

**ECOLE DOCTORALE MEDICAMENT
TOXICOLOGIE CHIMIE ENVIRONNEMENT**

Université Paris Descartes
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

THESE

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

Spécialité : Chimie Organique

Par

Aurélien Tap

**Vers la synthèse totale de la Thapsigargine
inhibiteur de l'enzyme SERCA**

Laboratoire Synthèse et Structure de Molécules d'Intérêt Pharmacologique
Université Paris Descartes-CNRS UMR 8638

Lundi 16 Décembre 2013

Jury:

Pr Jacques Lebreton
DR Christophe Meyer
Pr Françoise Colobert
Dr Geoffroy Sorin
Pr Janick Ardisson

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire de Synthèse et Structure de Molécules d'Intérêt Pharmacologique (Université Paris Descartes/CNRS UMR 8638). Cette « petite vie » de trois ans a été une expérience particulièrement enrichissante, sur le plan scientifique bien évidemment mais également sur le plan humain ! Les quelques lignes suivantes sont un remerciement intense à tous les acteurs (passifs ou actifs) de cette expérience peu commune.

Je voudrais tout d'abord exprimer ma vive reconnaissance à tous les membres du jury : Madame Françoise Colobert et Messieurs Jacques Lebreton et Christophe Meyer, qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

Ce projet de recherche a été effectué sous la direction du Pr Janick Ardisson. Je tiens à la remercier pour m'avoir fait confiance il y a trois ans en m'accueillant dans son équipe et pour m'avoir toujours soutenu et conseillé jusqu'aujourd'hui.

Tout ce travail n'aurait pas été possible sans une équipe de folie autour de soi, la totale bonne humeur étant une rigueur quotidienne ! Je veux commencer ces remerciements avec G« r »offroy Sorin, mon encadrant, pour m'avoir apporté, en plus de réponses à mes nombreuses questions, un soutien sans faille au cours de ces trois années. Mec, j'ai beaucoup appris à tes côtés, surtout les vieilles chansons du répertoire de la variété française, bien pourries certes, mais carrément entêtantes : *l'ééépervier, il faut le dire, est petit mais bien voleur...*

Spécial big-up aux post-docs Servier à commencer par Gilles, *aka. la grande dame noire*, G« r »alvani, l'ultra parisien fou, avec lequel j'ai appris la notion de 'bonnes relations internationales' : «et le Qatar, c'est des *ataaaards, et le Qatar-c'est-des-*atards !!!! ». Les « playmobil, playmobil, playmobiiiiil » ainsi que nos discussions virulentes pour savoir quel but de Zlatan est le plus beau, vont me manquer ! Durant ces trois années, il a été épaulé successivement par deux autres personnages, Julien *le chauve* Barbion puis gr« O »live N'guyen Van Bu, bien différents mais apportant toujours une pure joie de vivre et de très bons conseils ! Je vous remercie les gars !

Un remerciement tout spécial aux deux membres qui constituaient autrefois avec moi-même le « trio magique », Shabbair Mohamad alias *Shabbairinhoo* et la *crevette* Sabrina Dhambri. Le premier nommé est l'autre thésard, mon acolyte, devenu le pilier infranchissable de notre défense. C'était juste trop bien de partager ces trois années avec toi ; dans les nombreux bons et moins bons moments, je sais que je pouvais compter sur toi (hormis sur tes innombrables plans carotte) et ça, c'est quand même bien agréable ! Sabrina, toujours à l'écoute, a permis de renforcer mon ouïe, sa puissance vocale étant à la limite de la fréquence audible pour l'Homme ! Malgré des conditions pas forcément optimales, j'ai vraiment apprécié tous les moments que l'on a partagé !

Je n'oublie bien évidemment pas tous les autres membres de cette équipe qui ont rythmé mon quotidien au laboratoire, à savoir Marie-Isabelle Lannou, Joëlle Perard ainsi que la gestionnaire Nicole Mazure.

Je remercie tout spécialement les responsables RMN et Masse, Elise Prost et Pascale Leproux, qui, en plus d'une grande disponibilité et d'un grand professionnalisme, ont fait preuve d'une grande (y a beaucoup de « grand » là non ?) gentillesse. Je tiens également à remercier Mr. Mohamed Selkti pour m'avoir permis d'obtenir des clichés RX d'une de mes lactones.

Je veux ensuite remercier tous les autres thésards de cet UMR, engagés dans la même galère que moi depuis 36 mois. En particulier, je souhaite adresser un énorme merci à Marie Reille avec laquelle j'ai partagé de sacrés moments à la fac ou en dehors. Ce fut un réel plaisir de se changer (ou non) les idées en ta compagnie et de celle d'Aurélie Blond, désormais ex-UMR et carrément délirante. Je n'oublie pas Mélissa Boulதாகის, un peu réservée de prime abord mais tellement chaleureuse après et Eric Merlet, « mon idole », qui, par sa bonne humeur et sa grande sociabilité est un acteur essentiel à la bonne intégration de toute nouvelle personne intégrant l'UMR. Merci à vous !

Un gros merci également aux stagiaires que j'ai pu suivre de près ou de loin, qui ont sacrément boosté le projet ; à savoir Anne-doriane Manick, la toute première que j'ai encadrée, Julie Lemonnier, Camille Lecourt (qui a accompli un gros boulot sur les allénols) ou encore Caroline Jacq.

Je n'oublie évidemment pas de remercier le vendeur de kébab, rue du Val de Grâce, qui, par le biais de son merveilleux complet samouraï algérienne galette, a illuminé mes journées de durs labeurs.

Attention ! Séquence Emotion !!! Même si je la remercie tous les jours depuis deux ans maintenant, je souhaite désormais en laisser une trace dans ce manuscrit...Il était une fois, Baloché Mout-Mout, heu, Valérie Toum, autrefois post doc au labo, désormais à mes cotés dans la vie. Je n'aurai pas pu accomplir tout ce travail sans son soutien, sa bonne humeur, sa façon de me dire que je suis le meilleur...Tu m'as accompagné tout au long de ces années, je t'en serai toujours reconnaissant !

Enfin, ces dernières lignes sont évidemment dédiées à mes parents, à mes bro'. Vous m'avez tous été d'une aide précieuse, la famille quoi !

Je n'ai oublié personne ?! Nan ?! C'est bon ?! Alors je vous souhaite maintenant une bonne lecture de ce manuscrit de thèse.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	17
CHAPITRE I : LA THAPSIGARGINE	23
I LA FAMILLE DES THAPSIGARGINES	23
II DECOUVERTE DE LA THAPSIGARGINE	25
III BIOSYNTHESE DE LA TG	26
IV POTENTIALITE THERAPEUTIQUE DE LA THAPSIGARGINE	28
IV.1.1 <i>L'inhibition de la SERCA par la Tg</i>	30
IV.1.2 <i>Le cancer de la prostate et la Tg</i>	34
IV.1.3 <i>Le paludisme et la Tg</i>	38
IV.1.4 <i>Tg : études de relation structure/activité (SAR)</i>	40
CHAPITRE II : SYNTHÈSE ET APPROCHES DE LA THAPSIGARGINE	45
I SYNTHÈSE DE LEY	46
II INSTALLATION DES POINTS CLES DE LA SYNTHÈSE	47
II.1.1 <i>Construction du motif bicyclique 5-7</i>	47
II.1.1.1 Stratégie de Ley	48
II.1.1.2 Stratégie de Kaliappan	48
II.1.1.3 Stratégie de Massanet	49
II.1.1.4 Stratégie de Deprés	49
II.1.2 <i>Mise en place des centres C6, C7, C8 et C11</i>	50
II.1.2.1 Stratégie de Ley	50
II.1.2.2 Stratégie de Massanet	51
II.1.2.3 Stratégie de Deprés	52
II.1.2.4 Stratégie de Kaliappan	53
II.1.3 <i>Installation des centres C10, C1, C2 et C3</i>	53
II.1.3.1 Stratégie de Ley	54
II.1.3.2 Stratégie de Massanet	55
CHAPITRE III : STRATEGIE DE SYNTHÈSE ET METHODOLOGIES ASSOCIEES	59
I STRATEGIE DE SYNTHÈSE	59
II METHODOLOGIES ASSOCIEES	63
II.1.1 <i>Synthèses des sesquiterpènes bicyclo[5.3.0]décane</i>	63
II.1.1.1 Installation préliminaire du cycle à cinq chaînons	64
II.1.1.2 Installation préliminaire du cycle à sept chaînons	66
II.1.1.3 Transpositions de cycle	68
II.1.1.4 Synthèse du motif hydroazulène en une étape	69
II.1.2 <i>La réaction de Pauson-Khand</i>	71
II.1.2.1 Réaction de Pauson-Khand ène-yne	71

II.1.2.1.1	Introduction.....	71
II.1.2.1.2	Réaction de Pauson-Khand catalysée par d'autres sources métalliques	78
II.1.2.1.3	Application de la réaction de Pauson-Khand ène-yne à la synthèse de produit naturel.....	82
II.1.2.2	Réaction de Pauson-Khand allène-yne	86
II.1.2.2.1	Principe	86
II.1.2.2.2	π interne vs. π externe.....	87
II.1.2.2.3	Synthèse de composés comportant un système bicyclique 5-7 ou 5-8	92
II.1.2.2.4	Réaction de Pauson-Khand allène-yne en version asymétrique	95
II.1.2.2.5	Application de réaction de Pauson-Khand allène-yne à la synthèse de produits naturels.....	97
<i>II.1.3</i>	<i>Propargylation asymétrique des aldéhydes.....</i>	<i>100</i>
II.1.3.1	Introduction	100
II.1.3.2	Réaction de propargylation asymétrique en version stœchiométrique.....	100
II.1.3.2.1	Réaction de propargylation asymétrique avec un organoborane	100
II.1.3.2.2	Réaction de propargylation asymétrique avec un organo-alane	102
II.1.3.2.3	Réaction de propargylation asymétrique avec un organo-indium	103
II.1.3.2.4	Réaction de propargylation asymétrique par transposition.....	104
II.1.3.3	Réaction de propargylation asymétrique en version catalytique.....	106
II.1.3.3.1	Réaction de propargylation asymétrique avec un organobore	106
II.1.3.3.2	Réaction de propargylation asymétrique avec un organosilane.....	108
II.1.3.3.3	Réaction de propargylation asymétrique avec un organozinc	109
II.1.3.3.4	Réaction de propargylation asymétrique avec un organocuivre	110
II.1.3.3.5	Réaction de propargylation asymétrique avec un organochrome	111
<i>II.1.4</i>	<i>Synthèse stéréosélective d'alcools propargyliques secondaires</i>	<i>114</i>
II.1.4.1	Introduction	114
II.1.4.2	Réduction énantiosélective d'ynones achirales.....	114
II.1.4.2.1	Réduction asymétrique par transfert d'hydrure	114
II.1.4.2.2	Réduction par hydrogénation asymétrique	118
II.1.4.2.3	Réduction énantiosélective par voie enzymatique.....	119
II.1.4.3	Addition nucléophile d'acétylures métalliques.....	119
II.1.4.3.1	Complexes de zinc	120
II.1.4.3.2	Complexes de bore.....	121
II.1.4.3.3	Complexes d'indium	122
II.1.4.3.4	Complexes de titane	122
II.1.4.3.5	Complexes de chrome	123

CHAPITRE IV : SYNTHÈSE DE PREMIÈRE GÉNÉRATION - ELABORATION D'UN MODÈLE.. 127

I	STRATÉGIE GÉNÉRALE DE SYNTHÈSE.....	127
II	SYNTHÈSE DU MODÈLE 92	128
II.1.1	<i>Mise en place du centre chiral C7.....</i>	<i>128</i>
II.1.2	<i>Formation du précurseur allène-yne : voies A et B.....</i>	<i>130</i>
II.1.2.1	Voie A : construction initiale de la partie Nord (chaîne C8-C2).....	131
II.1.2.2	Voie B : construction initiale de la partie Sud (chaîne C6-C4).....	134
II.1.3	<i>Formation du précurseur allène-yne : voie C</i>	<i>139</i>
II.1.4	<i>Réaction de Pauson-Khand.....</i>	<i>144</i>

III	CONCLUSION	145
CHAPITRE V : VERS LA SYNTHÈSE DU PRODUIT NATUREL : PREMIÈRE APPROCHE.....		151
I	MISE EN PLACE DE LA PARTIE SUD	152
I.1.1	<i>Clivage de l'éther de trityle en fin de séquence.....</i>	<i>152</i>
I.1.2	<i>Clivage précoce de l'éther de trityle</i>	<i>157</i>
II	MISE EN PLACE DE LA PARTIE NORD.....	163
II.1.1	<i>Réaction de propargylation.....</i>	<i>164</i>
II.1.1.1	Contrôle par le substrat.....	164
II.1.1.2	Version asymétrique.....	166
II.1.2	<i>Vers la synthèse de l'allène-yne, précurseur de PKR.....</i>	<i>168</i>
III	CONCLUSION	169
CHAPITRE VI : VERS LA SYNTHÈSE DU PRODUIT NATUREL : DEUXIÈME APPROCHE.....		175
I	STRATEGIE	175
II	SYNTHÈSE	177
II.1.1	<i>Synthèse de l'ényneol 176.....</i>	<i>177</i>
II.1.2	<i>Mise en place du centre C8 : réaction de propargylation.....</i>	<i>178</i>
II.1.3	<i>Mise en place des centres C6, C7, C11 et du motif lactonique</i>	<i>180</i>
II.1.3.1	Mise en place du centre C11 et de la lactone.....	181
II.1.3.2	Mise en place des centres C6 et C7	182
II.1.4	<i>Vers la synthèse du précurseur de PKR.....</i>	<i>184</i>
III	CONCLUSION	185
CHAPITRE VII : ÉTUDE DE LA RÉACTION DE PAUSON-KHAND ALLÉNOL-YNE		
INTRAMOLECULAIRE		189
I	RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	190
II	PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE – STRATEGIE.....	191
II.1.1	<i>Substrats carbonés</i>	<i>191</i>
II.1.2	<i>Substrats azotés.....</i>	<i>191</i>
III	SYNTHÈSE	192
I	<i>Synthèse des différents allènes.....</i>	<i>192</i>
I.1.1	<i>Synthèse des précurseurs allénol-yne.....</i>	<i>193</i>
I.1.1.1	Substrats carbonés	193
I.1.1.2	Substrats azotés.....	194
I.1.2	<i>Réaction de Pauson-Khand allénol-yne</i>	<i>195</i>
I.1.2.1	Substrats carbonés	195
I.1.2.2	Substrats azotés.....	200
II	CONCLUSION	200
CONCLUSION GÉNÉRALE		207
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		217

PARTIE EXPERIMENTALE : SYNTHÈSE DE PREMIÈRE GÉNÉRATION - ELABORATION D'UN MODELE.....	225
PARTIE EXPERIMENTALE : VERS LA SYNTHÈSE DU PRODUIT NATUREL - PREMIÈRE APPROCHE	266
PARTIE EXPERIMENTALE : VERS LA SYNTHÈSE DU PRODUIT NATUREL - DEUXIÈME APPROCHE	299
PARTIE EXPERIMENTALE : ÉTUDE SUR LA RÉACTION DE PAUSON-KHAND ALLENOL-YNE INTRAMOLECULAIRE	311

Listes des abréviations

SERCA	SarcoEndoplasmic Reticulum Calcium ATPases
ATP	Adénosine TriPhosphate
THP	TétraHydroPyranyl
Me	Méthyl
Et	Ethyl
NaOMe	Méthylate de sodium
MeOH	Méthanol
Et ₂ O	Diéthyléther
h	heure/hour
AcOH	Acide acétique
OAc	Acétate
MeLi	Méthyle de Lithium
Cl ₃ CCOCl	Chlorure de trichloroéthane
Pyr	Pyridine
DMF	Diméthylformamide
THF	Tétrahydrofurane
t.a.	température ambiante
<i>t</i> -BuLi	<i>Tert</i> -Butyllithium
r.d.	rapport diastéréoisomérique
<i>t</i> -BuOH	<i>Tert</i> -Butanol
j	jour
NMO	<i>N</i> -méthylmorpholine <i>N</i> -Oxyde
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
éq	équivalent
°C	degré celsius
DME	Diméthoxyéthane
MOMCl	Chlorure de méthoxyméthane
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	Diméthylaminopyridine
TMS	Triméthylsilyl
TMSCl	Chlorure de triméthylsilane

DMDO	Diméthylidioxirane
SEM	Triméthylsilyléthoxyméthyl
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
GP	Groupe protecteur
PKR	Pauson-Khand Reaction
PCy ₃	Tricyclohexylphosphyl
Cp	Cyclopentanediényl
EtOH	Ethanol
PCC	Chlorochromate de pyridinium
min	minute
CAN	Nitrate de cérium et d'ammonium
<i>i</i> -Pr	isopropyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
Ts	Tosyl
Å	Angström
M	Métal
CN	Cyano
Tol	Tolyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
Bn	Benzyl
atm	atmosphère
Ar	Aryl
COD	Cycloocta-1,5-diène
BINAP	2,2'-bis-1,1'-binaphtyle
dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane
TMANO	<i>N</i> -oxyde de triméthylamine
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DFT	Density Functional Theory
Rdt	Rendement
Piv	Pivalate
SE	Substitution Electrophile
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
re	rapport énantiomérique

ed	excès diastéréoisomérique
ee	excès énantiomérique
Réd	Réduction
SN	Substitution Nucléophile
Nu	Nucléophile
Ox	Oxydation
LAH	Tétrahydruroaluminat de lithium
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bu	Butyl
Cy ₂ NMe	Dicyclohexylméthylamine
TESCl	Chlorure de Triéthylsilane
DIBAL-H	Hydru de diisobutylaluminium
TrCl	Chlorure de triphénylméthane
Tr	Triphénylméthyl (ou trityl)
TBHP	Hydropéroxyde de <i>tert</i> -butyle
DET	Tartrate de diéthyle
vs	versus
c	concentration
RMN	Résonnance magnétique nucléaire
quant.	quantitatif
Imid	Imidazole
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
PMP	<i>Para</i> -méthoxyphényl
MPA	Acide méthoxyphénylacétique
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
<i>ent</i>	Enantiomère
SO ₃ .Pyr	complexe sulfure trioxide pyridine
PMB-TCAI	Paraméthoxybenzyl trichloroacétimide
T.M.	Tamis moléculaire
L	Ligand
(DHQD) ₂ PYR	D-Hydroquinidine 2,5- diphényl-4,6-pyrimidinediyl diéther

(DHQ) ₂ PYR	Hydroquinidine 2,5- diphényl-4,6-pyrimidinediyl diéther
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Cb	Carbamate
BnBr	Bromure de benzyle
TsCl	Chlorure de tosyle

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

La thapsigargine (Tg) est un produit naturel qui inhibe sélectivement, à l'échelle subnanomolaire, les pompes SERCA, des calcium-ATPases du reticulum sarco/endoplasmique, induisant ainsi une cascade moléculaire résultant en l'apoptose cellulaire.

Le mécanisme d'action de la Tg n'est pas dépendant du cycle cellulaire, d'où une action sur des cellules cancéreuses à multiplication lente.

Le cancer de la prostate constitue un problème important de santé publique. Cette maladie devient actuellement le cancer non cutané le plus répandu chez l'homme. Les tumeurs de la prostate sont androgéno-dépendantes au début de leur évolution et sont donc sensibles à l'hormonothérapie. Cependant, la plupart des cancers de la prostate progressent pour devenir des maladies androgéno-indépendantes, pour lesquelles aucun traitement efficace n'existe actuellement. La prolifération lente des cellules androgéno-indépendantes tumorales pourrait expliquer le fait qu'elles soient relativement peu sensibles aux chimiothérapies standard basées sur l'utilisation d'antimitotiques.

Il a été montré récemment que la croissance de cellules cancéreuses de prostate inoculées à des souris était stoppée après administration de dérivés de la Tg par voie intra-veineuse.

Cependant, étant donné le caractère ubiquitaire de la SERCA, l'absorption systémique de Tg résulterait en des effets indésirables sévères. Très récemment, un ciblage sélectif de la prostate a été réalisé par une prodrogue de la Tg (G202) ; ce composé, consistant en un peptide spécifique de la PSMA (« prostate-specific membrane antigen ») couplé à la Tg est actuellement en essais cliniques phase I.

Sur le plan structural, la Tg est un sesquiterpène hautement oxygéné appartenant à la famille des 6,12-guaianolides, isolé d'une plante méditerranéenne *Thapsia garganica*. La structure chimique de ce produit naturel est particulièrement complexe car composée d'un squelette tricyclique polyoxygéné fonctionnalisé par cinq fonctions esters différentes et huit centres asymétriques (Figure 1).

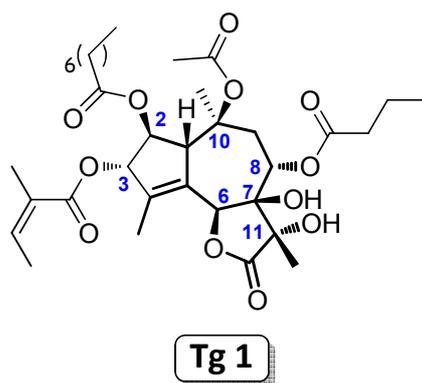


Figure 1

Cependant, l'utilisation de la Tg est limitée à la fois par sa dépendance en produits naturels et par le manque de diversité structurale des analogues préparés par hémisynthèse à partir du produit naturel lui-même.

Disposer d'analogues de la Tg issus de la synthèse totale serait donc bienvenu.

En novembre 2010, il a été initié un programme de recherche multidisciplinaire ayant pour objectif un accès original et efficace à des nouveaux analogues actifs de Tg par synthèse totale ou partielle (hémisynthèse) (ANR blanche "Thaser" 2010).

Ce projet est composé de trois parties en étroite relation :

1/ la synthèse totale de ce sesquiterpène lactonique,

2/ l'élaboration d'analogues par le biais de deux voies complémentaires, synthèse totale et hémisynthèse,

et enfin, dans un volet plus avancé du projet,

3/ une étude des interactions molécules synthétisées / SERCA par des expériences de mesures de l'inhibition et de co-cristallisation.

La cytotoxicité des analogues synthétisés sera évaluée par les laboratoires Pierre Fabre.

Cinq groupes de recherche, de compétence complémentaire, travaillent sur ce projet.

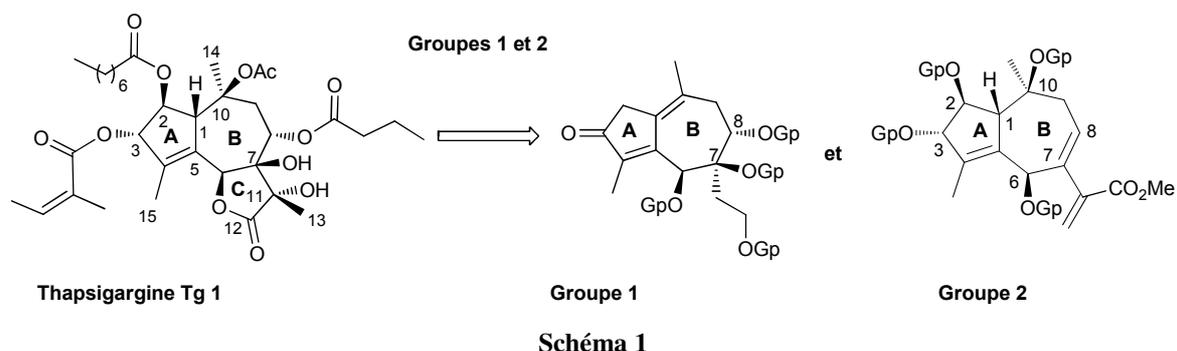
Les groupes 1 (Pr Janick Ardisson, UMR 8638, Université Paris Descartes) et 2 (DR Jean-Pierre Férézou, UMR 8182, Université Paris-Sud) sont en charge de la synthèse totale de la Tg elle-même ainsi que de celle d'analogues.

Le groupe 3 (Pr Brigitte Deguin, UMR 8638, Université Paris Descartes) assure l'étude de l'accès à des analogues de la Tg par hémisynthèse.

Le groupe 4 (Dr Martin Picard, UMR 8015, Université Paris Descartes) réalisera les expériences de co-cristallisation des molécules synthétisées et de la SERCA en vue d'une étude de relations structure-activité.

Dans le cadre de cette ANR, l'objectif premier des groupes 1 et 2 repose sur la synthèse totale multi-étapes de la Tg, selon une stratégie modulable susceptible d'être appliquée ensuite à la synthèse d'analogues.

Chaque partenaire a étudié une approche différente pour accéder respectivement à deux intermédiaires de synthèse bicycliques [A-B] fonctionnalisés. L'étape-clé pour le groupe 1 a consisté en une réaction intramoléculaire de Pauson-Khand allène-yne et pour le groupe 2, en une fermeture de cycle par métathèse ène-yne (Schéma 1).



Ce manuscrit présente notre contribution à la mise au point d'une approche de synthèse de la thapsigargine **1** par réaction de cyclisation de Pauson-Khand allène-yne.

Le plan adopté pour ce manuscrit est le suivant :

Après une présentation de la Tg sur le plan structural et biologique (Chapitre I), seront exposées la synthèse totale et les approches synthétiques décrites dans la littérature (Chapitre II).

La stratégie de synthèse étudiée au cours de cette thèse et les méthodologies associées feront l'objet du chapitre III.

Les chapitres suivants (chapitres IV à VI) seront consacrés à la présentation des deux approches développées.

Enfin, une étude méthodologique concernant la réaction de Pauson-Khand allénol-yne clôturera ce travail de thèse (chapitre VII).

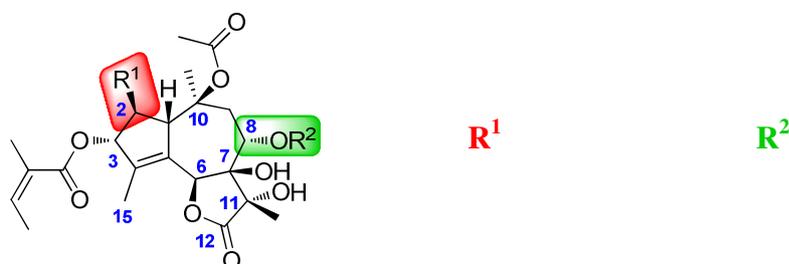
CHAPITRE I :
LA THAPSIGARGINE

Chapitre I : La thapsigargine

Ce premier chapitre sera consacré à une présentation de la thapsigargine aussi bien sur le plan structural que biologique.

I La famille des thapsigargines

La thapsigargine (Tg) fait partie d'une famille du même nom comprenant au moins dix-sept composés ayant une structure tricyclique 5-7-5. Ces sesquiterpènes lactoniques ne diffèrent que par la nature des esters en position 2 et 8, à l'exception du trilobolide, du nortrilobolide et de la thapsivillosine F qui ne comportent pas de fonction oxygénée en C2 (Figure 2).



thapsigargine (Tg)	<i>O</i> -Oct	But
trilobolide	H	(<i>S</i>)-2-MeBut
nortrilobolide	H	But
thapsivillosine F	H	Sen
thapsivillosine C	<i>O</i> -Oct	2-MeBut
thapsigargicine	<i>O</i> -Hex	But
thapsitranstagine	<i>O</i> - <i>i</i> -Val	2-MeBut
thapsivillosine A	<i>O</i> -Ang	Sen
thapsivillosine B	<i>O</i> -Ang	2-MeBut
thapsivillosine D	<i>O</i> -6-MeOct	Sen
thapsivillosine E	<i>O</i> -6-MeOct	2-MeBut
thapsivillosine G	<i>O</i> -6-MeHep	2-MeBut
thapsivillosine H	<i>O</i> -Ang ou -Sen	Ang ou Sen
thapsivillosine I	<i>O</i> -Ang	But
thapsivillosine J	<i>O</i> - <i>i</i> -Val	But
thapsivillosine L	<i>O</i> -But	But
thapsivillosine K	<i>O</i> -Sen	2-MeBut

But = butanoyl, Sen = sénécioyl, Ang = angéloyl, Hex = hexanoyl, Hep = heptanoyl, Oct = octanoyl, *i*-Val = isovalérolyl

Figure 2

Les terpénoïdes peuvent être divisés en plusieurs familles basées sur le nombre d'unités isoprénoïdes qui les compose. Les sesquiterpènes ou sesquiterpénoïdes sont l'une de ces familles. Ils possèdent quinze carbones résultant de l'assemblage de trois unités isoprénoïdes.

Cette famille présente notamment des composés ayant un motif de type bicyclo[5.3.0]décane. Les sesquiterpènes lactoniques qui possèdent ce squelette peuvent être divisés en deux catégories : les guaianolides et les pseudo-guaianolides, comportant une structure similaire, à savoir, un bicyclic 5-7 fusionné à un motif γ -lactonique. La différence ne provient que de la position du groupement méthyle, en C4 pour les guaianolides, en C5 pour les isomères pseudo-guaianolides.

Par ailleurs, il est à noter qu'au sein de chacune de ces catégories, il existe deux types de molécules selon la position du motif γ -lactonique, en 6, 12 ou en 8, 12 (Figure 3).

Par définition, la thapsigargine fait donc partie des guaian-6,12-olides.

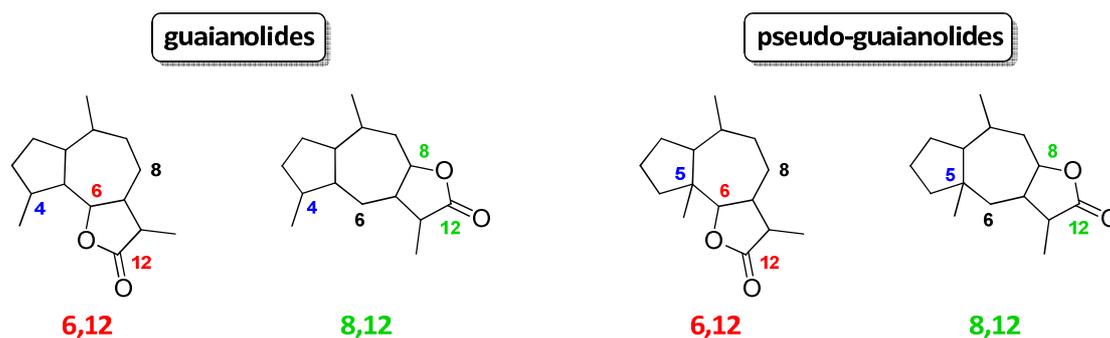


Figure 3

Les guaianolides sont l'une des familles les plus abondantes parmi les sesquiterpènes lactoniques. De nombreuses synthèses totales de ces composés biologiquement actifs ont d'ailleurs été décrites, notamment celles du compressanolide,¹ de la (-)-estafiatine² et de la déhydrocostus-lactone (Figure 4).³

¹ a) Devreese, A. A.; Declercq, P. J.; Vandewalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4767–4770; b) Devreese, A. A.; Demuynck, M.; Declercq, P. J.; Vandewalle, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3049–3054; c) Devreese, A. A.; Demuynck, M.; De Clercq, P. J.; Vandewalle, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3039–3048.

² Edgar, M. T.; Greene, A. E.; Crabbe, P. J. *Org. Chem.* **1979**, *44*, 159–160.

³ Rigby, J. H.; Wilson, J. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8217–8224.



Figure 4

II Découverte de la thapsigargine

Le trilobolide a été le premier composé de la famille des thapsigargines à avoir été isolé, de *Laser trilobum*, en 1968. La dégradation de ce produit naturel et l'identification de sa chaîne latérale de type (S)-2-méthylbutanoyle, a permis la détermination complète de sa structure par cristallographie.⁴

Hormis le trilobolide, les autres molécules de la famille ont été isolées de plantes du genre *Thapsia* appartenant à la famille des Apiaceae. Ainsi, en 1978, la thapsigargine a été extraite et isolée de *Thapsia garganica*, une ombellifère poussant communément dans le bassin méditerranéen (Figure 5).⁵



Figure 5

L'équipe de Christensen en 1985 est ensuite parvenue à effectuer la première attribution de la configuration de l'ensemble des centres asymétriques du produit naturel.⁶

⁴ Kutshabsky, I.; Reck, G.; Pfeiffer, D.; Ripperger, H. *Z. Chem.* **1984**, *24*, 24.

⁵ a) Christensen, S. B.; Rasmussen, U.; Sandberg, F. *Acta Pharm. Suec.* **1978**, *15*, 133-136; b) Christensen, S. B.; Larsen, I. K.; Rasmussen, U.; Christophersen, C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 649-652.

⁶ a) Christensen, S. B.; Norup, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 107; b) Christensen, S. B. *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1988**, *42*, 623; c) Andersen, A.; Cornett, C.; Lauridsen, A.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 340-346; d) Christensen, S. B.; Andersen, A.; Smitt, U. W. *Prog. Chem. Nat. Prod.* **1997**, *71*, 129-127; e) Liu, H.; Jensen, K. G.; Tran, L. M.; Chen, M.; Zhai, L.; Olsen, C. E.; Sohoel, H.; Denmeade, S. R. Isaacs, J.

Actuellement, il est possible d'obtenir le produit naturel selon deux procédés :

- par extraction de sources végétales,
- ou par voie chimique (une seule synthèse totale a été effectuée par l'équipe de Ley en 2007)⁷

En 2007, l'équipe d'Appendino a mis au point la première méthode d'isolement de la Tg à grande échelle (multi-grammes), à partir des fruits de *Thapsia garganica*. Un rendement de 0.32% a été obtenu après extraction par l'acétone et purification par chromatographie sur gel de silice, augmentant ainsi les rendements initiaux obtenus par Christensen.⁸

Très récemment, dans le cadre de la collaboration ANR Thaser (équipe 3), la mise en œuvre d'une nouvelle méthode d'extraction et de purification a permis d'optimiser considérablement le processus d'isolement de la Tg à grande échelle.

L'utilisation d'un appareil d'extraction sous pression s'est révélée parfaitement adaptée à l'extraction sécurisée de plusieurs kilogrammes de racines cryobroyées, en minimisant les quantités de solvant, et réduisant considérablement les temps d'extraction. De plus le procédé de purification a également été totalement revu puisqu'une purification sans silice de la Tg à partir de l'extrait acétonique a pu être mise au point en un « run » par CPC (chromatographie de partage centrifuge).⁹

III Biosynthèse de la Tg

A ce jour, aucune étude n'a permis de prouver le mécanisme exact de la biosynthèse des guaianolides. Cependant, à partir du mécanisme général décrit pour les terpénoïdes, il a été possible de proposer une séquence pour la biosynthèse de la Tg.¹⁰

Le squelette de base des terpènes résulte de l'assemblage tête-queue de deux isomères biochimiquement actifs de l'isoprène, l'isopentényle pyrophosphate (IPP) et le γ,γ -

T.; Christensen, S. B. *Phytochem.* **2006**, *67*, 2651- 2658; f) Lambert, M.; Wolfender, J. L.; Staeck, D.; Christensen, S. B.; Hostettmann, K.; Jaoszewski, J. W. *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 727-735.

⁷ a) Ley, S. V.; Antonello, A.; Balskus, E. P.; Booth, D. T.; Christensen, S. B.; Cleator, E.; Gold, H.; Högenauer, K.; Hü nger, U.; Myers, R. M.; Oliver, S. F.; Simic, O.; Smith, M. D.; S øhoel, H.; Woolford, A. J. A. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 12073-12078; b) Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996-6000.

⁸ a) Appendino, G.; Prosperini, S.; Valdivia C.; Ballero, M.; Colombano, G.; Billington, R. A.; Genazzani, A. A.; Sterner, O. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1213-1217; b) Pagani, A.; Pollastro, F.; Spera, S.; Ballero, M.; Sterner, O.; Appendino, G. *Nat. Prod. Com.* **2007**, *2*, 637-642.

⁹ Ollivier, A.; Grougnet, R.; Cachet, X.; Meriane, D.; Ardisson, J.; Boutefnouchet, S.; Deguin, B. *J. Chromatogr. B* **2013**, *926*, 16-20.

¹⁰ a) Drew, D. P.; Krichau, N.; Reichwald, K.; Simonsen, H. T. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 581-599; b) Schall, A.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2353-2364.

diméthylallyle pyrophosphate (DMAPP). Après deux séquences successives, ionisation du DMAPP puis addition électrophile régiosélective de l'IPP, le farnésyl-pyrophosphate (FPP) est généré. Ce composé est le précurseur de tous les sesquiterpènes linéaires ou cycliques ainsi que de tous les sesquiterpènes lactoniques (Schéma 3).

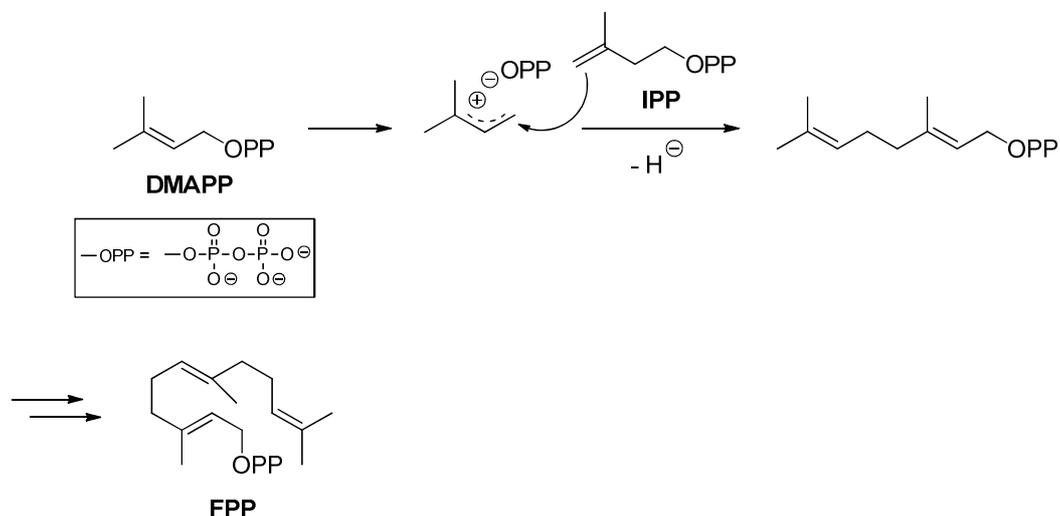


Schéma 2

Les étapes suivantes consistent en la fermeture du cycle à dix chaînons par une suite de réactions, ionisation puis addition électrophile intramoléculaire, avec formation du germacrène B, composé couramment identifié dans la famille des Apiaceae dont fait partie l'espèce *Thapsia garganica* (Schéma 3, étape A).

Le carbone C8 est ensuite aisément activé pour permettre une oxydation allylique (Schéma 3, étape B). Il est d'ailleurs intéressant de noter que seule la conformation α est observée au niveau de ce centre.

La γ -butyrolactone est ensuite synthétisée par action d'une enzyme similaire à celles de type P450 (Schéma 3, étape C). Du fait de la présence du groupement butyloxy en C8, le motif lactonique sera formé exclusivement en 6,12.

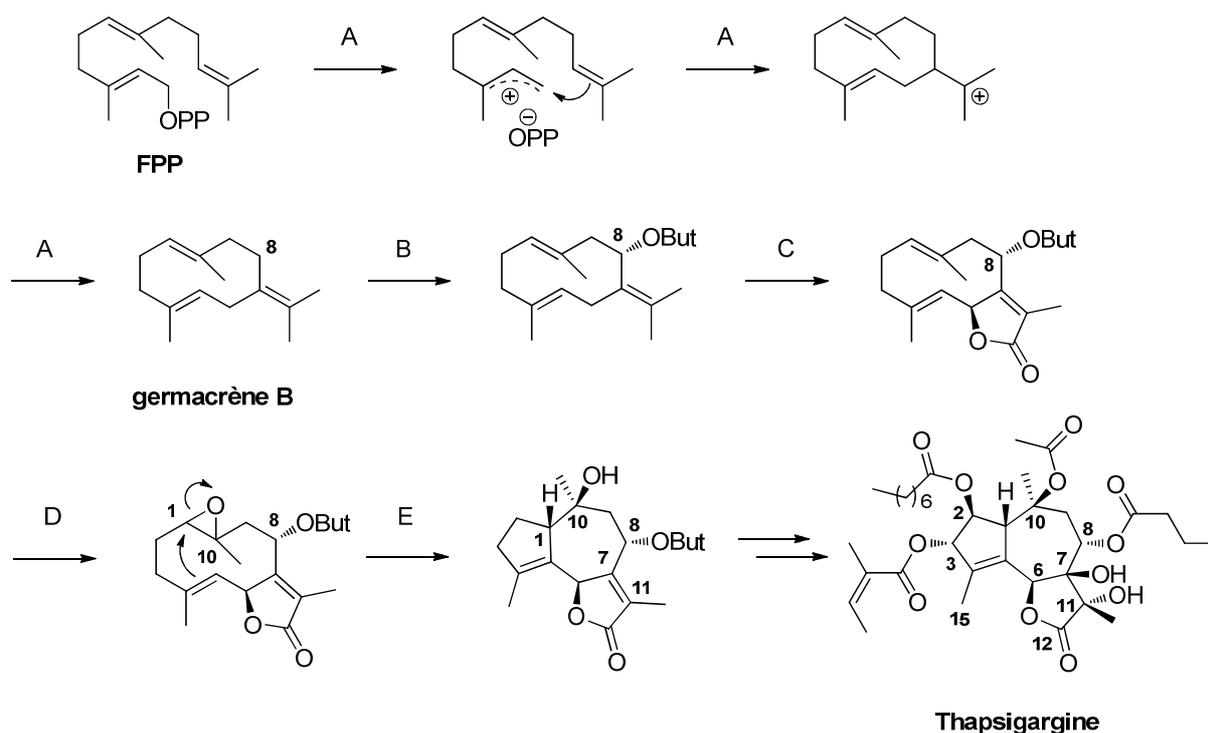


Schéma 3

L'époxydation de la double liaison trisubstituée en C10-C1 (Schéma 3, étape D) initie la dernière étape d'élaboration du squelette guaianolide (Schéma 3, étape E) par fermeture du bicyclic 5-7, par le biais d'enzymes de type P450. Cette cascade réactionnelle permet l'installation stéréosélective des centres $1\beta\text{H}$, $10\alpha\text{CH}_3$ et $11\beta\text{CH}_3$, communs à la plupart des guaianolides provenant des Apiaceae. L'hydroxylation du carbone C7 est rarement observé, la configuration $7\beta\text{-OH}$ est même unique à la famille des thapsigargines. Une plausible explication à ce phénomène serait la formation d'un époxyde en position C7-C11, conduisant au diol C7-C11 *trans*.¹¹

IV Potentialité thérapeutique de la thapsigargine

Les sesquiterpènes lactoniques sont de façon globale des candidats particulièrement prometteurs dans le domaine du traitement du cancer. Un programme de recherche a d'ailleurs été initié il y a quelques années, par le NCI, débouchant sur de nombreux résultats. Ces sesquiterpènes agissent selon différents mécanismes selon leur structure. A titre d'exemple, la présence d'une double liaison exocyclique conjuguée au carbonyle de la lactone confère au parthénolide des propriétés inhibitrices de l'angiogenèse et antimétastatiques. Le

¹¹ Christensen, S. B.; Andersen, A.; Smitt, U. W. *Fortschr. Chem. Org. Naturst* **1997**, *71*, 129-167.

Le pont endoperoxyde de l'artémisinine apporte à cette molécule, la possibilité de générer des radicaux libres selon un mécanisme fer-dépendant, d'où des propriétés antipaludiques mais aussi antitumorales. Enfin la Tg, grâce à une lipophilie élevée générée par les chaînes latérales, peut diffuser facilement à travers les membranes cellulaires et venir inhiber un transporteur du calcium (la SERCA) par le biais d'interactions lipophiles. Ces trois molécules (ou leurs dérivés) sont actuellement en essais cliniques pour le traitement du cancer (Figures 6 et 7).¹²

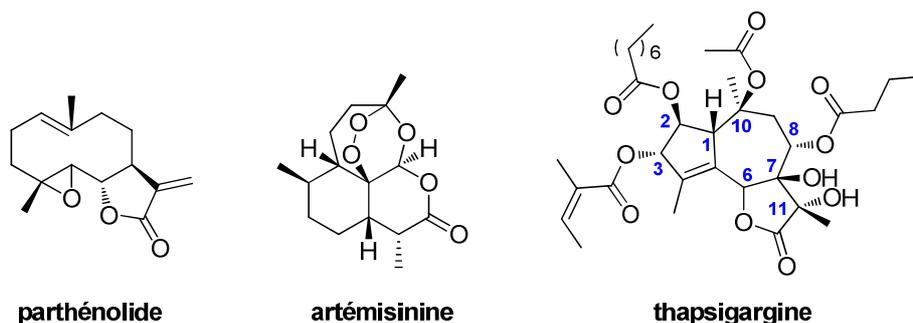
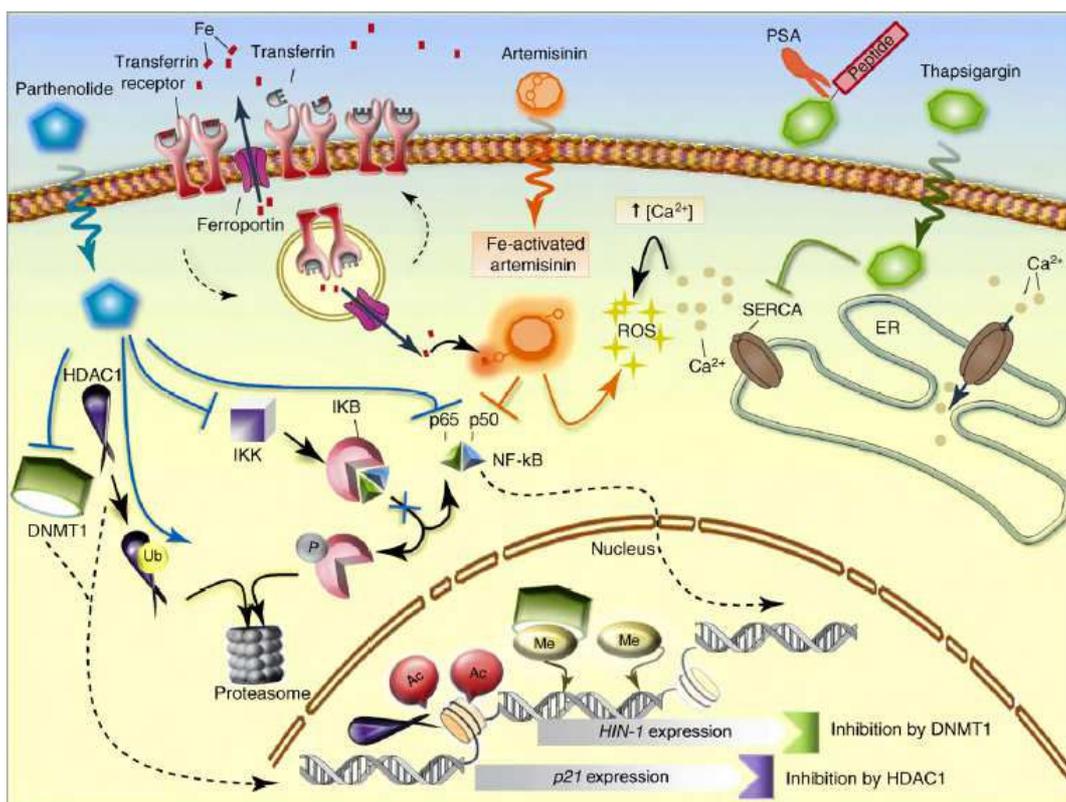


Figure 6



Drug Discovery Today

Figure 7: Mécanisme d'action du parthénolide, de l'artémisinine et de la Tg au niveau des cellules cancéreuses

¹² Ghantous, A.; Gali-Muhtasib, H.; Vuorela, H.; Saliba, N. A.; Darwiche, N. *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 668-678.

La Tg, en inhibant sélectivement les pompes SERCA à l'échelle subnanomolaire, induit une cascade moléculaire résultant en l'apoptose cellulaire. Ces propriétés peuvent être mises à profit dans le traitement du cancer de la prostate non hormono-dépendant. Il a également été montré que la Tg possédait une activité antimalarique par inhibition de la PfATP6, un transporteur de Ca^{2+} spécifique du *Plasmodium falciparum*.

Une présentation des relations structure-activité, bien qu'encore succinctes, clôturera le chapitre.

IV.1.1 L'inhibition de la SERCA par la Tg

La modulation de l'homéostasie du calcium est essentielle pour une grande variété de phénomènes cellulaires.¹³ Plus spécifiquement, la maintenance du taux de calcium dans le lumen du reticulum endoplasmique (RE) est un facteur critique pour la croissance cellulaire. Il a été montré qu'une altération de la concentration en calcium dans le RE peut entraîner une inhibition de cette croissance.

De nombreux mécanismes permettent la régulation et la maintenance du taux de calcium dans le RE. Notamment, l'accumulation de Ca^{2+} est sous la dépendance d'enzymes ATPases de type P, les SERCAs (Ca^{2+} adénosine triphosphatases du réticulum sarcoplasmique/endoplasmique). Dans les cellules, ces enzymes assurent le transport (le pompage) des ions Ca^{2+} contre un gradient de concentration, du cytoplasme vers le reticulum endoplasmique.

La famille des SERCAs inclut le produit de trois gènes, nommés SERCA1 (ATP2A1), SERCA2 (ATP2A2), et SERCA3 (ATP2A3). Actuellement, 14 isoformes sont connus pour exister dans les cellules humaines, deux SERCA1 (1a et 1b), trois SERCA2 (2a–2c), et six SERCA3 (3a–3f).

Tous les sous-types de SERCA sont inhibés par la Tg, mais avec des constantes d'inhibition (K_i) différentes, variant de 0.2 à 12 nM.

La SERCA1a, inhibée par la Tg avec une constante K_i de 0.2 nM, a été plus particulièrement étudiée. Cette enzyme transmembranaire transporte activement le Ca^{2+} par un mécanisme faisant intervenir un intermédiaire de haute énergie formé par autophosphorylation d'une chaîne acide aspartique. Le cycle catalytique de cette enzyme est classiquement décrit selon

¹³ a) Wootton, L. L.; Michelangeli, F. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 6970-6976; b) Legrand, G.; Humez, S.; Slomianny, C.; Dewailly, E.; Vanden Abeele, F.; Mariot, P.; Wuytack, F.; Prevarskaya, N. *J. Biol. Chem.* **2004**, *276*, 47608-47614.

un modèle E1-E2, dans lequel l'ATPase adopte deux conformations différentes, E1 et E2, respectivement de haute et basse affinité pour le calcium.¹⁴

L'accès à la structure cristalline de la SERCA1a, représentant les deux états intermédiaires E1 et E2 adoptés par la protéine pendant le transport du calcium, a permis de connaître précisément le mécanisme du transport.

La SERCA1a est constituée dans son ensemble de trois domaines cytoplasmiques et de dix hélices transmembranaires. L'état E1 lie deux ions Ca^{2+} et le complexe $\text{Mg}^{2+}/\text{ATP}$, provenant du côté cytosol de la membrane, d'où phosphorylation de l'enzyme. Cet état E1 phosphorylé change alors de conformation, pour conduire à l'état E2 avec libération des deux ions Ca^{2+} dans le lumen du RE. La déphosphorylation et le passage de E2 à E1 permettent la continuité du cycle catalytique.

La Tg inhibe la pompe SERCA à l'échelle subnM (avec une constante de dissociation de 2.2 pM), en verrouillant l'enzyme dans l'état E2, selon une stœchiométrie 1:1, pour former un complexe stable enzyme-E2/Tg, bloquant le cycle catalytique. Cette molécule se lie au milieu de la région transmembranaire, dans un endroit proche de celui de liaison du Ca^{2+} .

L'effet de la liaison de la Tg sur l'activité de la pompe a été largement étudié *in vitro*, *in vivo* et dans les structures cristallines citées ci-dessus, avec observation des conformations E2 en absence de Ca^{2+} mais en présence de Tg (Figure 8).

¹⁴ a) Toyoshima, C.; Nomura, H. *Nature* **2002**, *418*, 605-611; b) Toyoshima, C.; Nakasako, M.; Nomura, H.; Ogawa, H. *Nature* **2000**, *405*, 647-655; c) Toyoshima, C.; Nomura, H.; Sugita, Y. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2003**, *986*, 1-8; d) Olesen, C.; Picard, M.; Winther, A.M.; Gyruup, C.; Morth, J. P.; Oxvig, C.; Møller, J. V.; Nissen P. *Nature* **2007**, *450*, 1036-1042; e) Montigny C., Picard, M., Lenoir, G.; Gauron, C.; Toyoshima, C.; Champeil, P. *Biochemistry* **2007**, *46*, 15162-15174.

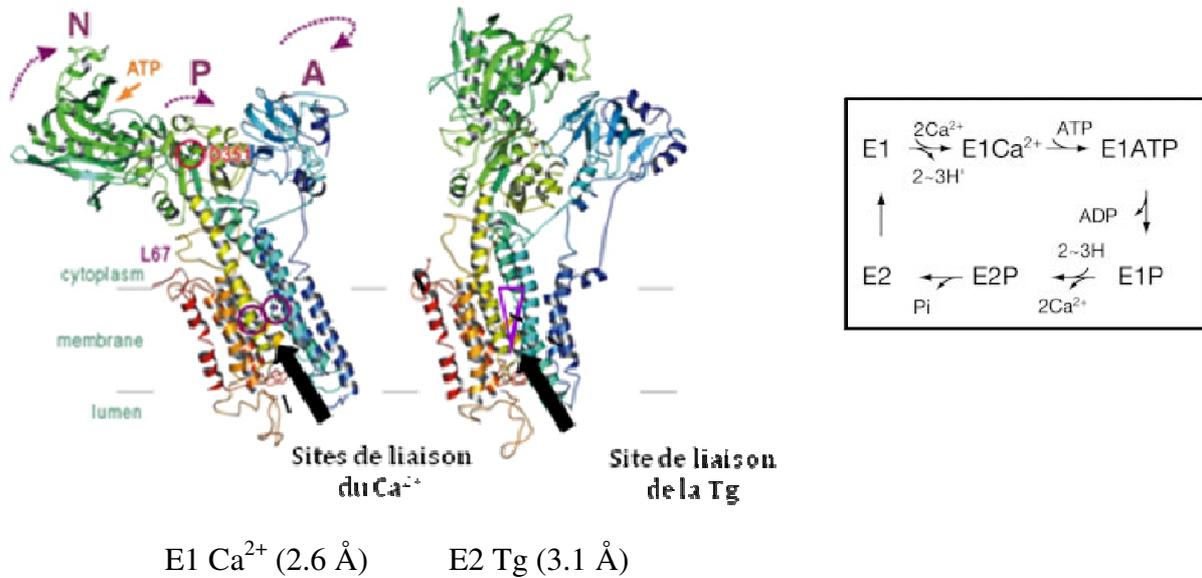


Figure 8 : Représentation de la structure cristalline de la SERCA1a de muscle de lapin en conformation E1 Ca^{2+} (liée à 2 Ca^{2+} , à gauche) et en conformation E2 Tg (en absence des 2 Ca^{2+} mais en présence de Tg, à droite). Domaines cytoplasmiques: domaine A (Ancrage), domaine N (Nucléotide, site de liaison de l'adénosine de l'ATP avec Phe487) et domaine P (site de Phosphorylation avec l'Asp 351).

La Tg se lie à la SERCA1a dans sa conformation E2, dans une poche hydrophobe formée par les hélices transmembranaires M3, M5 et M7, avec la partie lactonique plus polaire située près de l'interface membranaire entre les résidus Phe256 et Ile829.^{13a,15} Le caractère lipophile du site est engendré par de nombreux résidus hydrophobes. La liaison de la Tg à la SERCA est principalement assurée par des interactions hydrophobes (Figures 9, 10, 11 et 12).¹⁶

¹⁵ a) Paula, S.; Ball, W. J. *Proteins* **2004**, *56*, 595-606; b) Singh, P.; Mhaka, A. M.; Christensen, S. B.; Gray, J. J.; Denneade, S. R.; Isaacs, J. T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3005-3014.

¹⁶ Winther, M.; Liu, H.; Sonntag, Y.; Olesen, C.; Le Maire, M.; Soehoel, H.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B.; Nissen, P.; Møller, J. V. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 28883-28892.

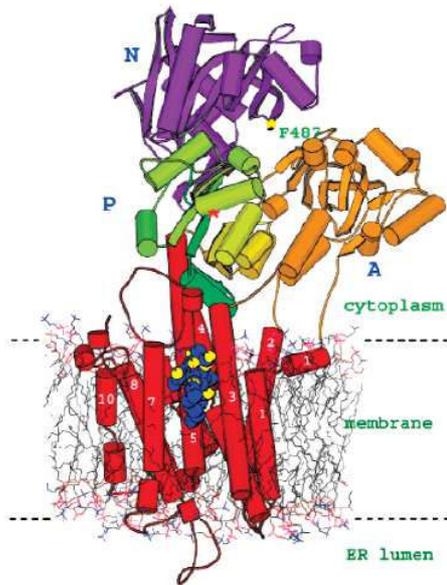


Figure 9 : Site de liaison de la Tg (en bleu et jaune) de la SERCA en conformation E2-Tg.

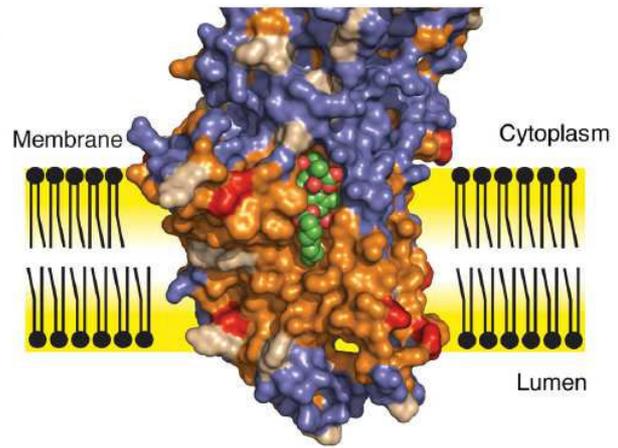


Figure 10 : Site de liaison de la Tg (en vert et rouge) de la SERCA en conformation E2-Tg. En brun, résidus hydrophobes et en bleu, résidus hydrophiles

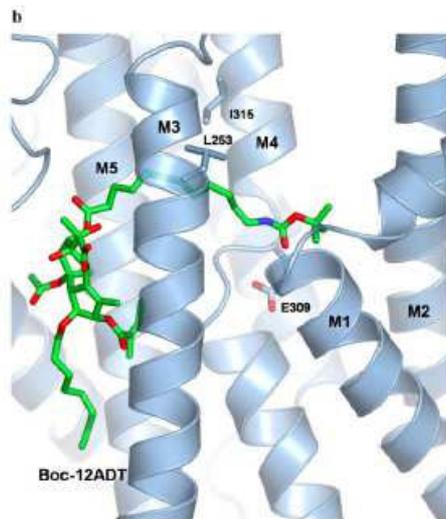


Figure 11 : Site de liaison de la Tg (en vert) de la SERCA en conformation E2-Tg

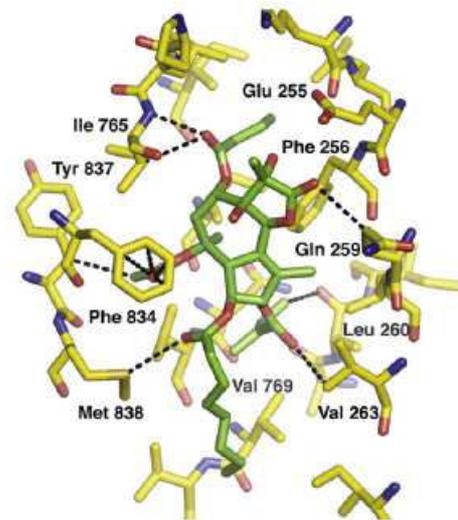


Figure 12 : Localisation des principaux résidus acides amines (en jaune) dans le site de liaison de la Tg (en vert) de la SERCA en conformation E2-Tg

Un premier pharmacophore a été décrit, suggérant des interactions lipophiles importantes entre la SERCA et le groupe acétyle en 10, le groupe angéloyle en 3 et le groupe butanoyle en

8 de la Tg. Deux interactions mineures entre cette pompe et le méthyle 15 et l'octanoyle en 2 ont également été proposées.¹⁷

Le système tricyclique de la Tg pourrait servir uniquement de support pour un bon positionnement des cinq parties lipophiles de la molécule afin d'optimiser leur interaction avec les résidus hydrophobes du site de liaison.¹⁸

La Tg comporte de nombreux atomes d'oxygène d'où la possibilité de liaisons hydrogènes. Cependant, il a été montré qu'il n'y avait qu'une seule liaison hydrogène, d'importance faible, entre l'oxygène du groupe carbonyle de l'ester en C8 et la fonction amide de l'Ile829.

Il est intéressant de remarquer que le site potentiel de liaison de la Tg dans l'état E1 est nettement plus étroit que celui correspondant à l'état E2. De plus, il exposerait les atomes d'oxygène de la Tg à un environnement lipophile non favorable. En comparaison, l'interaction E2/Tg est nettement plus importante, d'où la formation d'un complexe plus stable. D'un point de vue énergétique, la Tg reste liée à la conformation E2 de la SERCA et bloque ainsi toute activité catalytique de l'enzyme.

IV.1.2 Le cancer de la prostate et la Tg

Avec plus de 71 500 nouveaux cas estimés en France en 2010, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent. Rare avant 50 ans, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 70 ans.

Les principales modalités de prise en charge du cancer de la prostate sont la chirurgie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. La chimiothérapie peut également être utilisée, en fonction de l'étendue du cancer au moment du diagnostic.

Dans la majorité des cas, les récepteurs aux androgènes (AR) constituent le fondement et le moteur de la maladie. Ce cancer débute sous une forme androgéno-dépendante qui pourra être traitée par hormonothérapie. Ainsi, le blocage des centres de signalisation des AR, par administration d'analogues ou d'antagonistes de la LH-RH (Luteinizing Hormone/Releasing Hormone) et/ou d'anti-androgènes, confère un réel bénéfice thérapeutique. Cependant, la régression de la croissance de la tumeur n'est le plus souvent que temporaire, et après une

¹⁷ Skytte, D. M.; Møller, J. V.; Liu, H.; Nielsen, H. Ø.; Svenningsen, L. E.; Jensen, C. M.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5634–5646.

¹⁸ Sphoel, H.; Liljefors, T.; Ley, S. V.; Oliver, S. F.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Olsen, C. E.; Isaacs, J. T.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7005-7011.

courte rémission, la tumeur prostatique se développe à nouveau et devient résistante à ce type de thérapie. A ce stade, les tumeurs sont décrites comme androgéno-indépendantes ou hormono-réfractaires, avec un pronostic défavorable. Ce phénomène n'est pas encore bien expliqué mais semble lié à une augmentation de l'expression des AR avec une restauration de la signalisation de ces récepteurs. Il a également été décrit la formation d'AR anormaux.¹⁹

Pour traiter le cancer de la prostate non hormono-dépendant, souvent métastatiques, les molécules les plus fréquemment employées sont le docétaxel, antimitotique stabilisant du fuseau, ou encore (en deuxième intention) le mitoxantrone, agissant au niveau de l'ADN comme inhibiteur de la topoisomérase II (Figure 13).

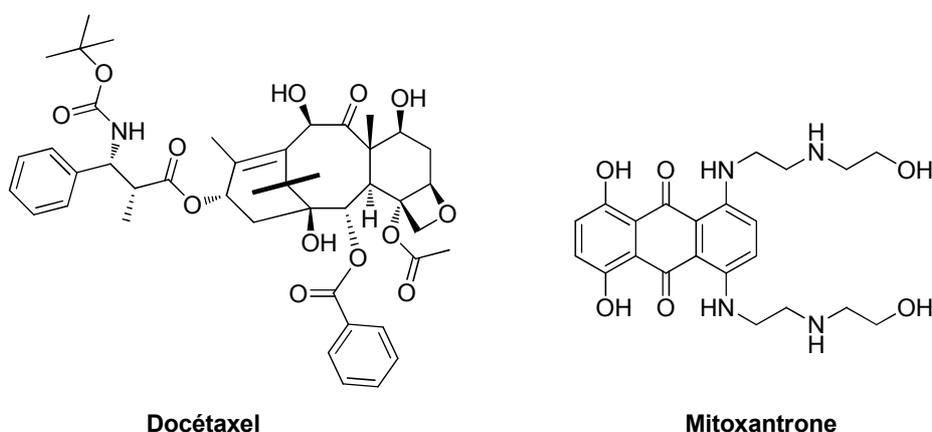


Figure 13

Cependant, actuellement, aucun traitement ne permet de prolonger significativement la vie des hommes atteints de ce type de cancer de la prostate. La prolifération lente des cellules androgéno-indépendantes tumorales pourrait expliquer le fait qu'elles soient relativement peu sensibles aux chimiothérapies standard interférant avec le cycle cellulaire durant la phase de mitose.

Il a été montré que la croissance de cellules cancéreuses de prostate inoculées à des souris était stoppée après administration de dérivés de la Tg par voie intra-veineuse.

La Tg, en inhibant les pompes SERCA sélectivement et à l'échelle subnanomolaire, induit une cascade moléculaire résultant en l'apoptose cellulaire et en une déplétion en récepteurs androgéniques.²⁰

¹⁹ Parray, A.; Siddique, H. R.; Nanda, S.; Konety, B. R.; Saleem, M. *Biologics: Targets and Therapy* **2012**, *6*, 267–276.

²⁰ Denmeade, S. R.; Mhaka, A. M.; Rosen, D. M.; Brennen, W. N.; Dalrymple, S.; Dach, I.; Olesen, C.; Gurel, B.; DeMarzo, A. M.; Wilding, G.; Carducci, M. A.; Dionne, C. A.; Moller, J. V.; Nissen, P.; Christensen, S. B.; Isaacs, J. T. *Sci. Transl. Med.* **2012**, *4*, 140ra86.

Plus précisément, la liaison de la Tg à la SERCA entraîne une diminution du taux de calcium dans le reticulum endoplasmique et une augmentation du calcium cytoplasmique, d'où initiation d'un stress du RE. L'apoptose cellulaire qui en résulte est due à une cascade d'évènements qui est maintenant connue, avec accumulation de protéines « mal repliées » (UPR, unfolded protein response), activation de caspases, libération de facteurs apoptotiques de la mitochondrie et activation directe d'endonucléases calcium-dépendantes qui clivent l'ADN cellulaire (Figure 14).

Le mécanisme d'action de la Tg n'est pas dépendant du cycle cellulaire, d'où une action sur des cellules cancéreuses à multiplication lente.

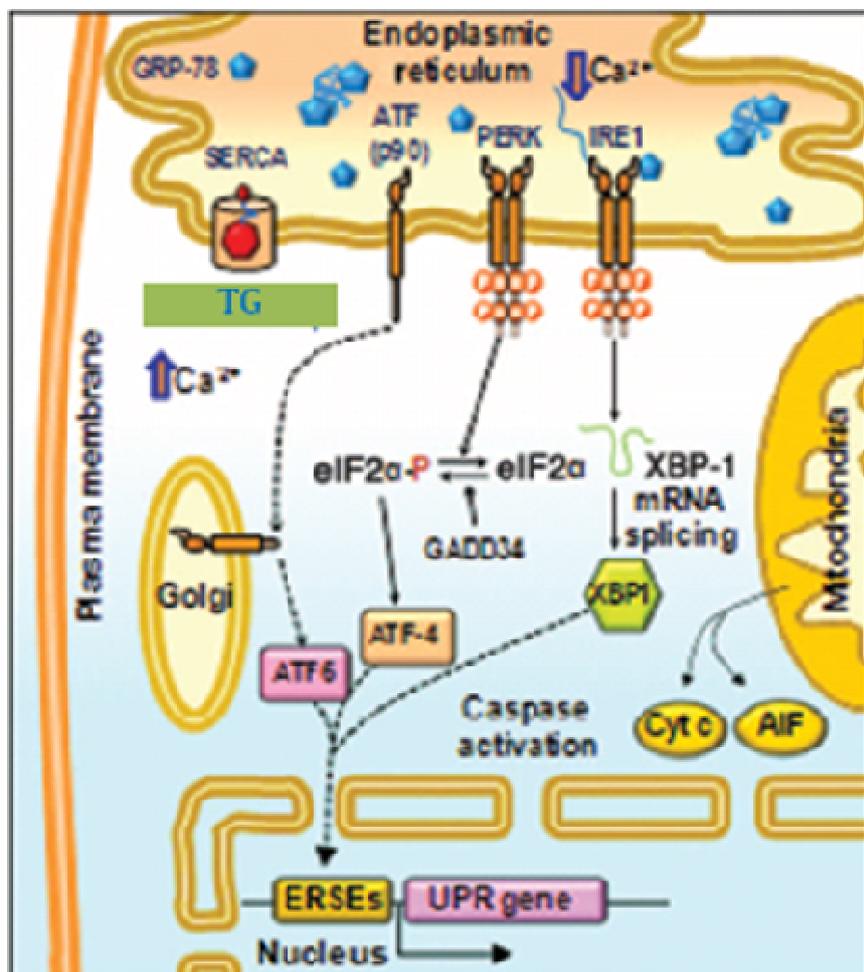


Figure 14 : Cascade apoptotique en réponse au stress du RE, avec initialement, élévation du taux de GRP78 (78-kD glucose-regulated protein), libération et transformation de l'ATF (activating transcription factor) et production d'ATF4 et de XBP-1 (X-box binding protein) conduisant à l'expression des gènes UPR (unfolded protein response). Les facteurs apoptotiques Cyt c (cytochrome c) et AIF (apoptosis inducing factor) sont libérés de la mitochondrie, activant les caspases et l'apoptose.

Cependant, étant donné le caractère ubiquitaire de la SERCA, et la capacité de la Tg à tuer tous les types de cellule, normaux ou malins, cette molécule est très toxique *in vivo* et son absorption systémique résulterait en des effets indésirables sévères.²¹

Le ciblage de la prostate par la Tg a été, dans un premier temps, étudié en mettant à profit la capacité des cellules cancéreuses de prostate de sécréter des enzymes protéolytiques, surexprimées en cas de cancer de la prostate. Ces enzymes, la PSA (prostate specific antigen) et la hK2 (human glandular kallikrein 2), sont caractéristiques et particulièrement substrat-spécifiques. Une première génération de prodrogues a été élaborée en couplant des dérivés de la Tg avec des peptides qui sont des substrats sélectifs de la PSA ou de la hK2, d'où libération de la molécule active à proximité immédiate des cellules cancéreuses de prostate. Différents conjugués Tg/peptides de ce type sont actuellement en essais cliniques pour le traitement du cancer de la prostate (Figure 15).²²

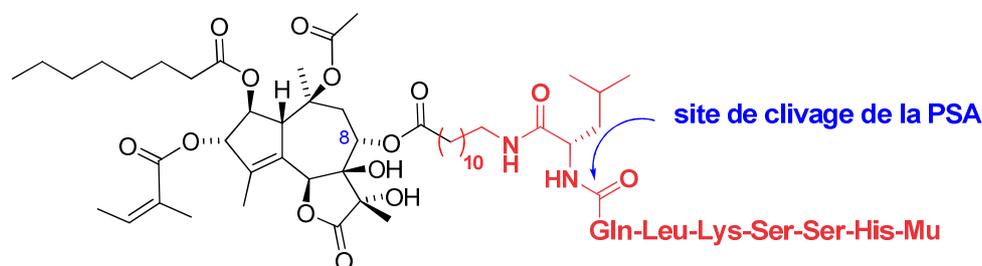


Figure 15 : Prodrogue de première génération

Très récemment, un niveau de ciblage de la prostate particulièrement élevé a été atteint par utilisation de la prodrogue G202. Ce composé consiste en un couplage en C8, comme précédemment, entre un dérivé actif de la Tg, le 12ADT β Asp [12ADT : 8-*O*-(12-aminododécanyloxy)-8-*O*-debutanoyloxy] et un peptide spécifique de la PSMA (prostate-specific membrane antigen). La PSMA est surexprimée dans de nombreux cancers de la prostate (y compris les métastatiques), mais aussi par des cellules endothéliales tumorales.

Une régression tumorale importante a été mesurée *in vivo* pour un panel de cellules cancéreuses humaines de prostate et d'autres types de cancer, à des doses non toxiques pour l'hôte. Des essais cliniques phase I ont été entrepris visant les patients avec des cancers avancés (Figure 16).²⁰

²¹ Christensen, S. B.; Skytte, D. M.; Denmeade, S. R.; Dionne, C.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Isaacs, J. T. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2009**, *9*, 276-294.

²² Denmeade, S. R.; Jakobsen, C. M.; Janssen, S.; Khan, S. R.; Garrett, E. S.; Lilja, H.; Christensen, S. B.; Isaacs, J. T. *J. Natl. Cancer Inst.* **2003**, *95*, 990–1000.

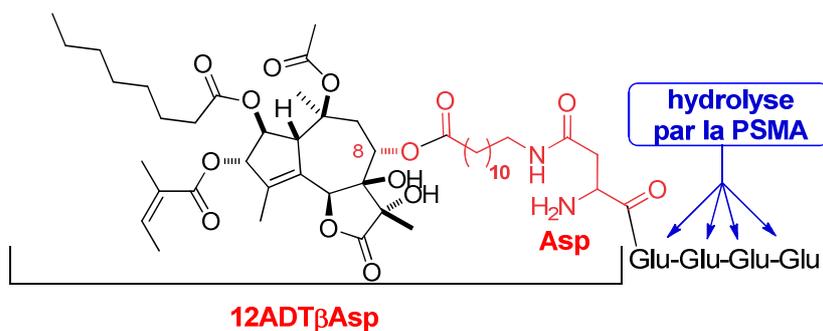


Figure 16 : Prodrogue G202

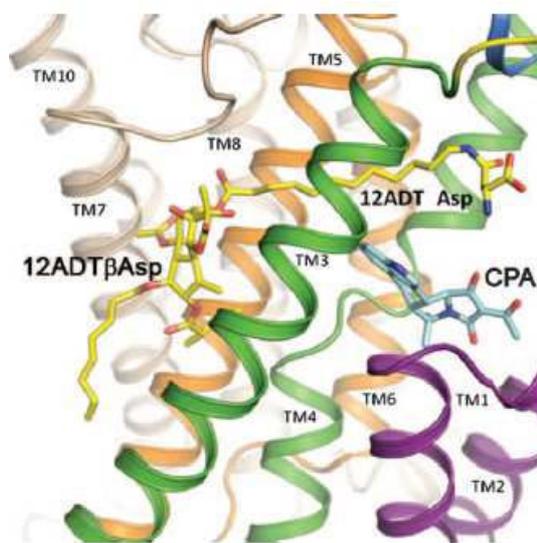
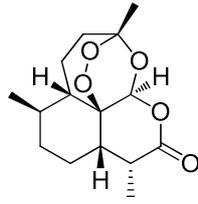


Figure 17 : Analyse structurale de la liaison du composé 12ADTβAsp (en jaune, rouge et bleu) à la pompe SERCA

IV.1.3 Le paludisme et la Tg

Le paludisme est une maladie parasitaire (un million de morts par an) causée par un protozoaire parasite du genre *Plasmodium*, transmis par un vecteur insecte du genre *Anopheles*. La mise en évidence en 2009 de parasites devenus tolérants aux plus récents antipaludiques employés (l'artémisinine et ses dérivés) est particulièrement alarmante.²³

²³ Arnou, B.; Montigny, C; Morth, J. P.; Nissen, P.; Jaxel, C.; Møller, J. V.; le Maire, M. *Biochem. Soc. Trans.* **2011**, *39*, 823–831.



artémisinine

Figure 18

Il a été montré récemment que la Tg possédait également une activité antimalarique par inhibition de la PfATP6, un transporteur de Ca^{2+} spécifique du *Plasmodium falciparum*, homologue de la SERCA humaine (la PfATP6 comporte une séquence à 39% identique avec la SERCA humaine). En 2011, une forme stable de cette enzyme a été isolée, ce qui a permis de connaître le site de liaison de la Tg et de constituer un outil pour les études de relation structure –activité (Figures 19 et 20).

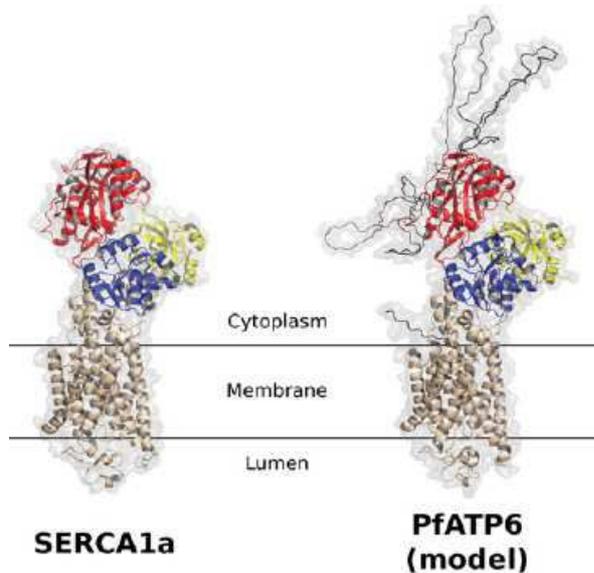


Figure 19 : Comparaison de la structure de la SERCA1a et de la PfATP6

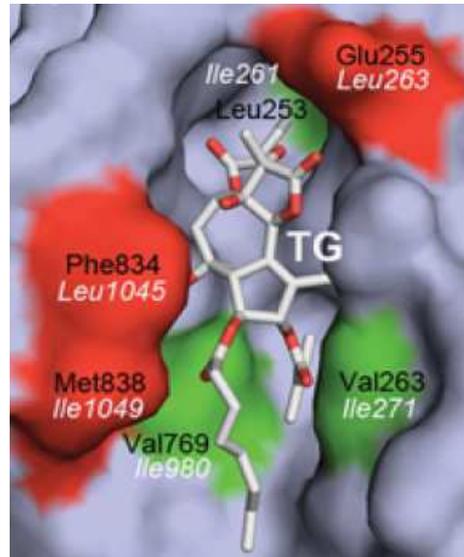


Figure 20 : Site de liaison de la Tg à la PfATP6. Résidus impliqués dans la liaison de la Tg à la SERCA1a et conservés dans la liaison à la PfATP6 (en vert) et les nouvelles interactions (en rouge). La Tg est en blanc.

La Tg est liée à la PfATP6 dans une région avec des différences substantielles par rapport à la SERCA. Il sera donc certainement possible d'exploiter ces différences avec comme objectif, l'élaboration d'analogues de la Tg inhibant la PfATP6, mais sans activité sur la SERCA humaine.²⁴

²⁴ L'artémisinine posséderait également des propriétés inhibitrices de cette enzyme. Ces propriétés sont dernièrement controversées : Arnou, B.; Montigny, C; Morth, J. P.; Nissen, P.; Jaxel, C.; Møller, J. V.; le Maire, M. *Biochem. Soc. Trans.* **2011**, *39*, 823–831.

IV.1.4 Tg : études de relation structure/activité (SAR)

Les transformations chimiques réalisées par hémisynthèse de la Tg naturelle ont donné accès à des analogues avec principalement des modifications des fonctions à la périphérie du motif tricyclique. Ces analogues ont conduit à des SAR (par mesure de l'activité inhibitrice de la SERCA et de la cytotoxicité) qui supportent et complètent les études issues de l'analyse des RX.^{16,18,25}

Certains groupements portés par la Tg n'ont qu'un effet marginal sur l'activité (en vert), d'autres sont primordiaux (en rouge), et enfin d'autres pourront être engagés dans des prodrogues (Figure 21).

