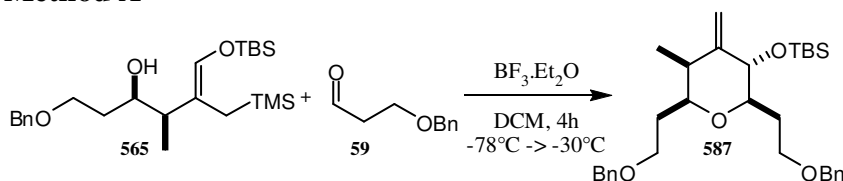
VI. Experimental Part

MS (ESI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺+Na⁺) 592.29 (40), (M⁺+Na⁺) 591.29 (100), 430.61 (15), 295.32 (15)

IR (film): 2950, 2860, 1571, 1464, 1400, 1243, 1091, 1030, 951, 871

(2,6-bis(2-(benzyloxy)ethyl)-5-methyl-4-methylenetetrahydro-2H-pyran-3-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane

Method A



Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
565 (436)	1	200		0.46
59 (164)	1.2	90		0.55
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (140)	1	65		0.46
DCM			5	

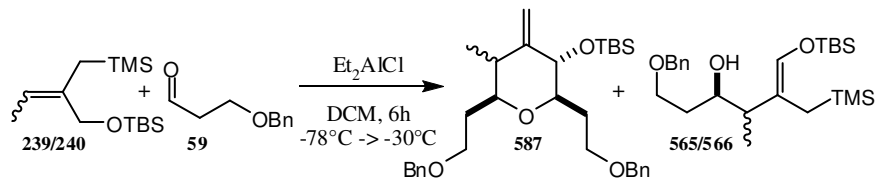
A solution of ene adduct **6.28** (1eq.) and aldehyde **6.45** (1.2eq.), in dry DCM (0.1M), was cooled to -78°C and the Lewis Acid $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1eq.) was added dropwise to the reaction mixture. After 1 hour stirring at -78°C the reaction was allowed to raise to -30°C over 1h30. The reaction temperature was maintained at that temperature until complete conversion of the starting material (TLC). To quench the reaction an aqueous solution of $\text{NaHCO}_{3\text{sat.}}$ was added to the reaction mixture at -30°C , before, under strong stirring, the temperature was raised to room temperature. The crude product was extracted with 3 x DCM washing and the combined organic layers dried over MgSO_4 . After filtration and evaporation of the solvent, the yellow crude was purified over silica gel chromatography.

Purification: (EP : AcOEt 40 : 1)

Yield: 56%

VI. Experimental Part

Method B

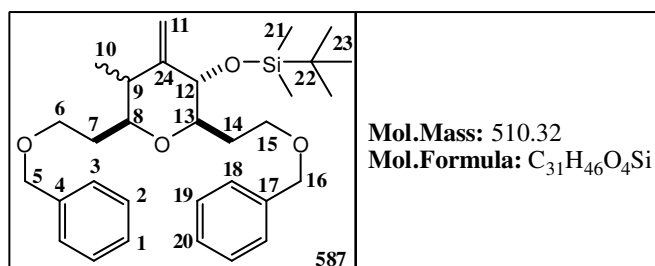


Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
239/240 (436)	1	200		0.46
59 (164)	2.1	160		0.97
Et_2AlCl (1M)	1.95		0.9	0.90
DCM			5	

Alkylsilane **239/240** (1eq.) and aldehyde **59** (2.1eq.) were charged in a flask containing dry DCM (0.1M) and the whole mixture was cooled to -78°C . Then the Lewis acid Et_2AlCl (1.95eq.) was added dropwise over 20 minutes to the reaction mixture. The solution was stirred over 4h at -78°C and then allowed to rise to -30°C over one hour. Once complete conversion achieved, the reaction was quenched with an aqueous solution of $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ and washed with 3 x DCM to extract the desired product. After drying (MgSO_4), filtration, and evaporation, the yellow crude was purified over silica gel chromatography.

Purification: (EP : AcOEt 40 : 1)

Yield: 40% (+5% ene adduct)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): isomer *Anti* 0.03 and 0.08 (2s, 6H, H-21), 0.94 (s, 9H, H-23), 1.03 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-10), 1.66 and 1.70 (m, 2 H, H-7), 1.8 and 2.17 (2m, 1H+ 1H, H-14), 2.44 (dq, 1H, $J = 9, 7.0$ Hz, H-9), 3.16 (m, 1H, H-8), 3.51 (m, 4H, H-6 and

VI. Experimental Part

H-15), 3.57 (m, 1H, H-13), 3.89 (d, 1H, $J = 9$ Hz, H-12), 4.45 and 4.47 (2s, 4H, H-5 and H-16), 4.80 and 4.92 (dt, 2H, $J = 1.9, 37.8$ Hz, H-11), 7.30 (m, 10H, H-18, H-19, H-20, H-1, H-2, and H-3)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): isomer *Syn* -0.04 and 0.00 (2s, 6H, H-21), 0.86 (s, 9H, H-23), 1.03 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-10), 1.66 (m, 2H, H-7), 2.04 (m, 2H, H-14), 2.43 (dq, 1H, $J = 2.2, 7.1$ Hz, H-9), 2.82 (m, 1H, H-8), 3.02 (m, 1H, H-13), 3.53 (m, 4H, H-6 and H-15), 3.83 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-12), 4.8 (s, 4H, H-16 and H-5), 4.90 (dt, $J = 3.99, 29.8$ Hz, H-11)

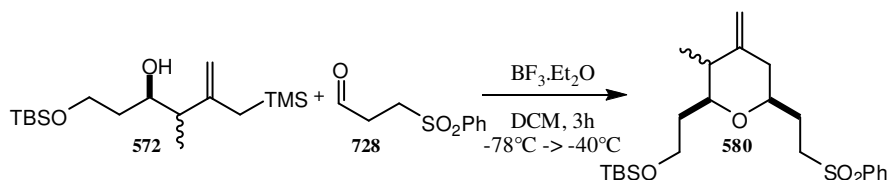
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): -4.6 and -4.35 (C-21), 13.3 (C-10), 18.4 (C-22), 26.1 (C-23), 32.8 and 33.0 (C-7 and C-14), 43.9 (C-9), 67.4 and 67.5 (C-15 and C-16), 71.7 (C-13), 72.9 and 73.2 (C-5 and C-16), 81.0 (C-8), 105.7 (C-11), 126.8-130.2 (C-20, C-19, C-18, C-1, C-2, and C-3), 138.6 and 138.8 (C-4 and C-17), 152.9 (C-24),

MS (ESI, 70eV) m/z (relative intensity, %): ($\text{MH}^+ + \text{Na}^+$), 534.2 (35), ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$), 533.24 (100), ($\text{M}^+ + \text{Na}^+ - 2\text{Ph}$) 379.12 (45), 271.14 (25)

IR (film): 2925, 2857, 1610, 1253, 1153, 1107, 1045, 968, 837, 779

HRMS: Mass calc.: 533.3063 **Mass Found:** 533.3065 ($\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{NaSi}$)

Synthesis of *tert*-butyldimethyl(2-((-3-methyl-4-methylene-6-(2-(phenylsulfonyl)ethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethoxy)silane



Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
572 (330)	1	100		0.30
728 (198)	1.1	66		0.33
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (140)	0.95	40		0.29
DCM			3	

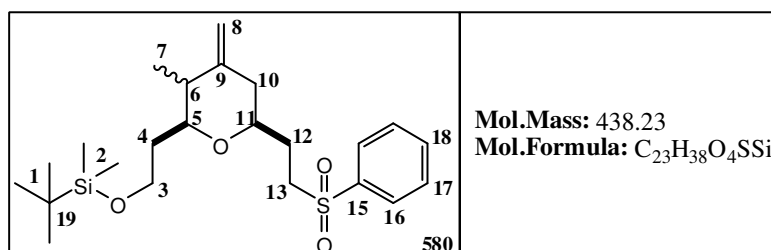
Allylsilane **572** (1eq.) and aldehyde **728** (1.1eq.) were charged in dry DCM (0.1M) and cooled to -78°C . To this mixture was added the Lewis acid $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.95eq.) and the reaction was stirred at this temperature for one hour. Then the reaction was allowed to rise to -40°C and stirred at this temperature until complete conversion (TLC).

VI. Experimental Part

The reaction was quenched at -40°C with an aqueous solution of $\text{NaHCO}_{3\text{sat.}}$ and the temperature allowed to rise to room temperature under strong stirring. The product was extracted with 3 x DCM washing and the combined organic layers dried over MgSO_4 , filtrated and the solvent evaporated under *vacuum*. The pure product was obtained by silica gel chromatography purification, as a colourless oil.

Purification: (Hex : Et_2O 50 : 1)

Yield: 41%



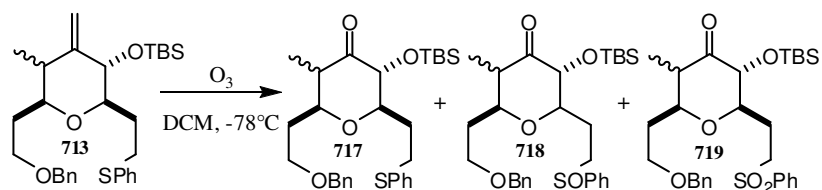
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 2 isomers 0.05 and 0.07 (6H, 2s, H-2), 0.87 and 0.88 (9H, 2s, H-1), 0.94 and 1.00 (3H, 2d, $J_1 = 6.99$ Hz, $J_2 = 6.95$ Hz, H-7), 1.65, 1.70 and 2.09 (3 x 2H, m, H-4, H-12 and H-10), 2.25 (1H, m, H-6), 3.20-3.85 (6H, m, H-5, H-11, H-3 and H-13), 4.61 (1H, dt, $J = 1.8$, 32.04 Hz, H-8), 4.64 (1H, dt, $J = 1.8$, 31.1 Hz, H-8'), 7.57-7.92 (5H, m, H-15, H-16 and H-17)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): -5.5, -5.4 (C-2), 13.1 (C-7), 18.1 (C19), 25.9 (C-1), 34.8 (C4), 35.6 (C-12), 39.1 (C-6), 43.5 (C-10), 51.5 (C-13), 61.5 (C-3), 78.6 (C5), 82.1 (C-11), 110.2 (C-8), 127.8-129.3 (C-16, C17, C18), 138.4 (C-15), 149.1 (C-9)

MS (ESI, 70eV) m/z (relative intensity, %): ($\text{MH}^+ + \text{Na}^+$) 462.08 (30), ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$) 461.08 (100), 220.99 (20)

IR (film): 2960, 2340, 1743, 1535, 1458, 1365, 1218, 1087, 910, 848, 748

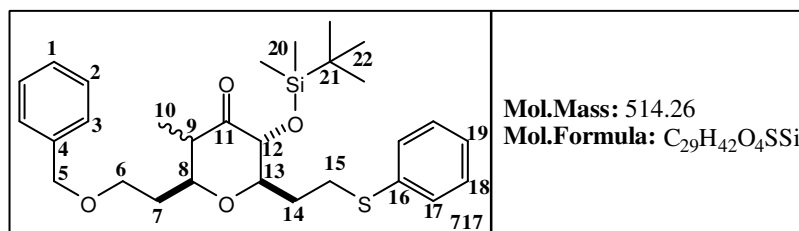
Synthesis of *tert*-butyl((2*R*,3*S*,6*S*)-2,6-dicyclohexyl-5-methyl-4-methylenetetrahydro-2*H*-pyran-3-yloxy)dimethylsilane



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
713 (512)	1	1.5		2.92
O_3	large excess	flux		
Me_2S (62)	3	0.18		8.79
DCM			3	

The tetrahydropyran **713** (1eq.) was charged in dry DCM (1M) and the solution cooled to $-78^\circ C$. A strong stripping of ozone (15pl/sec) was realised over a period of 8h. Then the ozone flux was stopped and the reaction put under argon. An excess of Me_2S (3eq.) was added slowly to the reaction mixture and the solution allowed to come to room temperature. Stirring was continued for 2 more hours and then an aqueous solution of $NaHCO_{3sat}$ was added to the reaction mixture. The 2 layers were separated and the aqueous layer washed with 3 x DCM. The combined layers were dried over $MgSO_4$ and the solvent evaporated, under reduced pressure, to provide a mixture of three very viscous products, which were separated and purified by silica gel chromatography (AcOEt : EP / 1 : 5 then 3 : 1).

Yield: 35% of **718** (viscous colourless oil / 2 diastereomers)
 35% of **719** (viscous colourless oil / 4 diastereomers)
 10% of **717** (viscous colourless oil / 2 diastereomers)



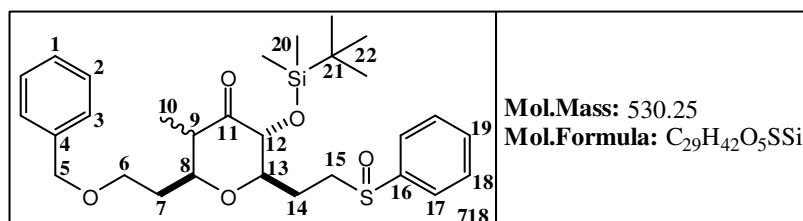
VI. Experimental Part

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 2 isomers -0.09 and 0.10 (2s, 6H, H-20), 0.79 and 0.87 (2s, 9H, H-22), 1.08 and 1.14 (2d, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-10*anti* and *Syn*), 1.81 (2m, 2H+2H, H-14 and H-7), 2.10 (dq, 1H, $J = 7.5$, 9 Hz, H-9*anti*) and 2.50 (dq, 1H, $J = 2.6$, 7.7 Hz, H-9*Syn*), 2.99 and 3.10 (2dt (ddd), 1H, $J = 4.8$, 9.8 Hz, H-13), 3.31 (m, 3H, H-6 and H-8), 3.48 and 3.73 (dt, 1H, $J = 5.3$, 7.1 Hz, H-15a), 3.73 (dt, 1H, $J = 5.3$, 7.1 Hz, H-15b), 3.94 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H-12*anti*), 3.99 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H-12*Syn*), 4.38 (q, 2H, $J = 11.5$ Hz, H-5), 7.29-7.99 (m, 10H, H-1, H-2, H-3, H-17, H-18 and H-19)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): -5.7 and -4.19 (+C-20), 11.1 (+C-10), 18.61 (-C-21), 25.63 and 25.87 (+C-22), 20.23 (-C-14), 30.2 (-C-7), 49.12 (+C-9), 50.67 (-C-15), 65.98 (-C-6), 73.19 (-C-5), 75.58 and 76.01 (+C-13), 80.24 and 80.48 (+C-8), 98.02 and 97.80 (+C-12), 125.2-133.80 (+C-17, C-18, C-19, C-1, C-2, C-3; -C-4 and C16), 207.9 (-C-11)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M^+) 514.85 (60), 412.9 (80), (M^+ -OTBS) 399 (55), 225.32 (100), 241.5 (30), 235.1 (30)

IR (film): 2923, 2854, 1724, 1446, 1272, 1253, 1153, 1107, 1045, 968, 914, 837, 779, 744, 713, 694

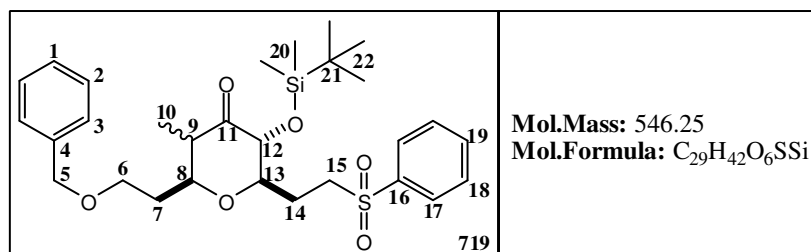


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 4 isomers: -0.05, -0.02, 0.09, 0.11 (4s, 6H, H-20), 0.78, 0.81, 0.87, 0.89 (4s, 9H, H-22), 1.08 (m, 3H, H-10), 1.67, 1.83 (m, 2H, H-14 or H-7), 1.95 (m, 2H, H-7 or H-14), 2.53, 2.79 (m, 2H, H-15), 2.99 (m, 1H, H-9), 3.22 (m, 1H, H-8 or H-13), 3.49 (m, 1H, H-13 or H-8), 3.74 (m, 1H, H-12), 4.03 (m, 2H, H-

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) APT (+-) δ_{H} (ppm): -5.59 and -4.25 (+C-20), 11.13 (+C-10), 18.62 (-C-21), 25.61 and 25.78 (+C-22), 31.03 and 31.90 (-C-14 and -C-7), 50.00 and 50.09 (+C-9), 52.19 and 53.06 (-C-15), 61.14 and 61.53 (-C-6), 73.18 (-C-5), 76.14 and 76.22 (+C-13), 81.17 and 81.53 (+C-8), 98.84 (+C-12), 123.97-129.96 (+C-3-1 and C-17-19), 143.17 and 143.57 (-C-4 and C-16), -2.08.73, 208.86, 209.01, 209.13 (-C-11)

VI. Experimental Part

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 544.88 (100), (M^+) 530.92 (65), 412.9 (85), ($M^+ - \text{OTBS}$) 398.94 (45), 241 (25), 235 (30)
IR (film): 2922, 2854, 2405, 1724, 1585, 1446, 1307, 1272, 1145, 1107, 914, 840, 748, 680
HRMS: Mass calc.: 531.26005 **Mass Found:** 531.26059
 ($\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{SiS}$)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 2 isomers: -0.04 and 0.11 (2d, 6H, $J = 1.5$ Hz, H-20), 0.88 (s, 9H, H-22), 1.08 and 1.14 (2d, 2.1H + 0.9H, $J = 7.3$ Hz, H-10), 1.81-1.89 (m, 2H, H-14), 1.90-2.10 (m, 2H, H-7), 2.51 and 2.25 (dq + m, 0.7H + 0.3H, $J = 2.5, 7.8$ Hz, H-9), 2.98 and 3.17 (dt (ddd), 0.3H + 0.7H, $J = 4.8, 11.3, 16.2$ (2.6, 9.7, 16.2) Hz, H-13), 3.33 (m, 2H, H-15), 3.48 (t, 2H, $J = 5$ Hz, H-6), 3.73 (dt, 1H, $J = 2.7, 9.1$ Hz, H-8), 3.94 and 3.99 (2d, 0.7H + 0.3H, $J = 9.5$ Hz, H-12), 4.39 (q, 2H, $J = 11.9$ Hz, H-5), 7.24-7.99 (m, 10H, H-1, H-2, H-3, H-17, H-18 and H-19)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) APT (+-) δ_{H} (ppm): -5.69 and -4.19 (+C-20), 11.14 (+C-10), 18.57 (-C-21), 25.63 and 25.88 (+C-22), 27.25 and 27.42 (-C-14), 31.06 and 31.93 (-C-7), 49.95 (+C-9), 52.68 (-C-15), 61.01 and 61.43 (-C-), 66.35 (-C-6), 73.21 (-C-5), 76.07 and 76.22 (+C-13), 80.34 and 80.59 (+C-8), 98.72 and 98.50 (+C-12), 127.86-133.90 (+C-17, C-18, C-19, C-1, C-2, C-3; -C4 and C16), 208 (-C-11)

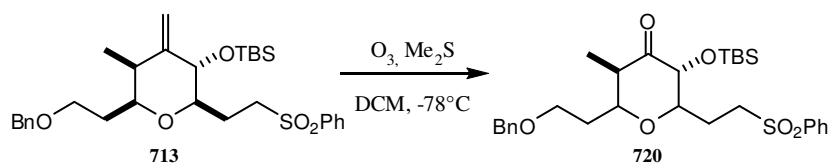
MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M^+) 546.92 (30), ($M^+ - \text{CH}_3$) 530 (35), ($M^+ - \text{TBS}$) 429.9 (80), ($M^+ - \text{OTBS}$) 415.21 (55), 401.14 (65), 382.98 (85), 367.08 (90), 333.14 (85), 307.16 (60), 225.32 (100), 183.13 (40), (CH_2Ph) 91.08 (25)

IR (film): 2923, 2854, 1724, 1446, 1272, 1253, 1153, 1107, 1045, 968, 914, 837, 779, 744, 713, 694

HRMS: Mass calc.: 569.2369 **Mass Found:** 569.2358
 ($\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{NaSiS}$)

VI. Experimental Part

Synthesis of 2-(2-(benzyloxy)ethyl)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-6-(2-(phenylsulfonyl)ethyl)dihydro-2H-pyran-4-(3H)-one

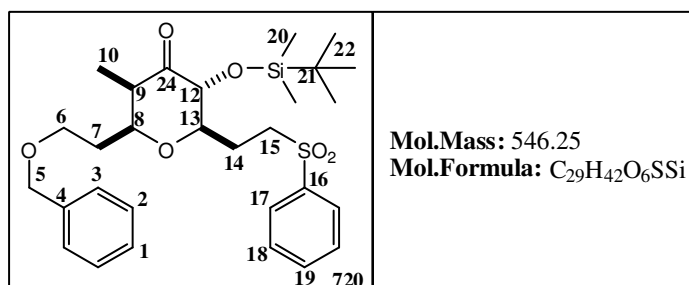


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
713 (544)	1	0.8		1.47
O ₃	large excess	Flux		
Me ₂ S (62)	3	0.275		4.41
DCM			3	

A solution of tetrahydropyran **713** (1eq.) in dry DCM (0.5M) was cooled to -78°C and a flux of ozone was stripped through the solution over a period of 5 hours (until all starting material was consumed). After stopping of ozone flux, the reaction was put under argon and an excess of Me₂S was added to the reaction mixture. Then the temperature was allowed to come to room temperature over 2 hours under stirring. Water was added to quench the reaction the mixture and the product extracted with 3xDCM washing. After drying over MgSO₄, filtration and evaporation of the solvent under vacuum, a yellow viscous oil was obtained, which was purified by silica gel chromatography to provide a colourless, very viscous oil.

Purification: (Hex : AcOEt 5 : 1)

Yield: 62%



VI. Experimental Part

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 2 isomers: -0.04 and 0.11 (2d, 6H, J = 1.5 Hz, H-20), 0.88 (s, 9H, H-22), 1.08 and 1.14 (2d, 2.1H + 0.9H, J = 7.3 Hz, H-10), 1.81-1.89 (m, 2H, H-14), 1.90-2.10 (m, 2H, H-7), 2.51 and 2.25 (dq + m, 0.7H + 0.3H, J = 2.5, 7.8 Hz, H-9), 2.98 and 3.17 (dt (ddd), 0.3H + 0.7H, J = 4.8, 11.3, 16.2 (2.6, 9.7, 16.2) Hz, H-13), 3.33 (m, 2H, H-15), 3.48 (t, 2H, J = 5 Hz, H-6), 3.73 (dt, 1H, J = 2.7, 9.1 Hz, H-8), 3.94 and 3.99 (2d, 0.7H + 0.3H, J = 9.5 Hz, H-12), 4.39 (q, 2H, J = 11.9 Hz, H-5), 7.24-7.99 (m, 10H, H-1, H-2, H-3, H-17, H-18 and H-19)

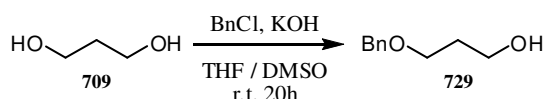
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) APT (+-) δ_H (ppm): -5.69 and -4.19 (+C-20), 11.14 (+C-10), 18.57 (-C-21), 25.63 and 25.88 (+C-22), 27.25 and 27.42 (-C-14), 31.06 and 31.93 (-C-7), 49.95 (+C-9), 52.68 (-C-15), 61.01 and 61.43 (-C-), 66.35 (-C-6), 73.21 (-C-5), 76.07 and 76.22 (+C-13), 80.34 and 80.59 (+C-8), 98.72 and 98.50 (+C-12), 127.86-133.90 (+C-17, C-18, C-19, C-1, C-2, C-3; -C4 and C16), 208 (-C-11)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 546.92 (30), (M⁺ - CH₃) 530 (35), (M⁺ - TBS) 429.9 (80), (M⁺ - OTBS) 415.21 (55), 401.14 (65), 382.98 (85), 367.08 (90), 333.14 (85), 307.16 (60), 225.32 (100), 183.13 (40), (CH₂Ph) 91.08 (25)

IR (film): 2923, 2854, 1724, 1446, 1272, 1253, 1153, 1107, 1045, 968, 914, 837, 779, 744, 713, 694

HRMS: Mass calc.: 569.2369 **Mass Found:** 569.2358 (C₂₉H₄₂O₆NaSiS)

Synthesis of 3-(benzyloxy)propan-1-ol



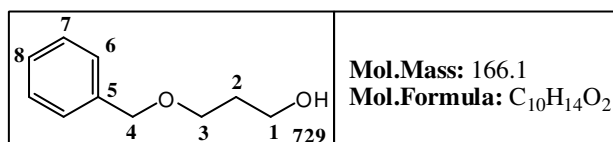
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
709 (76)	1	3		39.47
BnCl (126)	0.98	4.87		38.68
KOH (56)	0.98	2.16		38.68
THF			360	
DMSO			20	

VI. Experimental Part

To a solution of propane-1,3-diol (1eq.) in THF / DMSO (18 / 1 ; 0.1M) was added finely powdered KOH (0.98 eq.) at 0°C. This mixture was stirred for 15min before benzylchloride (0.98eq.) was added slowly and the reaction allowed to rise to room temperature over night. After 20h reaction time, the solution was diluted with ether and then H₂O was added to quench the reaction. The 2 layers were separated and the aqueous one washed with 3 x AcOEt to extract the alcohol. The crude was dried (MgSO₄) and the solvent evaporated under *vacuum*. To obtain the pure product **729** the crude was purified on silica gel chromatography.

Purification: (EP : AcOEt 8 : 1)

Yield: 85%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1.81 (dt, 2H, J = 5.9, 11.9 Hz, H-2), 3.60 (t, 2H, J = 6 Hz, H-3), 3.72 (s, 2H, H-1), 4.50 (s, 2H, H-4), 7.31 (m, 5H, H-6, H-7 and H-8)

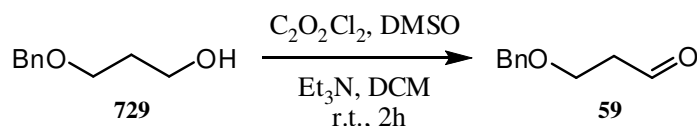
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C (ppm): 32.3 (C-2), 60.9 (C-3), 68.7 (C-1), 73.1 (C-4), 127.68-128.4 (C-6, C-7 and C-8), 138.2 (C-5)

MS (DCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 167.2 (100), (M⁺) 165.4 (30), (PhCH₃⁺) 91.1 (100)

IR (film): 3367, 2943, 2862, 1454, 1363, 1205, 1074, 910, 732, 696

Synthesis of 3-(benzyloxy)propanal

Method A:



VI. Experimental Part

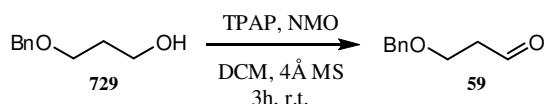
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
729 (166)	1	5		30.12
C ₂ O ₂ Cl ₂ (126)	1.25	4.75		37.65
Et ₃ N (101)	3	9.13		90.6
DMSO (78)	2	4.7		60.24
DCM			300 + 60	

To a solution of oxalyl chloride (1.25eq.) at -78°C in DCM (0.1M) was added very slowly DMSO (2eq.). After a strong reaction of these two compounds, the reaction mixture was stirred at -78°C for 5 minutes before the alcohol **729** (0.5M in DCM) was added dropwise. After 15 minutes of stirring, Et₃N (3eq.) was charged to the reaction mixture dropwise and the temperature allowed to rise to room temperature. After 2h of reaction time (TLC), an aqueous solution of NaHCO_{3sat} quenched the reaction and the 2 layers were separated. The DCM was evaporated and the obtained crude dissolved with Et₂O, then washed with H₂O and NaCl_{sat}. Next, the solvent was again removed under reduced pressure and the crude purified on silica gel chromatography to provide the desired aldehyde.

