

Table des matières

Introduction Générale	1
Chapitre I : Bibliographie, L'hémicalide : Isolement, Activité Biologique, Détermination Structurale et Approche Synthétique de sous-unités	9
1. Isolement et activité biologique	
1.1. Isolement de l'hémicalide	11
1.2. Activité biologique de l'hémicalide	12
2. Détermination stéréochimique de la sous-unité C8-C13. Approche synthétique du fragment C1-C15	14
3. Détermination stéréochimique de la sous-unité C17-C25. Approche synthétique du fragment C1-C25	
3.1 Détermination stéréochimique du fragment C17-C25	29
3.2. Synthèse du fragment C1-C25	35
3.3. Révision de la configuration relative des centres stéréogènes C18 et C19.	39
4. Détermination stéréochimique de la sous-unité C36-C42	43
5. Bilan	46
Chapitre II : Synthèse du Fragment C28-C46 de l'Hémicalide, Perspectives pour la synthèse totale	49
1. Analyses rétrosynthétiques, stratégie et objectifs	
1.1. Analyse rétrosynthétique de l'Hémicalide	51
1.2. Stratégie de couplage des fragments A et B	51
1.3. Analyse rétrosynthétique du fragment C28-C46	54
2. Résultats	
2.1. Synthèse du fragment C42-C46	56
2.2. Synthèse du fragment C35-C41	59
2.3. Synthèse du fragment C35-C46	61
2.4. Synthèse du fragment C28-C46	
2.4.1. Synthèse de la sulfone hétéroaromatique C31-C34	66
2.4.2 Formation de la double liaison C34-C35 par oléfination de Julia-Kocienski	
2.4.2.a Rappels	69
2.4.2.b Essais d'oléfination, résultats initiaux et analyse	69
2.4.2.c. Optimisation	73
2.4.3 Formation de la liaison C30-C31 par aldolisation	75
2.4. Bilan	79
3. Résultats : Révision de la stratégie de synthèse du fragment C28-C46 de l'hémicalide	
3.1. Essai d'aldolisation	81
3.2 Révision de l'approche synthétique du fragment II.A	

3.2.1 Nouvelle stratégie proposée	82
3.2.2. Approche synthétique de la sulfone II.47	83
3.2.3. Approche synthétique de la sulfone II.48	85
4. Conclusions et perspectives	88
Chapitre III : Développement d'une voie d'accès à des δ-lactones α-hydroxylées	
1. Contexte et objectif des travaux	95
2. Rappels bibliographiques	
2.1. Le réarrangement d'Ireland-Claisen en série propargylique	
2.1.1. Rappels sur le réarrangement d'Ireland-Claisen	98
2.1.2 Le réarrangement d'Ireland-Claisen en série propargylique	100
2.2. Formation d'hétérocycles à cinq ou six chaînons par cyclisation (<i>endo-trig</i>) de nucléophiles oxygénés sur des allènes catalysée par des métaux de transition	
2.2.1. Généralités	105
2.2.2. Exemples historiques : cyclisations initiées par des acides de Brønsted	106
2.2.3. Cyclisations initiées par des acides de Lewis	
2.2.3.1 Formation de dihydrofuranes et dihydropyranes par cyclisation d'alcools α - et β -alléniques	108
2.2.3.2. Formation de lactones par cyclisation d'acides α - et β -alléniques (ou leurs dérivés)	113
2.3.3. Bilan	118
3. Résultats	
3.1. Résultats antérieurs exploratoires du laboratoire	120
3.2. Réarrangement d'Ireland-Claisen de glycolates propargyliques : Révision de la diastéréosélectivité	
3.2.1. Préparation et réarrangement de glycolates propargyliques « modèles »	123
3.2.2. Révision de la diastéréosélectivité du réarrangement d'Ireland-Claisen	127
3.2.3. Généralisation : Synthèse d' α -acétoxy acides β -alléniques diversement substitués	
a) Synthèse de glycolates propargyliques diversement substitués	133
b) Réarrangement d'Ireland-Claisen	137
3.3 Cyclisation des α -acétoxy acides homoalléniques : Synthèse d' α -hydroxy δ -lactones	
3.3.1. Mise au point des conditions réactionnelles	142
3.3.2 Généralisation : Champ d'application de la réaction	149
3.3.3. Accès aux α -hydroxy δ -lactones β,δ -disubstituées	156
3.4. Bilan	160
Conclusion et perspectives	163
Chapitre II : Partie Expérimentale	169
Chapitre III : Partie Expérimentale	217

Abréviations utilisées

9-BBN-H : 9-borabicyclo[3.3.1]borane
Ac : acétyle
AIBN : azobisisobutyronitrile
APTS : acide *para*-toluènesulfonique
Bn : benzyle
Boc : *tert*-butoxycarbonyle
Bu : butyle
Bz : benzoyle
COD : 1,5-cyclooctadiène
CSA : acide camphresulfonique
Cy : cyclohexyle
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC : *N,N'*-dicyclohexyl carbodiimide
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DFT : théorie de la fonctionnelle de densité
DMF : diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
DEAD : azodicarboxylate de diéthyle
DIAD : azodicarboxylate de diisopropyle
DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DMP : periodinane de Dess-Martin
DTBMP : 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine
EDCI : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee : excès énantiomérique
équiv : équivalent
Et : éthyle
FDA : *Food and Drugs Administration*
fod : (*Z*)-6,6,7,7,8,8-hexafluoro-2,2-diméthyl-5-oxo-oct-3-ène-3-olate
GIAO : orbitale atomique indépendante de la jauge
Hex : hexyle
HMPA : hexaméthylphosphoramide
Im : Imidazole
Ipc : isopinocamphéyle
KHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA : diisopropylamidure de lithium
LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
m-CPBA : acide *méta*-chloroperbenzoïque
Me : méthyle
MPLC : chromatographie liquide sous pression moyenne
Ms : mésyle
NaHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NBS : *N*-bromosuccinimide
NIS : *N*-iodosuccinimide
NMO : *N*-oxyde-*N*-méthylmorpholine
nOe : effet Overhauser nucléaire
Pent : pentyle

Ph : phényle
pin : pinacol
PMB : *para*-méthoxybenzyle
ppm : partie par million
PPTS : *para*-toluènesulfonate de pyridinium
Pr : propyle
Py : pyridine
rd : rapport diastéréomérique
RMN : Résonnance Magnétique Nucléaire
SAR : Relation Structure Activité
ta : température ambiante
TMS : triméthylsilyle
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TES : triéthylsilyle
TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle
THF : tétrahydrofurane
Tf : trifluorométhansulfonyle
Ts : tosyle
TC : thiophène 2-carboxylate
TADDOL : $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tétraaryl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol
TBAF : fluorure de *n*-tétrabutylammonium
VCD : dichroïsme circulaire vibrationnel

Introduction Générale

Rapport-Gratuit.com

En 2012, l'Organisation Mondiale de la Santé estimait à 14 millions le nombre de nouveaux cas de cancers déclarés tandis que 35 millions de patients vivaient avec la maladie depuis au moins cinq ans¹ Le nombre de cas détectés est en augmentation, notamment dans les pays en développement. On estime ainsi qu'en 2032, 22 millions de nouveaux patients seront diagnostiqués avec un cancer.¹ En France, en particulier, le cancer est la première cause de mortalité avec 385 000 nouveaux cas déclarés en 2015 et 150 000 décès.²

Dans les pays développés, le taux de mortalité est toutefois en constante diminution depuis les années 1990 en raison de l'amélioration des traitements existants et de la découverte de nouvelles thérapies. Il est ainsi possible de vivre avec une tumeur tant que celle-ci ne se propage pas à des organes vitaux. Cependant, du fait de l'apparition de phénomènes de résistance des cellules cancéreuses aux traitements utilisés, la découverte de nouvelles approches thérapeutiques est toujours un axe majeur de recherche en chimie médicinale.

Le cancer est une maladie liée à une prolifération cellulaire anormale et anarchique d'un groupe de cellules causée initialement par des mutations génétiques. La population de cellules cancéreuses (tumeur) peut se propager dans divers tissus (formation de métastases) entraînant alors des dysfonctionnements et éventuellement le décès du patient si des organes vitaux sont touchés.

Parmi les stratégies employées pour combattre cette maladie, trois approches sont principalement considérées : la première fait appel à la détection précoce de la maladie qui évite bien souvent les traitements plus lourds utilisés autrement, à savoir la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie. La chimiothérapie met en jeu des substances cytotoxiques plus ou moins sélectives des cellules cancéreuses qui entraînent leur mort et diminuent ainsi progressivement la taille de la tumeur. Ces agents antitumoraux utilisent généralement la capacité des cellules tumorales à se multiplier beaucoup plus rapidement que des cellules normales pour les cibler efficacement, par exemple en agissant pendant le processus de division cellulaire. C'est dans le cadre de la chimiothérapie que les chimistes organiciens peuvent apporter leur savoir faire. En effet, l'extraction, la caractérisation et la synthèse de nouveaux composés antitumoraux sont régulièrement nécessaires. La communauté des chimistes organiciens s'est donc naturellement beaucoup impliquée dans la découverte de nouveaux principes actifs en s'inspirant des produits naturels extraits de végétaux, de microorganismes terrestres ou d'organismes marins.

Les produits naturels jouent un rôle essentiel en chimiothérapie anticancéreuse. En effet, dans la période 1981-2014, plus de 85% des produits anticancéreux mis sur le marché

¹ GLOBACAN 2012, World Health Organization.

² Institut National du Cancer, données d'épidémiologie, Août 2016.

étaient des produits naturels ou des dérivés, voire des composés synthétiques inspirés par des produits naturels.³

L'exploration des fonds marins devenant de plus en plus accessible depuis le milieu du siècle dernier, cet espace a pu être mis à profit dans la recherche de produits naturels d'intérêt et celui-ci regorge de molécules prometteuses, tant par leur activité que par leur complexité structurale. Ce résultat est en réalité assez intuitif : les organismes considérés (mollusques, algues, éponges marines, etc...) sont généralement lents ou immobiles et, bien souvent, ils ne possèdent pas de carapace et vivent dans un environnement liquide. Pour échapper à leurs prédateurs, ces derniers doivent posséder des moyens de défense efficaces mais également très actifs puisque le milieu marin dissout naturellement toute émission de produit chimique.⁴

Dans le cadre de la recherche de nouveaux composés antitumoraux, l'exploration des fonds marins a fourni, ces dernières années, de nombreuses molécules naturelles particulièrement actives.⁵ Malheureusement, les rendements d'extraction des produits naturels marins sont généralement très faibles. En outre, la récolte des organismes est extrêmement complexe, notamment lorsque des plongées en eaux profondes sont requises. Ces difficultés constituent généralement un frein pour entamer des tests cliniques avec des candidats prometteurs. La chimie organique de synthèse apporte ici un élément de solution car il est désormais possible avec les techniques modernes de synthèse organique de produire en bonne quantité des produits naturels ou leurs analogues en laboratoire. Nous citerons tout d'abord l'exemple du discodermolide, un polycétide isolé en 1990 à partir d'extraits d'une éponge marine (*Discodermia dissoluta*) par Gunasekera *et al.*⁶ Ce dernier composé a montré une activité antimitotique extrêmement puissante [IC_{50} = 7 nM (concentration inhibitrice médiane) pour des cellules A459 (cancer du poumon)],⁷ mais les tests cliniques ont été compliqués par la difficulté d'approvisionnement en produit naturel. Les efforts conjoints de plusieurs laboratoires de recherche académiques, notamment ceux du Pr. A. B. Smith⁸ et du Pr. I. Paterson,⁹ ainsi qu'une équipe de chimie des procédés organiques de Novartis¹⁰

³ D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2014**, 79, 629-661.

⁴ G. Massiot *in* La chimie et la mer, ensemble au service de l'homme, Editions EDP Sciences, **2009**, pp 135-149.

⁵ a) M. Rangel, M. Falkenberg, *J. Coast. Life Med.* **2015**, 3, 421- 428; b) G. M. Cragg, D. J. Newman, *Biophys. Biochi. Acta* **2014**, 3670-3695; c) T. F. Molinski, D. S. Dalisay, S. L. Lievens, J. P. Saludes, *Nature* **2009**, 8, 69-85.

⁶ S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4912-4915 (correction: *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1346).

⁷ a) S. Honore, K. Kamath, D. Braguer, L. Wilson, C. Briand, M. A. Jordan, *Mol. Cancer Ther.* **2003**, 2, 1303-1311; b) S. Honore, K. Kamath, D. Braguer, S. B. Horwitz, L. Wilson, C. Briand, M. A. Jordan, *Cancer Res.* **2004**, 64, 4957-4964.

⁸ a) A. B. Smith III, B. S. Freeze, M. Xian, T. Hirose, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1825-1828; b) A. B. Smith III, B. S. Freeze, I. Brouard, T. Hirose, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4405-4408; c) A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8654- 8664.

⁹ a) I. Paterson, I. Lyothier, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5494-5507; b) I. Paterson, O. Delgado, G. J. Florence, I. Lyothier, M. O'Brien, J. P. Scott, N. Sereinig, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 150-160; c) I. Paterson, O. Delgado, G. J. Florence, I. Lyothier, J. P. Scott, N. Sereinig, *Org. Lett.* **2003**, 5, 35-38; d) I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J.

ont permis de réaliser des prouesses considérables dans la synthèse totale du discodermolide qui ont culminé avec la préparation d'un lot de 50 g de produit naturel (Schéma 1).

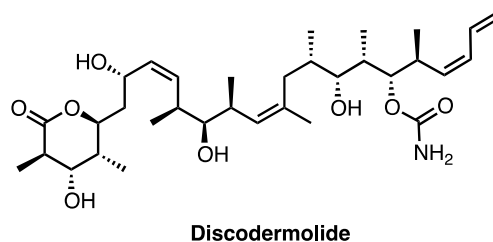


Schéma 1

Bien que les tests cliniques aient été ensuite arrêtés pour des raisons de toxicité pulmonaire, le travail de synthèse réalisé a permis d'obtenir de précieuses informations en termes de relations-structure-activité (SAR) et d'accéder à plusieurs analogues simplifiés, possédant une activité similaire à celle du discodermolide, qui font toujours actuellement l'objet d'études.

Un autre exemple est le développement de l'éribuline, un analogue simplifié de l'halichondrine B, un produit naturel marin possédant une très forte activité antimitotique, isolé d'extraits de l'éponge marine *Halichondria okadai*. En 1992, le groupe du Pr. Kishi a décrit la synthèse totale de l'halichondrine B.¹¹ Les travaux synthétiques ont permis d'accéder à divers analogues et il a été démontré, en collaboration avec la compagnie Japonaise Eisai Co., que la partie macrolactone (fragment « est ») de l'halichondrine B était la sous-unité responsable de l'activité antimitotique. Un composé analogue plus simple, l'éribuline, a donc été mis au point. Seul le fragment « est » de l'halichondrine B a été conservé et le remplacement du macrolide, sensible à l'hydrolyse métabolique, par une cétone macrocyclique a été effectué, permettant ainsi d'améliorer l'activité de la molécule *in vivo*.¹² Le principe actif résultant, l'halaven® (mésylate d'éribuline), composé le plus complexe préparé par synthèse multi-étapes à ce jour (62 étapes),¹³ a été approuvé en 2011 par la « Food and

P. Scott, N. Sereinig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535–9544; (e) I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 377–380.

¹⁰ a) S. J. Mickel, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2004**, *7*, 869–881; b) S. J. Mickel, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, E. Küsters, E. Schmid, K. Schaer, R. Gamboni, W. Chen, E. Löser, F. Kinder, Jr., K. Königsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, O. Repic, R. M. Wang, G. J. Florence, I. Lyothier, I. Paterson, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 122–130.

¹¹ T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162–3164.

¹² a) W. Zheng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5551; b) M. J. Towle, K. A. Salvato, B. F. Wels, K. K. Aals, W. Zheng, B. M. Seletsky, X. Zhu, B. M. Lewis, Y. Kishi, M. J. Yu, B. A. Littlefield, *Cancer Res.* **2011**, *71*, 496–505.

¹³ D.-S. Kim, C.-G. Dong, J. T. Kim, H. Guo, J. Huang, P. S. Tiseni, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15636–15641.

Drugs Administration » américaine (FDA) pour le traitement des cancers du sein résistants aux chimiothérapies habituelles et, en 2016, pour le traitement des liposarcomes (Schéma 2).

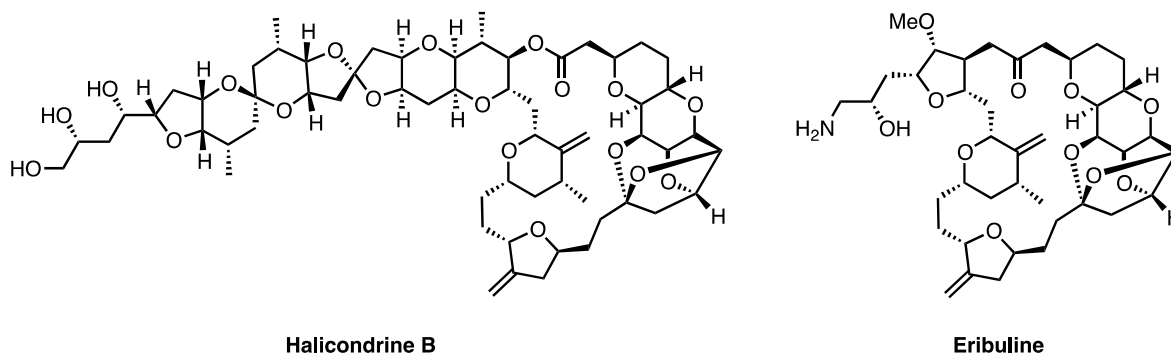


Schéma 2

L'exploration de la diversité chimique naturelle, en particulier au sein du milieu marin, peut ainsi permettre de découvrir de nouveaux composés antitumoraux particulièrement actifs. Ceux-ci possèdent éventuellement de nouveaux mécanismes d'action et sont susceptibles de contrer les phénomènes de résistance actuellement rencontrés avec certains des protocoles actuels (et/ou d'induire moins d'effets indésirables). Alors que ces produits naturels sont difficile à extraire à partir de la biomasse, les chimistes organiciens peuvent produire tout ou partie d'une molécule particulièrement rare en quantités appréciables et accéder à des analogues, éventuellement simplifiés, permettant d'améliorer voire de moduler l'activité biologique.

C'est précisément dans ce contexte que s'inscrivent les travaux réalisés au cours de cette thèse. Lors d'une campagne destinée à l'identification de nouveaux composés cytotoxiques marins, des chercheurs de l'unité mixte CNRS-Pierre Fabre, en collaboration avec l'Institut de Recherche pour le Développement, ont isolé un nouveau polycétide marin, l'hémicalide à partir d'extraits d'une éponge marine collectée dans l'océan Pacifique. Ce produit naturel possède une puissante activité cytotoxique contre diverses lignées de cellules tumorales, associées à des cancers humains, et agirait selon un nouveau mécanisme d'action qui n'a pas pu être complètement élucidé (Schéma 3).

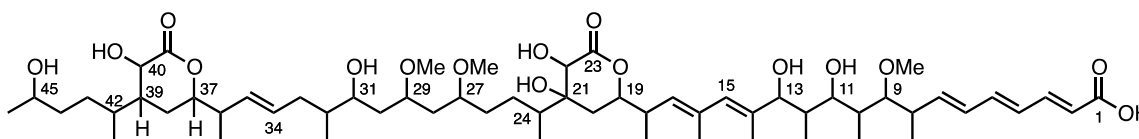


Schéma 3

Compte tenu des difficultés liées à l'organisation des campagnes d'exploration du milieu marin (plongées en eaux profondes) et de la faible quantité d'hémicalide extraite à partir des éponges marines, la synthèse multi-étapes apparaissait comme une alternative possible pour poursuivre l'étude de l'activité biologique de ce nouvel agent antimitotique prometteur. Le laboratoire de Chimie Organique de l'ESPCI Paris est, depuis 2010, impliqué dans une collaboration associant l'unité mixte CNRS-Pierre Fabre (Dr. G. Massiot, Dr. F. Sautel) et le laboratoire Synthèse et Méthodes (Pr. J. Ardisson) de l'Université Paris Descartes. Le but ultime de cette collaboration scientifique est de contribuer à la détermination stéréochimique de l'hémicalide et d'en réaliser la synthèse totale (ou celle de stéréoisomères). L'espoir serait aussi d'identifier, au cours des travaux synthétiques, des analogues simplifiés (notamment des fragments) susceptibles de conserver le même mode d'action que l'hémicalide, même si leur activité cytotoxique est plus faible. Cette collaboration de recherche est formalisée, depuis 2013, par le projet **AMICAL** (L'aventure de l'hémicalide : Synthèse totale, conception d'analogues et évaluation biologique) qui a reçu le soutien de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) (Programme Blanc 2013-2017) et a permis le financement des travaux réalisés au cours de cette thèse.

Ce mémoire est organisé en **trois chapitres**.

Le **premier chapitre** est une **partie bibliographique** consacrée à l'hémicalide, décrivant l'isolement, l'activité biologique, la détermination structurale et stéréochimique des fragments de ce produit naturel ainsi que les travaux synthétiques précédemment réalisés.

Le **second chapitre** est dévolu aux résultats obtenus dans le cadre de la synthèse du fragment C28-C46 de l'hémicalide et aux perspectives pour la poursuite de la synthèse totale de ce produit naturel marin (ou de stéréoisomères) (Schéma 4).

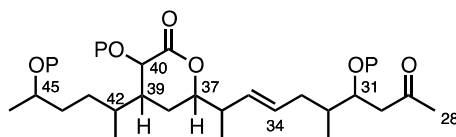


Schéma 4

Le **troisième chapitre** décrira la mise au point d'un outil synthétique. Les produits naturels, de par leur complexité structurale, constituent en effet une excellente source d'inspiration pour le développement d'outils synthétiques performants et de méthodes de synthèse sélectives présentant

un intérêt plus général en chimie organique. C'est ainsi qu'au cours de nos travaux, nous avons développé une nouvelle voie d'accès aux δ -lactones α -hydroxylées trisubstituées, motif précisément rencontré dans le fragment C37-C41 de l'hémicalide (Schéma 5).

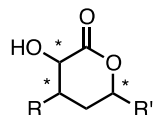


Schéma 5

Ces trois chapitres seront suivis par une **conclusion générale**, et par la **partie expérimentale** relative aux travaux réalisés.

Chapitre I

Bibliographie

**L'hémicalide : Isolement, Activité Biologique,
Détermination Structurale et Approche
Synthétique de sous-unités**

1. Isolement et activité biologique de l'hémicalide

1.1. Isolement de l'hémicalide

Au cours d'une campagne d'exploration des fonds marins à la recherche de nouveaux composés biologiquement actifs, une équipe de chercheurs de l'unité mixte CNRS - Laboratoires Pierre Fabre, en collaboration avec l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) a collecté des éponges marines en eaux profondes au large des îles Torres dans l'archipel des Vanuatu (océan Pacifique sud). Un extrait méthanolique d'une éponge marine, *Hemimyscale sp.*, a présenté une activité antimitotique intéressante et les chercheurs de l'unité mixte CNRS-Pierre Fabre ont voulu en isoler le composé actif.¹⁴

A partir de 650 g de lyophilisat d'éponge, l'extraction et la séparation des composants ont permis d'isoler 0.5 mg d'un produit naturel baptisé hémicalide, auquel a pu être attribué l'activité antimitotique observée sur l'extrait. Une seconde campagne d'extraction a permis d'amener la quantité totale d'hémicalide à 1 mg et de déterminer la structure plane du produit par spectroscopie RMN. L'hémicalide possède un squelette de 46 atomes de carbone et présente plusieurs motifs structuraux remarquables : un acide triénique de configuration (*E,E,E*) en C1-C7, trois unités propionate (alternance de groupements méthyle et hydroxy) conduisant à un enchaînement de six centres stéréogènes contigus en C8-C13 (désigné par la suite par le terme « hexade »), un diène conjugué en C14-C17 composé de deux doubles liaisons trisubstituées de configuration (*E*), un enchaînement de deux unités acétate et d'une unité propionate en C27-C32, un alcène disubstitué de configuration (*E*), et surtout deux δ -lactones monohydroxylée (C37-C41) et bishydroxylée (C19-C23) (Schéma I.1). Si les δ -lactones sont des motifs fréquemment rencontrés dans les produits naturels,¹⁵ les sous-unités C18-C24 et C36-C42 de l'hémicalide incorporant une δ -lactone di- et monohydroxylée possédant deux centres stéréogènes adjacents substitués par des groupements méthyle ont une structure inédite.

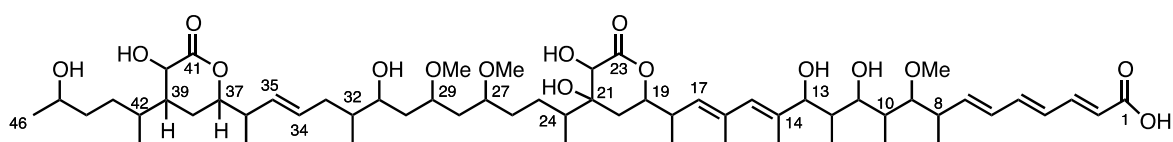


Schéma I.1

¹⁴ I. Carletti, G. Massiot, C. Debitus, C. WO 2011/051380A1 patent, **2011**.

¹⁵ V. Boucard, G. Broustal, J.-M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 225-236.

Signalons que la détermination de la structure stéréochimique de l'hémicalide par le biais d'expériences de dégradation et/ou de dérivatisation du produit naturel était inenvisageable au vu de la faible quantité isolée.

1.2. Activité biologique de l'hémicalide

L'hémicalide a été incubé en présence de diverses lignées de cellules tumorales associées à des cancers humains et a montré une activité cytotoxique très prometteuse à l'encontre de six d'entre elles : A549 (cancer du poumon), BxPC3 (cancer du pancréas), LoVo (cancer du colon), MCF7 (cancer du sein), Namalwa (lymphome de Burkitt) et SK-OV-3 (cancer ovarien). La survie a été évaluée par luminescence et des valeurs de CI_{50} (concentration inhibitrice médiane : concentration à laquelle la moitié des cellules tumorales meure) comprises entre $0.8 \cdot 10^{-11}$ et $1.1 \cdot 10^{-9}$ M ont pu être mesurées sur ces lignées (Tableau I.1).

Lignées cellulaires	A549 (poumon)	BxPC3 (pancréas)	LoVo (colon)	MCF7 (sein)	Namalwa (lymphome de Burkitt)	SK-OV-3 (ovaires)
CI_{50} (nM)	0.82	0.47	0.081	1.1	1.1	0.33

Tableau I.1

Des études d'immunocytochimie ont en outre été menées pour tenter de préciser le mode d'action de ce produit naturel sur des cellules Hela. Il a été observé que les cellules traitées par l'hémicalide étaient bloquées en prométaphase et dépourvues de squelette microtubulaire, indiquant ainsi que cet agent antitumoral affectait à la fois les sous-unités α et β des microtubules, alors que les microtubules γ et les centrosomes étaient bien présents et séparés. Des études supplémentaires sont évidemment nécessaires pour analyser plus précisément ce mode d'action particulier de l'hémicalide qui diffère de celui des poisons du fuseau mitotique tels que les alcaloïdes du groupe *Vinca*¹⁶ ou des inhibiteurs de la dépolymérisation des microtubules tels que les taxoïdes.¹⁷

Compte tenu de sa puissante activité antitumorale, probablement associée à un nouveau mécanisme d'action, l'hémicalide a suscité un vif intérêt de la part des chercheurs de l'unité mixte

¹⁶ F. Guéritte, J. Fahy, The *Vinca* alkaloids in *Anticancer Agents from Natural Products*, CRC Press, Boca Raton, FL 2005, pp 123–135.

¹⁷ D. G. Kingston, Taxol and its analogs in *Anticancer Agents from Natural Products*, CRC Press, Boca Raton, FL 2005, pp 89–122.

CNRS-Pierre Fabre. Cependant, comme les campagnes de collecte impliquant des plongées en eau profondes sont complexes et difficiles à organiser, l'organisme responsable de la production d'hémicalide n'a pas été identifié (probablement un micro-organisme colonisant l'éponge). De plus, après plusieurs années, de nouvelles campagnes ne permettent pas de garantir la possibilité d'isoler de nouveau l'hémicalide. Aussi, la synthèse totale apparaît comme une alternative possible pour poursuivre l'étude des propriétés biologiques de ce nouvel agent antitumoral prometteur.

Dans le but de déterminer la configuration relative des sous-unités de l'hémicalide et de développer des approches synthétiques, les chercheurs de l'unité mixte CNRS-Pierre Fabre ont noué des collaborations avec des laboratoires français spécialistes de la synthèse multi-étapes de produits naturels, tout d'abord avec le groupe du Professeur Janick Ardisson à l'Université Paris Descartes (Paris V) en 2006, puis avec le laboratoire de Chimie Organique de l'ESPCI Paris en 2010.

Les travaux antérieurs réalisés pour déterminer la configuration relative des sous-unités de l'hémicalide vont être présentés.

2. Détermination stéréochimique de la sous-unité C8-C13. Approche synthétique du fragment C1-C15

La stratégie employée repose sur la synthèse de plusieurs diastéréoisomères de composés modèles, mimant la structure de sous-unités de l'hémicalide, pour réaliser la comparaison de leurs spectres de RMN avec ceux du produit naturel.

La première étude synthétique et stéréochimique de l'hémicalide a été menée sur le fragment C1-C15 par le groupe du Pr. Janick Ardisson et a fait l'objet de la thèse d'Etienne Fleury (2006-2009).^{18,19} Le fragment C1-C15 de l'hémicalide incorpore un acide carboxylique triénique en C1-C7 de configuration (*E,E,E*), un motif de type « hexade » en C8-C13 (trois unités propionates consécutives) et un diène composé de deux oléfines trisubstituées de configuration (*E*). Les six centres stéréogènes présents peuvent théoriquement engendrer 32 diastéréomères. Dans le but de limiter le nombre de stéréoisomères à synthétiser, une analyse approfondie des spectres de RMN de l'hémicalide et, en particulier, du spectre de RMN ¹³C, a fourni des informations intéressantes. En effet, le déplacement chimique particulièrement bas du groupement méthyle en C12 ($\delta = 7.6$ ppm) est caractéristique d'une stéréotriade hydroxy-méthyle-hydroxy C11-C13 *syn-syn*,²⁰ tandis que celui du groupement méthyle en C10 ($\delta = 13$ ppm), plus élevé, peut correspondre à une stéréotriade C9-C11 *anti-anti*, *anti-syn* ou *syn-anti*. L'orientation relative des groupements méthoxy en C9 et méthyle en C8 peut, quant à elle, être *syn* ou *anti* (Tableau I.2). Forts de ces observations, l'équipe du Pr. Ardisson a entrepris la synthèse de six des diastéréoisomères **M2a-M2f** d'un composé modèle afin d'en comparer les spectres RMN avec celui du produit naturel et attribuer ainsi la configuration relative du motif hexade de l'hémicalide.

¹⁸ E. Fleury, « Elucidation structurale et synthèse du fragment C1-C25 d'un nouveau polycétide naturel », Thèse de Doctorat de l'Université Paris V, soutenue le 30/10/2009.

¹⁹ E. Fleury, M.-I. Lannou, O. Bistri, F. Sautel, G. Massiot, A. Pancrazi, J. Ardisson, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7034-7045.

²⁰ R. W. Hoffmann, U. Weidmann, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3980-3992.

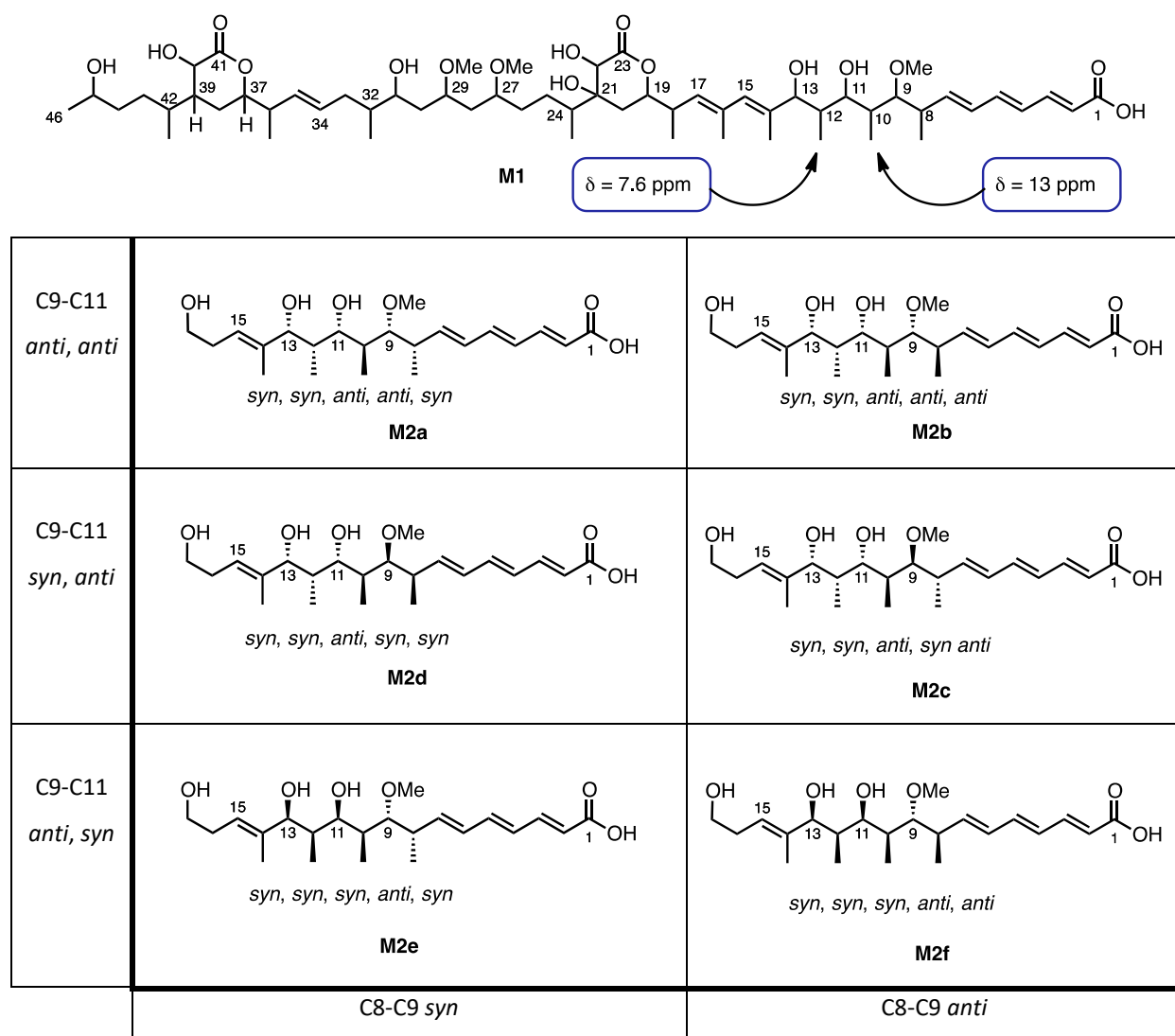


Tableau I.2

L'analyse rétrosynthétique des diastéréoisomères **M2a-M2f** repose sur deux déconnexions principales : la liaison C13-C14 pourrait être formée par addition nucléophile d'un organolithien, engendré à partir du bromure vinylique **M4** sur les amides de Weinreb diastéréomères **M3a-M3f**, suivie d'une réduction diastéréosélective (contrôle C11-C13 *syn*) de la β -hydroxycétone résultante, tandis que la double liaison C6-C7 de configuration (*E*) pourrait être formée par une oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons entre le phosphonate allylique **M5** et un aldéhyde engendré à partir de la fonction alcool primaire en C7. Cette voie de synthèse présente l'intérêt de conserver deux fragments invariants **M4** et **M5** qui seront couplés à chacun des six diastéréoisomères du fragment central C7-C13 (Schéma I.2). La déprotection de l'acide carboxylique en C1 n'ayant pas pu être réalisée par saponification d'un ester méthylique à un stade avancé de la

synthèse, un ester de (2-triméthylsilyl)éthyle, clivable par action des ions fluorure, a été choisi comme groupe protecteur.

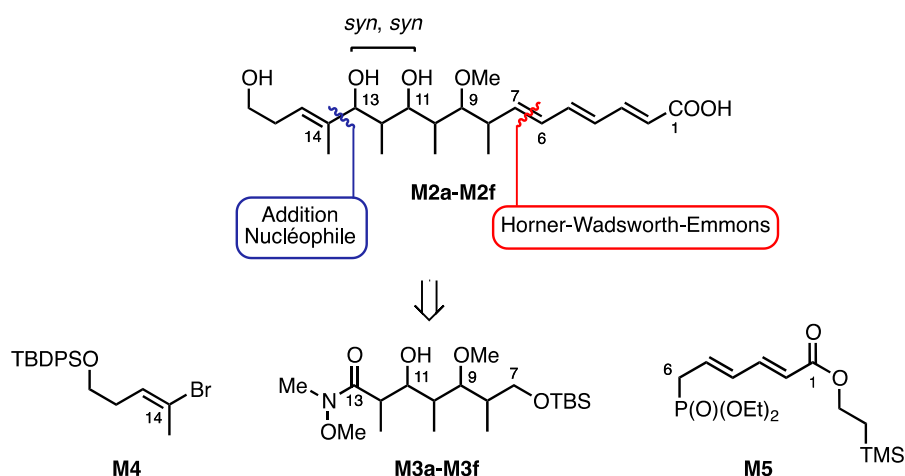


Schéma I.2

La synthèse du bromure vinylique **M4** a été effectuée en trois étapes à partir du dihydrofurane **M6**, en utilisant une transposition de cuprates de Kocienski comme étape-clé.²¹ Après déprotonation de **M6** par l'action du *tert*-butyllithium, puis addition du stannylcuprate $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CuCNLi} \cdot \text{LiCN}$, le complexe-ate d'ordre supérieur engendré **M7** évolue par réarrangement 1,2-métal-ate et migration du groupement Bu_3Sn (avec inversion de configuration) produisant ainsi le métallacycle **M8**. Ce dernier intermédiaire a été alkylé par l'iodométhane pour fournir l'alcool homoallylique **M9** (92%). Après protection de l'alcool sous forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle, dans des conditions classiques, le stannane vinylique résultant **M10** (99%) a été engagé dans une bromodéstannylation à l'aide de NBS pour obtenir le bromure vinylique **M4** avec un rendement quantitatif (Schéma I.3)

²¹ a) P. Kocienski, S. Wadman, K. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2363-2365; b) P. Kocienski, C. Barber, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1933-1940.

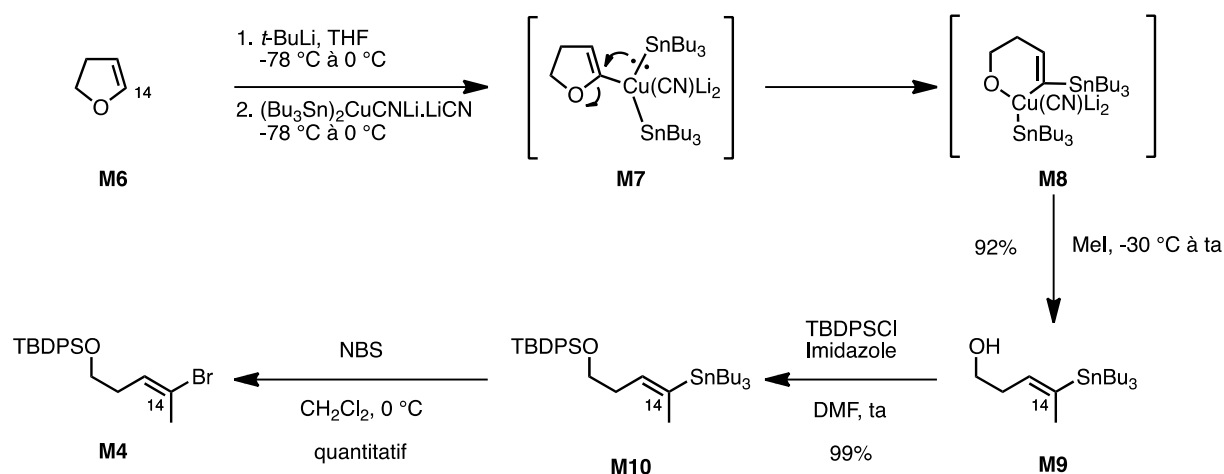


Schéma I.3

Le second fragment invariant, le phosphonate **M5**, a été synthétisé aisément à partir de l'acide sorbique **M11**. Après protection sous forme d'ester de (2-triméthylsilyl)éthyle, le diène résultant **M12** a été engagé dans une métathèse croisée chimiosélective en présence de bromure d'allyle et du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération (**HG-II**)²² suivie d'une réaction d'Arbuzov du bromure allylique diénique **M13** avec le phosphite de triéthyle pour obtenir le phosphonate désiré **M5** (60%, deux étapes) (Schéma I.4).²³

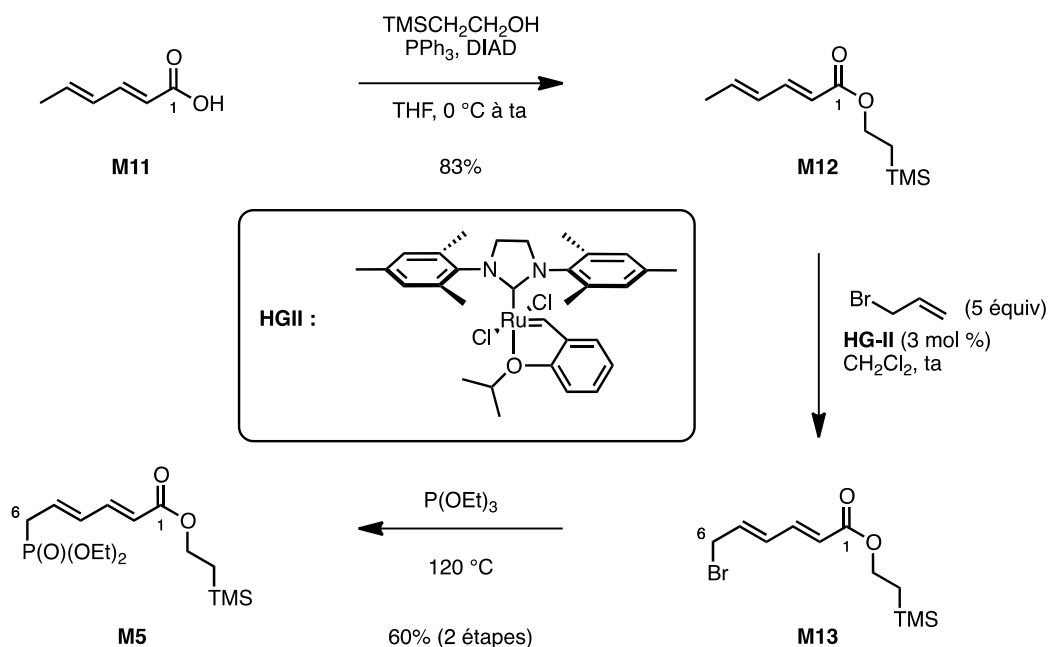


Schéma I.4

²² S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168–8179.

²³ a) D. Amans, J. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5870-5874; b) L. Ferrié, D. Amans, S. Reymond, V. Bellosta, P. Capdevielle, J. Cossy, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5456-5465.

Les deux fragments invariants ayant été préparés, la synthèse des six amides de Weinreb diastéréoisomères **M3a-M3f** a été entreprise. Le contrôle de l'orientation relative *syn* entre le groupement méthyle en C12 et le groupement hydroxy en C11 a été envisagé par une aldolisation diastéréosélective *syn* impliquant l'addition d'un énolate de configuration (*Z*) sur les diastéréomères de l'aldéhyde **M14**. Quatre diastéréomères **M14a-M14d** ont été préparés par une aldolisation diastéréosélective *syn* ou *anti* impliquant les énantiomères de l'aldéhyde **M15**²⁴ dérivés des esters de Roche commerciaux (Schéma I.5).

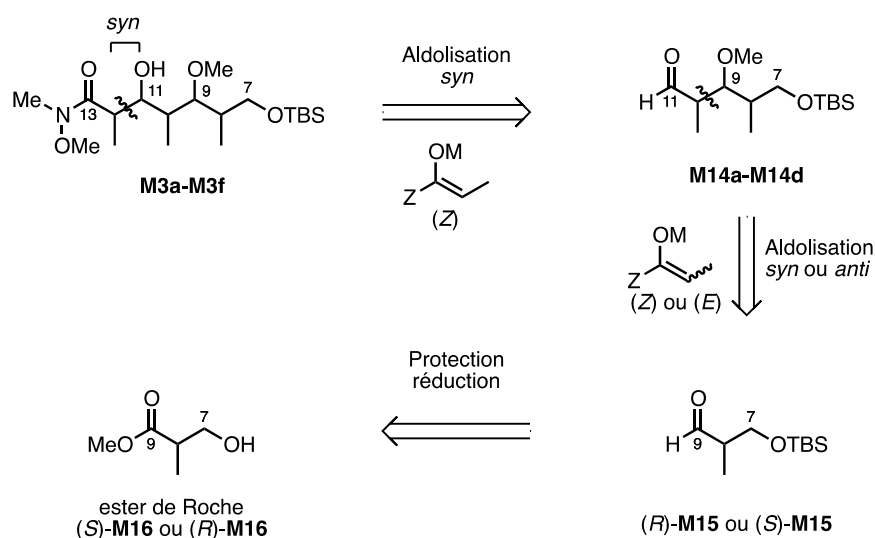


Schéma I.5

Remarquons que les aldéhydes **M14** et **M15** possèdent un centre stéréogène en α du groupement carbonyle susceptible de contrôler la diastéréosélectivité des aldolisations. Lors de l'addition d'un nucléophile sur des aldéhydes α -méthylés de type **M17**, le modèle de Felkin-Anh prévoit la formation du diastéréomère *syn* **M18** de façon majoritaire (Schéma I.6).²⁵

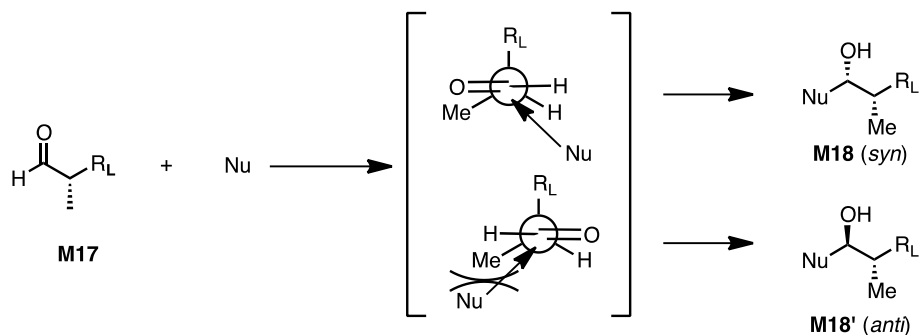


Schéma I.6

²⁴ G. E. Keck, D. E. Abbott, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1883-1886.

²⁵ A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191-1224.

Cependant, lorsque l'addition du nucléophile s'effectue *via* un état de transition cyclique, comme c'est le cas des aldolisations impliquant des énolates métalliques, réalisées en l'absence d'acides de Lewis additionnels (état de transition de Zimmerman-Traxler)²⁶ d'autres interactions sont à considérer. Si l'addition des énolates de configuration (*E*) se produit bien selon un mode d'addition Felkin-Anh **MET1**, celle des énolates de configuration (*Z*) se produit préférentiellement selon un mode anti-Felkin-Anh **MET3**. En effet, l'état de transition de type Felkin-Anh **MET2** est défavorisé par une interaction 1,3-*syn*-pentane (Schéma I.7).²⁵

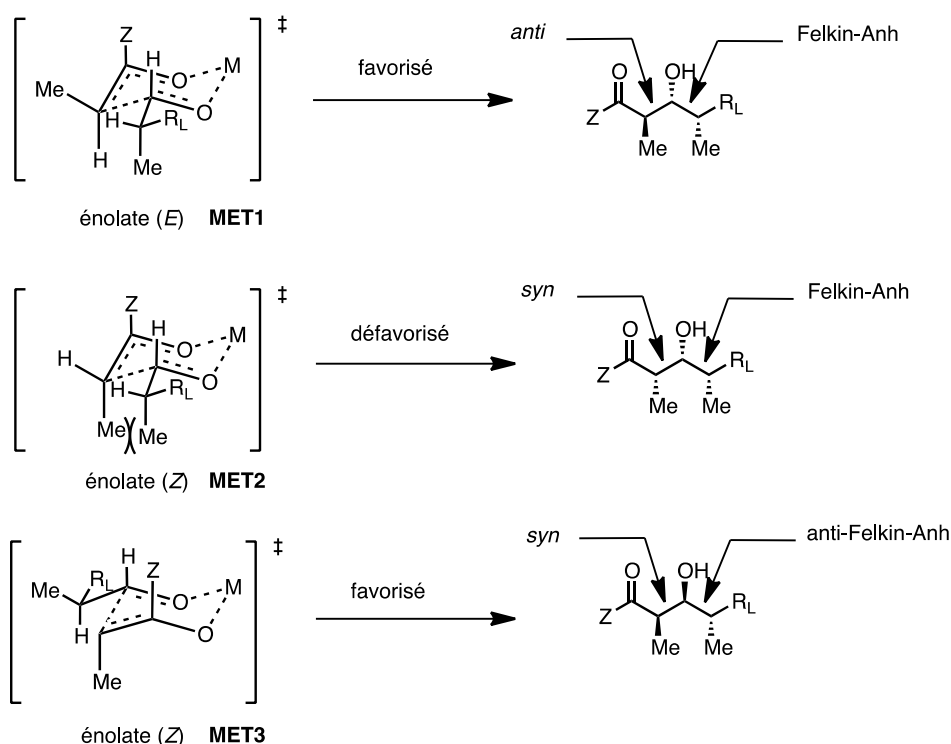


Schéma I.7

Pour contrôler à souhait la diastéréosélectivité des aldolisations impliquant les aldéhydes chiraux **M15** et **M14**, l'utilisation d'énolates chiraux a été considérée par l'équipe du Pr. Ardisson, car ils sont susceptibles de supplanter la préférence stéréofaciale des substrats dans ces réactions mettant en jeu des cas de double stéréodifférentiation.

Pour accéder aux quatre diastéréoisomères de l'aldéhyde **M14**, la méthode de Paterson utilisant des énolates de bore d'éthyl cétones dérivées du (*S*)-lactate d'éthyle (*S*)-**M19** a semblé bien adaptée. Selon la nature du groupe protecteur de l'alcool secondaire, il est possible d'engendrer sélectivement l'énolate de configuration (*E*) **M23**, à partir de l'éthyl cétone **M20** possédant un

²⁶ H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920-1923

groupement benzoate (*via* le conformère réactif **M22**), ou de configuration (*Z*) **M27**, à partir de l'éther de benzyle **M21** (formation du chélate intermédiaire **M26**) en utilisant la même combinaison de réactifs (chlorodicyclohexylborane/amine peu encombrée telle que EtNMe₂ ou Et₃N).²⁷ Signalons que les sélectivités faciales des énolates **M23** et **M27** vis-à-vis des aldéhydes sont opposées. L'addition de l'énolate **M23** s'effectue *via* l'état de transition **MET4** dans lequel il existe une liaison hydrogène entre le carbonyle du benzoate et l'hydrogène de l'aldéhyde (activé par l'acide de Lewis) et les interactions allyliques A^{1,3} sont minimisées.²⁸ L'addition de l'énolate **M27** se produit *via* l'état de transition **MET5** dans lequel l'éther de benzyle et l'oxygène de l'énolate sont en position éloignée l'un par rapport à l'autre.²⁹ Les aldols *anti* et *syn*, **M24** et **M28** respectivement, peuvent ensuite être transformés en β-hydroxyaldéhydes correspondants **M25** et **M29**, par formation d'un 1,2-diol intermédiaire (par réduction et/ou débenzylation) suivie d'une coupure oxydante par NaIO₄ (Schéma I.8).

²⁷ J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7223-7226.

²⁸ I. Paterson, D. J. Wallace, C. J. Cowden, *Synthesis* **1998**, 639-651.

²⁹ I. Paterson, D. J. Wallace, S. M. Velázquez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9083-9086.

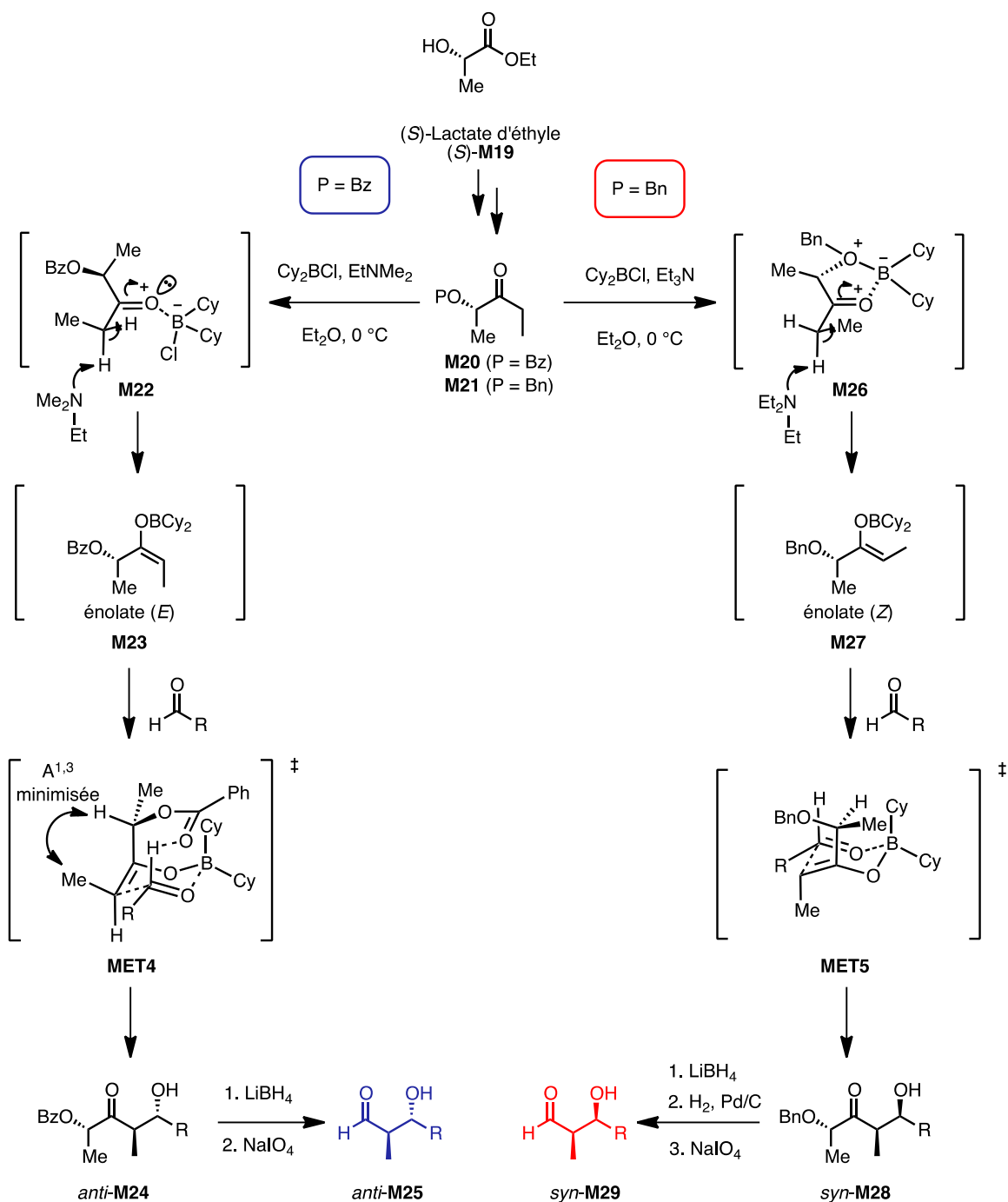


Schéma I.8

Les aldolisations de Paterson impliquant les énoles de bore dérivés des éthyl cétones **M20** et **M21** ont été appliquées aux aldéhydes **(S)-M15** et **(R)-M15** dérivés des énantiomères de l'ester de Roche qui incorporent le centre stéréogène correspondant au carbone C8 de l'hémicalide.

L'ester de Roche de configuration **(S)**, **(S)-M16** a été protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle et, après réduction par le DIBAL-H, l'alcool primaire résultant **(S)-M30** a été soumis à une oxydation de Swern pour obtenir l'aldéhyde **(S)-M15**. L'aldolisation de Paterson avec l'énoles de bore **M23** de configuration **(E)** a fourni l'aldol **M31a** qui a pu être isolé avec un excellent

rendement (98%) et une excellente diastéréosélectivité (rd > 95:5). Notons que l'énolate de bore de configuration (*E*) et l'aldéhyde (*S*)-**M15** forment une paire assortie dans cette réaction doublement stéréodifférenciée (addition selon un mode Felkin-Anh). Après méthylation de l'alcool résultant par action du triflate de méthyle en présence de 2,6-di(*tert*-butyl)-4-méthylpyridine (DTBMP), la réduction du cétoester **M32a**, suivie d'une coupure oxydante par NaIO₄, a permis d'isoler l'aldéhyde souhaité **M14a** avec un bon rendement global sur l'ensemble de la séquence (58%, sept étapes à partir de (*S*)-**M16**) (Schéma I.9).

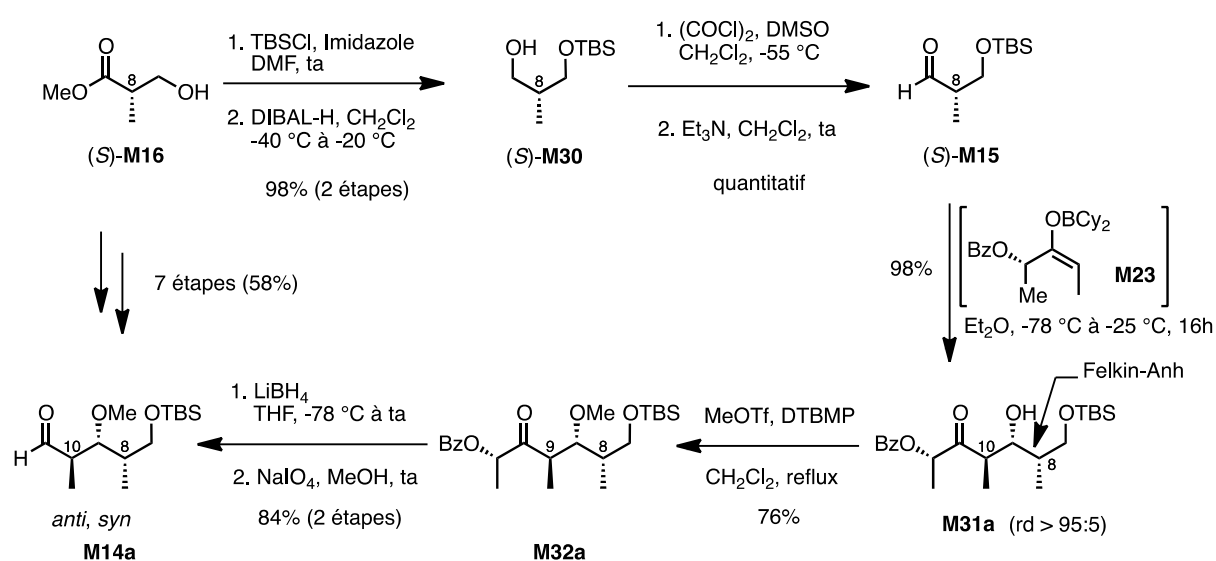


Schéma I.9

Selon une séquence similaire, en engageant l'aldéhyde (*R*)-**M15** dans une aldolisation de Paterson avec l'énolate de bore **M27**, l'aldéhyde **M14b** a été préparé avec un rendement global de 59% (sept étapes à partir de (*R*)-**M15**). Notons que l'aldolisation menant au composé **M31b** s'effectue avec une excellente diastéréosélectivité anti-Felkin-Anh contrôlée par l'énolate chiral **M23** (Schéma I.10).

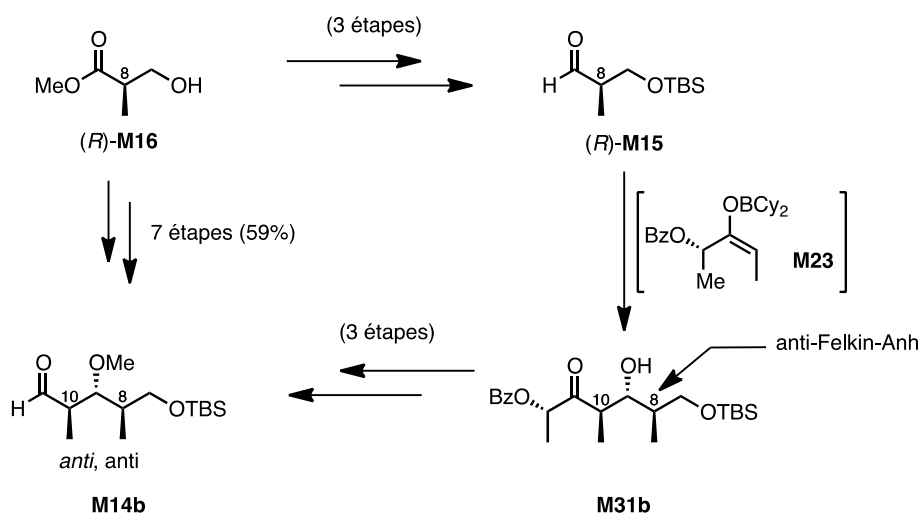


Schéma I.10

La synthèse de l'aldéhyde *syn,anti* **M14c** a été réalisée à partir de l'aldéhyde (*S*)-**M15** et de l'énolate de bore de configuration (*Z*) **M27**. L'aldol **M33c** a été obtenu avec un bon rendement (84%) et une excellente diastéréosélectivité (rd > 95:5), substrat et réactif [énolate de configuration (*Z*)] formant une paire assortie (sélectivité anti-Felkin-Anh). Après méthylation de **M33c** et réduction de la cétone résultante **M34c** (LiBH₄), le groupement benzyl a été coupé par hydrogénolyse en présence de Pd/C. La coupure oxydante du 1,2-diol résultant **M35c** a fourni l'aldéhyde *syn,anti* **M14c** avec un bon rendement global (40%, huit étapes à partir de (*S*)-**M16**) (Schéma I.11).

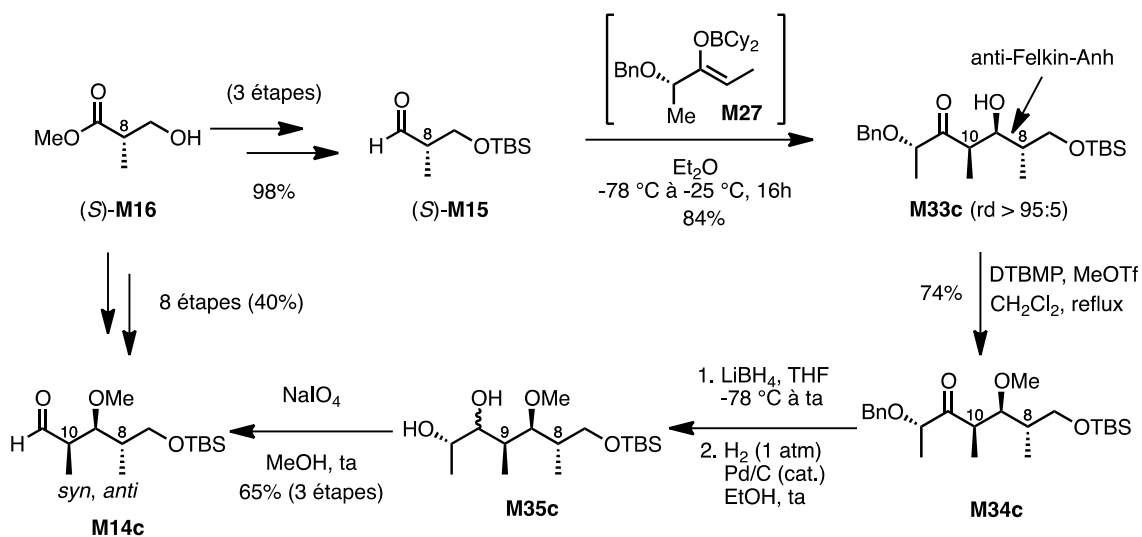


Schéma I.11

Selon la même séquence réactionnelle, à partir de l'aldéhyde énantiomère (*R*)-**M15**, une aldolisation de Paterson avec l'énolate de bore **M27** (mode d'addition Felkin-Anh *a priori* défavorisé

mais contrôlé par le réactif chiral) a permis d'obtenir l'aldéhyde *syn, syn* **M14d** avec un rendement global de 40% (huit étapes à partir de (*R*)-**M16**) (Schéma I.12).

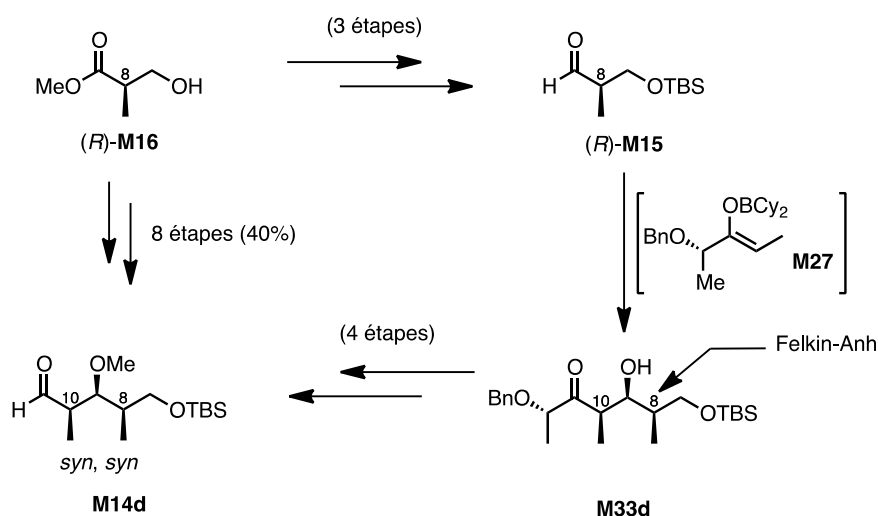


Schéma I.12

Avec les quatre aldéhydes diastéréomères **M14a-M14d** en main, la formation du motif propionate *syn* en C11-C12 a été effectuée. Les premiers essais d'aldolisation de Paterson n'ayant pas été concluants, une aldolisation d'Evans, connue pour son excellente stéréosélectivité faciale (contrôle par l'auxiliaire chiral) a finalement été employée.³⁰ Ainsi, lorsque l'énolate de bore de configuration (*Z*) engendré à partir de la *N*-propionyloxazolidinone (*S*)-**M36** (*n*-Bu₂BOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C) a été mis en présence de l'aldéhyde **M14a**, l'aldol *syn* **M37a** a été obtenu (91%) avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 95:5). La coupure de l'auxiliaire chiral a été réalisée par transamidation avec la *N,O*-diméthylhydroxylamine, suivie de la protection de l'alcool résultant sous forme d'éther de triméthylsilyle, pour obtenir l'amide de Weinreb **M38a** (70%) (Schéma I.13).

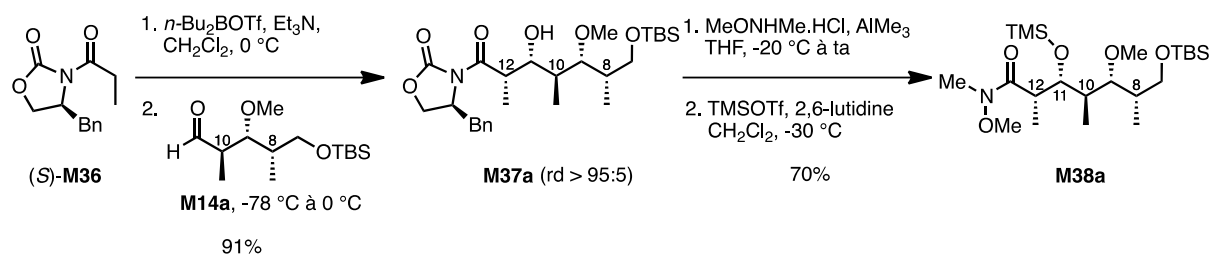


Schéma I.13

Les trois amides de Weinreb diastéréomères **M38b-M38d** ont également été synthétisés suivant la même voie à partir des aldéhydes correspondants **M14b-M14d**. En sélectionnant la

³⁰ D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737-1739.

N-propionyloxazolidinone (*R*)-**M36** à la place de (*S*)-**M36**, l'orientation relative du groupement méthyle en C10 et du groupement silyloxy en C11 peut être modifiée d'*anti* à *syn* et c'est ainsi qu'ont été obtenus les amides de Weinreb diastéréomères **M38e** et **M38f** à partir des aldéhydes **M14a** et **M14b** (Tableau I.3).

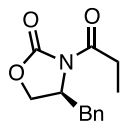
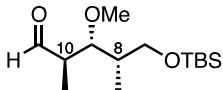
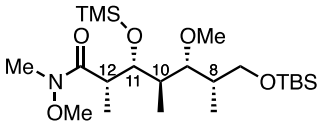
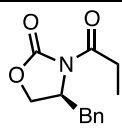
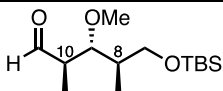
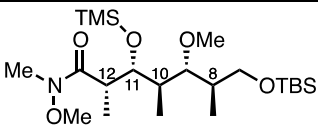
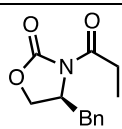
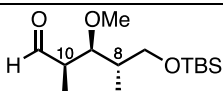
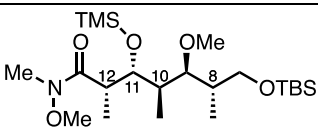
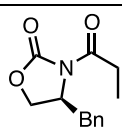
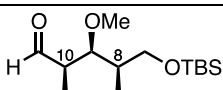
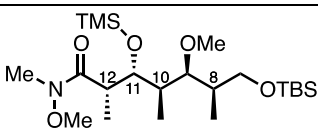
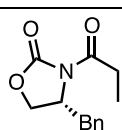
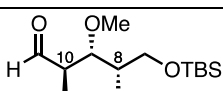
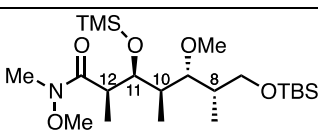
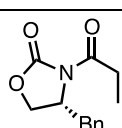
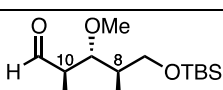
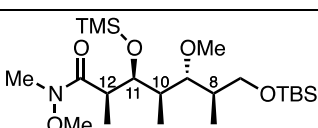
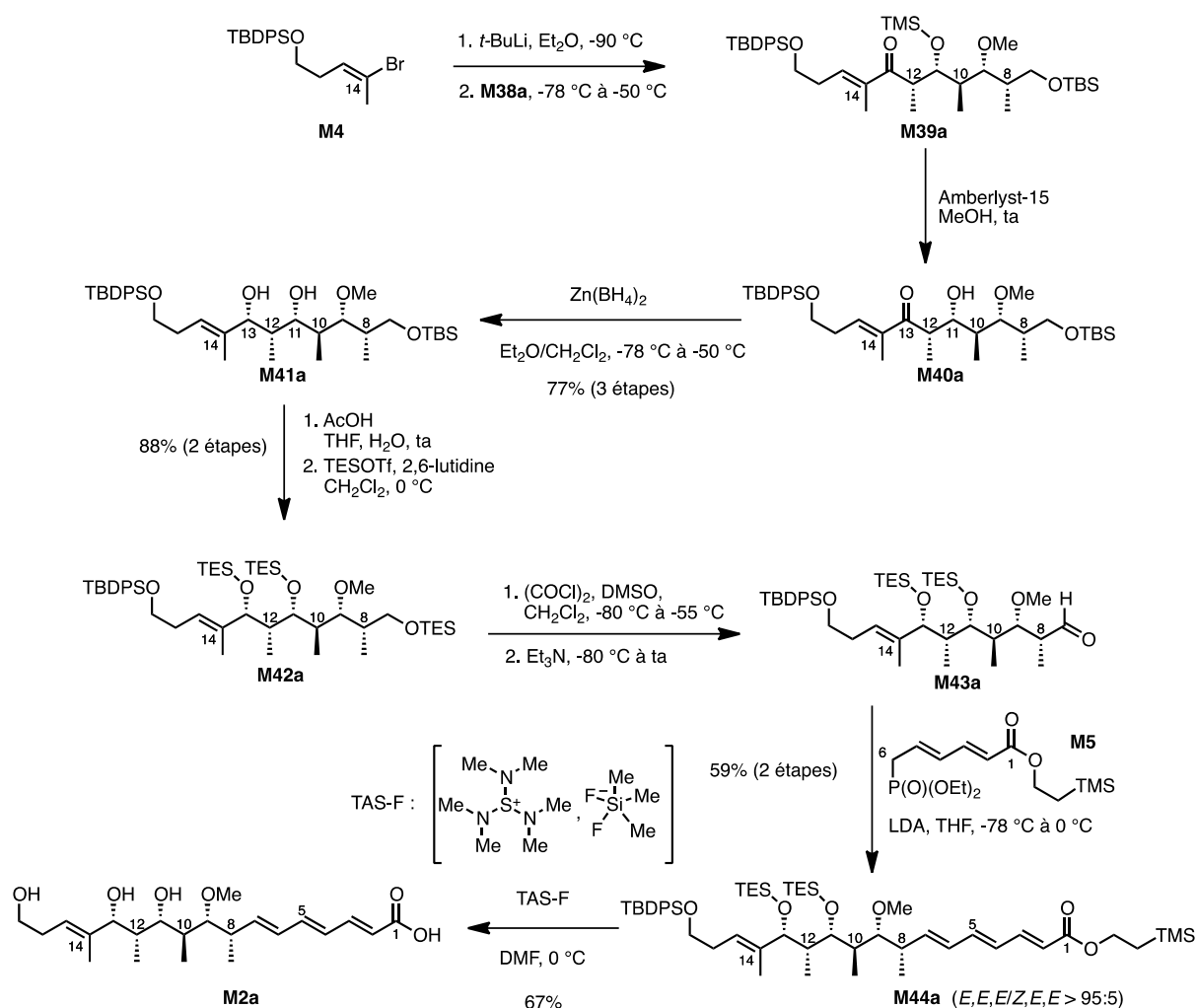
Oxazolidinone M36	Aldéhyde M14	Rendement global	Amide de Weinreb M38
 (<i>S</i>)- M36	 M14a <i>anti, syn</i>	64%	 M38a <i>syn, anti, anti, syn</i>
 (<i>S</i>)- M36	 M14b <i>anti, anti</i>	61%	 M38b <i>syn, anti, anti, anti</i>
 (<i>S</i>)- M36	 M14c <i>syn, anti</i>	71%	 M38c <i>syn, anti, syn, anti</i>
 (<i>S</i>)- M36	 M14d <i>syn, syn</i>	64%	 M38d <i>syn, anti, syn, syn</i>
 (<i>R</i>)- M36	 M14a <i>anti, syn</i>	61%	 M38e <i>syn, syn, anti, syn</i>
 (<i>R</i>)- M36	 M14b <i>anti, anti</i>	65%	 M38f <i>syn, syn, anti, anti</i>

Tableau 1.3

Disposant des six amides de Weinreb diastéréomères **M38a-M38f**, la synthèse des composés modèles **M2a-M2f** a été finalisée. Le bromure vinylique **M4** a été soumis à un échange brome-

lithium puis l'organolithien résultant a été additionné sur l'amide de Weinreb **M38a** pour fournir la cétone **M39a**. Après coupure du groupement triméthylsilyl, la β -hydroxycétone résultante **M40a** a été réduite de manière diastéréosélective (rd > 95:5) par le borohydrure de zinc pour fournir le *syn*-1,3-diol **M41a**. La déprotection sélective de l'alcool primaire en C7, suivie de la silylation de tous les groupements hydroxy libres sous forme d'éther de triéthylsilyl a fourni le composé **M42a**. L'oxydation chimiosélective de l'éther de triéthylsilyl primaire par réaction de Swern a fourni l'aldéhyde **M43a** qui a été engagé dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons avec le phosphonate **M5** (déprotoné par le LDA) pour fournir le triène (*E,E,E*) **M44a** (59%, deux étapes à partir de **M42a**). Une étape finale de coupure des groupes protecteurs silylés a permis d'achever la synthèse du composé **M2a** (Schéma I.14).



Les cinq autres diastéréomères **M2b-M2f** ont été préparés de manière similaire mais leur synthèse ne sera pas détaillée par souci de concision.

La comparaison des spectres RMN de ces composés modèles du fragment C1-C15 avec ceux de l'hémicalide a été effectuée. Des variations importantes de déplacements chimiques ont été observées entre les spectres RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) et ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) des composés modèles **M2a-M2f** et ceux du produit naturel dans la région C1-C7. Ces différences ont été attribuées au fait que l'hémicalide a probablement été isolé sous la forme d'un carboxylate métallique (contre-cation non déterminé). Cependant, les différences n'affectent pas la région C8-C13. Les carbones d'intérêt (C8-C13) ont été comparés à ceux de l'hémicalide. Le diastéréoisomère dont à la fois le spectre RMN ^1H ($|\Delta\delta_{\text{max}}| = 0.08 \text{ ppm}$) et le spectre RMN ^{13}C ($|\Delta\delta_{\text{max}}| < 1 \text{ ppm}$) se sont révélés les plus proches de l'hémicalide dans la région C8-C13 correspond au composé modèle **M2a**. La configuration relative du motif « hexade » C8-C13 de l'hémicalide a donc été attribuée comme étant *syn,anti,anti,syn,syn* (fragment C8 à C13) (Schéma I.15).¹⁹

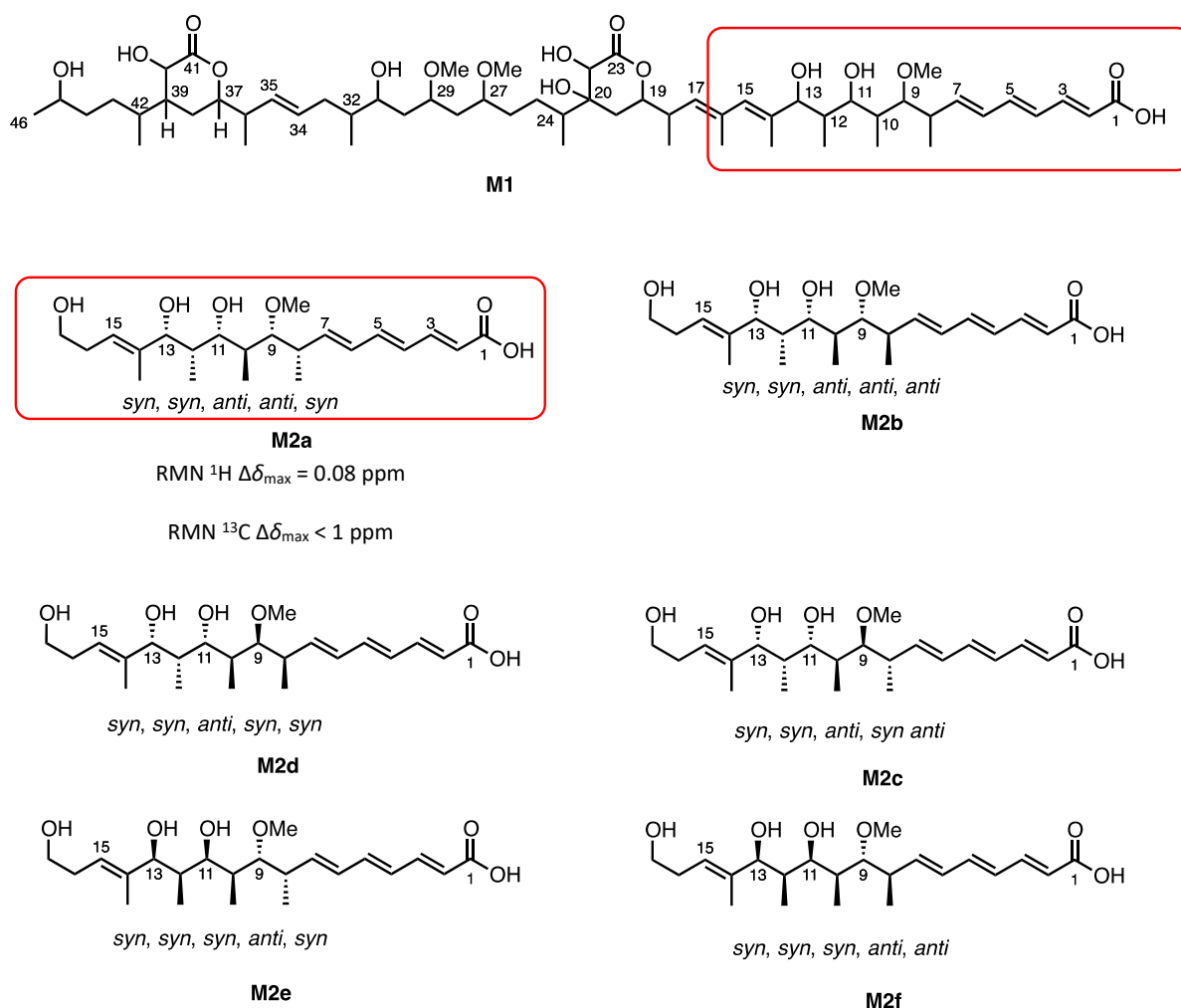


Schéma I.15

Signalons que des calculs *ab initio* des déplacements chimiques réalisés par Smith et Goodman en utilisant la méthode GIAO-DP4 (Gauge-Including Atomic Orbital) ont confirmé cette attribution de la configuration relative de la sous-unité C8-C13 de l'hémicalide avec 85% de probabilité.³¹

Le groupe du Pr. Ardisson s'est ensuite intéressé à la détermination de la configuration relative du fragment C17-C25 de l'hémicalide.

³¹ S. G. Smith, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12946-12959.

3. Détermination stéréochimique de la sous-unité C17-C25. Approche synthétique du fragment C1-C25

3.1 Détermination stéréochimique du fragment C17-C25

Le fragment C17-C25 de l'hémicalide possède un motif δ -lactone- α,β -dihydroxylée substitué par deux chaînes en β (C21) et δ (C19), ramifiées en position adjacente par un groupement méthyle. L'observation d'effets Overhauser nucléaires (nOe), par spectroscopie RMN, entre les protons H22 et H24, d'une part, et entre H22 et les protons portés par le groupement méthyle en C24, d'autre part, suggérait une orientation relative *cis* des deux groupements hydroxyle en C21 et C22. En outre, la valeur relativement élevée de la constante de couplage scalaire ^3J entre H19 et un des protons H20 [$^3J(\text{H}_{19}\text{-H}_{20}) = 11.3 \text{ Hz}$] semblait caractéristique d'un couplage vicinal entre deux protons axiaux dans un cycle à six chaînons de conformation chaise, ce qui a été validé par des expériences de modélisation moléculaire.³² Enfin, l'observation d'un effet Overhauser entre le proton H20 en position axiale et le proton H22 suggérait une orientation relative *anti* de la chaîne latérale en C19 par rapport aux deux groupements hydroxyle (Schéma I.16).

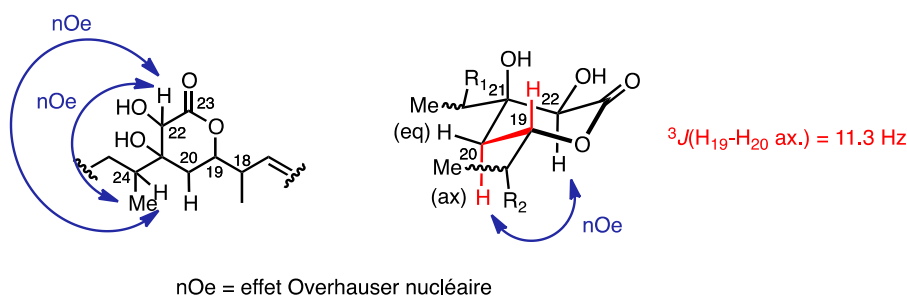


Schéma I.16

Ces observations ont permis de limiter immédiatement à quatre le nombre de diastéréomères possibles pour le fragment C17-C25, différant par la configuration relative des carbones C18, C19 et C24. La synthèse de quatre lactones modèles **M45a-M45d** a alors été envisagée afin de comparer leurs spectres RMN avec ceux du produit naturel. Signalons que des fonctions alcool, protégées de manière orthogonale par des groupements TBS et benzyle, ont été introduites en C17 et C25 dans ces lactones modèles **M45a-M45d** afin de pouvoir les valoriser dans une approche synthétique de l'hémicalide, malgré l'absence de telles fonctions dans le produit naturel (Schéma I.17).

³² E. Fleury, M.-I. Lannou, F. Bistri, F. Sautel, G. Massiot, A. Pancrazi, J. Ardisson, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 855-864.

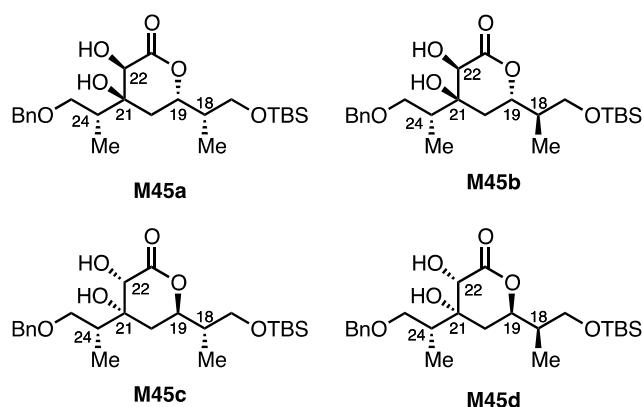


Schéma I.17

L'approche synthétique sélectionnée, illustrée dans le cas de la lactone dihydroxylée **M45a** par exemple, repose sur l'introduction du motif 1,2-diol par dihydroxylation *syn* de la δ -lactone- α,β -insaturée **M46a** qui pourrait résulter d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (H-W-E) intramoléculaire du céto-phosphonate **M47a**. Ce dernier composé pourrait être préparé par estérification et ozonolyse à partir de l'alcool homoallylique **M48a** dont la synthèse pourrait être réalisée par une allylation de Dias diastéréosélective³³ impliquant l'allylsilane **M49** et l'aldéhyde (*S*)-**M15** (Schéma I.18).

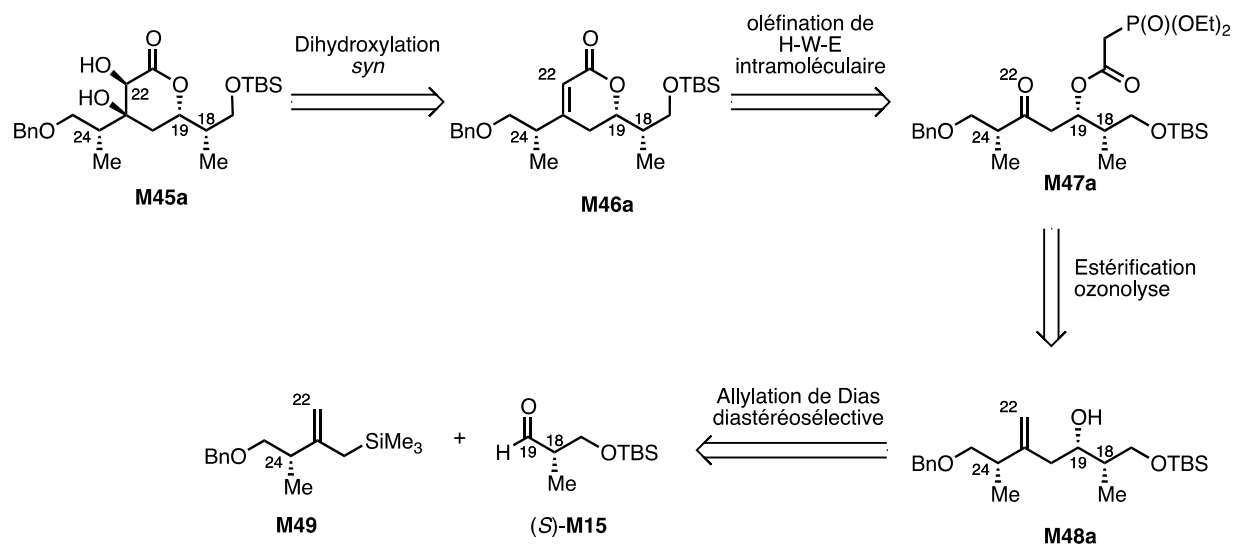


Schéma I.18

³³ a) L. C. Dias, R. Giacomini, *J. Braz. Chem.* **1998**, 9, 357-369; b) L. C. Dias, R. Giacomini, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5343-5346; c) L. C. Dias, P. R. R. Meira, E. Ferreira, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1335-1338; d) L. C. Dias, L. J. Steil, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8835-8841.

L'allylsilane **M49** a été synthétisé en trois étapes à partir de l'ester de Roche de configuration (*R*) qui a d'abord été protégé sous forme d'éther de benzyle par traitement avec le trichloroacétimide de benzyle en présence d'une quantité catalytique d'acide (TfOH), puis l'ester résultant **M50** a été soumis à l'addition de deux équivalents d'un organocérique, engendré à partir du bromure de triméthylsilylméthylmagnésium et de CeCl₃ anhydre. L'alcool tertiaire **M51** a alors été traité par une résine acide (Amberlyst-15, hexane, ta) de sorte à induire une élimination de Peterson, menant à l'allylsilane désiré **M49**, tout en évitant la protodésilylation de ce dernier composé (Schéma I.19).

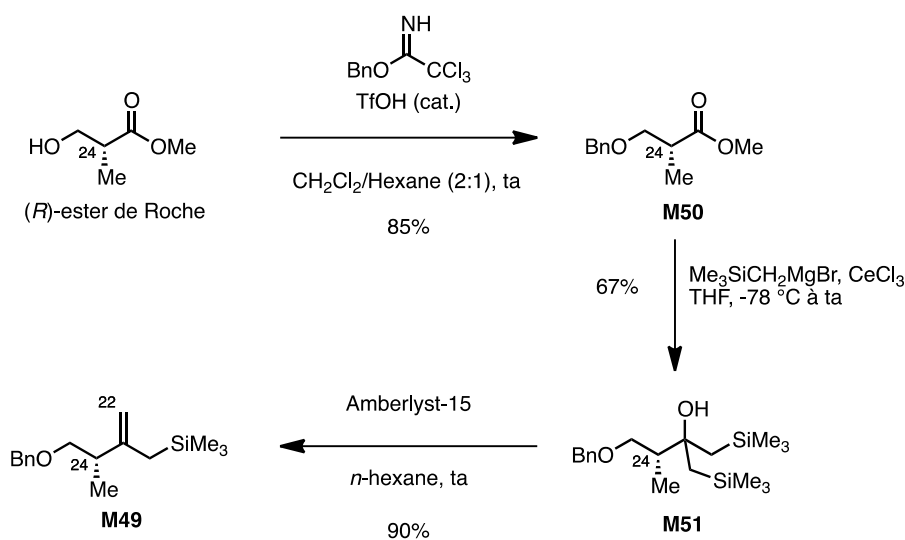


Schéma I.19

L'allylsilane **M49** a d'abord été transmétaillé par traitement avec du tétrachlorure d'étain (CH₂Cl₂, -78 °C), puis l'organotrichlorostannane résultant **M52** a été additionné sur les aldéhydes (*S*)-**M15** et (*R*)-**M15** pour fournir respectivement les alcools **M48a** (74%) et **M48b** (85%) avec d'excellentes diastéréosélectivités (rd > 95:5).

Le contrôle 1,4-*syn* observé lors de la formation des alcools homoallyliques **M48a** et **M48b** a été expliqué par l'intervention d'un trichloroorganostannane complexé par l'éther de benzyle, formant ainsi un cycle à six chaînons de conformation bateau avec le groupement méthyle en position équatoriale. Cette espèce organométallique réagit alors avec l'aldéhyde *via* un état de transition cyclique **MET6** de type Zimmerman-Traxler (avec le groupement R en position équatoriale).³⁴ Pour obtenir les deux épimères respectifs de **M48a** et **M48b** en C19, l'alcool secondaire a été engagé dans une réaction de Mitsunobu avec l'acide *para*-nitrobenzoïque et, après

³⁴ L. C. Dias, D. Ribeiro dos Santos, L. J. Steil, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6861-6866.

saponification de l'estér, les deux alcools homoallyliques correspondants **M48c** (99%) et **M48d** (92%), respectivement, ont été isolés (Schéma I.20).

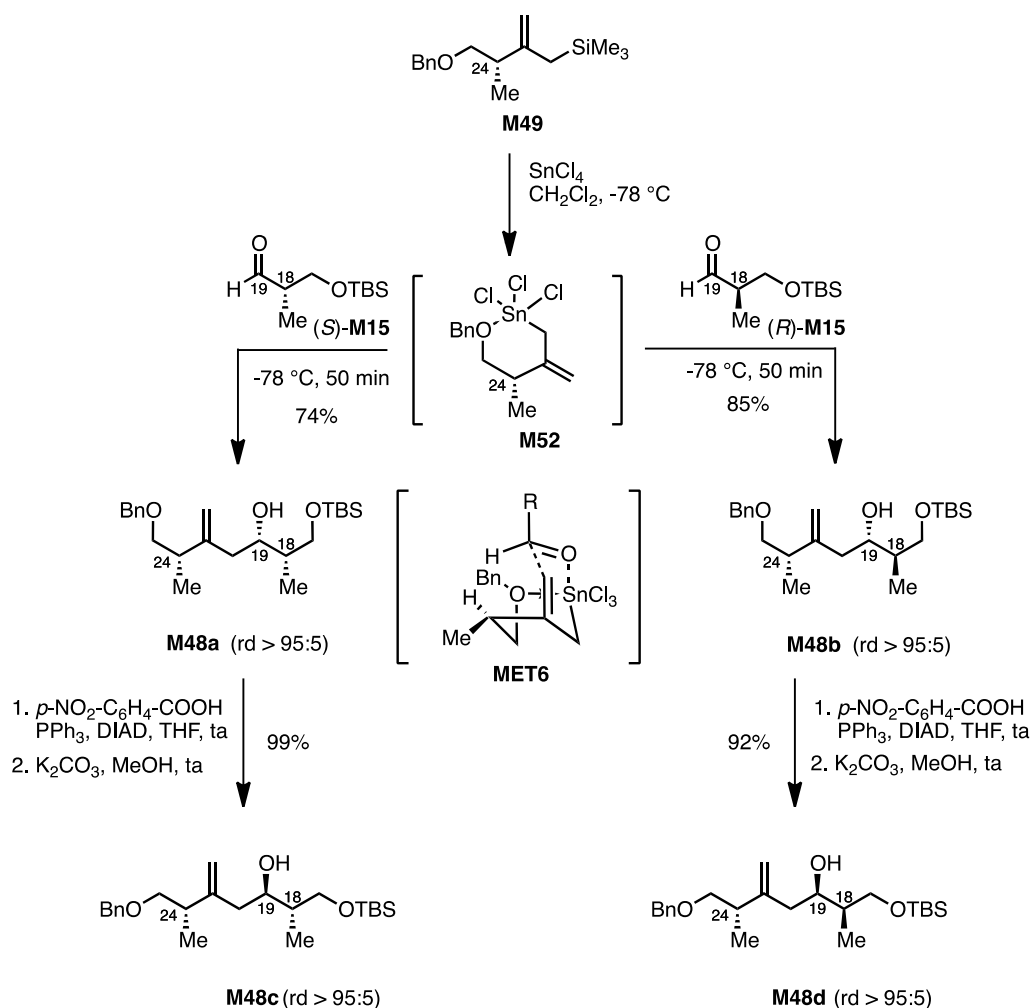


Schéma I.20

Les quatre alcools homoallyliques diastéréomères ont alors été engagés dans la même séquence qui ne sera détaillée, par souci de concision, que dans le cas de **M48a**. L'alcool secondaire a d'abord été converti en ester β -phosphonique dans les conditions de Steglich puis la double liaison a été soumise à une ozonolyse suivie d'un traitement réducteur. Après un important travail d'optimisation, l'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons a pu être réalisée en additionnant du *tert*-butanolate de lithium (0.9 équiv) au phosphonate **M47a** (THF, 40°C) et la lactone insaturée **M46a** a été isolée avec un bon rendement de 70%. La *syn*-dihydroxylation de **M46a** en présence d'une quantité catalytique d'osmate de potassium et de *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine a fourni la lactone dihydroxylée souhaitée **M45a** sous la forme d'un unique diastéréoisomère (*syn*-dihydroxylation sur la face la plus dégagée de la double liaison, en *anti* de la chaîne ramifiée en C19) (Schéma I.21).

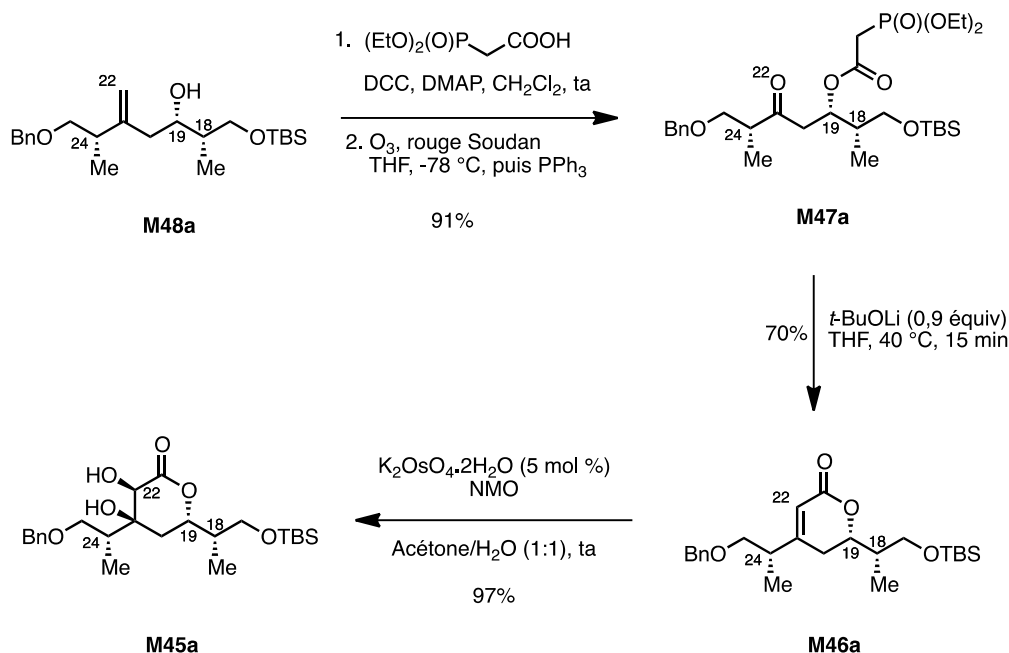


Schéma I.21

Les spectres de RMN ^1H des quatre lactones diastéréoisomères **M45a-M45d** ont été comparés à celui de l'hémicalide, en particulier les signaux correspondants aux protons H19 et H22. La proximité structurale entre les modèles **M45a-M45d** et l'hémicalide a été jugée suffisante pour utiliser la valeur du déplacement chimique du proton H22 comme discriminant. La valeur du déplacement chimique du proton H22 dans l'hémicalide (4.27 ppm) est plus proche de celle observée dans le cas des lactones modèles **M45a** (4.23 ppm) et **M45b** (4.22 ppm), qui possèdent une relation *syn* entre le groupement méthyle en position C24 et le groupement oxygéné en position C19, que pour les lactones épimères en C19 **M45c** et **M45d**.

Etant donnée la différence d'environnement électronique marquée autour du proton H19 entre les modèles **M45a-M45d** et l'hémicalide, puisqu'un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle en C17 remplace une double liaison trisubstituée, la valeur du déplacement chimique de H19 n'a pas été considérée comme pertinente et seules les multiplicités des signaux ont été comparées. Dans le spectre RMN ^1H de l'hémicalide, H19 apparaît comme un doublet de doublet dédoublé, avec des constantes de couplages de 11.5, 7.5 et 3.5 Hz. Or, seules les lactones **M45b** et **M45c**, dans lesquelles l'orientation relative des protons H19 et H18 est *anti* conduisent à une telle multiplicité pour le signal correspondant. Par conséquent, la configuration relative la plus probable du fragment C17-C25 de l'hémicalide a été initialement supposée similaire à celle de la lactone modèle **M45b** (Tableau I.5).³²

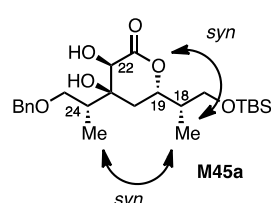
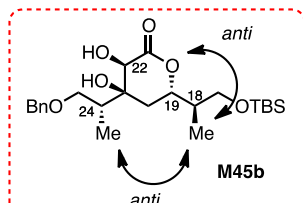
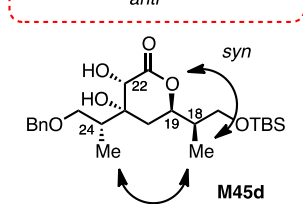
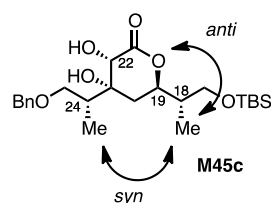
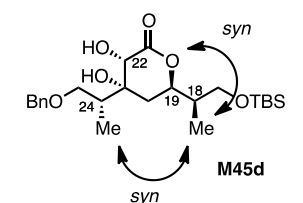
RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz)			
δ (ppm), multiplicité			
	H ₁₉	H ₂₂	
	Hémicalide	4.42 (ddd, $J = 11.5, 7.5, 3.5$ Hz)	4.27 (s)
	M45a	4.76 (dt, $J = 12.0, 3.9$ Hz)	4.23 (s)
	M45b	4.62 (ddd, $J = 10.7, 6.7, 4.9$ Hz)	4.24 (s)
	M45c	4.63 (ddd, $J = 11.3, 6.7, 4.4$ Hz)	4.15 (s)
	M45d	4.77 (dt, $J = 11.9, 3.9$ Hz)	4.14 (s)

Tableau I.5

Si la présence des deux alcools protégés en C17 et C25 dans les lactones modèles **M45a-M45d** diminuait la fiabilité des comparaisons avec l'hémicalide par spectroscopie RMN, ces fonctions étaient potentiellement utiles pour l'extension de la chaîne carbonée. Cependant, l'aldéhyde **M53** engendré à partir de la lactone **M45b** par formation de l'acétonide du motif 1,2-diol en C21-C22, déprotection ($\text{HF}\cdot\text{Py}$) puis oxydation (periodinane de Dess-Martin) de l'alcool en C17, n'a pas pu être engagé avec succès dans les réactions d'Ohira-Bestmann³⁵ ou de *gem*-dibromooléfination de Ramirez³⁶ envisagées pour homologuer la chaîne carbonée (Schéma I.22).

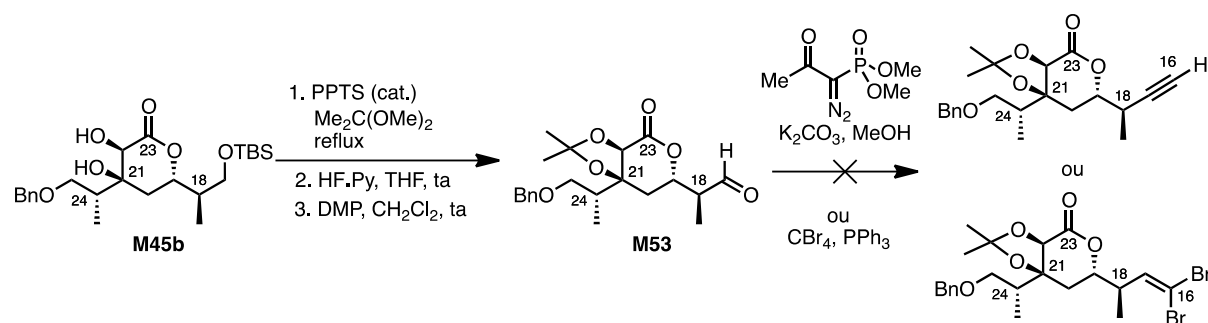


Schéma I.22

Les lactones **M45a-M45d**, initialement utilisées comme modèles pour tenter d'attribuer la configuration relative du fragment C17-C25 de l'hémicalide, n'ont donc pas été valorisées par la suite dans l'approche synthétique du fragment C1-C25 par l'équipe du Pr. Ardisson.

³⁵ a) S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561-564; b) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521-522.

³⁶ N. B. Desai, N. McKelvie, F. Ramirez, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1745-1747.

3.2. Synthèse du fragment C1-C25 de l'hémicalide

L'analyse rétrosynthétique imaginée pour le fragment C1-C25 de l'hémicalide **M54** fait intervenir une oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons entre le phosphonate allylique **M5** et un aldéhyde engendré à partir de la fonction alcool du fragment C7-C15 **M55** pour former la double liaison C6-C7. Le diène trisubstitué de configuration (*E,E*) en C14-C17 serait quant à lui formé par un couplage de Suzuki-Miyaura entre l'iodure vinylique en C15 et le boronate vinylique **M56** (Schéma I.23).

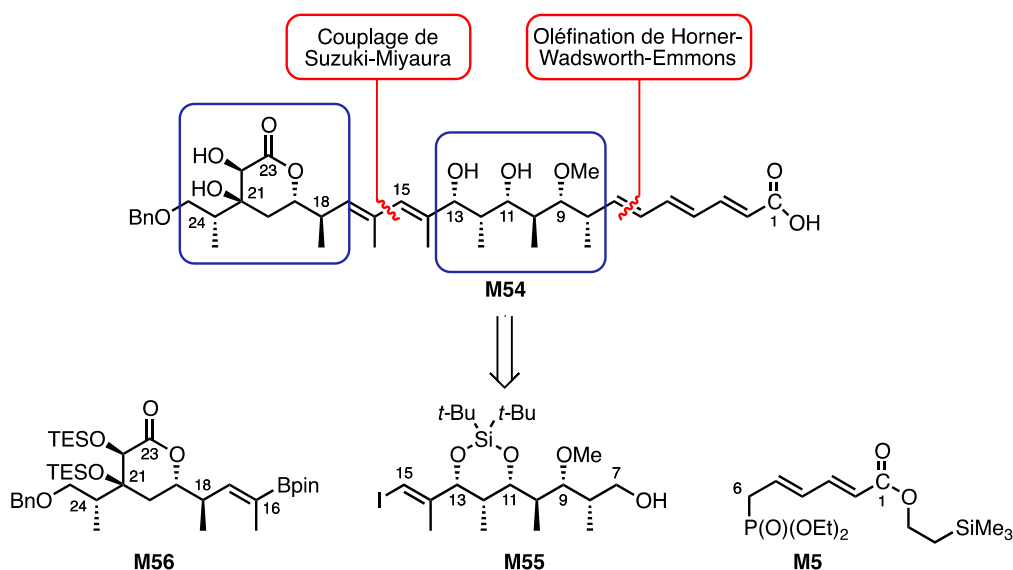


Schéma I.23

La synthèse du fragment C1-C25 a été réalisée par le Dr. Geoffroy Sorin au cours de son stage post-doctoral dans le groupe du Pr. Ardisson.³⁷ L'aldéhyde **M57**, préparé en sept étapes à partir de l'ester de Roche (*S*)-**M16**,³⁸ a été engagé dans une allylation de Dias avec l'allylsilane **M49** pour fournir l'alcool homoallylique **M58** avec une excellente diastéréosélectivité (contrôle 1,4-*syn* en C19-C24).³⁴ L'acylation de l'alcool secondaire résultant par le bromure de bromoacétyle, suivie de l'ozonolyse chimiosélective de la double liaison C21-C22, a permis d'obtenir la cétone **M59**. Après une réaction de Réformatsky intramoléculaire induite par traitement de **M59** avec Sml_2 , suivie de la déshydratation de l'alcool tertiaire résultant, la δ -lactone insaturée **M60** a été obtenue (79%, deux étapes à partir de **M59**). La dihydroxylation de la double liaison endocyclique de la lactone **M60** a pu être réalisée de manière chimio- et diastéréosélective dans des conditions classiques et, après protection des deux groupements hydroxyle sous forme d'éthers de triéthylsilyle, la lactone **M61**,

³⁷ G. Sorin, E. Fleury, C. Tran, E. Prost, N. Molinier, F. Sautel, G. Massiot, S. Specklin, C. Meyer, J. Cossy, M.-I. Lannou, J. Ardisson, *Org. Lett.* **2013**, 15, 4734-4737.