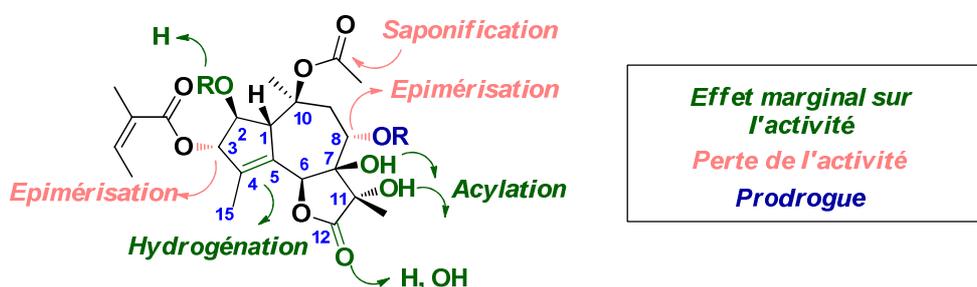
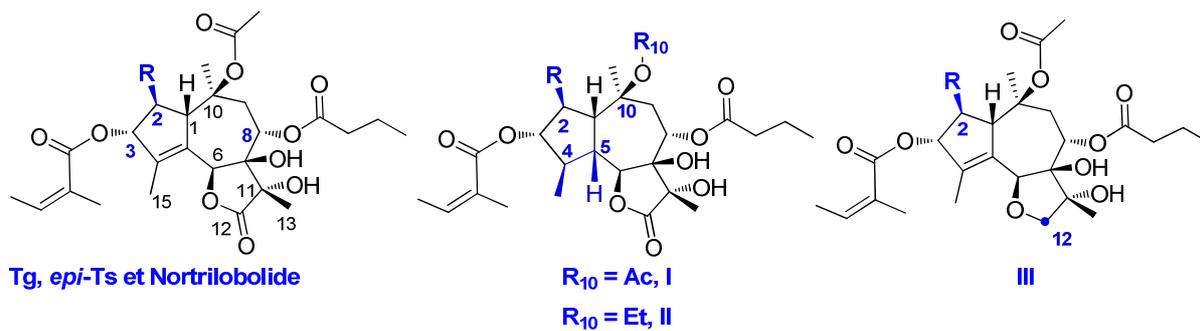


Figure 21 : Synopsis des SAR de la Tg

Cependant, il n'y a que très peu d'exemples d'analogues dans la littérature, avec des modifications significatives du squelette.

Plus précisément, il apparaît que les centres en C3 et C8 sont essentiels pour le maintien de l'activité de la Tg, (Tableau 1, entrées 2 et 3). De plus, un composé déoxygené en C2, sans double liaison en C4-C5 et dont l'OH en 10 est substitué par un groupe acétate ou éthyle, est dix fois plus actifs que la Tg (Tableau 1, entrées 5 et 6). En contraste, des modifications au niveau de la lactone n'ont qu'un effet marginal (Tableau 1, entrée 7).

²⁵ a) Christensen, S. B.; Andersen, A.; Kromann, H.; Treiman, M.; Tombal, B.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1273-1280; b) Sphoel, H.; Liljefors, T.; Ley, S. V.; Oliver, S. F.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Olsen, C. E.; Isaacs, J. T.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7005-7011; c) Andrews, S. P.; Tait, M. M.; Ball, M.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1427-1436; d) Jakobsen, C. M.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T.; Gady, A.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4696-4703; e) Oliver, S. F.; Hogenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996-6000; f) Andrews, M. P.; Ball, M.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Oliver, S.; Hogenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Hunger, U.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5688-5712; g) Schall, A.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2353-2364.



Entrée	R	inhibition SERCA <i>IC</i> ₅₀ analogue / <i>IC</i> ₅₀ Tg
1 Thapsigargine		1
2 C-8- <i>epi</i> -Tg	"	3124
3 C-3- <i>epi</i> -Tg	"	40
4 Nortrilobolide	H	1
5 I	"	0.1
6 II	"	0.4
7 III		1.1

Tableau 1 : Activités biologiques relatives de la Tg et d'analogues

La construction de nouveaux analogues devra s'appuyer sur ces premières données.

CHAPITRE II :

SYNTHESE ET APPROCHES DE LA

THAPSIGARGINE

Chapitre II : Synthèse et approches de la Thapsigargine

De par sa structure complexe, la synthèse de la Tg représente un véritable défi pour le chimiste de synthèse (Schéma 4). En 2007, le groupe de Ley est parvenu à l'élaboration du produit naturel et de plusieurs analogues.^{25f,26} Même si le nombre d'étapes reste important, c'est à ce jour la seule synthèse totale décrite. Depuis, de nombreux groupes s'intéressent à développer de nouvelles stratégies originales afin d'avoir accès au produit naturel ou à des structures analogues de manière plus efficace et plus rapide. Ainsi, les groupes de Massanet²⁷, de Kaliappan²⁸ et très récemment celui de Deprés²⁹ ont élaboré d'autres approches synthétiques visant à l'installation des points clés de la molécule.

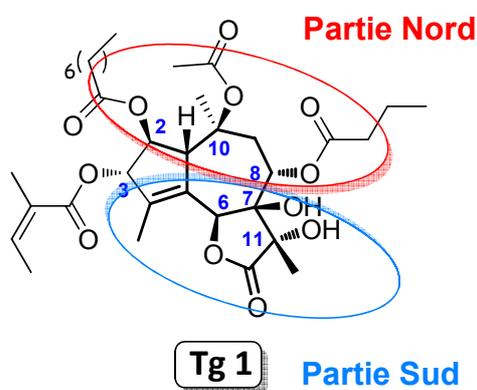


Schéma 4

La Tg est un sesquiterpène tricyclique composé d'un motif bicyclique 5-7 et d'une lactone. La formation de ce motif de type hydroazulène est l'un des principaux enjeux de la synthèse du produit naturel. Par ailleurs, cette molécule possède huit centres stéréogènes selon deux enchaînements de quatre centres contigus. L'autre défi synthétique consiste donc en l'installation de ces centres asymétriques, notamment ceux en C6, C7, C8 et C11 situés sur la **partie Sud** de la molécule et ceux en C10, C1, C2 et C3 sur la **partie Nord**.

²⁶ Ball, M.; Andrews, S. P.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 663-666.

²⁷ Manzano, F. L.; Guerra, F. M.; Morano-Dorado, F. J.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2879-2882.

²⁸ Kaliappan, K. P.; Nandurdikar, R. S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3613-3614.

²⁹ Thèse de F. Macé, Université de Grenoble, **2012**.

Dans un premier temps, la stratégie globale de l'équipe de Ley sera brièvement présentée puis nous nous intéresserons plus précisément à l'installation des fonctionnalités importantes du produit naturel en comparant les approches de Ley et des autres groupes.

I Synthèse de Ley

En 2007, l'équipe de S. Ley a synthétisé la Tg en quarante-deux étapes avec un rendement global de 0.6%.^{25f, 26}

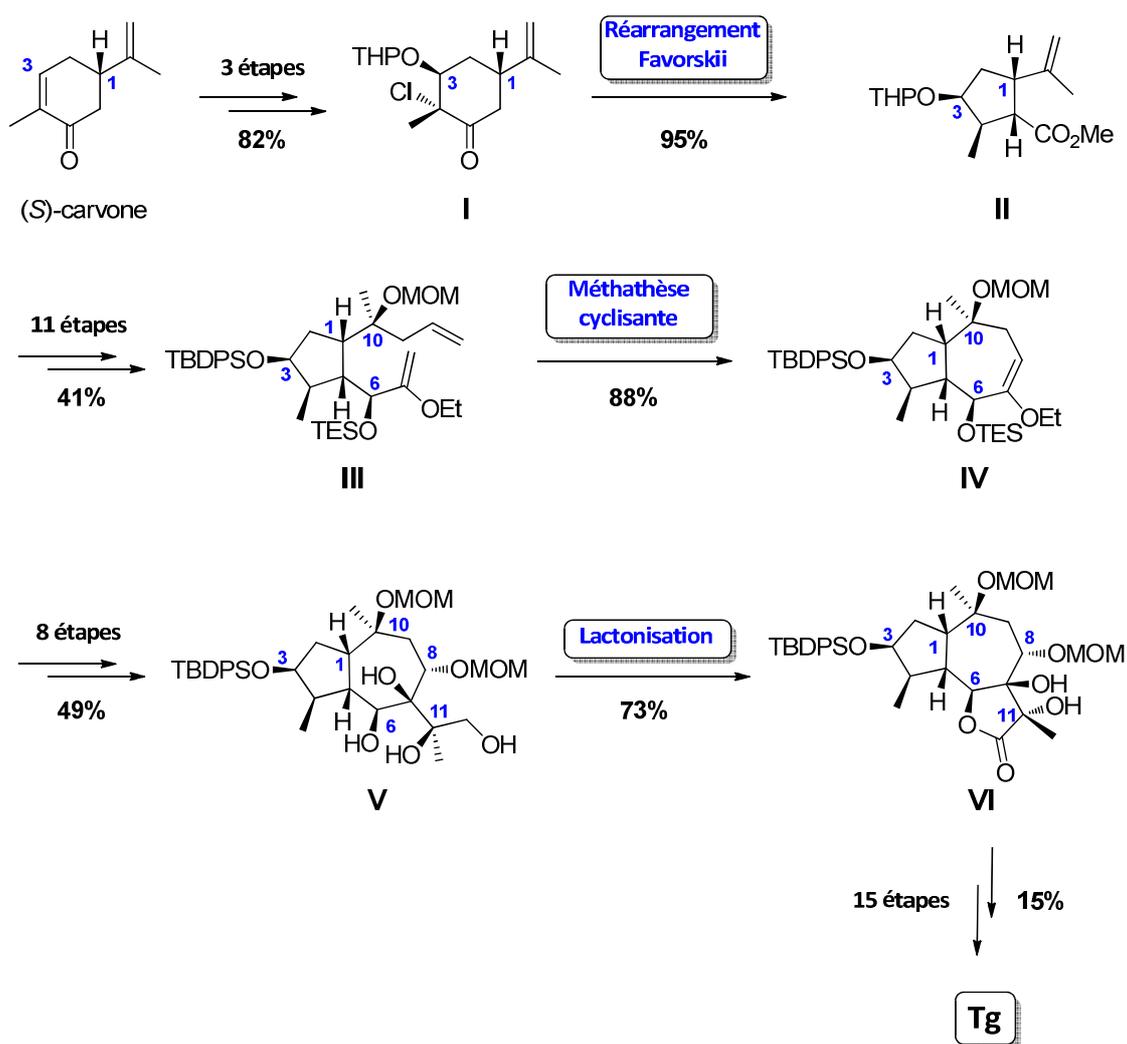


Schéma 5

La stratégie repose sur trois étapes clés : la réaction de contraction de cycle de Favorskii conduisant à la formation du cyclopentane hautement fonctionnalisé II, la formation du motif bicyclique 5-7 IV par une réaction de métathèse cyclisante et une étape de lactonisation à partir du tétraol V générant l'intermédiaire tricyclique très avancé VI. Le produit naturel a

finalement été isolé en quinze étapes, à partir de **VI**, correspondant notamment aux estérifications des hydroxyyles en position 10, 2, 3 et 8.

Même si le rendement global de cette synthèse est bon, le nombre d'étapes reste très important. En effet, la Tg étant hautement fonctionnalisée et notamment polyhydroxylée, des étapes de protections et déprotections ont été indispensables pour assurer la sélectivité de chaque réaction.

Par l'intermédiaire de cette stratégie, différentes structures analogues ont également été synthétisées donnant accès à d'autres analogues naturels tels les thapsivillosines C et F, le trilobolide ainsi que le nortrilobolide (Schéma 6).⁷

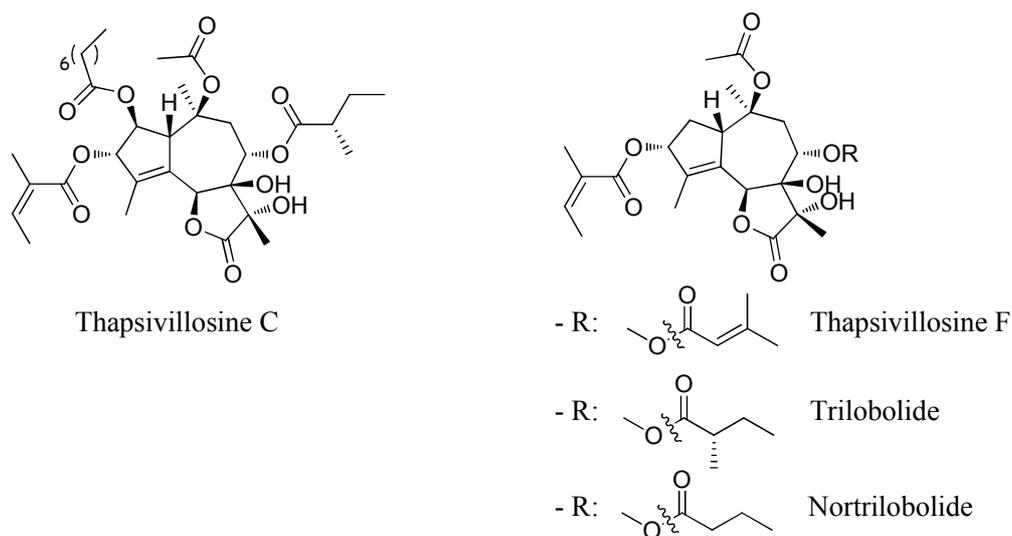


Schéma 6

II Installation des points clés de la synthèse

II.1.1 Construction du motif bicyclique 5-7

Le motif bicyclique [5.3.0] est caractéristique des guaianolides (Schéma 7). Sa formation constitue à l'évidence une étape importante de la synthèse du produit naturel.

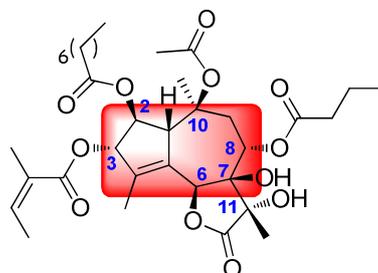


Schéma 7

II.1.1.1 Stratégie de Ley

La stratégie de S. Ley pour parvenir à la formation de ce motif central de la Tg consiste en la construction en premier lieu du cyclopentane. A partir du cyclohexane chloré **I**, préparé à partir de la (*S*)-carvone, une réaction de contraction de cycle selon Favorskii a permis de construire de manière efficace le cycle à 5 **I** déjà hautement fonctionnalisé avec un excellent rendement (Schéma 8).

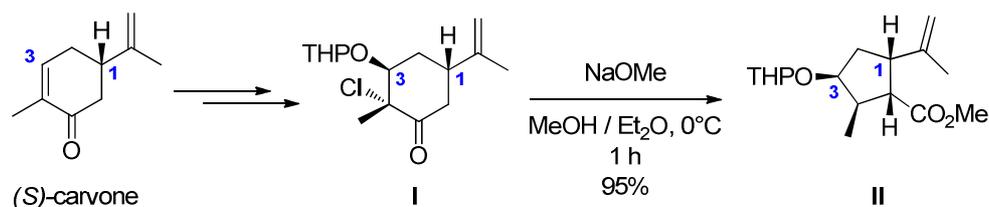


Schéma 8

La seconde étape clé de cette synthèse est basée sur la fermeture du cycle à 7 par métathèse cyclisante conduisant au composé bicyclique **II**. Un excellent rendement est obtenu par utilisation du catalyseur de Grubbs de deuxième génération (Schéma 9).

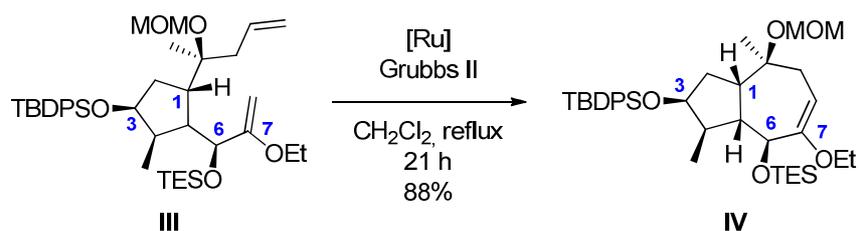


Schéma 9

II.1.1.2 Stratégie de Kaliappan

La stratégie développée par Kaliappan²⁸ en 2005 repose également sur une étape clé de métathèse cyclisante. A la différence de Ley, cette réaction est réalisée à partir d'un précurseur **I** comportant deux fonctions alcènes et une fonction alcyne. L'originalité de cette voie consiste en une réaction domino conduisant à la formation du motif bicyclique **II** (Schéma 10).

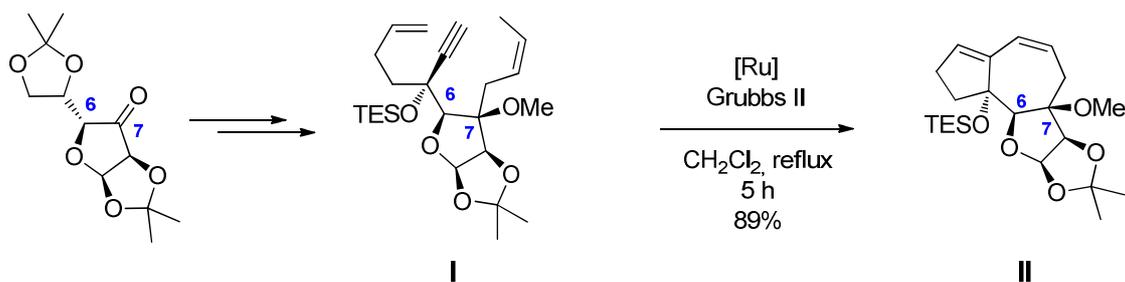


Schéma 10

La différenciation des deux doubles liaisons a permis l'obtention du produit majoritaire. Cette méthode reste néanmoins limitée par l'installation de peu de centres.

II.1.1.3 Stratégie de Massanet

Les travaux de Massanet en 2006 ont permis de conduire à la formation du motif bicyclique **II** par transposition photochimique selon Barton à partir d'une alcène bicyclique conjuguée **I**.²⁷ Cette étape clé a été effectuée dans l'acide acétique sous lampe de mercure avec un excellent rendement (Schéma 11).

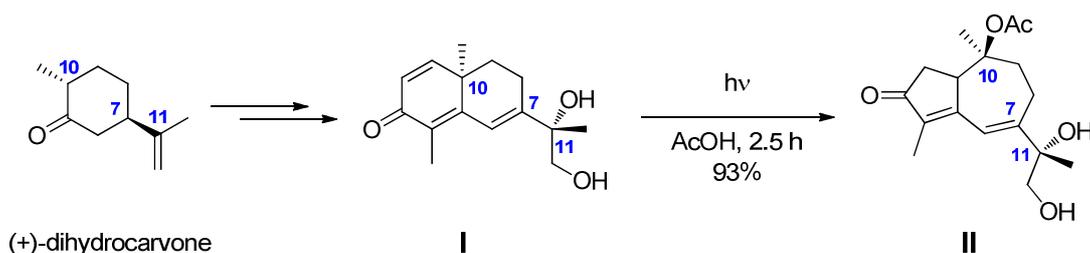


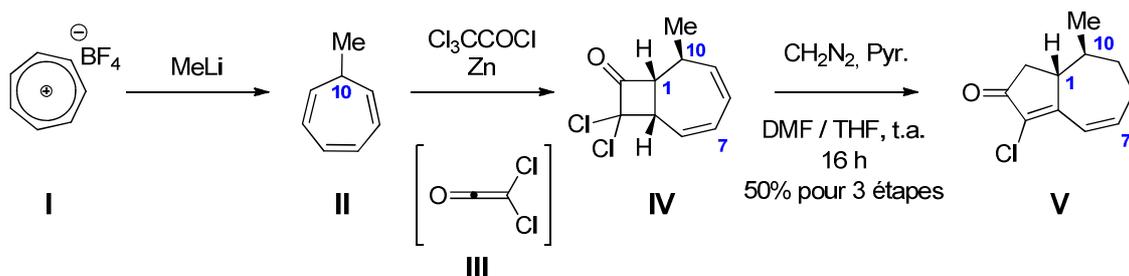
Schéma 11

Cette méthode rapide et efficace conduit à un produit assez bien fonctionnalisé, les centres C10 et C11 étant déjà dans la bonne configuration.

II.1.1.4 Stratégie de Deprés

Plus récemment, les travaux de Deprés ont permis d'effectuer la synthèse du composé bicyclique attendu **V** par expansion de cycle de la cétone bicyclique α -gem-dichlorée **IV**, en présence de diazométhane et de pyridine.^{29,30} Cette dernière a été préparée par cycloaddition [2+2] sélective mettant en jeu le dichlorocétène **III** formé *in situ* et le méthylcycloheptatriène **II**. La chlorotriénone **V** a été synthétisée avec un bon rendement pour 3 étapes à partir de l'ion tropylium **I**.

³⁰ Coquerel, Y. ; Greene, A. E. ; Deprés, J. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455; b) Carret, S.; Deprés, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873.



Cette méthode, rapide et efficace, a cependant été effectuée à ce jour uniquement en série racémique.

II.1.2 Mise en place des centres C6, C7, C8 et C11

La Tg est un composé polyoxygéné qui possède notamment 4 centres stéréogènes contigus dans sa **partie Sud** au niveau des alcools secondaires C6 et C8 et tertiaires C7 et C11 (Schéma 12).

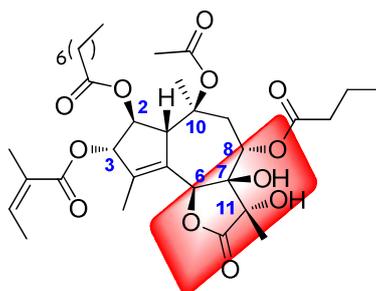


Schéma 12

A ce jour, seule l'équipe de Ley est parvenue à la construction stéréocontrôlée de ces quatre centres.

II.1.2.1 Stratégie de Ley

L'alcool secondaire en C6 **II** a été obtenu après addition de l'aldéhyde **I** sur l'anion lithié de l'éthyl vinyl éther à basse température (Schéma 13). Notons que le *ratio* diastéréoisomérique est excellent, conforme à un contrôle de type Felkin-Anh.

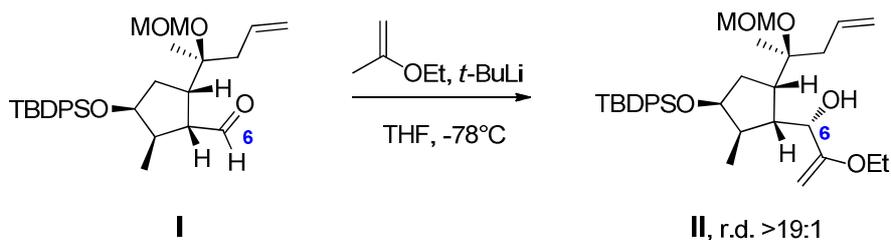


Schéma 13

Une dihydroxylation asymétrique dans les conditions de Sharpless a ensuite été effectuée à partir de l'alcène trisubstitué **III** pour conduire à la formation stéréocontrôlée de l'alcool secondaire en C8 **IV** avec un excellent rendement (Schéma 14).

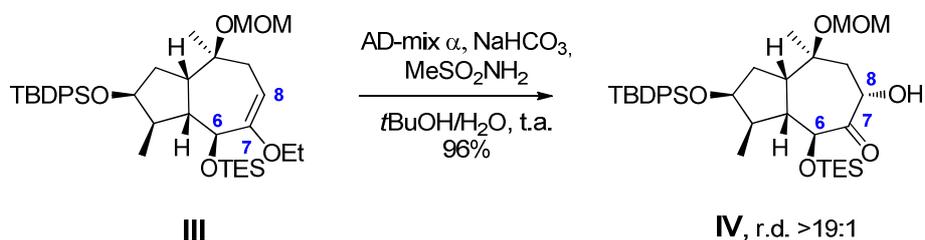


Schéma 14

Enfin, les centres stéréogènes en position 7 et 11 ont été installés après dihydroxylation diastéréocontrôlée de la double liaison tétrasubstituée **V** pour conduire après régénération des alcools en C6 et C12 à l'obtention du tétraol **VI** avec un excellent rendement pour deux étapes (Schéma 15).

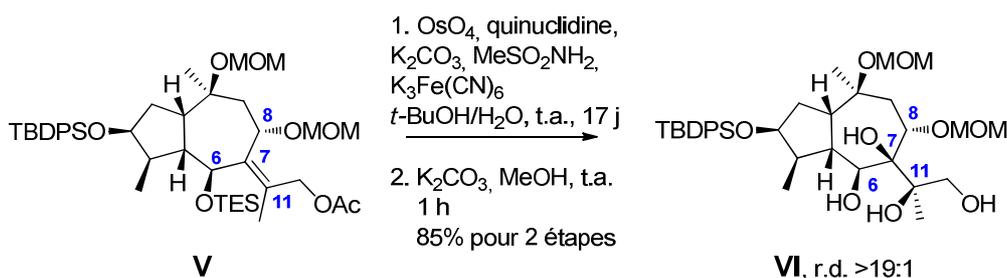


Schéma 15

Il faut noter que la réaction est particulièrement lente à température ambiante, probablement dû au fort encombrement stérique généré par le groupement TES. Une excellente sélectivité faciale a toutefois été obtenue dans ces conditions.

II.1.2.2 Stratégie de Massanet

L'équipe de Massanet s'est également appuyé sur des réactions de dihydroxylation pour l'installation des centres C6, C7 et C11, le centre C8 n'ayant pas été mis en place. Contrairement à Ley, le centre quaternaire en C11 **II a**, dans un premier temps, été construit dans les conditions de Sharpless avec un bon rendement de 76% à partir de l'alcène disubstitué **I**. Après transposition photochimique, l'action de tétroxyde d'osmium et de NMO sur la double liaison trisubstituée en position C6-C7 du composé **III** a conduit à la formation du tétraol **IV** avec un rendement de 61% et une sélectivité faciale totale (Schéma 16).

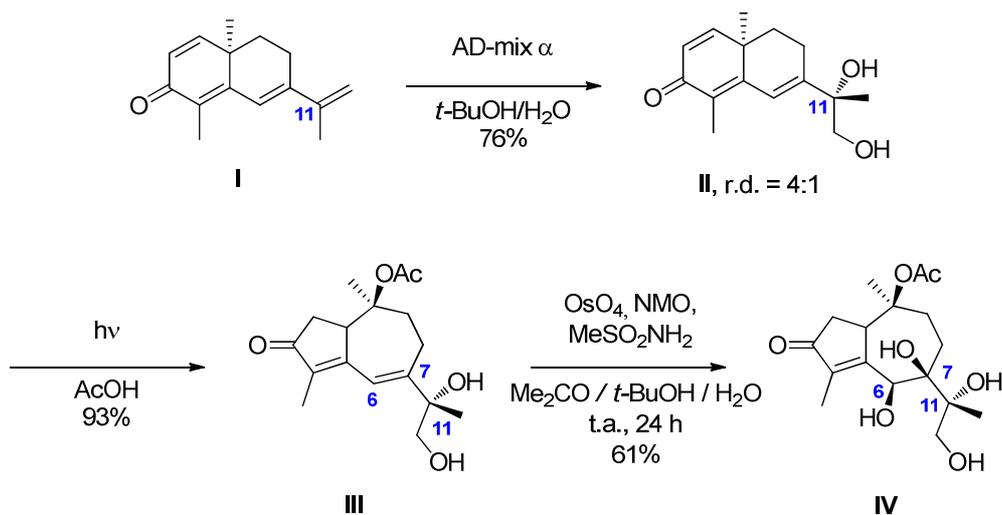
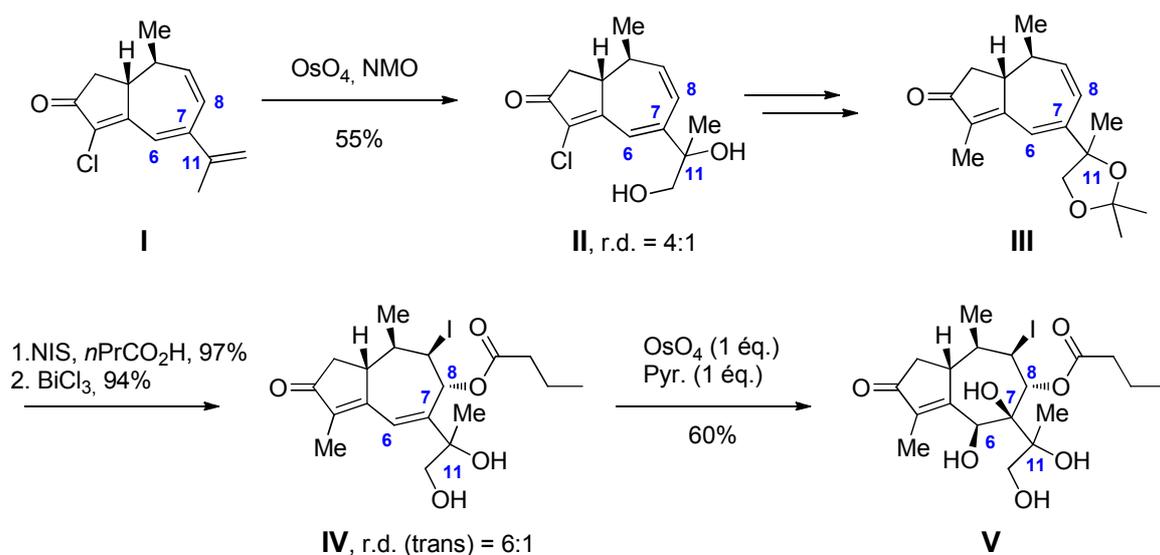


Schéma 16

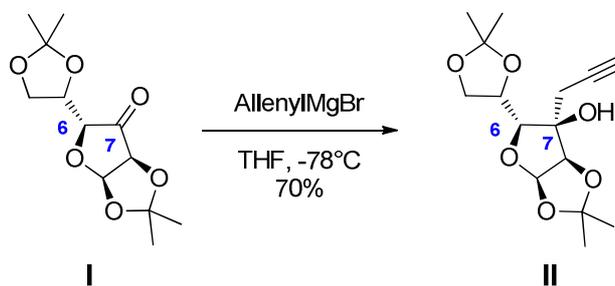
II.1.2.3 Stratégie de Deprés

La stratégie de Deprés pour la construction des centres C6, C7 et C11 est relativement semblable à celle de Massanet. En effet, des réactions de dihydroxylation en simple induction à partir de la chlorotriénone **I** ont été effectuées successivement sur les composés **II** et **IV** comportant respectivement une double liaison en C11-C12 et en C6-C7 pour conduire à la genèse du tétraol **V** avec des bons rendements et diastéréosélectivités. Cette stratégie se démarque par l'installation diastéréosélective de l'ester en position 8. En effet, une réaction d'iodo-estérification a été effectuée à partir de la triénone **III**. Dans ces conditions, seule la double liaison disubstituée en position C8-C9 réagit avec le NIS pour conduire intermédiairement à la formation d'un pont iodonium. Après ouverture sur la face la moins encombrée, en présence d'acide propanoïque, l'espèce iodo ester *trans* **IV** a été obtenue avec un excellent rendement (Schéma 17).



II.1.2.4 Stratégie de Kaliappan

A partir d'un composé commercial **I** au sein duquel le centre en C6 est déjà installé dans la bonne configuration, l'addition d'un Grignard d'allényle à basse température sur la cétone en C7 conduit à la formation diastéréosélective de l'alcool tertiaire **II** avec un rendement de 70% (Schéma 18).



La stratégie de Kaliappan ne permet pas d'installer les centres en C8 et C11.

II.1.3 Installation des centres C10, C1, C2 et C3

La **partie Nord** de la Tg comporte quatre centres chiraux contigus en C10, C1, C2 et C3 avec un alcool tertiaire en C10 et deux alcools secondaires en C2 et C3 (Schéma 19).

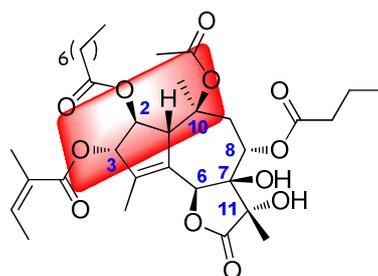


Schéma 19

II.1.3.1 Stratégie de Ley

Dans la synthèse élaborée par l'équipe de Ley, le centre en C1 provient de la (*S*)-carvone. L'installation de l'alcool tertiaire en C10 a été effectuée après addition d'un allyl magnésien sur la cétone **I**. A basse température, les meilleurs résultats ont été obtenus en pré-mixant $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ avec la cétone pour conduire à la formation majoritaire du diastéréoisomère issu d'un contrôle de type Felkin-Anh **II** (Schéma 20).

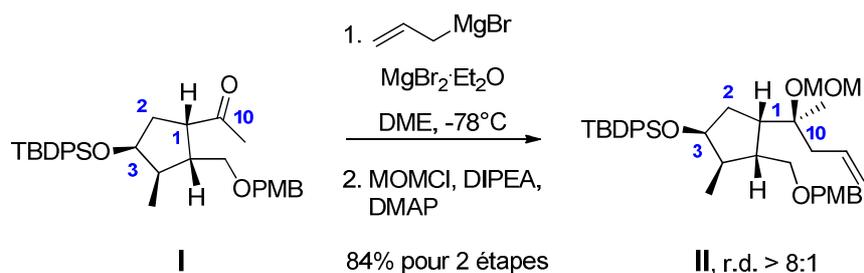
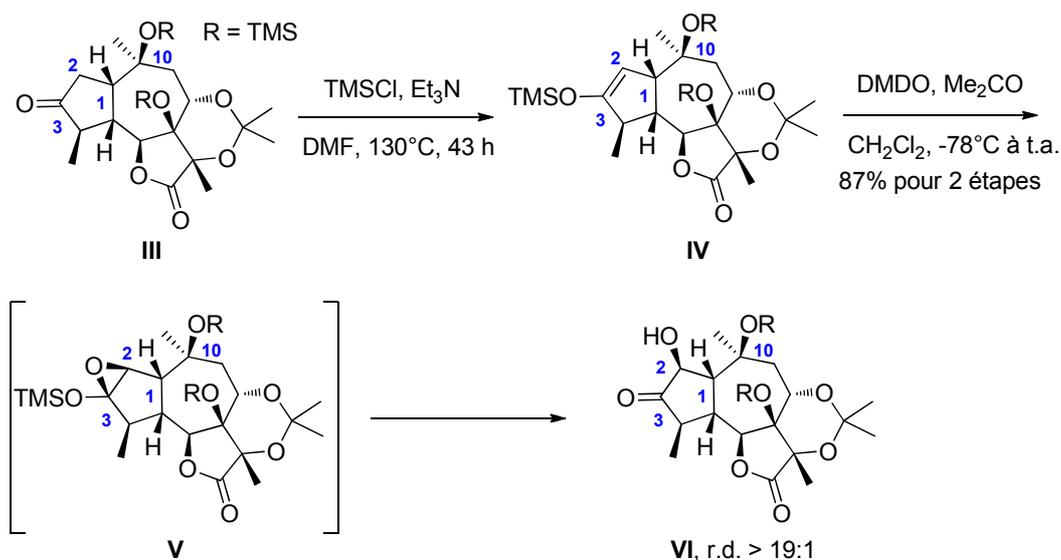
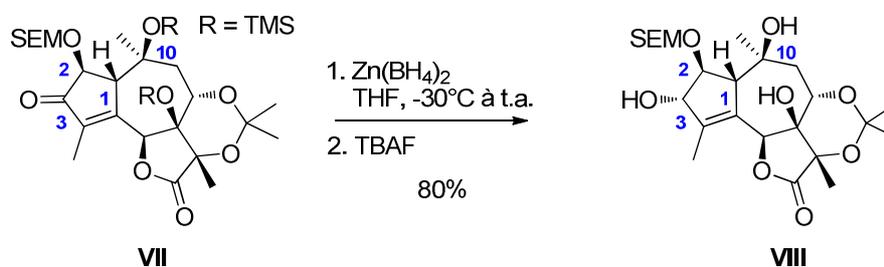


Schéma 20

Après élaboration de l'éther d'énol silylé **IV** à partir de la cétone **III**, l'oxydation en présence de diméthyldioxirane a permis d'installer l'hydroxyle en C2 du composé **IV** avec une sélectivité totale sur la face *exo*. Le mécanisme proposé consiste en la formation de l'époxyde **V** puis régénération de la cétone en C3 (Schéma 21).



Enfin, l'installation du centre C3 (formation du composé **VIII**) a été effectuée après réduction de la cétone **VII**. Afin d'obtenir sélectivement le diastéréoisomère souhaité, une étude méthodologique a été conduite par utilisation de différents réducteurs. L'utilisation d'un réducteur non chélatant tel NaBH_4 a conduit à la formation du diastéréoisomère non souhaité par transfert d'un hydrure sur la face *endo*, le groupement SEM encombrant la face *exo*. Le meilleur résultat a été obtenu en présence du réducteur chélatant $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (Schéma 22).



Le zinc se complexerait à l'oxygène riche en électrons du groupement SEM et permettrait ainsi le transfert d'hydrure sur la face *exo*.

II.1.3.2 Stratégie de Massanet

L'approche de Massanet permet l'installation des centres en C10 et C1 en un seul pot. En effet, lors de la transposition photochimique selon Barton, le mécanisme postulé est l'attaque diastéréosélective en milieu acide de l'acide acétique sur la position 10 **I**. Cela engendre une transposition et conduit à la formation du motif bicyclique 5-7 **II** de sorte que l'hydrogène en C1 et l'acétate en C10 du composé **III** soient *cis* l'un par rapport à l'autre (Schéma 23).

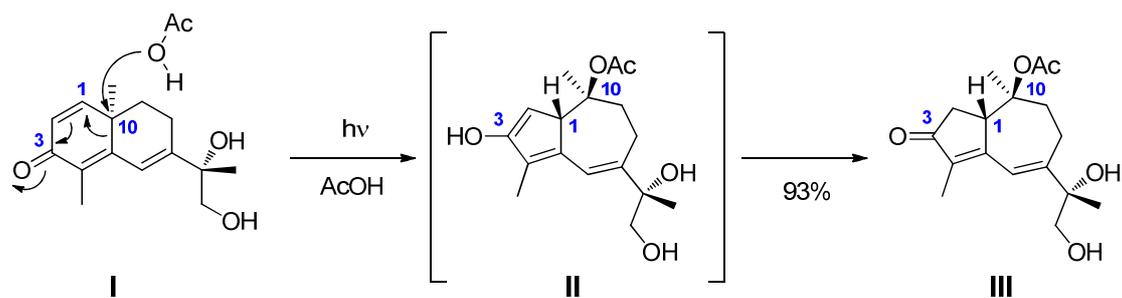


Schéma 23

Pour conclure, une seule synthèse totale du produit naturel et trois approches plus ou moins élaborées ont été effectuées.

En ce qui concerne la construction du motif bicyclique 5-7, chaque voie est originale utilisant des modes de construction différents. Si l'équipe de Ley a tout d'abord construit le cycle à 5 chaînons puis le cycle à 7, les équipes de Massanet et Deprés ont travaillé par transposition sur des composés bicycliques pré-existants. L'équipe de Kaliappan s'est, elle, intéressée à la construction en un seul pot de l'hydroazulène par réaction domino.

Il est intéressant de constater que la majeure partie des stratégies a consisté en la mise en place, dans un premier temps, des centres asymétriques de la **partie Nord** puis de la **partie Sud**.

Par ailleurs, nous pouvons noter que dans les stratégies de Ley, Massanet et Deprés, les centres stéréogènes en C6, C7 et C11 ont été installés par dihydroxylation.

CHAPITRE III :

STRATEGIE DE SYNTHÈSE ET METHODOLOGIES DE SYNTHÈSE

Chapitre III : Stratégie de synthèse et méthodologies associées

I. Stratégie de synthèse

Le produit naturel sesquiterpénique Tg comporte un système bicyclique 5-7 ainsi qu'une γ -lactone. Dans le cadre de cette thèse, la stratégie envisagée repose sur la construction du motif hydroazulène **B** par une réaction de cyclocarbonylation de Pauson-Khand à partir d'un précurseur allène-yne **A** (Schéma 24).

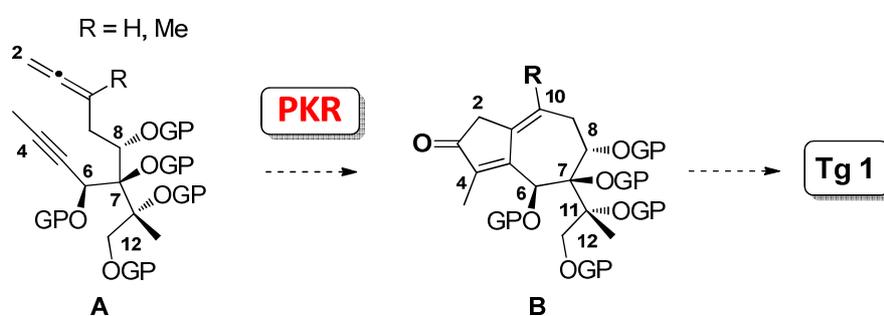


Schéma 24

Cette voie se démarque parfaitement de la synthèse ainsi que des approches précédemment décrites dans la littérature puisqu'elle permet la formation, en une seule étape, du cycle à cinq chaînons fusionné au cycle à sept chaînons. De plus, en vue de la synthèse du produit naturel, cette méthode présente l'avantage de pouvoir accéder à un motif diénone rendant possible l'installation directe des centres C1, C3 et C10.

Deux grandes zones ont été définies au niveau de la molécule, une **partie Sud**, comportant les centres asymétriques C6, C7, C8 et C11 contigus ainsi que le motif γ -lactonique, en bleu et une **partie Nord**, comprenant les centres stéréogènes C10, C1, C2 et C3, en rouge (Figure 22).

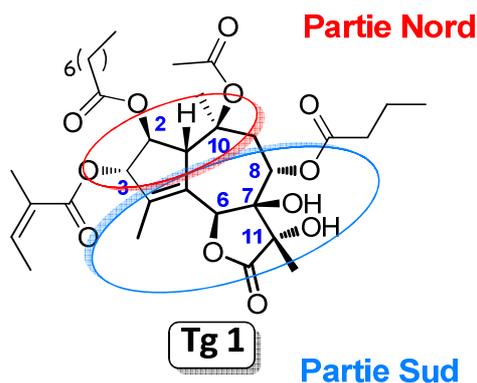


Figure 22

Afin d'élaborer le précurseur allène-yne de la réaction de Pauson-Khand, deux stratégies ont été envisagées.

La première approche repose sur la fonctionnalisation autour du centre C7, installé précocement, par l'intermédiaire de l'époxyde chiral **C** (Schéma 25). Ce substrat de départ est intéressant car il peut être préparé aisément selon une méthode d'époxydation de Sharpless efficace et robuste à grande échelle. De plus, cet époxyde offre une grande liberté dans la construction des différents bras autour de ce carbone.

Nous avons, dans un premier temps, proposé la voie suivante : l'ouverture de l'époxyde **C** par un groupement vinyle permettra d'installer les carbones C6 et C12 de la γ -lactone. Cette réaction sera suivie d'une réaction d'alcynylation pour mettre en place le bras C6-C4 et conduire à l'alcool propargylique **D** constituant la **partie Sud** de la molécule.

La **partie Nord** sera ensuite construite par réaction de propargylation pour installer le centre stéréogène C8, ce qui permettra d'accéder à l'allène-yne **A1**, précurseur de la réaction de Pauson-Khand (Schéma 25).

Stratégie de première génération:

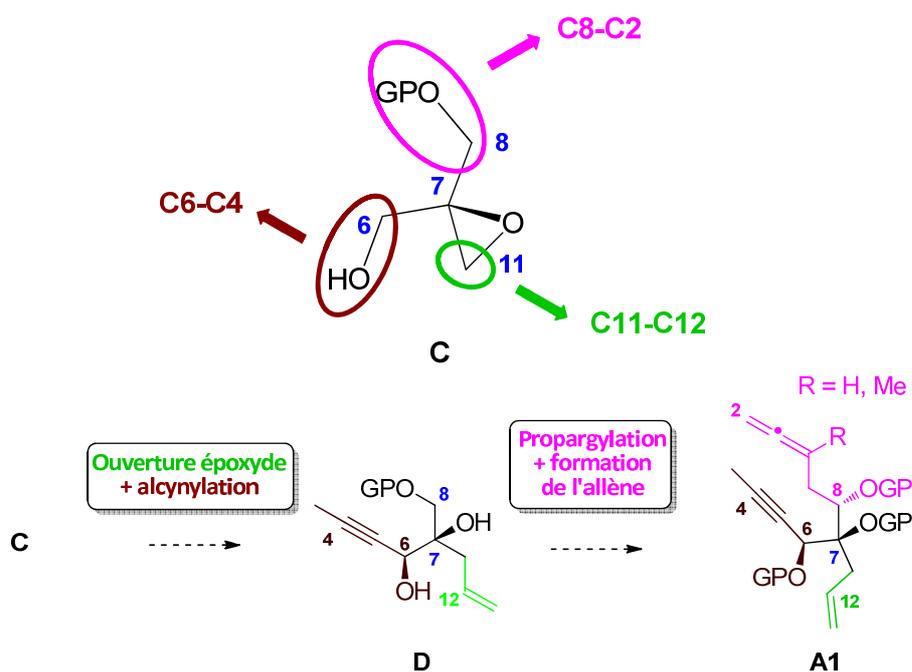


Schéma 25

Dans le cadre de cette approche, il nous a paru important de valider ce type de stratégie par la synthèse d'un modèle de structure simplifiée.

En parallèle de cette approche, dite de première génération, nous avons voulu expérimenter une voie consistant à mettre en place dès le début de la synthèse les centres asymétriques contigus en C6, C7, C8 et C11 de la Tg 1 avec construction du motif γ -lactonique afin d'établir la **partie Sud**.

La stratégie envisagée repose sur la fonctionnalisation de l'énynol E. Ce produit de départ est particulièrement adapté car il comporte déjà la triple liaison C4-C5, nécessaire pour la réaction de Pauson-Khand, une double liaison C6-C7 dans la bonne configuration pour l'aménagement des deux hydroxyles *cis*, une fonction bromure vinylique à partir duquel il sera possible d'installer les carbones C11 et C12 et donc le motif lactonique, et enfin une fonction hydroxyle primaire en C8, support de la mise en place de la **partie Nord** par réaction de propargylation. L'ordre de ces différentes étapes est parfaitement modulable (Schéma 26).

La stratégie envisagée dans un premier temps, consistera à réaliser une réaction de propargylation énantiosélective à partir de cet ényne E pour conduire au diyne F. Puis la lactone G 8-12 sera construite avec mise en place de l'alcool tertiaire en C11. Après réaction

de dihydroxylation (formation du triol **H**), translactonisation et formation de l'allène, l'allène-yne **A2**, précurseur de la réaction de Pauson-Khand pourra être élaboré (Schéma 26).

Stratégie de deuxième génération:

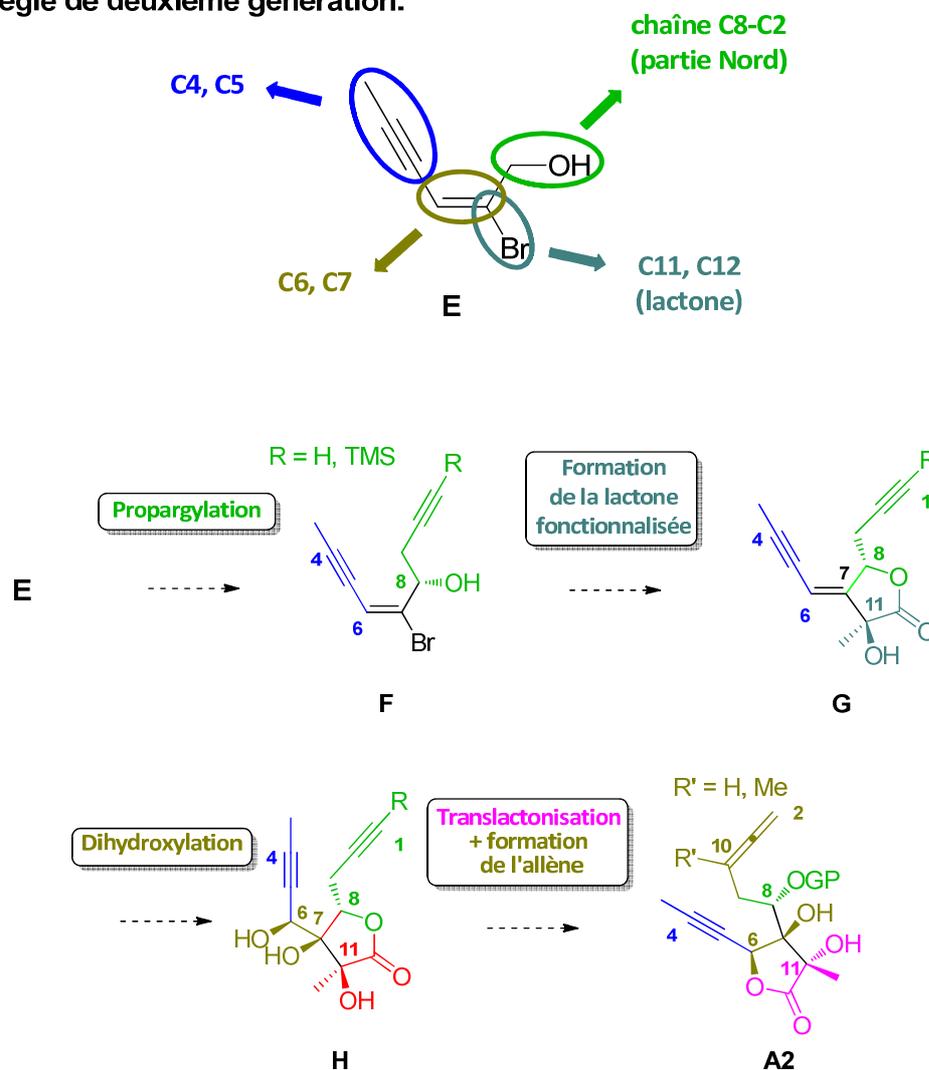


Schéma 26

Avant l'exposé des travaux personnels, seront présentées, dans ce chapitre, les méthodologies de synthèse associées aux étapes clés de ces stratégies, notamment les réactions :

- de cyclocarbonylation de Pauson-Khand ène-yne et allène-yne,
- de propargylation asymétrique pour la synthèse d'alcools homopropargyliques,
- et d'alcynylation asymétrique donnant accès à des alcools secondaires propargyliques.

Dans, un premier temps, un rappel bibliographique sur la construction des systèmes sesquiterpéniques bicyclo[5.3.0]décanes sera développé.

II Méthodologies associées

II.1.1 Synthèses des sesquiterpènes bicyclo[5.3.0]décane

Les terpénoïdes peuvent être divisés en plusieurs familles basées sur le nombre d'unités isoprénoïdes qui les compose. Les sesquiterpènes ou sesquiterpénoïdes sont l'une de ces familles. Ils possèdent quinze carbones résultant de l'assemblage de trois unités isoprénoïdes. Ces molécules sont très présentes dans la nature avec une grande diversité de structure (plus de 200 squelettes répertoriés, qu'ils soient acycliques, monocycliques, bicycliques, tricycliques ou tétracycliques) (Figure 23).³¹

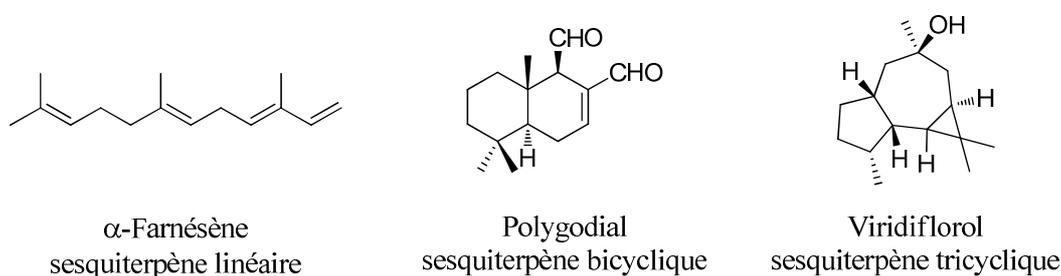


Figure 23

Dans la famille des sesquiterpènes, il est possible de distinguer les sesquiterpènes proprement dits qui sont des molécules d'origine naturelle caractérisées par un motif hydroazulène correspondant à un cycle à cinq chaînons fusionné à un cycle à sept chaînons (Figure 24).

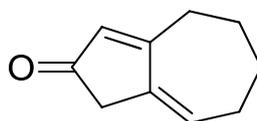


Figure 24

Ces vingt dernières années, de nombreuses études ont été menées quant à leur élaboration.³² Il est possible de classer les méthodologies utilisées pour leur synthèse selon leur mode de construction :

- soit par formation séquentielle des deux cycles à cinq et à sept chaînons,
- soit par transposition de cycle(s),
- soit encore par formation simultanée du système bicyclique hydroazulène.

Nous présenterons ici quelques exemples de synthèse de sesquiterpènes selon ces différents critères.

³¹ Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V.; Harborne, J.B. *Natural Products; Their Chemistry and Biological Significance*, 1^{ère} ed., Longman: **1994**.

³² Foley, D. A.; Maguire, A. R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1131-1175.

II.1.1.1 Installation préliminaire du cycle à cinq chaînons

Le groupe de Mehta en 2002 a mis au point l'élaboration d'un intermédiaire bicyclique **V** hautement fonctionnalisé en vue de la synthèse totale du diterpène tricyclique guanacastépène A à activité antibiotique.³³ La construction du cycle à 5 chaînons **II** est réalisée à partir du composé **I**, par réaction de rétro Diels-Alder, en début de synthèse. La seconde étape clé réside en la formation du cycle à sept chaînons par une réaction de métathèse cyclisante à partir du diène **III**. Ainsi, le composé bicyclique **IV** a été obtenu en présence du catalyseur de Grubbs I avec un excellent rendement de 95% (Schéma 27).

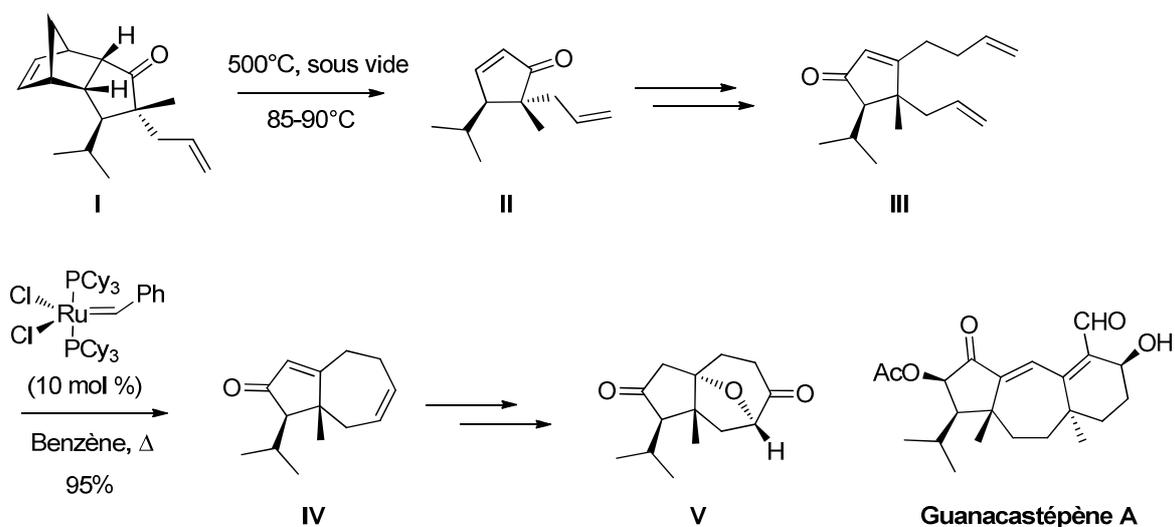


Schéma 27

La métathèse cyclisante est une méthode de choix pour la synthèse de ces systèmes bicycliques et plus généralement pour la synthèse de grands et moyens cycles. Cette réaction, particulièrement chimiosélective, a d'ailleurs été utilisée par l'équipe de Ley dans la synthèse totale de la Tg.^{25f, 26}

Il nous a paru également intéressant de citer les travaux de Liu pour la synthèse du système bicyclique de diverses lactones sesquiterpéniques de type **VI**. Une réaction d'allylation intramoléculaire impliquant un complexe de tungstène a été mise en jeu pour la construction du cycle à sept sommets. La séquence est la suivante : le complexe π -allyltungstène **III** est isolé après métallation du chlorure de propargyle **I** puis alcoxycarbonylation du tungstène propargylique **II** ainsi obtenu, en présence d'acide triflique dans l'éthanol, avec un rendement global de 44% pour trois étapes.³⁴ Puis, le complexe π -allyl tungstène **IV**, généré par traitement de l'intermédiaire **III** par le tétrafluoroborate de nitrosyle et le chlorure de lithium,

³³ Mehta, G.; Umarye, J. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1063-1066.

³⁴ Narkunan, K.; Shiu, L. -H.; Liu, R. -S. *Synlett* **2000**, *9*, 1300-1302.

réagit de façon intramoléculaire avec la fonction aldéhyde pour conduire à l'alcool homoallylique **V** sous la forme d'un bicyclic 5-7. La lactone sesquiterpénique **VI** attendue est finalement isolée avec un rendement de 47% (Schéma 28). La cyclopentanone **I** est élaborée en cinq étapes avec un rendement global de 55% par alkylation diastéréosélective de la 2-méthylcyclopenténone commercial.

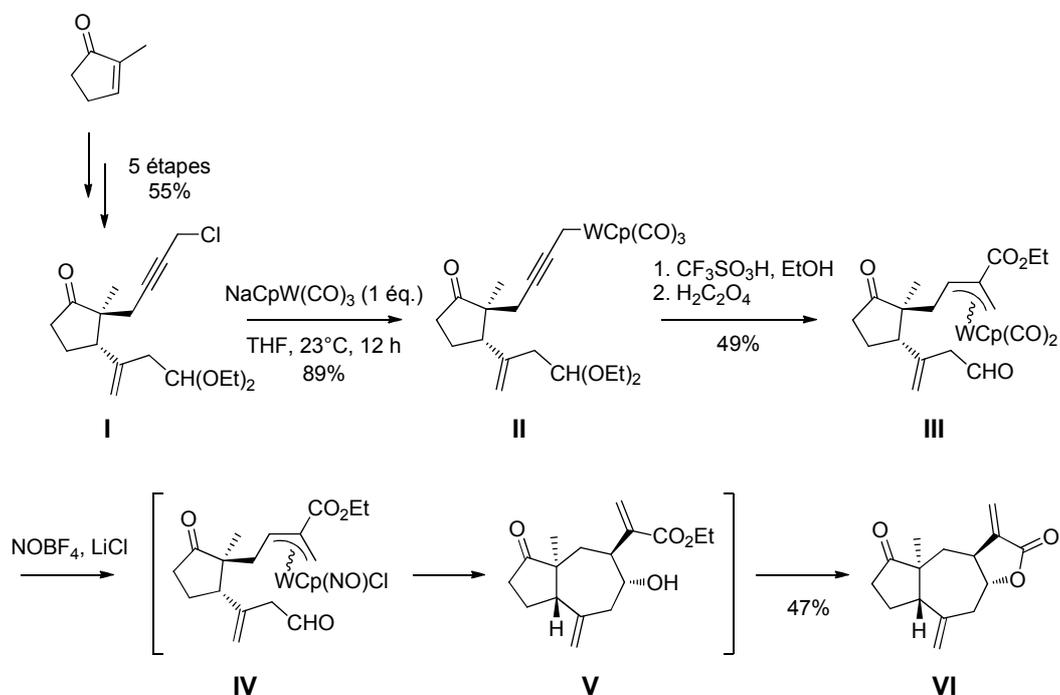


Schéma 28

L'équipe de Snapper a développé une nouvelle méthode de synthèse de ces squelettes bicycliques par fragmentation, en conditions thermiques ou en présence d'un acide de Lewis, d'adduits cyclopropanes particulièrement contraints, pour l'élaboration du cycle à sept chaînons.^{35,36} Ainsi, à partir de précurseurs tétracycliques **II**, l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ après oxydation de l'alcool secondaire par le PCC, conduit à la formation de structures bicyclo[5.3.0]décanone **III** avec de bons rendements (Schéma 29). Le cyclopentanol de départ **II** a été préparé, à partir du complexe fer-cyclobutadiène **I**, en 2 étapes par cycloaddition et cyclopropanation.

³⁵ Deak, H. L.; Stockes, S. S.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5152-5153.

³⁶ Deak, H. L.; Williams, M. J.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5785-5788.

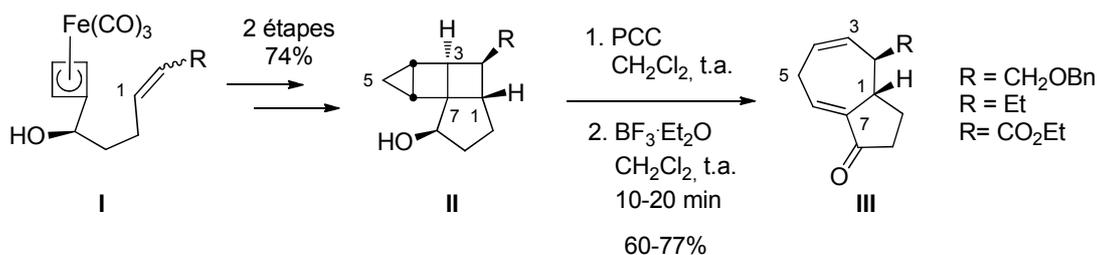


Schéma 29

Le mécanisme proposé par les auteurs consisterait en une activation de la cétone **A** par l'acide de Lewis (AL). La formation de l'énol engendrerait la fragmentation de la liaison C3-C7 (formation du cation **C**). Celui-ci subirait alors une relaxation conformationnelle pour générer l'intermédiaire « chaise » **D**. La liaison C6-C4 se fragmenterait ensuite pour former un cation cycloheptényle **E**. Enfin, après tautomérisation de l'énol et dissociation de l'acide de Lewis, le composé bicyclic [5.3.0] **II** serait obtenu avec rétention de configuration (Schéma 30). Il est à noter que la réaction fonctionne également sans acide de Lewis mais les rendements sont moins bons.

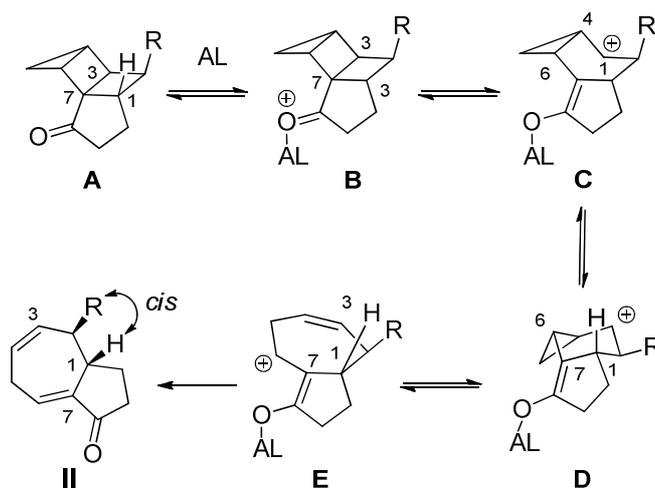


Schéma 30

Cette méthode a également permis la synthèse de structures bicycliques 5-6. Néanmoins, elle reste limitée à des composés comportant une fonction cétone sur le cycle à 5, indispensable pour initier la transposition.

II.1.1.2 Installation préliminaire du cycle à sept chaîons

Un autre mode de synthèse des composés bicycliques 5-7 consiste en la construction préliminaire du cycle à sept chaîons avant celui à cinq chaîons.

Récemment, le groupe de Yeh a décrit la synthèse d'azulénols en construisant tout d'abord le cycle à sept chaîons **II** par double alkylation d'un malonate par un complexe cationique

cyclohexadiénique de fer **I** puis par le bromure de propargyle après décomplexation par le nitrate de cérium et d'ammonium.³⁷ Le cycle à cinq chaînons est ensuite élaboré par réaction d'alcooxycyclisation intramoléculaire de la diényne cyclique **II** précédemment obtenue par catalyse par le dichlorure de platine (PtCl₂) avec des rendements allant de 55 à 65%. Le mécanisme envisagé consiste, après activation de la triple liaison par le platine, en une cyclisation 5-*exo*-dig conduisant à l'intermédiaire bicyclique **IV** de jonction de cycle *cis*. Une transposition permet alors l'obtention de l'intermédiaire platinacarbène cyclopropyle **V** qui subit l'attaque, en position allylique, de l'alcool ROH présent dans le milieu. L'espèce **VI** générée, correspond à une attaque de l'alcool sur la face convexe du bicycle. Après élimination réductrice du platine, le composé bicyclique **III** comportant un alcool secondaire de stéréochimie contrôlée et une double liaison *exo*, est formé (Schéma 31).

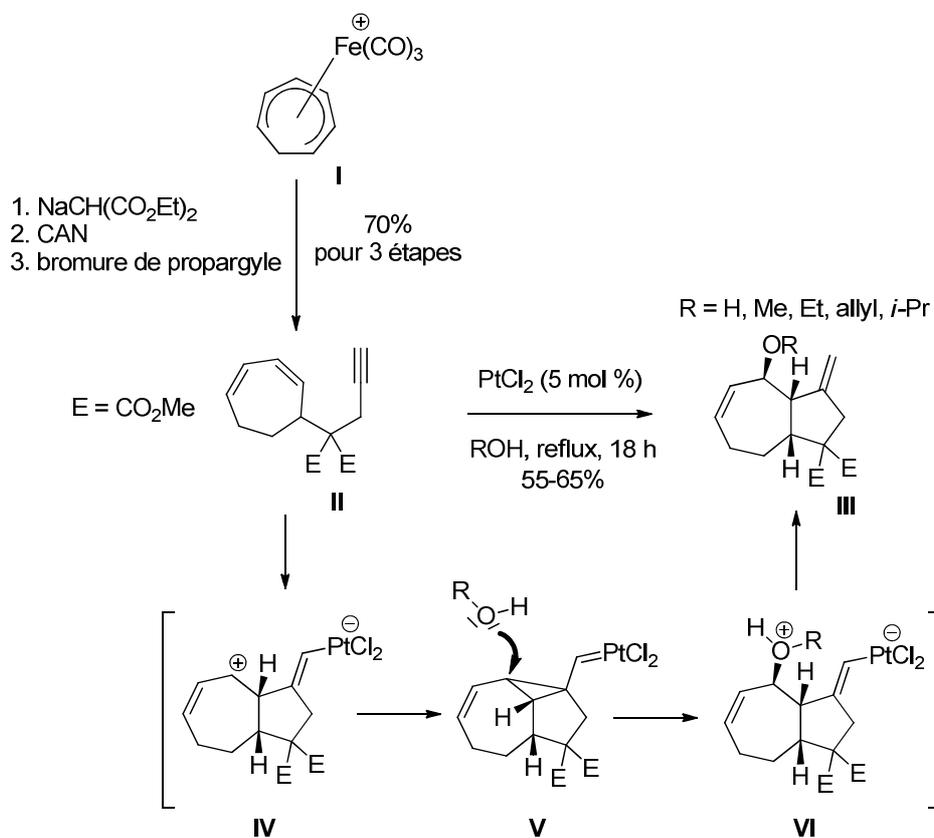


Schéma 31

³⁷. Yeh, M. -C. P.; Tsao, W. -C.; Cheng, S. -T. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2902-2904.

II.1.1.3 Transpositions de cycle

Une alternative à la formation de ces motifs bicyclo[5.3.0]décane est la transposition de systèmes cycliques pré-existants. L'utilisation de la chimie radicalaire a par exemple donné de très bons résultats dans ce domaine.

La chimie radicalaire est une méthode largement répandue pour la création de liaisons carbone-carbone. Le groupe de Booker-Milburn a ainsi établi une nouvelle approche pour accéder aux structures bicycliques 5-7.³⁸ L'utilisation de deux équivalents de trichlorure de fer (FeCl_3) anhydre permet l'expansion cyclique du motif **I** comportant un cyclopropane substitué par un éther de triméthylsilyle pour conduire de façon stéréocontrôlée à la cétone bicyclique **II**. Le premier équivalent de FeCl_3 permettrait la formation d'un alcoxy radical **III**. Le cycle à sept chaîons **IV** serait ensuite construit après régénération de la cétone et fragmentation de la liaison commune au cyclopropane et cyclohexane. Enfin, une cyclisation 5-*exo*-trig suivie du piégeage du radical primaire ainsi engendré par le deuxième équivalent de FeCl_3 conduirait au au bicycle **II** avec un rendement de 64% (Schéma 32).

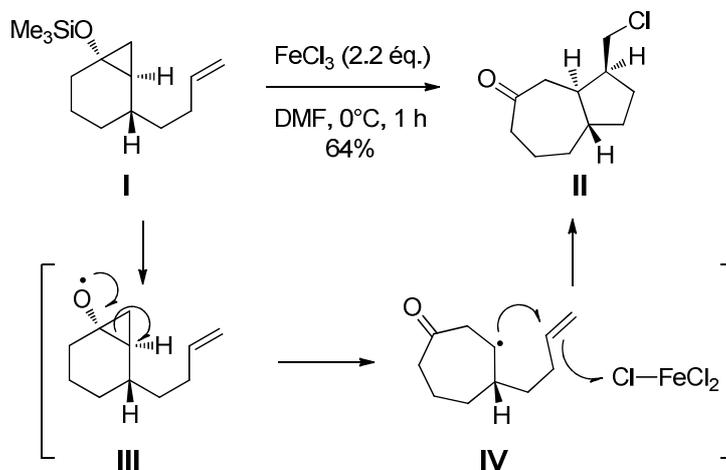


Schéma 32

Pour expliquer la sélectivité observée, les auteurs ont envisagé un état de transition au sein duquel le conformère le plus stable correspondrait à une position équatoriale du substituant butényle (**IVb** par rapport à **IVa**) (Schéma 33). De ce fait, le cycle à cinq chaîons est formé avec une jonction de cycle *trans* (**V**).

³⁸ Booker-Milburn, K. I.; Thompson, D. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2315-2321.

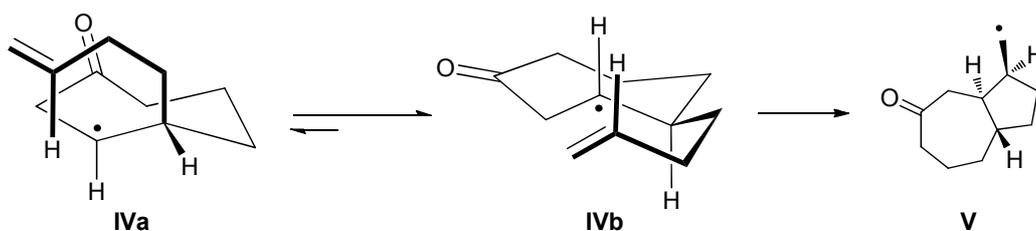


Schéma 33

Cette méthode a également permis de construire des systèmes bicycliques 5-6 et 5-8. Par contre, l'utilisation de la chimie radicalaire ainsi que la présence de FeCl_3 qui est un puissant acide de Lewis, peut engendrer des problèmes de chimiosélectivité sur des substrats plus complexes.

II.1.1.4 Synthèse du motif hydroazulène en une étape

Les réactions de cycloaddition représentent une méthode efficace pour accéder à une grande variété de taille de cycles. Les réactions de cycloaddition [5+2] en mode intramoléculaire de vinylcyclopropanes et d'alcyne catalysées par le ruthénium ont été initiées par Wender.³⁹ Trost a repris ces résultats avec un complexe de rhodium cationique pour la synthèse de divers composés bicycliques.⁴⁰ Ainsi, plusieurs structures bicycliques [5.3.0] ont pu être synthétisées avec d'excellents rendements en utilisant le catalyseur cationique $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3\text{PF}_6]$ (Schéma 34).

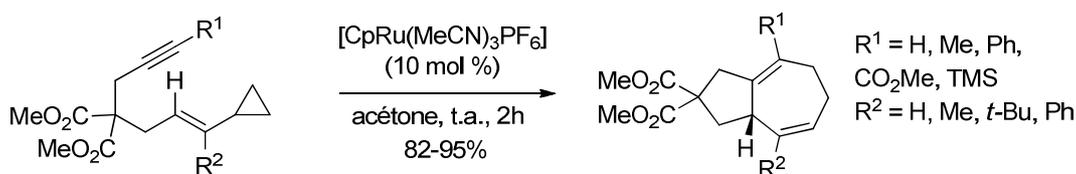


Schéma 34

D'un point de vue mécanistique, il est suggéré que le complexe cationique de ruthénium **III** se coordine à la fois à l'alcyne et à l'alcène (formation du complexe **IV**). L'addition oxydante du métal conduit à la formation du ruthénacycle **V** puis le cycle à 7 **II** est obtenu après transposition (**VI**) et élimination réductrice du complexe métallique (Schéma 35).

³⁹ Wender, P. A.; Takahashi, H.; Witulski, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4720-4721.

⁴⁰ Trost, B. M.; Toste, F. D.; Shen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2379-2380.

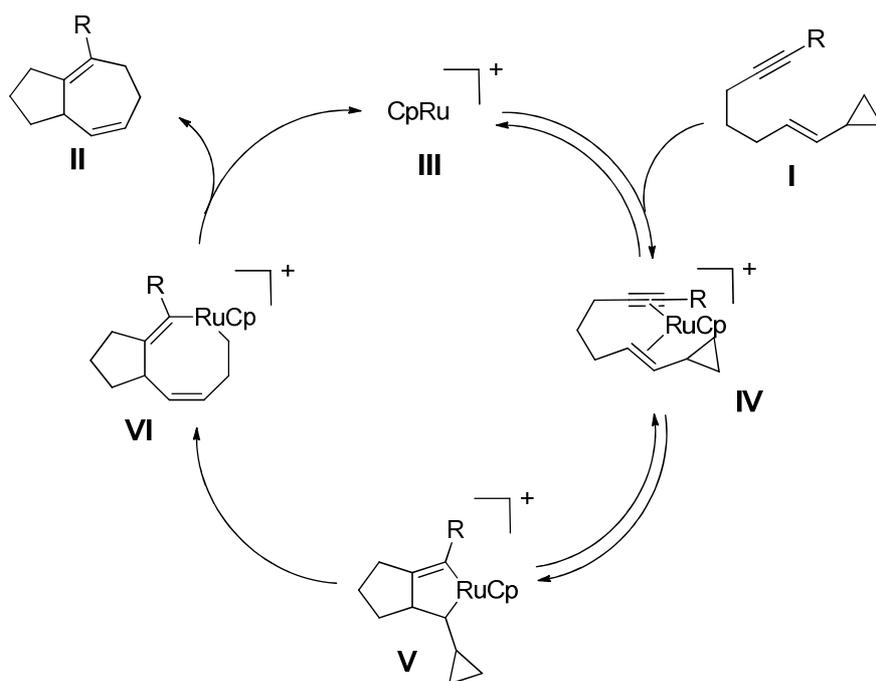


Schéma 35

En conclusion les composés bicycliques 5-7 sont préparés, dans la littérature, par le biais de trois procédés principaux.

Le mode séquentiel a pour avantage la possibilité de former des systèmes bicycliques 5-7 hautement fonctionnalisés.

Les transpositions de cycle, bien que particulièrement élégantes, sont trop souvent limitées à des substrats peu diversifiés.

Enfin, l'élaboration de bicycles 5-7 en une seule étape par catalyse organométallique constitue sans aucun doute la méthode la plus efficace même à partir de substrats particulièrement fonctionnalisés.

La réaction de cycloaddition [2+2+1] de Pauson-Khand appartient à cette dernière catégorie. Cette méthode, choisie pour l'élaboration du motif hydroazulène de la Tg, fera l'objet d'un rappel bibliographique spécifique.

II.1.2 La réaction de Pauson-Khand

La réaction de Pauson-Khand consiste en une cycloaddition [2+2+1] à trois composants impliquant une fonction alcyne, du monoxyde de carbone (CO) et un troisième partenaire. La réaction peut être déclinée en deux modes principaux selon la nature du dernier partenaire. Lorsque celui-ci est un alcène, il s'agira d'une réaction de type Pauson-Khand ène-yne. En présence d'un allène, ce sera une réaction de type Pauson-Khand allène-yne. Ces cyclocarbonylations sont devenues, depuis plusieurs années, la méthode de choix pour former des cyclopenténones fonctionnalisées.⁴¹

Dans ce chapitre, nous présenterons les principes et avancées majeures des réactions de Pauson-Khand ène-yne et allène-yne ainsi que leur application en synthèse de produits naturels, notamment en version intramoléculaire avec l'objectif d'élaborer des systèmes bicycliques.⁴²

II.1.2.1 Réaction de Pauson-Khand ène-yne

II.1.2.1.1 Introduction

II.1.2.1.1.1 Découverte et principe

Pauson et Khand ont décrit en 1973 la synthèse de cyclopenténones sous la forme de quatre régioisomères par chauffage d'un mélange constitué du complexe dicobalt octacarbonyle $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$, d'un alcène et d'un alcyne, en quantités stœchiométriques et sous pression de monoxyde de carbone (Schéma 36).⁴³

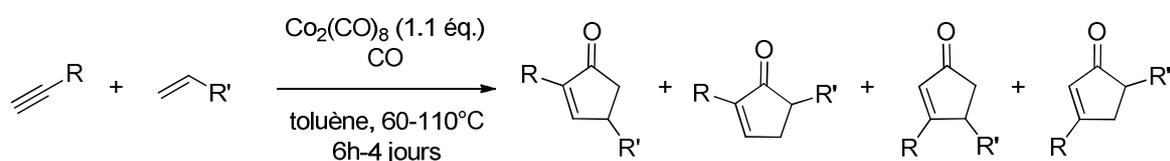


Schéma 36

⁴¹ a) Lee, H. W.; Kwong, F. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 789-811; b) Inagaki, F.; Kitagaki, S.; Mukai, C. *Synlett* **2011**, 5, 594-614; c) Alcaide, B.; Almendros, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3377-3383.

⁴² Ne seront pas développées dans ce chapitre les réactions hétéro-Pauson-Khand. Pour quelques exemples, se référer à: a) Bates, R.; Dridhar, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8104-8105; b) Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 778-779; c) Gao, P.; Xu, P.-F.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2592-2593.

⁴³ a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc. D: Chem. Comm.* **1971**, 36; b) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 977-979; c). Pauson, P. L.; Khand, I. U. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, 295, 2-14.

En 1985, l'équipe de Magnus a proposé un mécanisme réactionnel en se basant sur des observations régio- et stéréochimiques, en conditions intramoléculaires.⁴⁴ En mettant en réaction l'ène-yne **2** en présence du complexe de cobalt dans l'heptane saturé en CO, la cyclopenténone bicyclique **3** a été synthétisée avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 37).