Purification: (EP : AcOEt 5 : 1)

Yield: 65%

Method B:



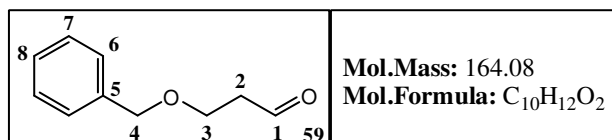
Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
729 (166)	1	100		0.60
TPAP (329)	0.05	10		0.03
NMO (117)	1.5	106		0.90
DCM			2	

The alcohol **729** (1eq.), NMO (1.5eq.) and molecular sieve (4 Å) were charged in a flask containing dry DCM (0.3M). Le TPAP (5mol%) was added to the reaction mixture at room temperature and let react over 3h (TLC) under stirring. The dark solution was then

VI. Experimental Part

filtrated over silica/Celite[®] (1/1) and the filtrate washed with 3 x DCM. The solvent was removed under *vacuum* and the desired product was obtained as a nearly pure orange aldehyde.

Yield: 89%



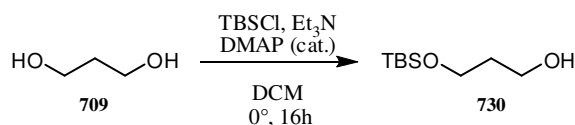
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 2.68 (dt, 2H, J = 1.9, 6.1 Hz, H-2), 3.80 (t, 2H, J = 6.1 Hz, H-3), 4.53 (s, 2H, H-4), 7.29 (m, 5H, H-6, H-7 and H-8), 9.79 (t, 1H, J = 1.8 Hz, H-1)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 43.9 (C-2), 63.9 (C-3), 73.3 (C-4), 127.7-128.47 (C-6, C-7, C-8), 137.9 (C-5), 201.2 (C-1)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 181 (60), (MH⁺) 165.1 (55), (M⁺) 163.2 (25), (PhCH₃O⁺) 107.0 (65), (PhCH₃) 91.1 (100), 87.0 (50)

IR (film): 2862, 2731, 1720, 1454, 1361, 1205, 1091, 1027, 910, 736, 696

Synthesis of 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propan-1-ol



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
709 (76)	1	2		26.31
DMAP (122)	0.05	0.16		1.32
Et ₃ N (101)	1.5	3.98		39.47
TBSCl (150.5)	1.25	4.95		32.89
DCM			130 + 70	

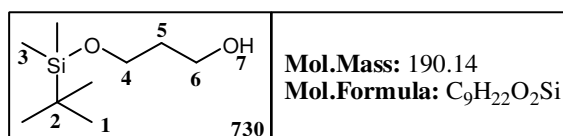
A solution of a diol **709** (1eq) and DMAP (5mol %) in dry CH₂Cl₂ (0.2 M) was cooled to 0°C and Et₃N (1.5eq) added dropwise. After 5 min, TBSCl (1.25eq) in CH₂Cl₂ (0.5M) was added dropwise and the

VI. Experimental Part

resulting mixture stirred at r.t. for 16h. Then a saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added and the layers separated. The aqueous layer was extracted with 3 x CH_2Cl_2 and the combined organic layers were then washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent evaporated under reduced pressure. The yellow crude was purified over silica gel chromatography to provide the desired alcohol.

Purification: (EP : AcOEt 8 : 1)

Yield: 87%



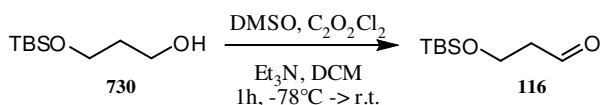
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 3.84 (t, 2H, $^3J_{1/2} = 5.7$ Hz, H-6), 3.80 (t, 2H, $^3J_{1/2} = 5.7$ Hz, H-4), 1.78 (pent, 2H, $J = 5.6$ Hz, H-5), 0.91.55 (d, 9H, $J = 3.9$ Hz, H-1), 0.10 (d, 6H, $J = 6$ Hz, H-3)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 62.93 (C-6), 62.42 (C-4), 34.30 (C-5), 26.06 (C-1), 18.29 (C-2), -5.37 (C-3)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 133 ($\text{M}^+ - 57$) (24), 105 (41), 75 (100)

IR (film): 3335.2, 2948, 2875, 1714.60, 1452.30, 1274, 1068, 1026, 910.34, 698

Synthesis of 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propanal

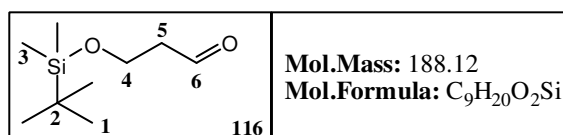


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
730 (166)	1	5		30.12
$\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ (126)	1.25	4.75		37.65
Et_3N (101)	3	9.13		90.6
DMSO (78)	2	4.7		60.24
DCM			300 + 60	

VI. Experimental Part

To a solution of oxalyl chloride (1.25eq.) at -78°C , in dry DCM (0.1M), was added very slowly DMSO (2eq.). After a strong reaction of these two compounds, the reaction mixture was stirred at -78°C for 5 more minutes before the alcohol **730** (0.5M in DCM) was added dropwise. After 15 minutes of stirring, Et_3N (3eq.) was charged to the reaction mixture dropwise and the temperature allowed to rise to room temperature. After 2h of reaction time (TLC), an aqueous solution of $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ quenched the reaction and the two layers were separated. The CH_2Cl_2 was evaporated and the obtained crude was diluted with Et_2O . Then the organic phase was washed with H_2O and NaCl_{sat} and the solvent again removed under reduced pressure. The crude was purified on silica gel chromatography (EP : AcOEt 7 : 1) to provide the desired aldehyde.

Yield: 85%



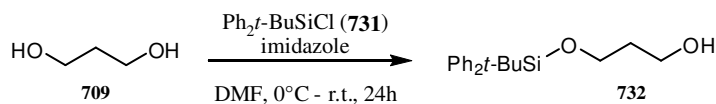
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 0.06 (s, 6H, H-3), 0.89 (s, 9H, H-1), 2.60 (td, 2H, $J_{2/3} = 6\text{Hz}$, $J_{1/2} = 2.1\text{Hz}$, H-5), 3.98 (t, 2H, $J = 6\text{Hz}$, H-4), 9.80 (t, 1H, $J = 2.1\text{Hz}$)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): -5.2 (C-3), 18.4 (C-2), 26.0 (C-1), 46.8 (C-5), 57.6 (C-4), 202.3 (C-6)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 131 ($\text{M}^+ - 57$) (71), 101 (100), 75 (13), 60 (62), 42 (22)

IR (film): 3350, 2927, 2856, 1450, 1252, 1091, 833, 775, 667

Synthesis of 3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-1-ol



VI. Experimental Part

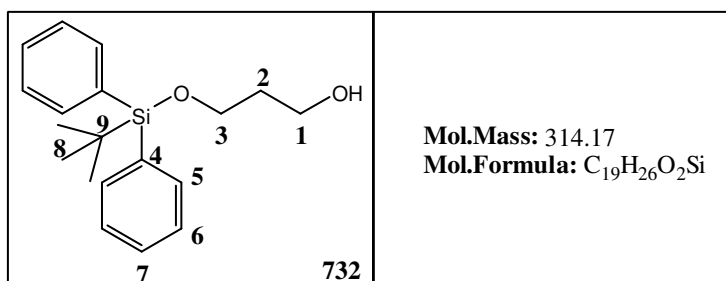
Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
709 (76)	1	200		2.63
Imidazole (68)	3	536		7.89
<i>t</i> BuPh ₂ SiCl 731 (274)	1	721		2.63
DMF			1.4	

To a solution of imidazole (3eq.) and silane **731** (1eq.) in dry DMF (2M), at 0°C, was added dropwise the diol **709** (1eq.). The reaction was allowed to come to room temperature and the mixture stirred for 24h to come to complete conversion.

The reaction was then diluted in Et₂O and quenched with water. The aqueous layer was washed with 3 x Et₂O, and the combined organic layers were washed with a NaCl_{sat} solution and dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent under *vacuum*, the crude was purified by silica gel chromatography to provide the desired product as a colourless oil.

Purification: (EP : AcOEt 6 : 1)

Yield: 70%

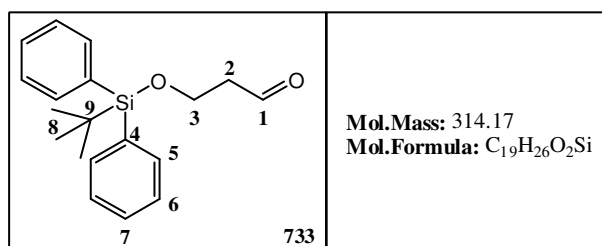


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H(ppm): 1.04 (s, 9H, H-8), 1.79 (dt, 2H, J = 5.7, 11.3 Hz, H-2), 3.83 (m, 4H, H-3 and H-1), 7.36-7.70 (m, 10H, H-5, H-6 and H-7)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H(ppm): 19.1 (C-9), 26.8 (C-8), 34.3 (C-2), 61.7 (C-3), 63.1 (C-1), 133.3, 129.7, 127.7 (C-5, C-6 and C-7), 135.5 (C-4)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 257 (M-*t*Bu⁺, 13), 200 (17), 199 (100), 181 (M-*t*Bu⁺-Ph), (12), 180 (13), 179 (73), 77 (Ph; 10)

VI. Experimental Part



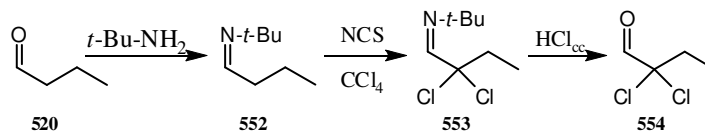
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1.03 (s, 9H, H-8), 2.58 (dt, 2H, J = 2.2, 6 Hz, H-2), 4.00 (t, 2H, J = 6, H-3), 7.64-7.73 (m, 10H, H-5, H-6 and H-7), 9.81 (t, 1H, J = 2.2 Hz, H-1)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 19.1 (C-9), 26.7 (C-8), 46.4 (C-2), 58.3 (C-3), 127.8, 129.8, 133.2 (C-5, C-6 and C-7), 135.5 (C-4), 201.9 (C-1)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 56 (M-C₄H₈⁺, 0.5), 200 (19), 199 (100), 181 (M-*t*Bu-Ph⁺, 4), 78 (5), 77 (Ph⁺, 6)

IR (film): 3071, 3050, 2959, 2932, 2890, 2858

Synthesis of 2,2-dichlorobutanal



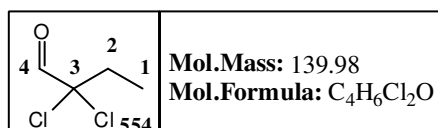
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
520 (72)	1	0.50		6.94
<i>t</i> -BuNH ₂ (73)	1.1	0.56		7.64
NCS (133)	2.1	2		14.58
HCl (33% mass)	Excess			
CCl ₄ (1.5M)			5	

To a flask containing butyraldehyde (1eq.) at 10°C was added *t*-BuNH₂ (1.1eq.) and then the reaction mixture was stirred for 15min. Afterwards the temperature was raised to room temperature and the solution diluted with CCl₄ (1.5M) before the addition of a slight excess of NCS (2.1eq.). The reaction was stirred for 12h before the solution was filtrated, to eliminate all the solids. The solvent was removed under *vacuum*. To this crude, concentrated HCl (large excess) was added and again the reaction mixture stirred for 12 more

VI. Experimental Part

hours. Finally the desired aldehyde was obtained by 3 x DCM extractions, drying (Na_2SO_4) and evaporating of the solvent.

Yield: 30%

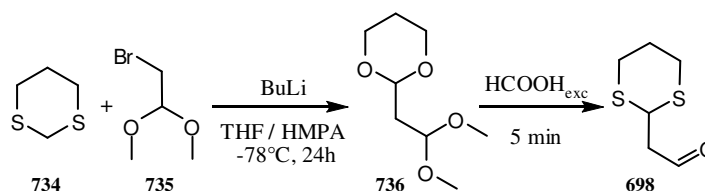


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 1.18 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-1), 2.28 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-2), 9.27 (s, 1H, H-4)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 140 (M^+ , 5), 111 (20), 76 (19), 75 (26), 41 (100)

IR (film): 1746 (C=O), 2930, 2855, 675

Synthesis of 2-(1,3-dioxan-2-yl)acetaldehyde



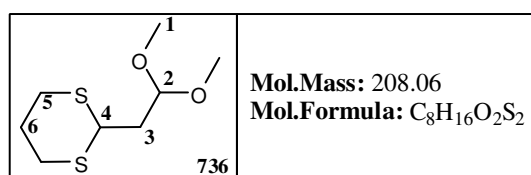
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
Dithiane (120)	1	1		8.33
735 (168)	1.1	1.5		9.16
BuLi (1.6M)	1		5.2	8.33
HCOOH (46)	excess			excess
HPMA			1	
THF			10	

A solution of dithiane (1eq.) in THF (10) / HMPA (1) (1M), was cooled to -78°C and BuLi (1.6M / Hex. - 1eq.) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to rise to room temperature over 30 minutes, before cooling it down again to -78°C . Then bromide **735** (1.1eq.) was added slowly to the reaction and the temperature raised to room temperature. The reaction was stirred over night to come to full conversion. The reaction was then diluted with Et_2O and quenched by

VI. Experimental Part

the addition of H₂O. The layers were separated and the aqueous layer extracted with 3 x Et₂O, dried (MgSO₄) and the solvent evaporated under *vacuum* to provide the crude product **736**. This crude can be purified by horizontal distillation (Buchi; 10⁻² mmHg, 150°C).

Yield: 58%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 2.03 (m, 4H, H-6 and H-3), 2.86 (m, 4H, H-5), 3.35 (s, 6H, H-1), 4.10 (t, 1H, J = 5.5 Hz, H-4), 4.66 (t, 1H, J = 4.8 Hz, H-2)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 25.8 (C-6), 30.0 (C-5), 38.4 (C-4), 42.7 (C-3), 53.1 (C-1), 101.2 (C-2)

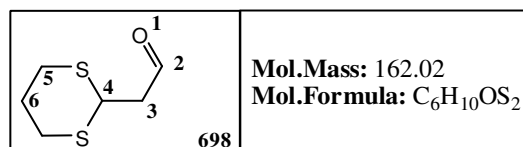
MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 208 (M⁺, 8), 176 (M-CH₃O⁺, 62), 161 (23), 145 (32), 133 (10), 119 (65), 102 (31), 75 (100)

IR (film): 2898, 2829, 1423, 1124, 1059

But the crude can also be used directly, without any purification, in the next step.

The aldehyde was deprotected by the addition of a large excess of pure formic acid to the crude **736**. After 5 minutes of reaction time the deprotection was complete and the solution was diluted in Et₂O, washed with H₂O, dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated to provide the desired aldehyde. The aldehyde was obtained as a clean product.

Yield: quantitative



VI. Experimental Part

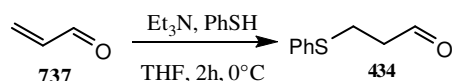
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1.88 (m, 1H, H-3a), 2.12 (m, 1H, H-3b), 2.81-3.51 (m, 6H, H-5 and H-6), 4.51 (t, 1H, J = 6.9 Hz, H-4), 9.74 (s, 1H, H-2)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 25.15 (C-6), 30.25 (C-5), 40.34 (C-4), 48.43 (C-3), 198.19 (C-2)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺-H⁺) 160.98 (30), 151.04 (30), (M+-.CH₂CHO) 119.03 (100)

IR (film): 2900, 1722, 1432, 1059, 754

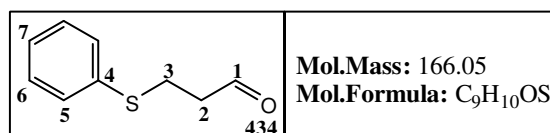
Synthesis of 3-(phenylthio)propanal



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
Ald. 737 (56)	1	2		35.71
Et ₃ N (101)	3	3.6		107.14
PhSH (110)	1	3.9		35.71
THF			70	

Thiophenol (1eq.) and Et₃N (3eq.) were charged in dry THF (0.5M) and cooled to 0°C by an ice-bath. Then the acrolein was added dropwise to the solution and the reaction occurred during the next 2 hours (TLC). At the end of the reaction, the mixture was diluted in Et₂O and an aqueous solution of NaHCO_{3sat} was added. The layers were separated and the product extracted with 3 x Et₂O from the aqueous layer. The combined organic layers were washed with a NaCl_{sat} solution and finally dried over MgSO₄. After evaporation of the solvents a nearly pure crude is obtained (>95% RMN).

Yield: 85%



VI. Experimental Part

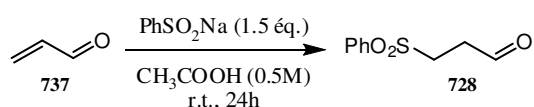
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 2.76 (dt, 2H, J = 1.0, 7.9 Hz, H-2), 3.16 (t, 2H, J = 7.1 Hz, H-3), 7.24-7.38 (m, 5H, H-5, H-6 and H-7), 9.76 (t, 1H, J = 1.1 Hz, H-1)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 26.2 (C-3), 43.1 (C-2), 126.5, 123.8, 129.0 (C-5, C-6 and C-7), 129.8 (C-4), 200.2 (C-1)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 166 (M⁺, 18), 109 (C₆H₅S⁺, 100)

IR (film): 3056, 2932, 1724, 1582, 1482, 1026, 740, 692

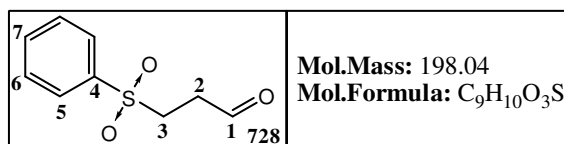
Synthesis of 3-(phenylsulfonyl)propanal



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
Ald. 737 (56)	1	1		17.86
PhSO ₂ Na (164)	1.5	4.4		26.79
CH ₃ COOH			35	

To a solution of acrolein (1eq.) in acetic acid (0.5M) was added sodium benzenesulfinate (1.5eq.) at room temperature. The colourless reaction was stirred for 24h at room temperature until complete consumption of the starting acrolein (24h). Then the reaction mixture was diluted with Et₂O, washed with water and twice with brine. Then the organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent evaporated under *vacuum* to provide the desired aldehyde as a pure colourless oil. The aldehyde was obtained as a pure compound.

Yield: 80%

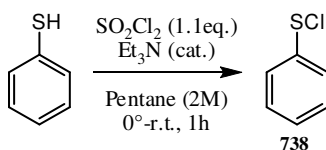


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 2.95 (t, 2H, J = 7.2 Hz, H-2), 3.39 (t, 2H, J = 7.6 Hz, H-3), 7.56 – 7.93 (m, 5H, H-5, H-6 and H-7), 9.74 (s, 1H, H-1)

VI. Experimental Part

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 36.74 (C-2), 49.31 (C-3), 128.27 – 134.35 (C-5, C-6 and C-7), 138.85 (C-4), 197.24 (C-1)
MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 212.92 (75), (M^+) 198.98 (100), 157.03 (20), 143.03 (50), 125.08 (50), 70.95 (30)
IR (film): 2961, 2856, 1727, 1415, 1307, 1151, 1088, 801, 690

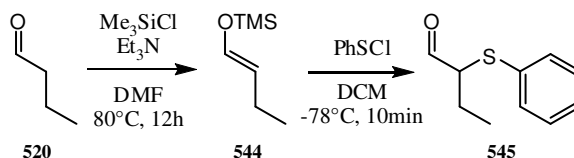
Synthesis of phenyl hypochlorothioite



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
PhSH (110)	1	5		45.45
Et ₃ N (101)	0.01	0.04		0.4
SO ₂ Cl ₂ (134)	1.1	6.7		50
Pentane			22.5	

To a cold (0°C) solution of thiophenol (1eq.) and a catalytic amount of Et₃N (1mol%) in dry pentane (2M) was added very slowly (45 minutes) SO₂Cl₂ (1.1eq.) under strong stirring. A formation of a solid crust has to be avoided. During the addition a strong reaction occurred (strong gas formation) and the colour started to change from colourless to red. After complete addition the reaction mixture was allowed to come to room temperature over 1 hour. After full conversion the reaction colour was dark red, and this mixture was put directly on the rotavapor to evaporate the pentane and to obtain the desired product. This air sensitive product was used immediately, without further purification, in the next reaction.

Synthesis of 2-(phenylthio)butanal



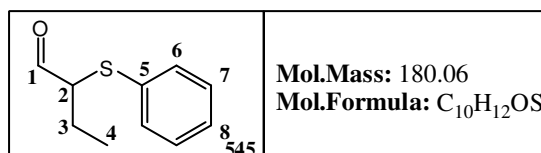
VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
PhSCl (110)	1.1		26 (2M)	76.9
Et ₃ N (101)	2.5	16.8		167
Butanal (72)	1	5		69.4
Me ₃ SiCl (108)	1.2	9.05		
DMF			300	

Butyraldehyde (1eq.), Et₃N (2.5eq.) and Me₃SiCl (1.2eq.) were heated in DMF (0.5M) at 80°C for 12 h. After cooling at room temperature, pentane (300ml) was added and quickly washed with ice-cold dilute hydrochloric acid (2 × 40 ml), NaHCO₃ (50 ml) and brine (50 ml) before being dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by distillation to give the silyl enol ether (bp 76–82°C / 180 mmHg). The silyl enol ether was cooled to -78°C and PhSCl (1eq., 2 M in CH₂Cl₂) was added. After warming to room temperature, the solvent was reduced and the residue distilled to give the aldehyde **545** as a colourless oil (bp. 68–72°C / 2.5 mmHg).

Yield 1st step: 70% (crude)

2nd step: 82%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1.07 (t, 3H, J = 7.4 Hz, H-4), 1.66 (dq, 1H, J = 7.2, 14.3 Hz, H-3a), 1.81 (dq, 1H, J = 7.1, 14.5 Hz, H-3b), 3.41 (dt, 1H, J = 4.1, 7.4 Hz, H-2), 7.28-7.4 (m, 5H, H-6, H-7 and H-8), 9.38 (d, 1H, J = 4.1 Hz, H-1)

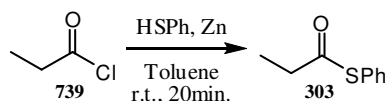
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C (ppm): 11.6 (C-4), 21.3 (C-3), 58.5 (C-2), 128.1-132.9 (C-6, C-7 and C-8), 136.6 (C-5), 195.3 (C-1)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 181.2 (40), (M⁺-H⁺) 179.1 (100), (M⁺-OH) 163.1 (80), 161.2 (75), (M⁺-C₂H₅) 151.1 (80), 149.2 (35), 135.1 (40)

IR (film): 3625, 2916, 2360, 1743, 1110, 748

VI. Experimental Part

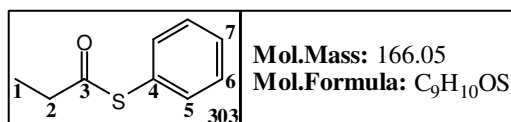
Synthesis of S-phenyl propanethioate



Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
739 (92)	1	500		5.43
Zn (64)	1	347		5.43
PhSH (110)	1	597		5.43
Toluene			10	

To a solution of activated Zinc dust (1eq.) in dry Toluene (0.5M) was added chloride **739** (1eq.) and the mixture was stirred for 10 minutes. Then thiol (1eq.) in dry toluene (0.5M) was added dropwise. The solution was again stirred for 20 minutes until complete conversion of the starting chloride (TLC). At the end of the reaction the solution was filtrated to eliminate the all the solids and this filtrate was then washed with an aqueous solution of NaHCO₃ (10%) and with water. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated under *vacuum* to provide the thio-ester as a colourless oil.

Yield: 90%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1.23 (t, 3H, J = 7.4 Hz, H-1), 2.67 (q, 2H, J = 7.4 Hz, H-2), 7.41 (s, 5H, H-5, H-6 and H-7)

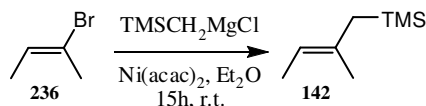
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 9.63 (C-1), 37.13 (C-2), 127.87-129.31 (C-5, C-6 and C-7), 134.54 (C-4), 198.25 (C-3)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 166.1 (35), (M⁺) 165.16 (100), (SPh⁺) 108.93 (10), 94.91 (10)

IR (NaCl): 927, 1012, 1441, 1447, 1583, 1712 (CO), 2939, 2980

VI. Experimental Part

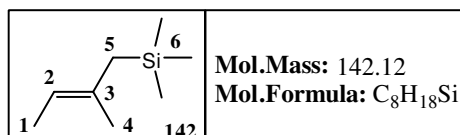
Synthesis of (E)-trimethyl(2-methylbut-2-enyl)silane



Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
236 (134)	1	100		0.75
TMSCH ₂ MgCl (1M/Et ₂ O)	1.2		0.9	0.90
Ni(acac) ₂ (260)	0.06	12		0.45
Et ₂ O			7.5	

A cold solution (0°C) of Grignard reagent (1.2eq., 1M / Et₂O) was added to a solution of Ni(acac)₂ (6mol%) in dry Et₂O. The colour of the solution changed from green to brown and after 5 minutes the 2-bromo-2-butene (1eq.) was added to the reaction mixture. The reaction was allowed to rise to room temperature and the mixture was stirred for 15h, before it was quenched by the addition of an aqueous solution of NH₄Cl_{sat.} The product was extracted with 3 x pentane washing and dried over MgSO₄. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure at 0°C. The crude was distilled at 90°C to provide the allylsilane **142** as a pure and colourless oil (*trans*).

Yield: 36%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer **Z 143** 0.00 (s, 9H, H-6), 1.48 (s, 3H, H-4), 1.54 (d, 3H, J = 7.0 Hz, H-1), 5.08 (q, 1H, J = 5.5 Hz, H-2)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer **E 142** 0.01 (s, 9H, H-6), 1.45 (s, 3H, H-4), 1.50 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-1), 1.66 (s, 2H, H-5), 4.99 (q, 1H, J = 5.5 Hz, H-2)

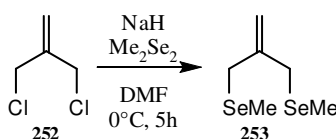
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -1.3 (C-6), 13.6 (C-1), 18.4 (C-4), 29.9 (C-5), 116.5 (C-2), 133.6 (C-3)

VI. Experimental Part

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M^+) 142 (10), 99 (5), 74 (10), (TMS^+) 73 (100), 59 (12), 45 (10), 43 (10)

IR (film): 2954, 2360, 1743, 1226, 910, 840, 748

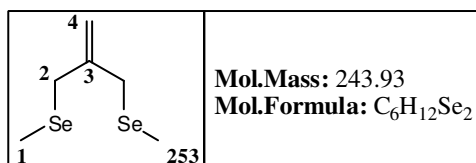
Synthesis of (2-methylenepropane-1,3-diyl)*bis*(methylselane)



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
252 (124)	1	5		40.32
NaH 60% (24)	2.1	3.39		84.67
Me ₂ Se ₂ (190)	1	7.66		40.32
DMF			160	

To a solution of NaH (2.1eq.) in dry DMF (0.25M), at 0°C, was added dropwise the Me₂Se₂ (1eq.). At the end of the gas formation, occurred during the addition of the selenide, the reaction mixture was allowed to come to room temperature and stirred for 3h. This red solution was again cooled to 0°C and then the dichloride **252** (1eq.) was added slowly. In order to come to complete conversion, the reaction mixture was stirred for 2 more hours at room temperature. To quench the reaction, it was diluted in Et₂O and then washed with 3 x brine and with 2 x H₂O. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated under *vacuum*. Horizontal distillation (65°C, 0.25mbar) provide the desired product as a yellow oil.