³⁸ a) C. G. Cho, W. S. Kim, A. B. Smith, III, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3569-3572; b) M. B. Andrus, W. Li, R. F. Keyes, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5542-5549.

incorporant un bromure vinylique en C16 a été convertie en boronate vinylique **M56** (82%) grâce à une borylation pallado-catalysée³⁹ en utilisant le bis(pinacolato)-diborane comme réactif partenaire (Schéma I.24).³⁷

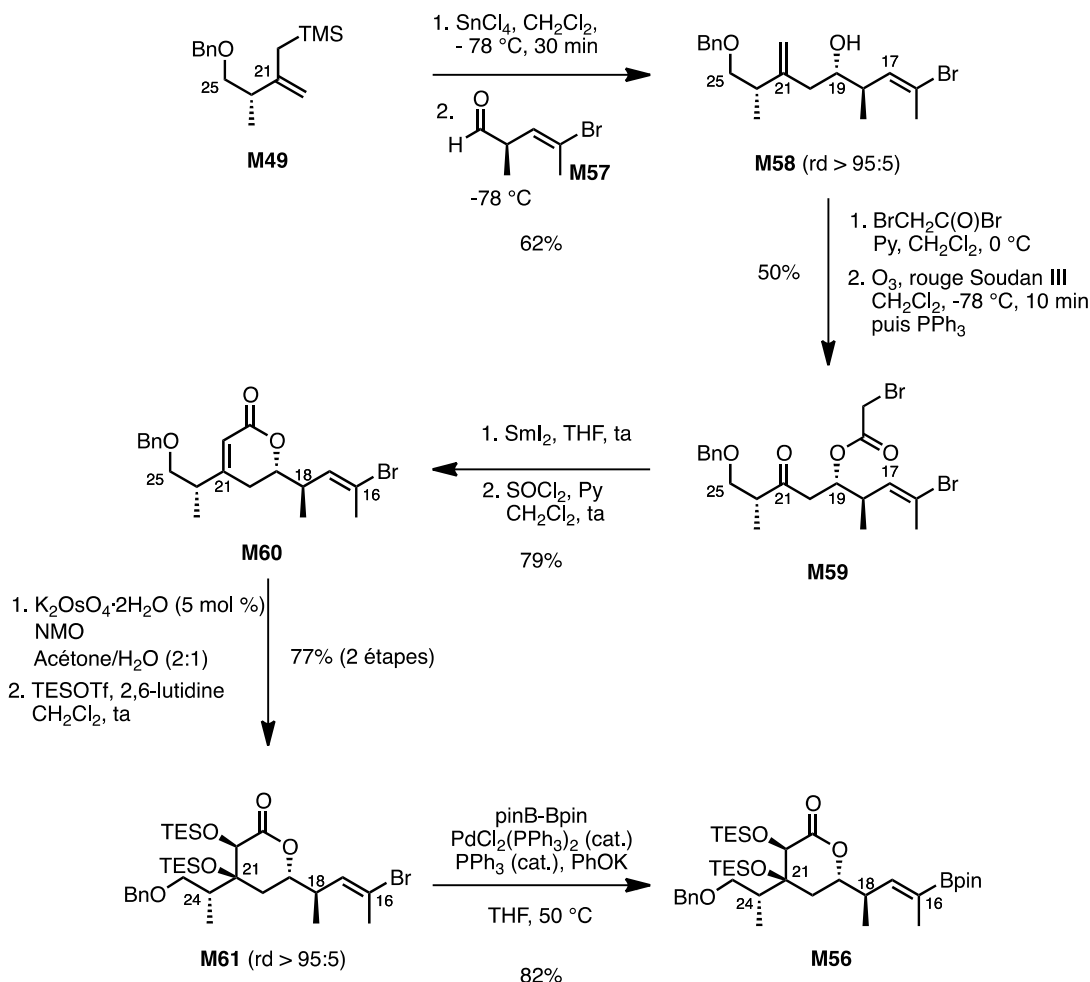


Schéma I.24

La synthèse du fragment C7-C15 a été réalisée à partir de l'amide de Weinreb **M38a** préparé précédemment pour l'attribution de la configuration relative de la sous-unité « hexade » C8-C13. L'addition d'un organolithien vinylique engendré à partir de l'iodure vinylique **M62** sur l'amide **M38a** a fourni la cétone α,β -insaturée **M63** (99%). Après désilylation de l'alcool en C11 et réduction diastéréosélective de la β -hydroxycétone intermédiaire par $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, le *syn*-1,3-diol **M64** a été obtenu (87%) avec une bonne diastéréosélectivité (rd = 90:10). Ce dernier composé a été protégé sous forme de di-(*tert*-butyl)silylène acétal puis l'iododésilylation du vinylsilane trisubstitué en C15 et

³⁹ a) J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8001-8006; b) D. Matsumura, T. Takarabe, T. Toda, T. Hayamizu, K. Sawamura, K.-I. Takao, K.-I. Tadano, *Tetrahedron* **2011**, 67, 6730-6745.

la déprotection sélective de l'alcool primaire ont fourni le fragment C7-C15 désiré **M55** (57%) (Schéma I.25).³⁷

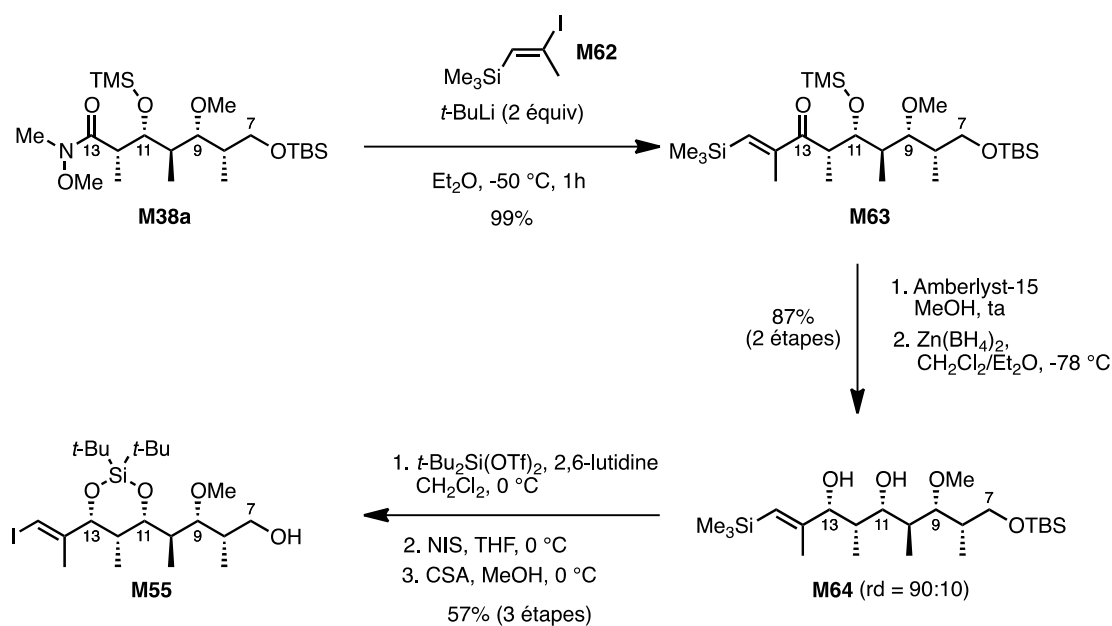
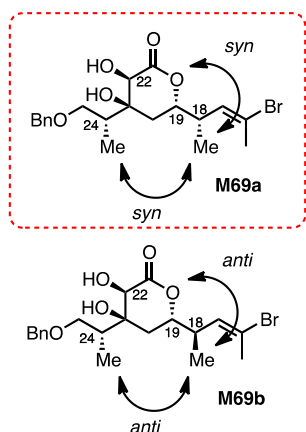


Schéma I.25

Disposant des fragments C1-C6, C7-C15 et C16-C25, les réactions de couplage ont été étudiées. L'alcool **M55** a été oxydé en aldéhyde **M65** qui a été engagé dans une oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons avec le phosphonate **M5** pour obtenir le triène **M66** de configuration (*E,E,E*) (92%, deux étapes à partir de l'alcool **M55**). Le couplage de Suzuki-Miyaura entre le boronate vinylique **M62** et l'iodure vinylique **M66** a été réalisé en présence d'une quantité catalytique de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et d'éthanolate de thallium(I) ($\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, ta) pour former le diène conjugué **M67** avec un excellent rendement (97%). Après coupure des groupements protecteurs silylés, le composé **M68** correspondant au fragment C1-C25 de l'hémicalide (ou d'un stéréoisomère) a pu être isolé (Schéma I.26).³⁷



38



RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz)		
δ (ppm), multiplicité		
	H ₁₉	H ₂₂
Hémicalide	4.42 (ddd, $J = 11.5, 7.5, 3.5$ Hz)	4.27 (s)
M69a	4.41 (ddd, $J = 11.2, 6.4, 4.4$ Hz)	4.24 (s)
M69b	4.48 (ddd, $J = 11.7, 9.3, 4.8$ Hz)	4.21 (s)

Tableau I.6

Cette observation remettait partiellement en cause l'attribution de la configuration relative des centres stéréogènes C18 et C19 de l'hémicalide, préalablement réalisée avec les quatre lactones modèles diastéréomères **M45a-M45d**.

3.3. Révision de la configuration relative des centres stéréogènes C18 et C19.

Dans une publication récente, Paterson *et al* ont révisé la configuration relative initialement attribuée aux centres stéréogènes C18 et C19 de l'hémicalide.⁴⁰ La simulation des spectres RMN du composé **M70**, sélectionné comme modèle réaliste pour le fragment C13-C27 de l'hémicalide, et leur comparaison avec ceux du produit naturel (méthode DP4F GIAO-NMR) suggèrent la configuration relative des centres indiquée pour le diastéréomère **M70a** comme étant la plus probable (99%) pour le produit naturel (parmi les 16 diastéréomères possibles). Si la configuration relative des centres C19, C21, C22 et C24 n'est pas remise en cause, l'orientation relative la plus probable de l'oxygène lactonique en C19 et du groupement méthyle en C18 semble être *syn* et non *anti* comme attribuée précédemment (Schéma I.27).¹⁹

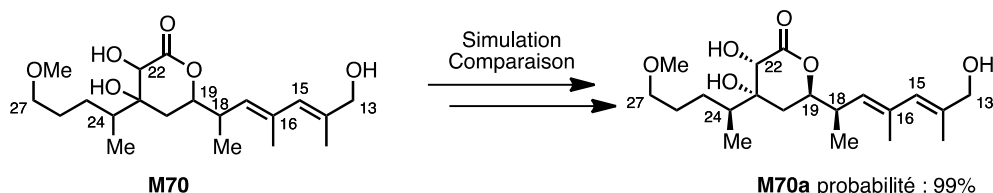
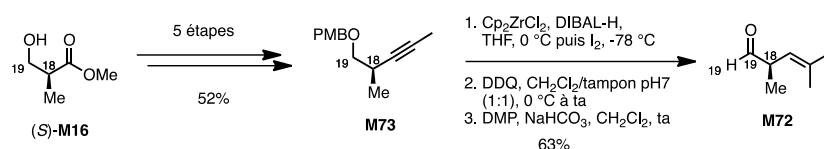


Schéma I.27

⁴⁰ C. I. McGregor, B. Y. Han, J. M. Goodman, I. Paterson, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 4632-4635.

Suite à cette simulation de spectres RMN, Paterson *et al.* ont synthétisé un diastéréomère d'un composé modèle pour le fragment C13-C25 de l'hémicalide en s'inspirant, dans une large mesure, de la stratégie précédemment développée par Ardisson *et al.* L'énolate de bore engendré à partir de la cétone méthylique **M71**, dérivée de l'ester de Roche de configuration (*S*), en présence de (–)-chlorodiisopinocamphéylborane et de triéthylamine a été additionné sur l'aldéhyde **M72**.⁴¹ L'aldol **M74** (70%) a été obtenu avec une excellente diastéréosélectivité 1,4-*syn* (C19-C24). Après protection temporaire de l'alcool secondaire sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle, addition de l'énolate de lithium dérivé de l'acétate d'éthyle, la désilylation du composé résultant **M75** par traitement avec HF.Py (92%) s'accompagne d'une lactonisation spontanée. La lactone β -hydroxylée résultante a alors été déshydratée par chauffage en présence d'anhydride acétique, de pyridine et de DMAP pour fournir la δ -lactone α,β -insaturée **M76**. Après une *syn*-dihydroxylation chimiosélective de la double liaison endocyclique, la lactone obtenue **M77** (54%), possédant un iodure vinylique en C16, a été engagée dans un couplage de Stille avec le vinylstannane **M78** pour accéder au composé **M79**, correspondant à un modèle pour le fragment C13-C25 de l'hémicalide (Schéma I.28).

⁴¹ L'aldéhyde **M72** a été préparé en huit étapes à partir de l'ester de Roche (*S*)-**M16**. L'alcyne **M73** (formé grâce à une réaction de Corey-Fuchs) a été engagé dans une hydrozirconation suivie d'iodolyse pour former l'iodure vinylique trisubstitué de configuration (*E*) :



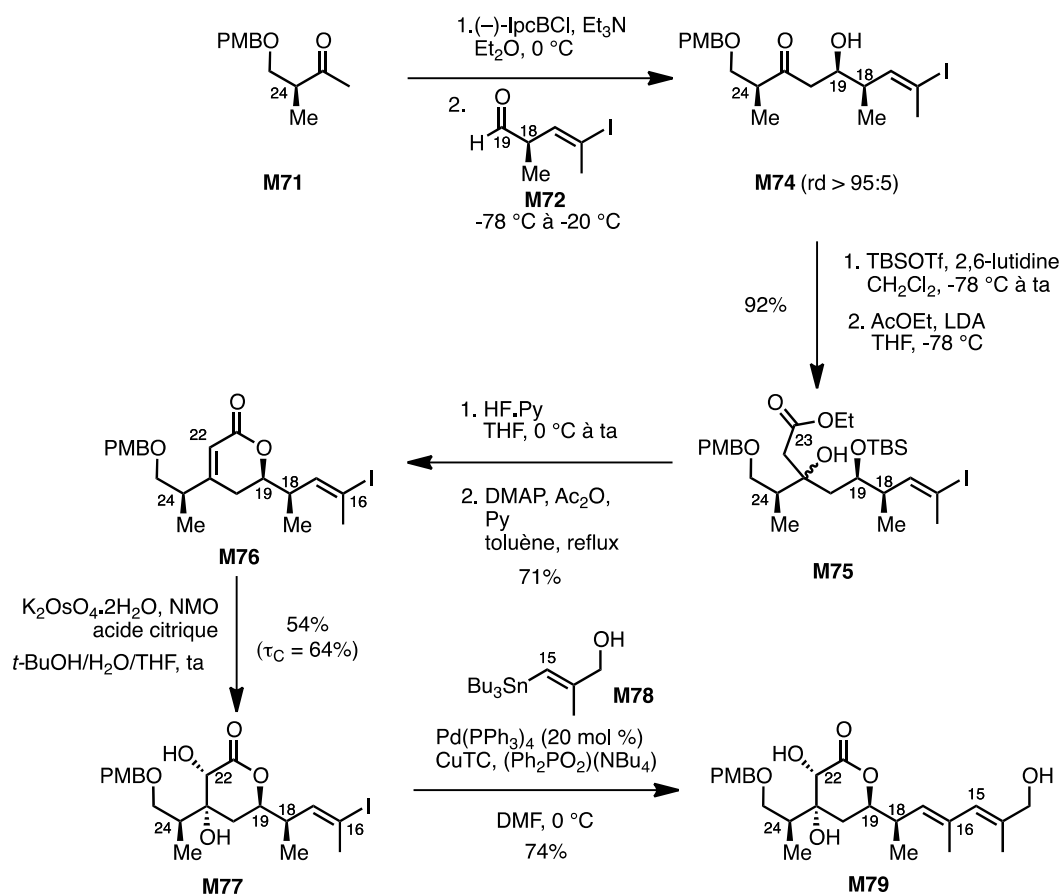
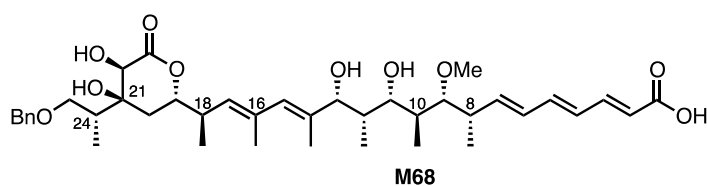
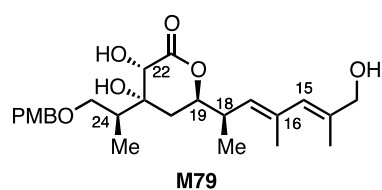


Schéma I.28

Les déplacements chimiques et les multiplicités des signaux correspondants aux protons H19 et H22 se sont révélés en parfait accord avec ceux l'hémicalide, bien plus que dans le cas du composé **M68** possédant une configuration relative opposée en C18-C19 (Tableau I.7)



RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz)		
δ (ppm), multiplicité		
	H ₁₉	H ₂₂
Hémicalide	4.42 (ddd, $J = 11.5, 7.5, 3.5$ Hz)	4.27 (s)
M79	4.41 (ddd, $J = 11.6, 6.7, 3.7$ Hz)	4.23 (s)
M68	4.54 (ddd, $J = 13.2, 6.1, 3.9$ Hz)	4.17 (s)

Tableau I.7

Le composé modèle **M79** étant structuellement proche de l'hémicalide, il est très vraisemblable que l'orientation relative entre l'oxygène de la lactone en C19 et le groupement méthyle en C18 soit *syn* dans l'hémicalide.

4. Détermination stéréochimique de la sous-unité C36-C42

La détermination stéréochimique de la sous-unité C36-C42 de l'hémicalide a été réalisée par le Dr. Simon Specklin au cours de son stage post-doctoral (2010-2012) au Laboratoire de Chimie Organique de l'ESPCI Paris. L'observation d'effets Overhauser nucléaires entre les protons H37 et H40 d'une part, et entre H37 et les protons du groupement méthyle en C42 d'autre part, permettait d'attribuer la configuration relative des trois centres stéréogènes (C37, C39 et C40) du second cycle δ -lactone de l'hémicalide. Ainsi, la chaîne latérale en C37 est en *trans* de celle en C39 et en *cis* du groupement hydroxyle en C40. Pour attribuer la configuration relative des centres stéréogènes adjacents C36 et C42 et éventuellement celle du centre éloigné en C45 par rapport à ceux inclus dans le cycle lactonique, la synthèse de composés modèles de formule générale **M80** a été entreprise pour comparer leurs spectres RMN avec ceux de l'hémicalide.⁴²

Leur structure correspond à celle du fragment C32-C46 de l'hémicalide en remplaçant la chaîne substituant la double liaison en C34 par un groupement éthyle. Les trois centres stéréogènes exocycliques C36, C42 et C45 étant indéterminés, huit diastéréomères étaient *a priori* envisageables :

- les diastéréomères **M80a** et **M80b**, épimères en C42 possédant une orientation relative *syn* des substituants en C36-C37, ainsi que leurs épimères respectifs en C45, **M80a'** et **M80b'**.
- les diastéréomères **M80c** et **M80d**, épimères en C42 et possédant une orientation relative *anti* des substituants en C36-C37, ainsi que leurs épimères respectifs en C45 **M80c'** et **M80d'** (Schéma I.29).

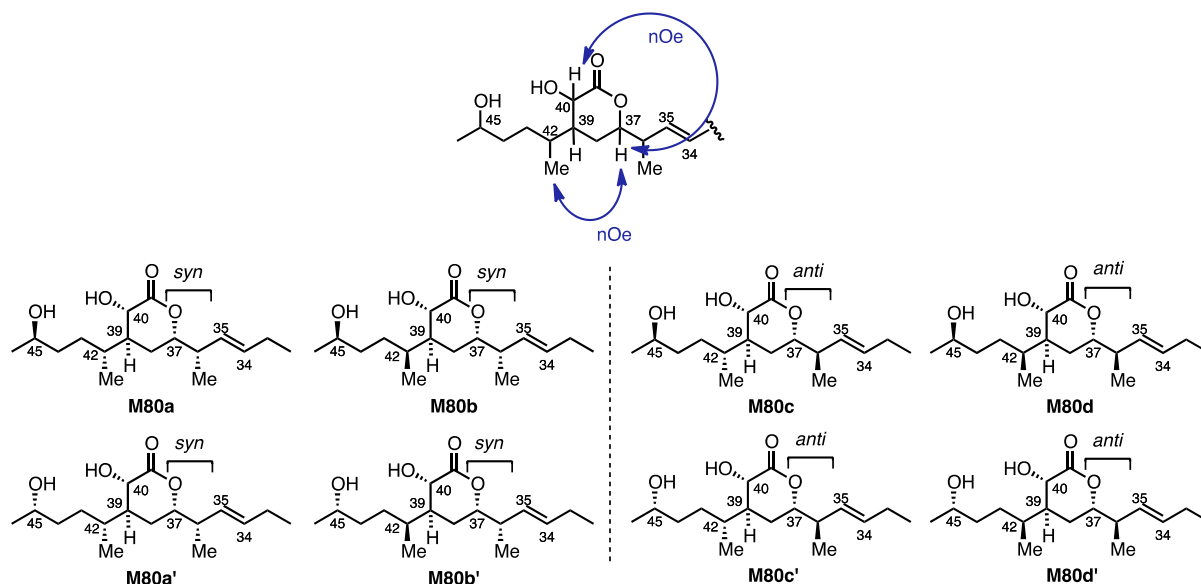


Schéma I.29

⁴² S. Specklin, G. Boissonnat, C. Lecourt, G. Sorin, M.-I. Lannou, J. Ardisson, F. Sautel, G. Massiot, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2446-2449.

En réalité, la synthèse de seulement cinq diastéréomères a permis de conclure sur l'attribution de la stéréochimie de la sous-unité C36-C42 de l'hémicalide.

La double liaison α,β -disubstituée dans les composés de formule générale **M80** a été formée grâce à une oléfination de Julia-Kocienski entre les aldéhydes diastéréomères de type **M81** et la *n*-propylsulfone hétéroaromatique **M82** (Schéma I.30).

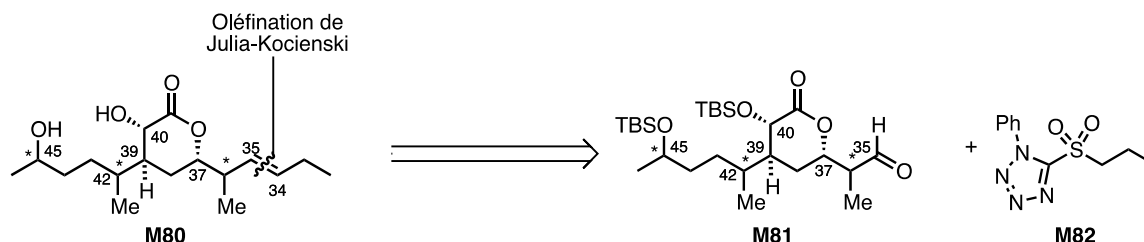


Schéma I.30

La synthèse des diastéréomères **M80** ne sera pas détaillée dans cette section car la stratégie utilisée correspond à celle que nous avons adoptée pour la synthèse du fragment C28-C46 de l'hémicalide au cours de nos travaux (voir Chapitre II).

Les lactones modèles **M80a**, **M80b**, **M80a'** et **M80b'** ont été préparées en premier lieu. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C des épimères en C45 (**M80a**/**M80a'** d'une part, et **M80b**/**M80b'** d'autre part) étant indiscernables, il n'a pas été possible d'attribuer la configuration relative du carbone asymétrique éloigné en C45 par rapport aux autres centres stéréogènes. Des différences significatives ont été observées au niveau des déplacements chimiques des carbones dans la région C43-C39 (jusqu'à 4.6 ppm) entre les épimères en C42, **M80a** et **M80b** (ou **M80a'** et **M80b'**). En revanche, aucune différence significative n'a été relevée dans la région C36-C37, ce qui est probablement dû à l'orientation relative *trans* des deux chaînes latérales carbonées sur le cycle δ -lactone. C'est pour le diastéréoisomère **M80a** qu'un parfait accord avec le spectre ^{13}C de l'hémicalide a été mis en évidence ($|\Delta\delta_{\text{max}}| < 0.5 \text{ ppm}$).

La synthèse de la lactone modèle **M80c** a ensuite été réalisée. Les spectres RMN ^{13}C de **M80a** et **M80c**, épimères en C36, se sont révélés quasiment identiques dans la région C39-C42 montrant qu'une modification de stéréochimie relative sur une chaîne latérale affecte peu les déplacements chimiques des carbones sur la chaîne située en *trans*. Par conséquent, il n'a pas été nécessaire de synthétiser les trois autres lactones **M80c'**, **M80d** et **M80d'** pour conclure. Une déviation importante de -1.5 ppm a été observée pour C36 dans le spectre RMN ^{13}C de **M80c** par rapport à l'hémicalide.

Les spectres RMN ^1H des lactones **M80a**, **M80b**, et **M80c** ont ensuite été comparés avec ceux de l'hémicalide. Le meilleur accord a été observé une nouvelle fois dans le cas de **M80a** ($|\Delta\delta_{\text{max}}| < 0.2 \text{ ppm}$). Les épimères **M80b** (en C42) et **M80c** (en C37) présentent respectivement une

déviante maximale de déplacement chimique pour les protons du groupe méthyle en C42 (+ 0.06 ppm) et H37 (+ 0.12 ppm). En outre, la multiplicité du signal correspondant à H37 (ddd) est en accord avec celle reportée pour l'hémicalide uniquement pour les diastéréoisomères dans lesquels l'orientation relative des substituants en C36 et C37 est *syn* (Tableau I.8).

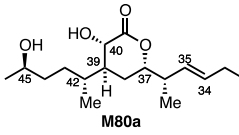
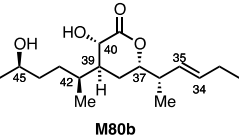
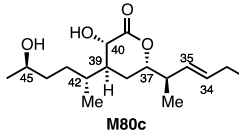
δ (ppm)	Hémicalide			
C43	32.1	32.0	27.5	32.0
C42	33.7	33.7	34.9	33.8
Me(42)	13.4	13.4	17.8	13.4
C39	41.4	41.3	43.1	41.4
C37	80.9	81.0	81.0	80.7
C36	43.6	43.1	43.2	42.1
Me(36)	17.2	16.9	16.9	17.0
CH ₃ (42)	0.91 (d, $J = 7$ Hz)	0.91 (d, $J = 6.8$ Hz)	0.97 (d, $J = 6.8$ Hz)	0.93 (d, $J = 6.8$ Hz)
H37	4.11 (ddd, $J = 11.1, 7.7, 3.5$ Hz)	4.11 (ddd, $J = 11.0, 7.5, 3.9$ Hz)	4.13 (ddd, $J = 10.0, 7.5, 4.4$ Hz)	4.23 (dt, $J = 11.1, 4.3$ Hz)

Tableau I.8

La configuration relative de la sous-unité C36-C42 de l'hémicalide correspondrait donc à celle du diastéréomère modèle **M80a**. Ce résultat a été confirmé récemment par Paterson *et al.* qui ont attribué la configuration relative de la sous-unité C34-C46 de l'hémicalide comme correspondant à celle du diastéréomère **M82a** (avec 99% de probabilité) par simulation des spectres de RMN (DP4F GIAO-NMR).⁴⁰ Signalons cependant que l'attribution de la stéréochimie relative du centre éloigné en C45 n'a pas été considérée comme totalement fiable (Schéma I.31).

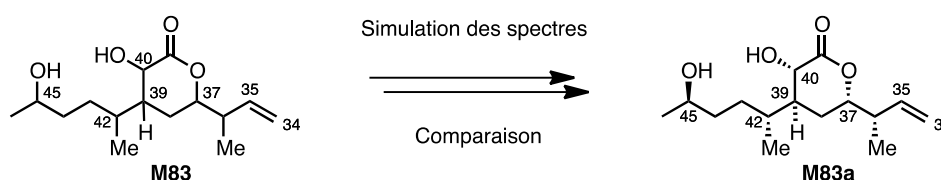


Schéma I.31

5. Bilan

Les travaux antérieurs réalisés pour la détermination stéréochimique de l'hémicalide ont permis d'attribuer la configuration relative de 16 centres stéréogènes sur 21 inclus dans les sous-unités C8-C13 (motif « hexade » de type tripropionate), C18-C24 (δ -lactone α,β -dihydroxylée) et C36-C42 (δ -lactone α -hydroxylée). Signalons cependant que la stéréochimie relative de chacune de ces trois sous-unités par rapport à l'autre demeure inconnue, tout comme celles du fragment C27-C32 et du centre éloigné en C45, ce qui peut donc conduire à 256 stéréoisomères potentiels pour l'hémicalide !

L'approche synthétique développée pour le fragment C1-C25 a mis en évidence la possibilité de former la double liaison C6-C7 grâce à une oléfaction de Horner-Wadsworth-Emmons et de construire le diène C14-C16 par couplage de Suzuki à un stade avancé de la synthèse, notamment en présence du motif triénoate conjugué en C1-C7 et de la δ -lactone α,β -dihydroxylée (protégée) (C19-C23). En outre, l'approche développée pour le fragment C32-C46 a montré que la double liaison α,β -disubstituée en C34-C35 pouvait être formée par oléfaction de Julia-Kocienski et que cette dernière transformation était compatible avec la δ -lactone α -hydroxylée (protégée) (C37-C41) (Schéma I.32).

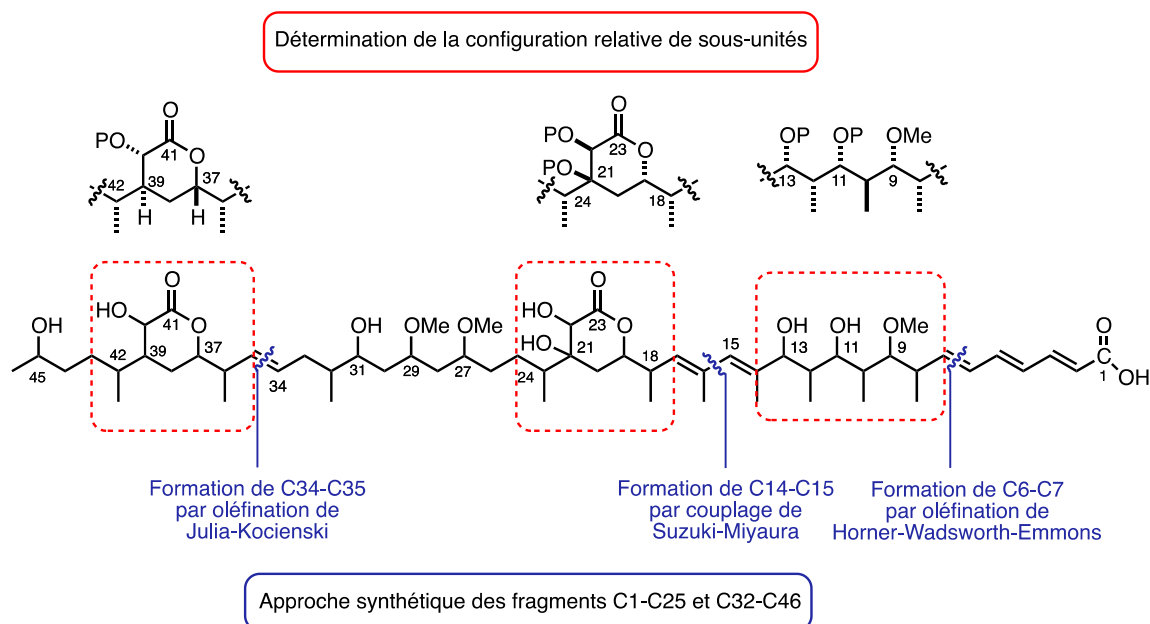


Schéma I.32

L'objectif prioritaire du projet AMICAL dans lequel notre laboratoire est impliqué (« l'aventure de l'hémicalide : Synthèse, conception d'analogues et évaluation biologique »), financé

par l'ANR en 2013, est la synthèse totale de l'hémicalide (ou un/plusieurs de ses stéréoisomères). Forts des résultats antérieurs obtenus par notre consortium sur la détermination stéréochimique de l'hémicalide ainsi que le développement d'approches synthétiques des sous-unités de l'hémicalide, une analyse rétrosynthétique de l'hémicalide a pu être proposée. L'objectif de la thèse était la synthèse du fragment C28-C46 ainsi que le développement de méthodes pour accéder au motif original de type α -hydroxy δ -lactone β,δ -trisubstituée, rencontré dans cette sous-unité de l'hémicalide. Les résultats obtenus sur ces deux axes de recherche seront présentés respectivement dans le chapitre II et le chapitre III de ce manuscrit.

Chapitre II

Synthèse du Fragment C28-C46

de l'hémicalide

Perspectives pour la synthèse totale

1. Analyse rétrosynthétique, stratégie et objectifs

1.1. Analyse rétrosynthétique de l'hémicalide

L'analyse rétrosynthétique de l'hémicalide repose sur deux déconnexions principales au niveau des liaisons C15-C16 et C27-C28. La liaison C27-C28 pourrait être créée par une réaction d'aldolisation entre un énolate métallique engendré à partir de la méthyl cétone **II.A** (fragment C28-C46) et l'aldéhyde **II.B** (fragment C16-C27). La liaison C15-C16 pourrait être formée grâce à un couplage de Suzuki-Miyaura entre un boronate vinylique en C16, engendré à partir du bromure vinylique précurseur correspondant par borylation pallado-catalysée, et l'iodure vinylique **II.C** (Schéma II.1). Rappelons que ce dernier fragment C1-C15 a déjà été synthétisé par le groupe du Pr. Ardisson et utilisé avec succès comme partenaire de couplage de Suzuki-Miyaura lors de la synthèse du fragment C1-C25 de l'hémicalide (voir Chapitre I, section 3.2.)

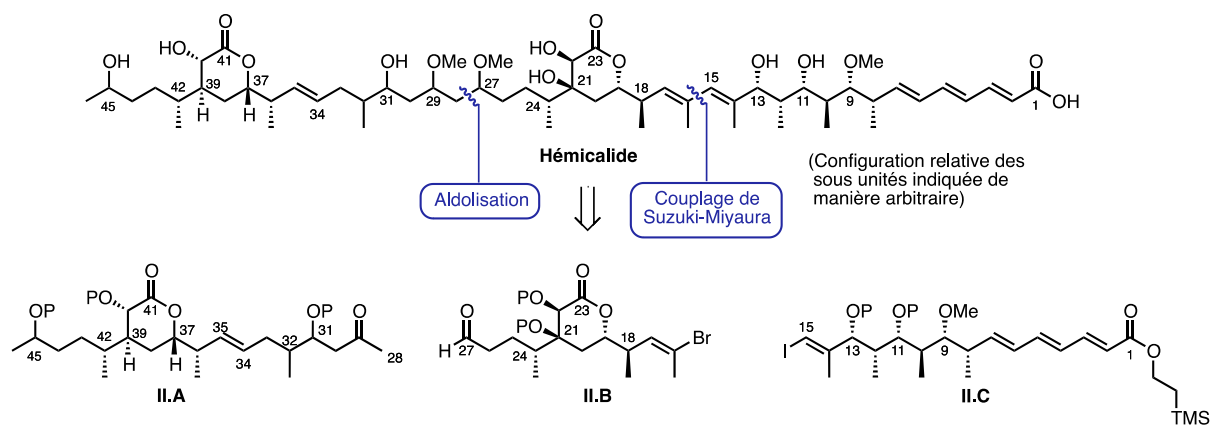


Schéma II.1

Signalons que la stéréochimie relative des différentes sous-unités de l'hémicalide dans lesquelles la configuration relative des centres stéréogènes a été attribuée précédemment, a été choisie de manière arbitraire.

1.2. Stratégie de couplage des fragments A et B

Le choix d'une réaction d'aldolisation pour assembler les fragments **II.A** et **II.B** pourrait permettre un contrôle relativement flexible de la configuration des centres stéréogènes C27 et C29 dans un segment de l'hémicalide qui n'a pas encore fait l'objet de détermination stéréochimique. Les centres stéréogènes en C32 et C31 pourraient quant à eux être initialement contrôlés dans le fragment **II.A**. La diastéréosélectivité de l'addition d'énolates dérivés de méthylcétones possédant un

substituant oxygéné en β du groupement carbonyle a fait l'objet de plusieurs études dans la bibliographie. Evans, Paterson *et al.* ont montré qu'un très bon contrôle 1,5-*anti* pouvait être obtenu lors de la condensation d'énolates de bore dérivés de β -alcoxy cétones **MII.1** sur des aldéhydes.⁴³ Des calculs théoriques (DFT) ont permis à Goodman et Paton de proposer un modèle d'état de transition cyclique **MII.ET1** de conformation bateau dans lequel le groupement alkoxy établit une liaison hydrogène avec l'hydrogène de l'aldéhyde (activé par le bore comme acide de Lewis) tandis que l'hydrogène en β de la cétone pointe vers l'atome de bore (plutôt que le substituant R encombré).⁴⁴ La réduction des β -hydroxy cétones **MII.2** résultantes peut ensuite être réalisée avec un contrôle 1,3-*syn* [$\text{NaBH}_4/\text{Et}_2\text{B(OMe)}$]⁴⁵ ou 1,3-*anti* [$\text{Me}_4\text{NBH(OAc)}_3$, AcOH/MeCN]⁴⁶ pour conduire aux dérivés des triols *anti,syn* **MII.3** ou *syn,anti* **MII.4**, respectivement (Schéma II.2).

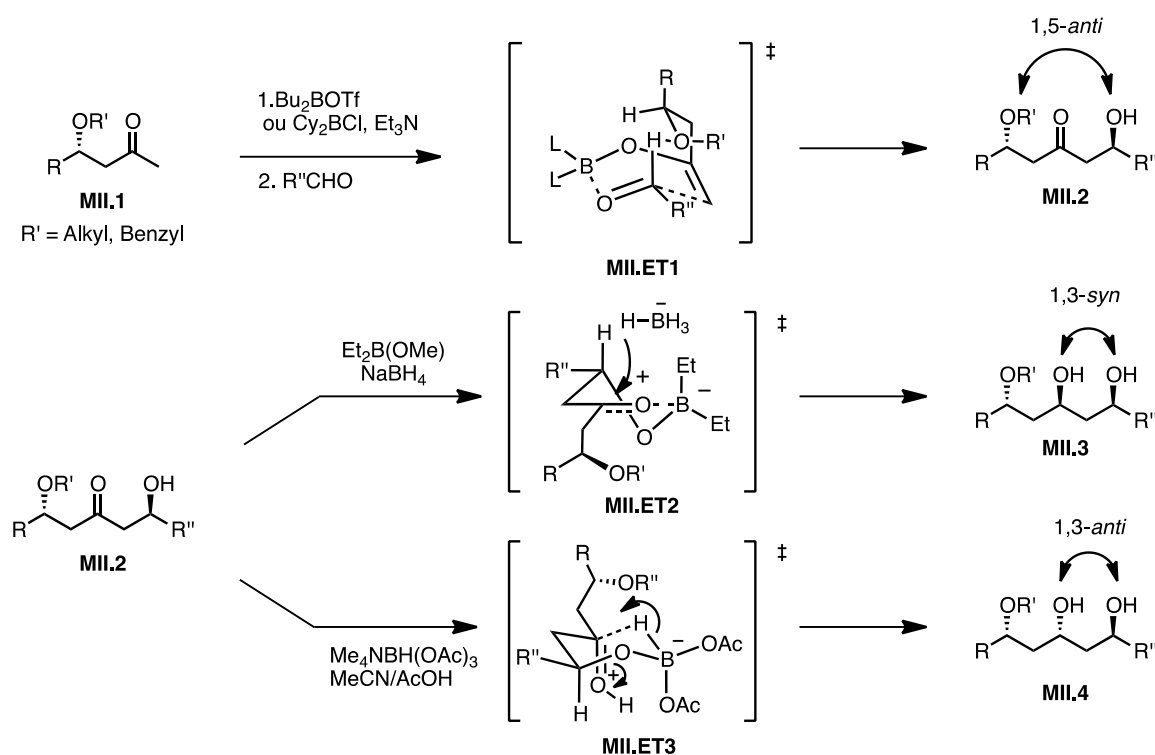


Schéma II.2

Si les énolates de bore dérivés de β -silyloxy méthyl cétones conduisent à de faibles inductions-1,5 dans les réactions d'aldolisation,^{43,44} Yamamoto *et al.* ont montré que des β -tris(trialkylsilyl)silyloxy cétones **MII.5** (β -“supersilyloxy” cétones) constituaient une classe de

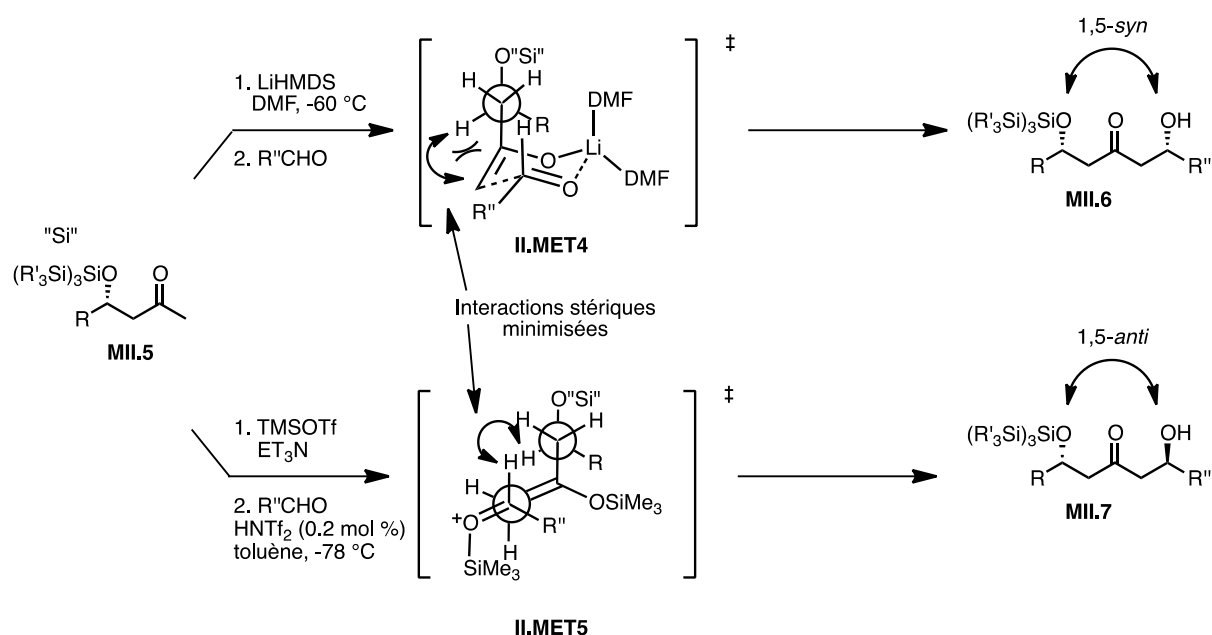
⁴³ a) I. Paterson, K. R. Gibson, R. M. Oballa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8585-8588; b) D. A. Evans, P. J. Coleman, B. Côté, *J. Org. Chem.* **1995**, 62, 788-789.

⁴⁴ R. S. Paton, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2008**, 75, 1254-1263.

⁴⁵ a) K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repič, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 155-158; b) K. Narasaka, H. C. Pai, *Chem. Lett.* **1980**, 1415-1418.

⁴⁶ D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560-3578.

substrats particulièrement intéressante.⁴⁷ En effet, les énoates de lithium engendrés à partir des β -“supersilyloxy” cétones **MII.5** conduisent aux aldols **MII.6** avec de bonnes diastéroselectivités 1,5-*syn* via le modèle d'état de transition cyclique **II.MET4** l'approche de l'aldéhyde s'effectue sur la face la plus accessible de l'énoate de lithium dont la conformation est contrôlée par minimisation des interactions stériques entre le substituant et la double liaison. Inversement une aldolisation de Mukaiyama (catalysée par $\text{Tf}_2\text{NSiMe}_3$ engendré *in situ*) mène au diastéromère **MII.7** avec un très bon contrôle 1,5-*anti*. Dans ce dernier cas, l'addition se produit via un modèle d'état de transition ouvert (approche antipériplanaire) **II.MET5** (Schéma II.3).



Ainsi, en choisissant judicieusement le groupe protecteur de la fonction alcool en C31 dans la méthyl cétone **II.A** (fragment C28-C46), ces différents protocoles pourraient permettre de contrôler la configuration du centre C27 créé au cours de la réaction d'aldolisation avec l'aldéhyde **II.B** (fragment C16-C27). Signalons que le partenaire **II.B** ne possède pas de centres stéréogènes en α et en β susceptibles d'exercer une influence sur la diastéroselectivité qui devrait donc être contrôlée par le centre stéréogène en C31 de la méthyl cétone **II.A**. Après réduction diastéroselective (contrôle 1,3-*syn* ou 1,3-*anti*, selon le réactif), et diméthylation du 1,3-diol résultant, les centres C27 et C29 de l'hémicalide pourraient être contrôlés de manière très flexible (Schéma II.4).

⁴⁷ a) M. B. Boxer, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 48-49; b) M. B. Boxer, H. Akakura, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1580-1582; c) Y. Yamoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5354-5356.

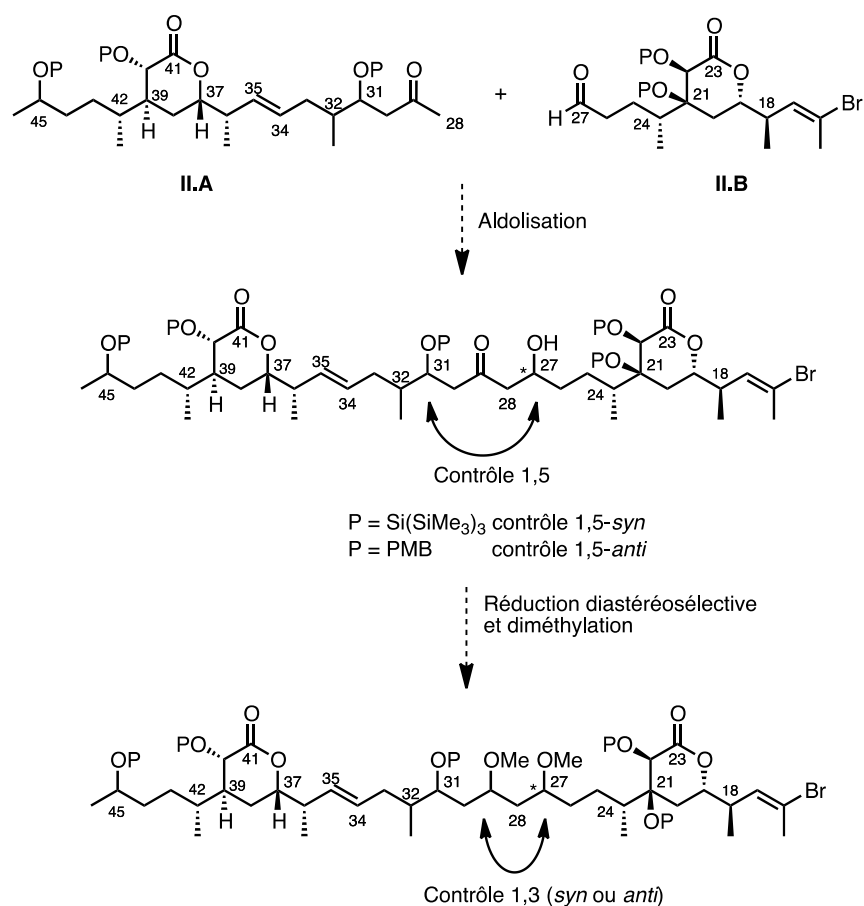


Schéma II.4

Avant d'étudier ces réactions de couplage, la synthèse des fragments **II.A** et **II.B** devait être effectuée. Le premier objectif qui m'a été assigné était la synthèse du fragment **II.A** correspondant au segment C28-C46 de l'hémicalide. La synthèse du fragment **II.B** (segment C16-C27) a été étudiée par Camille Lecourt au cours de sa thèse à l'Université Paris V sous la direction du Pr. Ardisson, avec qui nous avons pu interagir au cours de ce projet collaboratif.

1.3. Analyse rétrosynthétique du fragment C28-C46

L'analyse rétrosynthétique du fragment C28-C46 repose sur deux premières déconnexions principales au niveau des liaisons C30-C31 et C34-C35. La méthyl cétone du fragment **II.A** pourrait être créée grâce à une aldolisation impliquant un énolate dérivé de l'acétone et un aldéhyde, engendré par déprotection et oxydation d'une fonction alcool en C31. Cette aldolisation permettrait de contrôler le centre stéréogène C31 dans le fragment **II.A**. La double liaison C34-C35 de configuration (*E*) serait formée par oléfination de Julia-Kocienski entre l'aldéhyde **II.D** (fragment C35-C46) et la sulfone hétéroaromatique **II.E** (fragment C31-C34). Cette dernière sulfone **II.E** pourrait être préparée à partir de l'alcène terminal **II.F** possédant le carbone asymétrique C32 de l'hémicalide

dont la configuration pourrait être modifiée, à souhait, en réalisant sa synthèse à partir des énantiomères de l'ester de Roche. La rétrosynthèse de l'aldéhyde **II.D** (fragment C35-C46), incorporant six centres stéréogènes découle des travaux antérieurs réalisés par le Dr. Simon Specklin au cours de son stage post-doctoral dans notre laboratoire. Le centre en C42 pourrait être créé par hydrogénation de la double liaison trisubstituée C42-C43 de la lactone **II.G**. L'orientation relative *trans* des substituants du cycle δ -lactone dans le composé **II.G** en C39-C40 d'une part, et en C37-C39 d'autre part, a alors logiquement influencé le choix de la stratégie. Ainsi, la fonction alcool en C40 pourrait être introduite par hydroxylation en α de la lactone **II.H**, elle-même issue de l'addition-1,4 du boronate vinylique **II.I** (fragment C42-C45) sur la lactone α,β -insaturée **II.J** (fragment C35-C41) pour contrôler le centre C39 (Schéma II.5).

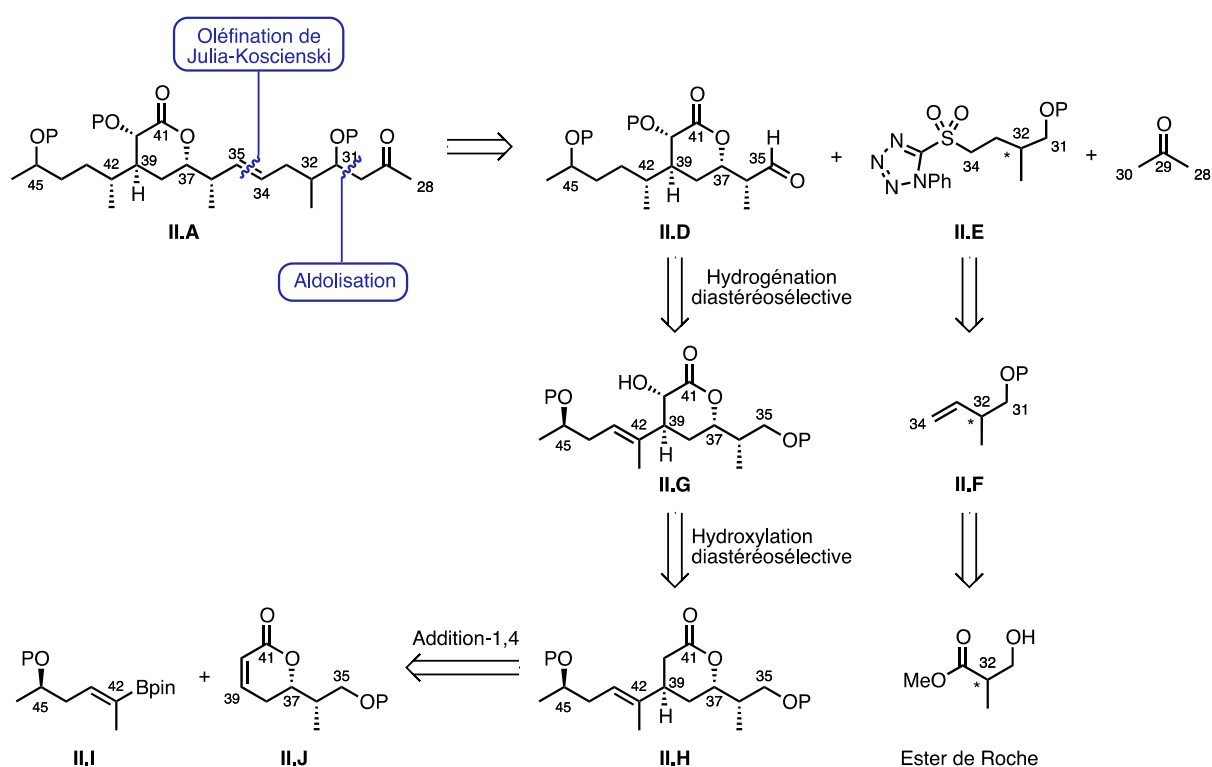


Schéma II.5

Notre analyse rétrosynthétique nous amenait donc à considérer deux composés **II.I** et **II.J**, incorporant respectivement un (C45) et deux centres stéréogènes (C36, C37) de l'hémicalide, comme précurseurs du fragment C28-C46 du produit naturel. Nous allons à présent décrire les résultats obtenus.

2. Résultats

2.1. Synthèse du fragment C42-C46

Une configuration (*R*) a été choisie de manière arbitraire pour le centre stéréogène en C45 provenant du « fonds chiral » (*chiral pool*). L'alcool homoallylique commercial **II.1** a été protégé (TBSCl, Imidazole, DMF, ta) pour fournir, avec un rendement quasi-quantitatif l'éther silylé **II.2** (99%). L'alcène terminal **II.2** a été engagé comme oléfine partenaire dans une métathèse croisée avec l'isopropényl pinacolboronate (2 équiv) en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération (**G-II**) (4 mol %) (CH_2Cl_2 , reflux, 4.5 h).⁴⁸ Cette réaction a produit un mélange des isomères géométriques (*Z*)-**II.3** et (*E*)-**II.3** dans un rapport de 85:15 mais seul l'isomère géométrique de configuration (*Z*) a pu être isolé pur, après une purification délicate par chromatographie éclair sur colonne de silice, avec des rendements compris entre 55% et 71% (Schéma II.6).

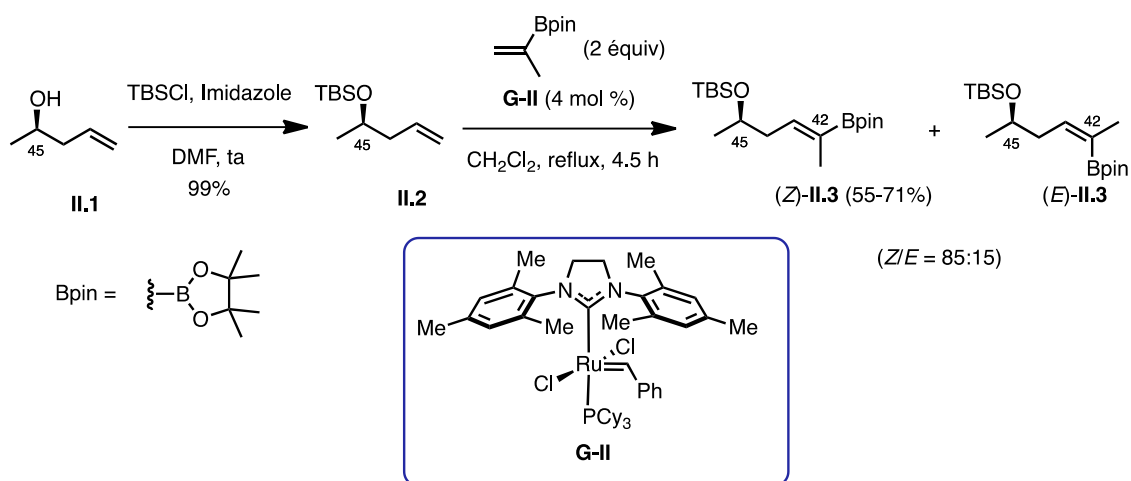


Schéma II.6

Ainsi, le boronate vinylique (*Z*)-**II.3** peut être synthétisé rapidement (deux étapes) à partir de l'alcool optiquement actif **II.1** commercial mais ce dernier composé est relativement onéreux (143€/g, Sigma-Aldrich), bien qu'il puisse être préparé par ouverture de l'oxyde de propylène de configuration (*R*) (56€/g, Sigma-Aldrich) par le chlorure de vinylmagnésium en présence de CuI. L'étape de métathèse croisée intervient également au début de la synthèse et requiert donc une quantité importante de catalyseur de Grubbs de seconde génération. C'est pourquoi une voie d'accès alternative et stéréosélective au vinyl boronate (*Z*)-**II.3** a été envisagée. Le boronate pourrait être issu d'une réaction d'hydroboration (cupro-catalysée) régio- et stéréosélective de l'alcyne

⁴⁸ C. Morrill, T. W. Funk, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7733-7736.

disubstitué **II.4**⁴⁹ qui pourrait provenir de l'ouverture de l'oxyde de propylène de configuration (*R*) (*R*)-**II.5** par le propynyllithium suivie d'une silylation de l'alcool homopropargylique résultant (Schéma II.7).

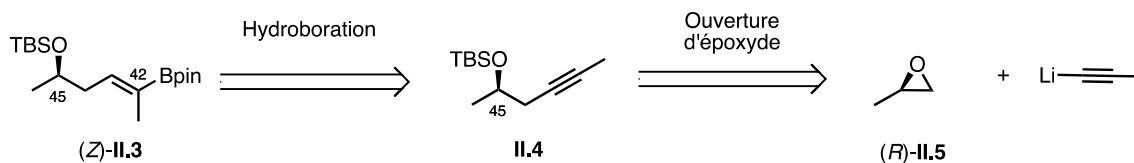


Schéma II.7

Au moment où nous avons souhaité tester cette voie de synthèse, le propyne gazeux n'était pas disponible commercialement. Le propynyllithium a donc été engendré à partir du 1-bromopropène (mélange d'isomères) par traitement avec le *n*-butyllithium.⁵⁰ L'ouverture d'un époxyde, qui n'avait jamais été décrite avec cet organolithien acétylénique engendré dans ces conditions, a été testée avec l'oxyde de propylène racémique ($\pm$)-**II.5**. L'alcool homopropargylique souhaité ($\pm$)-**II.6** a été isolé avec un rendement faible de 13% car la bromhydrine **II.7** issue de l'ouverture de l'époxyde par les ions bromure (LiBr) présents dans le milieu réactionnel a été obtenue comme produit majoritaire (40%) (Schéma II.8)

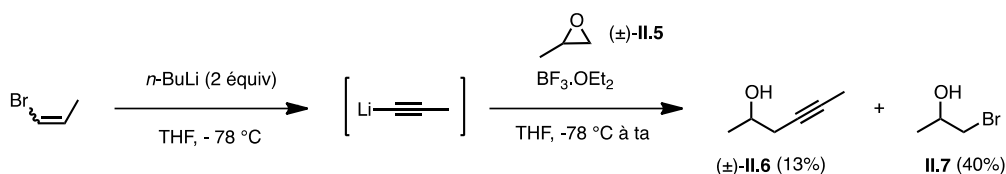


Schéma II.8

Afin de tester la réaction d'hydroboration, l'alcyne disubstitué **II.4** a été préparé par une voie de synthèse moins directe que celle initialement envisagée, à partir du (*R*)-3-hydroxybutyrate d'éthyle commercial **II.8**. Après protection sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle et réduction de l'ester par le DIBAL-H, l'aldéhyde (*R*)-**II.9** a été obtenu (87%, deux étapes à partir de **II.8**). Ce dernier composé a été engagé dans une dibromooléfination (PPh_3 , CBr_4 , CH_2Cl_2 , 0 °C) et la *gem*-dibromooléfine résultante **II.10** (52%) a été soumise à une réaction de Corey-Fuchs [*n*-BuLi (2 équiv), THF, -78 °C] suivie de l'alkylation de l'alcyne de lithium intermédiaire par l'iodométhane (-78 °C à ta). L'alcyne disubstitué **II.4** souhaité a été isolé avec un bon rendement (91%) (Schéma II.9).

⁴⁹ A. L. Moure, R. G. Arrayas, I. A. Cardenas, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7219-7222.

⁵⁰ D. Toussaint, J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3550-3553.

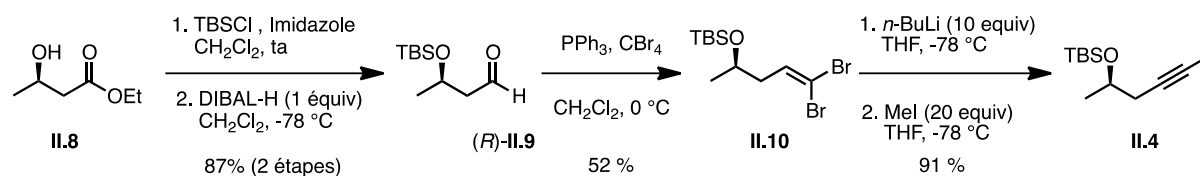


Schéma II.9

L'hydroboration régio- et stéréosélective cupro-catalysée de l'alcyne **II.4** a été réalisée dans les conditions décrites par Carretero *et al.*⁴⁹ par traitement avec le bis(pinacolato)diborane (1 équivalent) en présence de MeOH (2 équivalent), d'une quantité catalytique de CuCl (10 mol %), de tricyclohexylphosphine (12 mol %) et de *t*-BuONa (15 mol %) (toluène, ta). Après 6 heures de réaction, le taux de conversion plafonne à 60% et la prolongation du temps de réaction (18 h) ou le chauffage modéré du milieu réactionnel (50 °C) n'ont pas permis d'améliorer ce résultat. Le boronate vinylique (*Z*)-**II.3**, issu d'une borylcupration régio- et stéréosélective de la triple liaison de **II.4**, a été isolé avec un rendement moyen de 52% (Schéma II.10).

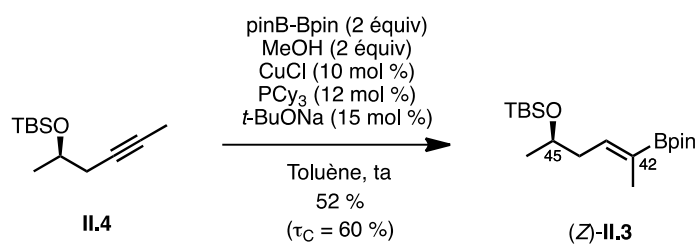


Schéma II.10

Compte tenu des difficultés pour obtenir le précurseur de l'alcyne **II.4** en l'absence de propyne gazeux et du rendement moyen de l'hydroboration cupro-catalysée de la triple liaison, cette voie de synthèse n'a pas été retenue pour la montée en échelle et la stratégie reposant sur une métathèse croisée comme étape-clé a été préférée.

En parallèle de la synthèse du boronate vinylique (*Z*)-**II.3** (fragment C42-C46), celle de la lactone α,β-insaturée de type **II.J** (fragment C35-C41) a été réalisée.

2.2. Synthèse du fragment C35-C41

La synthèse du fragment C35-C41 a été réalisée à partir de l'ester de Roche (S)-II.11 qui incorpore le carbone asymétrique C36 de l'hémicalide dont la configuration absolue a été choisie de manière arbitraire. L'ester de Roche (S)-II.11 a été protégé sous forme d'éther de *para*-méthoxybenzyle par traitement avec du trichloroacétimide de *para*-méthoxybenzyle en présence d'une quantité catalytique de triflate de lanthane (5 mol %) (toluène, ta)⁵¹ pour obtenir, avec un rendement quasi-quantitatif (99%), l'éther (S)-II.12. La conversion de l'ester méthylique (S)-II.12 en amide de Weinreb (S)-II.13 a été effectuée par traitement avec le chlorhydrate de la *N,O*-diméthylhydroxylamine et le chlorure d'isopropylmagnésium (THF, -40 °C à -10 °C)⁵². L'amide de Weinreb (S)-II.13 (86%) a été ensuite réduit en aldéhyde par le DIBAL-H pour fournir l'aldéhyde (S)-II.14 qui n'a pas été purifié pour éviter tout risque de racémisation (Schéma II.11).

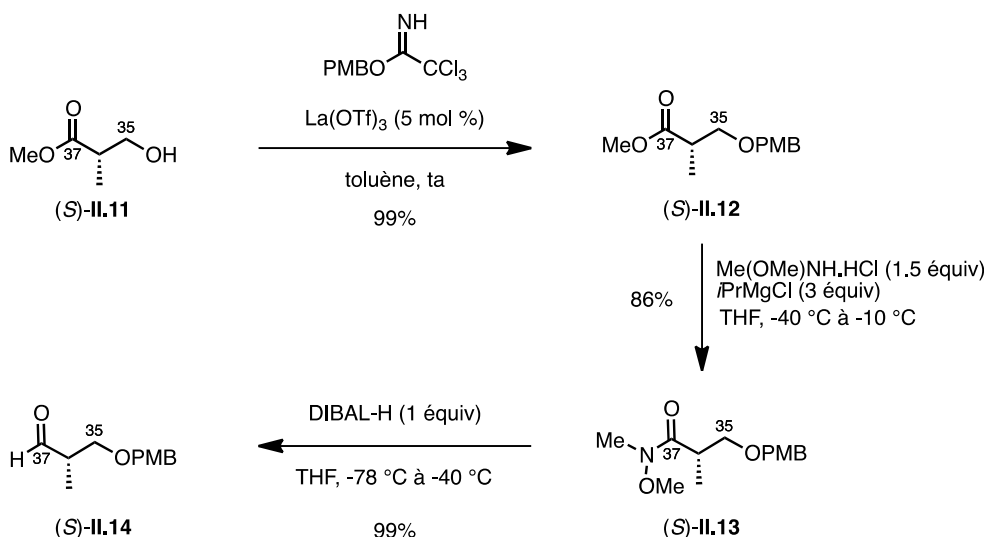


Schéma II.11

L'aldéhyde (S)-II.14 a été engagé dans une allylation en utilisant le complexe allylique du titane (*R,R*)-[Ti]-I, engendré *in situ* par traitement du complexe chloré (*R,R*)-[Ti]-Cl par le chlorure d'allylmagnésium (Et₂O, 0 °C). Ces complexes allyliques du titane d'Hafner-Duthaler,⁵³ associés au ligand TADDOL optiquement actif, sont connus pour s'additionner sur les aldéhydes avec un excellent degré de discrimination stéréofaciale, même en présence de centres stéréogènes en α

⁵¹ A. N. Rai, A. Basu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2267-2269.

⁵² J. M. Williams, R. B. Johnson, N. Yasuda, G. Marchesini, U. H. Dolling, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5461-5464.

⁵³ A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Mari, J. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321-2336.

et/ou en β du groupement carbonyle.⁵⁴ Ainsi, l'allyltitanation de l'aldéhyde (S)-**II.14** (Et₂O, -78 °C) a conduit à l'alcool homoallylique **II.15** avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 95:5) et un rendement de 92%. Afin de construire le cycle δ -lactone α,β -insaturée, l'alcool homoallylique **II.15** a été acylé par traitement avec le chlorure d'acryloyle et la *N,N*-diisopropyléthylamine (CH₂Cl₂, -78 °C) puis l'acrylate résultant **II.16** (92%) a été engagé dans une métathèse cyclisante en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération (**G-II**) (4 mol %, CH₂Cl₂, reflux, 4.5h) pour fournir la δ -lactone α,β -insaturée désirée **II.17** avec un excellent rendement de 96% (Schéma II.12).

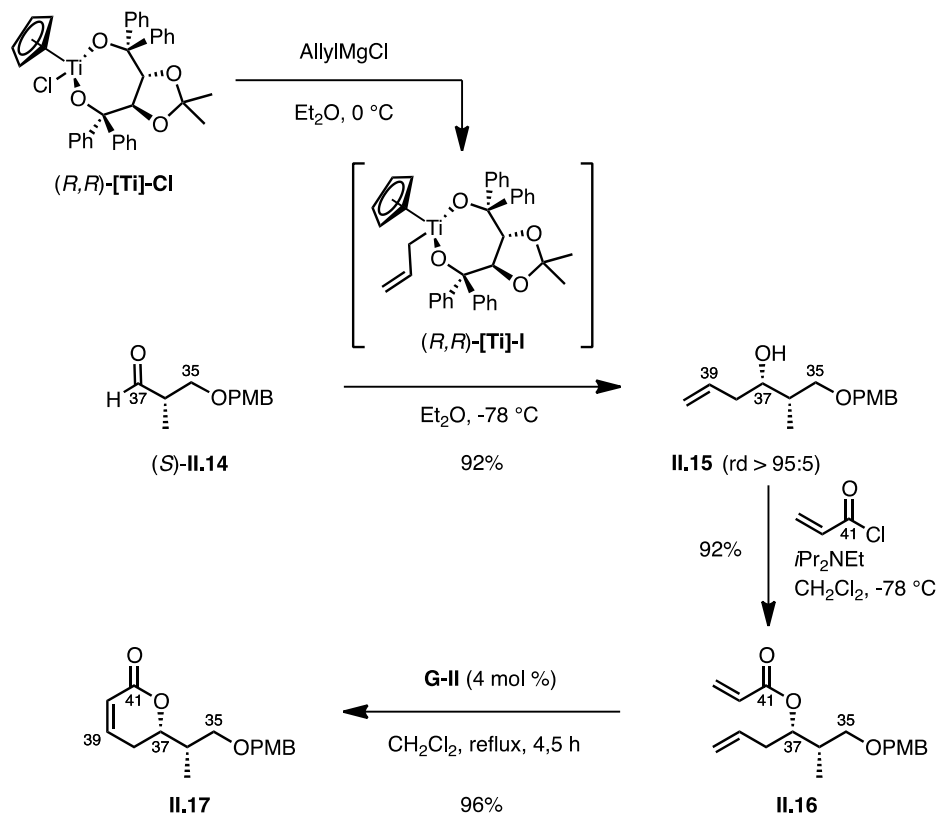


Schéma II.12

La lactone insaturée α,β -insaturée **II.17** a ainsi été synthétisée en 6 étapes à partir de l'ester de Roche (S)-**II.11** avec un bon rendement global de 68%. Disposant de la lactone insaturée **II.17**, la formation du fragment C35-C46 (aldéhyde **II.D**) a pu être étudiée (Schéma II.13).

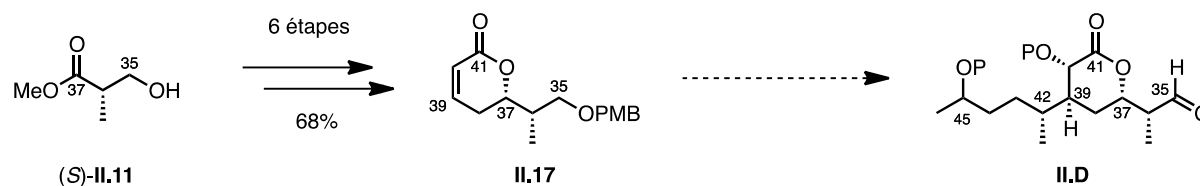


Schéma II.13

⁵⁴ J. Cossy, S. Bouzbouz, F. Pradaux, C. Willis, V. Bellosta, *Synlett* **2002**, 1595-1606.

2.3. Synthèse du fragment C35-C46

Le fragment C35-C46 a été synthétisé en suivant la stratégie développée par le Dr. Simon Specklin et nous avons simplement apporté quelques modifications mineures sur certaines des étapes.

L'addition conjuguée du boronate vinylique (Z)-**II.3** sur la lactone α,β -insaturée **II.17** a été réalisée en présence d'une quantité catalytique du complexe de rhodium(I) $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (3 mol %) et de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ comme base inorganique pour engendrer l'acide boronique correspondant *in situ*, dans un mélange dioxane/eau (9:1) (45 °C, 5 h).⁵⁵ Un léger excès de boronate vinylique **II.3** (1.2 équiv) a été utilisé pour pallier une dégradation de ce réactif dans les conditions réactionnelles. Cette réaction a conduit à un mélange des deux lactones disubstituées **II.20** et **II.20'**, épimères en C39, dans un rapport de 80:20. Les deux épimères n'ont pas pu être séparés par chromatographie éclair sur gel de silice et le mélange a été isolé avec un rendement de 84%.

La configuration relative du diastéréomère majoritaire n'a pas été attribuée à ce stade mais il semblait raisonnable de considérer que la diastéréosélectivité soit similaire à celle observée dans le cas des additions conjuguées d'organocuprates sur des accepteurs de Michael cycliques.⁵⁶ Ainsi, l'insertion migratoire de l'organorhodium **II.18**, engendré à partir du boronate vinylique **II.3** par hydrolyse et transmétallation, se produirait préférentiellement sur le conformère réactif **II.R1**, de conformation demi-chaire et dans lequel le substituant en C37 est en position équatoriale, *via* un état de transition de conformation chaise (et non bateau-croisé) (Schéma II.14).

⁵⁵ a) M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaara, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231; b) Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8479-8482; c) H. J. Edwards, J. D. Hargrave, S. D. Penrose, C. G. Frost, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2093-2105; d) K. Yoshida, T. Hayashi in *Boronic Acids : Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine* (Ed. D. G. Hall), Wiley-VCH Weinheim, **2005**, p.171-205.

⁵⁶ a) H. O. House, W. F. Fischer Jr, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 949-956; b) B. Breit, P. Demel in *Modern Organocopper Chemistry* (Ed. N. Krause), Wiley-VCH, **2002**, pp. 188-223.

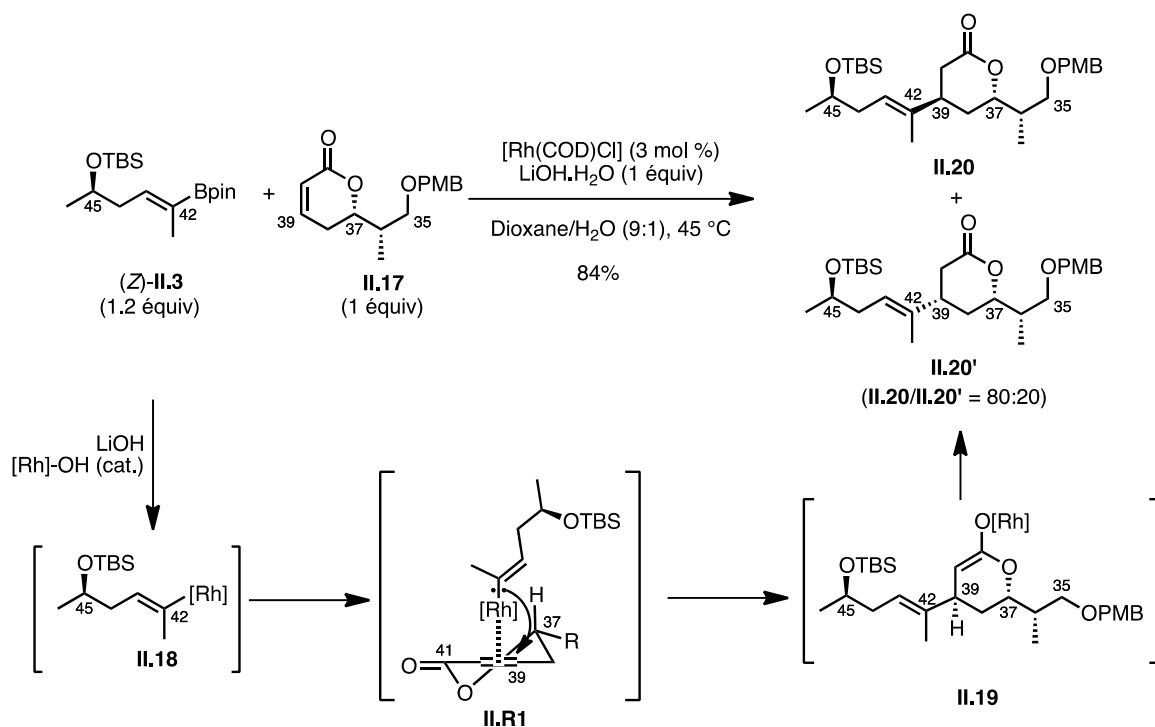
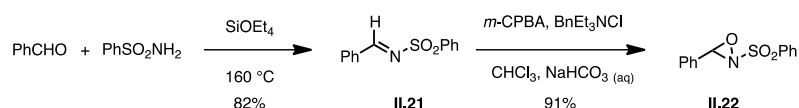


Schéma II.14

Ayant contrôlé le centre stéréogène en C39 par addition conjuguée diastéréosélective, l'étape suivante consistait en l'introduction du groupement hydroxyle en C40. Pour réaliser cette opération, le mélange des lactones II.20 et II.20' (épimères en C39, rd = 80:20) a été déprotoné par NaHMDS (THF, -78 °C) et l'énolate de sodium correspondant a été hydroxylé par l'oxaziridine de Davis II.22.⁵⁷ A l'issue de cette séquence, il a été surprenant d'obtenir la lactone α-hydroxylée II.23 sous la forme d'une unique diastéréomère. En effet, la lactone épimère II.20' en C39 n'est pas hydroxylée dans ces conditions et peut être récupérée après séparation par chromatographie sur colonne. La lactone α-hydroxylée II.23 a été isolée avec un bon rendement de 72%. Sa configuration relative a été attribuée par RMN sur la base des effets Overhauser observés entre le proton H40 et les protons du groupement méthyle en C42, d'une part, ainsi qu'avec le proton H37, d'autre part. Ce résultat confirme, comme on pouvait s'y attendre, l'orientation relative *trans* du groupement hydroxyle en C40 par rapport à la chaîne en C39, elle-même introduite en *trans* du substituant en C37 lors de l'addition-1,4 (Schéma II.15).

⁵⁷ L'oxaziridine de Davies a été préparée en deux étapes à partir du benzaldéhyde par formation de la *N*-benzènesulfonylimine II.21 puis époxydation de l'imine par *m*-CPBA en catalyse par transfert de phase



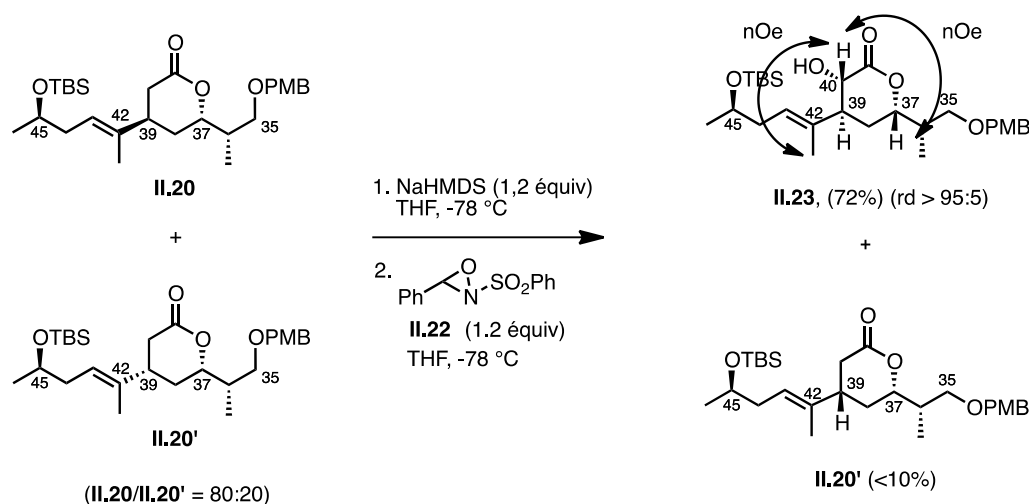


Schéma II.15

La lactone **II.23** possède cinq des six centres stéréogènes du fragment C35-C46 de l'hémicalide et il restait donc à créer le carbone asymétrique en C42. Les études réalisées par le Dr. Simon Specklin avaient révélé que l'hydrogénation de la double liaison trisubstituée C42-C43 était particulièrement difficile à réaliser avec des catalyseurs classiques (Pd/C) même sous pression élevée d'hydrogène (20 bars). Ce problème a pu être contourné en tirant profit de la présence de la fonction alcool en C40 (en position homoallylique) et en réalisant ainsi une hydrogénation dirigée de l'oléfine en présence du catalyseur de Crabtree [Ir]-I (6 mol %) sous pression atmosphérique d'hydrogène dans des conditions douces (CH₂Cl₂, ta).⁵⁸ Cependant, cette hydrogénation conduit à un mélange de deux composés **II.24** et **II.24'**, épimères au niveau du centre C42, dans un rapport 65:35. Ceux-ci ont pu être séparés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice et les fractions de mélange ont pu être soumises à une séparation plus efficace par chromatographie liquide à moyenne pression (MPLC). Les diastéréomères **II.24** et **II.24'** ont été isolés avec des rendements respectifs de 55% et 20%. La configuration relative des diastéréomères **II.24** et **II.24'** avait été précédemment attribuée par le Dr. Simon Specklin, après coupure des groupes protecteurs et analyse par dichroïsme circulaire vibratoire (VCD) (collaboration avec le Pr. Patrick Bultinck, European Center for Chirality, Université de Gand).⁵⁹

Il a été montré que la configuration relative des centres stéréogènes du diastéréomère majoritaire **II.24** dans la sous-unité C36-C42 correspondait à celle de l'hémicalide (cf Chapitre I, Section 4). Les lactones **II.24** et **II.24'** ont été individuellement engagées dans la suite de la synthèse, les composés issus de la série épimère en C42 ayant été parfois utilisés comme composés modèles pour la mise au point des conditions opératoires des transformations ultérieures.

⁵⁸ R. H. Crabtree, R. W. Davis, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2655-2661.

⁵⁹ E. De Gussem, W. Herrebout, S. Specklin, C. Meyer, J. Cossy, P. Bultinck, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 17385-17394.

L'alcool secondaire en C40 a été protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0 °C) pour conduire aux composés **II.25** (92%) et **II.25'** (95%) puis la coupure de l'éther de *para*-méthoxybenzyle à l'aide du DDQ dans un mélange CH₂Cl₂/tampon phosphate (pH = 7.2) a fourni respectivement les alcools primaires **II.26** (99%) et **II.26'** (99%). Ces deux composés épimères en C42 ont été respectivement préparés en cinq étapes à partir du boronate **II.3** et de la lactone **II.17** avec des rendements respectifs de 30% pour **II.26** et 11% pour **II.26'** (Schéma II.16).

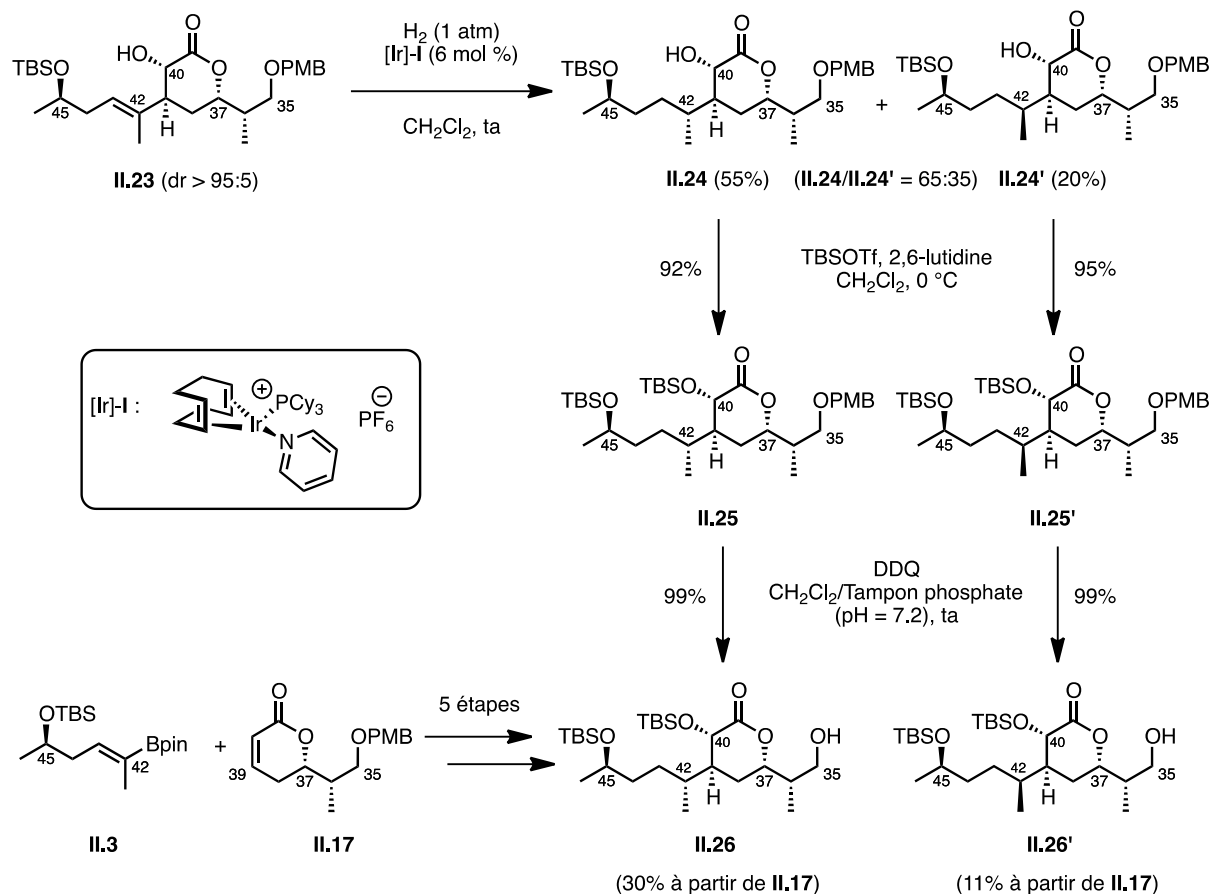


Schéma II.16

A partir de l'alcool primaire **II.26**, dont la configuration relative des centres stéréogènes correspond à celle de la sous-unité C36-C42 de l'hémicalide, nous avons poursuivi nos travaux en nous intéressant à la formation de la double liaison disubstituée de configuration (*E*) en C34-C35. Une oléfination de Julia-Kocienski entre l'aldéhyde en C35, engendré par oxydation de l'alcool **II.26** et une sulfone hétéroaromatique **II.E** devrait permettre de construire le fragment C31-C46 **II.K** de l'hémicalide (Schéma II.17).

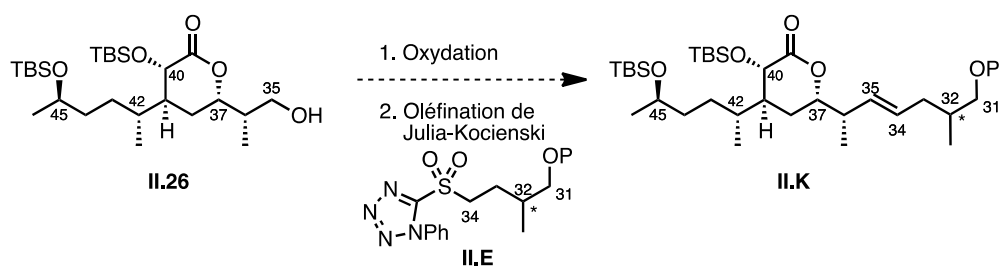


Schéma II.17

2.4. Synthèse du fragment C28-C46

2.4.1. Synthèse de la sulfone hétéroaromatique C31-C34

La synthèse de la sulfone hétéroaromatique **II.E**, requise comme partenaire pour former la double liaison C34-C35 par oléfination de Julia-Kocienski, a été envisagée à partir de l'alcène terminal **II.F**. La sulfone pourrait être éventuellement installée grâce à une métathèse croisée entre **II.F** et une sulfone vinylique, suivie d'une hydrogénation, ou, de manière classique, à partir de l'alcool primaire issu de l'hydroboration de la double liaison terminale. Les énantiomères de l'alcène terminal **II.F** pourraient être tous deux synthétisés à partir des esters de Roche commerciaux qui apporteraient alors le carbone asymétrique C32 de l'hémicalide (Schéma II.18).

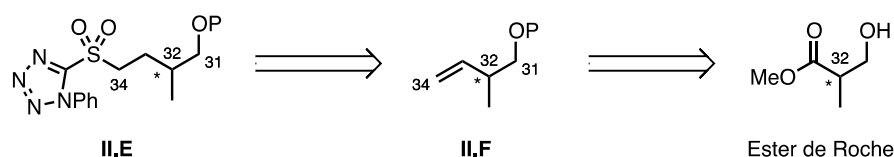


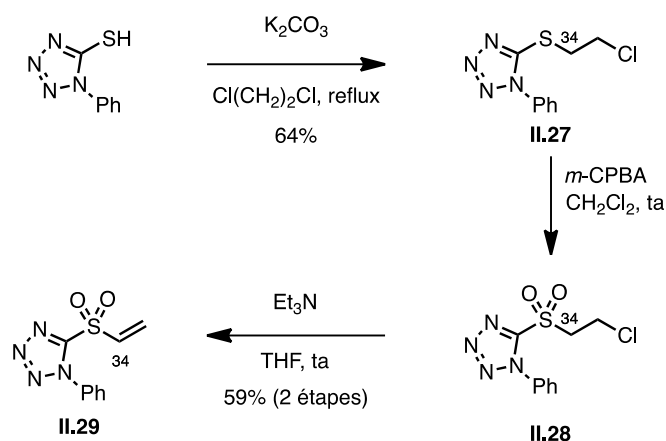
Schéma II.18

Le groupe protecteur P de l'alcool en C31 doit être choisi de telle sorte qu'il puisse être facilement déprotégé dans des conditions compatibles avec les groupements silylés installés sur le fragment C35-C46. Nous avons donc décidé d'utiliser un éther de *para*-méthoxybenzyle.

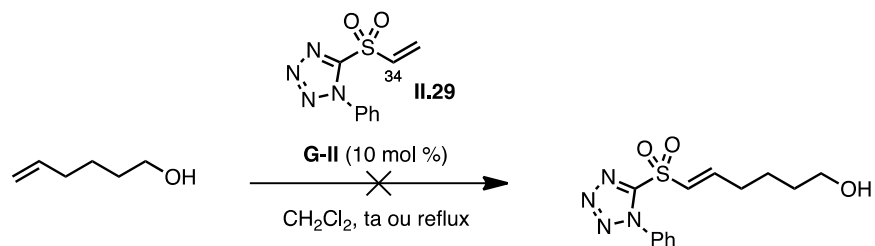
Alors que les phénylsulfones α,β -insaturées peuvent être formées par métathèse croisée entre des alcènes terminaux et la phényl vinyl sulfone,⁶⁰ aucun exemple impliquant des vinyl tétrazolyl sulfones n'a été rapporté à notre connaissance. Souhaitant inclure ce type de réaction dans le schéma de synthèse de la sulfone de type **II.E**, sa faisabilité a été testée au préalable. Un protocole décrit a été suivi pour synthétiser la *N*-phényltétrazolyl vinyl sulfone désirée.⁶¹ Le chauffage du *N*-phényltétrazolyl-5-thiol dans le 1,2-dichloroéthane en présence de K₂CO₃ a fourni le thioéther **II.27** (64%). Après oxydation de **II.27** par *m*-CPBA en sulfone **II.28**, une β -élimination induite par traitement avec de la triéthylamine a conduit à la vinyl sulfone désirée **II.29** (59%, deux étapes à partir de **II.27**) (Schéma II.19).

⁶⁰ A. Michrowska, M. Bieniek, M. Kim, R. Klajn, K. Grela, *Tetrahedron* **2003**, 59, 4525-4531.

⁶¹ E. Rodrigo, S. Morales, S. Duce, J. L. Garcia Ruano, M. B. Cid, *Chem. Commun.* **2011**, 11267-11269.



Malheureusement, la sulfone **II.29** ne semble pas être un partenaire approprié pour réaliser des métathèses croisées. Aucune évolution n'a été observée en chauffant un mélange de sulfone **II.29** et de 5-hexen-1-ol, en présence de catalyseur de Grubbs de seconde génération **G-II** (10 mol %) (CH_2Cl_2 , ta ou reflux). Signalons que Grela *et al.* avaient montré que le 5-hexen-1-ol avait conduit au produit de métathèse croisée correspondant avec la phényl vinyl sulfone dans ces conditions (Schéma II.20).⁶⁰



D'autres essais de métathèse ont été réalisés mais tous se sont soldés par des échecs. Il semblerait que l'hétérocycle azoté inhibe le catalyseur, l'homodimérisation des alcènes partenaires n'étant même pas observée en présence de la sulfone hétéroaromatique **II.29**.

La sulfone hétéroaromatique correspondant au fragment C31-C34 a donc été synthétisée selon une voie classique. L'aldéhyde (*S*)-**II.14**, dont la préparation a déjà été décrite à partir de l'ester de Roche de configuration (*S*), a été engagé dans une oléfination de Wittig avec le méthylènegphosphorane (engendré à partir de $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ et *n*-BuLi, THF, 0 °C) pour obtenir l'alcène terminal (*R*)-**II.30** avec un rendement moyen de 61%.⁶² Ce dernier composé a été soumis à une hydroboration ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, THF, ta) suivie d'un traitement oxydant dans les conditions classiques (NaOH , H_2O_2 , THF/ H_2O , 0 °C) pour fournir l'alcool primaire (*R*)-**II.31** avec un bon rendement de 75%.

⁶² J. S. Yadav, K. Yadagiri, C. Madhuri, G. Sabitha, *Tetrahedron Lett* **2011**, 52, 4269-4272.

Une réaction de Mitsunobu avec le phényltétrazolthiol comme nucléophile a conduit au thioéther (*R*)-II.32 (92%), qui a été ensuite oxydé par *m*-CPBA pour fournir la sulfone désirée (*R*)-II.33 (68%) (Schéma II.21). La sulfone (*R*)-II.33 a ainsi été préparée en sept étapes à partir de l'ester de Roche (*S*)-II.11 avec un rendement global de 22%.

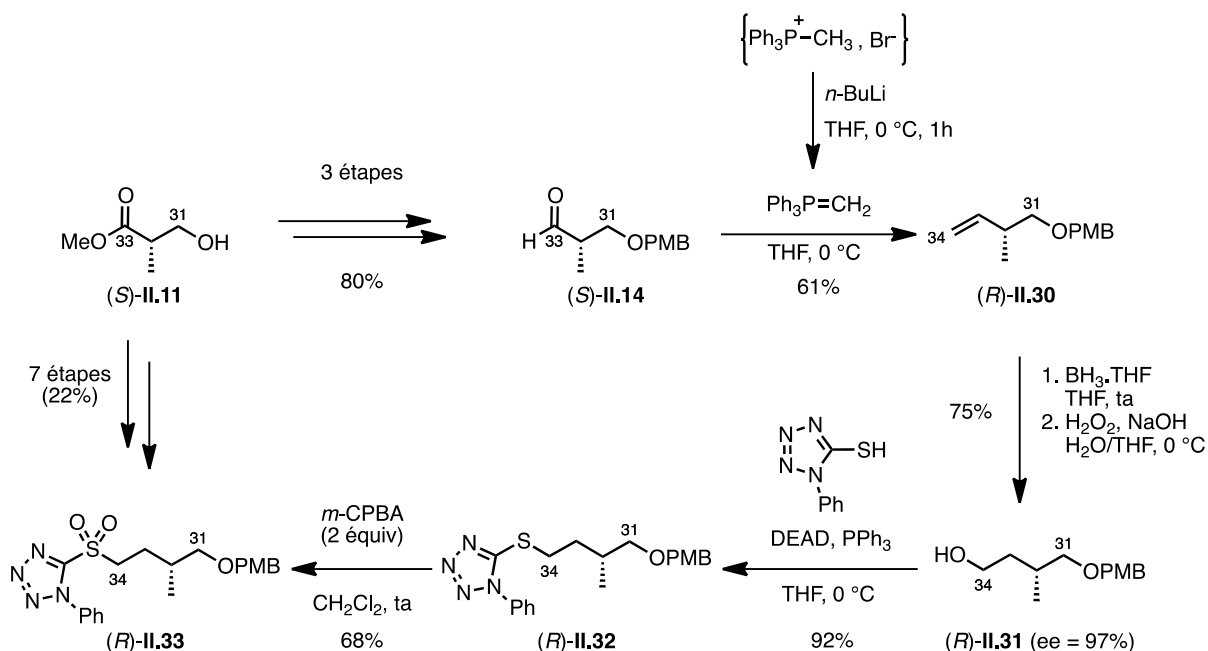


Schéma II.21

Afin d'accéder aux deux épimères en C32 du fragment C28-C46, la synthèse de la sulfone hétéroaromatique énantiomère (*S*)-II.33 a été également réalisée, selon la même stratégie, à partir de l'ester de Roche (*R*)-II.11. Ce travail a été effectué par M. Thomas Denèfle que j'ai encadré au cours de son stage de troisième année de l'ESPCI Paris (Schéma II.22)

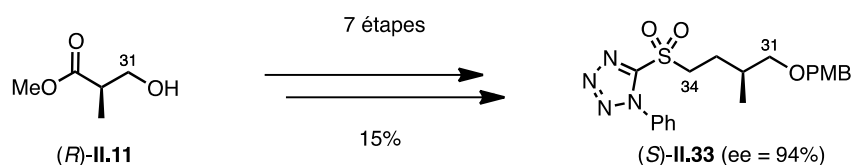


Schéma II.22

Nous avons ainsi pu disposer des deux alcools primaires énantiomères intermédiaires (*R*)-II.33 et (*S*)-II.33 dont les puretés optique (ee = 97% et ee = 94% respectivement) a été déterminée en phase fluide super-critique sur phase stationnaire chirale (voir Partie Expérimentale).

Les résultats montrent que la pureté optique de l'alcool (*R*)-**II.31** (ee = 97%) est élevée et comparable à celle de l'ester de Roche commercial (ee > 98%). Une légère érosion de l'excès énantiomérique a été observée dans le cas de l'alcool (*S*)-**II.31** (ee = 94%).

Disposant des fragments C35-C46 et C31-C34, leur assemblage par oléfination de Julia-Kocienski a été examiné.

2.4.2 Formation de la double liaison C34-C35 par oléfination de Julia-Kocienski

2.4.2.a Rappels

Lors de la synthèse de composés modèles pour le fragment C32-C46, le Dr. Simon Specklin avait réalisé l'oléfination de Julia-Kocienski d'aldéhydes diastéréomères **M81** avec la *n*-propylsulfone hétéroaromatique **M82**, métallée au préalable par traitement avec KHMDS,⁶³ pour obtenir les alcènes disubstitués **M80**. Les rendements de ces oléfinations stéréosélectives (*E/Z* > 92:8) étaient compris entre 16% et 70% (cinq réactions réalisées), les différences ayant été attribuées aux échelles sur lesquelles ces essais avaient été conduits (Schéma II.23).

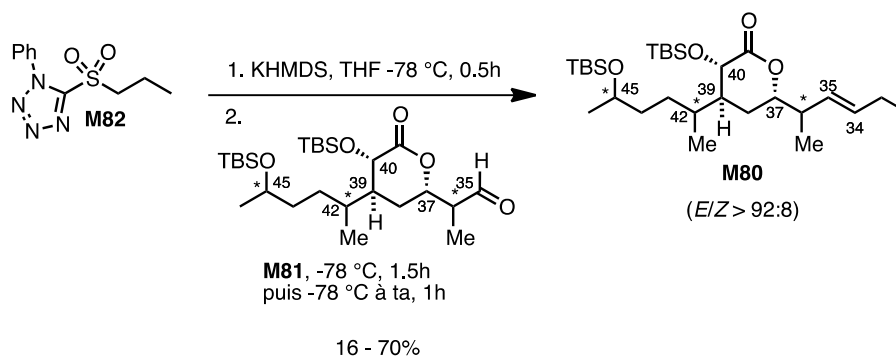


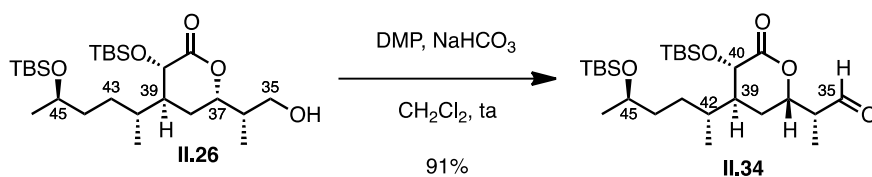
Schéma II.23

Ces oléfinations n'avaient pas été optimisées dans le cadre de la synthèse des composés modèles.

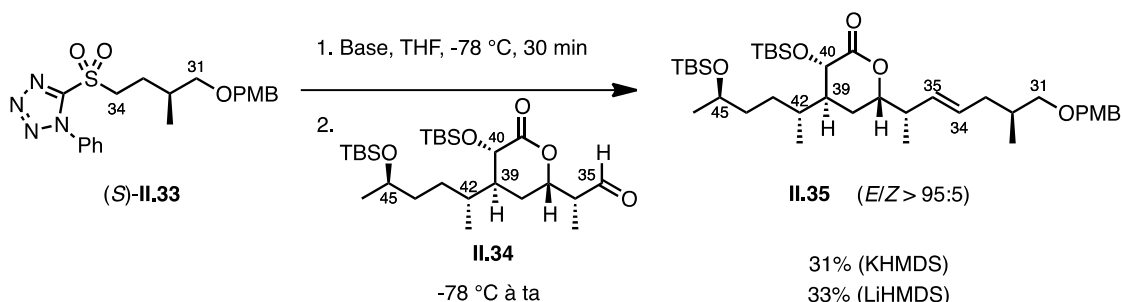
2.4.2.b Essais d'oléfination, résultats initiaux et analyse

L'alcool primaire **II.26** a été oxydé par le periodinane de Dess-Martin (DMP) en milieu tamponné (NaHCO₃) (CH₂Cl₂, ta) pour obtenir l'aldéhyde **II.34**. Ce dernier composé a été isolé mais n'a pas été purifié afin d'éviter une épimérisation du centre C36 (Schéma II.24).

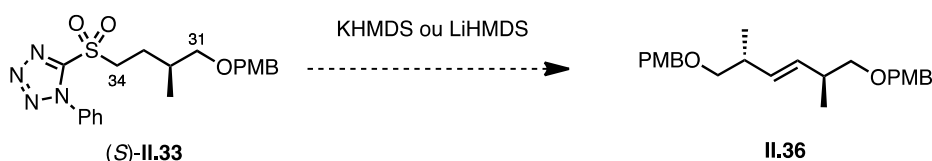
⁶³ P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26-28



La sulfone (S)-II.26 a été déprotonée par traitement avec KHMDS (THF, -78 °C, 30 min) puis l'aldéhyde II.34 a été additionné au milieu réactionnel. Après 1h à -78 °C, l'aldéhyde ne semblait pas avoir été intégralement consommé, le milieu réactionnel a donc été ramené à température ambiante (ta, 1.5 h). Bien que l'alcène désiré II.35 soit formé dans ces conditions avec une excellente stéréosélectivité ($E/Z > 95:5$), ce composé a été isolé avec un rendement faible de 31%. Le remplacement de KHMDS par LiHMDS n'a pas permis d'améliorer le rendement en II.35 (33%) (Schéma II.25).



Le rendement voisin de 30% était relativement médiocre pour une étape de couplage impliquant un fragment à haute valeur ajoutée tel que l'aldéhyde II.34. Nous avons donc souhaité comprendre pourquoi le rendement de cette oléfination était aussi faible, notamment en identifiant les produits secondaires formés. Ainsi, l'analyse du spectre RMN ^1H du brut réactionnel a révélé la présence d'un autre composé possédant des protons éthyléniques. Une fois ce dernier isolé, nous avons attribué sa structure et constaté qu'il s'agissait de l'alcène disubstitué II.36 issu d'un couplage entre deux molécules de sulfone (S)-II.33 sans doute initié par la métallation (Schéma II.26).



Les variantes de l'oléfination de Julia impliquant l'utilisation des sulfones hétéroaromatiques métallées permettent de s'affranchir de l'étape d'élimination désulfonylante requise dans le cas de phénylsulfones. En effet, le mécanisme simplifié fait intervenir l'addition de la sulfone métallée sur l'aldéhyde, suivie de l'addition de l'alcoolate engendré sur la double liaison C=N de l'hétéroaryle. Un réarrangement de Smiles se produit et mène, après élimination de dioxyde de soufre, à l'alcène correspondant (Schéma II.27).⁶⁴

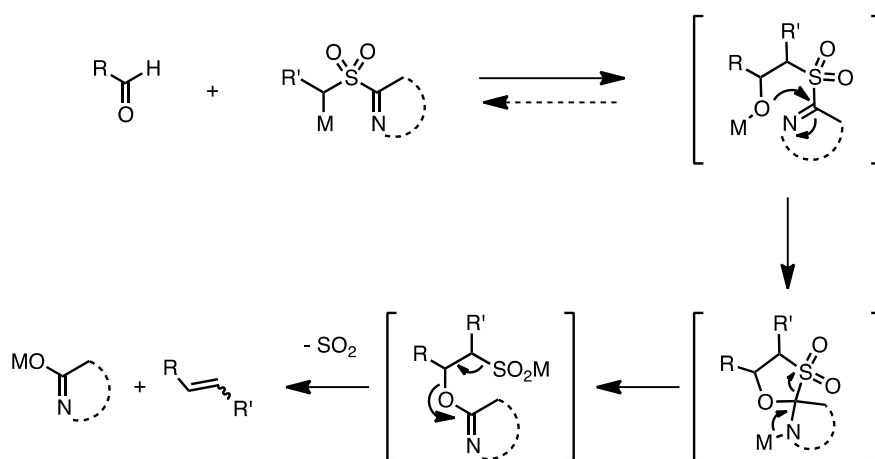
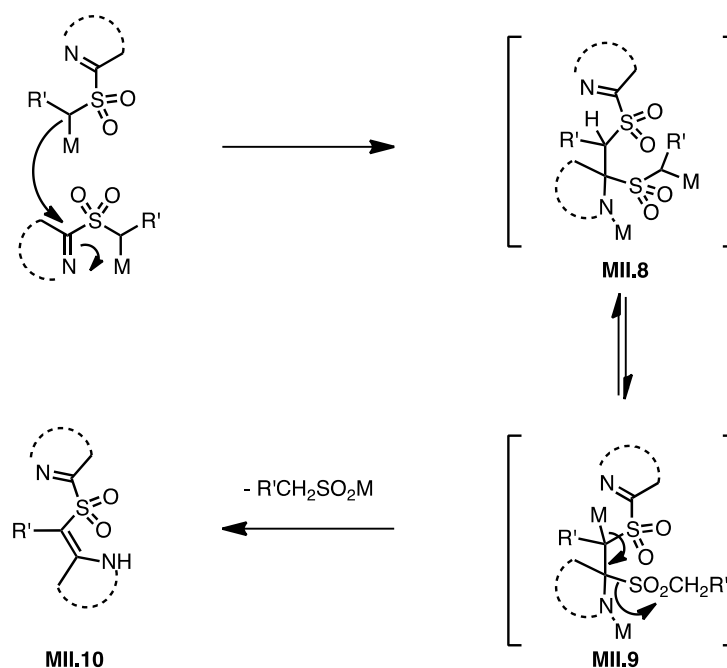


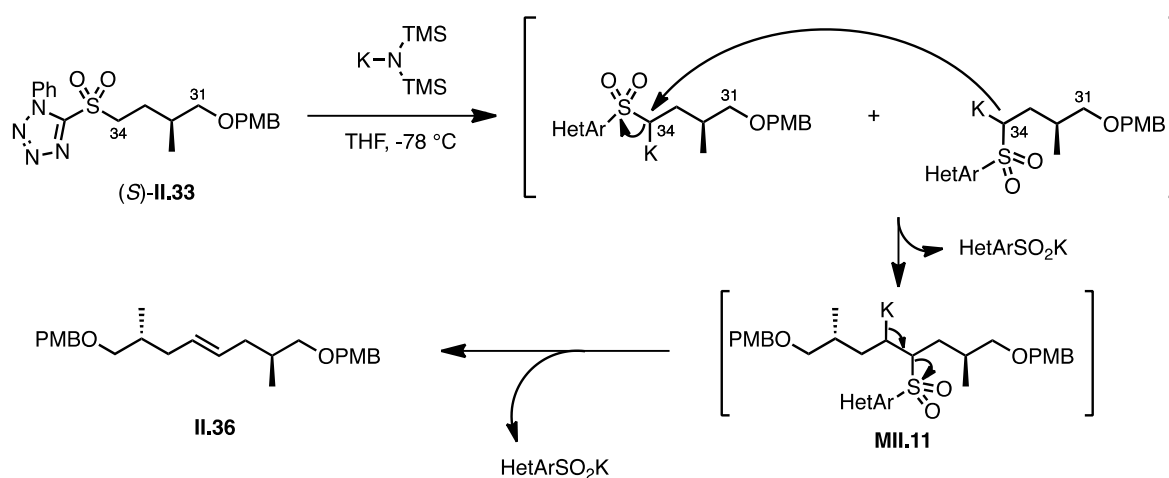
Schéma II.27

Il est cependant connu que certaines sulfones métallées, en particulier celles substituées par un groupement benzothiazol-2-yle, sont instables et mènent à des produits d'auto-condensation qui ont été caractérisés. En effet, la double liaison C=N de l'hétérocycle peut constituer un site d'addition électrophile pour les sulfones métallées. L'adduit **MII.8** initialement formé à partir de deux sulfones métallées, peut subir une réaction acido-basique intramoléculaire menant à la bis-sulfone métallée **MII.9** qui évolue alors par β -élimination d'un sulfinate et mène au produit dit d'auto-condensation **MII.10** (Schéma II.28).

⁶⁴ a) C. Aïssa, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1831-1844; b) B. Chatterjee, S. Bera, D. Mondal, *Tetrahedron : Asymmetry* **2014**, 25, 1-55.



Bien que les sulfones hétéroaromatiques possédant un groupement 1-phényltétrazol-5-yle soient plus stables que celles possédant un noyau benzothiazole, la formation de produits issus d'auto-condensation a déjà été mentionnée mais jamais discutée en détail.⁶⁴ Pour notre part, l'alcène **II.36** observé provient d'un autre mode d'auto-condensation des sulfones métallées liées à leur caractère carbénoïde (présence du groupement partant hétéroarylsulfonyle sur le carbone métallé).⁶⁵ Ainsi, après métallation de la sulfone (*S*)-**II.33** par KHMDS, une sulfone métallée agirait comme nucléophile et l'autre comme électrophile au niveau du carbone métallé. L'adduit obtenu **MII.11** subirait ensuite une β -élimination pour fournir l'alcène **II.36** (Schéma II.29).



⁶⁵ G. Boche, J. C. W. Lohrenz, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 697-756.

Signalons que ce type de dimérisation a déjà été mentionné dans le cas de phényl sulfones métallées par Julia *et al.* en présence de sels de fer⁶⁶ ou de nickel⁶⁷ dans des conditions plus drastiques. Quoi qu'il en soit, l'observation de l'alcène disubstitué **II.36** comme sous produit dans l'oléfination de Julia-Kocienski entre l'aldéhyde **II.34** et la sulfone (S)-**II.33**, métallée par KHMDS, traduisait l'instabilité de l'espèce organométallique engendrée, en l'absence d'autre espèce électrophile. Ce résultat nous a logiquement conduits à tester des conditions dites de Barbier dans lesquelles la sulfone métallée est engendrée en présence de l'aldéhyde. Ce type de protocole est largement utilisé dans les oléfinations de Julia-Kocienski⁶⁴ mais nous ne l'avions pas retenu initialement craignant que l'aldéhyde **II.34** soit incompatible avec KHMDS.

2.4.2.c. Optimisation

L'ajout de de KHMDS (1.2 équiv) à un mélange d'aldéhyde **II.34** et de sulfone (S)-**II.33** (1,3 équiv) dans le THF à -78 °C a conduit, après retour à température ambiante et purification, à l'alcène disubstitué **II.35** avec un très bon rendement de 72% sous la forme d'un unique isomère géométrique de configuration (*E*). De même, à partir de la sulfone énantiomère (*R*)-**II.33**, il a été possible de synthétiser l'alcène disubstitué **II.35'** avec un excellent rendement de 77% (Schéma II.30).