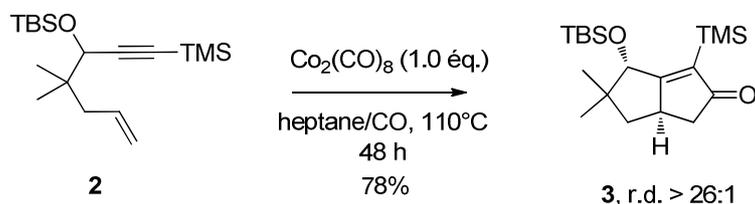


Schéma 37

Pour expliquer cette stéréosélectivité, les auteurs suggèrent, dans un premier temps, une coordination du métal à la fonction alcyne d'où la formation d'un complexe stable et isolable alcyne-[Co₂(CO)₆] **I**. Par chauffage, deux intermédiaires cobaltacycles **II** et **III** seraient générés après insertion de l'oléfine dans la liaison cobalt-carbone. Le contrôle diastéréosélectif proviendrait de la forte interaction 1,3-pseudo-diaxiale entre les deux substituants R¹ et R² au sein du composé **III** en défaveur de sa formation. A l'inverse, l'intermédiaire bicyclique **II** serait majoritaire, les interactions stériques étant minimisées. Par conséquent, la sélectivité de la réaction serait donc directement fonction de la taille du groupement R¹. Le métallacycle **II** subirait ensuite une insertion de CO pour former le complexe acyl-Co **IV**, d'où la migration sur le carbonyle électrophile adjacent permettant ainsi l'obtention du composé **V**. Finalement, la cyclopenténone **3** majoritaire serait générée après élimination réductrice du métal (Schéma 38).

⁴⁴a) Exon, C.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2477-2478; b) Magnus, P.; Principe, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4851-4854.

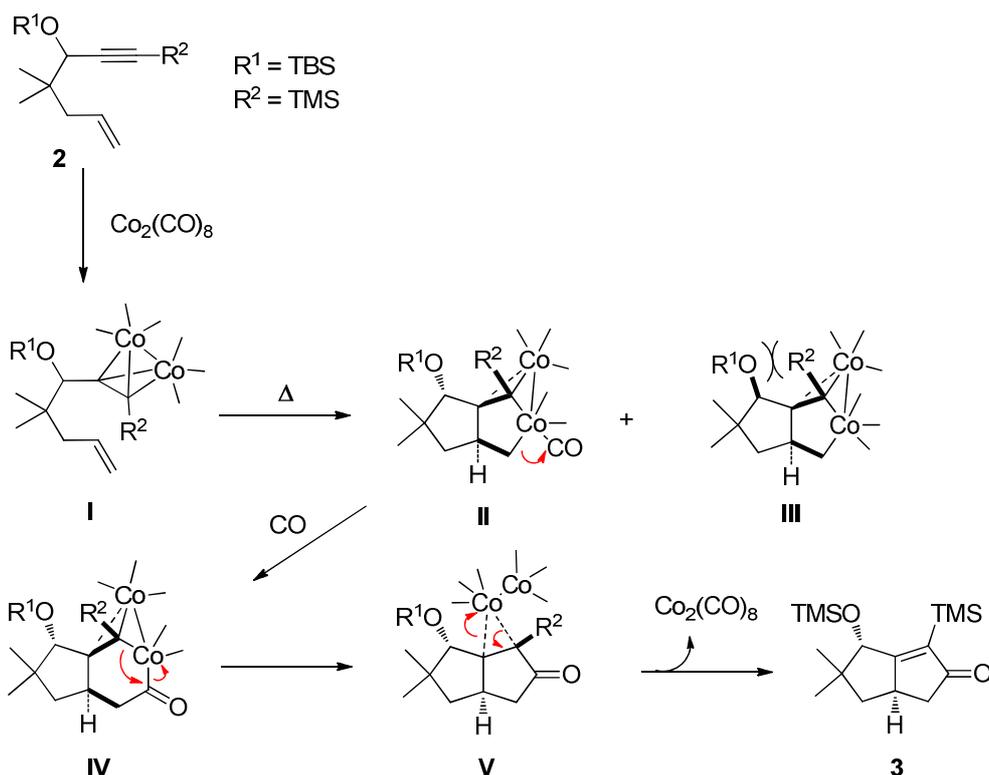


Schéma 38

La réaction de Pauson-Khand a provoqué dès sa découverte un fort intérêt dans la communauté scientifique puisqu'elle conduit avec une grande chimiosélectivité à une large gamme de cyclopenténones diversement substituées.

Cependant, la méthode originale présente plusieurs inconvénients. Tout d'abord, le catalyseur de cobalt, utilisé en quantité stœchiométrique est toxique. En outre, les conditions réactionnelles relativement drastiques (haute température, temps de réaction prolongé) font également partie des paramètres limitant de la réaction. Ainsi, depuis les années 80, de nombreuses améliorations ont été apportées.

Nous présenterons une partie de ces avancées dans les paragraphes suivants.

II.1.2.1.1.2 Optimisation de la méthode

Conscients du fort potentiel de cette réaction, des études ont été conduites afin d'améliorer les conditions réactionnelles. Nous traiterons ci-après de la réaction de Pauson-Khand en présence d'additifs ainsi que de l'abaissement du taux catalytique.

II.1.2.1.1.2.1 - utilisation d'additifs

L'utilisation de différents types d'additifs dans le système tels des dérivés de type *N*-oxydes, *S*-oxydes, sulfates, phosphines et phosphites a été testée. En 1990, le groupe de Schreiber a été l'un des premiers à initier le mouvement en ajoutant un oxydant, le *N*-oxyde de *N*-

méthylmorpholine (NMO), en fort excès, pour la formation de la cyclopenténone **5** avec un très bon rendement à partir de l'ényne **4** à température ambiante sans ajout de CO (Schéma 39).⁴⁵ La stéréosélectivité 5:1 obtenue proviendrait de l'approche du complexe métallique à l'opposé du groupement TBS.

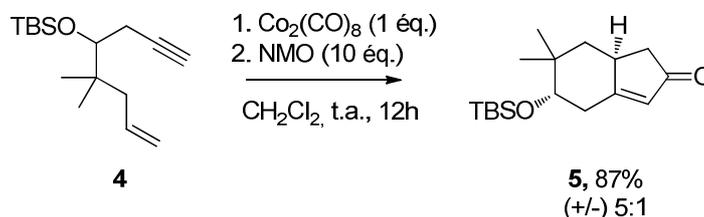


Schéma 39

Il a été montré que les additifs tels les *N*-oxydes permettent l'oxydation d'un des ligands CO du cobalt **I** pour former du CO₂ (Schéma 40). Cela libère un espace vacant dans la sphère de coordination du métal, ce qui permet la complexation de l'oléfine **II** et l'abaissement de la température de la réaction.

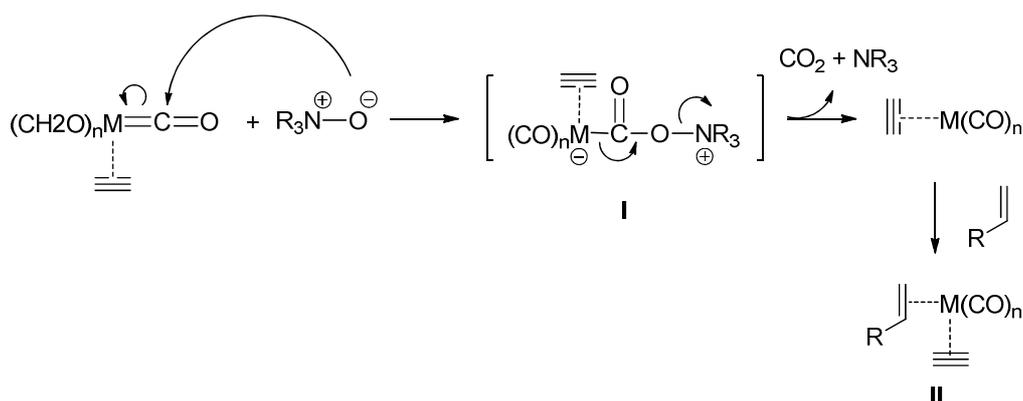


Schéma 40

II.1.2.1.1.2.2 - abaissement de taux catalytique

La première avancée significative a certainement été réalisée par le groupe de Jeong en 1994 qui a effectué la synthèse de différentes cyclopenténones bicycliques en réduisant considérablement la quantité de complexe de cobalt utilisée (3 mol%).⁴⁶ La clé de leur succès a été l'introduction du triphénylphosphite comme co-ligand (Schéma 41). De plus, dans ces conditions, il est possible de noter qu'une pression de CO relativement faible est suffisante pour le bon déroulement de la réaction.

⁴⁵ Shambayati, S.; Crewel, W. E.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5289-5292.

⁴⁶ Jeong, N.; Hwang, S. H.; Lee, Y.; Chung, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3159-3160.



Schéma 41

Dans cette optique, le groupe de Perez-Castells a proposé une méthode intéressante consistant à mettre en jeu comme source de CO, du tamis moléculaire 4Å préalablement traité par du CO.⁴⁷ Ainsi, par réaction avec une quantité catalytique de [Co₂(CO)₈] sous atmosphère d'azote, différentes enynes ont conduit à la formation de cyclopenténones bicycliques avec de bons rendements (Schéma 42).

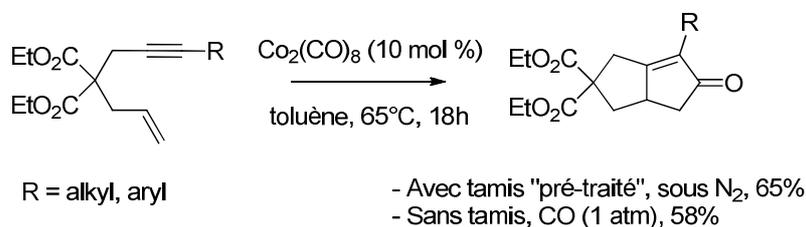


Schéma 42

Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'en absence de tamis moléculaire et sous une atmosphère de CO, les rendements sont sensiblement inférieurs.

Le groupe de Leitner en 2007 a montré que le cobalt de Raney commercial pouvait être utilisé comme catalyseur recyclable dans les réactions de cyclocarbonylation intra- et intermoléculaires (Schéma 43).⁴⁸

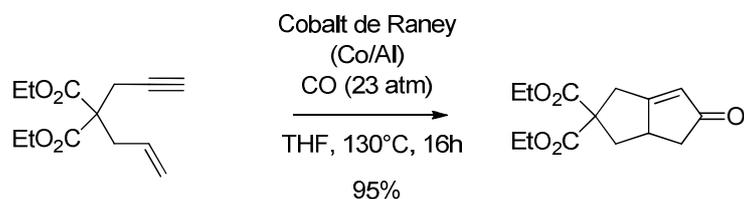


Schéma 43

Les rendements sont excellents. Néanmoins, les conditions drastiques de la réaction constituent l'inconvénient majeur de cette méthode.

II.1.2.1.1.3 Contrôle de la chiralité

⁴⁷ a) Blanco-Urgoiti, J.; Casarrubios, L.; Dominguez, G.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5763-5765; b) Blanco-Urgoiti, J.; Abdi, D.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 67-74.

⁴⁸ Muller, J.-L.; Ricker, A.; Leitner, W. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 287-291.

La réaction de Pauson-Khand intramoléculaire conduit à la formation de composés bicycliques et donc à la création d'un voire deux centres stéréogènes. La possibilité de contrôler la configuration de ces centres a retenu l'attention de nombreux chercheurs depuis plusieurs années. Deux possibilités sont offertes :

- soit la chiralité est présente sur le substrat de départ (R^*) favorisant la formation d'un isomère majoritaire (contrôle par le substrat) (Schéma 44, voie A),
- soit le contrôle est géré par utilisation de ligands chiraux L^* (contrôle par le réactif) (Schéma 44, voie B).

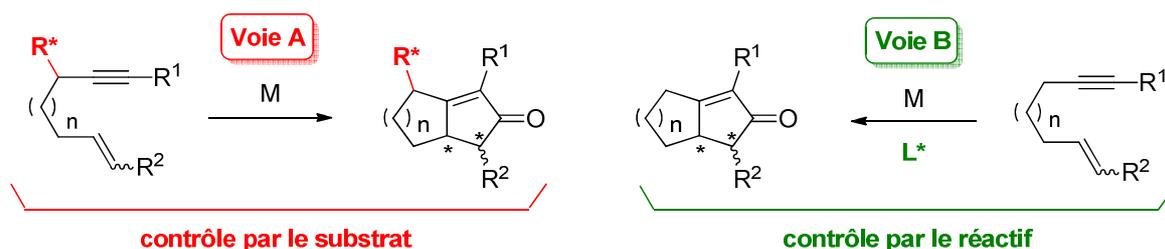


Schéma 44

II.1.2.1.1.3.1 - contrôle par le substrat

Très récemment, le groupe de Martin-Castro a décrit une réaction de Pauson-Khand stéréocontrôlée par le substrat de départ. A partir de l'arylsulfone optiquement active **6** et par mise en jeu d'une quantité stœchiométrique de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ et d'un excès de NMO, la cyclopenténone bicyclique **7** a pu être synthétisée avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 45).⁴⁹

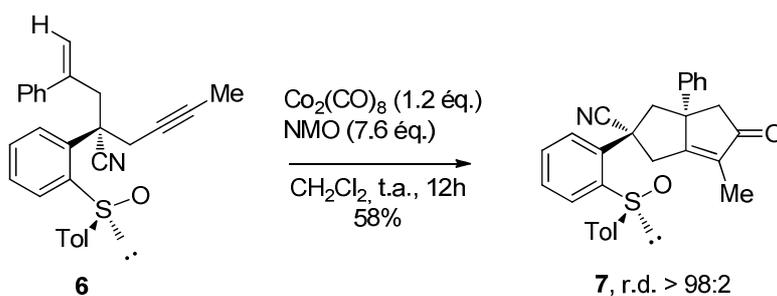


Schéma 45

Lors de la réaction, le complexe cobalt-alcyne peut adopter deux types de conformation différente. L'état de transition **T1** *exo* suggère que le groupement arylsulfone occupe une position pseudo-axiale, interagissant fortement avec le groupement phényle de l'oléfine. Par contre, dans l'état de transition **T2** *endo*, ces interactions sont minimisées ; c'est donc cet état de transition **T2** qui rend compte de la diastéréosélectivité de la réaction (Schéma 46).

⁴⁹ Garcia Ruano, J. L.; Torrente, E.; Parra, A.; Aleman, J.; Martin-Castro, A. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6583-6599.

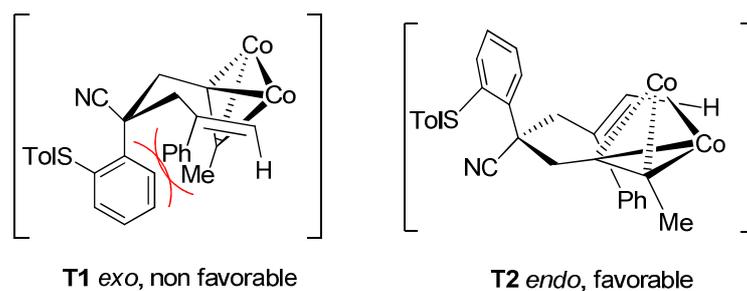


Schéma 46

II.1.2.1.1.3.2 - contrôle par le réactif

Le groupe de Hiroi en 2000 a été le précurseur dans la réalisation de la réaction énantiosélective de Pauson-Khand catalysée par un complexe de cobalt.⁵⁰ Par criblage d'un panel de ligands chiraux avec une quantité catalytique de $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$, c'est le ligand (*S*)-BINAP qui a permis les meilleurs résultats pour la synthèse de tétrahydropentalénones énantioenrichies. Les rendements sont plutôt modestes et les excès énantiomériques moyens à bons selon le substrat (Schéma 47).

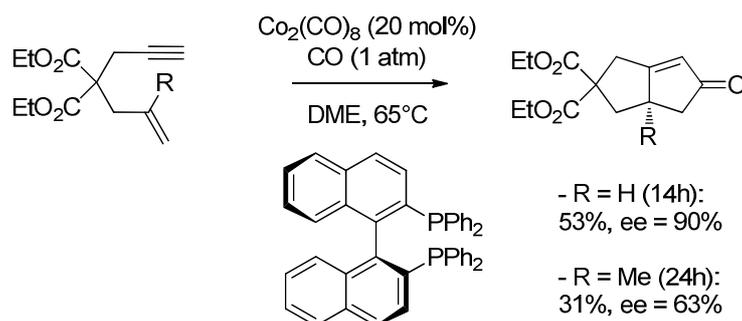


Schéma 47

Il est à noter que lorsque l'alcène est substitué, les rendements et excès chutent fortement.

Plus récemment, le groupe de Verdaguer a effectué une réaction de Pauson-Khand intermoléculaire conduisant à la cyclopenténone tricyclique **9** énantioenrichie à partir de TMS-acétylène et de norbornène par utilisation du ligand chiral sulfinylméthyle phosphine **8** avec d'excellents rendement et excès énantiomérique (Schéma 48).⁵¹

⁵⁰ a) Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 797-808; b) Hiroi, K.; T. Watanabe, Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 891-895.

⁵¹ Ferrer, C.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Organometallics* **2009**, *28*, 4571-4576.

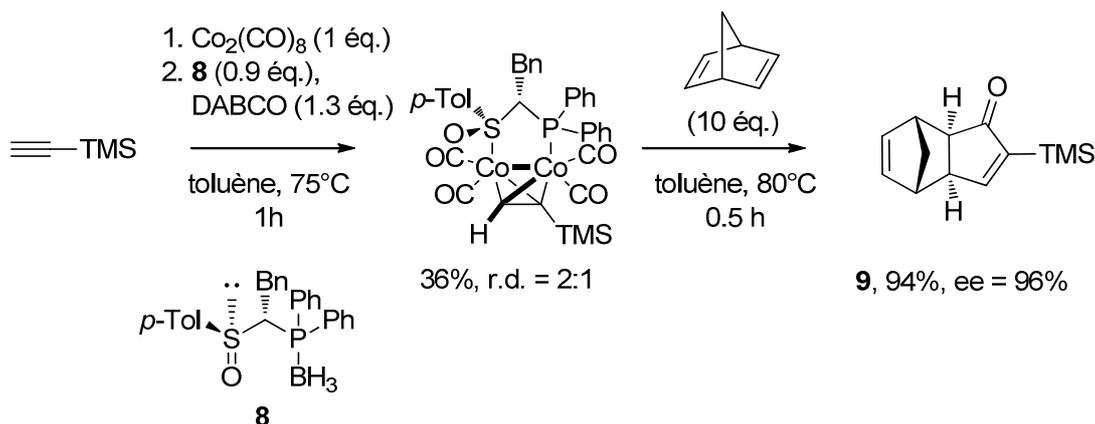


Schéma 48

Si cette réaction est effectuée avec une grande régiosélectivité, l'inconvénient notable reste cependant l'utilisation du ligand chiral **8** en quantité stœchiométrique. Celui-ci est synthétisé en 3 étapes avec des rendements modestes à partir du (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-menthyl (*S*)-*p*-toluènesulfinate commercial.^{51,52}

II.1.2.1.2 Réaction de Pauson-Khand catalysée par d'autres sources métalliques

La réaction de Pauson-Khand catalysée par un complexe de cobalt a été largement utilisée depuis sa découverte. Cependant, d'autres sources métalliques se sont également révélées très efficaces.

Sera présentée ci-après une liste non exhaustive des différents métaux utilisés dans cette réaction de cyclocarbonylation.

II.1.2.1.2.1 Complexe de zirconium

Depuis sa découverte, la réaction de Pauson-Khand s'est diversifiée avec l'utilisation de différents métaux de transition. Le groupe de Negishi en 1985 a effectué une réaction de cyclocarbonylation à partir du zirconacycle **11** sous atmosphère de CO à 0°C pour conduire à la formation de la cyclopenténone bicyclique **12** avec des rendements moyens.⁵³ Le métallacycle **11** a été préalablement isolé avec un excellent rendement en faisant réagir l'ényne **10** en présence d'une quantité stœchiométrique du complexe de zirconium Cl_2ZrCp_2 (Schéma 49).

⁵² Pour la préparation du ligand **5**, se référer à : Maitro, G.; Vogel, S.; Sadaoui, M.; Prestat, G.; Madec, D.; Poli, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5493-5496.

⁵³ Negishi, E-I.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2568-2569.

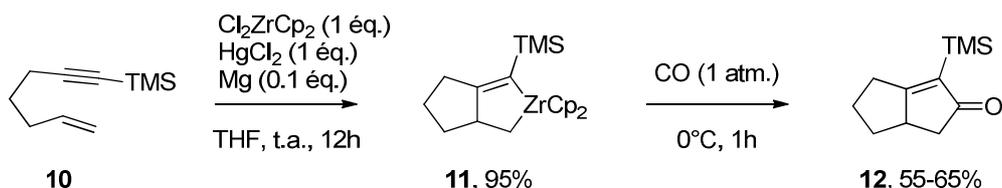


Schéma 49

Ce résultat est intéressant puisque la réaction de Pauson-Khand est rapide et réalisée à basse température. Cependant, l'utilisation de sels de mercure en quantité stœchiométrique est évidemment le facteur limitant de cette méthode.

II.1.2.1.2.2 Complexe de titane

Le groupe de Buchwald en 1996 s'est quant à lui intéressé à l'utilisation de quantités catalytiques du complexe de titane $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{CO})_2$ pour effectuer des réactions de Pauson-Khand à partir d'une variété d'énynes sous une atmosphère de monoxyde de carbone afin de générer des cyclopenténone bicycliques avec d'excellents rendements (Schéma 50).⁵⁴

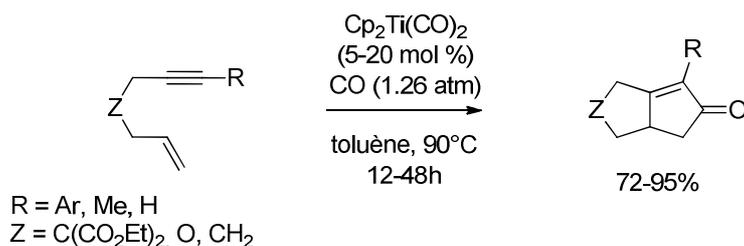


Schéma 50

La même année, l'introduction en quantité catalytique d'un complexe de titane chiral $(S,S)(\text{ebthi})\text{Ti}(\text{CO})_2$ a permis la réalisation de la première réaction de Pauson-Khand asymétrique.⁵⁵ De très bons excès énantiomériques ont été mesurés sous une atmosphère de CO (Schéma 51).

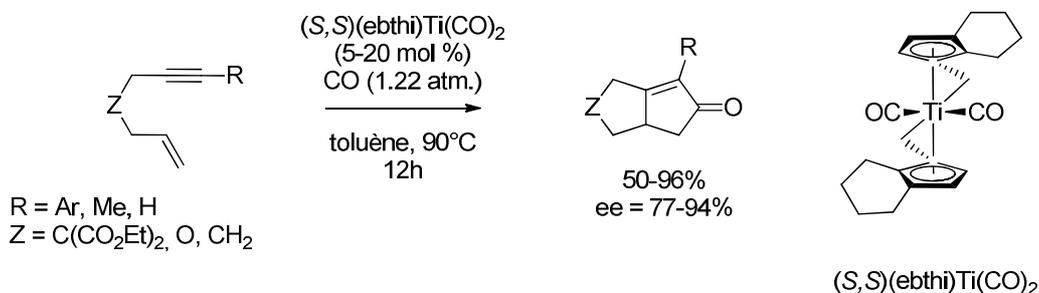


Schéma 51

⁵⁴ Hicks, F. A.; Berk, S. C.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9450-9451.

⁵⁵ Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11688-11689.

Le catalyseur (*S,S*)(ebthi)Ti(CO)₂ est préparé *in situ* à partir du complexe (*S,S*)(ebthi)TiMe₂ et se trouve être particulièrement instable à l'air et à l'humidité.⁵⁶

II.1.2.1.2.3 Complexe d'iridium

La première réaction asymétrique utilisant un catalyseur à base d'iridium a été réalisée en 2000 par l'équipe de Shibata avec le complexe [Ir(COD)Cl]₂ et le ligand chiral (*S*)-tol-BINAP (Schéma 52).⁵⁷

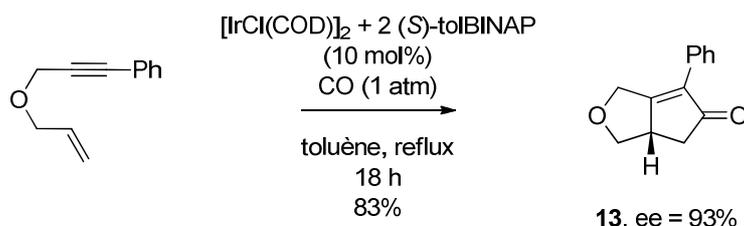


Schéma 52

De cette façon, la cyclopenténone bicyclique **13** a été isolée avec d'excellents excès énantiomériques.

II.1.2.1.2.4 Complexe de rhodium

En 1998, l'équipe de Jeong a montré que la réaction de Pauson-Khand en présence d'une quantité catalytique de complexe de rhodium portant un ligand phosphine bidentate, le *trans*-[RhCl(CO)(dppp)]₂ était possible.⁵⁸ Ainsi, la synthèse d'une tétrahydropentalénone a pu être réalisée avec un excellent rendement sous une atmosphère de CO à haute température (Schéma 53).

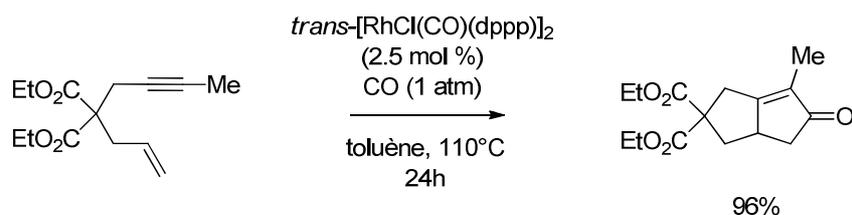


Schéma 53

En 2000, une version asymétrique a été mise au point par addition de la phosphine bidentate chirale (*S*)-BINAP au complexe [RhCl(CO)₂]₂.⁵⁹ Dans ces conditions, des composés bicycliques ont été élaborés avec de bons à excellents rendements et excès énantiomériques à partir d'une variété de 1,6-énone-3-yn-5-ènes carbonés, oxygénés ou azotés (Schéma 54). L'ajout d'un sel

⁵⁶ Pour la préparation du catalyseur (*S,S*)(ebthi)Ti(CO)₂, se référer à: Smith, J. A.; Brintzinger, H. H. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 218, 159-167.

⁵⁷ Shibata, T.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9852-9853.

⁵⁸ Jeong, N.; Lee, S.; Sung, B. K. *Organometallics* **1998**, 17, 3642-3644.

⁵⁹ Jeong, N.; Sung, B. K.; Choi, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6771-6772.

d'argent permet d'exacerber la réactivité du catalyseur en le rendant cationique. Ce phénomène augmente donc le caractère π -acide du métal facilitant sa complexation avec l'ényne.

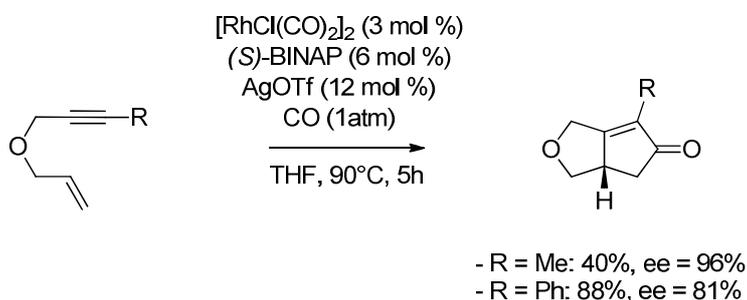


Schéma 54

Le choix du solvant est important quant à l'efficacité de la réaction. Même si dans le toluène les réactions sont plus rapides, l'utilisation d'un solvant coordonnant tel que le THF augmente l'énantiosélectivité. Les auteurs ont proposé un mécanisme au cours duquel le complexe cationique $[\text{Rh}(\text{CO})(\text{S})\text{-BINAP}]^+$ **I**, généré *in situ* après réaction avec le sel d'argent, se coordinerait à l'ényne conduisant par addition oxydante, à la formation de l'intermédiaire Rh(III)-métallacyclopenténone octaédrique **II** complexé au THF. Enfin, l'insertion migratoire de monoxyde de carbone **III** et l'étape finale d'élimination réductrice permettrait alors l'obtention du cyclo-adduit de carbonylation (Schéma 55).

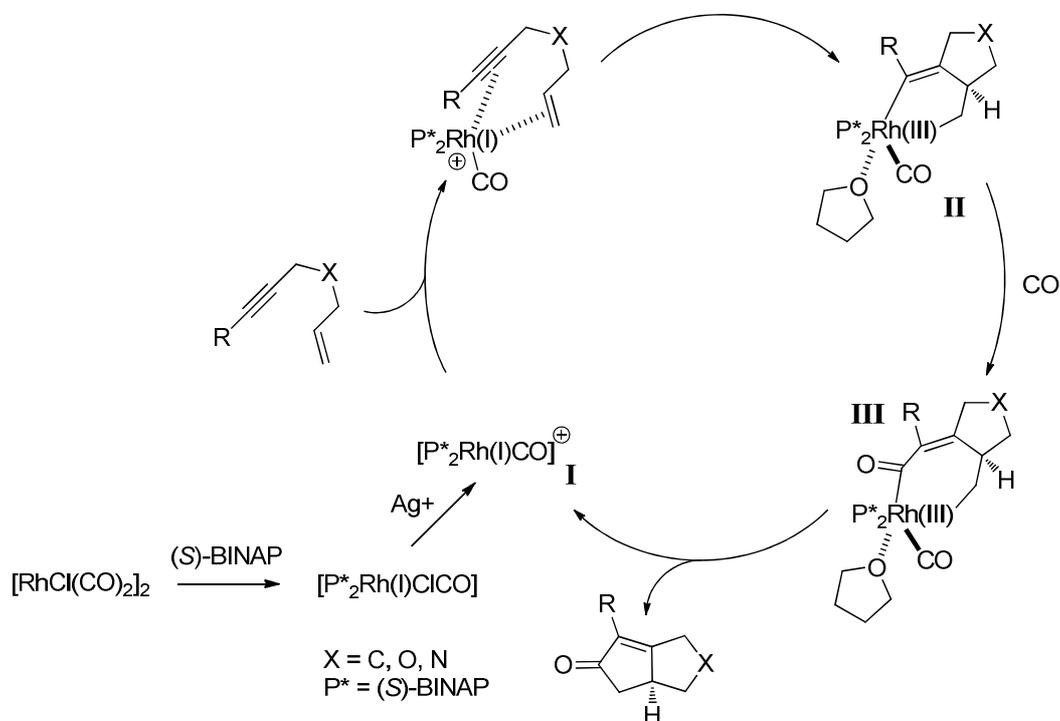


Schéma 55

L'origine de l'énantiosélectivité a été expliquée par l'examen des deux métallacycles **IIa** et **IIb** intermédiaires. Il est remarqué une forte interaction stérique au niveau du métallacycle

IIb entre le groupement R en position apicale de l'alcyne initial et l'un des groupements aromatiques du BINAP. Le métallacycle **IIa** ne comportant aucune interaction défavorable serait donc largement favorisé (Schéma 56).

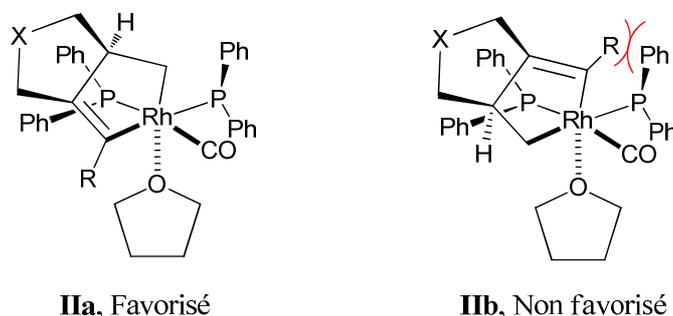


Schéma 56: Intermédiaires II possibles

Plus récemment, en 2008, les équipes de Jeong, Genêt et Ratovelomanana-Vidal ont utilisé d'autres ligands dérivés du BINAP pour conduire à la formation de cyclopenténones bicycliques avec d'excellents rendements et énantiosélectivités sous une pression sub-atmosphérique de CO (0.1 atm), à température ambiante (Schéma 57).⁶⁰

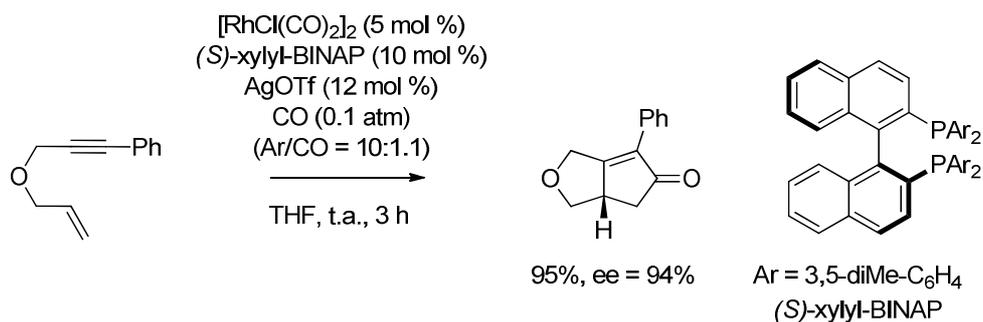


Schéma 57

II.1.2.1.3 Application de la réaction de Pauson-Khand ène-yne à la synthèse de produit naturel

Le motif cyclopenténone est fréquemment répandu dans la structure des produits naturels. De ce fait, depuis de nombreuses années, la réaction de Pauson-Khand a été largement mise en œuvre dans leur synthèse totale. Cette cyclocarbonylation a été, par exemple, l'une des étapes clés dans la synthèse de dérivés de prostaglandines (par exemple, le phytoprostane PPB1 type I)⁶¹ ou de différents systèmes polycycliques imbriqués tels les triquinanes (par exemple, le presilphiperfolanol)⁶² et polyquinanes (Figure 25).

⁶⁰ Kim, D. E.; Kim, I. S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Jeong, N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7985-7889.

⁶¹ Vazquez-Romero, A.; Cardenas, L.; Blasi, E.; Verdaguer, X.; Riera, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3104-3107.

⁶² Krafft, M. E.; Kyne, G. M.; Hirosawa, C.; Schmidt, P.; Abboud, K. A.; L'Helias, N. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11782-11792.

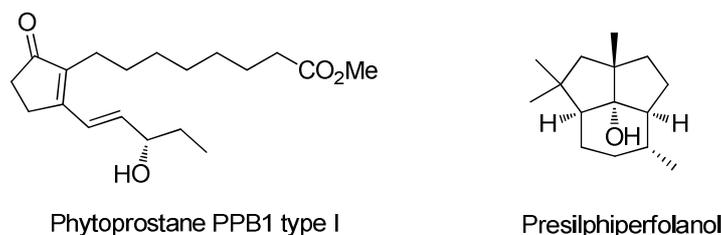


Figure 25

L'équipe de Mukai en 2002 a effectué la synthèse totale de la 8 α -hydroxystreptazolone, un antifongique et antibiotique.⁶³ La réaction de Pauson-Khand intramoléculaire a été effectuée à partir de l'ényne **14**. Celui-ci comporte un motif énamine constituant le partenaire oléfine de la réaction. Les conditions utilisées, établies par Pérez-Castells⁴⁷, en présence de Co₂(CO)₈, de *N*-oxyde de triméthylamine et de tamis moléculaire 4Å « prétraité » par le CO, ont conduit à la formation diastéréosélective de la cyclopenténone tricyclique **15** avec un bon rendement. (Schéma 58).

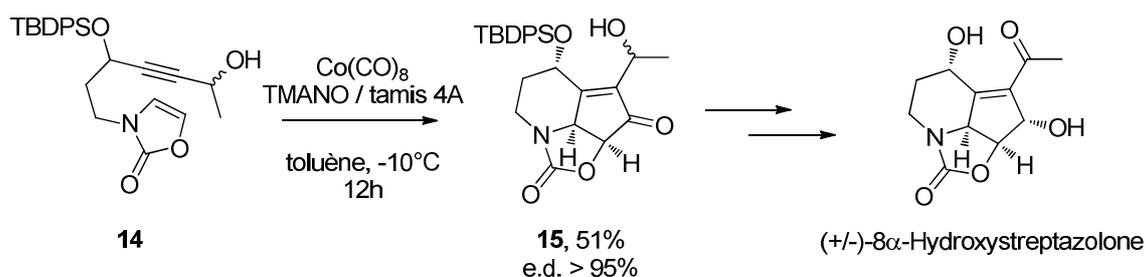


Schéma 58

La diastéréosélectivité observée serait dirigée par le groupement TBDPS. En effet, afin de minimiser les interactions stériques, le cobalt se complexerait sur l'alcyne à l'opposé de l'éther silylé.

Plus récemment, l'équipe de Shishido a effectué la synthèse de la pénostatine B, un puissant cytotoxique des cellules P388.⁶⁴ Ce dérivé de polycétide a été obtenu en utilisant une réaction de Pauson-Khand intramoléculaire hautement diastéréosélective suivie d'une réaction de métathèse cyclisante (Schéma 59). Le motif tétrahydroindénone intermédiaire **17** a été synthétisé après traitement de la diène-yne **16** avec le catalyseur Co₂(CO)₈ et la *N*-oxyde de la *N*-méthylmorpholine avec d'excellents rendement (97%) et diastéréosélectivité (>20:1).

⁶³ Nomura, I.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 10-13.

⁶⁴ Fujioka, K.; Yokoe, H.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 244-247.

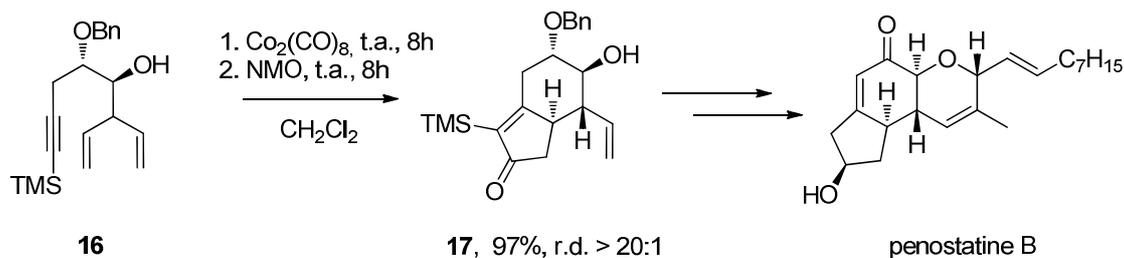


Schéma 59

La bonne diastéréosélectivité observée provient de la formation d'un état de transition majoritaire **T1** dans lequel le groupement allyle est en position équatoriale. Lorsque ce groupement est orienté en position axiale (état de transition **T2**), il génère une forte interaction stérique avec le groupement TMS porté par le complexe de cobalt (Figure 26).

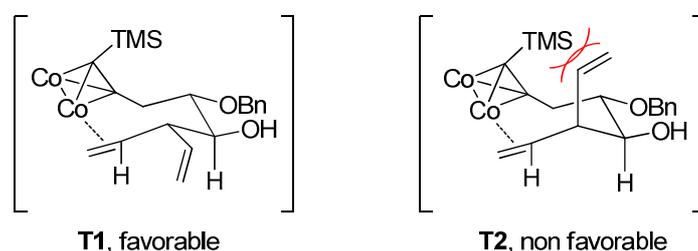


Figure 26

L'équipe de Winkler en 2005 a effectué une approche de la synthèse de l'ingénol, composé tétracyclique polyhydroxylé.⁶⁵ L'étape clé est une cyclocarbonylation intramoléculaire de l'ényne polycyclique **18** (Schéma 60). Dans la littérature, peu de cas sont répertoriés relatifs aux réactions de Pauson-Khand ène-yne mettant en réaction une oléfine positionnée en α d'un centre néopentylique.⁶⁶ Les conditions réactionnelles, comme dans l'exemple précédent (tamis moléculaire 4Å préalablement traité par le monoxyde de carbone), ont permis la formation du composé pentacyclique **19** avec un bons rendement et une sélectivité totale.⁴⁷

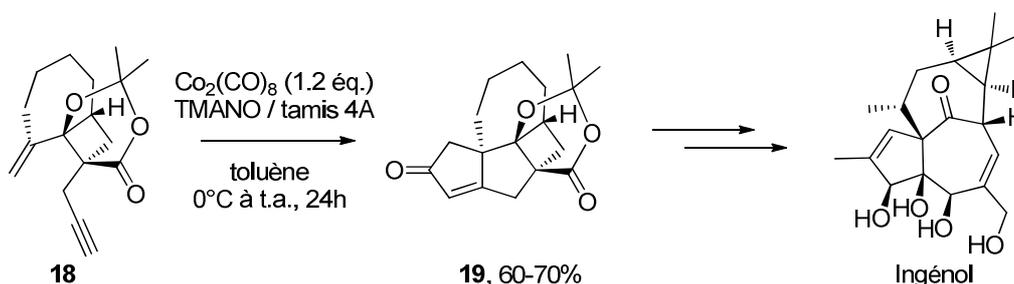


Schéma 60

⁶⁵ Winkler, J. D.; Lee, E. C. Y.; Nevels, L. I. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1489-1491.

⁶⁶ Pour quelques exemples, se référer à : a) Smit, W. A.; Tumanov, V. V.; Zatonky G. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 2461-2466; b) Tumanov, V. V.; Smit, W. A. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2005**, 180, 1279-1283.

Ainsi, depuis sa découverte la réaction de Pauson-Khand ène-yne a largement été déclinée et optimisée. De nos jours, cette cyclocarbonylation reste une méthode de choix pour la synthèse de cyclopenténones bicycliques dans la synthèse de produits naturels.

II.1.2.2 Réaction de Pauson-Khand allène-yne

II.1.2.2.1 Principe

Face au potentiel que représentait cette réaction de Pauson-Khand ène-yne intramoléculaire pour l'obtention des cyclopenténones bicycliques en un seul pot, la méthodologie a été étendue à des précurseurs de type allène-yne. L'étude de la fonction allène est intéressante car c'est une espèce hautement réactive.^{41b,41c} De plus, cette fonction possédant deux liaisons π , il sera possible de former deux types de régioisomères **I** et **II** à partir de ce type de précurseur (Schéma 61). En référence au mécanisme général de la réaction, le métal peut se complexer, soit à la liaison π interne (proximale), conduisant à la synthèse de la cyclopenténone **I** possédant une double liaison exocyclique en α (voie A), soit à la liaison π externe (distale), permettant l'obtention du motif diénone endocyclique **II** (voie B).

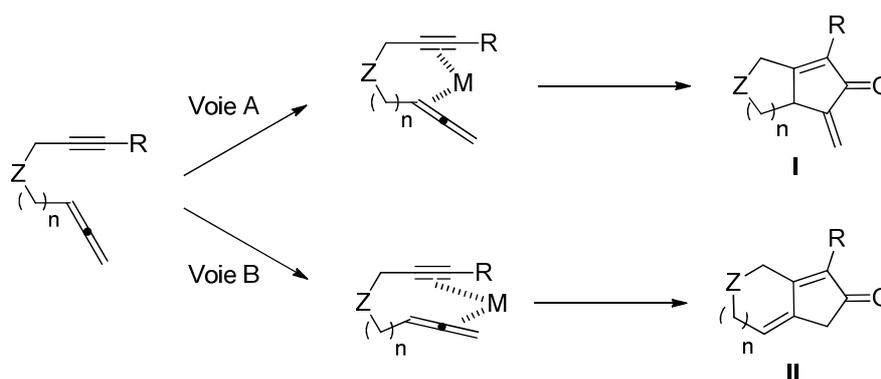


Schéma 61

La réaction de Pauson-Khand allène-yne a été décrite pour la première fois en 1994 par le groupe de Nasaraka⁶⁷ et peu de temps après par le groupe de Brummond en 1995.⁶⁸

Nasaraka a travaillé avec une variété de composés allène-yne soufrés parmi lesquels le composé **20**, qui, mis en présence d'un complexe de fer $[\text{Fe}(\text{CO})_4(\text{NMe}_3)]$ sous photo-irradiation a conduit à la formation de la diénone bicyclique **21** avec un rendement de 45% (Schéma 62). Dans ces conditions, seule la liaison distale réagit.

⁶⁷ Nasaraka, K.; Shibata, T. *Chem. Lett.* **1994**, 315-318.

⁶⁸ Kent, J. L.; Wan, H.; Brummond, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2407-2410.

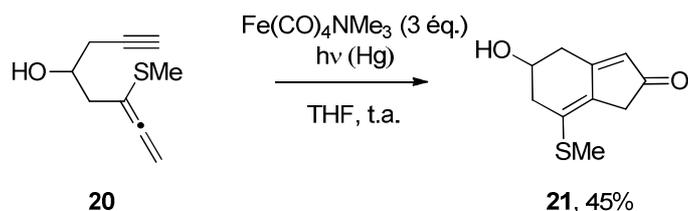


Schéma 62

Il est intéressant de constater que cette réaction de cyclocarbonylation est possible à partir d'un substrat possédant un alcool primaire libre.

L'équipe de Brummond est parvenue à la synthèse de la cyclopenténone α -méthylène **22** en utilisant des quantités stœchiométriques de complexe de molybdène $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ et du DMSO dans le toluène à 100°C (Schéma 63). Dans ces conditions, seule la liaison proximale réagit.

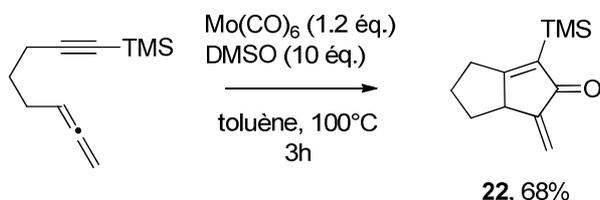


Schéma 63

Ces premiers résultats ont prouvé que la réaction de Pauson-Khand allène-yne peut donner accès à deux types de régioisomères. Cependant, nous pouvons noter que cette sélectivité est dépendante de plusieurs paramètres (nature du métal et du substrat).

II.1.2.2.2 π interne vs. π externe

C'est pourquoi, de nombreuses études ont été réalisées afin d'expliquer ces différences de régiosélectivité. Nous présenterons dans cette partie, quelques exemples pertinents et représentatifs de la problématique.

II.1.2.2.2.1 Molybdène et rhodium

L'équipe de Brummond s'est particulièrement intéressée à ces différences de régiosélectivité. Une étude a été conduite en présence du complexe de molybdène $\text{Mo}(\text{CO})_6$ en faisant varier la substitution sur l'allène de départ (Schéma 64). Il a été démontré qu'en mettant en réaction des allènes de type 1,3-disubstitués, le métal se complexait exclusivement avec la liaison π interne pour conduire à la formation de bicyclo[3.3.0]octane avec de bons rendements.⁶⁹

⁶⁹ Wan, H.; Brummond, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 931-934.

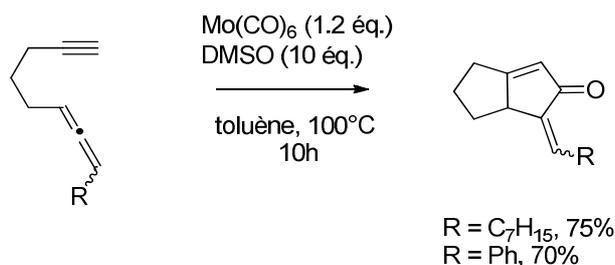


Schéma 64

Les allènes 3,3-disubstitués ont ensuite été étudiés: lorsque la liaison π interne est encombrée stériquement, le métal vient se complexer à la liaison externe pour conduire exclusivement à la formation d'une diénone bicyclique avec un bon rendement (Schéma 65).⁶⁹

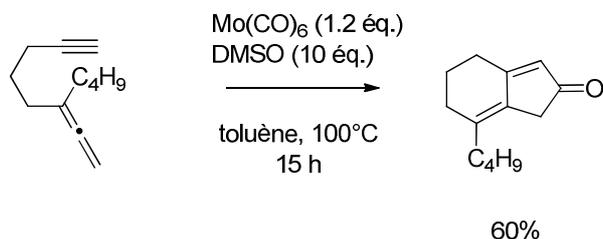


Schéma 65

Ces dernières conditions ont été appliquées au composé **23** hautement fonctionnalisé possédant une fonction allène substituée en 3 par un groupement méthyle. Là également, seule la diénone tricyclique **24** a été obtenue bien que le rendement reste moyen (Schéma 66).⁶⁹

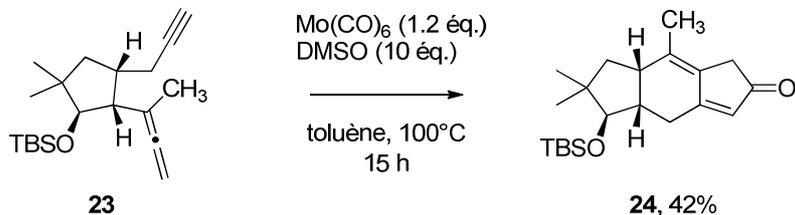
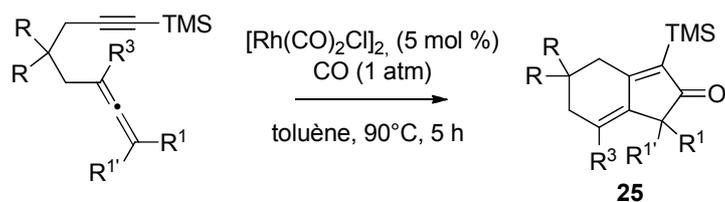


Schéma 66

Pour cette étude, il a été montré que lorsque la réaction est catalysée par un complexe du molybdène, l'environnement de l'allène avait un rôle prépondérant dans la régiosélectivité.

D'autres métaux ont par la suite été étudiés. En 2002, un complexe de rhodium $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ a été utilisé en quantité catalytique.⁷⁰ Contrairement aux essais avec le complexe de molybdène, l'environnement de l'allène n'influe pas sur la régiosélectivité. En effet, la réaction conduit exclusivement à la formation de la diénone **25**, résultant de la complexation du métal avec la liaison π externe, avec des rendements moyens à bons (Schéma 67).

⁷⁰ Brummond, K. M.; Chen, H.; Fisher, K. D.; Kerekes, A. D.; Rickards, B.; Still, P. C.; Geib, S. J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1931-1934.



R	R ¹ , R ^{1'}	R ³	Rdt
H	H	H	45%
CO ₂ Et	C ₇ H ₁₅ , H	H	62%
H	H	<i>n</i> -Bu	32%
H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₀	H	56%
H	H, CH ₂ CO ₂ Me	TMS	75%

Schéma 67

Le mécanisme général postulé consiste en une addition oxydante du rhodium (I) sur la double liaison distale de l'ényne **26** conduisant au rhodacycle **I**. L'intermédiaire **II** est généré après insertion du CO dans la liaison carbone-rhodium. Finalement, la cyclopenténone bicyclique **27** est obtenue après élimination réductrice du métal (Schéma 68).⁷¹

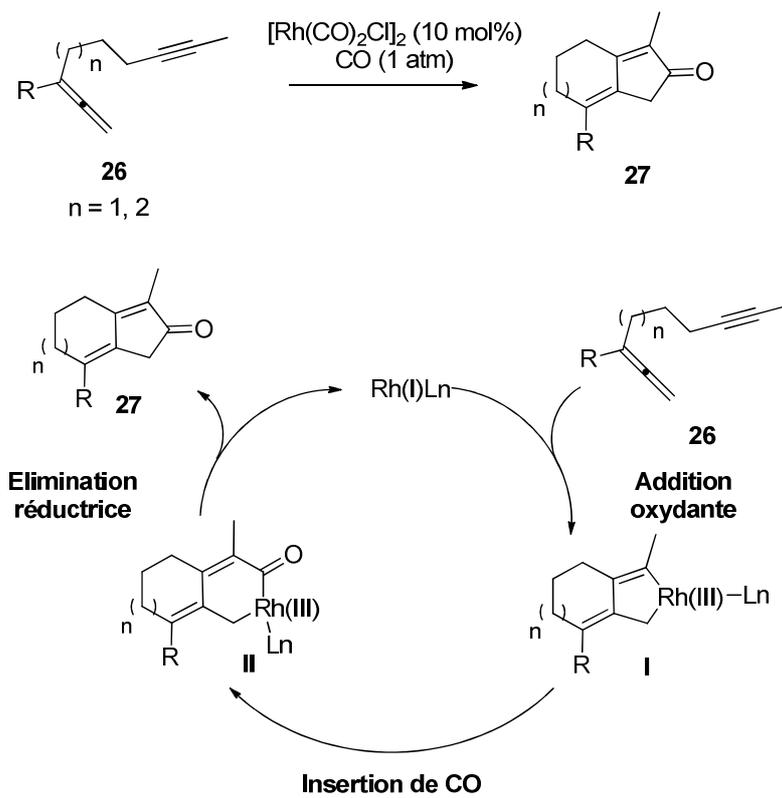


Schéma 68

⁷¹ Grillet, F.; Brummond, K. M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3737-3754.

Pour tenter de comprendre ces différences de sélectivité selon que la catalyse soit effectuée par un dérivé de molybdène ou de rhodium, des calculs DFT ont été réalisés en 2006 par les équipes de Brummond et Jordan.⁷² Cette étude a eu pour objectif de déterminer les conformations théoriques que peuvent adopter les deux métaux lors de leur complexation avec l'allène-yne et surtout la ou les étapes limitantes du cycle catalytique.

Le profil énergétique des différents intermédiaires formés lors de la réaction catalysée par le complexe de rhodium montre que la première étape d'addition oxydante du métal est l'étape cinétiquement limitante (16.8 kcal/mol) (Figure 27).

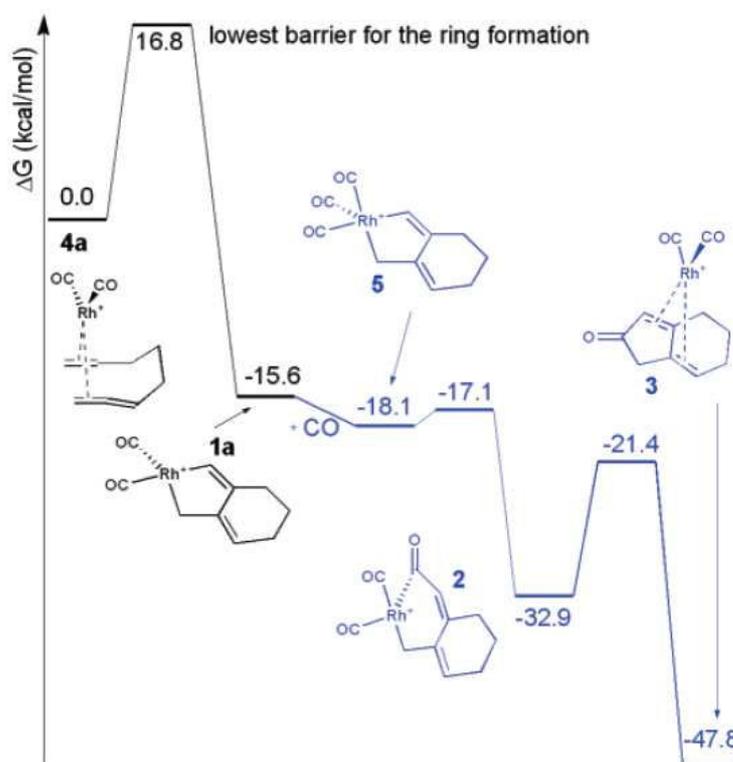


Figure 27

La coordination du métal avec la liaison distale de l'allène résulte d'un état de transition de géométrie plan carré déformé (Figure 28).

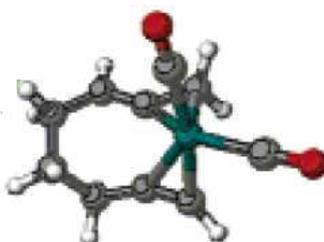


Figure 29

⁷² Bayden, A.S.; Brummond, K. M.; Jordan, K. D. *Organometallics* **2006**, 25, 5204-5206.

Le profil énergétique des différents intermédiaires formés lors de la réaction catalysée par le molybdène a permis de montrer que, contrairement à la catalyse par le rhodium, l'addition d'un ligand supplémentaire de CO sur le métal est maintenant l'étape cinétiquement limitante (11.5 kcal/mol) si l'on considère la complexation du métal avec la double liaison proximale (Figure 29). A l'inverse, il est intéressant de noter qu'en simulant une complexation sur la double liaison distale, l'étape cinétiquement limitante serait l'addition oxydante (14.0 kcal/mol).

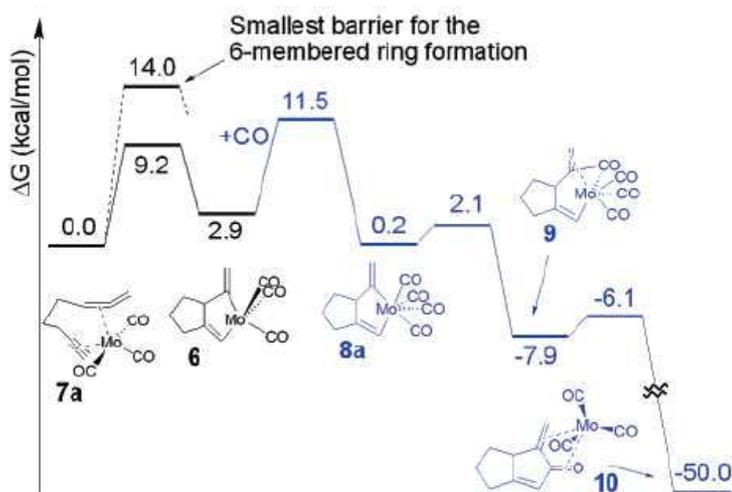


Figure 29

Dans le cas du molybdène, la formation du composé bicyclique résultant d'une complexation du métal sur la double liaison proximale serait favorisée par la géométrie bipyramide trigonale déformée qu'adopterait l'intermédiaire lors de l'addition oxydante (Figure 30).

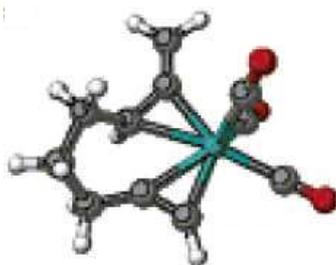
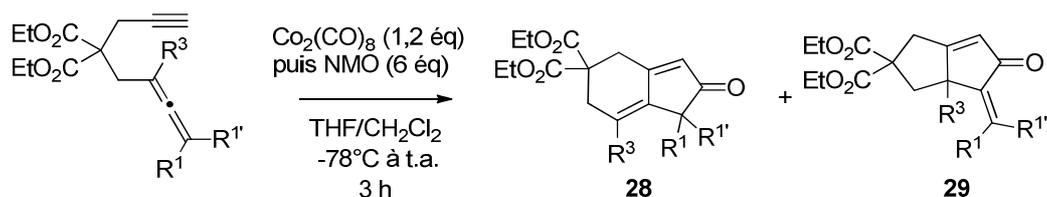


Figure 30

II.1.2.2.2.2 Cobalt

Cazes s'est pour sa part intéressé à la réalisation de réactions de Pauson-Khand allène-yne en utilisant le dicobalt octacarbonyle.⁷³ Il a démontré qu'en présence de quantités stœchiométriques de ce complexe en présence de NMO, des composés α,ω -allénynes xx pouvaient conduire à la formation d'un mélange de diénone bicyclique **28** et de cyclopenténone α -méthylène bicyclique **29** selon le mode de substitution sur l'allène de départ (Schéma 69). Les rendements restent modestes.



R^1, R^1'	R^3	22 / 23	Rdt
H	Me	9:1	22%
H, Me	H	1:1	31%
Me	H	8:2	45%

Schéma 69

Il paraît cependant difficile de rationaliser ces résultats en termes de mode de substitution de l'allène.

II.1.2.2.3 Synthèse de composés comportant un système bicyclique 5-7 ou 5-8

Malgré les grandes avancées réalisées depuis sa découverte, la réaction de Pauson-Khand ène-yne se trouve être grandement restreinte à la formation des bicyclo[3.3.0]octénones (composés bicycliques 5-5) et bicyclo[4.3.0]nonénones (composés bicycliques 5-6). Etant donné le grand nombre de produits naturels biologiquement actifs possédant un cycle à 7 chaînons ou plus, fusionnés à un motif cyclopentyle (comme les guaianolides par exemple), l'extension de la réaction de Pauson-Khand allène-yne intramoléculaire à cette problématique, a fait l'objet de travaux récents.

II.1.2.2.3.1 Construction de composés bicycliques 5-7

Les premiers essais de synthèse de bicyclo[5.3.0]decadiénones (composés bicycliques 5-7) par utilisation de complexes de fer et de cobalt se sont avérés peu probants. Le groupe de

⁷³ Ahmar, M.; Locatelli, C.; Colombier, D.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5281-5284.

Nasaraka en 1994 a obtenu un faible rendement (15%) lors d'essais de cyclocarbonylation sous irradiation catalysées par le $\text{Fe}(\text{CO})_4\text{NMe}_3$.⁷⁴

Le complexe $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ a été utilisé par Cazes en 1997 mais les rendements n'ont pas dépassé 10% (Schéma 70).⁷⁵

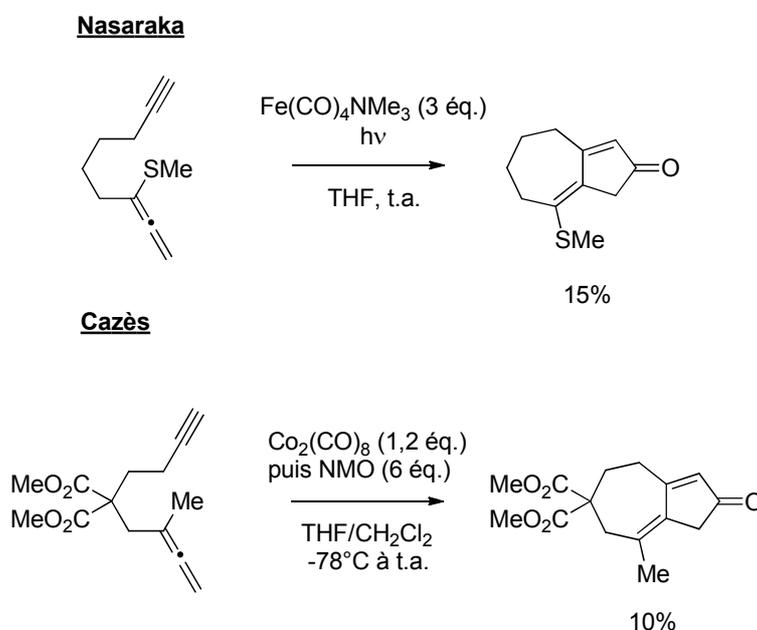


Schéma 70

Le groupe de Mukai en 2002 a testé deux complexes de rhodium I, $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ et $[\text{RhCl}(\text{CO})\text{dppp}]_2$.⁷⁶ A partir d'une série de composés allène-yne **30** substitués par une sulfone, différentes cyclopenténones bicycliques 5-7 **31** ont été synthétisées avec des rendements allant de bons à excellents (Schéma 71). Par ailleurs, il est intéressant de noter que ces réactions sont complètement régiosélectives puisqu'aucun produit secondaire issu de la complexation avec la double liaison proximale n'a été observé.

⁷⁴ Nasaraka, K.; Shibata, T. *Chem. Lett.* **1994**, 315-318.

⁷⁵ Ahmar, M.; Locatelli, C.; Colombier, D.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5281-5284.

⁷⁶ Mukai, C.; Nomura, I.; Yamanishi, K.; Hanaoka, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1755-1758.

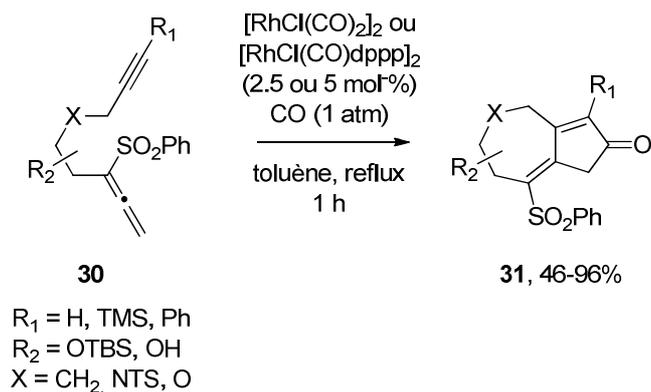


Schéma 71

Peu de temps après, les résultats de Brummond ont abondé dans ce sens, la synthèse de cyclopenténones bicycliques [5.3.0] ayant été effectuée à partir de composés allène-yne plus ou moins substitués (Schéma 72).⁷⁰

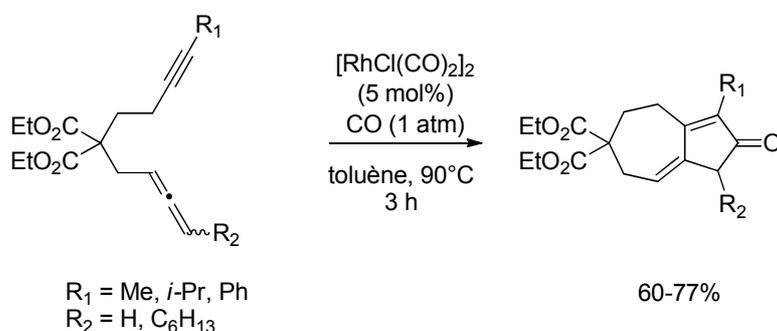


Schéma 72

Par l'intermédiaire de cette étude, nous pouvons confirmer que la substitution de l'allène n'influe pas sur la sélectivité de la réaction impliquant un catalyseur à base de rhodium. En effet, même lorsque la double liaison distale est encombrée, la cyclocarbonylation conduit exclusivement à des motifs bicycliques 5-7.

II.1.2.2.3.2 Construction de composés bicycliques 5-8

L'étude méthodologique a ensuite été étendue à la construction de composés bicycliques plus grands. Le groupe de Mukai en 2005 a ainsi repris les mêmes conditions que précédemment, en utilisant le rhodium, pour conduire à la formation de cyclopenténones bicycliques [6.3.0] avec des rendements satisfaisants (Schéma 73 et Schéma 74).⁷⁷

⁷⁷ Mukai, C.; Hirose, T.; Teramoto, S.; Kitagaki, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10983-10994.

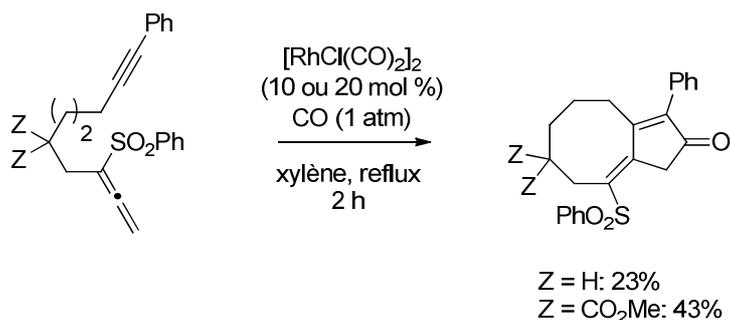


Schéma 73

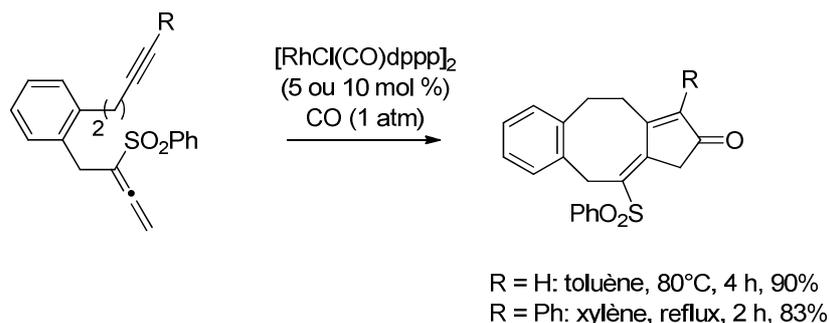


Schéma 74

Notons que les rendements sont beaucoup plus élevés dans le cas de substrats 1,2 disubstitués comportant un allène et un alcyne. L'effet Thorpe-Ingold important favoriserait d'autant plus la cyclisation.

II.1.2.2.4 Réaction de Pauson-Khand allène-yne en version asymétrique

La fonction allène présente une autre caractéristique intéressante : lorsqu'elle est 1-3 di- ou tri-substituée, elle peut devenir source de chiralité. Des études ont été effectuées pour savoir si un transfert de chiralité était possible lors de ces réactions de Pauson-Khand pour conduire à l'élaboration de cyclopenténones bicycliques fonctionnalisées énanti-enrichies.

Depuis plusieurs années, l'équipe de Brummond s'intéresse de près à cette question. En 2002, suite aux travaux de cyclocarbonylation catalysée par le molybdène pour la formation sélective d'une variété de cyclopenténones α -méthylène, des allènes 1-3 di-substitués chiraux ont été préparés. La stéréosélectivité résultante peut être expliquée par l'existence d'une conformation privilégiée lors de l'état de transition.⁷⁸ Cette conformation est caractérisée par la minimisation des interactions entre le groupement R et le métal (Schéma 75).

⁷⁸ Brummond, K. M.; Kerekes, A. D.; Wan, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5156-5163.

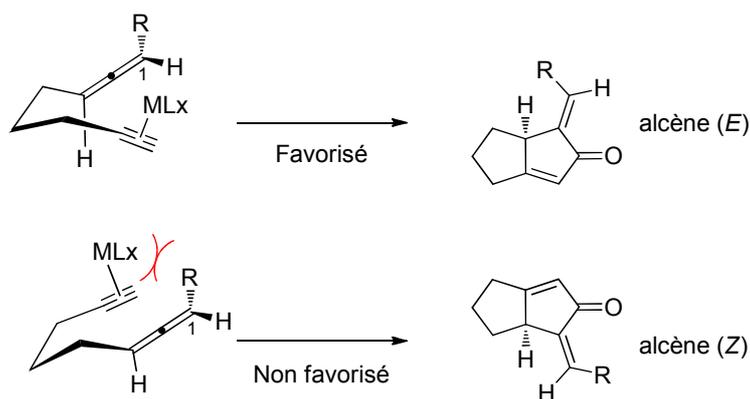


Schéma 75

Ainsi, des allènes chiraux portant un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) en position 1 conduisent à un mélange d'oléfines (*E*) et (*Z*), avec une nette préférence pour le stéréoisomère (*E*). L'origine de cette diastéréodifférenciation provient sans aucun doute du groupement TBDPS (Schéma 76).

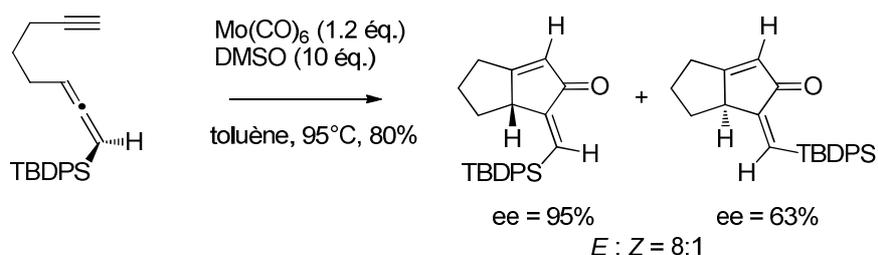


Schéma 76

De plus, il faut noter une importante baisse de l'excès énantiomérique du diastéréoisomère minoritaire formé, résultant d'une partielle isomérisation de la double liaison exocyclique lors de l'étape de purification sur silice.

Très récemment, une étude méthodologique, utilisant cette fois-ci des catalyseurs à base de rhodium I, a été réalisée.⁷¹ Ainsi, la cyclopenténone bicyclique **33** a pu être synthétisée à partir de l'allène chiral 1,3,3' trisubstitué **32** avec un excès énantiomérique de 78% (Schéma 77).

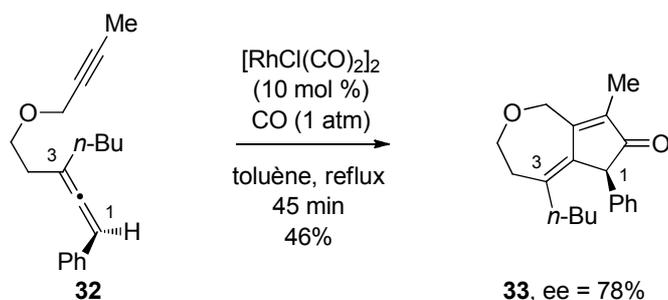


Schéma 77

Néanmoins, il faut noter que les résultats sont beaucoup moins bons à partir d'allènes chiraux 1,3 di-substitués (Schéma 78). En effet, les baisses importantes d'excès énantiomériques observées pourraient être dues à une partielle racémisation de l'allène de départ lors de sa complexation avec le métal.

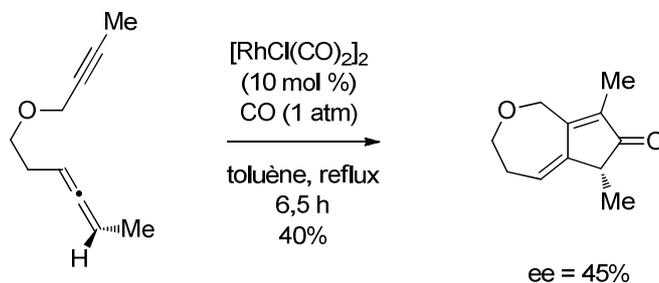


Schéma 78

II.1.2.2.5 Application de réaction de Pauson-Khand allène-yne à la synthèse de produits naturels

Au même titre que la réaction de Pauson-Khand ène-yne, la réaction allène-yne est devenue une méthode de choix pour former des motifs cyclopenténone bicycliques dans la synthèse de produits naturels.

Ainsi, Mukai en 2008 a effectué la première synthèse totale de la (+)-achalensolide, un guaianolide connu pour être un puissant inhibiteur de l'activité enzymatique aromatasase dans les cellules placentaires humaines.⁷⁹ L'étape clé de réaction de Pauson-Khand a été effectuée à partir d'un précurseur allène-yne **34** dérivé de l'acide D-(-)-isoascorbique. Le composé bicyclique **35** a été obtenu en présence du catalyseur de rhodium I $[RhCl(CO)dppp]_2$ sous atmosphère de CO, dans le toluène à reflux avec un excellent rendement de 96%. Le produit naturel a ensuite été synthétisé avec succès en 10 étapes (Schéma 79).

⁷⁹ Hirose, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1061-1066.

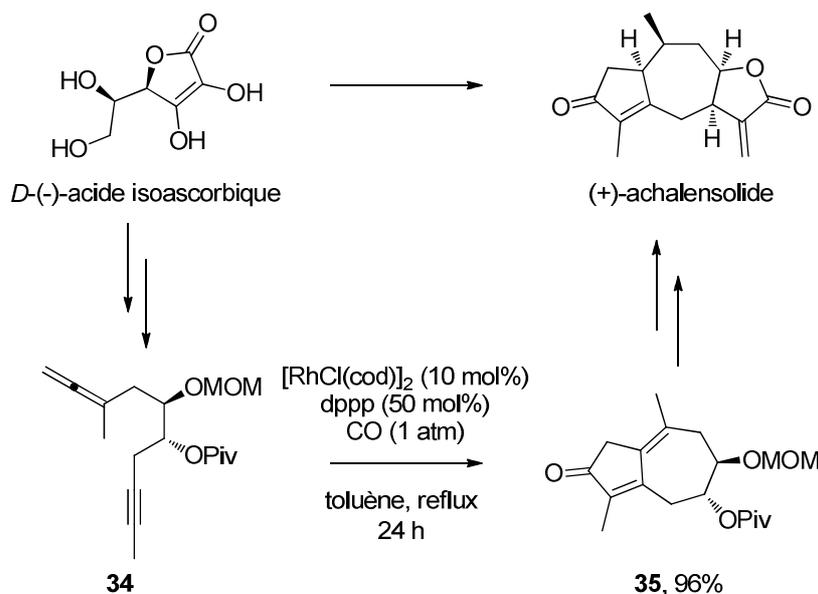


Schéma 79

En 1999, l'hydroxyméthylacylfulvène (HMAF), un puissant antitumoral a été synthétisé. L'étape clé a consisté en une réaction de cyclocarbonylation catalysée par le molybdène hexacarbonyle en présence de DMSO dans le toluène. Après 10 minutes de réaction, le composé **36** a été synthétisé avec un bon rendement de 69% (Schéma 80).⁸⁰

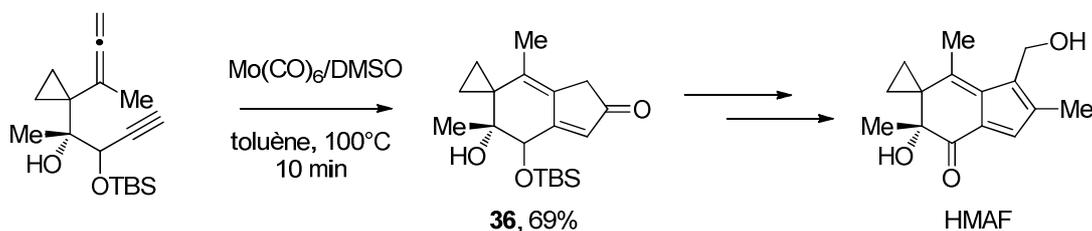


Schéma 80

Plus récemment en 2011, la synthèse de plusieurs composés tricycliques **39** dont la structure se rapproche de nombreux guaianolides naturels tels que l'artéminolide, l'hélénaline, ou l'arglabine a été réalisée. La réaction de cyclocarbonylation a été effectuée en présence du catalyseur de rhodium I $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ sous atmosphère de CO dans le toluène à 90°C avec de très bons rendements à partir de composés α -méthylène butyrolactone allène-yne **38**.⁸¹ Celui-ci a été synthétisé en 5 étapes à partir du propiolate de méthyle **37** (Schéma 81).

⁸⁰ a) Brummond, K. M.; Lu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5087-5088; b) Brummond, K. M.; Lu, J.; Petersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4915-4920.

⁸¹ Grillet, F.; Huang, C.; Brummond, K. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6304-6307.

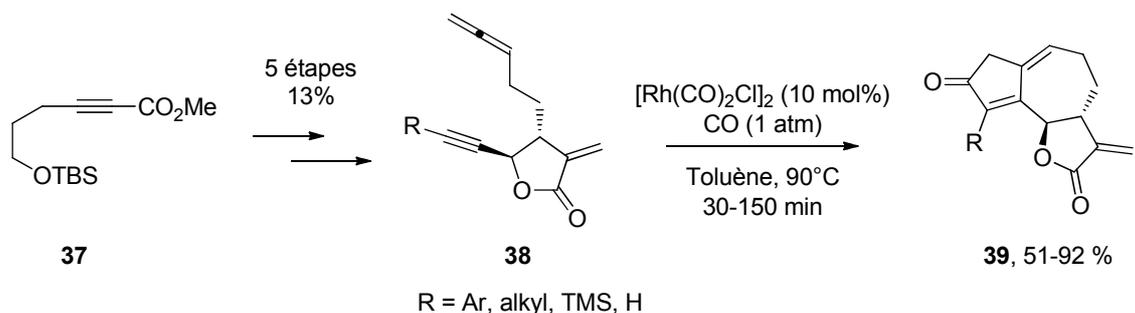


Schéma 81

Dans ces cas, il a été mis en évidence l'importance de l'effet Thorpe-Ingold généré par la lactone.