Yield: 89%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 4.88 (s, 2H, H-4), 3.34 (s, 4H, H-2), 1.91 (s, 6H, H-1)

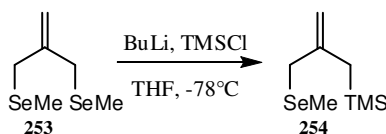
VI. Experimental Part

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 141.6 (C-3), 114.1 (C-4), 29.0 (C-2), 4.7 (C-1)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 226 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 211 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_6$), 148 ($\text{M}^+ - \text{MeSe}$)

IR (film): 3074, 2920, 1628

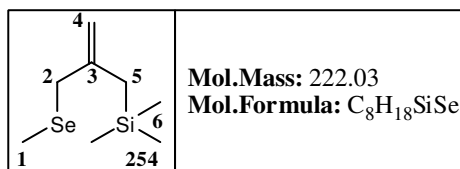
Synthesis of trimethyl(2-(methylselanylmethyl)allyl)silane



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
253 (242)	1	1		4.13
BuLi (1.6M/Hex.)	1		2.6	4.13
TMSCl (108)	1	446		4.13
THF			41	

To a solution of diselenide **253** (1eq.) in dry THF (0.1M), at -78°C , was added slowly BuLi (1eq. / 1.6M). After 5 minutes at -78°C , TMSCl (1eq.) was added slowly and the reaction mixture allowed to rise to room temperature. Next the solution was diluted in Et_2O , washed with 3 x NaCl_{sat} and dried over MgSO_4 . After the evaporation of the solvent under *vacuum*, the crude was purified by silica gel chromatography (EP) to provide the desired product **254** as a colourless oil.

Yield: 85%



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 4.69 (dt, 2H, $J_{1/2} = 0.9$ Hz, $J_{2/5} = 25.4$ Hz, H-4), 3.1 (s, 2H, H-2), 1.89 (s, 3H, H-1), 1.68 (s, 2H, H-5), 0.04 (s, 9H, H-6)

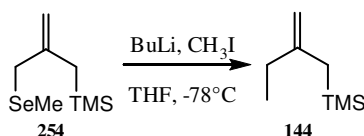
VI. Experimental Part

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 143.2 (C3), 110.1 (C-4), 33.2 (C-2), 24.8 (C-5), 4.0 (C1), 1.4 (C-6)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 223 (MH^+), 222 (M^+), 207 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$)

IR (film): 3071, 2925, 1624

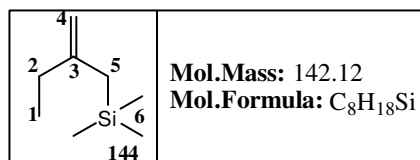
Synthesis of trimethyl(2-methylenebutyl)silane



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
254 (222)	1	100		0.45
BuLi (1.6M/Hex.)	1		0.28	0.45
CH_3I (142)	1.1	70		0.50
THF			4.5	

To a solution of compound **254** (1eq.) in dry THF (0.1M), at -78°C , was added slowly BuLi (1eq. / 1.6M / Hexane). After 10 minutes at -78°C , methyl iodide (1.1eq.) was added dropwise to the yellow reaction mixture. The temperature was allowed to rise to room temperature and then the reaction was diluted with Et_2O , washed with 3 x NaCl_{sat} and dried over Na_2SO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure (0°C) and the crude was distilled to obtain the desired allylsilane **144** as a colourless oil.

Yield: 43%



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 0.01 (s, 9H, H-6), 0.99 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-1), 1.02 (s, 2H, H-5), 1.95 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-2), 4.49 (dt, 2H, $J = 0.9, 26.1$ Hz, H-4)

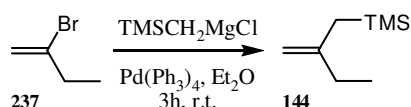
VI. Experimental Part

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): -1.3 (C-6), 11.2 (C-1), 27.3 (C-5), 34.3 (C-2), 107.9 (C-4), 148.9 (C-3)

MS (DCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M^+) 142.8 (80), 84.8 (25), (TMS^+) 72.8 (35), ($\text{M}^+ - \text{TMS}$) 68.8 (100)

IR (film): 2950, 2360, 1745, 1427, 1226, 995, 910, 840, 748

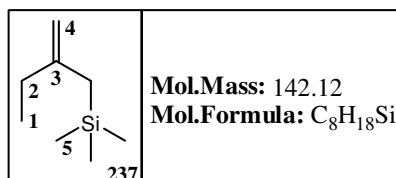
Alternative for the Synthesis of trimethyl(2-methylenebutyl)silane



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
237 (134)	1	100		0.75
TMSCH ₂ MgCl (1M/Et ₂ O)	1.5		1.12	1.12
Pd(Ph ₃) ₄ (1030)	0.05	38		0.037
Et ₂ O			7.5	

Vinyl bromide **237** (1eq.) and palladium tetrakis (5mol%) were charged in a flask with dry Et₂O and the mixture was cooled to 0°C. Once the solution at 0°C, a 1M (in Et₂O) solution of Grignard TMSCH₂MgCl (1.5eq.) was added dropwise to the reaction mixture. A dark colour appeared immediately during the addition. The reaction was stirred for one hour at 0°C and was then allowed to come to room temperature over one more hour. Once the reaction at full conversion (TLC), it was quenched by the addition of a solution of NaHCO₃ and the product was extracted with 3 x Et₂O washing. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure to provide a brown crude. The product was purified on neutralised silica gel chromatography (EP).

Yield: 30%



VI. Experimental Part

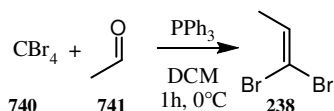
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.01 (s, 9H, H-6), 0.99 (d, 3H, J = 7.3 Hz, H-1), 1.02 (s, 2H, H-5), 1.95 (q, 2H, J = 7.4 Hz, H-2), 4.49 (dt, 2H, J = 0.9, 26.1 Hz, H-4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -1.3 (C-6), 11.2 (C-1), 27.3 (C-5), 34.3 (C-2), 107.9 (C-4), 148.9 (C-3)

MS (DCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 142.8 (80), 84.8 (25), (TMS⁺) 72.8 (35), (M⁺-TMS) 68.8 (100)

IR (film): 2950, 2360, 1745, 1427, 1226, 995, 910, 840, 748

Synthesis of 1,1-dibromoprop-1-ene

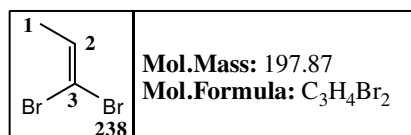


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
740 (332)	2	1		3.01
PPh ₃ (262)	4	1.58		6.02
741 (44)	1	0.066		1.51
DCM			15	

A flask was charged with **740** (2eq.) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.5M). The solution was cooled in an ice-water bath and a solution of triphenylphosphine (4eq.) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.5M) was then added dropwise via an addition funnel over 30 min. The reaction mixture was stirred at 0°C for 10 min, and then a solution of 3-phenylpropionaldehyde (1eq.) in anhydrous CH₂Cl₂ (1M) was added over 10 min via cannula. The solution was stirred at 0°C for 1 hr, and then H₂O was added. The aqueous layer was separated and extracted with three portions of CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. To the residue was added diethyl ether, and the resulting suspension was filtered to remove triphenylphosphine oxide. The collected solid was washed with three portions of diethyl ether, and the combined ethereal filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography of silica gel (hexane/ether, 10:1).

VI. Experimental Part

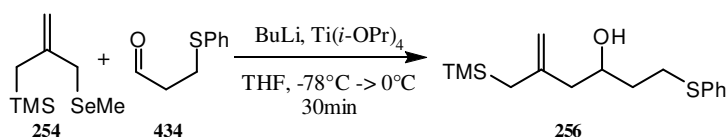
Yield: 65%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 6.41 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H-2), 1.68 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, C-1)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 133.5 (C-2), 101.7 (C-2), 18.5 (C-1)

Synthesis of 1-(phenylthio)-5-((trimethylsilyl)methyl)hex-5-en-3-ol



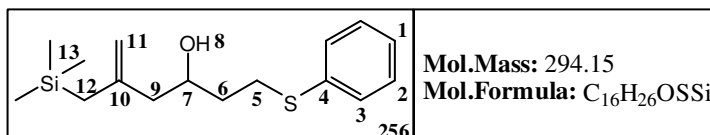
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
254 (222)	1	300		1.35
Ald. 434 (166)	1.05	236		1.43
Ti(<i>i</i> -OPr) ₄ (1M/THF)	1.05		1.43	
BuLi (1.6M/Hex.)	1		0.9	
THF			1.4	

Silane **254** (1eq.) was charged in a flask containing dry THF (0.1M), and this solution was cooled to -78°C. Then BuLi (1eq. / 1.6M/Hex.) was added very slowly to the reaction mixture. After 10 minutes Ti(*i*-OPr)₄ (1.05eq.) was added at once to the reaction mixture. The colour changed immediately from yellow to brown. After 5 minutes of stirring at -78°C the aldehyde (1.05eq.) was added dropwise and the brown colour disappeared to change to a slightly yellow solution. This mixture was allowed to come to 0°C in order to reach complete conversion (TLC). Then the solution was diluted with Et₂O, washed with aqueous HCL (1N) and finally with an aqueous solution of NaHCO_{3sat}. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The crude was purified on silica gel

VI. Experimental Part

flash chromatography (EP : AcOEt / 8 : 1) to provide the desired product **256** as a colourless oil.

Yield: 75%



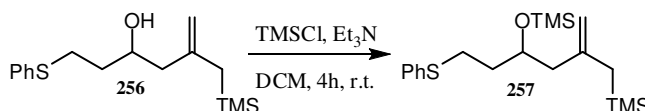
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.01 (s, 9H, H-12), 1.52 (q, 2H, J = 9.6 Hz, H-12), 1.78 (m, 2H, H-6), 2.00 and 2.08 (m, 2H, H-5), 3.00 and 3.12 (m, 2H, H-9), 3.86 (m, 1H, H-4), 4.67 (s, 2H, H-11), 7.15 – 7.30 (m, 5H, H-1, H-2 and H-3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -1.5 (C-13), 23 (C-12), 26.5 (C-5), 36.2 (C-6), 46.4 (C-9), 67.3 (C-4), 110.5 (C-11), 125.8 (C-1), 128.8 – 128.9 (C-2 and C-3), 136.7 (C-4), 144.2 (C-10)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 294.88 (20), (M⁺ - OH) 276.89 (25), 238.82 (75), 204.78 (100), 148.74 (50), 122.70 (55)

IR (film): 3424, 2960, 2942, 1633, 1441

Synthesis of trimethyl(2-methylene-6-(phenylthio)-4-(trimethylsilyloxy)hexyl)silane



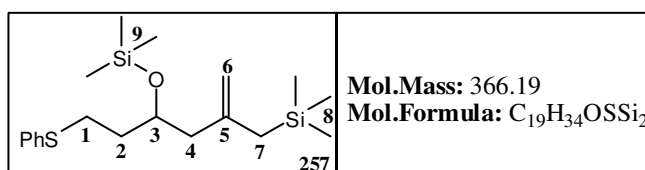
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
256 (295)	1	200		0.68
TMSCl (108)	1.5	110		1.02
Et ₃ N (101)	4	274		2.71
DCM			7	

The alcohol **256** (1eq.) was charged in a flask containing dry DCM (0.1M) and the reaction was cooled to 0°C. Et₃N (4eq.) was added slowly to the reaction mixture, followed by the slow addition of TMSCl (1.5eq.). The reaction was allowed to rise to room temperature

VI. Experimental Part

and it was stirred for 5 hours (TLC). Once the reaction finished, a solution of $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ was added to quench it. The product was extracted with 3 x DCM and the combined organic layers were dried over MgSO_4 . After evaporation of the solvent, the crude was purified by silica gel chromatography (EP : AcOEt / 30 : 1)

Yield: 95%



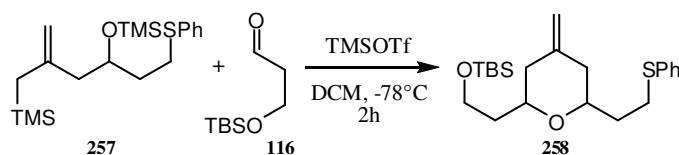
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): -0.10 (s, 9H, H-8), 0.01 (s, 9H, H-9), 1.38 (s, 2H, H-7), 1.64 (m, 2H, H-2), 1.91 and 2.04 (dd, 1H + 1H, $J = 6$, 13.9 Hz, H-4), 2.78 and 2.92 (m, 1H + 1H, H-1), 3.82 (m, 1H, H-3), 4.44 (m, 2H, H-6), 7.20 - 7.69 (m, 5H, H-Ph)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): -1.4 (C-8), 0.4 (C-9), 27.0 (7), 29.6 (C-1), 36.1 (C-2), 46.5 (C-4), 70.0 (C-3), 110.2 (C-6), 125.6 – 136.7 (C-Ph), 143.8 (C-5)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): ($\text{M}^+ + \text{H}^+$) 367 (50), (M^+) 366 (100), ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$) 351 (60)

IR (film): 3075, 2955, 2922, 1633, 1440

Synthesis of *tert*-butyldimethyl(2-(4-methylene-6-(2-(phenylthio)ethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethoxy)silane

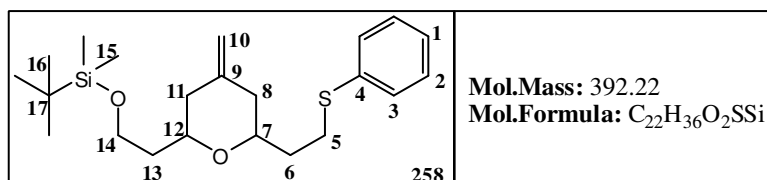


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
257 (366)	1	100		0.27
Ald. 116 (188)	1.2	62		0.33
TMSOTf (222)	0.1	6		0.03
DCM			2.7	

VI. Experimental Part

Silane **257** (1eq.) and aldehyde **116** (1.2eq.) in dry DCM (0.1M), were cooled to -78°C and the Lewis acid (TMSOTf / 0.1eq.) was added dropwise to the reaction mixture. Then the reaction was allowed to come to room temperature over 2h. To quench the reaction an aqueous solution of K_2CO_3 was added, then the 2 layers were separated and the product extracted with 3 x DCM. After drying (K_2CO_3) and filtration, the solvent was removed under reduced pressure to provide a yellow crude. This crude was purified on neutralised silica gel flash chromatography (EP : AcOEt / 35 : 1).

Yield: 49%



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 0.05 (s, 6H, H-15), 0.88 (s, 9H, H-16), 1.69 (m, 4H, H-6 and H-13), 1.92 and 2.18 (2m, 2H + 2H, H-11 and H-8), 2.97 (m, 1H, H-7), 3.02 (m, 1H, H-12), 3.37 (m, 2H, H-5), 3.72 (m, 2H, H-14), 4.7 (d, 2H, $J = 1.8$ Hz, H-10), 7.15-7.32 (m, 5H, H-1, H-2 and H-3)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) APT δ_{H} (ppm): -5.19 (+C-15), 18.5 (-C-17), 26.1 (+C-16), 29.7 (-C-5), 36.0 (-C-6), 39.5 (-C-13), 41.0 and 40.8 (-C-11 and -C-8), 59.6 (-C-14), 75.18 (+C-12), 76.8 (+C-7), 108.7 (-C-10), 125.8 (+C-1), 128.8-129.2 (+C-2 and +C-3), 136.8 (-C-4), 144.7 (-C-9)

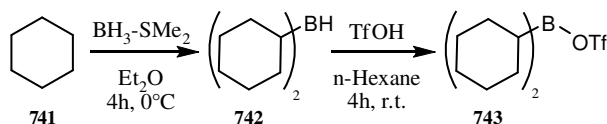
MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH^+) 394.26 (100), (M^+) 393.16 (50), 374.94 (35), 242.99 (55), 188.86 (40), 150.90 (35), 148.95 (50), (OTBS) 132.98 (35)

IR (film): 3392, 3074, 2931, 1645, 1583, 1479, 1438, 1269, 1085, 1026, 892, 736, 690

HRMS: Mass calc.: 393.22834 **Mass Found:** 393.22767 ($\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{SSi}$)

VI. Experimental Part

Synthesis of (c-Hex)₂BOTf



Cyclohexene (2eq.) is charged in dry Et₂O (3M) under argon and the solution is cooled to 0°C. Borane-dimethyl sulfide (1eq.) is added dropwise over 30 minutes under strong stirring. The mixture is stirred for 3 hours at 0°C, before the solid is settled without stirring. The supernatant organic solution is removed as much as possible by syringe, and the residual solid dried under *vacuum* to give dicyclohexylborane, which is used for the preparation of the triflate without purification.

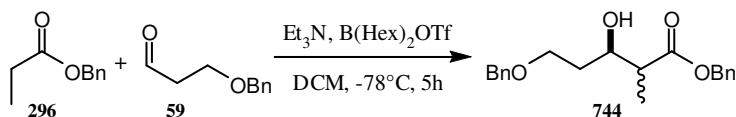
The solid is suspended in dry n-hexane (3M) and trifluoromethanesulfonic acid (1eq.) is added dropwise via syringe during 30 minutes with constant stirring, during which time vigorous gas evolution occurs and the solid gradually disappears. Stirring is continued over 1 more hour, before the reaction is left for 2 hours without stirring. During this period two layers appear and the top orange layer, containing the triflate, is transferred into a dry storage flask.

Determination of the concentration of the triflate

The crystalline (c-Hex)₂BOTf is obtained by cooling down the solution of triflate below -20°C overnight. The solvent is removed by syringe and the yield determined by weight (no air contact)

Yield: 80-85%

Synthesis of benzyl 5-(benzyloxy)-3-hydroxy-2-methylpentanoate

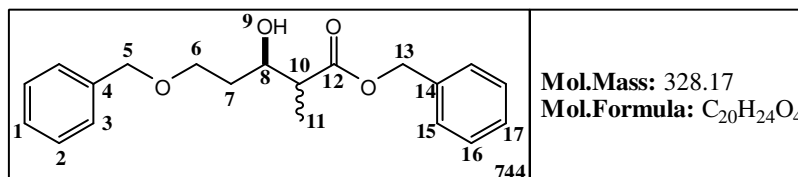


VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
Ester 296 (164)	1	1		6.10
Ald. 59 (164)	1.1	1.1		6.70
B(Hex) ₂ OTf	1.3		3.4	7.93
Et ₃ N (101)	1.5	0.924		9.15
DCM			61	

Et₃N (1.5eq.) was charged in a flask containing the ester **296** (1eq.) in dry DCM (0.1M) and this reaction mixture was cooled to -78°C. Once the solution cooled down, a solution of borate (1.3eq.) (1M / Hexane) was added very slowly to the reaction mixture (with a “pousse-seringue” over 20 minutes). The reaction was stirred for 2 hours at -78°C before the dropwise addition of the aldehyde **59** (1.1eq.) occurred. The reaction was again stirred for 1h before it was allowed to come to room temperature and the stirring was going on for one more hours to come to complete conversion of the starting ester. To quench the reaction mixture 4ml of an aqueous buffer solution (ph = 7) was added followed by 20ml MeOH and 2ml of H₂O₂ (30%). The reaction was stirred over the night and then the crude was concentrated under *vacuum*. This crude was diluted with H₂O and the product was extracted with 3 x DCM, washed again with H₂O and dried over Na₂SO₄. After the evaporation of the DCM, the crude was purified by neutralised silica gel flash chromatography (Hex : Et₂O / 12 : 1).

Yield: 81%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 2 isomers 1.20 and 1.23 (2d, 3H, J = 7.2 Hz, H-11), 1.71 (m, 2H, H-7), 2.57 (m, 1H, H-10), 3.62 (m, 2H, H-6), 4.08 (m, 1H, H-8), 4.51 (s, 2H, H-5), 5.14 (d, 2H, J = 3.4 Hz, H-13) 7.26-7.38 (m, 10H, H-1, H-2, H-3, H-15, H-16 and H-17)

VI. Experimental Part

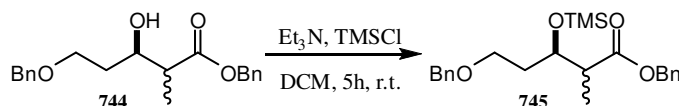
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) APT (+-) δ_{H} (ppm): 11.67 and 13.83 (-C11), 33.84 (+C-7), 45.12 and 45.70 (-C-10), 65.49 and 66.39 (+C-6), 68.55 and 68.69 (+C-5), 71.22 and 72.48 (-C-8), 73.42 (+C-13), 127.11-128.69 (-C-1, -C-2, -C-3, -C-15, -C-16 and -C-17), 137.5 and 138.03 (+C-4 and +C14), 175.50 (+C-12)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 329.86 (20), 328.86 (100), 310.94 (15), 220.97 (15), 182.19 (15), 181.16 (95)

IR (film): 6448, 2939, 1728, 1458, 1373, 1257, 1172, 1095, 1026, 740, 694

HRMS: Mass calc.: 351.1572; **Mass found:** 351.1577 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$)

Synthesis of benzyl 5-(benzyloxy)-2-methyl-3-(trimethylsilyloxy)pentanoate

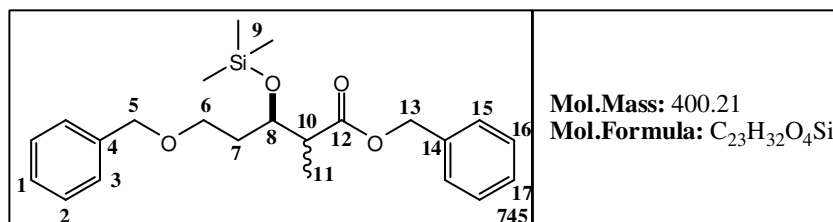


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
Ester 297 (164)	1	1		6.10
TMSCl (108)	1.5	0.988		9.15
Et_3N (101)	4	2.46		24.39
DCM			61	

The alcohol **297** (1eq.) was charged in a flask containing dry DCM (0.1M) and the reaction was cooled to 0°C . Et_3N (4eq.) was added slowly to the reaction mixture, followed by the slow addition of the TMSCl (1.5eq.). The reaction was then allowed to rise to room temperature and it was stirred for 5 hours (TLC). Once the reaction finished, a solution of $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ was added to quench it. The product was extracted with 3 x DCM and the combined organic layers were dried over MgSO_4 . After evaporation of the solvent, the crude was purified by silica gel chromatography (EP : AcOEt / 8 : 1)

Yield: 95%

VI. Experimental Part



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* 0.08 (s, 9H, H-9), 1.12 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-11), 1.76 (m, 2H, H-7), 2.56 (dq, 1H, J = 5.4, 12.4 Hz, H-10), 3.49 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H-6), 4.16 (m, 1H, H-8), 4.45 (s, 2H, H-5), 5.04 (q, 2H, J = 12.5, 21.4 Hz, H-13)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* 0.08 (s, 9H, H-9), 1.14 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-11), 1.75 (m, 2H, H-7), 2.67 (dq, 1H, J = 5.3, 12.4 Hz, H-10), 3.51 (t, 2H, J = 6.8 Hz, H-6), 4.11 (m, 1H, H-8), 4.47 (s, 2H, H-5), 5.08 (q, 2H, J = 12.5, 21.4 Hz, H-13)

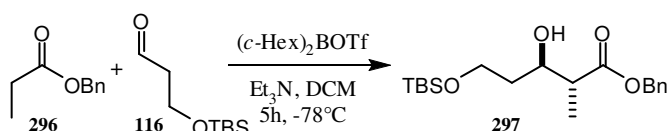
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (APT+-) δ_H (ppm): 0.47 (-C-9), 12.6 and 12.1 (-C-11 *Syn* and *anti*), 33.8 and 35.2 (+C-7 *Syn* and *anti*), 45.8 and 46.6 (-C-10 *Syn* and *anti*), 66.2 and 66.3 (+C-6 *Syn* and *anti*), 66.6 and 66.9 (+C-13 *Syn* and *anti*), 70.8 and 71.2 (-C-8 *Syn* and *anti*), 73.0 (+C-5), 126.7-128.6 (-C-1, -C-2, -C-3),

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 401.87 (30), (M⁺) 400.89 (100), 329.05 (12), (M⁺-OTBS) 310.98 (15), (M⁺-OBn) 292.97 (18), 203.05 (12), 181.18 (65)

IR (film): 2954, 2869, 1573, 1481, 1442, 1188, 1087, 1026, 941, 864, 825, 740, 671

HRMS: Mass calc.: 351.1572; **Mass found:** 583.3040 (C₃₄H₄₈O₃Si₂Na)

Synthesis of benzyl 5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2-methylpentanoate



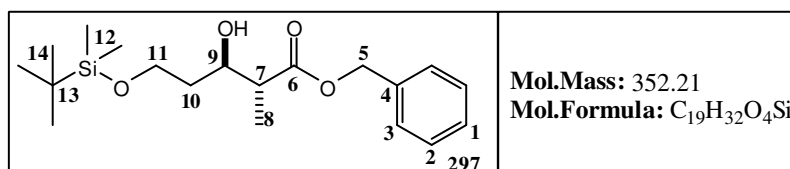
VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
Ester 296 (164)	1	500		3.05
Ald. 116 (188)	1.1	413		3.35
(<i>c</i> -Hex) ₂ BOTf (326) (1M/Hex)	1.3		4	3.97
Et ₃ N (101)	1.5	462		4.57
DCM			15	

Procedure for *anti* selective Aldol reaction.

In an oven dried round-bottom flask was placed the ester **296** (1eq.) and dry DCM (0.2M) under argon. To this solution was added Et₃N (1.5eq.) slowly and the whole solution was cooled to -78°C. After 5 minutes the dicyclohexylboron triflate (1M/Hex.-1.3eq.) was added dropwise over 20 minutes. The resulting solution was stirred for 2h at -78°C, before the addition of the aldehyde **116** (1.1eq.). The stirring was maintained for 1 more hour at -78°C and then the temperature was allowed to come to room temperature over one hour. The reaction was quenched by the addition of a pH 7 buffer solution (20ml), diluted with MeOH (100ml) and 30% hydrogen peroxide (10ml) was added slowly. The whole mixture was stirred overnight and then concentrated. The obtained residue was portioned between water (50ml) and DCM (100ml). The aqueous layer was extracted with 3xDCM washing and the combined organic layers were washed with 3xH₂O and dried over Na₂SO₄. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the crude purified on neutralised silica gel chromatography (Hex : AcOEt 8 : 1) to furnish the desired product as a colourless oil.