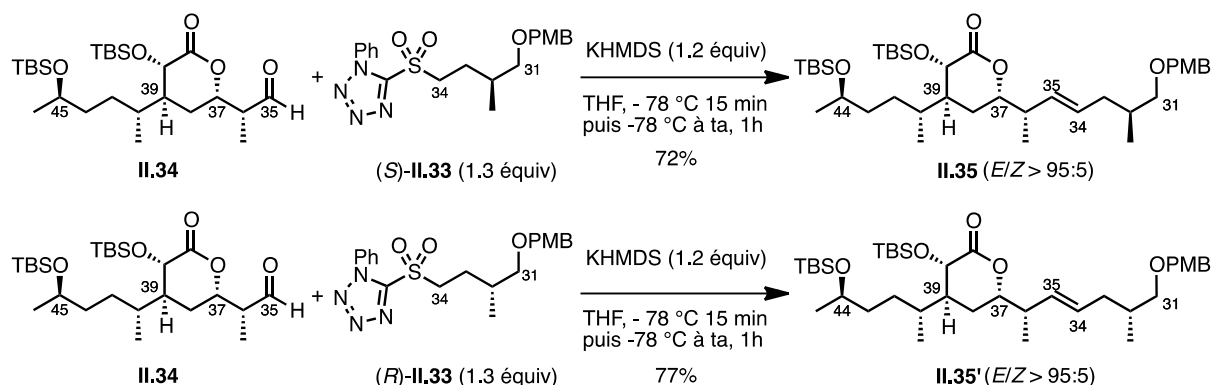


Schéma II.30

Ainsi, d'excellents résultats ont été obtenus en optimisant l'oléfination de Julia-Kocienski pour construire l'oléfine disubstituée C34-C35, ce qui nous a permis d'obtenir les composés **II.35** et

⁶⁶ L. Jin, M. Julia, J. N. Verpeaux, *Synlett* **1994**, 215-216

⁶⁷ J. N. Verpeaux, M. Julia, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2457-2460.

II.35' épimères en C32 correspondant au fragment C31-C46 de l'hémicalide. Signalons que les spectres RMN ^1H et ^{13}C de ces deux derniers composés épimères en C32 sont quasiment indiscernables.

Nous avons alors pu étudier l'extension de la chaîne latérale en C37 par une aldolisation pour contrôler le centre C31 et achever la synthèse du fragment C28-C46 **II.A** (Schéma II.31).

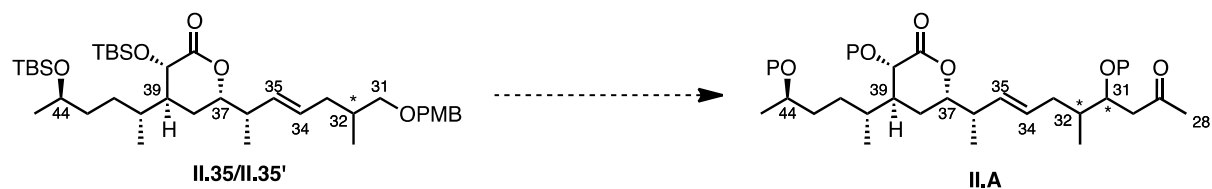
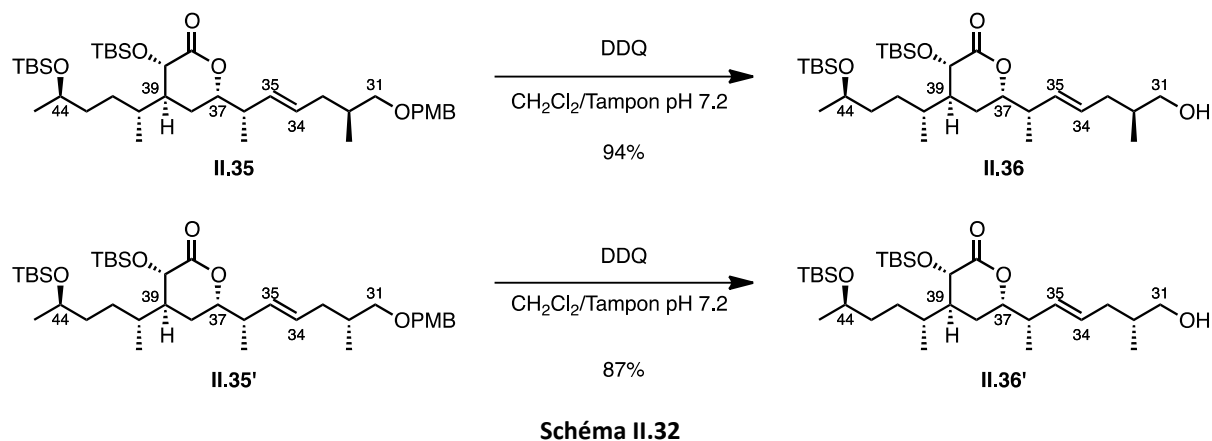


Schéma II.31

2.4.3 Formation de la liaison C30-C31 par aldolisation

La fonction alcool primaire en C31 dans les composés **II.35** et **II.35'** a été déprotégée par action de la DDQ en milieu tamponné. Les alcools **II.36** (94%) et **II.36'** (87%) ont tous deux été isolés avec de très bons rendements (Schéma II.32).



L'utilisation d'une aldolisation de Mukaiyama a tout d'abord été considérée pour l'extension de la chaîne carbonée en C31. L'alcool **II.36** a été oxydé par le periodinane de Dess-Martin (DMP) en milieu tamponné (NaHCO_3) en aldéhyde **II.37**. Celui-ci n'a pas été purifié afin d'éviter tout risque d'épimérisation du centre C32 présent en α de l'aldéhyde. L'aldéhyde **II.37** a été traité par l'éther d'énol triméthylsilylé dérivé de l'acétone, commercial, en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis promoteur de l'aldolisation (CH_2Cl_2 , -78°C). La réaction a conduit à un mélange de β -hydroxy cétones **II.38/II.38'** épimères en C31 dans un rapport de 55:45 isolé avec un rendement moyen de 49% (deux étapes à partir de l'alcool **II.36**). Comme on pouvait s'y attendre, l'addition de l'éther d'énol silylé sur l'aldéhyde **II.37** s'effectue avec un faible contrôle de type Felkin-Anh.²⁵ Nous avons supposé que l'aldol *syn* **II.38** était obtenu de façon majoritaire d'après ce modèle (Schéma II.33).

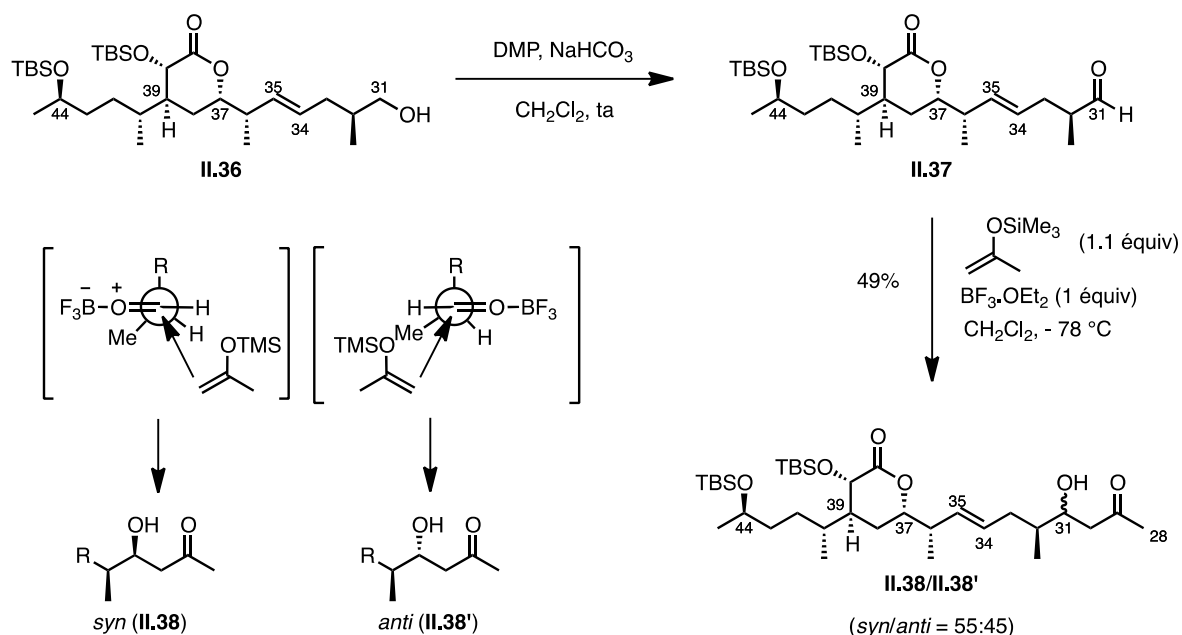


Schéma II.33

Yamamoto *et al.* ont montré que l'utilisation d'énosilanes possédant un groupement tris(trialkylsilyl)silyle (« super silyle ») pouvaient conduire à un très bon contrôle de type Felkin-Anh lors de l'addition sur des aldéhydes possédant un centre stéréogène en α.⁴⁷ La réaction est menée en présence d'un acide fort, le bistriflimide (HNTf₂), le catalyseur réel étant le bistriflimidure silylé (engendré *in situ* par protodésilylation de l'énosilane). Dans ces conditions, c'est l'aldol silylé qui est obtenu à l'issue de la réaction. Ainsi, dans le cas du 2-méthylbutanal, l'aldolisation a conduit à la *syn*-β-silyloxy cétone **MII.12** (93%) avec un excellent contrôle de type Felkin-Anh malgré la faible différence d'encombrement stérique entre les groupements méthyle et éthyle (Schéma II.34).

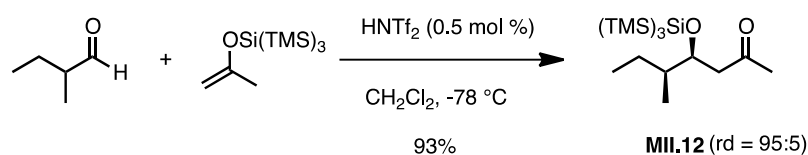


Schéma II.34

Cette méthode nous a semblé particulièrement bien adaptée à la synthèse du fragment C28-C46 et au contrôle du centre C31 par aldolisation. L'éther d'énol « super-silylé » **II.39** a alors été synthétisé très facilement à partir du tris(triméthylsilyl)silane commercial qui a d'abord été converti en triflate silylé par traitement avec de l'acide triflique (CH₂Cl₂, 0 °C). Après addition d'une solution de triéthylamine et d'acétone dans le dichlorométhane, l'éther d'énol silylé **II.39** a été isolé (après un lavage par une solution aqueuse basique) sous la forme d'un solide amorphe (Schéma II.35).

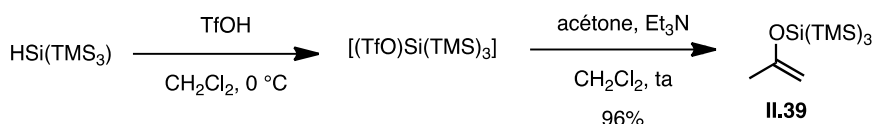


Schéma II.35

L'alcool **II.36'** a été oxydé en aldéhyde par action du periodinane de Dess-Martin et l'aldéhyde résultant **II.37'** a été engagé sans purification dans une aldolisation avec l'énosylsilane **II.39** (2 équiv) dans les conditions développées par Yamamoto *et al.* [HNTf_2 (0.5 mol %), CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$]. Après deux heures, aucune réaction n'a été observée suggérant que l'aldéhyde **II.37'** n'était pas suffisamment réactif à basse température. En laissant graduellement remonter la température du milieu réactionnel, nous avons observé que l'aldolisation était achevée à $0\text{ }^\circ\text{C}$. Dans ces conditions, un mélange de β -silyloxy cétone **II.40/II.40'**, épimères en C31, a été obtenu dans un rapport de 82:18 avec un bon rendement de 83%. Une orientation relative *syn* entre les groupement méthyle (en C32) et silyloxy (en C31) a été attribuée au diastéréomère majoritaire en supposant, par analogie avec les travaux antérieurs,⁴⁷ que la réaction implique un contrôle de type Felkin-Anh (Schéma II.36). Malheureusement, un stock important de fragment C28-C46 préparé par cette méthode (140 mg) a subi une dégradation complète après deux semaines de stockage à $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Parmi les nombreux produits engendrés, nous avons pu identifier l'énone **II.41** résultant de la β -élimination d'une molécule de tris(triméthylsilyl)silanol, probablement catalysée par des traces d'acide.

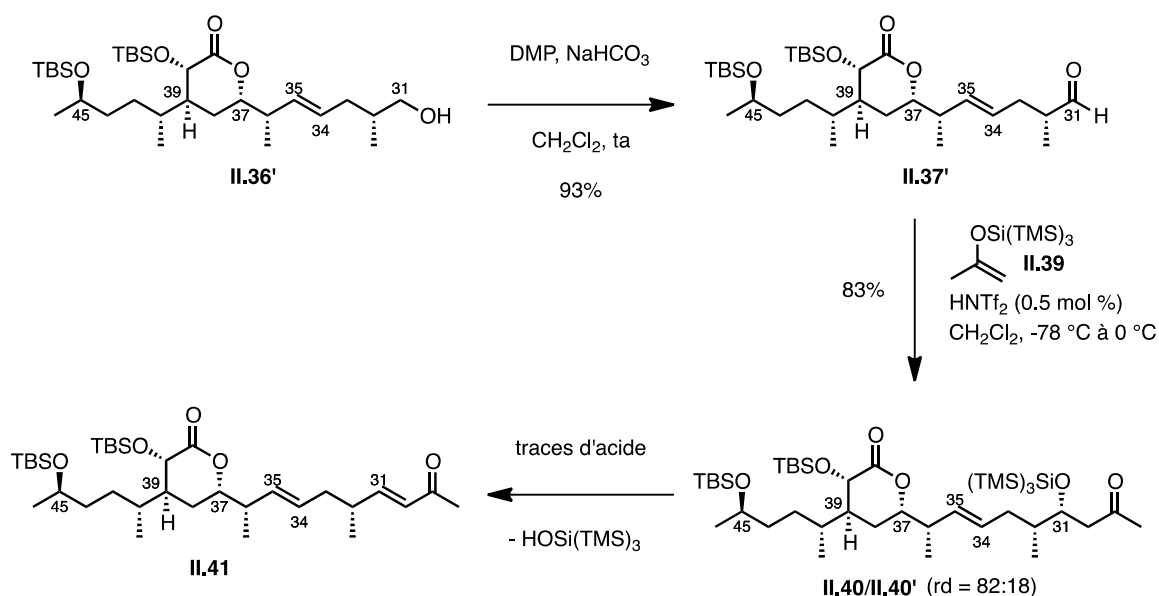


Schéma II.36

Si nous étions effectivement parvenus à développer une voie d'accès au fragment C28-C46 de l'hémicalide, l'instabilité de la β -silyloxykétone **II.40**, probablement liée à son aptitude à engendrer l'énone **II.41** par β -élimination de silanol, constituait un élément peu encourageant avant d'envisager une montée en échelle de la synthèse. Cependant, dans la suite de nos travaux, il nous semblait important de savoir s'il était raisonnable d'impliquer une méthyl cétone telle que **II.40** dans l'aldolisation ultérieure envisagée pour former la liaison C27-C28 de l'hémicalide.

Afin d'examiner ultérieurement la faisabilité de cette dernière transformation, nous avons préparé un diastéréomère de la méthyl cétone **II.40** précédemment synthétisée, en valorisant un sous-produit de la synthèse. Le composé **II.26'**, correspondant au fragment C35-C46 avec la configuration inversée pour le centre C42, a été oxydé (DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2) et l'aldéhyde obtenu a été engagé dans une oléfination de Julia-Kocienski avec la sulfone hétéroaromatique (*R*)-**II.33** (KHMDS, THF, -78°C à 0°C). L'alcène disubstitué de configuration (*E*), **II.42**, a été isolé avec un rendement global de 67% (deux étapes à partir de **II.26'**). Le groupement hydroxyle en C31 a été déprotégé (DDQ, CH_2Cl_2 /Tampon phosphate pH 7.2) pour fournir l'alcool primaire **II.43** (77%) et ce dernier composé a été oxydé (DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2). L'aldéhyde obtenu a été engagé dans une réaction d'aldolisation de Mukaiyama avec l'éther d'énol "super-silylé" **II.39** (dans des conditions analogues à celles précédemment utilisées) ce qui a permis d'obtenir un mélange des β -silyloxykétones **II.44** et **II.44'**, épimères en C31, dans un rapport de 80:20 (49%, deux étapes à partir de l'alcool **II.43**) (Schéma II.37).

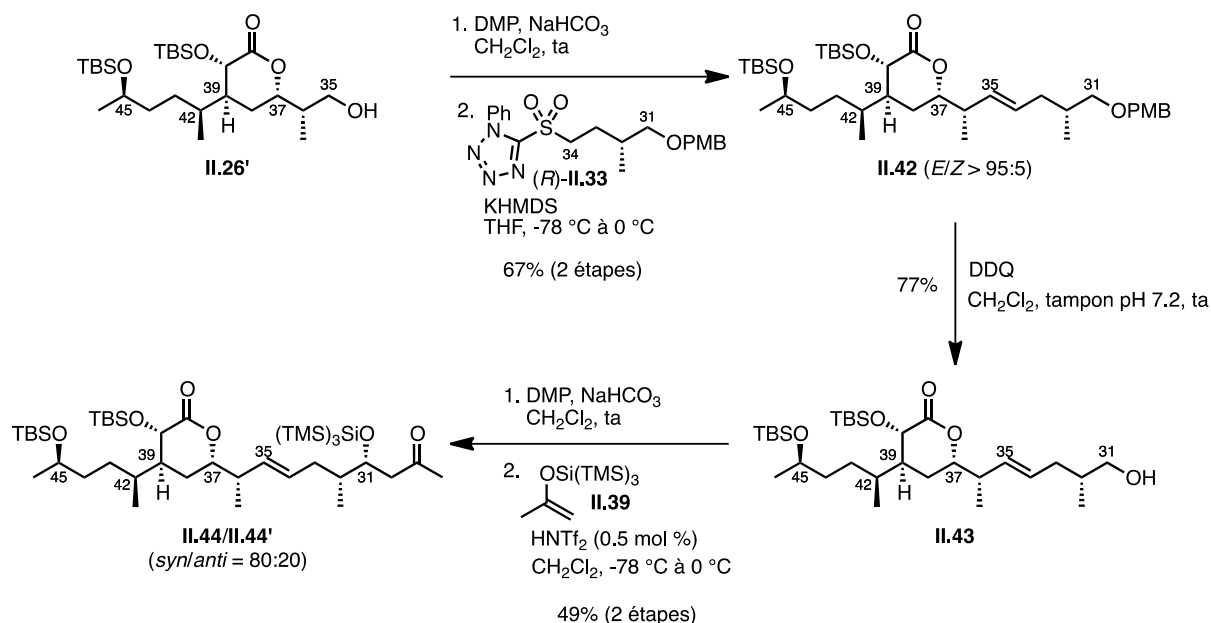


Schéma II.37

Nous disposons ainsi d'une méthyl cétone **II.44** correspondant à un épimère en C42 du fragment C28-C46 de l'hémicalide qui pouvait être utilisé comme composé modèle pour tester la faisabilité de l'aldolisation envisagée pour créer la liaison C27-C28 dans la synthèse du produit naturel.

2.4. Bilan

Au cours de cette première partie de nos travaux, nous avons pu développer une voie de synthèse du fragment C28-C46 de l'hémicalide (ou d'un stéréoisomère). Les étapes-clé de la synthèse sont :

- L'addition conjuguée diastéréosélective du boronate vinylique **II.3**, préparé en deux étapes (71%) à partir de l'alcool homoallylique commercial **II.1**, sur la lactone α,β -insaturée **II.17**. Cette dernière est accessible en six étapes (68%) à partir de l'ester de Roche qui incorpore le carbone asymétrique C36, en utilisant une allylation d'Hafner-Duthaler pour contrôler le centre C37.
- Une hydroxylation diastéréosélective en α du groupement carbonyle de la lactone pour créer l'alcool en C40
- L'hydrogénation dirigée d'une double liaison trisubstituée qui n'a conduit qu'à une diastéréosélectivité faible (rd = 65:35) pour le contrôle de la configuration du centre C42
- Une oléfination de Julia-Kocienski pour construire la double liaison disubstituée C34-C35 de configuration (*E*) avec une sulfone partenaire (*S*)- ou (*R*)-**II.33** comprenant le centre C32 de l'hémicalide (accessible en sept étapes à partir des esters de Roche)
- Une aldolisation de Mukaiyama impliquant un éther d'énol possédant un groupement tris(triméthylsilyle) s'effectuant avec une diastéréosélectivité moyenne (rd = 80:20) pour le contrôle de C31.

Ainsi, si les trois centres C45, C36 et C32 proviennent de produits chiraux commerciaux les cinq centres créés au cours de la synthèse (C37, C39, C40, C42 et C31) ont été contrôlés grâce à des réactions diastéréosélectives.

L'alcool **II.26**, correspondant au fragment C35-C46 de l'hémicalide et intervenant comme intermédiaire clé de notre approche, a été préparé en onze étapes à partir de l'ester de Roche de configuration (*S*) avec un rendement global de 17%. La méthyl cétone **II.40** constituant le fragment C28-C46 de l'hémicalide a, quant à elle, été préparée en seize étapes pour la séquence linéaire la plus longue avec un rendement global de 8% (Schéma II.38).

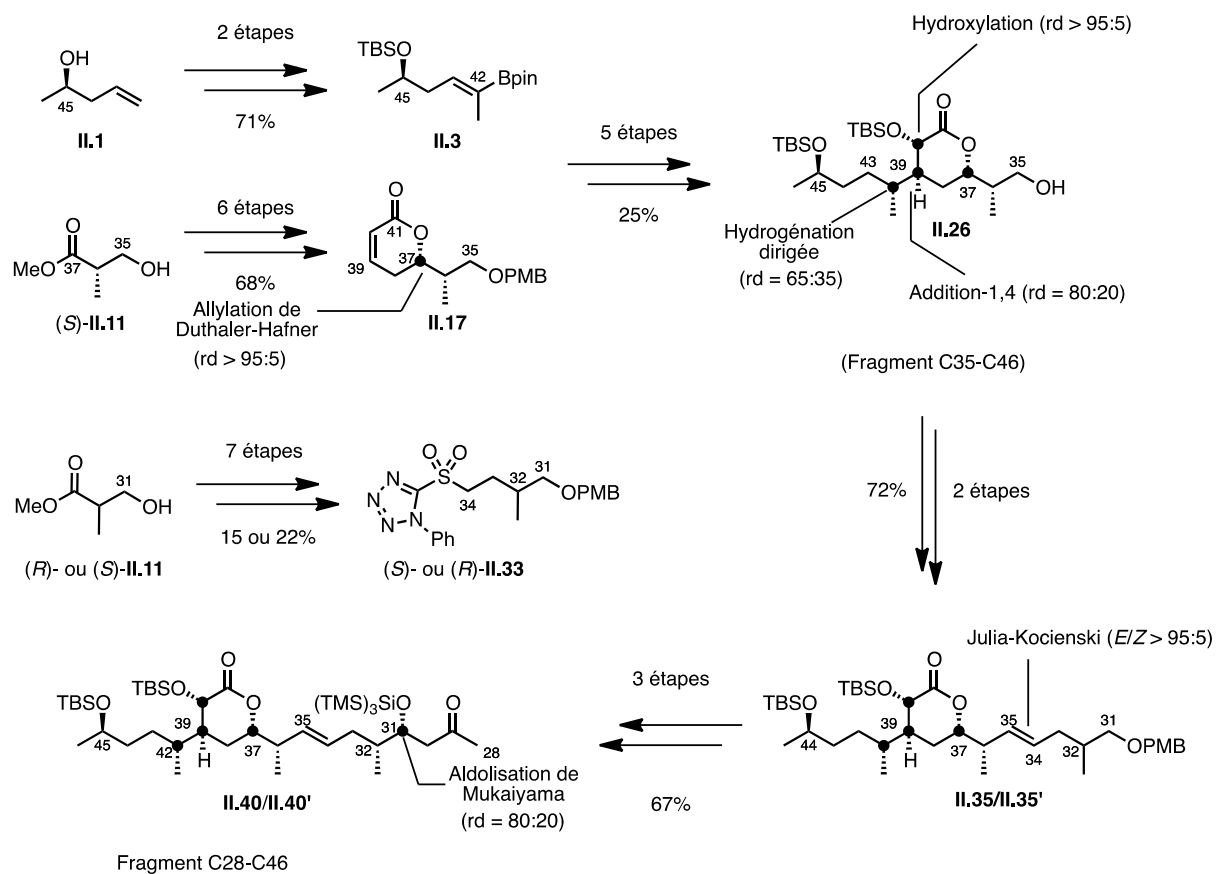


Schéma II.38

3. Résultats : Révision de la stratégie de synthèse

3.1. Essai d'aldolisation

Dans notre analyse rétrosynthétique initiale, la synthèse de l'hémicalide avait été envisagée à partir de trois fragments **II.A** (fragment C28-C46), **II.B** (fragment C16-C27) et **II.C** (fragment C1-C15) que nous prévoyions d'assembler par une aldolisation puis un couplage de Suzuki-Miyaura pour former respectivement les liaisons C27-C28 et C15-C16 (Schéma II.39).

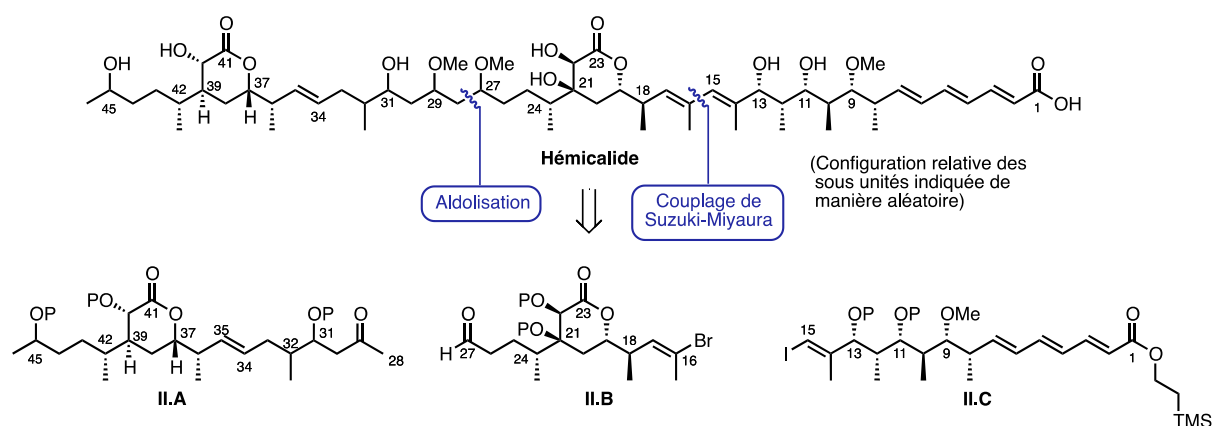


Schéma II.39

Comme l'aldéhyde **II.B** ne possède pas de centres stéréogènes en α et en β du groupement carbonyle, un aldéhyde aliphatique possédant une chaîne alkyle linéaire tel que le butyraldéhyde pouvait constituer un bon modèle comme partenaire pour tester l'aldolisation avec une cétone méthylique de type **II.A**.

Nous avons utilisé des conditions décrites par Yamamoto *et al.* pour des aldolisations impliquant des β -"super-silyloxy" cétones et des aldéhydes (aliphatiques ou aromatiques) reposant sur la formation d'un énolate de lithium comme nucléophile.⁴⁷ Ainsi, la méthylcétone **II.43** a été traitée par LiHMDS (1 équiv) (DMF, -40 °C) dans le but d'engendrer l'énolate correspondant. Après addition d'un excès de butyraldéhyde (1.2 équiv), la formation du produit d'aldolisation souhaité **II.44** n'a pas été observée. La méthyl cétone **II.43** n'ayant pas réagi a été récupérée avec un rendement de 51% et le seul produit nouveau observé a été l'énone **II.45** (32%) (Schéma II.40).

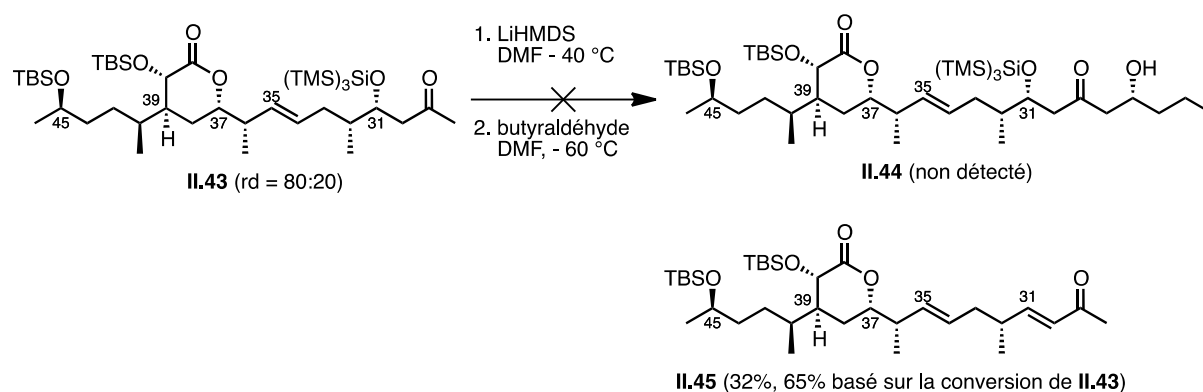


Schéma II.40

Ce résultat est peu encourageant pour envisager raisonnablement la formation de la liaison C27-C28 par condensation d'un énoate de lithium dérivé d'une méthyl cétone de type **II.A** sur l'aldéhyde **II.B** (fragment C16-C25). Signalons de plus que l'utilisation d'énoates de lithium à un stade avancé d'une synthèse est délicate car elle requiert l'emploi de bases fortes (LiHMDS ou LDA) dont la quantité doit être rigoureusement contrôlée, ce qui est difficile lorsque ces réactions conduites avec de faibles quantités de matière.

L'utilisation d'énoates de bore, qui peuvent être engendrés dans des conditions douces (par action d'un chloroborane et d'une amine tertiaire) semblait être une meilleure alternative pour coupler les fragments **II.A** (fragment C28-C46) et **II.B** (fragment C16-C27) dont la synthèse a été effectuée avec succès par Camille Lecourt au cours de sa thèse dans l'équipe du Pr. Ardisson. Nous avons donc été amenés à revoir notre approche synthétique du fragment **II.A** et, dans le cadre de notre collaboration, notre stratégie pour l'assemblage des sous-unités de l'hémicalide.

3.2. Révision de l'approche synthétique du fragment **II.A**

3.2.1. Nouvelle stratégie proposée

Seuls les énoates de bore engendrés à partir des β -alcoxy (et non β -silyloxy) méthyl cétones permettent d'obtenir de très bonnes diastéréosélectivités (contrôle 1,5-*anti*) dans les aldolisations.⁴³ Nous envisageons actuellement de préparer la méthyl cétone **II.46** correspondant au fragment C28-C46 de l'hémicalide dans laquelle l'alcool en C31 est protégé sous forme d'éther de *para*-méthoxybenzyle (orthogonal aux groupement silylés utilisés pour protéger les autres alcools). En outre, une orientation relative *anti* a été cette fois choisie entre les groupements méthyle en C32 et hydroxyle en C31, complémentaire à celle obtenue précédemment (méthyl cétone **II.40**) par aldolisation de Yamamoto. La formation de la double liaison disubstituée C34-C35 pourrait être réalisée grâce à une oléfination de Julia-Kocienski entre un aldéhyde en C35, issu de l'oxydation de

l'alcool **II.26**, intermédiaire-clé de notre approche synthétique précédente, et une sulfone hétéroaromatique. Cette dernière posséderait les deux centres stéréogènes C31 et C32 déjà contrôlés et incorporerait un précurseur de méthyl cétone en C28, compatible avec les conditions de l'oléfination de Julia-Kocienski. Deux précurseurs potentiels ont été retenus : la sulfone **II.47** possédant un alcool secondaire en C29 qui pourrait être ultérieurement oxydé, ou la sulfone **II.48** incorporant un alcynylsilane (ou un alcyne terminal), précurseur de méthyl cétone par hydratation (Schéma II.41).⁶⁸

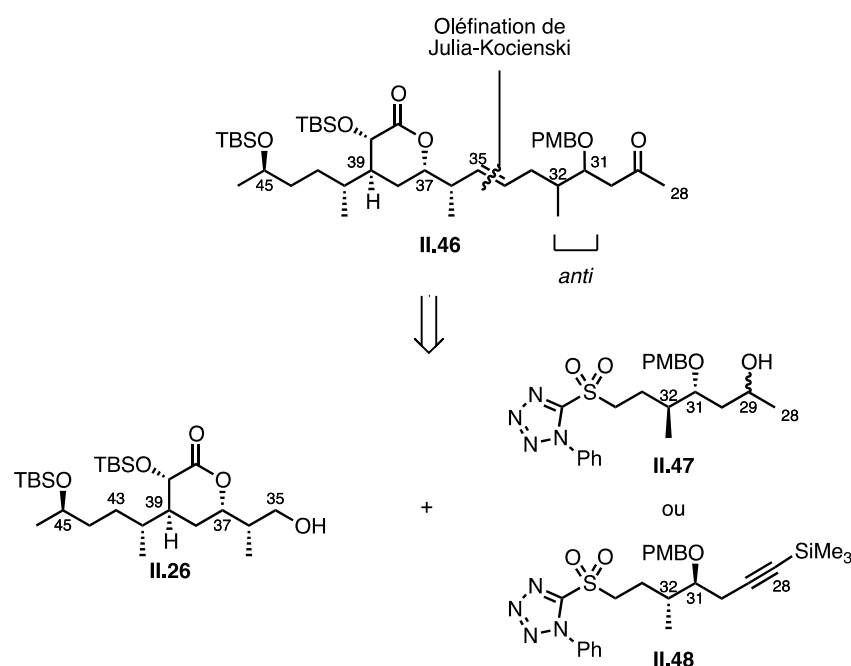


Schéma II.41

La synthèse des deux sulfones a commencé à être étudiée suite aux difficultés rencontrées avec les aldolisations de Yamamoto mais n'a toujours pas été achevée à ce jour.

3.2.2. Approche synthétique de la sulfone **II.47**

La sulfone **II.47** pourrait être obtenue à partir de l'alcool primaire **II.49** dont les deux centres en C31 et C32 seraient contrôlés grâce à une crotylation diastéréosélective (contrôlée par le réactif) de Hafner-Duthaler appliquée à l'aldéhyde ($\pm$)-**II.9**. Ce dernier aldéhyde incorpore un centre stéréogène en β , et le centre C29 destiné à disparaître au cours de la synthèse (après oxydation en

⁶⁸ Pour des exemples d'oxymercuration d'alcynes en β -alcoxy méthylcétones, voir : a) I. Paterson, M. Tudge, *Org. Lett.* **2009**, 11, 353-356; b) I. Paterson, M. Tudge, *Tetrahedron* **2003**, 59, 6833-6849; c) I. Paterson, M. P. Housden, C. J. Cordier, P. M. Burton, F. A. Mülthau, O. Loiseleur, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 5716-5734.

cétone) et pourrait donc être utilisé sous forme racémique. L'aldéhyde ($\pm$)-II.9 pourrait être facilement préparé à partir du 3-hydroxybutyrate d'éthyle commercial (Schéma II.42).

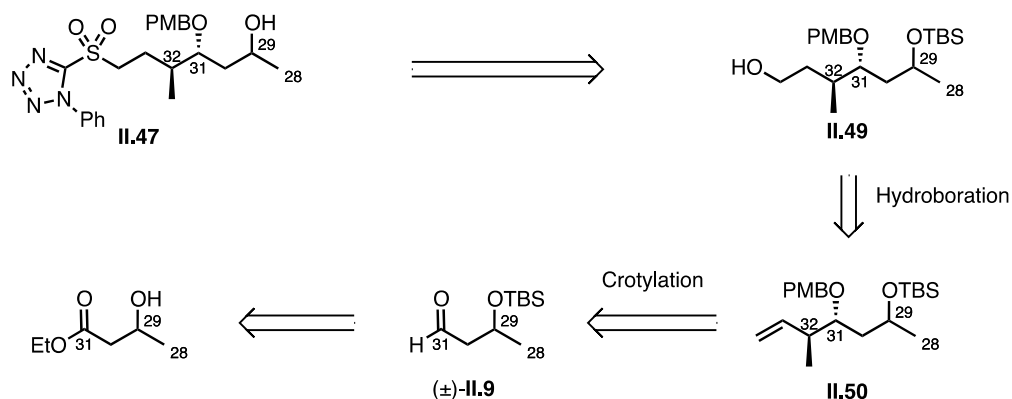
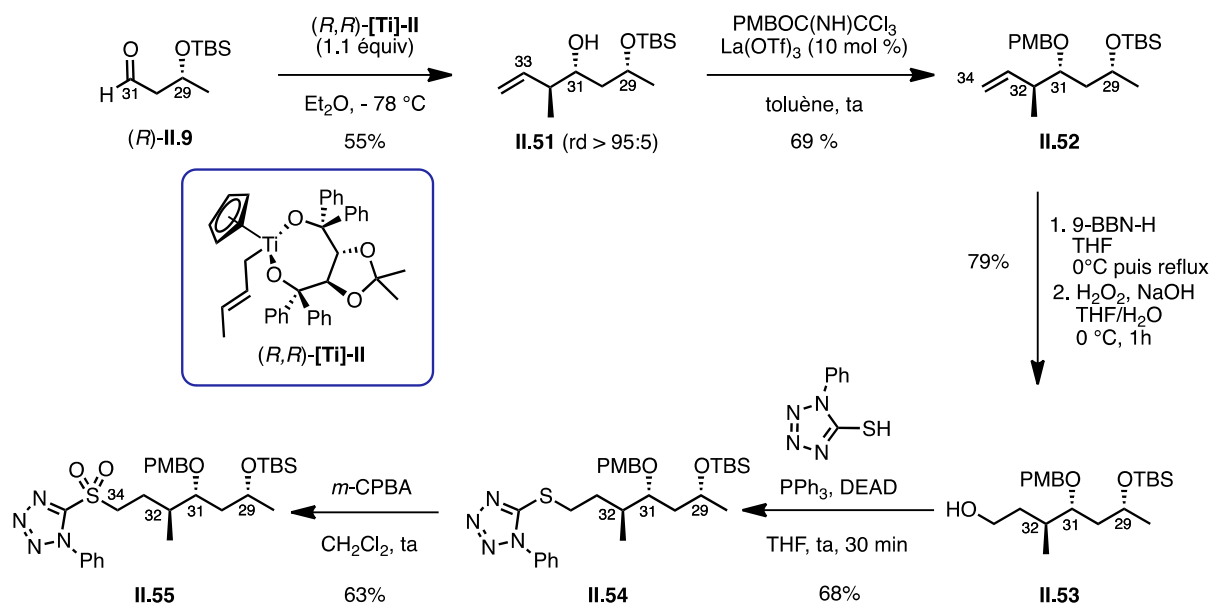
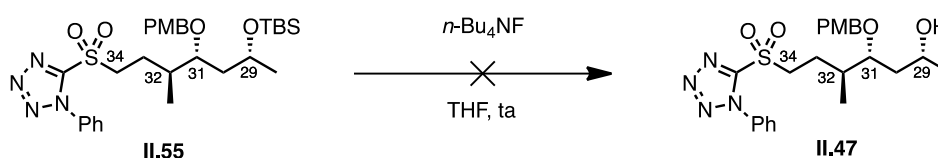


Schéma II.42

Pour éviter dans un premier temps l'analyse de spectres de RMN de mélanges de diastéréoisomères, nous sommes partis de l'aldéhyde (*R*)-II.9 (dont la préparation a déjà été décrite, cf Section 2.1). Ce dernier a été engagé dans une crotylation diastéréosélective avec le complexe de titane (*R,R*)-[Ti]-II engendré à partir du complexe chloré du titane correspondant et de chlorure de 2-buténylmagnésium (solution commerciale). L'alcool homoallylique II.51 a été obtenu sous forme d'un unique diastéréomère (rd > 95:5) isolé avec un rendement de 55%. La protection de l'alcool en C31 sous forme d'éther de *para*-méthoxybenzyle a été difficile à mettre au point et les meilleurs résultats ont été obtenus en traitant le composé II.51 par le trichloroacétimide de *para*-méthoxybenzyle en présence de La(OTf)₃ (toluène, ta, 72h). L'éther désiré II.52 a été isolé avec un rendement de 69%. La double liaison a alors subi une réaction d'hydroboration (9-BBN-H) suivie d'un traitement oxydant pour obtenir l'alcool primaire II.53 (79%). La sulfone hétéroaromatique a été installée en deux étapes grâce à une réaction de Mitsunobu avec le 1-phényltétrazole-5-thiol comme nucléophile suivie de l'oxydation du thioéther résultant II.54 (68%) par l'action de *m*-CPBA permettant d'obtenir le composé II.55 (63%) (Schéma II.43).



La sulfone **II.55** étant destinée à être couplée au fragment C35-C46 qui incorpore deux alcools protégés par des groupements TBS, nous avons voulu déprotéger l'alcool en C29 par action du fluorure de tétrabutylammonium. Malheureusement, cette opération a conduit à une dégradation totale du composé **II.55**, sans doute en raison de la trop forte basicité de ce réactif (Schéma II.44). Compte tenu du rendement moyen de la crotyltitanation (55%) au début de la séquence et des difficultés rencontrées pour protéger l'alcool en C31 sous forme d'éther de *para*-méthoxybenzyle, la sulfone **II.55** n'a pas été synthétisée à nouveau.

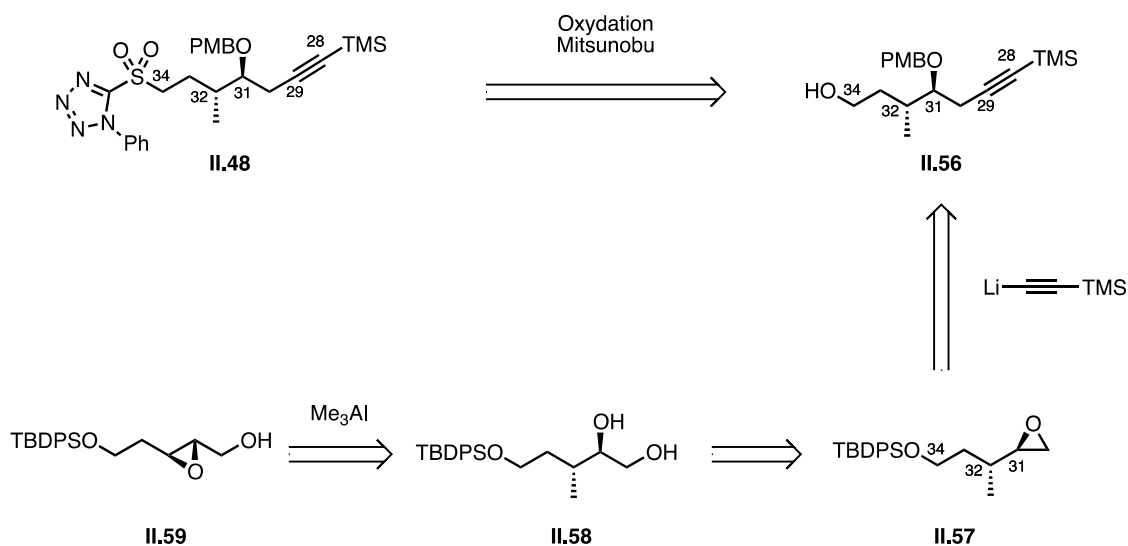


La synthèse de la sulfone hétéroaromatique **II.48** a donc été examinée.

3.2.3. Approche synthétique de la sulfone **II.48**

La sulfone hétéroaromatique **II.48** pourrait être obtenue de manière classique à partir de l'alcool primaire **II.56** par réaction de Mitsunobu suivie d'une oxydation. La fonction alcyne pourrait être installée par ouverture de l'époxyde **II.57** par le (triméthylsilyl)éthynyllithium. La synthèse du composé **II.57** a déjà été décrite à partir du 1,2-diol **II.58** qui résulte de l'ouverture régio- et

stéréosélective, par le triméthylaluminium,⁶⁹ de l'époxy-alcool optiquement actif **II.59**. Ce dernier composé peut être aisément préparé à grande échelle grâce à une époxydation énantiosélective de Sharpless (Schéma II.45).⁷⁰



L'époxy-alcool **II.59** (ee = 93%), disponible au laboratoire, a été ouvert par le triméthylaluminium (3 équiv) (CH_2Cl_2 /hexanes, 0 °C, 2h) ce qui a conduit, avec une excellente régio- et stéréosélectivité, au 1,2-diol intermédiaire **II.58** qui a été directement traité par le *N*-tosylimidazole (Ts-Im) et de l'hydruure de sodium (THF, 0 °C à ta). L'époxyde **II.57** a été obtenu avec un très bon rendement de 82% (deux étapes à partir de l'époxy-alcool **II.59**). Le triméthylsilylacétylène a été déprotoné par le *n*-butyllithium (THF, 0 °C) et l'organolithien résultant a été additionné sur l'époxyde **II.57** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. L'alcool secondaire obtenu **II.60** a été protégé sous forme d'éther de *para*-méthoxybenzyle par traitement avec le trichloroacétimide correspondant en présence de $\text{La}(\text{OTf})_3$ (5 mol %) (toluène, ta) ce qui a fourni l'éther **II.61** (90%). Pour déprotéger l'alcool en C34 de manière sélective dans le composé **II.61** en vue de sa conversion ultérieure en sulfone hétéroaromatique, le complexe HF.Py (THF, 0 °C) a été utilisé. En effet, l'alcynylsilane est sensible à l'action des bases et de l'ion fluorure mais pas de l'acide fluorhydrique. L'alcool primaire **II.56** ainsi formé (79%) a été engagé dans une réaction de Mitsunobu pour accéder

⁶⁹ a) T. Suzuki, H. Saimoto, H. Tomioka, K. Oshima, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3597-3600; b) W. R. Roush, M. A. Adams, S. M. Pesekis, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1377-1380; c) G. Raju, R. Nomula, K. V. S. Ramakrishna, P. R. Krishna, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6655-6657.

⁷⁰ T. K. Chakraborty, S. Purkait, S. Das, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9127-9135; b) S. Chandrasekhar, G. Rajesh, T. Naresh, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 252-255; c) K. Nacro, M. Baltas, L. Gorrichon, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14013-14030; d) H. A. Vaccaro, D. E. Levy, A. Sawabe, T. Jaetsch, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1937-1940.

au thioéther **II.62** avec un rendement de 88%. L'étude de l'oxydation de **II.62** en sulfone est toujours en cours. Un premier essai réalisé avec *m*-CPBA (CH₂Cl₂, 0 °C à ta) s'est révélé infructueux, la sulfone bien qu'apparemment initialement formée s'est dégradée dans ces conditions. L'utilisation de l'eau oxygénée en présence de molybdate d'ammonium⁷¹ pourrait être considérée (Schéma II.46).

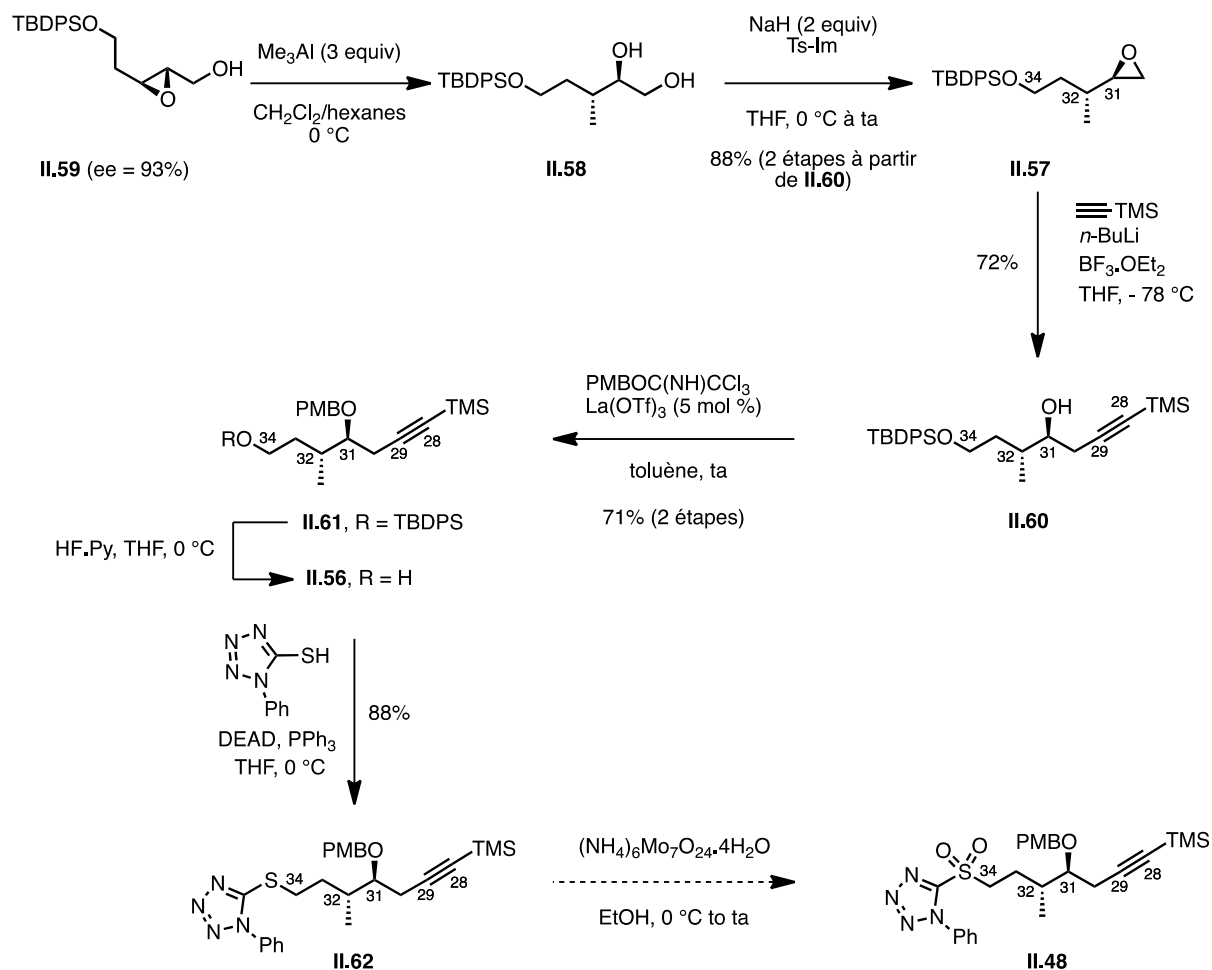


Schéma II.46

Entre temps, notre stock d'époxyde **II.57** a été confié à nos partenaires de l'Université Paris V pour préparer un composé modèle destiné à tester des aldolisations avec le fragment **II.B** (C16-C27) synthétisé. Les résultats prometteurs obtenus offrent de nouvelles perspectives pour réaliser la synthèse totale de l'hémicalide (ou de stéréoisomères).

⁷¹ a) H. S. Schultz, H. B. Freyermuth, S. R. Buc, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1140-1142; b) A. B. Smith, III, C. M. Adams, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 990-991.

4. Conclusion et perspectives

Nous avons réalisé la synthèse de la méthyl cétone **II.40** dont la structure correspond au fragment C28-C46 de l'hémicalide avec la configuration relative des centres stéréogènes du segment C36-C42 identique à celle du produit naturel. Cette synthèse a été réalisée à partir de trois fragments principaux : l'alcool primaire **II.26** qui constitue la sous-unité la plus complexe en termes de structure et de stéréochimie, la sulfone hétéroaromatique **II.33** (fragment C31-C34) et l'éther d'énol silylé **II.39** dérivé de l'acétone. Rappelons que ces fragments ont été assemblés grâce à une oléfin de Julia-Kocienski entre l'aldéhyde engendré par oxydation de l'alcool **II.26** et la sulfone **II.33** pour créer la double liaison C34-C35. Une aldolisation de Mukaiyama, dans les conditions développées par Yamamoto *et al.* pour les éthers d'énol tris(trialkylsilyl)silylés a été utilisée pour créer la liaison C30-C31. La méthyl cétone **II.40** a ainsi pu être synthétisée en 16 étapes pour la séquence linéaire la plus longue, à partir de l'ester de Roche de configuration (*S*) dont dérive le fragment C35-C46, avec un rendement global de 8% (Schéma II.47).

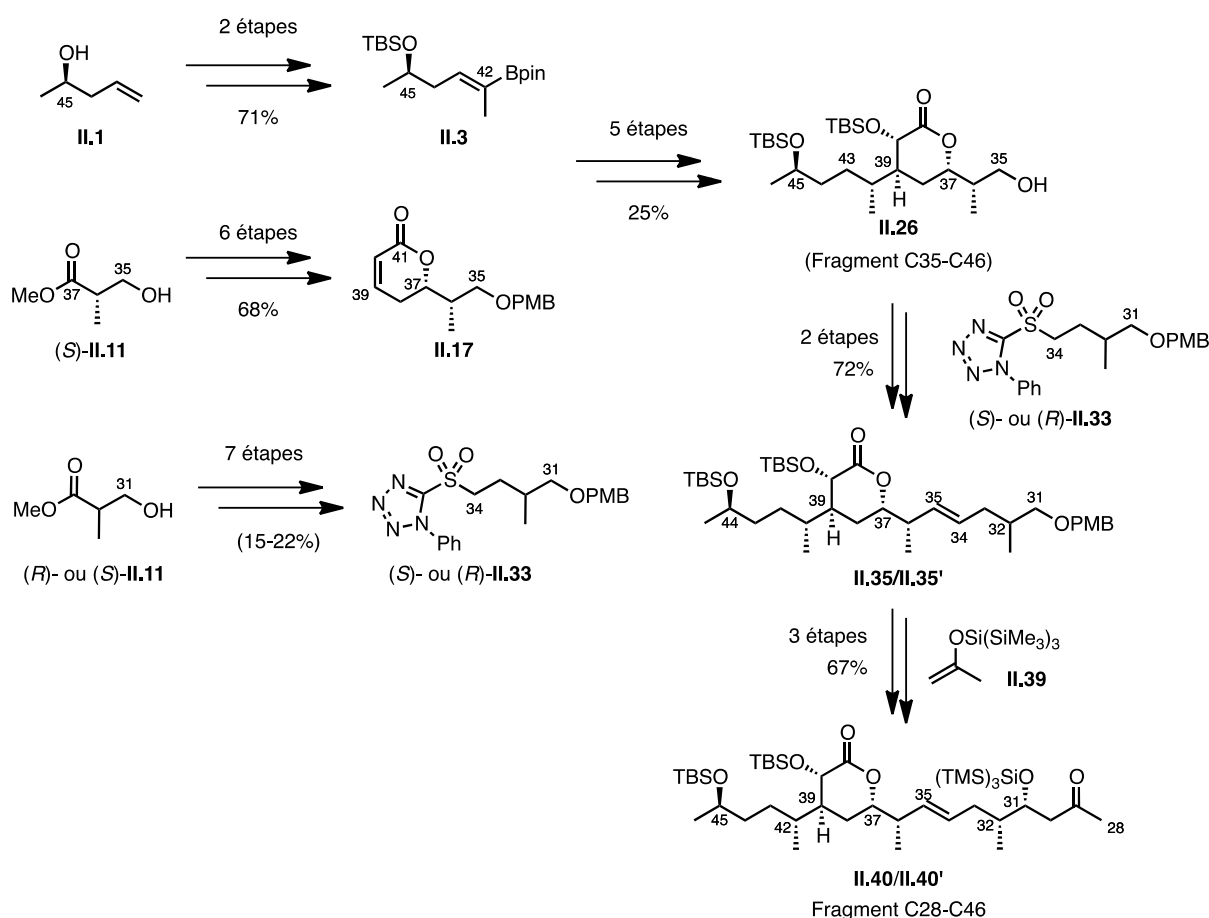


Schéma II.47

Cependant le centre C31 n'a pas pu être parfaitement contrôlé (rd = 80:20) lors de l'aldolisation de Mukaiyama et les épimères correspondants n'ont pas pu être séparés, ce qui représente un problème à ce stade avancé de la synthèse. Bien que l'utilisation d'un éther d'énol de tris(triéthylsilyl)silyle puisse potentiellement conduire à un meilleur contrôle du centre C31, l'instabilité de la méthyl cétone **II.40** et surtout l'essai infructueux obtenu en impliquant ce composé (méthyl cétone épimère en C42) dans une aldolisation ultérieure avec un aldéhyde aliphatique nous ont amenés à revoir notre stratégie. Ainsi, il paraît plus judicieux et plus efficace en termes de convergence de réaliser l'oléfination de Julia-Kocienski avec la sulfone hétéroaromatique **II.48** possédant déjà les centres C31 et C32 contrôlés et un alcynylsilane comme précurseur de méthyl cétone. La synthèse du thioéther **II.62** a pu être réalisée en six étapes à partir de l'époxyde **II.59** avec un rendement global de 40%. L'étape d'oxydation du thioéther **II.62** en sulfone **II.48** qui correspondrait au fragment C28-C34 de l'hémicalide (ou d'un stéréoisomère) reste à effectuer. Une oléfination de Julia-Kocienski permettrait alors d'obtenir l'alcène disubstitué **II.63** et l'hydratation de la triple liaison conduirait à la méthyl cétone **II.46** désirée (Schéma II.48).

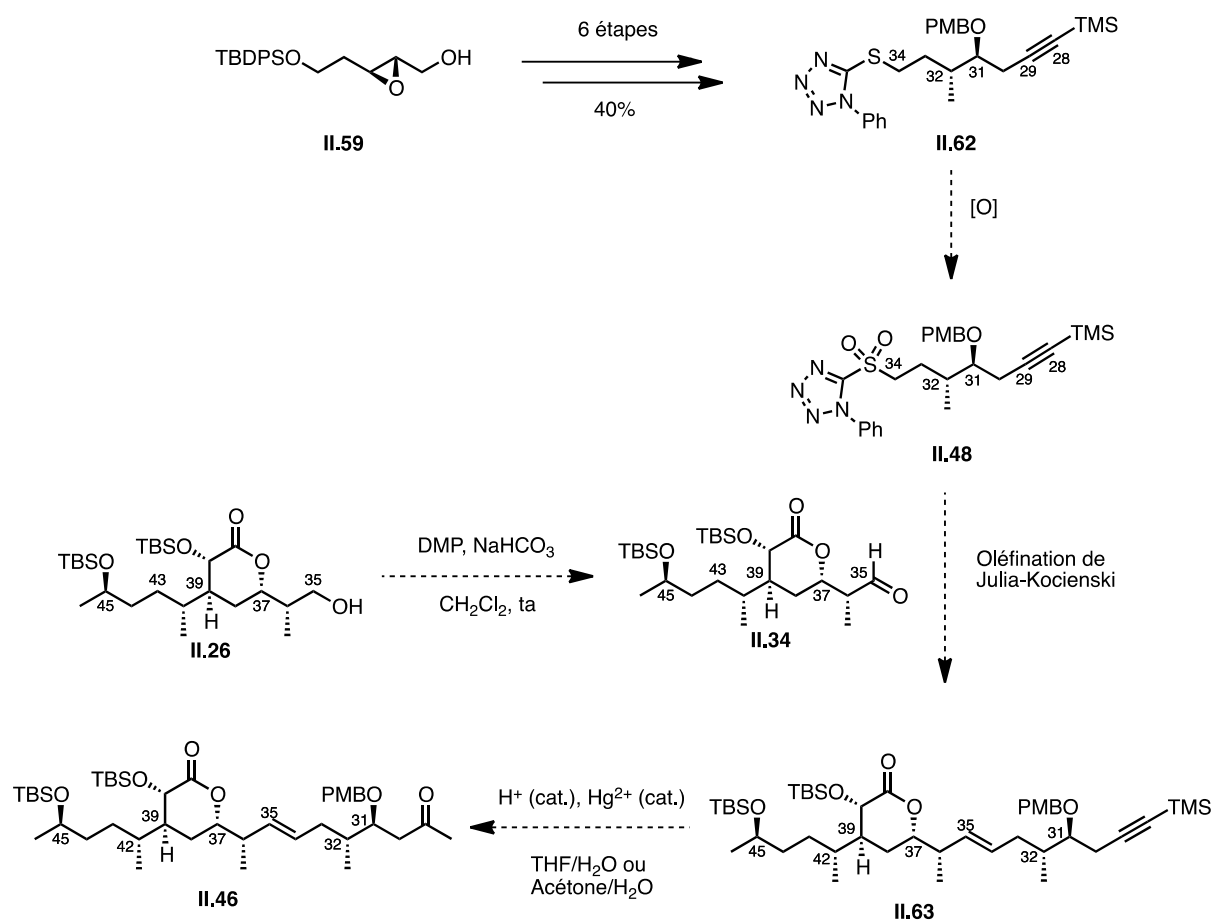


Schéma II.48

Pour achever la synthèse de l'hémicalide (ou d'un stéréoisomère), l'énolate de bore engendré à partir de la méthyl cétone **II.46** pourrait être couplé à l'aldéhyde **II.64**, préparé par Camille Lecourt au cours de sa thèse (Université Paris V) pour former la liaison C27-C28 et contrôler les centres C27 et C29 (après réduction de la β -hydroxy cétone initialement formée). Il resterait alors à exécuter un couplage de Suzuki-Miyaura, après borylation du bromure vinylique en C15, avec l'iodure vinylique **II.65**, étape dont la faisabilité a été démontrée plusieurs fois avec des fragments modèles de structure élaborée dans le groupe du Pr. Ardisson, pour achever la construction du squelette de l'hémicalide (Schéma II.49).

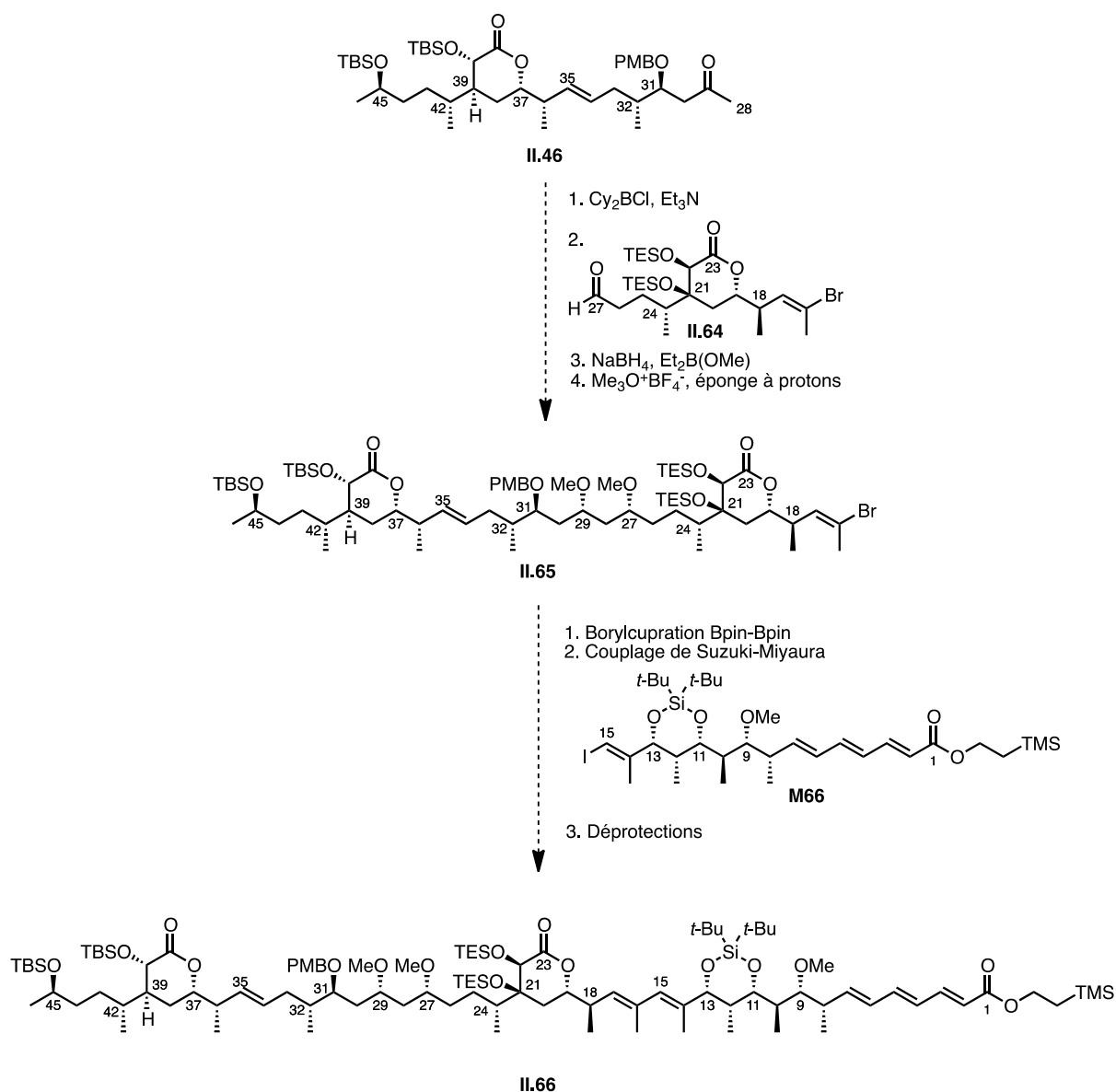
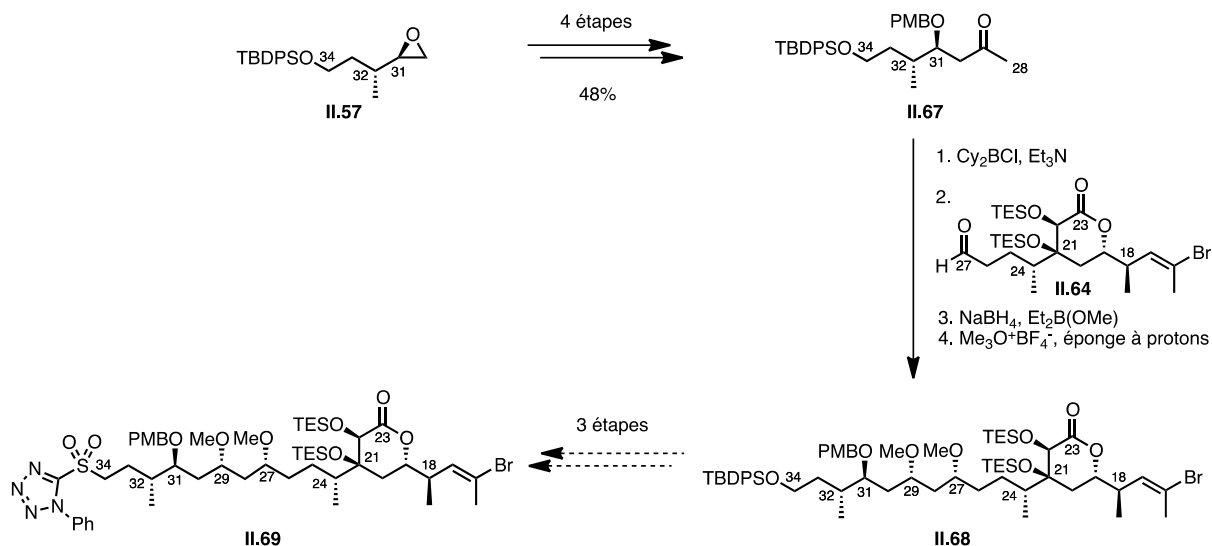
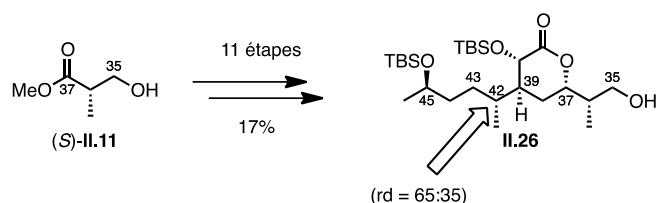


Schéma II.49

A partir de l'époxyde **II.57** que nous avons synthétisé, Camille Lecourt a préparé la méthylcétone **II.67** correspondant au fragment C28-C34 de l'hémicalide. Elle a pu montrer que la cétone **II.67** pouvait être engagée avec succès dans une aldolisation avec l'aldéhyde **II.64** conduisant après réduction diastéréosélective (contrôle 1,3-*syn*) et diméthylation au composé **II.68** (fragment C15-C34) qui pourrait être transformé en sulfone **II.69** (Schéma II.50).



Aussi, il paraît tout à fait envisageable d'impliquer cette dernière sulfone hétéroaromatique dans une oléfination de Julia-Kocienski avec l'aldéhyde **II.34**, résultant de l'oxydation de l'alcool **II.26** pour construire la liaison C34-C35. Ce dernier alcool **II.26** (fragment C35-C46) est donc l'intermédiaire commun à toutes les stratégies de synthèse de l'hémicalide. Ce composé a été préparé en suivant la séquence mise au point par le Dr. Simon Specklin, développée dans le cadre de la détermination stéréochimique de la sous-unité C36-C42. Cette approche synthétique est relativement efficace (11 étapes à partir de l'ester de Roche, 17%) mais elle est pénalisée par la diastéréosélectivité très faible observée pour le contrôle du centre C42 (rd = 65:35) par hydrogénation d'une double liaison en C42-C43 (Schéma II.51).



Les produits naturels et leur complexité structurale constituent une excellente source d'inspiration pour le développement de méthodes de synthèse sélectives en synthèse organique. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une séquence pour accéder à des α -hydroxy δ -lactones β,δ -disubstituées, motif rencontré dans la structure de l'hémicalide (sous-unité C37-C41). La stratégie envisagée et les résultats obtenus seront décrits au Chapitre III.

Chapitre III

Développement d'une voie d'accès à des δ -lactones α -hydroxylées

1. Contexte et objectif des travaux

Au cours du chapitre II, nous avons vu que la δ -lactone α -hydroxylée **II.26** constituait un intermédiaire-clé dans notre synthèse du fragment C28-C46 de l'hémicalide et dans les différentes approches envisagées pour poursuivre la synthèse totale de ce produit naturel. La voie de synthèse précédemment développée pour accéder à cet intermédiaire clé est pénalisée par le contrôle peu efficace du centre stéréogène C42 (rd = 65:35) et, dans une moindre mesure, par la diastéréosélectivité moyenne obtenue pour le contrôle de C39 (rd = 80:20). Les problèmes rencontrés dans le contexte d'une synthèse multi-étapes sont une très bonne source d'inspiration pour le développement de méthodes sélectives présentant un intérêt plus général en chimie organique. C'est pourquoi, au cours de nos travaux, nous avons envisagé de développer une nouvelle séquence permettant d'accéder à des δ -lactones α -hydroxylées de formule générale **III.A**, possédant des substituants en β et en δ , eux-mêmes susceptibles d'incorporer des centres stéréogènes adjacents (Schéma III.1).

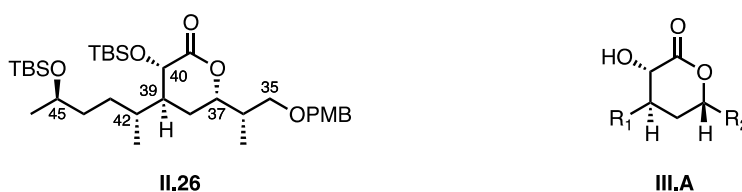


Schéma III.1

Les δ -lactones α -hydroxylées sont rencontrées dans plusieurs produits naturels bioactifs. Le composé **L1**, isolé d'extraits de plantes du genre *Melilotus dentatus*, collectées près des côtes allemandes de la mer Baltique, possède une activité antifongique contre certains champignons pathogènes pour les plantes.⁷² La nafurédine, extraite d'un bouillon de culture d'une souche d'*Aspergillus niger* (FT-0554) isolée à partir d'une éponge marine collectée dans les îles Patau, est un inhibiteur de la NADH-fumarate réductase possédant une activité antihelmentique.⁷³ Le motif α -hydroxy- δ -lactone peut être incorporé dans des structures plus complexes comme dans le cas du dictamdiol A **L3**, isolé d'extraits de racines d'une plante asiatique qui agit comme neuroprotecteur (contre la neurotoxicité induite par le glutamate sur des cellules du cortex de rats)⁷⁴ (Schéma III.2). Cependant, l'hémicalide est à ce jour le seul produit naturel répertorié dans la bibliographie qui

⁷² K. Krohn, I. Kock, B. Elsässer, U. Flörke, B. Schulz, S. Draeger, G. Pescitelli, S. Antus, T. Kurtán, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1123-1129.

⁷³ H. Ui, K. Shiomi, Y. Yamaguchi, R. Masuma, T. Nagamitsu, D. Takano, T. Sunazuka, M. Namikoshi, S. Omura, *J. Antibiot.* **2001**, 54, 234-238.

⁷⁴ J. S. Yoon, S. H. Sung, Y. C. Kim, *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 208-211.

incorpore une α -hydroxy δ -lactone avec un degré de substitution correspondant exactement à la structure **III.A**. Nous avons alors imaginé une séquence permettant d'accéder à ces lactones α -hydroxylées **III.A** dans le cadre de nos travaux.

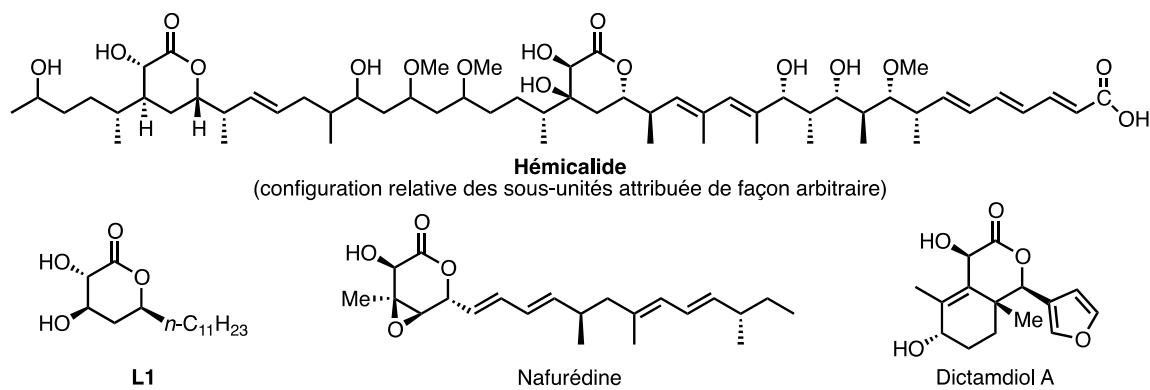


Schéma III.2

Le contrôle du centre en β du groupement carbonyle dans les lactones **III.A** pourrait être réalisé par hydrogénation diastéréosélective, dirigée par le groupement hydroxy en α , des lactones β,γ -insaturées **III.B**. Un très bon contrôle devrait être observé puisque la fonction alcool est en position allylique et que la double liaison est endocyclique.^{58,75} Pour créer le cycle à six chaînons des lactones insaturées **III.B**, nous avons décidé d'explorer la cyclisation d' α -alcoxy acides β,γ -alléniques **III.C** catalysée par des sels ou complexes de métaux susceptibles de se comporter comme des acides de Lewis carbophiles (c'est-à-dire possédant une affinité pour les électrons π des liaisons carbone-carbone insaturées). Au cours de cette cyclisation 6-*endo*-trig,⁷⁶ le contrôle de la configuration du carbone asymétrique créé en δ devrait résulter d'un transfert de la chiralité axiale de l'allène. Les α -alcoxy acides homoalléniques **III.C** pourraient alors provenir du réarrangement sigmatropique d'Ireland-Claisen des acétals de cétène silylés **III.D** engendrés à partir des glycolates propargylique **III.E**,⁷⁷ eux-mêmes facilement préparés à partir des alcools propargyliques **III.F** correspondants. Le choix des alcools propargyliques **III.F** comme précurseurs offrirait de nombreux avantages. En effet, ces derniers composés sont facilement accessibles par diverses méthodes, notamment sous forme optiquement enrichie, par alcynylation d'aldéhydes⁷⁸ ou réduction

⁷⁵ Revue sur les réactions dirigées par le substrat : A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307-1370.

⁷⁶ J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1976**, 734-736.

⁷⁷ U. Nubbenmeyer, M. Hiersemann, *The Claisen Rearrangement. Methods and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.

⁷⁸ a) B. M. Trost, A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 963-983; b) M. Turlington, L. Pu, *Synlett* **2012**, 649-684.

énantiosélective d'ynones⁷⁹ (ou diastéréosélective), ce qui permettrait de faire varier aisément les substituants (Schéma III.3).

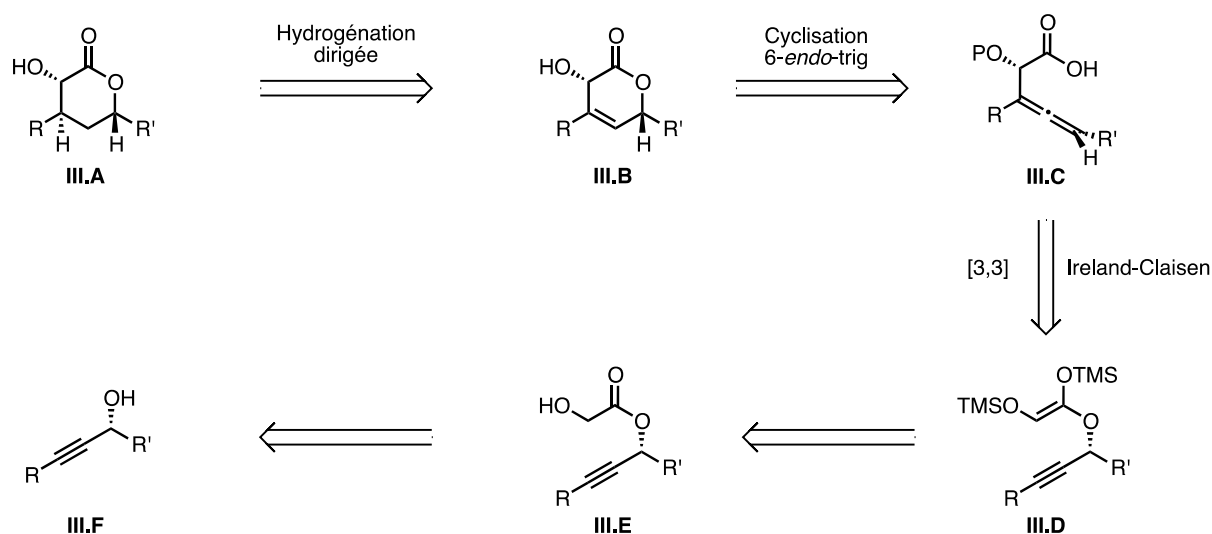


Schéma III.3.

Nous présenterons dans un premier temps quelques rappels bibliographiques relatifs aux deux étapes-clé de notre stratégie envisagée pour accéder aux α-hydroxy δ-lactones III.A : le réarrangement sigmatropique [3,3] d'Ireland-Claisen de glycolates propargyliques et les cyclisations de nucléophiles oxygénés (acides et dérivés, alcools) en α ou en β d'allènes, catalysées par des acides de Lewis, pour former les hétérocycles oxygénés correspondants, respectivement à cinq ou six chaînons.

⁷⁹ a) C. J. Helal, P. A. Magriotis, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938-10939; b) K. A. Parker M. W. Ledebor, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3214-3217; c) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *118*, 8738-8739.

2. Rappels bibliographiques

2.1. Le réarrangement d'Ireland-Claisen en série propargylique

2.1.1. Rappels sur le réarrangement d'Ireland-Claisen

Le réarrangement sigmatropique [3,3] de Claisen est une réaction faisant intervenir l'isomérisation d'éthers allyliques et vinyliques en composés carbonylés γ,δ -insaturés (Schéma III.4).⁸⁰

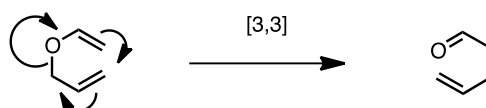


Schéma III.4

La variante du réarrangement d'Ireland-Claisen dans laquelle la partie éther vinylique est un énolate ("réarrangement d'énolate-Claisen") n'a été découverte que vingt-cinq ans plus tard lorsque la formation d'acide penténoïque **L3** a été observée lors du traitement de l'acétate d'allyle **L2** par du sodium métallique suivi d'un chauffage à 100 °C. L'acide carboxylique **L3** résulterait du réarrangement sigmatropique [3,3] de l'énolate de sodium engendré (parmi d'autres espèces) dans les conditions utilisées (Schéma III.5).⁸¹

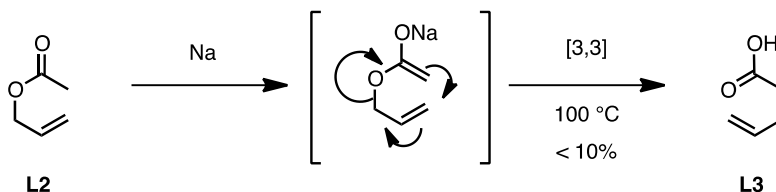


Schéma III.5

Le réarrangement « d'énolate-Claisen » a été relativement peu utilisé en synthèse, compte tenu des conditions drastiques généralement utilisées et de l'instabilité des énolates d'esters qui se décomposent par élimination d'alcoolates en cétènes.

En 1972, le groupe de Ireland a mis au point une variante du réarrangement de Claisen, extrêmement utile en synthèse, faisant intervenir les éthers d'énol silylés dérivés d'esters (acétals de cétène silylés). Ces dernières espèces peuvent être engendrées dans des conditions douces, par traitement avec un amidure de lithium (Cy_2NLi ou $i\text{Pr}_2\text{NLi}$) et un chlorosilane à basse température, et

⁸⁰ L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, 3157-3166.

⁸¹ H.-F. Tseou, Y.-T. Yang, *J. Chin. Chem. Soc.* **1937**, 5, 224.

se réarrangent à des températures généralement peu élevées (inférieures à 70 °C).⁸² Ireland *et al.* ont d'ailleurs confirmé que le réarrangement sigmatropique [3,3] s'effectuait *via* un état de transition cyclique à six centres, de conformation chaise (alcools allyliques acycliques) en étudiant la réactivité du propionate de crotyle **L4**. Des conditions ont été développées pour engendrer de manière stéréosélective l'énolate **L5** de configuration (*Z*) (THF, -78 °C) ou **L5'** de configuration (*E*) [THF/HMPA, (77:23), -78 °C]. Ainsi, il est possible d'accéder aux diastéréomères *syn* ou *anti* de l'acide 2,3-diméthylpent-4-énoïque **L6/L8** en jouant sur les conditions d'énolisation ou en partant des isomères géométriques de configuration (*E*) ou (*Z*) de l'ester propionique **L4** (Schéma III.6).^{83,84}

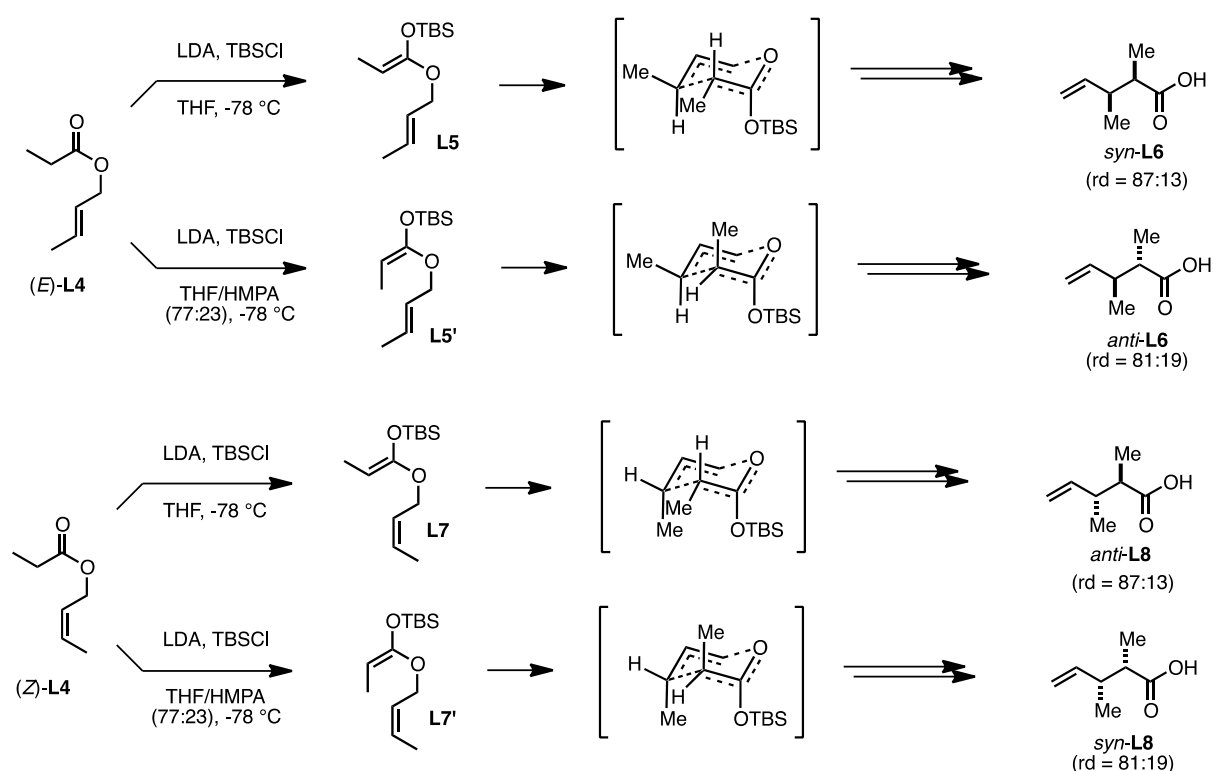


Schéma III.6

Cette grande flexibilité dans le contrôle de la diastéréosélectivité a fait du réarrangement d'Ireland-Claisen une des méthodes de choix pour contrôler la stéréochimie en série acyclique.

⁸² R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897–5898.

⁸³ R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868–2877.

⁸⁴ Le réarrangement d'esters dérivés d'alcools allyliques cycliques peut se produire *via* un état de transition de conformation bateau, voir : M. M. Khaledy, M. Y. S. Kalani, K. S. Khuong, K. N. Houk, V. Aviyente, R. Neier, N. Soldermann, J. Vellar, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 572–577.

2.1.2 Le réarrangement d'Ireland-Claisen en série propargylique

Appliqué aux esters dérivés d'alcools propargyliques **L9**, le réarrangement d'Ireland-Claisen permet de synthétiser, *via* les acétals de cétène intermédiaires **L10** des acides homoalléniques **L11**.⁸⁵ Aucune étude systématique n'a été menée sur la réactivité d'esters de propargyle diversement substitués, ni sur la diastéréosélectivité de ce réarrangement qui peut créer, selon les substituants, jusqu'à deux centres stéréogènes : un carbone asymétrique en α du groupement carbonyle ($R^3 \neq H$) et un allène chiral (chiralité axiale) ($R^2 \neq H$) (Schéma III.7).

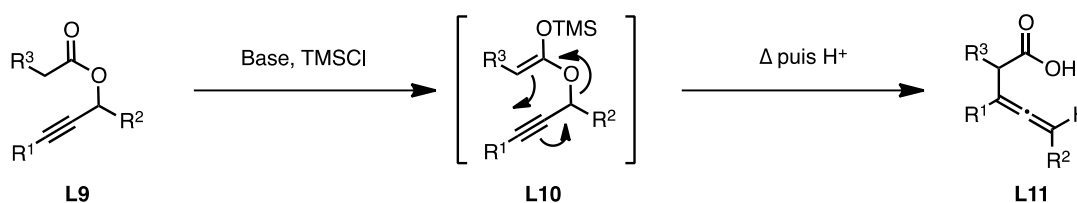


Schéma III.7

Seules deux études ont été réalisées sur ce type de substrats dans les années 1980. Quelques applications du réarrangement d'Ireland-Claisen d'esters propargyliques ont été décrites mais nous ne les évoquons pas ici.

Baldwin *et al.* ont montré que le réarrangement d'Ireland-Claisen d'esters propargyliques pouvait être réalisé dans des conditions similaires à celles utilisées pour les esters d'allyle, par énolisation (LiHMDS ou LDA, THF, $-78^\circ C$) suivie d'une silylation (TMSCl) et d'un chauffage à $40^\circ C$.⁸⁶ Ainsi, l'acétate **L12a**, le propionate **L12b** et le propionate **L12c** dérivés d'un alcool propargylique tertiaire, ont pu être transformés en acides β -alléniques **L13a** (50%), **L13b** (54%) et **L13c** (86%). Cependant, l'énolisation peut entrer en compétition avec une déprotonation en position propargylique pour certains substrats, bien que le proton en α du carbonyle soit plus acide. Pour réaliser le réarrangement de l'acétate **L14a** et du propionate **L14b**, possédant un proton acide en position propargylique et benzylique, l'utilisation d'un excès de base (3 équiv) s'est révélée nécessaire pour favoriser cinétiquement l'énolisation et les acides carboxyliques **L15a** (80%) et **L15b** (60%) ont été isolés. En revanche, il n'a pas été possible de réaliser le réarrangement d'Ireland-Claisen de l'isobutyrate **L14c** (Schéma III.8)

⁸⁵ Pour des exemples d'utilisation, voir : a) A. L. Castelhana, S. Horne, G. J. Taylor, R. Billedeau, A. Krantz, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5451-5466; b) Y. Aoki, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7457-7460; c) K. M. Brummond, H. Chen, P. Sill, L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15186-15187; d) Y. Yang, J. L. Petersen, K. K. Wang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3545-3549; e) Y.-X. Li, Y.-L. Sheng, B.-S. Zhang, *Chin. Chem. Lett.* **2013**, 137-139.

⁸⁶ J. E. Baldwin, P. A. R. Bennett, A. K. Forrest, *J. Chem Soc., Chem. Commun* **1987**, 250-251.

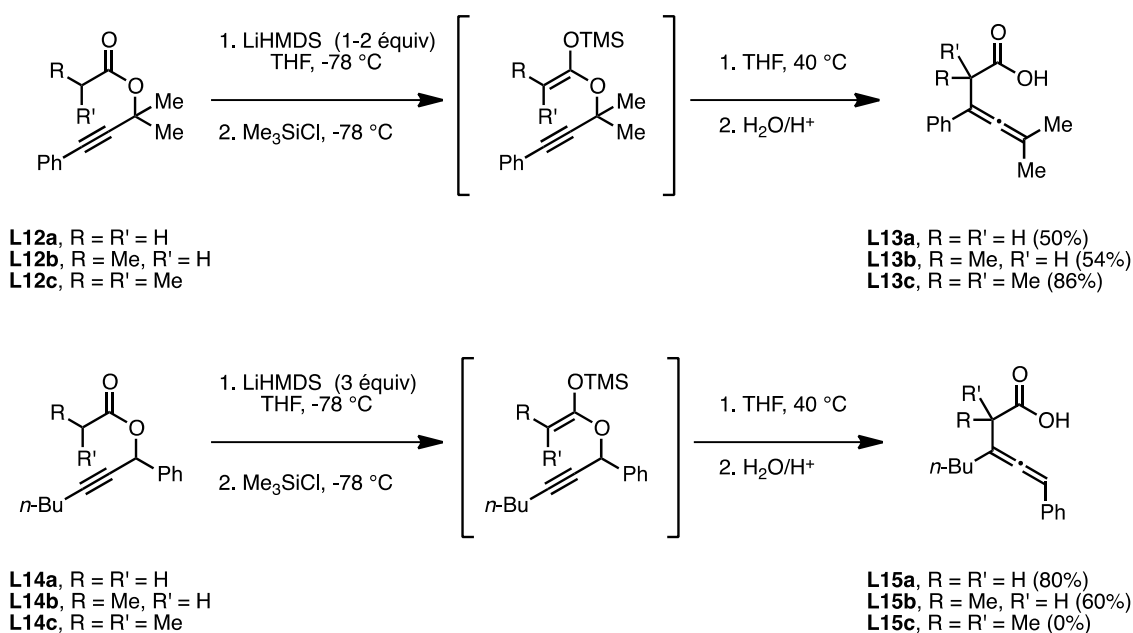
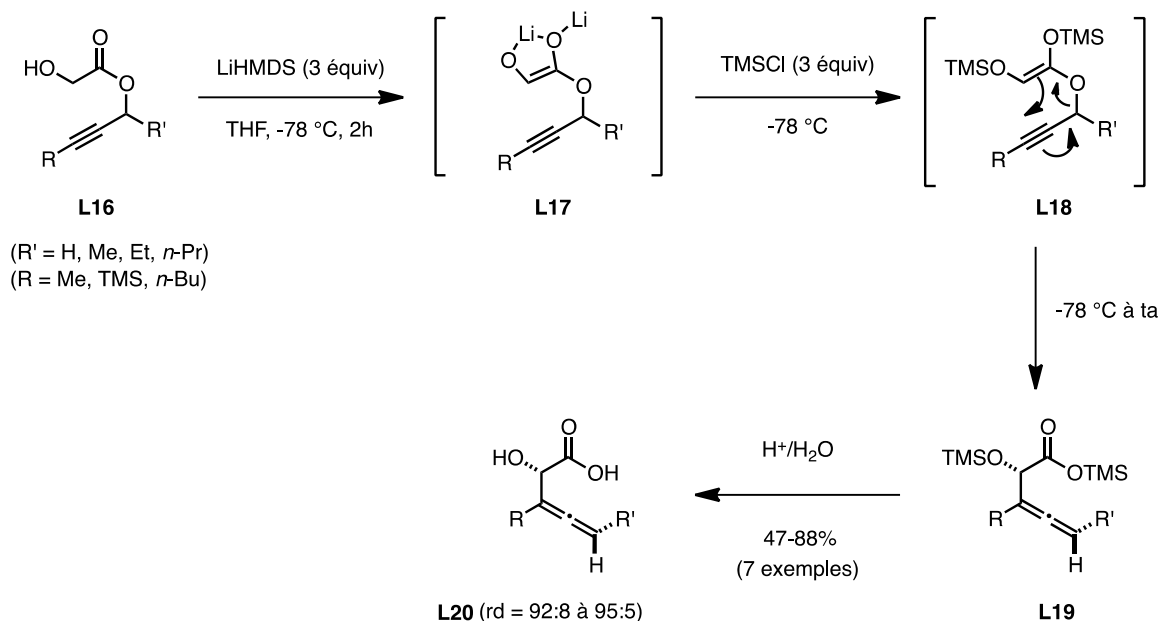


Schéma III.8

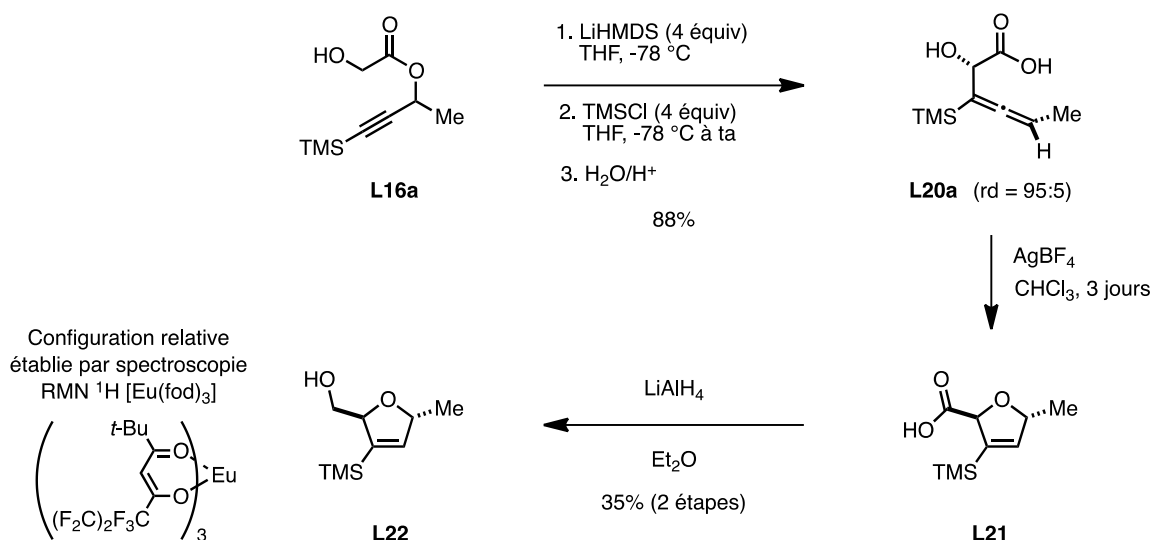
Fujisawa *et al.* ont étudié le réarrangement d'Ireland-Claisen de glycolates propargyliques **L16**. Cette transformation est initiée par une double déprotonation (fonction alcool et hydrogène en α du groupement carbonyle) par traitement avec un excès de LiHMDS (3 équiv). Les espèces dilithiées engendrées **L17** dont la configuration est contrôlée par chélation d'un ion lithium par les deux atomes d'oxygène ont ensuite été traitées par le chlorure de triméthylsilyle (3 équiv), pour obtenir les acétals de cétène silylés **L18** de configuration (Z). Après retour à température ambiante, le réarrangement [3,3] des composés **L18** a mené aux esters silylés homoalléniques **L19** dont l'hydrolyse en milieu acide permet d'accéder aux acides α -hydroxy β -alléniques **L20** avec des diastéréosélectivités élevées (rd = 92:8 à 95:5) (Schéma III.9).⁸⁷

⁸⁷ T. Fujisawa, E. Maheta, H. Kohama, T. Sato, *Chem. Lett.* **1985**, 1457-1458.



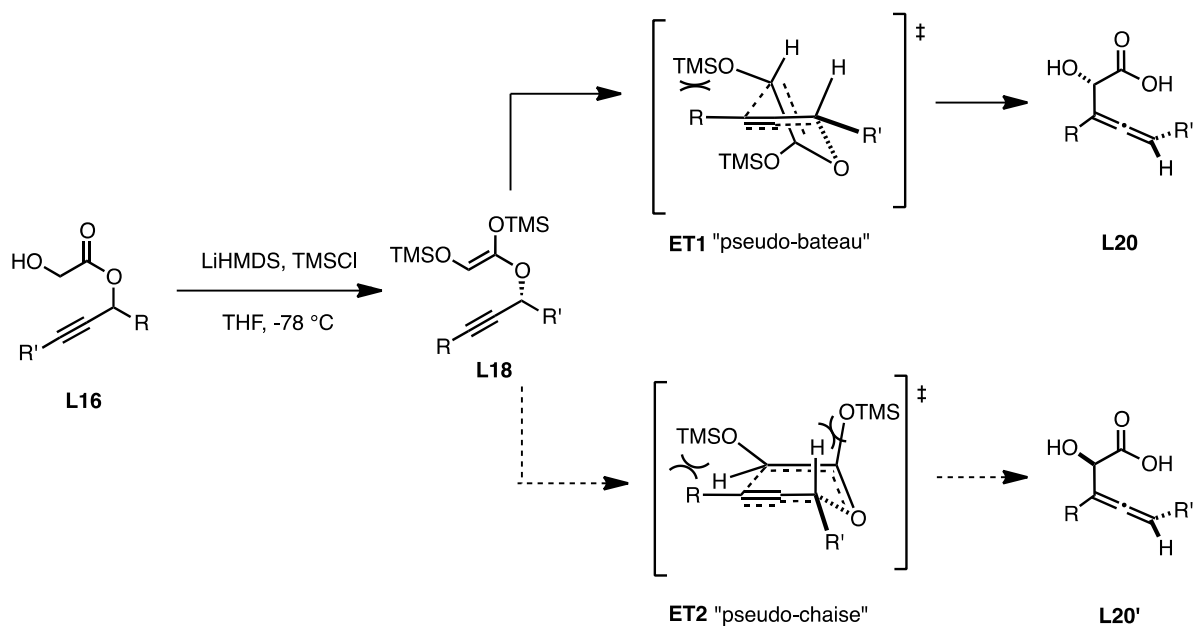
Sch\u00e9ma III.9

Afin d'attribuer la configuration relative du diast\u00e9roisom\u00e8re majoritaire des α -hydroxyacides β -all\u00e9niques **L20**, Fujisawa *et al.* ont r\u00e9alis\u00e9 une corr\u00e9lation chimique \u00e0 partir de l'acide β -all\u00e9nique **L20a** r\u00e9sultant du r\u00e9arrangement d'Ireland-Claisen du glycolate **L16a** (88%, rd = 95:5). L'est\u00e8re m\u00e9thylique d\u00e9riv\u00e9 de **L20a** a \u00e9t\u00e9 transform\u00e9 en dihydrofurane **L21a** par traitement avec une quantit\u00e9 stoechiom\u00e9trique de AgBF_4 (CHCl_3 , ta, 72h). Quelques rappels bibliographiques sur ces cyclisations seront effectu\u00e9s dans la prochaine section du manuscrit. Le dihydrofurane **L21**, issu de cette cyclisation mettant en jeu un processus st\u00e9r\u00e9osp\u00e9cifique, a \u00e9t\u00e9 r\u00e9duit par LiAlH_4 pour fournir le dihydrofuranem\u00e9thanol **L22** (35%, trois \u00e9tapes \u00e0 partir de **L20a**). Les auteurs ont attribu\u00e9 une configuration relative 2,5-*trans* au dihydrofurane **L22** par spectroscopie RMN ^1H gr\u00e2ce \u00e0 l'analyse de spectres enregistr\u00e9s en pr\u00e9sence du complexe d'euporium $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (r\u00e9actif de d\u00e9placement chimique). Cependant, aucun d\u00e9tail sur la fa\u00e7on dont la st\u00e9r\u00e9ochimie a \u00e9t\u00e9 attribu\u00e9e n'a \u00e9t\u00e9 fourni dans l'article correspondant (d\u00e9pourvu de partie exp\u00e9rimentale) (Sch\u00e9ma III.10).



Sch\u00e9ma III.10

Fujisawa *et al.* ont expliqu\u00e9 la diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 observ\u00e9e lors du r\u00e9arrangement d'Ireland-Claisen des glycolates **L16** en consid\u00e9rant deux \u00e9tats de transition : l'un de conformation pseudo-bateau (**ET1**), l'autre de conformation pseudo-cha\u00eese (**ET2**) dans lequel le substituant en position propargylique occuperait une position pseudo-\u00e9quatoriale. Selon les auteurs, l'\u00e9tat de transition de conformation pseudo-cha\u00eese **ET2** serait plus haut en \u00e9nergie que le conform\u00e8re pseudo-bateau **ET1** en raison de l'interaction 1,3-diaxiale existant entre le groupement silyloxy et le proton propargylique. C'est cet argument qui a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 pour justifier la formation majoritaire des α -hydroxy acides β -all\u00e9niques **L20** (Sch\u00e9ma III.11).



Sch\u00e9ma III.11

Kazmaier *et al.* ont montré que le réarrangement de Claisen des glycinates propargyliques **L23** dont l'atome d'azote est substitué par un groupe électroattracteur pouvaient être réalisé *via* la formation des énoates de zinc chélatés **L24**. Des dérivés d' α -aminoacides β -alléniques **L25** ont ainsi été synthétisés avec de bons rendements et des diastéréosélectivités élevées, expliquées par le passage par un état de transition de conformation pseudo-chaire dans lequel le substituant R' occupe une position pseudo-équatoriale (Schéma III.12).⁸⁸ Le champ d'application de cette transformation a été étendu aux esters propargyliques dérivés de l'alanine, la phénylalanine et l'isoleucine ainsi qu'aux α -amino esters dérivés d'alcools propargyliques α -silylés,⁸⁹ ou d'ynamides possédant un alcool en position propargylique.⁹⁰ Remarquons que le résultat stéréochimique de ce réarrangement de Claisen-énoate des glycinates **L23** diffère de celui du réarrangement d'Ireland-Claisen des glycolates propargyliques.

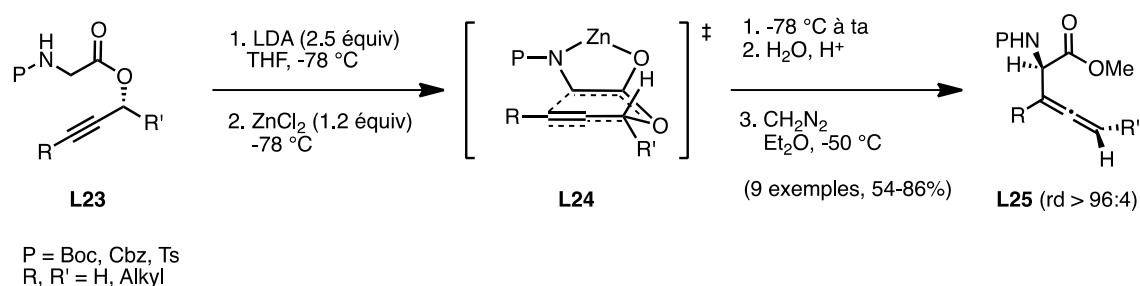


Schéma III.12

L'analyse de la bibliographie validait donc l'utilisation du réarrangement d'Ireland-Claisen des glycolates propargyliques **III.E** pour accéder à des α -hydroxy acides β -alléniques **III.C** potentiellement précurseurs des δ -lactones insaturées **III.B** par cyclisation 6-*endo*-trig de la fonction acide sur l'allène (Schéma III.13).

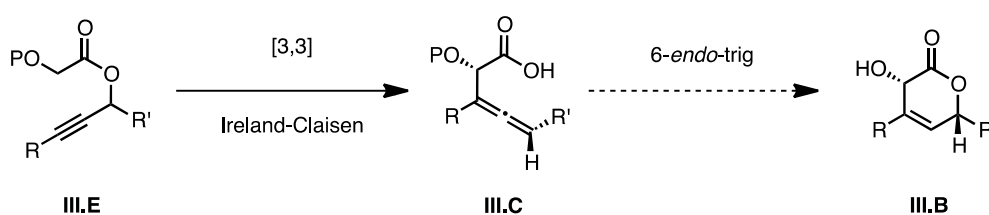


Schéma III.13

Il nous a semblé à présent approprié d'effectuer quelques rappels bibliographiques sur la formation d'hétérocycles oxygénés par cyclisation de nucléophiles oxygénés sur des allènes, catalysée par des acides de Lewis.

⁸⁸ U. Kazmaier, C. H. Görbitz, *Synthesis* **1996**, 1489-1493.

⁸⁹ T. Okada, N. Oda, H. Suzuki, K. Sakaguchi, Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3765-3768.

⁹⁰ J. Brioché, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1626-1629.

2.2. Formation d'hétérocycles à cinq ou six chaînons par cyclisation (*endo-trig*) de nucléophiles oxygénés sur des allènes

2.2.1. Généralités

La cyclisation de composés alléniques **III.G** substitués par une fonction nucléophile oxygénée (alcool, acide carboxylique) en position α ou β peut conduire aux hétérocycles oxygénés correspondants **III.J** à cinq ou six chaînons. Cette transformation est initiée par activation de la fonction allène par une espèce électrophile qui peut être un acide de Brønsted ou un acide de Lewis métallique possédant une affinité pour les liaisons carbone-carbone insaturées.⁹¹ Cette activation électrophile déclenche l'addition nucléophile de la fonction oxygénée qui se produit préférentiellement selon un mode 5-*endo*- ou 6-*endo*-trig (attaque du carbone sp^2).⁹² Les hétérocycles **III.J** sont ensuite obtenus à partir des espèces **III.H** et **III.I**, respectivement, après perte d'un proton ou une étape de protodémétallation (Schéma III.14).

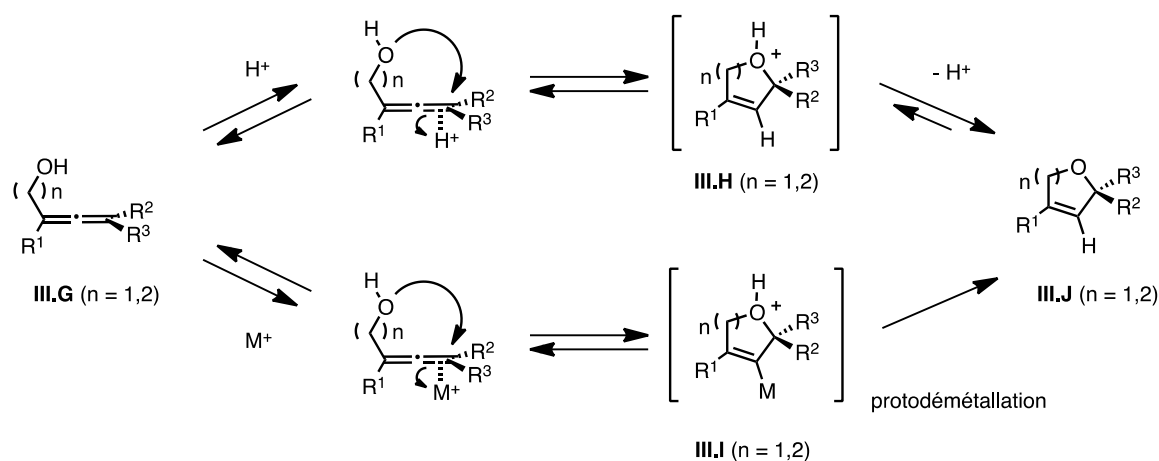


Schéma III.14

Le contrôle de la configuration du carbone asymétrique créé dans les hétérocycles **III.J** résulte d'un transfert de la chiralité axiale de l'allène **III.G** vers une chiralité centrée. Signalons cependant que l'activation électrophile de l'allène peut aussi provoquer sa racémisation ou son épimérisation par formation d'un carbocation allylique avant addition intramoléculaire du nucléophile. Si la fonction nucléophile oxygénée est située en γ ou en δ de l'allène, comme indiqué pour les substrats **III.K** alors la cyclisation peut s'effectuer préférentiellement selon les modes 5-*exo*-

⁹¹ a) S. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829-2871; b) V. Gandon, G. Lemièrre, A. Hours, L. Fensterbank, M. Malacria, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7534-7538; c) J. Muzart, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5815-5849.

⁹² Pour une revue récente sur la révision des règles de Baldwin dans certaines classes de réactions, voir : K. Gilmore, R. K. Mohamed, I. V. Alabugin, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2016**, *6*, 487-514.

et 6-*exo*-trig pour conduire aux hétérocycles oxygénés **III.L** possédant un substituant vinylique en α de l'atome d'oxygène (Schéma III.15).

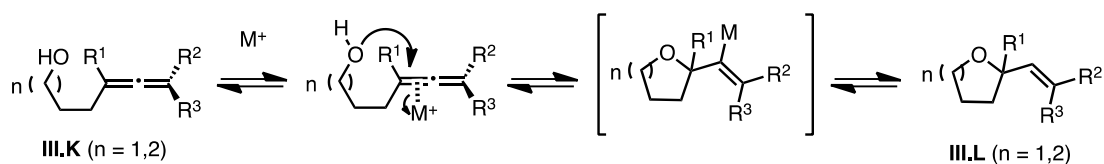


Schéma III.15

Par souci de concision, et compte tenu du contexte de notre étude, nous limiterons les rappels bibliographiques aux cyclisations de nucléophiles oxygénés sur des allènes selon les modes 5-*endo*- et 6-*endo*-trig.