En conclusion, la réaction de Pauson-Khand conduit en une étape, à l'élaboration de cyclopenténones hautement fonctionnalisées. En version intramoléculaire, des systèmes bicycliques de type 5-5, 5-6, 5-7 et 5-8 peuvent être notamment générés.

Depuis sa découverte, de très nombreuses améliorations ont été apportées permettant d'effectuer la cyclocarbonylation dans des conditions douces (bateau catalytique, basse température, temps de réaction court). Cette réaction s'est également développée en version asymétrique, permettant le contrôle de la chiralité des centres nouvellement formés. La plupart de ces avancées ont été fréquemment réutilisées, notamment dans la synthèse de produits naturels. Il faut toutefois préciser que la réaction de Pauson-Khand ène-yne présente quelques limites. En effet, la cyclocarbonylation n'est pas adaptée aux substrats possédant un encombrement trop important autour des deux insaturations réactives, et plus particulièrement autour de la partie oléfinique.

La réaction de Pauson-Khand allène-yne est plus récente. Après des essais préliminaires peu probants, c'est surtout la version intramoléculaire qui a généré de nombreuses optimisations en méthodologie ainsi que des applications en synthèse. Dans ce domaine, il a par ailleurs été démontré que l'utilisation d'allènes chiraux peut se révéler particulièrement intéressante pour la mise en place de centres stéréogènes.

En outre, même si la réactivité des doubles liaisons proximale et distale est mieux appréhendée aujourd'hui, il reste de nombreux points à éclaircir quant à la régiosélectivité de cette cyclocarbonylation.

II.1.3 Propargylation asymétrique des aldéhydes

II.1.3.1 Introduction

La réaction de propargylation asymétrique est un outil précieux car elle permet la formation d'alcools homopropargyliques chiraux, motifs largement répandus en tant que précurseurs dans la synthèse de nombreux produits naturels. Elle consiste en l'attaque d'espèces organométalliques tels des propargyl- ou allénylmétaux sur une fonction carbonyle. Dans les exemples ci-dessous, nous nous intéresserons aux réactions de propargylation asymétrique d'aldéhyde.

Du fait de la possible transposition des espèces propargyliques organométalliques en allénylmétaux correspondants, un mélange de carbinols β -acétyléniques **A** et α -alléniques **B** peut être obtenu par des mécanismes de type S_E2 ou S_E2' (Schéma 82).

L'environnement de l'espèce organométallique (nature du métal, encombrement stérique, présence de ligand) ainsi que la réactivité de l'électrophile ont une influence certaine sur cette sélectivité.

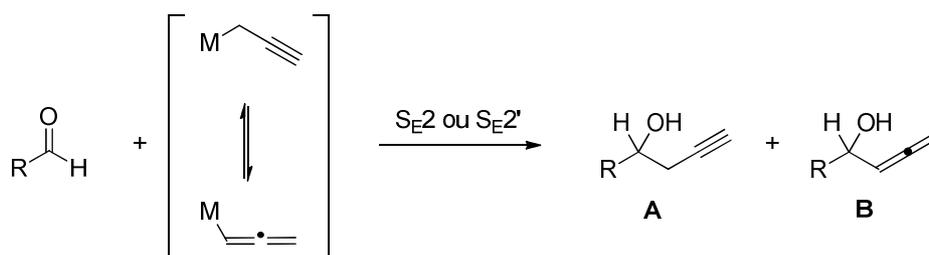


Schéma 82

Depuis plusieurs décennies, de nombreux métaux et sources chirales ont été utilisés dans ces réactions de propargylation afin de conduire à la formation régio- et stéréosélective d'alcools homopropargyliques.⁸²

Dans ce chapitre sera réalisée une présentation non exhaustive de cette réaction de propargylation en fonction du mode, stœchiométrique ou catalytique, d'emploi du ligand et des différentes sources métalliques utilisées.

II.1.3.2 Réaction de propargylation asymétrique en version stœchiométrique

II.1.3.2.1 Réaction de propargylation asymétrique avec un organoborane

A notre connaissance, la première réaction de propargylation asymétrique a été effectuée par l'équipe de Yamamoto en 1982.⁸³ En 1986, un criblage de la réactivité de différents esters

⁸² Ding, C.-H.; Hou, X.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914-1937.

allénylboroniques énantiopurs **41** dérivés d'acides tartriques sur des aldéhydes possédant des groupements alkyles, a permis d'améliorer la sélectivité et le rendement. Ces réactions ont conduit exclusivement à la formation d'alcools homopropargyliques avec de très bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités. En terme d'énantiosélectivité, notons que les meilleurs résultats ont été observés avec des esters allénylboroniques portant des groupements R' très encombrants de type 2,4-diméthyl-3-pentyle.⁸⁴ L'état de transition supposé par les auteurs est un intermédiaire cyclique à 6 chaînons dans lequel l'approche du substrat est dirigée par les esters présents sur l'allénylborane (Schéma 83).

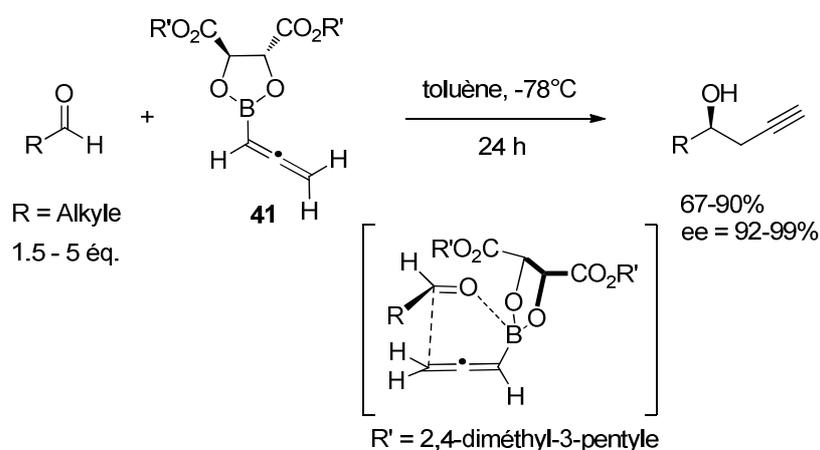


Schéma 83

Le groupe de Soderquist en 2005 s'est intéressé à la synthèse de l'allénylborane bicyclique chiral **41R** et à son utilisation en quantité stœchiométrique. Par action sur différents aldéhydes achiraux, les alcools propargyliques correspondants ont été élaborés avec de bons rendements et de très bonnes énantiosélectivités.⁸⁵ Par ailleurs, il est intéressant de constater que même à partir d'aldéhydes possédant un centre néopentylique en α , les résultats restent très satisfaisants (Schéma 84).

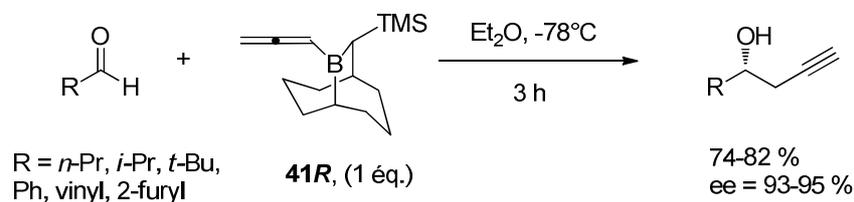


Schéma 84

⁸³ Haruta, R.; Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7667-7670.

⁸⁴ Ikeda, N.; Arai, I.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 483-486.

⁸⁵ Lai, C.; Soderquist, J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 799-802.

La sélectivité peut être expliquée par l'état de transition indiqué ci-dessous correspondant à une attaque sur la face *re* de l'aldéhyde (Figure 31).

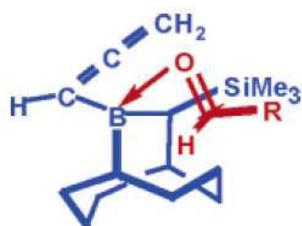


Figure 31

Cette méthode a été plusieurs fois mise en œuvre avec succès en synthèse totale notamment par l'équipe de Fürstner dans la synthèse du cruentarène A. L'alcool propargylique **43** a été préparé avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité par réaction entre l'aldéhyde chiral **42** et le réactif de Soderquist **41S** en double diastéréodifférenciation (Schéma 85).⁸⁶

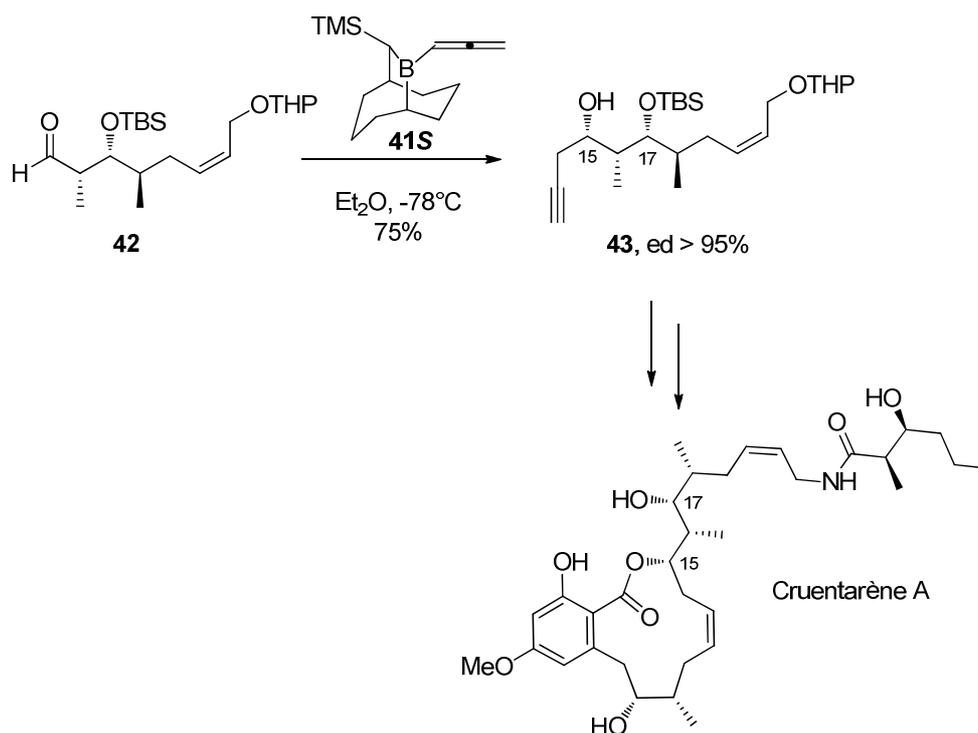


Schéma 85

II.1.3.2.2 Réaction de propargylation asymétrique avec un organo-alane

⁸⁶ Fürstner, A.; Bindl, M.; Jean, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9272-9278.

En 1987, Mukaiyama a réalisé l'une des premières réactions de propargylation asymétrique en utilisant un organo-aluminium.⁸⁷ A partir du benzaldéhyde, l'ajout d'une quantité stoechiométrique de triflate d'étain en présence de la diamine chirale **45** et de l'allénylaluminium **44** permet l'accès à l'alcool homopropargylique **46** avec des énantiosélectivité et rendement modestes.

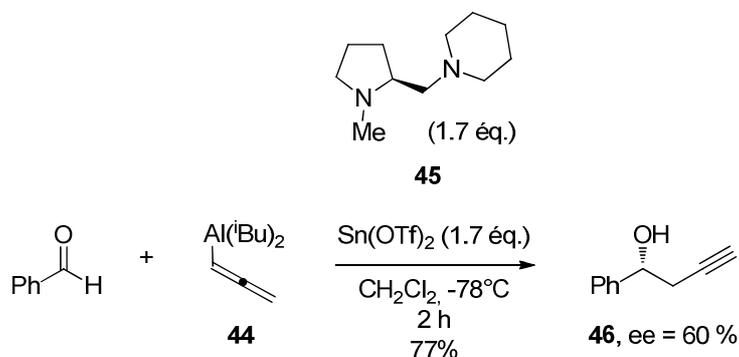


Schéma 86

II.1.3.2.3 Réaction de propargylation asymétrique avec un organo-indium

En 2003, l'équipe de Loh a mis en réaction un organo-indium avec des aldéhydes aromatiques et aliphatiques pour aboutir à des alcools propargyliques avec des énantiosélectivités moyennes à bonnes, dans les conditions de Barbier et en utilisant la (-)-cinchonidine **47** comme source chirale (Schéma 87).⁸⁸

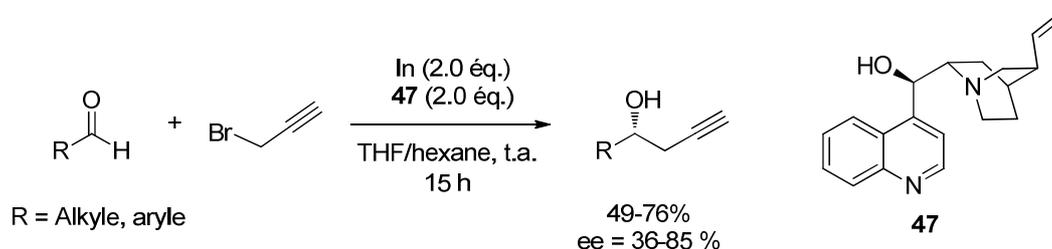


Schéma 87

De manière analogue mais par mise en jeu d'une autre copule chirale, le (1*S*, 2*R*)-(+)-2-amino-1,2-diphényléthanol **48** commercial, le groupe de Singaram a pu améliorer significativement les énantiosélectivités (Schéma 88).⁸⁹

⁸⁷ Minowa, N.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3697-3704.

⁸⁸ Loh, T.-P.; Lin, M.-J.; Tan, K.-L. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 507-509.

⁸⁹ a) Hirayama, L. C.; Dunham, K. K.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5173-5176; b) Haddad, T. D.; Hirayama, L. C.; Buckley, J. J.; Singaram, B. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 889-898.

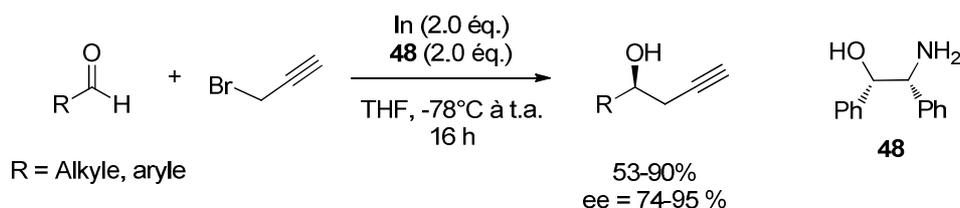


Schéma 88

Ces conditions réactionnelles sont hautement chimio et régiosélectives (aucune formation de carbinol α -allénique n'a été observée). De plus, les deux énantiomères de cette copule chirale étant tout à fait abordables, cette méthode est applicable à grande échelle. La synthèse totale du cruentarène A par le groupe de Barrett en 2012, illustre bien les potentialités de cette approche. Par réaction entre l'aldéhyde chiral **49**, le bromure propargylique et la copule chirale **48**, l'alcool homopropargylique **50** est obtenu en double diastéréodifférenciation avec un bon rendement de 80% et une excellente diastéréosélectivité. (Schéma 89).⁹⁰

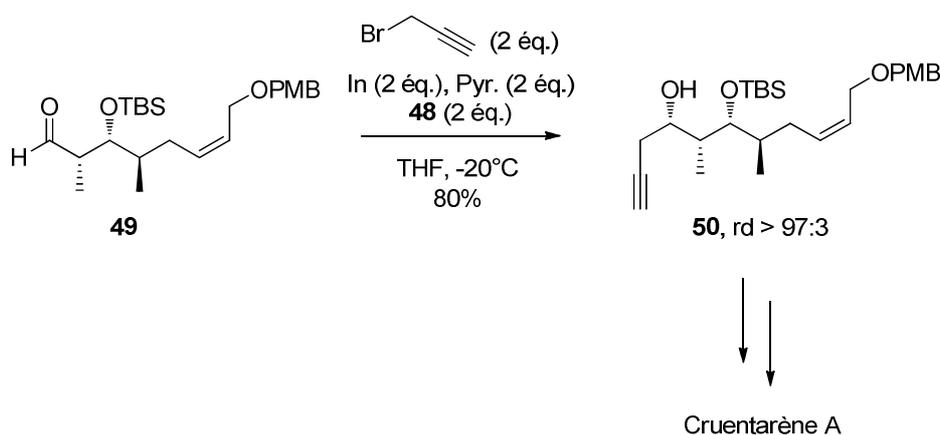


Schéma 89

II.1.3.2.4 Réaction de propargylation asymétrique par transposition

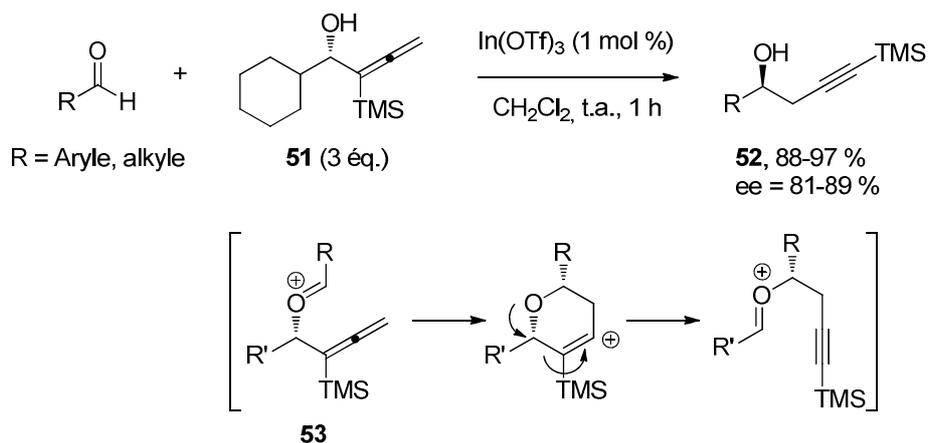
Il est intéressant de noter la synthèse d'alcools homopropargyliques par transfert de motif propargyle sur un aldéhyde, réalisée en 2004 par l'équipe de Loh. Ainsi, par action d'un excès de l'alcool allénique **51** optiquement pur, en présence de triflate d'indium en quantité catalytique comme acide de Lewis, des alcools propargyliques de type **52** ont pu être générés avec des rendements et sélectivités élevés (Schéma 90).⁹¹

L'allène **51** est préparé en deux étapes à partir du cyclohexylcarbaldéhyde par utilisation du (+)-B-Méthoxydiisopinocampféylborane.⁹²

⁹⁰ Fouché, M.; Rooney, L.; Barrett, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3060-3070.

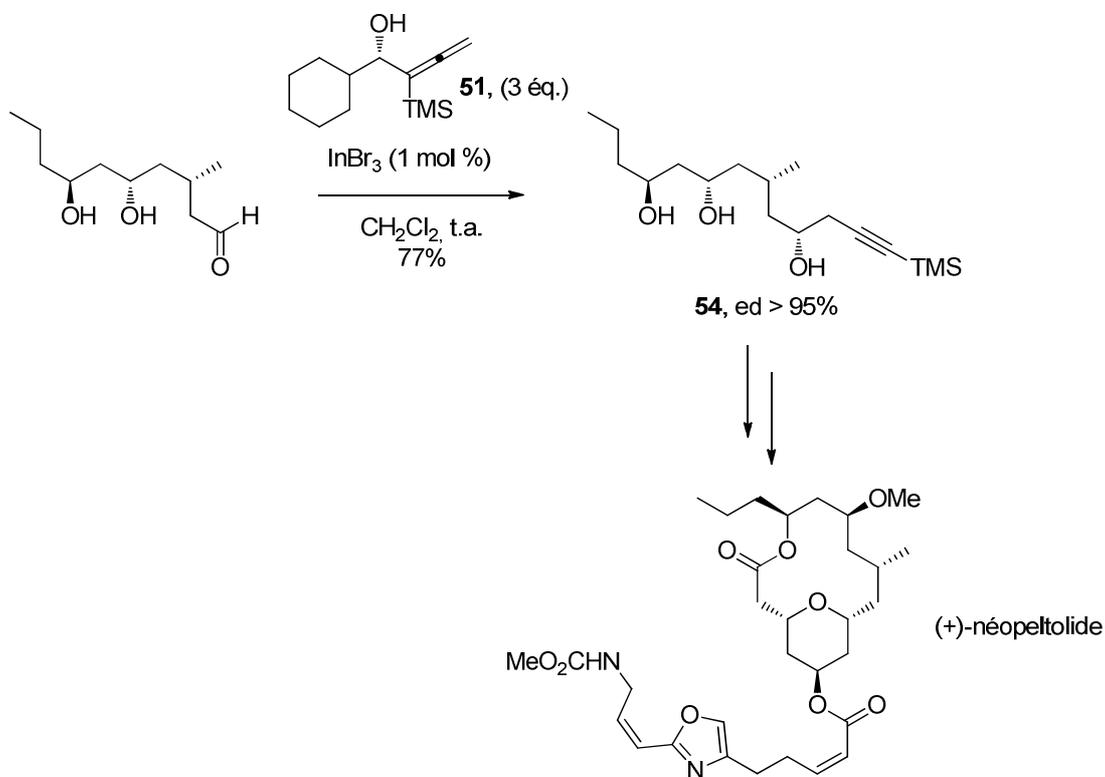
⁹¹ Lee, K.-C.; Lin, M.-J.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2004**, 2456-2457.

⁹² Brown, H. C.; Khire, U. R.; Narla, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8130-8131.



Le mécanisme supposé est la formation de l'ion oxonium **53** après activation de l'aldéhyde par le sel d'indium. Puis, une transposition de l'alcool allénique suivie d'une hydrolyse conduisent à la formation du produit attendu **52** avec de très bons rendements et bons excès énantiomériques.

Ces conditions ont été utilisées dans la synthèse du (+)-néopeltolide afin de préparer l'alcool homopropargylique **54** optiquement pur avec un bon rendement (Schéma 91).⁹³



⁹³ Guinchard, X.; Roulland, E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4700-4703.

Cette méthode semble intéressante car elle permet d'accéder de façon originale à des alcools propargyliques avec de très bonnes sélectivités. Cependant, il est nécessaire de préparer le réactif **51** utilisé en excès.

II.1.3.3 Réaction de propargylation asymétrique en version catalytique

Les premières réactions de propargylation asymétrique catalytiques sont apparues dans les années 90. Keck en 1994 a été le premier à établir un système métallo-catalysé en utilisant le tétraisopropylate de titane et le (*R*)-BINOL comme ligand.⁹⁴ A partir de l'allénylstannane **55**, des alcools homopropargyliques avec de très bons excès énantiomériques ont pu être isolés, en abaissant le taux de complexe de titane et de (*R*)-BINOL jusqu'à 50 mol% (Schéma 92).

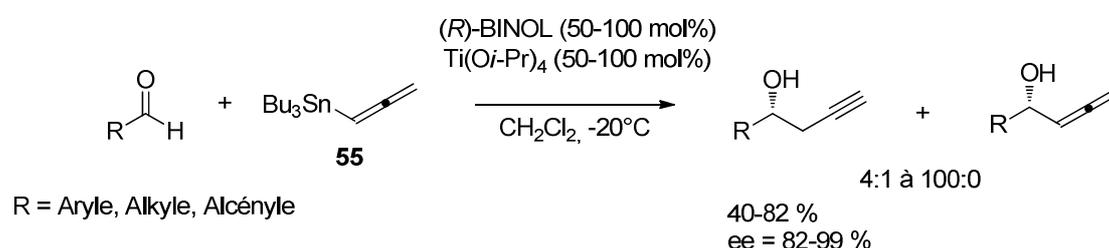


Schéma 92

Cependant, les limites de cette méthode restent la forte charge en catalyseur (50 mol% à parfois 100 mol%) et le temps de réaction (72-100 h). Par ailleurs, il faut noter que la chimiosélectivité observée entre les carbinols β -acétylénique et α -allénique est parfois modeste.

II.1.3.3.1 Réaction de propargylation asymétrique avec un organobore

Les travaux de Yu ont contribué à l'évolution de cette réaction de propargylation métallocatalysée.⁹⁵ En effet, en mettant en réaction l'allénylstannane **55** avec des complexes (*S*)-BINOL-Ti (10 mol%), des alcools homopropargyliques ont été obtenus à partir de différents aldéhydes aromatiques ou aliphatiques avec de bons rendements et d'excellentes régio- et énantiosélectivités.

Une amélioration notable en termes de cinétique et d'énantiosélectivité a consisté en l'ajout de l'alkylthioborane **56**.⁹⁶ L'état de transition envisagé réside dans la formation d'un cycle à 6 chaînons comprenant l'aldéhyde activé par l'acide de Lewis chiral et l'allénylborane obtenu après transmétallation de **55** (Schéma 93).

⁹⁴ Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Chen, X. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8323-8324.

⁹⁵ a) Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Jung, W.-H.; Lee, S.-S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7095-7098; b) Yu, C.-M.; Yoon, S.-K.; Choi, H.-S.; Baek, K. *Chem. Commun.* **1997**, 763-764; c) Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Yoon, S.-K.; Jung, W.-H. *Synlett* **1997**, 889-890.

⁹⁶ Yu, C.-M.; Kim, J.-M.; Shin, M.-S.; Cho, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5487-5490.

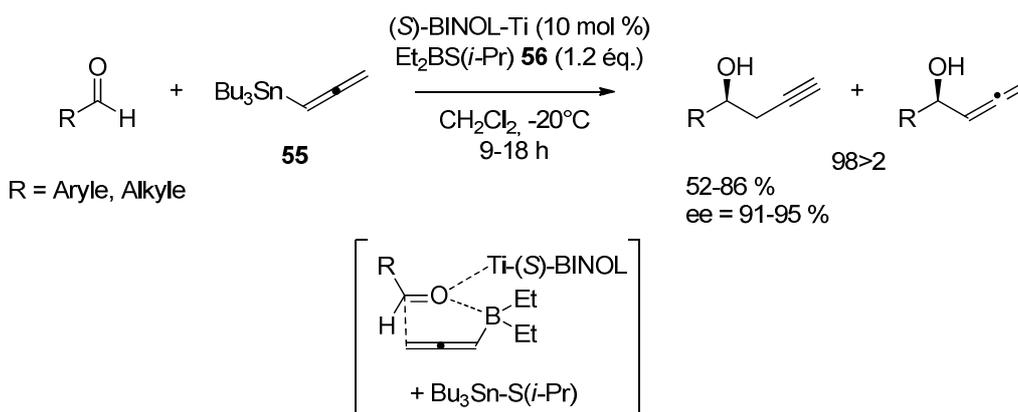


Schéma 93

On peut souligner également que la réaction est hautement chimiosélective en faveur de l'alcool propargylique (ratio > 98:2).

Très récemment, le groupe d'Antilla a décrit le premier système de propargylation asymétrique utilisant un acide de Brønsted chiral.⁹⁷ En mettant en réaction l'allénylboronate **57** avec une quantité catalytique de l'acide phosphonique **58** dérivé du BINOL (20 mol %), les alcools homopropargyliques résultants sont obtenus avec d'excellents rendements et énantiosélectivités (Schéma 94).

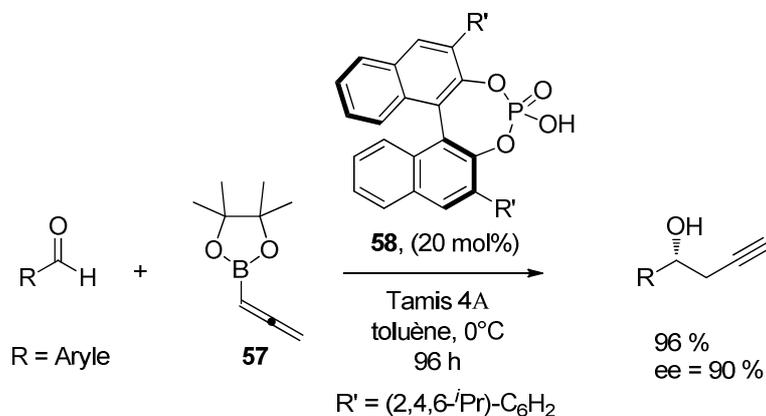


Schéma 94

Cette méthode représente une réelle avancée dans la propargylation énantiosélective catalytique car aucune espèce toxique n'est engagée, de plus, l'allénylboranoate **57** utilisé est commercial et relativement stable. Toutefois, cette méthode a été peu exemplifiée sur les aldéhydes aliphatiques.

⁹⁷ Jain, P.; Wang, H.; Hook, K. N.; Antilla, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1391-1394.

II.1.3.3.2 Réaction de propargylation asymétrique avec un organosilane

Hashimoto en 2002 a utilisé un mélange d'allényl- et de propargylsilanes en présence de la base de Lewis chirale **59** en quantité catalytique pour conduire à la formation exclusive d'alcools homopropargyliques avec des énantiosélectivités et rendements modestes à partir d'aldéhydes aromatiques (Schéma 95).⁹⁸ Par ailleurs, il s'avère que la nature du métal utilisé lors de l'étape de silylation des chlorures de propargyle de départ est primordiale pour la régiosélectivité de la réaction de propargylation. En effet, lorsque le nickel bis(acétylacétonate) [Ni(acac)₂] est utilisé, la réaction conduit très majoritairement à l'alcool propargylique attendu ; par contre, par mise en œuvre de CuCl, c'est le carbinol α-allénique qui est majoritairement formé.⁹⁹

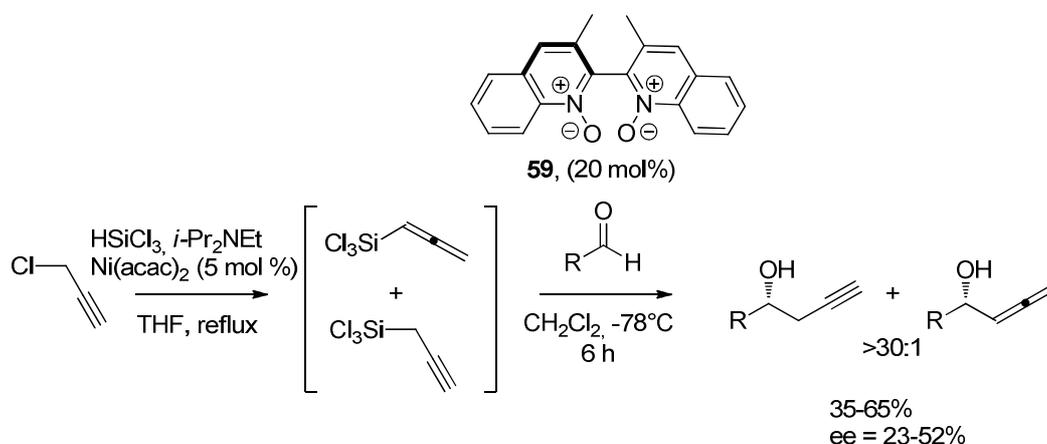


Schéma 95

L'addition d'allénylsilanes linéaires ou branchés sur des glyoxylates a été étudiée par le groupe d'Evans pour conduire à des alcools secondaires avec d'excellents rendements et énantiosélectivités en présence de 10 mol% d'un sel de triflate de scandium chiral **60** (Schéma 96).¹⁰⁰

⁹⁸ Nakajima, M.; Saito, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2449-2452.

⁹⁹ Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6392-6393.

¹⁰⁰ Evans, D. A.; Sweeney, Z. K.; Rovis, T.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12095-12096.

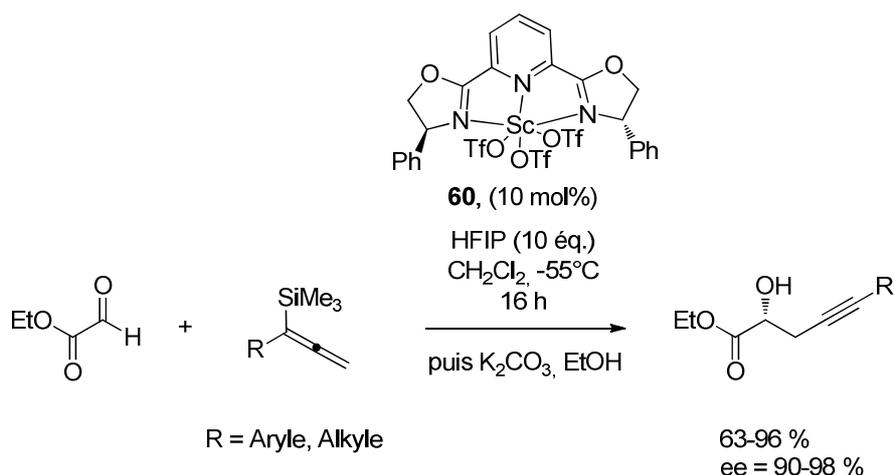


Schéma 96

L'utilisation d'hexafluoro-2-propanol (HFIP) permet une augmentation des rendements en empêchant la formation d'oligomères, produits secondaires de la réaction.

II.1.3.3 Réaction de propargylation asymétrique avec un organozinc

Les premiers résultats significatifs de propargylation asymétrique d'aldéhydes utilisant un allénylzinc ont été rapportés par l'équipe de Trost. L'espèce organométallique est générée *in situ* par échange iode-zinc à partir d'un mélange d'iodure propargylique et d'allényliode. L'énantiosélectivité est contrôlée par addition d'une quantité catalytique d'un ligand aminoalcool chiral **61** facilement préparé à partir de la (*S*)-proline (Schéma 97).¹⁰¹

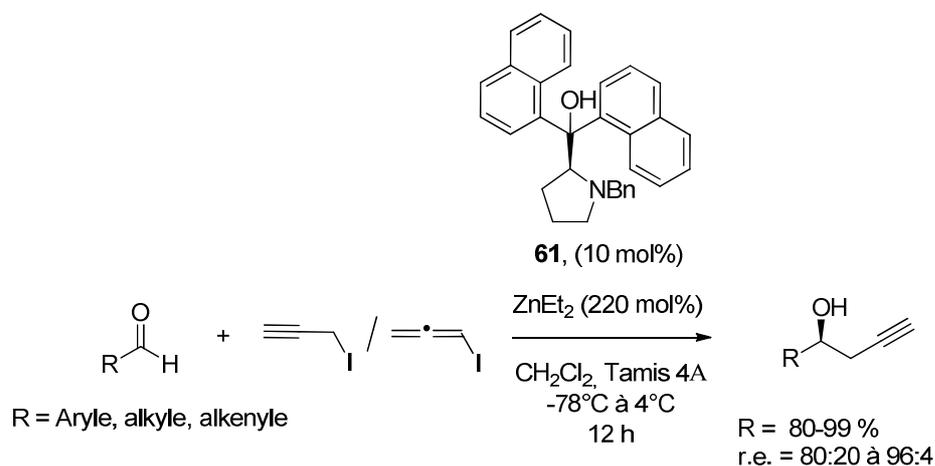


Schéma 97

De très bons rendements et énantiosélectivités ont été observés à partir d'aldéhydes aromatiques. En revanche, il faut noter que les excès diminuent fortement dès lors que des aldéhydes aliphatiques sont utilisés. Lors de cette étude, il a aussi été montré que les ligands accélèrent la réaction.

¹⁰¹ Trost, B. M.; Ngai, M.-Y.; Dong, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1900-1903.

La première étape du mécanisme proposé consiste en la déprotonation du ligand par le diéthylzinc pour générer l'espèce catalytique **I**. La coordination de l'allénylzinc au catalyseur **I** conduit au complexe dinucléaire de zinc **II** qui se lie ensuite à l'aldéhyde pour donner l'intermédiaire **III** dans lequel une interaction stérique entre l'aldéhyde et le groupement benzyle est minimisée (**IIIa** vs. **IIIb**). Puis, la propargylation de l'aldéhyde par un état de transition à six sommets permet de synthétiser l'alcoxyde propargylique **IV** dans la configuration indiquée. Finalement, l'alcoxyde de zinc **V** est régénéré (Figure 32).

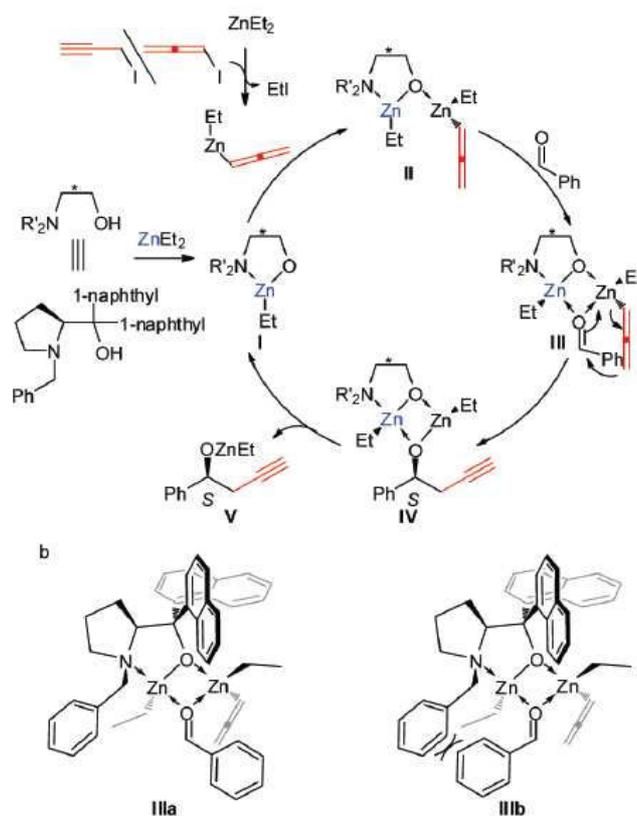


Figure 32

II.1.3.3.4 Réaction de propargylation asymétrique avec un organocuivre

Fandrick, en 2010, a rapporté des propargylations asymétriques par addition d'espèces allénylcuivres, générées par transmétallation bore-cuivre à partir du propargylborolane **62**, sur différents aldéhydes aromatiques et aliphatiques (Schéma 98). L'utilisation d'une quantité catalytique de la diphosphine chirale **63** a permis d'accéder à des alcools homopropargyliques avec de très bons excès énantiomériques.

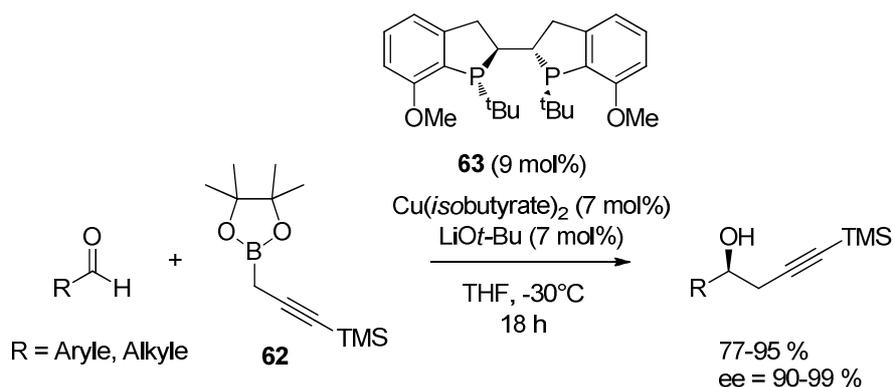


Schéma 98

L'inconvénient majeur de cette méthode reste la synthèse du ligand, laquelle nécessite neuf étapes.¹⁰²

Le cycle catalytique proposé est basé sur un échange bore-cuivre régité par l'alcoxyde de cuivre chiral à partir du borolane propargylique pour former l'allénylcuivre intermédiaire **3**. Après réaction de propargylation d'aldéhyde, l'espèce cuivre-alcoxyde régénérée est réengagée dans le cycle catalytique (Figure 33).

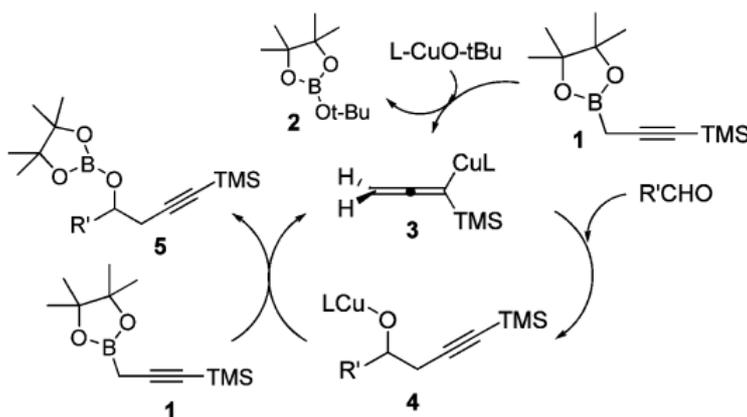


Figure 33

II.1.3.3.5 Réaction de propargylation asymétrique avec un organochrome

En 2009, l'équipe de Kishi a décrit une réaction de propargylation énantiosélective catalytique utilisant le chrome comme source métallique.¹⁰³ Le catalyseur est préparé à partir de CrBr_3 et du ligand sulfonamide chiral **64**, lui-même synthétisé en quatre étapes (Schéma 99).¹⁰⁴ Il est intéressant de constater que les meilleurs énantiosélectivités sont obtenus avec des aldéhydes aliphatiques.

¹⁰² Fandrick, D. R.; Fandrick, K. R.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Tang, W.; Gapacci, A. G.; Rodriguez, S.; Song, J. J.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7600-7601.

¹⁰³ S. Liu, J. T. Kim, C.-G. Dong, Y. Kishi, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4520-4523

¹⁰⁴ Pour la synthèse de **26**, se référer à: Namba, K.; Cui, S.; Wang, J.; Kishi, Y.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5417-5418.

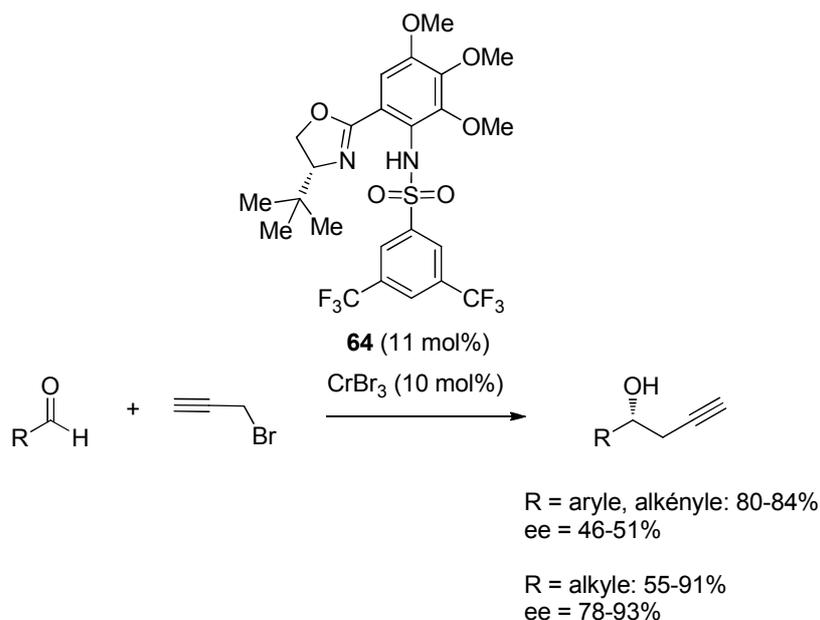


Schéma 99

Ces conditions ont été appliquées à grande échelle dans la synthèse du fragment C14-C19 de l'halichondrine B pour élaborer l'alcool homopropargylique énantio-enrichi **65** (ee = 87%) avec un bon rendement (Schéma 100).

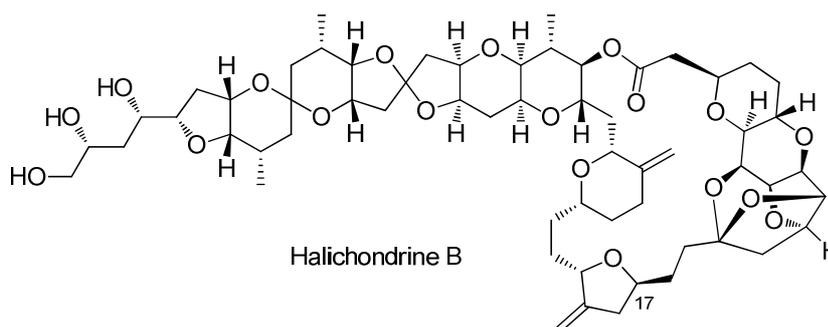
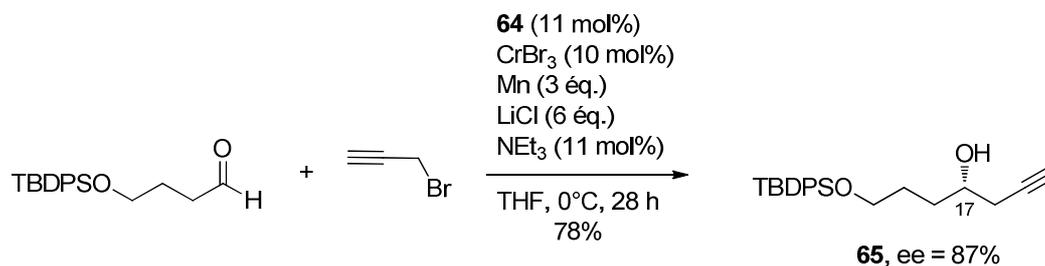


Schéma 100

Cette méthode requiert toutefois l'utilisation d'une boîte à gants.

En conclusion, la synthèse d'alcools homopropargyliques secondaires par réaction de propargylation d'aldéhyde a été largement décrite dans la littérature. Même si le ligand chiral est souvent non commercial et donc préparé en plusieurs étapes, les rendements et sélectivités

de ces réactions de propargylation sont très bons. Il est intéressant de remarquer que la mise en œuvre de ces réactions ne nécessite généralement pas l'utilisation de conditions particulières de manipulation (boîte à gants).

Ce type de réaction sera étudié pour la mise en place de l'alcool secondaire en C8 de la Tg (Schéma 101).

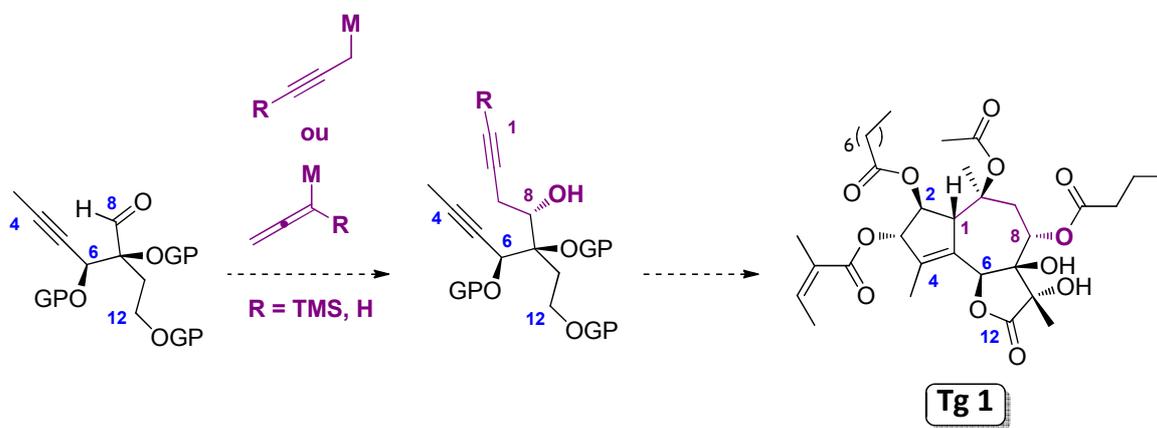


Schéma 101

II.1.4 Synthèse stéréosélective d'alcools propargyliques secondaires

II.1.4.1 Introduction

Les alcools propargyliques trouvent une large application dans la synthèse de molécules d'intérêt biologique en tant que précurseur d'intermédiaires synthétiques (Schéma 102).¹⁰⁵

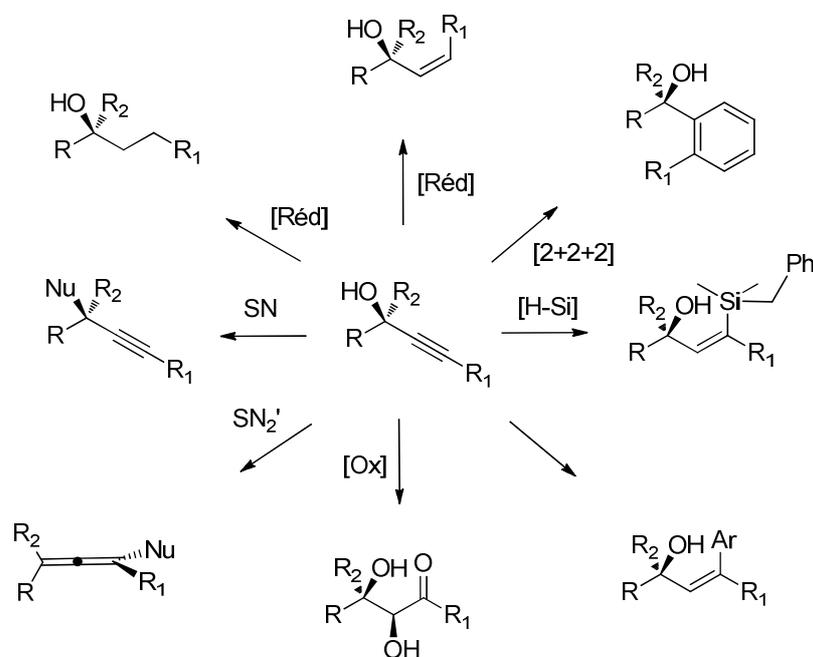


Schéma 102

Dans ce chapitre, en vue de la synthèse d'alcools propargyliques secondaires optiquement actifs, seront notamment présentées des réactions de réduction et d'addition nucléophile énantiosélectives, mettant en jeu des ynones achirales.

II.1.4.2 Réduction énantiosélective d'ynones achirales

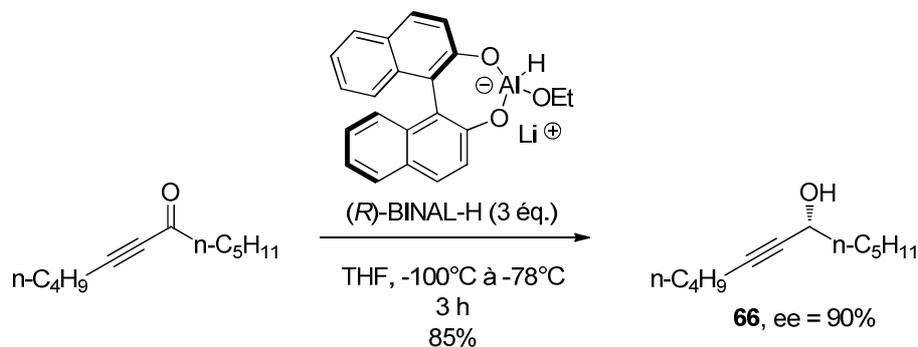
Dans ce cadre, il est possible de distinguer trois grands types de méthode : la réduction par transfert d'hydrure, l'hydrogénation et la transformation enzymatique.

II.1.4.2.1 Réduction asymétrique par transfert d'hydrure

Les différentes méthodes décrites ci-dessous présentent toutes l'avantage de pouvoir réduire les ynones sélectivement sur l'une des deux faces, en fonction du réactif choisi.

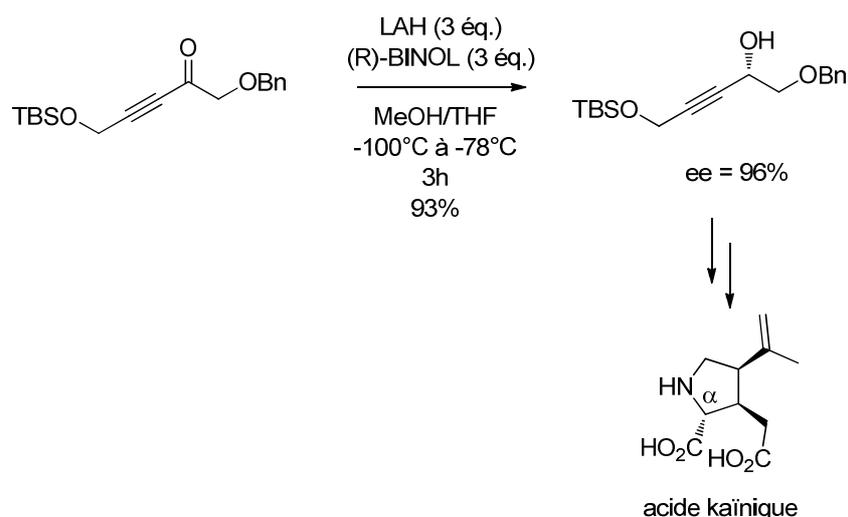
¹⁰⁵ Weiss, A. H. Dinuclear Zinc-Catalyzed Asymmetric Alkynylation: Development and Application to the Synthesis of Natural Products, 2008, Stanford University.

En 1984, Noyori a montré que l'utilisation d'hydrures d'aluminium chiraux de type BINAL-H, dérivés du BINOL, permettait d'obtenir des alcools propargyliques secondaires comme par exemple le composé **66**, avec de bons excès énantiomériques (Schéma 103).¹⁰⁶



Sch\u00e9ma 103

Ce type de r\u00e9duction asym\u00e9trique est efficace, facile \u00e0 mettre en \u0153uvre et peu on\u00e9reux. Bien que l'hydrure soit employ\u00e9 en exc\u00e8s; cette m\u00e9thode reste couramment utilis\u00e9e en synth\u00e8se totale.¹⁰⁷ Ainsi, pour la synth\u00e8se de l'acide (+)- α -ka\u00efnique, acide amin\u00e9 neuroexcitateur, Trost a utilis\u00e9 ces conditions pour mettre en place le centre en α de l'azote (Sch\u00e9ma 104).



Sch\u00e9ma 104

Les hydrures de bore chiraux ont \u00e9galement montr\u00e9 leur efficacit\u00e9.¹⁰⁸ Il est possible de citer \u00e0 titre d'exemple, les travaux de Brown mettant en \u0153uvre le B-(*iso*-2-\u00e9thylapopinocampheyl)-9-borabicyclo[3.3.1]nonane **67** en quantit\u00e9 st\u00e9chiom\u00e9trique, pour conduire \u00e0 des alcools propargyliques de type **68**, avec des exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9riques \u00e9lev\u00e9s (Sch\u00e9ma 105).¹⁰⁹

¹⁰⁶ Noyori, R., Tomino, I., Yamada, M., Nishizawa, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6717-6725.

¹⁰⁷ Trost, B. M.; Rudd, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1467-1470.

¹⁰⁸ Midland, M. M.; McDowell, D. C.; Hatch, R. L.; Tramontano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867-868.

¹⁰⁹ a) Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539-1546; b) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V.; Weissman, S. A.; Swaminathan, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6928-6333.

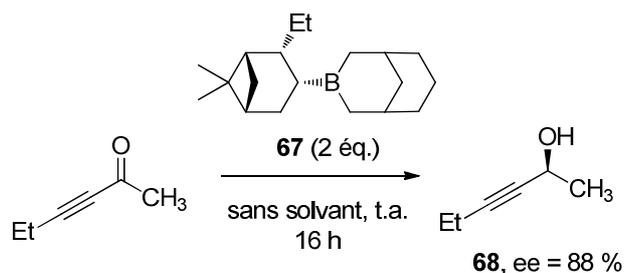


Schéma 105

D'autre part, Corey, Bakshi et Shibata ont montré que les oxazaborolidines de type **69** pouvaient être utilisées en présence d'un hydrure de bore (catécholborane, $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, ...) pour réduire sélectivement des fonctions yrones.^{110,111} Le réactif correspondant est communément appelé réactif CBS (Schéma 106).

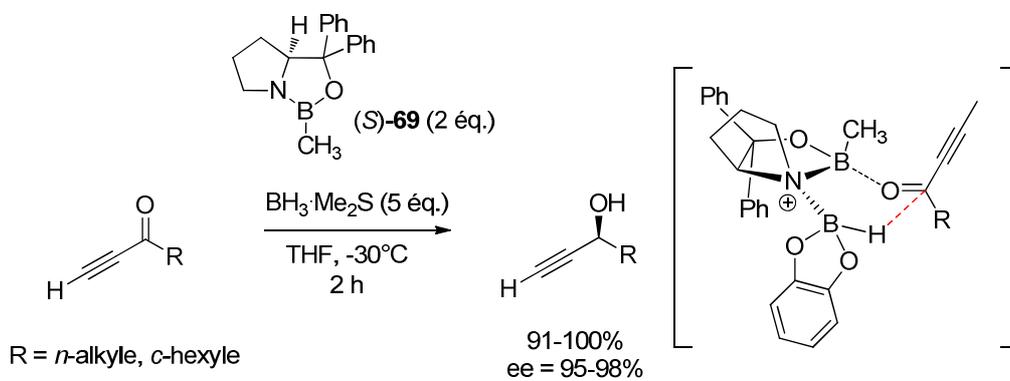


Schéma 106

L'utilisation de ces oxazaborolidines chirales reste à ce jour une méthode privilégiée dans la réduction d'yrones car la réaction est hautement chimio- et stéréosélective. Cette méthode est largement utilisée en synthèse totale aussi bien en mode stœchiométrique que catalytique.

Panek a ainsi montré qu'il était possible d'obtenir l'alcool propargylique **70** avec un excellent excès énantiomérique de 93% en employant le réactif (*S*)-CBS en excès. Cet enchaînement préfigurerait l'alcool secondaire allylique en C11 de la (-)-virginiamycine M₂ (Schéma 107).¹¹²

¹¹⁰ a) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926; b) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861-2863.

¹¹¹ a) Parker, K. A.; Ledebor, M. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3214-3217; b) Helal, C. J.; Magriotis, P. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938-10939.

¹¹² Wu, J.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9900-9918.

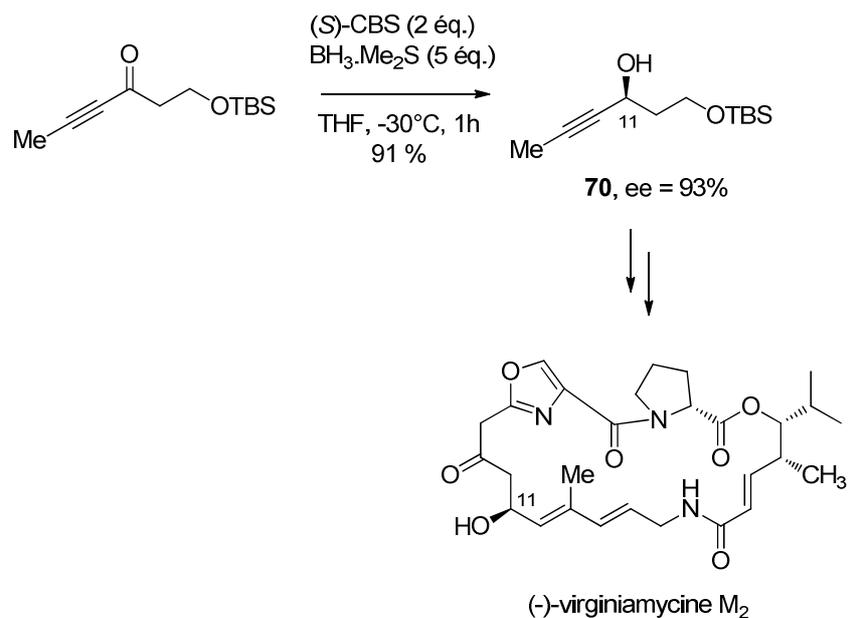


Schéma 107

En mode catalytique et en vue de l'élaboration d'un fragment de la leupyrrine A₁, Menche a synthétisé l'alcool propargylique **72** à partir de l'ynone chirale **71**, en mettant en œuvre 20 mol% du réactif (*R*)-CBS en présence de catécholborane (Schéma 108).¹¹³ Il est important de signaler que sous ces conditions, à partir de cette ynone, l'excès diastéréoisomérique n'est que de 72%.

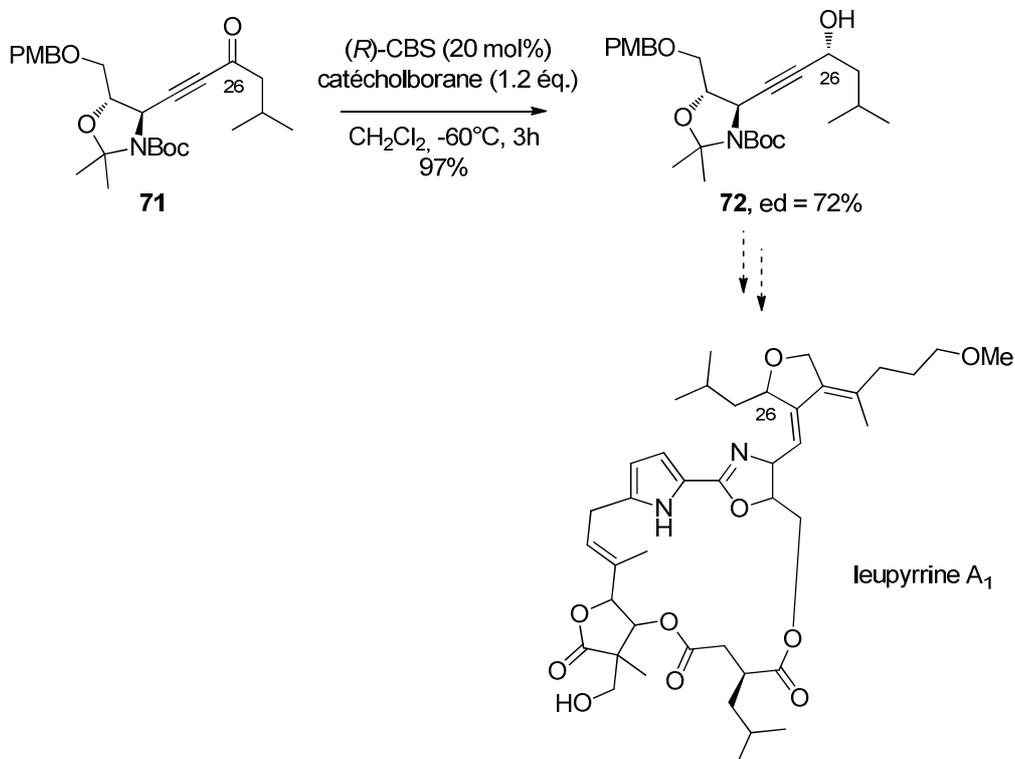


Schéma 108

¹¹³ Debnar, T.; Wang, T.; Menche, D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2774-2777.

II.1.4.2.2 Réduction par hydrogénation asymétrique

L'hydrogénation asymétrique d'ynones de type **73**, catalysée par un complexe de ruthénium est également une méthode de choix pour la synthèse d'alcools propargyliques. Dans ce domaine, les travaux de Noyori en 1997 ont permis d'obtenir d'excellents rendements et énantiosélectivités par catalyse par le complexe **74** (Schéma 109).¹¹⁴

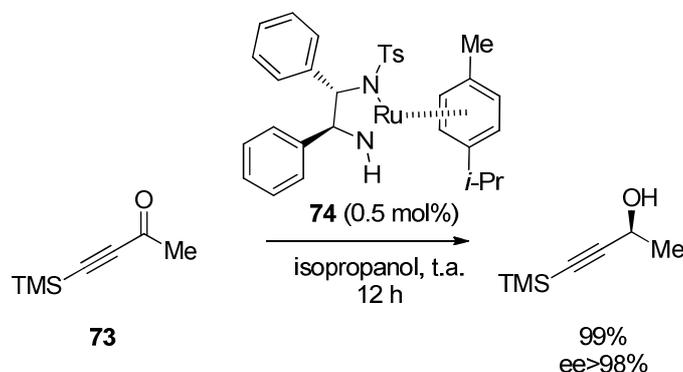


Schéma 109

Cette méthode est particulièrement intéressante puisque le complexe est généralement utilisé à un taux catalytique de 0.5 mol%. De plus, la mise en œuvre est aisée puisque l'hydrogène nécessaire à cette réaction est généré *in situ* à partir d'isopropanol.

La face d'attaque du carbonyle et, par conséquent, la stéréochimie de l'alcool obtenu dépendent du choix de la diamine chirale, qui sert de ligand au ruthénium. Le transfert d'hydrogène s'effectuerait par catalyse bifonctionnelle métal-ligand (Schéma 110).

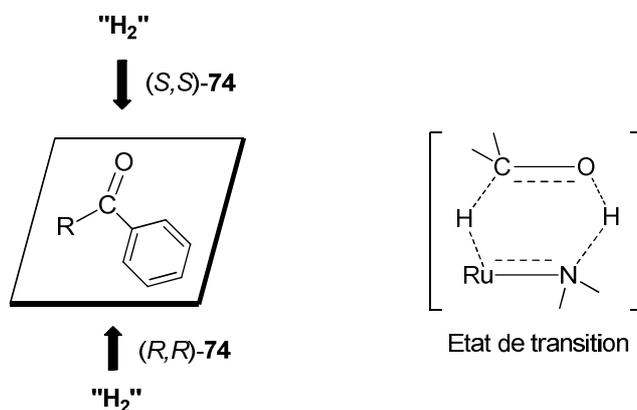
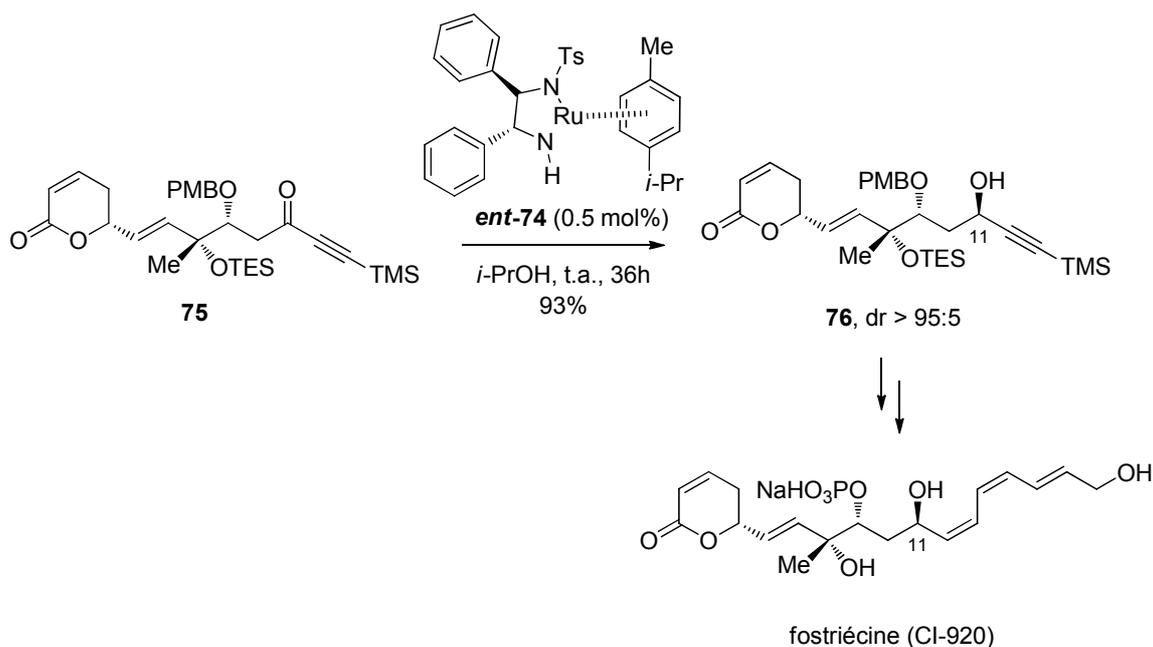


Schéma 110

Ainsi, Jacobsen a appliqué ces conditions pour accéder à l'alcool propargylique **76** à partir de l'ynone **75**, avec d'excellents rendements et excès énantiomérique en employant une quantité catalytique du complexe de ruthénium *ent*-74. Cet enchaînement préfigurera l'alcool secondaire allylique en C11 de la fostriécine (CI-920) (Schéma 111).¹¹⁵

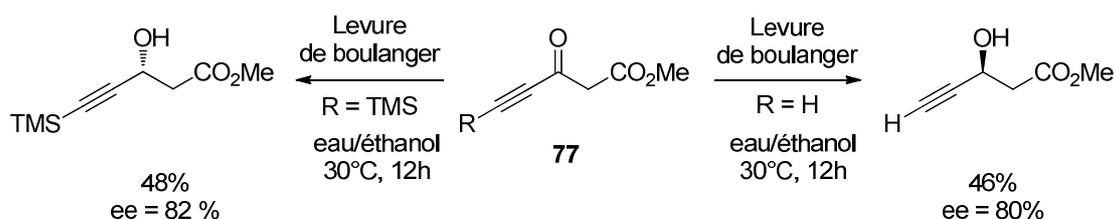
¹¹⁴ Matsumura, K., Hashiguchi, S., Ikariya, T., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739.

¹¹⁵ Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3667-3670.



II.1.4.2.3 Réduction énantiosélective par voie enzymatique

La réduction énantiosélective d'ynones peut également être réalisée par voie enzymatique.¹¹⁶ Plus particulièrement, de bons résultats ont été obtenus par Hiyama en utilisant la levure de boulanger pour réduire des motifs 3-oxo-4-pentynoates de type **77**.^{116b} Cette méthode permet d'accéder aux alcools correspondants avec de bons excès énantiomériques mais des rendements modestes n'excédant pas 48% (Schéma 112).



Cette méthode peu onéreuse et fortement chimiosélective reste néanmoins non généralisable car très substrat-dépendante.

II.1.4.3 Addition nucléophile d'acétylures métalliques

Si une grande majorité des réactions d'alcynylation asymétrique est conduite à partir d'organozinciques, d'autres espèces organométalliques ont également été étudiées pour

¹¹⁶ a) Bradshaw, C. W.; Hummel, W.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1532-1535; b) Ansari, M. H.; Kusumoto, T.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8271-8274.

effectuer ces réactions. Ces différentes méthodes seront brièvement présentées dans ce chapitre.

II.1.4.3.1 Complexes de zinc

A ce jour, les acétylures de zinc sont les organométalliques les plus usités et ayant montré les meilleures aptitudes pour l'alcynylation asymétrique d'aldéhydes. De nombreuses études ont conduit à des synthèses très efficaces d'alcools propargyliques avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.¹¹⁷

A ce titre, les travaux de Carreira en 1999 ont constitué une avancée majeure car ils ont abouti à la mise au point d'un système catalytique permettant la synthèse énantiosélective d'alcools propargyliques facile à mettre en œuvre et ne nécessitant ni conditions anhydres ni absence d'oxygène.¹¹⁸ L'utilisation de triflate de zinc combiné à une amine tertiaire permet la formation de l'acétylure de zinc *in situ* qui, en présence de (+)-*N*-méthyléphédrine ((+)-NME), réagit sur différents aldéhydes aromatiques et aliphatiques (Schéma 113).

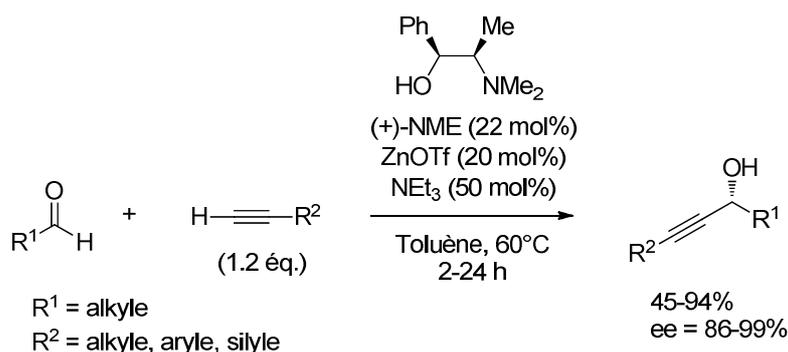


Schéma 113

Le mécanisme a été postulé à partir du modèle de Noyori relatif à l'addition de différentes espèces alkyl-zinc sur des aldéhydes catalysée par la *N*-méthyléphédrine.¹¹⁹ Dans un premier temps, la complexation de l'acétylure de zinc avec la (+)-*N*-méthyléphédrine et la triéthylamine conduit au complexe **I**. L'intermédiaire **II** est ensuite généré par complexation avec l'aldéhyde. L'acétylure de zinc en léger excès dans le milieu se complexent sur l'aldéhyde et l'oxygène de l'amino alcool pour former l'intermédiaire **III**, qui après transposition conduit à la synthèse énantiosélective de l'éther de zinc propargylique **IV** (Schéma 114).

¹¹⁷ Voir par exemple: a) Cozzi, P. G.; Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. -O.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5733-5736; b) Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 207-210; c) Wolf, C.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10996-10997; d) Shen, C.; Chen, L.; Tang, J.; Xu, M. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 413-418. e) Tan, L.; Chen, C.-yi; Tillyer, R. D.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 711-713.

¹¹⁸ a) Annand, N. K.; Carreira E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687-9688. b) Boyall, D.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605-2606.

¹¹⁹ Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49-69.

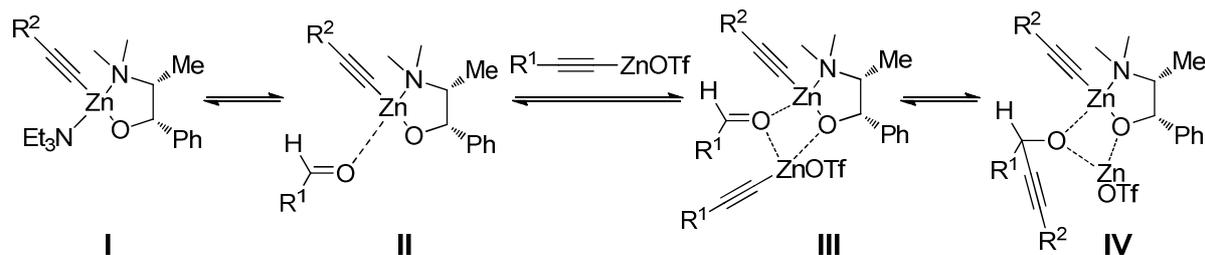


Schéma 114

La principale limitation de cette réaction est une érosion notable du rendement en présence d'aldéhydes aromatiques ou non branchés. Toutefois, cette réaction conduite avec une quantité stœchiométrique de *N*-méthylphédrine et réalisée à température ambiante, permet d'accéder aux alcools attendus avec de bons rendements.^{118b}

Cette méthode facile à mettre en œuvre a été utilisée à plusieurs reprises dans la synthèse totale de produits naturels.¹²⁰ Amos Smith III a ainsi appliqué ces conditions en vue de l'élaboration du (+)-18-*epi*-latrunculol A.¹²¹ L'alcool propargylique **80** a été généré avec d'excellents rendements et énantiosélectivités à partir de l'aldéhyde **79** et de l'alcyne **78** (Schéma 115).

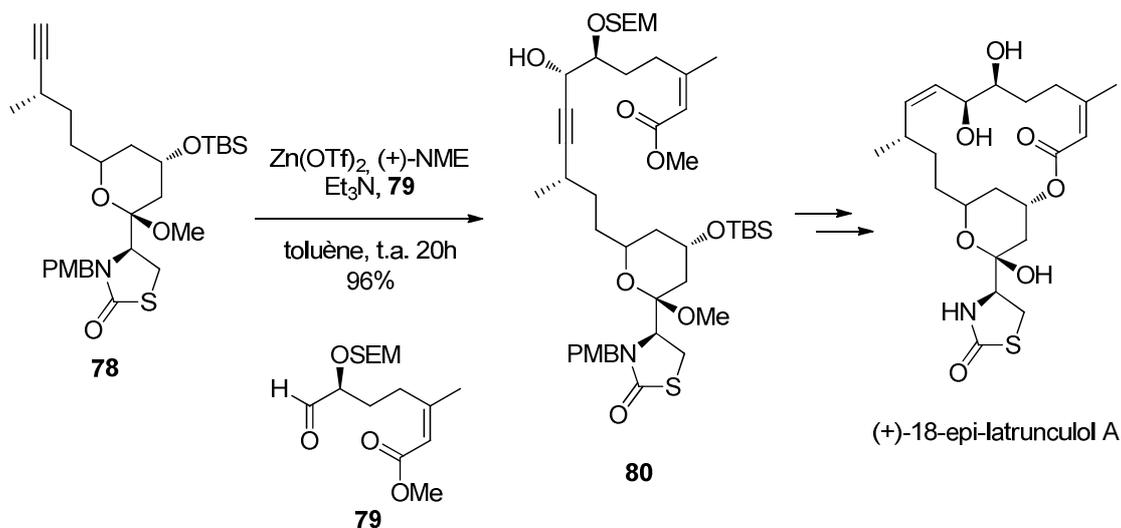


Schéma 115

II.1.4.3.2 Complexes de bore

Corey en 1994 a mis au point un agent d'alcylation sous forme d'acétylure boré **81**, généré *in situ* à partir de bromodiméthylborane et de l'organoétain **82**.¹²² En présence d'une quantité

¹²⁰ a) Fettes, A.; Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9274-9283; b) Saito, T.; Fuwa, H.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5274-5277.

¹²¹ Williams, B. D.; Smith III, A. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4584-4587.

¹²² Corey, E. J.; Cimprich, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151-3154.

stœchiométrique de l'oxazaborolidine chirale **83**, différents alcools propargyliques ont été obtenus avec de très bons excès énantiomériques et d'excellents rendements (Schéma 116).

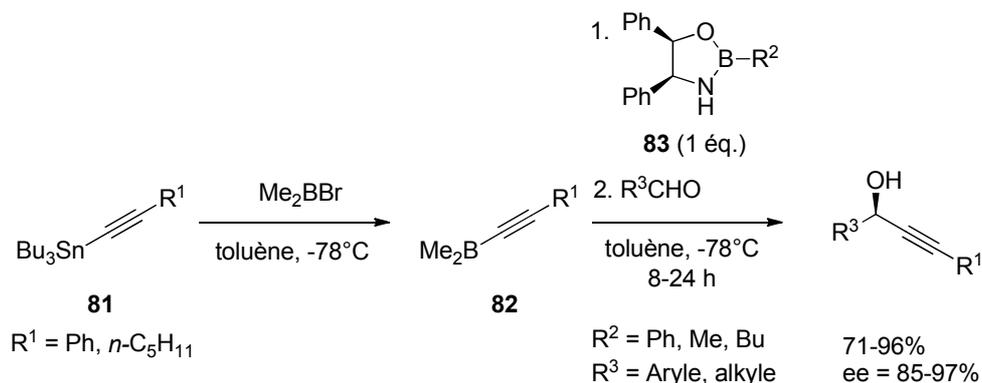


Schéma 116

II.1.4.3.3 Complexes d'indium

Shibasaki en 2005, a décrit un système catalytique pour la synthèse d'alcools propargyliques énantioenrichis, reposant sur un complexe In(III)/BINOL. Cette approche est particulièrement élégante puisqu'une double activation est réalisée au niveau du carbonyle mais également au niveau de la triple liaison par l'In(III). Ainsi, l'alcynylation d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques est réalisée dans des conditions douces avec de bons rendements.¹²³ Enfin, notons que le métal est utilisé en quantité catalytique.