Yield: 93%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* 7.37 (m, 5H, H-1, H-2, H-3), 5.18 (s, 2H, H-5), 4.01 (dt, 1H, J = 6.9, 4.3 Hz, H-9), 3.7 (m, 2H, H-11), 2.68 (dq, 1H, J = 20.7, 13.9, 7 Hz, H-7), 1.67 (dt, 2H, J

VI. Experimental Part

= 5.2, 3.4 Hz, H-10), 1.22 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-8), 0.92 (s, 9H, H-14), 0.09 (s, 6H, H-12)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* 7.37 (m, 5H, H-1, H-2, H-3), 5.14 (s, 2H, H-5), 4.01 (dt, 1H, J = 6.9, 4.3 Hz, H-9), 3.7 (m, 2H, H-11), 2.41 (dq, 1H, J = 20.7, 13.9, 7 Hz, H-7), 1.67 (dt, 2H, J = 5.2, 3.4 Hz, H-10), 1.19 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-8), 0.92 (s, 9H, H-14), 0.09 (s, 6H, H-12)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm) (APT+/-): 175.1 (+C-6), 136.1 (+C-4), 128.5-128.0 (+C-3, +C-2, +C-1), 72.7 (-C-9), 66.1 (+C-5), 61.8 (+C-11), 45.7 (-C-7), 35.7 (+C-10), 25.9 (-C-14), 18.1 (+C-13), 13.4 (-C-8), -5.5 (-C-12)

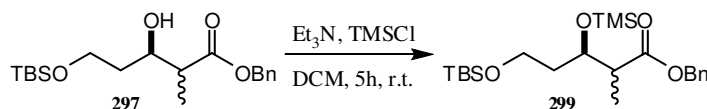
MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 353.0 (100), (M⁺-OH) 335 (10), (M⁺-OBn) 245.1 (25), (M⁺-C₇H₇) 90.9 (25)

MS (CI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 353.2 (40), 203.1 (25), 181 (50), 139 (35), 132.9 (35), 90.9 (100), 82.9 (50)

IR (film): 3618, 2940, 2854, 1720, 1450, 1272, 1149, 1110, 1041, 964, 840, 790, 686

HRMS: calc.: 375.1968; found: 375.1985 (C₁₉H₃₂O₄SiNa)

Synthesis of benzyl 5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-3-(trimethylsilyloxy)pentanoate



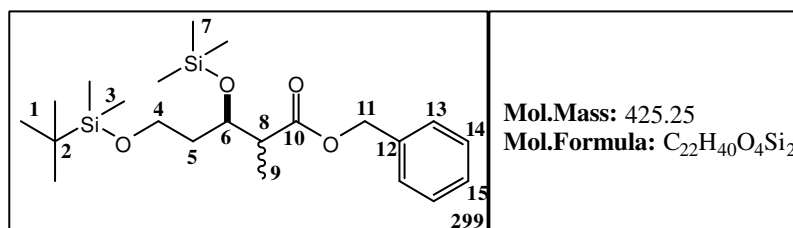
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
Ester 297 (352)	1	1		2.84
TMSCl (108)	1.5	460		4.26
Et ₃ N (101)	4	1.15		11.36
DCM			28	

The alcohol **297** (1eq.) was charged in a flask containing dry DCM (0.1M) and the reaction was cooled to 0°C. Et₃N (4eq.) was added slowly to the reaction mixture, followed by the slow addition of the TMSCl (1.5eq.). The reaction was then allowed to rise to room temperature and it was stirred for 5 hours (TLC). Once the reaction finished, a solution of NaHCO_{3sat} was added to quench it. The product was extracted with 3 x DCM and the combined organic layers were

VI. Experimental Part

dried over MgSO_4 . After evaporation of the solvent, the crude was purified by silica gel chromatography (EP : AcOEt / 8 : 1)

Yield: 95%



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): isomer *Syn* 0.03 (s, 6H, H-3), 0.08 (s, 9H, H-7), 0.89 (s, 9H, H-1), 1.11 (d, 3H, $J = 7$ Hz, H-9), 1.68 (m, 2H, H-5), 2.65 (dq, 1H, $J = 20.7, 13.9, 7$ Hz, H-8), 3.64 (m, 2H, H-4), 4.10 (dt, 1H, $J = 7, 4.3$ Hz, H-6), 5.05 (q, 2H, $J = 12.5$ Hz, H-11), 7.37 (m, 5H, H-13, H-14, H-15)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): isomer *Anti* 0.03 (s, 6H, H-3), 0.10 (s, 9H, H-7), 0.89 (s, 9H, H-1), 1.14 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-9), 1.67 (m, 2H, H-5), 2.56 (dq, 1H, $J = 20.7, 13.9, 7$ Hz, H-8), 3.62 (m, 2H, H-4), 4.17 (dt, 1H, $J = 7, 4.3$ Hz, H-6), 5.05 (q, 2H, $J = 12.5$ Hz, H-11), 7.37 (m, 5H, H-13, H-14, H-15)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) (APT, +-) δ_{H} (ppm): 174.9 (+C-10), 136.2 (+C-12), 128.7- 128.1 (-C-13, -C-14, -C-15), 71.1 and 70.6 (-C-6), 66.2 and 62.1 (+C-11), 59.6 and 59.4 (+C-4), 46.6 and 45.7 (-C-8), 38.3 and 36.8 (+C-5), 26.0 (-C-1), 18.3 (+C-2), 12.7 and 11.9 (-C-9), 0.47 (-C-3), -5.15 (-C-7)

MS (ESI, 70eV) m/z (relative intensity, %): ($2\text{M}^+ + \text{Na-TMS}^-$) 798.74 (20), 756.31 (30), 727.02 (85), ($\text{MH}^+ + \text{Na}$) 448.45 (50), ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 447.52 (100), (M^+) 425.11 (60), ($\text{M}^+ + \text{Na-TMS}^-$) 375.44 (40), ($\text{M}^+ + \text{Na-C}_6\text{H}_6^-$) 370.31 (50), 321.43 (30), (C_7H_7^-) 91.08 (15)

IR (film): 2950, 2854, 1720, 1450, 1311, 1272, 1149, 1103, 840, 779, 717, 686

HRMS: calc.: 425.25432; found: 425.25466 ($\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}_2$)

Synthesis of 4-(3-(benzyloxy)but-3-en-2-yl)-2,2,8,8,9,9-hexamethyl-3,7-dioxa-2,8-disiladecane

Method A:

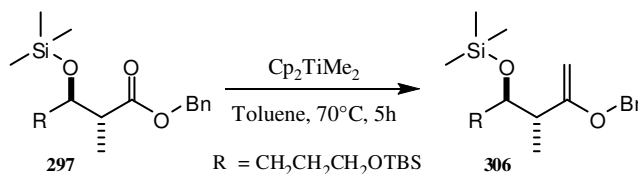
Petatis reagent

Preparation of the reagent:

Methyl lithium (2.1eq.) was added dropwise to a suspension of Cp_2TiCl_2 (1eq.) in dry Et_2O (0.2M) cooled in an ice bath. The mixture was stirred for 1 hour while the flask was shielded from light with aluminium foil. After a slow addition of ice water (10ml) the orange solution was extracted with Et_2O , the organic layer dried over MgSO_4 , filtrated and the solvent evaporated under *vacuum* (at 10-15°C). The resulting bright orange crystals of Cp_2TiMe_2 were briefly dried in *vacuum* over P_2O_5 , dissolved in toluene (0.5M) and stored in the dark in the freezer (-20°C).

^1H NMR (toluene- d_8): -0.02 (s, 6H, CH_3), 5.68 (s, 10H, Cp)

^{13}C NMR (toluene- d_8): 46.1 (CH_3), 113.1 (Cp)



Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
Ester 297 (424)	1	100		0.24
Cp_2TiMe_2 (208)	3	147		0.71
Toluene			0.5	

To a solution of Petatis reagent (3eq.) in dry toluene (0.5M) was added the ester **297** (1eq.) in dry THF (0.2M). The red mixture was heated to 70°C and stirred for 5 hours at this temperature. Then the reaction was allowed to cool down and it was diluted with EP, and then filtrated over basic alumina. The alumina was washed twice with EP and then the solvents were evaporated under reduced pressure to provide the desired product as a nearly pure crude. The crude was

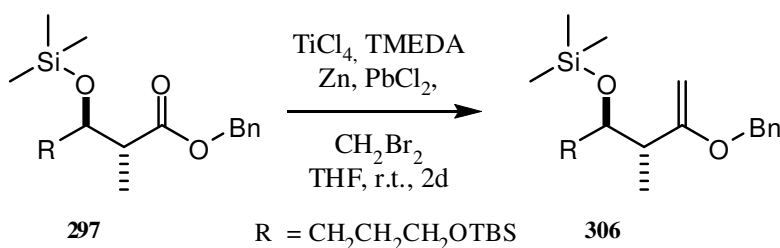
VI. Experimental Part

purified over neutralised silica gel flash chromatography (EP : AcOEt 15 : 1).

Yield: 25%

Method B:

Takai-Utimoto reagent



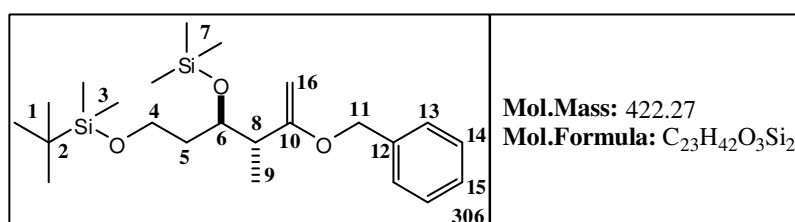
Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
Ester 297 (424)	1	500		1.18
CH ₂ Br ₂ (172)	2.2	446		2.59
Zn (64)	9	679		10.61
PbCl ₂ (278)	0.03	10		0.04
TMEDA (116)	8		1.4	9.43
TiCl ₄ (188)	4	887		4.72
THF			4	

TiCl₄ (d = 1.720 g.cm⁻³, 4.0 eq.) was added to THF (0.3M) at 0°C. The resulting bright yellow suspension was stirred at 0°C for 10 min and TMEDA (d = 0.775 g.cm⁻³, 8.0 eq.) was added dropwise. The mixture changed colour to orange and was stirred at 0°C for additional 20 min. Preactivated Zn dust (9.0 eq., Zn-dust was washed sequentially with 5% aqueous HCl, H₂O, EtOH, Et₂O and then dried under high vacuum) and PbCl₂ (3 mol%) were added in one portion. Grey-blue mixture was then stirred at r.t. for 40 min (after 40 min the colour of mixture remained deep blue). The reaction mixture was again cooled to 0°C and a solution of ester **297** (1.0 eq.) and CH₂Br₂ (2.2 eq.) in THF (0.5mL) were added dropwise. After 48h at r.t., the mixture was again cooled to 0°C and saturated aqueous K₂CO₃ (0.5mL) was added. After 15 min, the resulting thick suspension was poured to Et₂O (20mL) and the resulting suspension was filtered over

VI. Experimental Part

basic alumina. Glassware was washed with Et₂O (2x 10mL) and organic washings were also filtered over basic alumina. Evaporation of the combined organic layers afforded a white precipitate which was washed with PE (3x10mL). The combined organic layers were filtered over basic alumina and the solvents evaporated under *vacuum*. Purification of the olefin was realised with neutralised silica gel chromatography (AcOEt : EP 1 : 15)

Yield: 70%

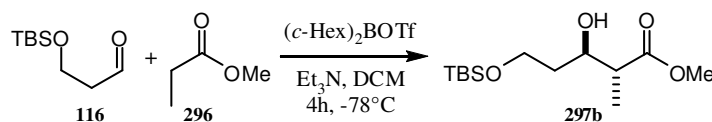


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.02 (s, 6H, H-3), 0.09 (s, 9H, H-7), 0.83 (s, 9H, H-1), 1.06 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-9), 1.75 (m, 2H, H-5), 2.41 (dq, 1H, J = 5.6, 7 Hz, H-8), 3.67 (m, 2H, H-4), 4.10 (q, 2H, J = 2.2 Hz, H-11), 4.07 (m, 1H, H-6), 4.71 (d, 2H, J = 1.7 Hz, H-16), 7.36 (m, 5H, H-13, H-14 and H-15)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm):

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 421.15 (35), (M⁺+OTMS) 332.55 (65), 321.2 (80), 217.5 (25), 131.5 (100), 91.1 (35)

Synthesis of methyl 5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2-methylpentanoate



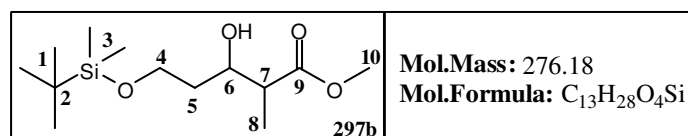
VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
Ester 296 (88)	1	500		5.68
Ald. 116 (188)	1.2	1282		6.81
(<i>c</i> -Hex) ₂ BOTf (326) (1M/Hex)	2.2		5.7	12.5
Et ₃ N (101)	2.4	1377		13.64
DCM			28	

Procedure for *anti* selective Aldol reaction.

In an oven dried round-bottom flask was placed the ester **296** (1eq.) and dry DCM (0.2M) under argon. To this solution was added Et₃N (2.4eq.) slowly and the whole solution cooled to -78°C. After 5 minutes the dicyclohexylboron triflate (1M/Hex.- 2.2eq.) was added dropwise over 20 minutes. The resulting solution was stirred for 2h at -78°C, before the addition of the aldehyde **116** (1.2eq.). The stirring was maintained for 1 more hour at -78°C and then the temperature was allowed to come to room temperature over one hour. The reaction was quenched by the addition of a pH 7 buffer solution (20ml), diluted with MeOH (100ml) and 30% hydrogen peroxide (10ml) was added slowly. The whole mixture was stirred overnight and then concentrated. The obtained residue was portioned between water (50ml) and DCM (100ml). The aqueous layer was extracted with 3xDCM washing and the combined organic layers were washed with 3xH₂O and dried over Na₂SO₄. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was purified on neutralised silica gel chromatography (Hex : AcOEt 8 : 1) to furnish the desired product as a colourless oil.

Yield: 78%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* 0.06 (s, 6H, H-3), 0.88 (s, 9H, H-1), 1.16 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-8), 1.69 (m, 2H, H-5), 2.58 (dq, 1H, J = 20.9, 14, 7.1 Hz, H-7), 3.70 (s, 3H, H-10), 3.80 (m, 2H, H-4), 4.05 (dt, 1H, J = 7, 4.3 Hz, H-6)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Anti* 0.06 (s, 6H, H-3), 0.88 (s, 9H, H-1), 1.21 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-8), 1.69 (m, 2H, H-5),

VI. Experimental Part

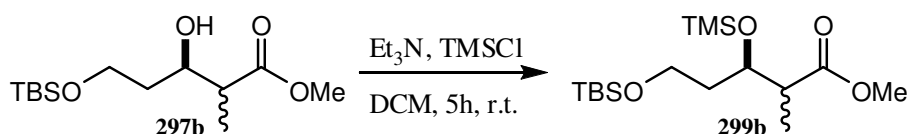
2.56 (dq, 1H, $J = 20.9, 14, 7.1$ Hz, H-7), 3.72 (s, 3H, H-10), 3.80 (m, 2H, H-4), 4.05 (dt, 1H, $J = 7, 4.3$ Hz, H-6)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) APT (+-) δ_{H} (ppm): -5.39 (+ C-3), 12.1 (+ C-8), 18.3 (- C-2), 26.0 (+ C-1), -35.6 and 35.9 (- C-5), 45.3 and 45.7 (+ C-7), 51.9 (+ C-10), 62.3 (- C-4), 72.3 and 73.2 (+ C-6), 176.0 (- C-9)

MS (CI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH^+) 277.5 (95), ($\text{M}^+ - \text{OMe}$) 245.5 (25), 219.4 (25), ($\text{MH}^+ - \text{C}_4\text{H}_2\text{O}_2$) 191.3 (35), ($\text{M}^+ - \text{OTBS}$) 145.3 (48), ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2^+$) 89.1 (100), 83.1 (35), 75.1 (25), 61.1 (35)

IR (film): 3494, 2954, 2862, 1735, 1434, 1257, 1164, 1087, 833, 779

Synthesis of methyl 5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-3-(trimethylsilyloxy)pentanoate

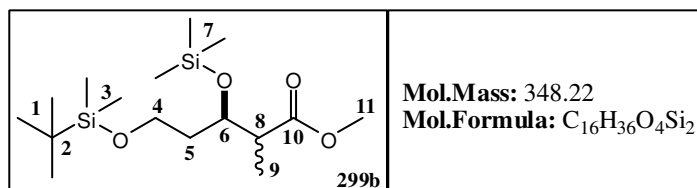


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
Ester 297b (276)	1	500		1.81
TMSCl (108)	1.5	293		2.71
Et_3N (101)	4	732		7.25
DCM			18	

The alcohol **297b** (1eq.) was charged in a flask containing dry DCM (0.1M) and the reaction was cooled to 0°C . Et_3N (4eq.) was added slowly to the reaction mixture, followed by the slow addition of TMSCl (1.5eq.). The reaction was allowed to raise to room temperature and it was stirred for 5 hours (TLC). Once the reaction finished, a solution of $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ was added to quench it. The product was extracted with 3 x DCM and the combined organic layers were dried over MgSO_4 . After evaporation of the solvent, the crude was purified by silica gel chromatography (EP : AcOEt / 15 : 1)

Yield: 95%

VI. Experimental Part



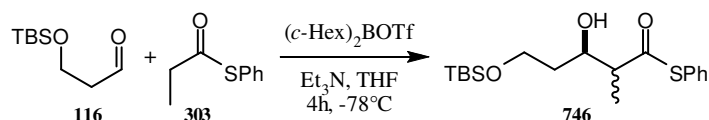
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 2isomers: 0.04 and 0.05 (2s, 6H, H-3), 0.09 and 0.10 (2s, 9H, H-7), 0.88 (s, 9H, H-1), 1.09 and 1.12 (2d, 3H, J = 7.1 Hz, H-9), 1.62 (m, 2H, H-5), 2.53 and 2.62 (2m, 1H, H-8), 3.62 (s, 3H, H-11), 3.71 (m, 2H, H-4), 4.08 and 4.14 (2m, 1H, H-6)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) APT (+/-) δ_H (ppm): -5.41 (+C-3), -2.94 (+C-7), 12.24 (+C-9), 18.28 (-C-2), 25.99 (+C-1), 36.12 (-C-5), 45.72 (+C-8), 57.89 (-C-11), 62.03 (-C-4), 72.70 (+C-6), 176.32 (-C-10)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 349.02 (40), (M⁺-CH₃) 332.1 (25), (M⁺-OCH₃) 315.15 (45), 299.24 (100), 271.20 (30), 245.21 (75), 227.19 (30), (M⁺-OTBS) 217.14 (45), 199.12 (25), 189.08 (25), 121.02 (25), 106.97 (55), 91.01 (50), (TMS⁺) 72.95 (35)

IR (film): 2950, 2860, 1735, 1434, 1255, 1164, 1087, 830, 779, 725

Synthesis of Phenyl 5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2-methylpentanethioate



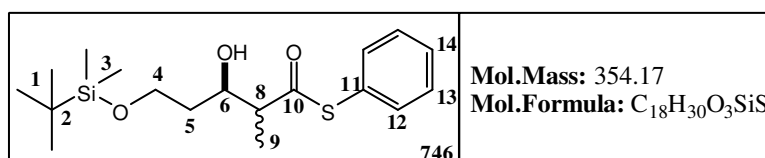
Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
Ester 303 (88)	1	500		5.68
Ald. 116 (188)	1.2	1282		6.81
(<i>c</i> -Hex) ₂ BOTf (326) (1M/Hex)	2.2		5.7	12.5
Et ₃ N (101)	2.4	1377		13.64
DCM			28	

VI. Experimental Part

Procedure for *anti* selective Aldol reaction.

In an oven dried round-bottom flask was placed the ester **303** (1eq.) and dry DCM (0.2M) under argon. To this solution was added Et₃N (2.4eq.) slowly and the whole solution cooled to -78°C. After 5 minutes the dicyclohexylboron triflate (1M/Hex. - 2.2eq.) was added dropwise over 20 minutes. The resulting solution was stirred for 2h at -78°C, before the addition of the aldehyde **116** (1.2eq.). The stirring was maintained for 1 more hour at -78°C and then the temperature was allowed to come to room temperature over one hour. The reaction was quenched by the addition of a pH 7 buffer solution (20ml), diluted with MeOH (100ml) and 30% hydrogen peroxide (10ml) was added slowly. The whole mixture was stirred overnight and then concentrated. The obtained residue was portioned between water (50ml) and DCM (100ml). The aqueous layer was extracted with 3xDCM washing and the combined organic layers were washed with 3xH₂O and dried over Na₂SO₄. After filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was purified on neutralised silica gel chromatography (Hex : AcOEt 8 : 1) to furnish the desired product as a colourless oil.

Yield: 78%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomers *anti*: 0.10 (s, 6H, H-3), 0.91 (s, 9H, H-1), 1.28 (d, 3H, J = 7 Hz, H-9), 1.75 (m, 2H, H-5), 2.91 (qd, 1H, J = 6.9, 14.1 Hz, H-8), 3.82 (m, 2H, H-4), 4.06 (m, 1H, H-6)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomers *Syn*: 0.10 (s, 6H, H-3), 0.91 (s, 9H, H-1), 1.35 (d, 3H, J = 7 Hz, H-9), 1.75 (m, 2H, H-5), 2.91 (qd, 1H, J = 6.9, 14.1 Hz, H-8), 3.86 (m, 2H, H-4), 4.06 (m, 1H, H-6)

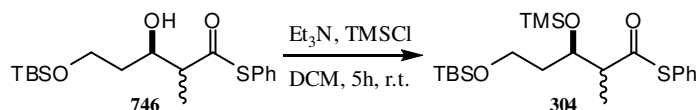
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 200.2, 200.4 (C-10), 134.8 (C-11), 125.1-128.2 (C-12, C-13, C-14), 75.1, 74.5 (C-6), 63.3, 61.9 (C-4), 55.1, 56.1 (C-8), 37.9, 38.6 (C-5), 26 (C-1), 18.3 (C-2), 14.2, 15.5 (C-9), -5, -5.1 (C-3)

VI. Experimental Part

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M^+) 355.17 (10), 327.36 (25), ($M^+ - SPh$) 245.38 (100), 227.34 (15), (SPh) 109.06 (30), 107.4 (55), 73.03 (55)

IR (film): 3487 (br), 2931, 1704, 1465, 1249, 1095, 948, 840, 748

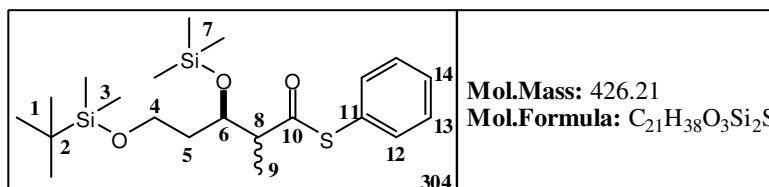
S-phenyl 5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-3-(trimethylsilyloxy)pentanethioate



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
Ester 746 (354)	1	500		1.41
TMSCl (108)	1.5	229		2.12
Et ₃ N (101)	4	571		5.65
DCM			14	

The alcohol **746** (1eq.) was charged in a flask containing dry DCM (0.1M) and the reaction was cooled to 0°C. Et₃N (4eq.) was added slowly to the reaction mixture, followed by the slow addition of TMSCl (1.5eq.). The reaction was allowed to rise to room temperature and it was stirred for 5 hours (TLC). Once the reaction finished, a solution of NaHCO_{3sat} was added to quench it. The product was extracted with 3 x DCM and the combined organic layers were dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent, the crude was purified by silica gel chromatography (EP : AcOEt / 8 : 1)

Yield: 83%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): **2 isomers:** 0.06 (s, 9H, H-7), 0.12 (s, 6H, H-3), 0.90 (s, 9H, H-1), 1.22 and 1.33 (2d, 3H, J = 7 Hz, H-9), 1.70 (m, 2H, H-5), 2.83 and 2.88 (dq, 1H, J = 7, 14.1 Hz, H-8),

VI. Experimental Part

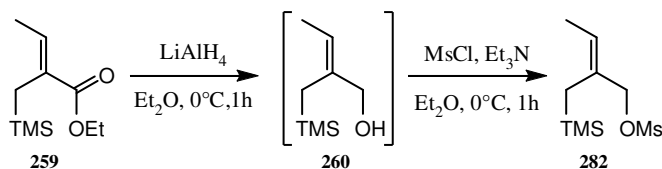
3.66 and 3.80 (2m, 2H, H-4), 4.07 and 4.18 (2m, 1H, H-6), 7.39 and 7.41 (s, 5H, H-12, H-13 and H-14)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -5.1 (+ C-3), 0.5 and 2.1 (+ C-7), 13.0 and 13.3 (+ C-9), 18.3 (- C-2), 26.0 (+ C-1), 36.0 and 38.2 (- C-5), 54.0 and 55.0 (+ C-8), 59.5 and 62.2 (- C-4), 70.9 and 72.7 (+ C-6), 127.6 and 128.1 (- C-11), 129.2 - 134.6 (+ C-12, C-13 and C-14), 199.8 and 201.2 (- C-10)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 411.2 (10), (M⁺-SPh) 316.99 (100), (M⁺-OTBS) 294.9 (20), 245.1 (45), 227.1 (25), (TMS⁺) 72.95 (35)

IR (film): 2954, 2854, 1705, 1455, 1249, 1095, 950, 840, 750, 686

Synthesis of 2-((trimethylsilyl)methyl)but-2-enyl methanesulfonate



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
259 (200)	1	1		5
LiAlH ₄ (37)	0.99	0.183		4.96
Et ₂ O			50	

To a solution of ester **259** (1eq.) in Et₂O (0.1M) at 0°C, was added slowly LiAlH₄ (1.05eq.). A strong gas formation was observed. Once this degassing finished, the solution was allowed to come to room temperature and the stirring was remained for 1 hour (TLC). To quench the reaction, the solution was again cooled to 0°C and 2ml of water was added dropwise (strong reaction), then 2ml of an aqueous NaOH (10%) solution and again 2ml of water were added slowly. This mixture was strongly stirred until the change of the grey colour to a white transparent solution appeared (15min). H₂O was then added to the reaction mixture and the product extracted with 3 x Et₂O. After drying (MgSO₄) and evaporation of the solvent, a crude was obtained, which was used in the next step without further purification.

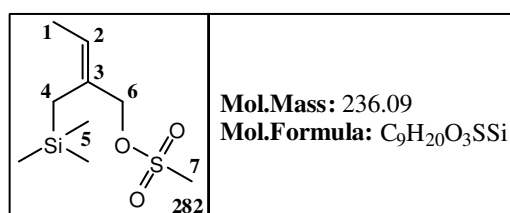
VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
260 (158)	1	790		5
MsCl (114)	1.2	684		6
Et ₃ N (101)	3	1515		15
Et ₂ O			20	

A solution of alcohol **260** (1.0eq.) and Et₃N (3.0eq.) in dry Et₂O (0.25M) was cooled to 0°C and MsCl (1.2eq.) was slowly added. The resulting mixture was stirred at 0°C for 1h and then H₂O (50mL) was added. Resulting layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (3x10mL). The combined organic layers were washed with brine (5mL), dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure.

The crude was purified over silica gel chromatography (EP : AcOEt / 10 : 1).