2.2.2. Exemples historiques : cyclisations initiées par des acides de Brönsted

Le premier exemple de cyclisation d'un nucléophile oxygéné sur un allène semble remonter à 1940, lorsque Kohler et Witcher ont observé que le traitement de l'ester α -allénique **L26** par l'acide bromhydrique dans le benzène menait à la γ -butyrolactone **L28**.⁹³ Les auteurs prédirent alors qu'une telle cyclisation pouvait potentiellement permettre de transférer la chiralité axiale de l'allène au carbone asymétrique formé. Cependant, dans les conditions utilisées, une perte totale d'activité optique a été observée lors de la formation de la lactone **L28** à partir de l'allène **L26** optiquement enrichi. Cet absence de transfert de chiralité pourrait être expliqué par le passage par un carbocation allylique intermédiaire **L27** stabilisé par les deux groupements aromatiques (Schéma III.16).

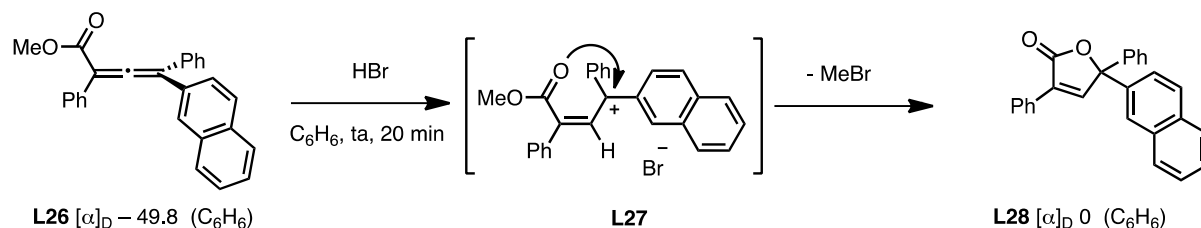


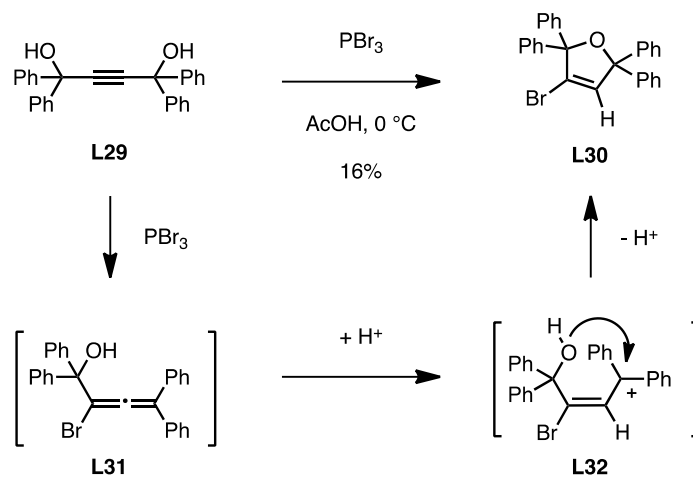
Schéma III.16

Après cette première publication, la conversion d'un alcool α -allénique en dihydrofurane a été rapportée en 1963.⁹⁴ La formation du dihydrofurane **L30**, observée lors du traitement du diol acétylénique **L29** par le tribromure de phosphore dans l'acide acétique a été expliquée par la

⁹³ E. P. Kohler, W. J. Witcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 1489-1490.

⁹⁴ H. Toni, F. Toda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, 37, 470-474.

formation initiale du bromoallène intermédiaire **L31**. La cyclisation de l'alcool allénique **L31** *via* le carbocation bisbenzylique **L32** conduirait ensuite à l'hétérocycle oxygéné à cinq chaînons **L30** (Schéma III.17).⁹⁵



Quelques années plus tard, Normant *et al.* ont rapporté la formation de divers composés hétérocycliques oxygénés par cyclisation d'alcools et d'acides carboxyliques sur des alcoxyallènes en milieu acide.⁹⁶ Ainsi, le traitement de l'alcool **L33** par une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique a engendré le dihydrofurane intermédiaire **L34** qui élimine une molécule de méthanol pour fournir l'hétérocycle à cinq chaînons **L35** (Schéma III.18, éq 1). L'activation d'un alcoxyallène en milieu acide est très favorable car elle permet d'engendrer un carbocation allylique stabilisé par le groupement alcoxy adjacent. Le champ d'application de cette méthode a été étendu à la synthèse de la γ -lactone hémiacéta **L37** à partir de l'acide α -allénique **L36** (Schéma III.18, eq. 2) et du dihydropyrane **L39** formé par cyclisation 6-*endo*-trig à partir de l'alcool β -allénique **L38** (Schéma III.18, eq. 3).

⁹⁵ F. Toda, T. Komoda, K. Akagi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1968**, 43, 1493.

⁹⁶ R. Mantione, Y. Leroux, H. Normant, *C. R. Acad. Sci.* **1970**, 270, 1808-1811.

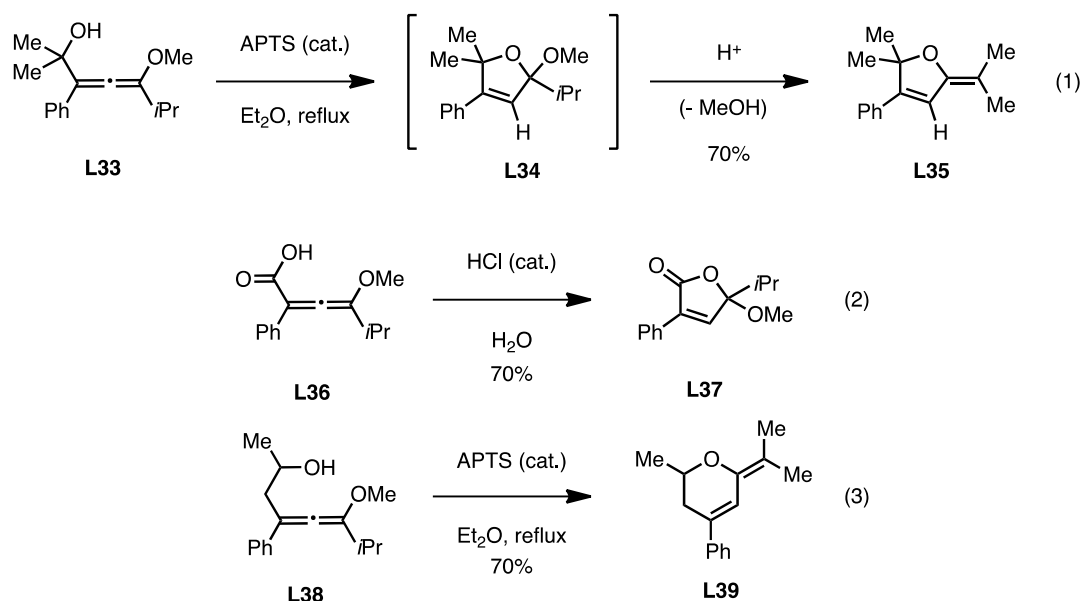


Schéma III.18

L'utilisation d'acides de Lewis comme promoteurs de ces cyclisations a progressivement supplanté l'emploi des acides de Brönsted.

2.2.3. Cyclisations initiées par des acides de Lewis

Si l'utilisation de sels mercuriques a été mentionnée pour promouvoir la conversion d'alcools α -alléniques en dihydrofuranes en 1969,⁹⁷ les sels et complexes d'argent, puis d'or plus récemment se sont révélés être les catalyseurs de choix pour accéder à des hétérocycles oxygénés par cyclisation d' α - ou β -hétéroallènes. Les principaux résultats relatifs aux cyclisations d'alcools et d'acides (ou leurs dérivés) α - ou β -alléniques seront présentés dans cette section.

2.2.3.1 Formation de dihydrofuranes et dihydropyranes par cyclisation d'alcools α - et β -alléniques

En 1979 les travaux publiés par Claesson et Olsson ont ouvert la voie à l'utilisation d'acides de Lewis en quantité catalytique pour réaliser la cyclisation de divers nucléophiles sur des allènes dans des conditions douces.⁹⁸ Ces chercheurs suédois se sont inspirés de résultats préliminaires rapportés par Bertrand *et al.* au cours de leurs travaux sur la solvolysé des méthylène(bromocyclopropanes) en présence d'ions argent(I).⁹⁹ Ils ont montré que le

⁹⁷ R. Gelin, M. Albrand, S. Gelin, *C. R. Acad. Sci.* **1969**, 269, 241-244.

⁹⁸ a) A. Claesson, C. Sahlberg, K. Luthman, *Acta. Chem. Scand. Ser. B* **1979**, 33, 309-310; b) A. Claesson, L.-I. Olsson, *Synthesis* **1979**, 743-745.

⁹⁹ G. Leandri, H. Monti, M. Bertrand, *Tetrahedron* **1974**, 30, 289-293.

tétrafluoroborate d'argent pouvait catalyser la cyclisation des alcools α -alléniques **L40a-L40f** en dihydrofuranes correspondants **L41a-L41f** (55-63%) dans des conditions douces (CHCl_3 , ta). Si ces conditions (conditions A) conviennent pour les alcools alléniques **L40a-L40c** possédant au moins un substituant sur le carbone terminal de l'allène, elles ne permettent pas d'obtenir les dihydrofuranes **L41d-L41f** avec de bons rendements (20-35%). Lorsque le carbone terminal de l'allène n'est pas substitué, l'utilisation de AgNO_3 (10 mol %) et d'une base telle que CaCO_3 (50 mol %) dans un mélange dioxane/eau ou acétone/eau (60:40) (conditions B) a permis d'obtenir les dihydrofuranes **L41d-L41f** avec de meilleurs rendements (53-60%) (Schéma III.19).

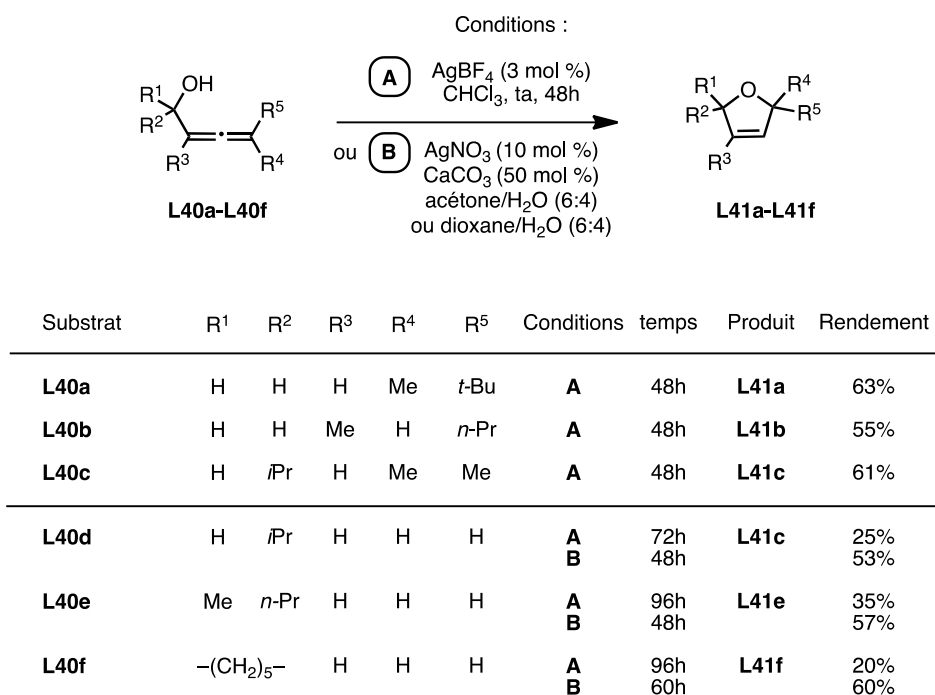


Schéma III.19

Les conditions développées pour les alcools α -alléniques terminaux (conditions B) sont également adaptées pour la cyclisation d'alcools β -alléniques **L42a-L42c** en dihydropyranes **L43a-L43c** (63-69%) (Schéma III.20).

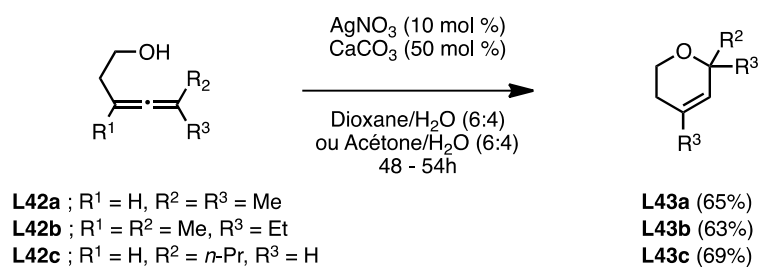


Schéma III.20

La présence de substituants donneurs en position terminale de l'allène favorise la cyclisation bien que celle-ci ne s'effectue pas nécessairement *via* la formation d'un véritable carbocation allylique intermédiaire en cette même position. Les substituants donneurs peuvent simplement contribuer à la stabilisation d'une charge positive partielle sur le carbone terminal de l'allène lors de la cyclisation, suite à l'activation électrophile de l'allène par l'ion argent.

Les travaux de Marshall *et al.* ont contribué à accroître l'intérêt de ces cyclisations pour la synthèse d'hétérocycles oxygénés, associées au développement de méthodes de synthèse stéréosélectives d'alcools α -alléniques. En effet, il a été montré que la cyclisation catalysée par les sels d'argent(I) mettait en jeu un processus stéréospécifique, les alcools α -alléniques épimères **L44** et **L45** menant respectivement aux dihydrofuranes diastéréomères *trans*-**L46** et *cis*-**L46** avec un excellent contrôle de la diastéréosélectivité (Schéma III.21).¹⁰⁰

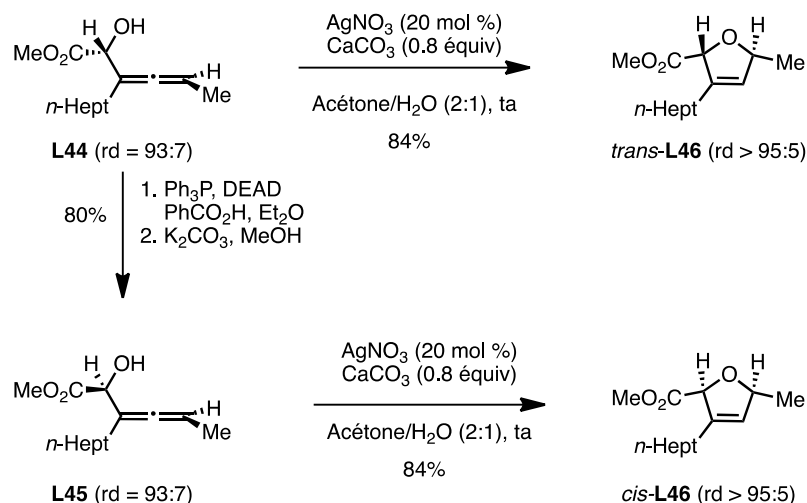
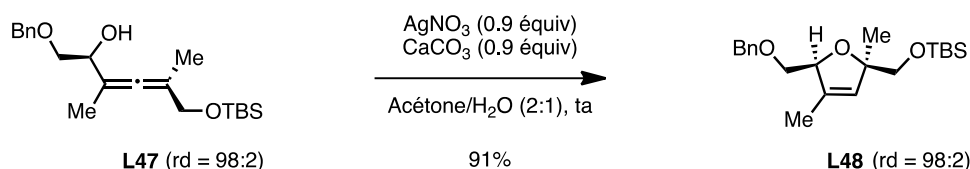


Schéma III.21

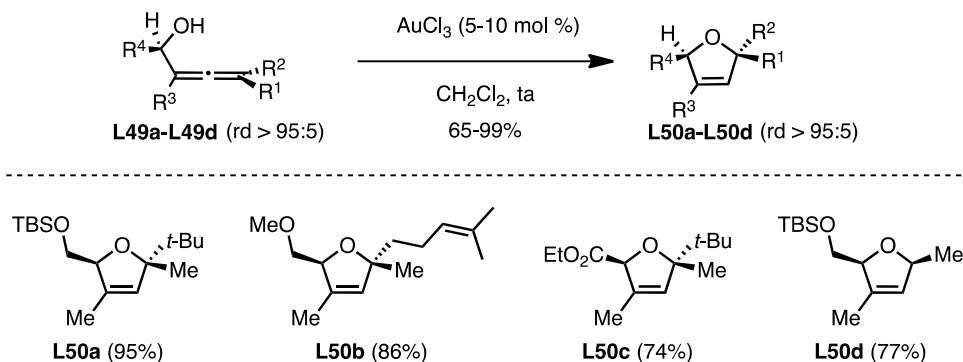
La cyclisation des alcools α -alléniques est compatible avec la présence d'autres groupements oxygénés (éthers de benzyle, éthers silylés...) ce qui permet l'accès à des dihydrofuranes possédant plusieurs fonctions alcool protégées.¹⁰¹ La cyclisation de l'alcool **L47** en dihydrofurane **L48** illustre précisément l'intérêt synthétique de la réaction (Schéma III.22).

¹⁰⁰ a) J. A. Marshall, E. D. Robinson, A. Zapata, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5854-5855; b) J. A. Marshall, X.-J. Wang, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2995-2996; c) J. A. Marshall, X.-J. Wang, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4913-4918.

¹⁰¹ J. A. Marshall, K. J. Piney, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7180-7184.



Avec l'essor de la catalyse homogène à l'or au début des années 2000, de nombreux groupes se sont intéressés à l'utilisation des sels et des complexes de ce métal pour former, de manière efficace, des hétérocycles par cyclisation de nucléophiles hétéroatomiques sur des liaisons carbone-carbone insaturées et, en particulier, des allènes.¹⁰² Après une première contribution du groupe de Hashmi sur la cycloisomérisation d'allényles cétones en furanes,¹⁰³ Krause *et al.* ont étudié la formation d'hétérocycles oxygénés par cyclisation d'alcools α -alléniques **L49a-L49d** fonctionnalisés et possédant des substituants encombrants. La réaction se produit dans des conditions douces (CH_2Cl_2 , ta) et mène aux dihydrofuranes correspondants **L50a-L50d** avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités résultant d'un transfert de chiralité axiale à centrale (Schéma III.23).¹⁰⁴ Le sel d'or(III) est un catalyseur plus efficace que les sels d'argent compatible avec les substrats possédant des substituants encombrés. Alors que la cyclisation de **L49a** en **L50a** (95%) est rapide (ta, 3h) en présence de AuCl_3 (7 mol %), elle demeure incomplète après un jour lorsque AgNO_3 (22 mol %) est employé comme catalyseur.¹⁰⁴



La cyclisation d'alcools β -alléniques est en revanche beaucoup plus difficile à réaliser. L'utilisation d'un complexe d'or(I), engendré *in situ* à partir de $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$ et AgBF_4 , a fourni les

¹⁰² Pour des revues sur la catalyse par des complexes d'or voir : a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410-3449; b) D. J. Gorin, D. Toste, *Nature* **2007**, 395-403; c) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1994-2009; d) V. Michelet, P. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4268-4315.

¹⁰³ A. S. K. Hashmi, L. Schwartz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 29, 2285-2288.

¹⁰⁴ A. Hoffman-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2537-2538.

meilleurs résultats en termes de cinétique. Alors que la cyclisation de **L51a** a conduit au dihydropyrane **L52a** avec un bon rendement (84%), celle de l'allénol **L51b**, substitué par le groupement encombrant *tert*-butyle, a fourni l'hétérocycle oxygéné **L52b** correspondant avec un rendement moyen de 50%. La réaction s'effectue avec transfert de la chiralité axiale de l'allène, comme l'illustre la formation des dihydropyranes 2,5-*trans*- et 2,5-*cis*-disubstitués **L52b** et **L52c** à partir des alcools β -alléniques épimères **L51b** et **L51c**. Signalons la compatibilité de ces réactions avec un groupement acétoxy en α de l'allène. Il s'agit d'un résultat que nous avons exploité dans la suite de nos travaux (Schéma III.24).¹⁰⁵

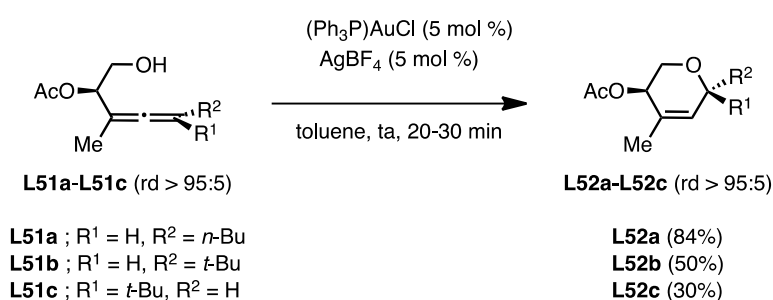
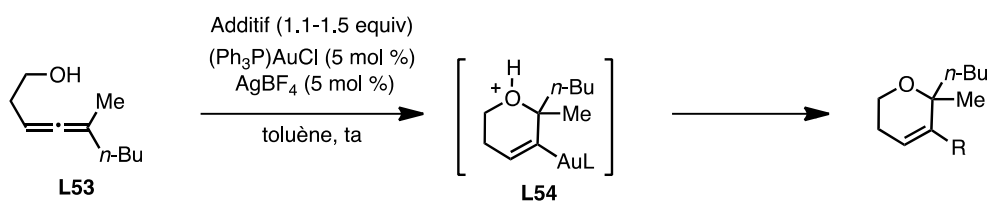


Schéma III.24

Un autre élément d'information rapporté par Krause *et al.* concerne l'influence de l'ajout d'un agent électrophile tel que NIS. Alors que la cyclisation de l'alcool β -allénique **L53** en dihydropyrane **L55** catalysée par $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}/\text{AgBF}_4$ (5 mol %) est complète après une heure de réaction (toluène, ta), l'ajout de NIS (1.1-1.5 équiv) accélère notablement la cyclisation (ta, 1 min) et mène au dihydropyrane iodé **L56** (52%).¹⁰⁶ Ce dernier composé a été obtenu à partir de l'alcool **L53** par traitement avec NIS sans sel d'or(I) mais la réaction est beaucoup plus lente (toluène, ta, 48h). Si les raisons de la synergie entre le complexe d'or(I) et NIS n'ont pas été élucidées, celle-ci pourrait être due à la plus grande vitesse de l'iododéauration de l'intermédiaire **L54** par rapport à la protodéauration (Schéma III.25).

¹⁰⁵ B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4485-4488.

¹⁰⁶ B. Gockel, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 311-316.



Additif	Temps	Produit (rendement)
-	1h	L55 , R = H (60%)
NIS	1 min	L56 , R = I (52%)

Schéma III.25

Nous allons à présent nous intéresser à la synthèse de lactones insaturées à cinq ou six chaînons par cyclisation d'acides carboxyliques (ou de leurs dérivés) sur des allènes.

2.3.3.2 Formation de lactones par cyclisation d'acides α - et β -alléniques (ou leurs dérivés)

Marshall *et al.* ont montré que les sels d'argent pouvaient catalyser la cyclisation des acides α -alléniques **L57a-L57c** en buténolides correspondants **L58a-L58c** avec de bons rendements (68-90%) (Schéma III.26).¹⁰⁷

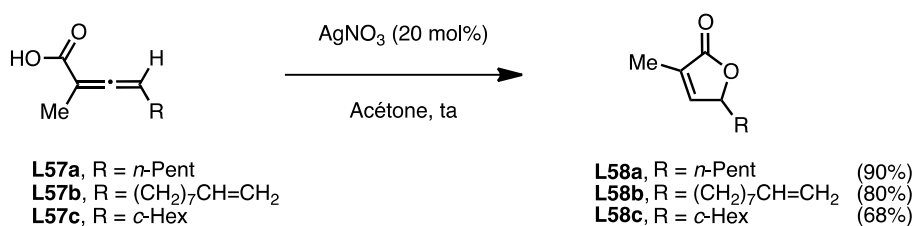


Schéma III.26

Shin *et al.* ont décrit la préparation de buténolides disubstitués **L60** (32-80%) à partir d'allénoates de *tert*-butyle **L59** par traitement avec AuCl₃ (5 mol %) (CH₂Cl₂, 80 °C). Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer la formation des lactones **L60**. Le premier mécanisme (Schéma III.27, voie A) fait intervenir l'attaque nucléophile du groupement carbonyle de l'ester de *tert*-butyle sur l'allène **L59**, activé par AuCl₃, suivie de l'élimination d'isobutène et d'une protodéauration. Compte tenu de l'acidité de AuCl₃, la coupure de l'ester de *tert*-butyle pourrait se produire aussi initialement pour engendrer l'acide carboxylique **L61** (Schéma III.27, voie B). Après

¹⁰⁷ J. A. Marshall, M. A. Wolf, E. M. Wallace, *J. Org. Chem.* **1997**, 61, 367-371.

attaque nucléophile de l'allène activé par AuCl₃ et protodéauration, le buténolide **L60** serait produit.¹⁰⁸

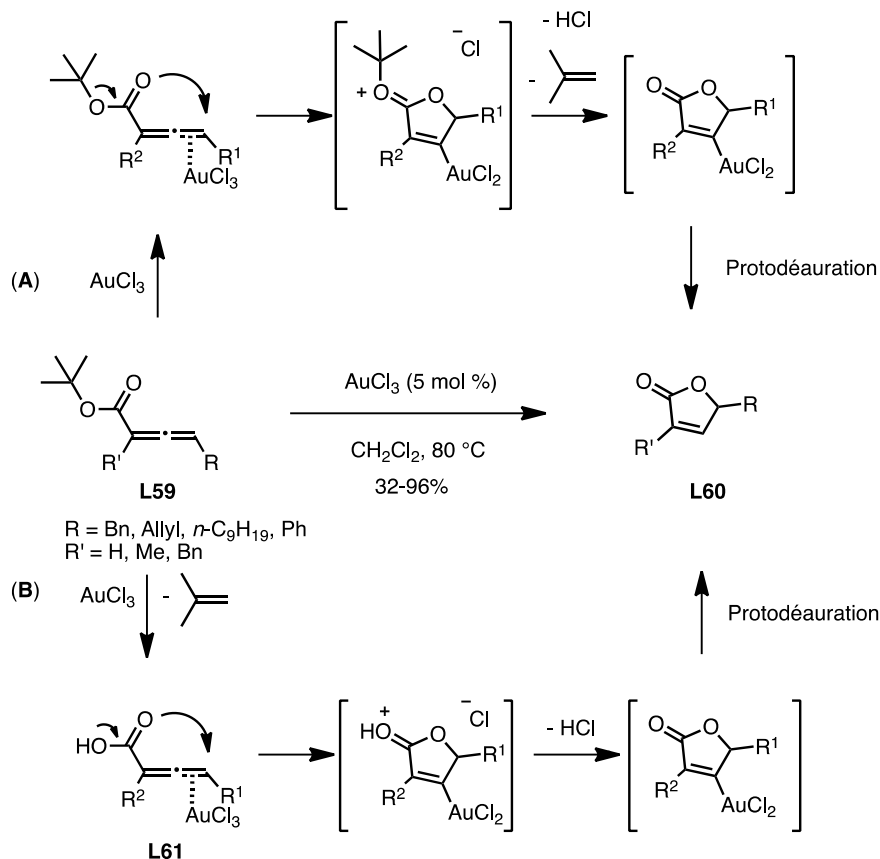


Schéma III.27

La formation de buténolides a également été observée à partir d'acides β-alléniques substitués en α. Ainsi, le traitement des substrats **L62a-L62b** a fourni les 4-(silylméthylène) buténolides **L63a-L63b** avec de bons rendements (81-90%) et une excellente diastéréosélectivité (rd > 95:5) indépendante de la pureté diastéréomérique des substrats.¹⁰⁹ Le motif allénysilane est responsable du contrôle de la régiosélectivité de la cyclisation. Celle-ci se produit selon un mode 5-*endo*-dig inhabituel, favorisé par la stabilisation de la charge positive partielle qui se développe sur le carbone central de l'allène par l'atome de silicium (effet β), lors de l'activation électrophile par le complexe d'or(I).¹⁰⁹ La complexation de l'or(I) par la double liaison interne des allènes **L62a** et **L62b** (par la face la plus dégagée, opposée au groupement silylé) induirait l'attaque nucléophile de l'acide pour conduire aux complexes allyl-or **L64a** et **L64b**. Ohfuné *et al.* ont expliqué la diastéréosélectivité observée par une protonation diastéréosélective des espèces allyl-or **L64a** et **L64b** en invoquant la

¹⁰⁸ J. E. Kang, E. S. Lee, S. I. Park, S. Shin, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7431-7433

¹⁰⁹ T. Okada, K. Sakaguchi, T. Shinada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5740-5743.

complexation du métal par le substituant hétéroatomique en α ($R = \text{NHBoc}$ ou $R = \text{OH}$). En effet, si ce dernier substituant est remplacé par un groupement méthyle, comme illustré dans le cas de **L62c**, la régiosélectivité de la cyclisation est inchangée mais la γ -lactone **L63c** est alors obtenue sous la forme d'un mélange de diastéréomères *cis* et *trans* (Schéma III.28).¹⁰⁹

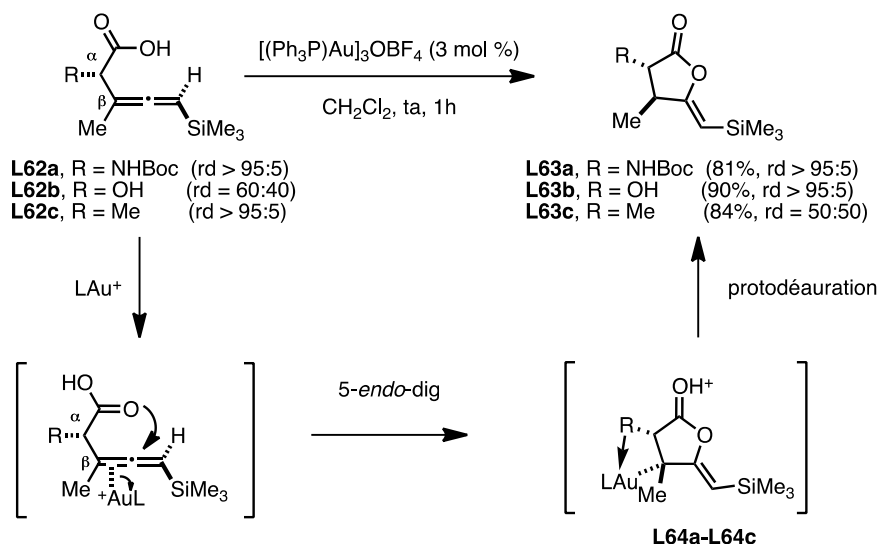


Schéma III.28

La synthèse de δ -lactones par cyclisation d'acides β -alléniques, catalysée par des acides de Lewis, a fait l'objet de peu d'études. En 1978, Grimaldi a observé la formation des trois δ -lactones insaturées **L66a-L66c** en traitant les acides β -alléniques **L65a-L65c** par $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans le méthanol.¹¹⁰ Si le mécanisme proposé fait intervenir l'addition nucléophile de l'acide sur l'allène activé par l'acide de Lewis BF_3 , il est vraisemblable que la catalyse soit due à un acide de Brönsted (H_2O ou MeOH) activé par BF_3 , dans ces conditions. En présence de H_2SO_4 dans le méthanol, seule la formation des esters méthyliques a été observée. L'extension à d'autres acides β -alléniques dont la cyclisation ne bénéficie pas d'un effet Thorpe-Ingold¹¹¹ n'a pas été rapportée (Schéma III.29).

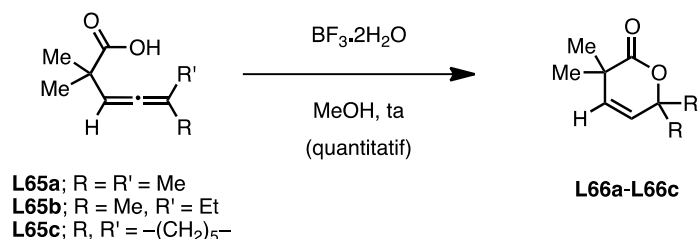


Schéma III.29

¹¹⁰ J. Grimaldi, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1978**, 286, 593-594.

¹¹¹ M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735-1766.

Un exemple de cyclisation d'acide β -allénique catalysée par l'argent a été rapporté par Nelson et Wan dans leur synthèse totale du (–)-malyngolide. Ainsi, l'acide carboxylique homoallénique optiquement enrichi **L67** (ee = 94%) a été traité par des quantités catalytiques d'AgNO₃ et de *i*Pr₂NEt dans l'acétonitrile à 80 °C. La δ -lactone **L68** a été obtenue avec un rendement de 80% sous la forme d'un unique diastéréomère sans altération de la pureté énantiomérique (ee = 94%) et a été convertie par hydrogénation catalytique en (–)-malyngolide (Schéma III.30).¹¹²

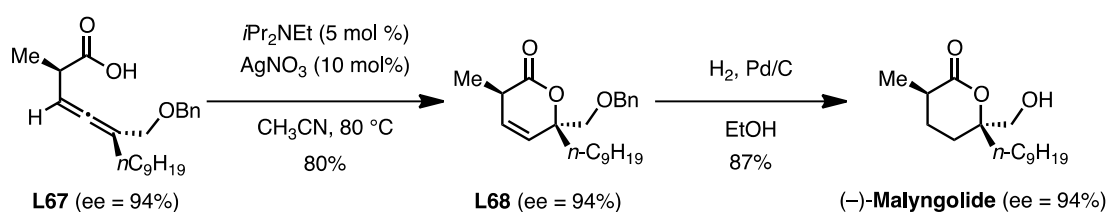


Schéma III.30

Notons que la cyclisation de l'acide carboxylique **L67** se produit sur un carbone *gem*-disubstitué, susceptible de stabiliser la charge positive partielle apparaissant par activation de l'allène avec l'ion argent.

L'examen de la bibliographie nous a permis de trouver une unique publication rapportant la formation de δ -lactones par cyclisation de dérivés carboxyliques β -alléniques catalysée par un complexe d'or.¹¹³ Ainsi, lorsque les allényl-malonates **L69** ont été traités par des quantités catalytiques de AuCl₃ et de AgSbF₆ (rapport 1:3) dans l'acide acétique à 70 °C, les δ -lactones- β,γ -insaturées **L70** ont été isolées avec de bons rendements (61-99%). Le mécanisme proposé fait intervenir l'attaque nucléophile de l'allène, activé par un complexe d'or(III), par le groupement carbonyle d'un ester, suivie de l'élimination d'acétate de méthyle sur l'intermédiaire **L71** et d'une protodéauration de **L72** (Schéma III.31).

¹¹² Z. Wan, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10470-10471.

¹¹³ J. Piera, P. Krumlinde, D. Strübing, J. E. Bäckvall, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2235-2237.

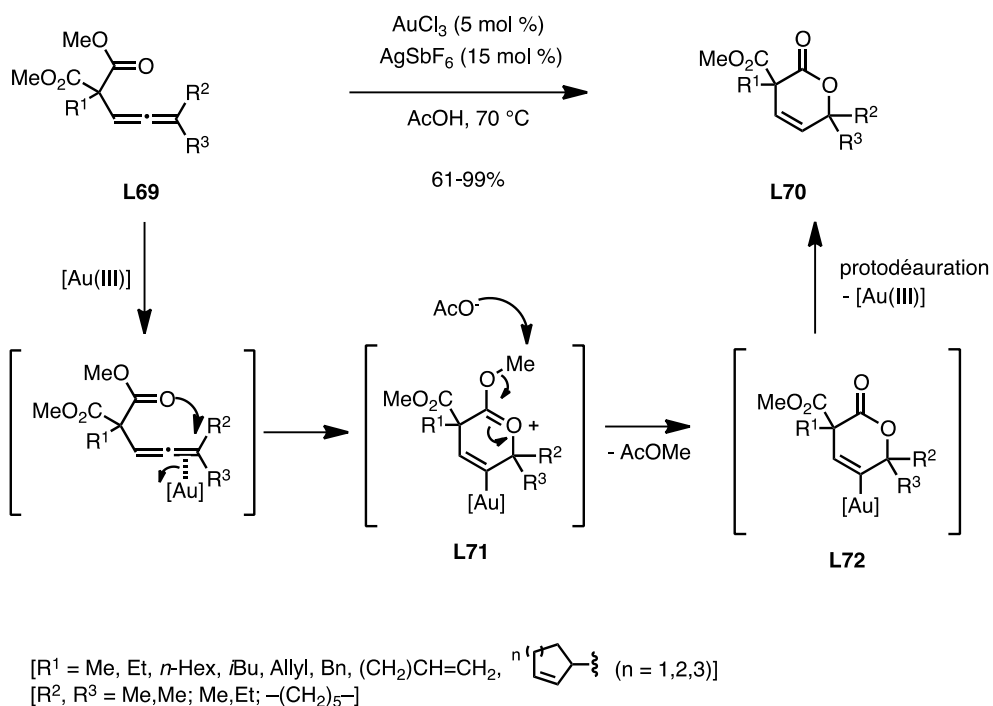


Schéma III.31

Notons que cette cyclisation se produit également sur un carbone allénique *gem*-disubstitué et qu'elle bénéficie en outre d'un effet Thorpe-Ingold.

2.3.4. Bilan

Notre analyse rétrosynthétique des α -hydroxy δ -lactones β,δ -disubstituées **III.A**, motif rencontré dans l'hémicalide (fragment C37-C41), repose sur deux transformations-clé : la cyclisation des α -alcoxy acides β -alléniques **III.C** et l'accès à ces derniers composés par réarrangement sigmatropique [3,3] d'Ireland-Claisen des glycolates **III.E** dérivés d'alcools propargyliques **III.F** (Schéma III.32).

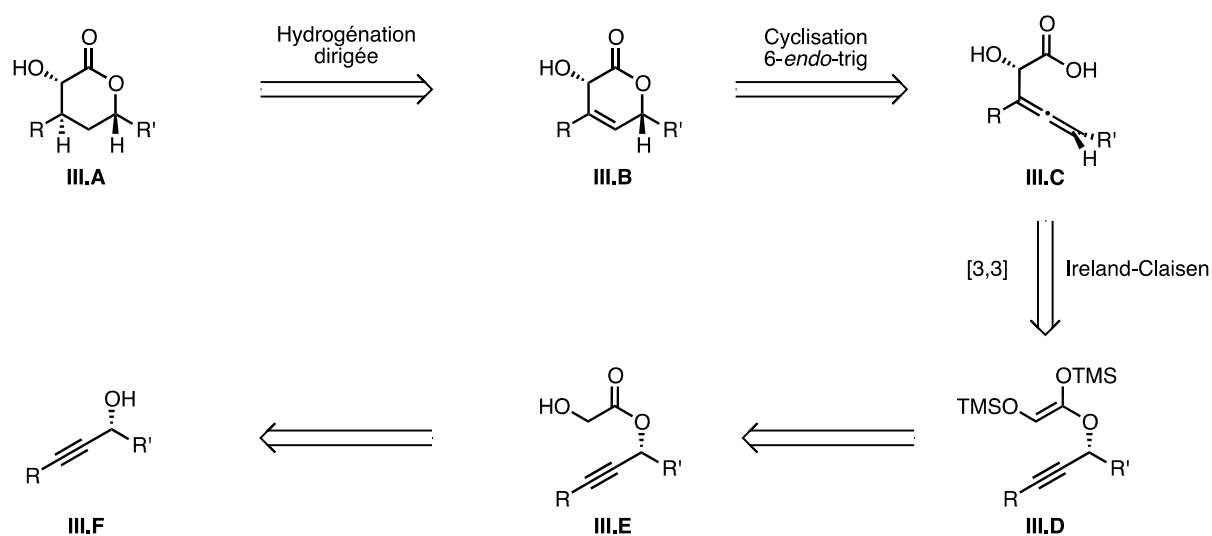


Schéma III.32

L'examen de la bibliographie relative à ces deux classes de transformations a permis d'obtenir plusieurs éléments d'information importants. La faisabilité du réarrangement d'Ireland-Claisen des glycolates propargyliques **III.E** possédant une fonction hydroxyle libre est étayée par les travaux antérieurs de Fujisawa *et al.*, bien que des substrats peu fonctionnalisés (substitués par des groupements méthyle, *n*-alkyle ou triméthylsilyle) aient été utilisés (Schéma III.33, eq. 1).⁸⁷ La configuration relative attribuée aux α -hydroxy acides β -alléniques **III.C** issus du réarrangement sigmatropique [3,3] semblait *a priori* correspondre à celle désirée pour les précurseurs des δ -lactones **III.B** et **III.A**. La cyclisation des alcools α - ou β -alléniques, catalysée par les sels et/ou les complexes d'argent et d'or, constitue un outil efficace pour synthétiser respectivement des dihydrofuranes et des dihydropyranes. La formation des cycles à cinq chaînons est beaucoup plus facile que celle des cycles à six chaînons qui nécessite souvent une adaptation des conditions opératoires. La cyclisation des acides β -alléniques (ou leurs dérivés) en δ -lactones est une transformation beaucoup moins documentée dans la bibliographie. Les exemples rapportés correspondent essentiellement à des substrats pour lesquels la cyclisation est favorisée par addition

sur un carbone *gem*-disubstitué peu encombré (apte à stabiliser une charge partielle positive) et/ou par effet Thorpe-Ingold. Aussi, la mise au point de la cyclisation des α -alcoxy acides β -alléniques **III.C** en δ -lactones insaturées **III.B** semblait constituer un défi dans le cadre de notre approche synthétique des lactones **III.A** (Schéma III.33, eq. 2). Il semblait incontournable de devoir protéger la fonction alcool en α de l'allène dans les composés **III.C** afin d'éviter la formation plus favorable d'un dihydrofurane par cyclisation 5-*endo*-trig.

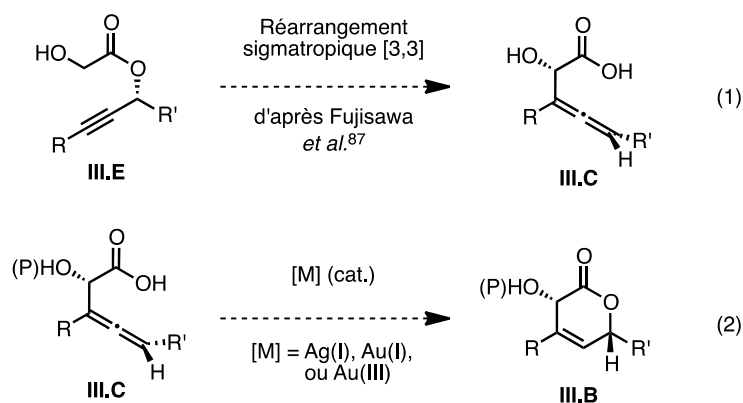


Schéma III.33

Nous allons à présent exposer nos résultats sur la mise en œuvre des différentes transformations envisagées dans notre stratégie d'accès aux δ -lactones **III.A**.

3. Résultats

3.1. Résultats antérieurs exploratoires du laboratoire

Avant mon arrivée au laboratoire, des travaux exploratoires avaient été conduits par le Dr. Simon Specklin. Il avait observé que le glycolate propargylique **L73** subissait un réarrangement d'Ireland-Claisen dans les conditions décrites par Kallmerten *et al.* pour des glycolates allyliques (KHMDs, TMSCl, THF, -78 °C à ta).¹¹⁴ Après hydrolyse en milieu acide, l'acide carboxylique β -allénique **L74** avait été isolé avec un bon rendement (91%) et une diastéréosélectivité élevée (rd = 92:8).¹¹⁵ Cependant, toutes les tentatives de cyclisation de l'acide **L74** en présence de sels et de complexes d'or(I), dans diverses conditions, s'étaient soldées par des échecs et n'avaient pas permis d'isoler l' α -alcoxy lactone γ,δ -insaturée désirée **L75**. Lorsque le substrat **L74** était consommé, les réactions conduisaient à des mélanges de produits qui semblaient indiquer la coupure partielle du groupement *para*-méthoxybenzyle (Schéma III.34).

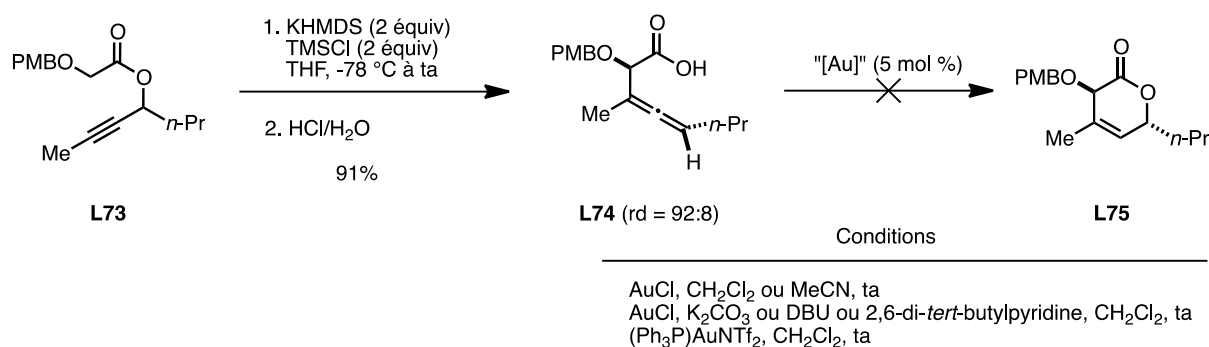
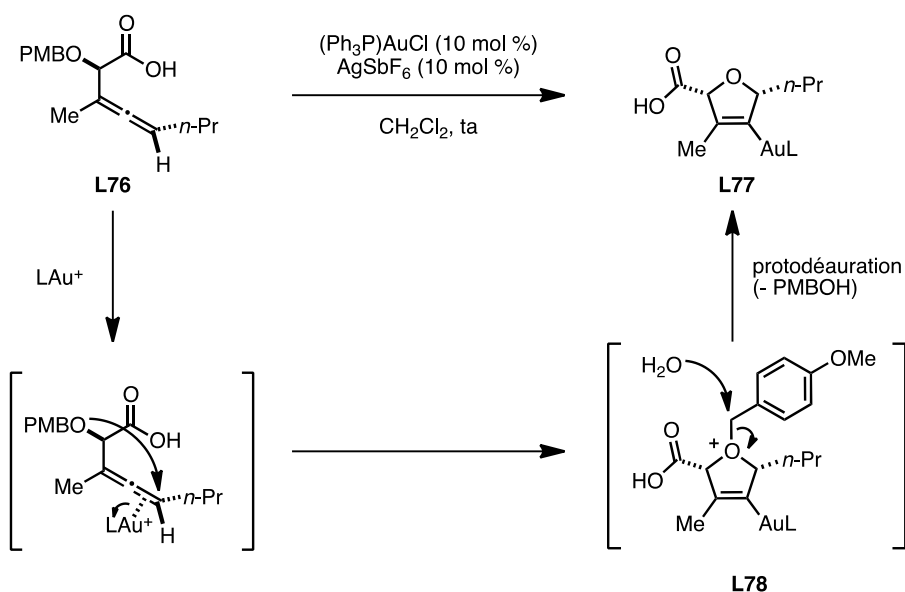


Schéma III.34

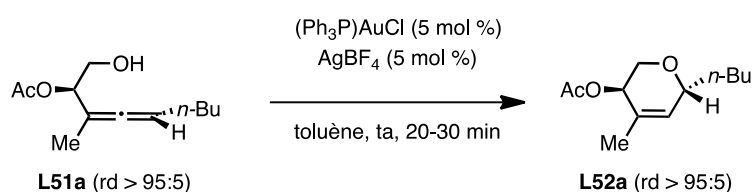
Dans une des expériences réalisées en présence d'un catalyseur d'or(I), engendré *in situ* à partir de (Ph₃P)AuCl et AgSbF₆, la formation de l'acide carboxylique **L77** possédant un dihydrofurane avait pu être mise en évidence. Ce composé pourrait résulter de la cyclisation 5-*endo*-trig du motif éther α -allénique du substrat **L76** conduisant à l'ion oxonium **L78** intermédiaire. Après élimination du cation *para*-méthoxybenzyle, éventuellement assistée par attaque nucléophile de traces d'eau, puis protodéauration, le dihydrofurane **L77** serait obtenu (Schéma III.35)

¹¹⁴ T. J. Gould, M. Balestra, M. D. Wittman, J. A. Gary, L. T. Rossano, J. Kallmerten, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3889-3901.

¹¹⁵ La configuration relative de **L74** a été attribuée par analogie avec les résultats qui seront exposés dans la suite de ce chapitre.



Les expériences préliminaires avaient montré qu'un éther de *para*-méthoxybenzyle n'était pas un groupe protecteur approprié pour réaliser la cyclisation 6-*endo*-trig d'α-alcoxy acides β-alléniques. Il paraissait indispensable de réduire le caractère nucléophile de l'atome d'oxygène en α de la fonction acide pour éviter une cyclisation 5-*endo*-trig compétitive très favorable. Notre choix s'est donc porté sur un groupement protecteur de type ester et, en particulier, un acétate. Rappelons que les travaux de Krause *et al.* avaient montré la compatibilité d'un substituant acétoxy sur la chaîne carbonée lors de la cyclisation d'alcools β-alléniques en tétrahydropyranes (Schéma III.36).¹⁰⁵



Nos travaux ont donc débuté par l'étude du réarrangement sigmatropique [3,3] (réactivité et diastéréosélectivité) de quelques glycolates propargyliques de type **III.E**, sélectionnés comme substrats modèle pour obtenir les α-acétoxy acides β-alléniques **III.C'** dont la réactivité sera ensuite évaluée en présence de complexes d'or(I) afin d'accéder aux α-acétoxy δ-lactones **III.B'** (Schéma III.37).

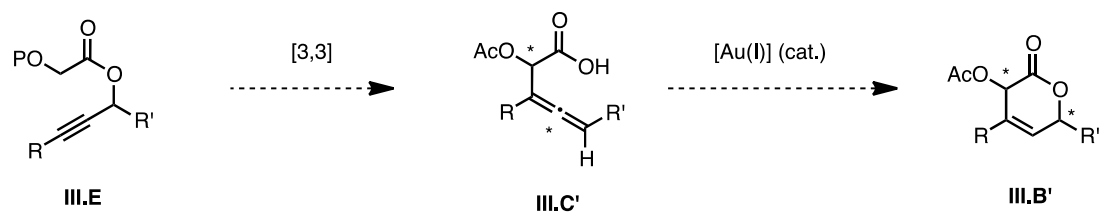


Schéma III.37

3.2. Réarrangement d'Ireland-Claisen de glycolates propargyliques : Révision de la diastéréosélectivité

3.2.1. Préparation et réarrangement de glycolates propargyliques « modèles »

Deux glycolates propargyliques, sélectionnés comme substrats modèles, ont été préparés à partir du 3-butyn-1-ol **III.1**. Ce dernier alcool, commercial, a été protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle **III.2** (99%) ou d'éther de benzyle **III.3** (96%) dans des conditions classiques. Les alcynes terminaux **III.2** et **III.3** ont été déprotonés par le *n*-butyllithium (THF, -78 °C) et les alcynures de lithium correspondants ont été mis en présence de 3-phénylpropanal pour obtenir les alcools propargyliques correspondants **III.4** (90%) et **III.5** (76%) (Schéma III.38).

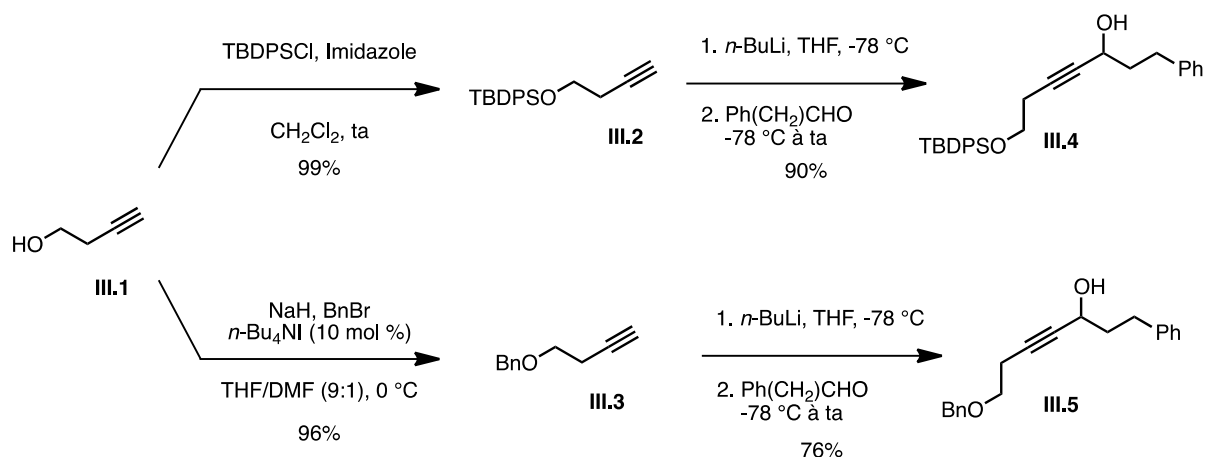


Schéma III.38

Pour transformer les alcools propargyliques en glycolates, deux réactifs ont été synthétisés. Le premier, la dioxolanone **III.6**, a été préparé par acétalisation de l'acide glycolique avec l'acétone en présence d'acide sulfurique (acétone, 0 °C). Le rendement moyen de cette réaction (57%) est principalement dû à la volatilité de la dioxolanone **III.6**. Cependant, les réactifs étant peu onéreux, nous n'avons pas cherché à optimiser cette étape (schéma III.39).¹¹⁶

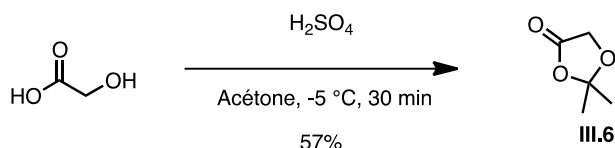


Schéma III.39

¹¹⁶ F. Daryaei, F. Kobarfard, A. Khalaj, P. Farnia, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 289-295.

Le second réactif, l'acide (*tert*-butyldiphénylsilyloxy)acétique **III.9**, a été préparé à partir de l'acide glycolique **III.7**. Ce dernier composé a été protégé sous forme d'ester de benzyle (BnBr, Et₃N, acétone, reflux) et le glycolate de benzyle résultant a été converti en éther de *tert*-butyldiphénylsilyle **III.8** (57%, deux étapes à partir de **III.6**). Après hydrogénéolyse de l'ester de benzyle en présence de palladium sur charbon (AcOEt, ta), l'acide carboxylique **III.9** a été isolé avec un rendement quasi-quantitatif. Ce dernier réactif a été utilisé ultérieurement sans purification (Schéma III.40).

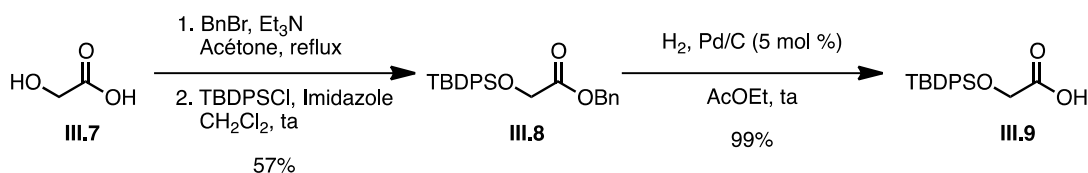


Schéma III.40

La synthèse du glycolate **III.10** a été réalisée à partir de l'alcool propargylique **III.4**. Après déprotonation par le *n*-butyllithium, l'alcoolate résultant a été condensé avec la dioxolanone **III.6**. Dans ces conditions, l'adduit **III.11** initialement engendré se transforme en alcoolate glycolique **III.12** susceptible de se comporter lui-même comme un nucléophile. C'est pourquoi la dioxolanone **III.6** a été utilisée comme réactif limitant (2 équivalents d'alcool propargylique) et additionnée lentement au milieu réactionnel. Dans ces conditions, le glycolate **III.10** a été obtenu avec un bon rendement (99%) et l'alcool propargylique en excès a pu être récupéré (environ 70%) après séparation par chromatographie sur gel de silice (Schéma III.41).

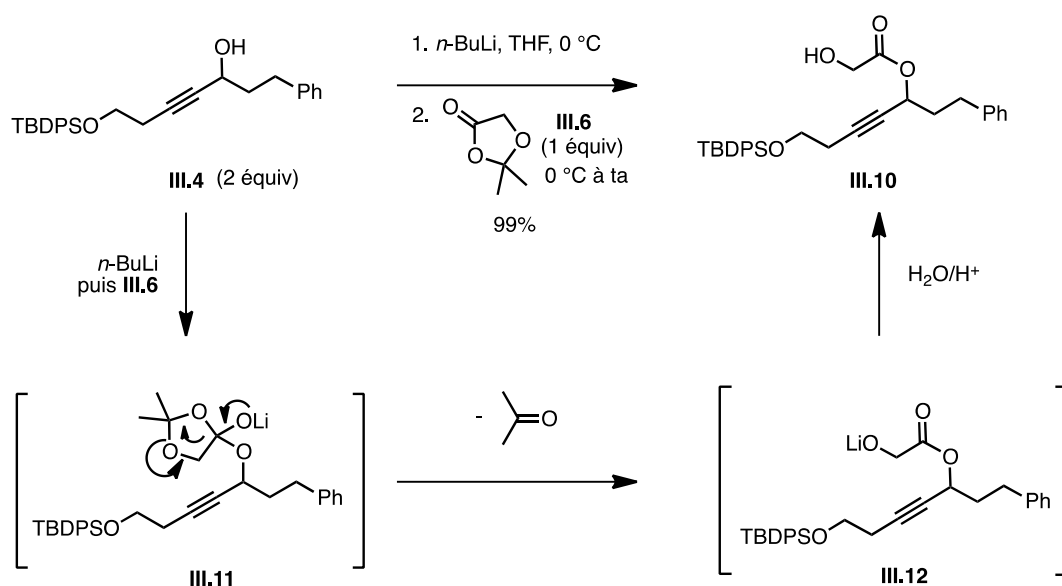


Schéma III.41

Ce protocole permet d'accéder aux glycolates propargyliques à partir des alcools correspondants en une étape mais les rendements varient selon les substrats qu'il est souvent nécessaire, d'utiliser en excès, comme nous l'avons expliqué. Afin de convertir l'alcool propargylique **III.5**, possédant une fonction alcool protégée sous forme d'éther de benzyle, en glycolate **III.13**, un protocole en deux étapes a été employé. L'alcool **III.5** a été couplé avec l'acide carboxylique **III.9** en présence d'EDCI [DMAP (5 mol %), CH₂Cl₂, ta] et le glycolate résultant a été directement désilylé par action du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) (THF, ta). Signalons que cette déprotection doit être réalisée en milieu tamponné par addition d'acide acétique (5 équiv) afin d'éviter la saponification de l'ester **III.13** (74%, deux étapes à partir de **III.5**) (Schéma III.42).

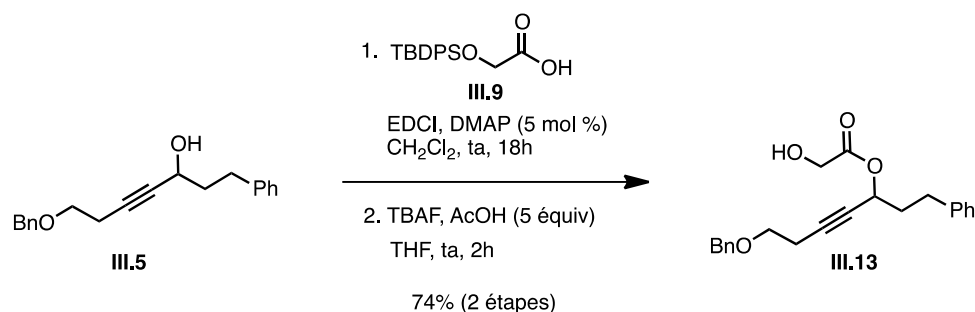


Schéma III.42

Les deux glycolates propargylique **III.10** et **III.13** ont été engagés dans un réarrangement d'Ireland-Claisen dans les conditions développées par Fujisawa *et al.*⁸⁷ Après une double déprotonation de **III.10** par traitement avec un excès de LiHMDS (3 équiv) (THF, -78 °C, 1h), du chlorure de triméthylsilyle (3 équiv) a été ajouté au milieu réactionnel afin de silyler l'espèce dilithiée alcoolate-énolate **III.14** initialement engendrée. L'acétal de cétène silylé **III.15** subit ensuite un réarrangement sigmatropique [3,3] en ramenant lentement le milieu réactionnel à température ambiante. L'ester silylé résultant **III.16** a été hydrolysé en milieu acide pour isoler l' α -hydroxy acide **III.17**. Nous avons montré que ce dernier composé pouvait être converti en α -acétoxyacide **III.18** par traitement avec de l'anhydride acétique en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de DMAP (CH₂Cl₂, ta), avec un rendement global de 81% sur l'ensemble de la séquence (deux étapes à partir du glycolate **III.10**). L'acide carboxylique **III.17** a également été converti en ester méthylique **II.19** par traitement avec le triméthylsilyldiazométhane [toluène/MeOH (9:1)] avec un rendement global de 51% (deux étapes à partir du glycolate **III.10**). L'analyse des spectres de RMN ¹H des bruts réactionnels a montré que les composés **III.18** et **III.19** étaient formés avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 95:5). Signalons qu'à ce stade, la configuration relative des allènes **III.18** et **III.19** n'avait pas encore été attribuée sans ambiguïté. Par souci de clarté, nous avons directement

indiqué dès à présent la configuration des composés en tenant compte de la révision de la diastéréosélectivité du réarrangement d'Ireland-Claisen des glycolates propargyliques que nous avons effectué dans la suite de nos travaux (Schéma III.43).

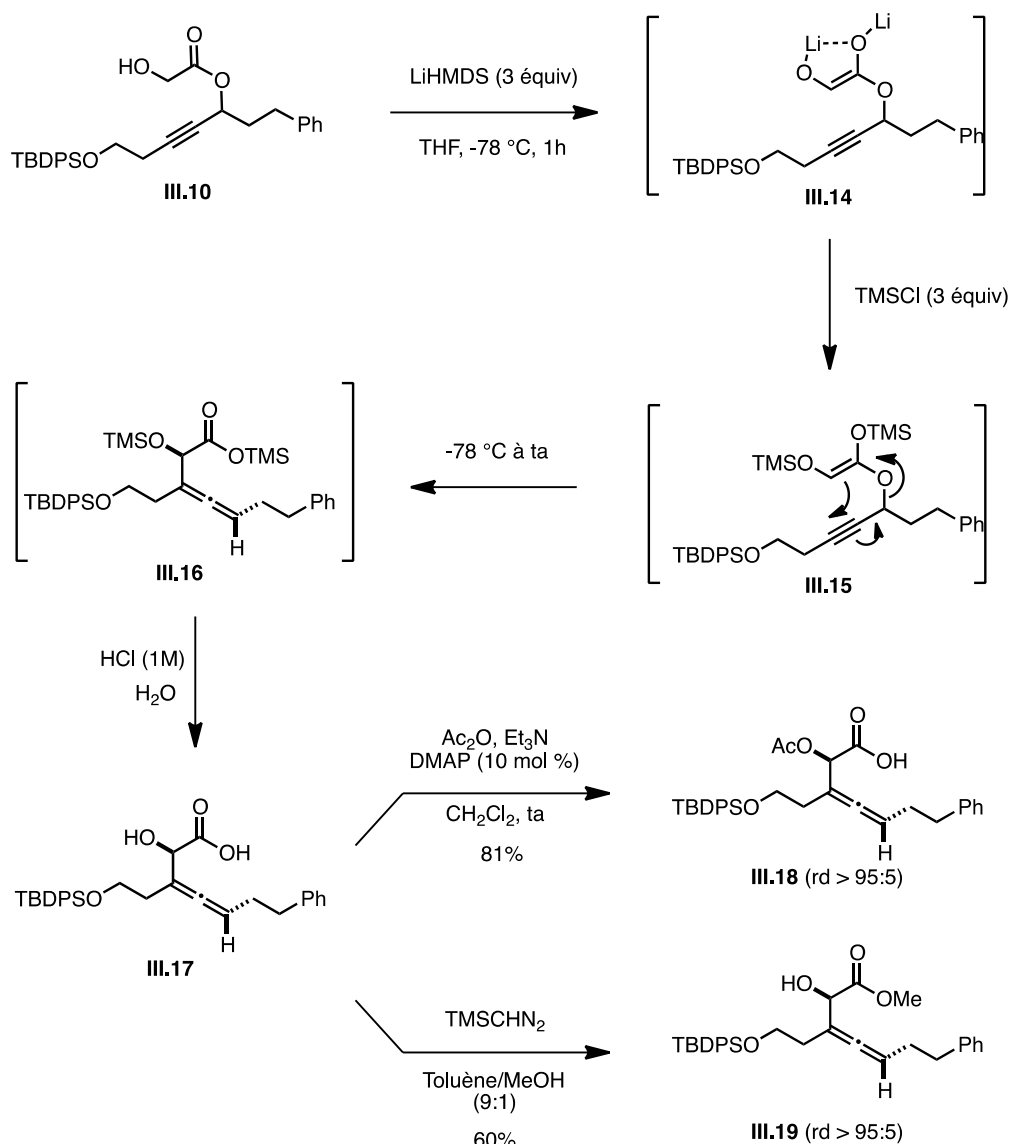


Schéma III.43

En utilisant la même suite de réactions, le réarrangement d'Ireland-Claisen du glycolate propargylique **III.13**, possédant un éther de benzyle, a mené à l'acide carboxylique **III.20**. Ce dernier composé a été transformé en α-acétoxy acide β-allénique **III.21** et en α-hydroxy ester β-allénique **III.22**, isolés avec de très bons rendements globaux respectifs de 87% et 89% et sous la forme d' uniques diastéréoisomères (rd > 95:5 par analyse des bruts réactionnels par spectroscopie RMN ¹H) (Schéma III.44).

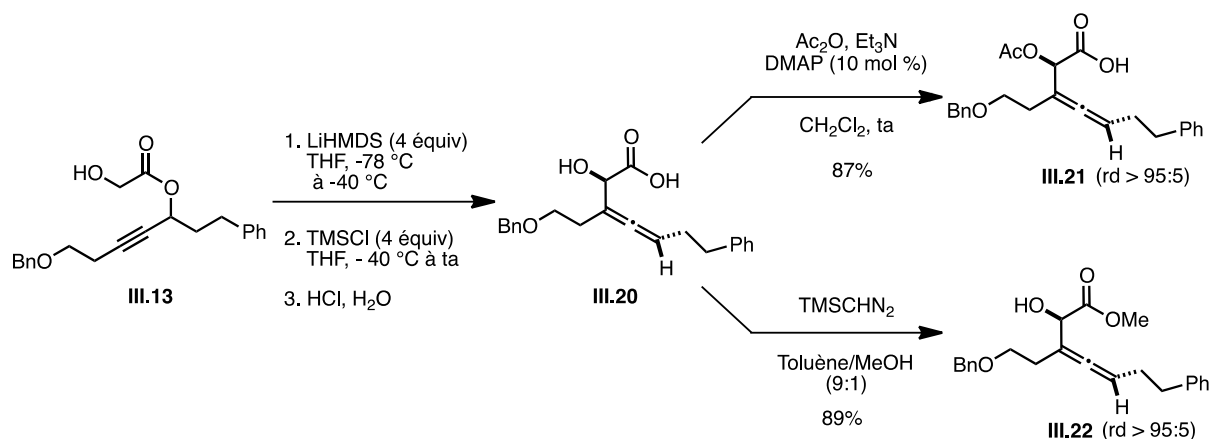


Schéma III.44

Nous avons donc mis au point des conditions permettant de transformer les glycolates propargyliques en α -acétoxy acides β -alléniques et ainsi validé la première étape de la séquence envisagée pour accéder aux α -acétoxy δ -lactones insaturées. Cependant, à ce stade, nous avons souhaité déterminer sans ambiguïté la configuration relative des acides α -hydroxylés (et leurs dérivés) issus du réarrangement d'Ireland-Claisen des glycolates propargyliques.

3.2.2. Révision de la diastéréosélectivité du réarrangement d'Ireland-Claisen

L' α -hydroxy ester β -allénique **III.19** a été traité par une quantité catalytique de AgNO₃ (10 mol %) dans l'acétone ce qui a permis d'obtenir le dihydrofurane **III.23** sous la forme d'un unique diastéréomère (70%). Ce résultat est en accord avec le transfert de chiralité axiale à centrée décrit dans la bibliographie pour les cyclisations d'alcools α -alléniques catalysées par l'argent.¹⁰⁰ Cependant, aucune corrélation permettant d'établir sans ambiguïté la configuration relative des substituants n'a été relevée sur le spectre NOESY du dihydrofurane **III.23**. Il en a été de même pour le composé **III.24**, préparé à partir de **III.23** par réduction de la fonction ester suivie de l'acétylation de l'alcool résultant (70%, deux étapes à partir de **III.23**) malgré la présence de signaux supplémentaires dus aux protons en α du groupement acétoxy (Schéma III.45).

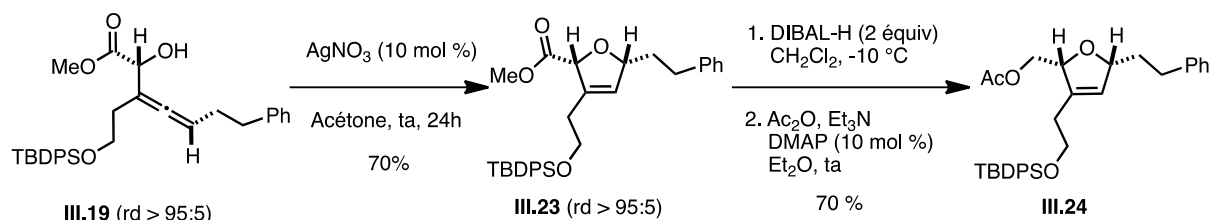
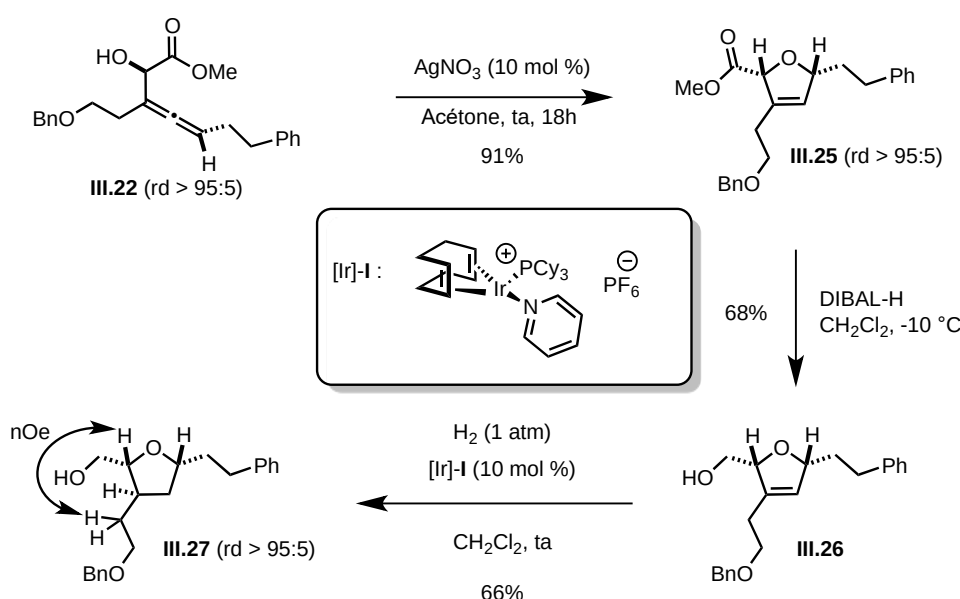


Schéma III.45

L'α-hydroxy ester **III.22** a également été converti en dihydrofurane **III.25** (91%) avec un excellent transfert de chiralité (rd > 95:5) et la fonction ester a été réduite en alcool **III.26** (68%). Il n'a pas non plus été possible d'attribuer la configuration relative des dihydrofuranes **III.25** et **III.26** par RMN (NOESY). Nous avons alors effectué l'hydrogénation de la double liaison du dihydrofurane **III.26**, dirigée par l'alcool primaire en position homoallylique, en présence du catalyseur de Crabtree [Ir]-I (10 mol %).⁵⁸ Le tétrahydrofurane **III.27** a été obtenu avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 95:5) mais le seul effet Overhauser pertinent observé dans le spectre NOESY de ce dernier composé a servi à confirmer que l'addition du dihydrogène s'était effectuée en *cis* du groupement hydroxyméthyle (Schéma III.46).



Cependant, les valeurs des constantes de couplage entre les protons en α de l'atome d'oxygène des 2,5-dihydrofuranes 2,5-disubstitués peuvent être utilisées pour attribuer leur configuration relative. En effet, la constante de couplage entre H2 et H5 est plus faible dans le cas du diastéréomère *cis* que dans celui du diastéréomère *trans*.^{117,118} Toutefois, il était nécessaire de disposer de l'épimère du dihydrofurane **III.25** pour établir sans ambiguïté la stéréochimie relative. Conformément aux travaux de Marshall *et al.*,¹⁰⁰ la configuration de l'alcool α-allénique a pu être inversée grâce à une réaction de Mitsunobu, en utilisant l'acide *para*-nitrobenzoïque comme

¹¹⁷ a) C. Barbier, D. Gagnaire, P. Vottero, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 6, 2330-2338; b) H. Günther, G. Jikeli, *Chem. Rev.* **1977**, 77, 599-637.

¹¹⁸ a) J. De Pascal, S. Vicente, M. S. Gonzalez, I.S. Bellido, *Phytochemistry* **1983**, 22, 2235-2238 ; b) M. Honel, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4386-4388; c) H. Yamakoshi, Y. Sawayama, Y. Akahori, M. Kato, S. Nakamura, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3430.

nucléophile, suivie d'une transestérification du *para*-nitrobenzoate résultant par le méthanol (K₂CO₃, MeOH, ta). L' α -hydroxy ester **III.28** ainsi obtenu (62%, deux étapes à partir de **III.25**) a été transformé en dihydrofurane **III.29** (91%) par traitement avec une quantité catalytique de AgNO₃ dans l'acétone. Les spectres RMN ¹H des dihydrofuranes épimères **III.25** et **III.29** ont alors été comparés et notamment le signal relatif au proton en α de la fonction ester. Dans le cas de **III.25**, ce dernier proton (H2) apparaît comme un singulet élargi avec une structure fine révélant de faibles couplages (< 1,5 Hz) avec le proton vinylique et les protons allyliques (dont H5). En revanche, dans le spectre de **III.29**, le proton H2 apparaît clairement sous forme d'un doublet de multiplets avec une constante de couplage H2-H5 dont la valeur peut être estimée à 5.6 Hz. Ces résultats permettent d'attribuer raisonnablement une configuration 2,5-*cis* et 2,5-*trans*, respectivement, aux dihydrofuranes **III.25** et **III.29** (Schéma III.47).¹¹⁹

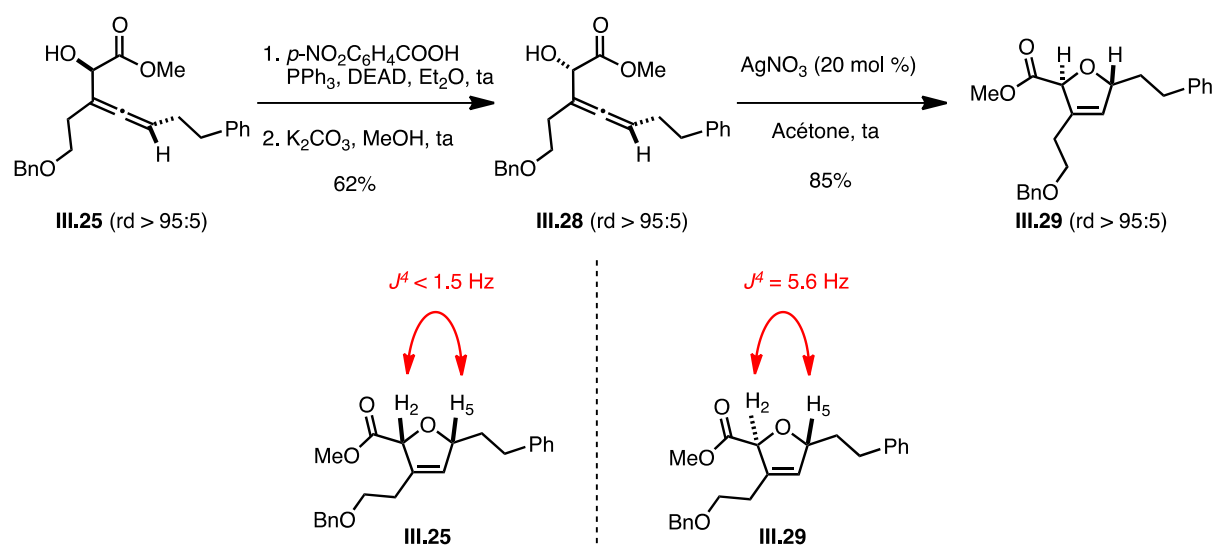


Schéma III.47

Par conséquent, la diastéréosélectivité proposée pour le réarrangement d'Ireland-Claisen du glycolate propargylique **III.13** était opposée à celle rapportée par Fujisawa *et al.* pour cette famille de substrats.⁸⁷ Rappelons cependant que cette dernière attribution stéréochimique reposait sur une expérience de RMN, en présence du complexe d'Europium [Eu(fod)₃] comme agent de déplacement chimique, dont les détails expérimentaux n'avaient pas été fournis (Schéma III.48).

¹¹⁹ Ce résultat sera confirmé ultérieurement sans ambiguïté par l'obtention d'un cliché de diffraction des rayons X d'une δ -lactone α -hydroxylée issue de la cyclisation d'un α -hydroxy acide β -allénique.

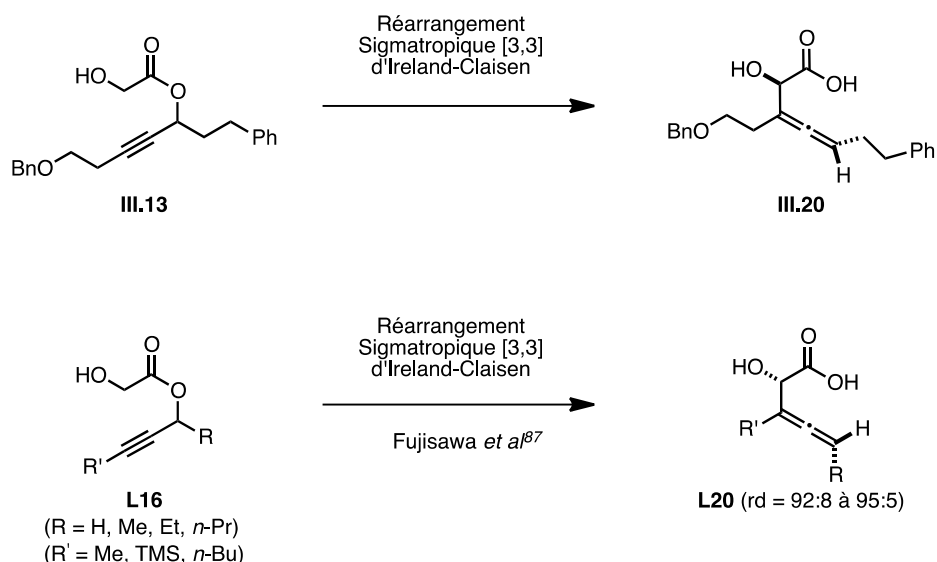


Schéma III.48

Afin de vérifier que cette différence de stéréosélectivité n'était pas due au choix du substrat **III.13** comportant une fonction éther de benzyle, la réactivité du glycolate **III.31** comportant des substituants méthyle et *n*-hexyle, plus proches de ceux utilisés par Fujisawa *et al.*, a été examinée. Sa synthèse a été réalisée par addition du propynyllithium (engendré *in situ* par traitement du 1-bromo-1-propène avec le *n*-butyllithium)⁵⁰ sur l'heptanal suivie du couplage de l'alcool propargylique **III.30** avec l'acide carboxylique **III.9** et d'une désilylation de l'alcool primaire (68%, trois étapes à partir de l'heptanal). Le réarrangement d'Ireland-Claisen du glycolate **III.31** a été réalisé en présence de LiHMDS et TMSCl (THF, -78 °C à ta). Après hydrolyse, l' α -hydroxy acide **III.32** a été converti en ester méthylique **III.33**, isolé avec un rendement global de 55% sur la séquence à partir du glycolate **III.31** avec une très bonne diastéréosélectivité (rd = 95:5). La comparaison des spectres de RMN de l' α -hydroxy ester **III.33** avec ceux des deux diastéréomères décrits par Marshall *et al.*¹⁰⁰ a permis d'attribuer la configuration relative et de remettre définitivement en cause les résultats précédemment décrits dans la bibliographie sur la diastéréosélectivité du réarrangement d'Ireland-Claisen des glycolates propargyliques (Schéma III.49).

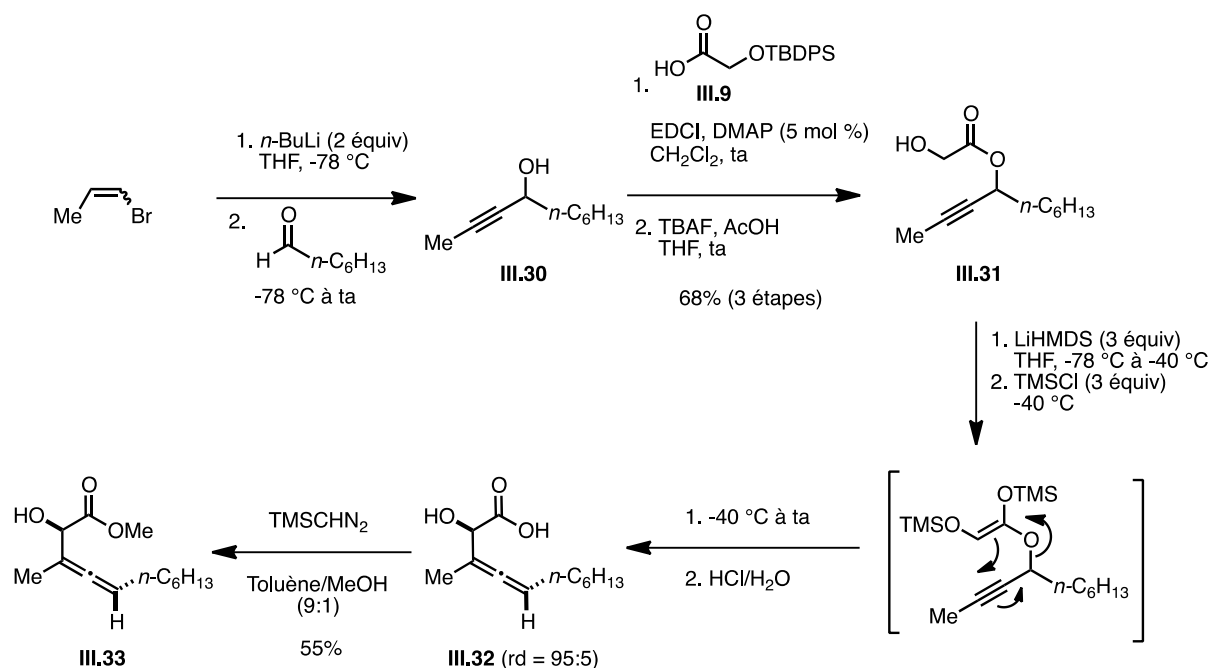


Schéma III.49

La diastéréosélectivité observée pour le réarrangement d'Ireland-Claisen des glycolates **III.E** pourrait donc être expliquée par un modèle d'état de transition cyclique à six centres préférentiellement de conformation pseudo-chaîse **ET2** (et non pseudo-bateau comme suggéré initialement par Fujisawa *et al.*⁸⁷⁾ dans laquelle le substituant en position propargylique occuperait une position pseudo-équatoriale (Schéma III.50).

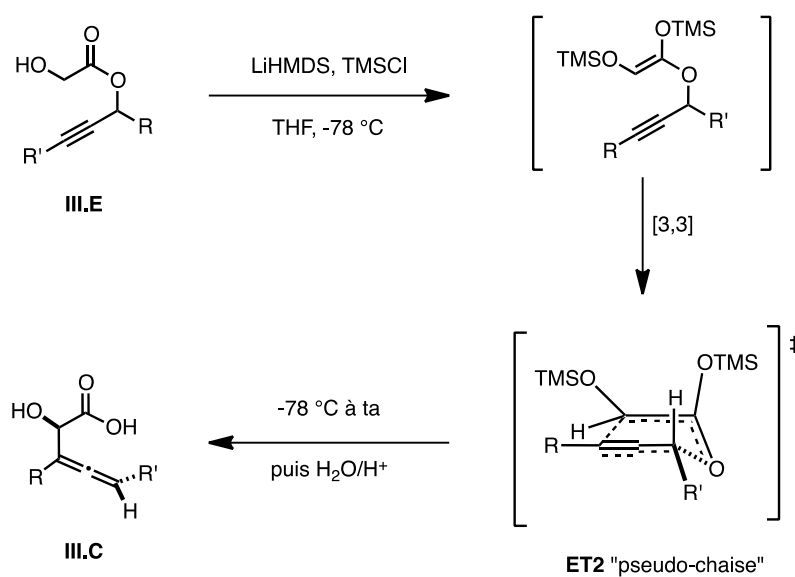


Schéma III.50

Le résultat stéréochimique du réarrangement d'Ireland-Claisen des glycolates propargyliques ne correspond donc pas à celui auquel nous nous attendions après notre examen initial de la bibliographie. Toutefois, nous avons poursuivi nos investigations sur le champ d'application du réarrangement d'Ireland-Claisen des glycolates **III.E** pour accéder aux α -acétoxy acides carboxyliques **III.C'** diversement substitués, ainsi que sur la mise au point de la cyclisation de ces acides β -alléniques **III.C'** en δ -lactones insaturées **III.B'** (Schéma III.51). Cette séquence, indépendamment de la configuration relative des composés formés présenterait un intérêt général en termes de méthodes de synthèse stéréosélective étant donné le peu de travaux décrits sur les cyclisations 6-*endo*-trig d'acides β -alléniques fonctionnalisés.

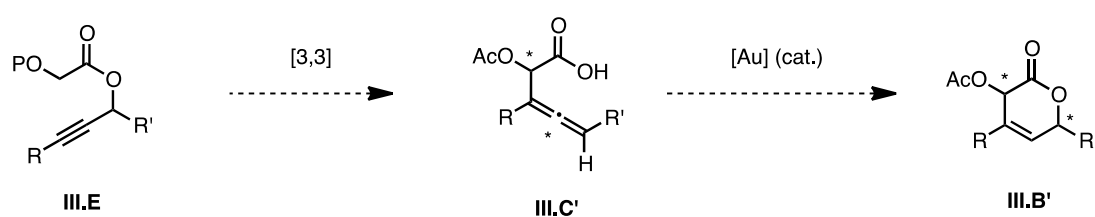


Schéma III.51

3.2.3. Généralisation : Synthèse d' α -acétoxy acides β -alléniques diversement substitués

Forts des résultats obtenus sur la synthèse et le réarrangement d'Ireland-Claisen des glycolates "modèles" **III.10** et **III.13**, des substrats diversement substitués ont été synthétisés et leur réarrangement d'Ireland-Claisen a été étudié.

3.2.3.a. Synthèse de glycolates propargyliques diversement substitués

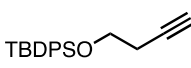
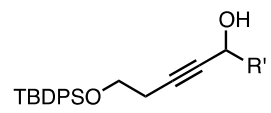
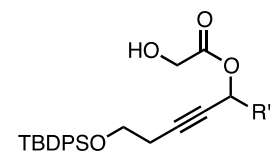
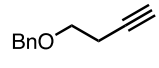
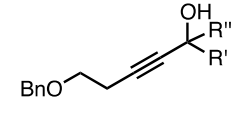
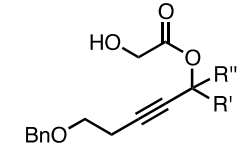
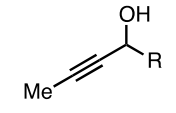
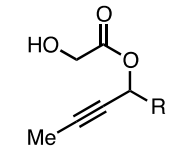
Une série de glycolates a été préparée à partir des alcools propargyliques correspondants, en s'inspirant des travaux précédemment réalisés pour la synthèse des glycolates "modèles". Les alcools propargyliques précurseurs ont généralement été préparés par déprotonation d'alcynes terminaux avec le *n*-butyllithium, suivie de l'addition d'aldéhydes ou de cétones. Ceux-ci ont été isolés ou directement convertis en glycolates en utilisant deux méthodes :

- La condensation des alcoolates de lithium sur la dioxolanone **III.7** (Méthode A)
- Un couplage avec le dérivé de l'acide glycolique **III.9** [EDCI, DMAP (5 mol %), CH₂Cl₂, ta] suivie d'une désilylation par traitement avec *n*-Bu₄NF en milieu tamponné par AcOH (THF, ta) (Méthode B).

Par souci de concision et afin d'éviter de répéter les différents protocoles, les structures des substrats préparés ont été rassemblées dans un tableau (Tableau III.1). Les glycolates **III.34-III.40** ont d'abord été préparé à partir des alcynes terminaux **III.2** et **III.3** qui sont des dérivés protégés de l'alcool homopropargylique en faisant varier la structure du dérivé carbonylé (Tableau III.1, entrées 1 à 7). Les alcools propargyliques **III.41-III.43** ont été ensuite synthétisés par addition du propynyllithium, engendré *in situ* par traitement du 1-bromo-1-propène par le *n*-butyllithium,⁵⁰ sur les aldéhydes correspondants (butanal, 3-phénylpropanal et benzyloxyacétaldéhyde, respectivement) (Tableau III.1, entrées 8 à 10). D'autres variations du substituant acétylénique ont été considérées tout en reprenant des groupements déjà utilisés en position propargylique (Tableau III.1, entrées 11 à 18). En particulier, la chaîne 2-phényléthyle a été conservée dans tous les alcools **III.42** et **III.45-III.51** (Tableau III.1, entrée 9, entrées 12 à 18), ce qui permettra d'évaluer l'influence du substituant en position acétylénique.

Pour former les glycolates, la méthode **A** a été utilisée pour les alcools propargyliques incorporant des éthers silylés ou un groupement triméthylsilyle en position acétylénique (sensibles aux ions fluorure). Cette méthode est aussi adaptée aux alcools tertiaires, trop encombrés pour être estérifiés par la méthode **B**. Dans les autres cas, la méthode **B** a été généralement préféré, bien qu'elle nécessite deux étapes. Les réactions sont faciles à mettre en œuvre et ne conduisent pas à

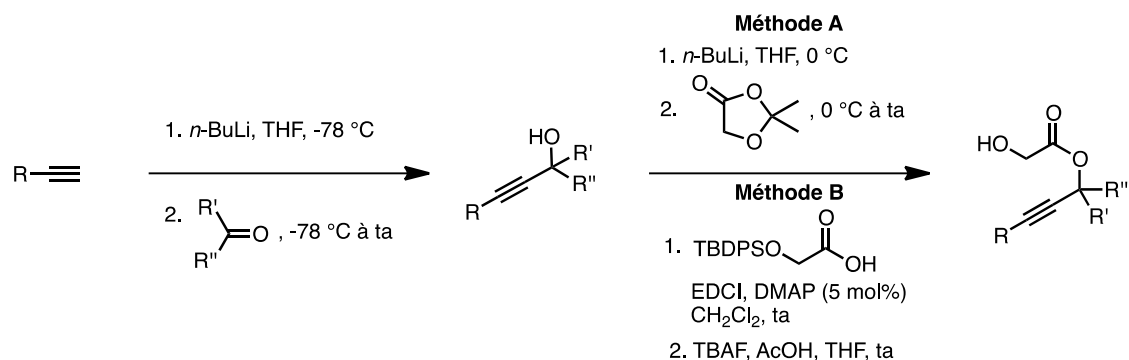
des sous produits difficiles à séparer par chromatographie sur gel de silice. Les rendements globaux en glycolates sont généralement corrects et n'ont pas été optimisés.

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'' \xrightarrow[2. \text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'' , -78^\circ\text{C à ta}]{1. n\text{-BuLi, THF, } -78^\circ\text{C}}$ $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{OH})(\text{R}')-\text{R}''$ Méthode A $\xrightarrow[2. \text{Cyclopropane-1,1-diol, } 0^\circ\text{C à ta}]{1. n\text{-BuLi, THF, } 0^\circ\text{C}}$ Méthode B $\xrightarrow[2. \text{TBAF, AcOH, THF, ta}]{1. \text{TBDPSO}-\text{CH}_2-\text{COOH, EDCI, DMAP (5 mol \%), CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta}}$ $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{OR}''')(\text{R}')-\text{R}''$					
Entrée	Alcyne	Alcool propargylique	Méthode	Glycolate	Rendement
	 III.2				
1		III.34, R' = Ph	A	III.52, R' = Ph	56% ^a
2		III.35, R' = CH ₂ OBn	A	III.53, R' = CH ₂ OBn	59% ^a
3		III.36, R' = <i>i</i> Pr	A	III.54, R' = <i>i</i> Pr	57% ^a
4	— ^c	III.37, R' = Allyl	A	III.55, R' = Allyl	52% ^a
	 III.3				
5		III.38, R' = <i>i</i> Pr, R'' = H	B	III.56, R' = <i>i</i> Pr, R'' = H	72% ^b
6		III.39, R' = R'' = Me	A	III.57, R' = R'' = Me	42% ^b
7		III.40, R' = R'' = -(CH ₂) ₅ -	A	III.58, R' = R'' = -(CH ₂) ₅ -	49% ^b
					
8	— ^d	III.41, R' = <i>n</i> -Pr	B	III.59, R' = <i>n</i> -Pr	69% ^b
9	— ^d	III.42, R' = (CH ₂) ₂ Ph	B	III.60, R' = (CH ₂) ₂ Ph	74% ^b
10	— ^d	III.43, R' = CH ₂ OBn	B	III.61, R' = CH ₂ OBn	85% ^b

^a Rendement global à partir du dérivé carbonyle (2 étapes), ^b Rendement global à partir du dérivé carbonyle (3 étapes),

^c Formylation par le DMF puis allylation (AllylMgCl) ^d Propynyllithium engendré à partir du 1-bromo-1-propène et de *n*-BuLi

Tableau III.1



Entrée	Alcyne	Alcool propargylique	Méthode	Glycolate	Rendement
11			B		71% ^b
12	R-C≡CH		B		53% ^b
13		III.45, R = <i>t</i> -Bu	A	III.63, R = <i>t</i> -Bu	57% ^a
14		III.46, R = TMS	A	III.64, R = TMS	44% ^a
15		III.47, R = CH ₂ OTBDPS	B	III.65, R = CH ₂ OTBDPS	42%
16		III.48, R = C(CH ₃) ₂ OBn	B	III.66, R = C(CH ₃) ₂ OBn	72%
17	— ^e	III.49, R = Ph	B	III.67, R = Ph	85% ^b
18	— ^e	III.50, R = 2-(MeO)C ₆ H ₄	B	III.68, R = 2-(MeO)C ₆ H ₄	84% ^b
		III.51, R = 4-(CF ₃)C ₆ H ₄	B	III.69, R = 4-(CF ₃)C ₆ H ₄	

^a Rendement global à partir du dérivé carbonyle (2 étapes), ^b Rendement global à partir du dérivé carbonyle (3 étapes),
^e Alcools propargyliques préparés par alcynylation du dérivé carbonyle par l'éthynylMgBr puis couplage de Sonogashira avec l'aromatique iodé correspondant.

Tableau III.1 (suite)

Notons que certains glycolates propargyliques reportés dans le Tableau 1 ne sont pas directement issus de l'addition des acétylures de lithium sur des dérivés carbonyles. Ainsi, l'alcool secondaire III.37, substitué par un groupement allyle (Tableau III.1, entrée 4) a été préparé à partir de l'alcyne III.2 par formylation de la triple liaison (*n*-BuLi, THF, -78 °C, puis DMF) et traitement de l'aldéhyde résultant III.70 par le chlorure d'allylmagnésium (46%, deux étapes à partir de III.3) (Schéma III.52).

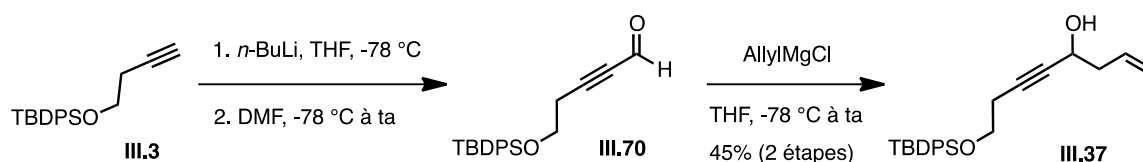


Schéma III.52

Les alcools propargyliques **III.50** et **III.51**, substitués par un groupement aromatique (Tableau III.1, entrées 17 et 18), ont été préparés à partir de l'alcool propargylique **III.71** possédant un alcyne terminal, grâce à des couplages de Sonogashira, respectivement avec le 4-iodoanisole et le 4-iodotrifluorométhylbenzène, puis engagés dans l'étape d'estérification (Schéma III.53).

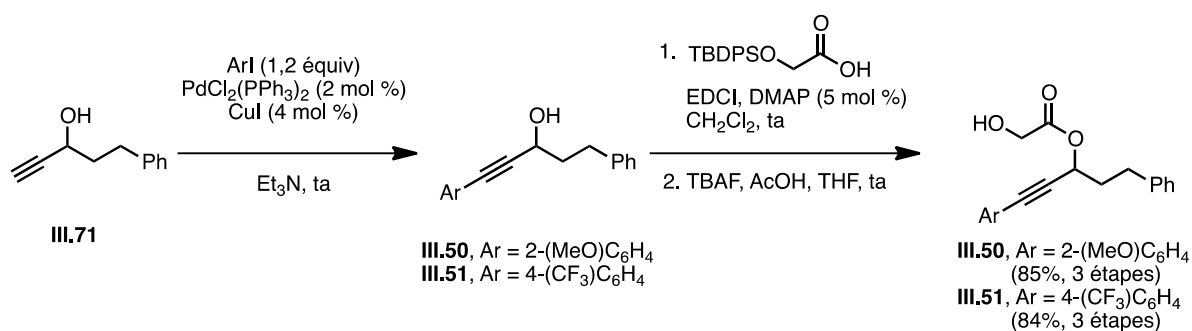
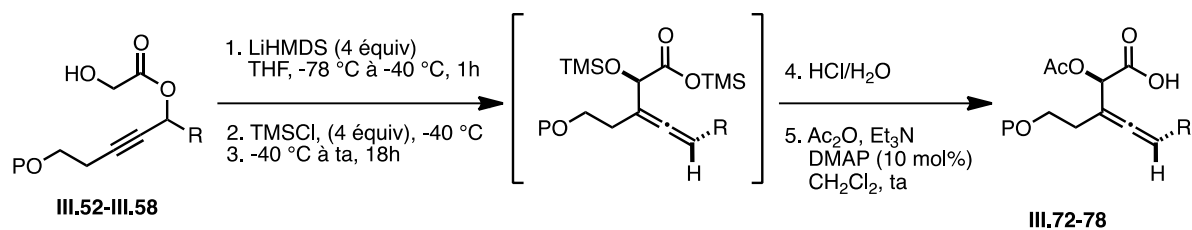


Schéma III.53

Disposant d'une petite "bibliothèque" de glycolates propargyliques, nous nous sommes intéressés à leur transformation en α-acétoxy acides β-alléniques par réarrangement sigmatropique [3,3] d'Ireland-Claisen.

3.2.3.b. Réarrangement d'Ireland-Claisen

Le réarrangement des glycolates propargyliques substitués par les groupements 2(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)éthyle et 2-(benzyloxy)éthyle en position acétylénique, comme dans les substrats modèles **III.10** et **III.13** précédemment étudiés (cf Section III.3.2.2), a d'abord été réalisé. Les glycolates **III.52-III.58** ont été traités par un excès de LiHMDS (3-4 équiv) dans le THF à -78 °C. Nous avons observé qu'il était bénéfique d'élever lentement la température du milieu réactionnel à -40 °C, en une heure, pour réaliser la double déprotonation (de l'alcool, puis en α de l'ester). Après ajout de TMSCl (3-4 équiv) puis retour à température ambiante (-40 °C à ta, 18h), le milieu réactionnel a été hydrolysé par de l'acide chlorhydrique (1M) puis le brut réactionnel a été traité par Ac₂O en présence de Et₃N et d'une quantité catalytique de DMAP (10 mol %) (CH₂Cl₂, ta). Les résultats obtenus sont reportés dans un tableau (Tableau III.2) dans lequel la réactivité des substrats modèles **III.10** et **III.13** a été rappelée (Tableau III.2, entrée 1). Le glycolate **III.52** possédant un groupement phényle en position propargylique n'a pas conduit à l' α -acétoxy acide **III.72** souhaité (Tableau III.2, entrée 2). Le traitement par LiHMDS a conduit à un mélange complexe de produits, ce qui est probablement dû à la présence d'un proton acide en position propargylique et benzylique. Dans tous les autres cas, la formation des α -acétoxyacides β -alléniques a pu être observée. La chaîne 2-phényléthyle peut être remplacée par un groupement benzyloxyméthyle (Tableau III.2, entrée 3), isopropyle (Tableau III.2, entrées 4 et 6) ou un groupement allyle (Tableau III.2, entrée 5). Les α -acétoxy acides correspondants **III.73-III.78** ont été isolés avec des rendements satisfaisants (61-78%) sur l'ensemble de la séquence (deux "étapes" de synthèse à partir des glycolates précurseurs impliquant cinq transformations chimiques). Les diastéréosélectivités ont été déterminées par analyse des spectres des α -acétoxy acides bruts. Signalons cependant qu'il n'est pas toujours aisé de savoir si les signaux secondaires observés à côté de la structure principale doivent être attribués à un diastéréoisomère minoritaire ou à d'autres impuretés. Des diastéréosélectivités élevées ont été observées dans la majorité des cas (rd > 91:9), hormis pour le composé **III.74** substitué par un groupement isopropyle (rd = 85:15) (Tableau III.2, entrées 3 à 6).

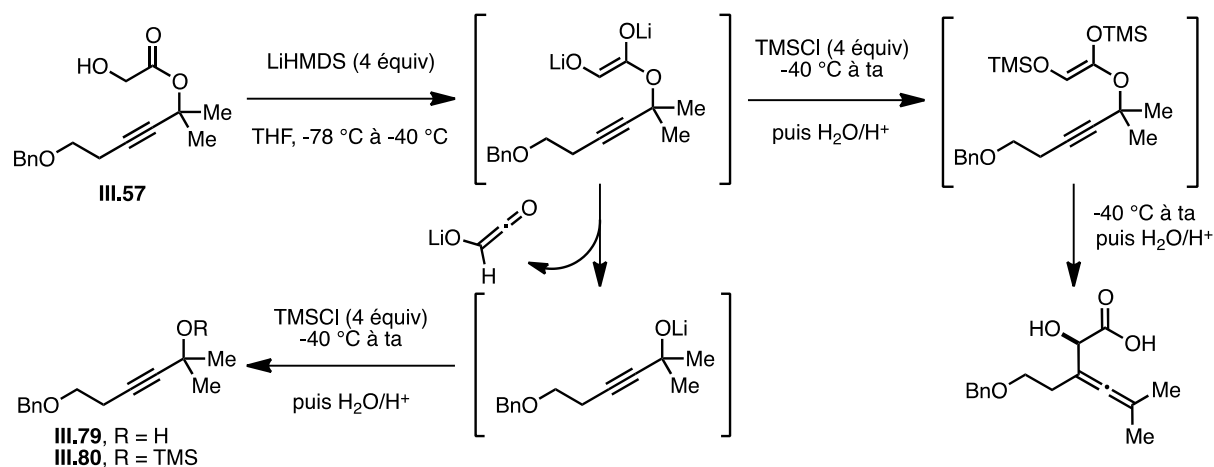


Entrée	Glycolate	Produit	(rd)	Rendement
1 (rappels)				
2 3 4 5				
6 7 8				

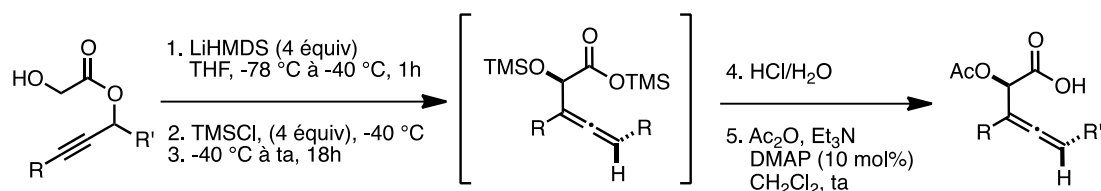
Tableau III.2

Le réarrangement des glycolates tertiaires **III.57** et **III.58** a pu être réalisé mais les α -acétoxy acides correspondants, respectivement **III.77** (23%) et **III.78** (53%) ont été obtenus avec des rendements plus faibles que dans le cas des glycolates secondaires (Tableau III.2, entrées 7 et 8). Le rendement médiocre observé dans le cas de **III.77** est probablement dû à l'instabilité de l'énolate de

lithium correspondant qui peut se décomposer partiellement en cétène et en alcoolate propargylique.⁸³ La détection de l'alcool propargylique **III.79** et de l'éther silylé **III.80** comme sous-produits de la réaction corrobore cette hypothèse. Cependant, nous n'avons pas spécifiquement optimisé les conditions d'énolisation du glycolate **III.57** (Schéma III.54).



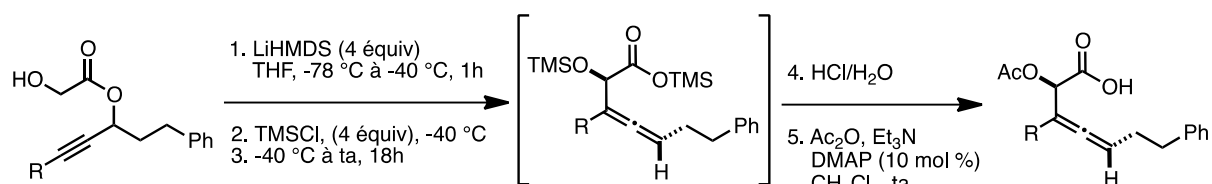
Nous avons ensuite étudié le réarrangement des glycolates **III.31** et **III.59-III.63** possédant divers groupes alkyle non fonctionnalisés en position acétylénique tels que méthyle (Tableau III.3, entrées 1 à 4), cyclohexyle (Tableau III.3, entrée 5) ou *tert*-butyle (Tableau III.3, entrée 6). Les α -acétoxy acides β -alléniques correspondants **III.81-III.86** ont été obtenus dans tous les cas avec de bons rendements, compris entre 65% et 83%, et des diastéréosélectivités élevées sauf pour les deux composés **III.84** et **III.85** issus respectivement du réarrangement des glycolates **III.62** et **III.63** possédant un substituant benzyloxyméthyle en position propargylique (Tableau III.3, entrée 3 à 4).



Entrée	Glycolate	Produit	(rd)	Rendement
1			(rd = 95:5)	68%
2			(rd > 95:5)	73%
3			(rd = 94:6)	70%
4			(rd = 85:15)	70%
5			(rd = 92:8)	83%
6			(rd > 95:5)	65%

Tableau III.3

Il nous restait ensuite à réaliser le réarrangement d'Ireland-Claisen des glycolates **III.64-III.69**, incorporant tous le même groupement 2-phényléthyle en position propargylique mais avec divers substituants en position acétylénique (Tableau III.4). Après réarrangement sigmatropique dans les mêmes conditions que pour les substrats précédents, suivi d'acétylation, nous avons pu isoler les α -acétoxy acides β -alléniques **III.87-III.92** avec des rendements moyens à satisfaisants (45-74%). Le glycolate **III.64** possédant un substituant triméthylsilyle en position acétylénique a conduit à l'acide carboxylique **III.87** comportant un motif allénysilane mais avec un rendement moyen de 45% (Tableau III.4, entrée 1). Le réarrangement est compatible avec des substituants relativement tels que CH_2OTBDPS ou $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OBn}$ (Tableau III.4, entrée 2 et 3) et des substituants aromatiques (Tableau III.4, entrée 4 et 6) qui n'étaient pas tolérés en position propargylique des glycolates.



Entrée	Glycolate	Produit	(rd)	Rendement
1	III.64, R = TMS	III.87, R = TMS	(rd = 95:5)	45%
2	III.65, R = CH ₂ OTBDPS	III.88, R = CH ₂ OTBDPS	(rd > 95:5)	58%
3	III.66, R = C(CH ₃) ₂ OBn	III.89, R = C(CH ₃) ₂ OBn	(rd > 95:5)	48%
4	III.67, R = Ph	III.90, R = Ph	(rd = 90:10)	74%
5	III.68, R = 2-(MeO)C ₆ H ₄	III.91, R = 2-(MeO)C ₆ H ₄	(rd = 90:10)	59%
6	III.69, R = 4-(CF ₃)C ₆ H ₄	III.92, R = 4-(CF ₃)C ₆ H ₄	(rd = 90:10)	58%

Tableau III.4

Forts de ces résultats sur la synthèse d' α -acétoxy acides β -alléniques diversement substitués **III.C'** par réarrangement d'Ireland-Claisen de glycolates propargyliques, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'étape-clé de cyclisation 6-*endo*-trig envisagée pour accéder aux α -acétoxy δ -lactones insaturées **III.B'** (Schéma III.55).

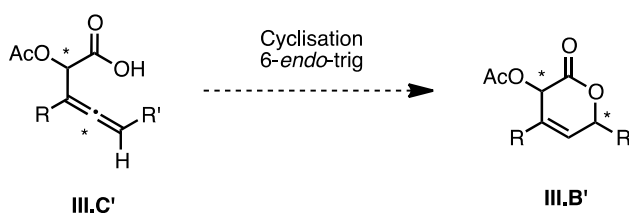


Schéma III.55

3.3. Cyclisation des α -acétoxy acides homoalléniques : Synthèse d' α -hydroxy δ -lactones

3.3.1. Mise au point des conditions réactionnelles

L'acide α -acétoxy β -allénique **III.18** a été utilisé comme substrat modèle et sa réactivité a été examinée en présence de complexes d'or(I), connus pour leur excellente capacité à activer les liaisons carbone-carbone insaturées, dont celles des allènes, et permettre ainsi l'addition de nucléophiles. Le composé **III.18** a été traité par une quantité catalytique du complexe $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2$ (10 mol %) dans le dichlorométhane.¹²⁰ A température ambiante, aucune réaction ne se produit mais le chauffage du milieu réactionnel au reflux a conduit à un nouveau produit dont la structure correspond à la γ -alkylidène γ -lactone α,β -insaturée **III.93**. Ce dernier composé a été obtenu sous la forme d'un unique isomère géométrique et isolé avec un rendement de 41%. La structure des sous-produits formés n'a pas pu être déterminée. La configuration de la double liaison exocyclique n'a pas été attribuée avec certitude mais nous avons supposé que l'isomère de configuration (Z) (le plus stable) était formé de façon majoritaire (Schéma III.56).