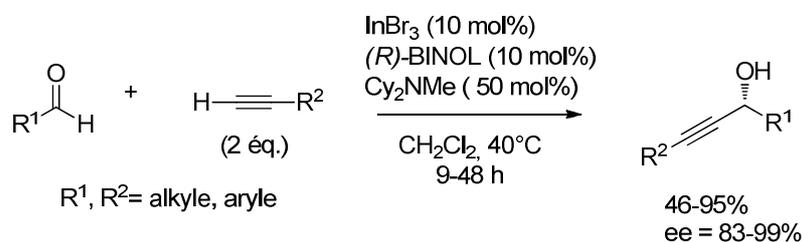


Schéma 117

Toutefois, cette réaction souffre d'un temps de réaction particulièrement long (de 9h à 48h). Ainsi, l'utilisation d'organoindium pour la synthèse asymétrique d'alcool propargylique reste à ce jour encore relativement confidentielle.

II.1.4.3.4 Complexes de titane

Un système catalytique à base de titane avec des complexes chiraux de type **84** a été mis en place par l'équipe de Gou en 2010 (Schéma 118).¹²⁴

¹²³ Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760-13761.

¹²⁴ Gou, S.; Ye, Z.; Huang, Z.; Ma, X. *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 374-379.

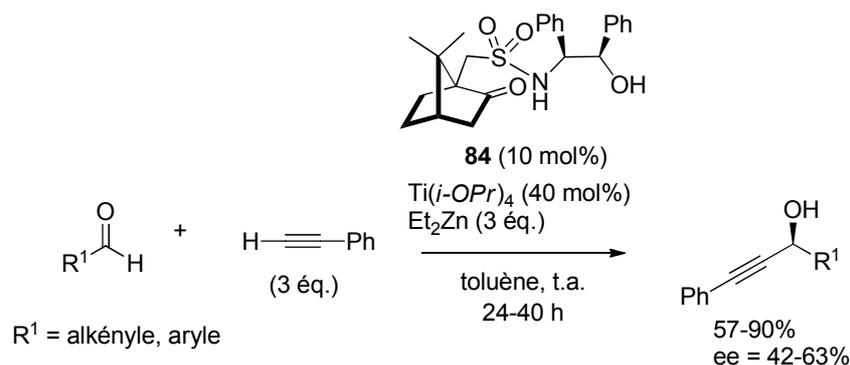


Schéma 118

Les rendements obtenus sont relativement bons mais les excès énantiomériques restent modestes.

II.1.4.3.5 Complexes de chrome

Récemment, Yamamoto a décrit la première réaction d'alcynylation asymétrique catalysée par le chrome.¹²⁵ L'utilisation en quantités catalytiques du complexe de chrome **85** (TBOxCrCl) en présence d'un excès de manganèse (qui permet la réduction du chrome III en chrome II), de *N*-méthylimidazole et de TESCl, conduit à la formation d'alcools propargyliques avec de bons rendements et énantiosélectivités. L'utilisation de TESCl permet de piéger l'alcool propargylique formé à l'issue de la réaction mais aussi d'augmenter l'excès énantiomérique par activation du substrat en tant qu'acide de Lewis. L'addition de TBAF permet finalement la libération de l'alcool secondaire (Schéma 119).

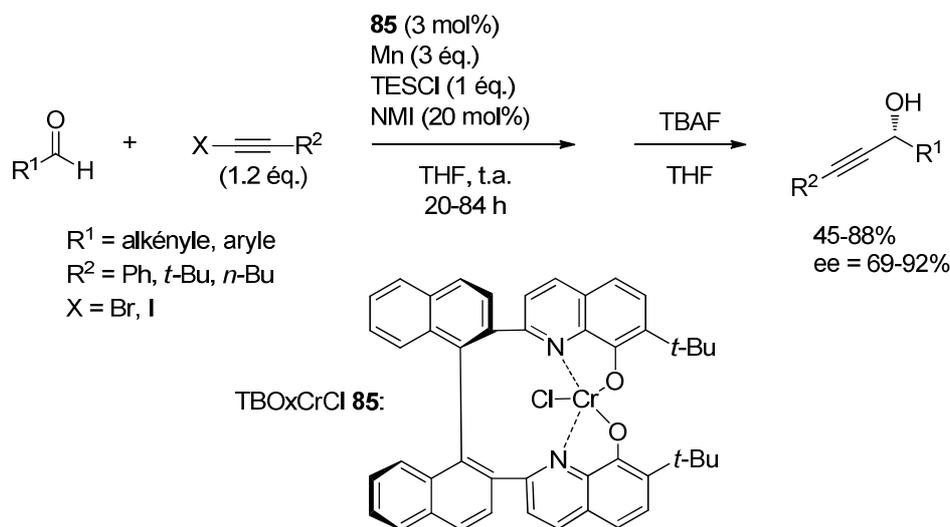


Schéma 119

¹²⁵ Usanov, D. L.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1286-1289.

A notre connaissance, aucune réaction d'alcynylation n'a été réalisée sur des aldéhydes aliphatiques. Par ailleurs, il faut noter que le catalyseur TBOxCrCl nécessite cinq étapes de synthèse dont certaines requièrent l'utilisation d'une boîte à gant.¹²⁵

En conclusion, de nombreuses voies ont été décrites pour la formation asymétrique des alcools propargyliques secondaires, soit par réduction d'ynone soit par addition nucléophile. La méthode retenue pour l'installation du centre asymétrique en C6 de la thapsigargine est celle reportée par Corey, Bakshi et Shibata mettant en jeu le réactif CBS sur l'ynone chirale **86** afin de synthétiser l'alcool **87** (Schéma 120).

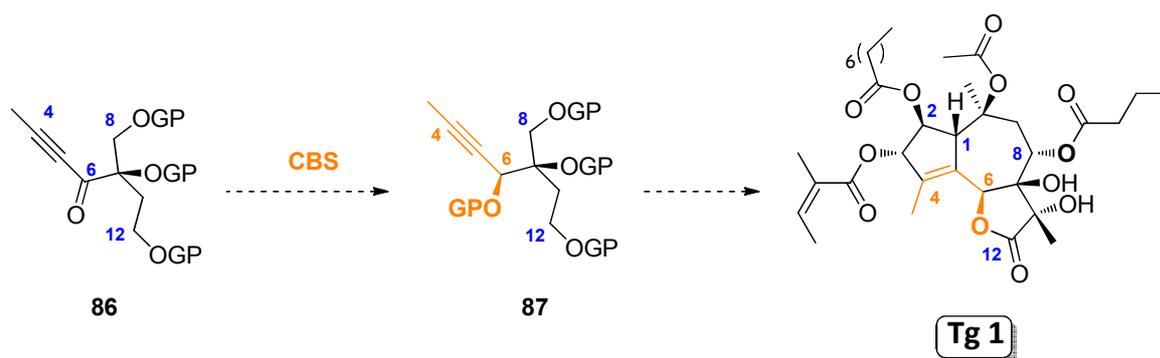


Schéma 120

CHAPITRE IV :

SYNTHESE DE PREMIERE GENERATION -
ELABORATION D'UN MODELE

Chapitre IV : Synthèse de première génération - élaboration d'un modèle

I Stratégie générale de synthèse

La Tg est un composé possédant un motif bicyclique fusionné 5-7 ainsi qu'une γ -lactone. La stratégie de synthèse de première génération de cette molécule consiste en la formation de l'intermédiaire bicyclique avancé **90**, par une réaction de Pauson-Khand à partir du précurseur allène-yne **89**. La séquence envisagée consiste à installer en début de synthèse le centre asymétrique C7 par réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless puis à fonctionnaliser autour de ce centre. En effet, après ouverture de l'époxyde chiral (*S*)-**88**, des réactions d'alcynylation et de propargylation, notamment, permettraient d'installer les deux centres asymétriques C6 et C8 respectivement. Le motif γ -lactonique pourra être construit avant ou après la réaction de Pauson-Khand (Schéma 121).

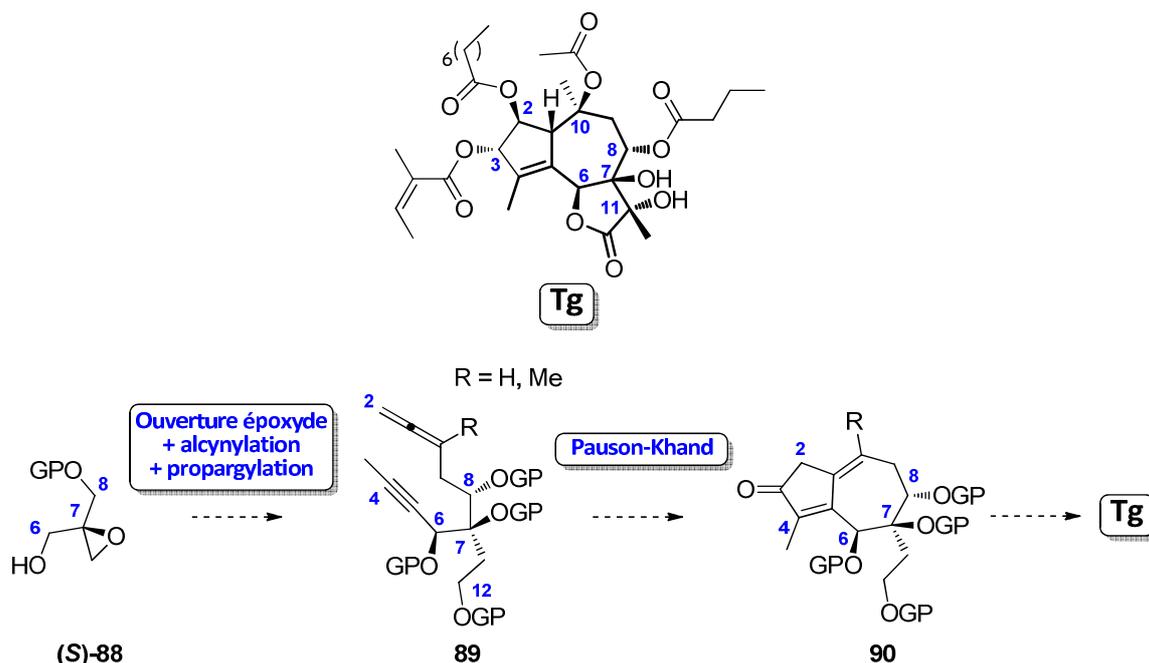
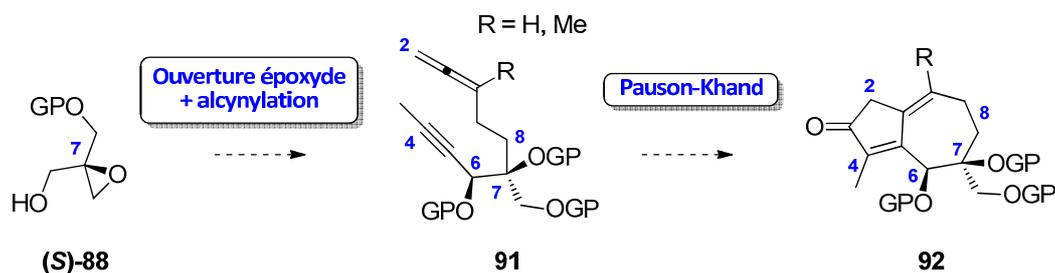


Schéma 121

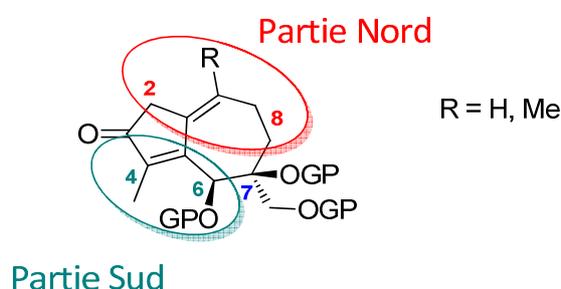
Afin de valider cette étape clé de Pauson-Khand allène-yne ainsi que la stratégie globale adoptée, nous avons choisi de synthétiser un modèle **92** de structure simplifiée mais proche de l'intermédiaire tricyclique **90**. Ce modèle ne comportera pas la fonction alcool secondaire en position 8. Ainsi, l'époxyde chiral (*S*)-**88** centré sur C7, pourra être homologué en allène-yne **91** après construction des deux bras C6-C4 et C8-C2. Cette séquence fera notamment

intervenir une réaction d'alcynylation pour la mise en place du centre C6. Des essais de réaction de Pauson-Khand pourront alors être effectués (Schéma 122).



II Synthèse du modèle 92

Le modèle **92** comporte un système bicyclique 5-7 avec deux centres stéréogènes.



Dans un premier temps, le centre chiral C7 a été installé, puis le choix de l'ordre de construction de la **partie Nord** (chaîne C8-C2) et de la **partie Sud** (chaîne C6-C4) a retenu toute notre attention (Figure 34).

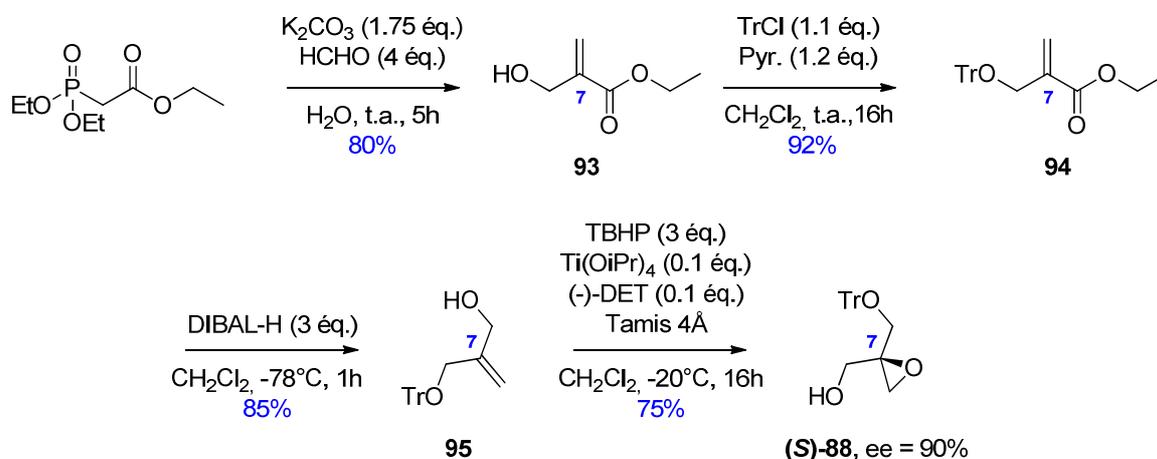
II.1.1 Mise en place du centre chiral C7

La première étape clé de la synthèse du modèle a consisté en la formation de l'époxyde (**S**)-**88**. Cet époxyde a déjà été décrit dans la littérature:¹²⁶ Il a été obtenu au moyen d'une réaction d'époxydation énantiosélective selon Sharpless à partir du diol allylique monoprotégé **95**. En présence d'une quantité catalytique de D-(-)- tartrate de diéthyle, l'époxyde (**S**)-**88** a été obtenu avec un rendement de 75% pour une pureté optique de 90%. L'alcène **95** a été synthétisé en trois étapes à partir du phosphonoacétate commercial. Une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons¹²⁷ entre le phosphonoacétate, après déprotonation par le carbonate de potassium, et le formaldéhyde a conduit à l'alcool allylique attendu **93** qui est immédiatement

¹²⁶ a) Kang, J.-H.; Siddiqui, M. A.; Sigano, D. M.; Krajewski, K.; Lewin, N. E.; Pu, Y.; Blumber, P. M.; Lee, J.; Marquez, V. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2413-2416; b) Takao, K.-i.; Kojima, Y.; Miyashita, T.; Kentaro, Y.; Yamada, T.; Tadano, K.-i. *Heterocycles* **2009**, *77*, 167-172.

¹²⁷ Villieras, J.; Rambaud, M. *Synthesis* **1982**, 924-925.

protégé sous forme d'éther de trityle **94** avec un rendement global de 74% pour deux étapes. La réduction de la fonction ester du composé **94** par le DIBAL-H¹²⁸ a permis l'obtention du diol monoprotégé **95** avec un rendement de 85% (Schéma 123).



L'époxyde **(S)-88** a été synthétisé en quatre étapes avec un rendement global de 47%. L'avantage de cette séquence réactionnelle réside dans sa robustesse à grande échelle (*ca.* 500 mmol).

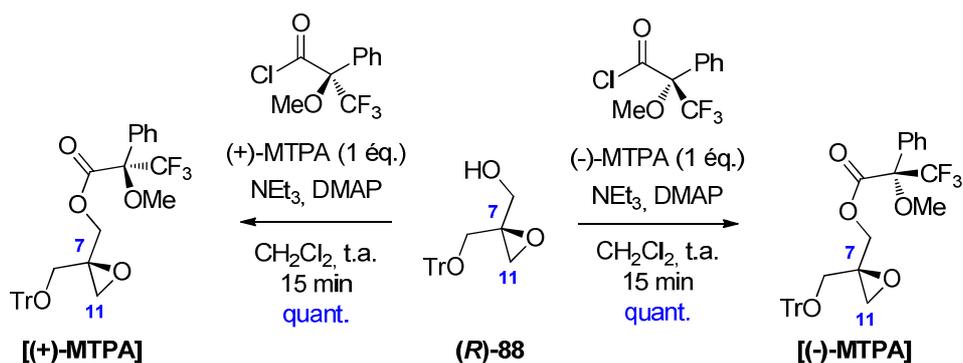
Pour les besoins de la synthèse, il a également été préparé dans les mêmes conditions, mais en présence de L-(+)-tartrate de diéthyle, l'époxyde **(R)-88**.

Détermination structurale de l'époxyde **(R)-88** :

La pureté optique de l'époxyde **(R)-88** a été déterminée selon deux méthodes :

- par comparaison des $[\alpha]_D$ avec la littérature : $[\alpha]_D^{22}$ -20.0 vs. -19.5 (*c* 1.5, CHCl₃)
- par formation d'esters de Mosher avec les acides *(R)*-(+)- et *(S)*-(-)- α -méthoxy- α -(trifluorométhyl)phénylacétiques, [(+)-MTPA] et [(-)-MTPA] puis analyse RMN¹H.^{126a} La mesure du rapport des intégrations correspondant au doublet du CH₂ en position 11 de chacun des deux diastéréoisomères indique un excès énantiomérique de 90% (Schéma 124).

¹²⁸ Honma, M.; Sawada, T.; Fujisawa, Y.; Utsugi, M.; Watanabe, H.; Umino, A.; Matsumura, T.; Hagihara, T.; Takno, M.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2860-2861.

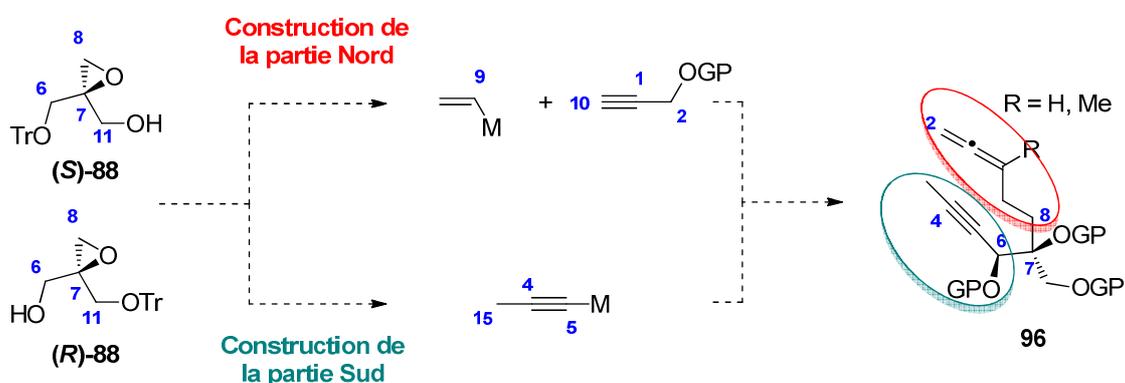


Le choix du trityle comme groupement protecteur n'a pas été réalisé en première intention. En effet, l'une des problématiques dans cette stratégie consiste à gérer au mieux l'orthogonalité des différents groupements protecteurs portés par les hydroxyles, au fur et à mesure de l'avancement de la synthèse. Il est connu que le clivage d'un éther de trityle, normalement réalisé en milieu acide (ou éventuellement réducteur), n'est pas toujours chimiosélectif. C'est pourquoi, d'autres éthers correspondant à **95** ont été préparés. Cependant, les éthers de PMB (*p*-méthoxybenzyle) et TBS (*tert*-butyldiméthylsilyle) ont montré une grande instabilité lors de leur purification sur colonne de silice. D'autre part, l'éther de TBDPS a, quant à lui, conduit à un rendement et un excès énantiomérique significativement plus faible que l'éther de trityle lorsqu'il est engagé dans la réaction d'époxydation de Sharpless (Rendement : 45% vs. 75% ; ee : 75% vs. 90%).

Nous avons donc décidé de poursuivre la synthèse avec l'éther de trityle.

II.1.2 Formation du précurseur allène-yne : voies A et B

Le centre asymétrique C7 étant installé, il était alors nécessaire de mettre en place les deux bras C6-C4 et C8-C2, pour parvenir à l'allène-yne de type **96**, précurseur de la réaction de Pauson-Khand. Le choix de l'ordre de construction de ces deux chaînes s'est révélé important (Schéma 125).



Le premier grand type de stratégie envisagé consistait à construire la **partie Nord** en deux étapes principales : ouverture de l'époxyde en position 8 par un vinylmétal (apport du carbone C9) puis homologation par un alcool propargylique protégé (apport des carbones 10, 1, 2). La **partie Sud**, quant à elle, pouvait être élaboré par réaction d'alcynylation avec un propyne métallé (apport des carbones 5, 4, 15) à partir des époxydes (**R**)-**88** ou (**S**)-**88**.

Deux voies s'offraient alors à nous : la **voie A** consistant en la construction de la **partie Nord** avant celle de la **partie Sud** à partir de l'époxyde (**S**)-**88** et la **voie B** de séquence inversée à partir de l'époxyde (**R**)-**88**.

II.1.2.1 Voie A : construction initiale de la partie Nord (chaîne C8-C2)

a. Stratégie

A partir de l'époxyde chiral (**S**)-**88**, la stratégie de cette première voie est basée sur l'élaboration du bras C8-C2 pour parvenir à l'alcool primaire propargylique protégé **97**. Le bras C6-C4 sera ensuite mis en place pour conduire à l'alcool secondaire propargylique **98**. Enfin après formation de l'allène **99**, la réaction de Pauson-Khand permettra l'obtention du composé bicyclique **100** (Schéma 126).

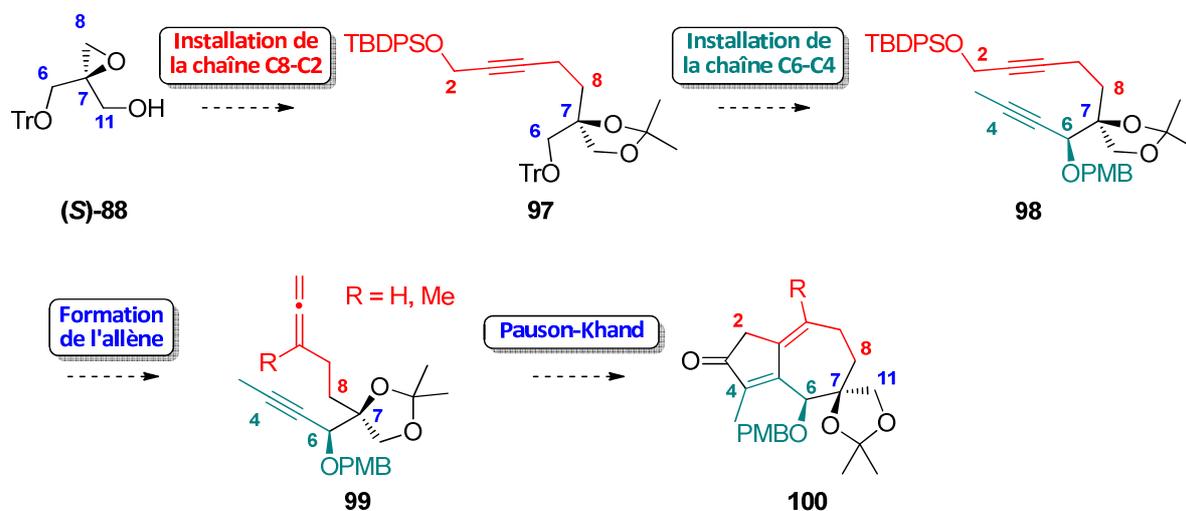


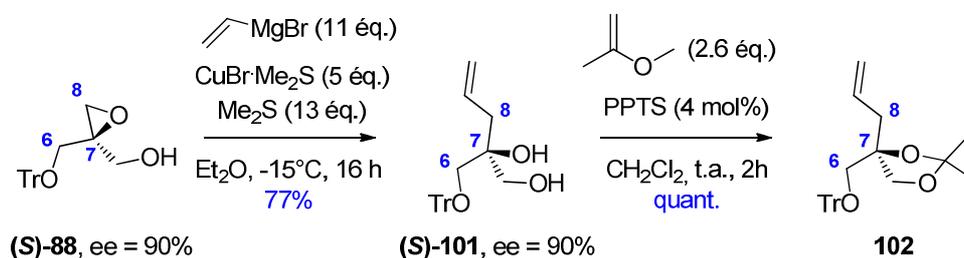
Schéma 126

Le choix des différents groupements protecteurs sur ce type de molécules polyhydroxylées et hautement fonctionnalisées s'avère particulièrement important. Face à l'encombrement stérique généré par le groupement trityle en C6 (indispensable pour la synthèse de l'époxyde **88** dans de bonnes conditions) ainsi que par le centre quaternaire C7, il a alors été décidé de protéger les deux hydroxydes en C7 et C11 sous forme d'acétone (**97**).

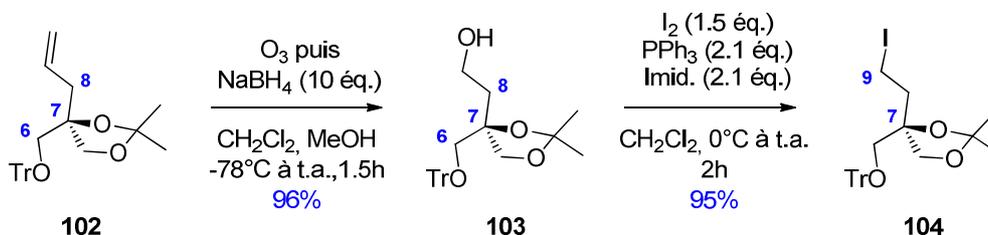
b. Synthèse

La première étape a consisté en l'ouverture de l'époxyde chiral (**S**)-**88** par un cuprate de vinyle généré *in situ* à partir du magnésien vinylique et de $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ pour conduire au diol

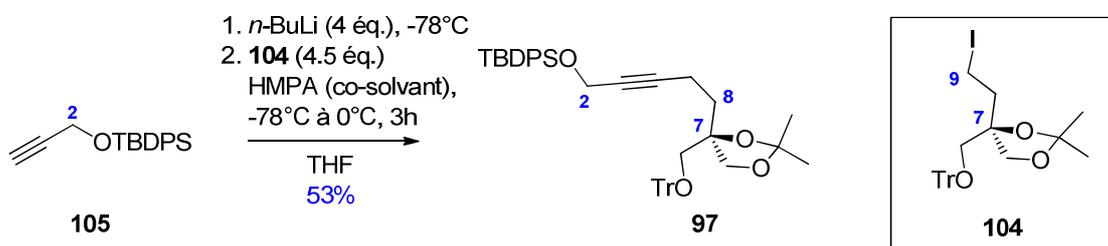
101 avec un rendement de 77%.^{129,130,131} Celui-ci a été ensuite protégé quantitativement sous forme d'acétonide **102** en présence du 2-méthoxypropène (Schéma 127).



Une ozonolyse dans des conditions réductrices a ensuite été effectuée pour aboutir à l'alcool primaire **103** avec un excellent rendement de 96%. L'iodure d'alkyle **104** a été généré facilement par iodation de l'alcool primaire avec un rendement de 95% (Schéma 128).



L'installation du motif alcool propargylique par alkylation en C9 de l'iodure **104** s'est révélée délicate. Un protocole opératoire très précis a dû être mis en place: un excès de *n*-Buli, à -78°C dans le THF est tout d'abord ajouté à l'alcool propargylique protégé par un groupement TBDPS **105**. Puis, l'iodure **104** en solution dans le HMPA est additionné à cette même température à la solution d'acétylure formé *in situ*. Après 3h à 0°C, le propargyle **97** est obtenu avec un rendement de 53% (Schéma 129).



¹²⁹ Joyasawal, S.; Lotesta, S. D.; Akhmedov, N. G.; Williams, L. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 988-991.

¹³⁰ Il est à noter qu'avec certains lots de CuBr·Me₂S, l'ouverture de l'époxyde conduisait non pas à l'alcène attendu **101** mais au bromure correspondant en C8. Se référer à: Alexakis, A.; Jachiet, D.; Normant, J.F. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5607-5619.

¹³¹ L'excès énantiomérique du composé (*S*)-**101** a été déterminé par formation des esters de Mosher. Cet excès (90%) étant le même que celui de l'époxyde de départ, montre qu'il n'y a pas eu de transpositions de Payne.

L'ordre d'addition des différents réactifs lors de cette réaction s'est avéré déterminant. En effet, lorsque l'acétylure est formé directement en présence de *n*-BuLi et d'HMPA puis additionné sur le composé iodé, seul le produit de départ est récupéré.¹³² De même, si la réaction est réalisée sans HMPA, aucune réaction n'a lieu. Pour obtenir le produit **97**, il semble donc nécessaire de mélanger au préalable l'iodure d'alkyle et l'HMPA.

Dans notre cas, la réaction ne fonctionne que lorsque l'HMPA est utilisé comme co-solvant du composé iodé. A notre connaissance, seule l'équipe de Nicolaou a décrit ces conditions réactionnelles, toutefois, il n'a pas été donné d'explication à propos de ce protocole.¹³³

Le bras C8-C2 étant mis en place, nous nous sommes ensuite intéressés à la construction de la chaîne C6-C4.

Il était donc nécessaire de cliver sélectivement l'éther de trityle afin de régénérer l'alcool primaire en C6 (**106**). De façon générale, un groupement trityle est clivé en milieu acide de Brønsted ou de Lewis.¹³⁴ Dans notre cas, la présence de la fonction acétonide rendait cette réaction particulièrement délicate, avec formation possible du triol achiral **107** (Schéma 130).

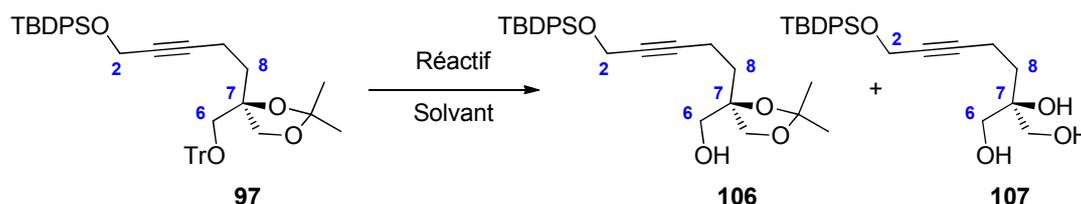


Schéma 130

Cependant, il a été décrit dans la littérature plusieurs exemples de déprotections chimiosélectives.^{135,136} Nous avons donc testé ces conditions. Les résultats des différents essais sont réunis dans le Tableau 2.

L'utilisation d'acide formique à 99% dans l'éther diéthylique (en proportion 1:1)¹³⁵ a conduit à un mélange du composé **106** attendu (27%) et du triol **107** (environ 70%) (Tableau 2, entrée 1). Il faut noter que la réaction ne fonctionne pas lorsque l'acide formique est utilisé dilué en solution 0.5 M dans l'éther (Tableau 2, entrée 2). L'utilisation d'autres acides comme HCl 0.5

¹³² Par exemple: a) Nagano, H.; Tada, A.; Isobe, Y.; Yajima, T. *Synlett* **2000**, 8, 1193-1195; b) Yoshida, T.; Murai, M.; Abe, M.; Ichimaru, N.; Harada, T.; Nishioka, T.; Miyoshi, H. *Biochemistry* **2007**, 46, 10365-10372; c) Abad, J. L.; Fabrias, G.; Camps, F. *Lipids* **2004**, 39, 397-401.

¹³³ Nicolaou, K. C.; Namoto, K.; Ritzén, A.; Ulven, T.; Shoji, M.; Li, J.; D'Amico, G.; Liotta, D.; French, C. T.; Wartmann, M.; Altmann, K.-H.; Giannakakou, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9313-9323.

¹³⁴ Des conditions réductrices fortes (Li/NH₃) ont également été rapportées mais sont ici inadéquates étant donné la présence de la fonction alcène. Wuts, P. G. M.; Greene, T.W. *Greene's protective groups in organic synthesis 4th ed.*, 2006, Wiley Interscience.

¹³⁵ Bessodes, M.; Komiotis, D.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 579-580.

¹³⁶ Satish, M. K.; Ravindranathan, K. P. *Synlett* **2009**, 11, 1809-1811.

M (Tableau 2, entrée 3) ou la résine sulfonique Amberlyst 15 (Tableau 2, entrée 4) a conduit exclusivement au triol **107**. Enfin, une dégradation importante du produit de départ est observée par utilisation de bromure d'iode dans un mélange MeOH/CH₂Cl₂¹³⁶ (Tableau 2, entrée 5).

Entrée	Réactif	Solvants	Produits
1	HCOOH (99%)	Et ₂ O	106 (27%) + 107
2	HCOOH (0.5 M)	Et ₂ O	Pas de réaction
3	HCl (0.5 M)	THF	107 (quantitatif)
4	Amberlyst 15	MeOH	107 (quantitatif)
5	IBr	MeOH/CH ₂ Cl ₂	Dégradation

Tableau 2

Face à ce manque de sélectivité de la réaction de clivage de l'éther de trityle en C6, il a été décidé d'explorer la séquence inverse (Voie B).

II.1.2.2 Voie B : construction initiale de la partie Sud (chaîne C6-C4)

c. Stratégie

A partir de l'époxyde (*R*)-**88**, l'idée envisagée consistait à installer dans un premier temps la chaîne C6-C4 afin de synthétiser l'alcyne **108**. La mise en place de la chaîne C8-C2 conduirait ensuite à l'alcool primaire **109** puis, après formation de l'allène **110**, le composé bicyclique **111** serait obtenu par réaction de Pauson-Khand (Schéma 131).

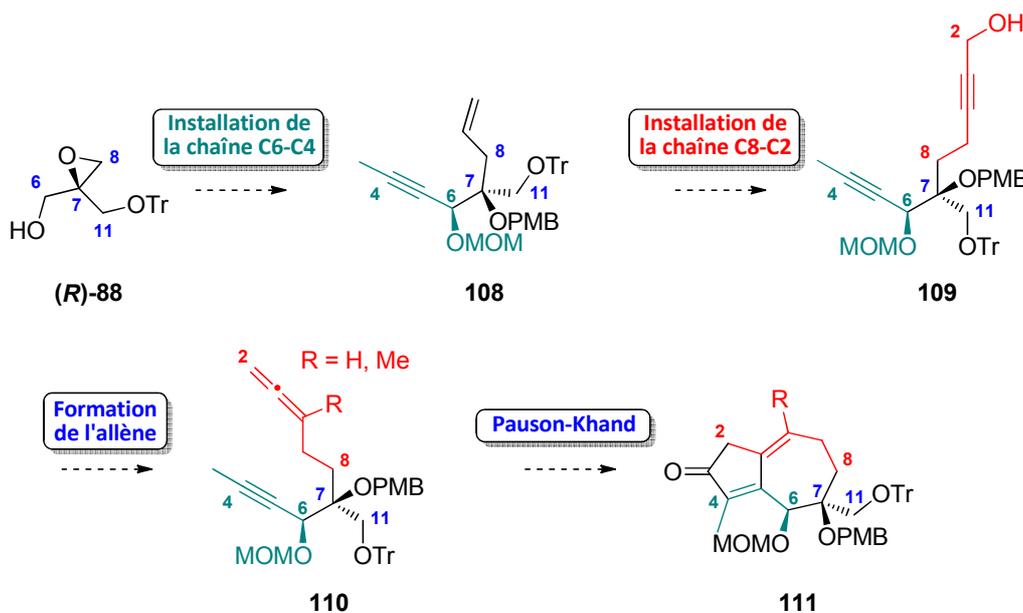


Schéma 131

Dans le cadre de ce modèle, nous avons opté pour une protection de l'alcool primaire en position 11 par un groupement trityle, de l'alcool secondaire en C6 par un groupement méthoxyméthyle (MOM) et enfin de l'alcool tertiaire en C7 sous forme d'éther de *p*-méthoxybenzyle (PMB).

d. Synthèse

A partir du diol (**R**)-**101**, énantiomère du diol (**S**)-**101** préalablement préparé, il a été envisagé de protéger sélectivement l'alcool tertiaire avec un groupe PMB. Pour cela, l'alcool primaire et l'alcool tertiaire ont tout d'abord été protégés en milieu acide sous forme d'acétal de *p*-méthoxybenzylidène (acétal de PMB) **112** avec un rendement de 87%. Une réduction par le DIBAL-H devait ensuite, par attaque de l'hydrure du côté le plus dégagé, conduire sélectivement à l'alcool tertiaire OPMB **113**.¹³⁷

Dans notre cas, un premier essai a été réalisé conformément à la littérature,¹³⁷ avec comme solvant le dichlorométhane et une à concentration de 67 mmol.L⁻¹. En additionnant le DIBAL-H en solution 1.1M dans le cyclohexane à -78°C, il a été obtenu un mélange des deux régioisomères **113** et **114**, séparables par chromatographie, en proportion 75:25 en faveur du composé **113** attendu avec un rendement de 53% pour un taux de conversion de 66% (Schéma 132, Tableau 2, entrée 1).

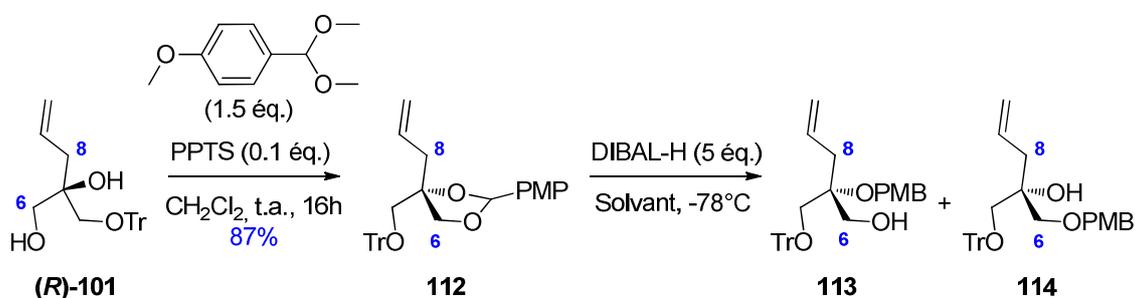


Schéma 132

Une courte étude méthodologique a été effectuée dans le but d'enrichir la proportion de l'alcool primaire voulu **113**. Ainsi, la nature du solvant de réaction et la concentration du réactif de départ dans le milieu ont été étudiées. Enfin, nous avons regardé l'influence du solvant dans lequel était mis en solution le DIBAL-H.

Afin d'augmenter le taux de conversion, le milieu a été fortement concentré (333 mmol.L⁻¹). Dans ces conditions, nous avons obtenu un mélange équimolaire des deux isomères (Tableau 2, entrée 2). Un nouvel essai a donc été effectué à une concentration intermédiaire (133

¹³⁷ O'Connor, P. D.; Knight, C. K.; Friedrich, D.; Peng, X.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1747-1754.

mmol.L⁻¹). Dans ce cas, la conversion est quasi-totale et le *ratio* sensiblement le même qu'à plus forte dilution. Le rendement obtenu est de 63% (Tableau 2, entrée 3). Il est intéressant de constater qu'à cette même concentration, lorsque le DIBAL-H est en solution 1M dans le dichlorométhane, les deux produits sont obtenus dans les mêmes proportions (Tableau 2, entrée 4). Il en est de même lorsque l'on fait varier le solvant de réaction en utilisant le toluène (Tableau 2, entrée 5).

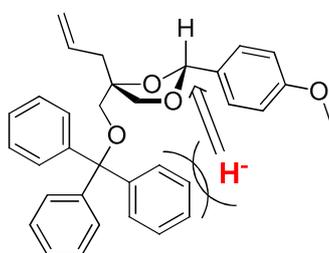
Entrée	Solvant	Concentration (mol.L ⁻¹)	Solvant du DIBAL-H	Conversion (%)	Ratio 113:114	Composé 25 (%)
1	CH ₂ Cl ₂	0.067	Cyclohexane	66	75:25	53
2	CH ₂ Cl ₂	0.333	Cyclohexane	100	50:50	Non isolé
3	CH ₂ Cl ₂	0.133	Cyclohexane	95	77:23	63
4	CH ₂ Cl ₂	0.133	CH ₂ Cl ₂	100	50:50	Non isolé
5	Toluène	0.067	Cyclohexane	100	50:50	Non isolé

Tableau 3

C'est donc la réaction conduite à 0.133 mol.L⁻¹ dans le dichlorométhane, en utilisant le DIBAL-H en solution dans le cyclohexane qui sera retenue pour cette voie de synthèse.

Ces résultats sont surprenants, mais des problèmes de régiosélectivité similaires voire encore plus importantes ont déjà été rapportés dans la littérature sur des systèmes proches.¹³⁸

Ici, le problème de sélectivité pourrait être imputé au groupement trityle. En effet, ce groupement protecteur étant très volumineux, il est plausible d'envisager qu'il rende difficile l'accès de l'hydrure du côté de l'hydroxyle primaire ce qui favoriserait la formation du composé **114** (Figure 35). Un phénomène de décompression stérique en faveur du produit **114** pourrait également expliquer ce manque de sélectivité. *A fortiori*, plus le milieu est dilué, plus la formation du produit **113** serait favorisée.



112

Figure 35

¹³⁸ Hale, K. J.; Cai, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4233-4236.

Le prochain enjeu de cette synthèse sera l'installation de la chaîne C6-C4 et de l'alcool secondaire en C6 de façon stéréocontrôlée.

Plusieurs méthodes permettent de synthétiser des alcools propargyliques de manière asymétrique (voir chapitre III, paragraphe 4, synthèse stéréosélective d'alcools propargyliques secondaires). Nous avons opté pour la méthode décrite par Corey-Bakshi-Shibata consistant en la réduction asymétrique d'une ynone par le réactif CBS.^{110b}

Ainsi, l'alcool primaire **113** a été oxydé en utilisant le réactif de Dess-Martin.¹³⁹ L'aldéhyde **115** résultant a ensuite été engagé sans purification dans la réaction avec le magnésien propynylique. Un mélange équimolaire des deux diastéréoisomères (**6S**)-**116** et (**6R**)-**116**, non séparables par chromatographie, a été obtenu avec un rendement de 68% pour deux étapes (Schéma 133).

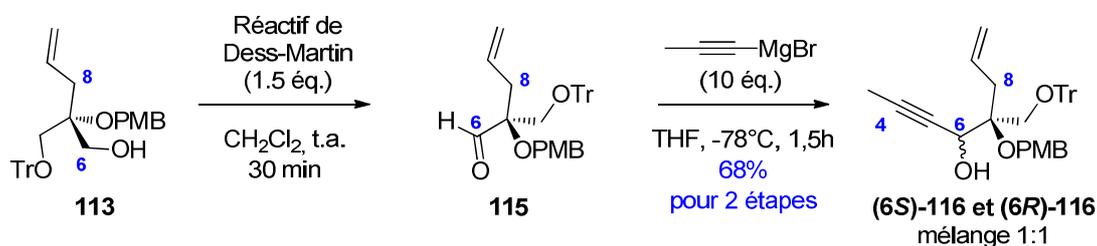


Schéma 133

Une séquence, oxydation des alcools propargyliques **116** par le réactif de Dess-Martin pour conduire à l'ynone **117** puis réduction par le réactif (*R*)-CBS en présence de $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$, a permis d'isoler l'alcool propargylique (**6S**)-**116** avec rendement de 76% pour deux étapes et un excès diastéréoisomérique de 90% (Schéma 134).

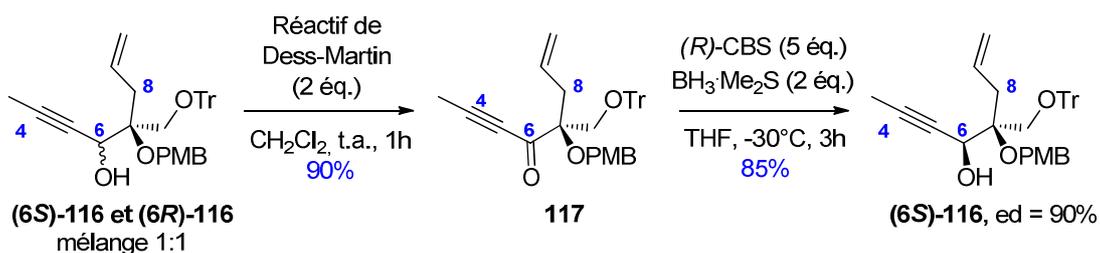


Schéma 134

Après protection de cet alcool par un groupement MOM (**108**) avec un rendement de 82%, nous nous sommes intéressés à la construction de la **partie Nord** de la molécule. L'ozonolyse de la double liaison terminale dans des conditions réductrices a permis de conduire à la formation de l'alcool primaire **118** avec un rendement de 81% (Schéma 135).

¹³⁹ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4159.

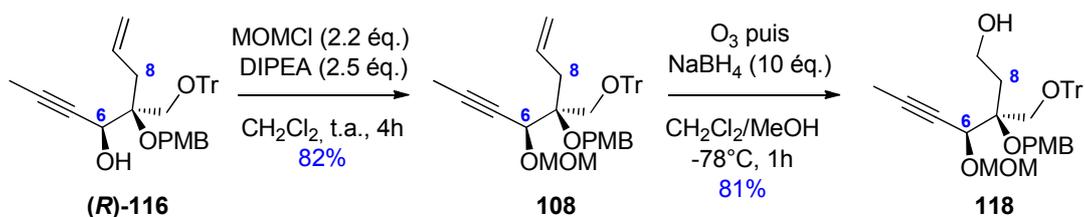


Schéma 135

L'étape suivante consistait à transformer l'alcool primaire en C9 en groupement partant pour pouvoir introduire l'acétylure propargylique (**120**) et finaliser ainsi l'installation de la chaîne C8-C2 (Schéma 136).

Néanmoins, le composé iodé **119** attendu n'a pas pu être isolé. Que ce soit dans les conditions **A** (I₂, PPh₃, imidazole) ou **B** (réaction de Finkelstein : MsCl, NEt₃ puis NaI),¹⁴⁰ c'est toujours le tétrahydrofurane **121** qui est généré.

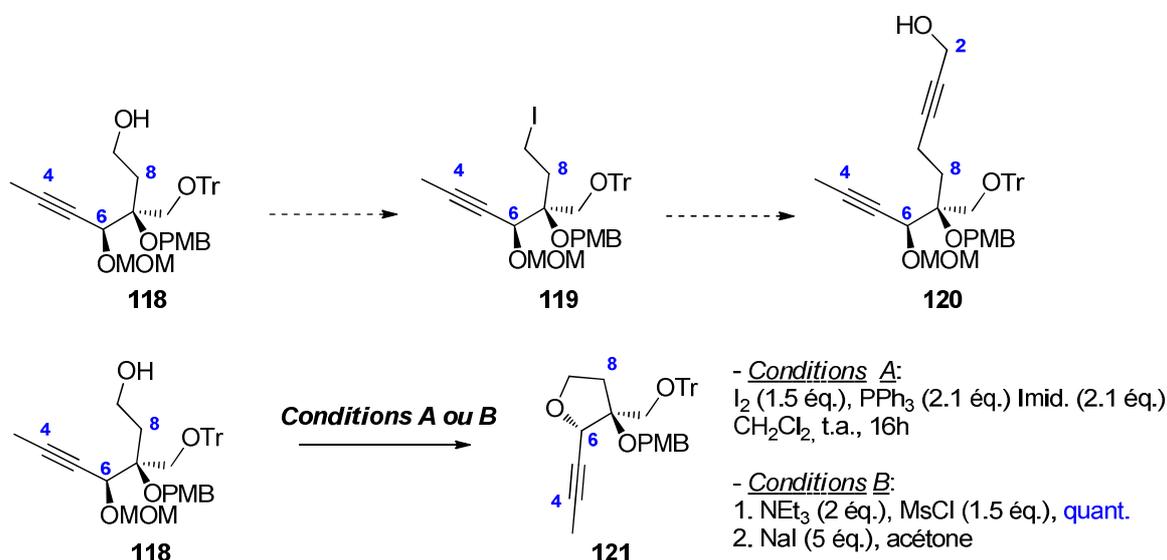


Schéma 136

Nous avons supposé que l'iodure d'alkyle **119** a bien été formé ; cependant, en cours de réaction, l'oxygène en C6 viendrait substituer l'iode pour donner l'oxonium **122**. Celui-ci serait alors transformé en tétrahydrofurane **121** avec libération d'iodo(méthoxy)méthane. Le composé **123** n'a cependant pas pu être retrouvé car certainement volatil et instable (Schéma 137).

¹⁴⁰ Finkelstein, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1528.

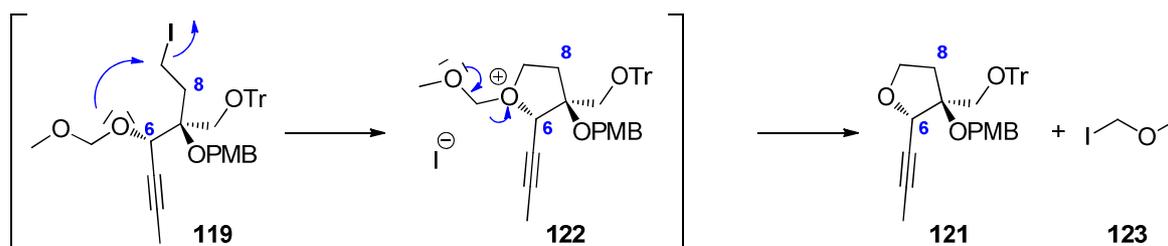


Schéma 137

L'iodure d'alkyle **119** n'ayant pu être isolé à ce stade, nous avons envisagé de construire la chaîne C8-C2 différemment.

II.1.3 Formation du précurseur allène-yne : voie C

a. Stratégie

Cette nouvelle voie consisterait à ouvrir directement l'époxide (**R**)-**88** par un magnésien propargylique, d'où la formation de l'alcyne **124** à un stade précoce de la synthèse. Une homologation permettrait de finaliser la construction de la chaîne C8-C2 avec formation de l'alcool propargylique protégé **125**. La **partie Sud** serait ensuite fonctionnalisée comme précédemment par réaction d'alcynylation pour obtenir le diyne **126**. Enfin, le composé bicyclique **128** serait obtenu par réaction de Pauson-Khand à partir de l'allène **127** et (Schéma 138).

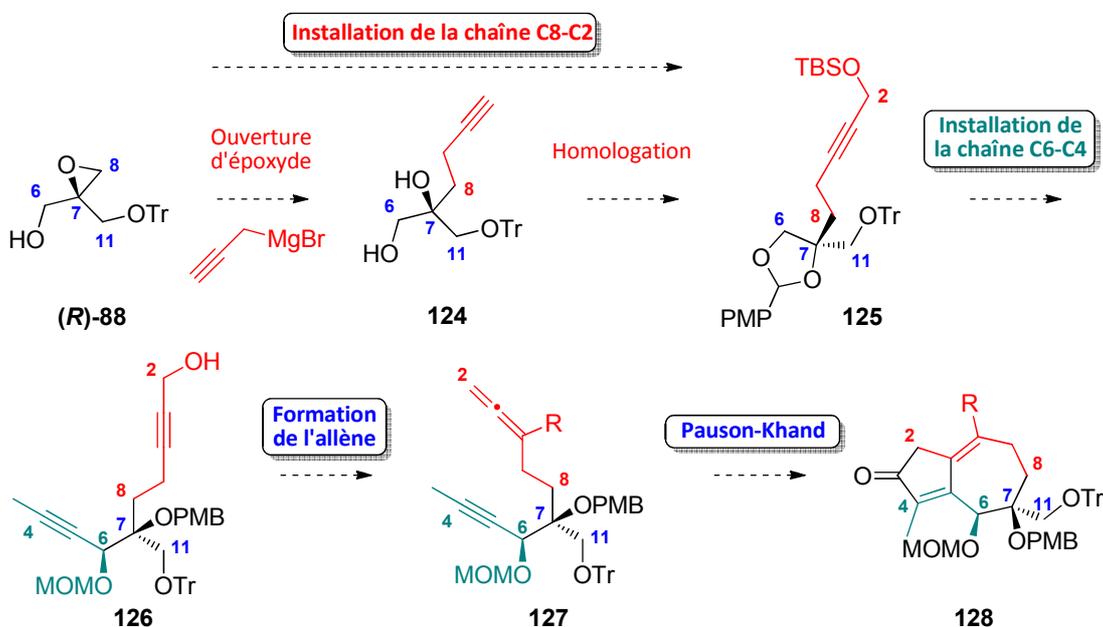


Schéma 138

b. Synthèse

L'ouverture de l'époxyde chiral (**R**)-**88** par le magnésien propargylique **129** a conduit à la formation quasi-quantitative du diol **124**.¹⁴¹ Ce dernier a ensuite été protégé sous forme de *p*-méthoxybenzylidène en milieu acide pour obtenir l'alcyne **130** avec un rendement de 75% (Schéma 139).

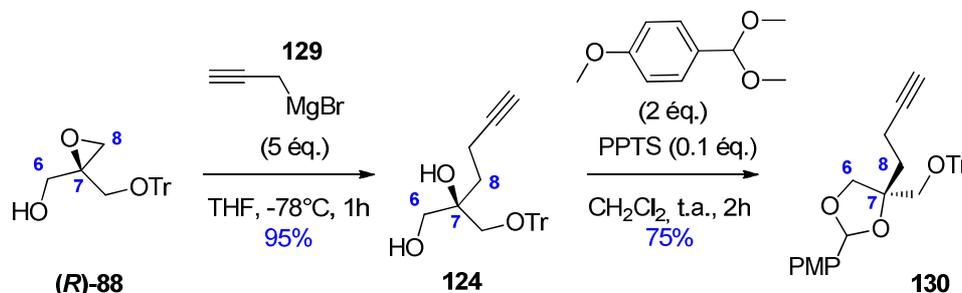


Schéma 139

L'homologation de cet alcyne a été effectuée par formylation. En présence de *n*-BuLi, l'acétylure formé réagit sur le *p*-formaldéhyde dépolymérisé pour conduire à l'alcool propargylique **131** avec un rendement de 42%. Celui-ci est ensuite protégé sous forme d'éther de TBS (**125**) avec un rendement de 88% (Schéma 140).

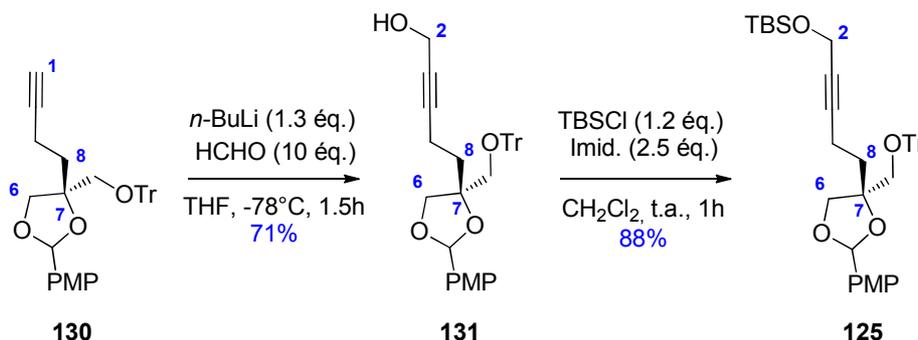


Schéma 140

La libération de l'alcool primaire en position 6 (**132**) a été effectuée par réduction de l'acétal **125** en présence de DIBAL-H dans les conditions précédemment optimisées (voir Schéma 132 et Tableau 3), avec un rendement de 61%. Le régioisomère **133** a, quant à lui, été isolé avec un rendement de 12%. La chaîne C6-C4 a été installée en appliquant la même séquence que précédemment (voir Schémas Schéma 133 et Schéma 134). Ainsi, après oxydation de l'alcool primaire **132** par le réactif de Dess-Martin, l'aldéhyde formé réagit avec le magnésien propynylique avec formation d'un mélange équimolaire des deux diastéréoisomères (**R**)-**134** et (**S**)-**134** avec un rendement de 72% pour deux étapes (Schéma 141).

¹⁴¹ Ramharter, J.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1151-1153.

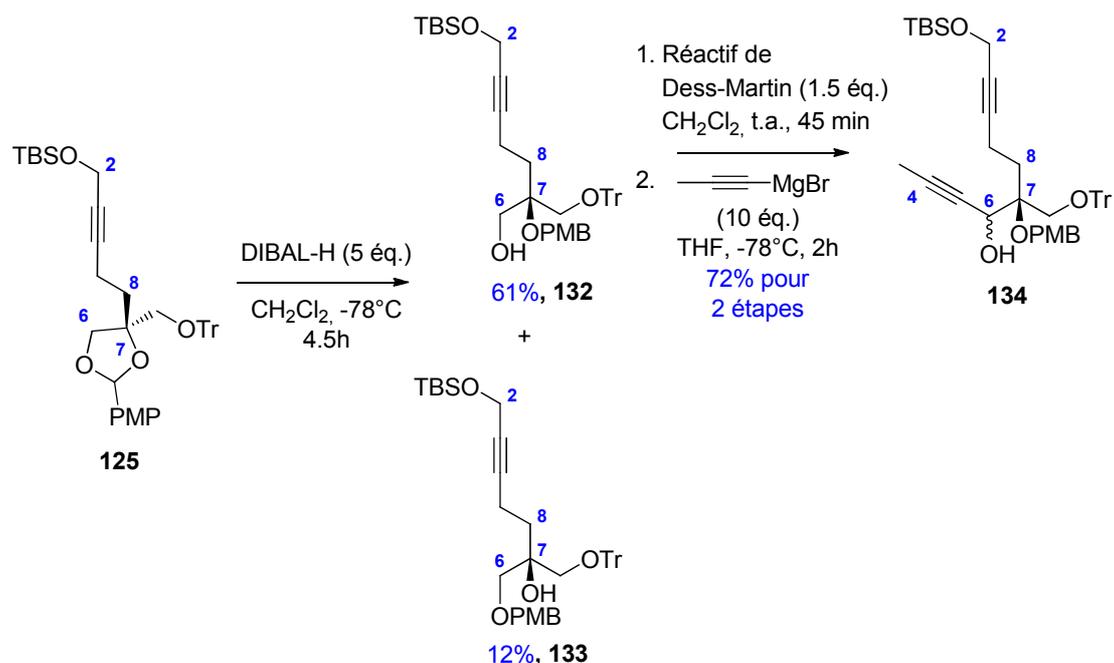


Schéma 141

L'ynone **135** a ensuite été générée par oxydation des alcools (*R*)-**134** et (*S*)-**134** par le périodinate de Dess-Martin. Une réduction stéréocontrôlée par le réactif (*R*)-CBS a permis de former l'alcool propargylique (*S*)-**134** avec un excès diastéréomérique de 90% et un rendement de 70% pour 2 étapes (Schéma 142).

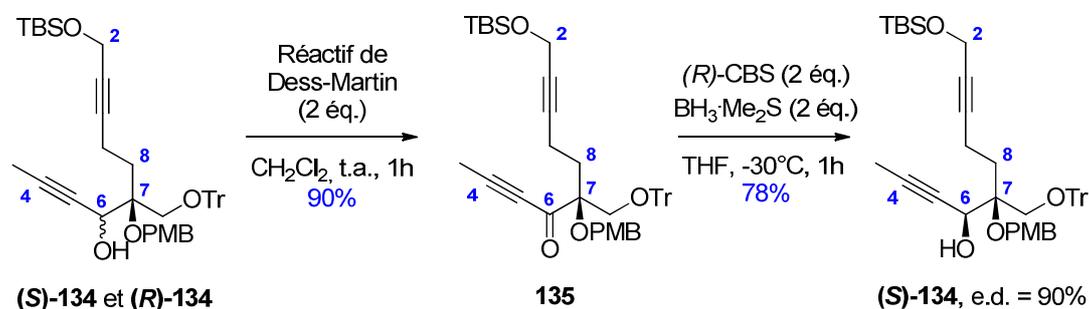


Schéma 142

Détermination structurale de l'alcool propargylique (*S*)-134 :

La détermination de la configuration du centre C6 a été prouvée par l'étude des profils RMN ¹H des esters dérivés des acides mandéliques (*R*) et (*S*)-MPA, en fonction du modèle établi par Trost (Schéma 143).¹⁴²

¹⁴² a) Trost, B. M.; O'Krongly D. O.; Belletire, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595-7596; b) Trost B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4929-4932; c) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Goldleski, P. G.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370-2374.

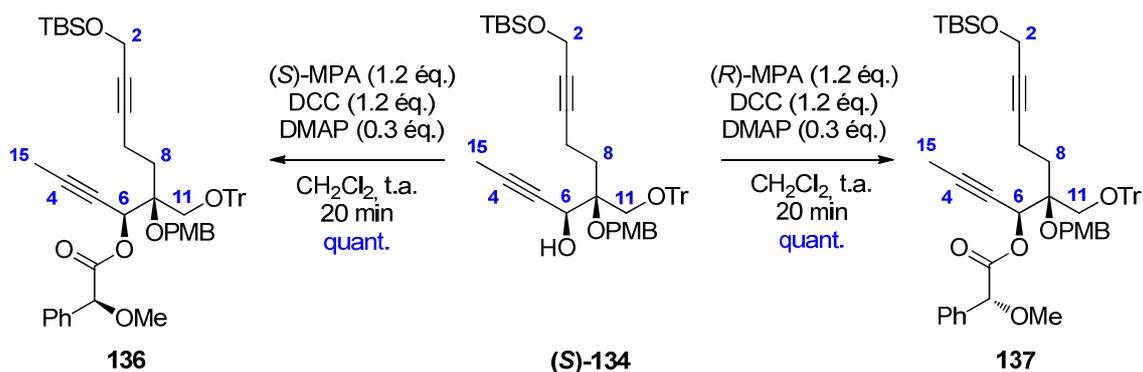


Schéma 143

Dans le cas du composé **(S)-134**, il est ainsi attendu un blindage de la chaîne C6-C4 pour le dérivé **(S)-MPA 136**, et de la chaîne C8-C2 pour le dérivé **(R)-MPA 137**. Si l'alcool en C6 possède la configuration absolue opposée, c'est l'inverse qui sera observé.

Les effets de blindage les plus significatifs sont visibles au niveau des déplacements chimiques des protons H₁₅, H₁₁ et de l'un des protons benzyliques du groupe PMB (Tableau 4).

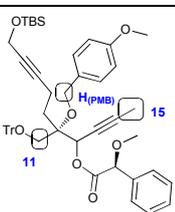
	δ (<i>R</i>)-mandelate ester	δ (<i>S</i>)-mandelate ester	$\Delta\delta$ (RS)
	CH ₃ : 1.70 (H ₁₅)	CH ₃ : 1.78	- 0.08
	CH _(a) : 3.30 (H _(PMB))	CH _(a) : 3.20	+ 0.10
	CH ₂ : 4.21 (H ₁₁)	CH ₂ : 4.09	+ 0.12

Tableau 4

A partir de l'époxyde **(R)-88**, cette voie **C**, consistant en une ouverture directe de l'époxyde par le magnésien propargylique, a permis d'élaborer le diyne **(S)-134** avec un rendement global de 14% en huit étapes.

Afin de préparer le précurseur de la réaction de Pauson-Khand, nous nous sommes intéressés à la formation de l'allène **127**.

L'alcool propargylique intermédiaire **126** a été élaboré en deux étapes après protection de l'alcool secondaire en C6 par un groupement MOM (formation de **138**) et déprotection de l'alcool propargylique en C2 par les ions fluorures, avec un rendement global de 78% pour

deux étapes. Il faut noter qu'après purification sur silice, l'éther de MOM **138** a pu être isolé sous la forme du seul diastéréoisomère (**S**)-**138** (Schéma 144).

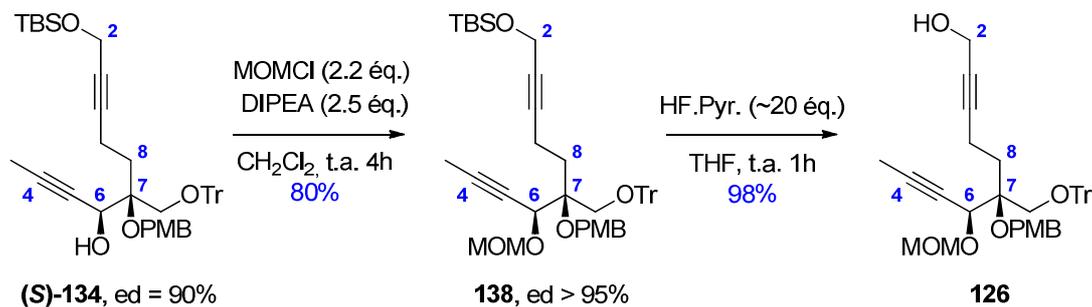


Schéma 144

Deux types d'allènes ont ensuite été synthétisés à partir de l'alcool propargylique **126** (Schéma 145).

L'allène **139** substitué en position 10 par un méthyle a été obtenu en 2 étapes avec un rendement global de 78%, par traitement avec le chlorure de mésyle puis par réaction de type S_N2' avec un méthylcyanocarbonate formé *in situ*.⁷⁹

L'allène monosubstitué **140** a été élaboré dans les conditions de Mitsunobu en présence du réactif *iso*-propylidène d'*o*-nitrobenzènesulfonylhydrazide **141**, préparé en deux étapes à partir du chlorure de 2-nitrobenzènesulfonyle.^{143,144} Notons que le faible rendement observé (33%) est sans aucun doute dû à la très faible quantité d'alcool propargylique **126** engagée (40 μ mol).

¹⁴³ Synthèse de **49** : a) Myers, A. G.; Zheng, B.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507-7507; b) Movassaghi, M.; Ahmad, O. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1838-1841.

¹⁴⁴ Pour la synthèse d'allène par réaction de Mitsunobu avec **49**, se référer à : a) Tenaglia, A.; Le Jeune, K.; Giordano, L.; Buon, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 636-639; b) Myers, A. G.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4492-4493.

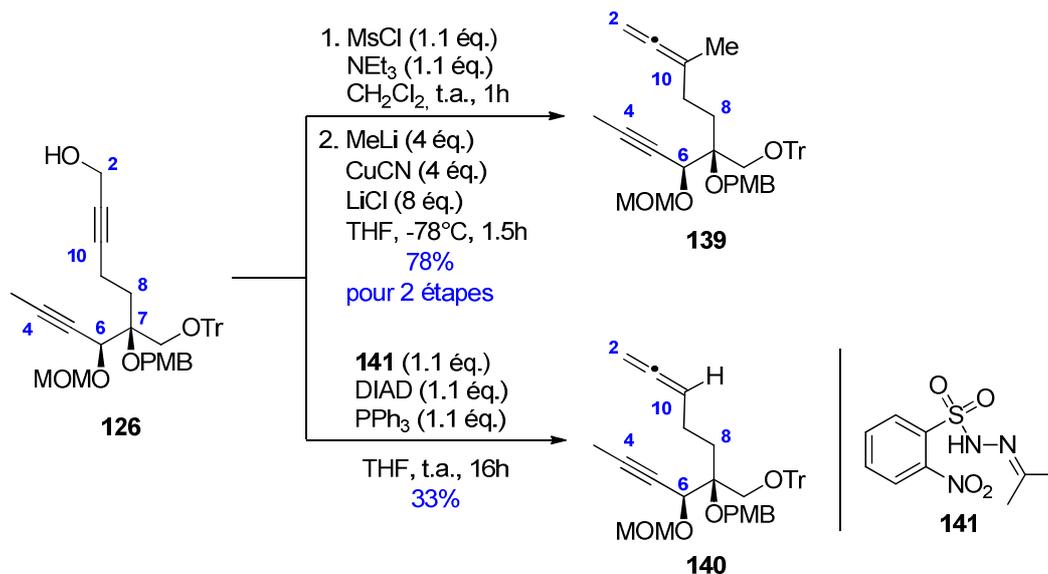


Schéma 145

II.1.4 Réaction de Pauson-Khand

La réaction de cyclocarbonylation de Pauson-Khand allène-yne, dernière étape de cette synthèse, a été réalisée dans différentes conditions.

Au cours d'un premier essai, l'allène **139** a été mis en réaction avec le catalyseur [Rh(CO)(dppp)₂Cl] formé *in situ* à partir de 10 mol% de [Rh(Cl)(cod)₂]₂ et 50 mol% de 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp) (Schéma 146, conditions A), sous une atmosphère de monoxyde de carbone, au reflux du toluène pendant 5h. La bicyclo[5.3.0]décadiénone **142** attendue a été isolée avec un bon rendement de 76%.

Un second essai a été effectué en utilisant 10 mol% de [Rh(CO)₂Cl]₂ (Schéma 146, conditions B). Après 5h à 90°C, le composé bicyclique **142** a été obtenu avec un rendement similaire de 80%.

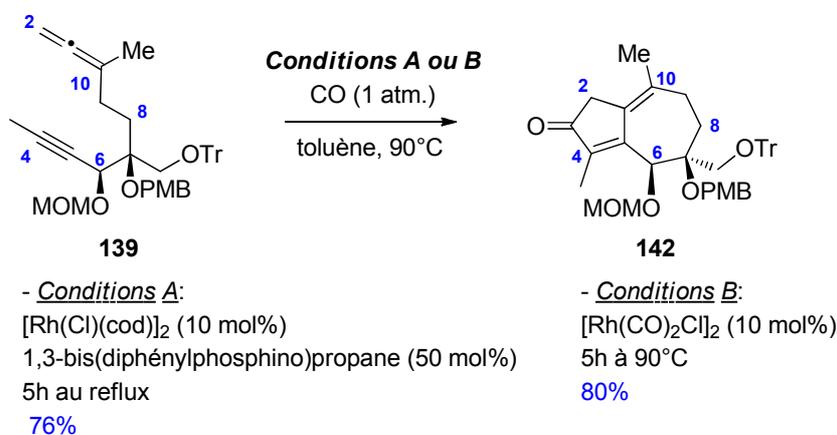


Schéma 146

Les conditions B ont été appliquées à l'allène monosubstitué **140** pour permettre l'élaboration du composé bicyclique **143** avec un faible rendement de 37% (Schéma 147). Comme dans le cas de la synthèse de son précurseur **140**, ce résultat n'est sans doute pas vraiment représentatif de l'efficacité de la réaction étant donné l'échelle à laquelle elle a été réalisée (10 μmol).

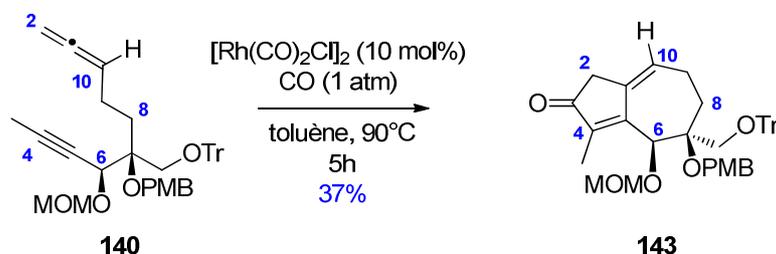


Schéma 147

III Conclusion

En conclusion, la synthèse du modèle **92** ne comportant pas de fonction alcool secondaire en position 8, a été explorée selon trois voies à partir des époxydes (*S*) et (*R*)-**88** centrés sur le centre asymétrique C7 (Figure 36).

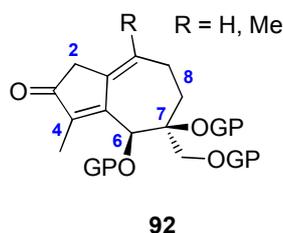


Figure 36

Les voies **A** et **B** consistaient à ouvrir ces époxydes par un vinylmétal (formation des diols (*S*)-**101** et (*R*)-**101**) puis à construire les deux bras Nord (chaîne C8-C2) et Sud (chaîne C6-C4) selon une séquence inverse.

Si la voie **A** a bien permis de mettre en place le bras Nord, un problème de sélectivité au niveau des groupements protecteurs des fonctions alcools (passage du composé **97** à **106**) a empêché d'aboutir à l'allène-yne précurseur (Schéma 148).

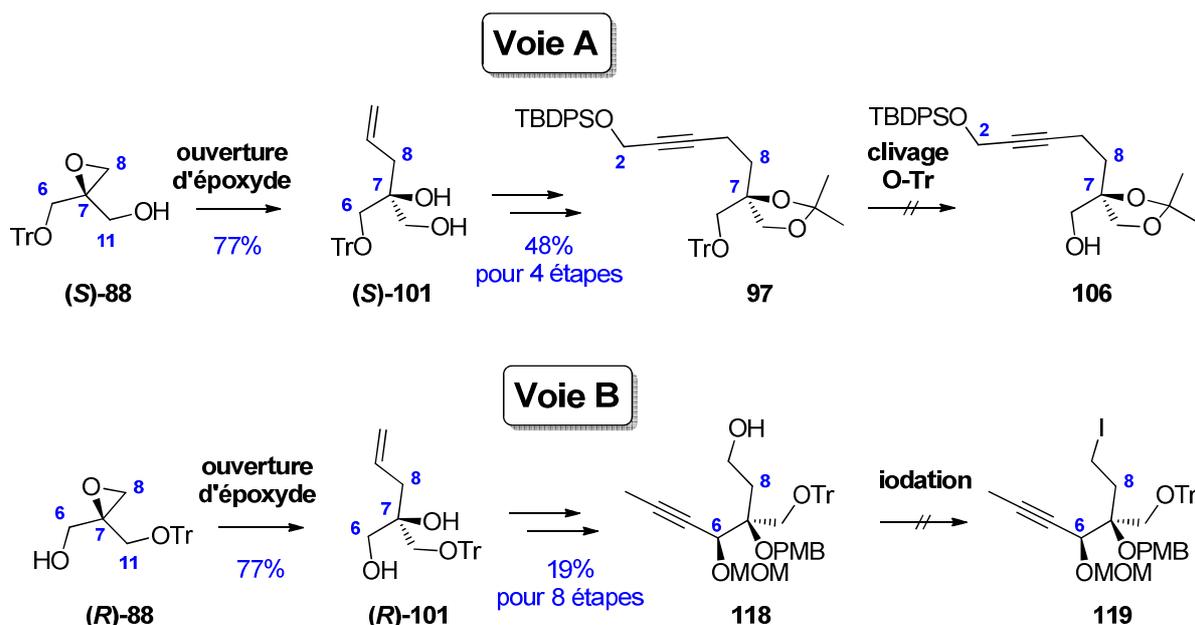


Schéma 148

La voie **B** a, quant à elle, permis l'accès à un intermédiaire comportant le bras Sud (**118**) mais, ici encore, un problème de réactivité inattendu de groupement protecteur (OMOM en C6) n'a pas rendu possible la construction du bras Nord (Schéma 148).

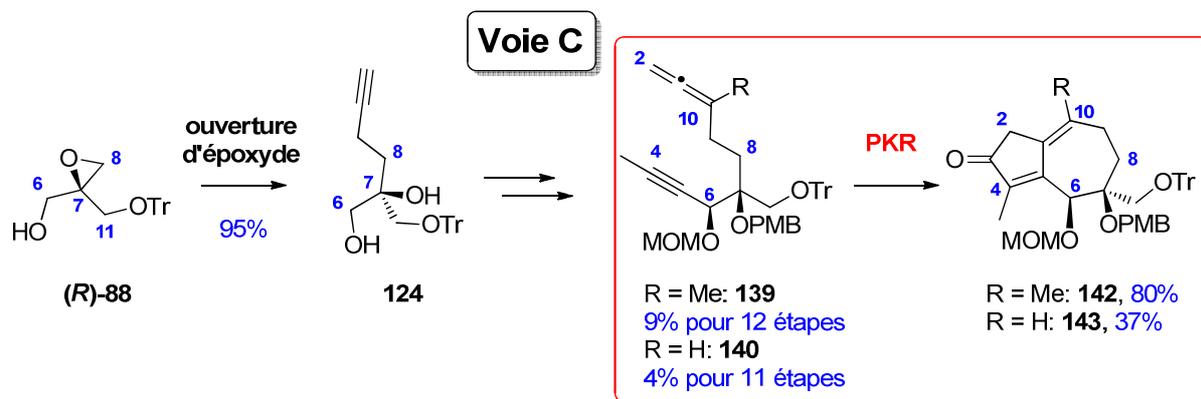


Schéma 149

Les allène-ynes **139** et **140** ont finalement pu être élaborés par le biais de la voie **C**, en treize et douze étapes respectivement à partir de l'époxyde (**R**)-**88** avec un rendement global de 8.5% pour R = Me et 3.5% pour R = H. Cette approche reposait sur l'ouverture de l'époxyde (**R**)-**88** par un métal propargylique puis construction du **bras Nord** par homologation et enfin du **bras Sud** par réaction d'alcylation.

Au final, ces deux allène-ynes **139** et **140** ont été engagés dans des réactions de Pauson-Khand (PKR). Les deux composés bicycliques 5-7 attendus **142** et **143** ont pu être formés avec des rendements respectifs de 80% et 37%.

La synthèse du bicyclic **142** a fait l'objet d'une publication.¹⁴⁵

C'est la stratégie développée pour l'obtention de ce bicyclic qui sera appliquée à la synthèse du produit naturel.

¹⁴⁵ Tap, A.; Jouanneau, M.; Galvani, G.; Sorin, G.; Lannou, M.- I.; Férézou, J.- P.; Ardisson, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8140-8146.

CHAPITRE V :

VERS LA SYNTHÈSE DU PRODUIT NATUREL : PREMIÈRE APPROCHE

Chapitre V : Vers la synthèse du produit naturel : première approche

Pour la synthèse totale de la Tg **1**, comme précédemment, deux grandes zones ont été définies avec une **partie Sud** en bleu et une **partie Nord** en rouge (Figure 37).

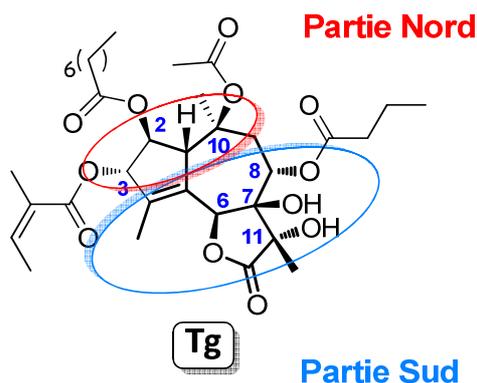


Figure 37

La stratégie envisagée pour la synthèse du produit naturel est proche de celle établie pour la synthèse du modèle. En effet, elle repose sur la fonctionnalisation autour du centre C7, installé précocement, par l'intermédiaire de l'époxyde chiral (*S*)-**88**.

L'ouverture de cet époxyde par un métal vinylique permettra d'installer les carbones C6 et C12 de la γ -lactone. Cette réaction sera suivie d'une réaction d'alcynylation pour mettre en place le bras C6-C4 et conduire à l'alcool propargylique **A**. La formation de l'aldéhyde-lactone **B** finalisera la fonctionnalisation de la **partie Sud** de la molécule.

La **partie Nord** sera ensuite construite par réaction de propargylation pour installer le centre stéréogène C8.