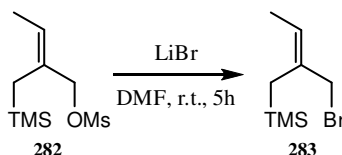
Yield: 99%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer *Syn* 0.04 (s, 9H, H-5), 1.60 (s, 2H, H-4), 1.62 (d, 3H, J = 6.5 Hz, H-1), 2.98 (s, 3H, H-7), 4.56 (s, 2H, H-6), 5.56 (q, 1H, J = 7.4 Hz, H-2)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C (ppm): -1.4 (C-5), 14.0 (C-1), 18.4 (C-4), 38.9 (C-7), 82.5 (C-6), 111.4 (C-3), 124.8 (C-2)

Synthesis of (2-(bromomethyl)but-2-enyl)trimethylsilane

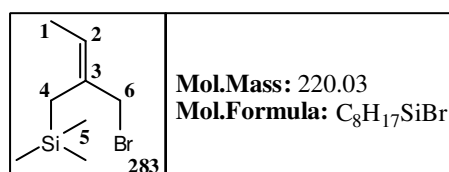


VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
282 (236)	1	1		4.24
LiBr (86)	2.5	910		10.6
DMF			20	

To a solution of allylsilane **282** (1eq.) in dry DMF (0.2M) at 0°C, was added LiBr under stirring. The stirring was continued for 5 hours at 0°C, until all the starting material was consumed. Then the heterogeneous mixture was diluted with a big quantity of pentane (10 x quantity of DMF) and this solution washed with 3 x H₂O and dried over Na₂SO₄. After evaporation of the solvent, the nearly proper crude (90% RMN) can be further purified by neutralised silica gel chromatography (EP) to afford the desired bromide as a colourless oil.

Yield: 90%



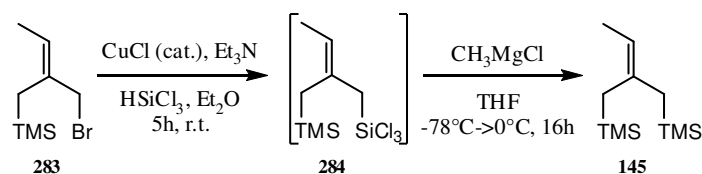
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.03 (s, 9H, H-5), 1.56 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-1), 1.71 (s, 2H, H-4), 3.96 (s, 2H, H-6), 5.60 (q, 1H, J = 6.9 Hz, H-2)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -0.08 (C-5), 14.5 (C-1), 18.9 (C-4), 41.9 (C-6), 123.7 (C-2), 135.0 (C-3)

MS (CI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 221 (10), 185.2 (45), 169.1 (35), (M⁺ - Br) 141.2 (100)

IR (film): 2923, 2360, 1743, 1458, 1211, 1110, 756

Synthesis of (2-ethylidenepropane-1,3-diyl)bis(trimethylsilane)



VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
283 (220)	1	200		0.9
CuCl (98)	0.05	4		0.04
HSiCl ₃ (134)	1.1	134		1
Et ₃ N (101)	1	92		0.9
Et ₂ O			0.5	

To a solution of CuCl (5mol%) and Et₃N (1eq.), in dry Et₂O (2M) at room temperature was added dropwise over 40 minutes, a mixture of bromide **283** (1eq.) and HSiCl₃ (1.1eq.). This solution was stirred for 5h (TLC) at room temperature and then filtrated over Celite®. Filter cake was washed with Et₂O (3x50mL) and combined filtrates were evaporated under reduced pressure, furnishing the desired product as a slightly yellow oil.

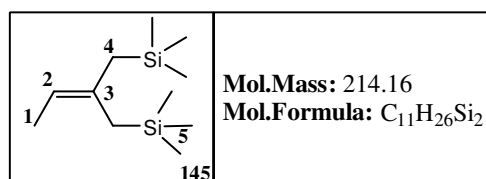
This product was used in the next step without further purification.

Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
284 (274)	1			0.9
MeMgBr (3M/Et ₂ O)	3.5		1.1	
THF			2	

A solution of trichlorosilane **284** (1.0eq.) in dry THF (0.5M) was cooled to -78°C and MeMgBr (3M / 3.5eq.) was added over 45 min. The resulting mixture was stirred at -78°C for additional 30 min and then allowed to warm to r.t. overnight. The resulting suspension was cooled to 0°C and saturated aqueous solution of NH₄Cl carefully added. The combined layers were separated and the aqueous phase extracted with 3xEt₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure from a cold (0°C) bath (product is volatile) providing the desired product as a colourless and pure oil.

Yield (over 2 steps): 17%

VI. Experimental Part



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -0.01 (s, 9H, H-5), 0.01 (s, 9H, H-5'), 1.37 (s, 2H, H-4), 1.45 (s, 2H, H-4'), 1.49 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H-1), 4.83 (q, 1H, J = 6.7 Hz, H-2)

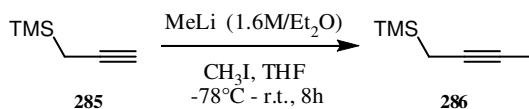
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -14 (C-5), 11.4 (C-1), 24.7, 24.9 (C-4), 124.5 (C-2), 136.9 (C-3)

MS (CI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 215.7 (35), (M⁺) 214.2 (75), (M⁺-CH₃⁺) 199.2 (85), (M⁺-CH₂TMS⁺) 126.8 (40), (TMSH⁺) 74.8 (55), (TMS⁺) 73 (100), 60.9 (60)

IR (film): 748, 840, 910, 995, 1080, 1226, 1373, 1437, 1555, 1743, 2360, 2955

HRMS: Mass calc.: 214.15676 **Mass Found:** 214.15683 (C₁₁H₂₆Si₂)

Synthesis of but-2-ynyltrimethylsilane



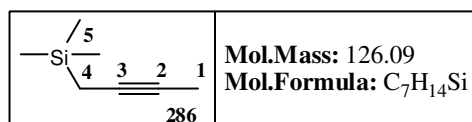
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
285 (112)	1	1		8.93
MeLi (1.6M)	1.05		5.9	8.93
CH ₃ I (141)	1.5	1.89		8.93
THF			12	

Vinylsilane **286** (1eq.) and CH₃I (1.5eq.) in dry THF (0.7M) were cooled to -78°C and a 1.6 M solution of MeLi in Et₂O (1.05eq.) was added dropwise to the reaction mixture. This solution was allowed to come to room temperature over the next 1h30, and then the reaction was stirred for 5h (TLC) to come to complete conversion. The reaction was quenched by the addition of a solution of water and pentane (1 : 1) to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted with pentane and the organic layer washed with water and brine, before drying (MgSO₄) and evaporation of the solvent. A

VI. Experimental Part

distillation at 110°C furnished the alkyne **286**. The product was obtained as a pure colourless oil.

Yield: 90%



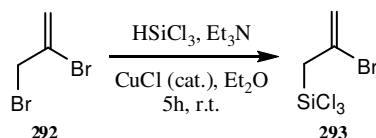
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.07 (s, 9H, H-5), 1.37 (q, 2H, J = 2.8 Hz, H-4), 1.76 (t, 2.8 Hz, H-1)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -2.52 (C-5), 3.46 (C-4), 6.8 (C-1), 67.88 (C-2), 73.71 (C-3)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 135.18 (70), (M⁺) 127.15 (20), 107.04 (25), 105.06 (35), 90.96 (25), (TMSCH₂.) 87.11 (50), (TMS.) 72.96 (100)

IR (film): 2950 (CH), 2160(C≡C), 1240 (SiMe)

Synthesis of (2-bromoallyl)trichlorosilane



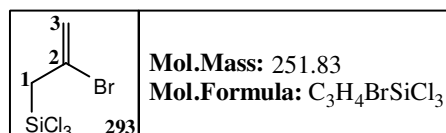
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
292 (198)	1	5		25.25
CuCl (98)	0.05	0.124		1.26
HSiCl ₃ (134)	1.1	3.72		27.78
Et ₃ N (101)	1	2.55		
Et ₂ O			13	

To a solution of CuCl (5mol%) and Et₃N (1eq.) in Et₂O (2M) at room temperature, a mixture of bromide **292** and HSiCl₃ was added dropwise over 40 minutes. This orange solution was stirred for 5h (TLC) at room temperature and then filtrated over Celite®. Filter cake was washed with Et₂O (3x50mL) and combined filtrates evaporated, under reduced pressure, furnishing the desired product as a slightly yellow oil.

VI. Experimental Part

The product was used in the next step without further purification.

Yield: 95%

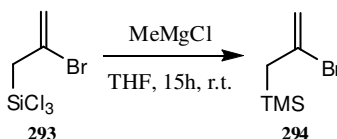


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.12 (s, 9H, H-4), 2.11 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz, H-3), 5.23 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H-3), 5.32 (d, 1H, *J* = 0.6 Hz, H-3')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -1.3 (C-4), 33.6 (C-1), 114.1 (C-3), 131.4 (C-2).

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 194.9 (13), 192.0 (12), 180.8 (72), 163.0 (41), 149.1 (49), 106.9 (33), 104.9 (44), 90.9 (33), 72.9 (100)

Synthesis of (2-bromoallyl)trimethylsilane



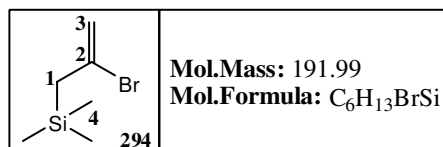
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
293 (251)	1	6		23.9
MeMgBr (3M/Et ₂ O)	3.5		21	
THF			50	

To a solution of trichlorosilane **293** (1eq.) in dry THF (0.5M) at -78°C, was added a 3M solution of MeMgCl (3eq.) dropwise. The mixture was stirred for 15 minutes at -78°C and then allowed to come to room temperature over night.

The reaction was quenched with a solution of NH₄Cl at 0°C, and the product extracted with 3 x Et₂O. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. After evaporation of the solvents the nearly pure crude was purified by horizontal distillation under reduced pressure (85°C / 20mmHg / Buchi).

VI. Experimental Part

Yield: 95%



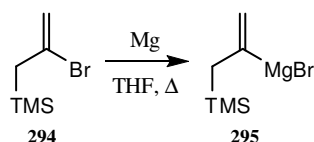
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.12 (s, 9H, H-4), 2.11 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz, H-1), 5.23 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, H-3), 5.32 (d, 1H, *J* = 0.6 Hz, H-3')

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -1.3 (C-4), 33.6 (C-1), 114.1 (C-3), 131.4 (C-2).

MS (ACPI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 194.9 (M⁺) (13), 192.0 (12), 180.8 (72), 163.0 (41), 149.1 (49), 106.9 (33), 104.9 (44), 90.9 (33), 72.9 (100).

IR (film): 3060, 1670, 1300, 1240, 1210, 1130, 900

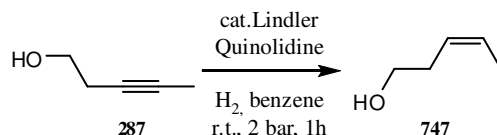
Preparation of Grignard (3-(trimethylsilyl)prop-1-en-2-yl)magnesium bromide



Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
294 (192)	1	1		5.21
Mg (216)	1.1	1.24		5.73
THF			10	

Powdered activated (HCl, EtOH) magnesium (1.1eq.) was charged in a flask containing dry THF (0.5M) and the solution was cooled to 0°C. The bromide **294** (1eq.) was added slowly and then the reaction mixture heated to reflux. After 4h stirring the reaction mixture was allowed to come to room temperature without stirring. The remaining magnesium sedimentates and after 30 minutes the slightly green solution was transferred via cannula to a dry schlenck under argon. This solution was used in the next step without further treatment.

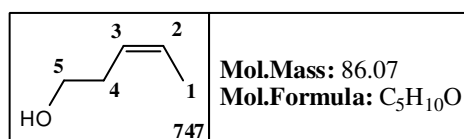
Synthesis of (Z)-pent-3-en-1-ol



Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
287 (84)	1	500		5.95
Quinoline (129)	0.01	8		0.06
Pd/CaCO ₃ (5mol%Pd)	0.05	32		
Benzene			10	

Compound **287** (1eq.) was added to a solution of Lindlar catalyst (5 mol %) and quinoline (1 mol%) in dry benzene (0.5M) at room temperature. The catalyst was in suspension in the solvent. This mixture was put under hydrogen on a hydrogenation high pressure machine and the pressure of hydrogen was raised to 2 bars. This mixture was mechanically stirred during one hour. Next the hydrogen atmosphere was replaced by a flux of argon and then the reaction mixture filtrated over Celite®. The filter cake was washed with Et₂O and then the solvents were evaporated under reduced pressure to provide the desired pure product **747** as one single isomer (Z).

Yield: 60%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1.63 (dt, 3H, J = 1, 8.1 Hz, H-1), 2.31 (q, 2H, J = 8.5 Hz, H-4), 3.64 (t, 2H, J = 7.6 Hz, H-5), 5.38 (m, 1H, H-2), 5.61 (m, 1H, H-3)

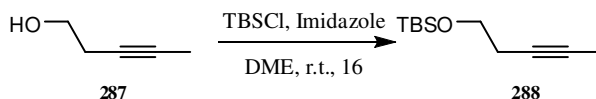
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 128.50, 127.15, 62.03, 35.96, 18.05

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 86 (15), (M⁺·OH) 68 (90), (M⁺·CH₃O) 55 (100), 41 (40), 31 (40)

IR (film): 3350, 2970, 2895, 1050, 970

VI. Experimental Part

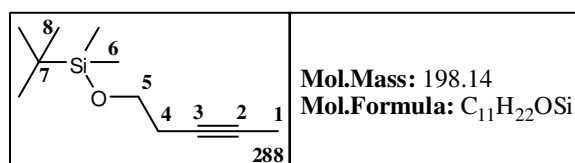
Synthesis of *tert*-butyldimethyl(pent-3-ynyloxy)silane



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
287 (84)	1	0.5		5.95
TBSCl (150.5)	1.5	1.34		8.93
Imidazole (68)	3	1.21		17.86
DMF			6	

To a solution of TBSCl (1.5eq.) and imidazole (3eq.) in dry (dried by molecular sieve) DMF (1M) at 0°C, was slowly added alcohol **287** (1eq.). The reaction mixture was allowed to come to room temperature and stirred overnight. The reaction was then diluted in Et₂O and a solution of NaHCO_{3sat} was added to it. The two layers were separated and the aqueous one washed with 3 x Et₂O. The combined organic layers were washed once with an aqueous NaCl_{sat} solution, dried (MgSO₄) and the solvents evaporated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel chromatography (EP : AcOEt / 15 : 1) to provide the desired product as a colourless oil.

Yield: 94%



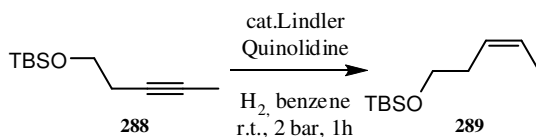
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.07 (s, 6H, H-6), 0.89 (s, 9H, H-8), 1.76 (t, 3H, J = 2.8 Hz, H-1), 2.31 (dt, 2H, J = 2.4, 4.8 Hz, H-4), 3.66 (t, 2H, J = 7.1 Hz, H-5)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -5.3 (C-6), 3.4 (C-1), 18.3 (C-7), 23.1 (C-4), 25.8 (C-8), 62.3 (C-5), 76.1 (C-2), 76.6 (C-3)

MS (CI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 199.1 (50), (M⁺-CH₃) 183.1 (75), 145.1 (25), (M⁺-*t*Bu) 141.0 (100)

VI. Experimental Part

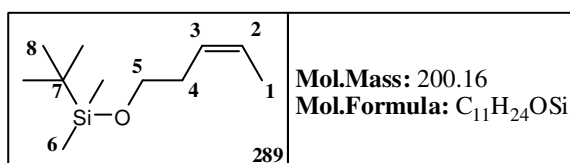
Synthesis of (Z)-*tert*-butyldimethyl(pent-3-enyloxy)silane



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
288 (198)	1	1		5.05
Quinoline (129)	0.01	7		0.05
Pd/CaCO ₃ (5mol%Pd)	0.05	27		0.25
Benzene			10	

Compound **288** (1eq.) was added to a solution of Lindlar catalyst (5 mol %) and quinolidine (1 mol %) in dry benzene (0.5M) at room temperature. The catalyst was in suspension in the solvent. This mixture was put under hydrogen on a hydrogenation high pressure machine and the pressure of hydrogen rose to 2 bars. This mixture was mechanically stirred during one hour. Next the hydrogen atmosphere was replaced by a flux of argon and then the reaction mixture filtrated over Celite®. The filter cake was washed with Et₂O and the solvents evaporated under reduced pressure to provide the desired pure product **289** as one isomer (Z).

Yield: 99%



Isomer *trans*

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.06 (s, 6H, H-6), 0.89 (s, 9H, H-9), 1.61 (d, 3H, J = 5.1 Hz, H-1), 2.27 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H-4), 3.58 (t, 2H, J = 7.1 Hz, H-5), 5.37 (m, 1H, H-2), 5.50 (m, 1H, H-3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -5.27 (C-6), 12.8 (C-1), 18.35 (C-7), 25.94 (C-8), 30.78 (C-4), 62.84 (C-5), 125.64-129.53 (C-2 and C-3)

VI. Experimental Part

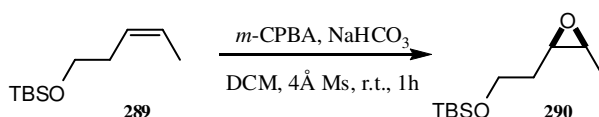
MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M^+) 201.3 (20), 199 (40), 197.4 (60), ($M^+ - CH_3$) 185.3 (30), ($M^+ - OTBS$) 130.3 (100), 85.6 (60), ($OTBS$) 69.1 (95), 60.9 (60), 58.9 (50)

IR (film): 3005, 2955, 2930, 2860, 1255, 1089, 837

HRMS: mass calc. 201.1643 mass found 201.1674

Synthesis of *tert*-butyldimethyl(2-((2R,3S)-3-methyloxiran-2-yl)ethoxy)silane

Method A:



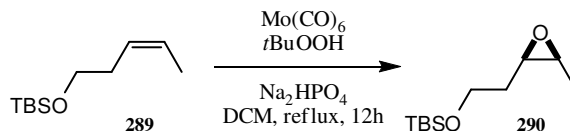
Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
289 (200)	1	500		2.5
<i>m</i> CPBA (172)	1.2	737		3
NaHCO ₃ (84)	4	840		10
DCM			25	

A solution of olefin **289** (1eq.) in dry DCM (0.1M) was cooled to 0°C and *m*-CPBA (70% *m*CPBA / 30% H₂O + PhCOOH - 1.2eq.) was added in several portions. Then dry NaHCO₃ (4eq.) was added to the reaction mixture and the resulting suspension stirred at r.t. for 12h. The reaction was then quenched with a mixture of Et₂O/H₂O (2 : 1) and the aqueous layer extracted with 3xEt₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvents evaporated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel chromatography (EP : AcOEt 4:1) to provide the desired product as a colourless oil.

Yield: 60%

VI. Experimental Part

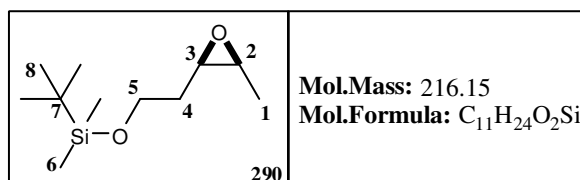
Method B:



Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
289 (200)	1	500		2.5
<i>t</i> BuOOH (90)	1.3	293		3.25
Mo(CO) ₆ (266)	0.05	33		0.125
Na ₂ HPO ₄ (142)	6	2130		15
DCM			25	

To a solution of olefin **289** (1eq.) in dry DCM (0.1M) was slowly added Mo(CO)₆ (5mol%) and *t*BuOOH (1.3eq.). Then the Na₂HPO₄ (6eq.) was added and the whole mixture refluxed for 12h. To quench the reaction a mixture of Et₂O/H₂O (2 : 1) was added and the aqueous layer extracted with 3xEt₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvents evaporated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel chromatography (EP : AcOEt 4:1) to provide the desired product as a colourless oil.

Yield: 75%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 3.78 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, H-5), 2.85 (dq, 1H, *J* = 5.6,

3.0 Hz, H-3), 2.69 (ddd, 1H, *J* = 4.7, 3.0 Hz, H-2), 1.72 (m, 2H, H-4), 1.31 (d, 3H, *J* = 5.6 Hz, H-1), 0.92 (s, 9H, H-8), 0.25 (s, 6H, H-6)

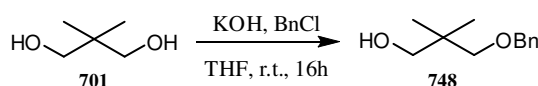
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 59.9 (C-5), 59.7 (C-3), 56.9 (C-2), 36.2 (C-4), 25.8 (C-8), 19.5 (C-1), 18.3 (C-7), -5.6 (C-6)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 215.3 (10), (M⁺-*t*Bu) 159.1 (100), (TBS) 115.1 (85), 75.2 (45)

IR (film): 2961, 2930, 2888, 1474, 1256, 1133, 1090, 840

VI. Experimental Part

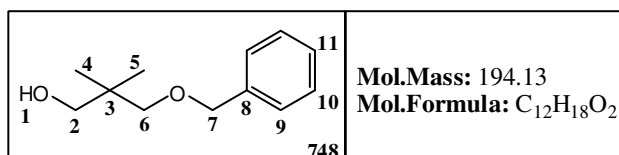
Synthesis of 3-(benzyloxy)-2,2-dimethylpropan-1-ol



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
701 (104)	1	3		28.85
KOH (56)	1	1.62		28.85
BnCl (126)	1	3.63		28.85
THF			280	

Finely powdered KOH (1eq.) was dissolved in dry THF (0.1M) at room temperature. This solution was strongly stirred until all the KOH was dissolved. The reaction mixture was cooled to 0°C and diol **701** (1eq.) added slowly. The solution was raised to room temperature and stirred for one hour. Then the reaction mixture was again cooled to 0°C and BnCl (1eq.) added slowly. The temperature was raised to room temperature and the reaction stirred over night. Finally the reaction was diluted in Et₂O and quenched by the addition of NaHCO₃sat. The aqueous layer was extracted with 3 x Et₂O and the combined organic layers washed with NaCl sat, dried (MgSO₄) and the solvents evaporated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel chromatography (Hex : AcOEt / 9 : 1) to provide the desired alcohol **748** as on colourless oil.

Yield: 74%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.94 (6H, s, H-4), 2.5 (1H, bs, OH), 3.33 (2H, s, H-1), 3.47 (2H, s, H-3), 4.52 (2H, s, H-5), 7.40-7.28 (5H, m, H-7, H-8 and H-9)

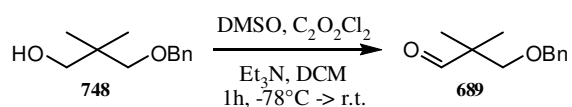
VI. Experimental Part

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 21.77 (C-4), 36.25 (C-2), 71.18 (C-1), 73.45 (C-3), 78.92 (C-5), 127.32 (C-8 or C-7), 127.49 (C-9), 128.29 (C-7 or C-8), 138.21 (C-6)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M^+) 194 (60), 161 (10), 107 (73), (PhCH_2^+) 91 (100), 55 (8).

IR (film): 3421, 3089 – 2869, 1453, 1361, 1207, 1098, 1028, 735, 697

Synthesis of 3-(benzyloxy)-2,2-dimethylpropanal

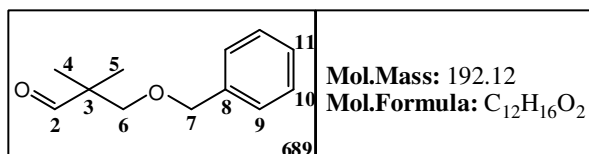


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
748 (194)	1	4		20.62
DMSO (78)	2	3.22		41.23
$\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ (126)	1.25	3.25		25.77
EtN_3 (101)	3	6.25		61.86
DCM			200	

To a solution of oxalyl chloride (1.25eq.) at -78°C in dry DCM (0.1M) was added very slowly DMSO (2eq.). After a strong reaction of these two compounds, the reaction mixture was stirred at -78°C for 5 minutes before the alcohol **748** (0.5M in DCM) was added dropwise. After 15 minutes of stirring, Et_3N (3eq.) was charged to the reaction mixture dropwise and the temperature was allowed to rise to room temperature. After 2h of reaction time (TLC), an aqueous solution of $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$ quenched the reaction and the two layers were separated. The solvent was evaporated and the resulting crude diluted with Et_2O , then washed with H_2O and NaCl_{sat} and again the solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified over silica gel chromatography (EP : AcOEt 8 : 1) to provide the desired aldehyde **689**.

Yield: 80%

VI. Experimental Part



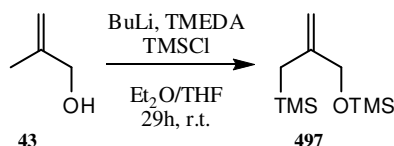
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1.09 (6H, s, H-4), 3.45 (2H, s, H-3), 4.50 (2H, s, H-5), 7.40-7.25 (5H, m, H-7, H-8 and H-9), 9.56 (1H, s, H-1)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 19.03 (C-4), 47.12 (C-2), 73.32 (C-3), 75.02 (C-5), 127.41 (C-8 or C-7), 127.61 (C-9), 128.34 (C-7 or C-8), 138.03 (C-6), 205.34 (C-1)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 193 (6), 107 (28), (PhCH₂⁺) 91 (100).

IR (film): 3064, 2869, 2708, 1732, 1454, 1363, 1100, 897, 738, 698

Synthesis of trimethyl(3-(trimethylsilyl)prop-1-en-2-yloxy)silane



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
43 (72)	1	25		350
BuLi (10M/Hex)	2.8		100	1000
TMEDA (116)	2.8		140	1000
TMSCl (108)	4.5	12.6		1575
Et ₂ O			440	
THF			300	

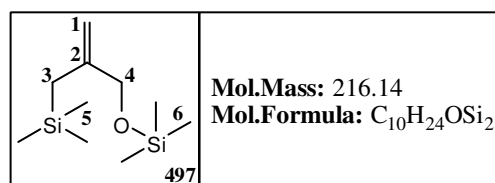
A 10 M solution of *n*BuLi in hexane (2.8 eq.) was added (over 45 minutes *via* canula) to a solution of TMEDA (d=0.775g/cm³, 2.8eq.) in anhydrous Et₂O (440 ml) cooled to 0°C. After stirring for 15 minutes at this temperature, 2-methyl-2-propen-1-ol (1 eq.) was added dropwise. A vigorous reaction occurred and a white precipitate appeared. After a few minutes, the solution turned orange. The reaction mixture was then diluted with anhydrous THF (300 ml) and the temperature was raised to 20°C. Vigorous stirring was continued

VI. Experimental Part

for 24 hours. By this time, the colour of the solution turned to dark purple.

The reaction mixture was cooled to -40°C and TMSCl (4.5 eq.) added. The resulting milky white solution was allowed to warm to room temperature over a period of 30 minutes, diluted with Et_2O (200 ml) and poured into a separatory funnel. A saturated aqueous solution of NaHCO_3 (1 l) was added carefully to destroy the excess TMSCl . The ethereal layer was separated and washed with water (1 l), saturated aqueous CuSO_4 (2 x 1 l) and water again (0.7 l). The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and the solvent removed *in vacuo*. Distillation of the residue under reduced pressure (bp $90-95^{\circ}\text{C}$ at 1.5 mm Hg) provided the title compound as a colourless oil.