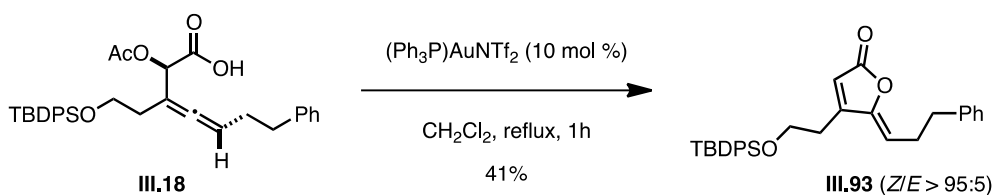


Schéma III.56

La formation de la lactone **III.93** pourrait être expliquée par l'attaque de la fonction acide carboxylique sur l'allène, activé par le complexe d'or(I), selon un mode 5-*endo*-dig (Schéma III.57, voie a) ou un mode 5-*exo*-dig (Schéma III.57, voie b), qui mènerait respectivement aux complexes allyl-or **III.94** et **III.95**. Plusieurs évolutions sont envisageables pour ces espèces organométalliques. La protodéauration des complexes **III.94** et **III.95**, connue pour s'effectuer préférentiellement par protonation de la double liaison dans le cas des espèces allyl-or,¹²¹ conduirait aux γ -lactones **III.96** et **III.97** qui subiraient une élimination d'acide acétique pour fournir le γ -alkylidène buténolide conjugué **III.93** (Schéma III.57, voies c et d). La formation de la lactone **III.93** pourrait être aussi expliquée par l'élimination du groupement acétoxy, ou d'acide acétique, à partir des complexes **III.94** et **III.95** (Schéma III.57, voies e et f). La formation d'un cycle à cinq chaînons rentrerait donc en

¹²⁰ N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4133-4136.

¹²¹ a) P. C. Young, M. S. Hadfield, L. Arrowsmith, K. M. Macleod, R. J. Mudd, J. A. Jordan-Hore, A.-L. Lee, *Org. Lett.* **2012**, 14, 898-901; b) R. B. Ahmadi, P. Ghanbari, N. A. Rajabi, A. S. K. Hashmi, B. F. Yates, A. Ariafield *Organometallics* **2015**, 34, 3186-3195.

compétition avec le mode de cyclisation 6-*endo*-trig qui produirait un complexe vinyl-or **III.98** (Schéma III.57, voie g). Cette dernière espèce organométallique devrait ensuite subir une protodéauration pour mener à la δ -lactone **III.99** attendue et régénérer le catalyseur (Schéma III.57, voie h).

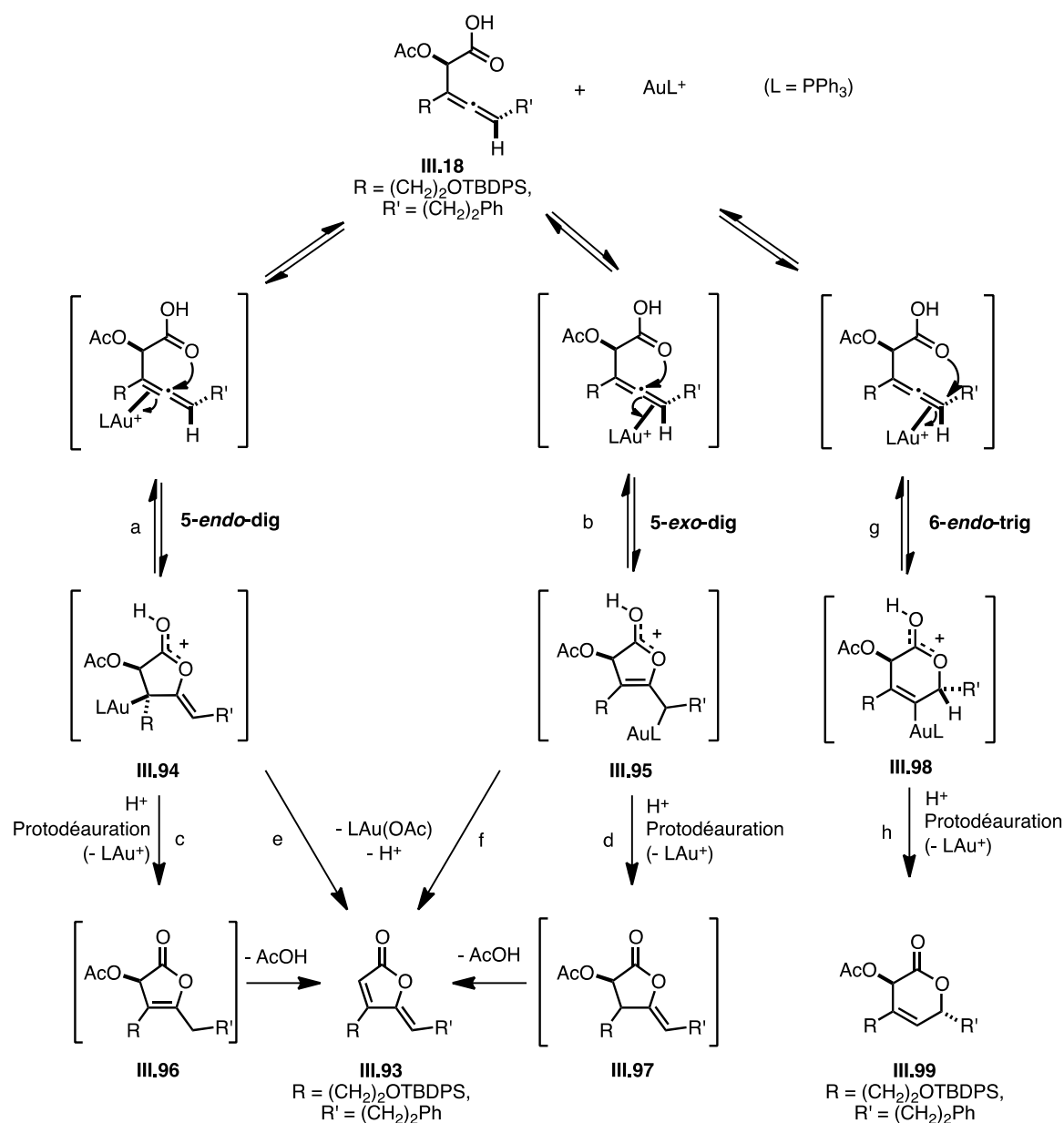


Schéma III.57

Nous étions donc confrontés à un problème *a priori* difficile à résoudre lié au contrôle de la régiosélectivité de la cyclisation de la fonction acide sur l'allène pour éviter la formation de cycles à cinq chaînons. Cependant, nous avons pensé que la formation des complexes allyl-or **III.94** et **III.95** et vinyl-or **III.98** étaient des étapes réversibles. Il était donc envisageable que les constantes de vitesses des réactions ultérieures de protodéauration (Schéma III.57, voies c, d et h) ou d'élimination (Schéma

III.57, voies e et f) contrôlent la proportion relative des lactones **III.93** et **III.99**. Krause *et al.* avaient observé que l'addition de NIS dans le milieu réactionnel lors des cyclisations d'alcools β -alléniques conduisait à une accélération notable des réactions et à la formation des dihydropyranes correspondant incorporant un iodure vinylique.¹⁰⁶ Nous avons souhaité tester l'effet de cet additif sur notre substrat. L'acide β -allénique **III.18** a été traité par le complexe $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2$ (10 mol %) en présence d'un équivalent de NIS. Dans ces conditions, le substrat a été intégralement consommé après 10 minutes à température ambiante pour conduire à un mélange de composés duquel nous sommes parvenus à isoler la δ -lactone **III.100** possédant un iodure vinylique, avec un rendement de 63%. Celle-ci a été obtenue sous forme d'un diastéréomère très majoritaire (rd = 90:10). La réduction de la liaison carbone-iodure par l'hydruure de tri(*n*-butyl)étain en présence d'AIBN comme initiateur (THF, 55 °C) a fourni la lactone **III.99** désirée avec un rendement de 63% et une très bonne diastéréosélectivité (rd = 94:6) (Schéma III.58).

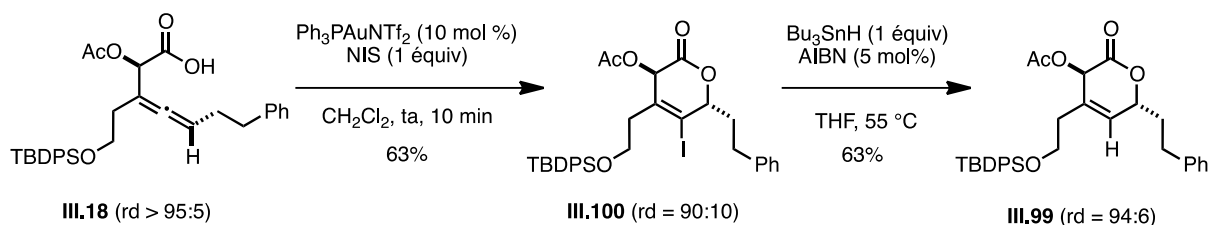


Schéma III.58

Ce résultat semblait indiquer que le complexe vinyl-or **III.98** était susceptible de se former et que celui-ci pouvait réagir avec un agent électrophile puissant tel que NIS pour conduire à la lactone iodée **III.100**. La protodéauration d'espèces organométalliques de type vinyl-or est une étape élémentaire intervenant dans de nombreuses transformations catalysées par les complexes d'or(I), notamment les additions de nucléophiles sur des allènes.¹⁰² Plusieurs publications ont indiqué que la protodéauration, qui assure la régénération du catalyseur, est l'étape cinétiquement déterminante de ces transformations. Les travaux publiés par les groupes de Blum et Hammond¹²² ainsi qu'une étude théorique plus récente de Hashmi, Ariaferd *et al.*¹²¹ ont montré que la protodéauration des espèces vinyl-or était accélérée par les ligands donneurs sur l'atome d'or et les substituants donneurs sur la double liaison qui augmentent la densité électronique sur le carbone *ipso*.

En lien avec ces publications, nous avons souhaité modifier le protocole de cyclisation en changeant la nature du ligand de l'or, et en ajoutant un acide de Brønsted pour faciliter la

¹²² a) L.-P. Liu, B. Xu, M. S. Mashuta, G. B. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642-17643; b) K. E. Roth, S. A. Blum, *Organometallics* **2010**, *29*, 1712-1716; c) W. Wang, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *54*, 5697-5705.

protodéauration. L'utilisation du catalyseur d'Echavarren [Au]-I,¹²³ qui possède un ligand di(*tert*-butyl)biarylphosphine, plus σ -donneur que PPh_3 , a été considérée. Cependant, le traitement de l'acide **III.18** par le complexe [Au]-I (10 mol %) (CH_2Cl_2 , reflux) a de nouveau conduit à la γ -alkylidène butyrolactone **III.93** avec un meilleur rendement (86%) que lorsque $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2$ était utilisé (Schéma III.59).

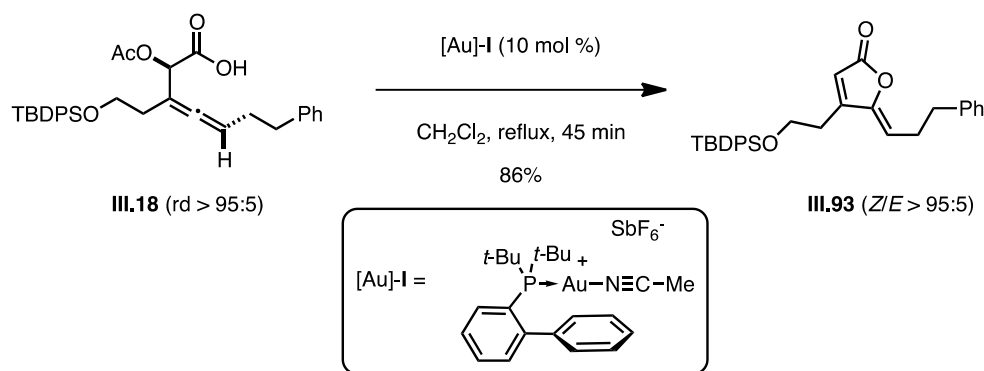


Schéma III.59

L'influence d'un acide de Brønsted possédant un contre-ion peu nucléophile tel que MeSO_3H a alors été évaluée lors du traitement de l'acide β -allénique **III.18** par une quantité catalytique de $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2$ (10 mol %). En présence d'une quantité catalytique de MeSO_3H anhydre (10 mol %), l'acide **III.18** a été lentement converti en γ -alkylidène butyrolactone **III.93** (CH_2Cl_2 , ta, 72h), qui a été isolée avec un rendement de 56%. Cependant, l'utilisation d'une quantité stoechiométrique d'acide a accéléré la vitesse de disparition du substrat **III.18** (CH_2Cl_2 , ta, 1h) et a conduit à l' α -acétoxy δ -lactone **III.99** désirée, issue de la cyclisation 6-*endo*-trig de l'acide sur l'allène. La lactone **III.99** a été obtenue sous forme d'un unique diastéréomère (observable par analyse du brut réactionnel par spectroscopie RMN ^1H) et elle a été isolée avec un bon rendement de 77% (Schéma III.60).

¹²³ a) C. Nieto-Oberhuber, S. López, L. Muñoz, S. J. Cárdenas, E. Bunuel, C. Nevado, A. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6146-6148; b) C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6178-6179.

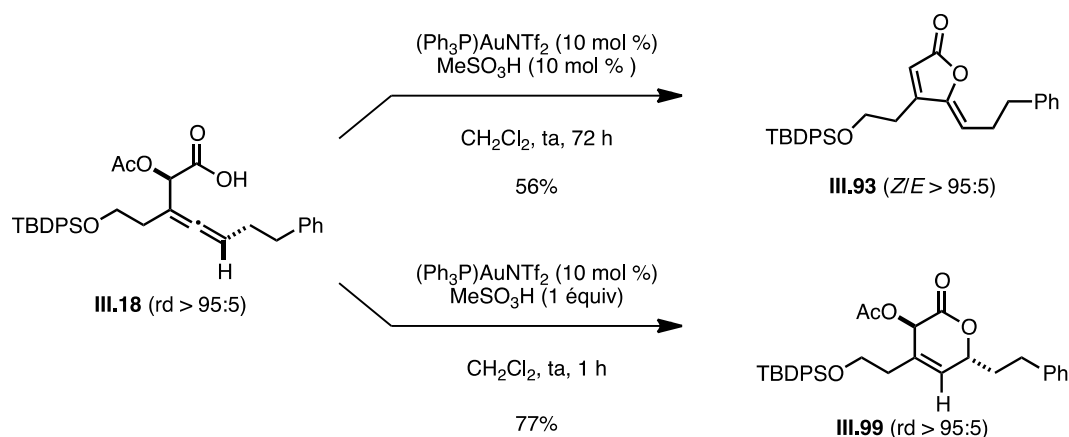
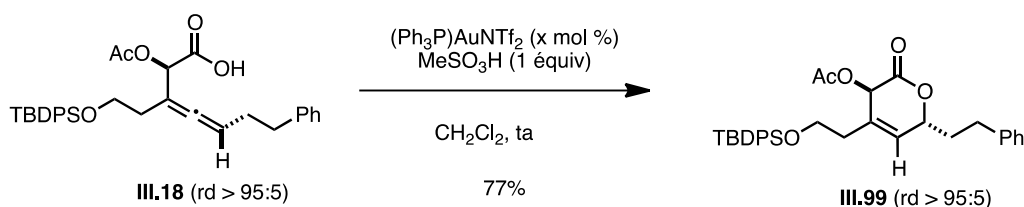


Schéma III.60

Signalons qu'il est possible de réduire la charge catalytique en complexe $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2$ (5 ou 2.5 mol %), en conservant le même mode opératoire mais le rendement en lactone **III.99** est alors inférieur. Une expérience de contrôle a été réalisée en l'absence de complexe d'or(I). Aucune évolution n'a été observée (CH_2Cl_2 , ta, 16h) ce qui montre que la formation de la lactone **III.99** à partir de l'acide **III.18** n'est pas due à une catalyse par l'acide de Brönsted MeSO_3H (Schéma III.61). Signalons que l'utilisation de sels d'or (AuCl_3 , AuCl) associés ou non à l'acide méthanesulfonique n'a pas permis d'obtenir la lactone **III.99**.



Charge catalytique	Temps	Résultats
10 mol %	1h	77%
5 mol %	1h	59%
2.5 mol %	3h	41%
0 mol %	16h	—

Schéma III.61

Ainsi, l'addition d'un acide de Brönsted tel que MeSO_3H a une influence remarquable sur le contrôle de la régiosélectivité de la cyclisation de l'acide α -acétoxy β -allénique **III.18**. Si l'on considère que l'activation électrophile de l'allène et l'attaque nucléophile de l'acide peuvent potentiellement engendrer, de manière réversible, les complexes allyl-or **III.94**, **III.95** et vinyl-or

III.98, le rôle de l'acide méthanesulfonique pourrait être expliqué par l'accélération de la protodéauration de l'espèce organométallique **III.98**. Cette étape deviendrait alors plus rapide que l'élimination d'acide acétique à partir de **III.94** et **III.95** menant au γ -alkylidène butyrolactone **III.93**. Si une protodéauration des espèces allyl-or **III.94** et **III.95** est aussi impliquée dans le mécanisme de formation de la lactone à cinq chaînons **III.93**, cette étape doit se produire par protonation de la double liaison.¹²² Or la double liaison est liée à un groupe électroattracteur dans les espèces allyl-or **III.94** et **III.95** (espèce de type oxonium) et il est donc probable que la protodéauration de ces espèces organométalliques soit plus lente que celle du vinyl-or **III.98** en présence d'un excès de MeSO₃H (Schéma III.62).

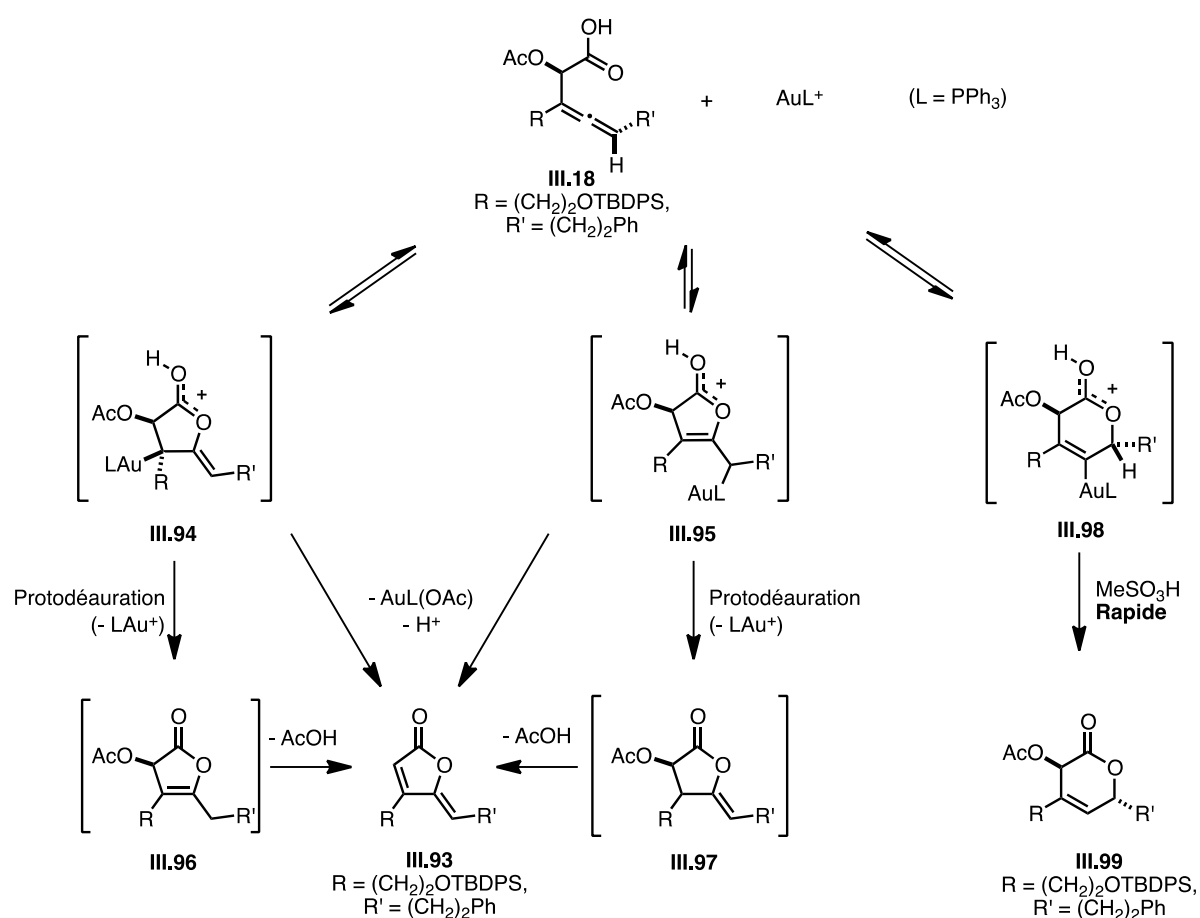


Schéma III.62

Avant de déterminer le champ d'application de cette nouvelle cyclisation des acides α -acétoxy β -alléniques, la réactivité du second substrat modèle **III.21**, possédant un éther de benzyle potentiellement nucléophile, a été examinée. Dans les conditions développées précédemment [(Ph₃P)AuNTf₂ (10 mol %), MeSO₃H (1 équiv), CH₂Cl₂, ta], l'acide β -allénique a bien conduit à

III.21 (rd > 95:5) $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta}]{(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2 (10 \text{ mol } \%), \text{MeSO}_3\text{H} (1 \text{ \u00e9quiv})}$ **III.101** (rd = 94:6) 82%

III.28 (rd > 95:5) $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta}]{\begin{array}{l} 1. \text{LiOH} \\ \text{THF/H}_2\text{O}, (1:1) \\ 2. \text{Ac}_2\text{O}, \text{Et}_3\text{N} \\ \text{DMAP} (10 \text{ mol } \%) \end{array}}$ **III.102** (rd > 95:5) 75%

III.102 (rd > 95:5) $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta}]{(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2 (10 \text{ mol } \%), \text{MeSO}_3\text{H} (1 \text{ \u00e9quiv})}$ **III.103** (rd = 94:6) 58%

3.3.2. Généralisation : Champ d'application de la réaction

Les conditions de cyclisation mises au point précédemment ont été appliquées aux autres α -acétoxy acides β -alléniques que nous avons préparés. Dans le cas des acides **III.73** à **III.75**, substitués par une chaîne 2-(*tert*-butyldiphénylesilyloxy)éthyle, seule la cyclisation de **III.73** possédant un groupement benzyloxyméthyle, a pu être réalisée efficacement pour obtenir la lactone **III.104** avec un rendement moyen de 54%. Le substrat **III.74**, possédant un groupement isopropyle encombrant, adjacent au site de cyclisation de la fonction acide, n'a fourni la lactone **III.105** qu'en très faibles quantités puisqu'elle n'a été observée que dans le brut réactionnel. Quant au substrat **III.75**, substitué par un groupement allyle, la formation de la lactone **III.106** attendue n'a pas pu être observée. En réduisant la quantité d'acide de Brønsted (0.5 équiv), nous avons été capables d'obtenir l' α -acétoxy δ -lactone **III.107** avec un rendement moyen de 48% et une érosion de la diastéréosélectivité (rd = 83:17) probablement due à l'épimérisation de l'allène (Schéma III.64).

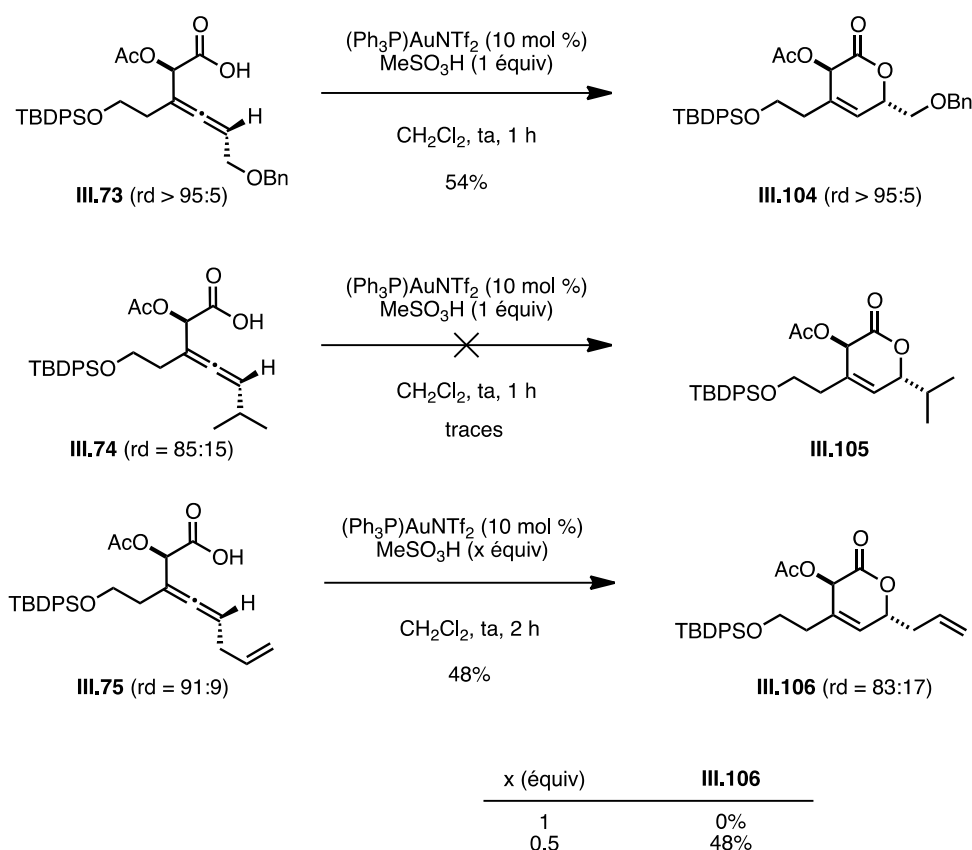


Schéma III.64

La cyclisation des acides **III.73**, **III.74** et **III.75** étant plus lente que celle des substrats "modèles", comportant un substituant 2-phényléthyle, une déprotection compétitive de l'alcool primaire, protégé sous la forme d'un éther silylé, se produit en présence de MeSO_3H . L'alcool

engendré peut alors donner lieu à des processus de cyclisation compétitifs sur l'allène catalysés par l'or(I), ce qui explique les rendements faibles observés. La cyclisation de l'acide β -allénique **III.88**, comportant un groupement (*tert*-butyldiphénylesilyloxy)méthyle en β , en lactone **III.107** a néanmoins pu être réalisée avec un rendement correct de 66% mais avec une légère érosion de la diastéréosélectivité (Schéma III.65).

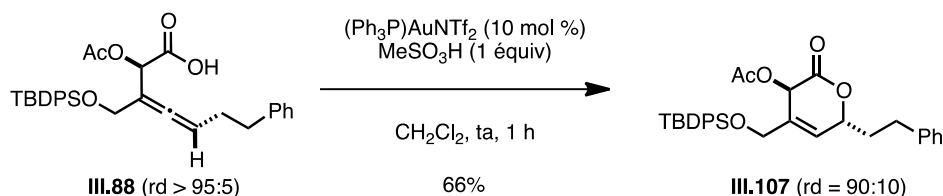


Schéma III.65

Les substrats dépourvus de groupements protecteurs d'alcools sensibles en milieu acide n'ont évidemment pas posé ce type de problèmes. Les acides β -alléniques **III.76-III.78** ont été facilement convertis en lactones **III.108-III.110** (32-61%). Signalons que la réaction a été conduite sur une faible quantité de produit dans le cas de **III.77** et le rendement (32%) n'a pas été optimisé mais pourrait très probablement être amélioré. L'excellent rendement en lactone spirocyclique **L.110** montre qu'une disubstitution sur le carbone de l'allène favorise la cyclisation, ce qui est en accord avec les résultats rapportés dans le cas des cyclisations de nucléophiles sur les allènes catalysées par l'or (ou l'argent) (Schéma III.66).⁹⁸

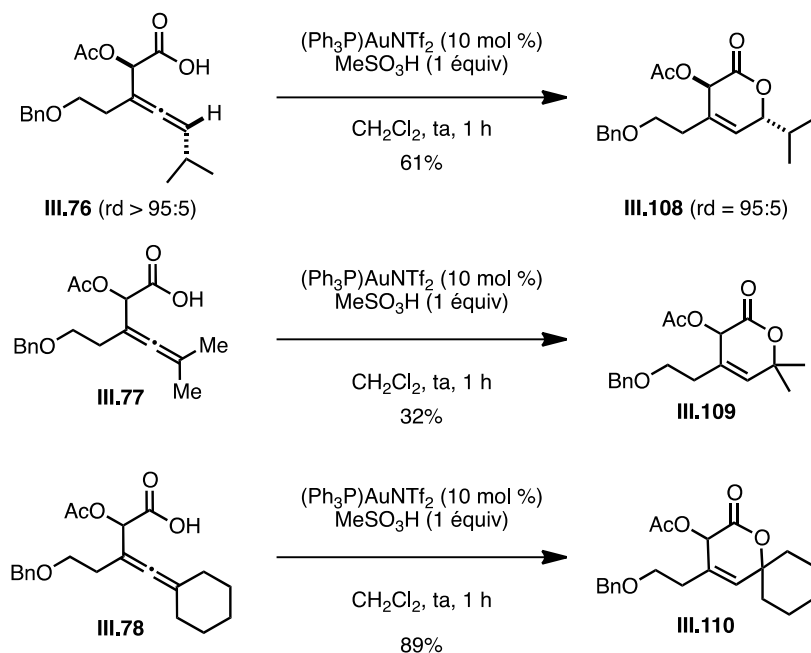


Schéma III.66

La réactivité des acides α -acétoxy β -alléniques **III.82-III.85** possédant des substituants alkyle, linéaires et ramifiés en β a été ensuite examinée. Les α -acétoxy δ -lactones γ,δ -insaturées **III.111** et **III.112** substituées par des chaînes alkyles linéaires, ont été isolées avec de très bons rendements (89-99%) (Tableau III.5, entrées 1 et 2), une légère érosion de la diastéréosélectivité étant parfois notée, bien qu'il soit difficile d'accéder à une valeur très précise du rapport diastéréomérique par analyse des spectres RMN ^1H des bruts réactionnels. Les lactones **III.113** et **III.114** ont été obtenues avec des rendements inférieurs (53-56%) (Tableau III.5, entrées 3 et 4) mais un substituant alkyle secondaire semble toléré en β de la fonction acide (Tableau III.5, entrée 4).

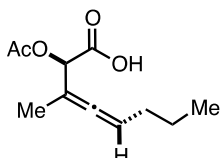
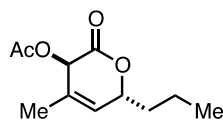
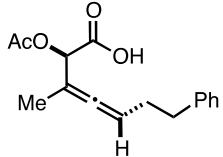
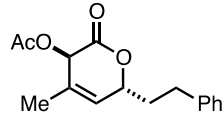
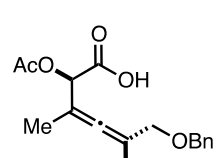
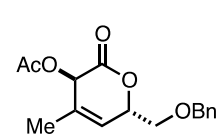
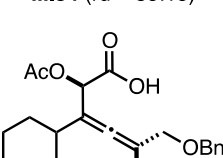
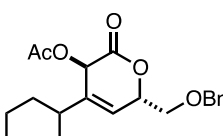
$ \begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{AcO} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{C} \quad \text{OH} \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \quad \text{C} = \text{C} \quad \text{R}' \\ \\ \text{H} \end{array} & \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ ta, 1 h}]{\begin{array}{c} (\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2 \text{ (10 mol \%)} \\ \text{MeSO}_3\text{H (1 équiv)} \end{array}} & \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{AcO} \quad \text{C} \quad \text{O} \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \quad \text{C} = \text{C} \quad \text{R}' \end{array} \\ \text{III.82-III.85} & & \text{III.111-III.114} \end{array} $			
Entrée	Acide homoallénique	Lactone (rd)	Rendement
1	 III.82 (rd > 95:5)	 III.111 (rd = 92:8)	99%
2	 III.83 (rd = 94:6)	 III.112 (rd = 88:12)	89%
3	 III.84 (rd = 85:15)	 III.113 (rd = 85:15)	56%
4	 III.85 (rd = 92:8)	 III.114 (rd = 92:8)	53%

Tableau III.5

Si l'effet de l'additif acide (MeSO_3H) en présence du complexe $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2$ a été clairement mis en évidence, le groupement protecteur acétate de la fonction alcool en α est également important. Nous avons en effet préparé l' α -alcoxy acide β -allénique **III.115** dans lequel la fonction

alcool en α est protégée sous forme d'éther de *para*-méthoxybenzyle (PMB)¹²⁴ et ce substrat a été soumis aux conditions de cyclisation précédemment optimisées. La formation d'un composé hétérocyclique oxygéné a bien été observée mais il s'agit du dihydrofurane **III.116** ne possédant plus de groupement PMB. Ce composé a été isolé sous la forme d'un unique diastéréomère avec un rendement de 60%. La formation de **III.116** peut être expliquée par la cyclisation 5-*endo*-dig de l'éther α -allénique qui mènerait au complexe vinyl-or **III.117** possédant un oxonium. Après élimination du cation *para*-méthoxybenzyle et protodéauration en présence de MeSO₃H, le dihydrofurane **III.116** serait engendré (Schéma III.67).

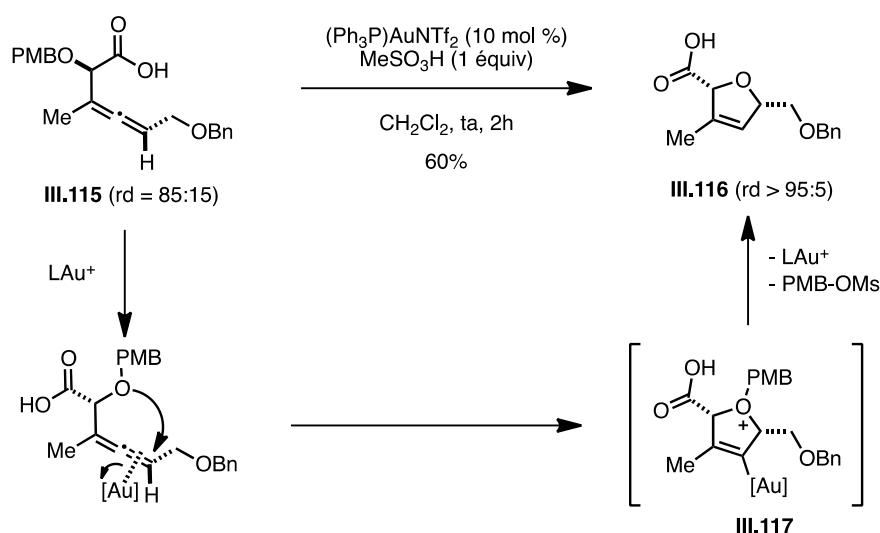


Schéma III.67

La réaction ne tolère pas la présence d'un substituant aussi encombré qu'un groupe *tert*-butyle dans les conditions habituelles. En effet, aucune conversion du substrat **III.86** ne se produit à température ambiante. En chauffant le milieu réactionnel au reflux du dichlorométhane, nous avons observé la formation du γ -alkylidène buténolide **III.118** (39%). L'activation électrophile de la double liaison "distale" de l'allène **III.86** (moins encombrée) et la cyclisation de l'acide peuvent potentiellement conduire, de manière réversible, aux complexes allyl-or **III.119** ou vinyl-or **III.120**. La formation du vinyl-or **III.120** est probablement beaucoup plus lente que celle de l'allyl-or **III.119**, en raison des interactions stériques qui se développent à l'état de transition entre le groupement *tert*-butyle et le fragment métallique LAu^+ . Cette hypothèse permettrait d'expliquer la formation préférentielle du γ -alkylidène buténolide **III.118**, la lactone **III.121** n'ayant pas été observée. (Schéma III.68).

¹²⁴ La préparation de ce substrat a été décrite en partie expérimentale

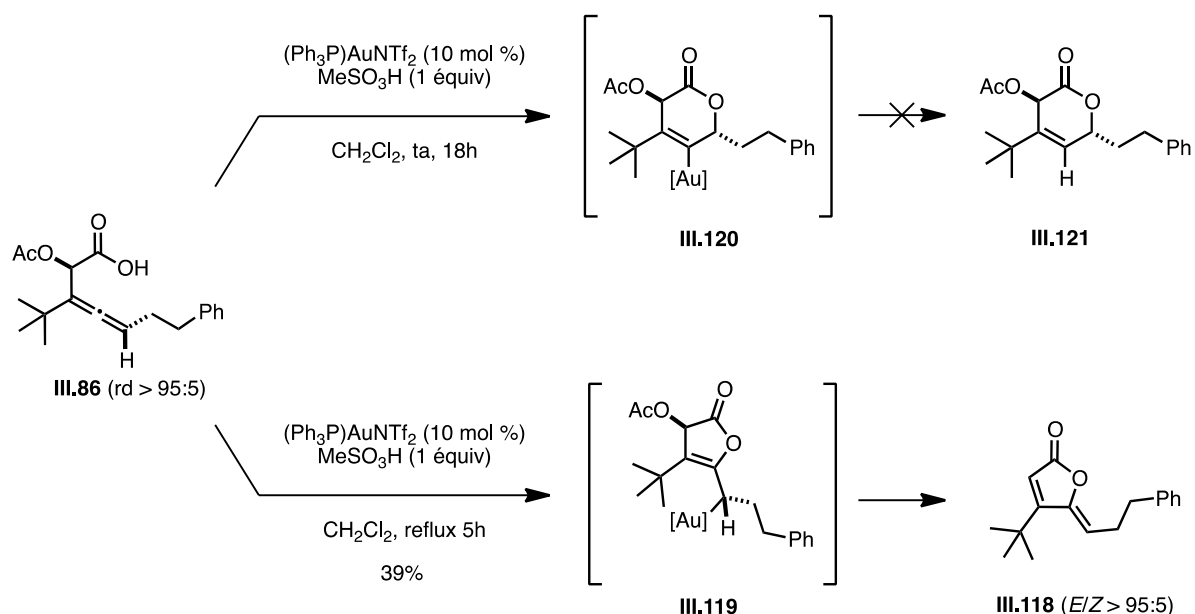


Schéma III.68

Si la formation d'un intermédiaire allyle-or est favorisée dans le cas du substrat **III.86**, elle l'est évidemment aussi dans le cas de l'allénysilane **III.87** pour des raisons électroniques. En effet, l'atome de silicium est susceptible de stabiliser la charge partielle positive qui se développe sur le carbone central de l'allène (effet β) lors de l'activation électrophile par le complexe d'or(I), ce qui favorise le mode de cyclisation 5-*exo-dig* et explique la formation de la lactone **III.122**. La présence de l'atome de silicium modifie également la stéréosélectivité de la réaction puisque le γ -alkylidène buténolide **III.122**, à la différence de son analogue **III.118**, substitué par un groupement *tert*-butyle, a été obtenu sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques (Schéma III.69).

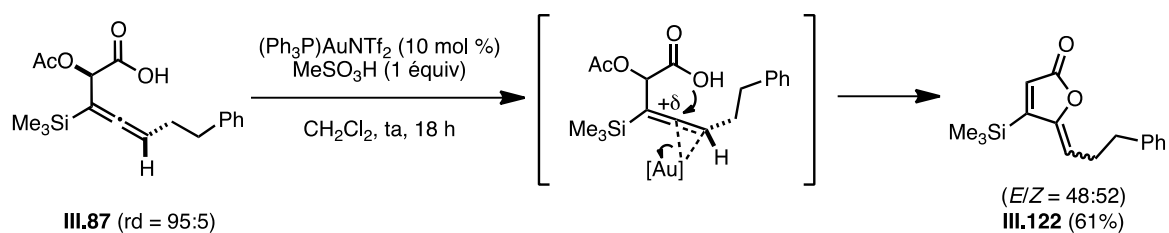


Schéma III.69

Enfin, la réactivité des acides β -alléniques **III.90-III.92** substitués par un groupement aromatique a été étudiée et a fourni des informations intéressantes. La cyclisation de l'acide **III.90**, substitué par un groupement phényle, a conduit à la lactone **III.123** avec un bon rendement (70%). L'érosion de la diastéréosélectivité observée est probablement due à une épimérisation partielle de l'allène dans les conditions de la réaction, *via* la formation d'un carbocation allylique stabilisé par le

groupement aromatique (carbocation cinnamique). Ce phénomène a déjà été noté dans le cas d'hétérocyclisations catalysées par l'or(I) impliquant des phényl-allènes.¹⁰⁶ Alors que la cyclisation de **III.90** a requis un temps de réaction de cinq heures à température ambiante, celle du substrat analogue **III.91** possédant un groupement 2-méthoxyphényle en β , est complète en trois heures et a fourni la lactone **III.124** avec un très bon rendement de 84%. Au contraire, une cyclisation beaucoup plus lente a été observée pour l'acide β -allénique **III.92** (CH_2Cl_2 , ta, 18h) et la lactone correspondante **III.125** a été isolée avec un rendement moyen de 54%, nettement inférieur à ceux obtenus dans les deux cas précédents (Schéma III.70).

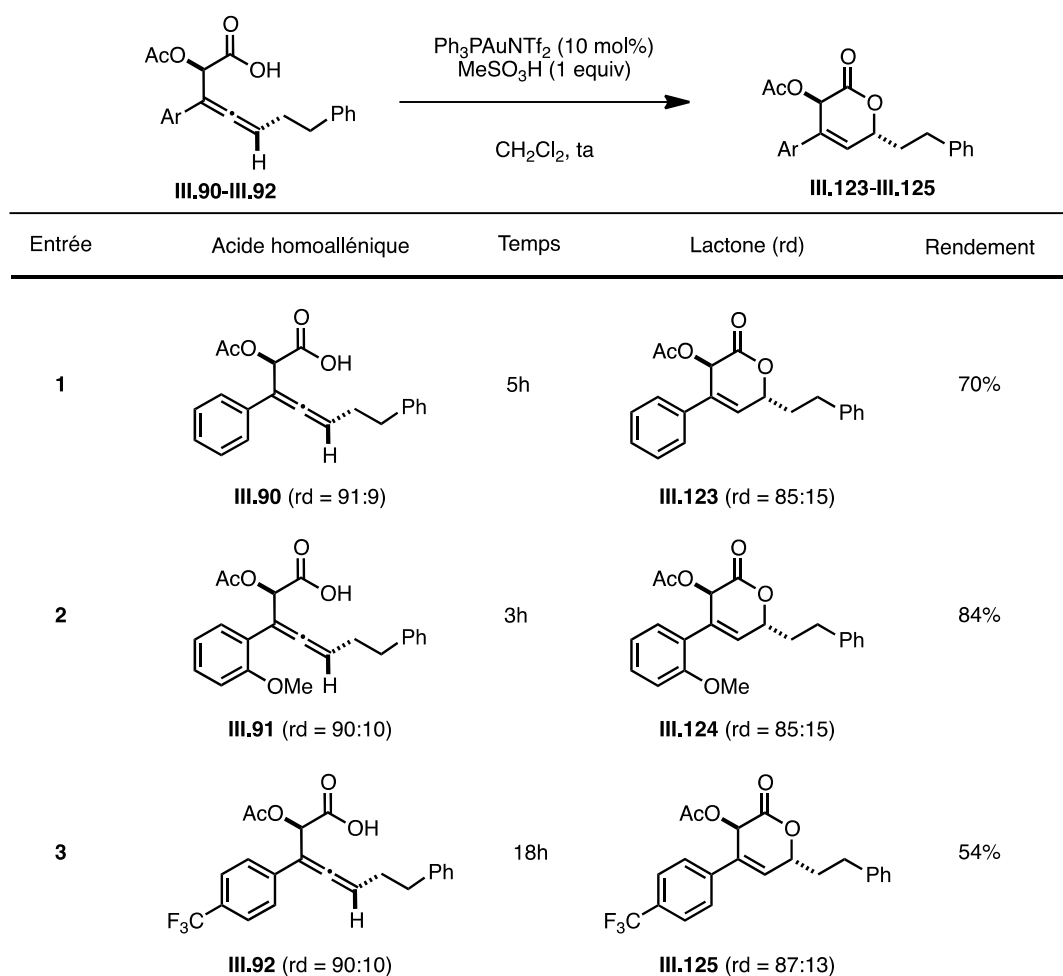


Schéma III.70

Nous avons émis l'hypothèse que la protodéauration d'une espèce vinyl-or intermédiaire constituait l'étape cinétiquement déterminante de la cyclisation des acides β -alléniques en δ -lactones insaturées. Cette hypothèse est corroborée par les différences de réactivité observées dans le cas des acides β -aryl alléniques **III.90-III.92**. En effet, ces substrats engendrent par cyclisation 6-*endo*-trig des complexes vinyl-or de type **III.126** dont la protodéauration sera d'autant plus rapide que le carbone *ipso* (Cy) est riche en électrons, c'est à dire dans le cas où un groupement méthoxy

donneur par effet mésomère est situé en position *ortho* du noyau aromatique (substrat **III.91**). Inversement, la présence du groupement CF₃ en *para* (substrat **III.92**) sur le noyau aromatique ralentit la protodéauration de **III.126** (Schéma III.71).

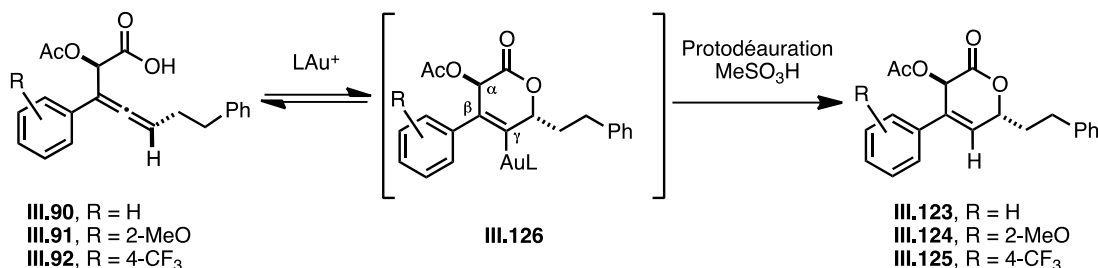


Schéma III.71

Nous avons donc mis au point des conditions opératoires permettant de réaliser la cyclisation des acides α-acétoxy β-alléniques **III.C'** en α-acétoxy δ-lactones β,γ-insaturées **III.B'** catalysée par un complexe d'or(I). L'utilisation d'un acide protique (MeSO₃H) s'est révélée cruciale pour favoriser le processus de cyclisation 6-*endo*-trig par rapport aux processus compétitifs 5-*exo*- ou 5-*endo*-dig. Le rôle de l'acide de Brønsted serait d'accélérer la protodéauration des complexes vinyl-or intermédiaires engendrés, de manière réversible, par cyclisation 6-*endo*-trig de l'acide carboxylique sur l'allène. Un transfert de chiralité efficace de la chiralité axiale de l'allène vers le nouveau carbone asymétrique créé se produit dans la majorité des cas, hormis pour quelques substrats (Schéma III.72).

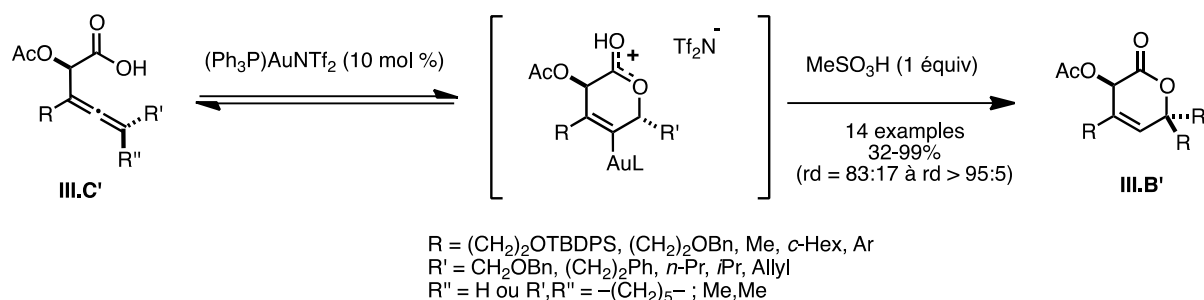


Schéma III.72

Nous nous sommes ensuite intéressés à mettre au point les conditions opératoires pour réaliser les dernières transformations envisagées dans notre approche synthétique des α-hydroxy δ-lactones **III.A'**, à savoir la déprotection de l'alcool secondaire dans les δ-lactones **III.B'**, suivie de l'hydrogénation de la double liaison dirigée par le groupement hydroxy (Schéma III.73).

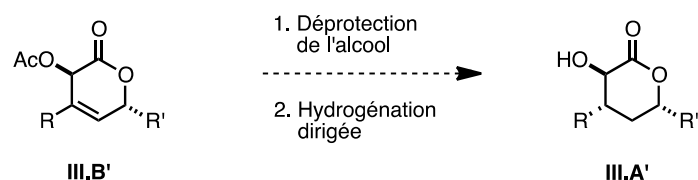


Schéma III.73

3.3.3. Accès aux α-hydroxy δ-lactones β,δ-disubstituées

Pour réaliser la coupure du groupement acétyle, en présence de la lactone, nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'une transestérification par le méthanol. Cette transformation a d'abord été testée en milieu basique en traitant l'α-acétoxy δ-lactone insaturée **III.99** par une quantité catalytique de carbonate de potassium dans le méthanol anhydre. Dans ces conditions, la lactone a été rapidement transformée en un mélange d'acétate d'énol **III.127** et d'énol **III.128**, isolés avec des rendements respectifs de 20% et 22% après séparation par chromatographie sur colonne de silice. La formation de ces composés pourrait être expliquée par l'isomérisation de la double liaison de la lactone β,γ-insaturée **III.99**, catalysée par la base, en α-acétoxy δ-lactone α,β-insaturée **III.127**, plus stable, suivie de la méthanolyse incomplète de l'acétate d'énol en énol **III.128** (stabilisé par liaison hydrogène intramoléculaire) (Schéma III.74).

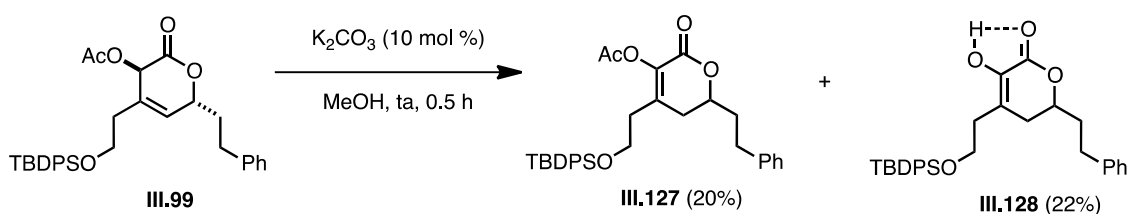


Schéma III.74

Signalons que l'utilisation d'une quantité catalytique de cyanure de potassium (20 mol %) (MeOH, ta)¹²⁵ a conduit aux mêmes produits **III.127** et **III.128** issus de la migration de la double liaison.

L'utilisation d'une transestérification en milieu acide a été considérée mais ces conditions nous semblaient incompatibles avec l'éther silylé présent dans le substrat modèle **III.99**. La lactone **III.101**, incorporant un éther de benzyle, a été traitée par HCl (engendré par méthanolyse du chlorure d'acétyle) dans le méthanol. Après 24 h, la transestérification a été complète et l'α-hydroxy δ-lactone insaturée **III.129** a été isolée avec un rendement moyen de 62%, dû à la formation de sous-produits non identifiés. Aucune épimérisation n'a été observée dans ces conditions (Schéma III.75).

¹²⁵ K. Mori, M. Tominaga, T. Takigawa, M. Matsui, *Synthesis* **1973**, 790-791.



III.101

 Lipase *Candida Rugosa*

 Toluène/tampon phosphate (2:1) (pH = 7.2)

 (-)-III.129 (46%)

 [α]_D²⁰ - 22.9 (c 0.4, CHCl₃)

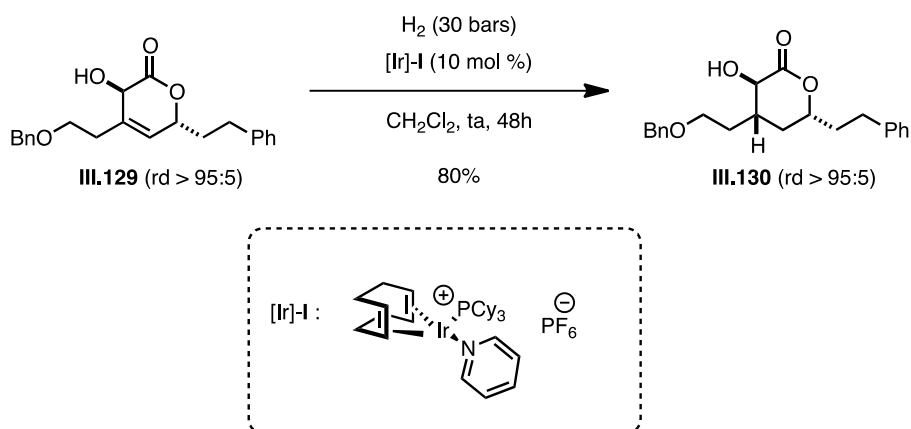
 III.101 (51%)

Schéma III.76

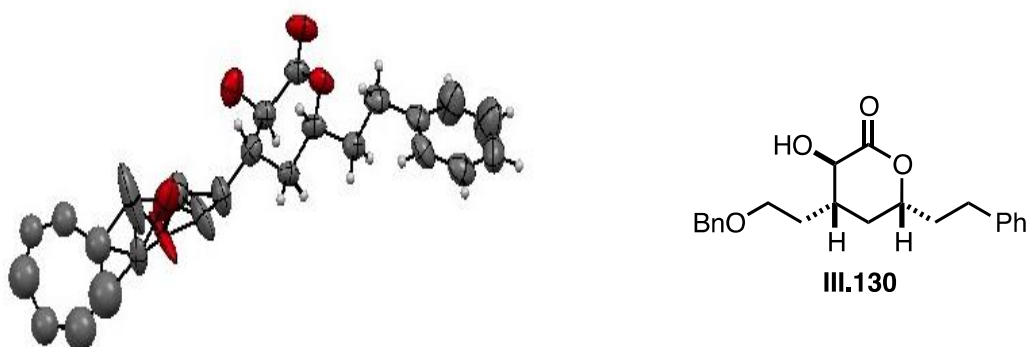
L'alcool (–)-**III.129** a été isolé avec un rendement de 46% alors que l'acétate **III.101** n'ayant pas réagi a été récupéré (51%). L'alcool (–)-**III.129** possède une activité optique mais la valeur exacte de son excès énantiomérique n'a pas pu être déterminée avec certitude dans l'état actuel de nos travaux. Les conditions d'analyse par chromatographie en phase fluide supercritique (SFC) sur colonne chirale doivent être encore optimisées mais les résultats semblent prometteurs (ee > 95%). La configuration absolue des produits formés à l'issue de ce dédoublement cinétique n'a pas non plus été encore attribuée.

Disposant de l'α-hydroxy δ-lactone insaturée **III.129**, l'hydrogénation diastéréosélective de la double liaison, dirigée par le groupement hydroxyle, a été étudiée en présence du catalyseur de Crabtree [Ir]-I.⁵⁸ Cette transformation s'est révélée beaucoup plus difficile à réaliser que nous ne l'avions anticipé. C'est en présence d'une charge catalytique importante en [Ir]-I (10 mol %) et en opérant sous forte pression de dihydrogène (30 bars) (CH₂Cl₂, ta, 48h) que la double liaison de **III.129**

a pu être hydrogénée pour obtenir, avec un contrôle total de la diastéréosélectivité, l' α -hydroxy δ -lactone **III.130** désirée (rd > 95:5) avec un rendement de 80% (Schéma III.77).



La lactone **III.130** étant solide à température ambiante, nous avons pu isoler des cristaux qui ont permis une analyse radiocristallographique par diffraction des rayons X.¹²⁶ Le cliché obtenu a permis d'attribuer sans ambiguïté la configuration relative de la lactone trisubstituée **III.130**. L'orientation relative *anti* du groupement hydroxy en α et du substituant 2-phényléthyle en δ a confirmé les configurations relatives précédemment attribuées aux α -acétoxyacides β -alléniques issus de réarrangements sigmatropiques d'Ireland-Claisen des glycolates propargyliques (Schéma III.78).



NB : La dispersion observée pour les ellipsoïdes thermiques correspondant aux atomes du substituant 2(benzyloxy)éthyle est due à la mobilité de cette chaîne dans la maille cristalline.

Schéma III.78

¹²⁶ Cette analyse a été réalisée par Mme Lise-Marie Chamoreau, Plateforme de Diffraction des Rayons X (FR2769, Chimie Moléculaire Paris Centre)

Les α -hydroxy δ -lactones β,γ -insaturées telles que **III.129** pourraient permettre d'accéder à des δ -lactones diversement substituées en effectuant d'autres transformations que l'hydrogénation. L'époxydation de la double liaison par *m*-CPBA (CH_2Cl_2 , ta), dirigée par la fonction alcool en position allylique,¹²⁷ a conduit à l'époxyalcool **III.131** sous la forme d'un unique diastéréomère (77%) dont la configuration a été confirmée par spectroscopie RMN (NOESY) (Schéma III.79).

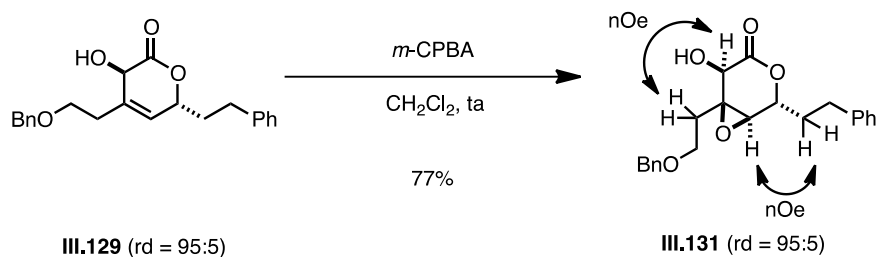


Schéma III.79

Nous avons tenté d'ouvrir l'époxyde **III.131** par l'ion azoture (NaN_3 , DMF, 80 °C) sans succès, aucune conversion n'étant observée dans ces conditions. Un protocole d'ouverture d'époxy-alcools récemment développé par Taylor *et al.* a été testé sur l'époxyde encombré **III.131**.¹²⁸ Ce dernier substrat a été traité par du chlorure de benzoyle (3 équiv), en présence de *i* Pr_2NEt (1.5 équiv) et du diphénylborinate dérivé de l'aminoéthanol comme catalyseur (10 mol %) (CH_2Cl_2 , ta). Cette réaction a permis d'obtenir la δ -lactone tétrasubstituée **III.132** (51%) comportant un groupement benzyloxy en α , un alcool tertiaire en β et un atome de chlore en γ , sous la forme d'un unique diastéréomère. La formation de **III.132** s'explique par l'ouverture régiosélective de l'époxyde par l'ion chlorure, assistée par la formation intramoléculaire d'un borinate **III.133**, suivie d'une benzylation régiosélective du borinate cyclique résultant **III.134** (Schéma III.80)

¹²⁷ a) H. B. Henbest, R. A. L. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1958-1965 ; b) W. Adam, T. Wirth, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 703-710.

¹²⁸ K. Tanveer, K. Jarrah, M. S. Taylor, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3482-3485.

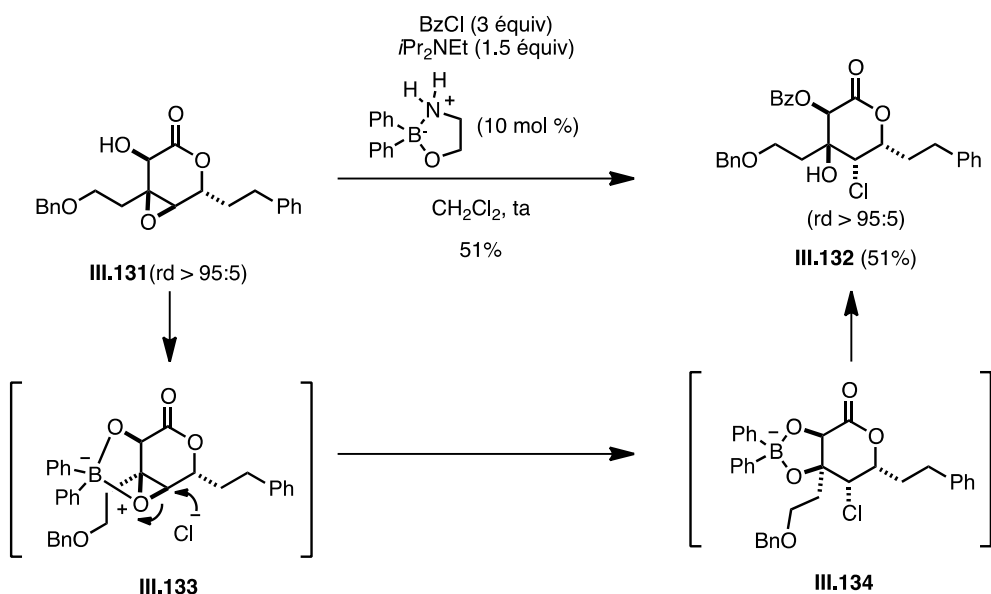


Schéma III.80

3.4. Bilan

Un bilan des différentes étapes de la séquence développée pour accéder à des α -hydroxy δ -lactones peut être dressé en considérant le cas de l'alcool propargylique **III.5** comme substrat. Ainsi, après formation du glycolate propargylique **III.13** (74%, deux étapes), le réarrangement sigmatropique [3,3] d'Ireland-Claisen, suivi d'une acétylation, a permis d'obtenir l' α -acétoxy acide β -allénique **III.21** avec une diastéréosélectivité élevée (rd > 95:5) et un excellent rendement de 87%. La cyclisation de l'acide β -allénique **III.21** catalysée par un complexe d'or(I) en présence de l'acide fort MeSO_3H a fourni l' α -acétoxy δ -lactone **III.101** (82%) avec un très bon transfert de la chiralité axiale de l'allène vers le nouveau carbone asymétrique créé. La synthèse de l' α -hydroxy δ -lactone **III.130** a ensuite pu être achevée en déprotégeant l'alcool et en réalisant l'hydrogénation dirigée diastéréosélective de la double liaison (50%, deux étapes à partir de **III.130**) (Schéma III.78).

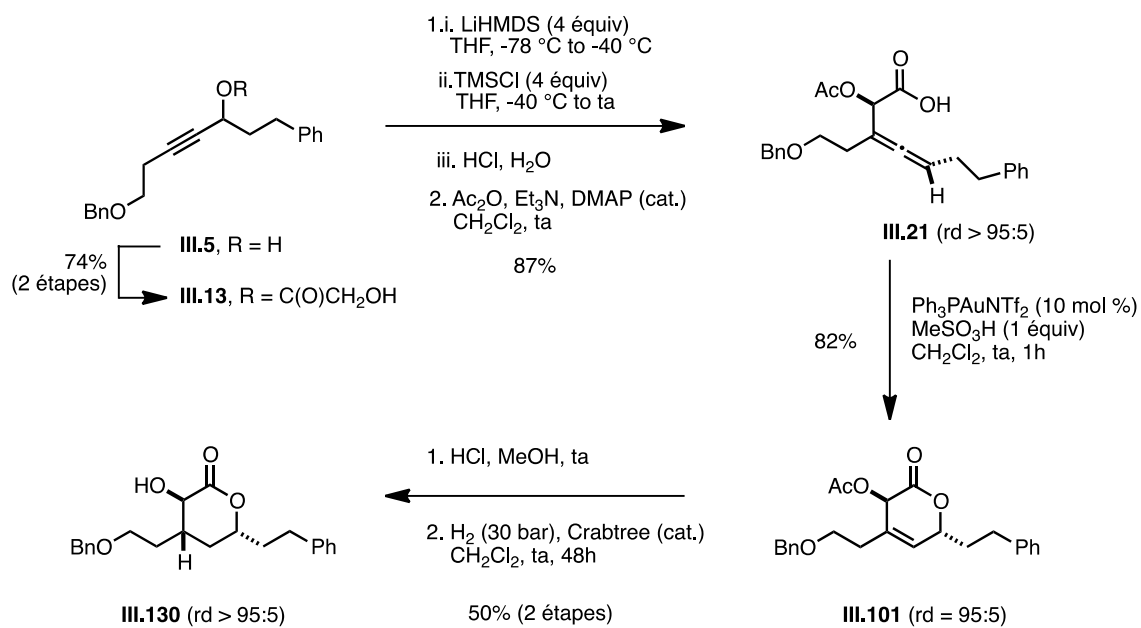


Schéma III.81

L'objectif de la seconde partie de nos travaux, à savoir le développement d'une voie d'accès à des α -hydroxy δ -lactones β,δ -disubstituées à partir d'alcools propargyliques, a donc été atteint.

Conclusion et perspectives

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont permis d'apporter une contribution au projet de synthèse totale de l'hémicalide, un polycétide marin possédant une puissante activité antitumorale associée à un nouveau mécanisme d'action. La cétone méthylique **II.40**, correspondant au fragment C28-C46 du produit naturel, a été synthétisée mais les essais préliminaires infructueux d'aldolisation, envisagée pour allonger la chaîne carbonée en C28, nous ont amené à revoir la stratégie de synthèse. L'approche qui semble *a priori* la plus prometteuse, actuellement étudiée dans l'équipe du Pr. J. Ardisson, repose sur l'utilisation de la réaction de Julia-Kocienski à un stade avancé de la synthèse pour assembler l'aldéhyde **II.34** (fragment C35-C46) et la sulfone hétéroaromatique **II.69** (fragment C16-C34) et créer ainsi la double liaison C34-C35 du fragment C16-C46 **III.70** (Schéma 1).

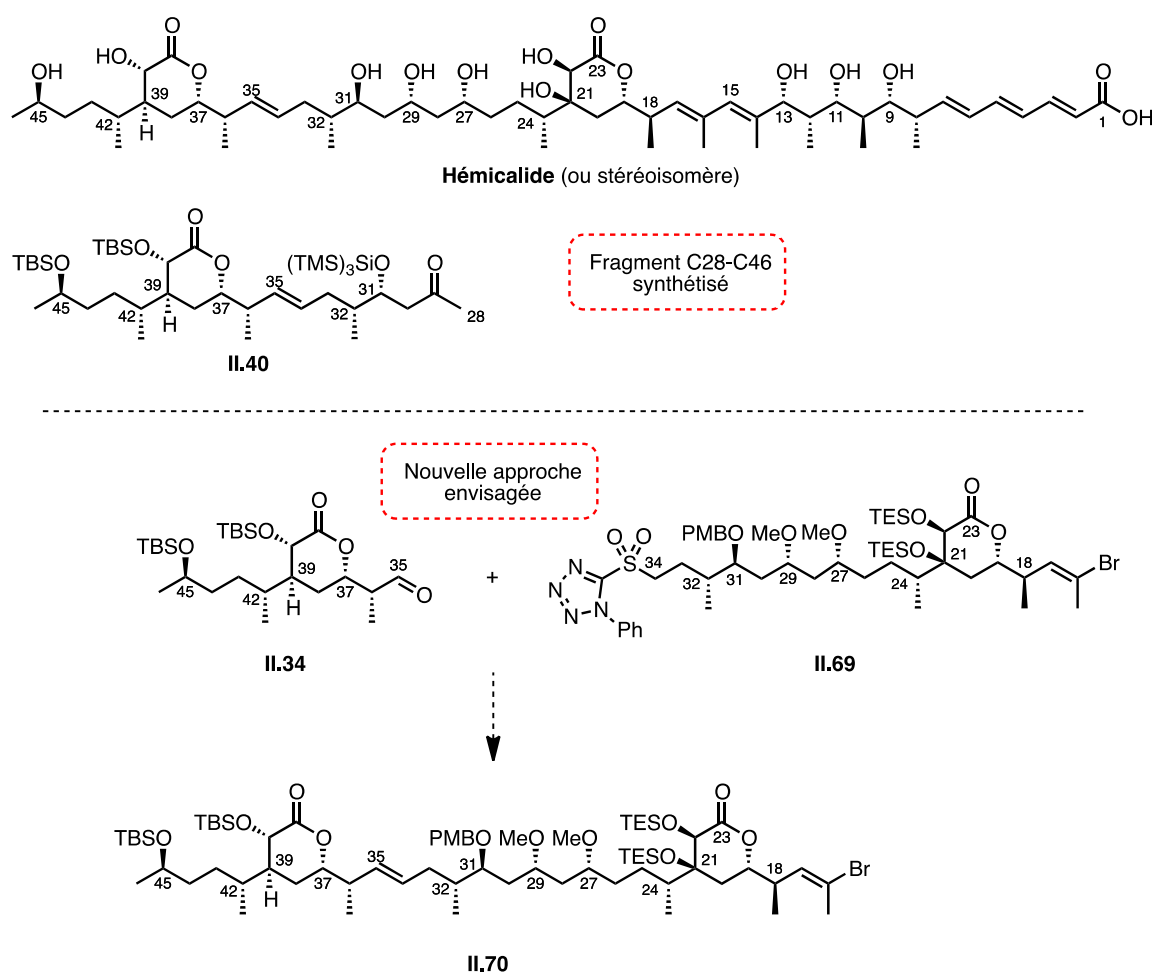


Schéma 1

Parallèlement à ces travaux et inspirés par la structure du fragment C37-C41 de l'hémicalide, une voie d'accès à des α -hydroxy δ -lactones β,δ -disubstituées **III.A'** à partir d'alcools propargyliques **III.F** a été mise au point (Schéma 2). La stratégie repose sur deux étapes-clé :

- Le réarrangement sigmatropique [3,3] d'Ireland-Claisen de glycolates propargyliques
- Une cyclisation inédite 6-*endo*-trig d'acides α -acétoxy β -alléniques **III.C'** catalysée par un complexe d'or(I), en présence d'un acide fort MeSO₃H (Schéma 2).

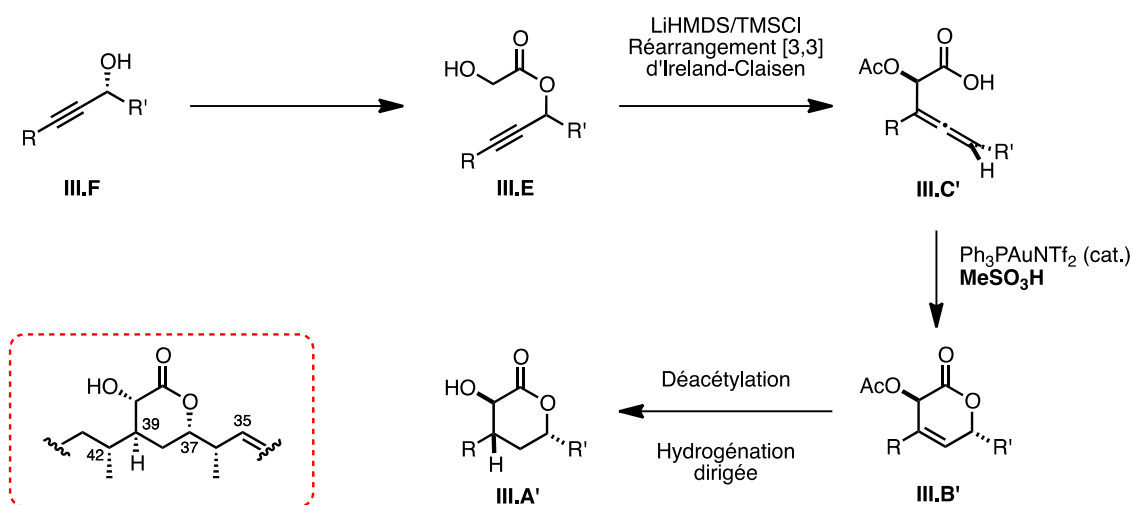


Schéma 2

Bien que cette séquence conduise à des δ -lactones α -hydroxylées **III.A'** dont la configuration relative diffère de celle du fragment C37-C41 de l'hémicalide, nos travaux ont permis de réviser le résultat stéréochimique du réarrangement sigmatropique [3,3] des glycolates propargyliques décrit dans la bibliographie. Ils ont également mis en évidence l'effet remarquable d'un additif acide de Brønsted lors de la cyclisation d'acides β -alléniques en δ -lactones et son implication dans le mécanisme de la réaction.

Ces deux réactions pourraient être utilisées comme étapes-clé pour synthétiser le fragment lactonique de la nafurédine, un produit naturel marin d'origine fongique possédant une activité antihelmentique. En effet, comme nous l'avons montré au cours de nos études, l'époxyde pourrait être formé par époxydation diastéréosélective de l' α -hydroxy δ -lactone insaturée **III.135** à laquelle il serait possible d'accéder par cyclisation de l'acide **III.137** issu du réarrangement sigmatropique [3,3] du glycolate dérivé de l'alcool propargylique **III.138** (Schéma 3).

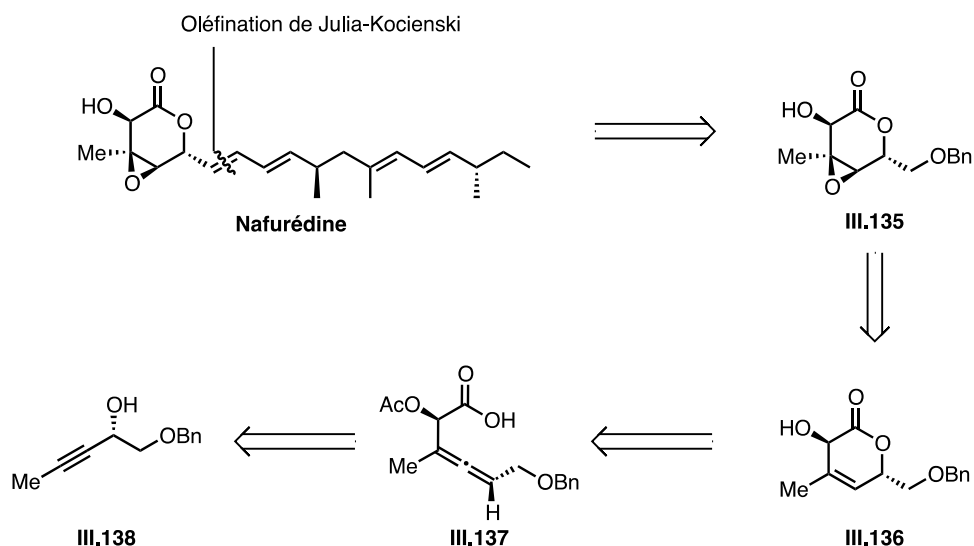


Schéma 3

Deux options pourraient potentiellement être considérées pour inverser la configuration du centre stéréogène en α de la lactone **III.A'**. La première serait d'inverser la configuration de l'alcool secondaire dans des dérivés d' α -hydroxy acides β -alléniques issus du réarrangement d'Ireland-Claisen, notamment les esters de *tert*-butyle **III.K**, grâce à une réaction de Mitsunobu. La cyclisation des esters α -acétoxy β -alléniques **III.L** catalysée par un complexe d'or(I) en présence d'acide fort s'accompagnerait de l'élimination d'isobutène et produirait les α -acétoxy δ -lactones **III.B** (Schéma 4).

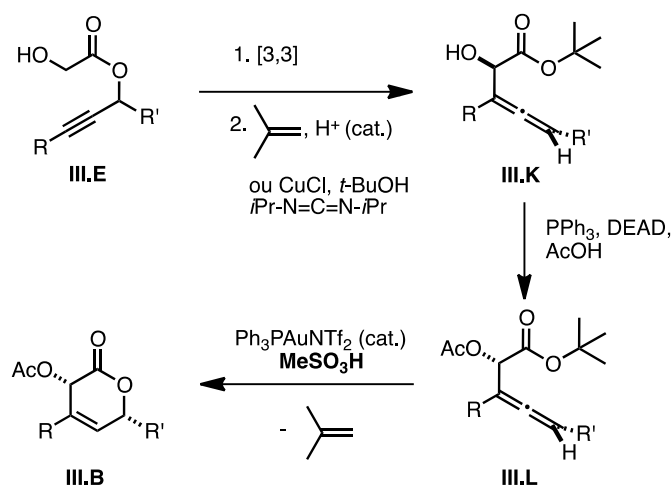


Schéma 4

La seconde option serait de réaliser le réarrangement d'Ireland-Claisen de glycolates silylés **III.M**.¹²⁹ Le groupement silyloxy étant peu apte à complexer les cations métalliques, des acétals de cétène **III.N**, de configuration (*E*) seraient alors obtenus, ce qui pourrait permettre d'obtenir, après désilylation et acylation, les acides α -acétoxy β -alléniques **III.C**, épimères des acides **III.C'** précédemment synthétisés (Schéma 5).

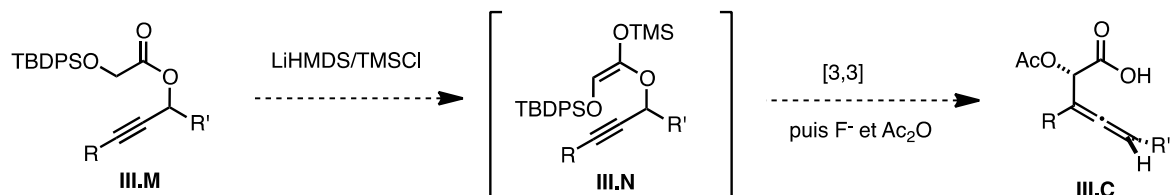


Schéma 5

Si l'addition d'étapes dans la séquence réactionnelle rend ces méthodes moins attractives dans le cadre de la synthèse de l'hémicalide lui-même, elles pourraient toutefois être utiles pour accéder facilement à des analogues simplifiés du produit naturel.

¹²⁹ K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3099-3112.

Partie Expérimentale

Chapitre II

1. General Methods

Reactions run under anhydrous conditions were realized in oven- or flame-dried flasks and under an atmosphere of argon. Et₂O and THF were distilled from sodium–benzophenone, CH₂Cl₂ was distilled from CaH₂. Other reagents were obtained from commercial suppliers and used as received.

TLC was performed on silica gel plates visualized with a UV lamp (254 nm) and/or using solutions of *p*-anisaldehyde–sulfuric acid–acetic acid in EtOH or KMnO₄–K₂CO₃ in water followed by heating.

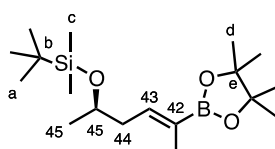
Flash chromatography was performed on silica gel (230-400 mesh).

Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker TENSOR™ 27 (IR-FT) with attenuated total reflectance (ATR). NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400. ¹H NMR spectra were recorded at 400 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane as an internal standard, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances), integration. ¹³C NMR spectra were recorded at 100 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane with the deuterated solvent signal(s) used for calibration, multiplicity with respect to proton (deduced from DEPT experiments, s = quaternary carbon (quat. C), d = CH, t = CH₂, q = CH₃). Melting points were determined on a Kofler bench or a Thomas-Hoover apparatus in open capillaries. Mass spectra with electronic impact (EI–MS) were recorded with a Shimadzu GCMS-QP2010S gas chromatography-mass spectrometer. High resolution mass spectra were obtained by electrospray ionization with an orbitrap mass analyzer (Mass Spectrometry group, Paris VI University). Optical rotations were determined using a Perkin Elmer 343 polarimeter. The enantiomeric purities were determined by super-critical fluid chromatography analysis on a chiral stationary phase using a Minigram Berger SFC-Mettler Toledo apparatus.

2. Results

2.1. Synthesis of the C42-C46 fragment

(2*R*,4*Z*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-4-ene (II.3). To a solution of (*R*)-4-penten-2-ol (1.50 g, 1.79 mL, 17.4 mmol) in DMF (35 mL) were added sequentially imidazole (2.96 g, 43.5 mmol, 2.5 equiv) and TBSCl (2.89 mg, 3.32 mL, 19.2 mmol, 1.2 equiv) and the mixture was stirred overnight (18h). The resulting reaction mixture was poured into a separatory funnel containing an aqueous LiCl solution (5g/L) and pentane and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with pentane and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure (bath temperature < 10 °C) to afford the desired silyl ether **II.2** (3.08 g, quantitative yield). The crude silyl ether (1.92 g, 1.10 mL, 9.58 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) and the solution was flushed with Argon (5 minutes to avoid loss of the volatile substrate). Grubbs' second generation catalyst (325 mg, 4 mol %, 0.383 mmol) and isopropenyl pinacol boronate (3.22 g, 3.60 mL, 19.2 mmol, 2 equiv) were added and the resulting solution was refluxed for 4.5h. The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (PE/CH₂Cl₂, 8:2 to 5:5). The mixed fractions were separated by another flash chromatography (PE/CH₂Cl₂, 8:2 to 5:5) to obtain the desired vinylboronic ester (*Z*)-**II.3** (2.33 g, 71%).



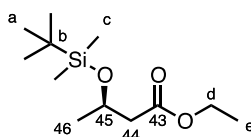
(*Z*)-**II.3**

C₁₈H₃₇BO₃Si
Mol Wt : 340,38

[α]_D²⁰ – 6.3 (*c* = 1.10, CHCl₃); **IR** 1634, 1412, 1370, 1335, 1302, 1255, 1217, 1139, 1094, 1074, 1000, 833, 773, 669 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 6.32 (tq, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H, H₄₃), 3.87 (apparent sextet, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₄₅), 2.32 (ddd apparent dt, *J* = 14.4, 6.7 Hz, 1H, H₄₄), 2.22 (ddd apparent dt, *J* = 14.4, 6.7 Hz, 1H, H_{44'}), 1.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H, C₄₂-Me), 1.25 (s, 12H, H_d), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₄₆), 0.88 (s, 9H, H_a), 0.04 (s, 3H, H_c), 0.04 (s, 3H, H_{c'}); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 142.9 (d, C₄₃), 83.1 (s, 2C, C_e), 68.4 (d, C₄₅), 39.0 (t, C₄₄), 25.9 (q, 3C, C_a), 24.8 (q, 4C, C_d), 23.9 (q, C₄₆), 18.2 (s, C_b), 14.0 (q, C₄₂-Me), -4.6 (q, C_c), -4.7 (q, C_{c'}); **EI-MS** *m/z* (relative intensity) 340 (M⁺, 0.1), 325 (M-Me⁺, 3), 283 (M-*t*-Bu⁺, 6), 225 (M-*t*-BuMe₂Si⁺, 2), 183 (10), 159 (M-*t*-BuMe₂SiOCHCH₃⁺, 81), 123 (21), 115 (32), 109 (26), 103 (56), 97 (20), 83 (94), 75 (42), 73 (100), 57 (18), 55 (26); **HRMS (ESI)** calcd for

$C_{18}H_{37}O_3BNa$ ($M + Na^+$) : 363.24972. Found : 363.25004. *It should be noted that the ^{13}C signal of C_{42} is not visible.*

(R)-Ethyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)butanoate (II.10). To a solution of ethyl (R)-3-hydroxybutyrate (1.00 g, 0.983 mL, 7.57 mmol) in CH_2Cl_2 (23 mL) was added imidazole (1.03 g, 15.1 mmol, 2 equiv) and the resulting mixture is stirred at rt for 5min. The mixture was cooled to 0°C and TBSCl (1.37 g, 1.57 mL, 9.08 mmol, 1.2 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at rt overnight (18h). To the resulting cloudy solution was added water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 95:5) to yield the pure silyl ether (1.71 g, 92%). Spectral data for this compound matched those previously reported.¹³⁰



II.10

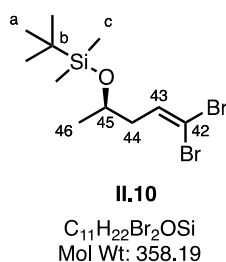
$C_{12}H_{26}O_3Si$
Mol Wt: 246.42

$[\alpha]_D^{20}$ – 21.5 (c 1.3, $CHCl_3$); IR 2930, 2857, 1737, 1376, 1300, 1253, 1181, 1137, 1081, 1033, 1001 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.22 (m, 1H, H_{45}), 4.12–3.98 (m, 2H, H_d), 2.40 (dd, AB syst, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H, H_{44}), 2.29 (dd, AB syst, J = 14.5, 5.3 Hz, 1H, $H_{44'}$), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H_e), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H_{46}), 0.80 (s, 9H, H_a), 0.00 (s, 3H, H_c), -0.02 (s, 3H, $H_{c'}$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6 (s, C_{43}), 65.8 (d, C_{45}), 60.2 (t, C_d), 44.9 (t, C_{44}), 25.7 (q, 3C, C_a), 23.9 (q, C_{46}), 17.9 (s, C_b), 14.2 (q, C_e), -4.6 (q, C_c), -5.1 (q, $C_{c'}$).

(R)-tert-butyl((5,5-dibromopent-4-en-2-yl)oxy)dimethylsilane (II.10). To a solution of the pure silyl ether (1.60 g, 6.49 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added DIBAL-H (7.14 mL, 1 M, 7.14 mmol, 1.1 equiv) dropwise at -78 °C. The reaction mixture was stirred at that temperature for 40 min and Rochelle's salt was added (10 mL). The biphasic mixture was stirred at rt for 1h30 and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde (1.28 g, 97%) was used in the next step without purification. CBr_4 (4.53 g, 13.6 mmol,

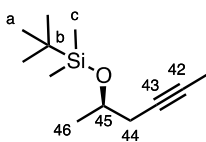
¹³⁰ Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochiai, T. Inoue, K. Hashimoto, E. J. Fujita, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2391–2393.

2.16 equiv) and PPh_3 (7.16 g, 27.3 mmol, 4.32 equiv) were dissolved in CH_2Cl_2 at 0°C and stirred 20 minutes at that temperature before (3*R*)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]butanal (1.28 g, 6.33 mmol) was added and the mixture was stirred at that temperature for 1h. The resulting mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated. Pentane was added and the resulting phosphine oxide precipitate was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 95:5 to 6:4) to yield the desired dibromoolefin **II.10** (1.21 g, 53%) as a colourless oil. Spectral data for this compound matched those previously reported.¹³⁰



IR 2256, 2929, 2857, 1770, 1256, 1132, 836, 776 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CHCl_3)** δ 6.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{43}), 3.92 (td, $J = 6.1, 5.5$ Hz, 1H, H_{45}), 2.23 (dd, AB syst, $J = 7.3, 2.8$ Hz, 1H, H_{44}), 2.21 (dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{44'}$), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, H_{46}), 0.89 (s, 9H, H_a), 0.060 (s, 3H, H_c), 0.057 (s, 3H, H_c'); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 136.1 (d, C_{43}), 89.6 (s, C_{42}), 67.1 (d, C_{45}), 43.0 (t, C_{44}), 26.0 (q, 3C, C_a), 23.8 (q, C_{46}), 18.2 (s, C_b), -4.4 (q, C_c), -4.7 (q, C_c').

(*R*)-*tert*-butyl(hex-4-yn-2-yloxy)dimethylsilane (II.4). To a solution of dibromoolefin **II.4** (1 g, 2.79 mmol) in THF (30 mL) was added *n*-BuLi (11.2 mL, 2.5 M, 27.9 mmol, 10 equiv) dropwise at -78°C . The mixture was stirred at -78°C for 30 min and then was warmed to 0°C for 30 min. The mixture was cooled down to -78°C and MeI (7.93 g, 55.8 mmol, 20 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 4h and was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure (bath temperature $< 10^\circ\text{C}$). The residue was filtered on silica gel (PE/ CH_2Cl_2 , 9:1) to afford the desired disubstituted alkyne **II.4** (540 mg, 91%).



II.4

$C_{12}H_{24}OSi$
Mol Wt. : 212,40

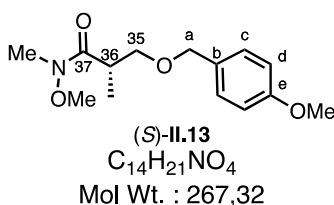
IR 2956, 2929, 2857, 1254, 1127, 1097, 1081, 989, 834, 774 cm^{-1} ; **^1H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.90 (m, 1H, H_{45}), 2.29 (ddq, AB syst, $J = 16.3, 5.3, 2.6$ Hz, 1H, H_{44}), 2.15 (ddt, AB syst, $J = 16.2, 7.3, 2.6$ Hz, 1H, $H_{44'}$), 1.77 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H, C_{42} -Me), 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, H_{46}), 0.88 (s, 9H, H_a), 0.07 (s, 3H, H_c), 0.06 (s, 3H, $H_{c'}$) ; **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 77.1 (s, C_{42} or C_{43}), 76.8 (s, C_{42} or C_{43}), 68.3 (d, C_{45}), 29.9 (t, C_{44}), 26.0 (q, 3C, C_a), 23.5 (q, C_{42} -Me), 18.3 (s, C_b), 3.7 (q, C_{46}), -4.56 (q, C_c), -4.62 (q, $C_{c'}$) ;

(2R,4Z)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-4-ene (II.3). A round-bottom flask was charged with alkyne **II.4** (700 mg, 3.3 mmol), bis-pinacol diboron (920 mg, 3.63 mmol, 1.1 equiv), CuCl (33 mg, 0.33 mmol, 0.1 equiv), PCy_3 (110 mg, 0.40 mmol, 0.12 equiv) and t -BuONa (48 mg, 0.49 mmol, 0.15 equiv) and placed under Argon atmosphere. Toluene (7 mL) and MeOH (0.27 mL) were added and the reaction mixture was stirred at rt for 24h. The reaction mixture was filtered on a plug of celite eluting with CH_2Cl_2 and the filtrate was concentrated. The residue was purified on silica gel (PE/ CH_2Cl_2 , 1:1) to afford the starting disubstituted alkyne **II.4** (430 mg of a 1:1 mixture with toluene, 43%) and the desired vinyl boronate **II.3** (580 mg, 52%) as a colorless oil.

2.2. Synthesis of the C35-C41 fragment

Methyl (S)-N-methyl-N-methoxy-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpropanoate [(S)-II.13].¹³¹ To a solution of Lanthanum triflate (0.117 g, 0.199 mmol, 5 mol %,) in toluene (60 mL) were added *para*-methoxybenzyltrichloroacetimidate (1.69 g, 5.98 mmol, 1.5 equiv) and (S)-Roche ester (S)-II.11 (0.471 g, 0.44 mL, 3.99 mmol) at rt. The resulting mixture was stirred for 18 h and was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 7:3) to afford the desired ether (S)-II.12 as a yellow oil (1.0 g, quantitative yield).

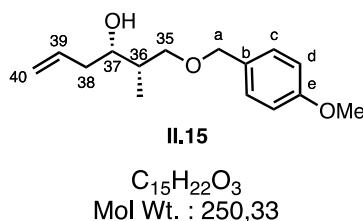
To a solution of ether (S)-II.12 (4.80 g, 20.1 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine (3.05 g, 31.2 mmol, 1.55 equiv) in THF (100 mL) was added *i*PrMgCl (30.2 mL, 2.0 M solution in THF, 60.4 mmol, 1.55 equiv) dropwise at -40 °C. The resulting solution was stirred 2 h at -10°C. The resulting reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with ether and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 8:2 to 5:5) to afford the desired Weinreb Amide (S)-II.13 (4.63 g, 86%) as a yellow oil. Spectral data for this compound matched with those previously reported



[α]_D²⁰ + 3.6 (c 1.00, CHCl₃) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_c), 6.86 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_d), 4.48 (d, AB syst, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_a), 4.41 (d, AB syst, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_{a'}), 3.80 (s, 3H, C_e-OMe), 3.69 (s, 3H, N-OMe), 3.71–3.65 (m, 1H, H₃₅), 3.39 (dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 1H, H_{35'}), 3.31–3.18 (br m, 1H, H₃₆), 3.20 (s, 3H, N-Me), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C₃₆-Me) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.9 (s, C₃₇), 159.0 (s, C_e), 130.5 (s, C_b), 129.1 (d, 2C, C_c), 113.7 (d, 2C, C_d), 72.9 (t, C₃₅ or C_a), 72.3 (t, C₃₅ or C_a), 61.5 (q, N-OMe), 55.2 (q, OMe), 35.8 (d, C₃₆), 32.1 (q, N-Me), 14.2 (q, C₃₆-Me).

¹³¹ A.-F. Salit, C. Meyer, J. Cossy, B. Delouvri , L. Hennequin, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6684–6697.

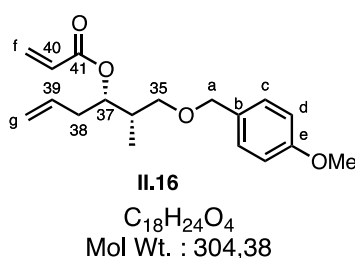
(2S,3S)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methylhex-5-en-3-ol (II.15).¹³² To a solution of Weinreb amide (S)-II.13 (2.50 g, 9.35 mmol) in THF (25 mL) at -78 °C was slowly added a solution of DIBAL-H (14 mL, 1 M in hexanes, 14 mmol, 1.5 equiv). After 1 h at -78 °C, the reaction mixture was warmed to -40 °C, stirred at that temperature for 0.5 h and then poured into a saturated solution of Rochelle's salt. After dilution with Et₂O, the resulting mixture was vigorously stirred for 1 h, the layers were then separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were dried over MgSO₄ filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting crude aldehyde was taken-up in toluene and the resulting solution was concentrated under reduced pressure. This process was repeated three times and the azeotropically dried aldehyde was engaged in the next step without further purification (to avoid racemization). To a suspension of the titanium complex (*R,R*)-[Ti]-Cl (8.02 g, 13.1 mmol, 1.4 equiv) in Et₂O (150 mL) at 0 °C, was added a solution of allylmagnesium chloride (5.6 mL, 2.0 M in THF, 11.2 mmol, 1.2 equiv). After 2 h at 0 °C, the resulting solution of the allyltitanium complex (*R,R*)-[Ti]-I was cooled to -78 °C and a solution of the previously obtained aldehyde in Et₂O (12 mL) was added dropwise. After 2 h at -78 °C, the reaction was quenched by addition of water and the mixture was vigorously stirred for 48 h. The resulting mixture was filtered through Celite (Et₂O), the layers of the filtrate were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR indicated the formation of alcohol II.15 with high diastereoselectivity (dr > 95:5). The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 90:10 to 80:20) to afford alcohol II.15 (2.15 g, 92%) as a pale yellow oil. Spectral data for this compound matched with those previously reported



[α]_D²⁰ – 5.1 (c 1.00, CHCl₃) ; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.24 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_c), 6.88 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_d), 5.84 (ddt, *J* = 17.1, 10.0, 7.0 Hz, 1H, H₃₉), 5.15–5.05 (m, 2H, H₄₀), 4.44 (s, 2H, H_a), 3.85–3.79 (m, 1H, H₃₇), 3.81 (s, 3H, C_e-OMe), 3.49 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H₃₅), 2.55 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, OH), 2.27–2.15 (m, 2H, H₃₈), 1.89 (qtd, *J* = 7.0, 5.5, 2.5 Hz, 1H, H₃₆), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C₃₆-Me) ; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 159.2 (s, C_e), 135.6 (d, C₃₉), 130.1 (s, C_b), 129.2 (d, 2C, C_c), 117.1 (t, C₄₀), 113.8 (d, 2C, C_d), 74.2 (t, C₃₅), 73.0 (t+d, 2C, C_a and C₃₇), 55.3 (q, OMe), 38.8 (t, C₃₈), 37.4 (d, C₃₆), 10.7 (q, C₃₆-Me).

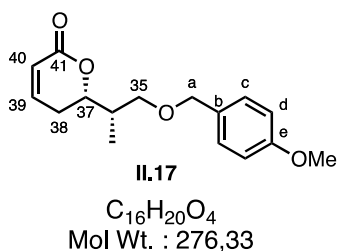
¹³² C. P. Burke, N. Haq, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2157–2159.

(2S,3S)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methylhex-5-en-3-yl prop-2-enoate (II.16). To a solution of homoallylic alcohol **II.15** (2.0 g, 7.99 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) were added *i*Pr₂NEt (5.16 g, 6.6 mL, 39.9 mmol, 5 equiv) and acryloyl chloride (1.45 g, 1.29 mL, 16.0 mmol, 2 equiv) dropwise at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 30 minutes and was poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with a 1:1 mixture (v/v) of brine and a saturated aqueous NaHCO₃ solution, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 9:1 to 8:2) to afford the desired acrylate (2.23 g, 92%) as a colorless oil.



[α]_D²⁰ + 15.4 (c 1.06, CHCl₃) ; IR 1720, 1613, 1513, 1404, 1246, 1192, 1091, 1036, 982, 917, 804 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_c), 6.86 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_d), 6.37 (dd, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H, H_f), 6.09 (dd, *J* = 17.3, 10.5 Hz, 1H, H₄₀), 5.80 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H, H_f), 5.74 (ddt, *J* = 17.2, 10.0, 7.0 Hz, 1H, H₃₉), 5.19 (ddd, *J* = 7.3, 5.9, 4.0 Hz, 1H, H₃₇), 5.10–5.00 (m, 2H, H_g), 4.39 (s, 2H, H_a), 3.80 (s, 3H, C_e-OMe), 3.33 (dd, *J* = 9.2, 6.7 Hz, 1H, H₃₅), 3.28 (dd, *J* = 9.2, 6.7 Hz, 1H, H_{35'}), 2.44–2.31 (m, 2H, H₃₈), 2.05 (m, 1H, H₃₆), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₃₆-Me) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.7 (s, C₄₁), 159.1 (s, C_e), 133.9 (d, C₃₉), 130.5 (s, C_b), 130.3 (t, C_f), 129.2 (d, 2C, C_c), 128.7 (d, C₄₀), 117.6 (t, C_g), 113.7 (d, 2C, C_d), 73.6 (d, C₃₇), 72.8 (t, C₃₅ or C_a), 72.0 (t, C₃₅ or C_a), 55.3 (q, OMe), 36.49 (t, C₃₈), 36.47 (d, C₃₆), 11.5 (q, C₃₆-Me); HRMS calcd for C₁₈H₂₄O₄Na (M + Na⁺) : 327.15668. Found: 327.15599.

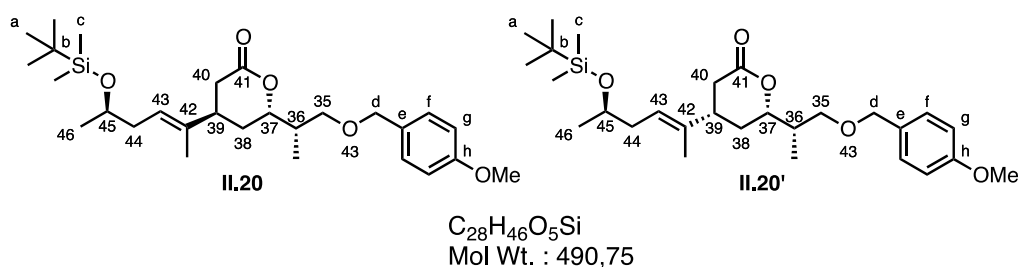
(6S)-6-[(2S)-1-(4-Methoxybenzyloxy)propan-2-yl]-5,6-dihydropyran-2-one (II.17). To a solution of acrylate **II.16** (3.50 g, 11.5 mmol) in CH₂Cl₂ (120 mL) was added Grubbs' second generation catalyst (390 mg, 0.46 mmol, 4 mol %) and the reaction mixture was refluxed for 4.5 hours. The resulting solution was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 8:2, then 7:3) to afford the desired lactone **II.17** (3.04 g, 96%) as a brownish solid.



$[\alpha]_D^{20}$ – 18.4 (c 1.05, $CHCl_3$) ; **IR** 1717, 1612, 1512, 1244, 1093, 1031, 814 cm^{-1} ; **^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$)** δ 7.24 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_c), 6.89 (ddd, J = 9.7, 6.3, 2.5 Hz, 1H, H_{39}), 6.88 (br d, J = 8.7 Hz, 2H, H_d), 6.01 (ddd, J = 9.7, 2.8, 0.6 Hz, 1H, H_{40}), 4.57 (apparent dt, J = 12.4, 3.9 Hz, 1H, H_{37}), 4.44 (d, AB syst, J = 19.7 Hz, 1H, H_a), 4.42 (d, AB syst, J = 19.7 Hz, 1H, $H_{a'}$), 3.81 (s, 3H, C_e -OMe), 3.53 (dd, J = 9.3, 7.4 Hz, 1H, H_{35}), 3.43 (dd, J = 9.3, 5.0 Hz, 1H, $H_{35'}$), 2.47 (apparent ddt, J = 18.3, 12.7, 2.5 Hz, 1H, H_{38}), 2.23 (dddd, J = 18.3, 6.3, 3.9, 0.6 Hz, 1H, $H_{38'}$), 2.02 (m, 1H, H_{36}), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H, C_{36} -Me); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 164.7 (s, C_{41}), 159.2 (s, C_e), 145.6 (d, C_{39}), 130.2 (s, C_b), 129.2 (d, 2C, C_c), 121.2 (d, C_{40}), 113.8 (d, 2C, C_d), 78.3 (d, C_{37}), 72.9 (t, C_{35}), 71.1 (t, C_a), 55.2 (q, OMe), 37.5 (d, C_{36}), 27.2 (t, C_{38}), 11.8 (q, C_{36} -Me) ; **EI-MS** m/z (relative intensity) 276 (M^+ , 1), 190 (16), 137 (21), 135 (14), 121 (100), 97 (12), 78 (15), 77 (21) ; **HRMS** calcd for $C_{16}H_{20}O_4Na$ ($M + Na^+$) : 299.12538. Found : 299.12473.

2.3. Synthesis of the C35-C46 fragment

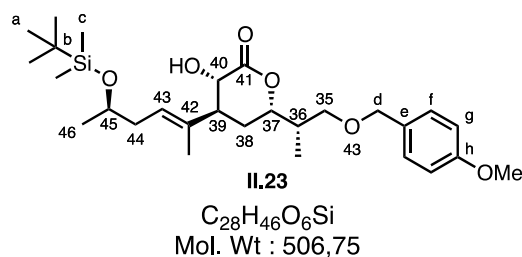
(4*R*/5*S*)-4-[(*S*,*E*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hex-2-en-2-yl]-6-[(*S*)-1-(4-methoxybenzyloxy)propan-2-yl]tetrahydropyran-2-one (II.20/II.20'). To a solution of unsaturated lactone **II.17** (1.56 g, 5.63 mmol) in a 9:1 dioxane/water mixture were added sequentially LiOH.H₂O (236 mg, 5.63 mmol, 1 equiv), [Rh(COD)Cl]₂ (83 mg, 0.17 mmol, 3 mol %) and vinyl boronate **II.3** (2.30 g, 6.75 mmol, 1.2 equiv) and the resulting mixture was stirred at 40 °C for 5 h. Celite was added to the crude reaction mixture and the solvents were evaporated. The crude residue deposited on celite was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 9:1 to 7:3) to afford a diastereomeric mixture of **II.20** and **II.20'** (2.31 g, 84%, **II.20**/**II.20'** = 80:20).



IR 1736, 1613, 1513, 1246, 1083, 1035, 999, 834, 808, 774 cm⁻¹; *major diastereomer (II.20)*: **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.22 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_f), 6.87 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_g), 5.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₄₃), 4.43 (d, AB syst, *J* = 17.5 Hz, 1H, H_d), 4.43-4.38 (m, 1H, H₃₇), 4.40 (d, AB syst, *J* = 17.5 Hz, 1H, H_{d'}), 3.85-3.77 (m, 1H, H₄₅), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.46 (dd, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 1H, H₃₅), 3.38 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H, H_{35'}), 2.69-2.61 (m, 1H, H₃₉), 2.57 (dd, *J* = 15.6, 8.2 Hz, 1H, H₄₀), 2.46 (dd, *J* = 15.6, 5.4 Hz, 1H, H_{40'}), 2.21 (apparent dt, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1H, H₄₄), 2.10 (apparent dt, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1H, H_{44'}), 2.00-1.85 (m, 2H, H₃₆ + H₃₈), 1.73 (dt, *J* = 14.4, 4.6 Hz, 1H, H_{38'}), 1.62 (s, 3H, C₄₂-Me), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H₄₆), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C₃₆-Me), 0.87 (s, 9H, H_a), 0.04 (s, 3H, H_c), 0.03 (s, 3H, H_{c'}); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 173.0 (s, C₄₁), 159.2 (s, C_h), 136.4 (s, C₄₂), 130.27 (s, C_e), 129.2 (d, 2C, C_f), 122.4 (d, C₄₃), 113.7 (d, 2C, C_g), 77.5 (d, C₃₇), 72.9 (t, C_d), 71.5 (t, C₃₅), 68.5 (d, C₄₅), 55.2 (q, OMe), 38.2 (t, C₄₄), 37.8 (d, C₃₆ or C₃₉), 37.7 (d, C₃₆ or C₃₉), 34.0 (t, C₄₀), 29.4 (t, C₃₈), 25.8 (q, 3C, C_a), 23.6 (q, C₄₆), 18.1 (s, C_b), 14.6 (q, C₄₂-Me), 11.7 (q, C₃₆-Me), -4.5 (q, C_c), -4.7 (q, C_{c'}); *minor diastereomer (II.20')*: Only the following signals could be assigned unambiguously by analysis of the NMR spectra of the 80:20 mixture of **II.20** and **II.20'**: **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 5.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₄₃), 4.50 (apparent dt, *J* = 12.0, 3.2 Hz, 1H, H₃₇), 3.52 (dd, *J* = 9.2, 7.8 Hz, 1H, H₃₅), 3.39 (dd, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 1H, H_{35'}), 1.60 (s, 3H, C₄₂-Me), 1.11 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, H₄₆), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C₃₆-Me), 0.88 (s, 9H, H_a), 0.05 (s, 3H, H_c), 0.03 (s, 3H, H_{c'})

; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8 (s, C_{41}), 136.7 (s, C_{42}), 130.31 (s, C_e), 129.3 (d, 2C, C_f), 122.0 (d, C_{43}), 80.2 (d, C_{37}), 71.4 (t, C_{35}), 40.3 (d, C_{36} or C_{39}), 38.0 (t, C_{44}), 35.2 (t, C_{40}), 31.4 (t, C_{38}), 14.0 (q, $\text{C}_{42}\text{-Me}$), 11.0 (q, $\text{C}_{36}\text{-Me}$); EI-MS m/z (relative intensity) 433 (M-t-Bu^+ , 1), 159 (6), 121 (100), 103 (7), 75 (10), 73 (20); HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SiNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 513.30067. Found: 513.29889.

(3S,4S,6S)-4-[(S,E)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)hex-2-en-2-yl]-3-hydroxy-6-[(S)-1-(4-methoxybenzyloxy)propan-2-yl]tetrahydropyran-2-one (II.23). To a solution of lactone II.20 (1.00 g, 2.04 mmol) in THF (10 mL) was added NaHMDS (2.45 mL, 1 M solution in THF, 2.45 mmol, 1.2 equiv) and the resulting mixture was stirred at that temperature for 5 min. A solution of oxaziridine II.22 (638 mg, 2.45 mmol, 1.2 equiv) in THF (10 mL) was then cannulated at -78°C and stirring was continued for 30 min at that temperature. The reaction mixture was then quenched with addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with Et_2O and the combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 9:1 to 85:15) to afford the desired hydroxylated lactone II.23 (745 mg, 72%).

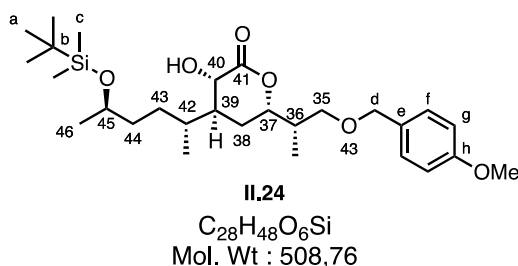


$[\alpha]_D^{20} + 1.2$ (c 1.36, CHCl_3); IR 3468, 1741, 1613, 1513, 1247, 1125, 1085, 1035, 998, 834, 808, 774 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (br d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_f), 6.87 (br d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_g), 5.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{43}), 4.52 (apparent dt, $J = 11.8, 4.3$ Hz, 1H, H_{37}), 4.41 (s, 2H, H_d), 4.35 (dd, $J = 11.2, 3.3$ Hz, 1H, H_{40}), 3.84 (apparent sextet, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_{45}), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.43 (dd, $J = 9.3, 7.3$ Hz, 1H, H_{35}), 3.39 (dd, $J = 9.3, 5.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{35'}$), 3.15 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, OH), 2.45 (apparent td, $J = 11.2, 5.3$ Hz, 1H, H_{39}), 2.23 (apparent dt, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 1H, H_{44}), 2.15 (apparent dt, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{44'}$), 2.09 (apparent dt, $J = 14.7, 11.8$ Hz, 1H, H_{38}), 1.90 (m, 1H, H_{36}), 1.74-1.67 (m, 1H, $\text{H}_{38'}$), 1.68 (s, 3H, $\text{C}_{42}\text{-Me}$), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_{46}), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{C}_{36}\text{-Me}$), 0.88 (s, 9H, H_a), 0.05 (s, 3H, H_c), 0.04 (s, 3H, H_c); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.4 (s, C_{41}), 159.2 (s, C_h), 134.3 (s, C_{42}), 130.0 (s, C_e), 129.3 (d, 2C, C_f), 125.3 (d, C_{43}), 113.8 (d, 2C, C_g), 76.1 (d, C_{37}), 72.9 (t, C_d),

71.0 (t, C₃₅), 68.5 (d, C₄₅), 66.8 (d, C₄₀), 55.2 (q, OMe), 46.8 (d, C₃₉), 38.2 (t, C₄₄), 37.7 (d, C₃₆), 30.0 (t, C₃₈), 25.8 (q, 3C, C_a), 23.6 (q, C₄₆), 18.1 (s, C_b), 12.3 (q, C₄₂-Me), 11.3 (q, C₃₆-Me), -4.5 (q, C_c), -4.7 (q, C_{c'}) ; **HRMS** calcd for C₂₈H₄₆O₆SiNa (M + Na⁺) : 529.29559. Found: 529.29389.

Directed hydrogenation of hydroxylated lactone II.23. To a solution of hydroxylated lactone **II.23** (900 mg, 1.78 mmol) in CH₂Cl₂, was added [Ir]-I (45.0 mg, 0.056 mmol, 3.15 mol %) and the resulting red solution was flushed three times with Argon and placed under atmospheric hydrogen pressure. The reaction mixture was stirred for 18 h and Argon was then bubbled through the reaction mixture which was concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR spectroscopy indicated the formation of 63:37 mixture of compounds **II.24** and **II.24'**. The crude material was purified by flash chromatography (toluene/EtOAc, 95:5 to 80:20) and the remaining mixed fraction was purified on preparative chromatography (toluene/EtOAc, 83:17) to afford the desired isomer **II.24** (500 mg, 55%) and the C₄₂ epimer (180 mg, 20%).