Après élaboration de l'allène-yne **C**, une réaction de Pauson-Khand conduira à la formation du composé tricyclique **D**.

Le produit naturel Tg **1** sera alors obtenu après fonctionnalisation du motif diénone avec notamment l'installation des centres quaternaires C10 et C11 (Schéma 150).

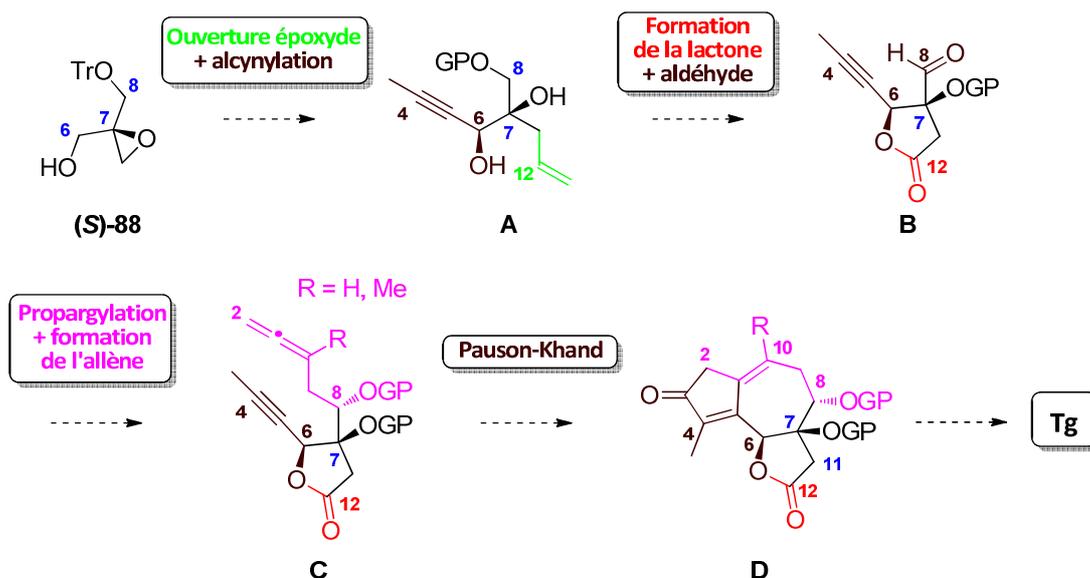


Schéma 150

Dès les premières étapes, plusieurs fonctions alcools doivent être mises en place, nécessitant un mode de protection spécifique. Le choix d'installer la lactone de manière relativement précoce éviterait l'utilisation de groupements protecteurs pour les hydroxyles en C6 et C12. De plus, cette fonction pourrait favoriser la réaction de cyclocarbonylation par effet Thorpe-Ingold.¹⁴⁶

I Mise en place de la partie Sud

Deux voies ont été étudiées selon que le clivage de l'éther de trityle (OTr) en C8 sera effectué en fin de séquence ou au contraire de façon précoce.

I.1.1 Clivage de l'éther de trityle en fin de séquence

Nous disposons, au moment de la mise en œuvre de cette voie, d'une quantité importante d'époxyde chiral (**R**)-**88** provenant de la synthèse du modèle **92**.¹⁴⁷ Nous avons décidé d'utiliser cet époxyde (**R**)-**88** comme réactif de départ en vue de la synthèse de l'énantiomère de la Tg **1**.

L'ouverture de cet époxyde par un magnésien vinylique en présence de CuI, a permis d'accéder au diol (**R**)-**101** avec un rendement de 82%.¹⁴⁸ L'aldéhyde **ent-144** a été obtenu

¹⁴⁶ Grillet, F.; Huang, C.; Brummond, K. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6304-6307.

¹⁴⁷ Nous avons à notre disposition ~10g d'époxyde chiral (**R**)-**88**.

¹⁴⁸ Mizutani, H.; Watanabe, M.; Honda, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8929-8936.

après oxydation de l'alcool primaire dans les conditions de Parikh-Doering¹⁴⁹ avec un rendement de 81% (Schéma 151).

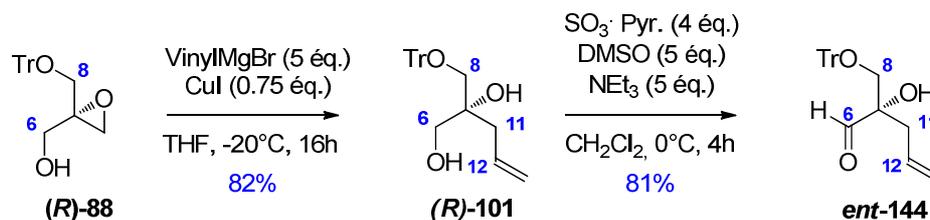


Schéma 151

Pour l'installation de la chaîne C6-C4, l'alcool tertiaire *ent-144* a été préalablement protégé sous forme d'éther de MOM (*ent-145*) avec un rendement de 63%. L'utilisation d'un MOM comme groupement protecteur nous permettait de masquer l'alcool en générant un minimum d'encombrement stérique. L'ynone *ent-146* a ensuite été préparée comme précédemment, par une séquence alcynylation, avec formation intermédiaire d'un mélange équimolaire des deux alcools propargyliques diastéréomères correspondants, puis oxydation par le réactif de Dess-Martin. L'ynone *ent-146* a ainsi été obtenue avec un rendement de 81% pour deux étapes (Schéma 152).

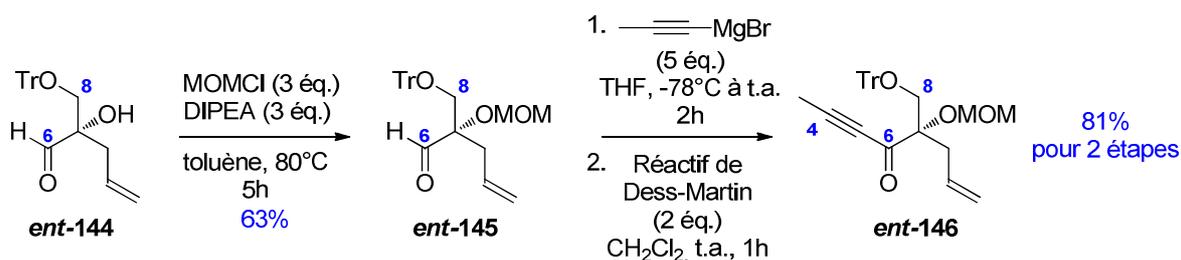


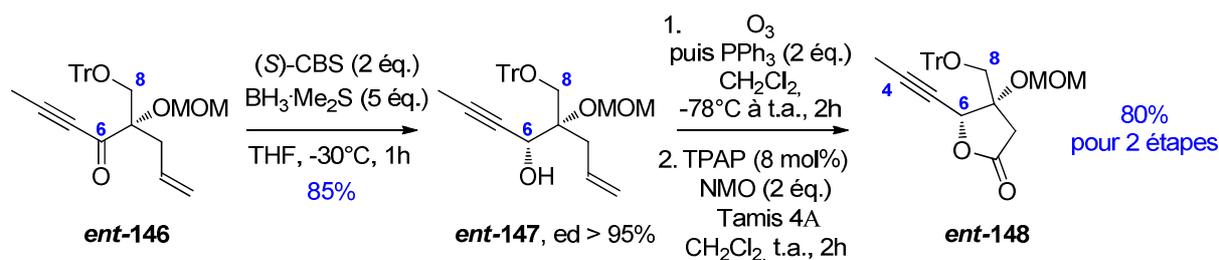
Schéma 152

Les étapes suivantes ont consisté en l'installation du centre stéréogène C6 puis en la construction de la γ -lactone. A ce stade, l'alcynylation asymétrique étant difficile à mettre en œuvre,¹⁵⁰ nous avons opté pour une réduction de l'ynone *ent-146* en utilisant les conditions de Corey en présence de l'oxazaborolidine chirale (*S*)-CBS et de $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$. Nous avons ainsi obtenu l'alcool propargylique *ent-147* avec un rendement de 85% et une diastéréosélectivité excellente ($ed > 95\%$). L'ozonolyse de la double liaison terminale suivie de l'oxydation du lactol intermédiaire, dans les conditions de Ley [tétrapropylammonium perruthénate (TPAP) et *N*-méthylmorpholine *N*-oxyde (NMO)],¹⁵¹ a permis d'accéder à la lactone *ent-148* avec un rendement de 80% pour deux étapes (Schéma 153).

¹⁴⁹ Parikh, J. R.; Doering, W. V. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505-5507.

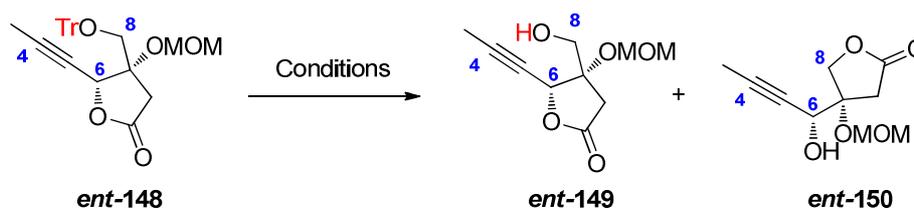
¹⁵⁰ La mise en œuvre de la réaction aurait été difficile car elle impliquait l'emploi du propyne.

¹⁵¹ Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.



A ce stade, pour la construction de la **partie Nord**, il était nécessaire de régénérer l'alcool primaire en C8 par clivage du groupe trityle.

Afin d'éviter des problèmes de chimiosélectivité, le clivage du groupe trityle en milieu réducteur a été d'emblée proscrit. Plusieurs conditions acides ont par contre été criblées. Cependant, des difficultés ont été rencontrées dues à la formation, en mélange non séparable par chromatographie, de la lactone **ent-149** attendue et de la lactone régioisomère **ent-150**, issue d'une réaction de translactonisation (Schéma 154). Les résultats des différents essais réalisés sont regroupés dans le Tableau 5.



Entrée	Conditions	Ratio <i>ent</i> -(148/149/150)
1	Yb(OTf) ₃ (15 mol%) H ₂ O, t.a., 48 h	10 : 0 : 0
2	APTS (10 mol%) MeOH, t.a., 1 h	0 : 4 : 6
3	HCOOH/Et ₂ O (1:1) t.a., 2 h	0 : 5 : 5
4	TMSOTf (1 mol%), Et ₃ SiH (1.2 éq.) CH ₂ Cl ₂ , -50°C, 15 min	Dégradation
5	TFA (4 éq.), Et ₃ SiH (4 éq.) CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 15 min	0 : 5 : 5

Tableau 5

Les premiers essais ont consisté à mettre en œuvre des acides de Lewis ou de Brønsted. L'utilisation de triflate d'ytterbium $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ¹⁵², couramment utilisé dans la chimie des sucres, s'est révélée infructueuse avec récupération totale du produit de départ (Tableau 5, entrée 1). En présence d'APTS dans le méthanol¹⁵³ (Tableau 5, entrée 2) ou d'acide formique dans l'éther¹⁵⁴ (entrée 3), un mélange sensiblement équimolaire des deux lactones **ent-149** et **ent-150** est obtenu.

Il a été envisagé qu'en milieu acide, il y aurait tout d'abord déprotection de l'alcool primaire puis activation de la fonction lactone avec translactonisation éventuelle en lactone **ent-150**.

Dans un deuxième temps, nous avons testé des conditions relativement originales, à savoir l'utilisation de triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) en quantité catalytique et de triéthylsilane en quantité stœchiométrique. L'intérêt de cette méthode réside dans ses conditions douces ainsi que dans sa chimiosélectivité. Dans la littérature, le mécanisme postulé consiste en l'activation de l'éther par le TMSOTf pour conduire à l'éther silylé correspondant et au triflate de trityle. Ce dernier est ensuite réduit par le triéthylsilane.¹⁵⁵ Cependant, à partir du substrat **ent-148**, seule de la dégradation a été observée (Tableau 5, entrée 4). Il faut néanmoins relativiser ce résultat car la réaction n'a été effectuée qu'une seule fois et sur très petite échelle (0.107 mmol de **ent-148** correspondant à 2 μL de TMSOTf).

Un nouvel essai a été réalisé en présence d'un excès d'acide trifluoroacétique (TFA) et de triéthylsilane.¹⁵⁶ A 0°C, la réaction est achevée en 15 min pour conduire à un mélange équimolaire des deux lactones (Tableau 5, entrée 5).

Nous avons cherché à optimiser cette réaction en opérant à plus basse température.

La proportion de chacune des lactones **149** et **150** a été évaluée par analyse des spectres RMN ¹H des bruts réactionnels au niveau du proton en position 6 (Schéma 155, Figure 37).

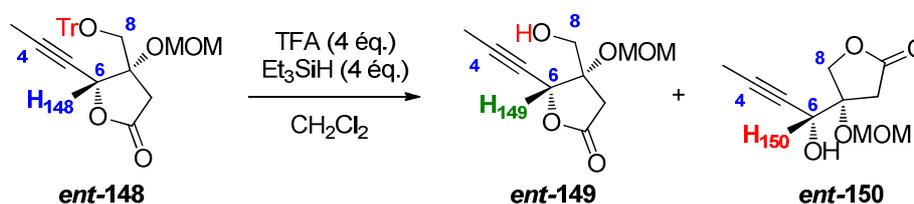


Schéma 155

¹⁵² Lu, R. J.; Liu, D.; Giese, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2817-2819.

¹⁵³ Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935-938.

¹⁵⁴ Smith, III A. B.; Freeze, B. S.; Xian, M.; Hirose, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1825-1827.

¹⁵⁵ Imagawa, H.; Tsuchihashi, T.; Singh, R. K.; Yamamoto, H.; Sugihara, T.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 152-153.

¹⁵⁶ Rozners, E.; Xu, Q. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3999-4001.

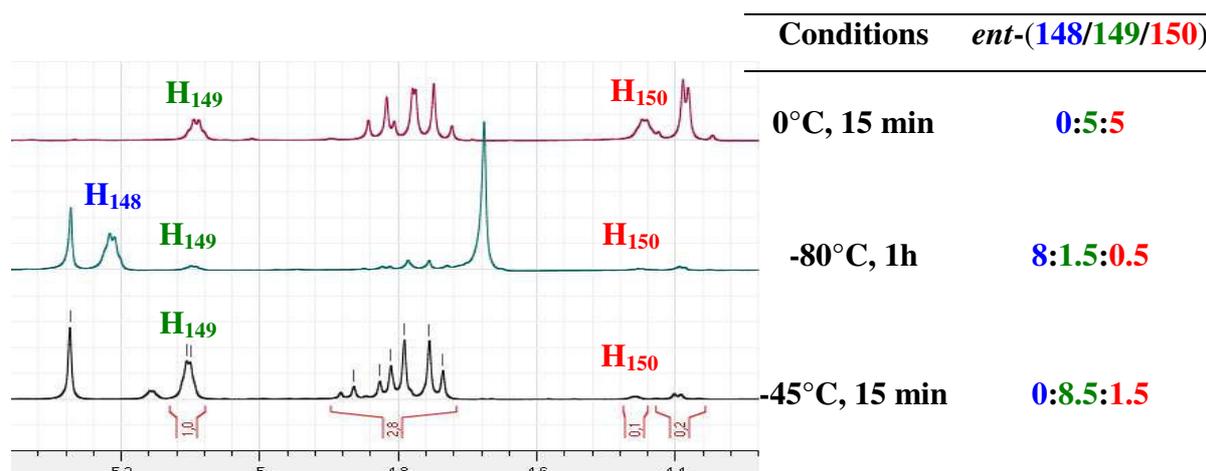


Figure 1

A 0°C, en 15 min, le spectre du brut réactionnel confirme que les deux lactones sont en proportions équivalentes. A -80°C et après 1h de réaction, la réaction n'est pas achevée mais il est intéressant de constater qu'il y a un excès de la lactone attendue *ent*-149 par rapport à la lactone *ent*-150. Enfin, un dernier essai à -45°C a montré qu'après 15 min de réaction, la conversion était totale et que la lactone *ent*-149 était en large excès (*ent*-149/ *ent*-150 8.5:1.5). Cette courte étude méthodologique démontre qu'en jouant sur la température, il est possible d'accéder *quasi* sélectivement à la lactone attendue *ent*-149, avec une faible équilibration en lactone *ent*-150 par translactonisation.

D'autre part, un mélange équimolaire des deux lactones a été placé en présence d'une quantité catalytique d'APTS dans le dichlorométhane. Après 3h de réaction à température ambiante, la proportion des deux lactones n'a pas évolué (Schéma 156). Ces deux lactones seraient donc de même stabilité.



Schéma 156

Sur le plan de la synthèse, afin d'optimiser les rendements, il aurait été intéressant de tenter de rééquilibrer la lactone *ent*-150 pure en lactone *ent*-149. A la vue des résultats précédents, un rapport 1:1 entre ces deux lactones pourrait éventuellement être obtenu.

Malgré ces résultats encourageants, l'étape de clivage sélectif de l'éther de trityle reste délicate à ce stade de la synthèse. Nous avons donc préféré opté pour une déprotection plus précoce de la fonction alcool primaire en C8.¹⁵⁷

I.1.2 Clivage précoce de l'éther de trityle

Il a alors été décidé de changer de groupement protecteur en C8 dès le début de la synthèse avant de construire la **partie Sud** de la molécule.

A partir de l'époxyde (**S**)-**88**, l'aldéhyde **144** a été préparé comme précédemment en deux étapes avec un rendement global de 66% (voir Schéma 151). L'ynone **151** a ensuite été élaborée par une séquence alcynylation puis oxydation dans les conditions de Parikh-Doering. Le diol **152** a enfin été isolé après clivage du groupe trityle en milieu acide acétique aqueux (4:1) avec un rendement de 81% (Schéma 157).

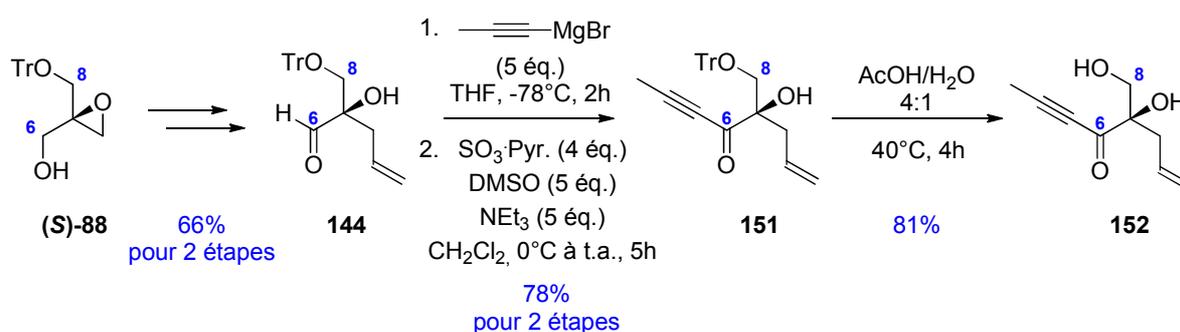


Schéma 157

Après protection de l'alcool en position 8, précédemment régénéré, sous forme d'éther de triéthylsilyle (TES) avec un rendement de 88%, la réduction asymétrique de l'ynone **153** a été entreprise. Par réaction avec le réactif (*R*)-CBS, un mélange de trois produits, non séparables par chromatographie, a été observé en RMN ^1H du brut de réaction. Ce mélange résulte de la migration du groupement TES sur les hydroxyles en position 6 ou 7.

A ce stade, il nous a paru intéressant de réaliser la même réaction mais en présence de (*S*)-CBS. Le résultat de cet essai est assez inattendu. Dans ce cas, l'alcool propargylique attendu (*6R*)-**154** est synthétisé avec un bon rendement de 75% et un excès diastéréomérique supérieur à 95% (Schéma 158).

¹⁵⁷ A grande échelle, cette étape de déprotection nous semblait risquée.

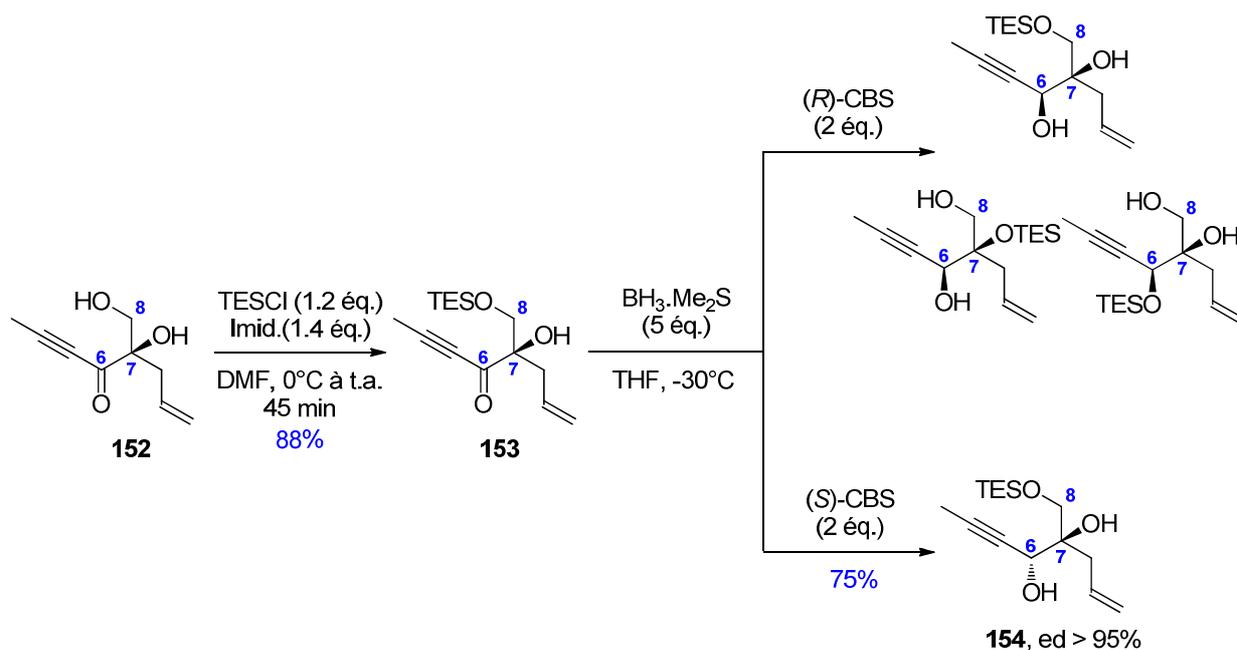


Schéma 158

Il est intéressant de noter qu'à partir de ce diastéréoisomère **154**, il a été possible de construire la lactone **155**, épimère en C6 par rapport à la lactone **B**, par ozonolyse de la double liaison terminale puis oxydation par le mélange TPAP/NMO du lactol intermédiaire avec un rendement global de 64% (Schéma 159).

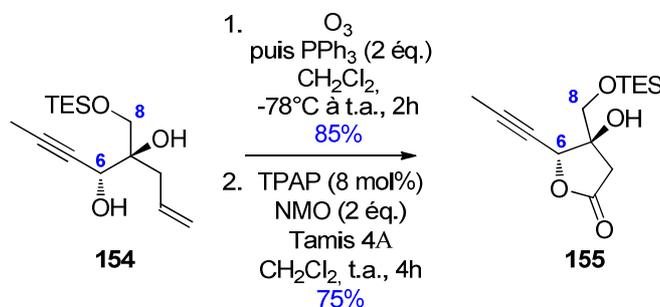


Schéma 159

En revenant à l'objectif premier de synthétiser la lactone (**6S**)-**B**, il a été décidé de modifier la nature des groupements protecteurs du diol **152**. Le choix de ces groupements a été réalisé en fonction de leur mode de clivage, qui devait se faire autrement qu'en milieu acide afin d'éviter tout problème de translactonisation observé précédemment (Schéma 154, Tableau 5).

Ainsi, le diol **152** a été protégé soit avec :

- deux groupements TES en C7 et C8 pour donner l'éther **156** avec un rendement de 98%
- un groupement PMB ou TBS en C8 pour former respectivement les éthers **157** et **158** avec un rendement de 78% et 86% (Schéma 11).

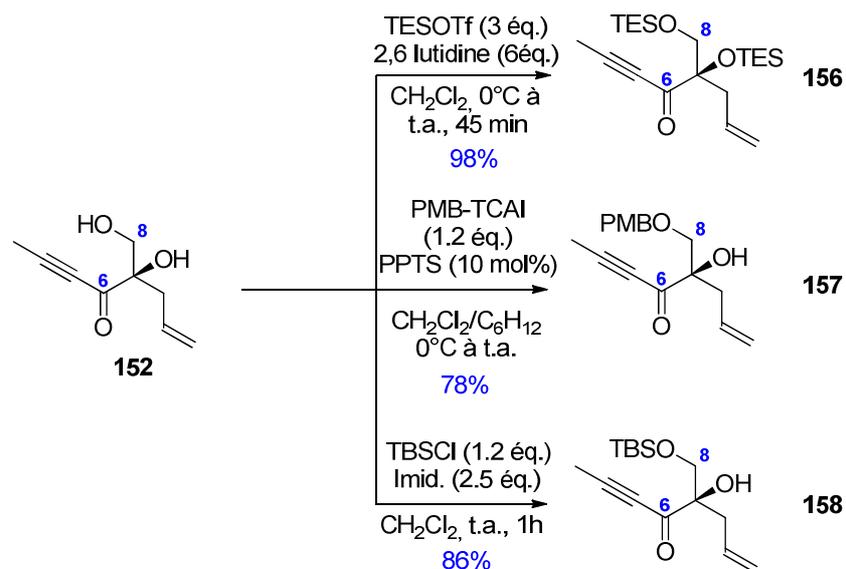


Schéma 160

Il a été étudié, à partir de ces trois yrones, les étapes de réduction asymétrique (Schéma 161, étape A) puis de formation du motif lactonique (Schéma 161, étape B) en opérant dans les mêmes conditions que précédemment.

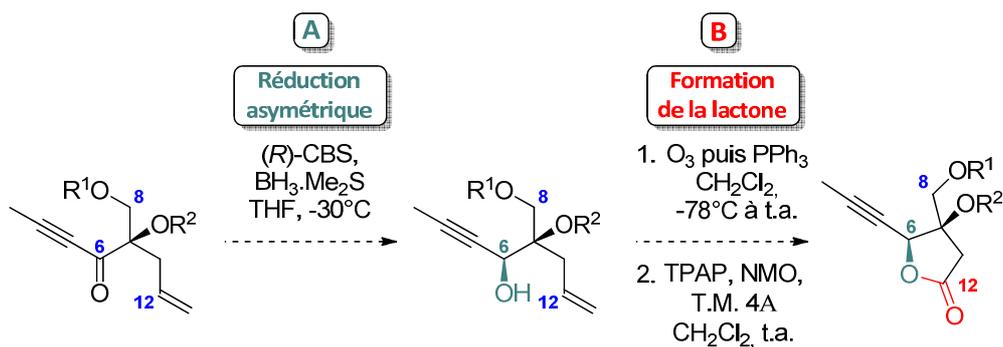


Schéma 161

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 6).

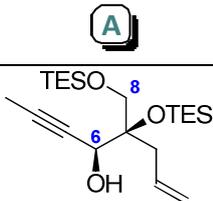
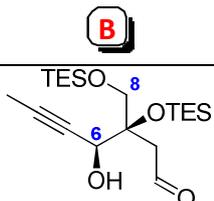
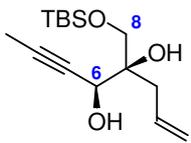
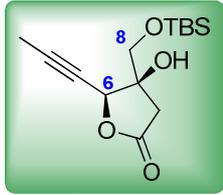
Entrée	Précurseur	Produits	
		A	B
1	156	 159, 80%	 160, quant.
2	157	Mélange complexe	—
3	158	 161, 80%	 162, 76%

Tableau 6

L'alcool propargylique **159** a été isolé après réduction de l'ynone **156** par le réactif (*R*)-CBS avec un rendement de 80%. L'étape suivante d'ozonolyse a conduit à l'aldéhyde-alcool **160** de façon quantitative (Tableau 6, entrée 1) ; il est à signaler qu'aucune trace de lactol n'a été détectée en RMN. L'oxydation de celui-ci dans les conditions de Ley n'a pas permis la formation de la lactone correspondante, seuls des produits de dégradation ont été observés. Il a été supposé que le fort encombrement stérique des deux éthers de TES contigus pouvait empêcher la formation du cycle lactonique.

Les mêmes conditions réductrices ont été appliquées au substrat monoprotégé OPMB **157**, mais dans ce cas, un mélange complexe de produits non isolés a été obtenu (Tableau 6, entrée 2). De façon relativement surprenante, il semblerait que des produits résultant de l'hydroboration de la double liaison aient pu être formés.¹⁵⁸

Finalement, à partir de l'éther de TBS **158**, la réduction asymétrique a conduit à l'alcool propargylique **161** souhaité avec un rendement de 80%. Puis, la lactone **162** a été isolée avec un rendement de 76% (Tableau 6, entrée 3).

Après cristallisation dans le méthanol, la structure globale de la lactone **162** a pu être prouvée par diffraction par les rayons X (Figure 38).

¹⁵⁸ En RMN, il a été noté la disparition des protons éthyléniques de la double liaison terminale.

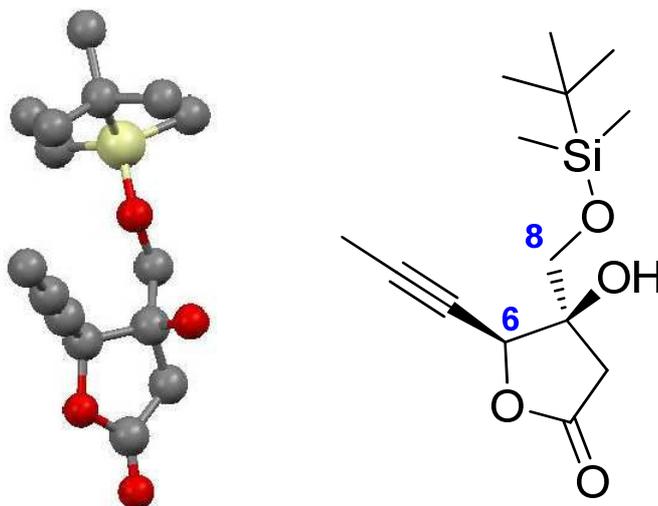


Figure 38 : Clichés RX de la lactone 162

La lactone **70** présentant la configuration souhaitée ayant pu être finalement élaborée, la suite de la synthèse consistait en la formation d'un aldéhyde en position 8, nécessaire pour la fonctionnalisation de la **partie Nord** de la molécule.

Le clivage de l'éther de TBS du composé **162** en présence du réactif d'Olah (HF.Pyr.) à 0°C a été réalisé avec un rendement de 87% en diol **163** ; aucune réaction de translactonisation n'a été détectée. Puis, l'oxydation de l'alcool primaire en C8 en aldéhyde **164** a été entreprise. Néanmoins, quelles que soient les conditions mises en œuvre (conditions de Swern, de Parikh-Doering, de Margarita¹⁵⁹ ou de Dess-Martin, en milieu tamponné ou non), seuls des produits de dégradation ont été observés (Schéma 162), bien que des exemples similaires probants aient décrits dans la littérature.¹⁶⁰

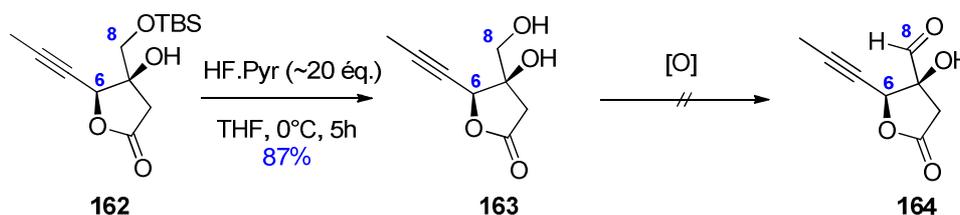


Schéma 162

L'alcool tertiaire libre pouvant être la source du problème, nous avons choisi de le protéger sous la forme d'un éther de MOM. Cet éther **165** a été synthétisé à partir de l'alcool tertiaire **162** avec un rendement de 85%. L'alcool primaire a ensuite été libéré grâce au réactif d'Olah

¹⁵⁹ De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J.Org.Chem.* **1997**, *62*, 6974-6979.

¹⁶⁰ Pour quelques exemples d'oxydation d'alcools primaires β-hydroxylés: a) Ghosh, A. K.; Yuan, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3120-3123 ; b) Leduc, A. B.; Kerr, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7945-7948; c) Clark, D. A.; De Riccardis, F.; Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11391-11426.

avec un excellent rendement de 91% (toujours sans translaconisation) puis l'alcool résultant **166** a été oxydé par le réactif de Dess-Martin pour conduire à l'aldéhyde **167** avec une conversion totale (Schéma 163).

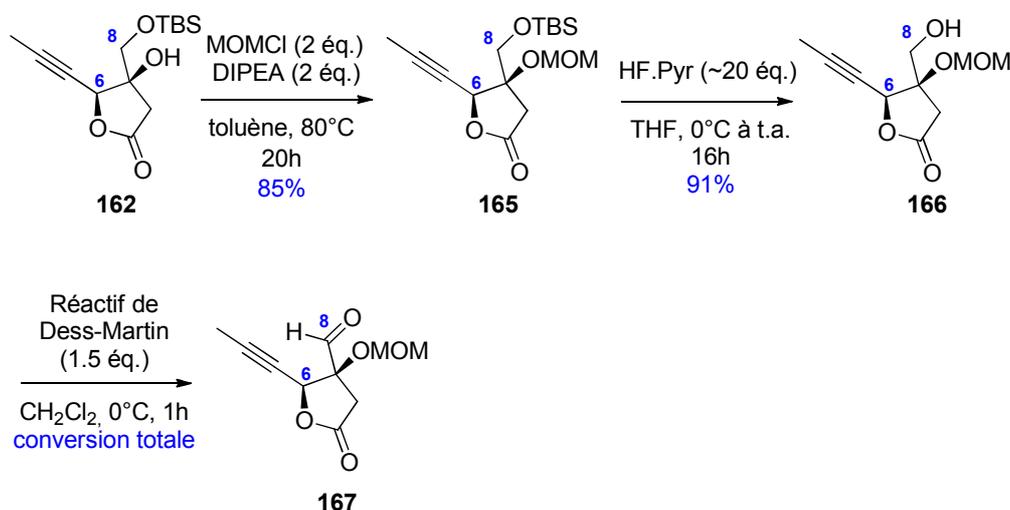


Schéma 163

La désorption de la silice de l'aldéhyde **167** étant difficile, les rendements après purification sont très faibles (~25%). De plus, cette chromatographie ne permet pas de séparer l'aldéhyde des résidus issus de la réaction de Dess-Martin.¹⁶¹ C'est pourquoi, nous avons utilisé le brut réactionnel pour la suite de la synthèse.

Ainsi, nous avons pu mettre en place la **partie Sud** de la molécule présentant la lactone et les centres stéréogènes C6 et C7. La suite réactionnelle ayant permis d'aboutir est présentée dans le schéma ci-dessous (Schéma 164).

¹⁶¹ Les différents traitements aqueux ont été inefficaces quant à la suppression de ces résidus.

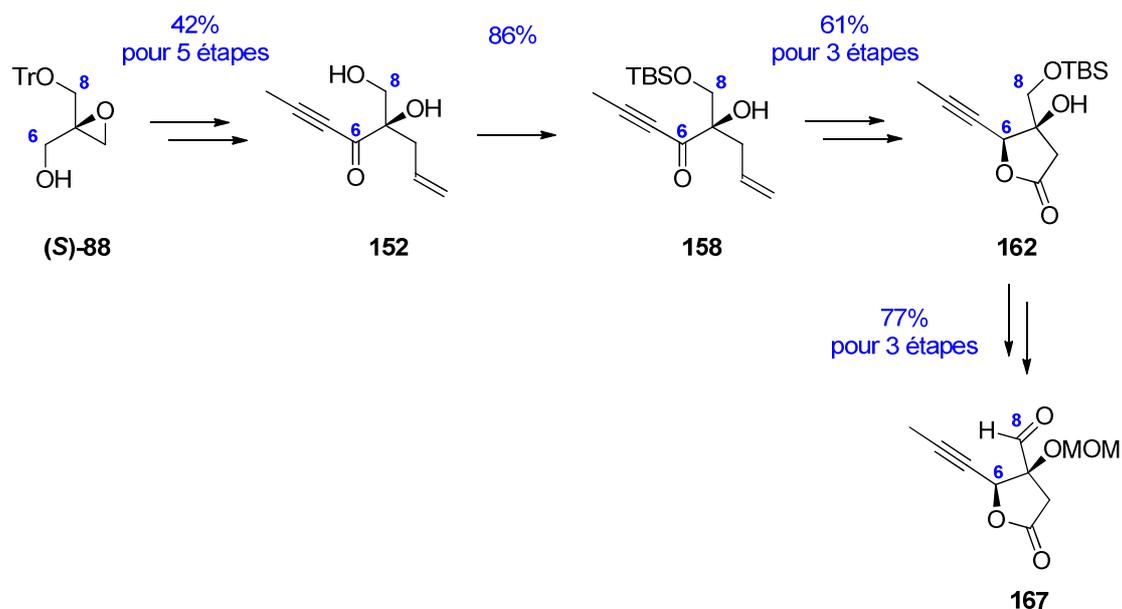


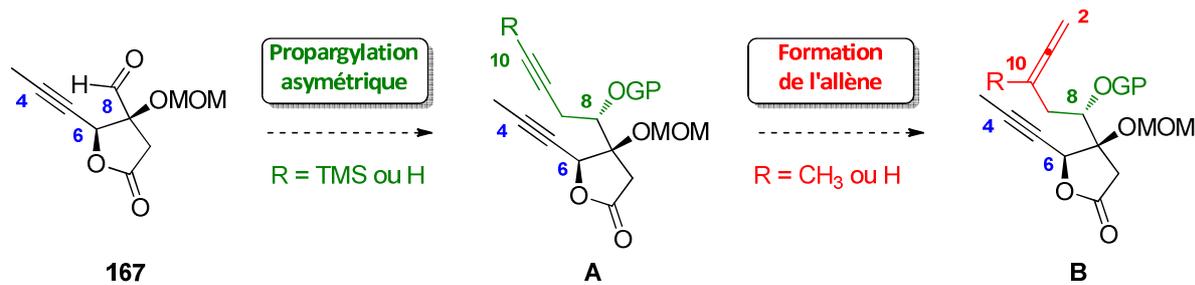
Schéma 164

A partir de l'époxyde **(S)-88**, il a été possible d'accéder au diol **152** après réaction d'alcynylation et clivage de l'éther de trityle. Une séquence, réduction asymétrique de l'ynone **158** monoprotégée en C8 par un groupe TBS, puis ozonolyse et oxydation, a permis de former la lactone **162**, dont la structure a été prouvée par diffraction par les rayons X. Finalement, l'aldéhyde **167** a pu être préparé après protection de l'alcool tertiaire par un groupe MOM et oxydation de l'alcool primaire en C8.

A partir de la fonction aldéhyde en C8 de **167**, nous avons pu entreprendre la construction de la **partie Nord**.

II Mise en place de la partie Nord

L'objectif était désormais d'installer la **partie Nord** de la molécule avec notamment le centre stéréogène en position 8. La stratégie envisagée consistait à former l'intermédiaire diynique avancé **A** à partir de l'aldéhyde **167**, précédemment élaboré, par propargylation asymétrique. Celui-ci serait ensuite transformé en allène-yne **B**, précurseur de la réaction de Pauson-Khand (Schéma 165).



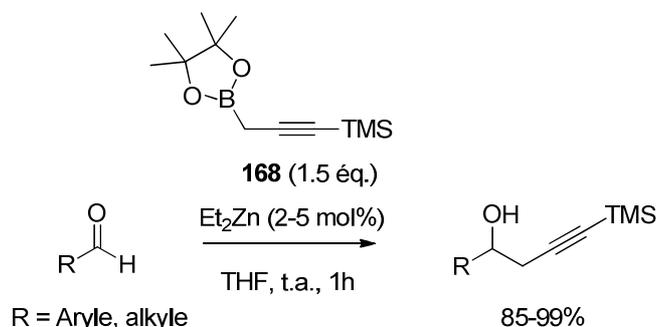
II.1.1 Réaction de propargylation

II.1.1.1 Contrôle par le substrat

Une réaction de propargylation en version non asymétrique a été étudiée dans un premier temps afin de, non seulement, de vérifier la faisabilité de la réaction mais aussi de rendre compte d'un éventuel contrôle par le substrat au niveau du centre C8 nouvellement formé.

- *Rappel bibliographique*

En 2010, Fandrick a mis au point une méthode de propargylation catalysée par le zinc.¹⁶² Différents alcools propargyliques ont été synthétisés par réaction catalysée par le diéthylzinc (Et_2Zn) entre le propargylborolane **168** et des aldéhydes aromatiques et aliphatiques, avec d'excellents rendements (Schéma 166).



Il est intéressant de noter qu'une excellente régiosélectivité est observée dans ces conditions puisqu'aucune espèce carbinol α -allénique n'a été observée.

Le mécanisme proposé repose sur une première étape consistant en un échange bore-zinc pour conduire à deux formes en équilibre (**A**) correspondant au propargylzinc et à l'allénylzinc. Ces deux espèces, mises en réaction avec l'aldéhyde, permettent alors l'obtention d'un éther de zinc propargylique **B**. Un échange final zinc-bore conduit à l'éther de bore propargylique **C**, précurseur de l'alcool propargylique attendu (Schéma 167).

¹⁶² Fandrick, D. R.; Fandrick, K. R.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Johnson, C. S.; Lee, H.; Song, J. J.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 88-91.

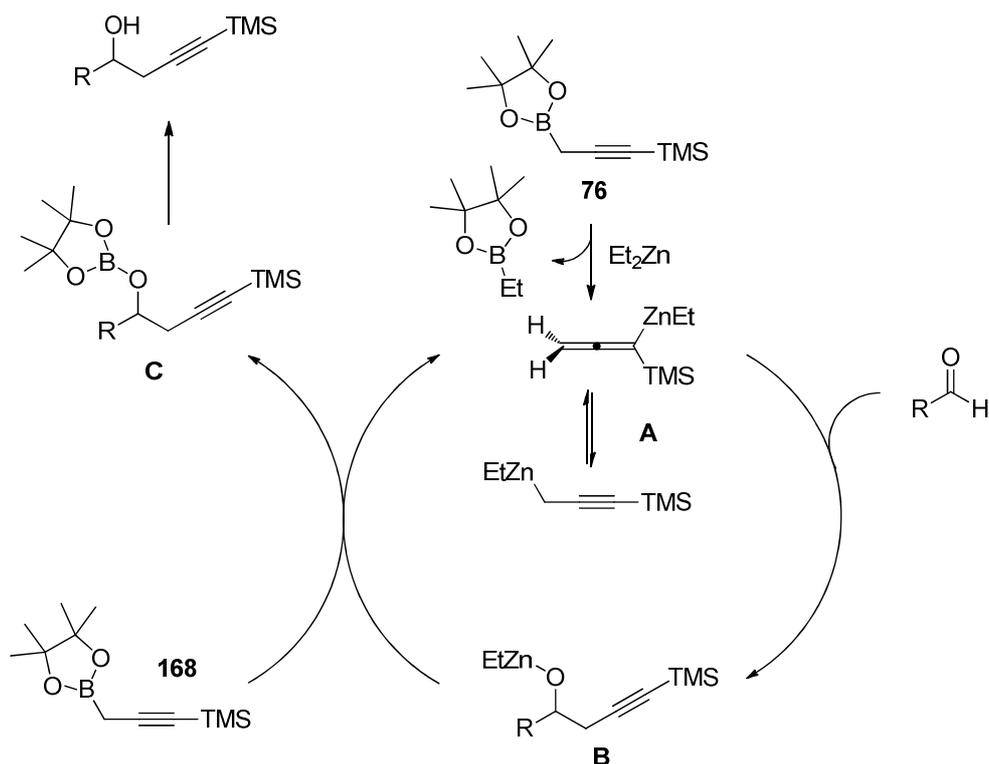


Schéma 167

Synthèse

Le propargylborolane **168** est préalablement synthétisé en une étape avec un rendement de 82% par réaction entre le borate d'*iso*-propoxy-pinacol et le triméthylsilylpropyne (Schéma 168).¹⁶³

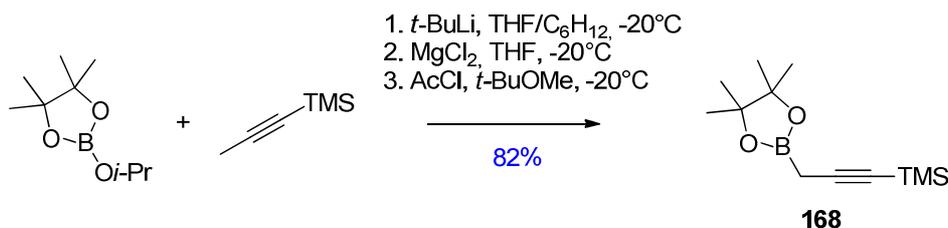


Schéma 168

Les conditions de propargylation de Fandrick ont été appliquées à l'aldéhyde **167** brut en solution dans le THF à température ambiante. Après 15 min de réaction, l'alcool propargylique attendu **169** est obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères en proportion 6:4 avec un rendement de 80% pour deux étapes à partir de l'alcool primaire **166**. D'après Fandrick, l'étape finale de décomplexation à partir de l'éther de bore propargylique **C** (voir Schéma 167) devait être réalisée en milieu HCl 3M. Dans notre cas,

¹⁶³ Fandrick, D. R.; Reeves, J. T.; Song, J. *PCT Int. Appl.* 2010141328, 2010.

étant donné la présence du motif lactonique, nous avons préféré utilisé le méthanol (Schéma 169).

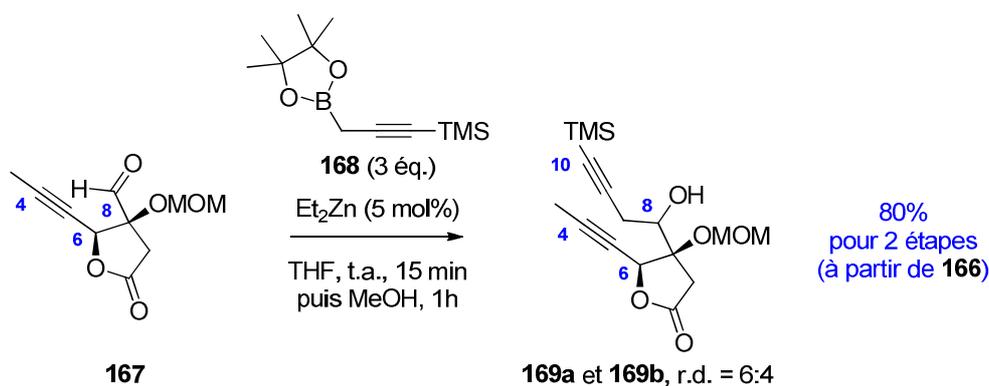


Schéma 169

Ces deux diastéréoisomères ayant pu être isolés avec des rendements respectifs de 48% et 32%, il a été tenté de déterminer la configuration absolue du centre stéréogène C8 pour chacun d'entre eux.

Cependant, lors de la construction des mandélates correspondants, seuls des produits résultant d'une réaction de translactonisation ont été formés de façon quantitative. (Schéma 170).

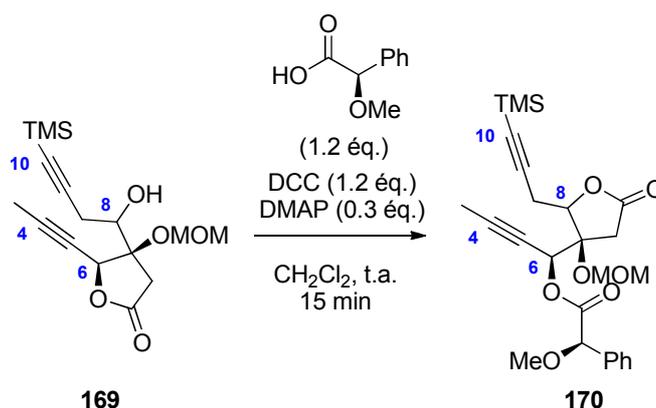


Schéma 170

Cette réaction a mis une nouvelle fois en évidence l'interconversion facile du motif lactonique entre les hydroxyles en position 6 et 8.

Les deux diastéréoisomères issus de la réaction de propargylation de Fandrick seront donc nommés **169a** pour l'isomère majoritaire et **169b** pour le minoritaire.

II.1.1.2 Version asymétrique

Afin d'installer le centre C8 de façon asymétrique, différentes méthodes de propargylation asymétrique ont été appliquées à l'aldéhyde **167**.

Cependant, seuls des produits de dégradation ont été observés à l'issue des réactions de Loh,⁹¹ mettant en jeu un allène chiral **51** et une quantité catalytique de sel d'indium III, et de

Trost,¹⁰¹ catalysée par le diéthylzinc, en présence d'un mélange d'iodure de propargyle et allényle **168** et du ligand aminoalcool **61** (Schéma 171).

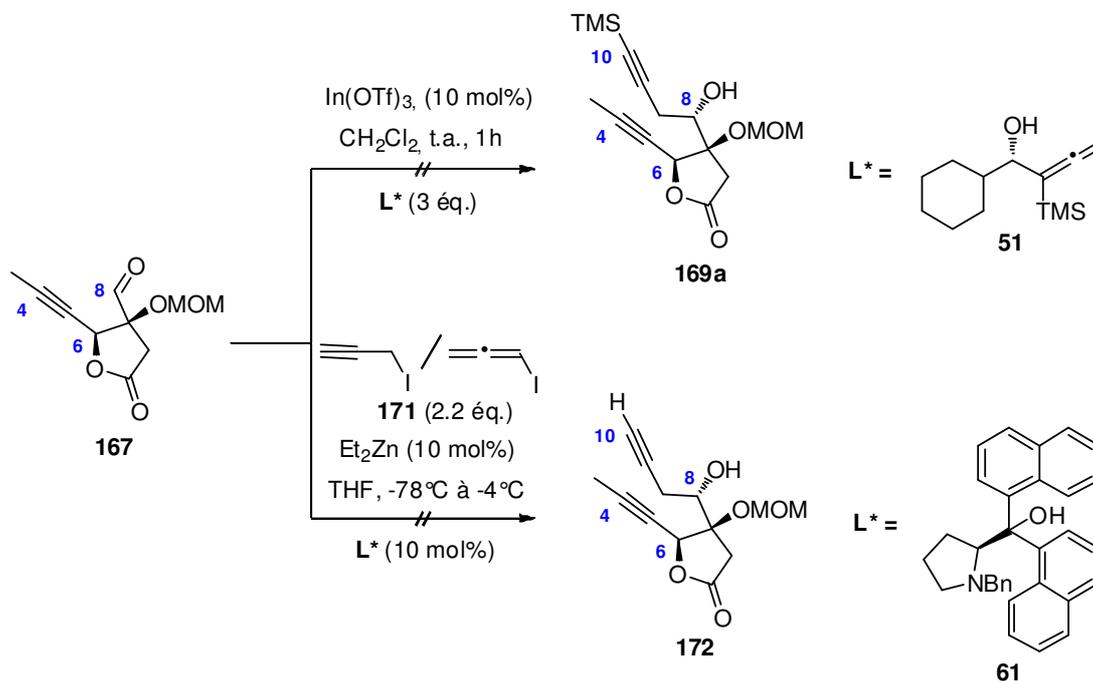


Schéma 171

Les conditions de Singaram⁸⁹ utilisant de l'indium et le ligand aminoalcool **48** n'ont pas conduit à l'alcool homopropargylique attendu, mais à un mélange *Z/E* équimolaire d'imines **173** résultant de la condensation du ligand avec l'aldéhyde (Schéma 172).

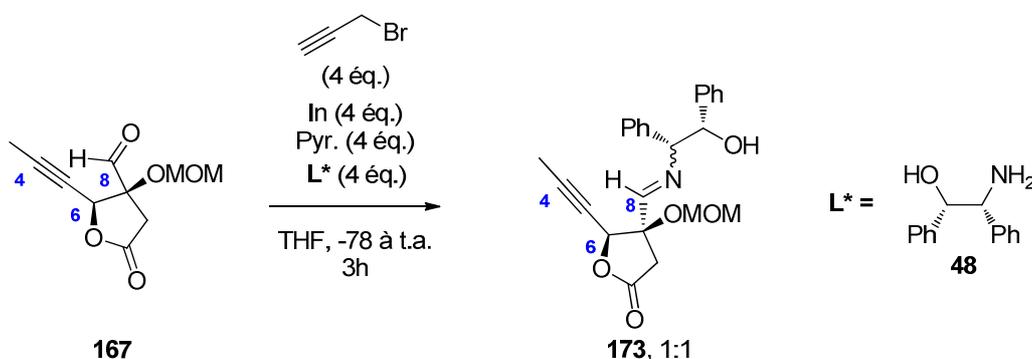


Schéma 172

La méthode de Soderquist, par réaction entre un aldéhyde et le borabicyclo[3.3.2]decane **41S** a également été étudiée (Schéma 173). L'allène boré **41S** doit initialement être préparé en trois étapes à partir de la (1*R*,2*R*)-pseudoéphédrine. Cependant, entre nos mains, les premiers essais de préparation de ce réactif **41S** ne se sont pas révélés concluants.

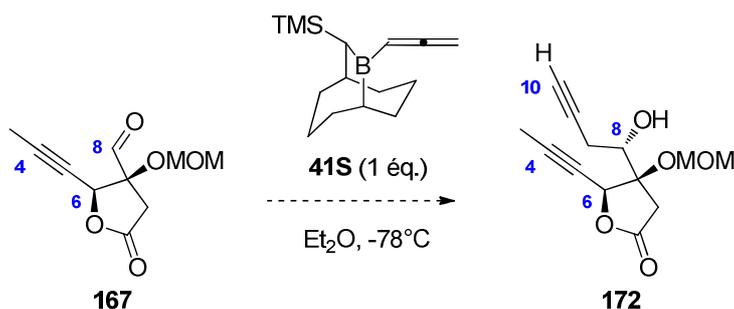


Schéma 173

Etant donné les résultats décevants en mode asymétrique, il a été décidé d'étudier la suite de la synthèse à partir des deux diastéréoisomères **169a** et **169b** issus de la réaction de propargylation de Fandrick.

II.1.2 Vers la synthèse de l'allène-yne, précurseur de PKR

La protection de l'alcool propargylique **169a**, dans des conditions classiques, en présence de TBSOTf et de 2,6-lutidine à 0°C, a conduit à un mélange équimolaire de produits de translactonisation, l'un correspondant à l'alcool protégé en C6 **174** et l'autre à l'alcool libre **175** avec un rendement de 41% pour chacun des deux produits (Schéma 174). Il est à signaler que l'alcool **175**, remis en réaction avec du TBSOTf et de la 2,6-lutidine à température ambiante n'a pas conduit à l'éther **174**.

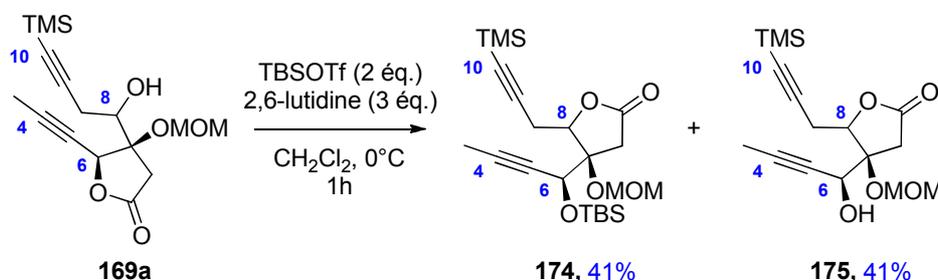


Schéma 174

Il a été supposé que la réaction de translactonisation était favorisée par l'activation du carbonyle de la lactone par le TBSOTf. Cette réaction de protection par un groupe TBS a également été tentée en présence de TBSCl et d'imidazole. Dans ces conditions, le produit de départ est entièrement récupéré.

Par ailleurs, un essai de protection de **169a** sous forme d'éther de benzyle, par réaction avec le trichloroacétimidate de benzyle en présence d'APTS, s'est également révélé infructueux (seuls des produits de dégradation ont été observés).

A ce stade, il a été décidé de continuer l'installation de la **partie Nord** à partir des produits de lactonisation **174** et **175** afin de valider les étapes suivantes.

Afin d'homologuer en C10 la fonction alcyne, il était nécessaire de cliver au préalable le groupe TMS. Cependant, la mise en œuvre de K_2CO_3 dans le $MeOH$ ¹⁶⁴ ou de nitrate d'argent en présence de 2,6-lutidine¹⁶⁵ n'a conduit qu'à des produits de dégradation (Schéma 175).

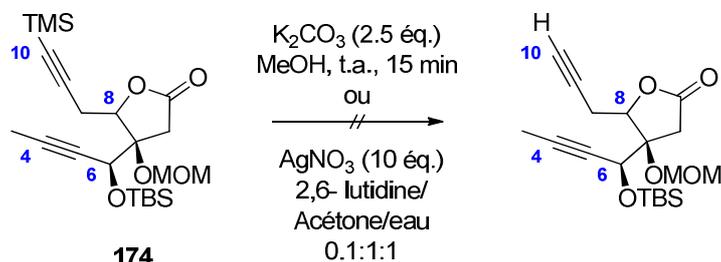


Schéma 175

Cette déprotection a également été tenté avec différentes sources d'ions fluorures à partir de l'alcool propargylique **175**. Mais là encore, seuls des produits de dégradation ont été observés par traitement de **175** par le TBAF ou de KF (Schéma 176).

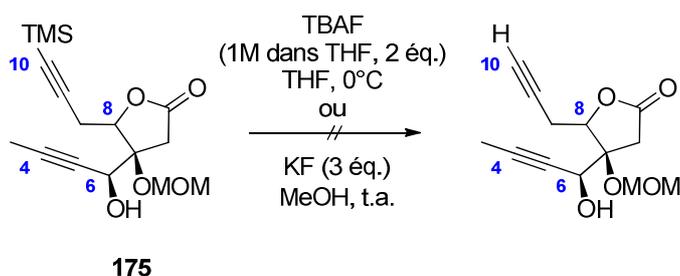


Schéma 176

III Conclusion

La synthèse du produit naturel a été étudiée selon une stratégie proche de celle établie pour la synthèse du modèle avec construction initiale de la **partie Sud** comprenant la lactone et les centres stéréogènes C6 et C7 puis mise en place de la **partie Nord** comportant un enchaînement allénique terminal et le centre stéréogène en C8.

Après optimisation, la **partie Sud**, sous la forme de l'aldéhyde **167**, a été installée en douze étapes avec un rendement global de 17% à partir de l'époxyde (**S**)-**88**. La synthèse a été réalisée selon trois étapes clés. La première étape a consisté en l'ouverture de l'époxyde par un vinylmétal pour donner le diol (**S**)-**101**. Puis, une séquence alcynylation et réduction asymétrique a permis d'accéder à l'alcool propargylique **161**. Enfin, l'aldéhyde **167** a été élaboré après formation du motif lactonique et oxydation (Schéma 177).

¹⁶⁴ Goto, R.; Okura, K.; Sakazaki, H.; Sugawara, T.; Matsuoka, S.; Inoue, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6659-6672.

¹⁶⁵ Yang, P.-Y.; Liu, K.; Ngai, M. H.; Lear, M. J.; Wenk, M. R.; Yao, S. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 656-666.

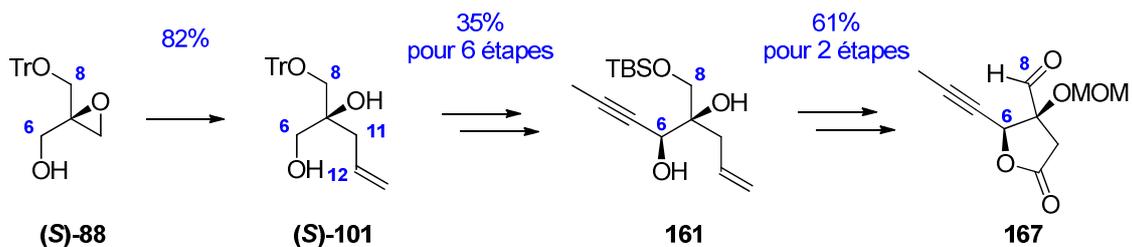


Schéma 177

La construction de la **partie Nord** s'est montrée particulièrement problématique. Les réactions de propargylation asymétriques s'étant révélées décevantes, c'est la méthode en version non asymétrique de Fandrick qui a été retenue pour la suite de la synthèse avec formation d'un mélange de diastéréoisomères **169a** et **169b** avec des rendements respectifs de 48% et 32%. Cependant, à ce stade, en vue de la formation de l'allène-yne de type **C**, la protection de l'alcool propargylique en C8 ainsi que le clivage du groupe TMS en C10 a été difficile voire impossible (Schéma 178).

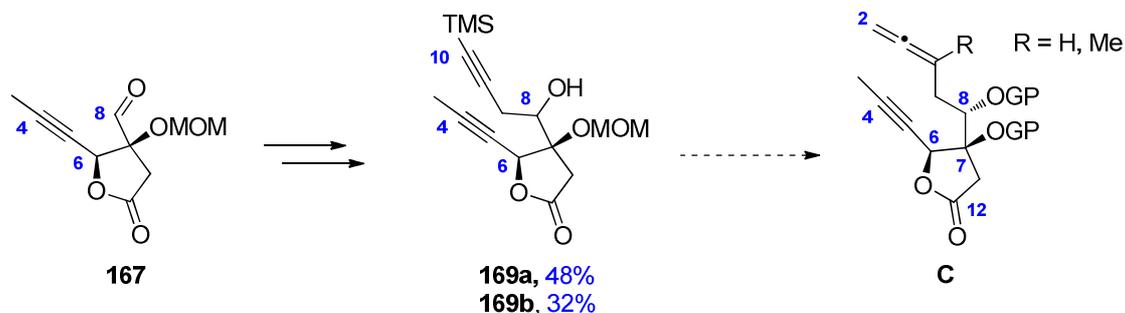


Schéma 178

Pour tenter de solutionner les difficultés relatives à la construction de la **partie Nord**, il nous paraît indispensable de réétudier la réaction de propargylation asymétrique de Soderquist. En effet, celle-ci a déjà été mise en œuvre avec succès à partir d'aldéhydes possédant un centre néopentylique en α . En outre, elle permettrait d'accéder directement à l'alcool homopropargylique **172** avec un alcyne terminal et non pas triméthylsilylé comme dans le cas de la réaction de Fandrick (Schéma 179).

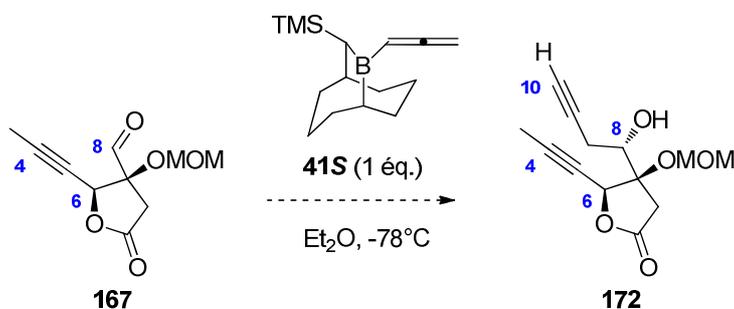
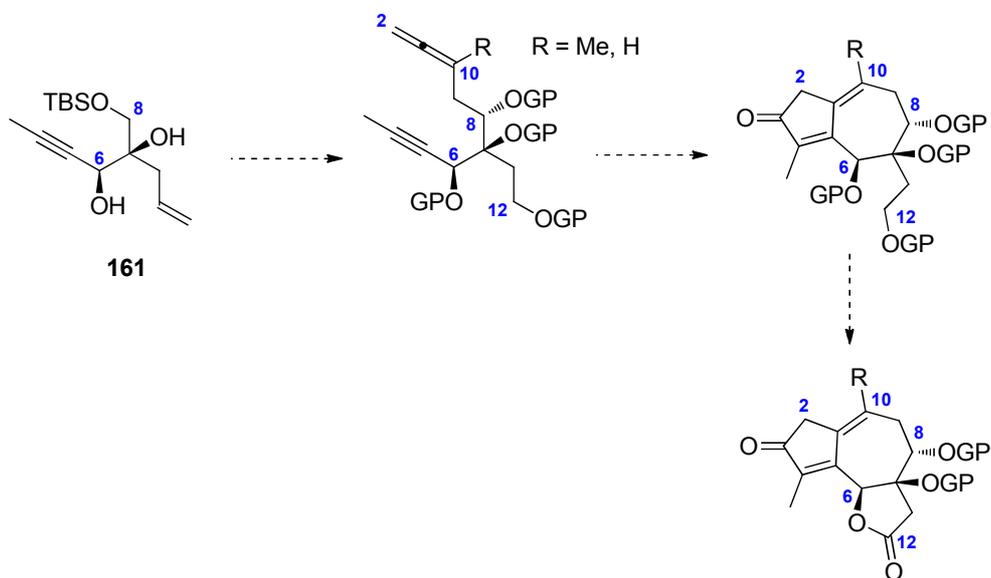


Schéma 179

L'installation précoce de la lactone a, certes, évité de protéger les fonctions hydroxyyles en C6 et éventuellement en C12 mais des réactions de translactonisation impliquant les fonctions alcools en C6 et C8 ont engendré de nombreux problèmes au cours de la synthèse.

Pour les résoudre, une voie alternative consisterait à construire le motif lactonique en fin de synthèse (Schéma 180).



CHAPITRE VI :

VERS LA SYNTHÈSE DU PRODUIT NATUREL :

DEUXIÈME APPROCHE

Chapitre VI : Vers la synthèse du produit naturel :

deuxième approche

I Stratégie

La stratégie de première génération étudiée précédemment consistait à introduire de façon précoce le centre asymétrique en C7 puis à construire deux bras par homologation à partir de ce centre.

En parallèle de cette approche, nous avons voulu expérimenter une voie consistant à mettre en place dès le début de la synthèse les centres asymétriques contigus en C6, C7, C8 et C11 de la Tg **1** avec construction du motif γ -lactonique afin d'établir la **partie Sud**.

La mise en place de l'ensemble de ces centres constitue sans aucun doute l'un des enjeux majeurs de la synthèse de la Tg (Figure 39). A ce propos, il est intéressant de constater que l'installation de ces centres a nécessité de nombreuses étapes dans la synthèse totale de la Tg par le groupe Ley.

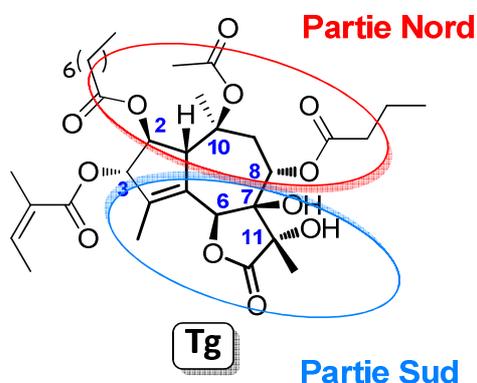


Figure 39

Les deux hydroxyles en C6 et C7 sont *cis* entre eux mais *trans* par rapport aux hydroxyles en C8 et C11. Ces deux centres en C6 et C7 pourraient donc être installés simultanément.

La stratégie envisagée repose sur la fonctionnalisation de l'énynol **176**. Ce produit de départ nous a paru particulièrement adapté car il comporte déjà la triple liaison C4-C5, nécessaire pour la réaction de Pauson-Khand, une double liaison C6-C7 dans la bonne configuration pour l'aménagement des deux hydroxyles *cis* à cet endroit, une fonction bromure vinylique à partir duquel il sera possible d'installer les carbones C11 et C12 et donc le motif lactonique, et enfin une fonction hydroxyle primaire en C8, support de la mise en place de la **partie Nord**

par réaction de propargylation (Figure 40). L'ordre de ces différentes étapes est parfaitement modulable.

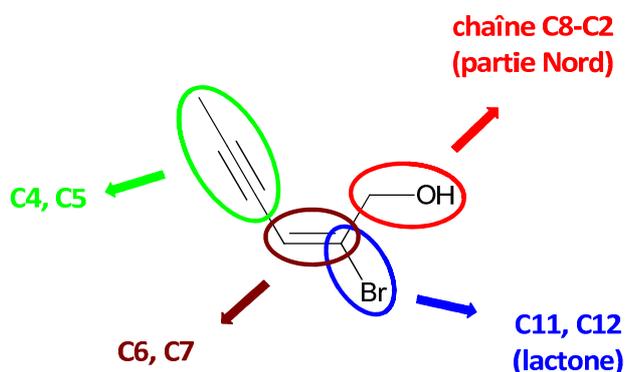


Figure 40

La séquence réactionnelle étudiée dans un premier temps, consistera à réaliser une réaction de propargylation énantiosélective à partir de l'énynol **176** pour conduire au diyne **A**. Puis la lactone **B** 8-12 sera construite avec mise en place de l'alcool tertiaire en C11. Après réaction de dihydroxylation (formation du triol **C**), translactonisation et formation de l'allène, l'allène-yne **D**, précurseur de la réaction de Pauson-Khand pourra être élaboré (Schéma 181).

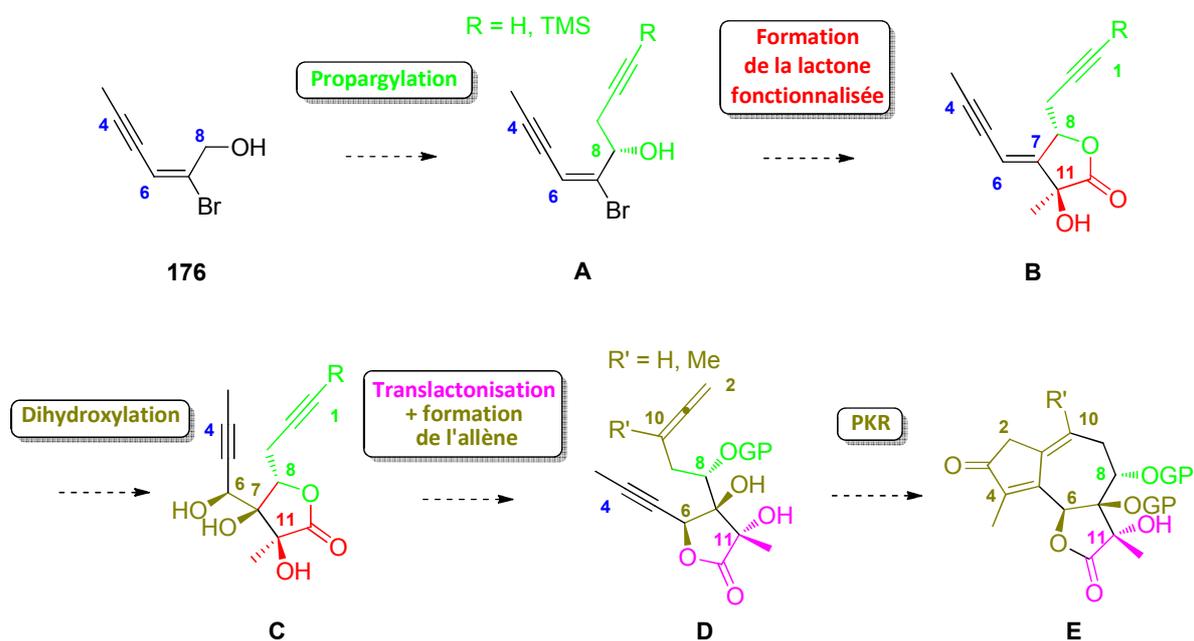


Schéma 181

Le composé tricyclique attendu **E** devrait ainsi être obtenu en utilisant moins de groupements protecteurs mais surtout avec sensiblement moins d'étapes que dans la stratégie de première génération développée précédemment.

Le défi sera, par contre, de contrôler d'emblée l'ensemble des quatre centres stéréogènes contigus (C6, C7, C8 et C11).

A l'instar de la synthèse de première génération, cette nouvelle stratégie se démarquera complètement des synthèses et approches synthétiques de la Tg décrites dans la littérature.

II Synthèse

II.1.1 Synthèse de l'énynol 176

L'énynol **176** a été préparé à grande échelle (10 g) par adaptation des méthodes décrites par Pillis¹⁶⁶ puis Fürstner.¹⁶⁷

La première étape consiste en une dibromation *trans* de l'alcool propargylique par le *perbromure* de pyridinium (HBr₃.pyridine) pour former l'oléfine dibromé (*E*) **177** avec un rendement de 78%. Il est indispensable de réaliser cette réaction à l'abri de la lumière, afin d'éviter toute isomérisation en dibromure (*Z*) thermodynamiquement plus stable. La fonction alcool primaire a ensuite été protégée sous forme d'éther de *p*-méthoxybenzyle (OPMB) par réaction avec le trichloroacétimide de *p*-méthoxybenzyle (PMB-TCAI), en milieu acide, pour conduire au composé **178** avec un rendement de 90% (Schéma 182).

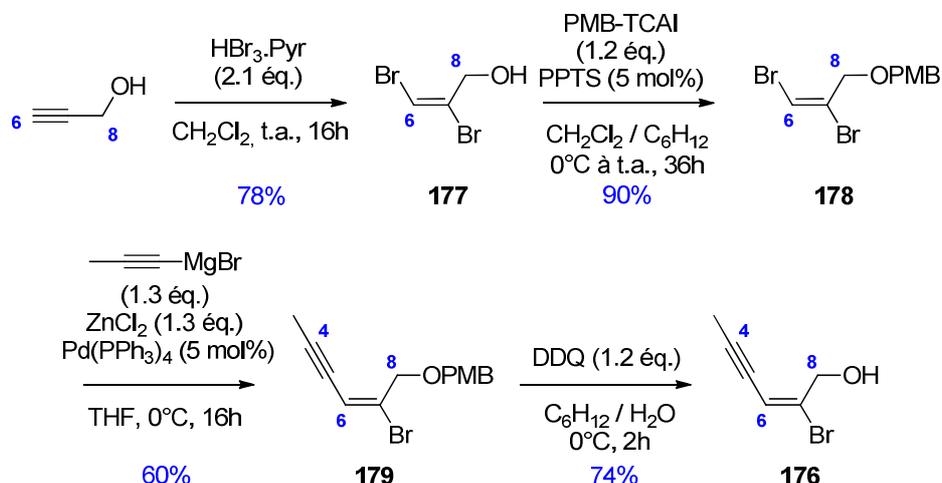


Schéma 182

L'ényne **179** a été synthétisé par couplage sélectif de Negishi entre le dibromure **178** et le bromure de propynylmagnésium, en présence de palladium tétrakis triphénylphosphine Pd(PPh₃)₄ (5 mol%). Dans ces conditions, le couplage est parfaitement régiosélectif, avec

¹⁶⁶ Pilli, R. A.; Robello, L. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 938-944.

¹⁶⁷ Fürstner, A.; Bonnekessel, M.; Blank, J. T.; Radkowski, K.; Seidel, G.; Lacombe, F.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8762-8783.

réaction sur le site le plus dégagé, pour conduire à l'ényne **179** bromé en C7, avec un rendement de 60%. Finalement, l'alcool **176** a été isolé après clivage de l'éther de PMB par action de la dichlorodicyanoquinone (DDQ) avec un rendement de 74%.

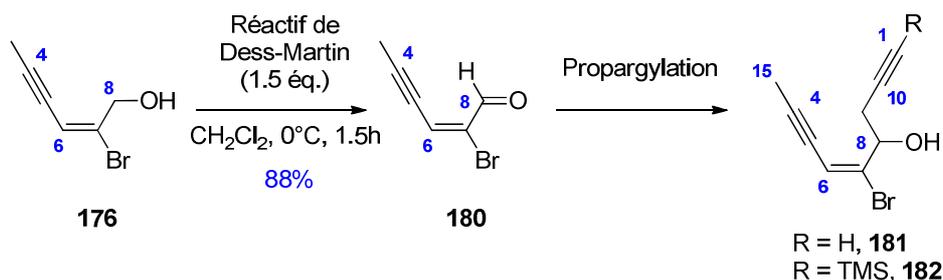
Des essais de couplage de Negishi ont été tentés à partir de l'alcool primaire **177** afin d'obtenir directement le composé **176**. Malgré plusieurs essais relatifs au nombre d'équivalents de zincique, seul le produit de départ a été récupéré.

Ainsi, l'ényne **176** a pu être élaboré facilement à grande échelle, en quatre étapes avec un rendement global de 31%.

II.1.2 Mise en place du centre C8 : réaction de propargylation

L'étape suivante consistait à installer la chaîne C8-C1 avec contrôle de l'alcool secondaire en C8.

L'oxydation de l'alcool primaire **176** en présence du réactif de Dess-Martin a permis d'obtenir l'aldéhyde **180** avec un rendement de 88%. Différentes conditions de propargylation ont ensuite été testées (Schéma 183, Tableau 7).



Entrée	Conditions	R	Rdt	r.e.
1	51 (3 équ.), In(OTf) ₃ (10 mol%) CH ₂ Cl ₂ , t.a.,	TMS	-	-
2	171 (2.2 équ.), 61 (10 mol%), Et ₂ Zn (10 mol%) THF, -78°C à t.a.	H	79%, (+/-) 181	1:1
3	48 (2 équ.), Bromure de propargyle (2 équ.), In (2 équ), Pyr. (2 équ) THF, -78°C à t.a., 3h.	H	75%, 181	3:1
4	168 (3 équ.), Et ₂ Zn (5 mol%) THF, t.a., 30 min	TMS	88%, (+/-) 182	1:1

Tableau 7

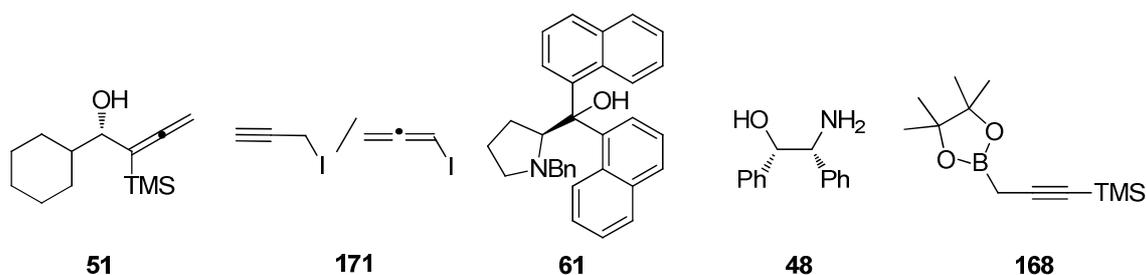


Figure 41

Afin d'accéder à un alcool propargylique énantio-enrichi, nous avons opté pour une réaction de propargylation asymétrique à partir de l'aldéhyde **180**.

La méthode de Loh⁹¹ mettant en réaction l'allène chiral **51** et le triflate d'indium avec l'aldéhyde **180** n'a conduit qu'à des produits de dégradation (Tableau 7, entrée 1, Figure 41).

Les conditions de Trost utilisant le mélange iodure de propargyle/allényle iodé **171** associé au ligand chiral **61**¹⁰¹ ont certes conduit au produit attendu (+/-)-**181** avec un rendement de 79% mais sans le moindre contrôle du centre asymétrique en C8 (Tableau 7, entrée 2, Figure 41).