Yield: 51%



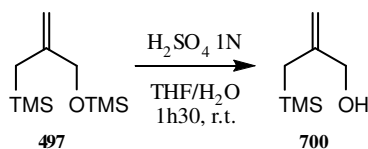
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 0.02 (9H, s, H-1), 0.10 (9H, s, H-6), 1.46 (2H, s, H-2), 3.93 (2H, s, H-5), 4.60 (1H, s, H-4a or H-4b), 4.88 (1H, s, H-4a or H-4b)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): -0.47 and -1.37 (C-1 and C-6), 22.77 (C-2), 66.49 (C-5), 106.62 (C-4), 145.92 (C-3)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M^+) 216 (2), ($\text{Me}_3\text{SiOSiMe}_2^+$) 147 (100), 133 ($\text{Me}_3\text{SiOSiMeH}^+$, 9), 113 (19), 73 (Me_3Si^+ , 74)

IR (film): 2954; 2930; 2886; 1647; 1254; 1052; 847.

Synthesis of 2-((trimethylsilyl)methyl)prop-2-en-1-ol



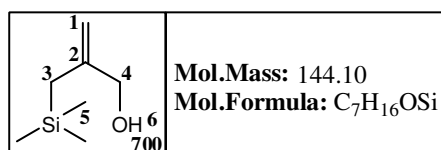
VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
497 (216)	1	38		176
H ₂ SO ₄ 1N	0.2		35	
THF			350	

A solution of silyl ether **497** (1eq.) and 1N aqueous H₂SO₄ (0.2eq.) in dry THF (0.5M) was stirred at room temperature for 1h30. An aqueous solution of CaCO₃ was added portionwise until the effervescence stopped and complete neutralisation was observed.

Upon dilution with water, the aqueous layer was separated and extracted by 3 x Et₂O. The organic solution, combined with the ethereal extracts, was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Distillation of the residue under reduced pressure (bp 77-81°C at 15 mm Hg) afforded the compound **700** as a colourless oil.

Yield: 90%

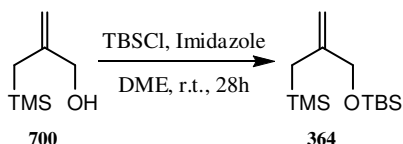


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.02 (9H, s, H-1), 1.51 (2H, s, H-2), 2.14 (1H, broad s, H-O), 3.92 (2H, s, H-5), 4.62 (1H, s, H-4a or H-4b), 4.98 (1H, s, H-4a or H-4b)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -1.40 (C-1), 23.34 (C-2), 67.02 (C-5), 106.71 (C-4), 146.95 (C-3)

IR (film): 3490, 2956, 2885, 1640, 1250, 1050, 885

Synthesis of *tert*-butyldimethyl(2-((trimethylsilyl)methyl)allyloxy)silane

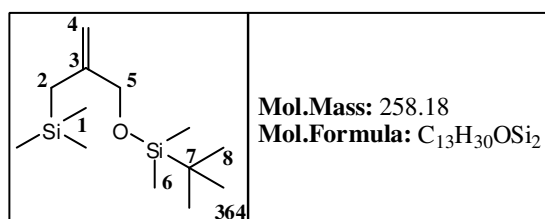


VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
700 (144)	1	22.5		156
Imidazole (68)	3	31.88		469
TBSCl (150.5)	1.5	35.27		
DMF			75	

To a cold (0°C) mixture of TBSCl (1.5eq.) and imidazole (3 eq.) in anhydrous (dried over molecular sieve) DMF (2M) was added alcohol **700** (1eq.). The mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for a 28h period. The solution was then diluted with hexane and washed twice with water. Drying (K₂CO₃), filtration and concentration *in vacuo* followed by distillation under reduced pressure (30 mm Hg, bp 115-125 °C) afforded allylsilane **364** as a colourless liquid (91 % GC purity).

Yield: 81%



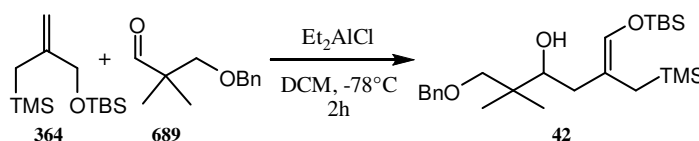
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.00 (9H, s, H-1), 0.10 (6H, s, H-6), 0.88 (9H, s, H-8), 1.45 (2H, s, H-2), 3.95 (2H, s, H-5), 4.60 (1H, s, H-4a or H-4b), 4.90 (1H, s, H-4a or H-4b)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -5.28 (C-1), 0.66 (C-6), 20.20 (C-7), 24.73 (C-2), 27.96 (C-8), 68.85 (C-5), 108.86 (C-4), 147.90 (C-3)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 258 (10), 201 (20), (Me₃SiOSiMe₂⁺) 147 (100), (Me₃SiOSiMeH⁺) 133 (22), (Me₃Si⁺) 73 (92)

IR (film): 2956, 2930, 2858, 1474, 1250, 840

Synthesis of (Z)-1-(benzyloxy)-6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2,2-dimethyl-5-(((trimethylsilyl)methyl)hex-5-en-3-ol

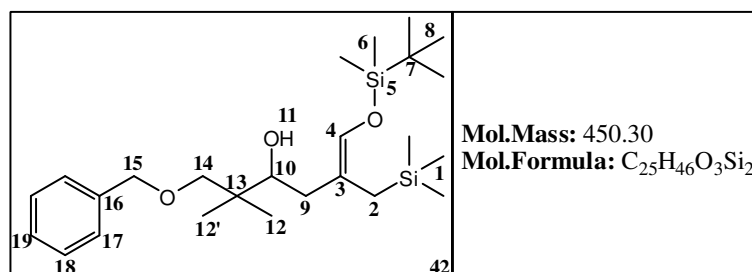


VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
364 (258)	1	5		19.38
Et ₂ AlCl (1M/Hex)	1		19.4	
689 (192)	1.1	4.1		21.32
DCM			195	

To a solution of allylsilane **364** (1eq.) and aldehyde **689** (1.1eq.) in DCM (0.1M / very dry) was added the Lewis acid Et₂AlCl (1eq.) dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 1h. Then the reaction was allowed to rise to -10°C over 1h and the reaction quenched with a saturated solution of NaHCO₃. The mixture was strongly stirred and led come to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with 3 x DCM, dried (MgSO₄), filtrated, and the solvent evaporated under *vacuum*. The crude was purified by silica gel chromatography (Hex : AcOEt 30:1) to provide the desired ene adduct.

Yield: 61%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.02 (9H, s, H-1), 0.11 (6H, s, H-3), 0.92 (9H, s, H-5), 0.94 (6H, s, H-11), 1.19 (1H, d, *J* = 13.2 Hz, H-2b), 1.76 (1H, dd, *J* = 13.8, 10.7 Hz, H-8b), 1.85 (1H, d, *J* = 13.4 Hz, H-2a), 2.08 (1H, dd, *J* = 13.9, 1.9 Hz, H-8a), 3.27 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-12b), 3.38 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-12a), 3.54 (1H, dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, H-9), 4.52 (2H, s, H-13), 6.08 (1H, s, H-7), 7.40-7.26 (5H, m, H-15, H-16, H-17)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -4.88 (C-3b), -4.74 (C-3a), -0.28 (C-1), 17.23 (C-4), 20.31 (C-2), 22.30 (C-11), 26.06 (C-5), 35.88 (C-8), 38.69 (C-10), 72.84 (C-9), 73.65 (C-12), 78.49 (C-13), 115.88

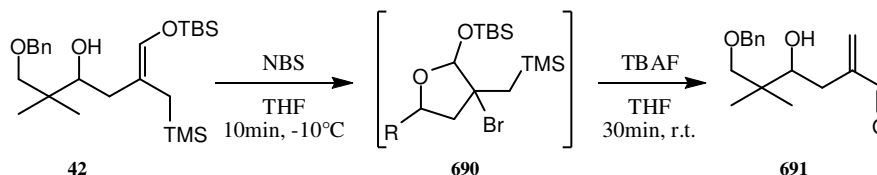
VI. Experimental Part

(C-6), 127.57 - 128.47 (C-15, C-16 or C-17), 134.01 (C-7), 138.82 (C-14)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M^+) 450 (3), ($M^+ - CH_3^+$) 435 (17), 319 (60), 265 (100), ($M^+ - BnOCH_2C(CH_3)_2CHOH$) 257 (16), 159 (66), ($PhCH_2^+$) 91 (41), (Me_3Si^+) 73 (19).

IR (film): 3492, 3030-2856, 1659, 1472, 1409, 1362, 1248, 1148, 1098, 1018, 838, 734 and 697

Synthesis of 6-(benzyloxy)-4-hydroxy-5,5-dimethyl-2-methylenehexanal



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
42 (451)	1	5		11.09
NBS (177)	1	1.96		
TBAF (1M/THF)	2		22.2	
THF			110+110	

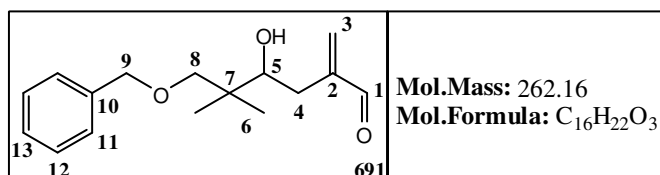
To a solution of ene adduct **42** (1 eq.) in anhydrous THF (0.1M) was added NBS (1 eq.), dissolved in the same solvent (0.5M). After stirring for 10 minutes, the THF was removed *in vacuo*. The resulting white precipitate was filtered and washed with pentane. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the bromo-intermediate **690** as a pure colourless liquid. This crude and extremely sensitive material was directly used in the subsequent double desilylation step.

A 1 M solution of TBAF in THF (2eq.) was added to a solution of silylated acetal **690** (1eq.) in the same solvent (0.1M). The resulting yellow mixture was stirred for 5 minutes after which time TLC monitoring clearly indicated the end of the reaction. The solution was then diluted with Et₂O (20 ml) and transferred to a separatory funnel containing brine (20 ml). After separation, the aqueous phase was extracted with 3 x ether. The combined organic layers were dried (MgSO₄) before filtering and concentration *in vacuo*. Flash column

VI. Experimental Part

chromatography of the residue using 3/1 hexane/AcOEt as the eluent, afforded the aldehyde **691** in the form of a colourless liquid.

Yield: 85%



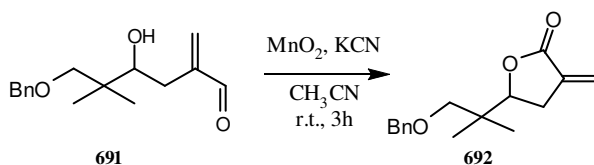
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.97 (3H, s, H-6b), 0.98 (3H, s, H-6a), 2.15 (1H, dd, *J* = 14.2, 10.6 Hz, H-4b), 2.55 (1H, bd, *J* = 13.9 Hz, H-4a), 3.32 (1H, *J* = 8.9 Hz, H-8b), 3.43 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, H-8a), 3.57 (1H, ddd, *J* = 10.6, 4.6, 1.9 Hz, H-5), 4.51 (2H, s, H-9), 6.10 (1H, s, H-3b), 6.44 (1H, s, H-3a), 7.40-7.26 (5H, m, H-11, H-12, H-13), 9.56 (1H, s, H-1)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 19.87 (C-6b), 22.68 (C-6a), 30.91 (C-4), 38.52 (C-7); 73.64 (C-8), 76.67 (C-4), 79.67 (C-9), 127.76 - 128.44 (C-11, C-12 and C-13), 136.32 (C-3), 137.72 (C-10), 147.78 (C-2), 195.14 (C-1)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 262 (6), (M⁺·OH) 245 (20), (M⁺·H₂O) 244 (34), 213 (44), (M⁺·CH₂C(CH₃)₂CHO) 193 (56), (M⁺·PhCH₂) 171 (36), (PhCH₂⁺) 91 (100)

IR (film): 3466, 3064, 2872, 1687, 1453, 1362, 1097, 1027, 738 and 698

Synthesis of 5-(1-(benzyloxy)-2-methylpropan-2-yl)-3-methylenedihydrofuran-2-one

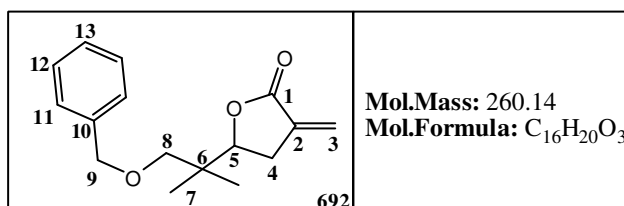


VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
691 (262)	1	2.4		9.16
MnO ₂ (87)	20	15.94		183.2
KCN (65)	1	0.595		
CH ₃ CN			90	

To a cold (0°C) solution of aldehyde **691** (1 eq.) in acetonitrile (0.1M) was successively added freshly prepared, dry MnO₂ (20 eq.) and potassium cyanide (1 eq.). The resulting black slurry was stirred for half an hour after which time it was filtered through silica gel. The solvent was removed *in vacuum* and the residue purified by flash column chromatography (silica gel: 13/1 Hexane/EtOAc). Evaporation of the solvents furnished the pure lactone **692** as a colourless liquid.

Yield: 84%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.93 (3H, s, H-7b), 0.94 (3H, s, H-7a), 2.83 (2H, dt, J = 7.5, 2.8 Hz, H-4), 3.26 (1H, d, J = 9 Hz, H-8b), 3.37 (1H, d, J = 9 Hz, H-8a), 4.44 (1H, d, J = 11.5 Hz, H-9b), 4.52 (1H, d, J = 11.5 Hz, H-9a), 4.57 (1H, t, J = 7.4 Hz, H-5), 5.60 (1H, t, J = 3 Hz, H-3b), 6.20 (1H, t, J = 3 Hz, H-3a), 7.41-7.28 (5H, m, H-11, H-12, H-13)

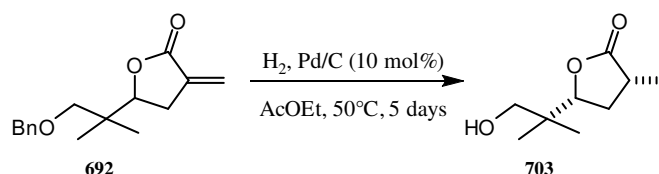
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 19.95 and 19.40 (C-7), 28.56 (C-4), 38.29 (C-6), 73.35 (C-8), 76.12 (C-9), 80.92 (C-5), 121.29 (C-3), 128.25, 127.45 and 127.35 (C-11, C-12 and C-13), 135.24 (C-2), 138.36 (C-10), 170.32 (C-1)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 261 (4), 242 (40), 186 (34), (M⁺-PhCH₂⁺) 169 (8), 139 (24), (M⁺-BnOCH₂C(CH₃)₂) 97 (20), (PhCH₂⁺) 91 (100), (Ph⁺) 77 (5)

IR (film): 3063, 2858, 1764, 1664, 1453, 1280, 1130, 1100, 738 and 698

VI. Experimental Part

Synthesis of 5-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-methyldihydrofuran-2-one

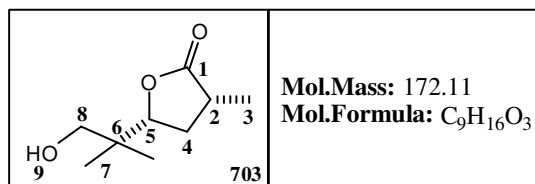


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
692 (260)	1	2		7.69
Pd/C (Pd 5mol%)	0.1	0.016		
AcOEt			75	

The methylene-lactone **692** (1eq.) and the palladium (10mol%) were charged in AcOEt (0.1M) under hydrogen pressure (1.5bar). The black solution was heated to 50°C and the solution stirred for 5 days (110h). After complete consummation of the starting material (TLC), the reaction mixture was filtrated trough a 1 / 1 ratio of Celite / Silice, and the filtrate washed 2 times with AcOEt. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the crude was purified on silica gel chromatography (EP / AcOEt : 2 / 1) to provide the desired alcohol as a colourless oil.

Yield: 99%

Diastereoisomeric Selectivity: 18 : 1 (*Syn* : *Anti*)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.90 (3H, s, H-7b), 0.92 (3H, s, H-7a), 1.27 (3H, d, J = 7.2 Hz, H-3), 1.67 (1H, bs, H-9), 1.68 (1H, q, J = 12.2 Hz, H-4b), 2.30 (1H, ddd, J = 12.6, 9, 5.7 Hz, H-4a), 2.68 (1H, ddq, J = 12.4, 9, 7.3 Hz, H-2), 3.43 (1H, d, J = 11.1 Hz, H-

VI. Experimental Part

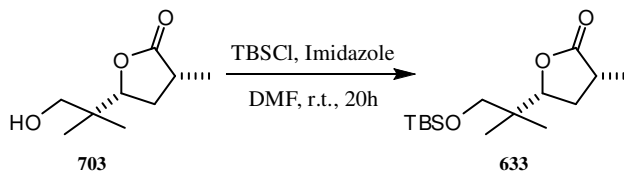
8b), 3.54 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H-8a) 4.36 (1H, dd, $J = 11.1, 5.7$ Hz, H-5)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 15.11 (C-3), 18.81 (C-7 b), 19.99 (C-7a), 32.11 (C-4), 36.05 (C-2), 38.08 (C-6), 69.61 (C-8), 82.42 (C-5) 179.72 (C-1)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): 173 (MH^+) (4), 155 ($\text{M}^{++} - \text{OH}^+$) (4), 142 (40), 117 (36), 99 ($\text{M}^{++} - \text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2^+$) (100), 73 ($\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2^+$) (8), 71 (32), 56 ($t\text{Bu}^+$) (24).

IR (film): 3462, 2969, 2877, 1768n1178, 1053, 934

Synthesis of 5-(1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpropan-2-yl)-3-methyldihydrofuran-2-one

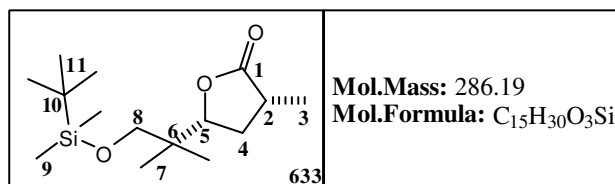


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
703 (172)	1	1.3		7.56
TBSCl (150.5)	1.5	1.71		11.34
Imidazole (68)	3	1.54		22.67
DMF			3.5	

To a solution of TBSCl (1.5eq.) and imidazole (3eq.) in dry DMF (2M) was added dropwise the alcohol **703** (1eq.) at 0°C. After 15 minutes of stirring, the mixture was allowed to rise to room temperature and the stirring was continued over night. To this solution was added hexane and the two layers were stirred for 10 minutes. Then the layers were separated and the organic layer dried over K_2CO_3 . After evaporation of the solvent, the crude was purified on silica gel chromatography to provide the desired product as a colourless oil.

Yield: 95%

VI. Experimental Part



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.05 (s, 6H, H-9), 0.86 (s, 3H, H-7a), 0.88 (s, 3H, H-7b), 0.91 (s, 9H, H-11), 1.25 (d, 3H, J = 6 Hz, H-3), 1.70 (q, 1H, J = 11.2 Hz, H-4a), 2.26 (m, 1H, H-4b), 2.64 (m, 1H, H-2), 3.34 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-8a), 3.45 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-8b), 4.33 (1H, dd, J = 5.7, 11.1 Hz, H-5)

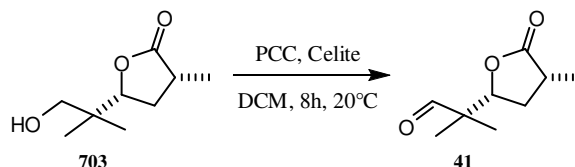
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -5.47 (C-9), 15.10 (C-3), 18.37 (C-10), 19.30 (C-7a), 19.69 (C-7b), 25.78 (C-11), 32.03 (C-4), 36.17 (C-2), 38.25 (C-6), 69.11 (C-8), 81.89 (C-5), 179.88 (C-1)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 287.1 (100), (M⁺-.CH₃) 271.0 (40), 269.1 (50), 229.1 (80), 199.1 (65), 189 (35), 183.1 (45), (M⁺-.OTBS) 155.1 (70), 74.9 (50)

IR (film): 2970, 2877, 2720, 1760, 1466, 1250, 1178, 1105, 1037, 933

HRMS: calc.: 309.18618; found: 309.18609 (C₁₅H₃₀O₃SiNa)

Synthesis of 2-methyl-2-(-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)propanal



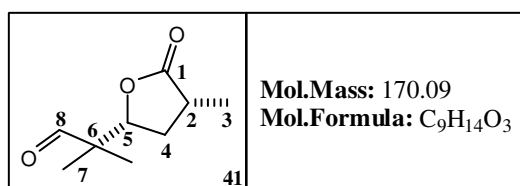
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
703 (172)	1	0.5		2.9
PCC (215.5)	3	1.88		8.7
Celite [®]	0.1 g/mmol	3		
DCM			15	

To a solution of PCC (3eq.) and Celite[®] (1 g/mmol of alcohol) in dry DCM (0.2M) was added dropwise alcohol **703** (1eq.) in an 1M solution of DCM. The black reaction was stirred for several hours and at complete consumption of the starting material, the reaction was

VI. Experimental Part

diluted with Et₂O and the whole mixture filtrated onto Celite[®]. The Celite[®] was washed with 3 x Et₂O and the solvent was then removed under *vacuum*. This crude was again diluted in Et₂O and this time it was filtrated through silice before a second evaporation of the solvent, to afford the desired product as a colourless oil.

Yield: 99%



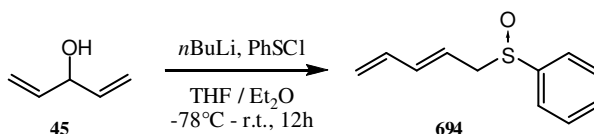
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1.06 (3H, s, H-7b), 1.07 (3H, s, H-7a), 1.19 (3H, d, J = 7.2 Hz, H-3), 1.59 (1H, q, J = 12.3 Hz, H-4a), 2.36 (1H, ddd, J = 12.3, 8.7, 5.7 Hz, H-4b), 2.68 (1H, ddq, J = 12.3, 8.7, 7.3 Hz, H-2), 4.27 (1H, dd, J = 10.5, 5.7 Hz, H-5), 9.50 (1H, s, H-8)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 14.75 (C-3), 16.94 (C-7a), 18.05 (C-7b), 31.96 (C-4), 35.18 (C-2), 48.21 (C-6), 80.48 (C-5), 178.42 (C-1), 203.18 (C-7)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 171 (77), (M⁺ - OH[•]) 153 (100), 143 (25), 142 (20), 125 (57), 115 (14), (M⁺ - [•]OCHC(CH₃)₂) 99 (55), 97 (36), ([•]OCHC(CH₃)₂) 71 (8), 69 (16).

IR (film): 2973, 2877, 2718, 1774, 1712, 1466, 1178, 1037, 933

Synthesis of (E)-(E)-(penta-2,4-dienylsulfinyl)benzene



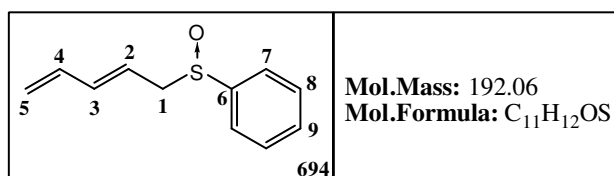
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
45 (84)	1	1		11.9
<i>n</i> BuLi (1.6M/Hex)	1.2		9	14.29
PhSCl (144)	1	1.71		11.9
Et ₂ O			55	
THF			55	

VI. Experimental Part

To a cold (-20°C) of alcohol **45** (1eq.) in dry THF (0.2M) was added dropwise a solution of *n*BuLi (1.2eq.) in hexane (1.6M). After some minutes a blue-green colour appeared and at this moment the solution was cooled down to -78°C, then a solution of PhSCl (1.eq.) in Et₂O (0.2M) was added slowly over 40 minutes. The mixture was allowed to come slowly to room temperature (2h) and stirring was continued for 12 more hours.

The reaction was quenched with water and the product extracted with 3 x Et₂O. Then the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and filtrated. Once the solvents evaporated under *vacuum*, the crude was purified by silica gel chromatography (Hex /AcOEt : 4 / 1), to furnish the desired sulfoxide as a viscous oil.

Yield: 74%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 3.54 (1H, dd, *J* = 12.6, 7.8 Hz, H-1a), 3.61 (1H, dd, *J* = 12.6, 7.8 Hz, H-1b), 5.12 (1H, d, *J* = 10 Hz, H-5a), 5.18 (1H, d, *J* = 16.2 Hz, H-5b), 5.49 (1H, dt, *J* = 15.3, 7.6 Hz, H-2), 6.09 (1H, dd, *J* = 15.3, 10. Hz, H-3), 6.28 (1H, dt, *J* = 16.8, 10 Hz, H-4), 7.53 – 7.49 (3H, m, H-8 and H-8), 7.61-7.54 (2H, m, H-7)

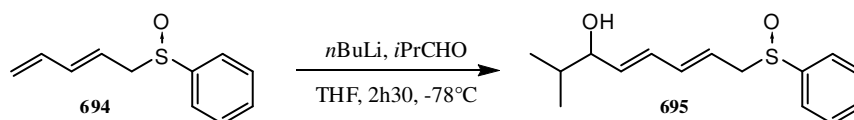
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 60.53 (C-1), 118.92 (C-5), 119.7 (C-2 r C-3 or C-4), 124.35 (C-7), 129.00 (C-8), 131.09 (C-9), 135.70 (C-2 or C-3 or C-4), 139.18 (C-2 or C-3 or C-4), 143.10 (C-6)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 192 (8), 126 (25), (M⁺-C₅H₇[•]) 125 (12), 97 (11), (M⁺-SOC₅H₇[•]) 77 (17), (M⁺-SOC₆H₅[•]) 67 (100), 65 (16).

IR (film): 3084, 2912, 1599, 1582, 1443, 1085, 1042, 1004, 909, 749 and 691

VI. Experimental Part

Synthesis of (E,E)-2,2-dimethyl-8-(phenylsulfinyl)octa-4,6-dien-3-ol

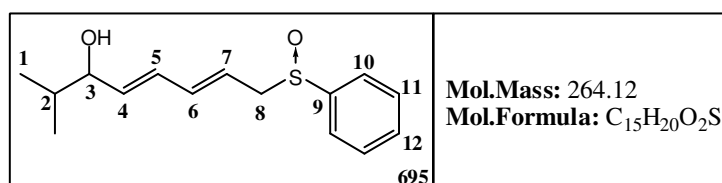


Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
694 (192)	1	800		4.17
$n\text{BuLi}$ (1.6M/Hex.)	1		2.6	4.17
$i\text{PrCHO}$ (72)	0.95	285		3.96
THF			41	

To a cold solution (-78°C) of sulfoxide **694** (1eq.) in dry THF (0.1M) was added dropwise $n\text{BuLi}$ (1eq. / 1.6M/Hex.). The reaction was stirred for 20 minutes and the colour changed to dark red. At this moment aldehyde **695** (0.95) was added to the reaction mixture and the colour changed to yellow during the next 2h30 at -78°C .

Once the reaction finished (TLC), it was poured onto an aqueous solution of $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat.}}$ and the product extracted with 3 x Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and filtrated. After evaporation of the solvent, the crude was purified by silica gel chromatography (DCM / AcOEt : 2 / 1) to provide the desired product as a colourless viscous oil.