(3*S*,4*S*,6*S*)-4-[(2*R*,5*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hexan-2-yl]-3-hydroxy-6-[(*S*)-1-(4-methoxybenzyloxy)propan-2-yl]tetrahydropyran-2-one (II.24**)** (major isomer)

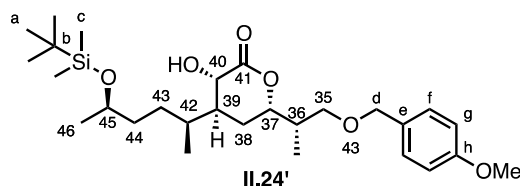


[α]_D²⁰ + 21.5 (c 1.56, CHCl₃) ; IR 3479, 1741, 1612, 1513, 1462, 1374, 1361, 1302, 1247, 1127, 1097, 1036, 1004, 832, 773 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_f), 6.87 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_g), 4.43 (d, AB syst, *J* = 13.1 Hz, 1H, H_d), 4.40 (d, AB syst, *J* = 13.1 Hz, 1H, H_{d'}), 4.38 (apparent dt, *J* = 11.6, 4.3 Hz, 1H, H₃₇), 4.20 (dd, *J* = 11.0, 3.0 Hz, 1H, H₄₀), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.77 (apparent sextet, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₄₅), 3.42 (dd, *J* = 9.3, 7.2 Hz, 1H, H₃₅), 3.39 (dd, *J* = 9.3, 5.2 Hz, 1H, H_{35'}), 3.24 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, OH), 1.98 (m, 1H, H₄₂), 1.94-1.83 (m, 2H, H₃₆ + H₃₉), 1.79 (apparent dt, *J* = 13.9, 11.0 Hz, 1H, H₃₈), 1.61 (apparent dt, *J* = 13.9, 4.3 Hz, 1H, H_{38'}), 1.53-1.41 (m, 1H, H₄₄), 1.41-1.26 (m, 2H, H_{44'} + H₄₃), 1.25-1.16 (m, 1H, H_{43'}), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₄₆), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C₃₆-Me), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C₄₂-Me), 0.88 (s, 9H, H_a), 0.05 (s, 3H, H_c), 0.04 (s, 3H, H_{c'}) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.2 (s, C₄₁), 159.2 (s, C_h), 130.1 (s, C_e), 129.3 (d, 2C, C_f), 113.8 (d, 2C, C_g), 76.4 (d, C₃₇), 72.9 (t, C_d), 71.1 (t, C₃₅), 68.4 (d, C₄₅), 66.8 (d, C₄₀), 55.2 (q, OMe), 40.7 (d, C₃₉), 37.8 (d, C₃₆), 37.2 (t, C₄₄), 32.4 (d, C₄₂), 30.5 (t, C₄₃), 25.9 (q, 3C, C_a), 24.8 (t, C₃₈), 23.7 (q, C₄₆), 18.1 (s, C_b), 13.0 (q, C₄₂-Me), 11.3

(q, C₃₆-Me), -4.4 (q, C_c), -4.8 (q, C_{c'}) ; **HRMS** calcd for C₂₈H₄₈O₆SiNa (M + Na⁺) : 531.31124. Found : 531.30931.

(3S,4S,6S)-4-[(2S,5S)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hexan-2-yl]-3-

hydroxy-6-[(S)-1-(4-methoxybenzyloxy)propan-2-yl]tetrahydropyran-2-one (II.24') (minor isomer)

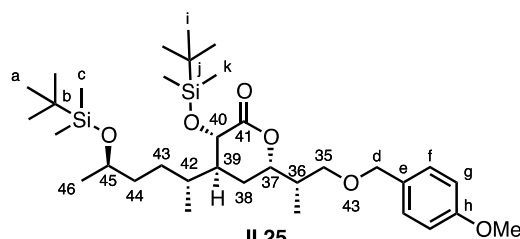


C₂₈H₄₈O₆Si
Mol. Wt : 508,76

[α]_D²⁰ + 14.1 (c 1.21, CHCl₃) ; **IR** 3502, 1740, 1613, 1513, 1247, 1097, 1037, 1004, 832, 809, 774 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.22 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_f), 6.87 (br d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_g), 4.41 (s, 2H, H_d), 4.38 (apparent dt, *J* = 11.8, 4.1 Hz, 1H, H₃₇), 4.23 (dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 1H, H₄₀), 3.81 (s, 3H, C_h-OMe), 3.76 (apparent sextet, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₄₅), 3.41 (dd, *J* = 9.3, 7.2 Hz, 1H, H₃₅), 3.37 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 1H, H_{35'}), 3.21 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, OH), 1.96–1.76 (m, 4H, H₄₂, H₃₆, H₃₉ and H₃₈), 1.66–1.57 (m, 2H, H₃₈ and H₄₄), 1.56–1.45 (m, 1H, H_{44'} or H₄₃), 1.45–1.33 (m, 1H, H_{44'} or H₄₃), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₄₆), 1.09–1.00 (m, 1H, H_{43'}), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C₃₆-Me), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C₄₂-Me), 0.88 (s, 9H, H_a), 0.04 (s, 3H, H_c), 0.03 (s, 3H, H_{c'}) ; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 177.3 (s, C₄₁), 159.2 (s, C_h), 130.1 (s, C_e), 129.3 (d, 2C, C_f), 113.8 (d, 2C, C_g), 76.6 (d, C₃₇), 72.9 (t, C_d), 71.1 (t, C₃₅), 68.7 (d, C₄₅), 66.9 (d, C₄₀), 55.2 (q, OMe), 42.1 (d, C₃₉), 37.7 (d, C₃₆), 37.5 (t, C₄₄), 34.4 (d, C₄₂), 27.2 (t, C₄₃ or C₃₈), 27.1 (t, C₄₃ or C₃₈), 25.9 (q, 3C, C_a), 23.7 (q, C₄₆), 18.1 (s, C_b), 17.1 (q, C₄₂-Me), 11.4 (q, C₃₆-Me), -4.4 (q, C_c), -4.7 (q, C_{c'}) ; **HRMS** calcd for C₂₈H₄₈O₆SiNa (M + Na⁺) : 531.31124. Found : 531.30921.

(3S,4S,6S)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-[(2R,5S)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hexan-2-yl]-6-[(S)-1-(4-methoxybenzyloxy)propan-2-yl]tetrahydropyran-2-one (II.25). To a solution of alcohol **II.24** (661 mg, 1.30 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C, were successively added 2,6-lutidine (0.45 mL, 3.9 mmol, 3 equiv) and TBSOTf (0.45 mL, 1.9 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C, hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and diluted with CH₂Cl₂. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The

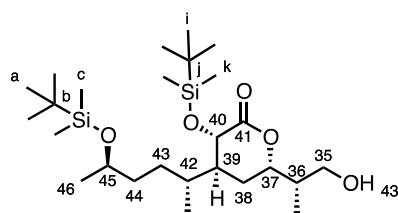
residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 95:5 to 90:10) to afford the desired silyl ether **II.25** (741 mg, 92%) as a pale yellow oil.



II.25
 $C_{34}H_{62}O_6Si_2$
 Mol Wt: 623.02

$[\alpha]_D^{20} + 2.5$ (c 1.10, $CHCl_3$) ; IR 1761, 1613, 1513, 1462, 1247, 1149, 1087, 1038, 1005, 874, 834, 774 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (br d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_f), 6.87 (br d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_g), 4.43 (d, AB syst, $J = 13.0$ Hz, 1H, H_d), 4.40 (d, AB syst, $J = 13.0$ Hz, 1H, $H_{d'}$), 4.28 (apparent dt, $J = 11.7, 4.3$ Hz, 1H, H_{37}), 4.23 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H_{40}), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.77 (apparent sextet, $J = 6.2$ Hz, 1H, H_{45}), 3.43 (dd, $J = 9.3, 6.7$ Hz, 1H, H_{35}), 3.38 (dd, $J = 9.3, 5.2$ Hz, 1H, $H_{35'}$), 2.02-1.91 (m, 2H, $H_{39} + H_{42}$), 1.91-1.83 (m, 1H, H_{36}), 1.75 (apparent dt, $J = 14.1, 11.7$ Hz, 1H, H_{38}), 1.61 (apparent dt, $J = 14.1, 4.3$ Hz, 1H, $H_{38'}$), 1.49-1.25 (m, 3H, $H_{44} + H_{43}$), 1.23-1.14 (m, 1H, $H_{43'}$), 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, H_{46}), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C_{36} -Me), 0.92 (s, 9H, H_i), 0.88 (s, 9H, H_a), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C_{42} -Me), 0.21 (s, 3H, H_k), 0.08 (s, 3H, $H_{k'}$), 0.045 (s, 3H, H_c), 0.038 (s, 3H, $H_{c'}$) ; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.5 (s, C_{41}), 159.2 (s, C_h), 130.2 (s, C_e), 129.3 (d, 2C, C_f), 113.8 (d, 2C, C_g), 76.0 (d, C_{37}), 72.9 (t, C_d), 71.5 (t, C_{35}), 68.50 (d, C_{45} or C_{40}), 68.48 (d, C_{45} or C_{40}), 55.2 (q, OMe), 40.8 (d, C_{39}), 37.9 (d, C_{36}), 37.3 (t, C_{44}), 31.8 (d, C_{42}), 30.8 (t, C_{43}), 25.9 (q, 3C, C_a o C_i), 25.8 (q, 3C, C_a o C_i), 24.5 (t, C_{38}), 23.6 (q, C_{46}), 18.4 (s, C_b or C_j), 18.1 (s, C_b or C_j), 13.0 (q, C_{42} -Me), 11.8 (q, C_{36} -Me), -4.1 (q, C_c or $C_{c'}$ or C_k or $C_{k'}$), -4.4 (q, C_c or $C_{c'}$ or C_k or $C_{k'}$), -4.7 (q, C_c or $C_{c'}$ or C_k or $C_{k'}$), -5.6 (q, C_c or $C_{c'}$ or C_k or $C_{k'}$) ; HRMS calcd for $C_{34}H_{62}O_6Si_2Na$ ($M + Na^+$) : 645.39771. Found : 645.39808.

(3S,4S,6S)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-[(2R,5S)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)hexan-2-yl]-6-((S)-1-hydroxypropan-2-yl)tetrahydropyran-2-one (II.26). To a solution of lactone **II.25** (713 mg, 1.14 mmol) in a mixture of CH_2Cl_2 (11 mL) and an aqueous phosphate buffer (pH = 7.2) solution (5.7 mL), at rt was added DDQ (519 mg, 2.29 mmol, 2 equiv). The biphasic mixture was vigorously stirred for 1.25 h and a 25% aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ and EtOAc were added. The layers were separated and the organic phase was successively washed twice with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 and with water, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 90:10 to 80:20) to afford the desired alcohol **II.26** (577 mg, 99%) as a colorless oil.

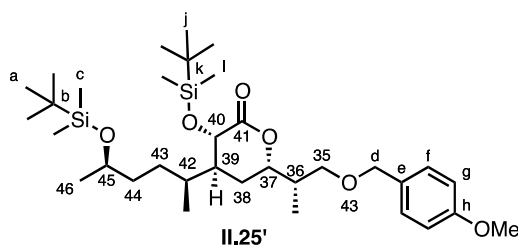


II.26

$C_{26}H_{54}O_5Si_2$
Mol. Wt : 502.87

$[\alpha]_D^{20} + 2.2$ (c 1.00, $CHCl_3$) ; IR 3435, 1744, 1251, 1148, 1087, 1043, 1005, 874, 834, 774 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.37 (apparent dt, $J = 12.0, 3.9$ Hz, 1H, H_{37}), 4.27 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H_{40}), 3.78 (apparent sextet, $J = 6.1$ Hz, 1H, H_{45}), 3.68 (dd, $J = 10.6, 6.7$ Hz, 1H, H_{35}), 3.60 (dd, $J = 10.6, 5.2$ Hz, 1H, $H_{35'}$), 2.05-1.91 (m, 2H, $H_{39} + H_{42}$), 1.88-1.77 (m, 2H, $H_{36} + H_{38}$), 1.73 (br s, 1H, OH), 1.62 (apparent dt, $J = 14.4, 3.9$ Hz, 1H, $H_{38'}$), 1.50-1.28 (m, 3H, H_{44} and H_{43}), 1.27-1.15 (m, 1H, $H_{43'}$), 1.12 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_{46}), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C_{36} -Me), 0.92 (s, 9H, H_d), 0.88 (s, 9H, H_a), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C_{42} -Me), 0.20 (s, 3H, H_f), 0.08 (s, 3H, H_f), 0.046 (s, 3H, H_c), 0.039 (s, 3H, H_c) ; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.5 (s, C_{41}), 75.7 (d, C_{37}), 68.51 (d, C_{45} or C_{40}), 68.46 (d, C_{45} or C_{40}), 64.3 (t, C_{35}), 40.8 (d, C_{39}), 39.5 (d, C_{36}), 37.3 (t, C_{44}), 31.9 (d, C_{42}), 30.8 (t, C_{43}), 25.9 (q, 3C, C_a or C_d), 25.8 (q, 3C, C_a or C_d), 24.2 (t, C_{38}), 23.6 (q, C_{46}), 18.4 (s, C_b or C_e), 18.1 (s, C_b or C_e), 13.0 (q, C_{42} -Me), 10.9 (q, C_{36} -Me), -4.1 (q, C_c or C_c' or C_f or C_f'), -4.4 (q, C_c or C_c' or C_f or C_f'), -4.7 (q, C_c or C_c' or C_f or C_f'), -5.6 (q, C_c or C_c' or C_f or C_f') ; HRMS calcd for $C_{26}H_{54}O_5Si_2Na$ ($M + Na^+$) : 525.34020. Found : 525.34026.

(3S,4S,6S)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-[(2S,5S)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)hexan-2-yl]-6-[(S)-1-(4-methoxybenzyloxy)propan-2-yl]tetrahydropyran-2-one (II.25'). Silylation of the alcohol **II.24'** (410 mg, 0.806 mmol) was achieved by reaction with 2,6-lutidine (0.28 mL, 2.4 mmol, 3 equiv) and TBSOTf (0.28 mL, 1.2 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (8 mL) at 0 °C, as described for the preparation of **II.25**. Purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 96:4 to 90:10) afforded the desired silyl ether **II.25'** (479 mg, 95%) as a pale yellow oil.

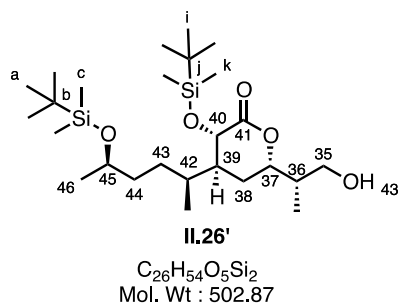


II.25'

$C_{34}H_{62}O_6Si_2$
Mol. Wt : 623.02

$[\alpha]_D^{20} - 8.7$ (c 1.01, CHCl_3) ; IR 1761, 1613, 1513, 1462, 1247, 1134, 1099, 1041, 835, 774 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_f), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_g), 4.41 (s, 2H, H_d), 4.33–4.23 (m, 2H, $\text{H}_{37} + \text{H}_{40}$), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.72 (m, 1H, H_{45}), 3.41 (dd, $J = 9.3, 6.7$ Hz, 1H, H_{35}), 3.36 (dd, $J = 9.3, 5.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{35'}$), 1.94–1.77 (m, 4H, $\text{H}_{39} + \text{H}_{36} + \text{H}_{42} + \text{H}_{38}$), 1.69–1.61 (m, 2H, $\text{H}_{38'}$ + H_{43}), 1.58–1.47 (m, 2H, $\text{H}_{43'}$ + H_{44}), 1.34–1.25 (m, 1H, $\text{H}_{44'}$), 1.11 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_{46}), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{C}_{36}\text{-Me}$), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{C}_{42}\text{-Me}$), 0.92 (s, 9H, H_i), 0.87 (s, 9H, H_a), 0.19 (s, 3H, H_k), 0.08 (s, 3H, H_k'), 0.03 (s, 3H, H_c), 0.01 (s, 3H, H_c') ; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.4 (s, C_{41}), 159.2 (s, C_h), 130.2 (s, C_e), 129.3 (d, 2C, C_f), 113.8 (d, 2C, C_g), 76.4 (d, C_{37}), 72.8 (t, C_d), 71.5 (t, C_{35}), 68.9 (d, C_{45} or C_{40}), 68.4 (d, C_{45} or C_{40}), 55.2 (q, OMe), 43.3 (d, C_{39}), 37.9 (d, C_{36}), 37.5 (t, C_{44}), 32.4 (d, C_{42}), 25.9 (q, 6C, C_a and C_i), 25.5 (t, C_{43} or C_{38}), 25.3 (t, C_{43} or C_{38}), 23.8 (q, C_{46}), 18.4 (s, C_b or C_j), 18.1 (s, C_b or C_j), 18.0 (q, $\text{C}_{42}\text{-Me}$), 11.8 (q, $\text{C}_{36}\text{-Me}$), -4.2 (q, C_c or C_c' or C_k or C_k'), -4.5 (q, C_c or C_c' or C_k or C_k'), -4.7 (q, C_c or C_c' or C_k or C_k'), -5.4 (q, C_c or C_c' or C_k or C_k') ; HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) : 645.39771. Found : 645.39796.

(3S,4S,6S)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-[(2S,5S)-5-(tert-butyldimethylsilyloxy)hexan-2-yl]-6-((S)-1-hydroxypropan-2-yl)tetrahydropyran-2-one (II.26'). Cleavage of the PMB ether in compound **II.25'** (450 mg, 0.722 mmol) was achieved with DDQ (328 mg, 1.44 mmol, 2 equiv) in a mixture of CH_2Cl_2 (7 mL) and aqueous phosphate buffer (3.6 mL) (rt, 1.5 h), as described for the preparation of **II.26**. Purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 90:10 to 80:20) afforded the desired primary alcohol **II.26'** (362 mg, 99%) as a colorless oil.



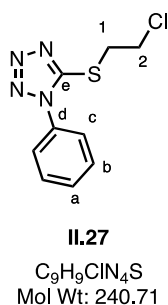
$[\alpha]_D^{20} - 16.0$ (c 0.94, CHCl_3) ; IR 3427 (br), 1744, 1251, 1147, 1102, 1047, 1005, 984, 871, 835, 774 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.36 (apparent dt, $J = 11.0, 3.9$ Hz, 1H, H_{37}), 4.32 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H_{40}), 3.77 (apparent sextet, $J = 6.1$ Hz, 1H, H_{45}), 3.67 (dd, $J = 10.6, 7.1$ Hz, 1H, H_{35}), 3.60 (dd, $J = 10.6, 5.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{35'}$), 1.96–1.77 (m, 4H, $\text{H}_{39} + \text{H}_{36} + \text{H}_{42} + \text{H}_{38}$), 1.72–1.59 (m, 2H, $\text{H}_{38'}$ + H_{43}), 1.59–1.49 (m, 2H, $\text{H}_{43'}$ + H_{44}), 1.38–1.24 (m, 1H, $\text{H}_{44'}$), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_{46}), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{C}_{36}\text{-Me}$), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{C}_{42}\text{-Me}$), 0.92 (s, 9H, H_d), 0.89 (s, 9H, H_a), 0.19 (s, 3H, H_f), 0.08 (s, 3H, H_f'), 0.048 (s, 3H, H_c), 0.036 (s, 3H, H_c') (OH is not detected); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.3 (s, C_{41}), 76.1 (d, C_{37}), 68.9 (d, C_{45}), 68.4 (d, C_{40}), 64.4 (t, C_{35}), 43.3 (d, C_{39}), 39.5 (d, C_{36}), 37.5 (t, C_{44}),

32.3 (d, C₄₂), 25.9 (q, 6C, C_a and C_d), 25.6 (t, C₄₃), 24.9 (t, C₃₈), 23.8 (q, C₄₆), 18.4 (s, C_b or C_e), 18.1 (s+q, C_b or C_e and C₄₂-Me), 11.0 (q, C₃₆-Me), -4.2 (q, C_c or C_{c'} or C_f or C_{f'}), -4.4 (q, C_c or C_{c'} or C_f or C_{f'}), -4.7 (q, C_c or C_{c'} or C_f or C_{f'}), -5.4 (q, C_c or C_{c'} or C_f or C_{f'}) ; **HRMS** calcd for C₂₆H₅₄O₅Si₂Na (M + Na⁺) : 525.34020. Found : 525.34018.

2.4. Synthesis of the C28-C46 fragment

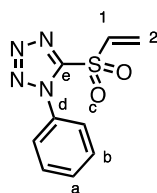
2.4.1. Synthesis of the C31-C34 heteroaromatic sulfone

5-[(2-chloroethyl)-sulfanyl]-1-phenyl-1,2,3,4-tétrazole (II.27).⁶¹ To a solution of 1-phenyltetrazole thiol (1.78 g, 10.0 mmol) in dichloroethane (50 mL) was added K₂CO₃ (3.46 g, 25.0 mmol, 2.5 equiv) and the mixture was refluxed for two days. The resulting solution was then poured into water and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated to yield the desired thioether as a yellow solid (1.46 g, 61%). Spectral data matched those previously reported.



IR 3064, 1499, 1413, 1387, 1243, 735, 694 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.55 (s, 5H, H_a + H_b + H_c), 3.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₂), 3.70 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₁); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.3 (s, C_e), 133.4 (s, C_d), 130.4 (d, C_a), 130.0 (d, 2C, C_b), 123.8 (d, 2C, C_c), 42.2 (t, C₂), 35.2 (t, C₁).

1-phenyl-5-(vinylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrazole (II.29). To a solution of thioether **II.27** (130 mg, 0.54 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added *m*-CPBA (466 mg, 70 wt%, 1.89 mmol, 3.5 equiv) and the reaction mixture was stirred for two hours. The reaction mixture was poured into a 40 wt % NaHSO₃ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude sulfone (147 mg, 0.54 mmol) was dissolved in THF (3 mL) and Et₃N (82 mg, 0.11 mL, 0.81 mmol, 1.5 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 30 min and the resulting suspension was filtered and the filter cake was washed with ether. The resulting solution was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc, 8:2) to yield the desired vinylsulfone **II.29** (75 mg, 59% over two steps). Spectral data matched with those previously reported

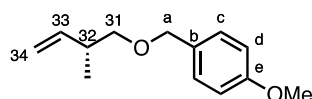


II.29

C₉H₈N₄O₂S
Mol Wt: 236.25

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.65 (m, 2H, H_c), 7.63 – 7.55 (m, 3H, H_c + H_a), 7.12 – 6.87 (m, 1H, H₁), 6.28 (dd, J = 16.4, 1.2 Hz, 1H, H₂), 6.18 (dd, J = 9.7, 1.2 Hz, 1H, H_{2'}) ; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 155.7 (s, C_e), 136.5 (d, C₁), 133.1 (s, C_d), 131.4 (d, C_a), 129.9 (d, 2C, C_b), 125.9 (t, C₂), 125.2 (d, 2C, C_c).

(*R*)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methylbutene [(*R*)-II.30]. To an ice-cold solution of Ph₃PCH₃Br (3.34 g, 9.35 mmol, 1.58 equiv) in THF (30 mL) was added *n*-BuLi (3.12 mL, 2.5 M in hexanes, 7.8 mmol, 1.32 equiv) dropwise. The white suspension was stirred at that temperature for 15 min until it turned into an orange solution and aldehyde (*S*)-II.14 (1.23 g, 5.91 mmol) was added. The mixture was stirred at 0 °C for 4.5 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel (PE/EtOAc, 97.5:2.5) to afford the desired terminal alkene (*R*)-II.30 (740 mg, 61%) as a colorless oil. Spectral data were identical to those reported.¹³³



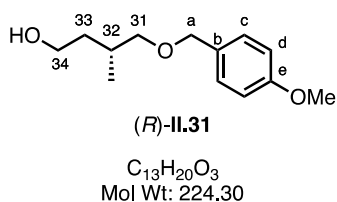
(*R*)-II.30

C₁₃H₁₈O₂
Mol Wt: 206.28

[α]_D²⁰ + 2.9 (c = 1.0, CHCl₃) ; **IR** 2958, 2932, 2855, 1610, 1310, 1463 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.21 – 7.08 (m, 2H, H_d), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_c), 5.72 (ddd, J = 17.3, 10.4, 6.9 Hz, 1H, H₃₃), 5.05 – 4.87 (m, 2H, H₃₄), 4.38 (s, 2H, H_a), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.28 (dd, AB syst, J = 9.2, 6.6 Hz, 1H, H₃₁), 3.20 (dd, AB syst, J = 9.1, 6.8 Hz, 1H, H_{31'}), 2.47 – 2.37 (m, 1H, H₃₂), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H₃₂-Me) ; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 159.2 (s, C_e), 141.5 (d, C₃₃), 130.8 (s, C_b), 129.3 (d, 2C, C_c), 114.1 (t, C₃₄), 113.8 (d, 2C, C_d), 74.9 (t, C₃₁), 72.7 (t, C_a), 55.4 (q, OMe), 37.9 (d, C₃₂), 16.8 (q, C₃₂-Me).

¹³³ J. S. Yadav, K. Yadagiri, C. Madhuri, G. Sabitha, *Tetrahedron Lett* **2011**, 52, 4269-4272.

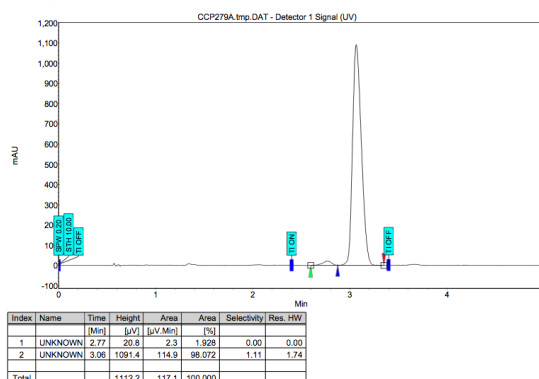
(*R*)-4-[(4-methoxybenzyl)oxy]-3-methylbutan-1-ol [(*R*)-II.31]. To an ice-cold solution of alkene (*R*)-II.30 (700 mg, 3.40 mmol) in 25 mL of THF was added BH₃.THF (4.07 mL, 1 M in THF, 4.07 mmol, 1.2 equiv) dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and water (3.40 mL, 190 mmol, 55 equiv) was carefully added to the mixture dropwise. Aqueous NaOH (3.1 mL, 3 M in water, 9.2 mmol, 2.7 equiv) and H₂O₂ (3.05 mL, 15 M in water, 45.8 mmol, 13.5 equiv) were then added to the biphasic mixture at 0 °C and stirring was continued for 1 h at 0 °C and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 9:1 to 7:3) to yield the desired alcohol (*R*)-II.31 (570 mg, 75%) as a colourless oil (ee = 96.1 %).¹³⁴ The enantiomeric excess of (*R*)-II.31 was determined by Supercritical Fluid Chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (AD-H column, P = 100 bars, flow rate = 5.0 mL/min, eluent: scCO₂/MeOH = 9:1).



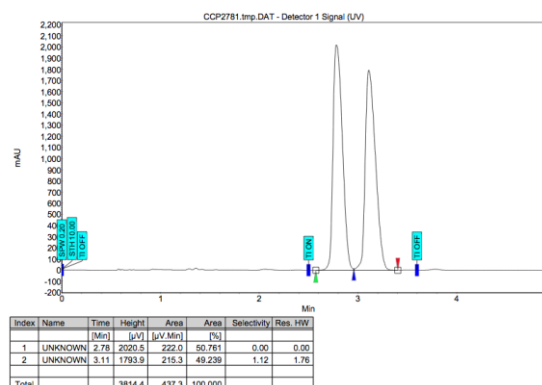
[α]_D²⁰ + 5.82 (c 1.0, CHCl₃); **IR** 3383, 2929, 2857, 1613, 1513, 1462, 1246, 1085, 1035, 820 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_d), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_c), 4.45 (s, 2H, H_a), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.73 - 3.57 (m, 2H, H₃₄), 3.36 (dd, AB syst, *J* = 9.1, 4.8 Hz, 1H, H₃₁), 3.27 (dd, AB syst, *J* = 9.1, 7.5 Hz, 1H, H_{31'}), 2.63 (s, 1H, OH), 1.86 - 1.99 (m, 1H, H₃₂), 1.67 - 1.49 (m, 2H, H₃₃), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₃₂-Me); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 159.4, (s, 2C, C_e) 130.2 (s, 2C, C_b), 129.5 (d, C_c), 113.9 (d, C_d), 76.0 (t, C₃₁), 73.0 (t, C_a), 61.3 (t, C₃₄), 55.4 (q, OMe), 38.3 (t, C₃₃), 31.7 (d, C₃₂), 17.9 (q, C₃₂-Me); **HRMS (ESI)** calcd for C₁₃H₂₀O₃Na : 247.13047, Found : 247.13044.

¹³⁴ ca 10 % of the branched product was also isolated

GB 1011
GB 1011
colonne AD-H CO2ac/MeOH = 90/10 100 Bars, 5 ml/min
6/18/2014 4:50:41 PM

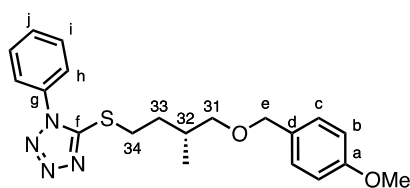


TD 7 racemic1
TD 7 racemic1
colonne AD-H CO2ac/MeOH = 90/10 100 Bars, 5 ml/min
6/18/2014 4:06:44 PM



SFC analysis of (*R*) alcohol \$\$ (left) and of an equimolar mixture of (*R*) and (*S*) isomers \$\$

(*R*)-5-((4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylbutyl)thio)-1-phenyl-1*H*-tetrazole [(*R*)-II.32]. To a solution of primary alcohol (*R*)-II.31 (570 mg, 2.54 mmol) in THF (30 mL) were added 1-phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol (679 mg, 3.81 mmol, 1.5 equiv) and PPh₃ (999 mg, 3.81 mmol, 1.5 equiv) and the solution was cooled at 0°C before DEAD (1.66 mL, 2.3 M, 3.81 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was then poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 9:1 to 7:3) to yield the desired thioether (*R*)-II.32 as a colorless oil (850 mg, 87%).



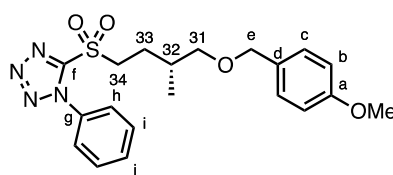
(*R*)-II.32

C₂₀H₂₄N₄O₂S
Mol. Wt. : 384,50

[α]_D²⁰ + 2.6 (c 0.9, CHCl₃); IR 2930, 1612, 1512, 1499, 1385, 1244, 1173, 1088, 1034, 819, 760, 694 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 – 7.47 (m, 5H, C_h, C_i and C_j), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_b), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_c), 4.42 (s, 2H, H_e), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.43 – 3.52 (m, AB syst, 1H, H₃₄), 3.42 – 3.33 (m, AB syst, 1H, H_{34'}), 3.33 – 3.26 (m, 2H, H₃₁), 2.01 – 1.87 (m, 2H, H₃₃), 1.75 – 1.62 (m, 1H, H₃₂), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₃₂-Me); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (s, C_a), 154.6 (s, C_g), 133.9 (s, C_f or C_d), 130.6 (s, C_f or C_d), 130.2 (d, C_j), 129.9 (d, 2C, C_h), 129.3 (d, 2C, C_c), 124.0 (d, 2C, C_i), 113.9 (d, 2C, C_b), 74.9

(t, C₃₁), 72.9 (t, C_e), 55.4 (q, OMe), 33.3 (t, C₃₃), 33.0 (d, C₃₂), 31.4 (t, C₃₄), 16.9 (q, C₃₂); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₀H₂₄N₄NaO₂S : 407.1512, found : 407.1517.

(R)-5-((4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylbutyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole [(R)-II.33]. To a solution of thioether (R)-II.32 (810 mg, 2.11 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added *m*-CPBA (1.09 g, 6.32 mmol, 3 equiv) in one portion. The reaction mixture was stirred at rt for 4 h and 5 mL of a 15 wt % solution of Na₂S₂O₃ was added and the layers were separated. The organic layer was extracted twice with CH₂Cl₂ and the combined organic extracts were washed with brine, dried with anhydrous MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 6:4) to afford the desired sulfone (R)-II.33 as a white solid (600 mg, 68%).



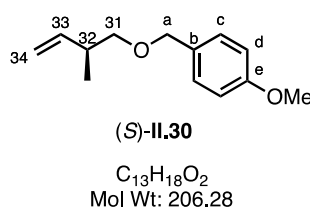
(R)-II.33

C₂₀H₂₄N₄O₄S
Mol. Wt. : 416,49

mp = 73 °C; [α]_D²⁰ + 8.6 (c 0.85, CHCl₃) ; **IR** 3675, 2967, 2902, 1612, 1513, 1498, 1340, 1247, 1152, 1078, 1037, 819, 736, 689; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.71 – 7.56 (m, 5H, H_h, H_i and H_j), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_c), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_b), 4.42 (s, 2H, H_e), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.86 – 3.71 (m, 2H, H₃₄), 3.37 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H, H₃₁), 3.26 (dd, *J* = 9.3, 7.1 Hz, 1H, H_{31'}), 2.12 – 2.01 (m, AB syst, 1H, H₃₃), 1.96 (app dq, *J* = 11.5, 6.6 Hz, 1H, H₃₂), 1.91 – 1.80 (m, AB syst, 1H, H_{33'}), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₃₂-Me); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 159.3 (s, C_a), 153.6 (s, C_f or C_d), 133.2 (s, C_f or C_d), 131.6 (d ; C_j), 130.3 (s, C_f), 129.8 (d, 2C, C_h), 129.4 (d, 2C, C_c), 125.24 (d, 2C, C_i), 114.0 (d, 2C, C_b), 74.5 (t, C_e), 73.0 (t, C_e), 55.4 (q, OMe), 54.5 (t, C₃₄), 32.7 (d, C₃₂), 26.4 (t, C₃₃) 17.0 (q, C₃₂-Me); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₀H₂₄N₄NaO₄S : 439.1410, found : 439.1408.

(S)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methylbutene [(S)-II.30]. To a cold suspension (0 °C) of methyltriphenylphosphonium bromide (4.48 g, 12.5 mmol, 1.5 equiv) in THF (50 mL), was added dropwise a solution of *n*-BuLi (5.01 mL, 2.5 M in hexanes, 12.5 mmol, 1.5 equiv). The white suspension turned to a bright orange solution. After 15 min of stirring, aldehyde (S)-II.14 (1.74 g, 8.36 mmol, 1 equiv) was added. After 2 h at 0 °C, the reaction mixture was poured into a saturated

aqueous NH_4Cl solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic extracts were washed with brine. The combined organic extracts were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in pentane and the mixture was vigorously stirred for 1 h (resulting in rapid precipitation of triphenylphosphonium oxide) and then filtered through a pad of Celite (pentane). The filtrate was evaporated under reduced pressure and purified by flash chromatography over silica gel ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O}$, 90:10) to afford olefine (**(S)-II.30**) (1.16 g, 67%) as a clear oil. Spectral data matched to those previously reported.¹³⁵

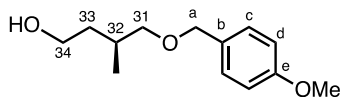


$[\alpha]_D^{20} - 3.49$ (c 1.5, CHCl_3); IR 1615, 1515, 1465, 1300, 1245, 1175, 1090, 1035, 915, 820 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.24 (m, 2H, H_c), 6.90 – 6.86 (m, 2H, H_d), 5.79 (ddd, $J = 17.3, 10.4, 6.9$ Hz, 1H, H_{33}), 5.10 – 4.99 (m, 2H, H_{34}), 4.45 (s, 2H, H_a), 3.81 (s, 3H, $\text{C}_e\text{-OMe}$), 3.36 (dd, AB syst, $J = 9.1, 6.7$ Hz, 1H, H_{31a}), 3.28 (dd, AB syst, $J = 9.1, 6.7$ Hz, 1H, H_{31b}), 2.55 – 2.43 (m, 1H, H_{32}), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{C}_{32}\text{-Me}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.1 (s, C_e), 141.4 (d, C_{33}), 130.7 (s, C_b), 129.2 (d, 2C, C_c), 114.0 (t, C_{34}), 113.7 (d, 2C, H_d), 74.7 (t, C_{31}), 72.6 (t, C_a), 55.3 (q, $\text{C}_e\text{-OMe}$), 37.8 (d, C_{32}), 16.6 (q, $\text{C}_{32}\text{-Me}$).

(S)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methylbutanol [(S)-II.31]. To a solution of olefine (**(S)-II.30**) (1.14 g, 5.53 mmol) in THF (25 mL) at 0 °C was added $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (6.63 mL, 1M in THF, 6.63 mmol, 1.2 equiv) dropwise. After 1 h at 0 °C, water (5.00 mL, 277 mmol, 55.2 equiv) was carefully added to the reaction mixture, followed by addition of NaOH (5.00 mL, 3 M in water, 15.0 mmol, 2.71 equiv) and H_2O_2 (5.00 mL, 15 M in water, 75.0 mmol, 13.6 equiv). After 1 h stirring at 0 °C the biphasic mixture was diluted with Et_2O and the layers were separated. The aqueous phase was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated. The crude material was purified by flash chromatography over silica gel ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O}$, 9:1 to 5:5) to afford the desired primary alcohol (**(S)-II.31**) (756 mg, 61%) as a colourless oil (ee = 94%).¹³⁶ The enantiomeric excess of (**S**)-6 was determined by Supercritical Fluid Chromatography (SFC) using a chiral stationary phase (AD-H column, $P = 100$ bars, flow rate = 5.0 mL/min, eluent: $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

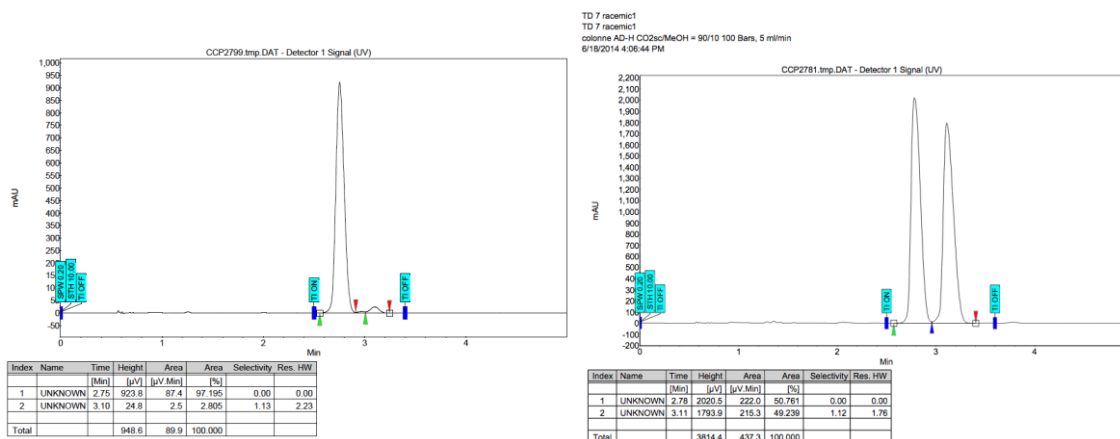
¹³⁵ S. Wünsch, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 2358-2363.

¹³⁶ Secondary alcohol was also isolated in 9% yield.



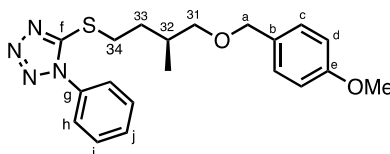
(*S*)-II.31 C₁₃H₂₀O₃
Mol. Wt. 224.30

[α]_D – 9.84 (*c* 0.50, CHCl₃) ; IR 3375, 1615, 1515, 1455, 1360, 1300, 1245, 1175, 1055, 1035, 1015, 820 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 – 7.24 (m, 2H, H_c), 6.90 – 6.85 (m, 2H, H_d), 4.45 (s, 2H, H_a), 3.80 (s, 3H, C_e-OMe), 3.73 – 3.58 (m, 2H, H₃₄), 3.38 – 3.24 (m, 2H, H₃₁), 2.66 (br s, 1H, C₃₄-OH), 1.98 – 1.86 (m, 1H, H₃₂), 1.67 – 1.48 (m, 2H, H₃₃), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C₃₂-Me); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (s, C_e), 130.0 (s, C_b), 129.3 (d, 2C, C_c), 113.8 (d, 2C, H_d), 75.8 (t, C₃₁), 72.8 (t, C_a), 61.1 (t, C₃₄), 55.2 (q, C_e-OMe), 38.1 (t, C₃₃), 31.5 (d, C₃₂), 17.7 (q, C₃₂-Me).



SFC analysis of (*S*) alcohol **II.31** (left) and of an equimolar mixture of (*R*) and (*S*) isomers **II.31**

(*S*)-1-(1-phenyl-1H-1,2,3,4-tetrazole)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methylthiobutane [(*S*)-II.32]. To a solution of alcohol (*S*)-II.31 (605 mg, 2.7 mmol, 1 equiv) in THF (20 mL), were added 1-phenyl-tetrazole-5-thiol (721 mg, 4.05 mmol, 1.5 equiv) and PPh₃ (1.06 g, 4.05 mmol, 1.5 equiv) at rt. The solution was cooled at 0 °C and DEAD (1.84 mL, 4.05 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise. After 1 h at 0 °C, the reaction mixture was diluted with EtOAc, poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in pentane and the resulting suspension was vigorously stirred for 30 min and then filtered through a pad of Celite (pentane). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 9:1 to 7:3) to afford thioether (*S*)-II.32 (620 mg, 60%) as a colorless oil.

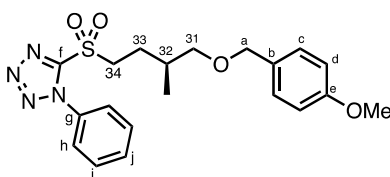


(S)-II.32

$C_{20}H_{24}N_4O_2S$
Mol. Wt. : 384,50

$[\alpha]_D - 2.90$ (c 1.0, $CHCl_3$) ; IR 1610, 1515, 1500, 1390, 1245, 1090, 1035, 820, 760, 695 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 – 7.49 (m, 5H, $H_h + H_i + H_j$), 7.26 – 7.21 (m, 2H, H_c), 6.89 – 6.84 (m, 2H, H_d), 4.42 (s, 2H, H_a), 3.80 (s, 3H, C_e-OMe), 3.52 – 3.33 (m, 2H, H_{34}), 3.34 – 3.26 (m, 2H, H_{31}), 2.02 – 1.88 (m, 2H, H_{33}), 1.73 – 1.65 (m, 1H, H_{32}), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H, $C_{32}-Me$); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.1 (s, C_e), 154.4 (s, C_f), 133.7 (s, C_g), 130.5 (s, C_b), 130.0 (d, C_j), 129.7 (d, 2C, C_i), 129.2 (d, 2C, C_c), 123.8 (d, 2C, C_h), 113.7 (d, 2C, C_d), 74.8 (t, C_{31}), 72.7 (t, C_a), 55.2 (q, C_e-OMe), 33.2 (t, C_{34}), 32.8 (d, C_{32}), 31.2 (t, C_{33}), 16.8 (q, $C_{32}-Me$).

(S)-1-(1-phenyl-1H-1,2,3,4-tetrazole)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methylsulfobutane [(S)-II.33]. To a solution of thioether (S)-II.32 (540 mg, 1.40 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL), m-CPBA (1.04 g, 4.21 mmol, 3 equiv) was added. The reaction mixture was stirred overnight at rt. Both reducing and basic work-up were carried out (solution of 15% $Na_2S_2O_3$ and saturated solution of $NaHCO_3$). The layers were washed with brine and separated. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/ Et_2O , 6:4) to afford the desired sulfone (S)-II.33 (475 mg, 81%) as a white solid.



(S)-II.33

$C_{20}H_{24}N_4O_4S$
Mol. Wt. : 416,49

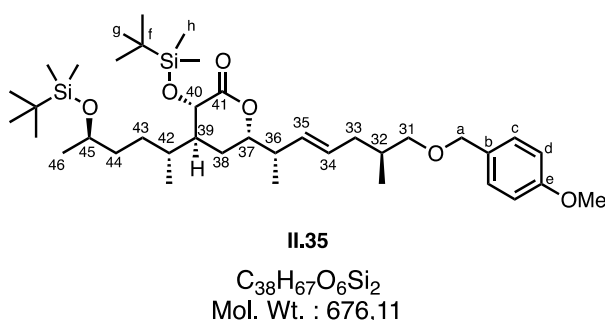
mp: 73 °C; $[\alpha]_D - 10.2$ (c 0.25, $CHCl_3$) ; IR 1610, 1510, 1500 1460, 1340, 1245, 1150, 1090, 1035, 820, 760, 690, 625 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 – 7.56 (m, 5H, $H_h + H_i + H_j$), 7.26 – 7.22 (m, 2H, H_c), 6.91 – 6.85 (m, 2H, H_d), 4.42 (s, 2H, H_a), 3.80 (s, 3H, C_e-OMe), 3.86 – 3.72 (m, 2H, H_{34}), 3.40 – 3.34 (m, AB syst, 1H, H_{31a}), 3.29 – 3.23 (m, AB syst, 1H, H_{31b}), 2.06 (ddt, AB syst, J = 12.9, 10.9, 5.8 Hz, 1H,

H_{33a}), 1.96 (dtd, J = 13.1, 6.6, 4.9 Hz, 1H, H_{33b}), 1.92 – 1.81 (m, 1H, H₃₂), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H, C₃₂–Me); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 159.2 (s, C_e), 153.4 (s, C_f), 133.0 (s, C_g), 131.4 (s, C_b), 130.2 (d, C_j), 129.7 (d, 2C, C_i), 129.3 (d, 2C, C_c), 125.1 (d, 2C, C_h), 113.8 (d, 2C, C_d), 74.4 (t, C₃₁), 72.8 (t, C_a), 55.3 (q, C_e–OMe), 54.3 (t, C₃₄), 32.5 (d, C₃₂), 26.3 (t, C₃₃), 16.8 (q, C₃₂–Me).

2.4.2 Formation of the C34-C35 double bond by Julia-Kocienski olefination

2.4.2.b Olefination trials, initial results and analysis

(3*S*,4*S*,6*S*)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[(2*R*,5*R*)-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]hexan-2-yl]-6-[(2*S*,3*E*,6*S*)-7-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-6-methylhept-3-en-2-yl]oxan-2-one (II.35). To a solution of primary alcohol **II.26** (200 mg, 0.398 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) were added NaHCO₃ (167 mg, 1.99 mmol, 5 equiv) and DMP (219 mg, 0.517 mmol, 1.3 equiv). After 2 h at rt, the reaction mixture was diluted with diethyl ether (20 mL) and poured into a 1:1 mixture (v/v) of a 15% aqueous Na₂S₂O₃ solution and a saturated aqueous NaHCO₃ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting crude aldehyde **II.34** (200 mg, 99%) was engaged without further purification. To a solution of aldehyde **II.34** (73 mg, 0.146 mmol, 1 equiv) and sulfone (*S*)-**II.33** (79 mg, 0.19 mmol, 1.3 equiv) in THF (5 mL) was added KHMDS (0.35 mL, 0.5 M in toluene, 0.175 mmol, 1.2 equiv) dropwise at -78 °C. The solution was stirred at -78 °C for 2 h and warmed up to rt overnight (18 hours). The reaction mixture was then poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution and the layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on silica gel (PE/Et₂O, 9:1) to yield the desired alkene **II.35** (73 mg, 72%) as a colourless oil (*E:Z* > 95:5).

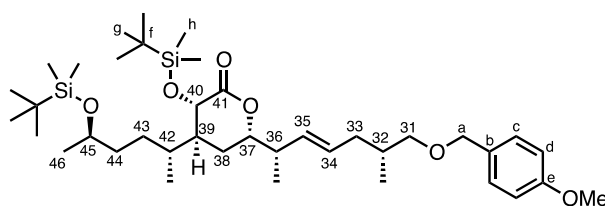


[α]_D – 17.4 (c 1.3, CHCl₃); IR 1765, 1615, 1515, 1460, 1360, 1250, 1150, 1085, 1005, 835, 775, 675 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H_c), 6.90 – 6.85 (m, 2H_d), 5.50 – 5.41 (m, 1H, H₃₅), 5.24 (dd, J = 15.3, 8.3 Hz, 1H, H₃₄), 4.42 (s, 2H, H_a), 4.20 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H₄₀), 3.88 (ddd, J = 11.2, 7.0, 3.7 Hz, 1H, H₃₇), 3.80 (s, 3H, C_e-OMe), 3.79 – 3.70 (m, 1H, H₄₅), 3.29 – 3.20 (m, 2H, H₃₁), 2.37 – 2.25 (m, 1H, H₃₂), 2.18 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H, H₃₆), 2.01 – 1.88 (m, 2H, H₃₂), 1.88 – 1.75 (m, 2H, H₃₈), 1.64 (tdd, J = 14.7, 10.7, 4.0 Hz, 1H, H₄₂), 1.44 – 1.34 (m, 1H, H₃₉), 1.31 – 1.14 (m, 3H, H₄₆),

1.34 – 1.23 (m, 4H, H₄₃ + H₄₄), 1.13 – 1.03 (m, 3H, C₃₆–Me), 0.94 – 0.86 (m, 18H, H_g), 0.85 – 0.72 (m, 6H, C₃₂–Me + C₄₂–Me), 0.15 (d, J = 55.2 Hz, 12H, H_h); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 174.4 (s, C₄₁), 159.1 (s, C_e), 131.8 (d, C₃₅), 130.7 (d, 2C, C_c), 130.5 (d, C₃₄), 129.1 (s, C_b), 113.7 (d, 2C, C_d), 79.3 (d, C₄₀), 74.9 (t, C₃₁), 72.6 (t, C_a), 68.6 (d, C₃₇), 68.3 (d, C₄₅), 55.2 (q, C_e–OMe), 42.1 (d, C₃₆), 40.5 (d, C₃₉), 37.2 (t, C₄₄), 36.7 (t, C₃₃), 33.6 (d, C₄₂), 31.6 (d, C₃₂), 30.8 (t, C₄₃), 25.9 (q, 6C, G_g), 25.8 (t, C₃₈), 25.1 (q, C₄₆), 23.8 (q, C₄₂–Me), 23.7 (s, 2C, C_f), 18.1 (q, C₃₂–Me), 16.8 (q, C₃₆–Me), -5.65 (q, 4C, C_h); **HRMS (ESI)** calcd for C₃₉H₇₀O₆Si₂ (M+Na⁺): 713.46031 Found: 713.46057

(3S,4S,6S)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[(2R,5R)-5-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]hexan-2-yl]-6-[(2S,3E,6R)-7-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-6-methylhept-3-en-2-yl]oxan-2-one (II.35')

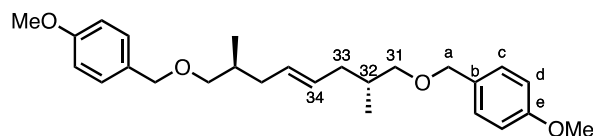
Julia-Koscienski olefination of aldehyde **II.34** (150 mg, 0.30 mmol) with sulfone (*R*)-**II.33** (162 mg, 0.389 mmol, 1.3 equiv) in THF (6 mL) with KHMDS (0.360 mL, 1 M in THF, 0.360 mmol, 1.2 equiv) afforded, after treatment and purification (PE/Et₂O, 9:1) the desired alkene **II.35'** (160 mg, 77%) as a colourless oil (*E:Z* > 95:5).



II.35'
C₃₈H₆₇O₆Si₂
Mol. Wt. : 676,11

[α]_D – 12.1 (c 0.67, CHCl₃); **IR** 1765, 1615, 1515, 1460, 1360, 1250, 1150, 1085, 1005, 835, 775, 675 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.25 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H_c), 6.90 – 6.85 (m, 2H_d), 5.50 – 5.41 (m, 1H, H₃₅), 5.24 (dd, J = 15.3, 8.3 Hz, 1H, H₃₄), 4.42 (s, 2H, H_a), 4.20 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H₄₀), 3.88 (ddd, J = 11.2, 7.0, 3.7 Hz, 1H, H₃₇), 3.80 (s, 3H, C_e–OMe), 3.79 – 3.70 (m, 1H, H₄₅), 3.29 – 3.20 (m, 2H, H₃₁), 2.37 – 2.25 (m, 1H, H₃₂), 2.18 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H, H₃₆), 2.01 – 1.88 (m, 2H, H₃₂), 1.88 – 1.75 (m, 2H, H₃₈), 1.64 (tdd, J = 14.7, 10.7, 4.0 Hz, 1H, H₄₂), 1.44 – 1.34 (m, 1H, H₃₉), 1.31 – 1.14 (m, 3H, H₄₆), 1.34 – 1.23 (m, 4H, H₄₃ + H₄₄), 1.13 – 1.03 (m, 3H, C₃₆–Me), 0.94 – 0.86 (m, 18H, H_g), 0.85 – 0.72 (m, 6H, C₃₂–Me + C₄₂–Me), 0.15 (d, J = 55.2 Hz, 12H, H_h); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 174.4 (s, C₄₁), 159.1 (s, C_e), 131.8 (d, C₃₅), 130.7 (d, 2C, C_c), 130.5 (d, C₃₄), 129.1 (s, C_b), 113.7 (d, 2C, C_d), 79.3 (d, C₄₀), 74.9 (t, C₃₁), 72.6 (t, C_a), 68.6 (d, C₃₇), 68.3 (d, C₄₅), 55.2 (q, C_e–OMe), 42.1 (d, C₃₆), 40.5 (d, C₃₉), 37.2 (t, C₄₄), 36.7 (t, C₃₃), 33.6 (d, C₄₂), 31.6 (d, C₃₂), 30.8 (t, C₄₃), 25.9 (q, 6C, G_g), 25.8 (t, C₃₈), 25.1 (q, C₄₆), 23.8 (q, C₄₂–Me), 23.7 (s, 2C, C_f), 18.1 (q, C₃₂–Me), 16.8 (q, C₃₆–Me), -5.65 (q, 4C, C_h).

1-Methoxy-4-({[(2*R*,4*E*,7*R*)-8-[(4-Methoxyphenyl)methoxy]-2,7-dimethyl-oct-4-ene-1-yl]-oxy} methyl)benzene (II.36)



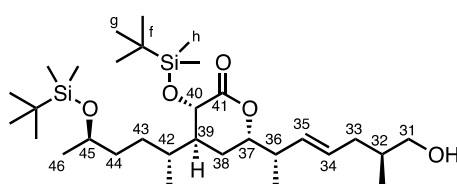
II.36

C₂₆H₃₆O₄
Mol Wt: 412.56

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 6.98 (m, 4H, H_c), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 4H, H_d), 5.45 – 5.10 (m, 2H, H₃₄), 4.39 (s, 4H, H_a), 3.77 (s, 6H, OMe), 3.25 (dd, AB syst, J = 9.1, 6.1 Hz, 2H, H₃₁), 3.18 (dd, AB syst, J = 9.1, 6.3 Hz, 2H, H_{33'}), 2.13 – 2.04 (m, 2H, H₃₃), 1.85 – 1.68 (m, 6H, H_{33'} + H₃₂), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H, H₃₂-Me) ; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 159.2 (s, 2C, C_e), 131.0 (s, 2C, C_b), 129.9 (d, 2C, C₃₄), 129.3 (d, 4C, C_c), 113.9 (d, 4C, C_d), 75.2 (t, 2C, C₃₃), 72.8 (t, 2C, C_a), 55.4 (q, 2C, OMe), 36.9 (t, 2C, C₃₃), 33.9 (d, 2C, C₃₂), 17.0 (q, 2C, C₃₂-Me).

2.4.3 Formation of the C30-C31 bond by aldolisation

(3S,4S,6S)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[(2R,5R)-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]hexan-2-yl]-6-[(2S,3E,6S)-7-hydroxy-6-methylhept-3-en-2-yl]oxan-2-one (II.36). To a solution of PMB-ether **II.35** (22 mg, 0.032 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL), were added sequentially phosphate buffer (1 mL) and DDQ (14.5 mg, 0.0637 mmol, 2 equiv). After 3 hours stirring at rt the reaction mixture was treated with a 15 % aqueous Na₂S₂O₃ solution, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 7:3) to afford the alcohol **II.36** (17 mg, 94%) as a colorless oil.

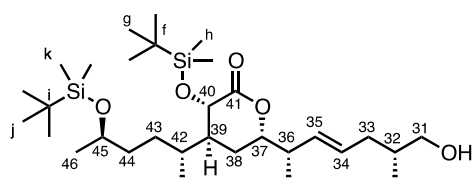


II.36

C₃₀H₅₉O₅Si₂
Mol. Wt. : 555,96

[α]_D – 16.5 (c 1.0, CHCl₃) IR 3442, 2956, 2928, 2857, 1759, 1462, 1379, 1252, 1149, 836, 776; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.57 – 5.44 (m, 1H, H₃₅), 5.30 (ddt, *J* = 15.3, 8.2, 1.3 Hz, 1H, H₃₄), 4.20 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H₄₀), 3.92 (ddd, *J* = 11.1, 7.4, 3.9 Hz, 1H, H₃₇), 3.76 (app. q, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₄₅), 3.50 (dd, *J* = 10.5, 6.2 Hz, 1H, H₃₁), 3.44 (dd, *J* = 10.5, 6.1 Hz, 1H, H_{31'}), 2.35 (app. q, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₃₆), 2.21 – 2.09 (m, 1H, H₃₃), 2.03 – 1.83 (m, 3H, H_{33'} + H₃₉ + H₄₂), 1.76 – 1.55 (m, 3H, H₃₂ + H₃₈), 1.42 – 1.16 (m, 4H, H₄₃ + H₄₄), 1.11 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H, H₄₆), 1.09 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, H₃₆-Me), 0.92 (s, 9H, H_g), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₃₂-Me), 0.88 (s, 9H, H_g), 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄₂-Me), 0.21 (s, 3H, H_h), 0.08 (s, 3H, H_{h'}), 0.04 (s, 3H, H_{h''}), 0.04 (s, 3H, H_{h'''}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (s, C₄₁), 132.0 (d, C₃₄), 130.7 (d, C₃₅), 79.2 (d, C₃₇), 68.6 (d, C₄₀), 68.4 (d, C₄₅), 67.8 (t, C₃₁), 42.0 (d, C₃₆), 40.5 (d, C₃₉ or C₄₂), 37.2 (t, C₄₃ or C₄₄), 36.5 (t, C₃₃), 35.8 (d, C₃₂), 31.6 (d, C₃₉ or C₄₂), 30.9 (t, C₄₃ or C₄₄), 25.9 (q, 3C, C_g), 25.8 (q, 3C, C_g), 24.9 (t, C₃₈), 23.7 (q, C₄₆), 18.4 (s, C_f), 18.1 (s, C_{f'}), 16.7 (q, C₃₆), 16.4 (q, C₃₂-Me), 13.1 (q, C₄₂-Me), –4.1 (q, C_h), –4.3 (q, C_{h'}), –4.7 (q, C_{h''}), –5.6 (q, C_{h'''}); HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₆₂O₅Si₂Na (M+Na⁺): 593.40249 Found: 593.40280.

(3S,4S,6S)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[(2R,5R)-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]hexan-2-yl]-6-[(2S,3E,6R)-7-hydroxy-6-methylhept-3-en-2-yl]oxan-2-one (II.36'). Deprotection of PMB-ether **II.35'** (160 mg, 0.230 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) and Phosphate Buffer (2 mL) with DDQ (157 mg, 0.695 mmol, 2 equiv) afforded, after treatment and purification (PE/EtOAc, 7:3), the desired primary alcohol **II.36'** (115 mg, 87%).



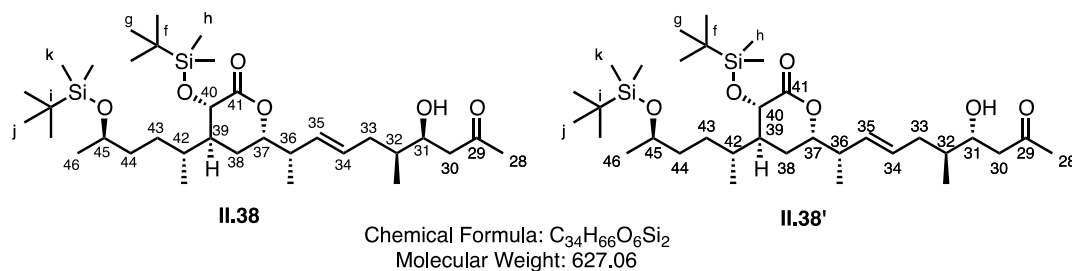
II.36'

$C_{30}H_{59}O_5Si_2$
Mol. Wt. : 555,96

[α]_D – 11.0 (*c* 0.50, $CHCl_3$) **IR** 3421, 2956, 1929, 2856, 2361, 1762, 1459, 1256, 1151, 1007, 837, 775;
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.58 – 5.41 (m, 1H, H₃₄), 5.30 (dd, *J* = 15.3, 8.1 Hz, 1H, H₃₅), 4.19 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H₄₀), 3.91 (ddd, *J* = 11.1, 7.4, 3.8 Hz, 1H, H₃₇), 3.80 – 3.71 (m, 1H, H₄₅), 3.50 (dd, AB syst, *J*_{AB} = 10.5, 6.1 Hz, 1H, H₃₁), 3.42 (dd, *J* = 10.5, 6.3 Hz, 1H, H_{31'}), 2.34 (app. q, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₃₆), 2.16 – 2.07 (m, 1H, H₃₃), 2.02 – 1.82 (m, 3H, H_{33'} + H₃₉ + H₄₂), 1.76 – 1.53 (m, 3H, H₃₈ + H₃₂), 1.50 – 1.24 (m, 3H, H₄₄ + H₄₃), 1.19 – 1.12 (m, 1H, H₄₃), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₄₆), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₃₆-Me), 0.90 (app. d, *J* = 7.0 Hz, 12H, H₃₂-Me + H_g or H_j), 0.87 (s, 9H, H_g or H_j), 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₄₂-Me);
¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.5 (s, C₄₁), 132.1 (d, C₃₅), 130.4 (d, C₃₄), 79.4 (d, C₃₇), 68.8 (d, C₄₅ or C₄₀), 68.7 (d, C₄₅ or C₄₀), 67.8 (t, C₃₁), 42.1 (d, C₃₆), 40.8 (d, C₃₉ or C₄₂), 37.5 (t, C₄₄), 36.6 (t, C₃₃), 35.9 (d, C₃₂), 32.0 (d, C₃₉ or C₄₂), 31.0 (t, C₄₃), 26.04 (q, 3C, C_g or C_j), 25.97 (q, 3C, C_g or C_j), 25.0 (t, C₃₈), 23.8 (q, C₄₆), 18.6 (s, C_f or C_i), 18.3 (s, C_f or C_i), 16.8 (q, C₃₆-Me), 16.5 (q, C₃₂-Me), 13.1 (q, C₄₂), -3.9 (q, C_h or C_k), -4.3 (q, C_h or C_k), -4.6 (q, C_h or C_k), -5.5 (q, C_h or C_k).

(3S,4S,6S)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[(2R,5R)-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]hexan-2-yl]-6-[(2S,3E,6S,7S/R)-7-hydroxy-6-methyl-9-oxodec-3-en-2-yl]oxan-2-one (II.38/II.38') To a solution of alcohol **II.36** (13 mg, 0.0228 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) were added $NaHCO_3$ (9.5 mg, 0.114 mmol, 5 equiv) and Dess-Martin's Periodinane (DMP) (12.6 mg, 0.00922 mL, 0.0296 mmol, 1.3 equiv) at rt. The reaction mixture was stirred at that temperature for 1 h and ether was added (5 mL) before the diluted reaction mixture was poured into a separatory funnel containing a 1:1 (v/v) mixture of a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution and an aqueous 25 wt % $Na_2S_2O_3$ solution. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The resulting crude aldehyde **II.37** (13 mg, 0.0228 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (0.5 mL) and (isopropenyloxy)trimethylsilane (3.27 mg, 0.0042 mL, 0.0251 mmol, 1.1 equiv) was added. The mixture was cooled to -78°C and $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.003 mL, 0.0228 mmol, 1 equiv) was added and the mixture was stirred at that temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched by addition of an aqueous saturated $NaHCO_3$ solution and warmed to rt. The layers were separated and the

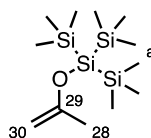
aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude reaction mixture revealed the presence of both epimers in position C₃₁ **II.38** and **II.38'** in a 55:45 ratio. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 8:2) to afford aldols **II.38/II.38'** (7 mg, 49%) as a 55:45 ratio.



IR ; *major diastereomer (II.38)* **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 5.54 – 5.42 (m, 1H, H₃₄), 5.37 – 5.26 (m, 1H, H₃₅), 4.20 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H₄₀), 3.98 (dd, *J* = 7.9, 3.7 Hz, 1H, H₃₁), 3.91 (ddd, *J* = 11.2, 7.3, 3.8 Hz, 1H, H₃₇), 3.75 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₄₅), 2.83 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, OH), 2.66 – 2.54 (m, 1H, H₃₀), 2.30 (app. q, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₃₆), 2.20 (m, 1H, H₃₃), 2.15 (s, 3H, H₂₈), 1.97 – 1.78 (m, 3H, H_{33'} + H₃₉ + H₄₂), 1.67 – 1.49 (m, 3H, H₃₂ + H₃₈), 1.34 (m, 3.2 Hz, 2H, H₄₃), 1.29 – 1.13 (m, 2H, H₄₄), 1.07 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H, H₄₆), 1.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H, H₃₆-Me), 0.87 (s, 9H, H_h or H_i), 0.85 (d, *J* = 6.0 Hz, H₃₂-Me), 0.84 (s, 9H, H_h or H_i), 0.78 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₃₂-Me) ; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 210.2 (s, C₂₉), 174.5 (s, C₄₁), 132.2 (d, C₃₅), 130.7 (d, C₃₄), 100.1 (d, C₃₇), 70.2 (d, C₃₁), 68.8 (d, C₄₀), 68.5 (d, C₄₅), 47.4 (t, C₃₀), 42.2 (d, C₃₆), 40.7 (d, C₃₉ or C₄₂), 38.1 (d, C₃₂), 37.4 (t, C₄₃), 36.4 (t, C₃₃), 31.8 (d, C₃₉ or C₄₂), 31.0 (q + t, C₂₈ + C₄₄), 26.1 (q, 3C, C_g or C_j), 26.0 (q, 3C, C_g or C_j), 25.1 (t, C₃₈), 23.9 (q, C₄₆), 18.6 (s, C_f or C_i), 18.3 (s, C_f or C_i), 16.8 (q, C₃₆-Me), 14.2 (q, C₃₂-Me), 13.2 (q, C₄₂-Me), -3.9 (q, C_h or C_k), -4.2 (q, C_h or C_k), -4.6 (q, C_h or C_k), -5.5 (q, C_h or C_k) *minor diastereomer (II.38')* Only the following signals could be assigned unambiguously by analysis of the NMR spectra of the 55:45 mixture of **II.38** and **II.38'**: **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 3.90 – 3.81 (m, 1H, H₃₁), 3.02 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, OH), 2.62 – 2.48 (m, 1H, H₃₀), **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 210.4 (s, C₂₈), 71.1 (d, C₃₁), 46.8 (t, C₃₀), 38.2 (d, C₃₂), 15.42 (q, C₃₂-Me) ; **HRMS (ESI)** calcd for C₃₄H₆₆O₆Si₂ (M + Na⁺) 649.4290 Found 649.4304.

1,1,1,3,3,3-hexamethyl-2-(prop-1-en-2-yloxy)-2-(trimethylsilyl)trisilane (II.39). To a solution of TfOH (750 mg, 0.444 mL, 5.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added HSi(SiMe₃)₃ (1.24 g, 1.55 mL, 5.00 mmol, 1 equiv) and the resulting mixture was stirred at rt for 1 h. A solution of Et₃N (758 mg, 1.04 mL, 7.50 mmol, 1.5 equiv) and acetone (290 mg, 0.368 mL, 5.00 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) was then added dropwise and the resulting mixture was stirred at rt for 30 min. The reaction was quenched

with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and the layers were separated. The organic phase was washed three times with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and the organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated. The crude silyl ether (1.47 g, 96%) was used without purification. Spectral data correspond to those previously reported.¹³⁷

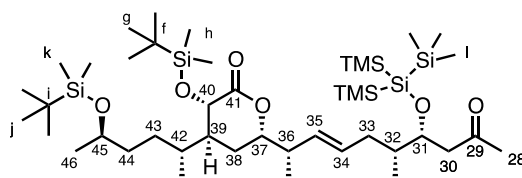


II.39 C₁₂H₃₂OSi₄
Mol. Wt: 304.72

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.78 (p, *J* = 0.8 Hz, 1H, H₃₀), 3.75 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H_{30'}), 1.52 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, H₂₈), 0.00 (s, 27H, H_a); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.0 (d, C₂₉), 89.0 (d, C₃₀), 22.5 (q, C₂₈), -0.44 (q, 9C, C_a).

(3S,4S,6S)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[(2R,5R)-5-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]hexan-2-yl]-6-[(2S,3E,6R,7R)-7-[[1,1,1,3,3,3-hexamethyl-2-(trimethylsilyl)trisilan-2-yl]oxy]-6-methyl-9-oxodec-3-en-2-yl]-oxan-2-ol (II.40/II.40'). To a solution of alcohol **II.36'** (115 mg, 0.201 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) were added successively NaHCO₃ (84.6 mg, 1.01 mmol, 5 equiv) and DMP (111 mg, 0.262 mmol, 1.3 equiv) and the reaction mixture was stirred at rt for 1 h. The reaction mixture was then diluted with ether and poured into a 1:1 (v:v) mixture of a 25 wt % aqueous Na₂S₂O₃ solution and a saturated aqueous NaHCO₃ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting crude aldehyde **II.37'** (110 mg, 96%) was used without purification. To a solution of crude aldehyde **II.37'** (110 mg, 0.193 mmol) and 1,1,1,3,3,3-hexamethyl-2-(prop-1-en-2-yloxy)-2-(trimethylsilyl)trisilane (117 mg, 0.387 mmol, 2 equiv) in CH₂Cl₂ (4 mL) at -78 °C was added triflimide (0.10 mL, 0.05 M in CH₂Cl₂, 0.005 mmol, 2.5 mol %) and the reaction mixture was stirred for 15 min at -78°C. The reaction mixture was then warmed up to 0 °C over 2 hours. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂ and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 8:2) to afford methyl keton **II.40/II.40'** (140 mg, 83%) as a colourless oil (dr = 82:18).

¹³⁷ M. B. Boxer, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3127-3129.

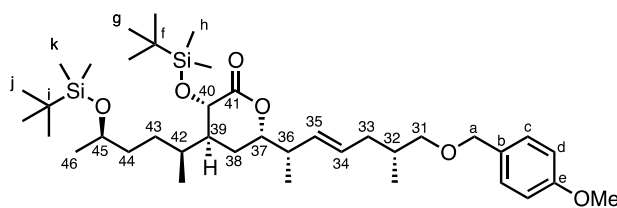


II.40

$C_{43}H_{92}O_6Si_6$
Mol Wt: 873.70

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.31 – 5.17 (m, 1H, H_{34}), 5.12 (dd, J = 15.5, 7.8 Hz, 1H, H_{35}), 4.06 (s, 1H, H_{40}), 3.78 – 3.64 (m, 2H, H_{31} + H_{37}), 3.56 (q, J = 6.0 Hz, 1H, H_{45}), 2.31 (dd, J = 15.8, 6.7 Hz, 1H, H_{30}), 2.21 (dd, J = 15.8, 5.6 Hz, 1H, $H_{30'}$), 2.12 (dd, J = 10.0, 5.5 Hz, 2H, H_{36} + H_{33}), 1.95 (s, 3H, H_{28}), 1.81 – 1.71 (m, 2H, H_{39} + H_{42}), 1.52 – 1.39 (m, 3H, H_{38} + H_{32} + $H_{33'}$), 1.52 – 1.39 (m, 2H, H_{44}), 1.14 – 1.01 (m, 2H, H_{43}), 0.92 (d, J = 5.0 Hz, 3H, H_{46}), 0.90 (d, J = 6.0 Hz, 3H, H_{36} -Me), 0.73 (s, 9H, H_g or H_j), 0.69 (s, 9H, H_g or H_j), 0.64 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_{42} -Me), 0.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H_{32} -Me), -0.00 (s, 27H, H_i), -0.12 (s, 3H, H_g or H_k), -0.15 (s, 3H, H_g or H_k), -0.16 (s, 3H, H_g or H_k), -0.19 (s, 3H, H_g or H_k); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 207.4 (s, C_{29}), 174.5 (s, C_{41}), 132.1 (d, C_{35}), 130.8 (d, C_{34}), 79.4 (d, C_{31}), 77.4 (d, C_{36}), 68.8 (d, C_{40}), 68.5 (d, C_{45}), 46.8 (t, C_{30}), 42.0 (d, C_{36}), 40.7 (d, C_{39} or C_{42}), 38.4 (d, C_{32}), 37.4 (t, C_{44}), 34.6 (t, C_{33}), 31.8 (q + d, C_{28} + C_{39} or C_{42}), 31.0 (t, C_{43}), 26.1 (q, 3C, C_g or C_k), 26.0 (q, 3C, C_g or C_k), 23.9 (q, C_{46}), 18.6 (s, C_f or C_i), 18.3 (s, C_f or C_i), 16.6 (q, C_{36} -Me), 14.5 (q, C_{32} -Me), 13.2 (q, C_{42} -Me), 0.7 (q, 9C, C_l), -3.9 (q, C_k or C_g), -4.2 (q, C_k or C_g), -4.6 (q, C_k or C_g), -5.4 (q, C_k or C_g); Only the following signals could be assigned unambiguously to the minor diastereomer by analysis of the NMR spectra of the 80:20 mixture of **II.40** and **II.40'** to determine the diastereomeric ratio: **^1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$)** δ 4.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H_{40}), 0.62 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H_{42} -Me), 0.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{32} -Me); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 208.2 (s, C_{45}), 175.1 (s, C_{41}), 133.0 (d, C_{35}), 130.2 (d, C_{34}), 79.7 (d, C_{31}), 46.1 (t, C_{30}), 42.1 (d, C_{36}), 37.8 (d, C_{32}), 34.4 (t, C_{33}).

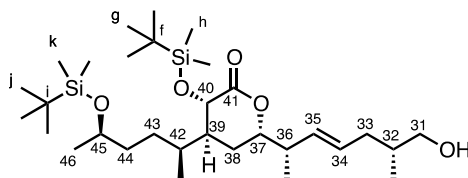
(3S,4S,6S)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[(2R,5R)-5-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]hexan-2-yl]-6-[(2S,3E,6R)-7-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-6-methylhept-3-en-2-yl]oxan-2-one (II.42). Oxidation of primary alcohol **II.26'** (101 mg, 0.201 mmol) with $NaHCO_3$ (84.4 mg, 1.00 mmol, 5 equiv) and DMP (127 mg, 0.301 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (2.68 mL) afforded after treatment the desired aldehyde (95 mg, 0.19 mmol) which was engaged without purification in the Julia-Kocienski olefination with sulfone (*R*)-**II.33** (102 mg, 0.247 mmol, 1.3 equiv) and KHMDS (0.228 mL, 1 M in THF, 0.228 mmol, 1.2 equiv) in THF (3 mL) to yield, after treatment and purification (PE/Et₂O, 9:1 to 8:2) the desired alkene **II.35'** (80 mg, 61%) as a colourless oil (*E:Z* > 95:5).



II.35' C₃₉H₇₀O₆Si₂
Mol Wt: 691.14

[α]_D²⁰ – 15 (*c* 0.42, CHCl₃) ; **IR** 2955, 2929, 2856, 1763, 1513, 1247, 1147, 835, 775 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz, CHCl₃)** δ 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_c), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_d), 5.46 (dt, *J* = 14.6, 6.9 Hz, 1H, H₃₄), 5.33 – 5.22 (m, 1H, H₃₅), 4.42 (s, 2H, H_a), 4.25 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H₄₀), 3.98 – 3.86 (m, 1H, H₃₇), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.78 – 3.66 (m, 1H, H₄₅), 3.25 (qd, *J* = 9.0, 6.2 Hz, 2H, H₃₁), 2.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₃₆), 2.23 – 2.06 (m, 1H, H₃₃), 1.97 – 1.73 (m, 4H, H₃₂ + H_{33'} + H₃₉ + H₄₂), 1.71 – 1.51 (m, 3H, H₃₈ + H₄₄), 1.36 – 1.20 (m, 3H, H_{44'} + H₄₃), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₄₆), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₃₆-Me), 0.91 (s, 9H, H_g or H_j), 0.89 (s, 9H, H_g or H_j), 0.21 (s, 3H, H_h or H_k), 0.07 (s, 3H, H_h or H_k), 0.06 (s, 2H, H_h or H_k), 0.04 (s, 3H, H_h or H_k). **HRMS (ESI)** calcd for C₃₉H₇₀O₆Si₂Na (M+Na⁺) : 713.46031 Found 713.46030.

(3*S*,4*S*,6*S*)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[(2*S*,5*R*)-5-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]hexan-2-yl]-6-[(2*S*,3*E*,6*R*)-7-hydroxy-6-methylhept-3-en-2-yl]oxan-2-one (II.43) Deprotection of **II.42** (75 mg, 0.109 mmol) with DDQ (73.9 mg, 0.326 mmol, 3 equiv) in CH₂Cl₂ (2.34 mL) and phosphate buffer (pH = 7.2) (2 mL) afforded, after treatment and purification (PE/Et₂O, 7:3 then 6:4) the desired primary alcohol **II.42** (48 mg, 77%) as a colorless oil.

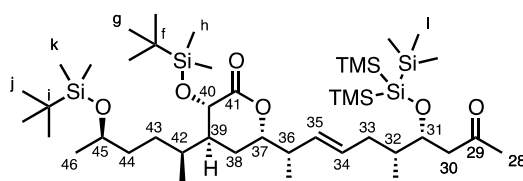


II.35' C₃₁H₆₂O₅Si₂
Mol Wt: 570.99

[α]_D²⁰ – 22.3 (*c* 2.0, CHCl₃) ; **IR** 3440, 2955, 2929, 2857, 1761, 1251, 1148, 835, 775 cm⁻¹ ; **¹H NMR (400 MHz, CHCl₃)** δ 5.51 (dt, *J* = 14.7, 7.1 Hz, 1H, H₃₄), 5.30 (dd, *J* = 15.3, 8.1 Hz, 1H, H₃₅), 4.26 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H₄₀), 3.94 (q, *J* = 6.6, 5.9 Hz, 1H, H₃₇), 3.80 – 3.68 (m, 1H, H₄₅), 3.50 (dd, *J* = 10.5, 6.1 Hz, 1H, H₃₁), 3.44 (dd, *J* = 10.5, 6.3 Hz, 1H, H_{31'}), 2.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₃₆), 2.17 – 2.07 (m, 1H, H₃₃), 1.98 – 1.84 (m, 3H, H_{33'} + H₃₉ + H₄₂), 1.78 – 1.61 (m, 3H, H₃₂ + H₃₈), 1.63 – 1.50 (m, 1H, H₄₄), 1.37 – 1.20 (m, 3H, H₄₃ + H_{44'}), 1.14 (d, *J* = 6.0, 3H, H₄₆), 1.10 (d, *J* = 5.2, 3H, H₃₆-Me), 0.92 (s, 12H, H_g or H_j + H₃₂-Me or H₄₂-Me), 0.90 (s, 12H, H_g or H_j + H₃₂-Me or H₄₂-Me), 0.21 (s, 3H, H_h or H_k), 0.08 (s, 3H, H_h or H_k), 0.06 (s, 3H, H_h or H_k), 0.05 (s, 3H, H_h or H_k) ; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 174.4 (s, C₄₁), 132.0 (d, C₃₅), 130.4 (d, C₃₄), 79.4 (d, C₃₇), 69.4 (d, C₄₅), 68.7 (d, C₄₀), 67.8 (t, C₃₁), 43.1 (d, C₃₉ or C₄₂), 42.2 (d,

C₃₆), 37.7 (t, C₄₄), 36.5 (t, C₃₃), 36.0 (d, C₃₂), 32.4 (d, C₃₉ or C₄₂), 26.1 (q, 3C, C_g or C_j), 26.0 (q, 3C, C_g or C_j), 25.9 (t, C₃₈ or C₄₃), 25.6 (t, C₃₈ or C₄₃), 24.2 (q, C₄₆), 18.5 (s, C_f or C_i), 18.3 (s, C_f or C_i), 18.0 (q, C₃₂-Me), 16.8 (q, C₃₆-Me or C₄₂-Me), 16.5 (C₃₆-Me or C₄₂-Me), -4.0 (q, C_h or C_k), -4.1 (q, C_h or C_k), -4.5 (q, C_h or C_k), -5.4 (q, C_h or C_k) ; **HRMS (ESI)** calcd for C₃₁H₆₂O₅Si₂Na (M+Na⁺) 593.40280 Found 593.40262.

(3S,4S,6S)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-4-[(2R,5R)-5-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]hexan-2-yl]-6-[(2R,3E,6R,7R)-7-[[1,1,1,3,3,3-hexamethyl-2-(trimethylsilyl)trisilan-2-yl]oxy]-6-methyl-9-oxodec-3-en-2-yl]-oxan-2-ol (II.44/II.44'). Oxidation of alcohol **II.43** (40 mg, 0.0701 mmol) with NaHCO₃ (29 mg, 0.35 mmol, 5 equiv) and DMP (45 mg, 0.105 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (4 mL) afforded, after treatment the desired aldehyde (40 mg, 0.070 mmol) which was engaged in the Yamamoto aldolisation step without purification with silyl enol ether **II.39** (50 mg, 0.164 mmol, 2.3 equiv) and triflimide (0.10 mL, 5mg/mL solution, 0.00178 mmol, 2.5 mol %) and yielded, after treatment and purification (PE/Et₂O, 9:1) a 81:19 diastereomeric mixture of methyl ketons **II.44** and **II.44'** (30 mg, 49% over two steps).



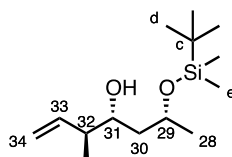
II.44 C₄₃H₉₂O₆Si₆
Mol Wt: 873.70

major diastereomer : **¹H NMR (400 MHz, C₆D₆)** δ 5.50 – 5.30 (m, 2H, H₃₄ + H₃₅), 4.35 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H₄₀), 4.13 – 3.98 (m, 1H, H₃₁), 3.92 – 3.84 (m, 1H, H₃₇), 3.83 – 3.71 (m, 1H, H₄₅), 2.48 – 2.39 (m, 1H, H₃₃), 2.32 (dd, *J* = 16.3, 7.3 Hz, 1H, H₃₀), 2.24 – 2.15 (m, 1H, H₃₆), 2.12 (dd, *J* = 16.5, 4.8 Hz, 1H, H_{30'}), 2.07 – 1.98 (m, 1H, H₄₂), 1.94 – 1.84 (m, 1H, H₃₉), 1.78 (s, 3H, H₂₈), 1.78 – 1.69 (m, 1H, H₃₂), 1.69 – 1.56 (m, 3H, H_{33'} + H₄₃ + H₄₄), 1.56 – 1.49 (m, 2H, H₃₈), 1.43 – 1.27 (m, 2H, H_{44'} + H_{43'}), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₄₆), 1.08 (m, 12H, H₃₆-Me + H_g or H_j), 1.03 (s, 9H, H_g or H_j), 0.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₄₂-Me), 0.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄₂-Me), 0.33 (s, 27H H_i), 0.22 (s, 3H, H_h or H_k), 0.21 (s, 3H, H_h or H_k), 0.12 (s, 3H, H_h or H_k), 0.11 (s, 3H, H_h or H_k) ; **¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆)** δ 205.1 (s, C₂₉), 173.2 (s, C₄₁), 132.8 (d, C₃₄ or C₃₅), 130.9 (d, C₃₄ or C₃₅), 79.1 (d, C₃₇), 76.4 (d, C₃₁), 69.6 (d, C₄₅), 69.4 (d, C₄₀), 46.3 (t, C₃₀), 43.2 (d, C₃₉), 42.4 (d, C₃₆), 38.9 (d, C₃₂), 38.1 (t, C₄₃ or C₄₄), 34.6 (t, C₃₃), 32.8 (d, C₄₂), 31.1 (s, C₂₈), 26.3 (q, 3C, C_g or C_j), 26.2 (q, 3C, C_g or C_j), 25.8 (t, C₄₃ or C₄₄), 24.4 (q, C₄₆), 18.9 (q, C₄₂-Me), 18.4 (q, C₃₆-Me), 18.0 (q, C₃₂-Me), 16.6 (s, C_f or C_i), 14.9 (q, C_f or C_i), 0.9 (q, 9C, C_i), -0.4 (q, C_h or C_k), -3.4 (q, C_h or C_k), -4.0 (q, C_h or C_k), -4.3 (q, C_h or C_k), -5.1 (q, C_h or C_k).

3.2 Revision of the synthetic approach of fragment II.A

3.2.2. Synthetic approach of sulfone II.47

(3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylhept-1-en-4-ol (II.51). To a solution of ester (*R*)-II.10 (1.23 g, 5.00 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added DIBAL-H (5.5 mL, 1 M in CH₂Cl₂, 5.5 mmol, 1.1 equiv) dropwise at -78 °C and the mixture was stirred at that temperature for 1 h before 1 mL MeOH was added. The reaction mixture was then poured into a saturated Rochelle's salt solution and the biphasic mixture was stirred for 2 h. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde was engaged in the next step without further purification. To a suspension of Titanium complex (*R,R*)-[Ti]-Cl (3.45 g, 5.62 mmol, 1.25 equiv) in Et₂O (70 mL) was added 2-butenyl magnesium chloride (10.0 mL, 0.5 M in THF, 5.00 mmol, 1.11 equiv) dropwise at -78 °C and the resulting mixture was then stirred at 0 °C for 3 h. The crude aldehyde obtained before (910 mg, 4.50 mmol, 1 equiv) was then added at -78°C and the solution was stirred at that temperature for another 3 hours. Water (60 mL) was added and the resulting biphasic mixture was stirred for 48 h. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude material by ¹H NMR spectroscopy indicated the formation of a single diastereomer of compound II.51. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 95:5) to afford the desired homoallylic alcohol II.51 (640 mg, 55% over two steps)



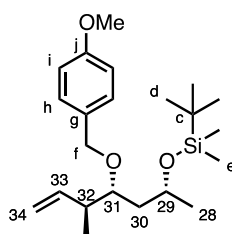
II.51

C₁₄H₃₀O₂Si
Mol. Wt. : 258,47

[α]_D²⁰ + 29.9 (c 1.016, CHCl₃); IR 3514, 2958, 2931, 2359, 1255, 1125, 1071, 1000, 964, 911, 894, 835, 775 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.89 – 5.70 (m, 1H, H₃₃), 5.12 – 5.06 (m, 1H, H₃₄), 5.06 – 4.99 (m, 1H, H_{34'}), 4.10 – 4.00 (m, 1H, H₂₉), 3.70 – 3.59 (m, 1H, H₃₁), 3.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, OH), 2.32 – 2.20 (m, 1H, H₃₂), 1.54 – 1.47 (m, 2H, H₃₀), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H₂₈), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₃₂-Me), 0.90 (s, 9H, H_d), 0.12 (s, 3H, H_e), 0.10 (s, 3H, H_{e'}).

***tert*-Butyl(((2*R*,4*R*,5*S*)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-methylhept-6-en-2-yl)oxy)dimethylsilane (II.52).**

To a solution of Lanthanum triflate (5.7 mg, 0.0097 mmol, 5 mol %) in Toluene (1 mL) were added *para*-methoxybenzyltrichloroacetimidate (218 mg, 0.774 mmol, 4 equiv) and alcohol II.51 (50 mg, 0.19 mmol, 1 equiv,) and the mixture was stirred at rt overnight (18 h). The resulting solution was treated with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, the layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified on silica gel (PE/Et₂O, 9:1 to 7:3) to yield the desired PMB-ether II.52 contaminated with (PMB)₂O and the starting homoallylic alcohol II.51 (8.5 mg, 17%). A second purification of the PMB-ether on preparative Thin Layer Chromatography (PE:Et₂O, 98:2, 2 elutions) afforded the pure desired product II.52 (45 mg, 61%).¹³⁸



II.52

C₂₂H₃₈O₃Si
Mol. Wt. : 378,62

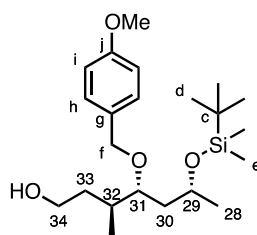
[α]_D²⁰ + 84.6 (c 2.02, CHCl₃); IR 2957, 2930, 1514, 1240, 1058, 1040, 834, 774 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_h), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_i), 5.82 (ddd, *J* = 16.5, 11.1, 7.5 Hz, 1H, H₃₃), 5.07 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H₃₄), 5.03 (ddd, *J* = 8.0, 2.0, 1.2 Hz, 1H, H_{34'}), 4.48 (d, AB syst, *J*_{AB} = 11.3 Hz, 1H, H_f), 4.43 (d, AB syst, *J*_{AB} = 11.3 Hz, 1H, H_f), 3.98 – 3.87 (m, 1H, H₂₉), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.42 (ddd, *J* = 7.4, 5.2, 3.8 Hz, 1H, H₃₁), 2.52 (dddd, *J* = 10.6, 5.3, 2.7, 1.1 Hz, 1H, H₃₂), 1.73 (ddd, AB syst, *J*_{AB} = 13.6, 7.4, 6.0 Hz, 1H, H₃₀), 1.50 (ddd, AB syst, *J*_{AB} = 13.9, 6.6, 5.2 Hz, 1H, H_{30'}), 1.10 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₂₈), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₃₂-Me), 0.91 (s, 9H, H_d), 0.07 (s, 3H, H_e), 0.06 (s, 3H, H_{e'}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.1 (s, C_g), 140.8 (d, C₃₃), 131.3 (s, C_g), 129.5 (d, 2C, C_h), 114.9 (t, C₃₄), 113.8 (d, 2C, C_i), 79.3 (d, C₃₁), 70.9 (t, C_f), 66.1 (d, C₂₉), 55.4 (q, OMe), 40.8 (t, C₃₀), 40.4 (d, C₃₂), 26.1 (q, 3C, C_d), 23.8 (q, C₂₈), 18.3 (s, C_c), 15.2 (q, C₃₂-Me), -4.2 (q, C_e), -4.6 (q, C_{e'});

(3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylheptan-1-ol (II.53).

To a solution of alkene II.52 (70.0 mg, 0.185 mmol) in THF (2 mL) was added 9-BBN (1.1 mL, 0.5 M in

¹³⁸ Basic benzylation conditions led to partial shift of the silyl group (KHMDS, PMBBR, THF, - 78 °C) and Ag₂O mediated method (Ag₂O, PMBBR, CH₂Cl₂) did not provide any conversion of the starting material.

THF, 0.56 mmol, 3 equiv) and the mixture was refluxed for 3 h. Upon completion of the hydroboration (TLC control) the flask was transferred in an ice-cold bath and water was added carefully. NaOH (0.933 mL, 2 M in water, 1.87 mmol, 10.1 equiv) and H₂O₂ (0.21 mL, 30 wt % in water, 1.85 mmol, 10 equiv) were added dropwise sequentially to the biphasic mixture which was stirred at 0 °C for 1 h. The phases were separated and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on silica gel (PE/Et₂O, 6:4) to yield the desired primary alcohol **II.53** as a colourless oil (58 mg, 79%).



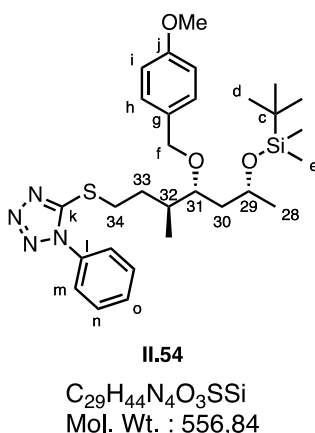
II.53

C₂₂H₄₀O₄Si
Mol. Wt. : 396.64

[α]_D²⁰ + 1.2 (c 0.98, CHCl₃); IR 3374, 2955, 2929, 1514, 1248, 1062, 1039, 1004, 834, 774 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_h), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_i), 4.43 (s, 2H, H_f), 3.90 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₂₉), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.70 (dt, AB syst, *J*_{AB} = 10.8, 6.3 Hz, 1H, H₃₄), 3.57 (ddd, AB syst, *J*_{AB} = 10.8, 6.8, 5.9 Hz, 1H, H_{34'}), 3.37 (ddd, *J* = 7.1, 5.4, 3.9 Hz, 1H, H₃₁), 2.42 (br. s, 1H, OH), 1.98 (tdd, *J* = 7.0, 5.0, 3.9 Hz, 1H, H₃₂), 1.77 (ddd, AB syst, *J*_{AB} = 13.6, 7.2, 6.2 Hz, 1H, H₃₀), 1.64 – 1.47 (m, 3H, H_{30'} + H₃₃), 1.10 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₂₈), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₃₂-Me), 0.88 (s, 9H, H_d), 0.05 (s, 3H, H_e), 0.03 (s, 3H, H_{e'}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (s, C_j), 130.9 (d, C_g), 129.4 (d, 2C, C_i), 113.8 (d, 2C, C_h), 79.7 (d, C₃₁), 70.9 (t, C_f), 66.2 (d, C₂₉), 60.3 (t, C₃₄), 55.4 (q, OMe), 40.5 (t, C₃₀), 34.9 (t, C₃₃), 32.2 (d, C₃₂), 26.0 (q, 3C, C_d), 23.9 (q, C₃₂-Me), 18.2 (s, C_c), 15.4 (q, C₂₈), -4.2 (q, C_e), -4.6 (q, C_e); HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₄₀O₄Si (M + Na⁺) 419.2588 found 419.2587.

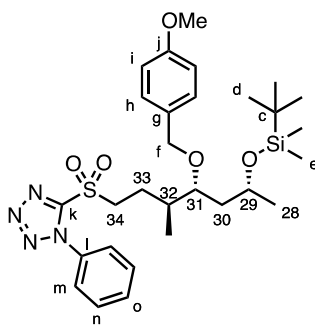
5-(((3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylheptyl)thio)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (II.54). To a solution of primary alcohol **II.53** (40 mg, 0.101 mmol) in THF (2 mL) were added 1-phenyl-1*H*-1,2,3,4-tetrazole-5-thiol (27 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv), PPh₃ (40 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv) and the mixture was cooled to 0°C before DEAD (0.076 mL, 2 M in toluene, 0.15 mmol, 1.5 equiv) was added. The mixture was stirred at that temperature for 1 h and poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The aqueous phase was extracted twice with AcOEt

and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on silica gel (PE/Et₂O, 9:1 to 7:3) to afford the desired thioether **II.54** (38 mg, 68%).



[α]_D²⁰ + 1.9 (c 2.1, CHCl₃); IR 2955, 2929, 1513, 1500, 1247, 1058, 1037, 834, 774, 760; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.35 (m, 5H, H_m + H_n + H_o), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_i), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_h), 4.38 (d, AB syst, *J*_{AB} = 11.3 Hz, 1H, H_f), 4.34 (d, AB syst, *J*_{AB} = 11.2 Hz, 1H, H_f), 3.87 (dt, *J* = 6.8, 5.8 Hz, 1H, H₂₉), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.53 – 3.40 (m, 1H, H₃₄), 3.35 – 3.25 (m, 2H, H_{34'} + H₃₁), 1.96 – 1.81 (m, 2H, H₃₂ + H₃₃), 1.77 – 1.57 (m, 2H, H₃₃ + H₃₀), 1.47 – 1.35 (m, 1H, H_{30'}), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₂₈), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₃₂-Me), 0.83 (s, 9H, H_d), 0.00 (s, 3H, H_e), -0.02 (s, 3H, H_{e'}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.1 (s, C_k), 154.4 (s, C_j), 133.8 (s, C_i), 131.0 (s, C_g), 130.2 (d, C_o), 129.9 (d, 2C, C_m), 129.3 (d, 2C, C_i), 123.9 (d, 2C, C_n), 113.8 (d, 2C, C_h), 79.3 (d, C₃₁), 70.9 (t, C_f), 66.2 (d, C₂₉), 55.4 (q, OMe), 40.4 (t, C₃₀), 34.8 (d, C₃₂), 31.8 (t, C₃₃ or C₃₄), 31.7 (C₃₃ or C₃₄), 26.0 (q, 3C, C_d), 23.8 (q, C₂₈), 18.2 (s, C_c), 14.9 (q, C₃₂-Me), -4.2 (q, C_e), -4.6 (q, C_{e'}).

5-(((3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylheptyl)sulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (II.55). To a solution of thioether **II.54** (33 mg, 0.059 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added *m*-CPBA (31 mg, 0.18 mmol, 3 equiv) and the mixture was stirred at rt for 4 h. The solution was then treated by a 15 wt % aqueous solution of Na₂S₂O₃, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtrated and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 8:2) to yield the desired sulfone **II.55** (22 mg, 63%).



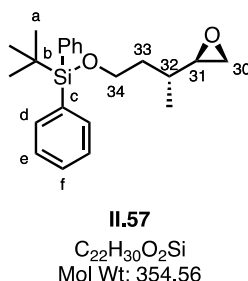
II.55

$C_{29}H_{44}N_4O_5SSi$
Mol. Wt. : 588,83

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 – 7.54 (m, 5H, $H_m + H_n + H_o$), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_i), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_h), 4.44 (d, AB syst, $J_{AB} = 11.2$ Hz, 1H, H_f), 4.37 (d, AB syst, $J_{AB} = 11.2$ Hz, 1H, $H_{f'}$), 3.91 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H, H_{34}), 3.88 – 3.81 (m, 1H, H_{34}), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.70 (ddd, $J = 14.5, 11.0, 4.9$ Hz, 1H, $H_{34'}$), 3.38 (q, $J = 5.7$ Hz, 1H, H_{29}), 2.09 – 1.90 (m, 2H, $H_{32} + H_{33}$), 1.91 – 1.71 (m, 2H, $H_{33'} + H_{30}$), 1.59 – 1.46 (m, 1H, $H_{30'}$), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, H_{28}), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_{32-Me}), 0.88 (d, $J = 0.8$ Hz, 9H, H_d), 0.05 (s, 3H, H_e), 0.03 (s, 3H, $H_{e'}$); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 159.2 (s, C_j), 153.5 (s, C_k), 133.2 (s, C_l), 130.8 (d, C_o), 131.6 (s, C_g), 129.8 (d, 2C, C_i), 129.4 (d, 2C, C_m), 125.2 (d, 2C, C_n), 113.9 (d, 2C, C_h), 79.3 (d, C_{31}), 71.1 (t, C_f), 66.0 (d, C_{29}), 55.4 (q, OMe), 54.7 (t, C_{34}), 40.6 (t, C_{30}), 34.6 (d, C_{32}), 26.0 (q, 3C, C_d), 24.4 (t, C_{33}), 24.0 (q, C_{28}), 18.2 (s, C_c), 15.5 (q, C_{32-Me}), -4.2 (q, C_e), -4.6 (q, $C_{e'}$).

3.2.3. Synthetic Approach of sulfone II.48

***Tert*-butyl{[(*R*)-3-[(*R*)-oxiran-2-yl]butoxy}diphenylsilane (II.57).**¹³⁹ To a solution of epoxy alcohol II.59 (6.10 g, 17.1 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of Me₃Al (25.6 mL, 2M in hexanes, 51.2 mmol, 3 equiv). After 2h stirring between 0-4 °C, the reaction mixture was cooled to -40 °C and cautiously cannulated into an ice-cold saturated aqueous solution of Rochelle's salt (300 mL) (CAUTION : evolution of methane). The resulting mixture was diluted with CH₂Cl₂ and H₂O and stirred for 3h at rt. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were successively washed with a 1M solution of hydrochloric acid, a saturated aqueous solution of NaHCO₃, brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting crude 1,2-diol II.58 was taken-up in THF (50 mL) and *N*-tosyl imidazole (4.94 g, 22.2 mmol, 1.3 equiv) was added. The resulting solution was cooled to 0 °C and NaH (1.73 g, 60% in mineral oil, 43.2 mmol, 2.5 equiv) was added portionwise (CAUTION : hydrogen evolution). After 1h stirring at rt, the reaction mixture was cautiously poured into an ice-cold aqueous saturated NH₄Cl solution and extracted with Et₂O. The combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 95:5) to afford 5.01 g (82%, two steps from II.59) of II.57 as a colorless oil.

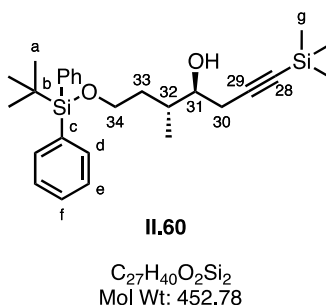


[α]_D²⁰ + 4.0 (c 0.6, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.64 (m, 4H, H_d), 7.44-7.35 (m, 6H, H_e + H_f), 3.78-3.72 (m, 2H, H₃₄), 2.73 (m, 1H, H₃₁), 2.68 (m, 1H, H₃₀), 2.47 (m, 1H, H_{30'}), 1.88-1.78 (m, 1H, H₃₂), 1.63-1.47 (m, 2H, H₃₃), 1.04 (s, 9H, H_a), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, H₃₂-Me); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.5 (d, 4C, C_d), 133.91 (s, C_c), 129.5 (d, 2C, C_f), 127.6 (d, 4C, C_e), 61.7 (t, C₃₄), 56.7 (d, C₃₁), 45.5 (t, C₃₀), 36.9 (t, C₃₃), 32.6 (d, C₃₂), 26.8 (q, 3C, C_a), 19.1 (s, C_b), 15.4 (q, C₃₂-Me).

(4*S*,5*R*)-7-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-methyl-1-(trimethylsilyl)hept-1-yn-4-ol (II.60). To a solution of trimethylsilylacetylene (548 mg, 0.795 mL, 5.58 mmol, 2.2 equiv) in THF (9 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (2.23 mL, 2.5 M in hexanes, 5.58 mmol, 2.2 equiv) and the reaction mixture was stirred at that temperature for 1 h. BF₃·OEt₂ (0.689 mL, 792 mg, 5.58 mmol, 2.2 equiv) was then

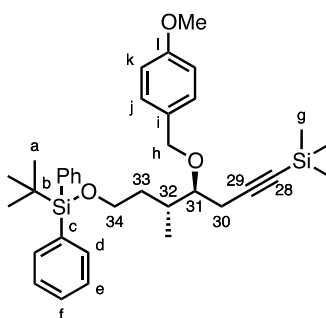
¹³⁹ G. Raju, R. Nomula, K. V.S. Ramakrishna, P. R. Krishna, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6655-6657.

added dropwise at -78 °C and the reaction mixture was stirred at that temperature for 50 min. A solution of epoxide **II.57** (900 mg, 2.54 mmol, 1 equiv) in THF (4 mL) was then added dropwise and the mixture was stirred at -78 °C for 10 minutes. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 95:5) to yield the desired alcohol **II.60** (850 mg, 74%) as a colorless oil.



[α]_D²⁰ + 2.7 (c 1.0, CHCl₃); IR 3424, 2958, 2931, 2858, 2174, 1472, 1428, 1249, 1110, 1087, 841, 701 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.63 (m, 4H, H_e), 7.45 – 7.36 (m, 6H, H_d + H_f), 3.75 (dt, AB syst, *J* = 10.5, 5.9 Hz, 1H, H₃₄), 3.67 (ddd, AB syst, *J* = 10.4, 7.5, 5.4 Hz, 1H, H_{34'}), 3.61 – 3.54 (m, 1H, H₃₁), 2.61 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, OH), 2.47 (dd, *J* = 16.9, 4.6 Hz, 1H, H₃₀), 2.39 (dd, *J* = 16.8, 7.4 Hz, 1H, H_{30'}), 1.93 – 1.85 (m, 1H, H₃₂), 1.84 – 1.71 (m, 1H, H₃₃), 1.47 (td, *J* = 13.7, 5.7 Hz, 1H, H_{33'}), 1.05 (s, 9H, H_a), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₃₂-Me), 0.15 (s, 9H, H_g); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.7 (d, 4C, C_e), 133.7 (s, 2C, C_c), 129.8 (d, 2C, C_f), 127.8 (d, 4C, C_d), 104.0 (s, C₂₈), 87.3 (s, C₂₉), 73.9 (d, C₃₁), 62.1 (t, C₃₄), 35.3 (d, C₃₂), 34.9 (t, C₃₃), 27.0 (q, 3C, C_a), 26.2 (t, C₃₀), 19.3 (s, C_b), 16.0 (q, C₃₂-Me), 0.3 (q, 3C, C_g);

tert-butyl(((3*R*,4*S*)-4-((4-methoxyphenyl)methoxy)-3-methyl-7-(trimethylsilyl)hept-6-yn-1-yl)oxy) diphenylsilane (II.61). To a solution of alcohol **II.60** (500 mg, 1.1 mmol, 1 equiv) in toluene (12 mL) were added successively PMB-trichloroacetimidate (936 mg, 3.31 mmol, 3 equiv) and La(OTf)₃ (32.4 mg, 0.0552 mmol, 5 mol %). The reaction mixture was stirred at rt for 5 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on silica gel (PE/Et₂O, 95:5) to afford the desired PMB ether **II.61** (567 mg, 90%).

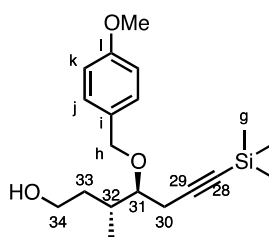


II.61

C₃₅H₄₈O₃Si₂
Mol Wt: 572.92

$[\alpha]_D^{20} - 7.2$ (c 1.05, CHCl₃) **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.70 – 7.60 (m, 4H, H_e), 7.42 – 7.34 (m, 6H, H_d + H_f), 7.30 – 7.26 (m, 2H, H_j), 6.88 – 6.81 (m, 2H, H_k), 4.61 (d, AB syst, $J = 11.2$ Hz, 1H, H_h), 4.47 (d, AB syst, $J = 11.2$ Hz, 1H, H_{h'}), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.74 – 3.61 (m, 2H, H₃₄), 3.45 (qd, $J = 5.0, 2.5$ Hz, 1H, H₃₁), 2.46 (dd, $J = 17.1, 7.0$ Hz, 1H, H₃₀), 2.38 (dd, $J = 17.1, 5.3$ Hz, 1H, H_{30'}), 2.08 – 1.96 (m, 1H, H₃₂), 1.84 – 1.71 (m, 1H, H₃₃), 1.43 – 1.27 (m, 1H, H_{33'}), 1.05 (s, 9H, H_a), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H₃₂-Me), 0.15 (s, 9H, H_g) ; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 159.2 (s, C_i), 135.7 (d, 4C, C_d), 134.1 (s, C_i), 131.0 (s, 2C, C_c), 129.7 (d, 2C, C_f), 129.4 (d, 2C, C_j), 127.7 (d, 4C, C_e), 113.8 (d, 2C, C_k), 105.3 (s, C₂₉), 85.9 (s, C₂₈), 81.7 (d, C₃₁), 71.9 (t, C_g), 62.3 (t, C₃₄), 55.4 (q, OMe), 35.0 (t, C₃₃), 33.1 (d, C₃₂), 27.0 (q, 3C, C_f), 22.6 (t, C₃₀), 19.3 (s, C_b), 15.4 (q, C₃₂-Me), 0.2 (q, 3C, C_i).

(3*R*,4*S*)-4-((4-methoxyphenyl)methoxy)-3-methyl-7-(trimethylsilyl)hept-6-yn-1-ol (II.56). To a solution of silyl ether **II.61** (130 mg, 0.227 mmol, 1 equiv) in THF (4 mL) in a plastic vial at 0 °C was added HF.Py (0.234 mL, 0.681 mmol, 3 equiv) dropwise and the mixture was warmed at rt and stirred at that temperature for 4 h. The reaction mixture was carefully quenched at 0 °C by dropwise addition of a saturated aqueous NaHCO₃ solution and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified on silica gel (PE/EtOAc, 7:3) to afford the desired primary alcohol **II.56** (60 mg, 79%) as a colorless oil.

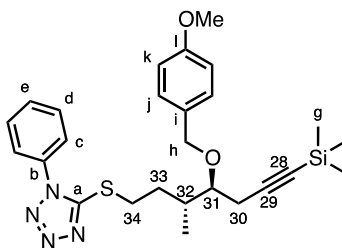


II.56

C₁₉H₃₀O₃Si
Mol Wt: 334.53

$[\alpha]_D^{20} + 8.0$ (*c* 2.0, CHCl₃); IR 3407, 2958, 2175, 1738, 1613, 1514, 1248, 1064, 1037, 843, 760 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_j), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_k), 4.53 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_h), 4.33 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{h'}), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.60 – 3.47 (m, AB syst, 1H, H₃₄), 3.47 – 3.36 (m, 1H, H_{34'}), 3.35 – 3.24 (m, 1H, H₃₁), 2.39 (dd, *J* = 17.2, 6.4 Hz, 1H, H₃₀), 2.32 (dd, *J* = 17.2, 5.8 Hz, 1H, H_{30'}), 2.15 (br. s, 1H, OH), 1.91 – 1.79 (m, 1H, H₃₂), 1.62 – 1.49 (m, 1H, H₃₃), 1.43 – 1.29 (m, 1H, H_{33'}), 0.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H₃₂-Me), 0.01 (s, 9H, H_g); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (s, C_i), 130.4 (s, C_i), 129.6 (d, 2C, C_j), 113.8 (d, 2C, C_k), 104.6 (s, C₂₈), 86.4 (s, C₂₉), 81.4 (d, C₃₁), 72.1 (t, C_h), 60.5 (t, C₃₄), 55.3 (q, OMe), 34.8 (t, C₃₃), 33.7 (d, C₃₂), 23.0 (t, C₃₀), 16.2 (q, C₃₂-Me), 0.2 (q, 3C, C_g).

5-(((3*R*,4*S*)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methyl-7-(trimethylsilyl)hept-6-yn-1-yl)thio)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (II.62). To a solution of alcohol **II.56** (50 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL) was added 1-phenyl-tetrazole thiol (40.0 mg, 0.224 mmol, 1.5 equiv), PPh₃ (58.8 mg, 0.224 mmol, 1.5 equiv) and the solution was cooled to 0°C before DEAD (0.0975 mL, 2.3 M in toluene, 0.224 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was then stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was treated with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O, 9:1 to 7:3) to afford the desired thioether **II.62** (65 mg, 88%).