Le troisième essai, réalisé selon la méthode décrite par Singaram,⁸⁹ avec mise en jeu du bromure de propargyle, en présence d'indium (0), de pyridine et du ligand chiral **48** a permis d'isoler l'alcool homopropargylique **181** avec un rendement de 75% et un rapport énantiomérique de 3:1 (Tableau 7, entrée 3, Figure 41).¹⁶⁸ En fonction des sélectivités décrites par Singaram, c'est l'énantiomère (8*S*) attendu qui serait majoritaire.

En parallèle, il a également été mis en œuvre la réaction de propargylation non énantiosélective de Fandrick par utilisation du borolane **168** et de diéthylzinc. Dans ces conditions, il a été obtenu l'alcool homopropargylique racémique (+/-)-**182** avec un bon rendement de 88% (Tableau 7, entrée 4, Figure 41).¹⁶²

Face à l'ensemble de ces résultats en version énantiosélective ou non, il a été envisagé d'accéder à l'alcool homopropargylique (*R*)-**182** en deux étapes par une séquence oxydation de (+/-)-**182** puis réduction énantiosélective de la cétone formée **183** (Schéma 184).

¹⁶⁸ Ce rapport a été déterminé par formation des esters de Mosher après examen des déplacements chimiques des protons H₁₅ de chacun des diastéréoisomères nouvellement formés.

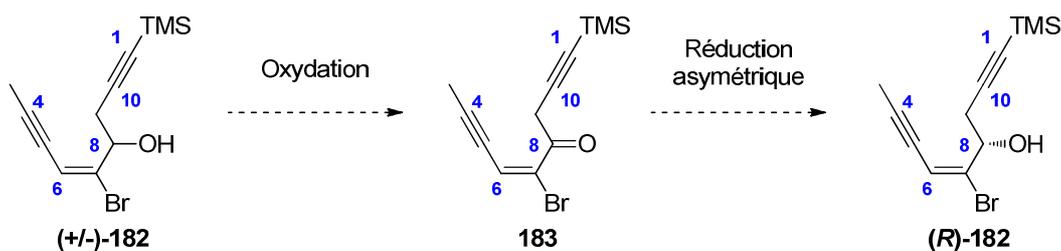


Schéma 184

Cependant, l'obtention de cétones homopropargyliques par oxydation de l'alcool correspondant est particulièrement délicate avec formation éventuelle de plusieurs produits.¹⁶⁹ L'oxydation de l'alcool homopropargylique **A** peut effectivement conduire à la cétone **B** voulue, néanmoins, il est également possible de former l'énynol **C** par équilibration céto-énolique ainsi que l'allényl cétone **D** par transposition, bien que celle-ci n'ait jamais été décrite dans la littérature (Schéma 185).

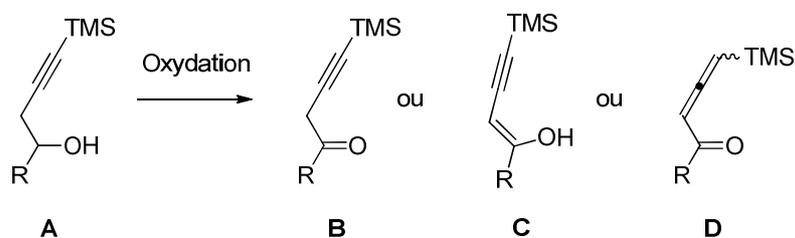


Schéma 185

Toutefois, plusieurs exemples d'oxydation permettant l'obtention exclusive de la cétone propargylique ont été rapportés, en utilisant soit le réactif de Dess-Martin en milieu tamponné¹⁷⁰ soit le réactif de Jones.¹⁷¹ Ces conditions ont été testées sur le substrat (+/-)-**182** mais sans succès car seul un mélange de produits de dégradation a été observé. L'utilisation de MnO₂ n'a pas non plus été effective (seul le produit de départ a été récupéré).

A ce stade, nous avons donc décidé de poursuivre la synthèse avec l'alcool secondaire racémique (+/-)-**182**.

II.1.3 Mise en place des centres C6, C7, C11 et du motif lactonique

Après avoir construit l'enchaînement C8-C1, les deux étapes suivantes consistaient en la mise en place des trois centres en position 6, 7 et 11 ainsi qu'en la formation du cycle lactonique.

¹⁶⁹ a) Lehrich, F.; Hopf, H.; Grunenberg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *14*, 2705-2718; b) Dudnik, A. S.; Sromek, A. W.; Rubina, M.; Kim, J. T.; Kelin, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1440-1452; c) Sromek, A. W.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10500-10501.

¹⁷⁰ a) Kerr, D. J.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1740-1743; b) Trost, B. M.; Yang, H.; Dong, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9789-9805.

¹⁷¹ Sniady, A.; Morreale, M. S.; Dembinski, R. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 199-208.

Ainsi, à partir du bromure vinylique (+/-)-**182**, une réaction d'addition nucléophile sur le pyruvate de méthyle conduirait à la lactone (+/-)-**184**. Puis, une réaction de dihydroxylation permettrait la formation de l'intermédiaire hautement fonctionnalisé (+/-)-**185** (Schéma 186).

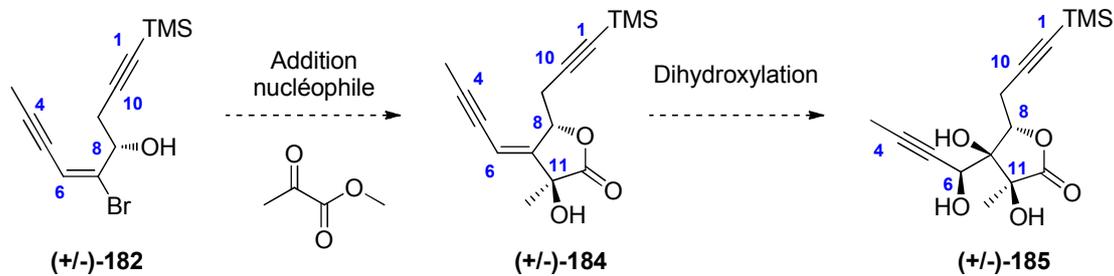


Schéma 186

II.1.3.1 Mise en place du centre C11 et de la lactone

Le couplage du bromure vinylique (+/-)-**182** avec le pyruvate de méthyle a été réalisé en effectuant après déprotonation de l'alcool par le *n*-BuLi, puis échange brome/lithium par le *t*-BuLi, dans le THF à -90°C puis à -78°C (Schéma 187).¹⁷²

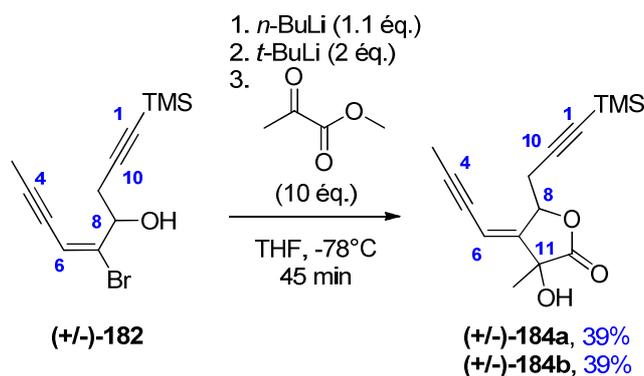


Schéma 187

Le lithien formé réagit très rapidement (30 min) à -78°C avec le pyruvate de méthyle pour conduire à un mélange équimolaire de deux γ -lactones 8-12 diastéréoisomères (+/-)-**184** avec un rendement de 78%. Il faut savoir que ces deux diastéréoisomères sont isolables par chromatographie sur gel de silice mais il n'a pas été possible de déterminer la configuration relative des deux centres chiraux.¹⁷³

La lactone la moins polaire (éluée en premier par chromatographie sur silice avec un système de solvant cyclohexane/acétate d'éthyle) sera nommée (+/-)-**184a** et la plus polaire (+/-)-**184b**.

¹⁷² Couladouros, E. A.; Dakanali, M.; Demadis, K. D.; Vidali, V. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4430-4433.

¹⁷³ L'examen en RMN ¹H de ces deux lactones (NOESY), n'a pas été concluant. Ces produits n'ont, par ailleurs, pu être cristallisés. Ces deux options de détermination structurale sont en cours d'optimisation.

II.1.3.2 Mise en place des centres C6 et C7

L'installation des deux fonctions hydroxyles *cis* l'une par rapport à l'autre, en C6 et C7 a été étudiée par réaction de dihydroxylation.

- Rappel bibliographique

La réaction de dihydroxylation selon Sharpless a été envisagée en première intention.¹⁷⁴ Dans la littérature, plusieurs exemples ont été décrits à partir de substrats ayant une structure proche de l'ényne (+/-)-**184**.

A titre d'exemple, lors de la synthèse de l'hydroxyméthylacylfulvène, l'ényne encombrée **I** a pu conduire aux deux diols **II** et **III**, différents par la protection ou non de la fonction alcyne, avec un bon rendement global de 60% (Schéma 188).^{80b} Les meilleurs excès énantiomériques ont été obtenus à température ambiante en présence de 20 mol% du ligand (DHQD)₂PYR et de 10 mol% d'osmate de potassium [K₂OsO₂(OH)₄].

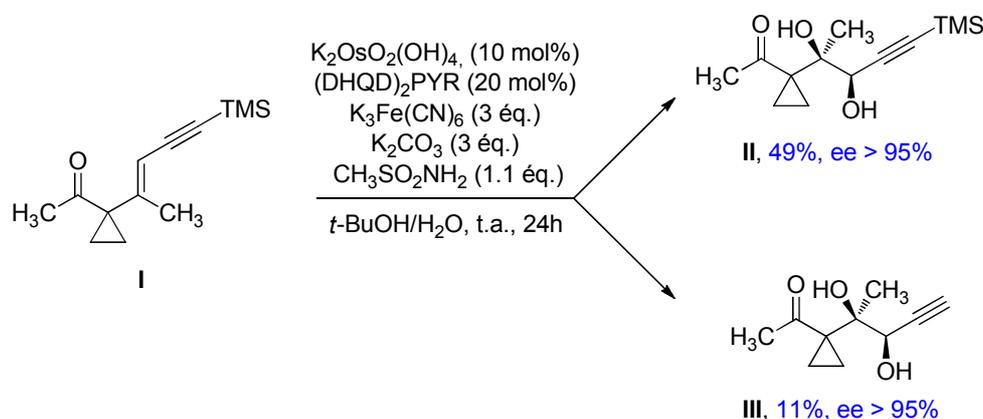


Schéma 188

Cet exemple est particulièrement intéressant puisque la structure de l'ényne **I** est relativement proche de celle du substrat (+/-)-**184**, avec une double liaison (*E*) trisubstituée, conjuguée à une fonction alcyne, en α d'un centre néopentylique.

Cependant, dans notre cas, le fait que la double liaison devant réagir soit directement rattachée à un motif γ -lactonique, représente un réel défi, en raison de la contrainte stérique ainsi générée.¹⁷⁵

- Synthèse

¹⁷⁴ a) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M.S; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547; b) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *In Transition Metals for Organic Synthesis*; Vol. 2; Beller, M.; Bolm, C., Eds; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

¹⁷⁵ Pour des exemples de dihydroxylation selon Sharpless sur des olefines de structures complexes, voir: a) Wender, P. A.; Schrier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9228-9231; b) Toschi, G.; Baird, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3221-3227; c) Carreira, E. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 18825-10826.

Afin d'installer sélectivement les hydroxyles en position 6 et 7, nous avons appliqué ces conditions sur le diastéréoisomère (+/-)-**184b** (Schéma 189, Tableau 8).

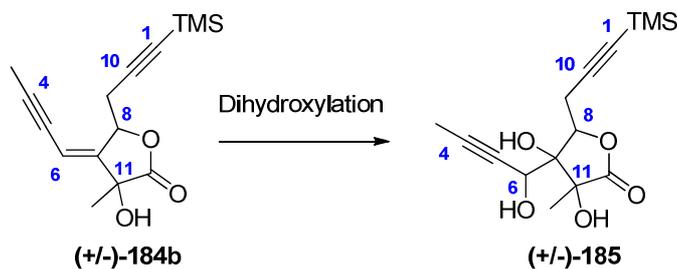


Schéma 189

Entrée	Condition	Rdt	r.d.
1	A	Pas de réaction ¹⁷⁶	-
2	A + NaHCO ₃	Pas de réaction	-
3	B	60%, (+/-)- 185	> 95:5

Condition A: K₂OsO₂(OH)₄ (10 mol%), (DHQ)₂PYR (20 mol%), K₃Fe(CN)₆ (3 éq.), CH₃SO₂NH₂ (1.1 éq.), K₂CO₃ (3 éq.), *t*-BuOH/H₂O, t.a., 48 h, Condition B: K₂OsO₂(OH)₄ (5 mol%), NMO (4 éq.), Acétone/H₂O, t.a., 8 h

Tableau 8

Par mise en œuvre de 10 mol% de complexe d'osmate et de 20 mol% du ligand (DHQ)₂PYR à température ambiante et après 48 h d'agitation, seul le produit de départ est récupéré après neutralisation de la phase aqueuse (Tableau 8, entrée 1).

Le milieu réactionnel a alors été tamponné par ajout d'un excès d'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO₃). Un résultat similaire est observé, avec récupération du produit de départ (Tableau 8, entrée 2).

Un dernier essai a été effectué sans ligand chiral, en présence d'osmate de potassium (5 mol%) et d'un excès de NMO (4 éq.). Après 8 h d'agitation à température ambiante, le produit de dihydroxylation (+/-)-**185** a été isolé avec un rendement de 60% (Tableau 8, entrée 3). Il faut remarquer que dans ces conditions, à partir de la lactone (+/-)-**184b**, un seul diastéréoisomère est formé.

Ces résultats ont montré que la double liaison est particulièrement difficile d'accès. La γ -lactone, fonctionnalisée par un centre quaternaire en C11, bloquerait le système sur le plan conformationnel, rendant difficile l'approche du complexe ligand-osmate, en version asymétrique.

¹⁷⁶ Le produit de départ **184** a été récupéré après neutralisation de la phase aqueuse.

Un produit de dihydroxylation en C6-C7 (+/-)-**185** a cependant pu être obtenu en l'absence de ligand chiral. Cependant, les configurations relatives de ces centres n'ont pu être déterminées par examen, en RMN, des expériences NOESY.¹⁷⁷

A l'issue d'une séquence propargylation, addition nucléophile et dihydroxylation, la lactone (+/-)-**185**, comprenant les centres stéréogènes en C6, C7, C8 et C11 a été formée en huit étapes avec un rendement global de 11%.

Cette stratégie est donc particulièrement efficace au niveau du nombre d'étapes et du rendement. Néanmoins, pour des raisons diverses, le contrôle des centres asymétriques aussi bien sur le plan relatif qu'absolu n'est pas satisfaisant. Des études complémentaires sont en cours pour tenter de l'améliorer, mais aussi pour le déterminer de façon certaine.

La suite de la séquence jusqu'à la formation du précurseur allène-yne de la réaction de Pauson-Khand, a cependant été testée à partir de cette lactone (+/-) **185**, afin de valider les étapes.

II.1.4 Vers la synthèse du précurseur de PKR

Pour former l'allène-yne **B**, il était nécessaire d'homologuer au préalable la lactone (+/-)-**185**, en alcool primaire **A**, par formylation de la fonction alcyne (Schéma 190).

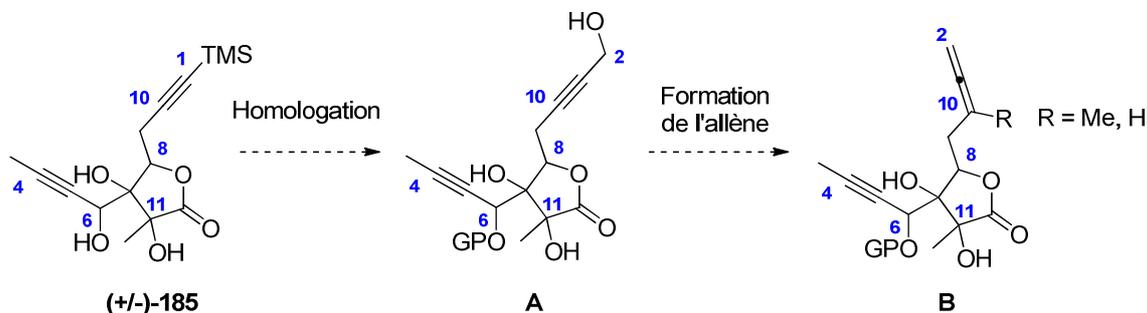


Schéma 190

La fonction alcyne du composé (+/-)-**185** a été déprotégée par action du TBAF, avec un rendement quantitatif en alcyne terminal (+/-)-**186** (Schéma 191).

Avant la réaction d'homologation, l'alcool secondaire en C6 a été protégé sous forme d'éther de TBS. Un mélange difficilement séparable des lactones 8-12 (+/-)-**187** et 6-12 (+/-)-**188**, en proportion 1:2, a été formé en présence de TBSOTf et de 2,6-lutidine dans le THF à 0°C, avec un rendement quantitatif.

¹⁷⁷ L'examen en RMN ¹H du triol (+/-)-**185** (NOESY), n'a pas été concluant. Ces produits n'ont, par ailleurs, pu être cristallisés. Ces deux options de détermination structurale sont en cours d'optimisation.

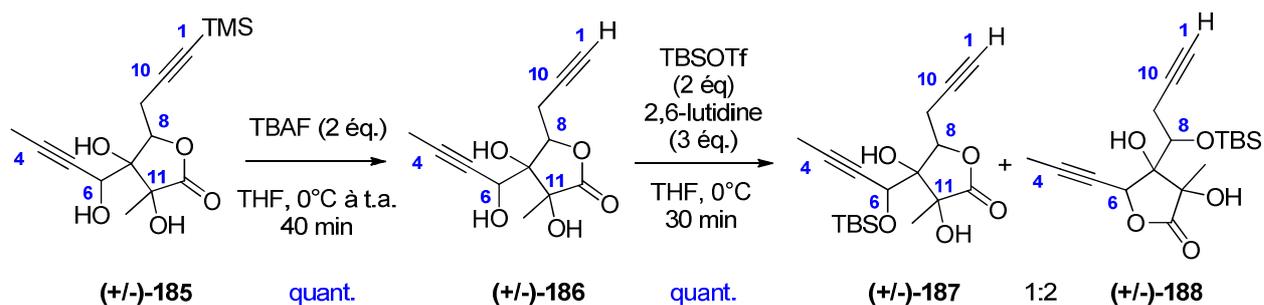


Schéma 191

Ce résultat est intéressant puisque sur ce type de lactone, il a été possible d'équilibrer la lactone 8-12 en lactone 6-12 correspondant au produit naturel.

A ce stade de la synthèse, par manque de matière première, cette réaction d'équilibration n'a pu être étudiée et la faisabilité des étapes d'homologation et de formation de l'allène n'ont pu être réalisées.

III Conclusion

En parallèle de la première approche de synthèse, une deuxième voie a été initiée. Elle visait à établir dès les premières étapes les centres asymétriques contigus en C6, C7, C8 et C11 avec formation du cycle lactonique.

Il a été élaboré dans un premier temps l'énynol bromé **176** en quatre étapes à grande échelle et avec un rendement global de 31%, à partir de l'alcool propargylique. Ce synthon comportait tous les éléments nécessaires pour la mise en place de façon modulable de l'ensemble des centres asymétriques de la **partie Sud**.

Dans cette stratégie également, l'étape de propargylation n'a pu être réalisée en version asymétrique. La suite de la synthèse a donc été réalisée en série racémique à partir de l'alcool homopropargylique (+/-)-**182**. L'addition du lithien vinylique correspondant sur le piruvate de méthyle a conduit à la formation de deux γ -lactones diastéréoisomériques (+/-)-**184a** et (+/-)-**184b** en mélange équimolaire avec un rendement de 39% pour chacune d'entre elle.

La réaction de dihydroxylation de la double liaison en C6-C7 de la lactone (+/-)-**184b** a été effectuée en simple induction pour donner accès au seul diastéréoisomère (+/-)-**185**. Les configurations relatives de ces différentes lactones n'ont cependant pas pu être déterminées pour l'instant.

Après une étape de déprotection en C1 et de protection en C6, ce sont deux lactones régioisomères (+/-)-**187** et (+/-)-**188** qui ont été isolées de façon quantitative en proportion 1:2.

Au final ces deux lactones ont été obtenues, à partir de l'alcool propargylique, en dix étapes avec un rendement global de 11%, sans réelle optimisation (Schéma 192).

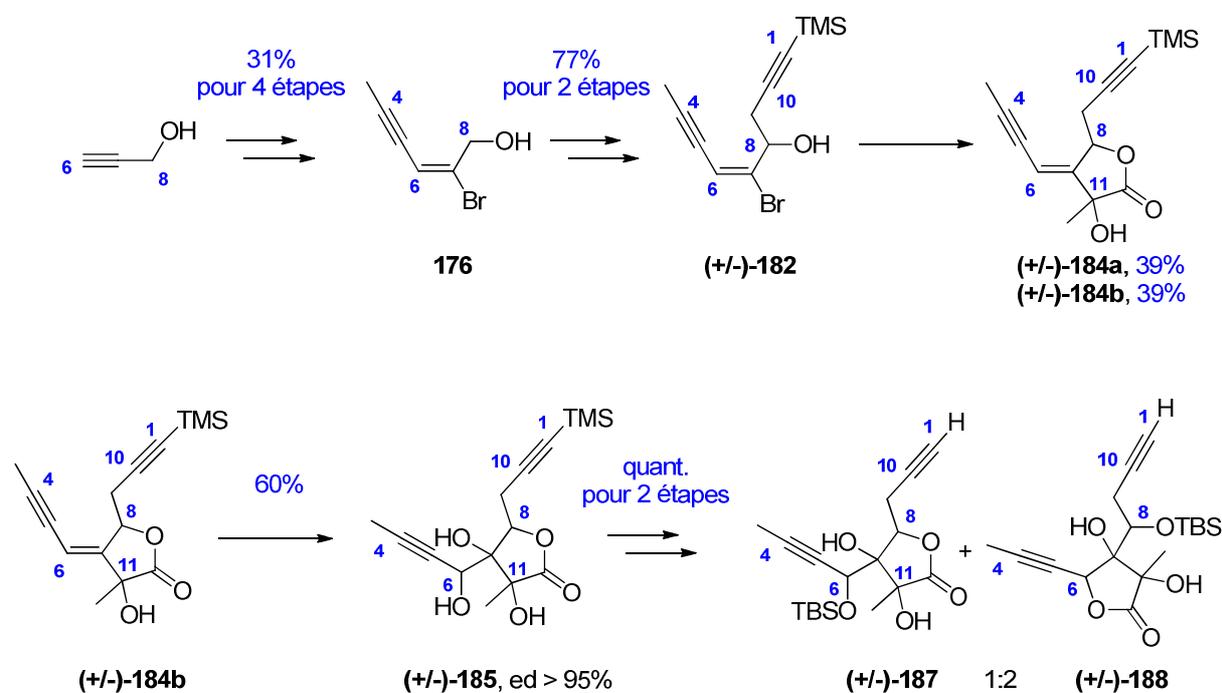


Schéma 192

La construction de l'allène-yne **B** possédant quatre centres asymétriques contigus, dont deux alcools tertiaires, représentait un véritable défi synthétique. Cette densité de carbones asymétriques imposait de contrôler un maximum de centres afin d'éviter la formation de mélanges complexes. Au regard de notre stratégie, il était pratiquement évident qu'il n'y aurait probablement pas de contrôle du centre en C11 lors de l'étape d'addition nucléophile pour la formation de la lactone. Par contre, l'étape de propargylation asymétrique devait permettre de ne former qu'un seul énantiomère.

Cette synthèse de deuxième génération dont la faisabilité a été étudiée dans ce chapitre, est particulièrement intéressante quant au nombre d'étapes et au rendement et ne deviendra effective que lorsque le problème de contrôle des différents centres asymétriques sera résolu.

Dans cette optique, l'étape de propargylation en version asymétrique se doit d'être réétudiée notamment dans les conditions de Soderquist. Il sera également important de pouvoir déterminer au fur et à mesure de l'avancement de la synthèse, la configuration des centres nouvellement créés.

CHAPITRE VII :

ETUDE DE LA REACTION DE PAUSON-KHAND ALLENOL-YNE INTRAMOLECULAIRE

Chapitre VII : Etude de la réaction de Pauson-Khand

allénol-yne intramoléculaire

La mise en place de l'alcool tertiaire en C10 de la Tg constitue un des points importants de la synthèse de ce produit naturel.

Dans les approches précédentes, à l'issue de la réaction de Pauson-Khand allène-yne à partir de **A**, l'installation du centre en C10 était envisagée sur la diénone **B**, par réaction d'hydroboration/oxydation ou encore par oxydation selon le procédé Wacker,¹⁷⁸ notamment lorsque R est un hydrogène.

Une autre stratégie, totalement inédite, a été envisagée. Elle consiste à réaliser une réaction de Pauson-Khand allénol-yne à partir de **C** permettant d'aboutir directement à l'éther d'énol **D**. Cet éther d'énol sera ensuite converti en cétone aisément transformable en alcool tertiaire par méthylation (Schéma 193).

Approches précédentes: PKR allène-yne : R = H, Me

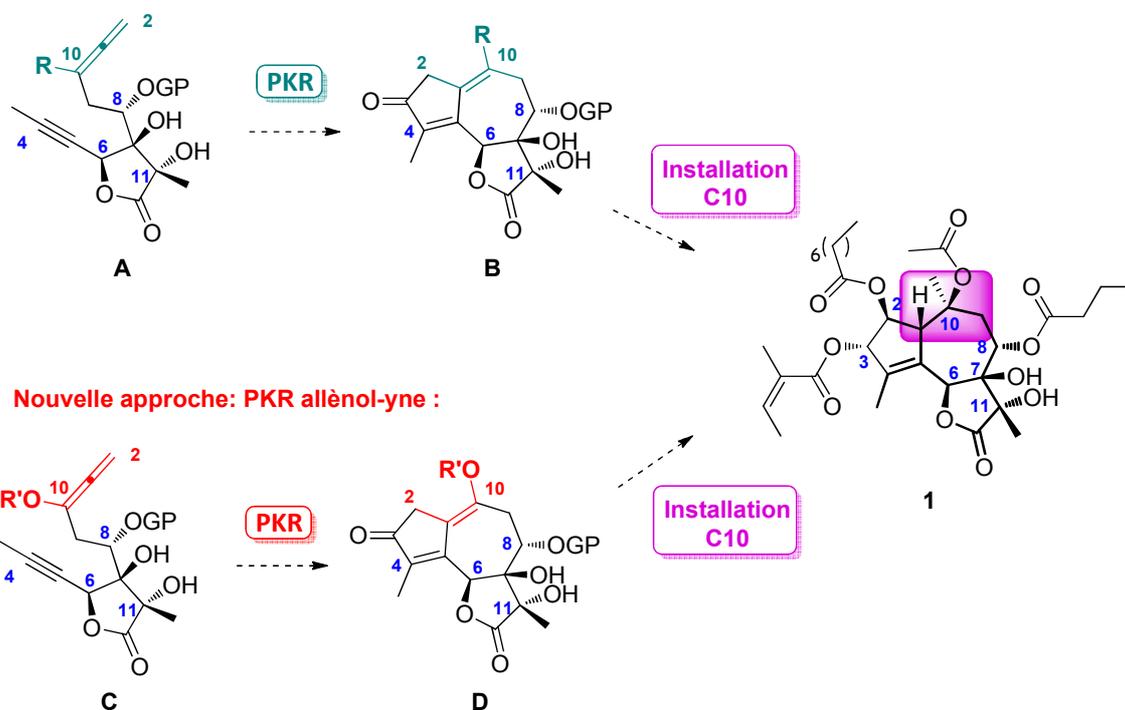


Schéma 193

¹⁷⁸ a) Morandi, B.; Wickens, Z. K.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2944-2948; b) Bigi, M. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7831-7834.

Ce type de réaction pourrait être appliqué par la suite à l'élaboration d'autres produits naturels terpéniques comportant une fonction oxygénée, voire azotée, en cette même position, avec par exemple, le chinensiolide B, l'arglabine et le guanacastépène D (Figure 42).

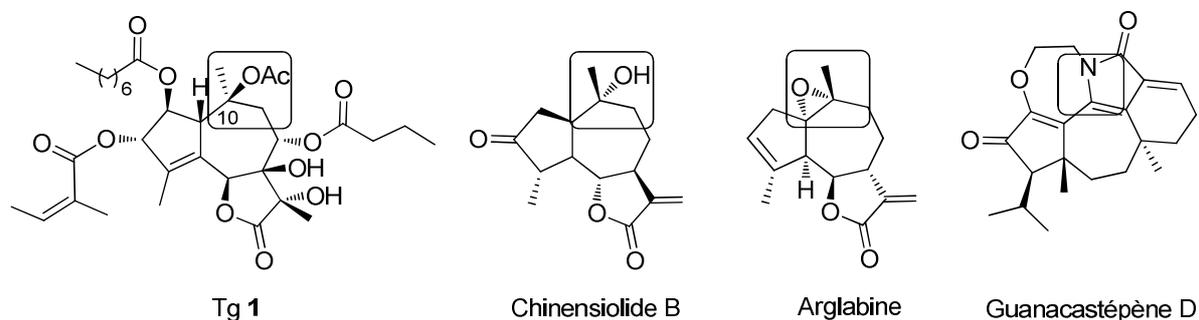


Figure 42

I Rappel bibliographique

Les réactions de Pauson-Khand à partir d'allènes comportant une fonction oxygénée en interne, donc en position *gem* par rapport à la chaîne principale (Schéma 194) n'ont été que rarement décrites.

Cazes a reporté en 1997 une version intermoléculaire en présence de $\text{Co}(\text{CO})_8$ et de NMO, mais le rendement reste faible (30%).¹⁷⁹

Plus récemment, Pérez-Castells a étudié une version intramoléculaire de cette réaction à partir d'un allénol aromatique, pour former, par catalyse avec $\text{Mo}(\text{CO})_6$, un mélange de produits résultant d'une réaction de la double liaison externe ou interne de l'allène.¹⁸⁰

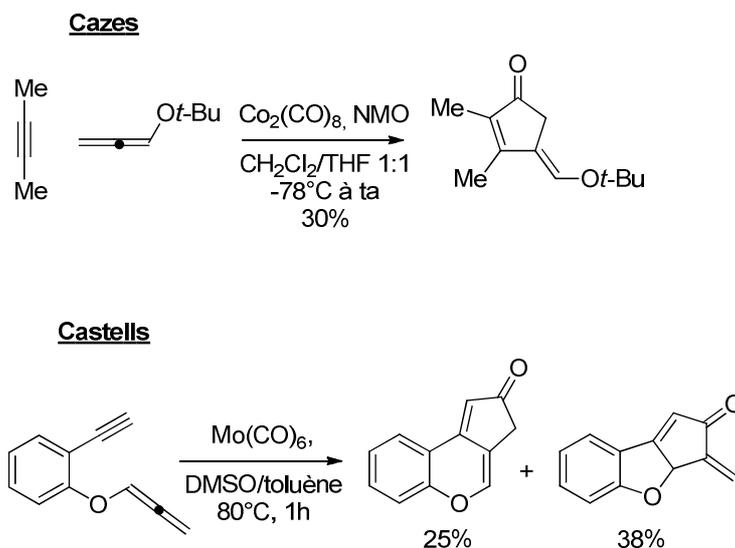


Schéma 194

¹⁷⁹ Ahmar, M.; Chabanis, O.; Cauthier, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5277-5280.

¹⁸⁰ González-Gómez, Á.; Añorbe, L.; Poblador, A.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1, 1370-1377.

II Présentation de l'étude – stratégie

Dans un premier temps, nous avons cherché à valider cette réaction de Pauson-Khand allénol-yne sur des modèles simplifiés en regard de la Tg **1**, afin d'obtenir des systèmes de type bicyclo[5.3.0]décanone.

L'étude a plus particulièrement porté sur des substrats carbonés ou azotés. Dans ce chapitre sera présentée la stratégie mise en place.

II.1.1 Substrats carbonés

La stratégie envisagée consiste en la synthèse du bicyclic 5-7 **191** par réaction de Pauson-Khand intramoléculaire allénol-yne à partir de l'allénol **190**. Ce composé **190** sera issu de l'ényne **189**, formé lui-même, par substitution nucléophile puis réduction de l'allylmalonate d'éthyle commercial (Schéma 195).

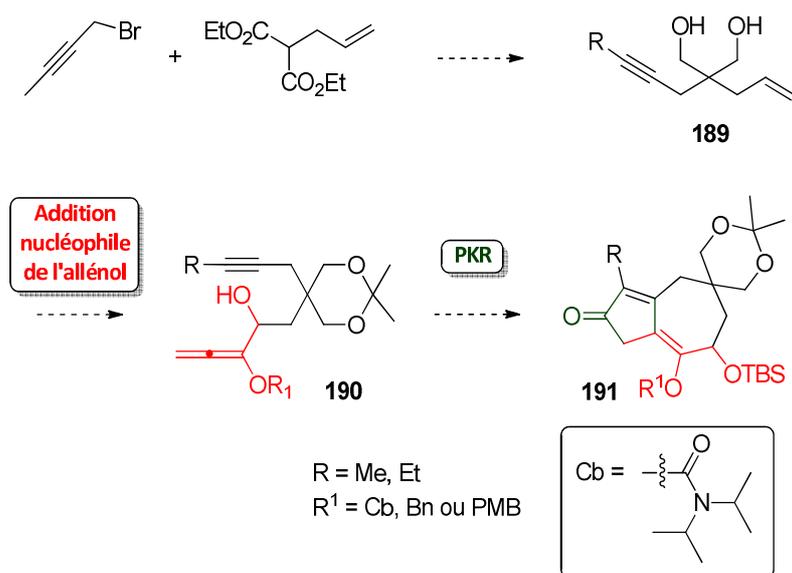


Schéma 195

Le groupement R¹ sur l'oxygène de l'allène devra non seulement permettre la réaction de Pauson-Khand mais aussi être clivable pour pouvoir régénérer la fonction cétone. Trois groupements ont été choisis : un carbamate, un benzyle et un *p*-méthoxybenzyle.

II.1.2 Substrats azotés

Dans un deuxième temps, nous avons cherché à exemplifier cette réaction de Pauson Khand allénol-yne en étudiant des modèles comprenant un azote (Schéma 196).

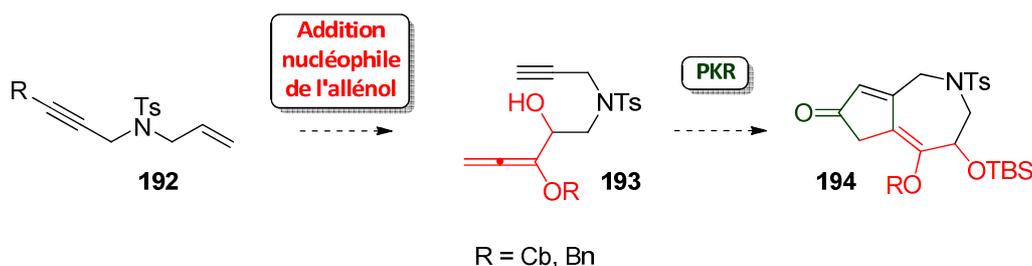


Schéma 196

L'obtention du composé bicyclique **194** repose sur la même stratégie que précédemment, à partir de l'allénone **193**, lui-même issu de l'amine **192**. Cette dernière sera formée à partir de substrats commerciaux.

III Synthèse

III.1.1 Synthèse des différents allènes

Les allènes **196a-c**, portant respectivement une fonction carbamate, benzyle et PMB sont formés à partir des alcools propargyliques protégés correspondants **195a-c** par transposition alcyne/allène catalysée par 0,3 équivalent de *tert*-butylate de potassium à température ambiante (Schéma 197). Lors de ces réactions, il n'a jamais été possible d'aboutir à une conversion totale, malgré un chauffage à 60°C ou la mise en œuvre d'un équivalent de base. Les rendements en allènes **196a-c** sont, après purification, respectivement de 56%, 70% et 78%.

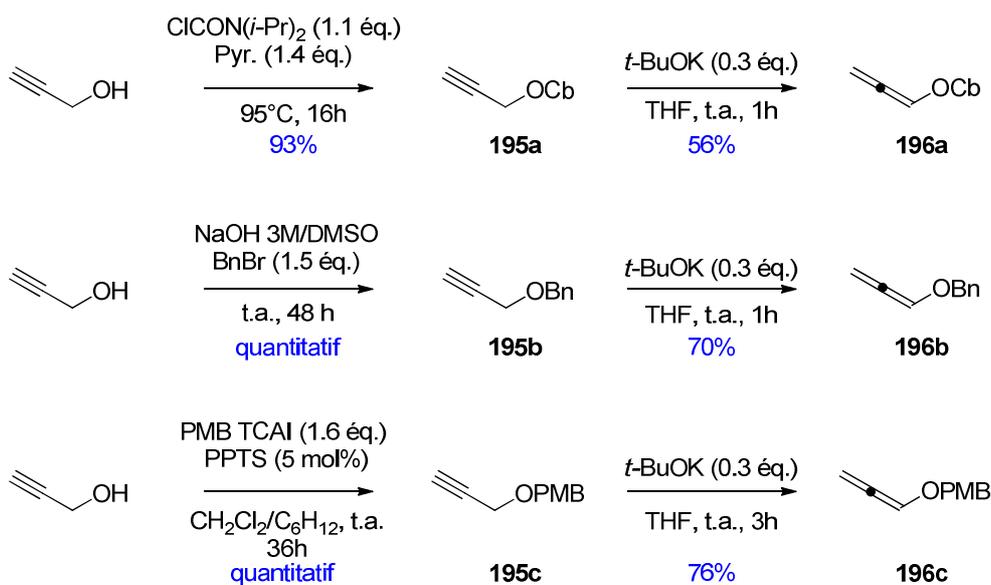


Schéma 197

Les alcynes **195a-c** ont été préparés par protection de l'alcool propargylique :

- par le chlorure de diisopropylcarbamoyl en présence de pyridine, pour le composé **195a**, avec un rendement de 93%,
- par le bromure de benzyle en présence de NaOH, pour le composé **195b**, avec un rendement quantitatif,
- par le PMB-TCAI en présence de PPTS, pour le composé **195c**, avec un rendement quantitatif.

III.1.2 Synthèse des précurseurs allénol-yne

III.1.2.1 Substrats carbonés

Pour des raisons de coût de matière première principalement, mais aussi dans un souci d'exemplification, la synthèse des précurseurs de la réaction de Pauson-Khand allénol-yne a été menée sur des substrats comportant au niveau du reste R : un groupe méthyle [série (**Me**)] ou éthyle [série (**Et**)].

La première étape consiste en la propargylation du 2-allylmalonate de diéthyle pour former les malonates **197(Me)** et **197(Et)** après déprotonation par NaH et réaction avec les bromures de propargyle de la série (**Me**) ou (**Et**). Ces malonates sont engagés bruts dans l'étape suivante. Les fonctions esters des malonates sont ensuite réduites par LiAlH₄ pour donner les diols **198(Me)** et **198(Et)** (Schéma 198).

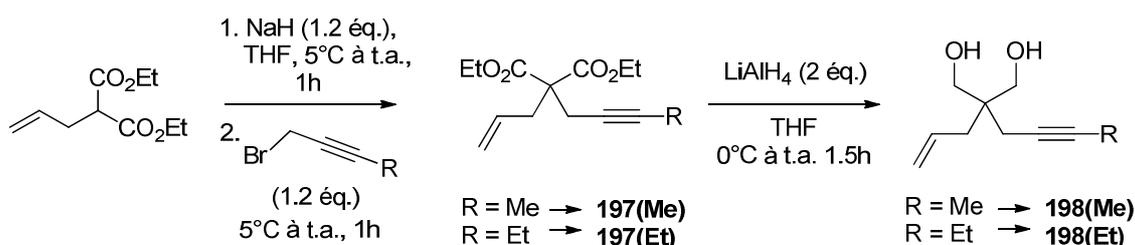


Schéma 198

La protection de ces diols sous forme d'acétonides est réalisée en utilisant le 2,2-diméthoxypropane en milieu acide. Les alcènes **199(Me)** et **199(Et)** sont ainsi obtenus avec des rendements respectifs de 78% et 58% pour 3 étapes (Schéma 199).

La formation des aldéhydes **200(Me)** et **200(Et)** a été envisagée selon deux méthodes : ozonolyse ou coupure oxydante. L'ozonolyse a permis d'obtenir le composé **200(Me)** avec un rendement de 55%, et la coupure oxydante par action d'osmium en quantité catalytique et de NaIO₄ a conduit à un meilleur rendement de 69%. Cette deuxième méthode a donc été conservée pour la formation du composé **200(Et)** (rendement : 62%).

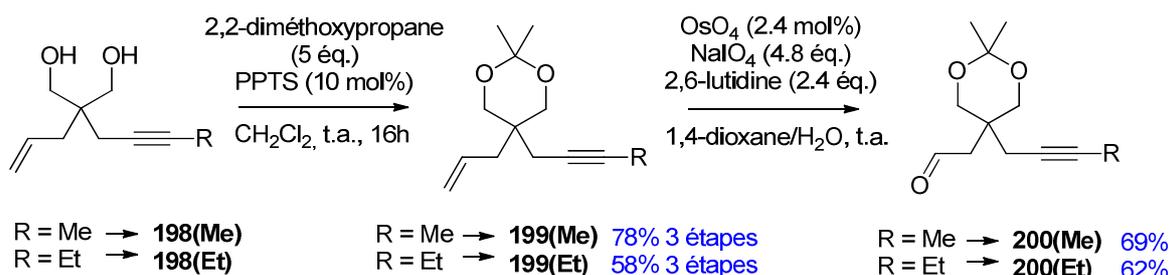


Schéma 199

L'addition des allènes **196a-c** sur les aldéhydes **200(Me)** et **200(Et)** est alors réalisée. La déprotonation, effectuée à -78°C par le *t*-BuLi pour l'allène carbamate **196a** et par le *n*-BuLi pour les allènes benzyle **196b** et PMB **196c**, permet la déprotonation en *gem* du groupement OR^1 . Après addition des aldéhydes **200**, les allénols attendus **190** sont formés avec des rendements moyens à bons (de 58% à 78%), après purification sur gel de silice préalablement neutralisée à l'aide de triéthylamine (Schéma 200).

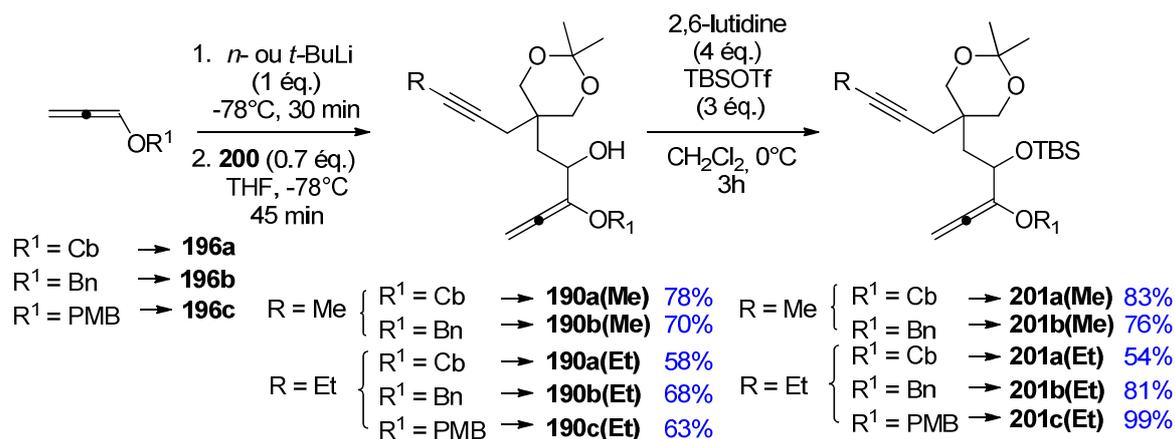


Schéma 200

La dernière étape consiste en la protection de la fonction alcool secondaire sous forme d'éther silylé OTBS par le TBSOTf en présence de 2,6-lutidine. Les allénol-yne **201** précurseurs de la réaction de Pauson-Khand sont ainsi élaborés avec de bons rendements (de 54% à 99%), après purification sur gel de silice neutralisée, pour ces composés également, avec de la triéthylamine.

III.1.2.2 Substrats azotés

La synthèse des allénols **193a-b** (R^1 = carbamate, benzyle) est réalisée à partir de l'allylamine commerciale, qui est d'abord protégée par un groupe tosyloyle, puis propargylée pour former **192** avec un rendement quantitatif pour les deux étapes. Une ozonolyse de la double liaison conduit à l'aldéhyde **202** avec un rendement de 96% (Schéma 201).

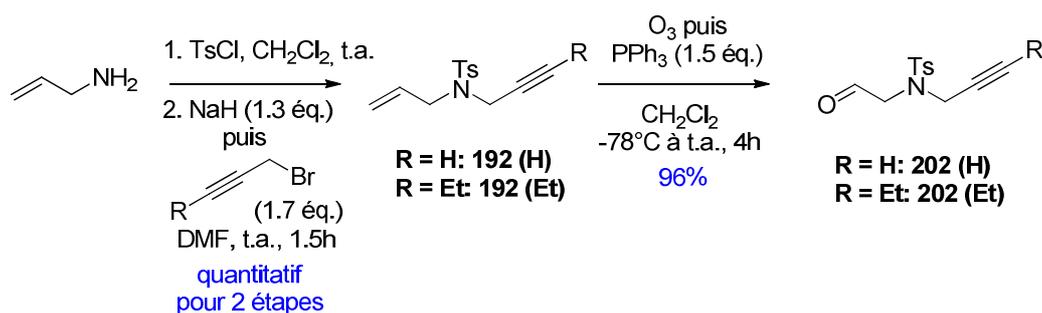


Schéma 201

Les étapes de réaction des allénols **196a-b** avec l'aldéhyde **202 (H)** pour conduire aux adduits **193a-b** puis de protection par un groupe TBS pour accéder aux précurseurs de la réaction de Pauson-Khand **202a-b**, sont identiques à celles réalisées ci-dessus pour la synthèse du premier modèle. Les rendements en composés **193a-b** sont de, respectivement, 40% et 28%, et ceux en composés silylés **203a-b** sont de 67% et 65% (Schéma 202).

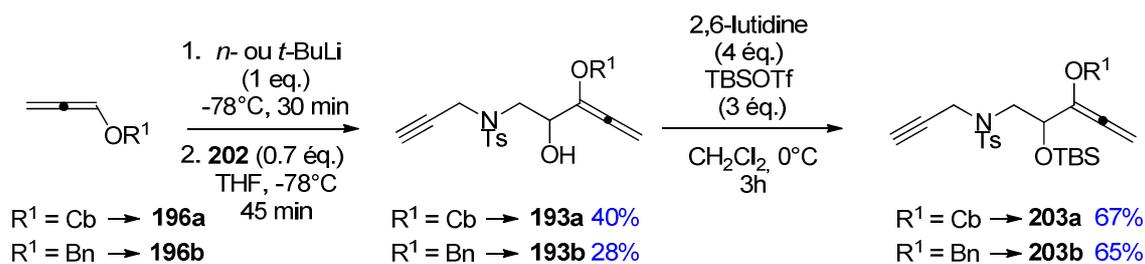


Schéma 202

III.1.3 Réaction de Pauson-Khand allénol-yne

III.1.3.1 Substrats carbonés

D'après la littérature, le rhodium(I), par rapport aux autres catalyseurs métalliques utilisés, semble être le meilleur candidat dans les réactions de Pauson-Khand de type allène-yne (voir chapitre III, paragraphe 2 : Pauson-Khand allène-yne et chapitre IV, paragraphe 2 : Synthèse du modèle).

C'est pourquoi, pour les réactions de Pauson-Khand de type allénol-yne que nous avons étudiées, ce sont les catalyseurs [Rh(Cl)(CO)₂]₂ et [Rh(cod)Cl]₂ qui ont été retenus (Schéma 203).

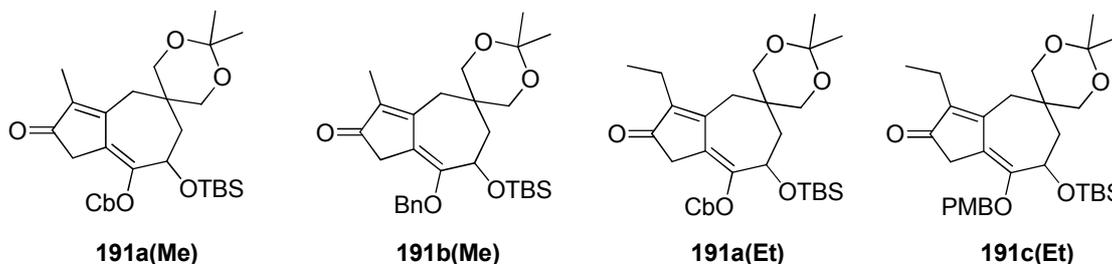
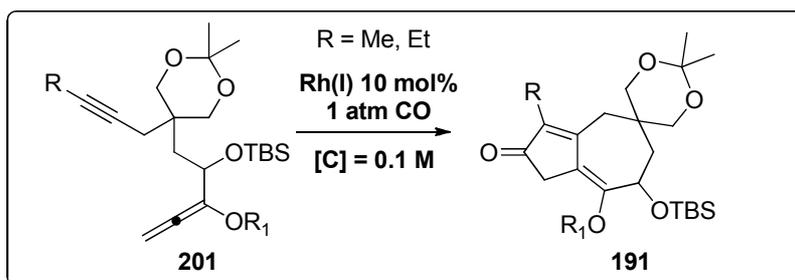


Schéma 203

Les premiers essais ont été réalisés en présence de 10 mol% de $[\text{Rh}(\text{Cl})(\text{CO})_2]_2$ dans le toluène à 90°C à partir des composés **201a(Me)** (série carbamate) et **201(b)Me** (série benzyle) (Tableau 9 et Tableau 10, entrée 1).

Dans les deux cas, la conversion est totale et la réaction rapide ; le rendement en **191a(Me)** est bon (70%) mais reste médiocre pour **191b(Me)** (38%). Il est à observer que des produits de dégradation se forment au cours de la réaction¹⁸¹.

Ces mêmes essais ont été conduits à température ambiante. En série carbamate, le temps de réaction est allongé, mais le rendement reste identique. Par contre, en série benzyle, après 20h, le taux de conversion est inférieur à 10% (Tableau 9, entrée 2 et Tableau 10, entrée 2).

¹⁸¹ Les produits de dégradation sont principalement observés dans la série benzyle et n'ont pu être clairement identifiés à ce jour.

- série carbamate

Entrée	R	Catalyseur	Solvant	Ligand	T°C	Temps	Conversion (%)	Rdt (%)
1	Me	[RhCl(CO) ₂] ₂	toluène	-	90	1h30	100	70
2	Me	[RhCl(CO) ₂] ₂	toluène	-	t.a.	8 h	100	70
3	Me	[RhCl(CO) ₂] ₂	THF	-	reflux	2 h	100	70
4	Me	[RhCl(CO) ₂] ₂	toluène	dppp	reflux	3 h	100	88
5	Me	[RhCl(CO) ₂] ₂	acétonitrile	dppp	reflux	20 h	-	Produit Départ
6	Me	[RhCl(CO) ₂] ₂	THF	dppp	reflux	20 h	-	Produit Départ
7	Me	[RhCl(cod)] ₂	toluène	dppp	reflux	20 h	100	Quant.
8*	Et	[RhCl(CO) ₂] ₂	toluène	dppp	reflux	20 h	100	78

*[C] = 0,03 M

Tableau 9: Réaction de Pauson-Khand allénol-yne à partir de 201a (série carbamate)

Si l'on modifie la nature du solvant (THF au lieu du toluène), des résultats similaires sont obtenus en série carbamate. Par contre, un rendement plus faible est observé en série benzyle (20%) (Tableau 9, entrée 6 et Tableau 10, entrée 3).

- série benzyle

Entrée	R	Catalyseur	Solvant	Ligand	T°C	Temps	Conversion (%)	Rdt (%)
1	Me	[RhCl(CO) ₂] ₂	toluène	-	90	1h30	100	38
2	Me	[RhCl(CO) ₂] ₂	toluène	-	t.a.	20 h	10	-
3	Me	[RhCl(CO) ₂] ₂	THF	-	reflux	2 h	100	20
4	Me	[RhCl(CO) ₂] ₂	toluène	dppp	reflux	6 h	100	60
6	Me	[RhCl(CO) ₂] ₂	toluène	P(OEt) ₃	reflux	4 h	100	24
7	Me	[RhCl(CO) ₂] ₂	toluène	PO	reflux	4 h	100	52
8	Me	[RhCl(CO) ₂] ₂	toluène	dppp, AgOTf	reflux	1h30	20	-
9	Me	[RhCl(cod)] ₂	toluène	dppp	reflux	28 h	100	90
10	Me	[RhCl(cod)] ₂	toluène	dppp, AgOTf	reflux	20 h	0	-
11	Me	[RhCl(cod)] ₂	toluène	Xantphos	reflux	20 h	0	-

Tableau 10: Réaction de Pauson-Khand allénol-yne à partir de 34b (série benzyle)

En présence d'un ligand de type diphosphine, le 1,3-*bis*(diphénylphosphino)propane (dppp) (50 mol%), les rendements sont fortement augmentés : 88% en série carbamate et 60% en série benzyle (Tableau 9, entrée 7 et Tableau 10, entrée 4).

Toujours en présence de dppp, avec comme catalyseur, le [Rh(cod)Cl]₂, les rendements sont encore meilleurs : quantitatif en série carbamate et 90% en série benzyle (Tableau 9, entrée 7, et Tableau 10, entrée 9). Il est intéressant de remarquer qu'à l'ajout du complexe de rhodium (I), un dégagement de CO est observé, suivi d'une précipitation due à la formation du catalyseur.¹⁸² La réaction ne semble démarrer qu'après solubilisation du milieu. La nature des différentes espèces catalytiques jouerait donc un rôle important dans le déroulement de la réaction.

Soulignons également que l'ajout de dppp inhibe la formation de produits de dégradation.

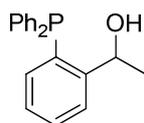
Afin d'optimiser les conditions réactionnelles, une étude a alors été entreprise en faisant varier différents paramètres (la nature du solvant, les additifs). Au final, le toluène semble être

¹⁸² Sanger, A. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 120-129.

un meilleur solvant que le THF ou l'acétonitrile (Tableau 9, entrées 5 et 6) car ceux-ci ne permettent pas la solubilisation du milieu et seul le produit de départ est récupéré.

La présence de triflate d'argent AgOTf (20 mol%), en vue de former un catalyseur cationique⁵⁹ n'a pas permis d'améliorer la réaction (Tableau 10, entrées 8 et 10). Ces essais seront toutefois à reprendre.

D'autres dérivés phosphorés de type phosphine et phosphite ont été testés (P(OEt)₃, PO, Xantphos) en série benzyle, mais sans résultats concluants (Tableau 10, entrées 6, 7 et 11).



ligand PO

Figure 43

Lorsque R est un groupe éthyle, des premiers essais ont été réalisés à partir des allénols **201a(Et)** en série carbamate et **201c(Et)** en série PMB, en présence de [RhCl(CO)₂]₂ et de dppp dans le toluène à reflux.

En série carbamate, dans des conditions plus diluées que précédemment, le rendement en **191a(Et)** reste bon (78%) (Tableau 9, entrée 8). Par contre, en séries benzyle et PMB, des problèmes de reproductibilité ont été observés pour atteindre au mieux un rendement de 59% (Tableau 11, entrée 2).

- série paraméthoxybenzyle

Entrée	R	Catalyseur	Solvant	Ligand	T°C	Temps	Conversion (%)	Rdt (%)
1	Et	[RhCl(CO) ₂] ₂	toluène	dppp	reflux	20 h	100	-
2*	Et	[RhCl(CO) ₂] ₂	toluène	dppp	reflux	20 h	100	59

*[C]=0,05 M

Tableau 11: Réaction de Pauson-Khand allénol-yne à partir de **34b** (série paraméthoxybenzyle)

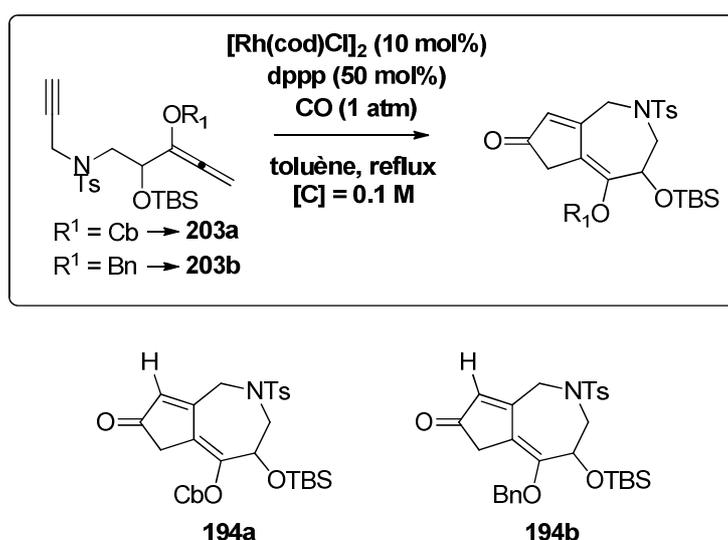
A l'issue de ces résultats, il semblerait important de réaliser d'autres essais en modifiant la pression de CO dans le milieu. Ce paramètre pourrait avoir une influence sur la composition des espèces catalytiques et donc sur le déroulement de la réaction.¹⁸³

¹⁸³ a) Kobayashi, T.; Koga, Y.; Narasaka, K. *J. Organo. Chem.* **2001**, 624, 73-87 ; b) Wang, H.; Sawyer, J.R.; Evans, P. A, Baik, M-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 342-345.

III.1.3.2 Substrats azotés

Les conditions optimales de l'étude précédente en série carbonée, 10 mol% de $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ et 50 mol% de dppp sous une atmosphère de CO, dans le toluène à 110°C, avec une concentration en substrat de 0.1 M, ont été appliquées aux substrats azotés **203a** et **203b** (Schéma 204).

En série carbamate, le bicyclic **194a** a été isolé avec un très bon rendement de 70% (Tableau 12, entrée 1). Par contre en série benzyle, le rendement en produit attendu **194b** n'est que de 43% (Tableau 12, entrée 2).



Entrée	R	R ¹	Temps	Rdt (%)
1	H	Cb	17 h	194a , 42
2	H	Bn	20 h	194b , 43

Tableau 12: Réaction de Pauson-Khand allénol-yne à partir de 203

IV Conclusion

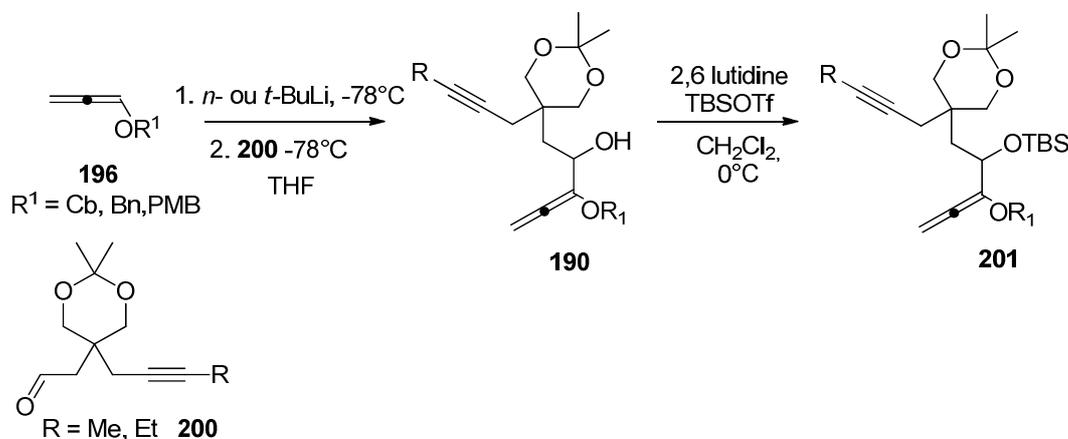
Une étude méthodologique a été initiée à partir de différents modèles pour étudier la réaction de Pauson-Khand allénol-yne.

Deux séries ont été étudiées dans ce travail préliminaire : l'une, en série carbonée et l'autre, en série azotée.

D'autre part, trois groupements ont été examinés pour protéger l'éther d'énol obtenu : un carbamate, un benzyle et un PMB.

Les allénols précurseurs **201** et **203** ont été synthétisés par réaction entre les aldéhydes **200** et **202**, et les allénols **196** déprotonés en position *gem* de l'oxygène (Schéma 205).

Série carbonée:



Série azotée:

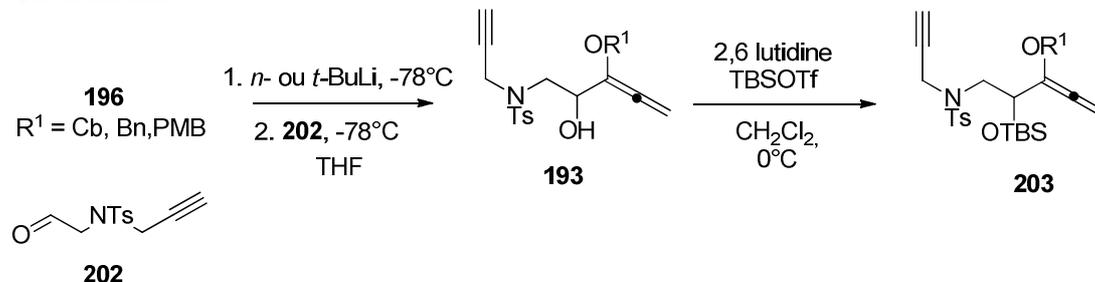


Schéma 205

Ces différents allénols ont été engagés dans des réactions de Pauson-Khand. Deux sources de rhodium I ont été étudiés, [Rh(Cl)(CO)₂]₂ et [Rh(cod)Cl]₂.

En série carbonée, lorsque R est un groupe méthyle, les meilleurs rendements, en série carbamate et benzyle, ont été obtenus en présence de 10 mol% de [Rh(cod)Cl]₂ et 50 mol% de dppp dans le toluène à reflux sous une atmosphère de CO. Dans ces conditions, les bicycles **191a(Me)** et **191b(Me)** ont été formés respectivement de façon quantitative et avec un rendement de 90%.

Quand R est un groupe éthyle, des premiers essais ont permis l'élaboration des produits **191a(Et)** et **191c(Et)** avec des rendements respectifs de 78% et 59%. Le système mis en jeu comprend 10 mol% de [Rh(Cl)(CO)₂]₂ et 50 mol% de dppp, dans le toluène à reflux, toujours sous une atmosphère de CO (Figure 44).

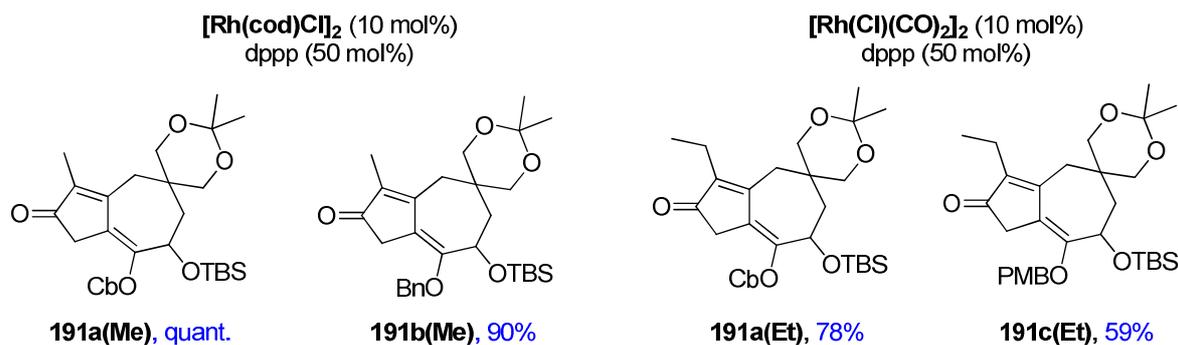


Figure 44

En série azotée, c'est le système catalytique composé de 10 mol% de $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ et 50 mol% de dppp dans le toluène à reflux sous une atmosphère de CO qui a été mis en œuvre. De cette façon, les bicycles **194a** et **194b** ont été construits avec des rendements respectifs de 42% et 43% (Figure 45).

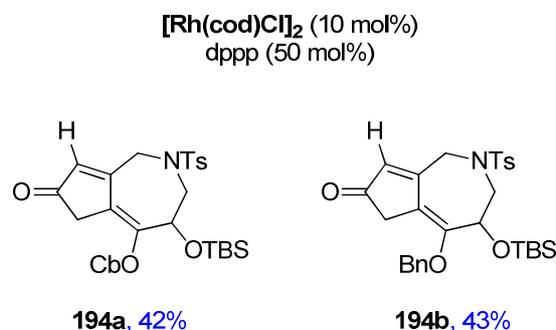


Figure 45

Cette étude méthodologique, totalement inédite, a permis l'élaboration de produits de Pauson-Khand comportant une fonction éther d'énol avec de très bons rendements aussi bien en série carbonée qu'azotée. Ce travail est actuellement étendu à des substrats oxygénés (Schéma 206).

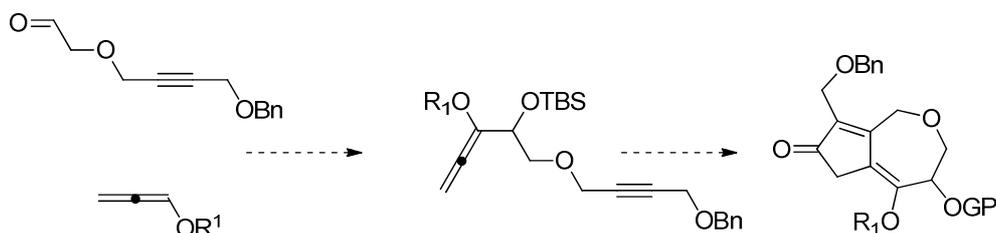


Schéma 206

Les fonctions éther d'énol de ces produits devront être converties en cétones pour être ensuite transformées en alcool tertiaire par méthylation (Schéma 207).

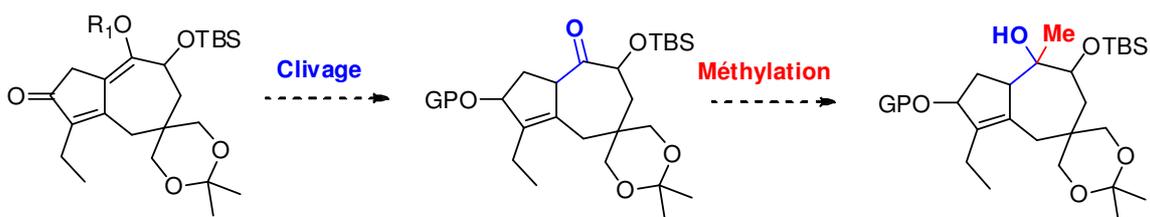


Schéma 207

Une application à la synthèse de la Tg 1 sera ensuite réalisée (Schéma 208).

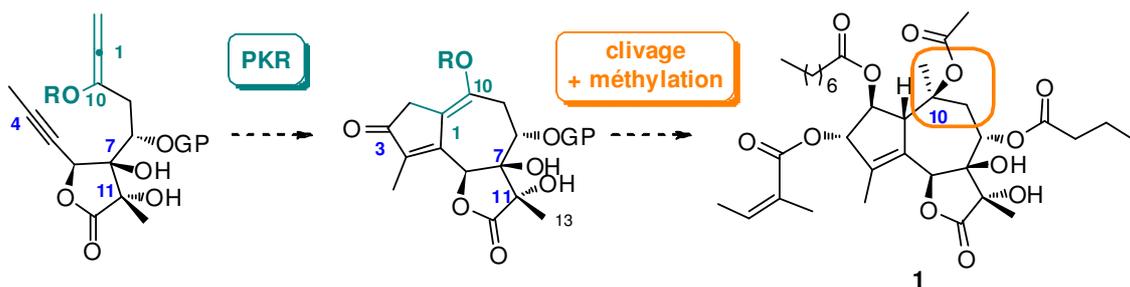


Schéma 208

Au cours de cette étude méthodologique, certaines observations expérimentales ont été relevées, importantes pour le déroulement de la réaction (dégagement de CO, précipitation suivie de solubilisation du milieu réactionnel).

L'étude du mécanisme intrinsèque de cette réaction de Pauson-Khand allénol-yne semble donc primordiale pour une bonne connaissance des différentes espèces catalytiques formées.

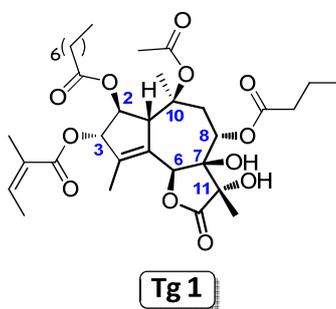
CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Le cancer de la prostate est celui le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme, après le cancer de la peau. Le blocage des centres de signalisation des récepteurs aux androgènes confèrent un réel bénéfice thérapeutique. Cependant, ce traitement standard n'empêche pas une rechute du cancer de la prostate sous une forme hormono-réfractaire avec un pronostic défavorable. Néanmoins, une stratégie pharmacologique pour traiter ce type de cancer reste à établir.

La thapsigargine (Tg), particulièrement lipophile, pénètre facilement dans la cellule pour inhiber les pompes calcium de type SERCA dans le reticulum endoplasmique, à l'échelle sub-nM. Ce composé initie ainsi une cascade moléculaire résultant en une déplétion en récepteurs androgéniques avec un stress du reticulum endoplasmique.

La Tg est un sesquiterpène lactonique de la famille 6-12 guaianolides, isolé de *Thapsia garganica*, une ombellifère poussant communément dans le bassin méditerranéen. Elle est composée d'un squelette bicyclique 5-7 et d'une γ - lactone. Huit centres stéréogènes, avec notamment trois alcools tertiaires structurent cette molécule.



La thapsigargine peut être considérée comme un bon chef de file, toutefois son approvisionnement dépend de sources naturelles. De plus, les premières relations structure-activité ont été réalisées principalement sur des analogues issus de l'hémisynthèse, donc avec une diversité structurale relativement limitée.

Un accès à des analogues issus de la synthèse totale serait donc intéressant.

Dans le cadre de l'ANR blanche 2010 Thaser, l'objectif de ce travail de thèse a consisté en la mise au point d'une stratégie de synthèse totale de la thapsigargine, suffisamment modulable, pour être ensuite appliquée à la synthèse d'analogues.

L'étape clé de la synthèse, permettant la construction du système bicyclique 5-7 **B**, consiste en une réaction intramoléculaire de cyclocarbonylation de Pauson-Khand allène-yne à partir d'un motif allène-yne hautement fonctionnalisé **A**. Le motif diénone **B** ainsi obtenu permettra,

dans un deuxième temps, la mise en place des centres asymétriques en C1, C2, C3 et C10 (Schéma 209).

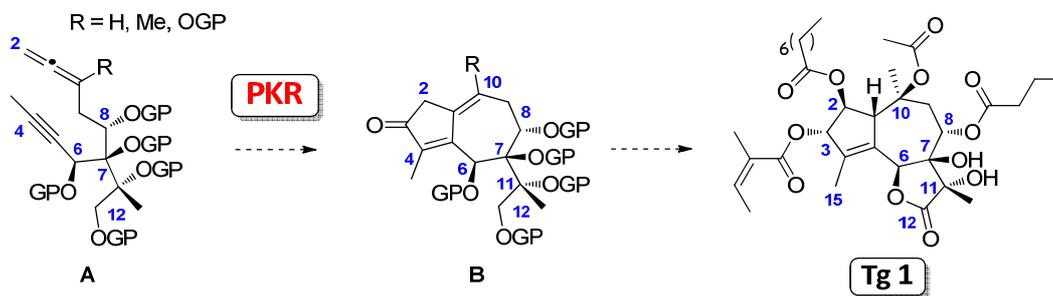


Schéma 209

Deux régions ont été définies au niveau de la molécule, la **partie Sud**, comportant les centres asymétriques C6, C7, C8 et C11 contigus ainsi que le motif γ -lactonique, en bleu et la **partie Nord**, comprenant les centres stéréogènes C10, C1, C2 et C3, en rouge (Figure 46)

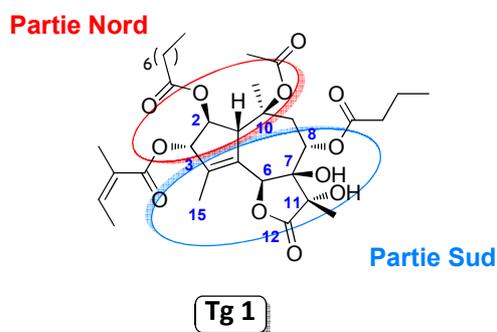


Figure 46

La synthèse de la thapsigargine selon cette stratégie a été étudiée selon deux approches.

La première approche repose sur la mise en place de façon précoce du centre C7 sous la forme d'un époxyde C obtenu par réaction d'époxydation de Sharpless. Cet époxyde offre une grande liberté dans la construction des trois bras carbonés autour de ce carbone (Figure 47).

Stratégie de première génération

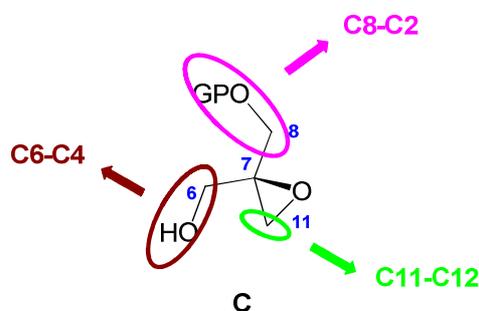
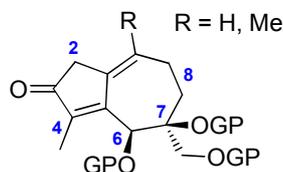


Figure 47

Pour valider cette stratégie, le modèle **92** comportant le squelette sesquiterpénique [5.3.0] ainsi que les centres stéréogènes en position 6 et 7 a été synthétisé dans un premier temps (Figure 48).



92

Figure 48

Après optimisation de la séquence réactionnelle, les allène-yne précurseurs de la réaction de Pauson-Khand, **139** et **140**, ont finalement pu être élaborés en treize et douze étapes respectivement à partir de l'époxyde (**R**)-**88** avec un rendement global de 8.5% pour R = Me et 3.5% pour R = H (Schéma 210).

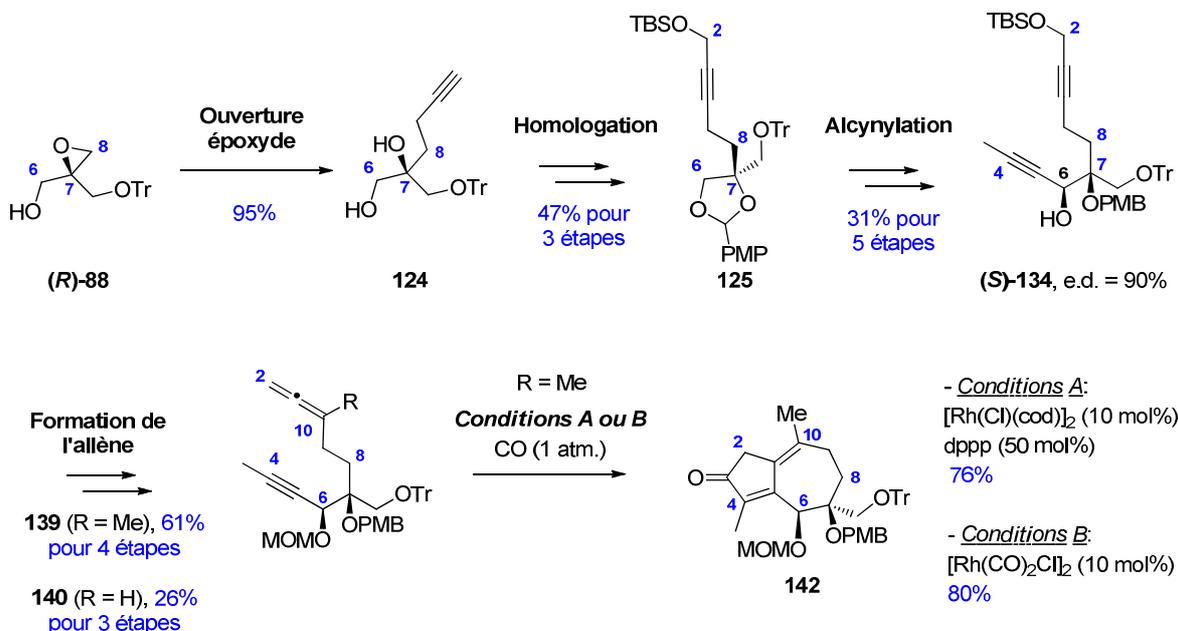


Schéma 210

Cette approche repose sur l'ouverture de l'époxyde (**R**)-**88** par un groupe propargylique pour conduire au diol **124** puis sur la construction du **bras Nord** par homologation (formation de **125**) et enfin du **bras Sud** par une séquence alcynylation et réduction asymétrique pour aboutir à l'alcool propargylique (**S**)-**134**. Une dernière étape de formation d'allènes a permis l'élaboration des composés **139** et **140** avec R = Me ou R = H respectivement.

Au final, ces deux allène-yne **139** et **140** ont été engagés dans des réactions de Pauson-Khand (PKR). Les deux systèmes bicycliques 5-7 attendus **142** et **143** ont pu être formés avec des rendements respectifs de 80% et 37%.

La synthèse du bicyclic **142** a fait l'objet d'une publication.¹⁴⁵

La synthèse du produit naturel a été étudiée selon une stratégie proche de celle établie pour la synthèse du modèle.

Après optimisation, la **partie Sud**, sous la forme de l'aldéhyde **167**, a été installée en douze étapes avec un rendement global de 17% à partir de l'époxyde (**S**)-**88**. La première étape clé de la synthèse a consisté en l'ouverture de l'époxyde par un groupe vinyle pour donner le diol (**S**)-**101**. Puis, une séquence alcynylation et réduction asymétrique a permis d'accéder à l'alcool propargylique **161**. Enfin, l'aldéhyde **167** a été élaboré après formation du motif lactonique et oxydation (Schéma 177).