Yield: 90% (ratio diastereomers 1 : 1)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 0.87 (6H, d, $J = 6.7$ Hz, H-1), 0.91 (6H, d, $J = 6.7$ Hz, H-1), 1.79-1.63 (2H, m, H-2 and H-2'), 1.77 (2H, bs, OH and OH'), 3.64-3.44 (4H, m, H-8 and H-8'), 3.91-3.79 (2H, m, H-3 and H-3'), 5.52-5.37 (2H, m, H-7 and H-7'), 5.66 (2H, dd, $J = 14.4, 5.7$ Hz, H-4 and H-4'), 6.22-6 (4H, m, H-5, H-5', H-5, H-5', H-6 and H-6'), 7.62-7.44 (10H, m, H-10, H-10', H-11, H-11', H-12, H-12')

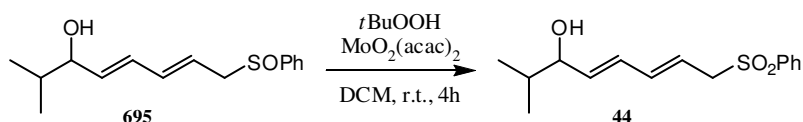
VI. Experimental Part

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 17.81 and 18.18 (C-1 and C-1'), 34.05 (C-2 and C-2'), 60.75 (C-8 and C-8'), 77.28 (C-3 and C-3'), 119.42 (C-7 and C-7'), 124.41 (C-10 and C-10'), 129.01 (C-11 and C-11'), 129.77 (C-5 and C-5'), 131.07 (C-12 and C-12'), 136.49 (C-4 and C-4'), 138.09 (C-6 and C-6'), 143.42 (C-9 and C-9')

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): ($\text{M}^+ - i\text{PrCHOH}^+$) 192 (4), 162 (32), 145 (59), (PhSO^+) 125 (44), 106 (58), 89 (92), 84 (99), 67 (61), ($i\text{Pr}^+$) 43 (36).

IR (film): 3405, 3056, 2866, 1654, 1582, 1477, 1444, 1085, 1033, 993, 747 and 691

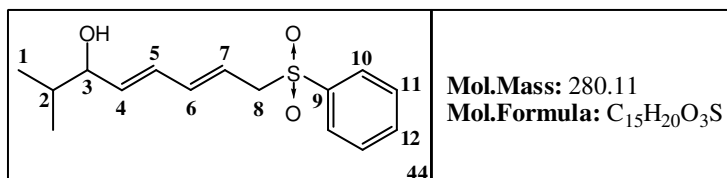
Synthesis of (E,E)-2,2-dimethyl-8-(phenylsulfonyl)octa-4,6-dien-3-ol



Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
695 (264)	1	950		3.6
<i>t</i> BuOOH (5.5M/Dec)	1		0.65	
$\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ (332)	0.02	24		0.07
DCM			36	

$\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ (2mol%) was purged thrice, by a *vacuum*-Ar cycle, before the addition of a solution of *sulfoxide* **695** (1eq.) in degassed DCM (0.1M). Then a 5.5 M solution of *t*BuOOH in decane (1eq.) was added (plastic needle) dropwise to the reaction mixture. This mixture was stirred for 5h, before the whole mixture was put on silica gel chromatography to purify the product with DCM / AcOEt as eluents (4 / 1 then 1/1).

Yield: 70% (conversion 90%)



VI. Experimental Part

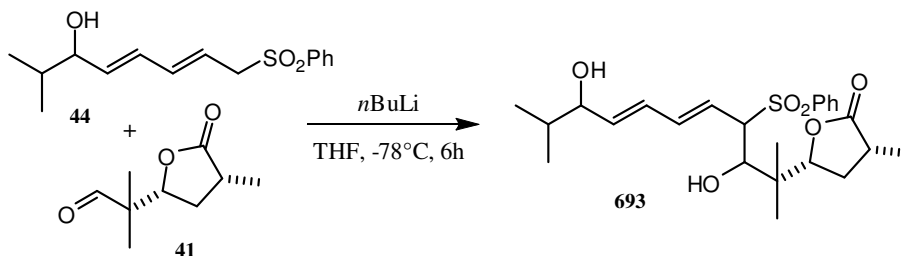
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.86 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-1), 0.90 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-1a), 1.61 (1H, bs, OH), 1.73 (1H, hept, *J* = 6.3 Hz, H-2), 3.61 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, H-8), 3.89 (1H, t, *J* = 5.7 Hz, H-3), 5.55 (1H, dt, *J* = 15, 7.5 Hz, H-7), 5.65 (1H, dd, *J* = 15.3, 6.9 Hz, H-4), 6.02 (1H, dd, *J* = 14.7, 10.5 Hz, H-6), 6.18 (1H, dd, *J* = 14.7, 10.5 Hz, H-5), 7.55 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, H-11), 7.65 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H-12), 7.85 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H-10)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 17.71 (C-1), 18.08 (C-1'), 33.87 (C-2), 60.16 (C-8), 76.96 (C-3), 117.80 (C-7), 128.37 (C-11), 128.90 (C-10), 129.21 (C-5), 133.64 (C-12), 137.26 (C-4), 138.45 (C-9), 138.75 (C-6)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 279 (2), M⁺·OH 263 (4), 183 (44), 179 (18), (PhSO₂⁺) 141(6), (*i*PrCH(OH)CH=CH-CH=CH-CH₂)⁺ 139 (40), 135 (21), 89 (100), 83 (18)

IR (film): 3524, 3064, 2868, 1654, 1585, 1477, 1447, 1317, 1147, 1085, 993, 732, 688

Synthesis 5-((E,E)-3,9-dihydroxy-2,10-dimethyl-4-(phenylsulfonyl)undeca-5,7-dien-2-yl)-3-methyldihydrofuran-2-one



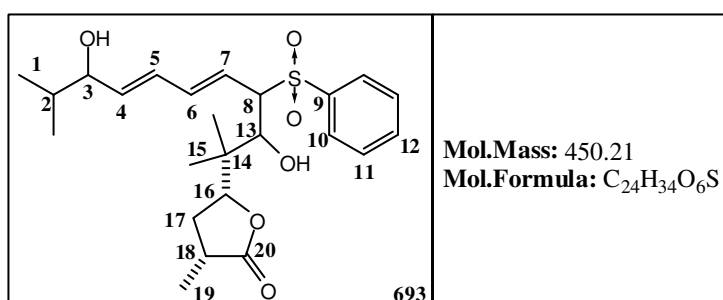
Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
41 (170)	1	450		2.65
<i>n</i> BuLi (1.6M/Hex)	2.05		3.4	
44 (280)	1	740		2.65
THF			27	

A 1.6 M solution of *n*BuLi in hexane (2.05eq.) was added dropwise to a cold (-78°C) solution of sulfone **44** (1eq.) in dry THF (0.1M). After 10 minutes of stirring a solution of aldehyde **41** (1eq.) in THF (0.5M) was added dropwise to the orange solution. This reaction mixture was

VI. Experimental Part

stirred for 5 hours (TLC) at -78°C and then allowed to come to room temperature. Now the solution was diluted in Et_2O and the reaction quenched with a solution of $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. The aqueous layer was extracted with 3 x Et_2O and the combined organic layers washed with brine and dried over MgSO_4 . After evaporation of the solvents, the crude was purified by silica gel chromatography ($\text{DCM} / \text{AcOEt} : 9 / 1$ - $3 / 1$) to provide the desired product as a white solid.

Yield: 90%



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 0.93-0.82 (m, H-15), 1.0 (d, $J = 7.2$ Hz, H-1 or H-19), 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, H-1 or H-19), [2.71-2.52 and 2.46-2.2 ; 2.02-1.91 (m), 1.76-1.57 (m)] (H-2, H-18 and H-19), [4.79 (dd, $J = 11.1, 5.7$ Hz), 4.63 (dd, $J = 10.8, 5.7$ Hz), 4.61-4.57 (m), 4.51-4.45 (m), 4.42 (t, $J = 3.9$ Hz), 4.35 (dd, $J = 10.8, 3.9$ Hz), 4.25 (dd, $J = 8.1, 3.9$ Hz), 4.19-4.11 (m), 3.92-3.77 (m), 3.32-3.26 (m)] (H-3, H-8, H-13 and H-16), 6.21-6.02 and 5.90-5.25 (m, H-4, H-5, H-6 and H-7), 7.52 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-11), 7.64 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-12), 7.82 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-10)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): [19.91, 19.81, 19.76, 18.89, 18.74, 18.45, 18.24, 180.7, 17.82, 17.56, 17.47, 17.31, 16.34, 14.86 and 14.78] (C-1, C-2, C-15 and C-19), [35.61 and 33.89] (C-18), [32.30, 32.15, 31.91 and 31.66] (C-17), [42, 41.53 and 41.07] (C-14), [71.35, 71.18, 70.90 and 70.35] (C-3 or C-8 or C-13 or C-16), [74.29, 74.13, 73.80 and 73.33] (C-3 or C-8 or C-13 or C-16), [77.25, 76.69 and 76.52] (C-3 or C-8 or C-13 or C-16), [82.63, 81.43, 81.24 and 80.49] (C-3 or C-8 or C-13 or C-16), 120.69, 120.45, 120.37 and 120.13 (C-6 or C-7), 123.04, 122.87, 122.22 and 121.93 (C-6 or C-7), [129.21 and 128.81] (C-10 and C-11), [133.98, 133.88, 129.84, 129.7, 129.05, 128.95, 128.54 and 128.34] (C-12 and C-4), [139.22, 139.04,

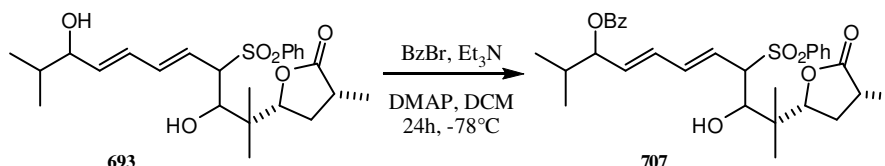
VI. Experimental Part

137.79 and 137.65] (C-7), 137.43, 136.95, 136.66 and 136.4 (C-9), 179.19, 179.05, 178.92 and 178.73 (C-20)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 452 (1), 155 (12), 139 (16), (*i*PrCH(OH)CH=CH-CH=CH⁺) 125 (16), (M^{•+} - *i*PrCH(OH)CH=CH-CH=CH-CH(SO₂Ph)CH(OH)C(CH₃)₂)⁺ 99 (25), 91(26), 86 (75), 84 (100).

IR (film): 3500, 2696, 2876, 1761, 1653, 1585, 1447, 1289, 1141, 995, 733, 688

Synthesis of (4E,6E)-9-hydroxy-2,10-dimethyl-10-(-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-8-(phenylsulfonyl)undeca-4,6-dien-3-yl benzoate

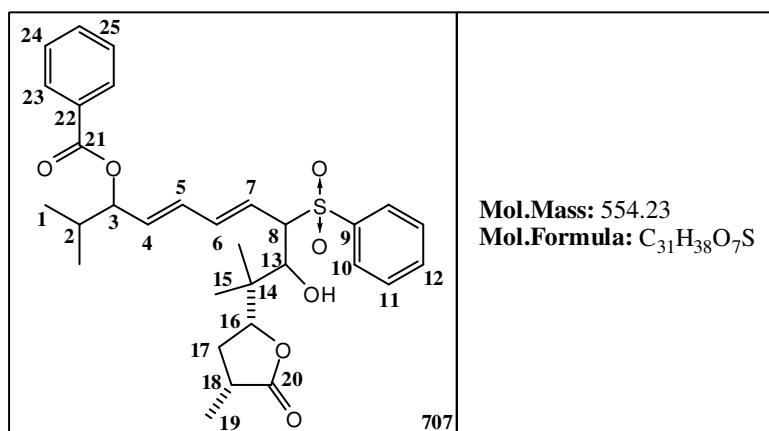


Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
693 (450)	1	500		1.11
BzBr (184)	1.1	225		1.22
DMAP (122)	0.1	14		0.11
Et ₃ N (101)	1.1	123		1.22
DCM			10	

To a cold solution (-10°C) of sulfone **693** (1eq.) in dry DCM (0.1M) was successively added freshly distilled Et₃N (1.1eq.), DMAP (0.1eq.) and BzBr (1.1eq.). The solution was then allowed to warm at room temperature and was stirred for 24 hours. The mixture was then poured onto a solution of water/NaHCO₃ (20/2) and the aqueous phase extracted thrice with DCM. After washing the combined organic layers with brine, the organic phase were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (Et₂O : hexane 7 : 3) as the eluent to afford the title ompound as a white solid.

Yield: 94%

VI. Experimental Part



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 4 diastéréomères: [1.22-1.17 (m), 0.94-0.88 (m) and 0.84-0.77 (m)] (H-1, H-15 and H-19), [2.66-2.52 and 2.38-2.13, 1.97-1.88 (m), 1.70-1.50 (m)] (H-2, H-17 and H-18), [4.72 (dd, J = 11.1, 5.4 Hz), 4.57 (dd, J = 10.8, 5.4 Hz) ; 4.55 (s) ; 4.48 (s), 4.39 (dd, J = 10.8, 5.4 Hz), 4.31-4.21 (m), 4.13-4.03 (m) ; 3.91-3.73 (m) ; 3.6-3.4 (m) and 3.15-3.05 (m)] (H-8, H-13 and H-16), 6.21-6.04 and 5.90-5.21 (m, H-4, H-5, H-6, H-7 and H-3), 7.73-7.68, 8.05-7.73 (m, H-10, H-11, H-12, H-23, H-24 and H-25)

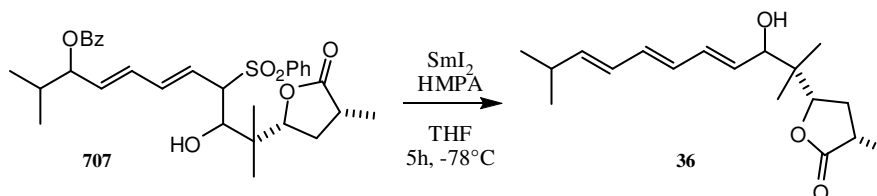
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): [19.77, 19.71, 19.65, 18.71, 18.64, 18.27, 18.02, 17.88, 17.73, 17.15, 15.27, 14.71 and 14.62] (C-1, C-2, C-15 and C-19), [31.94, 31.72 and 31.45] (C-17), [35.45, 32.18, 32.10] (C-18), [41.81, 41.40 and 40.95] (C-14), [71.05, 70.83, 70.27] (C-8 or C-13 or C-16), [74.24, 73.81, 73.65 and 73.3] (C-8 or C-13 or C-16), [78.64 and 76.33] (C-3), [82.46, 81.22, 81.03 and 80.35] (C-8 or C-13 or C-16), 121.70, 121.49, 121.39 and 121.20 (C-5 or C-6), 125.11, 123.89, 122.81, 123.12 and 122.98 (C-5 or C-6), [129.34, 129.12, 128.66, 128.24] (C-10, C-11, C-23 and C-24), 130.35 and 130.27 (C-22), [133.82, 133.71, 133.62, 133.55, 132.83, 132.14, 132.01, 131.48, 131.39, 130.99, 130.74, 130.63] (C-7, C-12 and C-25), [136.98, 136.75, 136.42 and 136.15] (C-9), 138.65, 138.47, 137.54 and 137.25 (C-4 and C-7), 165.72 (C-21), 179.17, 179.03, 178.89 and 178.75 (C-20)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 554 (2), 262 (100), (M⁺-iPrCH(OBz)CH=CH-CH=CH-CH(SO₂Ph)CH(OH)⁺) 141 (99).

IR (film): 3500, 3064, 2877, 1767, 1716, 1618, 1585, 1449, 1272, 1142, 996, 734, 689

VI. Experimental Part

Synthesis of 5-((4E,6E,8E)-3-hydroxy-2,10-dimethylundeca-4,6,8-trien-2-yl)-3-methyldihydrofuran-2(3H)-one



Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
707 (554)	1	200		0.36
Sm (152)	4	220		1.44
HMPA (179 – d =1.03)	5		3.2	1.81
I ₂ Et (282)	3.9	397		1.41
THF			0.8 + 4	

Dry samarium (4eq.) and iodoethane (3.9eq.) were introduced in dry degassed THF (0.5M) under *vacuum* at room temperature. The mixture was put under argon and the whole solution stirred for 1h at room temperature until a dark colour appears.

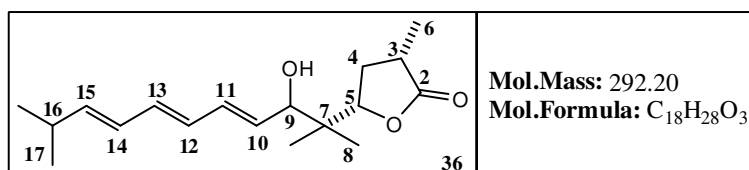
The reaction was cooled to -78°C and a solution of sulfone **707** (1eq.) in dry THF (0.1M) added dropwise to the reaction mixture. Immediately after this addition, HMPA (excess) was added to the reaction mixture and the stirring continued for 4h. To come to complete conversion a second addition of HMPA was realised and the solution was again stirred for 1h at -78°C . The reaction was then quenched with an aqueous solution of $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ and the reaction was stirred for 30 minutes.

The resulting milky white solution was then diluted with Et_2O (20 ml) and poured onto an aqueous saturated sodium thiosulfate solution (10 % - 20 ml). The aqueous phase was extracted 3 x Et_2O and the combined organic solutions washed with water and with brine before drying over MgSO_4 . After filtration and evaporation of the solvent, the crude was purified by neutralised silica gel chromatography (Hex : Et_2O / 1 : 1) to provide the desired product as a viscous colourless oil.

Yield: 90%

Diastereoselectivity: 1 : 1

VI. Experimental Part



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer 1: 1.1-0.97 (12H, m, H-17 and H-8), 1.26 (3H, d, J = 6.7 Hz, H-6), 2.42-2.25 (3H, m, H-4 and H-16), 2.72-2.57 (1H, m, H-3), 4.03 (1H, d, J = 7.7 Hz, H-9), 4.34 (1H, dd, J = 11.5, 5.7 Hz, H-5), [5.68 (1H, dd, J = 14.3, 9.6 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 15.3, 9.6 Hz), 6.31-5.97 (4H, m)](H-10, H-11, H-12, H-13, H-14 and H-15)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer 2: 1.01-0.85 (12H, m, H-17 and H-8), 1.27 (3H, d, J = 7.5 Hz, H-6), 2.42-2.21 (3H, m, H-4 and H-16), 2.74-2.59 (1H, m, H-3), 4.13 (1H, d, J = 7.7 Hz, H-9), 4.65 (1H, dd, J = 10.5, 4.8 Hz, H-5), [5.70 (1H, dd, J = 14.3, 9.6 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 15.3, 9.6 Hz), 6.33-5.97 (4H, m)](H-10, H-11, H-12, H-13, H-14 and H-15)

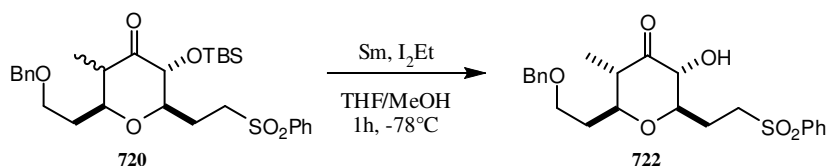
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer 1: 14.91 (C-6), 18.12 and 17.78 (C-17a and C-17b), 22.23 (C-8), 31.24 (C-16), 32.17 (C-4), 35.56 (C-3), 40.65 (C-7), 77.83 (C-5), 82.73 (C-9), 127.07 (C-14), 129.42 (C-15), 130.51 (C-11), 134.36 and 133.70 (C-12 and C-13), 143.38 (C-10), 179.36 (C-2)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): isomer 2: 14.94 (C-6), 18.16 and 17.18 (C-17a and C-17b), 22.27 (C-8), 31.27 (C-16), 32.13 (C-4), 35.71 (C-3), 40.63 (C-7), 76.88 (C-5), 81.26 (C-9), 127.13 (C-14), 130.74 (C-11), 129.51 (C-15), 134.22 and 133.38 (C-12 and C-13), 143.30 (C-10), 179.13 (C-2)

MS (CI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 292 (1), 206 (12), 178 (100), 85 (18).

IR (film): 3446, 3016, 2873, 1770, 1635, 1467, 1174, 998

Synthesis of 2-(2-(benzyloxy)ethyl)-5-hydroxy-3-methyl-6-(2-(phenylsulfonyl)ethyl)dihydro-2H-pyran-4(3H)-one

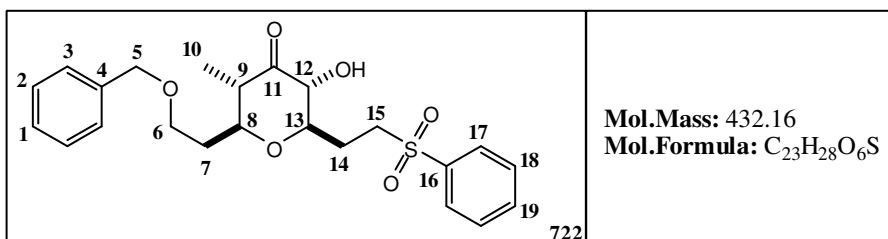


VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
720 (547)	1	50		0.091
Sm (152)	2	28		0.182
I ₂ Et (282)	1.95	49		0.173
MeOH			0.25	
THF			1	

To a slurry of the Sm powder (2eq.) in dry THF (1M) at room temperature was added a solution of 1,2-diiodoethane (1.95eq.) in THF (1M). The resultant olive-green slurry was stirred at ambient temperature for 1 h, after which time the resulting dark blue slurry of SmI₂ formed was cooled to -78°C and treated with a solution of **720** (1eq.) in MeOH (2M) and THF (2M). The resultant brown mixture was stirred for 10 min at -78°C, warmed to room temperature, and then poured into saturated aqueous K₂CO₃. The aqueous phase was extracted with 5xEt₂O and the combined extracts were dried (MgSO₄). The crude was purified by silica gel chromatography (EP : AcOEt – 2 : 1)

Yield: 90%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1.08 (3H, d, J = 7.23 Hz, H-10), 1.63 (1H, m, H-14), 1.8-2.01 (2H, m, H-7), 2.19 (1H, m, H-14), 3.10-3.25 (3H, m, H-8, H-9 and H-13), 3.47, 3.59, 3.70, 3.89 (4x1H, 4m, H-6, H-15), 4.37 (1H, d, J = 4.5 Hz, H-12), 4.40 (q, 2H, J = 12 Hz, H-5), 7.26-7.94 (m, 10H, H1-3 and H-17-19)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) APT (+/-) δ_H (ppm): 10.61 (-C-10), 26.73 (+C-14), 30.74 (+C-7), 48.59 (-C-9), 52.12 (+C-15), 65.99 (+C-6), 72.84 (+C-5), 73.95 (-C-13), 76.33 (-C-8), 79.89 (-C-12), 127.50,

VI. Experimental Part

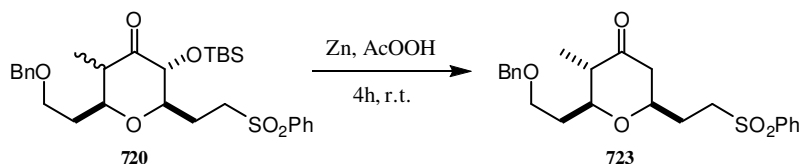
127.96, 128.29, 129.22, 133.01, 133.67 (-C-1, C-2, C-3, C17, C-18 and C-19), 138.03, 138.79 (+C-1 and C-16), 210.34 (+C-11)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺) 432.84 (35), 428.88 (25), (M⁺-OH) 414.96 (25), 306.98 (30), 149.10 (100), (C₇H₇⁺) 91.01 (95)

IR (film): 3454, 2925, 2850, 1728, 1658, 1465, 1257, 1126, 910, 870, 843, 779, 671

A.E.: (C₂₃H₂₈O₆S) Calculated C 63.87%, H 6.52%, S 7.41%; Found C 63.76%, H 6.31%, S 7.49%

Synthesis of 2-(2-(benzyloxy)ethyl)-3-methyl-6-(2-(phenylsulfonyl)ethyl)dihydro-2H-pyran-4-one

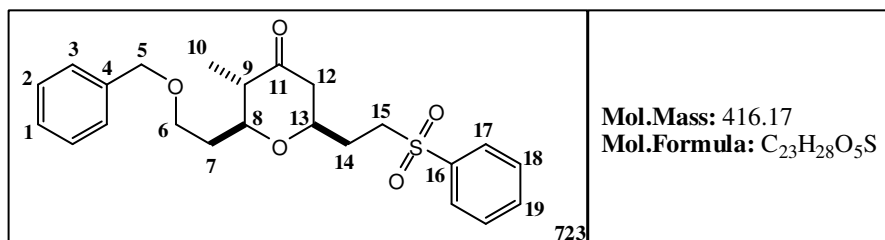


Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
720 (547)	1	50		0.091
Zn (65)	9	54		0.823
AcOOH			1	

A solution of **720** in acetic acid (0.1M) was treated with zinc dust (9eq.) in portions over one hour with magnetic stirring. Stirring was continued for an additional 4 hours and then the reaction mixture was quenched with water. The zinc was filtrated off and the crude extracted with 3xEt₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified on silica gel chromatography to furnish the product as a colorless oil.

Yield: 35%

VI. Experimental Part



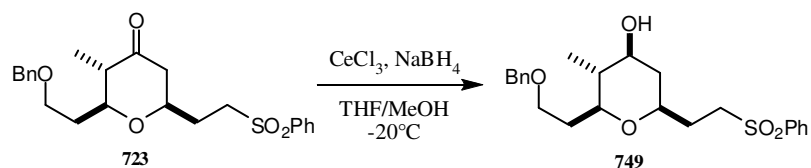
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1.04 (d, 3H, J = 7.4 Hz, H-10), 1.55 and 2.01 (2m, 1H + 1H, H-14), 1.75 (m, 2H, H-7), 1.95 and 2.54 (2m, 1H + 1H, H-12), 3.07-3.20 (m, 3H, H-8, H-9, H-10), 3.45, 3.55, 3.67 and 3.78 (4m, 4x1H, H-15, H-6), 4.35 (q, 2H, J = 11.8 Hz, H-5), 7.38-7.90 (m, 10H, H-1, H-2, H-3, H-17, H-18, H-19)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) APT (+/-) δ_H (ppm): 9.5 (-C10), 26.5 (+C-14), 29.7 (+C-7), 46.2 (+C-12), 48.1 (-C-9), 51.2 (+C15), 65.5 (+C-6), 72.5 (+C-5), 72.8 (-C13), 73.8 (-C8), 127-129 (-C-1, C-2, C-3, C-17, C-18, C19), 137.9 and 138.0 (+C-4, C-16), 208.2 (C-11)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺+Na⁺) 438.84 (65), (M⁺) 416.81 (100), (M⁺-O) 398.94 (65), 381.03 (45), (M⁺-OBn) 308.92 (50), 306.9 (70), 297.01 (45), 291.03 (30)

IR (film): 2930, 2857, 1781, 1459, 1390, 1359, 1235, 1121

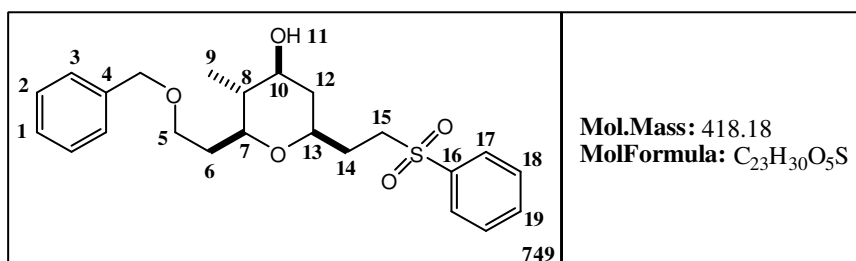
Synthesis of 2-(2-(benzyloxy)ethyl)-3-methyl-6-(2-(phenylsulfonyl)ethyl)tetrahydropyran-4-ol



Product (MM)	equivalent	M (mg)	V (ml)	N (mmol)
723 (416)	1	100		0.24
CeCl ₃ (245)	1	60		0.24
NaBH ₄ (38)	1.5	18		0.36
MeOH			1	
THF			3	

VI. Experimental Part

The $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ was dried overnight under *vacuum* at 150°C . Then it was dissolved in dry THF/MeOH (3/1, 0.1M) and the ketone **723** (1eq.) was added to the reaction mixture under argon. The solution was cooled down to -20°C and an excess of NaBH_4 (1.5eq.) was added to the reaction mixture. After one hour the reaction was quenched with an aqueous solution of HCl. Then it was diluted with water and the product extracted with 3 x DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO_4) and the solvent evaporated under reduced pressure to furnish a colourless crude which was used in the next step without further purification.