II.62

C₂₆H₃₄N₄O₂SSi
Mol Wt: 494.72

[α]_D²⁰ + 24 (c 1.02, CHCl₃); **IR** 2959, 1202, 2175, 1613, 1514, 1500, 1485, 1248, 1075, 843, 760 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CHCl₃)** δ 7.62 – 7.50 (m, 5H, H_c + H_d + H_e), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_j), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_k), 4.64 (d, AB syst, *J* = 11.2 Hz, 1H, H_h), 4.44 (d, AB syst, *J* = 11.2 Hz, 1H, H_{h'}), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.53 – 3.41 (m, 1H, H₃₄), 3.41 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H, H₃₁), 3.39 – 3.27 (m, 1H, H_{34'}), 2.49 (dd, *J* = 5.8, 1.1 Hz, 2H, H₃₀), 2.07 – 1.91 (m, 2H, H₃₂ + H₃₃), 1.76 – 1.63 (m, 1H, H_{33'}), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₃₂-Me), 0.14 (s, 9H, H_g); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 159.2 (s, C_i), 154.5 (s, C_a), 133.8 (s, C_i or C_b), 130.5 (s, C_b or C_i), 130.1 (d, C_e), 129.8 (d, 2C, C_c), 129.5 (d, 2C, C_j), 123.9 (d, 2C, C_d), 113.8 (d, 2C, C_k), 104.2 (s, C₂₈), 86.6 (s, C₂₉), 80.8 (d, C₃₁), 71.9 (t, C_h), 55.3 (q, OMe), 36.0 (d, C₃₂), 31.6 (t, C₃₄), 31.4 (t, C₃₃), 22.8 (t, C₃₀), 15.6 (d, C₃₂-Me), 0.1 (q, 3C, C_g).

Partie Expérimentale

Chapitre III

1. General Methods

Reactions run under anhydrous conditions were realized in oven- or flame-dried flasks and under an atmosphere of argon. Et₂O and THF were distilled from sodium–benzophenone, CH₂Cl₂ was distilled from CaH₂. Other reagents were obtained from commercial suppliers and used as received.

TLC was performed on silica gel plates visualized with a UV lamp (254 nm) and/or using solutions of *p*-anisaldehyde–219nalyser219 acid–acetic acid in EtOH or KmnoO₄–K₂CO₃ in water followed by heating.

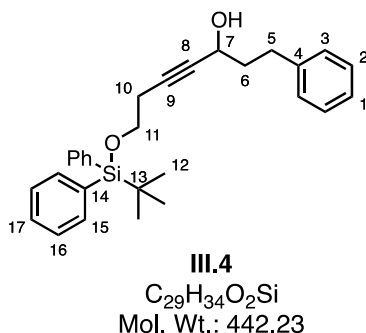
Flash chromatography was performed on silica gel (230-400 mesh).

Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker TENSOR™ 27 (IR-FT) with attenuated total reflectance (ATR). NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400. ¹H NMR spectra were recorded at 400 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane as an internal standard, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances), integration. ¹³C NMR spectra were recorded at 100 MHz and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane with the deuterated solvent signal(s) used for calibration, multiplicity with respect to proton (deduced from DEPT experiments, s = quaternary carbon (quat. C) C, d = CH, t = CH₂, q = CH₃). Melting points were determined on a Kofler bench or a Thomas-Hoover apparatus in open capillaries. Mass spectra with electronic impact (EI–MS) were recorded with a Shimadzu GCMS-QP2010S gas chromatography-mass spectrometer. High resolution mass spectra were obtained by electrospray ionization with an orbitrap mass 219nalyser (Mass Spectrometry group, Paris VI University). Optical rotations were determined using a Perkin Elmer 343 polarimeter. The enantiomeric purities were determined by super-critical fluid chromatography analysis on a chiral stationary phase using a Minigram Berger SFC-Mettler Toledo apparatus.

3.2. Ireland-Claisen rearrangement of propargyl glycolates : Revision of the diastereoselectivity

3.2.1. Preparation and rearrangement of model propargyl glycolates

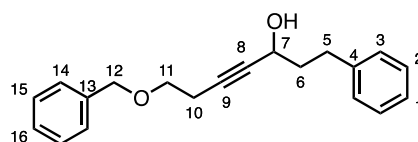
7-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-1-phenylhept-4-yn-3-ol (III.4). To a solution of 3-butyn-1-ol (2.27 mL, 2.10 g, 30.0 mmol), in CH₂Cl₂ (60 mL) were added successively imidazole (2.45 g, 36.0 mmol, 1.2 equiv) and TBDPSCI (7.79 mL, 8.25 g, 30.0 mmol, 1.0 equiv) and the reaction mixture was stirred at rt for 4 h. The resulting solution is filtered on a plug of silica gel (CH₂Cl₂) and the filtrate is concentrated under reduced pressure to yield the crude silyl ether **III.2** (9.23 g, quantitative). To a solution of crude **III.2** (0.52 g, 1.7 mmol) in THF (10 mL) at -78°C, was added dropwise *n*-BuLi (0.67 mL, 2.5 M solution in hexanes, 1.7 mmol, 1 equiv). After 20 min stirring at -78 °C, 3-phenylpropanal (0.250 mL, 1.85 mmol, 1.1 equiv) was added. The reaction mixture was warmed to rt, stirred for 0.5 h and then poured into a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 80:20) to afford alcohol **III.4** (610 mg, 82%) as a yellow oil.



IR 3325 (br), 1427, 1108, 1055, 1030, 1007, 915, 822, 736, 699, 613 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.73 – 7.64 (m, 4H, H₁₆), 7.44-7.34 (m, 6H, H₁₅+H₁₇), 7.28-7.23 (m, 2H, H₂), 7.19-7.15 (m, 3H, H₁+H₃), 4.31 4.31 (app q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.77 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₁₁), 2.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₅), 2.49 (td, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 2H, H₁₀), 2.04-1.87 (m, 2H, H₆), 1.73 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, OH), 1.06 (s, 9H, H₁₂); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 141.5 (s, C₄), 135.7 (d, 4C, C₁₆), 133.6 (s, 2C, C₁₄), 129.8 (d, 2C, C₁₇), 128.6 (d, 2C), 128.5 (d, 2C) (C₂, C₃), 127.7 (d, 4C, C₁₅), 126.0 (d, C₁), 82.9 (s, C₈), 82.1 (s, C₉), 62.6 (t, C₁₁), 62.1 (d, C₇), 39.6 (t, C₆), 31.5 (t, C₁₀), 26.89 (q, 3C, C₁₂), 23.0 (t, C₅), 19.4 (s, C₁₃); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₉H₃₄O₂SiNa (M+Na⁺): 465.22203. Found: 465.22245.

7-(benzyloxy)-1-phenylhept-4-yn-3-ol (III.5). To a suspension of NaH (1.05 eq., 1.68 g, 42.0 mmol, 60 wt % dispersion in mineral oil) and *n*-Bu₄NI (1.48 mg, 4.00 mmol, 10 mol %) in THF (44 mL) and

DMF (4.4 mL) was added 3-butyn-1-ol (3.08 mg, 3.33 mL, 44.0 mmol, 1.1 equiv) dropwise at 0 °C and on the mixture was stirred at that temperature before BnBr (6.84 g, 4.78 mL, 40.0 mmol, 1 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and MeOH (2 mL) was added before the resulting solution was poured into a aqueous saturated NH₄Cl solution. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude benzyl alcohol **III.3** (6.79 g, 96%). To a solution of benzyl alcohol **III.3** (1.60 g, 9.99 mmol, 1.11 equiv) in THF (9 mL) was added *n*-BuLi (4.4 mL, 2.5 M in hexanes, 11 mmol, 1.22 equiv) dropwise at -78°C and the mixture was stirred at that temperature for 30 min. Dihydrocynnamaldehyde (1.2 g, 1.2 mL, 9.0 mmol, 1 equiv) was then added at - 78 °C and the mixture was allowed to warm to rt over 1 h. The mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford propargyl alcohol **III.5** (2.02 g, 76%) as a yellow oil.

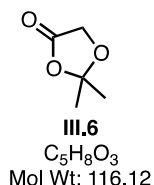


III.5
C₂₉H₃₄O₂Si
Mol. Wt.: 442.23

IR ; 3395, 3062, 3027, 1602, 1495, 1453, 1096, 1079, 1060, 1028, 736, 697 cm⁻¹; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7.37-7.16 (m, 10H, H_{Ar}), 4.55 (s, 2H, H₁₂), 4.34 (m, 1H, H₇), 3.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₁₁), 2.78 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₅), 2.54 (td, *J* = 6.9, 2.0 Hz, H₁₀), 2.05-1.92 (m, 3H, OH + H₆); **¹³C (CDCl₃, 100 MHz)** δ 141.51 (s), 138.1 (s) (C₄, C₁₃), 128.63 (d, 2C), 128.56 (d, 2C), 128.5 (d, 2C), 127.9 (d, C₁ or C₁₆), 127.8 (d, 2C), 126.0 (d, C₁ or C₁₆), 82.7 (s), 82.3 (s) (C₈, C₉), 73.1 (t, C₁₂), 68.5 (t, C₁₁), 62.0 (d, C₇), 39.6 (t, C₆), 31.6 (t, C₅), 20.3 (t, C₁₀).

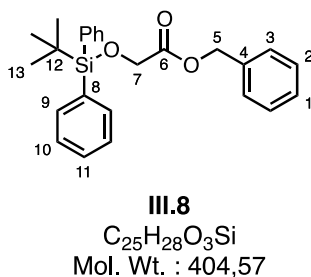
2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-one (III.6).¹⁴⁰ To a solution of glycolic acid (1270 mg, 16.7 mmol, 1 equiv) in anhydrous acetone (100 mL) at -5 °C, was carefully added sulfuric acid (1.0 mL, 1.84 g, 18.8 mmol, 1.2 equiv) dropwise. After 0.5 h at -5 °C, the reaction mixture was poured into an ice-cold saturated aqueous solution of NaHCO₃ and the resulting mixture was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure (bath temperature < 10 °C) to give of dioxolanone **II.6** (1.1 g, 57%) as clear oil.

¹⁴⁰ F. Daryaei, F. Kobarfard, A. Khalaj, P. Farnia, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 289-296.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.36 (s, 2H, H₁), 1.61 (s, 6H, H₃); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 171.5 (s, C₄), 112.8 (s, C₂), 63.7 (t, C₁), 26.0 (q, 2C, C₃).

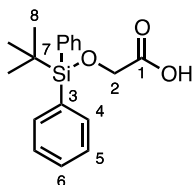
2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]acetate (III.8). To a solution of glycolic acid (12.0 g, 157 mmol, 1 equiv) and Et₃N (26.3 mL, 189 mmol, 1.2 equiv) in acetone (156 mL) was added benzyl bromide (18.9 mL, 160 mmol, 1 equiv). After 3 h heating at reflux and 18 h stirring at rt, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude benzyl glycolate (15.1 g, 58%) as a colorless oil. To a solution of the crude glycolate (5.0 g, 30 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) at rt, were successively added imidazole (2.05 g, 30.1 mmol, 1 equiv) and TBDPSCI (7.80 mL, 30.1 mmol, 1 equiv). After 2 h, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 80:20) to afford **III.8** (12.0 g, 98%) as a viscous colorless oil.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 4H, H₉), 7.50-7.28 (m, 11H, H_{Ar}), 5.13 (s, 2H, H₅), 4.28 (s, 2H, H₇), 1.08 (s, 9H, H₁₃); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 171.2 (s, C₆), 135.7 (d, 4C, C₉), 132.9 (s, 2C, C₈), 130.0 (d, 2C, C_{Ar}), 128.7 (d, 2C, C_{Ar}), 128.4 (d, 3C, C_{Ar}) (C₁, C₂, C₃, C₁₁), 127.9 (d, 4C, C₁₀), 66.5 (t, C₅), 62.4 (t, C₇), 26.7 (q, 3C, C₁₃), 19.4 (s, C₁₂).

[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]acetic acid (III.9). To a solution of benzyl ester **III.8** (12.2 g, 30.1 mmol) in EtOAc (100 mL) was added 10 wt % Pd/C (1.6 g, 1.5 mmol, 5 mol %). The resulting mixture was evacuated under reduced pressure (10 mmHg), back-filled with argon three times and then with

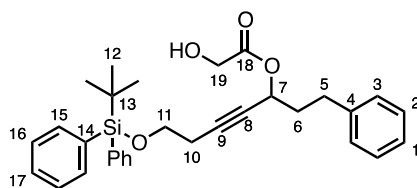
hydrogen gas. After 18 h stirring under atmospheric pressure of hydrogen, the reaction mixture was evacuated under reduced pressure (10 mmHg), back-filled with argon and then filtered through Celite (EtOAc). The filtrate was concentrated under reduced pressure and evacuated under high vacuum (0.1 mmHg) for 6 h to afford acid **III.9** as a viscous oil (9.6 g, 99%) which was used without further purification.



III.9
 $C_{18}H_{22}O_3Si$
 Mol. Wt. 314.45

IR 3072, 3050, 2931 (br), 1728, 1428, 1248, 1140, 1112, 822, 740, 700, 611 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 9.50 (br m*, 1H, OH), 7.69-7.63 (m, 4H, H_4), 7.49-7.38 (m, 6H, H_5+H_6), 4.25 (s, 2H, H_2), 1.10 (s, 9H, H_8); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 174.4 (s, C_1), 135.6 (d, 4C, C_4), 132.0 (s, 2C, C_3), 130.4 (d, 2C, C_6), 128.2 (d, 4C, C_5), 62.0 (t, C_2), 26.8 (q, 3C, C_8), 19.3 (s, C_7); **HRMS (ESI)** calcd for $C_{18}H_{22}O_3Si$ ($M+Na^+$): 337.1230. Found 337.1232. (*appears as a slight baseline deformation around 9.50 ppm)

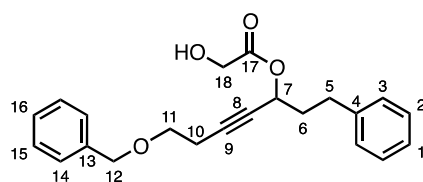
7-[(tert-Butyldiphenylsilyl)oxy]-1-phenylhept-4-yn-3-yn-1-ol-2-carboxylic acid (III.10) (Representative procedure for Method A). To a solution of alcohol **III.4** (440 mg, 1.00 mmol, 2 equiv) in THF (2 mL) was added *n*-BuLi (0.4 mL, 2.5 M in hexanes, 1.0 mmol, 2 equiv) dropwise at 0 °C and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 5 min. A solution of dioxolanone **III.6** (58.1 mg, 0.50 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The resulting solution was poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, drier over $MgSO_4$, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (PE/ Et_2O , 8:2 then 6:4) to afford the desired propargyl glycolate (250 mg, quantitative) as a yellow oil.



III.10
 $C_{31}H_{36}O_4Si$
 Mol Wt: 500.70

IR : 3675 (b), 1744, 1427, 1393, 1221, 1085, 1012, 914, 823, 737, 699, 613 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.67 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 4H, H_{15}), 7.45-7.34 (m, 6H, $\text{H}_{16}+\text{H}_{17}$), 7.29-7.24 (m, 2H, H_2), 7.14 (m, 3H, H_3+H_1), 5.46 (apparent tt, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H, H_7), 4.57 (d, J = 12.2 Hz, 1H, H_{19}), 4.52 (d, J = 12.2 Hz, 1H, $\text{H}_{19'}$), 3.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H_{11}), 2.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_5), 2.50 (td, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H, H_{10}), 2.39 (apparent br t, J = 5.6 Hz, 1H, OH), 2.14-2.03 (m, 2H, H_6), 1.05 (s, 9H, H_{12}); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 172.5 (s, C_{18}), 140.7 (s, C_4), 135.7 (d, 4C, C_{15}), 133.5 (s, 2C, C_{14}), 129.8 (d, 2C, C_{16}), 128.6 (d, 2C, C_2 or C_3), 128.5 (d, 2C, C_2 or C_3), 127.8 (d, 4C, C_{15}), 126.3 (d, C_1), 84.7 (s, C_8), 77.7 (s, C_9), 65.5 (d, C_7), 62.2 (t, C_{11}), 60.7 (t, C_{19}), 36.5 (t, C_6), 31.4 (t, C_{10}), 26.9 (q, 3C, C_{12}), 23.0 (t, C_5), 19.3 (s, C_{13}); **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 523.22751. Found: 523.22675.

7-(Benzyloxy)-1-phenylhept-4-yn-3-yl 2-hydroxyacetate (III.13). (Representative procedure for **Method A**) To a solution of propargyl alcohol **III.5** (1.00 g, 3.40 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) were added carboxylic acid **III.9** (1.60 g, 5.09 mmol, 1.5 equiv), EDCI.HCl (970 mg, 5.08 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (21 mg, 0.17 mmol, 5 mol %) and the mixture was stirred overnight. The resulting solution was washed with a saturated aqueous NH_4Cl solution, a saturated aqueous NaHCO_3 solution and brine, and the resulting organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude residue was taken-up in THF (21.1 mL) and AcOH (1.08 mL, 18.9 mmol, 5 equiv) and TBAF (4.72 mL, 1 M in THF, 4.72 mmol, 1.25 equiv) were added. The mixture was stirred for 30 min at rt and was poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (PE/ Et_2O , 80:20 then 70:30) afforded glycolate **III.13** as a colorless oil (980 mg, 82% over two steps).

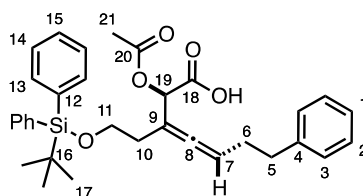


III.13
 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4$
 Mol Wt: 352.42

IR : 3438 (br), 1745, 1602, 1491, 1455, 1443, 1346, 1197, 1092, 1032, 982, 958, 919, 756, 691 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.35-7.14 (m, 10H, H_{Ar}), 5.46 (m, 1H, H_7), 4.55 (apparent br s, 2H, H_{11}), 4.15 (dd, J = 17.2, 4.5 Hz, 1H, H_{18}), 4.09 (dd, J = 17.2, 4.6 Hz, 1H, $\text{H}_{18'}$), 3.59 (apparent br t, J = 6.9 Hz, 2H, H_{11}), 2.76 (t, 2H, J = 7.8 Hz, 2H, H_5), 2.55 (apparent br t, J = 6.9 Hz, 2H, H_{10}), 2.47-2.35 (m, 1H, OH), 2.16-2.06 (m, 2H, H_6); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 172.5 (s, C_{17}), 140.7 (s), 138.1 (s) (C_4 , C_{13}), 128.63 (d, 2C, C_{Ar}), 128.56 (d, 2C, C_{Ar}), 128.5 (d, 2C, C_{Ar}), 127.9 (d, C_{16} or C_1), 127.8 (d, 2C, C_{Ar}), 126.3 (d, C_{16} or

C₁), 84.4 (s, C₈), 77.8 (s, C₉), 73.1 (t, C₁₂), 68.2 (t, C₁₁) 65.5 (d, C₇), 60.7 (t, C₁₈), 36.5 (t, C₆), 31.4 (t, C₅), 20.3 (t, C₁₀); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₂H₂₄O₄Na (M+Na⁺): 375.15668. Found: 375.15664.

(2*R,3*R**)-2-Acetoxy-3-{2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-7-phenylhepta-3,4-dienoic acid (III.18) (Representative procedure).** To a solution of glycolate **III.10** (2.00 g, 3.99 mmol) in THF (40 mL) at -78°C, was added dropwise LiHMDS (16 mL, 1 M in THF, 16 mmol, 4 equiv). After 1 h at -78 °C, TMSCl (2.05 mL, 16.0 mmol, 4 equiv) was added to the reaction mixture which was then allowed to slowly warm to rt (by natural warming of the cooling bath after removal of dry ice pieces). After 18 h, the reaction mixture was hydrolyzed with a 1 M solution of hydrochloric acid and diluted with Et₂O. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude α-hydroxy-β-allenic acid was dissolved in CH₂Cl₂ (40 mL) and to the resulting solution were successively added Et₃N (1.22 mL, 8.79 mmol, 2.2 equiv), Ac₂O (0.450 mL, 4.79 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (48.8 mg, 0.399 mmol, 10 mol %) at rt. After 1 hour stirring, the reaction mixture was then poured into a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was analyzed by ¹H NMR spectroscopy (CD₃OD) which showed the presence of a single detectable diastereomer (dr > 95:5). The crude residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH gradient, 100:0 to 90:10) to afford β -allenic acid **III.18** (1.75 g, 81%, two steps from **III.10**) as a pale yellow foam (dr > 95:5).

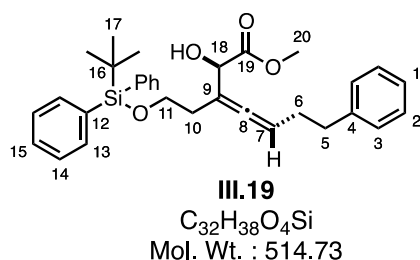


III.18
C₃₃H₃₈O₅Si
Mol. Wt.: 542,7373

IR : 2477 (br), 2070, 1721, 1603, 1428, 1373, 1228, 1109, 1090, 1033, 975, 823, 738, 700, 612 cm⁻¹;
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.66 (apparent br d, *J* = 7.6 Hz, 4H, H₁₃), 7.45-7.35 (m, 6H, H₁₄ + H₁₅), 7.17 (apparent br t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₂), 7.12-7.05 (m, 3H, H₁ + H₃), 5.32-5.26 (m, 1H, H₇), 5.25 (apparent br s, 1H, H₁₉), 3.76-3.67 (m, 2H, H₁₁), 2.66-2.53 (m, 2H, H₅), 2.36-2.31 (m, 2H, H₁₀), 2.27-2.21 (m, 2H, H₆), 2.05 (s, 3H, H₂₁), 1.02 (s, 9H, H₁₇); **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)** δ 204.7 (s, C₈), 174.2 (s, C₁₈), 172.0 (s, C₂₀), 142.6 (s, C₄), 136.5 (d, 4C, C₁₃), 134.76 (s, C₁₂), 134.74 (s, C_{12'}), 130.7 (d, 2C, C₁₅), 129.3 (d, 2C, C₃ or C₂), 129.2 (d, 2C, C₃ or C₂), 128.7 (d, 4C, C₁₄), 126.8 (d, C₁), 98.9 (s, C₉), 94.5 (d, C₇),

76.8 (d, C₁₉), 63.9 (t, C₁₁), 35.9 (t, C₁₀), 32.9 (t, C₆), 31.2 (t, C₅), 27.4 (q, 3C, C₁₇), 21.0 (q, C₁₃), 19.9 (s, C₁₆); **HRMS (ESI)** calcd for C₃₃H₃₈O₅SiNa (M + Na⁺): 565.23807. Found: 565.23769.

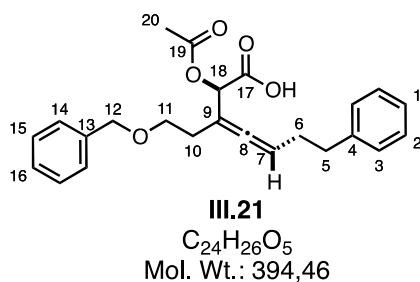
(2S*-3S*)-Methyl 3-{2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-2-hydroxy-7-phenylhepta-3,4-dienoate (III.19). To a solution of propargyl glycolate **III.10** (500 mg, 1.0 mmol) in THF (10 mL) at -78 °C was added LiHMDS (4.0 mL, 1 M in THF, 4.0 mmol, 4 equiv). After 1 hour at -78 °C, TMSCl (0.51 mL, 4.0 mmol, 4 equiv,) was added. The reaction mixture was then allowed to warm to rt and was stirred at that temperature overnight (18 hours). The reaction mixture was poured into a 1M aqueous HCl solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with diethyl ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude acid **III.17** (250 mg, 0.50 mmol) was dissolved in a 9:1 toluene/MeOH mixture (5 mL) at rt and TMSCHN₂ (0.50 mL, 2 M in toluene, 1.0 mmol, 2 equiv) was added. The reaction mixture was then stirred at rt for 15 min and concentrated to dryness. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 8:2) to afford methyl ester **III.19** (154 mg, 60%) as a light yellow oil (dr > 95:5).



IR : 3498, 2930, 2857, 1965, 1739, 1428, 1210, 1108, 1085, 823, 739, 700, 613 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.70-7.64 (m, 4H, H₁₄), 7.47-7.32 (m, 6H, H₁₃ and H₁₅), 7.27-7.22 (m, 3H, H₃ and H₁), 7.19-7.04 (m, 2H, H₂), 5.36-5.30 (m, 1H, H₇), 4.57 (dd, 1H, J = 7.7, 1.6 Hz, H₁₈), 3.73 (s, 3H, H₂₀), 3.72-3.61 (m, 2H, H₁₁), 3.28 (d, 1H, J = 7.7 Hz, OH), 2.71-2.55 (m, 2H, H₅), 2.35-2.20 (m, 4H, H₁₀ and H₆), 1.05 (s, 9H, H₁₇); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 202.0 (s, C₈), 173.5 (s, C₁₉), 141.4 (s, C₄), 135.6 (d, 4C, C₁₄), 133.5 (s, 2C, C₁₂), 129.7 (d, 2C, C₁₅), 128.5 (d, 2C, C₂ or C₃), 128.3 (d, 2C, C₂ or C₃), 127.7 (d, 4C, C₁₄), 125.9 (d, C₁), 101.3 (s, C₉), 94.3 (d, C₇), 72.4 (d, C₁₉), 63.2 (t, C₁₁), 52.4 (q, C₂₀), 35.1 (t, C₅), 31.9 (t, C₆), 30.3 (t, C₁₀), 26.8 (s, C₁₇), 19.1 (s, C₁₆); **HRMS** calcd for C₃₂H₃₈O₄Si (M+Na⁺) : 537.2432 Found : 537.2434.

(2S*-3S*)-2-Acetoxy-3-[2-(benzyloxy)ethyl]-7-phenylhepta-3,4-dienoic acid (III.21). ¹⁴¹

Rearrangement of propargyl glycolate **III.13** (3.50 g, 9.93 mmol) with LiHMDS (29.8 mL, 1 M in THF, 29.8 mmol, 3 equiv) and trimethylsilyl chloride (3.81 mL, 29.8 mmol, 3 equiv) followed by treatment and acetylation with Et₃N (3.03 mL, 21.8 mmol, 2.2 equiv), Ac₂O (1.02 mL, 10.9 mmol, 1.1 equiv) and DMAP (60.5 mg, 0.495 mmol, 0.05 equiv) afforded, after treatment and purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 10:0 to 9:1) the desired homoallenenic acid **III.21** (3.40 g, 87% over two steps) as a yellow oil (dr > 95:5).

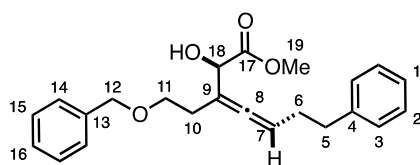


IR 3429, 2925, 2856, 1967, 1739, 1603, 1454, 1412, 1371, 1233, 1099, 1078, 1031, 742, 698; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33-7.27 (m, 4H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.12 (m, 3H), 5.32 (m, 1H, H₇), 5.28 (s, 1H, H₁₈), 4.42 (s, 2H, H₁₂), 3.45 (t, 2H, J = 6.8 Hz, H₁₁), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, H₅), 2.42-2.22 (m, 4H, H₁₀ and H₆), 2.07 (s, 3H, H₂₀); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 204.9 (s, C₈), 175.4 (s, C₁₇), 172.4 (s, C₁₉), 143.0 (s, C₄ or C₁₃), 139.9 (s, C₄ or C₁₃), 129.7 (d, 2C, C₁₅), 129.5 (d, 2C, C₂), 129.4 (d, 2C, C₁₄), 129.0 (d, 2C, C₃), 128.7 (d, C₁), 127.0 (d, C₁₆), 99.7 (s, C₉), 94.6 (d, C₇), 77.7 (d, C₁₈), 74.0 (t, C₁₂), 69.9 (t, C₁₁), 36.1 (t, C₅), 31.4 (t, C₆), 29.8 (t, C₁₀), 21.2 (q, C₂₀); HRMS: calcd for C₂₄H₂₆O₅ (M+Na⁺): 417.1672 Found : 417.1666.

(2R*,3R*)-Methyl 3-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-hydroxy-7-phenylhepta-3,4-dienoate (III.22).

rearrangement of propargyl glycolate **III.13** (1.4 g, 4.0 mmol) in THF (20 mL) with LiHMDS (12 mL, 1 M in THF, 12 mmol, 3 equiv) and TMSCl (1.5 mL, 12 mmol, 3 equiv) followed by work-up and treatment by TMSCHN₂ (1.1 equiv, 2 M in toluene, 2.1 mL, 4.2 mmol) in Toluene/MeOH, 9:1 (20 mL), concentration and purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 9:1 to 7:3) afforded the allenic alcohol **III.22** (1.30 g, 89%) as a colorless oil (dr > 95:5).

¹⁴¹ Multi-gram scale allowed to lower the stoichiometry



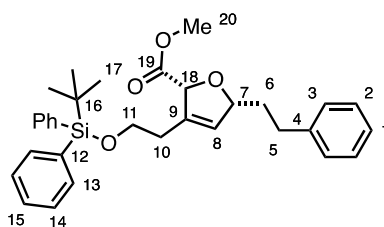
III.22

$C_{23}H_{26}O_4$
Mol. Wt. : 366,45

IR 3441, 2922, 2858, 2359, 1741, 1454, 1267, 1208, 1078, 742, 699 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.09 (m, 10H H_{Ar}), 5.36 (m, 1H, H_7), 4.57 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H_{18}), 4.47 (s, 2H, H_{12}), 3.72 (s, 3H, H_{19}), 3.56-3.37 (m, 2H, H_{11}), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H_5), 2.45-2.23 (m, 4H, H_{10} + H_6); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 202.0 (s, C_8), 173.4 (s, C_{17}), 141.4 (s, C_4 or C_{13}), 138.1 (s, C_4 or C_{13}), 128.5 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 128.41 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 128.35 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 127.73 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 127.68 (d, C_1 or C_{16}), 126.0 (d, C_1 or C_{16}), 101.5 (s, C_9), 94.4 (d, C_7), 73.1 (t, C_{12}), 72.6 (d, C_{18}), 69.1 (t, C_{11}), 52.4 (q, C_{19}), 35.0 (t, C_5), 30.3 (t, C_{10} or C_6), 29.2 (t, C_{10} or C_6); HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{26}O_4$: 389.1723, Found : 389.1719.

3.2.2. Revision of the Ireland-Claisen rearrangement diastereoselectivity

(2*R,5*R**)-Methyl 3-{2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-5-phenethyl-2,5-dihydrofuran-2-carboxylate (III.23).** To a solution of allenic alcohol III.19 (140 mg, 0.27 mmol) in acetone (2 mL) was added $AgNO_3$ (4.6 mg, 0.027 mmol, 10 mol %). The reaction mixture was stirred in the dark for 72 hours. The resulting light black solution was filtered through a plug of celite (CH_2Cl_2) and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (PE/ Et_2O , 85:15) afforded the dihydrofuran III.23 (109 mg, 78%) as a colorless oil (dr > 95:5).



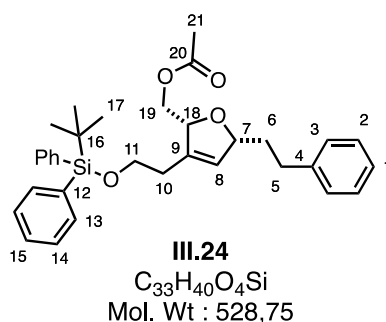
III.23

$C_{32}H_{38}O_4Si$
Mol. Wt : 514,73

IR : 3070, 3026, 2931, 2857, 1758, 1734, 1428, 1202, 1170, 1110, 705 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68-7.63 (m, 4H, H_{14}), 7.44-7.33 (m, 6H, H_{13} and H_{15}), 7.29-7.13 (m, 5H, H_1 H_2 and H_3), 5.63 (dd, 1H,

$J = 2.1, 1.5$ Hz, H_8), 5.08 (dd, 1H, $J = 3.0, 2.3$ Hz, H_{18}), 4.86 (m, 1H, H_7), 3.79 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_{11}), 3.69 (s, 3H, H_{20}), 2.86-2.68 (m, 2H, H_5), 2.48-2.28 (m, 2H, H_6), 2.02 (dddd, 1H, AB syst, $J = 13.3, 9.7, 7.5, 5.7$ Hz, H_{10}), 1.89 (dddd, 1H, AB syst, $J = 13.5, 9.9, 6.7, 5.1$ Hz, $H_{10'}$), 1.05 (s, 9H); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 171.8 (s, C_{19}), 142.2 (s, C_4), 135.6 (d, 4C, C_{14}), 133.69 (s, C_{12} or C_9), 133.67 (s, C_{12} or C_9), 129.78 (d, 2C, C_{15}), 128.6 (d, 2C, C_2 or C_3), 128.4 (d, 2C, C_2 or C_3), 127.8 (d, 4C, C_{13}), 127.5 (d, C_1), 125.8 (d, C_8), 87.0 (d, C_7 or C_{18}), 85.7 (d, C_7 or C_{18}), 62.0 (t, C_{11}), 52.1 (q, C_{20}), 38.2 (t, C_5), 31.9 (t, C_{10}), 30.1 (t, C_6), 26.9 (q, 3C, C_{17}), 19.3 (s, C_{16}); **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) : 537.2432 Found : 537.2432.

(2*S,5*R**)-(3-{2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-5-phenethyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)methyl acetate (III.24).** To a solution of dihydrofuran **III.23** (100 mg, 0.194 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at -78°C was added DIBAL-H (0.43 mL, 1 M solution, 0.43 mmol, 2.2 equiv). The reaction mixture was warmed to -10°C and stirred at that temperature for 1 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of Rochelle's salt. The resulting biphasic mixture was stirred at rt for two hours, the layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the corresponding crude alcohol (100 mg, ca 99%). To a solution of the latter compound (50 mg, 0.10 mmol) in Et_2O (1 mL) were successively added Et_3N (0.0290 mL, 0.210 mmol, 2.05 equiv), Ac_2O (0.0190 mL, 0.210 mmol, 2.05 equiv) and DMAP (1.3 mg, 0.010 mmol, 10 mol %). After 1 hour stirring at rt, the reaction mixture was quenched with 1 mL of MeOH. The resulting mixture was hydrolysed with a 1 M aqueous HCl solution and extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with a saturated aqueous NaHCO_3 solution, brine, and dried over MgSO_4 . The filtrate was concentrated to yield the primary acetate **III.24** as a colorless oil (38 mg, 70 % over two steps).

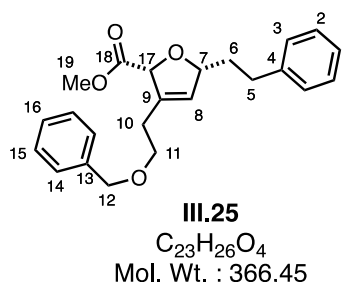


IR 3070, 3026, 2931, 2857, 2360, 1748, 1428, 1383, 1363, 1254, 1147, 823, 740, 703 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.61-7.54 (m, 4H, H_{14}), 7.39-7.26 (m, 6H, H_{13} and H_{15}), 7.21-7.15 (m, 2H, H_2), 7.12-7.06 (m, 3H, H_1 and H_3), 5.47 (s, 1H, H_8), 4.77 (s, 1H, H_{18}), 4.70 (s, 1H, H_7), 4.20 (dd, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H, H_{19}), 3.96 (dd, $J = 11.8, 5.1$ Hz, 1H, $H_{19'}$), 3.76-3.64 (m, 2H, H_{11}), 2.69-2.54 (m, 2H, H_5), 2.34-2.22

(m, 1H, H₁₀), 2.22-2.10 (m, 1H, H_{10'}), 1.95 (s, 3H, H₂₁), 1.76 (m, 2H, H₆), 0.97 (s, 9H, H₁₇); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 171.0 (s, C₂₀), 142.3 (s, C₄), 136.9 (s, C₉ or C₁₂), 135.7 (d, 4C, C₁₄), 133.6 (s, C₉ or C₁₂), 129.9 (d, 2C, C₁₅), 128.51 (d, 2C, C₂ or C₃), 128.46 (d, 2C, C₂ or C₃), 127.8 (d, 4C, C₁₃), 126.8 (d, C₈), 125.9 (d, C₁), 85.2 (d, C₇), 85.1 (d, C₁₈), 65.8 (t, C₁₉), 62.5 (t, C₁₁), 38.6 (t, C₆), 31.8 (t, C₅), 30.3 (t, C₁₀), 26.9 (q, 3C, C₁₇), 21.1 (q, C₂₁), 19.3 (s, C₁₆); **HRMS (ESI)** calcd for C₃₃H₄₀O₄Si : 551.2588 Found : 551.2586.

(2*R,5*R**)-Methyl 3-[2-(benzyloxy)ethyl]-5-phenethyl-2,5-dihydrofuran-2-carboxylate (III.25).**

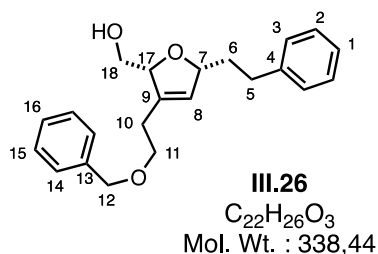
Allenic alcohol **III.22** (500 mg, 1.36 mmol) was dissolved in acetone (10 mL) and AgNO₃ (23 mg, 0.14 mmol, 10 mol %) was added. The solution was stirred in the dark for 18 hours. The resulting mixture was filtered through Celite (CH₂Cl₂). The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 9:1) to afford the desired dihydrofuran **III.25** (453 mg, 91%) as a colorless oil (dr > 95:5).



IR 3438, 2922, 2858, 1454, 1100, 1028, 738, 698; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.37-7.08 (m, 10H, H_{Ar}), 5.73-5.58 (m, 1H, H₈), 5.12-5.09 (br s., 1H, H₁₇), 4.91-4.84 (m, 1H, H₇), 4.51 (s, 2H, H₁₂), 3.72 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, H₁₉), 3.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁₁), 2.94-2.68 (m, 2H, H₅), 2.53-2.36 (m, 2H, H₁₀), 2.06-1.96 (m, 1H, H₆), 1.93-1.83 (m, 1H, H_{6'}); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 171.7 (s, C₁₈), 142.2 (s, C₁₃ or C₄), 138.2 (s, C₁₃ or C₄), 135.6 (s, C₉), 128.6 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 128.5 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 128.4 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 127.8 (d, 3C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅ + C₁ or C₁₆), 127.2 (d, C₈), 125.8 (d, C₁ or C₁₆), 87.1 (d, C₇), 85.7 (d, C₁₇), 73.0 (t, C₁₂), 68.1 (t, C₁₁), 52.2 (q, C₁₉), 38.1 (t, C₆), 31.9 (t, C₅), 27.4 (t, C₁₀); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₃H₂₆O₄ : 389.1723, found 389.1727.

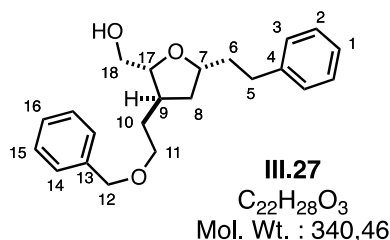
(2*S,5*R**)-3-(2-(Benzyloxy)ethyl)-5-phenethyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)methanol (III.26).** To a solution of methyl ester **III.26** (100 mg, 0.27 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) at -78 °C was added DIBAL-H (0.60 mL, 1 M in THF, 0.60 mmol, 2.2 equiv) and the mixture was warmed to -10 °C and stirred at that temperature for 2 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of Rochelle's salt, the biphasic mixture was stirred overnight (18 hours) and the layers were separated.

The aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 7:3 then 6:4) to yield the primary alcohol **III.26** (63 mg, 68%) as a colorless oil (dr > 95:5).



IR 3438, 2922, 2858, 1454, 1100, 1053, 1028, 738, 698 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.41-6.98 (m, 10H, H_{Ar}), 5.56 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₈), 4.82-4.74 (m, 1H, H₇), 4.78-4.69 (m, 1H, H₁₇), 4.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H, H₁₂), 3.77-3.70 (m, 1H, H₁₈), 3.68-3.54 (m, 3H, H_{18'} + H₁₁), 2.82-2.58 (m, 2H, H₅), 2.45-2.28 (m, 2H, H₁₁), 2.21 (br. s, 1H, OH), 1.89-1.76 (m, 2H, H₆); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 142.0 (s, C₁₃ or C₄), 138.0 (s, C₁₃ or C₄), 137.6 (s, C₉), 128.54 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 128.52 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 128.46 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 127.9 (d, 3C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅ + C₁ or C₁₆), 126.4 (d, C₈), 125.9 (d, C₁ or C₆), 87.8 (d, C₁₇), 84.8 (d, C₇), 73.2 (t, C₁₂), 68.7 (t, C₁₁), 63.8 (t, C₁₈), 38.7 (t, C₆), 32.0 (t, C₅), 27.4 (t, C₁₁); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₂H₂₆O₃ (M + Na⁺) 361.1774 found 361.1774.

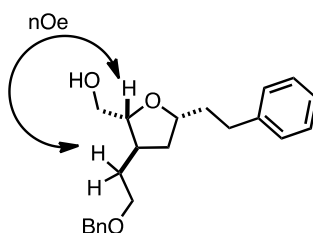
(2*R,5*S**)-3-(2-(Benzyloxy)ethyl)-5-phenethyltetrahydrofuran-2-yl)methanol (III.27).** To a solution of primary alcohol **III.26** (30 mg, 0.089 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added Crabtree's catalyst (7.1 mg, 0.0089 mmol, 10 mol %). The mixture was evacuated under reduced pressure (10 mm Hg) and backfilled with Argon twice and then with H₂. The reaction mixture was stirred at rt under 1 atmosphere H₂ for 18 hours. The resulting orange solution was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 7:3) to yield the tetrahydrofuran **III.27** (20 mg, 66%) as a colorless oil (dr > 95:5).



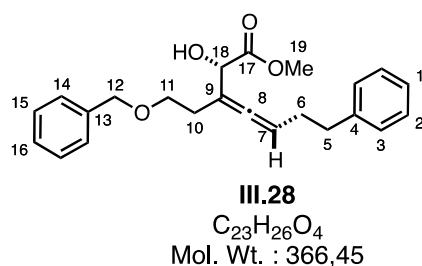
IR 3434, 2927, 2859, 1496, 1454, 1095, 1028, 738, 698 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, C₆D₆)** δ 7.39-6.95 (m, 10H, H_{Ar}), 4.27 (s, 2H, H₁₂), 3.77 (qd, *J* = 7.2, 5.0 Hz, 1H, H₇), 3.70-3.63 (m, 1H, H₁₈), 3.54-3.42 (m, 2H, H₁₇ + H_{18'}), 3.20 (td, *J* = 6.4, 3.0 Hz, 2H, H₁₁), 2.69 (ddd, *J* = 13.8, 9.7, 5.6 Hz, 1H, H₅), 2.57 (ddd, *J* =

13.8, 9.5, 6.7 Hz, 1H, H_{5'}), 2.06 (tt, *J* = 11.7, 4.0 Hz, 1H, H₉), 1.78 (m, 1H, H₆), 1.65-1.56 (m, 1H, H_{6'}), 1.56-1.41 (m, 2H, H₈ + H₁₁), 1.41-1.28 (m, 2H, H_{8'} + H_{11'}); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 142.4 (s, C₄ or C₁₃), 139.2 (s, C₄ or C₁₃), 128.8 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 128.66 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 128.59 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 127.79 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 127.74 (d, C₁ or C₁₆), 126.1 (d, C₁ or C₁₆), 85.5 (s, C₁₇), 77.7 (d, C₇), 73.0 (t, C₁₂), 69.0 (t, C₁₁), 64.5 (t, C₁₈), 38.5 (t, C₈ or C₁₀), 38.3 (t, C₆), 37.2 (d, C₉), 33.7 (t, C₈ or C₁₀), 32.9 (t, C₅); HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₈O₃ (M + Na⁺) 363.1929 found 363.1931.

NOESY experiments confirmed that the hydrogenation was directed by the primary alcohol.

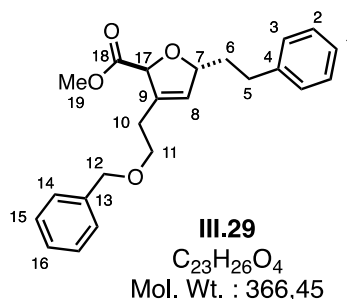


(2*S,3*R**)-Methyl 3-[2-(benzyloxy)ethyl]-2-hydroxy-7-phenylhepta-3,4-dienoate (III.28).** To a solution of methyl ester **III.25** (300 mg, 0.82 mmol) in Et₂O (5 mL) were added successively Ph₃P (430 mg, 1.6 mmol, 2 equiv), DEAD (0.64 mL, 40 wt. % in toluene, 1.6 mmol, 2 equiv) and *p*-nitrobenzoic acid (27 mg, 1.6 mmol, 2 equiv) and the mixture was stirred overnight (18 h). The solution was poured into a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with Et₂O and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was dissolved in MeOH (10 mL) and K₂CO₃ (17 mg, 1.2 mmol, 1.5 equiv) was added. The resulting solution was stirred 5 h and treated with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 9:1 to 7:3) to afford the allenic alcohol **III.28** (190 mg, 62%) as a yellow oil (dr > 95:5).



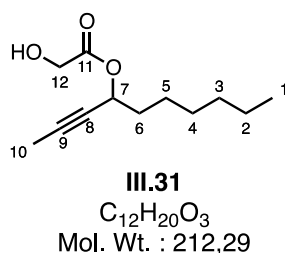
IR 3435, 2921, 2857, 1737, 1454, 1266, 1208, 1078, 738, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.21 (m, 7H, $\text{H}_2 + \text{H}_{14} + \text{H}_{15} + \text{H}_{16}$), 7.21 – 7.08 (m, 3H, $\text{H}_1 + \text{H}_3$), 5.36 (ttd, $J = 6.5, 2.7, 1.6$ Hz, 1H, H_7), 4.59 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H, H_{18}), 4.50 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H_{12}), 4.50 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{12'}$), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.52 – 3.42 (m, 3H, $\text{H}_{11} + \text{OH}$), 2.70 (td, $J = 7.7, 2.3$ Hz, 2H, H_5), 2.41 – 2.20 (m, 4H, $\text{H}_{10} + \text{H}_6$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 202.2 (s, C_8), 173.5 (s, C_{17}), 141.5 (s, C_4 or C_{13}), 138.1 (s, C_4 or C_{13}), 128.51 (s, 2C, C_{15} or C_2 or C_3), 128.45 (d, 2C, C_{15} or C_2 or C_3), 128.4 (d, 2C, C_{15} or C_2 or C_3), 127.8 (d, 2C, C_{14}), 127.7 (d, C_{16}), 126.0 (d, C_1), 101.5 (s, C_9), 94.4 (d, C_7), 73.1 (t, C_{12}), 72.6 (d, C_{18}), 69.1 (t, C_{11}), 52.5 (q, OMe), 35.0 (t, C_5), 30.2 (t, C_6 or C_{10}), 29.0 (t, C_6 or C_{10}); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 389.1723 found 389.1722.

(2*R,5*S**)-Methyl 3-[2-(benzyloxy)ethyl]-5-phenethyl-2,5-dihydrofuran-2-carboxylate (III.29).** To a solution of allenic alcohol **III.28** (150 mg, 0.41 mmol) in acetone (3 mL) was added AgNO_3 (7.0 mg, 0.041 mmol, 10 mol %) and the mixture was stirred for 36 h. The resulting mixture was filtered through Celite (CH_2Cl_2) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 9:1) to yield the dihydrofuran **III.29** (130 mg, 85%).



IR 2948, 2860, 1754, 1733, 1203, 1098, 1018, 738, 699 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.14 (m, 10H, H_{Ar}), 5.68–5.58 (m, 1H, H_8), 5.16 (dd, $J = 5.6, 1.9$ Hz, 1H, H_{17}), 5.16–5.05 (m, 1H, H_7), 4.51 (s, 2H, H_{12}), 3.72 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, H_{19}), 3.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_{11}), 2.81–2.60 (m, 2H, H_5), 2.55–2.39 (m, 2H, H_{10}), 2.01–1.82 (m, 2H, H_6); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8 (s, C_{18}), 142.1 (s, C_4 or C_{13}), 138.2 (s, C_4 or C_{13}), 136.1 (s, C_9), 128.5 (d, 2C, C_2 or $\text{C}_{3=}$ or C_{14} or C_{15}), 128.47 (d, 2C, C_2 or $\text{C}_{3=}$ or C_{14} or C_{15}), 128.45 (d, 2C, C_2 or $\text{C}_{3=}$ or C_{14} or C_{15}), 127.75 (d, C_1 or C_{16}), 127.77 (d, 2C, C_2 or $\text{C}_{3=}$ or C_{14} or C_{15}), 127.3 (d, C_8), 125.9 (d, C_1 or C_{16}), 86.0 (d, C_{17}), 85.7 (d, C_7), 73.0 (t, C_{12}), 68.1 (t, C_{11}), 52.2 (q, C_{19}), 37.6 (t, C_6), 31.4 (t, C_5), 27.4 (t, C_{10}); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 389.1723 found 389.1720.

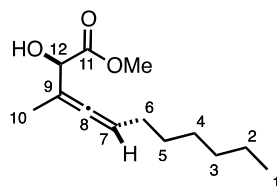
Dec-2-yn-4-yl 2-hydroxyacetate (III.31). To a solution of 1-bromoprop-1-ene (0.66 mL, 940 mg, 7.8 mmol, 1.55 equiv) in THF (15 mL) was added *n*-BuLi (4.0 mL, 2.5 M in hexanes, 10 mmol, 2 equiv) dropwise at -78°C and the mixture was stirred at that temperature for 2 h. Heptanal (0.70 mL, 570 mg, 5.0 mmol, 1 equiv) was added at -78°C and the compound was stirred at that temperature for 1 h and allowed to warm to rt. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude propargyl alcohol **III.30** coupled with carboxylic acid **III.9** (3.14 g, 10.0 mmol, 2 equiv) in the presence of EDCI (1.44 g, 7.50 mmol, 2 equiv) and DMAP (61 mg, 0.50 mmol, 10 mol %) in CH₂Cl₂ (50 mL), followed by desilylation with TBAF (10 mL, 1 M in THF, 10 mmol, 2 equiv) and AcOH (5 mL, 87 mmol, 18 equiv) in THF (100 mL). Purification by flash chromatography (PE/Et₂O gradient, 80:20 to 60:40) afforded glycolate **III.31** as a colorless oil (720 mg, 68% overall yield).



IR : 3454 (br), 2247, 1744, 1202, 1164, 1093, 993, 930, 726 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 5.39 (tq, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H, H₇), 4.20 (d, J = 17.2 Hz, 1H, H₁₂), 4.15 (d, J = 17.2 Hz, H_{12'}), 2.64 (br. s, 1H, OH), 1.82 (d, J = 2.2 Hz, 3H, H₁₀), 1.78-1.72 (m, 2H, H₆), 1.45-1.36 (m, 2H, H₅), 1.36-1.23 (m, 6H, H₂+H₃+H₄), 0.92-0.82 (m, 3H, H₁); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.7 (s, C₁₁), 82.6 (s, C₈), 76.2 (s, C₉), 66.1 (d, C₇), 60.8 (t, C₁₂), 35.1 (t, C₆), 31.7 (t), 28.8 (t), 25.0 (t), 22.6 (t) (C₂, C₃, C₄, C₅), 14.1 (q, C₁), 3.7 (q, C₁₀); **HRMS (ESI)** calcd for C₁₂H₂₀O₃Na (M+Na⁺): 235.13047. Found: 235.13056.

(2*R,3*R**)-Methyl 2-hydroxy-3-methylundeca-3,4-dienoate (III.33).** Rearrangement of glycolate **III.31** (0.60 g, 2.8 mmol) with LiHMDS (11.3 mL, 1 M in THF, 11.3 mmol, 4 equiv) and TMSCl (1.45 mL, 11.3 mmol, 4 equiv) afforded crude acid **III.32** (100 mg, 0.47 mmol). The latter was dissolved in a mixture of toluene (3.5 mL) and MeOH (0.5 mL) and TMSCHN₂ (0.250 mL, 2 M in toluene, 0.50 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to the solution. The resulting yellow solution was stirred at rt for another 15 min and concentrated under reduced pressure. The crude material was then purified by

flash chromatography (PE/Et₂O, 8:2) to afford the methyl ester **III.33** (59 mg, 55%) as a colorless oil (dr = 95:5).



III.33
C₁₃H₂₂O₃
Mol. Wt. : 226,31

IR 3496, 2955, 2925, 2856, 1968, 1738, 1438, 1266, 1210, 1181, 1076, 751 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 5.25 (m, 1H, H₇), 4.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H₁₂), 3.76 (d, J = 1.0 Hz, 3H, OMe), 2.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H, OH), 2.01-1.92 (m, 2H, H₆), 1.70 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 3H, H₁₀), 1.41-1.14 (m, 8H, H₅ + H₄ + H₃ + H₂), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H₁) minor peak could be seen at 1.69 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 0.05x1H, H_{10'})¹⁴²; **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 201.7 (d, C₈) 173.8 (s, C₁₁), 98.7 (s, C₉), 94.0 (d, C₇), 73.0 (d, C₁₂), 52.6 (q, OMe), 31.8 (t, C₂ or C₃ or C₄), 29.0 (t, C₂ or C₃ or C₄ or C₅ or C₆), 28.9 (t, C₂ or C₃ or C₄ or C₅ or C₆), 28.8 (t, C₂ or C₃ or C₄ or C₅ or C₆), 22.7 (t, C₄ or C₃ or C₂), 15.1 (q, C₁₀), 14.2 (q, C₁). **HRMS (ESI)** calcd for C₁₃H₂₂O₃ (M + Na⁺) 249.1461, found 249.1461.

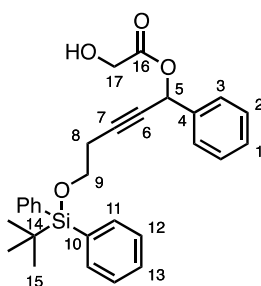
¹⁴ Comparison of the ¹H NMR data with those reported by Marshall and coworkers suggests that (2S*, 3S*) diastereomer is the major one. J. A. Marshall, X.-J. Wang, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4913.

3.2.3. Generalisation : synthesis of diversely substituted α -acetoxy β -allenic acids

3.2.3.a. Synthesis of propargyl glycolates

5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-phenylpent-2-yn-1-yl 2-hydroxyacetate (**III.52**) (Method A).

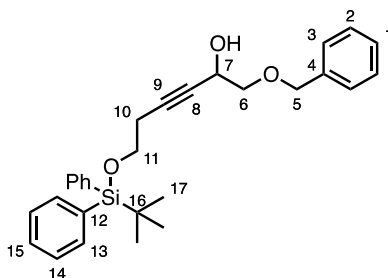
Propargyl alcohol **III.34** was prepared by treatment of alkyne **III.2** (1696 mg, 5.5 mmol, 1.1 equiv) with *n*-BuLi (1.1 eq., 2.5 M, 2.2 mL, 5.5 mmol) in THF (23 mL) followed by addition of phenylpropanal (530 mg, 0.51 mL, 5.0 mmol, 1 equiv). After treatment, the crude propargyl alcohol **III.34** (1.3 equiv) was taken up in THF (5 mL), and treated with *n*-BuLi (2.0 mL, 2.5 M in hexanes, 5.0 mmol, 1.3 equiv) and dioxolanone **III.6** (446 mg, 3.85 mmol, 1 equiv) at 0 °C to yield, after treatment and purification on silica gel (PE/Et₂O, 8:2 to 7:3) the desired propargyl glycolate **III.52** (832 mg, 46%).



III.34
C₂₉H₃₂O₄Si
Mol. Wt.: 472,65

IR 3452, 2931, 2857, 1743, 1428, 1194, 1090, 737, 699, 614 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 – 7.63 (m, 4H, C₁₂), 7.54 – 7.49 (m, 2H, C₃), 7.45 – 7.32 (m, 9H, C₁, C₂, C₁₁ and C₁₃), 4.18 (dd, 1H, AB syst, J_{AB} = 17.2, 5.5 Hz, H₁₇), 4.11 (dd, 1H, AB syst, J_{AB} = 17.2, 5.7 Hz, H_{17'}), 3.78 (t, 2H, J = 6.7 Hz, H₉), 2.54 (td, 2H, J = 6.7, 2.1 Hz, H₈), 2.33 (t, 1H, J = 5.6 Hz, OH), 1.04 (s, 9H, H₁₅); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.4 (s, C₁₆), 136.8 (s, C₄), 135.7 (d, 4C, C₁₂), 133.6 (s, 2C, C₁₀), 129.9 (d, 2C, C₁₃), 129.3 (d, C₁), 128.8 (d, 2C, C₃ or C₂), 128.0 (d, 2C, C₃ or C₂), 127.8 (d, 4C, C₁₁), 86.5 (s, C₇), 77.3 (s, C₇), 67.5 (d, C₅), 62.1 (t, C₁₇), 60.9 (t, C₉), 26.9 (q, C₁₅), 23.2 (t, C₈), 19.3 (s, C₁₄); HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₃₂O₄Si (M + Na⁺): 495.1962 Found: 495.1967.

1-(Benzyloxy)-6-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]hex-3-yn-2-ol (III.35). Propargyl alcohol **III.35** was prepared by treatment of alkyne **III.35** (3.08 g, 10.0 mmol) with *n*-BuLi (4.0 mL, 2.5 M in hexanes, 10 mmol) in THF (10 mL), followed by addition of benzyloxyacetaldehyde (1.68 mL, 12.0 mmol, 1.2 equiv), according to the representative procedure, subsequent work-up and purification by flash chromatography (PE/Et₂O, 80:20) afforded alcohol **III.35** as a yellow oil (2.94 g, 64%).

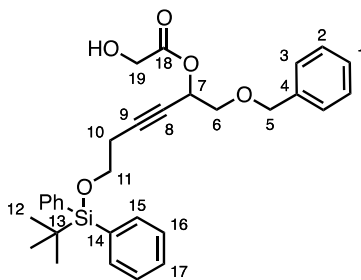


III.35
 $C_{29}H_{34}O_3Si$
 Mol. Wt.: 458,66

IR 3424 (br), 3070, 1428, 1105, 823, 735, 699, 612 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.66 (dd, 4H, H_{13} , 7.45-7.25 (m, 11H, H_{Ar}), 4.60 (d, AB syst, $J_{AB} = 12.0$ Hz, 1H, H_5), 4.56 (d, AB syst, $J_{AB} = 12.0$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 4.52 (m, 1H, H_7), 3.75 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{11}), 3.58 (dd, $J = 9.8, 3.5$ Hz, 1H, H_6), 3.49 (dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.48 (td, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 2H, H_{10}), 2.38 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H, OH), 1.04 (s, 9H, H_{17}); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 137.8 (s, C_4), 135.7 (d, 4C, C_{13}), 133.7 (s, 2C, C_{12}), 129.8 (d, 2C, C_{15}), 128.6 (d, 2C, C_2), 128.0 (d, C_1), 127.9 (d, 2C, C_3), 127.8 (d, 4C, C_{14}), 83.6 (s, C_8), 78.9 (s, C_9), 74.0 (t, C_5), 73.5 (t, C_6), 62.4 (t, C_{11}), 62.0 (d, C_7), 26.9 (q, 3C, C_{17}), 23.0 (t, C_{10}), 19.3 (s, C_{16}). **HRMS (ESI)** calcd for $C_{29}H_{34}O_3Si$ ($M+Na^+$): 481.21694. Found: 481.21635.

1-(Benzyloxy)-6-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]hex-3-yn-2-yl 2-hydroxyacetate (III.53) (Method A).

Reaction of alcohol **III.35** (2.94 g, 6.41 mmol, 1.5 equiv) with *n*-BuLi (2.56 mL, 2.5 M in hexanes, 6.40 mmol, 1.5 equiv) and dioxolanone **III.6** (494 mg, 4.25 mmol, 1 equiv), after subsequent work-up and purification by flash chromatography (PE/Et₂O, 80:20 then 60:40) afforded glycolate **III.53** as a yellow oil (1.30 g, 59%).



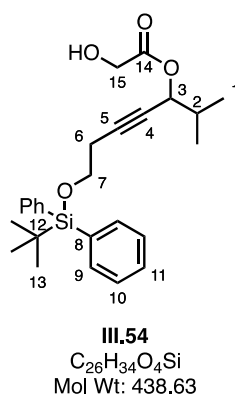
III.53
 $C_{31}H_{36}O_5Si$
 Mol. Wt.: 516.70

IR 3397 (br), 1612, 1586, 1512, 1463, 1362, 1301, 1245, 1173, 1086, 1033, 817 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.66 (dd, 4H, $J = 7.9, 1.5$ Hz, H_{15}), 7.45-7.25 (m, 11H, H_{Ar}), 5.69 (ddd, $J = 6.4, 4.4, 2.0$ Hz, 1H, H_7), 4.57 (d, AB syst, $J = 12.2$ Hz, 1H, H_5), 4.52 (d, AB syst, $J = 12.2$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 4.16 (d, 2H, $J = 5.6$

Hz, H₁₉), 3.74 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H₁₁), 3.68-3.62 (m, 2H, H₆), 2.47 (td, 2H, *J* = 6.9, 2.0 Hz, H₁₀), 2.38 (br t, 1H, *J* = 5.5 Hz, OH), 1.04 (s, 9H, H₁₂); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.6 (s, C₁₈), 137.6 (s, C₄), 135.7 (d, 4C, C₁₅), 133.6 (s, 2C, C₁₄), 129.9 (d, 2C, C₂ or C₃), 128.6 (d, 2C, C₂ or C₃), 128.0 (d, C₁), 127.8 (d, 6C, C₁₆+C₁₇), 85.4 (s, C₈), 75.2 (s, C₉), 73.3 (t, C₅), 71.4 (t, C₆), 64.6 (d, C₇), 62.0 (t, C₁₉), 60.8 (t, C₁₁), 26.9 (q, 3C, C₁₂), 23.0 (t, C₁₀), 19.3 (s, C₁₃); **HRMS (ESI)** calcd for C₃₁H₃₆O₅SiNa (M+Na⁺): 539.22242. Found: 539.22214.

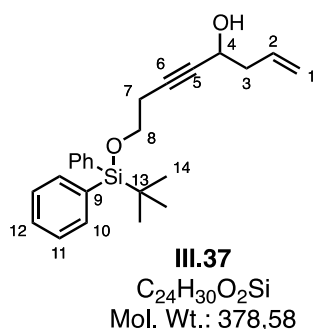
7-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylhept-4-yn-3-yl 2-hydroxyacetate (III.54) (Method A).

Propargyl alcohol **III.36** was prepared by treatment of alkyne **III.2** (1.7 g, 5.5 mmol, 1.1 equiv) with *n*-BuLi (2.2 mL, 2.5 M in hexanes, 5.5 mmol, 1.1 equiv) in THF (23 mL) followed by addition of isobutyraldehyde (0.46 mL, 360 mg, 5 mmol, 1 equiv). After treatment, the crude propargyl alcohol (1.96 equiv) was taken up in THF (5 mL) and treated with *n*-BuLi (2.0 mL, 2.5 M in hexanes, 5.01 mmol, 1.96 equiv) followed by dioxolane **III.6** (300 mg, 0.30 mL, 2.6 mmol, 1 equiv) to yield, after treatment and purification on silica gel (PE/Et₂O, 8:2 to 7:3) the desired propargyl glycolate **III.54** (626 mg, 56%) as a yellow oil.



IR 3463, 2961, 2931, 2858, 1743, 1205, 1095, 823, 737, 702, 614 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.67 (ddd, 4H, *J* = 8.0, 1.6, 0.5 Hz, H₁₀), 7.46 – 7.35 (m, 6H, H₉ and H₁₁), 5.32 (dt, 1H, *J* = 5.6, 2.0 Hz, H₃), 4.15 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz, H₁₅), 3.75 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H₇), 2.49 (td, 2H, *J* = 6.8 Hz, 2.0 Hz, H₆), 2.34 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz, H₃), 2.05 – 1.92 (m, 1H, H₂), 1.04 (s, 9H, H₁₃), 0.99 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁), 0.97 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H_{1'}); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.7 (s, C₁₄), 135.7 (d, 4C, C₁₀), 133.7 (s, 2C, C₆), 129.9 (d, 2C, C₁₁), 127.8 (d, 4C, C₉), 84.8 (s, C₄), 76.6 (s, C₅), 70.9 (d, C₃), 62.3 (t, C₇), 60.7 (t, C₁₅), 32.7 (d, C₂), 26.9 (q, 3C, C₁₃), 23.0 (t, C₆), 19.3 (s, C₁₂), 18.3 (q, C₁), 17.7 (q, C_{1'}); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₆H₃₄O₄SiNa (M + Na⁺): 461.2119 Found: 461.2112.

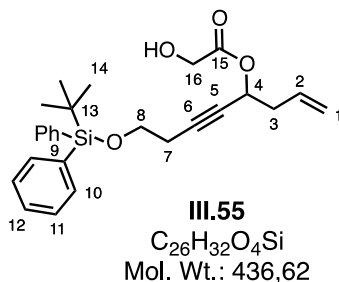
8-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]oct-1-en-5-yn-4-ol (III.37). To a solution of alkyne **III.2** (925 mg, 3.00 mmol, 1.1 equiv) in THF (10 mL) at -78 °C, was added *n*-BuLi (1.2 mL, 2.5 M in hexanes, 3.0 mmol, 1.1 equiv). After 15 min at that temperature, anhydrous DMF (0.21 mL, 2.7 mmol, 1 equiv) was added dropwise and the reaction mixture was warmed to 0°C. After 0.5 h stirring, the reaction mixture was transferred into a separatory funnel containing an ice-cold mixture of a 10 % aqueous KH₂PO₄ solution and ether (1:1, 20 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde **III.70** was dissolved in anhydrous THF (13 mL), the resulting solution was cooled to -78 °C and allylmagnesium chloride (1.54 mL, 2 M in THF, 3.08 mmol, 1.15 equiv) was added dropwise. After 2 hours at 0 °C, the reaction mixture was then poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (PE/Et₂O 80:20) afforded alcohol **III.37** as a yellow oil (540 mg, 45% overall yield).



IR 3358 (br), 3072, 1428, 1642, 1589, 1428, 1108, 1055, 998, 916, 822, 737, 700, 612 cm⁻¹; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)** δ 7.70-7.66 (m, 4H, H₁₀), 7.46-7.36 (m, 6H, H₁₁+H₁₂), 5.86 (ddt, *J* = 17.3, 10.3, 7.1 Hz, 1H, H₂), 5.17-5.12 (m, 2H, H₁), 4.36 (m, 1H, H₄), 3.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₈), 2.48 (td, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 2H, H₇), 2.44-2.39 (m, 2H, H₃), 1.83 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH), 1.06 (s, 9H, H₁₄); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 135.7 (d, 4C, C₁₀), 133.7 (s, 2C, C₉), 133.4 (d, C₂), 129.8 (d, 2C, C₁₂), 127.8 (d, 4C, C₁₁), 118.9 (t, C₁), 83.0 (s, C₆), 81.8 (s, C₅), 62.5 (t, C₈), 61.8 (d, C₄), 42.5 (t, C₃), 26.9 (q, 3C, C₁₄), 23.0 (t, C₇), 19.3 (t, C₁₃); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₄H₃₀O₂SiNa (M+Na⁺): 401.19073. Found: 401.19087.

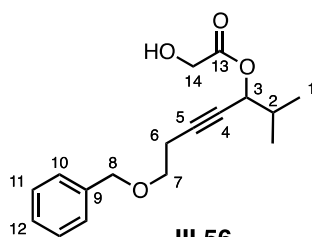
8-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]oct-1-en-5-yn-4-yl 2-hydroxyacetate (III.55) (Method A). Reaction of propargyl alcohol **III.37** (1.38 g, 3.65 mmol, 1 equiv) with *n*-BuLi (1.40 mL, 2.5 M in hexanes, 3.65 mmol, 1 equiv) and dioxolanone **III.6** (634 mg, 0.640 mL, 5.50 mmol, 1.5 equiv), subsequent work-up

and purification by flash chromatography (PE/Et₂O, 80:20 then 60:40) afforded glycolate **III.55** as a yellow oil (832 mg, 52%).



IR 3467 (br), 1744, 1428, 1197, 1091, 918, 823, 737, 701, 613 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.69-7.64 (m, 4H, H₁₀), 7.47-7.35 (m, 6H, H₁₁+H₁₂), 5.78 (ddt, J = 17.2, 10.2, 7.0 Hz, 1H, H₂), 5.50 (tt, J = 6.4, 1.9 Hz, 1H, H₄), 5.16-5.07 (m, 2H, H₁), 4.16 (dd, J = 17.2, 5.4 Hz, 1H, H₁₆), 4.11 (dd, J = 17.2, 5.5 Hz, 1H, H_{16'}), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H₈), 2.54-2.44 (m, 4H, H₇+H₃), 2.31 (br t, J = 5.5 Hz, 1H, OH), 1.05 (s, 9H, H₁₄); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.5 (s, C₁₅), 135.7 (d, 4C, C₁₀), 133.6 (s, 2C, C₉), 132.2 (d, C₂), 129.9 (d, 2C, C₁₂), 127.8 (d, 4C, C₁₁), 119.0 (t, C₁), 84.8 (s, C₅), 77.5 (s, C₆), 65.1 (d, C₄), 62.2 (t, C₈), 60.7 (t, C₁₆), 39.6 (t, C₃), 26.9 (q, 3C, C₁₄), 23.0 (t, C₇), 19.3 (s, C₁₅); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₆H₃₂O₄SiNa (M+Na⁺): 459.19621. Found: 459.19600.

7-(Benzyloxy)-2-methylhept-4-yn-3-yl 2-hydroxyacetate (III.56) (Method B). Propargyl alcohol was prepared by treatment of alkyne **III.3** (1.8 g, 5.0 mmol, 1.2 equiv) with *n*-BuLi (1.83 mL, 2.5 M in hexanes, 4.58 mmol, 1.1 equiv) in THF (10 mL) followed by addition of isobutyraldehyde (300 mg, 0.38 mL, 4.17 mmol, 1 equiv). After treatment, the crude propargyl alcohol **III.38** (464 mg, 2 mmol, 1 equiv) was taken-up in CH₂Cl₂ (10 mL) and treated with carboxylic acid **III.9** (942 mg, 3 mmol, 1.5 equiv), EDCI (570 mg, 3.0 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (12 mg, 0.096 mmol, 5 mol %) followed by desilylation with TBAF (2.5 mL, 1 M in THF, 2.5 mmol, 1.25 equiv) and AcOH (0.57 mL, 10 mmol, 5 equiv) in THF (11 mL). Purification by flash chromatography (PE/Et₂O, 80:20 then 70:30) afforded glycolate **III.56** as a colorless oil (418 mg, 72% overall yield).

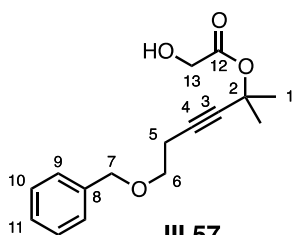


III.56

$C_{17}H_{22}O_4$
Mol. Wt. : 290,35

IR 3439 (br), 2250, 1750, 1454, 1360, 1200, 1090, 975, 737, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 5.31 (dt, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H, H_3), 4.54 (s, 2H, H_8), 4.16 (d, J = 1.3 Hz, 2H, H_{14}), 3.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_7), 2.68 (br.s, 1H, OH), 2.54 (td, J = 7.0, 2.0 Hz, 2H, H_6), 1.99 (m, 1H, H_2), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_1), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H, $H_{1'}$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.6 (s, C_{14}), 138.1 (s, C_9), 128.5 (d, 2C, C_{11}), 127.8 (d, C_{12}), 127.7 (d, 2C, C_{10}), 84.3 (s, C_4), 76.6 (s, C_5), 73.0 (t, C_8), 70.7 (d, C_3), 68.3 (t, C_7), 60.7 (t, C_{14}), 32.6 (d, C_2), 20.2 (t, C_6), 18.2 (q, C_1) 17.5 (q, $C_{1'}$); HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{22}O_4Na$ ($M+Na^+$): 313.1410. Found: 313.1412.

6-(Benzyloxy)-2-methylhex-3-yn-2-yl 2-hydroxyacetate (III.57) (Method A). Propargyl alcohol **III.39**¹⁴³ was prepared by treatment of alkyne **III.3** (336 mg, 2.10 mmol, 1.05 equiv) in THF (4 mL) with *n*-BuLi (1.1 eq., 2.5 M, 0.88 mL, 2.2 mmol) followed by addition of acetone (116 mg, 0.147 mL, 2 mmol, 1 equiv). After treatment and purification (PE/Et₂O 6:4), propargyl alcohol **III.39** was isolated (226 mg, 49%). Treatment of alcohol **III.39** (220 mg, 1.01 mmol, 1.5 equiv) with *n*-BuLi (0.40 mL, 2.5 M in hexanes, 1.0 mmol, 1.5 equiv) and dioxolanone **III.6** (78 mg, 0.080 mL, 0.67 mmol, 1 equiv), followed by subsequent work-up and purification by flash chromatography (PE/Et₂O, 80:20 then 60:40) afforded glycolate **III.57** as a colorless oil (160 mg, 86%, 42% overall yield).



III.57

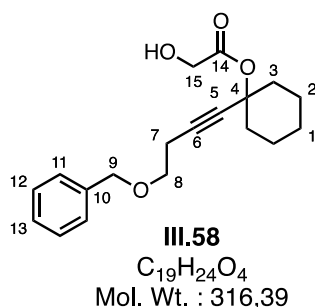
$C_{16}H_{20}O_4$
Mol. Wt. : 276,33

IR 3447 (br), 2248, 1743, 1364, 1263, 1226, 1131, 1092, 1028, 991, 948, 824, 738, 699 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.25 (m, 5H, $H_9+H_{10}+H_{11}$), 4.54 (s, 2H, H_7), 4.05 (d, J = 5.4 Hz, 2H, H_{13}), 3.57 (t,

¹⁴³ H.-Y. Jang, F. W. Hughes, H. Gong, J. Zhang, J. S. Brodbelt, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6174-6175.

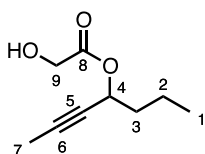
$J = 7.1$ Hz, 2H, H_6), 2.73 (br. s, 1H, OH), 2.52 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_5), 1.67 (s, 6H, H_1); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.8 (s, C_{12}), 138.2 (s, C_8), 128.4 (d, 2C, C_{10}), 127.7 (d, C_{11}), 127.6 (d, 2C, C_9), 82.2 (s, C_4), 81.7 (s, C_3), 74.3 (s, C_2), 72.9 (t, C_7), 68.3 (t, C_6), 60.9 (t, C_{13}), 29.2 (q, 2C, C_1), 20.2 (t, C_5); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ ($M + \text{Na}^+$): 299.1254. Found: 299.1258.

1-[4-(Benzyloxy)but-1-yn-1-yl]cyclohexyl 2-hydroxyacetate (III.58) (Method A). Propargyl alcohol **III.40** was prepared by treatment of alkyne **III.3** (336 mg, 2.10 mmol, 1.05 equiv) in THF (4 mL) with *n*-BuLi (0.88 mL, 2.5 M in hexane, 2.2 mmol, 1.1 equiv) followed by addition of cyclohexanone (0.207 mL, 196 mg, 2 mmol, 1 equiv). After treatment, the crude propargyl alcohol **III.40** (1.5 equiv) was taken-up in THF (5 mL) and treated with *n*-BuLi (0.460 mL, 2.5 M in hexanes, 1.15 mmol, 1.5 equiv) and dioxolanone **III.6** (90 mg, 0.092 mL, 0.77 mmol, 1 equiv) to afford, after subsequent work-up and purification by flash chromatography (PE/Et₂O, 80:20 then 60:40) the desired glycolate **III.58** as a colorless oil (120 mg, 49%).



IR : 3446 (br), 2244, 1744, 1202, 1182, 1095, 1017, 914, 737, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.27 (m, 5H, $H_{11}+H_{12}+H_{13}$), 4.55 (s, 2H, H_9), 4.08 (s, 1H, H_{15}), 4.07 (s, 1H, $H_{15'}$), 3.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_8), 2.57 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_7), 2.48 (apparent br t, $J = 5.2$ Hz, 1H, OH), 2.15-2.09 (m, 2H, H_3), 1.87-1.80 (m, 2H, H_3), 1.65-1.55 (m, 4H, H_2), 1.38-1.25 (m, 2H, H_1); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7 (s, C_{14}), 138.2 (s, C_{10}), 128.5 (d, 2C, C_{12}), 127.8 (d, C_{13}), 127.7 (d, 2C, C_{11}), 84.4 (s), 80.5 (s), 78.0 (s) (C_4 , C_5 , C_6), 73.1 (t, C_9), 68.6 (t, C_8), 60.9 (t, C_{15}), 37.4 (t, 2C, C_3), 25.2 (t, C_1), 22.8 (t, 2C, C_2), 20.4 (t, C_7); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ ($M + \text{Na}^+$): 339.1567. Found 339.1572.

Hept-2-yn-4-yl 2-hydroxyacetate (III.59) (Method A). Reaction of hept-2-yn-4-ol (500 mg, 4.46 mmol) with *n*-BuLi (1.78 mL, 2.5 M in hexanes, 4.45 mmol, 1 equiv) and dioxolanone **III.6** (780 mg, 0.790 mL, 6.70 mmol, 1.5 equiv), subsequent work-up purification by flash chromatography (PE/Et₂O, 80:20) afforded glycolate **III.59** as a colorless oil (520 mg, 69%).



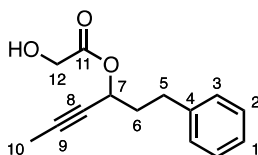
III.41

$C_9H_{14}O_3$

Mol. Wt.: 170,21

IR 3436 (br), 2244, 1742, 1434, 1347, 1268, 1199, 1166, 1092, 995, 927 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 5.43 (apparent tq, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H, H_4), 4.22-4.13 (m, 2H, H_9), 2.90 (br s, 1H, OH), 1.85 (d, J = 2.2 Hz, 3H, H_7), 1.80-1.69 (m, 2H, H_3), 1.50-1.40 (m, 2H, H_2), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_1); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 172.7 (s, C_8), 82.5 (s, C_5), 76.2 (s, C_6), 65.8 (d, C_4), 60.7 (t, C_9), 37.1 (t, C_3), 18.3 (t, C_2), 13.6 (q, C_1), 3.6 (q, C_7); **HRMS (ESI)** calcd for $C_9H_{14}O_3Na(M+Na^+)$: 193.08352. Found: 193.08357.

1-Phenylhex-4-yn-3-yl 2-hydroxyacetate (III.60) (Method B). Propargyl alcohol **III.42** was prepared by treatment of 1-bromo-1-propene (1.88 g, 1.32 mL, 15.5 mmol, 1.55 equiv) with *n*-BuLi (8.0 mL, 2.5 M in hexanes, 20 mmol, 2 equiv) followed by addition of phenylpropanal (1.49 g, 1.48 mL, 10 mmol, 1 equiv). The crude propargyl alcohol (1.00 g, 5.74 mmol) was coupled with carboxylic acid **III.9** (2.70 g, 8.60 mmol, 1.5 equiv), EDCI (1.64 mg, 8.61 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (140 mg, 1.15 mmol, 0.2 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL), followed by desilylation with TBAF (1.2 eq., 1 M in THF, 6.9 mL, 6.9 mmol) and AcOH (2.0 mL, 34.5 mmol, 5 equiv) in THF (20 mL). Purification by flash chromatography (PE/Et₂O, 80:20 then 70:30) afforded glycolate **III.60** as a colorless oil (990 mg, 74% overall yield).



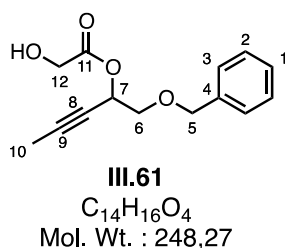
III.60

$C_{14}H_{16}O_3$

Mol. Wt.: 232,28

IR 3437 (br), 3027, 2247, 1742, 1454, 1198, 1089, 1011, 749, 699 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** 7.32-7.27 (m, 3H, H_2), 7.23-7.16 (m, 2H, H_1+H_3), 5.43 (tq, J = 6.5, 2.2 Hz, 1H, H_7), 4.17 (dd, J = 17.2, 5.4 Hz, 1H, H_{12}), 4.10 (dd, J = 17.2, 5.7 Hz, 1H, H_{12}'), 2.76 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_5), 2.34 (br m, 1H, OH), 2.14-2.05 (m, 2H, H_6), 1.87 (d, J = 2.2 Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 172.6 (s, C_{11}), 140.8 (s, C_4), 128.7 (d, 2C, C_2 or C_3), 128.5 (d, 2C, C_2 or C_3), 126.3 (d, C_1), 83.3 (s, C_8), 75.9 (s, C_9), 65.7 (d, C_7), 60.8 (t, C_{12}), 36.5 (t, C_6), 31.4 (t, C_5), 3.8 (q, C_{10}); **HRMS (ESI)** calcd for $C_{14}H_{16}O_3Na(M+Na^+)$: 255.09917. Found: 255.09928.

1-(Benzyloxy)pent-3-yn-2-yl 2-hydroxyacetate (III.61) (Method B). This compound was prepared by coupling of 1-(benzyloxy)pent-3-yn-2-ol¹⁴⁴ **III.43** (1.9 g, 10 mmol) with carboxylic acid **III.9** (6.5 g, 21 mmol, 2.1 equiv) in the presence of EDCI (2.9 g, 15 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (250 mg, 2.0 mmol, 20 mol %) in CH₂Cl₂ (20 mL), followed by desilylation with TBAF (15 mL, 1 M in THF, 15 mmol, 1.5 equiv) and AcOH (3.0 g, 2.9 mL, 50 mmol, 5 equiv) in THF (30 mL). Purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 70:30) afforded glycolate **III.61** as a colorless oil (2.11g, 85% overall yield).

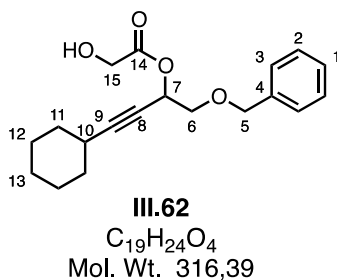


IR 3446 (br), 2445, 1748, 1454, 1197, 1162, 1088, 1028, 994, 739, 699; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.35-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 5.63 (m, 1H, H₇), 4.57 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H₅), 4.52 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, H_{5'}), 4.15 (s, 2H, H₁₂), 3.67 (dd, J = 11.0, 7.1 Hz, 1H, H₁₂), 3.64 (dd, J = 11.0, 4.2 Hz, 1H, H_{12'}), 3.28 (br s, 1H, OH), 1.80 (d, J = 2.2 Hz, 3H, H₁₀); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.3 (s, C₁₁), 137.4 (s, C₄), 128.3 (d, 2C, C₂), 127.8 (d, C₁), 127.6 (d, 2C, C₃), 83.6 (s, C₈), 73.3 (s, C₉), 73.1 (t, C₁₂), 71.1 (t, C₆), 64.2 (d, C₇), 60.5 (t, C₅), 3.4 (q, C₁₀); **HRMS (ESI)** calcd for C₁₄H₁₆O₂Na (M+Na⁺): 271.0941. Found: 271.0944

1-(Benzyloxy)-4-cyclohexylbut-3-yn-2-yl 2-hydroxyacetate (III.62) (Method B). Propargyl alcohol **III.44** was prepared by treatment of cyclohexylacetylene (237 mg, 0.287 mL, 2.2 mmol, 1.1 equiv) in THF (5 mL) with *n*-BuLi (0.84 mL, 2.5 M in hexanes, 2.1 mmol, 1.05 equiv) followed by addition of benzyloxy acetaldehyde (0.281 mL, 300 mg, 2.00 mmol, 1 equiv). After treatment, the crude propargyl alcohol **III.44** was taken-up in CH₂Cl₂ (10 mL) and treated with carboxylic acid **III.9** (943 mg, 3.00 mmol, 1.5 equiv), EDCI (575 mg, 3.00 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (10 mg, 0.050 mmol, 5 mol %) followed by desilylation with TBAF (3 mL, 1 M in THF, 3 mmol, 1.5 equiv) and AcOH (0.573 mL, 10

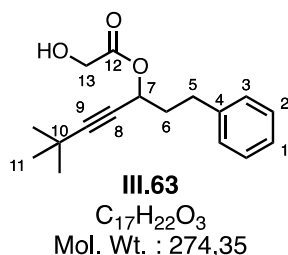
¹⁴⁴ M. Kardivel, F. Fanimarvasti, S. Forbes, A. McBain, J. M. Gardiner, G. D. Brown, S. Freeman, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5000-5002.

mmol, 5 equiv). Purification by flash chromatography (PE/EtOAc gradient, 90:10 to 70:30) afforded glycolate **III.62** as a colorless oil (452 mg, 71% overall yield).



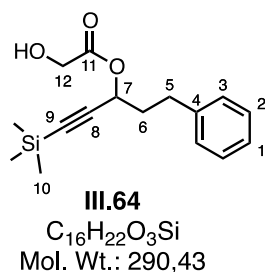
IR 3448 (br), 2236, 1748, 1149, 1196, 1161, 1090, 1028, 736, 698; **^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.38-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.72 (ddd, J = 6.8, 4.8, 2.0 Hz, 1H, H_7), 4.60 (d, AB syst, J = 12.1 Hz, 1H, H_5), 4.54 (d, AB syst, J = 12.2 Hz, 1H, H_5'), 4.18 (s, 2H, H_{15}), 3.69 (dd, J = 11.0, 6.8 Hz, 1H, H_6), 3.66 (dd, J = 11.0, 4.5 Hz, 1H, H_6'), 2.64 (br. s, 1H, OH), 2.38 (m, 1H, H_{10}), 1.80-1.72 (m, 2H, H_{11}), 1.71-1.62 (m, 2H, H_{12}), 1.55-1.21 (m, 6H, $2H_{11'}+2H_{12'}+2H_{13}$); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 172.5 (s, C_{14}), 137.6 (s, C_4), 128.5 (d, 2C, C_2), 127.9 (d, C_1), 127.7 (d, 2C, C_3), 92.2 (s, C_8), 74.0 (s, C_9), 73.2 (t, C_5), 71.5 (t, C_6), 64.6 (d, C_7), 60.8 (t, C_{15}), 32.3 (t, 2C, C_{11}), 29.0 (d, C_{10}), 25.8 (t, 2C, C_{12}), 24.8 (t, C_{13}); **HRMS (ESI)** calcd for $C_{19}H_{24}O_4Na$ ($M+Na^+$): 339.1567. Found 339.1566.

6,6-Dimethyl-1-phenylhept-4-yn-3-yl 2-hydroxyacetate (III.63) (Method B). Propargyl alcohol **III.45** was prepared by treatment of 3,3-dimethyl-1-butyne (0.622 mL, 410 mg, 5 mmol, 1.1 equiv) in THF (5 mL) with *n*-BuLi (2.18 mL, 2.5 M in hexanes, 5.45 mmol, 1.2 equiv) followed by addition of dihydrocinamaldehyde (0.604 mL, 609 mg, 4.55 mmol, 1 equiv). After treatment, the crude propargyl alcohol was taken-up in CH_2Cl_2 (20 mL) and treated with carboxylic acid **III.9** (2.83 g, 9.00 mmol, 2 equiv), EDCI (1.05 g, 6.75 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (27 mg, 0.23 mmol, 5 mol %) followed by desilylation with TBAF (5.4 mL, 1 M in THF, 5.4 mmol, 1.2 equiv) and AcOH (1.29 mL, 1.35 mg, 22.5 mmol, 5 equiv) in THF (40 mL). Purification by flash chromatography (PE/Et₂O, 80:20) afforded glycolate **III.63** as a colorless oil (650 mg, 53% overall yield).



IR 3450 (br), 2245, 1744, 1604, 1455, 1363, 1264, 1202, 1093, 1010, 748, 699 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.31-7.26 (m, 2H, H_2), 7.23-7.16 (m, 3H, H_1+H_3), 5.49 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H_7), 4.17 (d, AB syst, $J_{\text{AB}} = 17.4$ Hz, 1H, H_{13}), 4.09 (d, AB syst, $J_{\text{AB}} = 17.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{13'}$), 2.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_5), 2.38 (br s, 1H, OH), 2.17-2.02 (m, 2H, H_6), 1.23 (s, 9H, H_{11}); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 172.5 (s, C_{12}), 140.9 (s, C_4), 128.6 (d, 2C, C_2 or C_3), 128.5 (d, 2C, C_2 or C_3), 126.3 (d, C_1), 96.0 (s, C_8), 75.1 (s, C_9), 65.6 (d, C_7), 60.8 (t, C_{13}), 36.8 (t, C_5), 31.5 (t, C_6), 30.9 (q, 3C, C_{11}), 27.6 (s, C_{10}); **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 297.1461. Found: 297.1468.

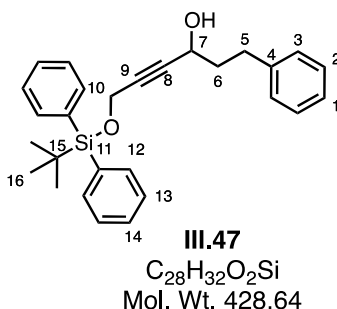
5-Phenyl-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-yl 2-hydroxyacetate (III.64) (Method A). Propargyl alcohol **III.46** was prepared by treatment of trimethylsilylacetylene (0.342 mL, 235 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv) in THF (20 mL) with *n*-BuLi (0.88 mL, 2.5 M in hexanes, 2.2 mmol, 1.1 equiv) followed by addition of dihydrocinamaldehyde (0.295 mL, 298 mg, 2 mmol, 1 equiv). After treatment and purification, crude propargyl alcohol **III.46** (227 mg, 0.977 mmol, 1.1 equiv) was treated with *n*-BuLi (390 μL , 2.5 M in hexanes, 0.975 mmol, 1.1 equiv) and dioxolanone **III.6** (102 mg, 0.878 mmol, 1 equiv) to yield, after treatment and purification by flash chromatography (PE/Et₂O, 80:20 then 70:30) the desired glycolate **III.64** as a colorless oil (144 mg, 57%).



IR : 3453 (br), 3028, 1747, 1250, 1197, 1092, 1041, 842, 760, 699 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.32-7.27 (m, 2H, H_2), 7.23-7.16 (m, 3H, H_1+H_3), 5.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_7), 4.19 (dd, $J = 17.2, 5.4$ Hz, 1H, H_{12}), 4.11 (dd, $J = 17.2, 5.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{12'}$), 2.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_5), 2.34 (br s, 1H, OH), 2.19-2.05 (m, 2H, H_6), 0.19 (s, 9H, H_{10}); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 172.4 (s, C_{11}), 140.6 (s, C_4), 128.7 (d, 2C, C_2 or C_3), 128.5 (d, 2C, C_2 or C_3), 126.4 (d, C_1), 101.4 (s, C_8), 92.1 (s, C_9), 65.4 (d, C_7), 60.8 (t, C_{12}), 36.4 (t, C_5), 31.4 (t, C_6), -0.11 (q, 3C, C_{10}); **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SiNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 313.12304. Found: 313.12255.

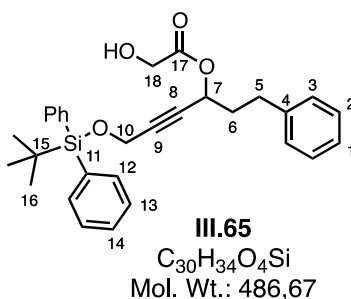
6-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-1-phenylhex-4-yn-3-yl 2-hydroxyacetate (III.65). Propargyl alcohol **III.47** was prepared by treatment of *tert*-butyldiphenyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane (2.7 g, 9.17 mmol, 1

equiv) in THf (10 mL) with *n*-BuLi (3.67 mL, 2.5 M in hexanes, 9.17 mmol, 1 equiv) followed by addition of phenylpropanal (1.5 mL, 1.5 g, 10.1 mmol, 1.1 equiv). After treatment and purification (PE/Et₂O, 9:1 to 7:3), the pure alcohol **III.47** was isolated (3.00 g, 76%).



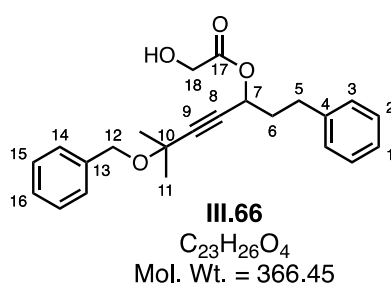
IR 3370, 1428, 1372, 1260, 1129; 1111, 1070, 1029, 998; 823, 739, 698, 613 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.74-7.70 (m, 4H, H₁₂), 7.44-7.35(m, 6H, H₁₃+H₁₄), 7.31-7.15 (m, 5H, H₁+H₂+H₃), 4.39 (apparent br s, 2H, H₁₀), 4.28 (m, 1H, H₇), 2.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₅), 1.97-1.86 (m, 2H, H₆), 1.61 (br s, 1H, OH), 1.09 (s, 9H, H₁₆); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 141.4 (s, C₄), 135.8 (d, 4C, C₁₂), 133.2 (s, 2C, C₁₁), 130.0 (d, 2C, C₁₄), 128.6 (d, 2C, C₂ or C₃), 128.5 (d, 2C, C₂ or C₃), 127.8 (d, 4C, C₁₃), 126.1 (d, C₁), 86.1 (s, C₈), 61.8 (d, C₇), 52.8 (t, C₁₀), 39.1 (t, C₆), 31.4 (t, C₅), 26.8 (q, 3C, C₁₆), 19.3 (s, C₁₅); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₈H₃₂O₂SiNa (M + Na⁺): 451.20638. Found: 451.20540.

6-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-1-phenylhex-4-yn-3-yl 2-hydroxyacetate (\$\$) (Method A). Reaction of propargyl alcohol **III.65** (1.0 g, 2.33 mmol, 1 equiv) in THF (10 mL) with *n*-BuLi (1.03 mL, 2.5M in hexanes, 2.57 mmol, 1.1 equiv) and dioxolanone **III.6** (0.41 mL, 3.5 mmol, 1.5 equiv) afforded the desired propargyl glycolate **III.65** (500 mg, 44%) as a colorless oil.



IR: 3452, 1746, 1428, 1191, 1142, 1085, 1030, 1010, 997, 823, 739, 700, 612 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.70 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 4H, H_{12}), 7.45-7.35 (m, 6H, $\text{H}_{13}+\text{H}_{14}$), 7.31-7.13 (m, 5H, $\text{H}_1+\text{H}_2+\text{H}_3$), 5.44 (tt, J = 6.5, 1.5 Hz, 1H, H_7), 4.37 (d, J = 1.6 Hz, 2H, H_{10}), 4.13 (d, AB syst., J = 17.2 Hz, 1H, H_{18}), 4.08 (d, AB syst., J = 17.2 Hz, 1H, $\text{H}_{18'}$), 2.72 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_5), 2.36 (br s, 1H, OH), 2.11-1.98 (m, 2H, H_6), 1.06 (s, 9H); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 172.3 (s, C_{17}), 140.4 (s, C_4), 135.6 (d, 4C, C_{12}), 133.3 (s, 2C, C_{11}), 129.9 (d, 2C, C_{14}), 128.5 (d, 2C, C_2 or C_3), 128.4 (d, 2C, C_2 or C_3), 127.7 (d, 4C, C_{13}), 126.2 (d, C_1), 85.1 (s, C_9), 81.4 (s, C_8), 65.0 (d, C_7), 60.6 (t, C_{18}), 52.6 (t, C_{10}), 36.0 (t, C_5), 31.2 (t, C_6), 26.7 (q, 3C, C_{16}), 19.2 (s, C_{15}); **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 509.21186. Found: 509.20996.

6-(Benzyloxy)-6-methyl-1-phenylhept-4-yn-3-yl 2-hydroxyacetate (III.66) (Method B). Propargyl alcohol **III.48** was prepared by treatment of $\{[(2\text{-methylbut-3-yn-2-yl})\text{oxy}]\text{methyl}\}$ benzene¹⁴⁵ (450 mg, 2.58 mmol, 1.2 equiv) in THF (10 mL) with *n*-BuLi (0.947 mL, 2.5 M in hexanes, 2.37 mmol, 1.1 equiv) followed by addition of dihydrocinamaldehyde (0.286 mL, 288 mg, 2.15 mmol, 1 equiv). After treatment and purification (PE/Et₂O, 9:1 to 8:2), the pure alcohol **III.48** was isolated (370 mg, 56%). Reaction of alcohol **III.48** with carboxylic acid **III.9** (565 mg, 1.80 mmol, 1.5 equiv), EDCI (343 mg, 1.80 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (6 mg, 0.05 mmol, 5 mol %) in CH_2Cl_2 (5 mL), followed by desilylation with TBAF (1.32 mL, 1 M in THF, 1.32 mmol, 1.1 equiv) and AcOH (0.344 mL, 360 mg, 6 mmol, 5 equiv) in THF (3 mL) afforded, after treatment and purification by flash chromatography (PE/Et₂O, 60:40) the desired glycolate **III.66** as a colorless oil (185 mg, 42% overall yield).

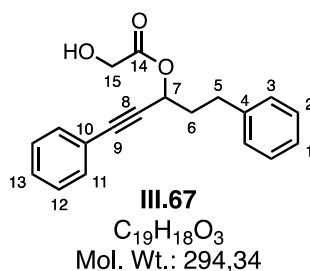


IR: 3437 (br), 1747, 1604, 1454, 1189, 1156, 1088, 1052, 1028, 1010, 737, 698 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.38-7.13 (m, 10H, H_{Ar}), 5.52 (t, J = 6.5 Hz, 1H, H_7), 4.61 (s, 2H, H_{12}), 4.16 (d, AB syst., J = 17.2 Hz, 1H, H_{18}), 4.10 (d, AB syst., J = 17.2 Hz, 1H, $\text{H}_{18'}$), 2.77 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_5), 2.20-2.05 (m, 2H, H_6), 2.35 (br s, 1H, OH), 1.55 (s, 6H, H_{11}); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 172.4 (s, C_{17}), 140.5 (s, C_4), 138.9 (s, C_{13}), 128.7 (d, 2C), 128.5 (d, 2C), 128.4 (d, 2C) ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_{14}$), 127.8 (d, 2C, C_{15}), 127.5 (d, C_{16}),

¹⁴⁵ B. M. Trost, D. R. Fandrick, D. C. Dinh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14186-14187.

126.4 (d, C₁), 89.1 (s, C₈), 80.8 (s, C₉), 70.7 (s, C₁₀), 66.7 (t, C₁₂), 65.0 (d, C₇), 60.7 (t, C₁₈), 36.4 (t, C₆), 31.4 (t, C₅), 28.9 (q, 2C, C₁₁); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₃H₂₆O₄Na (M+Na⁺): 389.1723. Found: 389.1721.

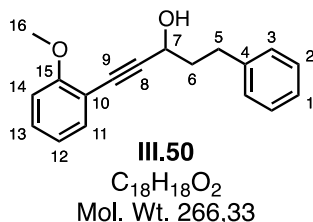
1,5-Diphenylpent-1-yn-3-yl 2-hydroxyacetate (III.67) (Method B). Propargyl alcohol **III.49** was prepared by treatment of phenylacetylene (1 mL, 0.93 g, 9.11 mmol, 1.5 equiv) in THF (8 mL) with *n*-BuLi (3.4 mL, 2.5 M in hexanes, 8.5 mmol, 1.4 equiv) followed by addition of phenylpropanal (0.896 mL, 0.905 g, 6.07 mmol, 1 equiv). After treatment the crude propargyl alcohol **III.49** (1.0 g, 4.2 mmol, 1 equiv) was taken-up in CH₂Cl₂ (20 mL) and treated with carboxylic acid **III.9** (1.6 g, 5.1 mmol, 1.2 equiv), EDCI (970 mg, 5.1 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (0.05 equiv, 20 mg, 0.21 mmol) followed by desilylation with TBAF (6.1 mL, 1 M in THF, 6.1 mmol, 1.45 equiv) and AcOH (1.4 mL, 1.5 g, 24 mmol, 5.7 equiv) in THF (26 mL) to yield, after treatment and purification by flash chromatography (PE/Et₂O, 60:40) the desired glycolate **III.67** as a yellow oil (690 mg, 72%).



IR 3454 (br), 2231, 1744, 1601, 1491, 1090, 1031, 991, 956, 755, 690 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.48-7.44 (m, 2H, H₁₂), 7.36-7.28 (m, 5H, H₂, H₁₁+H₁₃), 7.25-7.18 (m, 3H, H₁+H₃), 5.70 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₇), 4.22 (dd, *J* = 17.2, 5.4 Hz, 1H, H₁₅), 4.14 (dd, *J* = 17.2, 5.7 Hz, 1H, H_{15'}), 2.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₅), 2.34 (apparent br t, *J* = 5.6 Hz, 1H, OH), 2.27-2.20 (m, 2H, H₆); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.4 (s, C₁₄), 140.2 (s, C₄), 131.9 (d, 2C, C₁₁), 128.9 (d, C₁₃ or C₁), 128.6 (d, 2C, C₂), 128.4 (d, 2C, C₁₂), 128.3 (d, 2C, C₃), 126.3 (d, C₁ or C₁₃), 121.9 (s, C₁₀), 86.5 (s, C₉), 85.2 (s, C₈), 65.5 (d, C₇), 60.7 (t, C₁₅), 36.3 (t, C₆), 31.3 (t, C₅); **HRMS (ESI)** calcd for C₁₉H₁₈O₃Na (M + Na⁺): 317.11482. Found: 317.11431.

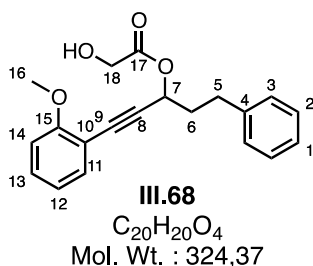
1-(2-Methoxyphenyl)-5-phenylpent-1-yn-3-ol (III.50). To a degassed mixture of CuI (20 mg, 0.10 mmol, 4 mol %) and (Ph₃P)₂PdCl₂ (37 mg, 0.052 mmol, 2 mol %) in Et₃N (30 mL) (argon bubbling, 10 min) were successively added 5-phenylpent-1-yn-3-ol (500 mg, 3.12 mmol, 1.2 equiv) and 2-iodoanisole (0.34 mL, 2.6 mmol, 1 equiv). After 5 h stirring at rt, the reaction mixture was cautiously poured into an ice-cold 1 M solution of hydrochloric acid and diluted with ether. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic

extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 60:40) to afford alcohol **III.50** (590 mg, 85%) as a yellow oil.



IR 3387 (br), 2361, 1596, 1493, 1455, 1434, 1261, 1118, 1048, 1024, 750, 700 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.40 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H, H_{14}), 7.33-7.17 (m, 6H, H_{Ar}), 6.93-6.85 (m, 2H, $\text{H}_{13}+\text{H}_{11}$), 4.65 (m, 1H, H_7), 3.88 (s, 3H, H_{16}), 2.90 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.17-2.08 (m, 3H, H_6+OH); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 160.2 (s, C_{15}), 141.6 (s, C_4), 133.8 (d, C_{14}), 130.0 (d, C_{13} or C_{11} or C_1), 128.7 (d, 2C, C_2 or C_3), 128.6 (d, 2C, C_2 or C_3), 126.1 (d, C_{13} or C_{11} or C_1), 120.6 (d, C_{13} or C_{11} or C_1), 111.8 (s, C_{10}), 110.7 (d, C_{12}), 94.1 (s, C_8), 81.7 (s, C_9), 62.6 (d, C_7), 55.9 (q, C_{16}), 39.5 (t, C_5), 31.6 (t, C_6); **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}(\text{M}+\text{Na}^+)$ 289.11990. Found 289.11980.

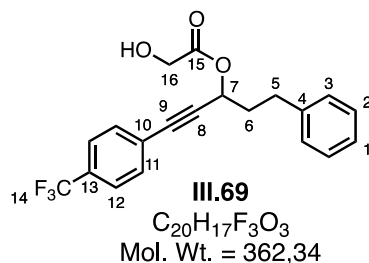
1-(2-Methoxyphenyl)-5-phenylpent-1-yn-3-yl 2-hydroxyacetate (III.68) (Method B). This compound was prepared by coupling alcohol **III.50** (540 mg, 2.03 mmol) with carboxylic acid **III.9** (1.275 g, 4.060 mmol, 2 equiv), EDCI (774 mg, 4.06 mmol, 2 equiv) and DMAP (25 mg, 0.20 mmol, 10 mol %) in CH_2Cl_2 (10 mL), followed by desilylation with TBAF (2.42 mL, 1 M in THF, 2.42 mmol, 1.2 equiv) and AcOH (5 eq., 606 mg, 0.579 mL, 10.1 mmol) in THF (20 mL). Purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 80:20) afforded glycolate **III.68** as A yellow oil (560 mg, 85%).



IR : 3448 (br), 3062, 3026, 2231, 1742, 1596, 1575, 1493, 1455, 1434, 1263, 1195, 1090, 1047, 1023, 955, 750, 595 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.41 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H_{12}), 7.35-7.27 (m, 3H, H_2+H_{14}), 7.25-7.17 (m, 3H, H_1+H_3), 6.93-6.85 (m, 2H, $\text{H}_{12}+\text{H}_{15}$), 5.77 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H_7), 4.21 (d, AB syst., J = 17.2 Hz, 1H, H_{18}), 4.13 (d, 1H, J = 17.2 Hz, $\text{H}_{18'}$), 3.88 (s, 3H, H_{16}), 2.93-2.87 (m, 2H, H_5), 2.37

(s, 1H, OH), 2.28-2.21 (m, 2H, H₆); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (s, C₁₇), 160.5 (s, C₁₅), 140.9 (s, C₄), 134.0 (d, C₁₄), 130.5 (d, C₁₂), 128.7 (d, 2C, C₂ or C₃), 128.6 (d, 2C, C₂ or C₃), 126.3 (d, C₁), 120.5 (d, C₁₃), 111.2 (s, C₁₀), 110.8 (d, C₁₄), 89.4 (s, C₈), 83.2 (s, C₉), 66.0 (d, C₇), 60.8 (t, C₁₈), 55.9 (q, C₁₆), 36.6 (t, C₆), 31.4 (t, C₅); HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₀O₄Na (M+Na⁺): 347.1254. Found: 347.1251.

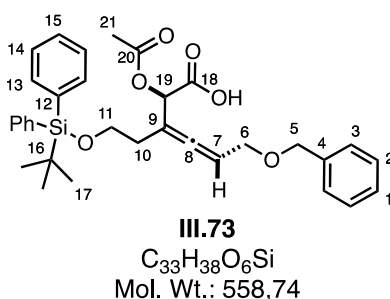
5-Phenyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pent-1-yn-3-yl 2-hydroxyacetate (III.69) (Method B). This compound was prepared by Sonogashira coupling between 5-phenylpent-1-yn-3-ol (500 mg, 3.12 mmol, 1.2 equiv) with 4-iodotrifluorobenzene (0.382 mL, 2.60 mmol, 1 equiv) in the presence of CuI (20 mg, 0.10 mmol, 4 mol %) and (Ph₃P)₂PdCl₂ (37 mg, 0.052 mmol, 2 mol %) in Et₃N (30 mL) (rt, 5 h) as described for the preparation of propargylic alcohol III.50. After work-up, the crude propargylic alcohol was esterified with carboxylic acid III.9 (981 mg, 3.12 mmol, 1 equiv) in the presence of EDCI (484 mg, 3.12 mmol, 1 equiv) and DMAP (32 mg, 0.26 mmol, 10 mol %) in CH₂Cl₂ (20 mL), followed by desilylation with TBAF (1 M in THF, 3.12 mL, 3.12 mmol, 1 equiv) and AcOH (780 mg, 0.745 mL, 13 mmol, 5 equiv) in THF (20 mL). Purification by flash chromatography (PE/EtOAc gradient, 80:20 to 60:40) afforded glycolate III.69 as a colorless oil (790 mg, 70% overall yield).



IR : 3436, (br) 3029, 1747, 1615, 1321, 1167, 1124, 1104, 1066, 1016, 842, 748, 725, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (br d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₁₁), 7.54 (br d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₁₂), 7.34-7.28 (m, 2H, H₂), 7.25-7.19 (m, 3H, H₁+H₃), 5.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₇), 4.23 (d, AB syst, *J* = 17.2 Hz, 1H, H₁₆), 4.16 (d, AB syst, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_{16'}), 2.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₅), 2.39 (br. s, 1H, OH), 2.30-2.20 (m, 2H, H₆); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.5 (s, C₁₅), 140.4 (s, C₄), 132.3 (d, 2C, C₁₁), 130.8 (C quat., *J*²_{C-F} = 32.8 Hz, C₁₃), 128.8 (d, 2C, C₂ or C₃), 128.5 (d, 2C, C₂ or C₃), 126.5 (d, C₁), 125.8 (s, C₁₀), 125.42 (CH, 2C, *J*³_{CF} = 3.8 Hz, C₁₂), 123.9 (C quat., *J*¹_{C-F} = 272.3 Hz, C₁₄), 87.9 (s, C₈), 85.2 (s, C₉), 65.3 (d, C₇), 60.8 (t, C₁₆), 36.2 (t, C₆), 31.4 (t, C₅); HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₇O₃F₃Na (M + Na⁺): 385.1022. Found: 385.1019.

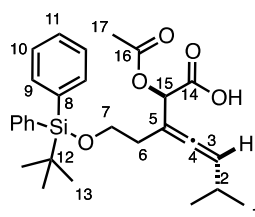
3.2.3.b. Ireland-Claisen rearrangement of propargyl glycolates

(2*R,3*R**)-2-Acetoxy-6-(benzyloxy)-3-{2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}hexa-3,4-dienoic acid (III.73).** Rearrangement of glycolate **III.53** (175 mg, 0.339 mmol) by treatment with LiHMDS (1.35 mL, 1 M in THF, 1.35 mmol, 4 equiv) (-78 °C to -40 °C, 1 h) and TMSCl (0.17 mL, 1.4 mmol, 4 equiv), followed by acetylation with Et₃N (0.10 mL, 0.745 mmol, 2.2 equiv), Ac₂O (0.38 mL, 0.406 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (4.1 mg, 0.034 mmol, 10 mol %) afforded, after purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH gradient, 100:0 to 90:10), carboxylic acid **III.73** (116 mg, 61%, two steps from **III.53**) as a yellow foam (dr > 95:5).



IR : 3070, 1968, 1736, 1608, 1230, 1092, 1038, 823, 735, 700, 612 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)** δ 7.67-7.62 (m, 4H, H₁₃), 7.43-7.31 (m, 8H, H₂+H₁₄+H₁₅), 7.28-7.18 (m, 3H, H₁+H₃), 5.38-5.31 (m, 2H, H₁₉+H₇), 4.40 (d, AB syst., *J* = 11.6 Hz, 1H, H₅), 4.35 (d, AB syst., *J* = 11.6 Hz, 1H, H_{5'}), 3.99 (dd, *J* = 12.1, 6.4 Hz, 1H, H₆), 3.91 (dd, *J* = 12.1, 6.9 Hz, 1H, H_{6'}), 3.85-3.76 (m, 2H, H₁₁), 2.48-2.38 (m, 2H, H₁₀), 2.03 (s, 3H, H₂₁), 1.01 (s, 9H, H₁₇); **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)** δ 204.1 (s, C₈), 173.8 (s, C₁₈), 170.9 (s, C₂₀), 138.2 (s, C₄), 135.5 (d, 4C, C₁₃), 133.7 (s, 2C, C₁₂), 129.7 (d, 2C, C₂), 128.2 (d, 2C, C₃), 127.7 (d, 2C, C₁₅), 127.6 (d, 4C, C₁₄), 127.5 (d, C₁), 99.0 (s, C₉), 91.2 (d, C₇), 75.7 (d, C₁₉), 71.5 (t, C₅), 67.6 (t, C₆), 62.7 (t, C₁₁), 31.6 (t, C₁₀), 26.2 (q, 3C, C₁₇), 19.9 (s, C₁₆), 18.8 (q, C₂₁); **HRMS (ESI)** calcd for C₃₃H₃₈O₆SiNa (M+Na⁺): 581.23299 Found: 581.23244.

(2*R,3*R**)-2-Acetoxy-3-{2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-6-methylhepta-3,4-dienoic acid (III.74).** Rearrangement of glycolate **III.54** (270 mg, 0.616 mmol) by treatment with LiHMDS (2.5 mL, 1 M in THF, 2.5 mmol, 4 equiv) (-78 °C to -40 °C, 2 h) and TMSCl (0.32 mL, 2.5 mmol, 4 equiv) followed by treatment and acetylation with Et₃N (0.19 mL, 1.35 mmol, 2.2 equiv), Ac₂O (0.64 mL, 0.68 mmol, 1.1 equiv) and DMAP (7.5 mg, 0.061 mmol, 10 mol %) afforded, after purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH gradient, 100:0 to 90:10), carboxylic acid **III.74** (209 mg, 71%, two steps from **III.54**) as a yellow oil and as a 85:15 mixture of diastereomers.



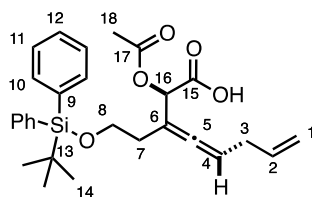
III.74

$C_{28}H_{36}O_5Si$
Mol. Wt.: 480,67

IR : 3412, 2958, 2929, 2856, 1965, 1719, 1590, 1427, 1243, 1224, 1107, 1090, 737, 701, 612 cm^{-1} ;
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68-7.63 (m, 4H, H_9), 7.43-7.33 (m, 6H, $H_{10}+H_{11}$), 5.36 (apparent br s, 1H, H_{15}), 5.26 (m, 1H, H_3), 3.83-3.70 (m, 2H, H_7), 2.46-2.32 (br m, 2H, H_6), 2.19 (m, 1H, H_2), 2.04 (s, 3H, H_{17}), 1.02 (s, 9H, H_{13}), 0.89 (d, 6H, J = 6.8 Hz, H_1); **^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD)** δ 203.2 (s, C_4), 172.2 (s, 2C, $C_{14}+C_{16}$), 136.7 (d, 4C, C_9), 134.9 (s, 2C, C_8), 130.9 (d, 2C, C_{11}), 128.9 (d, 4C, C_{10}), 102.5 (d, C_3), 99.8 (s, C_5), 77.2 (d, C_{15}), 64.3 (d, C_7), 33.1 (t, C_6), 29.3 (d, C_2), 27.5 (q, 3C, C_{13}), 22.9 (q, C_1), 22.7 (q, C_{17}), 21.0 (s, C_{12}), 20.0 (q, C_{17}); **HRMS (ESI)** calcd for $C_{28}H_{36}O_5SiNa$ ($M+Na^+$): 503.22242. Found: 503.22147.

(2*R,3*R**)-2-Acetoxy-3-{2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}octa-3,4,7-trienoic acid (III.75).**

Rearrangement of glycolate **III.55** (500 mg, 1.15 mmol) by treatment with LiHMDS (4.58 mL, 1 M, in THF 4.58 mmol, 4 equiv) (-78 °C to -40 °C, 1 h) and TMSCl (0.59 mL, 4.6 mmol, 4 equiv) followed by acetylation with Et_3N (0.35 mL, 2.5 mmol, 2.2 equiv), Ac_2O (0.12 mL, 1.3 mmol, 1.1 equiv) and DMAP (15 mg, 0.12 mmol, 10 mol %) afforded, after purification by flash chromatography ($CH_2Cl_2/MeOH$ gradient, 100:0 to 90:10), carboxylic acid **III.75** (430 mg, 78%, two steps from **III.55**) as a yellow oil (dr = 91:9).



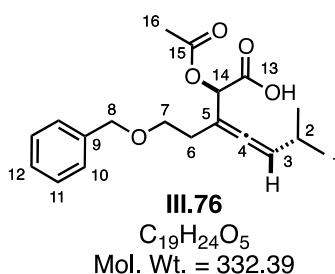
III.75

$C_{28}H_{34}O_5Si$
Mol. Wt.: 478.22

IR : 3500 (br), 3072, 1967, 1724, 1602, 1427, 1372, 1229, 1107, 1038, 914, 823, 737, 701, 612 cm^{-1} ;
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68-7.64 (m, 4H, H_{10}), 7.45-7.35 (m, 6H, $H_{10}+H_{12}$), 5.71 (ddt, J = 16.7, 10.1, 6.4 Hz, 1H, H_2), 5.30 (br s, 1H, H_{16}), 5.26-5.21 (m, 1H, H_4), 4.96-4.85 (m, 2H, H_1) (overlap with HOD signal), 3.82-3.69 (m, 2H, H_8), 2.65 (apparent br t, J = 6.6 Hz, 2H, H_7), 2.44-2.33 (m, 2H, H_3), 2.05 (s, 3H, H_{18}), 1.02 (s, 9H, H_{14}); **^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD)** δ 205.0 (s, C_5), 172.2 (s, 2C, $C_{15}+C_{17}$), 137.3

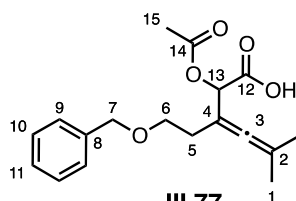
(d, C₂), 136.6 (d, 4C, C₁₀), 134.93 (s, C₉), 134.91 (s, C_{9'}), 130.8 (d, 2C, C₁₂), 128.8 (d, 4C, C₁₁), 115.9 (t, C₁), 99.3 (s, C₆), 93.1 (d, C₄), 77.2 (d, C₁₆), 64.1 (t, C₈), 34.0 (t, C₃), 32.8 (t, C₄), 27.3 (q, 3C, C₁₄), 21.0 (q, C₁₈), 20.0 (s, C₁₃); **HRMS** calcd for C₂₈H₃₄O₅SiNa (M+Na⁺): 501.2068 Found: 501.2065.

(2*R-3*R**)-2-Acetoxy-3-[2-(benzyloxy)ethyl]-6-methylhepta-3,4-dienoic acid (III.76).** Rearrangement of propargyl glycolate **III.56** (130 mg, 0.45 mmol) with LiHMDS (1.79 mL, 1 M in THF, 1.79 mmol, 4 equiv) and trimethylsilyl chloride (0.23 mL, 1.8 mmol, 4 equiv) followed by treatment and acetylation with Et₃N (0.14 mL, 0.99 mmol, 2.2 equiv), Ac₂O (0.051 mL, 0.54 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (5.5 mg, 0.045 mmol, 10 mol %) afforded, after treatment and purification (CH₂Cl₂/MeOH 10:0 to 9:1) the homoallenenic acid **III.76** (110 mg, 74% two steps from **III.56**) as a yellow oil (dr > 95:5).



IR 3414, 2958, 2927, 2866, 1739, 1610, 1415, 1369, 1230, 1099, 1030, 736, 705 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)** δ 7.34-7.22 (m, 5H, H₁₀₋₁₂), 5.36-5.30 (m, 2H, H₃ and H₁₄), 4.48 (s, 2H, H₈), 3.65-3.52 (m, 2H, H₇), 2.49-2.32 (m, 2H, H₆), 2.32-2.22 (m, 1H, H₂), 2.07 (s, 3H, H₁₆), 0.99 (s, 3H, H₁), 0.98 (s, 3H, H_{1'}); **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)** δ 203.0 (s, C₄), 175.1 (s, C₁₃), 172.2 (s, C₁₅), 139.6 (s, C₉), 129.3 (d, 2C, C₁₀ or C₁₁), 128.8 (d, 2C, C₁₀ or C₁₁), 128.6 (d, C₁₂), 102.4 (d, C₃), 100.2 (s, C₅), 77.3 (d, C₁₄), 73.8 (t, C₇), 69.8 (t, C₈), 29.8 (t, C₆), 29.2 (t, C₇), 22.8 (q, C₁), 22.7 (q, C_{1'}), 20.9 (q, C₁₆); **HRMS (ESI)** calcd for C₁₇H₂₂O₄ (M + Na⁺ - Ac) : 313.1410 found : 313.1412.

2-Acetoxy-3-[2-(benzyloxy)ethyl]-5-methylhexa-3,4-dienoic acid (III.77). Rearrangement of glycolate **III.57** (150 mg, 0.543 mmol) by treatment with LiHMDS (2.2 mL, 1 M in THF, 2.2 mmol, 4 equiv) (-78 °C to -40 °C) and TMSCl (0.278 mL, 2.17 mmol, 4 equiv) followed by acetylation with Et₃N (0.17 mL, 1.19 mmol, 2.2 equiv), Ac₂O (0.61 mL, 0.65 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (6.6 mg, 0.054 mmol, 10 mol %) afforded, after purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH gradient, 100:0 to 90:10), carboxylic acid **III.77** (40 mg, 23% , two steps from **III.57**) as a colorless oil.

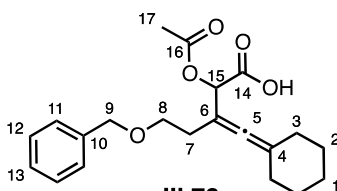


III.77

$C_{18}H_{22}O_5$
Mol. Wt.: 318,36

IR : 3432 (br), 2911, 2856, 1738, 1599, 1414, 1370, 1230, 1101, 1030, 736, 698 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)** δ 7.34-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 5.27 (s, 1H, H_{13}), 4.48 (s, 2H, H_7), 3.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H_6), 2.45-2.31 (m, 2H, H_5), 2.08 (s, 3H, H_{15}), 1.69 (s, 3H, H_1), 1.67 (s, 3H, $H_{1'}$); **^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD)** δ 202.2 (s, C_3), 175.5 (s, C_{12}), 172.4 (s, C_{14}), 139.7 (s, C_8), 129.3 (d, 2C, C_{10}), 128.8 (d, 2C, C_9), 128.6 (d, C_{11}), 99.9 (s, C_2 or C_4), 97.0 (s, C_2 or C_4), 77.5 (d, C_{13}), 73.9 (t, C_7), 70.0 (t, C_6), 30.4 (t, C_5), 21.0 (q, C_{15}), 20.5 (q, C_1), 20.4 (q, $C_{1'}$); **HRMS (ESI)** calcd for $C_{18}H_{22}O_5$ Na ($M + Na^+$): 341.1359. Found: 341.1360.

2-Acetoxy-5-(benzyloxy)-3-(cyclohexylidenemethylene)pentanoic acid (III.78). Rearrangement of glycolate **III.58** (250 mg, 0.790 mmol) by treatment with LiHMDS (3.2 mL, 1 M in THF, 3.2 mmol, 4 equiv) (-78 °C to -40 °C, 2 h) and TMSCl (0.40 mL, 3.2 mmol, 4 equiv) followed by acetylation with Et_3N (0.24 mL, 1.7 mmol, 2.2 equiv), Ac_2O (0.82 mL, 0.87 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (9.7 mg, 0.079 mmol, 10 mol %) afforded, purification by flash chromatography ($CH_2Cl_2/MeOH$ gradient, 100:0 to 90:10), carboxylic acid **III.78** (150 mg, 53%, two steps from **III.58**) as a colorless oil.

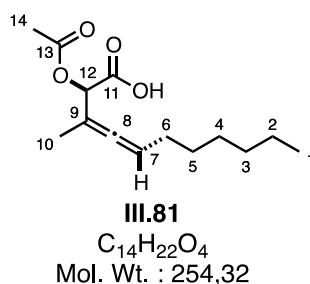


III.78

$C_{21}H_{26}O_5$
Mol. Wt.: 358,43

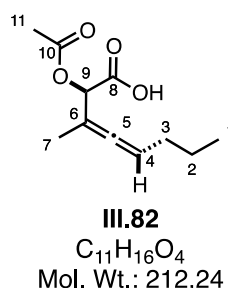
IR 3397 (br), 2926, 2853, 1741, 1719, 1602, 1446, 1412, 1372, 1243, 1099, 1031, 747, 698 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)** δ 7.34-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 5.29 (s, 1H, H_{15}), 4.49 (s, 2H, H_9), 3.57 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_8), 2.46-2.29 (m, 2H, H_7), 2.13-2.07 (m, 4H, H_3), 2.08 (s, 3H, H_{17}), 1.66-1.46 (m, 6H, H_2+H_1); **^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD)** δ 198.6 (s, C_5), 174.9 (s, C_{14}), 172.3 (s, C_{16}), 139.6 (s, C_{10}), 129.2 (d, 2C, C_{12}), 128.7 (d, 2C, C_{11}), 128.5 (d, C_{13}), 107.3 (s, C_6), 96.5 (s, C_4), 77.5 (d, C_{15}), 73.9 (t, C_9), 70.0 (t, C_8), 32.2 (t, C_3), 32.1 (t, $C_{3'}$), 30.2 (t, C_7), 28.51 (t, C_2), 28.49 (t, $C_{2'}$), 27.0 (t, C_1), 21.0 (q, C_{17}); **HRMS (ESI)** calcd for $C_{21}H_{26}O_5Na$ ($M+Na^+$): 381.16725. Found: 381.16737.

(2*R,3*R**)-2-Acetoxy-3-methylundeca-3,4-dienoic acid (III.81).** Rearrangement of propargyl glycolate **III.31** (600 mg, 2.83 mmol) with LiHMDS (11.3 mL, 1 M in THF, 11.3 mmol, 4 equiv) and trimethylsilyl chloride (1.45 mL, 11.3 mmol, 4 equiv) followed by treatment and acetylation of the crude hydroxy acid (500 mg, 2.36 mmol) with Et₃N (0.72 mL, 5.18 mmol, 2.2 equiv) and Ac₂O (0.243 mL, 2.59 mmol, 1.1 equiv) and DMAP (29 mg, 0.23 mmol, 10 mol %) afforded, after treatment and purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 1:0 to 9:1), the homoallenenic acid **III.81** (360 mg, 68%) as a yellow oil (dr = 95:5).



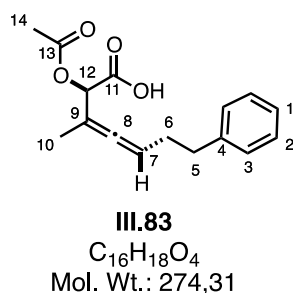
IR 2926, 1070, 1727, 1372, 1223, 1047, 722 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)** δ 5.35-5.29 (m, 2H, H₁₂ and H₇), 2.12 (s, 3H, H₁₄), 2.05-1.97 (m, 2H, H₆), 1.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H, H₁₀), 1.46-1.22 (m, 8H, H₅ + H₄ + H₃ + H₂), 0.95-0.86 (m, 3H, H₁); **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)** δ 204.8 (s, C₈), 172.0 (s, C₁₃), 171.8 (s, C₁₁), 96.0 (s, C₉), 94.0 (d, C₇), 76.0 (d, C₁₂), 32.8 (t, C₂ or C₃ or C₄), 29.78 (t, C₂ or C₃ or C₄ or C₅), 29.84 (t, C₂ or C₃ or C₄ or C₅), 29.4 (t, C₆), 23.7 (t, C₂ or C₃ or C₄ or C₅), 20.6 (q, C₁₄), 15.7 (q, C₁₀), 14.4 (q, C₁); **HRMS (ESI)** calcd for C₁₄H₂₂O₄ (M + Na⁺) 277.1410, Found : 277.1413.

(2*R,3*R**)-2-Acetoxy-3-methylocta-3,4-dienoic acid (III.82).** Rearrangement of glycolate **III.59** (200 mg, 1.18 mmol) by treatment with LiHMDS (3.9 mL, 1 M in THF, 3.9 mmol, 3.3 equiv) (-78 °C to -40 °C, 1 h) and TMSCl (0.50 mL, 3.9 mmol, 3.3 equiv), followed by acetylation with Et₃N (0.36 mL, 2.6 mmol, 2.2 equiv), Ac₂O (0.12 mL, 1.3 mmol, 1.1 equiv) and DMAP (14 mg, 0.12 mmol, 10 mol %) afforded, after purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH gradient, 100:0 to 90:10), carboxylic acid **III.82** (182 mg, 73%, two steps from **III.59**) as a colorless oil (dr > 95:5).



IR 3468 (br), 1970, 1727, 1372, 1223, 1044, 1014, 924, 722 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H_9), 5.31-5.26 (m, 1H, H_4), 2.11 (s, 3H, H_{11}), 2.02-1.96 (m, 2H, H_3), 1.75 (d, J = 2.9 Hz, 3H, H_7), 1.49-1.40 (m, 2H, H_2), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_1); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 204.8, (s, C_5), 172.0 (s, C_{10} or C_8), 171.8 (s, C_{10} or C_8), 95.9 (s, C_6), 93.8 (d, C_4), 76.0 (d, C_9), 31.6 (t, C_3), 23.1 (t, C_2), 20.6 (q, C_{11}), 15.8 (q, C_7), 14.0 (q, C_1); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 235.09408. Found : 235.09413.

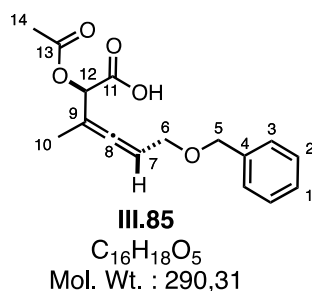
(2*R,3*R**)-2-Acetoxy-3-methyl-7-phenylhepta-3,4-dienoic acid (III.83).** Rearrangement of glycolate **III.60** (232 mg, 1.00 mmol) by treatment with LiHMDS (3.5 mL, 1 M in THF, 3.5 mmol, 3.5 equiv) (-78 °C to -40 °C, 1 h) and TMSCl (0.45 mL, 3.5 mmol, 3.5 equiv), followed by acetylation with Et_3N (0.31 mL, 2.20 mmol, 2.2 equiv), Ac_2O (0.103 mL, 1.10 mmol, 1.1 equiv) and DMAP (12 mg, 0.10 mmol, 10 mol %) afforded, after purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ gradient, 100:0 to 90:10), the carboxylic acid **III.83** (193 mg, 70%, two steps from **III.60**) as a yellow oil (dr = 94:6).



IR 3435 (br), 1970, 1738, 1722, 1602, 1413, 1371, 1226, 1301, 1012, 919, 744, 699 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28-7.21 (m, 2H, H_2), 7.20-7.11 (m, 3H, H_1+H_3), 5.35-5.27 (m, 1H, H_7), 5.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H_{12}), 2.72 (apparent t, J = 7.2 Hz, 2H, H_5), 2.34-2.29 (m, 2H, H_6), 2.10 (s, 3H, H_{14}), 1.65 (d, J = 2.9 Hz, 3H, H_{10}); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 205.2 (s, C_8), 175.8 (s, C_{11}), 172.3 (s, C_{13}), 142.8 (s, C_4), 129.5 (d, 2C, C_2 or C_3), 129.2 (d, 2C, C_2 or C_3), 126.8 (d, C_1), 97.6 (s, C_9), 92.0 (d, C_7), 77.8 (d, C_{12}), 36.0 (t, C_5), 31.3 (t, C_6), 21.0 (q, C_{14}), 15.4 (q, C_{10}); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 297.10973. Found: 297.10899.

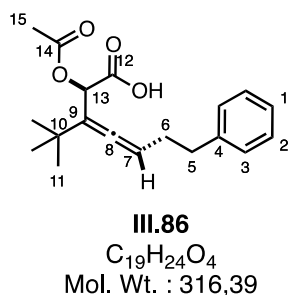
(2*R,3*R**)-2-Acetoxy-6-(benzyloxy)-3-methylhexa-3,4-dienoic acid (III.84).** Rearrangement of propargyl glycolate **III.61** (1.24 g, 5.00 mmol, 1 equiv) with LiHMDS (20 mL, 1 M in THF, 20 mmol, 4 equiv) and trimethylsilyl chloride (2.56 mL, 20.0 mmol, 4 equiv) followed by treatment and acetylation with Ac_2O (0.564 mL, 6.00 mmol, 1.2 equiv) Et_3N (1.53 mL, 11.0 mmol, 2.2 equiv) and

DMAP (61 mg, 0.50 mmol, 10 mol %) afforded, after treatment and purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, gradient 10:0 to 9:1) the homoallenenic acid **III.84** (1.01 g, 70% over two steps) as a yellow oil (dr = 85:15).



IR 2926, 1972, 1740, 1372, 1224, 1048, 738, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.49-7.14 (m, 5H, H₁ + H₂ + H₃), 5.47-5.38 (m, 1H, H₇), 5.39 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₁₂), 4.54 (d, AB syst, *J*_{AB} = 11.7 Hz, 1H, H₅), 4.50 (d, AB syst, *J*_{AB} = 11.8 Hz, 1H, H_{5'}), 4.05 (d, AB syst., *J*_{AB} = 2.4 Hz, 1H, H₆), 4.04 (d, AB syst, *J*_{AB} = 2.5 Hz, 1H, H_{6'}), 2.09 (s, 3H, H₁₄), 1.80 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H, H₁₀); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 205.2 (s, C₈), 171.8 (s, C₁₁), 171.3 (s, C₁₃), 139.4 (s, C₄), 129.3 (d, 2C, C₂), 128.9 (d, 2C, C₃), 128.7 (d, C₁), 97.4 (s, C₉), 91.5 (d, C₇), 75.3 (d, C₁₂), 72.7 (t, C₅), 68.3 (t, C₆), 20.6 (q, C₁₄), 15.4 (q, C₁₀); HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₈O₅ (M + Na⁺) 313.1046 Found : 313.1042.

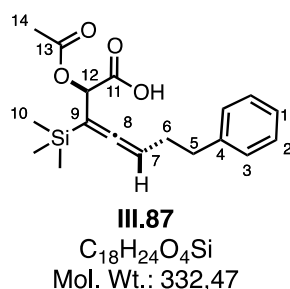
(2*R-3*R**)-2-Acetoxy-3-(*tert*-butyl)-7-phenylhepta-3,4-dienoic acid (III.86).** Rearrangement of glycolate **III.64** (274 mg, 1.00 mmol) with LiHMDS (4 mL, 1 M in THF, 4 mmol, 4 equiv) and trimethylsilyl chloride (0.511 mL, 4.00 mmol, 4 equiv) followed by treatment and acetylation with Et₃N (0.306 mL, 2.20 mmol, 2.2 equiv) et Ac₂O (0.103 mL, 1.10 mmol, 1.1 equiv) and DMAP (12 mg, 0.10 mmol, 10 mol %) afforded, after treatment and purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, gradient 10:0 to 9:1) the homoallenenic acid **III.86** (205 mg, 65%) as a colorless foam (dr > 95:5).



IR 1526, 2963, 2349, 1721, 1368, 1226, 1038, 745, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28-7.08 (m, 5H, H₁ + H₂ + H₃), 5.50 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, H₁₃), 5.39 (td, *J* = 6.5, 0.8 Hz, 1H, H₇), 2.71 (t, *J* = 7.9 Hz,

2H, H₅), 2.44-2.21 (m, 2H, H₆), 2.09 (s, 3H, H₁₅), 1.07 (s, 9H, H₁₁); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 204.2 (s, C₈), 174.2 (s, C₁₂), 172.3 (s, C₁₄), 143.0 (s, C₄), 129.4 (d, 2C, C₂ or C₃), 129.3 (d, 2C, C₂ or C₃), 126.8 (d, C₁), 110.8 (s, C₉), 95.9 (d, C₇), 73.3 (d, C₁₃), 36.3 (t, C₅), 34.5 (s, C₁₀), 31.5 (t, C₆), 30.0 (q, 3C, C₁₁), 20.9 (q, C₁₅); HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₄O₄ (M + Na⁺) 339.1567 Found : 339.1562.

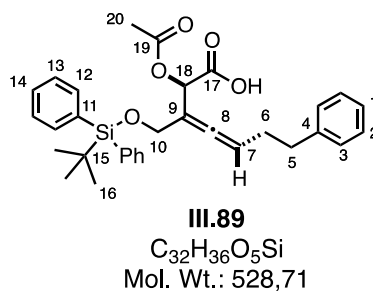
(2*R,3*S**)-2-Acetoxy-7-phenyl-3-(trimethylsilyl)hepta-3,4-dienoic acid (III.87).** Rearrangement of glycolate **III.64** (260 mg, 0.895 mmol) by treatment with LiHMDS (3.58 mL, 1 M in THF, 3.58 mmol, 4 equiv) (-78 °C to -40 °C, 1 h) and TMSCl (0.458 mL, 3.58 mmol, 4 equiv) followed by acetylation with Et₃N (0.274 mL, 1.97 mmol, 2.2 equiv), Ac₂O (0.0925 mL, 0.985 mmol, 1.1 equiv) and DMAP (10.9 mg, 0.0895 mmol, 10 mol %) afforded, after purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH gradient, 100:0 to 9:1), carboxylic acid **III.87** (133 mg, 45%, two steps from **III.64**) as a yellow oil (dr = 95:5).



IR 3468 (br), 3027, 2955, 2858, 1944, 1742, 1728, 1603, 1584, 1372, 1247, 1226, 1047, 841, 746, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27-7.22 (m, 2H, H₂), 7.20-7.11 (m, 3H, H₁+H₃), 5.37 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₁₂), 5.13 (td, *J* = 6.6, 1.9 Hz, 1H, H₇), 2.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₅), 2.35-2.25 (m, 2H, H₆), 2.10 (s, 3H, H₁₄), 0.13 (s, 9H, H₁₀); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 209.5 (s, C₈), 173.6 (s, C₁₁), 172.0 (s, C₁₃), 142.9 (s, C₄), 129.42 (d, 2C, C₂ or C₃), 129.35 (d, 2C, C₂ or C₃), 126.9 (d, C₁), 95.4 (s, C₉), 88.8 (d, C₇), 74.9 (d, C₁₂), 36.6 (t, C₅), 30.8 (t, C₆), 20.8 (q, C₁₄), -0.71 (q, 3C, C₁₀); HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₄O₄SiNa (M+Na⁺): 355.13361. Found : 355.13339.

(2*R,3*R**)-2-(Acetyloxy)-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl-7-phenylhepta-3,4-dienoic acid (III.88).** Rearrangement of glycolate **III.65** (450 mg, 0.925 mmol) by treatment with LiHMDS (3.0 mL, 1 M in THF, 3.0 mmol, 3.3 equiv) (-78 °C, 1 h) and TMSCl (387 μL, 3.05 mmol, 3.3 equiv) followed by acetylation with Et₃N (399 μL, 2.88 mmol, 2.9 equiv), Ac₂O (162 μL, 1.73 mmol, 1.8 equiv) and DMAP (28 mg, 0.23 mmol, 25 mol %) afforded, after purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH

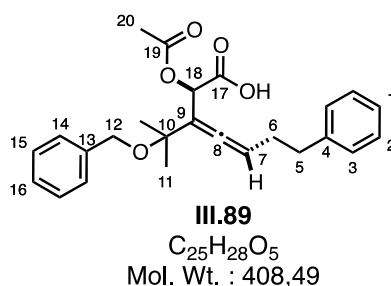
gradient, 100:0 to 90:10), carboxylic acid **III.88** (283 mg, 58%, two steps from **III.65**) as a yellow oil (dr > 95:5).



IR 3027, 2930 (br), 1973, 1742, 1428, 1371, 1227, 1112, 1051, 824, 742, 701 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.71-7.64 (m, 4H, H₁₂), 7.47-7.33 (m, 6H, H₁₂+H₁₄), 7.24-7.19 (m, 2H, H₂), 7.15-7.09 (m, 3H, H₁+H₃), 5.63 (br d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H₁₈), 5.41 (m, 1H, H₇), 4.23 (dd, *J* = 12.0, 2.2 Hz, 1H, H₁₀), 4.19 (dd, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 1H, H_{10'}), 2.69-2.63 (m, 2H, H₅), 2.33-2.27 (m, 2H, H₆), 2.07 (s, 3H, H₂₀), 1.04 (s, 9H, H₁₆); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 202.9 (s, C₈), 172.7 (s, C₁₇), 170.5 (s, C₁₉), 141.5 (s, C₄), 135.7 (d, 4C, C₁₂), 133.3 (s, C₁₁), 133.2 (s, C_{11'}), 129.9 (d, 2C, C₁₄), 128.6 (d, 2C, C₂ or C₃), 128.4 (d, 2C, C₂ or C₃), 127.9 (d, 4C, C₁₃), 126.0 (d, C₁), 99.9 (s, C₉), 95.5 (d, C₇), 70.9 (d, C₁₈), 62.6 (t, C₁₀), 35.1 (t, C₅), 30.1 (t, C₆), 26.8 (q, 3C, C₁₆), 20.8 (q, C₂₀), 19.3 (s, C₁₅); **HRMS (ESI)** calcd for C₃₂H₃₆O₅SiNa (M + Na⁺): 551.22242. Found: 551.22166.

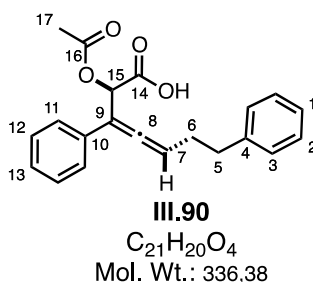
(2S*-3R*)-2-Acetoxy-3-[2-(benzyloxy)propan-2-yl]-7-phenylhepta-3,4-dienoic acid (III.89).

Rearrangement of glycolate **III.66** (130 mg, 0.355 mmol) with LiHMDS (1.42 mL, 1 M in THF, 1.42 mmol, 4 equiv) and trimethylsilyl chloride (0.181 mL, 1.42 mmol, 4 equiv) followed by treatment and acetylation with Et₃N (0.108 mL, 0.780 mmol, 2.2 equiv) Ac₂O (0.040 mL, 0.43 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (4.33 mg, 0.0355 mmol, 1.2 equiv) afforded, after treatment and purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 10:0 to 9:1) the homoallenenic acid **III.89** (70 mg, 48% over two steps from **III.66**) as a colorless foam (dr > 95:5).



IR 2980, 2933, 1963, 1736, 1372, 1225, 1045, 734, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.04 (m, 10H, H_{Ar}), 5.62 (s, 1H, H_{18}), 5.57 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_7), 4.48 (d, AB syst, $J_{\text{AB}} = 11.3$ Hz, 1H, H_{12}), 4.35 (d, AB syst, $J_{\text{AB}} = 11.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{12'}$), 2.84-2.65 (m, 2H, H_5), 2.51-2.24 (m, 2H, H_6), 1.86 (s, 3H, H_{20}), 1.36 (s, 3H, H_{11}), 1.29 (s, 2H, $\text{H}_{11'}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 205.7 (s, C_8), 172.9 (s, C_{17}), 172.3 (s, C_{19}), 142.7 (s, C_4 or C_{13}), 140.5 (s, C_4 or C_{13}), 129.4 (d, 4C, C_2 or C_3 or C_{14} or $\text{C}_{15} + \text{C}_2$ or C_3 or C_{14} or C_{15}), 129.2 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 128.2 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 128.1 (d, C_1 or C_{16}), 127.0 (d, C_1 or C_{16}), 106.1 (s, C_9), 97.0 (d, C_7), 77.1 (s, C_{10}), 71.5 (d, C_{18}), 65.8 (t, C_{12}), 36.2 (t, C_5), 31.3 (t, C_6), 27.1 (q, C_{11}), 26.9 (q, $\text{C}_{11'}$), 20.6 (q, C_{20}); HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_5$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 431.1829 found 431.1827.

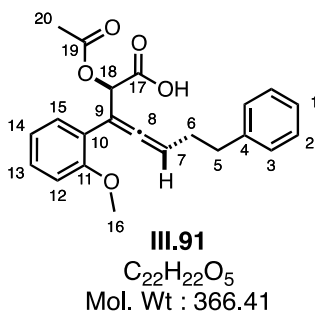
(2*R,3*R**)-2-Acetoxy-3,7-diphenylhepta-3,4-dienoic acid (III.90).** Rearrangement of glycolate III.67 (350 mg, 1.19 mmol) (-78 °C, 1 h) with LiHMDS (4.8 mL, 1 M in THF, 4.8 mmol, 4 equiv) and TMSCl (0.608 mL, 4.76 mmol, 4 equiv), followed by acetylation with Et_3N (0.364 mL, 2.62 mmol, 2.2 equiv), Ac_2O (0.123 mL, 1.31 mmol, 1.1 equiv) and DMAP (14.5 mg, 0.119 mmol, 10 mol %) afforded, after purification by flash chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ gradient, 99:1 to 90:10), the carboxylic acid III.90 (120 mg, 53%, two steps from III.67) as a yellow foam and a 90:10 mixture of diastereomers.



IR 3392 (br), 3060, 3027, 2925, 1952, 1721, 1598, 1414, 1372, 1226, 1034, 746, 696 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32-7.10 (m, 10H, H_{Ar}), 5.88 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H_{15}), 5.68 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_7), 2.78 (apparent br t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_5), 2.52-2.36 (m, 2H, H_6), 2.09 (s, 3H, H_{17}); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 207.4 (s, C_8), 175.7 (s, C_{14}), 172.4 (s, C_{16}), 142.8 (s, C_4 or C_{10}), 135.8 (s, C_4 or C_{10}), 129.6 (d, 2C), 129.3 (d, 2C), 129.3 (d, 2C), 127.8 (d, C_1 or C_{13}), 127.6 (d, 2C), 126.9 (d, C_1 or C_{13}), 104.9 (s, C_9), 96.1 (d, C_7), 75.7 (d, C_{15}), 36.1 (t, C_5), 31.4 (t, C_6), 21.1 (q, C_{17}); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 359.12538. Found: 359.12516.

(2*R,3*R**)-2-Acetoxy-3-(2-methoxyphenyl)-7-phenylhepta-3,4-dienoic acid (III.91).** Rearrangement of glycolate III.68 (285 mg, 0.879 mmol) with LiHMDS (3.51 mL, 1 M in THF, 3.51 mmol, 4 equiv) and trimethylsilyl chloride (0.449 mL, 3.51 mmol, 4 equiv) followed by treatment and acetylation with

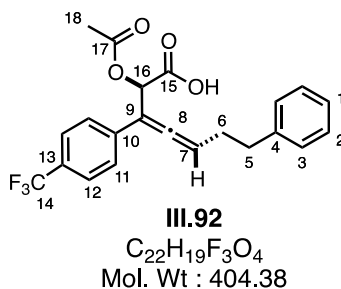
Et₃N (0.269 mL, 1.93 mmol, 2.2 equiv), Ac₂O (0.100 mL, 1.05 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (10.7 mg, 0.0879 mmol, 10 mol %,) afforded, after treatment and purification by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 10:0 to 9:1) the homoallenic acid **III.92** (190 mg, 59%) as a yellow oil (dr = 9:1).



IR 3434, 2936, 1736, 1570, 1580, 1493, 1247, 1027, 751, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25-7.04 (m, 7H, H₁₅, H₁₃, H₁, H₂ and H₃), 6.93-6.78 (m, 2H, H₁₂ and H₁₄), 5.99 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, H₁₈), 5.51 (td, 1H, *J* = 6.5, 1.7 Hz, H₇), 3.72 (s, 3H, H₁₆), 2.74 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H₅), 2.39-2.26 (m, 2H, H₆), 2.00 (s, 3H, H₂₀); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 206.9 (s, C₈), 174.2 (s, C₁₇), 172.3 (s, C₁₉), 158.2 (s, C₁₀), 142.9 (s, C₄), 131.5 (d, C₁₃ or C₁₅), 129.9 (d, C₁₃ or C₁₅), 129.4 (d, 2C, C₂ or C₃), 129.2 (d, 2C, C₂ or C₃), 126.8 (d, C₁), 125.1 (s, C₉), 121.6 (d, C₁₄ or C₁₂), 112.3 (d, C₁₄ or C₁₂), 102.2 (s, C₁₁), 94.5 (d, C₇), 75.5 (d, C₁₈), 55.9 (q, C₁₆), 36.0 (t, C₅), 31.3 (t, C₆), 20.8 (q, C₂₀); HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₂O₅ (M+Na⁺) 389.1359 found 389.1350.

(2*R-3*R**)-2-Acetoxy-7-phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]hepta-3,4-dienoic acid (III.92).**

Rearrangement of glycolate **III.69** (362 mg, 1.00 mmol) with LiHMDS (1 M, 4 mL, 4 mmol, 4 equiv) and trimethylsilyl chloride (0.511 mL, 4.00 mmol, 4 equiv) followed by treatment and acetylation with Et₃N (0.306 mL, 2.20 mmol, 2.2 equiv), Ac₂O (0.113 mL, 1.20 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (12 mg, 0.10 mmol, 10 mol %) afforded, after treatment and purification (CH₂Cl₂/MeOH, 10:0 to 95:5) the homoallenic acid **III.92** as a yellow foam (dr = 9:1, 233 mg, 58%).

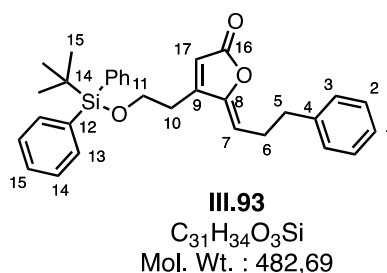


IR 3411, 2929, 1725, 1615, 1410, 1326, 1238, 1166, 1121, 1070, 846, 748, 700 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)** δ 7.47 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H_{12} or H_{11}), 7.41 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_{12} or H_{11}), 7.26-7.09 (m, 5H), 5.87 (s, 1H, H_{16}), 5.77 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_7), 2.88-2.71 (m, 2H, H_5), 2.59-2.39 (m, 2H, H_6), 2.11 (s, 3H, H_{18}); **^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD)** δ 208.3 (s, C_8), 175.3 (s, C_{15}), 172.3 (s, C_{17}), 142.6 (s, C_4), 140.2 (s, C_{10}), 129.7 (d, 2C, C_2 or C_3) 129.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.1$ Hz, C_{13}), 129.4 (d, 2C, C_2 or C_3), 128.1 (d, C_1), 127.1 (d, 2C, C_{11}) 125.79 (q, $J_{\text{C-F}} = 271.0$ Hz, C_{14}) 126.09 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz, C_{12}), 104.3 (s, C_9), 96.7 (d, C_7), 75.5 (d, C_{16}), 35.9 (t, C_6), 31.2 (t, C_5), 21.1 (q, C_{18}); **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4$: 427.1125 found : 427.1125.

3.3. Cyclization of α -acetoxy homoallenenic acids : synthesis of α -hydroxy δ -lactones

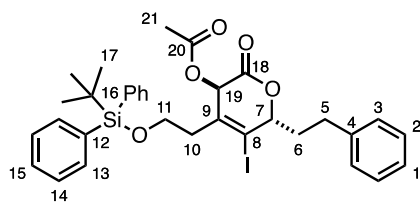
3.3.1. Development of the reaction conditions

(Z)-4-(2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-5-(3-phenylpropylidene)furan-2(5H)-one (III.93). A solution of β -allenenic acid **III.18** (54 mg, 0.10 mmol) and $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (10 mol %, 7.4 mg, 0.010 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was heated at 50 °C for one hour. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 8:2) to afford the butyrolactone **III.93** (20 mg, 41%) as a colorless oil (Z:E > 95:5).



IR 2930, 2857, 2764, 1428, 1109, 738, 701 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.65-7.56 (m, 4H, H₁₄), 7.48-7.33 (m, 6H, H₁₃ + H₁₅), 7.30-7.22 (m, 2H, H₂), 7.20-7.13 (m, 3H, H₁ + H₃), 5.96-5.83 (br. s, 1H, H₁₇), 5.15 (td, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H, H₇), 3.83 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H₁₁), 2.82-2.57 (m, 6H, H₅ + H₆ + H₁₀), 1.04 (s, 9H, H₁₅); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 169.6 (s, C₁₆), 156.1 (s, C₉ or C₈), 150.5 (s, C₈ or C₉), 140.9 (s, 2C, C₁₂), 135.6 (d, 4C, C₁₄), 133.2 (s, C₄), 130.0 (d, 2C, C₁₅), 128.6 (d, 2C, C₂ or C₃), 128.5 (d, 2C, C₂ or C₃), 127.9 (d, 4C, C₁₃), 126.3 (d, C₁), 116.5 (d, C₁₇), 112.2 (d, C₇), 62.2 (t, C₁₁), 35.2 (t, C₅ or C₆ or C₁₀), 29.5 (t, C₅ or C₆ or C₁₀), 28.0 (t, C₅ or C₆ or C₁₀), 26.9 (q, 3C, C₁₅), 19.3 (s, C₁₄); **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 505.2167 found 505.2169.

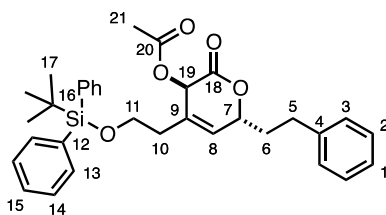
4-(2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-5-iodo-2-oxo-6-phenethyl-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl acetate (III.100). To a solution of β -allenenic acid **III.18** (100 mg, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added NIS (46 mg, 0.20 mmol, 1.1 equiv) and the reaction mixture was stirred at rt for 1h. The reaction mixture was then diluted with CH_2Cl_2 and poured into an 15 wt % aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 8:2) to yield the corresponding iodinated lactone **III.100** [dr = 90:10 (calculated on the purified material), 78 mg, 63%].



III.100
 $C_{33}H_{37}IO_5Si$
 Mol. Wt. : 668,63

IR 2930, 2857, 1752, 1428, 1371, 1207, 1107, 1087, 738, 701 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.69-7.58 (m, 4H, H_{14}), 7.46-7.14 (m, 11H, $H_1 + H_2 + H_3 + H_{13} + H_{15}$), 5.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{19}), 5.02-4.91 (m, 1H, H_7), 3.82-3.54 (m, 2H, H_{11}), 2.99-2.80 (m, 1H, H_{10}), 2.77-2.66 (m, 2H, H_5 , $H_{10'}$), 2.64-2.55 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.43-2.30 (m, 1H, H_6), 2.11 (s, 3H, H_{21}), 2.07-1.92 (m, 1H, $H_{6'}$), 1.02 (s, 9H, H_{17}); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 169.6 (s, C_{18} or C_{20}), 165.3 (s, C_{18} or C_{20}), 139.9 (s, C_9 or C_4), 136.5 (s, C_9 or C_4), 135.7 (s, C_{12}), 133.3 (d, 4C, C_{14}), 129.9 (d, 2C, C_{15}), 128.7 (d, 2C, C_2 or C_3), 128.6 (d, 2C, C_2 or C_3), 127.9 (d, 4C, C_{13}), 126.5 (d, C_1), 97.0 (s, C_8), 85.6 (d, C_7), 66.6 (d, C_{19}), 61.3 (t, C_{11}), 39.5 (t, C_5), 35.5 (t, C_6), 30.9 (t, C_{10}), 26.9 (q, 3C, C_{17}), 20.6 (q, C_{21}), 19.3 (s, C_{16}); **HRMS (ESI)** calcd for $C_{33}H_{37}IO_5Si$ ($M + Na^+$) 691.1347, found 691.1353.

(3*R,6*R**)-4-{2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-2-oxo-6-phenethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (III.99).** Iodinated lactone **III.100** (78 mg, 0.12 mmol) was dissolved in THF (2 mL) and the solution was degassed with Argon during 10 minutes. Bu_3SnH (0.094 mL, 0.35 mmol, 3 equiv) and azobisisobutyronitrile (1.9 mg, 0.012 mmol, 10 mol %) were successively added and the reaction mixture was stirred at 55°C for 1h30. The reaction mixture was concentrated to dryness and purified on preparative chromatography (PE/EtOAc, 6:1) to yield the expected α -acetoxy- β -unsaturated- δ -lactone **III.99** (40 mg, 63%) as a colorless oil (dr = 94:6).



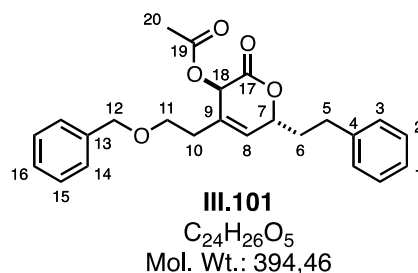
III.99
 $C_{33}H_{38}O_5Si$
 Mol. Wt.: 542,74

IR 2930, 2857, 1745, 1428, 1371, 1210, 1106, 1085, 737, 701, 613 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.66-7.61 (m, 4H, H_{14}), 7.44-7.33 (m, 6H, H_{13} and H_{15}), 7.30-7.24 (m, 2H, H_2), 7.22-7.13 (m, 3H, H_1 and H_3), 5.81-5.75 (m, 1H, H_8), 5.64 (app. t, 1H, $J = 2.5$ Hz, H_{19}), 4.92 (s, 1H, H_7), 3.83-3.71 (m, 2H, H_{11}), 2.86-2.66 (m, 2H, H_5), 2.40-2.24 (m, 2H, H_{10}), 2.07 (s, 3H, H_{21}), 2.01-1.90 (m, 2H, H_6), 1.04 (s, 9H, H_{17}); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 169.8 (s, C_{20}), 166.5 (s, C_{18}), 140.4 (s, C_4), 135.5 (d, 4C, C_{14}), 133.4 (s, C_{12}

or C₉), 131.4 (s, C₁₂ or C₉), 129.9 (d, 2C, C₁₅), 128.6 (d, 2C, C₂ or C₃), 128.5 (d, 2C, C₂ or C₃), 127.8 (d, 4C, C₁₃), 126.3 (d, C₈), 125.9 (d, C₁), 78.6 (d, C₇), 65.6 (d, C₁₉), 61.4 (t, C₁₁), 37.5 (t, C₆), 34.6 (t, C₁₀), 30.9 (t, C₅), 26.9 (q, 3C, C₁₇), 20.5 (q, C₂₁), 19.2 (s, C₁₆); **HRMS (ESI)** calcd for C₃₃H₃₈O₅Si (M+Na⁺): 565.2384 Found: 565.2381.

(3*R,6*R**)-4-{2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-2-oxo-6-phenethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (III.99) (Representative procedure).** To a solution of β-allenic acid **III.18** (30 mg, 0.055 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL) was added Ph₃PAuNTf₂ (4.09 mg, 0.00553 mmol, 10 mol %) and MeSO₃H (0.10 mL, 0.55 M solution in CH₂Cl₂, 0.055 mmol, 1 equiv.). After one hour stirring, the reaction mixture was hydrolysed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The biphasic mixture was extracted twice with CH₂Cl₂, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Analysis of the crude product by ¹H NMR spectroscopy indicated the formation of a 96:4 mixture of diastereomers. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 8:2 to 6:4) to afford lactone **III.99** (23 mg, 77%) as a colorless oil.

(3*R,6*R**)-4-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-oxo-6-phenethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (III.101).** Cyclisation of β-allenic acid (400 mg, 1.01 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) in the presence of Ph₃PAuNTf₂ (22 mg, 0.03 mmol, 0.03 equiv)¹⁴⁶ and MeSO₃H (0.0658 mL, 1.01 mmol, 1 equiv) afforded, after treatment and purification (CH₂Cl₂ then CH₂Cl₂/Et₂O 95:5) the lactone **III.101** (330 mg, 82%) as a colorless oil (dr = 94:6).

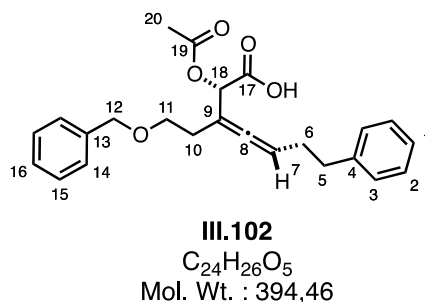


IR 3028, 2927, 2861, 1745, 1455, 1371, 1213, 1080, 748, 700 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.36-7.12 (m, 10H), 5.78 (s, 1H, H₈), 5.71 (s, 1H, H₇), 4.96 (m, 1H, H₁₈), 4.49 (s, 2H, H₁₂), 3.60-3.49 (m, 2H, H₁₁), 2.84-2.59 (m, 2H, H₅), 2.40 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₁₀), 2.15 (s, 3H, H₂₀), 2.03-1.92 (m, 2H, H₆); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 170.0 (s, C₁₉ or C₁₇), 166.6 (s, C₁₉ or C₁₇), 140.5 (s, C₁₃ or C₄), 138.0 (s, C₁₃ or

¹⁴⁶ Working on a mmol-scale allows lower catalyst loadings

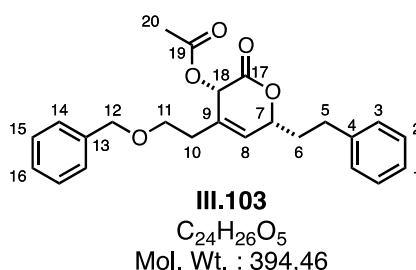
C₄), 131.7 (s, C₉), 128.65 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 128.6 (d, 4C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 127.9 (d, 1C, C₁ or C₁₆), 127.8 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 126.4 (d, 1C, C₁ or C₁₆), 125.4 (d, C₈), 78.7 (d, C₇), 73.2 (t, C₁₂), 67.5 (t, C₁₁), 65.6 (d, C₁₈), 37.5 (t, C₆), 31.8 (t, C₁₀), 30.8 (t, C₅), 20.6 (q, C₂₀); **HRMS** : calcd for C₂₄H₂₆O₅ (M+Na⁺) : 417.1672 Found : 417.1667.

(2S*-3R*)-2-Acetoxy-3-(2-(benzyloxy)ethyl)-7-phenylhepta-3,4-dienoic acid (III.102). To a solution of methyl ester **III.28** (60 mg, 0.16 mmol) in THF (1 mL) and water (1 mL) was added LiOH.(H₂O)₅ (16 mg, 0.66 mmol, 4 equiv) and the biphasic mixture was stirred for 5 minutes. The reaction mixture was poured into 1 M aqueous HCl solution, the layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated. The crude material was dissolved in CH₂Cl₂ (2 mL) and Et₃N (0.050 mL, 0.36 mmol, 2.2 equiv), Ac₂O (0.017 mL, 0.18 mmol, 1.1 equiv,) and DMAP (2.0 mg, 0.017 mmol, 10 mol %) and the resulting solution was stirred at rt for 2 h. The mixture was poured into a saturated aqueous NH₄Cl solution, the layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, gradient 1:0 to 9:1) to afford the α -acetoxy-homoallenenic acid **III.102** (49 mg, 75 % over two steps) as a colorless oil (dr > 95:5).



IR 3429, 2925, 2856, 1967, 1739, 1603, 1454, 1412, 1371, 1233, 1099, 1078, 1031, 742, 698 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)** δ 7.36-7.09 (m, 10H, H_{Ar}), 5.34 (m, 1H, H₇), 5.30 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H₁₈), 4.42 (s, 2H, H₁₂), 3.45 (m, 2H, H₁₁), 2.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₅), 2.41-2.26 (m, 4H, H₆ + H₁₀), 2.07 (s, 3H, H₂₀); **¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD)** δ 204.2 (s, C₈), 175.1 (s, C₁₇), 172.3 (s, C₁₉), 143.0 (s, C₁₃ or C₄), 139.7 (s, C₁₃ or C₄), 129.5 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 129.30 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 129.27 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 128.8 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 128.6 (d, C₁ or C₁₆), 126.8 (d, C₁ or C₁₆), 99.6 (s, C₉), 94.8 (d, C₇), 77.2 (d, C₁₈), 73.8 (t, C₁₂), 69.7 (t, C₁₁), 36.0 (t, C₅), 31.4 (t, C₁₀ or C₆), 13.0 (t, C₁₀ or C₆), 21.0 (q, C₂₀); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₄H₂₆O₅ 417.1673 found 417.1669.

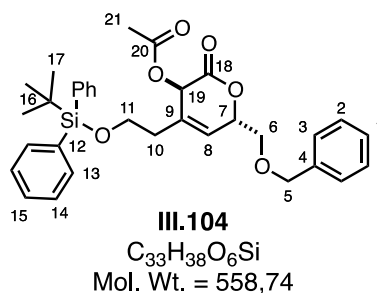
4-(2-(Benzyloxy)ethyl)-2-oxo-6-phenethyl-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl acetate (III.103). To a solution of β -allenic acid **III.102** (40 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (7.4 mg, 0.010 mmol, 10 mol %) and MeSO_3H (0.10 mL, 1 M solution in CH_2Cl_2 , 0.10 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred for 2 hours and poured into a saturated aqueous NaHCO_3 solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2 then $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$, 9:1) to afford the lactone **III.103** (23 mg, 58%) as a colorless oil (dr = 94:6).



IR 2927, 2863, 1745, 1371, 1211, 1097, 748, 699 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.48-7.01 (m, 10H, H_{Ar}), 5.75 (m, 1H, H_8), 5.79-5.71 (m, 1H, H_8), 5.74-5.67 (m, 1H, H_{18}), 4.93-4.86 (m, 1H, H_7), 4.48 (s, 2H, H_{12}), 3.68-3.43 (m, 2H, H_{11}), 2.91-2.73 (m, 2H, H_6), 2.48-2.30 (m, 2H, H_5), 2.18 (s, 3H, H_{20}), 2.15-1.93 (m, 2H, H_{10}); **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** δ 169.9 (s, C_{17} or C_{20}), 167.0 (s, C_{17} or C_{20}), 140.7 (s, C_4 or C_{13}), 138.0 (s, C_4 or C_{13}), 134.2 (s, C_9), 128.7 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 128.64 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 128.56 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 127.92 (d, C_1 or C_{16}), 127.87 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 126.3 (d, C_1 or C_{16}), 124.7 (d, C_8), 76.6 (d, C_7), 73.2 (t, C_{12}), 67.5 (t, C_{11}), 67.1 (d, C_{18}), 36.4 (t, C_6), 31.2 (t, C_{10}), 30.7 (t, C_5), 20.7 (q, C_{20}); **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_5$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 417.1673 found 417.1668.

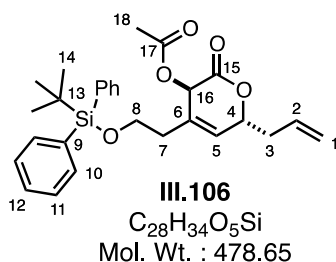
3.3.2. Generalisation : Scope of the reaction

(3*R,6*R**)-6-[(Benzyloxy)methyl]-4-{2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-2-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (III.104).** Cyclisation of β -allenenic acid **III.73** (240 mg, 0.43 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) in the presence of Ph₃PAuNTf₂ (32 mg, 0.043 mmol, 10 mol %) and MeSO₃H (0.10 mL, 4.3 M solution in CH₂Cl₂, 0.43 mmol, 1 equiv) afforded, after treatment and purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) the lactone **III.104** (130 mg, 54%) as a yellow oil (dr > 95:5).



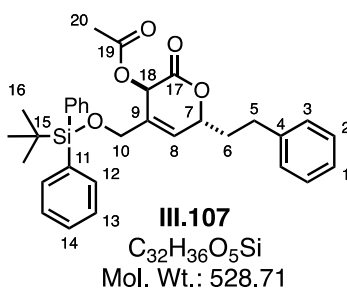
IR 3070, 2930, 2857, 1750, 1428, 1371, 1207, 1109, 824, 739, 703 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.68-7.60 (m, 4H, H₁₄), 7.47-7.33 (m, 6H, H₁₅, H₁₃), 7.33-7.21 (m, 5H, H₁ H₂ and H₃), 5.81-5.73 (m, 2H, H₁₉ and H₈), 5.01-4.94 (m, 1H, H₇), 4.49 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H₅), 3.78 (td, 2H, *J* = 6.5, 2.4 Hz, H₁₁), 3.68 (dd, 1H, AB syst, *J* = 10.4, 3.7 Hz, H₆), 3.55 (dd, 1H, AB syst, *J* = 10.4, 3.3 Hz, H_{6'}), 2.41-2.26 (m, 2H, H₁₀), 2.06 (s, 3H, H₂₁), 1.04 (s, 9H, H₁₇); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.7 (s, C₁₈ or C₂₀), 167.2 (s, C₁₈ or C₂₀), 137.4 (s, C₉), 135.5 (d, 4C, C₁₆), 133.8 (s, 2C, C₄), 133.5 (s, C₁₂), 133.4 (s, C_{12'}), 129.8 (d, 2C, C₂), 128.5 (d, 4C, C₁₅), 127.84 (d, C₁), 127.76 (d, 4C, C₁₃), 127.6 (d, 2C, C₃), 121.8 (d, C₈), 78.1 (d, C₇), 73.5 (t, C₅), 71.2 (t, C₆), 66.4 (d, C₁₉), 61.6 (t, C₁₁), 34.4 (t, C₁₀), 26.8 (q, 3C, C₁₇), 20.5 (q, C₂₁), 19.2 (s, C₁₆); **HRMS (ESI)** calcd for C₃₃H₃₈O₆Si (M+Na⁺): 581.2330 Found : 581.2337.

(3*R,6*R**)-6-Allyl-4-{2-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]ethyl}-2-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (III.106).** Cyclisation of β -allenenic acid **III.75** (47.9 mg, 0.100 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) in the presence of Ph₃PAuNTf₂ (7.4 mg, 0.010 mmol, 10 mol %) and MeSO₃H (0.10 mL, 0.5 M solution in CH₂Cl₂, 0.050 mmol, 0.5 equiv) afforded, after treatment and purification, the lactone **III.106** (23 mg, 48%) as a colorless oil (dr = 83:17).



IR 3072, 2930, 2857, 2361, 1748, 1428, 1372, 1213, 1110, 1089, 739, 703 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.64 (d, 4H, *J* = 5.7 Hz, H₁₁), 7.47-7.36 (m, 6H, H₁₀ and H₁₂), 5.83 (s, 1H, H₅), 5.82-5.71 (m, 1H, H₂), 5.60 (s, 1H, H₁₆), 5.20-5.13 (m, 2H, H₁ and H_{1'}), 5.01 (br. s, 1H, H₄), 3.77 (td, 2H, *J* = 6.3, 2.5 Hz, H₈), 2.47 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, H₇), 2.37-2.28 (m, 2H, H₃), 2.08 (s, 3H, H₁₈), 1.05 (s, 9H, H₁₄); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 170.0 (s, C₁₅ or C₁₇), 166.6 (s, C₁₅ or C₁₇), 135.7 (d, 4C, C₁₁), 133.5 (s, C₉ or C₆), 131.9 (s, C₉ or C₆), 131.4 (d, C₂), 130.0 (d, 2C, C₁₂), 127.9 (d, 4C, C₁₀), 125.2 (d, C₅), 120.3 (t, C₁), 78.9 (d, C₄), 65.8 (d, C₁₀), 61.6 (t, C₈), 40.0 (t, C₇), 34.7 (t, C₃), 27.0 (q, 3C, C₁₄), 20.6 (q, C₁₈), 19.3 (s, C₁₃); **HRMS (ESI)** calcd for C₃₃H₃₈O₆Si (M+Na⁺): 501.2068 Found : 501.2065.

(3*R,6*R**)-4-[[*tert*-Butyldiphenylsilyl]oxy]methyl]-2-oxo-6-phenethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (III.107).** Rearrangement of β -allenic acid **III.88** (100 mg, 0.189 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) in the presence of Ph₃PAuNTf₂ (14 mg, 0.019 mmol, 10 mol %) and MeSO₃H (0.100 mL, 1.89 M solution in CH₂Cl₂, 0.189 mmol, 1 equiv) afforded, after treatment and purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) the lactone **III.107** (66 mg, 66%) as a colorless oil (dr = 90:10).

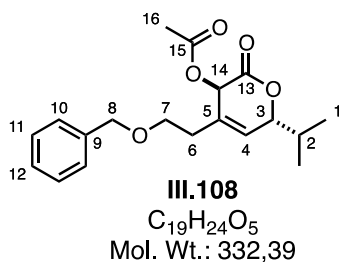


IR 2931, 2857, 1747, 1428, 1211, 1111, 823, 742, 701 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.68-7.60 (m, 4H, H₁₃), 7.49-7.34 (m, 6H, H₁₂ and H₁₄), 7.34-7.28 (m, 2H, H₂), 7.28-7.13 (m, 3H, H₁ and H₃), 6.06 (m, 1H, H₈), 5.69 (m 1H, H₁₈), 5.02 (m, 1H, H₇), 4.24-4.12 (m, 2H, H₁₀), 2.88-2.70 (m, 2H, H₅), 2.05 (s, 3H, H₂₀), 2.05-1.92 (m, 2H, H₅), 1.06 (s, 9H, H₁₆); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.8 (s, C₁₉), 166.5 (s, C₁₇), 140.5 (s, 2C, C₁₁), 135.5 (d, 4C, C₁₃), 133.4 (s, C₉ or C₄), 132.9 (s, C₉ or C₄), 130.1 (d, 2C, C₁₄), 128.7 (d, C₂ or C₃), 128.6 (d, C₂ or C₃), 128.00 (d, 4C, C₁₂), 126.4 (d, C₁), 124.0 (d, C₈), 79.0 (d, C₇), 64.2 (d, C₁₈),

62.2 (t, C₁₀), 37.6 (t, C₆), 31.0 (t, C₅), 26.9 (q, 3C, C₁₆), 20.5 (q, C₂₀), 19.4 (s, C₁₅); **HRMS (ESI)** calcd for C₃₂H₃₆O₅Si : 551.2224 Found : 551.2226.

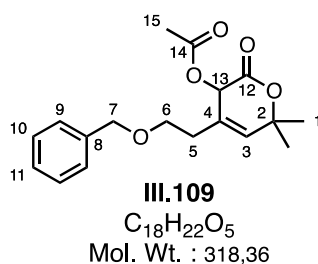
(3*R,6*R**)-4-[2-(Benzyloxy)ethyl]-6-isopropyl-2-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (III.108).**

Cyclisation of β -allenic acid **III.76** (100 mg, 0.301 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) with Ph₃PAuNTf₂ (22.2 mg, 0.0301 mmol, 10 mol %) and MeSO₃H (0.100 mL, 3 M solution, 0.301 mmol, 1 equiv) afforded, after treatment and purification by flash chromatography (CH₂Cl₂, then CH₂Cl₂/Et₂O, 95:5) the lactone **III.108** (61 mg, 61%) as a yellow oil [dr = 95:5 (calculated on the purified material)].



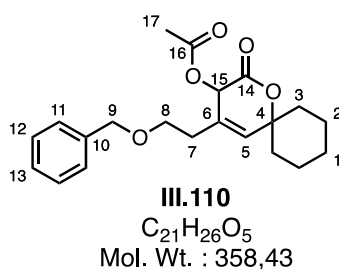
IR 3675, 2966, 2925, 1740, 1370, 1208, 1077, 739, 699 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.38-7.14 (m, 5H, H₁₀ + H₁₁ + H₁₂), 5.83-5.76 (m, 1H, H₄), 5.73-5.66 (m, 1H, H₁₄), 4.82-4.73 (m, 1H, H₃), 4.49 (s, 2H, H₈), 3.62-3.48 (m, 2H, H₇), 2.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H₆), 2.14 (s, 3H, H₁₆), 2.04-1.89 (m, 1H, H₂), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_{1'}); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.9 (s, C₁₃ or C₁₅), 166.7 (s, C₁₃ or C₁₅), 137.9 (s, C₉), 132.0 (s, C₅), 128.4 (d, 2C, C₁₁), 127.8 (d, 3C, C₁₀ + C₁₂), 124.0 (d, C₄), 84.3 (d, C₃), 73.1 (t, C₈), 67.5 (t, C₇), 65.4 (d, C₁₄), 34.0 (d, C₂), 31.9 (t, C₆), 20.6 (q, C₁₆), 17.8 (q, C₁), 16.9 (q, C_{1'}); **HRMS (ESI)** calcd for C₁₉H₂₄O₅ (M + Na⁺) 355.1516, found 355.1517.

4-[2-(Benzyloxy)ethyl]-6,6-dimethyl-2-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (III.109). Cyclisation of β -allenic acid **III.77** (31 mg, 0.097 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) in the presence of Ph₃PAuNTf₂ (7.2 mg, 0.0097 mmol, 10 mol %) and MeSO₃H (0.10 mL, 0.97 M solution in CH₂Cl₂, 0.097 mmol, 1 equiv) afforded, after treatment and purification (CH₂Cl₂) the lactone **III.109** (10 mg, 32%).



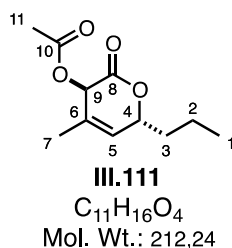
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.29 (m, 5H, H₁ + H₂ + H₃), 5.78-5.72 (m, 2H, H₁₃ + H₃), 4.50 (s, 2H, H₇), 3.63-3.51 (m, 2H, H₆), 2.39 (m, 2H, H₅), 2.16 (s, 3H, H₁₅), 1.49 (s, 3H, H₁), 1.46 (s, 3H, H_{1'}).

4-[2-(Benzyloxy)ethyl]-2-oxo-1-oxaspiro[5.5]undec-4-en-3-yl acetate (III.110). Cyclisation of β-allenic acid **III.78** (35.8 mg, 0.1 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) with Ph₃PAuNTf₂ (7.4 mg, 0.010 mmol, 10 mol %) and MeSO₃ H (0.10 mL, 1 M solution in CH₂Cl₂, 0.10 mmol, 1 equiv) afforded, after treatment and purification (CH₂Cl₂/Et₂O 10:0 to 9:1) the lactone **III.110** as a colorless oil (32 mg, 89%).



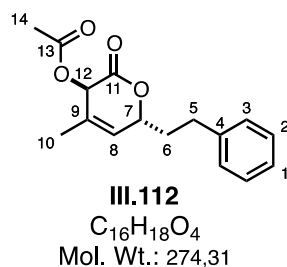
IR 2934, 2860, 1741, 1215, 1094, 1064, 739, 699 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.43-7.12 (m, 5H, H₁ + H₂ + H₃), 5.81 (app. t, *J* = 1.1 Hz, 2H, H₁₅ + H₅), 4.49 (s, 2H, H₉), 3.63-3.48 (m, 2H, H₈), 2.51-2.34 (m, 2H, H₇), 2.16 (s, 3H, H₁₇), 1.97-1.30 (m, 10H, H₁ + H₂ + H₃); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 170.0 (s, C₁₆ or C₁₄), 166.7 (s, C₁₄ or C₁₆), 138.1 (s, C₁₀), 130.3 (s, C₆), 130.0 (d, C₁₃), 128.5 (d, 2C, C₁₁), 127.8 (d, C₅), 127.8 (d, C₁₂), 83.5 (s, C₄), 73.1 (t, C₉), 67.8 (t, C₈), 65.6 (d, C₁₅), 37.1 (t, C₃), 37.0 (t, C_{3'}), 31.6 (t, C₇), 24.8 (t, C₁), 21.6 (t, 2C, C₂), 20.7 (q, C₁₇); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₁H₂₆O₅ (M+Na⁺): 381.1672 Found : 381.1672

(3*R,6*R**)-4-Methyl-2-oxo-6-propyl-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl acetate (III.111).** Cyclisation of β-allenic acid **III.82** (24.0 mg, 0.113 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) in the presence of Ph₃PAuNTf₂ (8.4 mg, 0.011 mmol, 10 mol %) and MeSO₃H (0.100 mL, 1.24 M solution in CH₂Cl₂, 0.124 mmol, 1.1 equiv) afforded, after treatment and purification by flash chromatography (PE/Et₂O, 8:2 to 6:4) the lactone **III.111** (24 mg, 99%) as a light colorless oil [dr = 92:8 (calculated on the purified material)].



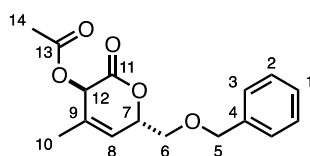
IR 2961, 2876, 1742, 1372, 1212, 1078, 1045 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.71 (m, 1H, H_4), 5.63-5.59 (m, 1H, H_5), 4.93-4.85 (m, 1H, H_9), 2.15 (s, 3H, H_{11}), 1.74 (dd, 3H, $J = 2.9, 1.5$ Hz, H_7), 1.67-1.59 (m, 2H, H_3), 1.51-1.28 (m, 2H, H_2), 0.90 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H_1); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0 (s, C_{10}), 166.8 (s, C_8), 130.2 (s, C_6), 124.4 (d, C_5), 79.4 (d, C_9), 66.2 (d, C_4), 38.0 (t, C_3), 20.5 (q, C_{11}), 17.9 (t, C_2), 17.8 (q, C_7), 13.7 (q, C_1); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 235.0941 Found: 235.0942.

(3*R,6*R**)-4-Methyl-2-oxo-6-phenethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (III.112).** Cyclisation of β -allenic acid **III.83** (18 mg, 0.066 mmol) in CH_2Cl_2 (1.2 mL) with $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (4.9 mg, 0.0066 mmol, 10 mol %) and MeSO_3H (0.10 mL, 0.72 M solution in CH_2Cl_2 , 0.072 mmol, 1.1 equiv) afforded, after treatment and purification (PE/Et₂O, 8:2 to 6:4), the lactone **III.84** (16 mg, 89%) as a yellow oil [dr = 88:12 (determined on the purified material)].



IR 3661, 2922, 1742, 1372, 1211, 1077, 751, 701 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.27 (m, 2H, H_2), 7.25-7.16 (m, 3H, H_1 and H_3), 5.73 (s, 1H, H_8), 5.68 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, H_{12}), 4.93 (s, 1H, H_7), 2.88-2.66 (m, 2H, H_5), 2.20 (s, 3H, H_{14}), 2.09-1.91 (m, 2H, H_6), 1.78 (d, 3H, $J = 1.3$ Hz, H_{10}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2 (s, C_{11}), 166.7 (s, C_{13}), 140.6 (s, C_9), 130.7 (s, C_4), 128.7 (d, 2C, C_2 or C_3), 128.6 (d, 2C, C_2 or C_3), 126.4 (d, C_1), 124.3 (d, C_8), 78.7 (d, C_7), 66.3 (d, C_{12}), 37.7 (t, C_6), 31.0 (t, C_5), 20.6 (q, C_{14}), 18.0 (q, C_{10}); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 297.1092 Found : 297.1097.

(3*R,6*R**)-6-[(Benzyloxy)methyl]-4-methyl-2-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (III.113).** β -allenic acid **III.85** (580 mg, 2.0 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) with $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (37 mg, 0.050 mmol, 2.5 mol %) and MeSO_3H (0.13 mL, 2.0 mmol, 1 equiv) afforded, after treatment and purification by flash chromatography (PE/EtOAc, 9:1 to 7:3) the lactone **III.113** (340 mg, 56%) as a yellow oil (dr = 85:15).



III.113

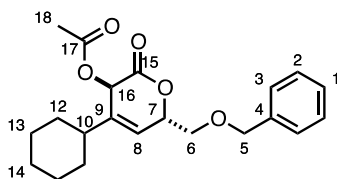
$C_{16}H_{18}O_5$

Mol. Wt. : 290,31

IR 2920, 2862, 1742, 1371, 1204, 1076, 1027, 735, 698 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** 7.41-7.21 (m, 5H, $H_1 + H_2 + H_3$), 5.82-5.75(m, 1H, H_{12}), 5.75-5.65 (m, 1H, H_8), 5.01-4.84 (m, 1H, H_7), 4.55 (d, AB syst, $J_{AB} = 12.1$ Hz, 1H, H_5), 4.50 (d, AB syst, $J_{AB} = 12.2$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.72 (dd, AB syst, $J_{AB} = 10.5, 3.5$ Hz, 1H, H_6), 3.58 (dd, AB syst, $J_{AB} = 10.4, 2.9$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.18 (s, 3H, H_{14}), 1.78 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 169.9 (s, C_{11} or C_{13}), 167.4 (s, C_{11} or C_{13}), 137.4 (s, C_4 or C_9), 133.3 (s, C_4 or C_9), 128.5 (d, 2C, C_2 or C_3), 127.9 (d, C_1), 127.6 (d, 2C, C_2 or C_3), 120.2 (d, C_8), 78.1 (d, C_7), 73.6 (t, C_5), 71.3 (t, C_6), 67.0 (d, C_{12}), 20.5 (q, C_{14}), 17.8 (q, C_{10}); **HRMS (ESI)** calcd for $C_{16}H_{18}O_5$ ($M + Na^+$) 313.1046 found 313.1045

(3*R,6*R**)-6-[(Benzyloxy)methyl]-4-cyclohexyl-2-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (III.114).**

Cyclisation β -allenic acid **III.85** (71.7 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) with $Ph_3PAuNTf_2$ (14.8 mg, 0.020 mmol, 10 mol %) and $MeSO_3H$ (0.20 mL, 2 M solution in CH_2Cl_2 , 0.40 mmol, 2 equiv) afforded, after treatment and purification by flash chromatography (CH_2Cl_2 then CH_2Cl_2/Et_2O 9:1) the lactone **III.114** (38 mg, 53%) as a yellow oil [$dr = 92:8$ (calculated on the purified material)]



III.114

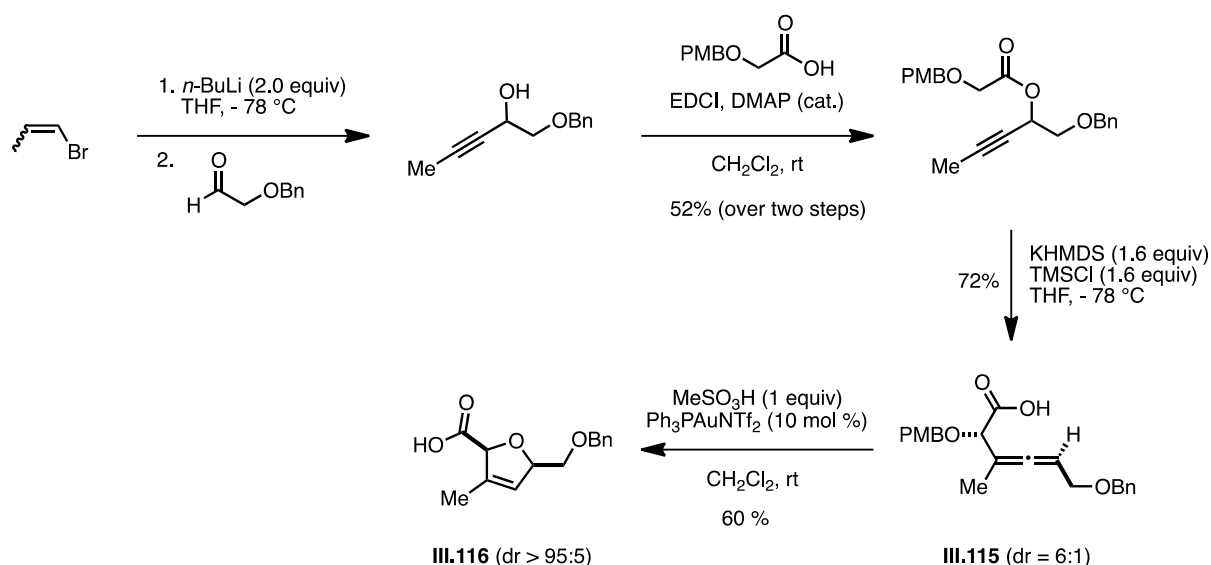
$C_{21}H_{26}O_5$

Mol. Wt. : 358,43

IR 2926, 2853, 1743, 1370, 1205, 1074, 1026, 737, 698 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.39-7.20 (m, 5H, $H_1 + H_2 + H_3$), 5.89 (m, 1H, H_{16}), 5.65 (ddd, $J = 4.0, 2.5, 1.3$ Hz, 1H, H_8), 5.07-4.91 (m, 1H, H_7), 4.56 (d, AB syst, $J_{AB} = 12.2$ Hz, 1H, H_5), 4.50 (d, AB syst, $J_{AB} = 12.6$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.72 (dd, AB syst, $J_{AB} = 10.4, 3.7$ Hz, 1H, H_6), 3.58 (dd, AB syst, $J_{AB} = 10.4, 3.2$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.18 (s, 3H, H_{18}), 2.01 (br. t, $J = 11.6$ Hz, 1H, H_{10}), 1.86-1.69 (m, 5H, $H_{12} + H_{13} + H_{14}$) 1.39-0.90 (m, 5H, $H_{12'} + H_{13'} + H_{14'}$); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 170.0 (s, C_{17} or C_{15}), 167.8 (s, C_{15} or C_{17}), 142.1 (s, C_9 or C_4), 137.6 (s, C_4 or C_9), 128.5 (d, 2C, C_2 or C_3), 127.9 (d, C_1), 127.6 (d, 2C, C_2 or C_3), 117.92 (d, C_8), 78.2 (d, C_7), 73.5 (t, C_5), 71.4 (t, C_6), 65.8 (d,

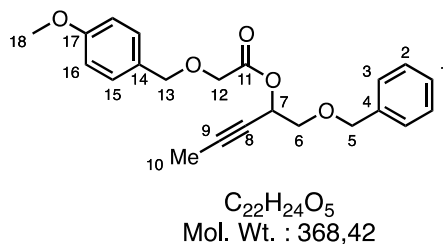
C₁₆), 38.9 (d, C₁₀), 32.4 (t, C₁₂), 31.0 (t, C_{12'}), 26.7 (t, C₁₄), 26.4 (t, C₁₃), 26.3 (t, C_{13'}), 20.7 (q, C₁₈); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₁H₂₆O₅ (M + Na⁺) 381.1673 found 381.1674.

α -paramethoxybenzylated homoallenenic acid **III.115** was generated by the Ireland-Claisen rearrangement of the corresponding propargyl *para*-methoxybenzyletherglycolate, prepared in two steps from 1-bromo-1-propene (52%). The resulting homoallenenic acid was then subjected to cyclisation to afford the dihydrofuran **III.116**.



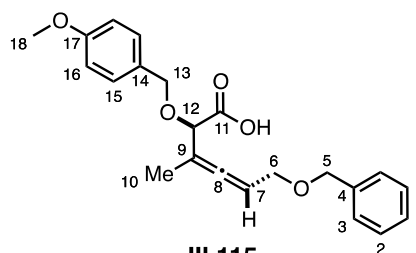
1-(Benzyloxy)pent-3-yn-2-yl 2-((4-methoxybenzyl)oxy)acetate. To a solution of 1-bromoprop-1-ene (1.75 mL, 20.6 mmol, 1.55 equiv) in THF (40 mL) at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (10.7 mL, 2.5 M in THF, 26.6 mmol, 2 equiv) and the reaction mixture was stirred at that temperature for 2h. Benzyloxyacetaldehyde (1.87 mL, 13.3 mmol, 1 equiv) was added dropwise at -78°C and the mixture was stirred at -78 °C for one hour before the solution was warmed to rt. The mixture was then poured into as saturated aqueous NH₄Cl solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. IR analysis showed no remaining aldehyde and the crude material was carried on to the next step without purification. To a solution of 1-(benzyloxy)pent-3-yn-2-ol (760 mg, 4.00 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (16 mL) were added sequentially EDCI (1150 mg, 6.00 mmol, 1.5 equiv), 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetic acid (1600 mg, 8.0 mmol, 2 equiv) and DMAP (50 mg, 0.4 mmol, 10 mol %). The solution was stirred overnight (18 hours) at rt and was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution and the layers were separated. The organic layer was washed with a saturated NH₄Cl solution and with brine. The resulting organic extract was dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under

reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 8:2) to yield the propargyl PMB-glycolate (765 mg, 52 % over two steps) as a yellow oil.



IR 2918, 2864, 2246, 1758, 1513, 1247, 1189, 1109, 1031, 820, 739, 699 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.43-7.13 (m, H₁ + H₂ + H₃ + H₁₅), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₅), 5.72-5.63 (m, 1H, H₇), 4.66-4.52 (m, 4H, H₁₂ + H₁₃ or H₅), 4.11 (s, 2H, H₁₃ + H₅), 3.80 (s, 3H, H₁₆), 3.70-3.62 (m, 2H, H₆), 1.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H, H₁₀); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.7 (s, C₁₁), 159.5 (s, C₁₇), 137.7 (s, C₄), 130.0 (d, 2C, C₁₅), 129.3 (s, C₁₄), 128.5 (d, 2C, C₂ or C₃), 127.9 (d, C₁), 127.8 (d, 2C, C₂ or C₃), 114.0 (d, 2C, C₁₆), 83.6 (s, C₈), 73.7 (s, C₉), 73.3 (t, C₁₂ or C₁₃), 73.0 (t, C₁₂ or C₁₃), 71.4 (t, C₆), 66.8 (q, C₅), 63.8 (d, C₇), 55.4 (d, C₇), 3.8 (q, C₁₀); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₂H₂₄O₅ (M + Na⁺) 391.11516 found 391.1524.

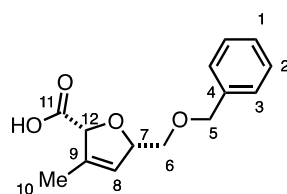
(2S*-3S*)-6-(Benzyloxy)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexa-3,4-dienoic acid (III.115). To a solution of 1-(benzyloxy)pent-3-yn-2-yl 2-[(4-methoxyphenyl)methoxy]acetate (760 mg, 2.1 mmol) in THF (20 mL) at -78 °C was added trimethylsilyl chloride (0.42 mL, 3.3 mmol, 1.6 equiv) and KHMDS (3.3 mL, 1 M in THF, 3.3 mmol, 1.6 equiv) dropwise. The solution was stirred at -78 °C for 1 h and warmed to rt overnight (18 h). The reaction mixture was poured into a 1 M aqueous HCl solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂ then CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) to yield the homoallenenic acid **III.115** (550 mg, 72%) as a yellow oil [dr = 85:15 (calculated on the purified methyl ester)].



III.115
 $C_{22}H_{24}O_5$
 Mol. Wt. : 368,42

IR 3401, 2925, 2854, 1967, 1610, 1512, 1412, 1245, 1176, 1031, 818, 737, 698 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)** δ 7.36 – 7.20 (m, 7H, $H_1 + H_2 + H_3 + H_{16}$), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{15}), 5.32 (td, $J = 6.4$, 3.3 Hz, 1H, H_7), 4.58 – 4.40 (m, 4H, $H_5 + H_{13}$), 4.34 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H_{12}), 4.15 – 3.98 (m, 3H, H_{18}), 3.84 – 3.74 (m, 1H, H_6), 3.73 (s 3H, H_{18}), 1.72 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD)** δ 206.0 (s, C_8), 168.3 (s, C_{11}), 160.9 (s, C_{17}), 139.5 (s, C_{14}), 131.1 (d, 2C, C_{16}), 130.6 (s, C_4), 129.4 (d, 2C, C_2), 129.1 (d, 2C, C_3), 128.7 (d, C_1), 114.7 (d, 2C, C_{15}), 98.7 (s, C_9), 89.7 (d, C_7), 80.9 (d, C_{12}), 72.9 (t, C_6), 71.0 (t, C_{13}), 68.9 (t, C_5), 55.7 (q, C_{18}), 14.4 (q, C_{10}); **HRMS (ESI)** calcd for $C_{22}H_{24}O_5$ ($M + Na^+$) 391.1516 found 391.1516.

(2R*,5R*)-5-((Benzyloxy)methyl)-3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-carboxylic acid (III.116). To a solution of *para*-methoxybenzyloxy acid **II.115** (74 mg, 0.20 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) were added $Ph_3PAuNTf_2$ (15 mg, 0.020 mmol, 10 mol %) and $MeSO_3H$ (0.10 mL, 4.0 M in CH_2Cl_2 , 0.40 mmol, 2 equiv). The solution was stirred for two hours and poured into a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2 then $CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1) to yield the dihydrofuran **III.116** (30 mg, 60%) as a colorless oil (dr > 95:5).

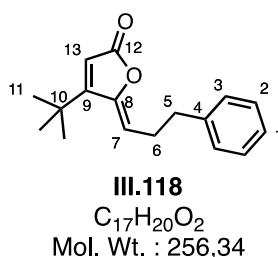


III.116
 $C_{14}H_{16}O_4$
 Mol. Wt. : 248,27

IR 3065, 2920, 2873, 1754, 1369, 1248, 1096, 1017, 741, 699 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 11.19 (s, 1H, OH), 7.40-7.28 (m, 5H, $H_1 + H_2 + H_3$), 5.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_8), 5.08-5.04 (m, 1H, H_7), 5.06-5.00 (m, 1H, H_{12}), 4.68 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, H_5), 4.62 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 3.82 (dd, $J = 10.4$, 3.1 Hz, 1H, H_6), 3.53 (dd, $J = 10.4$, 1.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.81 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, H_{10}); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ

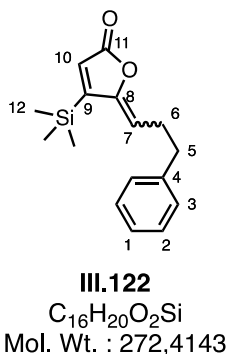
171.4 (s, C₁₁), 136.6 (s, C₄ or C₉), 136.0 (s, C₄ or C₉), 128.8 (d, 2C, C₂ or C₃), 128.5 (d, C₁), 128.4 (d, 2C, C₂ or C₃), 123.0 (d, C₈), 88.3 (d, C₇), 86.5 (d, C₁₂), 73.7 (t, C₅), 69.7 (t, C₆), 12.0 (q, C₁₀); **HRMS (ESI)** calcd for C₁₄H₁₆O₄ (M + H⁺) 249.1223 found 249.1221.

(Z)-4-(tert-Butyl)-5-(3-phenylpropylidene)furan-2(5H)-one (III.118). Cyclisation of acid **III.86** (32 mg, 0.10 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) with Ph₃PAuNTf₂ (7.4 mg, 0.010 mmol, 10 mol %) and MeSO₃H (0.10 mL, 1 M solution in CH₂Cl₂, 0.10 mmol, 1 equiv) during 5 h at 50 °C and 72 h at rt afforded, after treatment and purification by flash chromatography (DCM/Et₂O, 95:5) followed by preparative chromatography (PE/Et₂O, 8:2, 3 elutions) the butyrolactone **III.118** as a colorless liquid (10 mg, 39%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.18 (m, 1H), 5.89-5.77 (m, 1H, H₁₃), 5.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₇), 2.86-2.78 (m, 2H, H₆), 2.77-2.68 (m, 2H, H₅), 1.27 (s, 9H, H₁₁); **HRMS (ESI)** calcd for C₁₇H₂₀O₂ (M + Na⁺) 257.1536 Found : 257.1339.

5-(2-Phenylethylidene)-4-(trimethylsilyl)furan-2(5H)-one (III.122). Cyclisation of β-allenic acid **III.87** (36.0 mg, 0.108 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) in the presence of Ph₃PAuNTf₂ (8.0 mg, 0.011 mmol, 10 mol %) and MeSO₃H (0.100 mL, 1.08 M solution in CH₂Cl₂, 0.108 mmol, 1 equiv) afforded, after 24 h, the butyrolactone **III.122** as a colorless oil (*Z/E* = 48:52, 18 mg, 61%).



IR 3675, 2971, 2360, 2341, 1744, 1372, 1214, 1076, 763, 699 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) : 273.1305 Found : 273.1310

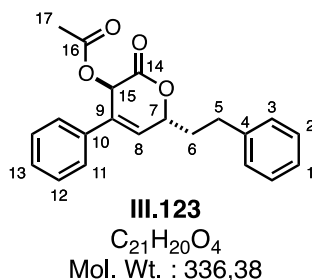
(E) Isomer :

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.14 (m, 5H, H_1 , H_2 and H_3), 6.20 (d, 1H, $J = 0.5$ Hz, H_{10}), 5.21 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_7), 2.84-2.77 (m, 2H, H_5), 2.77-2.61 (m, 2H, H_6), 0.25 (s, 9H, H_{12}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0 (s, C_{11}), 160.29 (s, C_9), 153.27 (s, C_8), 140.86 (s, C_4), 128.6 (d, 2C, C_2 or C_3), 128.5 (d, 2C, C_2 or C_3), 127.3 (d, C_{10} or C_1), 126.31 (d, C_{10} or C_1), 116.34 (d, C_7), 35.3 (t, C_5), 28.4 (t, C_6), -1.1 (q, 3C, C_{12}).

(Z) Isomer :

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.14 (m, 5H, H_1 , H_2 and H_3), 6.32 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, H_{10}), 5.81 (td, 1H, $J = 8.5, 1.7$ Hz, H_7), 2.84-2.77 (m, 2H, H_5), 2.77-2.61 (m, 2H, H_6), 0.32 (s, 9H, H_{12}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (s, C_{11}), 156.9 (s, C_9), 153.1 (s, C_8), 140.2 (s, C_4), 130.8 (d, C_{10}), 128.8 (d, 2C, C_2 or C_3), 128.5 (d, 2C, C_2 or C_3), 126.55 (d, C_1), 116.99 (d, C_7), 36.0 (Z isomer), 29.4 (Z isomer), -0.7 (q, 3C, C_{12}).

(33*,6R*)-2-Oxo-6-phenethyl-4-phenyl-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl acetate (III.123). Cyclisation of β -allenenic acid **III.96** (20.0 mg, 0.0595 mmol) in CH_2Cl_2 (1.2 mL) with $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (5.0 mg, 0.0070 mmol, 10 mol %) and MeSO_3H (0.10 mL, 0.67 M solution in CH_2Cl_2 , 0.067 mmol, 1.12 equiv) afforded, after treatment and purification (PE/Et₂O, 8:2 to 6:4) the lactone **III.123** (14 mg, 70%) as a yellow oil (dr = 85:15).

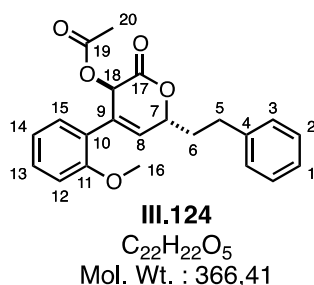


IR 3675, 2971, 2360, 2341, 1744, 1372, 1214, 1076, 763, 699 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.17 (m, 10H, $\text{H}_1 + \text{H}_2 + \text{H}_3 + \text{H}_{11} + \text{H}_{12} + \text{H}_{13}$), 6.21 (m, $J = 3.0, 1.8$ Hz, 1H, H_8), 6.18 (dd, $J = 2.9, 1.8$ Hz, 1H, H_{15}), 5.18 (m, 1H, H_7), 2.91-2.76 (m, 2H, H_5), 2.19-2.07 (m, 2H, H_6), 1.99 (s, 3H, H_{17}); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0 (s, C_{14} or C_{16}), 166.4 (s, C_{14} or C_{16}), 140.5 (s, C_4), 135.3 (s, C_{10} or C_9), 134.2 (s, C_{10}

or C₉), 128.81 (d, 2C, C₂, C₃ or C₁₂), 128.79 (d, C₁ or C₁₃), 128.74 (d, 2C, C₂, C₃ or C₁₂), 128.63 (d, 2C, C₂, C₃ or C₁₂), 126.9 (d, C₈), 126.4 (d, C₁ or C₁₃), 126.2 (d, 2C, C₁₁), 78.7 (d, C₇), 64.3 (d, C₁₅), 37.7 (t, C₆), 30.8 (t, C₅), 20.5 (q, C₁₇); **HRMS** : calcd for C₂₁H₂₀O₄ : 359.1254 Found : 359.1250.

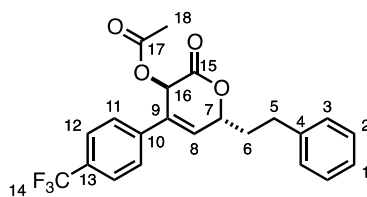
(3*R,6*R**)-4-(2-Methoxyphenyl)-2-oxo-6-phenethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (III.124).**

Cyclisation of β -allenic acid **III.98** (37 mg, 0.10 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) with Ph₃PAuNTf₂ (7.4 mg, 0.010 mmol, 10 mol %) and MeSO₃H (0.10 mL, 1.0 M solution in CH₂Cl₂, 0.10 mmol, 1 equiv) afforded, after treatment and purification (CH₂Cl₂) the lactone **III.124** (31 mg, 85%) as a yellow oil (dr = 85:15).



IR 2934, 1740, 1491, 1211, 1082, 760, 701 cm⁻¹; **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.36-7.20 (m, 6H, H₁ + H₂ + H₃ + H₁₃), 7.14 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H, H₁₅), 6.95 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H₁₄), 6.86 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H, H₁₂), 6.32-6.22 (m, 1H, H₁₈), 6.01 (dd, *J* = 3.6, 2.4 Hz, 1H, H₇), 5.20-4.99 (m, 1H, H₇), 3.79 (s, 3H, H₁₆), 2.96-2.74 (m, 2H, H₅), 2.15-2.01 (m, 2H, H₆), 1.90 (s, 3H, H₂₀); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.7 (s, C₁₇ or C₁₉), 167.1 (s, C₁₇ or C₁₉), 156.7 (s, C₁₁), 140.6 (s, C₄), 134.6 (s, C₉), 130.10 (d, C₁ or C₁₅), 130.09 (d, C₁ or C₁₅), 128.70 (d, 2C, C₂ or C₃), 128.65 (d, 2C, C₂ or C₃), 126.7 (d, C₁₃ or C₈), 126.39 (d, C₁₃ or C₈), 125.1 (s, C₁₀), 121.0 (d, C₁₄), 110.3 (d, C₁₂), 78.8 (d, C₇), 65.9 (d, C₁₈), 55.42 (q, C₁₆), 37.8 (t, C₆), 30.9 (t, C₅), 20.4 (q, C₂₀); **HRMS (ESI)** calcd for C₂₂H₂₂O₅ (M + Na⁺) 389.1359 found 389.1356.

(3*R,6*R**)-2-Oxo-6-phenethyl-4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (III.125).** Cyclisation of β -allenic acid **III.97** (40 mg, 0.10 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) with Ph₃PAuNTf₂ (7.4 mg, 0.010 mmol, 10 mol %) and MeSO₃H (0.10 mL, 1.0 M solution in CH₂Cl₂, 0.10 mmol, 1 equiv) afforded, after treatment and purification by flash chromatography (CH₂Cl₂) the lactone **III.125** (22 mg, 54%) as a yellow oil (dr = 87:13).



III.125

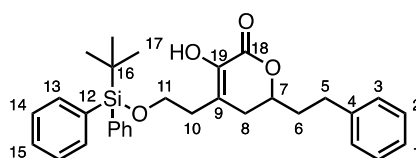
$C_{22}H_{19}F_3O_4$
Mol. Wt. : 404,38

IR 3028, 2926, 1740, 1330, 1211, 1117, 1070, 839, 701 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{12}), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{11}), 7.37-7.14 (m, 5H, $H_1 + H_2 + H_3$), 6.28 (dd, J = 3.1, 1.8 Hz, 1H, H_8), 6.17 (dd, J = 2.9, 1.8 Hz, 1H, H_{16}), 5.19 (m, 1H, H_7), 3.02-2.60 (m, 2H, H_5), 2.14 (m, 2H, H_6), 1.99 (s, 3H, H_{18}); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 169.9 (s, C_{17} or C_{15}), 165.8 (s, C_{17} or C_{15}), 140.2 (s, C_{10} or C_8 or C_4), 138.8 (s, C_{10} or C_8 or C_4), 133.1 (s, C_{10} or C_8 or C_4), 130.63 (s, $^2J_{C-F}$ = 32.6 Hz, C_{13}), 128.69 (d, 2C, C_{11}), 128.65 (d, C_8), 128.5 (d, 2C, C_2), 126.6 (d, 2C, C_3), 126.4 (d, C_1), 125.69 (d, $^3J_{C-F}$ = 3.7 Hz, C_{12}), 123.90 (s, $^1J_{C-F}$ = 272.1 Hz, C_{14}), 78.5 (d, C_7), 63.9 (d, C_{16}), 37.4 (t, C_6), 30.7 (t, C_5), 20.3 (q, C_{18}); **HRMS (ESI)** calcd for $C_{22}H_{19}F_3O_4$ 427.1128, found 427.1124.

3.3.3. Access to α -hydroxy δ -lactones β,δ -unsaturated

4-(2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)-3-hydroxy-6-phenethyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one

(III.128). To a solution of acetatylated lactone **III.99** (100 mg, 0.18 mmol) in MeOH (1 mL) was added K_2CO_3 (2.6 mg, 0.019 mmol, 10 mol %). The reaction mixture was stirred for 30 min and poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution and the layers were separated. The organic phase was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was then purified by flash chromatography (PE/Et₂O, 6:4) to isolate the isomerized and deacetylated lactone **III.128** (20 mg, 22%).



III.128

$C_{31}H_{36}O_4Si$
Mol. Wt. : 500,70

IR 3412, 2930, 2857, 1700, 1428, 1170, 1107, 1086, 738, 705 cm^{-1} ; **^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.67-7.53 (m, 4H, H_{14}), 7.51-7.33 (m, 6H, $H_{13} + H_{15}$), 7.31-7.13 (m, 5H, $H_1 + H_2 + H_3$), 5.67 (s, 1H, OH), 4.47-4.23 (m, 1H, H_7), 3.82 (td, $J = 6.1, 1.3$ Hz, 2H, H_{11}), 2.94-2.76 (m, 1H, H_5), 2.78-2.64 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.57-2.43 (m, 3H, $H_{10} + H_8$), 2.28 (dd, $J = 17.7, 3.9$ Hz, 1H, $H_{8'}$), 2.13-1.96 (m, 1H, H_6), 1.92-1.77 (m, 1H, $H_{6'}$), 1.02 (s, 9H, H_{17}); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 164.9 (s, C_{18}), 140.9 (s, C_4), 136.1 (s, C_{19}), 135.7 (d, 4C, C_{14}), 133.5 (s, 2C, C_{12}), 129.9 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{15}), 128.7 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{15}), 128.6 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{15}), 127.8 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{15}), 127.8 (d, 4C, C_{13}), 126.3 (d, C_1), 123.9 (s, C_9), 77.6 (d, C_7), 61.8 (t, C_{11}), 36.5 (t, C_6), 33.4 (t, C_8), 32.9 (t, C_{10}), 31.2 (t, C_5), 27.0 (q, 3C, C_{17}), 19.3 (s, C_{16}); **HRMS (ESI)** calcd for $C_{31}H_{36}O_4Si$ ($M + Na^+$) : 523.2275 Found : 523.2268.

(3*R**,6*R**)-4-(2-(Benzyloxy)ethyl)-3-hydroxy-6-phenethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (III.129).

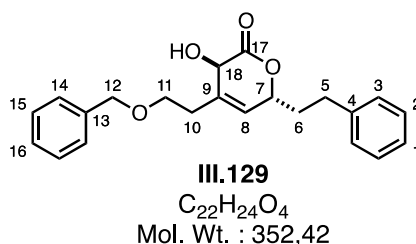
Acidic conditions :

To a solution of acetatylated lactone **III.101** (400 mg, 1.0 mmol) in MeOH (10 mL) was added HCl (1.15 mL, 1.8 M solution in MeOH, 2.1 mmol, 2.1 equiv) [generated from slow addition of AcCl (0.15 mL, 2.1 mmol, 2.1 equiv,) to ice-cold MeOH (1 mL)] and the mixture was stirred overnight (18h).

NaHCO₃(s) was added to the reaction mixture until neutral pH and the resulting suspension was filtered on a celite plug (elution with CH₂Cl₂) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified twice by flash chromatography (CH₂Cl₂/Et₂O, 1:0 to 9:1) to yield the hydroxylated lactone **III.129** (230 mg, 64%) as a colorless oil (dr > 95:5).

Enzymatic conditions :

To a solution of acetatylated lactone **III.101** (78 mg, 0.198 mmol, 1 equiv) in toluene (2 mL) was added aqueous phosphate buffer (1 mL) and *Candida Rugosa Lipase* (50 mg, Type VII, ≥700 unit/mg solid) and the biphasic mixture was stirred during 4 days (96 hours). The layers were separated and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was analyzed by ¹H NMR (48% conversion) and purified by flash chromatography (CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/Et₂O, 9:1) to yield the hydroxylated lactone **III.129** (32 mg, 46%) as a colorless oil along with the remaining acetylated lactone (40 mg, 51%) as a colorless oil.

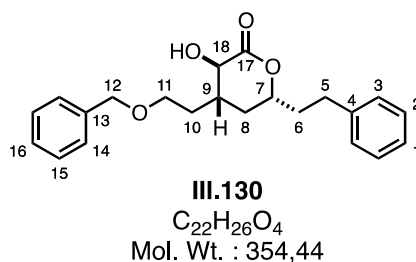


[α]_D²⁰ – 22.9 (c 0.4, CHCl₃); IR 3432, 2926, 2861, 1740, 1212, 1099, 742, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.10 (m, 10H, H_{Ar}), 5.67 (ddt, *J* = 4.0, 2.7, 1.2 Hz, 1H, H₈), 4.90-4.78 (m, 1H, H₇), 4.70-4.58 (m, 1H, H₁₈), 4.51 (s, 2H, H₁₂), 3.70-3.56 (m, 2H, H₁₁), 2.91-2.41 (m, 4H, H₅ + H₁₀), 2.05-1.84 (m, 2H, H₆); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (s, C₁₇), 140.5 (s, C₄ or C₁₃), 138.0 (s, C₄ or C₁₃), 135.6 (s, C₉), 128.6 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 128.5 (d, 4C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅ + C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 127.84 (d, C₁ or C₁₆), 127.78 (d, 2C, C₂ or C₃ or C₁₄ or C₁₅), 126.3 (d, C₁ or C₁₆), 122.6 (d, C₈), 79.0 (d, C₇), 73.1 (t, C₁₂), 68.4 (t, C₁₁), 65.4 (d, C₁₈), 37.0 (t, C₆), 31.7 (t, C₁₀ or C₅), 31.1 (t, C₁₀ + C₅); HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₄O₄ (M + Na⁺) 375.1567 found 375.1536.

(3*R,4*S**,6*R**)-4-(2-(Benzyloxy)ethyl)-3-hydroxy-6-phenethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (III.130).**

To a stirred solution of unsaturated lactone **III.129** (100 mg, 0.28 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added Crabtree's catalyst (23 mg, 0.028 mmol, 10 mol %) and the reaction mixture was set under 30 bars of hydrogen for 36 hours. The resulting orange solution was then filtered on a celite pad (CH₂Cl₂) and

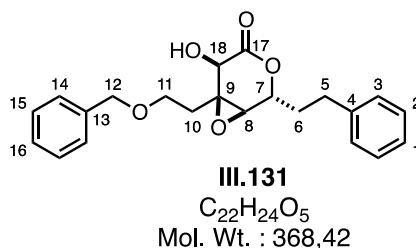
concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 7:3) to afford the saturated lactone **III.130** (80 mg, 80%) as a white solid (dr > 95:5).



$[\alpha]_D^{20} + 42.6$ (c 2.033, $CHCl_3$); IR 3436, 2923, 2862, 1728, 1454, 1223, 1097, 745, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-6.85 (m, 10H, H_{Ar}), 4.42 (d, AB syst, $J_{AB} = 12.1$ Hz, 1H, H_{12}), 4.35 (d, AB syst, $J_{AB} = 12.0$ Hz, 1H, $H_{12'}$), 3.79 (ddt, $J = 11.8, 7.8, 3.6$ Hz, 1H, H_7), 3.57 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H_{18}), 3.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_{11}), 2.76-2.60 (m, 1H, H_5), 2.60-2.46 (m, 1H, $H_{5'}$), 2.22-2.07 (m, 1H, H_{10}), 1.96-1.80 (m, 1H, H_9), 1.74-1.56 (m, 1H, H_6), 1.52-1.30 (m, 3H, $H_6' + H_8 + H_{10'}$), 1.07-0.86 (m, 1H, H_8); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 174.6 (s, C_{17}), 141.9 (s, C_4 or C_{13}), 139.5 (d, C_4 or C_{13}), 129.15 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 129.13 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 128.9 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 128.24 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 128.15 (d, C_1 or C_{16}), 126.7 (d, C_1 or C_{16}), 80.3 (d, C_7), 73.2 (t, C_{12}), 72.9 (d, C_{18}), 68.3 (t, C_{11}), 38.2 (t, C_6), 37.1 (d, C_9), 34.5 (t, C_8), 33.3 (t, C_{10}), 31.7 (t, C_5); HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{26}O_4$ ($M + Na^+$) 377.1723, found 377.1715.

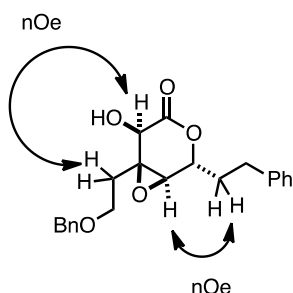
6-(2-(Benzyloxy)ethyl)-5-hydroxy-2-phenethyl-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-4-one (III.131).

To a solution of hydroxyl lactone **III.129** (80 mg, 0.23 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0 °C was added *m*-CPBA (104 mg, 0.454 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred at that temperature for 1 hour and stirred at rt overnight (18h). The reaction mixture was then poured into a 15 wt % aqueous $Na_2S_2O_3$ solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography (PE:EtOAc, 8:2 to 7:3) to yield the desired epoxide **III.131** (64 mg, 77%) as a colorless oil (dr > 95:5).

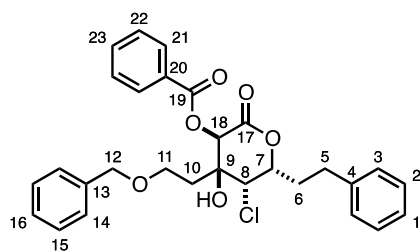


$[\alpha]_D^{20} + 44.4^\circ$ (c 0.33, CHCl_3); IR 3467, 2931, 2863, 2359, 1745, 1205, 1107, 749, 700 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.18 (m, 8H, $\text{H}_1 + \text{H}_{16} + \text{H}_{14} + \text{H}_{15} + \text{H}_2$ or H_3), 7.12-7.06 (m, 2H, H_2 or H_3), 4.62-4.54 (m, 2H, $\text{H}_8 + \text{H}_7$), 4.48 (s, 2H, H_{12}), 3.72 (td, AB syst, $J_{AB} = 9.7, 3.5\text{ Hz}$, 1H, H_{11}), 3.61 (ddd, AB syst, $J_{AB} = 9.9, 5.4, 4.5\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{11'}$), 3.42 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H, OH), 3.32 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H, H_{18}), 2.86-2.73 (m, 1H, H_5), 2.73-2.61 (m, 1H, H_5'), 2.55 (ddd, $J = 14.6, 5.4, 3.5\text{ Hz}$, 1H, H_6), 1.84 (td, $J = 8.1, 7.0\text{ Hz}$, 2H, H_{10}), 1.77 (ddd, $J = 14.6, 9.3, 4.5\text{ Hz}$, 1H, H_6'); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2 (s, C_{17}), 139.9 (s, C_4 or C_{13}), 137.7 (s, C_4 or C_{13}), 128.8 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 128.59 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 128.56 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 128.09 (d, C_1 or C_{16}), 128.04 (d, 2C, C_2 or C_3 or C_{14} or C_{15}), 126.6 (d, C_1 or C_{16}), 75.3 (d, C_7), 73.5 (t, C_{12}), 69.2 (d, C_8), 65.8 (t, C_{11}), 60.7 (s, C_9), 58.8 (d, C_{18}), 34.0 (t, C_{10}), 31.6 (t, C_5), 30.7 (t, C_6); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 391.1516, found 391.1508.

nOe experiments confirmed the configuration of epoxy-lactone **III.131**.



(3*R,4*S**,5*S**,6*R**)-4-(2-(benzyloxy)ethyl)-5-chloro-4-hydroxy-2-oxo-6-phenethyltetrahydro-2H-pyran-3-yl benzoate (III.132)**. To a round bottom flask containing 2,2-diphenyl-1,3,2-oxazaborolidin-3-ium-2-uide (2.5 mg, 0.011 mmol, 10 mol %) was added a solution of epoxy-lactone **III.131** (40 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.6 mL) followed by DIPEA (0.027 mL, 0.16 mmol, 1.5 equiv) and benzoyl chloride (0.038 mL, 3 equiv, 0.33 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 24 h. The reaction mixture was filtered through a plug of silica gel eluting with EtOAc and the filtrate was concentrated. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc, 9:1) to yield the desired chlorhydrine **III.132** (28 mg, 51%) as a white solid (dr > 95:5).



III.132
 $C_{29}H_{29}ClO_6$
 Mol Wt: 508.99

$[\alpha]^{20}_D = +39.0^\circ$ (c 1.2, $CHCl_3$); IR 3063, 2929, 2359, 1765, 1731, 1266, 1109, 749, 710 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 – 8.13 (m, 2H, H_{21}), 7.66 – 7.58 (m, 1H, H_{23}), 7.52 – 7.44 (m, 2H, H_{22}), 7.34 – 7.19 (m, 11H, H_{Ar}), 7.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H_3), 6.11 (s, 1H H_{18}), 4.60 (ddd, $J = 9.4, 4.3, 1.8$ Hz, 1H, H_7), 4.47 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H_{12}), 4.41 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H $H_{12'}$), 3.58 – 3.47 (m, 2H, H_{11}), 3.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_8), 2.88 – 2.75 (m, 1H, H_5), 2.76 – 2.61 (m, 1H, H_5'), 2.45 – 2.38 (m, 1H, H_{10}), 1.96 – 1.82 (m, 1H, H_6), 1.81 – 1.68 (m, 1H, $H_{10'}$); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5 (s), 164.6 (s) (C_{17}, C_{19}), 139.9 (s), 137.6 (s) (C_4, C_{20}), 133.9 (d, C_{23}), 130.4 (d + s, 3C, $C_{20} + C_{Ar}$), 128.8 (d, 2C), 128.7 (d, 2C), 128.64 (d, 2C), 128.68 (d, 2C), 128.08 (d, 2C), 128.06 (d, 2C), 126.5 (d, 2C) (C_{Ar}), 74.6 (d, C_7), 73.6 (t, C_{12}), 69.4 (d, C_{18}), 65.4 (t, C_{11}), 59.4 (s, C_9), 58.8 (d, C_8), 34.3 (t, C_6), 31.5 (t, C_5), 31.04 (t, C_{10}).