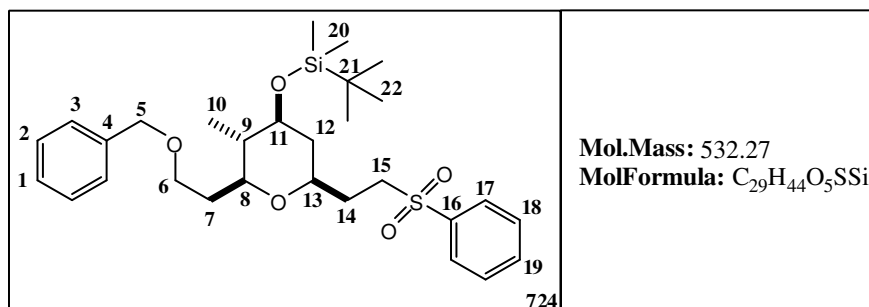
MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M^+) 416.89 (100), ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$) 399.05 (30), ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+$) 324.96 (10)

IR (film): 3448, 2923, 2854, 1712, 1450, 1365, 1280, 1141, 1080, 748, 694

The crude of the alcohol **749** (1eq.) was diluted in dry DCM (0.1M) and TBSCl (1.5eq.) was added to the reaction mixture. The mixture was cooled to 0°C and the Et_3N was added dropwise. After the addition of the base the reaction was stirred for 15 minutes at 0°C and then allowed to come to room temperature overnight. The reaction was quenched with an aqueous solution of NH_4Cl , and the crude was extracted with 3 x DCM. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent evaporated under reduced pressure. The product was purified by silica gel chromatography (EP : AcOEt – 8 : 1).

Yield over 2 steps: 63%

VI. Experimental Part



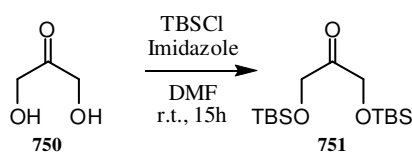
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.06 (2s, 6H, H-20), 0.89 (s, 9H, H-22), 0.95 (d, 3H, J = 7.02 Hz, H-10), 1.25-1.79 (m, 7H, H-7, H-9, H-12, H-14), 3.08 and 3.16 (2m, 2H+2H, H-6 and H-15), 3.25 (m, 3H, H-8, H-11, H-13), 4.41 (dq, 2H, J = 2.8, 12 Hz, H-5), 7.29-7.90 (m, 10H, H-1, H-2, H-3, H-17, H-18, H-19)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -4.6 (-C20), 10.52 (-C-10), 18.15 (+C-21), 25.79 (-C-22), 29.8 (+C-7), 33.11 (+C-14), 39.85 (-C9), 40.01 (+C-12), 52.79 (+C-15), 66.78 (+C-6), 70.94 (-C11), 72.72.92 (+C-5), 73.67 (-C-8), 76.72 (-C-13), 127.7-1233.72 (-C-1, C-2, C-3, C-17, C-18, C-19), 138.46, 139.15 (+C-4, C-16)

MS (APCI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺+Na⁺) 554.4 (100), (M⁺) 530.9 (10), (M⁺-TBS) 416.89 (30), (M⁺-OTBS) 399.05 (15)

IR (film): 2923, 2854, 1712, 1458, 1388, 1265, 1087, 840, 750

Synthesis of 1,3-tert-butyl(ethoxy)dimethylsilanepropan-2-one



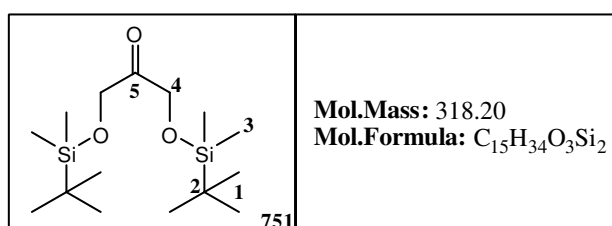
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
750 (90)	1	2		22.22
Imidazole (68)	4	6		88.88
TBSCl (150)	3	10		66.66
DMF			5	

To a solution of TBSCl (3eq.) and diol **750** (1eq.), in dry DMF (5M) under argon at 0°C, was added imidazole (4eq.) in a minimum amount

VI. Experimental Part

of DMF. After complete addition of the imidazole the reaction was stirred for 15 minutes at 0°C and then allowed to come to room temperature. The stirring was continued over night and then quenched with water. The product was extracted with 3xEt₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel chromatography (EP : AcOEt – 10 : 1).

Yield: 90%

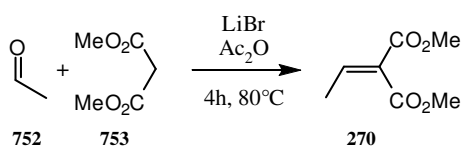


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.09 (12H, s, H-3), 0.91 (18H, s, H-1), 4.42 (4H, s, H-4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): -5.64 (C-3), 18.23 (C-2), 25.59 (C-1), 67.78 (C-4), 208.39 (C-5)

MS (CI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (MH⁺) 319.31 (10), (M⁺-CH₃) 303.19 (20), (M⁺-*t*Bu) 261.17 (65), 145.18 (35), 133.07 (40), 129.14 (30), (TBS⁺) 115.15 (40), (M⁺-2-TBS) 89.02 (95), 84.80 (45), 74.92 (80), 72.99 (100), 56.96 (65)

Synthesis of dimethyl 2-ethylidenemalonate

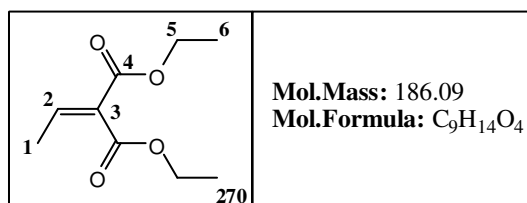


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
Acetaldehyde (44)	3	2		45.46
Dimethyl malonate (132)	1	2		15.15
LiBr (96)	0.2	0.29		3.03
Ac ₂ O (102)	2	3.1		30.30

VI. Experimental Part

Ac₂O (2eq.), LiBr (0.2eq.) and dimethyl malonate (1eq.) were charged in a flask equipped with a reflux condenser under argon. The mixture was heated at 80°C for 4h and then the acetaldehyde was added at once. The reaction was stirred one more hour at 80°C and then allowed to cool to room temperature. An aqueous solution of Na₂CO₃ was added slowly to quench the reaction and then the crude product was extracted by washing the aqueous phase with 3 x Et₂O. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude was purified by silica gel chromatography (cHex : AcOEt – 6 : 1).

Yield: 83%



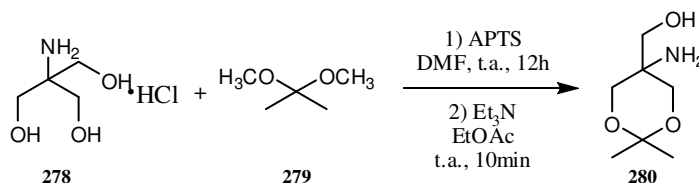
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1.28 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, H-6), 1.32 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, H-6'), 1.94 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, H-1), 4.22 (2H, q, *J* = 6.8 Hz, H-5), 4.29 (2H, q, *J* = 6.8 Hz, H-5'), 7.07 (1H, q, *J* = 7.3 Hz, H-2)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 14.2 (C-6), 15.4 (C-1), 61.2 (C-5), 130.1 (C-3), 144.6 (C-4), 164.5 (C-4)

MS (ESI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺+Na⁺) 209.08 (100)

IR (film): 2999, 2956, 1721, 1649, 1437, 1383, 1262, 1221

Synthesis of (5-amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methanol

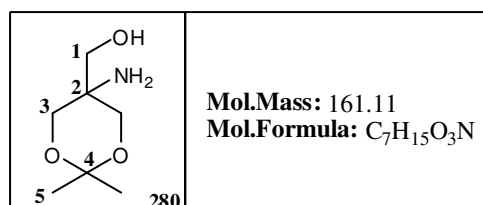


VI. Experimental Part

Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
278 (158)	1	2		12.69
APTS (172)	0.05	0.11		
Et ₃ N (101)	0.9	1.15		11.42
EtOAc			50	
279 (104)	1.1	1.45		13.96
DMF			14	

To a solution of *tris*(hydroxymethyl) aminomethane hydrochloride (1eq.) in anhydrous DMF (1M) was added PTSA (0.05eq.) followed by 2,2-dimethoxypropane (1.1eq.) in one portion. The resulting clear and colourless solution was allowed to stir overnight (12 h) at which time Et₃N (0.06eq.) was added and allowed to stir for an additional 10 min. The mixture was next concentrated in vacuo and treated with Et₃N (0.8eq.) and EtOAc (0.25M). The white precipitate which was formed upon addition of the base was removed via filtration and the filtrate was purified by bulb-to-bulb distillation [85°C/0.7 Torr (bath temp)] to afford 1.63g of a white solid.

Yield: 80%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1.41 (3H, s, H-5), 1.44 (3H, s, H-5'), 2.07 (3H, br, s, H-NH₂), 3.49 (2H, s, H-1), 3.53 (2H, d, *J* = 11.8 Hz, H-3), 3.78 (2H, d, *J* = 11.8 Hz, H-3')

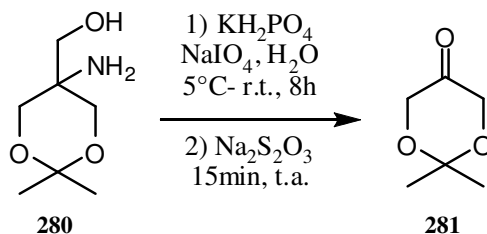
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C (ppm): 22 (C-5), 25 (C-5'), 50 (C-2), 65 (C-1), 67 (C-3), 99 (C-4)

MS (CI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺+H⁺) 162.1 (100), (M⁺-H₂O) 146 (15), 104 (52), 73 (97), 58 (10)

IR (KBr): 3325, 3262

VI. Experimental Part

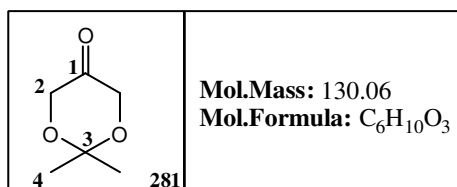
Synthesis of 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
280 (161)	1	1.60		9.94
KH ₂ PO ₄ (136)	1	1.35		9.94
NaIO ₄ (214)	1	2.13		9.94
H ₂ O			30+30	
Na ₂ S ₂ O ₃ (158)	1	1.57		9.94

To a cold (5°C) solution containing 5-amino-5-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane **280** (1eq.) and KH₂PO₄ (1eq.) in water (0.3M) was added dropwise via addition funnel a solution of NaIO₄ (1eq.) in water (0.3M). Upon completion, ca. 3 h, the mixture was allowed to stir for an additional hour at 5°C and then 5 h at r.t. Na₂S₂O₃ (1eq.) was next added, and the resulting solution was allowed to stir for approximately 15 min at which time it was extracted with 15 x CH₂Cl₂. The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered, concentrated in vacuo, and purified by bulb-to-bulb distillation [85°C/20 Torr (bath temp)] to afford 0.97g of a clear and colourless oil.

Yield: 75%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H(ppm): 1.45 (6H, s, H-4), 4.15 (4H, s, H-2)

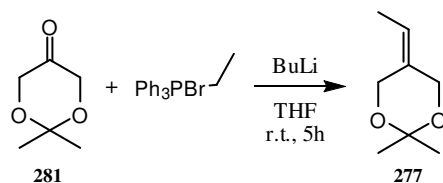
VI. Experimental Part

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 23.6 (C-4), 66.9 (2), 100.2 (C3), 208.1 (C-1)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M^+) 131.1 (100), ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$) 115.1 (40), ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_6$) 100.1 (25), 72.0 (40), 59.0 (35)

IR (KBr): 1755 (C=O)

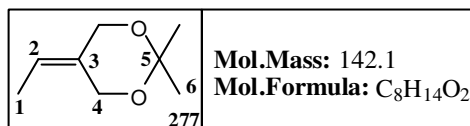
Synthesis of 5-ethylidene-2,2-dimethyl-1,3-dioxane



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
281 (130)	1	1		7.7
$\text{Ph}_3\text{PBrCH}_2\text{CH}_3$ (370)	1.2	3.42		9.23
BuLi (1.6M/Hex)	1.2		5.8	9.23
THF			77	

The phosphate (1.2eq.) was charged in dry THF (0.1M) under argon. The mixture was cooled to 0°C and then BuLi (1.2eq.) was added dropwise to the reaction mixture. After 15 minutes of stirring at 0°C, **281** was added slowly to the yellow solution. The temperature was allowed to rise to room temperature under stirring. After 5 hours reaction time, the mixture was quenched with an NH_4Cl aq. solution. The product was extracted with 3 x Et_2O and then the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was purified on silica gel chromatography (EP : AcOEt 7 : 1).

Yield: 79%



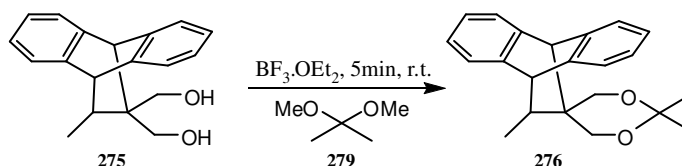
VI. Experimental Part

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 1.43 (6H, s, H-6), 1.57 (3H, d, *J* = 1.11 Hz, H-1), 4.22 (2H, s, H-4), 4.41 (2H, s, H-4'), 5.28 (1H, q, *J* = 1.5 Hz, H-2)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C (ppm): 12.8 (C-1), 26.2 (C-6), 58.7 (C-4), 61.3 (C-4'), 101.9 (C-5), 119.5 (C-2), 136.1 (C-3)

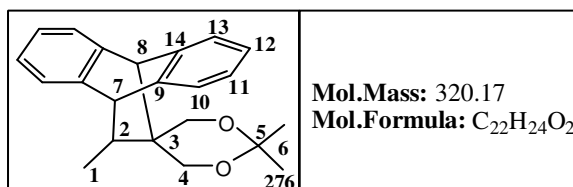
MS (EI, 70 eV) *m/z* (relative intensity, %): (M⁺) 143.1 (65), (M⁺ - CH₃) 127.1 (25), 85.1 (30), 59.0 (100)

Synthesis of acetal **276**



Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
275 (280)	1	1		3.57
BF ₃ ·OEt ₂ (142)	2	1.14		7.14
279 (104)	4	1.49		14.28

The diol **275** was charged in a flame dried flask under argon. An excess of acetal **279** (4eq.) was added to the diol and then BF₃·OEt₂ (2eq.) was added slowly. After 5 minutes of reaction time the reaction was diluted in Et₂O and quenched with water. The product was extracted with 3x Et₂O. The combine organic phases were washed with brine and dried over K₂CO₃. The solvent was evaporated and the crude was recrystallised from hexane to a pure white solid.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.82 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz, H-1), 1.38 (s, 3H, H-6a), 1.45 (dq, 1H, *J* = 2.1, 7.3 Hz, H-2), 1.51 (s, 3H, H-6b), 2.98 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, H-4'a), 3.12 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, H-4'b), 3.27 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, H-4a), 3.51 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, H-4b), 3.87

VI. Experimental Part

(d, 1H, J = 2Hz, H-7), 4.59 (s, 1H, H-8), 7.09 – 7.34 (m, 8H, H-10, H-11, H-12 and H-13)

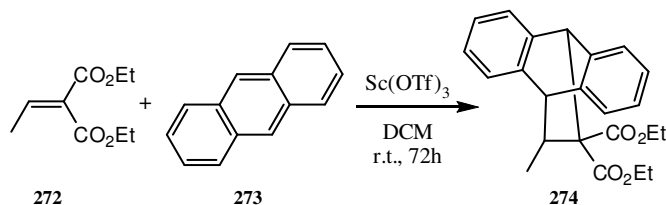
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) ATP (+-) δ_H (ppm): 15.49 (+C-1), 21.06 (+C-6a), 27.08 (+C-6b), 40.22 (-C-3), 40.42 (+C-2), 48.36 (+C-7), 52.54 (+C-8), 65.13 (-C-4a), 68.25 (-C-4b), 98.07 (-C-5), 123.13 - 126.12 (+C-10, C-11, C-12 and C-13), 140.91 - 143.77 (-C-9 and C-14)

MS (EI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (M⁺+Na⁺) 343.78 (100)

IR (film): 3068, 2989, 2852, 1483, 1456, 1382, 1259, 1228, 1193, 1093, 1026, 910, 835, 744, 659

HRMS: calc.: 320.17763; found: 320.17764

Synthesis of diester **274**

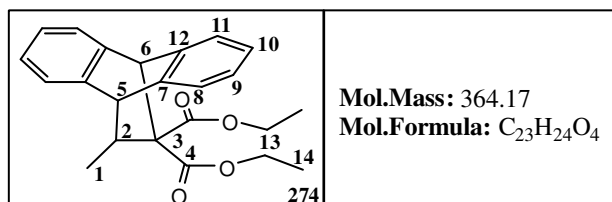


Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
Anthracene (178)	1	1		5.62
272 (186)	1	1.05		5.62
Sc(OTf) ₃ (493)	0.2	0.5		1.01
CHCl ₃			15	

The malonate **272** (1eq.) and the anthracene (1eq.) were charged in a flask under argon in dry chloroform (0.3M). To this mixture was added Sc(OTf)₃ (0.2eq.) and the solution stirred for 3 days until complete conversion. The reaction was then quenched by the addition of water and the product extracted with AcOEt (3x). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated. The crude was recrystallised from hot hexane to furnish the product as a white solid.

Yield: 96%

VI. Experimental Part



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.74 (d, 3H, J = 7.3 Hz, H-1), 1.12 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-14a), 1.19 (t, 3H, J = 7.0 Hz, H-14b), 3.26 (dq, 1H, J = 2.2, 7.1 Hz, H-2), 3.96 (m, 5H, H-13 and H-5), 4.83 (s, 1H, H-6), 7.03 – 7.52 (m, 8H, H-8, H-9, H-10 and H-11)

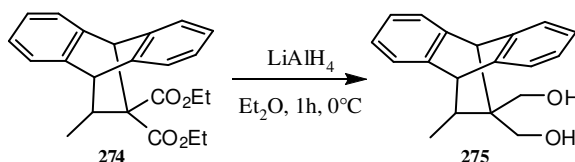
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 14.06 and 14.13 (C-1), 17.5 (C-14), 38.62 (C-2), 50.33 (C-5), 51.66 (C-6), 61.02 and 61.65 (C-13), 63.40 (C-3), 123.98 – 127.25 (C-8, C-9, C-10 and C-11), 139.65 – 144.04 (C-7 and C-12), 170.16 and 170.25 (C-4)

MS (ESI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (2M⁺ + K⁺Na⁺) 791.18 (15), (M⁺ - anthracene⁺ K⁺ Na⁺) 250.36 (100)

IR (film): 2977, 1720, 1448, 1392, 1367, 1255, 1147, 908, 844, 729

HRMS: calc.: 364.16746; found: 364.16770

Synthesis of diol 275



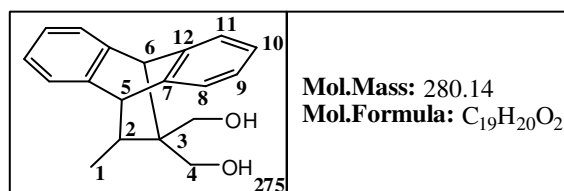
Product (MM)	equivalent	M (g)	V (ml)	N (mmol)
274 (364)	1	1		2.75
LiAlH ₄ (38)	1	0.1		2.75
Et ₂ O			27	

To a solution of compound **274** (1eq.) in dry Et₂O (0.1M), is added slowly the LiAlH₄ (1eq.) at 0°C. This white-grey solution is stirred for 1h30 at room temperature until the end of the reaction (TLC). Then the reaction is again cooled to 0°C and 2ml of water are added dropwise (strong reaction). After 5 minutes 2ml of an aqueous solution of NaOH (10%) is added again dropwise to the reaction mixture, followed by another 2ml of water. This mixture is strongly

VI. Experimental Part

stirred for 15 minutes until the grey colour has completely changed to white. Water is then put to the reaction mixture and the organic layer is extracted with 3 x Et₂O. The combined organic layers are washed with brine and dried over MgSO₄, before evaporation of the solvent. The crude is purified by crystallisation in hexane (1h at 80°) to provide the desired diol as a white powder.

Yield: 95%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 0.79 (d, 3H, J = 7.3 Hz, H-1), 1.42 (dq, 1H, J = 2, 7.3 Hz, H-2), 2.25 (m, 2H, OH), 3.04 (dt, 2H, J = 5, 10.8 Hz, H-4a), 3.42 (qd, 2H, J = 3.7, 10.5 Hz, H-4b), 3.87 (d, 1H, J = 1.9 Hz, H-5), 4.57 (s, 1H, H-6), 7.09 – 7.35 (m, 8H, H-8, H-9, H-10 and H-11)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_H (ppm): 15.16 (C-1), 39.82 (C-2), 45.98 and 46.96 (C-5 and C-6), 52.35 (C-3), 66.91 (C-4), 70.53 (C-4'), 122.98-125.99 (C-8, C-9, C-10 and C-11), 141.22 and 141.70 (C-7 and C-12)

MS (ESI, 70eV) m/z (relative intensity, %): (2M⁺) 558.9 (30), 333.2 (50), 291.2 (100), (M⁺) 279.2 (65), 255.4 (45), 249.2 (35)

IR (film): 3838, 3649, 3253, 1772, 1683, 1555, 1419, 1060, 1022, 765, 738

HRMS: calc.: 279.1385; found: 279.1388

Preparation of B(CH₂TMS)₃

3 eq. of the Grignard reagent TMSCH₂MgCl (1M/Et₂O) was cooled with an ice-bath and then the boron trifluoride diethyl etherate (1eq.), diluted in ether (5M), was added slowly with vigorous stirring. The reaction mixture was stirred overnight and subsequently was refluxed for 4 hrs. Hydrolysis of the mixture, cooled in

VI. Experimental Part

an ice-bath, with 75 ml of saturated NH_4Cl solution was followed by separation and distillation of the organic layer to give the desired 88% $(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_3\text{B}$; b.p. 55-56' (0.4 mm/Hg)

Yield: 85%

Preparation of $\text{Ni}(\text{dppp})\text{Cl}_2$

A hot solution of ligand dpp (1eq.) in 2-propanol (0.2M) was added to a solution of $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.1eq.) in a mixture of 5:2 of 2-propanol:methanol (0.25M). An immediate brown flaky precipitate was observed which on heating turned into a fine red microcrystalline powder. This red product was collected and dried *in vacuo*, giving the desired product.

Yield: 95%

Remerciements

Chaque personne nous apporte quelque chose. Cette petite phrase m'est bien utile pour remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ma thèse. Un tel travail ne s'accomplit évidemment pas tout seul et je voudrais donc profiter de ces quelques mots pour remercier tous ceux qui m'ont aidé et inspiré durant ce doctorat.

Tout d'abord un très grand merci au « Boss » pour son rôle de promoteur durant toutes ces années au sein de son laboratoire. Ceci inclut aussi bien sa grande connaissance en chimie organique et les conseils qui en résultent, que sa jovialité, ses nombreuses histoires et discussions intéressantes lors des pauses café ou autres activités du labo. Bien évidemment un grand merci aussi pour les corrections de cette thèse avec mon français parfois insondable.

Je suis également reconnaissant envers les membres de mon jury, qui ont accepté, sans hésitation, de prendre le temps de lire et de juger ce travail.

Ensuite, je voudrais remercier Juliette, Chantal et Christine pour toutes les démarches administratives au cours de ces dernières années. Leur disponibilité a permis que je ne me perde pas à travers les méandres de cette administration.

Je tiens également à remercier mon italien préféré, Fabio, pour son aide technique et ses coups de main au quotidien lors de mes recherches.

Mes remerciements s'adressent ensuite aux nombreux membres, actuels et anciens, du labo Markó, sans lesquels l'atmosphère au labo n'aurait pas été aussi conviviale et le temps ne serait pas passé aussi rapidement tous les jours. Même si je ne peux pas citer tout le monde ici, il y a des personnes qui je veux remercier plus particulièrement. Tout d'abord, je voudrais remercier Cédric, mon parrain de mémoire qui m'a appris tellement de chose sur le chemin de cette thèse. Pour avoir réglé tous les problèmes informatiques et pour les nombreuses activités organisées au sein du groupe, un grand merci à Thomas. Je tiens aussi à remercier chaleureusement, pour tant

Remerciements

de moments inoubliés durant ces années de doctorat, Ben et Flo, Benoit, Cédric, Laeti et Greg, Pipoune et Alécia, Nuno, Bernard, Alain, Lio, George et Corinne, Elisabeth, Gema, Christian, Thomas, sans oublier Mélanie, Cédric et Coralie « Cocooo... » qui m'ont accompagné le long de tous mes études de chimie à l'UCL. Pour les corrections de ma thèse je veux aussi remercier Kevin, Steve, Christophe et Lio. Merci aussi à Loïc, Carbamate, Oli, Chantal et Pheph pour les heures innombrables de whist à la cafète et pour des vacances de ski mémorable.

En parlant d'instants inoubliables, je pense à remercier tous mes amis et mes cocoteurs qui auront pu m'en faire profiter par un simple sourire, une présence, un fou rire lors d'une fête, un souper, un week-end...Leurs présences et leurs soutiens m'ont souvent aidé en cas de démotivations lors de ce travail.

Je ne pourrais finir sans un grand merci à ma famille, mes parents, mes grands-parents et tous mes frères et sœurs. Je leur suis bien reconnaissant pour m'avoir donné la possibilité de faire des études de chimie et aussi pour leur soutien au cours de celles-ci.

« And last but not least » la dernière personne à qui reviennent mes plus grands remerciements est Charlotte pour avoir partagé les moments les plus précieux de ma vie et pour son soutien réconfortant et sa patience inconditionnelle avec moi.

En résumé, mille Mercis à tous pour votre présence, vos encouragements et votre assistance aussi bien matérielle que morale!