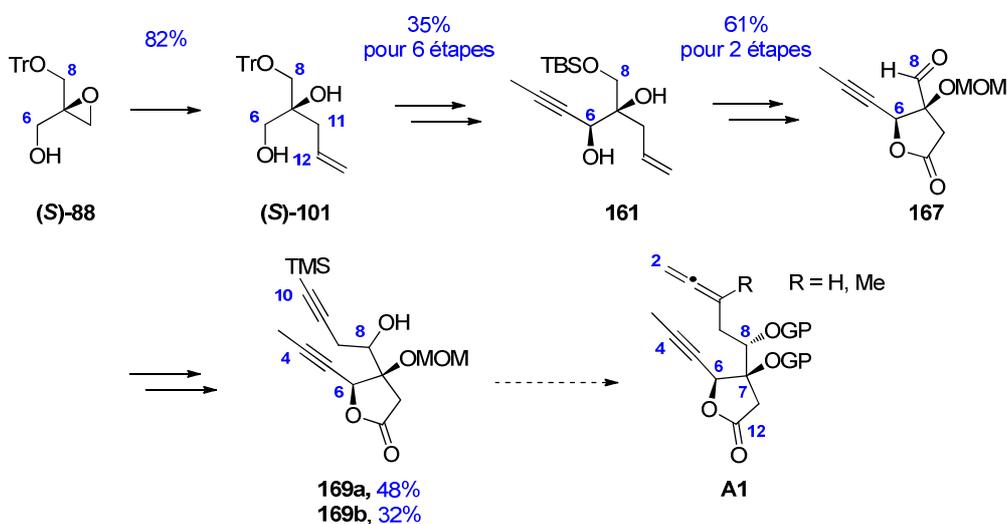


Schéma 211

La première étape pour la construction de la **partie Nord** a été réalisée par réaction de propargylation en version non asymétrique de Fandrick avec formation d'un mélange de diastéréoisomères **169a** et **169b** avec des rendements respectifs de 48% et 32%. Cependant, à ce stade, en vue de la formation de l'allène-yne de type **A1**, la protection de l'alcool propargylique en C8 ainsi que le clivage du groupe TMS en C10 a été difficile voire impossible.

En parallèle de la première approche de synthèse, une **deuxième voie** a été initiée. Elle visait à établir dès les premières étapes, les centres asymétriques contigus en C6, C7, C8 et C11 avec formation du cycle lactonique afin d'établir la **partie Sud**.

La stratégie envisagée repose sur la fonctionnalisation de l'énynol **176**. Ce produit de départ est particulièrement adapté car il comporte déjà les différentes fonctions nécessaires pour

l'élaboration du produit final. L'ordre des différentes étapes de synthèse est parfaitement modulable (Figure 49).

Stratégie de deuxième génération

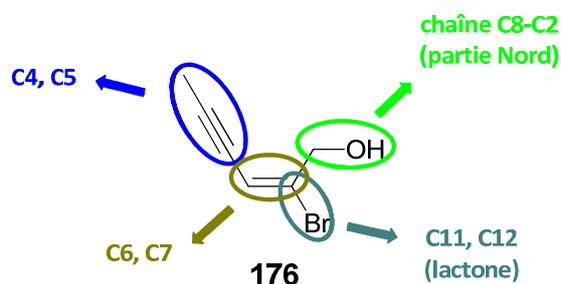


Figure 49

Il a été élaboré dans un premier temps l'énynol bromé **176** en quatre étapes à grande échelle et avec un rendement global de 31%, à partir de l'alcool propargylique.

Dans cette stratégie également, l'étape de propargylation n'a pu être réalisée en version asymétrique. La suite de la synthèse a donc été réalisée en série racémique à partir de l'alcool homopropargylique (+/-)-**182**. L'addition du lithien vinylique correspondant sur le pyruvate de méthyle a conduit à la formation de deux γ -lactones diastéréoisomériques (+/-)-**184a** et (+/-)-**184b** en mélange équimolaire avec un rendement de 39% pour chacune d'entre elles.

La réaction de dihydroxylation de la double liaison en C6-C7 de la lactone (+/-)-**184b** a été effectuée en simple induction pour donner accès au seul diastéréoisomère (+/-)-**185**. Les configurations relatives de ces différentes lactones n'ont pour l'instant pas pu être déterminées.

Après une étape de déprotection en C1 et de protection en C6, ce sont deux lactones régioisomères (+/-)-**187** et (+/-)-**188** qui ont été isolées de façon quantitative en proportion 1:2.

Au final ces deux lactones ont été obtenues, à partir de l'alcool propargylique, en dix étapes avec un rendement global de 11%, sans réelle optimisation (Schéma 212).

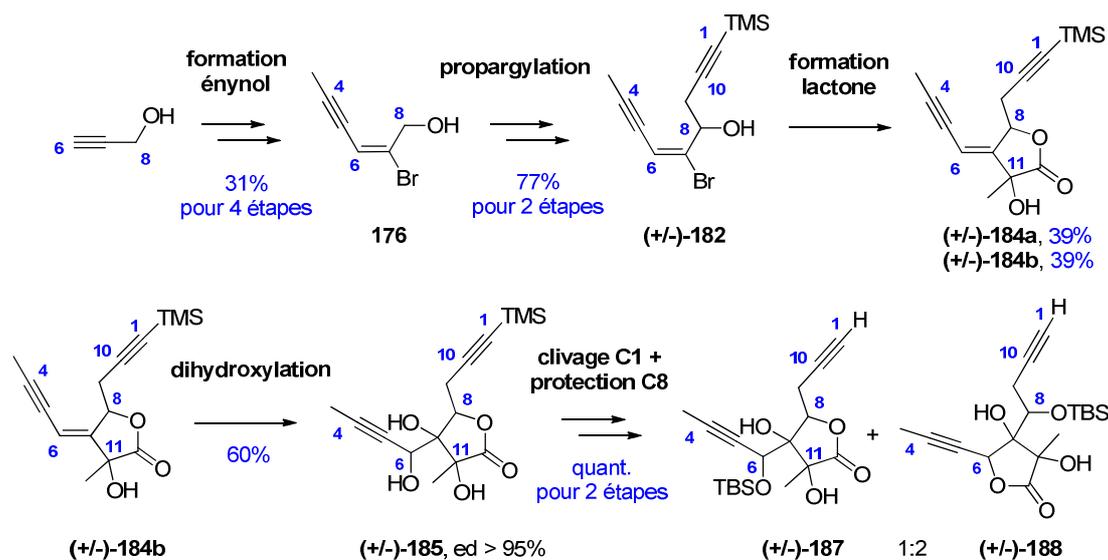


Schéma 212

Un premier travail d'optimisation de ces deux approches consisterait, tout d'abord, à valider la réaction de propargylation asymétrique permettant de contrôler le centre C8.

D'autre part, il serait également intéressant de gérer au mieux les problèmes de translactonisation qui rendent l'avancement de la synthèse particulièrement difficile.

Enfin, et plus spécialement dans le cadre de la deuxième approche, il est impératif de déterminer la configuration des centres asymétriques des différents intermédiaires par des expériences RMN ou par cristallisation.

La mise en place de l'alcool tertiaire en C10 de la Tg constitue un des points importants de la synthèse de ce produit naturel.

Dans les approches précédentes, à l'issue de la réaction de Pauson-Khand allène-yné à partir de **A**, l'installation du centre en C10 était envisagée à partir de la diénone **B**.

Une autre voie, totalement inédite, a été étudiée. Elle consiste à réaliser une réaction de Pauson-Khand allénol-yné à partir de **C** permettant d'aboutir directement à l'éther d'énol **D**. Cet éther d'énol sera ensuite converti en cétone, aisément transformable en alcool tertiaire par méthylation (Schéma 213).

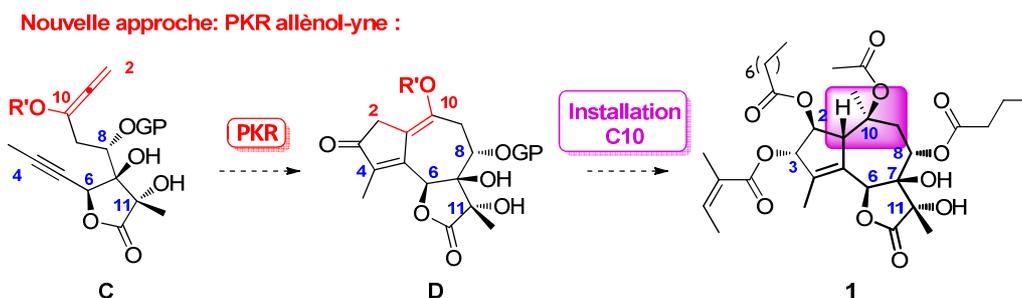


Schéma 213

Une étude méthodologique a été initiée à partir de différents modèles pour étudier la réaction de Pauson-Khand allénol-yne.

Deux séries ont été étudiées dans ce travail préliminaire : une, en série carbonée et une autre, en série azotée. D'autre part, trois groupements ont été examinés pour protéger l'éther d'énol obtenu : un carbamate, un benzyle et un PMB.

Les allénols **201** et **203** ont été engagés dans des réactions de Pauson-Khand avec étude de deux systèmes catalytiques, $[\text{Rh}(\text{Cl})(\text{CO})_2]_2$ et $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$.

En série carbonée, quand R est un groupe méthyle, les meilleurs rendements, en série carbamate et benzyle, ont été obtenus en présence de 10 mol% de $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ et 50 mol% de dppp dans le toluène à reflux sous une atmosphère de CO. Dans ces conditions, les bicycles **191a(Me)** et **191b(Me)** ont été formés respectivement de façon quantitative et avec un rendement de 90%.

Quand R est un groupe éthyle, des premiers essais ont permis l'élaboration des produits **191a(Et)** et **191c(Et)** avec des rendements respectifs de 78% et 59%. Le système mis en jeu comprend 10 mol% de $[\text{Rh}(\text{Cl})(\text{CO})_2]_2$ et 50 mol% de dppp, dans le toluène à reflux, toujours sous une atmosphère de CO (Figure 50).

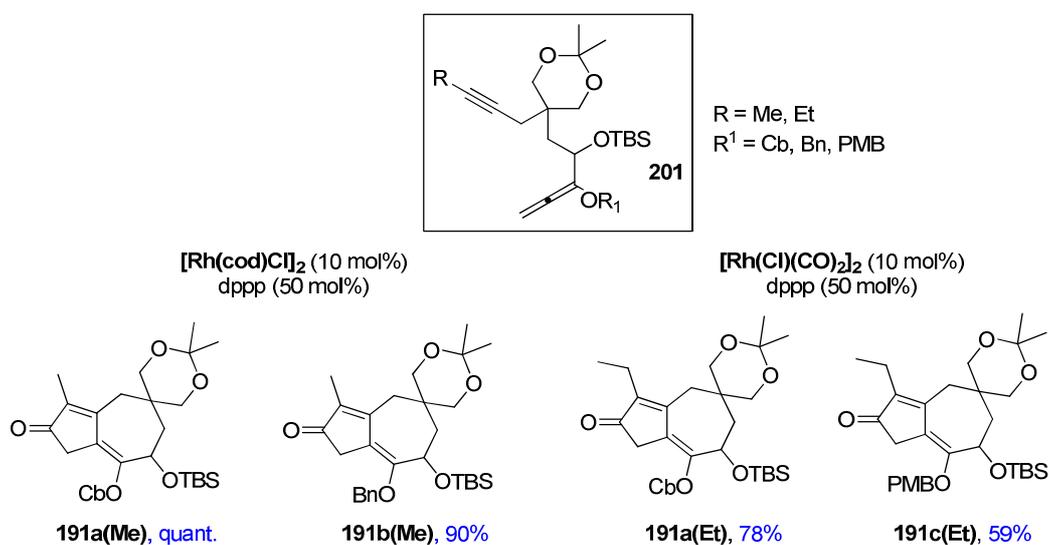


Figure 50

En série azotée, c'est le système catalytique composé de 10 mol% de $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ et 50 mol% de dppp dans le toluène à reflux sous une atmosphère de CO qui a été mis en œuvre. De cette façon, les bicycles **194a** et **194b** ont été construits avec des rendements respectifs de 42% et 43% (Figure 51).

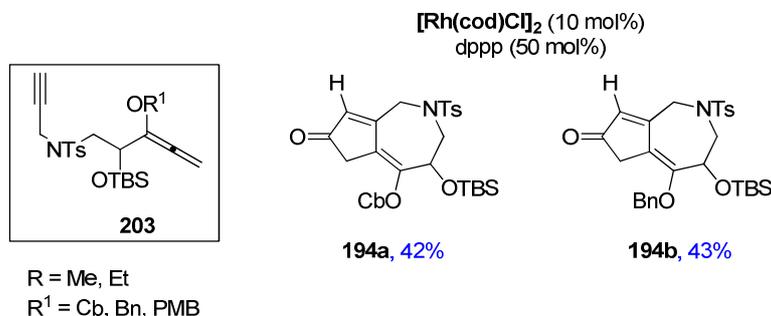


Figure 51

Cette étude méthodologique, totalement inédite, a permis l'élaboration de produits de Pauson-Khand comportant une fonction éther d'énol avec de très bons rendements aussi bien en série carbonée qu'azotée. Ce travail est actuellement étendu à des substrats oxygénés.

Les fonctions éther d'énol de ces produits devront être converties en cétones pour être ensuite transformées en alcools tertiaires par méthylation. Une application à la synthèse de la Tg **1** sera ensuite réalisée.

Il sera important de connaître le mécanisme intrinsèque de cette réaction de Pauson-Khand allénol-yne.

En perspective, et pour répondre aux différents problèmes rencontrés au cours des deux premières approches de synthèse, une stratégie de **troisième génération** pourrait être envisagée en reprenant, en partie, les points forts de chacune des deux voies initiales. En effet, à partir de l'alcool primaire **A**, correspondant au squelette C8-C2, des réactions d'alcynylation puis réduction asymétrique conduirait à l'alcool propargylique **B** comportant une fonction iodure de vinyle. Après formation de la lactone 6,12 par réaction avec le pyruvate de méthyle (synthèse de **C**), la lactone **D**, possédant les quatre centres stéréogènes contigus de la **partie Sud**, serait isolée par réaction de dihydroxylation de la double liaison trisubstituée en C7-C8 (Schéma 214).

Stratégie de troisième génération

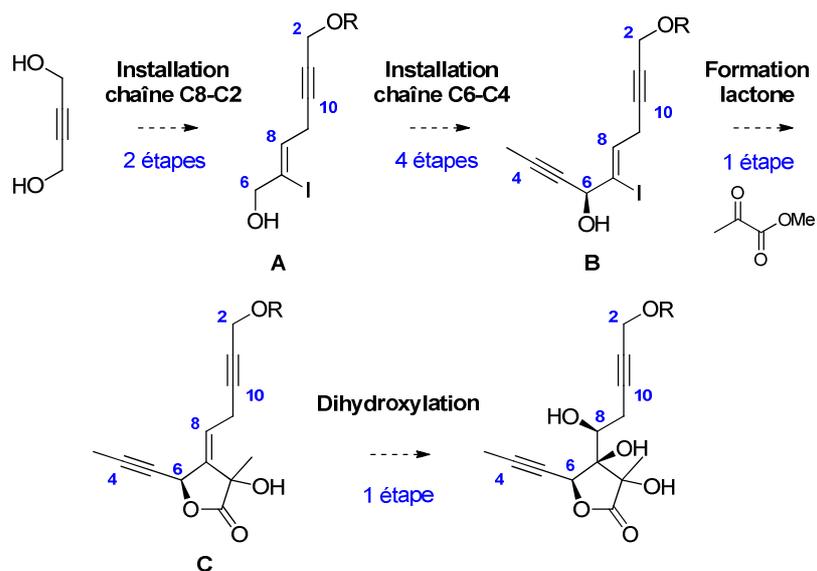


Schéma 214

Cet intermédiaire hautement fonctionnalisé **D** pourrait être généré en huit étapes à partir du butyne-1,4-diol commercial.

Références bibliographiques

- ¹ a) Devreese, A. A.; Declercq, P. J.; Vandewalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4767–4770; b) Devreese, A. A.; Demuyne, M.; Declercq, P. J.; Vandewalle, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3049–3054; c) Devreese, A. A.; Demuyne, M.; De Clercq, P. J.; Vandewalle, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3039–3048.
- ² Edgar, M. T.; Greene, A. E.; Crabbe, P. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 159–160.
- ³ Rigby, J. H.; Wilson, J. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8217–8224.
- ⁴ Kutshabsky, I.; Reck, G.; Pfeiffer, D.; Ripperger, H. *Z. Chem.* **1984**, *24*, 24.
- ⁵ a) Christensen, S. B.; Rasmussen, U.; Sandberg, F. *Acta Pharm. Suec.* **1978**, *15*, 133–136; b) Christensen, S. B.; Larsen, I. K.; Rasmussen, U.; Christophersen, C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 649–652.
- ⁶ a) Christensen, S. B.; Norup, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 107; b) Christensen, S. B. *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1988**, *42*, 623; c) Andersen, A.; Cornett, C.; Lauridsen, A.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 340–346; d) Christensen, S. B.; Andersen, A.; Smitt, U. W. *Prog. Chem. Nat. Prod.* **1997**, *71*, 129–127; e) Liu, H.; Jensen, K. G.; Tran, L. M.; Chen, M.; Zhai, L.; Olsen, C. E.; Sohoel, H.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T.; Christensen, S. B. *Phytochem.* **2006**, *67*, 2651–2658; f) Lambert, M.; Wolfender, J. L.; Staack, D.; Christensen, S. B.; Hostettmann, K.; Jaoszewski, J. W. *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 727–735.
- ⁷ a) Ley, S. V.; Antonello, A.; Balskus, E. P.; Booth, D. T.; Christensen, S. B.; Cleator, E.; Gold, H.; Högenauer, K.; Hünger, U.; Myers, R. M.; Oliver, S. F.; Simic, O.; Smith, M. D.; Søhoel, H.; Woolford, A. J. A. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 12073–12078; b) Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996–6000.
- ⁸ a) Appendino, G.; Prosperini, S.; Valdivia C.; Ballero, M.; Colombano, G.; Billington, R. A.; Genazzani, A. A.; Sterner, O. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1213–1217; b) Pagani, A.; Pollastro, F.; Spera, S.; Ballero, M.; Sterner, O.; Appendino, G. *Nat. Prod. Com.* **2007**, *2*, 637–642.
- ⁹ Ollivier, A.; Grougnet, R.; Cachet, X.; Meriane, D.; Ardisson, J.; Boutefnouchet, S.; Deguin, B. *J. Chromatogr. B* **2013**, *926*, 16–20.
- ¹⁰ a) Drew, D. P.; Krichau, N.; Reichwald, K.; Simonsen, H. T. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 581–599; b) Schall, A.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2353–2364.
- ¹¹ Christensen, S. B.; Andersen, A.; Smitt, U. W. *Fortschr. Chem. Org. Naturst* **1997**, *71*, 129–167.
- ¹² Ghantous, A.; Gali-Muhtasib, H.; Vuorela, H.; Saliba, N. A.; Darwiche, N. *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 668–678.
- ¹³ a) Wootton, L. L.; Michelangeli, F. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 6970–6976; b) Legrand, G.; Humez, S.; Slomianny, C.; Dewailly, E.; Vanden Abeele, F.; Mariot, P.; Wuytack, F.; Prevarskaya, N. *J. Biol. Chem.* **2004**, *276*, 47608–47614.
- ¹⁴ a) Toyoshima, C.; Nomura, H. *Nature* **2002**, *418*, 605–611; b) Toyoshima, C.; Nakasako, M.; Nomura, H.; Ogawa, H. *Nature* **2000**, *405*, 647–655; c) Toyoshima, C.; Nomura, H.; Sugita, Y. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2003**, *986*, 1–8; d) Olesen, C.; Picard, M.; Winther, A.M.; Gyrupe, C.; Morth, J. P.; Oxvig, C.; Møller, J. V.; Nissen, P. *Nature* **2007**, *450*, 1036–1042; e) Montigny, C.; Picard, M.; Lenoir, G.; Gauron, C.; Toyoshima, C.; Champeil, P. *Biochemistry* **2007**, *46*, 15162–15174.
- ¹⁵ a) Paula, S.; Ball, W. J. *Proteins* **2004**, *56*, 595–606; b) Singh, P.; Mhaka, A. M.; Christensen, S. B.; Gray, J. J.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3005–3014.
- ¹⁶ Winther, M.; Liu, H.; Sonntag, Y.; Olesen, C.; Le Maire, M.; Sohoel, H.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B.; Nissen, P.; Møller, J. V. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 28883–28892.
- ¹⁷ Skytte, D. M.; Møller, J. V.; Liu, H.; Nielsen, H. Ø.; Svenningsen, L. E.; Jensen, C. M.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5634–5646.
- ¹⁸ Søhoel, H.; Liljefors, T.; Ley, S. V.; Oliver, S. F.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Olsen, C. E.; Isaacs, J. T.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7005–7011.
- ¹⁹ Parray, A.; Siddique, H. R.; Nanda, S.; Konety, B. R.; Saleem, M. *Biologics: Targets and Therapy* **2012**, *6*, 267–276.
- ²⁰ Denmeade, S. R.; Mhaka, A. M.; Rosen, D. M.; Brennen, W. N.; Dalrymple, S.; Dach, I.; Olesen, C.; Gurel, B.; DeMarzo, A. M.; Wilding, G.; Carducci, M. A.; Dionne, C. A.; Moller, J. V.; Nissen, P.; Christensen, S. B.; Isaacs, J. T. *Sci. Transl. Med.* **2012**, *4*, 140ra86.
- ²¹ Christensen, S. B.; Skytte, D. M.; Denmeade, S. R.; Dionne, C.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Isaacs, J. T. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2009**, *9*, 276–294.
- ²² Denmeade, S. R.; Jakobsen, C. M.; Janssen, S.; Khan, S. R.; Garrett, E. S.; Lilja, H.; Christensen, S. B.; Isaacs, J. T. *J. Natl. Cancer Inst.* **2003**, *95*, 990–1000.
- ²³ Arnou, B.; Montigny, C.; Morth, J. P.; Nissen, P.; Jaxel, C.; Møller, J. V.; le Maire, M. *Biochem. Soc. Trans.* **2011**, *39*, 823–831.

- ²⁴ L'artémisinine posséderait également des propriétés inhibitrices de cette enzyme. Ces propriétés sont dernièrement controversées : Arnou, B.; Montigny, C.; Morth, J. P.; Nissen, P.; Jaxel, C.; Møller, J. V.; le Maire, M. *Biochem. Soc. Trans.* **2011**, *39*, 823–831.
- ²⁵ a) Christensen, S. B.; Andersen, A.; Kromann, H.; Treiman, M.; Tombal, B.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1273-1280; b) Søhoel, H.; Liljefors, T.; Ley, S. V.; Oliver, S. F.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Olsen, C. E.; Isaacs, J. T.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7005-7011; c) Andrews, S. P.; Tait, M. M.; Ball, M.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1427–1436; d) Jakobsen, C. M.; Denmeade, S. R.; Isaacs, J. T.; Gady, A.; Olsen, C. E.; Christensen, S. B. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4696-4703; e) Oliver, S. F.; Hogenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996-6000; f) Andrews, M. P.; Ball, M.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Oliver, S.; Hogenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Hunger, U.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5688-5712; g) Schall, A.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2353–2364.
- ²⁶ Ball, M.; Andrews, S. P.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 663-666.
- ²⁷ Manzano, F. L.; Guerra, F. M.; Morano-Dorado, F. J.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2879-2882.
- ²⁸ Kaliappan, K. P.; Nandurdikar, R. S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3613-3614.
- ²⁹ Thèse de F. Macé, Université de Grenoble, **2012**.
- ³⁰ Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455; b) Carret, S.; Deprés, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873.
- ³¹ Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V.; Harborne, J.B. *Natural Products; Their Chemistry and Biological Significance*, 1^{ère} ed., Longman: **1994**.
- ³² Foley, D. A.; Maguire, A. R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1131-1175.
- ³³ Mehta, G.; Umarye, J. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1063-1066.
- ³⁴ Narkunan, K.; Shiu, L. -H.; Liu, R. -S. *Synlett* **2000**, *9*, 1300-1302.
- ³⁵ Deak, H. L.; Stokes, S. S.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5152-5153.
- ³⁶ Deak, H. L.; Williams, M. J.; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5785-5788.
- ³⁷ Yeh, M. -C. P.; Tsao, W. -C.; Cheng, S. -T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2902-2904.
- ³⁸ Booker-Milburn, K. I.; Thompson, D. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2315-2321.
- ³⁹ Wender, P. A.; Takahashi, H.; Witulski, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4720-4721.
- ⁴⁰ Trost, B. M.; Toste, F. D.; Shen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2379-2380.
- ⁴¹ a) Lee, H. W.; Kwong, F. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 789-811; b) Inagaki, F.; Kitagaki, S.; Mukai, C. *Synlett* **2011**, *5*, 594-614; c) Alcaide, B.; Almendros, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3377-3383.
- ⁴² Ne seront pas développées dans ce chapitre les réactions hétéro-Pauson-Khand. Pour quelques exemples, se référer à: a) Bates, R.; Dridhar, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8104-8105; b) Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 778-779; c) Gao, P.; Xu, P.-F.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2592-2593.
- ⁴³ a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc. D: Chem. Comm.* **1971**, 36; b) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 977-979; c) Pauson, P. L.; Khand, I. U. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, *295*, 2-14.
- ⁴⁴ a) Exon, C.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2477-2478; b) Magnus, P.; Principe, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4851-4854.
- ⁴⁵ Shambayati, S.; Crewel, W. E.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5289-5292.
- ⁴⁶ Jeong, N.; Hwang, S. H.; Lee, Y.; Chung, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3159-3160.
- ⁴⁷ a) Blanco-Urgoiti, J.; Casarrubios, L.; Dominguez, G.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5763-5765; b) Blanco-Urgoiti, J.; Abdi, D.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 67-74.
- ⁴⁸ Muller, J.-L.; Ricker, A.; Leitner, W. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 287-291.
- ⁴⁹ Garcia Ruano, J. L.; Torrente, E.; Parra, A.; Aleman, J.; Martin-Castro, A. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6583-6599.
- ⁵⁰ a) Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 797-808; b) Hiroi, K.; T. Watanabe, Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 891-895.
- ⁵¹ Ferrer, C.; Riera, A.; Verdaguier, X. *Organometallics* **2009**, *28*, 4571-4576.
- ⁵² Pour la préparation du ligand **5**, se référer à : Maitro, G.; Vogel, S.; Sadaoui, M.; Prestat, G.; Madec, D.; Poli, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5493-5496.
- ⁵³ Negishi, E.-I.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2568-2569.
- ⁵⁴ Hicks, F. A.; Berk, S. C.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9450-9451.
- ⁵⁵ Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11688-11689.
- ⁵⁶ Pour la préparation du catalyseur (S,S)(ebthi)Ti(CO)₂, se référer à: Smith, J. A.; Brintzinger, H. H. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *218*, 159-167.
- ⁵⁷ Shibata, T.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9852-9853.
- ⁵⁸ Jeong, N.; Lee, S.; Sung, B. K. *Organometallics* **1998**, *17*, 3642-3644.

- ⁵⁹ Jeong, N.; Sung, B. K.; Choi, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6771-6772.
- ⁶⁰ Kim, D. E.; Kim, I. S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Jeong, N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7985-7889.
- ⁶¹ Vazquez-Romero, A.; Cardenas, L.; Blasi, E.; Verdaguer, X.; Riera, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3104-3107.
- ⁶² Krafft, M. E.; Kyne, G. M.; Hirose, C.; Schmidt, P.; Abboud, K. A.; L'Hélias, N. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11782-11792.
- ⁶³ Nomura, I.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 10-13.
- ⁶⁴ Fujioka, K.; Yokoe, H.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 244-247.
- ⁶⁵ Winkler, J. D.; Lee, E. C. Y.; Nevels, L. I. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1489-1491.
- ⁶⁶ Pour quelques exemples, se référer à : a) Smit, W. A.; Tumanov, V. V.; Zatonky G. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, *52*, 2461-2466; b) Tumanov, V. V.; Smit, W. A. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2005**, *180*, 1279-1283.
- ⁶⁷ Nasaraka, K.; Shibata, T. *Chem. Lett.* **1994**, 315-318.
- ⁶⁸ Kent, J. L.; Wan, H.; Brummond, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2407-2410.
- ⁶⁹ Wan, H.; Brummond, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 931-934.
- ⁷⁰ Brummond, K. M.; Chen, H.; Fisher, K. D.; Kerekes, A. D.; Rickards, B.; Still, P. C.; Geib, S. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1931-1934.
- ⁷¹ Grillet, F.; Brummond, K. M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3737-3754.
- ⁷² Bayden, A.S.; Brummond, K. M.; Jordan, K. D. *Organometallics* **2006**, *25*, 5204-5206.
- ⁷³ Ahmar, M.; Locatelli, C.; Colombier, D.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5281-5284.
- ⁷⁴ Nasaraka, K.; Shibata, T. *Chem. Lett.* **1994**, 315-318.
- ⁷⁵ Ahmar, M.; Locatelli, C.; Colombier, D.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5281-5284.
- ⁷⁶ Mukai, C.; Nomura, I.; Yamanishi, K.; Hanaoka, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1755-1758.
- ⁷⁷ Mukai, C.; Hirose, T.; Teramoto, S.; Kitagaki, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10983-10994.
- ⁷⁸ Brummond, K. M.; Kerekes, A. D.; Wan, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5156-5163.
- ⁷⁹ Hirose, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1061-1066.
- ⁸⁰ a) Brummond, K. M.; Lu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5087-5088; b) Brummond, K. M.; Lu, J.; Petersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4915-4920.
- ⁸¹ Grillet, F.; Huang, C.; Brummond, K. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6304-6307.
- ⁸² Ding, C.-H.; Hou, X.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914-1937.
- ⁸³ Haruta, R.; Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7667-7670.
- ⁸⁴ Ikeda, N.; Arai, I.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 483-486.
- ⁸⁵ Lai, C.; Soderquist, J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 799-802.
- ⁸⁶ Fürstner, A.; Bindl, M.; Jean, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9272-9278.
- ⁸⁷ Minowa, N.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3697-3704.
- ⁸⁸ Loh, T.-P.; Lin, M.-J.; Tan, K.-L. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 507-509.
- ⁸⁹ a) Hirayama, L. C.; Dunham, K. K.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5173-5176; b) Haddad, T. D.; Hirayama, L. C.; Buckley, J. J.; Singaram, B. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 889-898.
- ⁹⁰ Fouché, M.; Rooney, L.; Barrett, A. G. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3060-3070.
- ⁹¹ Lee, K.-C.; Lin, M.-J.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2004**, 2456-2457.
- ⁹² Brown, H. C.; Khire, U. R.; Narla, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8130-8131.
- ⁹³ Guinchard, X.; Roulland, E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4700-4703.
- ⁹⁴ Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Chen, X. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8323-8324.
- ⁹⁵ a) Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Jung, W.-H.; Lee, S.-S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7095-7098; b) Yu, C.-M.; Yoon, S.-K.; Choi, H.-S.; Baek, K. *Chem. Commun.* **1997**, 763-764; c) Yu, C.-M.; Choi, H.-S.; Yoon, S.-K.; Jung, W.-H. *Synlett* **1997**, 889-890.
- ⁹⁶ Yu, C. -M.; Kim, J. -M.; Shin, M. -S.; Cho, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5487-5490.
- ⁹⁷ Jain, P.; Wang, H.; Hook, K. N.; Antilla, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1391-1394.
- ⁹⁸ Nakajima, M.; Saito, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2449-2452.
- ⁹⁹ Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6392-6393.
- ¹⁰⁰ Evans, D. A.; Sweeney, Z. K.; Rovis, T.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12095-12096.
- ¹⁰¹ Trost, B. M.; Ngai, M.-Y.; Dong, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1900-1903.
- ¹⁰² Fandrick, D. R.; Fandrick, K. R.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Tang, W.; Gapacci, A. G.; Rodriguez, S.; Song, J. J.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7600-7601.
- ¹⁰³ S. Liu, J. T. Kim, C.-G. Dong, Y. Kishi, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4520-4523
- ¹⁰⁴ Pour la synthèse de **26**, se référer à: Namba, K.; Cui, S.; Wang, J.; Kishi, Y.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5417-5418.
- ¹⁰⁵ Weiss, A. H. *Dinuclear Zinc-Catalyzed Asymmetric Alkynylation: Development and Application to the Synthesis of Natural Products*, 2008, Stanford University.
- ¹⁰⁶ Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6717-6725.
- ¹⁰⁷ Trost, B. M.; Rudd, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1467-1470.
- ¹⁰⁸ Midland, M. M.; McDowell, D. C.; Hatch, R. L.; Tramontano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867-868.

- ¹⁰⁹ a) Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539-1546; b) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V.; Weissman, S. A.; Swaminathan, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6928-6333.
- ¹¹⁰ a) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926; b) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861-2863.
- ¹¹¹ a) Parker, K. A.; Ledebor, M. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3214-3217; b) Helal, C. J.; Magriotis, P. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938-10939.
- ¹¹² Wu, J.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9900-9918.
- ¹¹³ Debnar, T.; Wang, T.; Menche, D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2774-2777.
- ¹¹⁴ Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739.
- ¹¹⁵ Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3667-3670.
- ¹¹⁶ a) Bradshaw, C. W.; Hummel, W.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1532-1535; b) Ansari, M. H.; Kusumoto, T.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8271-8274.
- ¹¹⁷ Voir par exemple: a) Cozzi, P. G.; Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. -O.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5733-5736; b) Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 207-210; c) Wolf, C.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10996-10997; d) Shen, C.; Chen, L.; Tang, J.; Xu, M. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 413-418. e) Tan, L.; Chen, C.-yi; Tillyer, R. D.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 711-713.
- ¹¹⁸ a) Annand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687-9688. b) Boyall, D.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605-2606.
- ¹¹⁹ Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49-69.
- ¹²⁰ a) Fettes, A.; Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9274-9283; b) Saito, T.; Fuwa, H.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5274-5277.
- ¹²¹ Williams, B. D.; Smith III, A. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4584-4587.
- ¹²² Corey, E. J.; Cimprich, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151-3154.
- ¹²³ Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760-13761.
- ¹²⁴ Gou, S.; Ye, Z.; Huang, Z.; Ma, X. *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 374-379.
- ¹²⁵ Usanov, D. L.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1286-1289.
- ¹²⁶ a) Kang, J.-H.; Siddiqui, M. A.; Sigano, D. M.; Krajewski, K.; Lewin, N. E.; Pu, Y.; Blumber, P. M.; Lee, J.; Marquez, V. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2413-2416; b) Takao, K.-i.; Kojima, Y.; Miyashita, T.; Kentaro, Y.; Yamada, T.; Tadano, K.-i. *Heterocycles* **2009**, *77*, 167-172.
- ¹²⁷ Villieras, J.; Rambaud, M. *Synthesis* **1982**, 924-925.
- ¹²⁸ Honma, M.; Sawada, T.; Fujisawa, Y.; Utsugi, M.; Watanabe, H.; Umino, A.; Matsumura, T.; Hagihara, T.; Takno, M.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2860-2861.
- ¹²⁹ Joyasawal, S.; Lotesta, S. D.; Akhmedov, N. G.; Williams, L. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 988-991.
- ¹³⁰ Il est à noter qu'avec certains lots de CuBrMe₂S, l'ouverture de l'époxyde conduisait non pas à l'alcène attendu **101** mais au bromure correspondant en C8. Se référer à : Alexakis, A.; Jachiet, D.; Normant, J.F. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5607-5619.
- ¹³¹ L'excès énantiomérique du composé (**S**)-**101** a été déterminé par formation des esters de Mosher. Cet excès (90%) étant le même que celui de l'époxyde de départ, montre qu'il n'y a pas eu de transpositions de Payne.
- ¹³² Par exemple: a) Nagano, H.; Tada, A.; Isobe, Y.; Yajima, T. *Synlett* **2000**, *8*, 1193-1195; b) Yoshida, T.; Murai, M.; Abe, M.; Ichimaru, N.; Harada, T.; Nishioka, T.; Miyoshi, H. *Biochemistry* **2007**, *46*, 10365-10372; c) Abad, J. L.; Fabrias, G.; Camps, F. *Lipids* **2004**, *39*, 397-401.
- ¹³³ Nicolaou, K. C.; Namoto, K.; Ritzén, A.; Ulven, T.; Shoji, M.; Li, J.; D'Amico, G.; Liotta, D.; French, C. T.; Wartmann, M.; Altmann, K.-H.; Giannakakou, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9313-9323.
- ¹³⁴ Des conditions réductrices fortes (Li/NH₃) ont également été rapportées mais sont ici inadéquates étant donné la présence de la fonction alcyne. Wuts, P. G. M.; Greene, T.W. *Greene's protective groups in organic synthesis 4th ed*, 2006, Wiley Interscience.
- ¹³⁵ Bessodes, M.; Komiotis, D.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 579-580.
- ¹³⁶ Satish, M. K.; Ravindranathan, K. P. *Synlett* **2009**, *11*, 1809-1811.
- ¹³⁷ O'Connor, P. D.; Knight, C. K.; Friedrich, D.; Peng, X.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1747-1754.
- ¹³⁸ Hale, K. J.; Cai, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4233-4236.
- ¹³⁹ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4159.
- ¹⁴⁰ Finkelstein, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528.
- ¹⁴¹ Ramharter, J.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1151-1153.
- ¹⁴² a) Trost, B. M.; O'Krongly, D. O.; Belletire, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595-7596; b) Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4929-4932; c) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Goldleski, P. G.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370-2374.
- ¹⁴³ Synthèse de **49** : a) Myers, A. G.; Zheng, B.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507-7507; b) Movassaghi, M.; Ahmad, O. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1838-1841.

- ¹⁴⁴ Pour la synthèse d'allène par réaction de Mitsunobu avec **49**, se référer à : a) Tenaglia, A.; Le Jeune, K.; Giordano, L.; Buon, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 636-639; b) Myers, A. G.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4492-4493.
- ¹⁴⁵ Tap, A.; Jouanneau, M.; Galvani, G.; Sorin, G.; Lannou, M.-I.; Férézou, J.-P.; Ardisson, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8140-8146.
- ¹⁴⁶ Grillet, F.; Huang, C.; Brummond, K. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6304-6307.
- ¹⁴⁷ Nous avons à notre disposition ~10g d'époxyde chiral (**R**)-**88**.
- ¹⁴⁸ Mizutani, H.; Watanabe, M.; Honda, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8929-8936.
- ¹⁴⁹ Parikh, J. R.; Doering, W. V. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.
- ¹⁵⁰ La mise en œuvre de la réaction aurait été difficile car elle impliquait l'emploi du propyne.
- ¹⁵¹ Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.
- ¹⁵² Lu, R. J.; Liu, D.; Giese, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2817-2819.
- ¹⁵³ Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935-938.
- ¹⁵⁴ Smith, III A. B.; Freeze, B. S.; Xian, M.; Hirose, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1825-1827.
- ¹⁵⁵ Imagawa, H.; Tsuchihashi, T.; Singh, R. K.; Yamamoto, H.; Sugihara, T.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 152-153.
- ¹⁵⁶ Rozners, E.; Xu, Q. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3999-4001.
- ¹⁵⁷ A grande échelle, cette étape de déprotection nous semblait risquée.
- ¹⁵⁸ En RMN, il a été noté la disparition des protons éthyléniques de la double liaison terminale.
- ¹⁵⁹ De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piantatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6979.
- ¹⁶⁰ Pour quelques exemples d'oxydation d'alcools primaires β -hydroxylés: a) Ghosh, A. K.; Yuan, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3120-3123 ; b) Leduc, A. B.; Kerr, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7945-7948; c) Clark, D. A.; De Riccardis, F.; Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11391-11426.
- ¹⁶¹ Les différents traitements aqueux ont été inefficaces quant à la suppression de ces résidus.
- ¹⁶² Fandrlick, D. R.; Fandrlick, K. R.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Johnson, C. S.; Lee, H.; Song, J. J.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 88-91.
- ¹⁶³ Fandrlick, D. R.; Reeves, J. T.; Song, J. *PCT Int. Appl.* 2010141328, 2010.
- ¹⁶⁴ Goto, R.; Okura, K.; Sakazaki, H.; Sugawara, T.; Matsuoka, S.; Inoue, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6659-6672.
- ¹⁶⁵ Yang, P.-Y.; Liu, K.; Ngai, M. H.; Lear, M. J.; Wenk, M. R.; Yao, S. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 656-666.
- ¹⁶⁶ Pilli, R. A.; Robello, L. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 938-944.
- ¹⁶⁷ Fürstner, A.; Bonnekessel, M.; Blank, J. T.; Radkowski, K.; Seidel, G.; Lacombe, F.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8762-8783.
- ¹⁶⁸ Ce rapport a été déterminé par formation des esters de Mosher après examen des déplacements chimiques des protons H₁₅ de chacun des diastéréoisomères nouvellement formés.
- ¹⁶⁹ a) Lehigh, F.; Hopf, H.; Grunenberg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *14*, 2705-2718; b) Dudnik, A. S.; Sromek, A. W.; Rubina, M.; Kim, J. T.; Kellin, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1440-1452; c) Sromek, A. W.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10500-10501.
- ¹⁷⁰ a) Kerr, D. J.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1740-1743; b) Trost, B. M.; Yang, H.; Dong, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9789-9805.
- ¹⁷¹ Sniady, A.; Morreale, M. S.; Dembinski, R. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 199-208.
- ¹⁷² Couladouros, E. A.; Dakanali, M.; Demadis, K. D.; Vidali, V. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4430-4433.
- ¹⁷³ L'examen en RMN ¹H de ces deux lactones (NOESY), n'a pas été concluant. Ces produits n'ont, par ailleurs, pu être cristallisés. Ces deux options de détermination structurale sont en cours d'optimisation.
- ¹⁷⁴ a) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547; b) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *In Transition Metals for Organic Synthesis*; Vol. 2; Beller, M.; Bolm, C., Eds; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- ¹⁷⁵ Pour des exemples de dihydroxylation selon Sharpless sur des oléfines de structures complexes, voir: a) Wender, P. A.; Schrier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9228-9231; b) Toschi, G.; Baird, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3221-3227; c) Carreira, E. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 18825-10826.
- ¹⁷⁶ Le produit de départ **184** a été récupéré après neutralisation de la phase aqueuse.
- ¹⁷⁷ L'examen en RMN ¹H du triol (+/-)-**185** (NOESY), n'a pas été concluant. Ces produits n'ont, par ailleurs, pu être cristallisés. Ces deux options de détermination structurale sont en cours d'optimisation.
- ¹⁷⁸ a) Morandi, B.; Wickens, Z. K.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2944-2948; b) Bigi, M. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7831-7834.
- ¹⁷⁹ Ahmar, M.; Chabanis, O.; Cauthier, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5277-5280.
- ¹⁸⁰ González-Gómez, Á.; Añorbe, L.; Poblador, A.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *1*, 1370-1377.
- ¹⁸¹ Les produits de dégradation sont principalement observés dans la série benzyle et n'ont pu être clairement identifiés à ce jour.

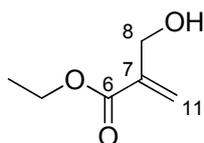
¹⁸² Sanger, A. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 120-129.

¹⁸³ a) Kobayashi, T.; Koga, Y.; Narasaka, K. *J. Organo. Chem.* **2001**, *624*, 73-87 ; b) Wang, H.; Sawyer, J.R.; Evans, P. A, Baik, M-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 342-345.

PARTIE EXPERIMENTALE

Partie expérimentale : Synthèse de première génération - élaboration d'un modèle

ethyl 2-(hydroxymethyl)acrylate **93**



C₆H₁₀O₃
130,14 g/mol

To a mixture of triethylphosphonoacetate (112.1 g, 500 mmol, 1 eq), a 30% aqueous solution (200 mL) of formaldehyde (75 g, 2.5 mol, 4 eq) and 10 mL of a solution 1M of H₃PO₄ at room temperature was added slowly (over 45 min) a saturated solution of potassium carbonate (121 g, 875 mmol, 1.75 eq) in water (100 mL). At the end of the addition, the mixture was warmed to 90°C and stirred for 1.5 h. Then, saturated ammonium chloride solution (200 mL) was added and the mixture was extracted with Et₂O (3x). The combined organic layers was MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ Et₂O 8:2 to 6:4) to afford the required ethyl 2-(hydroxymethyl)acrylate **93**, (52 g, 80%) as colourless oil.

RN: 10029-04-6

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 6.25 (br s, 1H, H_{11a}), 5.83 (br s, 1H, H_{11b}), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H₈), 4.28 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_{CH₂(ester)}), 1.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_{CH₃(ester)}).

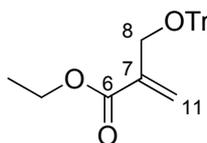
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 168.2 (Cq, C₆), 139.6 (Cq, C₇), 122.0 (CH₂, C₁₁), 66.2 (CH₂, C₈).

MS (ESI, m/z): 153 [MNa]⁺

Rf (pentane/ Et₂O 5:5) = 0.30

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

ethyl 2-((trityloxy)methyl)acrylate 94



C₂₅H₂₄O₃
372,46 g/mol

To a solution of ethyl 2-(hydroxymethyl)acrylate (65 g, 500 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (650 ml) was added pyridine (50.5 ml, 620 mmol, 1.24 eq), and after 5 mn was added triphenylmethyl chloride (153 g, 550 mmol, 1.1 eq) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15h, quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution at 0 °C, extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 95:5) to afford ethyl 2-(triphenylmethoxymethyl)propenoate (171 g, 92%) as a white solid.

RN: 131706-44-0

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.35-7.12 (m, 15H, H_{Ar}), 5.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{11a}), 5.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{11b}), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{CH2(ester)}), 3.76 (s, 2H, H₈), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{CH3(ester)}).

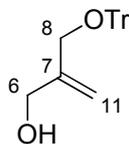
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 165.5 (C_q, C₆), 143.7 (C_q, C_{Ar}), 137.8 (C_q, C₇), 128.4 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 126.9 (CH, C_{Ar}), 124.2 (CH₂, C₁₁), 86.9 (C_q, C_{Tr}), 62.2 (CH₂, C₈), 60.4 (CH₂, C_{ester}), 14.1 (CH₃, C_{ester}).

MS (ESI, m/z): 395 [MNa]⁺

Rf (cyclohexane/ ethyl acetate 95:5) = 0.37

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

2-((trityloxy)methyl)prop-2-en-1-ol 95



C₂₃H₂₂O₂
330,42 g/mol

To a solution of ethyl 2-((trityloxy)methyl)acrylate (60.4 g, 162.3 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (600 ml) was added diisobutylaluminum hydride (1.1M in cyclohexane, 443 ml, 486.9 mmol, 3 eq) at -78 °C, and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 1h. The reaction mixture was quenched with an aqueous solution of NaOH 4N (2 L) at -78 °C and the mixture was warmed to room temperature. The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and evaporated.

The residue was purified by flash chromatography (pentane/ethyl acetate 1/0 to 95:5) to afford 2-((trityloxy)methyl)prop-2-en-1-ol (45.6 g, 85%) as a white solid.

RN: 510730-17-3

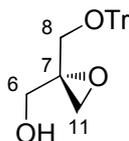
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.47-7.24 (m, 15H, H_{Ar}), 5.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{11a}), 5.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{11b}), 4.14 (s, 2H, H₆), 3.70 (s, 2H, H₈).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 145.4 (C_q, C₇), 143.8 (C_q, C_{Ar}), 128.5 (CH, C_{Ar}), 127.8 (CH, C_{Ar}), 127.0 (CH, C_{Ar}), 111.7 (CH₂, C₁₁), 87.0 (C_q, C_{Tr}), 65.3 (CH₂, C₈), 64.5 (CH₂, C₆).

MS (ESI, *m/z*): 353 [MNa]⁺

R_f (cyclohexane/ ethyl acetate 8:2) = 0.24

(S)-2-((trityloxy)methyl)oxiran-2-yl)methanol 88



C₂₃H₂₂O₃
346,42 g/mol

(-)-Diethyl tartrate (2.19 g, 10.61 mmol, 0.1 eq) was dissolved in anhydrous dichloromethane (120 mL) with 4Å MS (50 g). At -20°C, was added freshly distilled Ti(O-*i*Pr)₄ (3.14 mL, 10.61 mmol, 0.1 eq). The mixture was stirred at -20°C for 50 min and tert-butyl hydroperoxyde (5.5 M in decane, 58 mL, 318.20 mmol, 3 eq) was added. The solution was stirred at -20°C for an additional 50 min and 2-((trityloxy)methyl)prop-2-en-1-ol (34.5 g, 104.5 mmol, 1 eq) dissolved in anhydrous dichloromethane (120 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at -20°C overnight before being quenched with water (ca. 50 mL) and warmed at room temperature. A solution of NaOH 30% saturated NaCl (ca. 50 mL) was added and the mixture was vigorously stirred for 1.5h before being diluted with water and then filtered through a pad of Celite. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/ethyl acetate 98:2 to 95:5) to afford the required (S)-2-((trityloxy)methyl)oxiran-2-yl)methanol, (28.2 g, 78%) as a white powder.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.46-7.24 (m, 15H, H_{Ar}), 3.96-3.92 (dd, 1H, *J* = 12.3, 4.8 Hz, H_{6a}), 3.79-3.74 (dd, 1H, *J* = 12.3, 8.4 Hz, H_{6b}), 3.34-3.31 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, H_{8a}), 3.30-3.27 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, H_{8b}), 2.90 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, H_{11a}), 2.74 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, H_{11b}), 1.86-1.83 (dd, 1H, *J* = 8.4, 4.8 Hz, H_{OH}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 143.5 (Cq, C_{Ar}), 128.6 (CH, C_{Ar}), 127.9 (CH, C_{Ar}), 127.2 (CH, C_{Ar}), 87.0 (Cq, C_{Tr}), 64.6 (CH₂, C₈), 62.1 (CH₂, C₆), 49.0 (CH₂, C₁₁).

MS (ESI, m/z): 369 [MNa]⁺

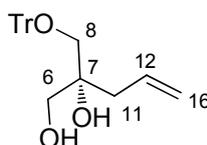
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.0$ (c 1.5, CHCl_3).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.6$ (c 1.5, CHCl_3) for its enantiomer.

Rf (CH_2Cl_2 / ethyl acetate 95:5) = 0.38

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

(R)-2-((trityloxy)methyl)pent-4-ene-1,2-diol 101



$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3$
374.47 g/mol

To a suspension of CuI (10.32 g, 54.19 mmol, 0.75 eq) in anhydrous THF (685 mL) was added dropwise at -20°C vinylmagnesium bromide (1 M in THF, 361 mL, 361.3 mmol, 5 eq). The green dark solution was stirred at -20°C for 30 min and then (*S*)-(2-((trityloxy)methyl)oxiran-2-yl)methanol (25 g, 72.2 mmol, 1 eq) dissolved in anhydrous THF (90 mL) was added. The solution was stirred overnight at -20°C before being quenched with an aqueous saturated solution of NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/ethyl acetate 98:2 to 95:5) to afford the required (*R*)-2-((trityloxy)methyl)pent-4-ene-1,2-diol, (22.2 g, 82%) as a colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 7.45-7.25 (m, 15H, H_{Ar}), 5.76-5.63 (dddd, 1H, $J = 15.9$, 11.4, 7.8, 7.5 Hz, H_{12}), 5.08 (dd, 1H, $J_{\text{trans}} = 15.9$ Hz, $\text{H}_{16\text{a}}$), 5.03 (dd, 1H, $J_{\text{cis}} = 11.9$ Hz, $\text{H}_{16\text{b}}$), 3.62 (dd, 1H, $J = 11.4$, 4.2 Hz, $\text{H}_{6\text{a}}$), 3.53 (dd, 1H, $J = 11.4$, 6.0 Hz, $\text{H}_{6\text{b}}$), 3.21 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, $\text{H}_{8\text{a}}$), 3.10 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, $\text{H}_{8\text{b}}$), 2.55 (s, 1H, $\text{H}_{\text{OH-C7}}$), 2.37 (dd, 1H, $J = 14.1$, 7.5 Hz, $\text{H}_{11\text{a}}$), 2.30 (dd, 1H, $J = 14.1$, 7.8 Hz, $\text{H}_{11\text{b}}$), 1.94 (dd, 1H, $J = 6.0$, 4.2 Hz, $\text{H}_{\text{OH-C6}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , ppm): 143.5 (C_q , C_{Ar}), 132.7 (CH , C_{12}), 128.6 (C_q , C_{Ar}), 127.9 (C_q , C_{Ar}), 127.2 (C , C_{Ar}), 118.8 (CH_2 , C_{16}), 86.9 (C_q , C_{Tr}), 73.7 (C , C_7), 66.8 (CH_2 , C_8), 66.4 (CH_2 , C_6), 39.4 (CH_2 , C_{11}).

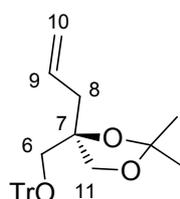
MS (ESI, m/z): 397 $[\text{MNa}]^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.5$ (c 1.5, CHCl_3).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.6$ (c 1.5, CHCl_3) for its enantiomer.

Rf (CH_2Cl_2 / ethyl acetate 95:5) = 0.26

(R)-4-allyl-2,2-dimethyl-4-((trityloxy)methyl)-1,3-dioxolane 102



$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_3$
414.54 g/mol

A solution of (*S*)-2-((trityloxy)methyl)pent-4-ene-1,2-diol (1.97 g, 5.27 mmol, 1 eq) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (44 mL) at room temperature before addition of 2-methoxypropen (1.31 mL, 13.7 mmol, 2.6 eq) and PPTS (53.0 mg, 0.21 mmol, 0.4 eq). The mixture was stirred at room temperature for 45 min before being quenched by addition of saturated aqueous NaHCO_3 . The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 95:5) to give 2.18 g (100%) of colourless oil.

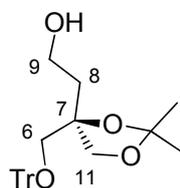
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 7.47-7.21 (m, 15H, H_{Ar}), 5.67 (dddd, $J = 17.3, 10.2, 7.3, 7.2$ Hz, 1H, H_9), 5.03 (d, $J_{\text{trans}} = 17.3$ Hz, 1H, H_{10a}), 5.00 (d, $J_{\text{cis}} = 10.2$ Hz, 1H, H_{10b}), 3.81 (s, 2H, H_{11}), 3.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_{6a}), 3.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_{6b}), 2.61 (dd, $J = 13.6, 7.2$ Hz, 2H, H_{8a}), 2.52 (dd, $J = 13.6, 7.3$ Hz, 1H, H_{8b}), 1.41 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{acét})$), 1.31 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{acét})$).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 143.5- 127.1 (C_{Ar}), 132.7 (CH, C₉), 118.8 (CH₂, C₁₀), 86.9 (C_q, C_{Tr}), 82.6 (C_q, C₇), 70.6 (CH₂, C₆), 66.5 (CH₂, C₁₁), 40.5 (CH₂, C₈), 27.0 (CH₃, CH_{3(acét)}).

MS (ESI, m/z): 437 [MNa]⁺

Rf (pentane/ ethyl acetate 95:5) = 0.62

(R)-2-(2,2-dimethyl-4-((trityloxy)methyl)-1,3-dioxolan-4-yl)ethanol 103



C₂₇H₃₀O₄
418,52 g/mol

A solution of (*R*)-4-allyl-2,2-dimethyl-4-((trityloxy)methyl)-1,3-dioxolane (327 mg, 0.79 mmol, 1 eq) in a dry mixture of CH₂Cl₂/MeOH (5 mL/ 10 mL) with Sudan III as indicator was ozonized at -78°C until the color changed from light red to transparent. The reaction mixture was purged with argon and NaBH₄ (302 mg, 7.90 mmol, 10 eq) was added in one portion. The reaction was warmed to room temperature and stirred for additional 1h10. The reaction was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl (5 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3x), dried and concentrated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/ethyl acetate 95:5 to 8:2) to give 315 mg (96%) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.44-7.23 (m, 15H, H_{Ar}), 3.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H_{11a}), 3.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H_{11b}), 3.66 (m, 1H, H_{9a}), 3.63 (m, 1H, H_{9b}), 3.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{6a}), 3.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{6b}), 2.55-2.53 (dd, *J* = 5.8, 5.1 Hz, 1H, H_{OH}), 2.07 (m, 1H, H_{8a}), 1.98 (m, 1H, H_{8b}), 1.41 (s, 3H, CH_{3(acét)}), 1.29 (s, 3H, CH_{3(acét)}).

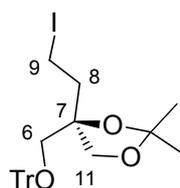
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 143.6 (C_q, C_{Ar}), 128.7 (CH, C_{Ar}), 127.9 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 109.9 (C_q, C_(acét)), 86.8 (C_q, C_{Tr}), 82.9 (C_q, C₇), 72.0 (CH₂, C₆), 65.8 (CH₂, C₁₁), 59.1 (CH₂, C₉), 37.5 (CH₂, C₈), 26.9 (CH₃, CH_{3(acét)}), 26.7 (CH₃, CH_{3(acét)}).

IR (film, cm⁻¹): 3433, 2930, 908, 732.

MS (ESI, m/z): 441 [MNa]⁺

R_f (CH₂Cl₂/ ethyl acetate 95:5) = 0.20

(R)-4-(2-iodoethyl)-2,2-dimethyl-4-((trityloxy)methyl)-1,3-dioxolane 104



C₂₇H₂₉I O₃
528,42 g/mol

A solution of (*R*)-2-(2,2-dimethyl-4-((trityloxy)methyl)-1,3-dioxolan-4-yl)ethanol (300 mg, 0.72 mmol, 1 eq) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (15 mL) at room temperature before addition of PPh₃ (395 mg, 1.51 mmol, 2.1 eq) and imidazole (102 mg, 1.51 mmol, 2.1 eq). After complete dissolution, a solution of I₂ (273 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added dropwise at 0°C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for additional 2h. The reaction was quenched with a saturated aqueous Na₂S₂O₃ (10 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et₂O 98:2) to give 360 mg (95%) of a white gum.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.44-7.25 (m, 15H, H_{Ar}), 3.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_{11a}), 3.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_{11b}), 3.13 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H_{6a}), 3.06 (ddd, *J* = 12.5, 9.8, 4.9 Hz, 1H, H_{9a}), 3.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H_{6b}), 2.79 (ddd, *J* = 12.5, 10.2, 5.1 Hz, 1H, H_{9b}), 2.47-2.36

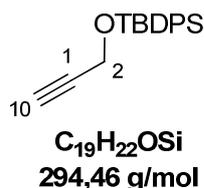
(ddd, $J = 12.8, 9.8, 5.1$ Hz, 1H, H_{8a}), 2.35-2.24 (ddd, $J = 12.8, 10.2, 4.9$ Hz, 1H, H_{8b}), 1.38 (s, 3H, CH_{3(acét)}), 1.27 (s, 3H, CH_{3(acét)}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 143.4 (C_q, C_{Ar}), 128.6 (CH, C_{Ar}), 127.9 (CH, C_{Ar}), 127.2 (CH, C_{Ar}), 71.4 (CH₂, C₆), 65.2 (CH₂, C₁₁), 41.4 (CH₂, C₈), 26.7 (CH₃, CH_{3(acét)}), 26.9 (CH₃, CH_{3(acét)}), -1.59 (CH₂, C₉).

MS (ESI, m/z): 551 [MNa]⁺

Rf (pentane/ ethyl acetate 95:5) = 0.36

tert-butyldiphenyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane 105



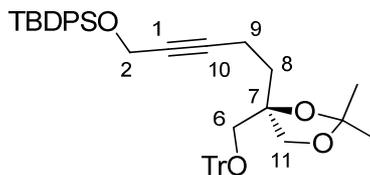
Propargyl alcohol (1.0 g, 17.84 mmol, 1 eq), TBDPSCl (5.39 g, 19.62 mmol, 1.1 eq) and imidazole (1.33 g, 19.62 mmol, 1.1 eq) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) were stirred at room temperature 14 h. After this time, the reaction mixture was diluted with Et₂O (100 mL) and washed with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and rotary evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 98:2) to give 5.14 g (5.14 g, 98%) as a colourless oil.

RN: 88159-06-2

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.81 – 7.78 (m, 4H, H_{Ar}), 7.53 – 7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 4.42 (s, 2H, H₂), 2.40 (s, 1H, H₁₀), 1.11 (s, 9H, CH_{3(DPS)}).

Rf (pentane/ ethyl acetate 95:5) = 0.63

(R)-tert-butyl((5-(2,2-dimethyl-4-((trityloxy)methyl)-1,3-dioxolan-4-yl)pent-2-yn-1-yl)oxy)diphenylsilane 97



C₄₆H₅₀O₄Si
694,97 g/mol

A solution of *tert*-butyldiphenyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane **105** (130 mg, 0.44 mmol, 4.5 eq) was dissolved in dry THF (0.6 mL). At -78°C, *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 0.35 mL, 0.39 mmol, 4 eq) was added dropwise. The reaction mixture stirred at -78°C for 30 min. A solution of (*S*)-4-(2-iodoethyl)-2,2-dimethyl-4-((trityloxy)methyl)-1,3-dioxolane (52 mg, 0.098 mmol, 1 eq) dissolved in a dry mixture of THF/HMPA (0.6 mL/0.2 mL) was added slowly. The reaction mixture was warmed to 0°C and stirred for 3h. The reaction was quenched with water (3 mL), extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et₂O 95:5) to give 36 mg (53%) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.73-7.24 (m, 25H, H_{Ar}), 4.29 (s, 2H, H₂), 3.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{11a}), 3.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{11b}), 3.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H_{6a}), 3.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H_{6b}), 2.18 (m, 1H, H_{9a}), 1.97 (m, 1H, H_{9b}), 1.95 (m, 2H, H₈), 1.39 (s, 3H, CH₃(acét)), 1.30 (s, 3H, CH₃(acét)), 1.07 (s, 9H, CH₃(DPS)).

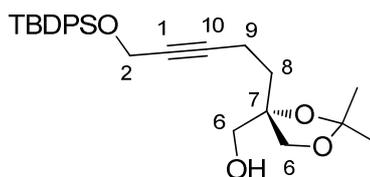
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 146.8 (Cq, C_{Ar}), 143.7 (Cq, C_{Ar}), 135.6 (Cq, C_(DPS)), 129.7 (CH, C_{Ar}), 128.7 (CH, C_{Ar}), 127.9 (CH, C_{Ar}), 127.8 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 127.6 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 109.5 (Cq, C_(acét)), 85.5 (Cq, C_{Ar}), 85.2 (Cq, C₁), 82.2 (Cq, C₇), 78.4 (Cq, C₁₀), 71.2 (CH₂, CH₂(acét)), 65.9 (CH₂, C₆), 53.0 (CH₂, C₂), 34.9 (CH₂, C₈), 26.9 (CH₃, CH₃(acét)), 26.8 (CH₃, CH₃(acét)), 26.7 (CH₃, CH₃(DPS)), 19.1 (Cq, C_(DPS)), 13.4 (CH₂, C₉).

IR (film, cm⁻¹): 2930, 2858, 1449, 1371, 1111, 1071.

MS (ESI, m/z): 718 [MNa]⁺

Rf (pentane/ Et₂O 95:5) = 0.21

(R)-4-(5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)pent-3-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol 106



C₂₇H₃₆O₄Si
452,66 g/mol

(*R*)-*tert*-butyl((5-(2,2-dimethyl-4-((trityloxy)methyl)-1,3-dioxolan-4-yl)pent-2-yn-1-yl)oxy)diphenylsilane (50 mg, 0.07 mmol, 1 eq.) was dissolved in Et₂O (0.5 mL). At room temperature was added HCOOH. The yellow solution was stirred for 10 min then neutralized with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et₂O 95:5 to 5:5) to give 9 mg (27%) of yellow oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.71-7.36 (m, 10H, H_{Ar}), 4.29 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H, H₂), 3.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{11a}), 3.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{11b}), 3.57 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H_{6a}), 3.54 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H_{6b}), 2.28-2.24 (tt, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 2H, H₉), 1.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₈), 1.41 (s, 3H, CH₃(acét)), 1.40 (s, 3H, CH₃(acét)), 1.05 (s, 9H, CH₃(DPS)).

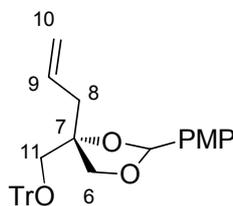
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 135.6 (CH, C_{Ar}), 133.3 (Cq, C_(DPS)), 129.7 (CH, C_{Ar}), 127.9 (CH, C_{Ar}), 127.6 (CH, C_{Ar}), 109.6 (Cq, C_(acét)), 85.2 (Cq, C₁), 82.9 (Cq, C₇), 78.8 (Cq, C₁₀), 70.2 (CH₂, CH₂(acét)), 64.9 (CH₂, C₆), 52.3 (CH₂, C₂), 33.9 (CH₂, C₈), 27.2 (CH₃, CH₃(acét)), 26.9 (CH₃, CH₃(acét)), 26.7 (CH₃, CH₃(DPS)), 19.1 (Cq, C_(DPS)), 13.7 (CH₂, C₉).

IR (film, cm⁻¹): 3470, 2926, 2853, 1428, 1371, 1212, 1112, 1059.

MS (ESI, m/z): 475 [MNa]⁺

Rf (pentane/ ethyl acetate 8:2) = 0.25

(4S)-4-allyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-((trityloxy)methyl)-1,3-dioxolane 112



C₃₃H₃₂O₄
492,60 g/mol

A solution of (*R*)-2-((trityloxy)methyl)pent-4-ene-1,2-diol (1.22 g, 3.26 mmol, 1 eq) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (17 mL) at room temperature before addition of p-anisaldehyde dimethoxy acetal (0.83 mL, 4.89 mmol, 1.5 eq) and PPTS (82.0 mg, 0.33 mmol, 0.1 eq). The mixture stirred at room temperature overnight before being quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL). The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was purified by bulb to bulb distillation (110°C, 0.1 mbar) to afford 1.4 g (87%) of colourless oil.

Diastereoisomer 1:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.51-7.28 (m, 17H, H_{Ar}), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{PMB}), 5.84 (s, 1H, H_{benz}), 5.80-5.68 (m, 1H, H₉), 5.15-5.04 (m, 1H, H₁₀), 4.01-3.95 (m, 2H, H₆), 3.82 (s, 3H, CH₃(PMB)), 3.28 (m, 2H, H₁₁), 2.58 (m, 2H, H₈).

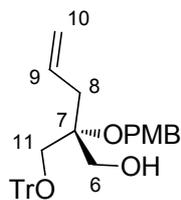
Diastereoisomer 2:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.51-7.28 (m, 17H, H_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{PMB}), 5.84 (s, 1H, H_{benz}), 5.80-5.68 (m, 1H, H₉), 5.15-5.04 (m, 1H, H₁₀), 3.90 (m, 2H, H₆), 3.82 (s, 3H, CH₃(PMB)), 3.15 (m, 2H, H₁₁), 2.68 (m, 2H, H₈).

MS (ESI, m/z): 515 [MNa]⁺

Rf (pentane/ethyl acetate 95:5) = 0.27

(R)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-((trityloxy)methyl)pent-4-en-1-ol 113



C₃₃H₃₄O₄
494,62 g/mol

A solution of (4*S*)-4-allyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-((trityloxy)methyl)-1,3-dioxolane (66 mg, 0.134 mmol, 1 eq) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (1.0 mL). At -78°C, DIBAL-H (1.1 M in cyclohexane, 0.6 mL, 1.67 mmol, 5 eq) was added dropwise. The mixture stirred at -78°C for 45 min then hydrolysed by slow addition of an aqueous solution of NaOH 4N. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 9:1) to get 42 mg (63%) of colourless oil.

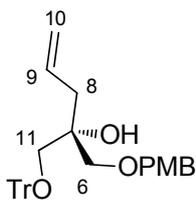
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.49-7.22 (m, 17H, H_{Ar(Tr)}+ H_{Ar(PMB)}), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 5.80-5.66 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 7.2 Hz, 1H, H₉), 5.12-5.06 (dd, *J* = 17.2, 1.8 Hz, 1H, H_{10a}), 5.05-5.02 (dd, *J* = 10.4, 1.8 Hz, 1H, H_{10b}), 4.46 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH_{2(PMB)}), 4.42 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH_{2(PMB)}), 3.80 (s, 3H, CH_{3(PMB)}), 3.73 (s, 2H, H₆), 3.35 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_{11a}), 3.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_{11b}), 2.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₈).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 159.0 (Cq- C_{Ar(PMB)}), 143.5 (Cq, C_{Ar(Tr)}), 132.8 (CH, C₉), 130.8 (CH, C_{Ar}), 129.0 (CH, C_{Ar}), 128.7 (CH, C_{Ar}), 127.8 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 118.2 (CH₂, C₁₀), 113.7 (Cq, C_{Ar(PMB)}), 86.8 (Cq, C_{Tr}), 78.9 (Cq, C₇), 65.3 (CH₂, CH_{2(PMB)}), 64.1 (CH, C₆), 63.8 (CH₂, C₁₁), 55.2 (CH₃, CH_{3(PMB)}), 35.7 (CH₂, C₈).

MS (ESI, *m/z*): 517 [MNa]⁺

R_f (pentane/ethyl acetate 9:1) = 0.41

(R)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-((trityloxy)methyl)pent-4-en-2-ol 114



C₃₃H₃₄O₄
494,62

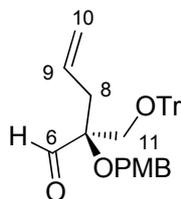
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.43-7.23 (m, 15H, H_{Ar(Tr)}), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 5.76-5.62 (ddt, *J* = 17.3, 10.0, 7.3 Hz, 1H, H₉), 5.04-5.00 (dd, *J* = 17.3, 1.8 Hz, 1H, H_{10a}), 5.00-4.97 (dd, *J* = 10.0, 1.8 Hz, 1H, H_{10b}), 4.47 (s, 2H, CH₂(PMB)), 3.81 (s, 3H, CH₃(PMB)), 3.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_{6a}), 3.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_{6b}), 3.14 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_{11a}), 3.10 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_{11b}), 2.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₈).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 159.1 (Cq, C_{Ar(PMB)}), 143.8 (Cq, C_{Ar(Tr)}), 133.0 (CH, C₉), 130.2 (CH, C_{Ar}), 129.2 (CH, C_{Ar}), 128.7 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 127.0 (CH, C_{Ar}), 118.2 (CH₂, C₁₀), 113.7 (Cq, C_{Ar(PMB)}), 73.5 (Cq, C₇), 73.1 (CH, C₆), 72.9 (CH₂, C₁₁), 65.5 (CH₂, CH₂(PMB)), 55.3 (CH₃, CH₃(PMB)), 39.4 (CH₂, C₈).

MS (ESI, *m/z*): 517 [MNa]⁺

R_f (pentane/ethyl acetate 9:1) = 0.51

(S)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-((trityloxy)methyl)pent-4-enal 115

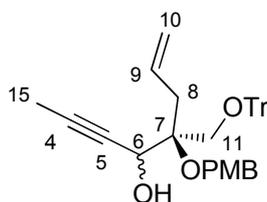


C₃₃H₃₂O₄
492,60 g/mol

A solution of (*R*)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-((trityloxy)methyl)pent-4-en-1-ol (175 mg, 0.354 mmol, 1 eq) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (5.0 mL) at room temperature before addition of Dess-Martin Periodinane (225 mg, 0.531 mmol, 1.5 eq). The mixture stirred at room temperature for 30 min before being quenched by saturated aqueous solution of NaHCO₃ and Na₂S₂O₃. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was directly used without purification to the next step.

Rf (pentane/ethyl acetate 8:2) = 0.63

(5*S*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-((trityloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-ol 116

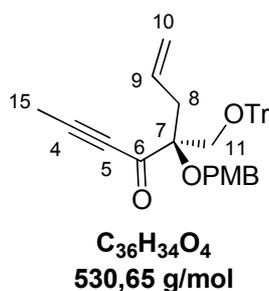


C₃₆H₃₆O₄
532,67 g/mol

A solution of propynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 7.1 mL, 3.58 mmol, 10 eq) was added at -78°C to (*S*)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-((trityloxy)methyl)pent-4-enal (176 mg, 0.36 mmol, 1 eq). The mixture stirred was warmed at room temperature and stirred for 1.5 h before being quenched by saturated aqueous solution of NH₄Cl. The mixture was extracted with Et₂O (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 85:15) to get 130 mg (68%) of colourless oil.

Rf (pentane/ethyl acetate 85:15) = 0.32

(*S*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-((trityloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-one 117



A solution of (5*S*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-((trityloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-ol (122 mg, 0.23 mmol, 1 eq) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (3.0 mL) at room temperature before addition of Dess-Martin Periodinane (194 mg, 0.48 mmol, 2 eq). The mixture stirred at room temperature for 1h before being quenched by saturated aqueous solution of NaHCO₃ and Na₂S₂O₃. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 95: 5) to get 110 mg (90%) of yellow oil.

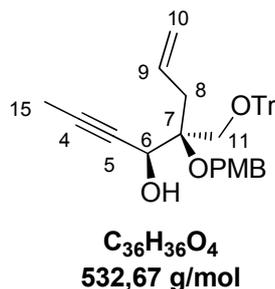
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.44-7.23 (m, 17H, H_{Ar(Tr)} and H_{Ar(PMB)}), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 5.63-5.50 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, 1H, H₉), 5.11-5.05 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H_{10a}), 5.03-4.99 (dd, *J* = 10.2, 1.7 Hz, 1H, H_{10b}), 4.42 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH_{2(PMB)}), 4.26 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH_{2(PMB)}), 3.79 (s, 3H, CH_{3(PMB)}), 3.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H_{11a}), 3.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H_{11b}), 2.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₈), 1.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H, H₁₅).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 189.2 (Cq, C₆), 159.1 (Cq, C_{Ar(PMB)}), 143.2 (Cq, C_{Ar(Tr)}), 131.4 (CH, C₉), 130.0 (CH, C_{Ar}), 129.3 (CH, C_{Ar}), 128.8 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 127.0 (CH, C_{Ar}), 118.9 (CH₂, C₁₀), 113.6 (Cq, C_{Ar(PMB)}), 92.5 (Cq, C₇), 85.3 (Cq, C_{Tr}), 65.9 (CH₂, CH_{2(PMB)}), 63.4 (CH₂, C₁₁), 55.2 (CH₃, CH_{3(PMB)}), 34.3 (CH₂, C₈), 4.37 (CH₃, C₁₅).

MS (ESI, m/z): 554 [MNa]⁺

R_f (pentane/ethyl acetate 85:15) = 0.37

(4*S*,5*S*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-((trityloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-ol (6*S*)-116



(*S*)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-((trityloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-one (110 mg, 0.21 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous THF (1.1 mL). At -30°C, BH₃·Me₂S (98 μL, 1.03 mmol, 5 eq) and (*R*)-CBS (1M in toluene, 0.42 mL, 0.42 mmol, 2 eq) were added. The mixture was stirred at -30°C for 3h before being quenched slowly with EtOH and water. The aqueous layers were extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 9:1) to give 94 mg (85%) of colourless oil.

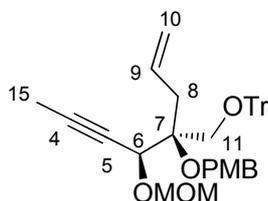
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.48-7.25 (m, 15H, H_{Ar(Tr)}), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 5.86-5.75 (dddd, *J* = 17.1, 10.2, 7.5, 6.7 Hz, 1H, H₉), 5.13-5.09 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H_{10a}), 5.00-4.97 (dd, *J* = 10.1, 1.7 Hz, 1H, H_{10b}), 4.78 (dq, *J* = 6.5, 2.2 Hz, 1H, H₆), 4.53 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, CH_{2(PMB)}), 4.42 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, CH_{2(PMB)}), 3.79 (s, 3H, CH_{3(PMB)}), 3.41 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H_{11a}), 3.37 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H_{11b}), 2.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H_{OH}), 2.82-2.77 (dd, *J* = 14.7, 6.7 Hz, 1H, H_{8a}), 2.67-2.62 (dd, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H, H_{8b}), 1.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H, H₁₅).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 160.0 (Cq, C_{Ar(PMB)}), 143.3 (Cq, C_{Ar(Tr)}), 133.2 (CH, C₉), 130.8 (CH, C_{Ar}), 129.1 (CH, C_{Ar}), 128.8 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 118.0 (CH₂, C₁₀), 113.7 (Cq, C_{Ar(PMB)}), 87.1 (Cq, C_{Tr}), 82.9 (Cq, C₇), 79.9 (Cq, C₅), 77.5 (Cq, C₄), 66.2 (CH, C₆), 64.7 (CH₂, CH_{2(PMB)}), 64.2 (CH₂, C₁₁), 55.2 (CH₃, CH_{3(PMB)}), 35.5 (CH₂, C₈), 3.79 (CH₃, C₁₅).

MS (ESI, m/z): 556 [MNa]⁺

Rf (pentane/ethyl acetate 85:15) = 0.32

(((2*S*,3*S*)-2-allyl-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-(methoxymethoxy)hex-4-yn-1-yl)oxy)methanetriyl)tribenzene 108



C₃₈H₄₀O₅
576,72 g/mol

The secondary alcohol (119 mg, 0.22 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (1.1 ml). DIPEA (0.1 mL, 0.56 mmol, 2.5 eq) and MOMCl (40 mL, 0.49 mmol, 2.2 eq) were successively added at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 4 hours before being quenched with water. The aqueous layers were extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 9:1) to give 106 mg (82%) of colourless oil.

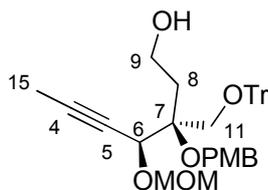
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.51-7.21 (m, 15H, H_{Ar(Tr)}), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 5.83-5.72 (dddd, *J* = 17.1, 10.1, 7.9, 6.5 Hz, 1H, H₉), 5.10-5.06 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H_{10a}), 5.00-4.97 (dd, *J* = 10.1, 1.7 Hz, 1H, H_{10b}), 4.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH_{2(MOM)}), 4.65 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 4.61 (s, 2H, CH_{2(PMB)}), 4.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH_{2(MOM)}), 3.80 (s, 3H, CH_{3(PMB)}), 3.54 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H_{11a}), 3.28 (s, 3H, CH_{3(MOM)}), 3.26 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H_{11b}), 2.88-2.82 (dd, *J* = 14.5, 6.5 Hz, 1H, H_{8a}), 2.66-2.60 (dd, *J* = 14.5, 7.9 Hz, 1H, H_{8b}), 1.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, H₁₅).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 158.6 (Cq, C_{Ar(PMB)}), 143.8 (Cq, C_{Ar(Tr)}), 133.6 (CH, C₉), 131.8 (CH, C_{Ar}), 128.9 (CH, C_{Ar}), 128.6 (CH, C_{Ar}), 127.6 (CH, C_{Ar}), 126.9 (CH, C_{Ar}), 117.7 (CH₂, C₁₀), 113.4 (Cq, C_{Ar(PMB)}), 94.4 (CH₂, CH_{2(MOM)}), 86.6 (Cq, C_{Tr}), 83.6 (Cq, C₇), 80.5 (Cq, C₅), 75.3 (Cq, C₄), 69.6 (CH, C₆), 65.2 (CH₂, CH_{2(PMB)}), 64.0 (CH₂, C₁₁), 56.0 (CH₃, CH_{3(PMB)}), 55.2 (CH₃, CH_{3(MOM)}), 36.6 (CH₂, C₈), 3.73 (CH₃, C₁₅).

MS (ESI, m/z): 600 [MNa]⁺

Rf (pentane/ethyl acetate 85:15) = 0.37

(3*S*,4*S*)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-(methoxymethoxy)-3-((trityloxy)methyl)hept-5-yn-1-ol
118



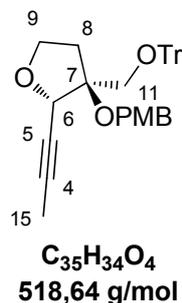
C₃₇H₄₀O₆
580,71 g/mol

A solution of (((((2*S*,3*S*)-2-allyl-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-(methoxymethoxy)hex-4-yn-1-yl)oxy)methanetriyl)tribenzene (53 mg, 0.092 mmol, 1 eq) in a dry mixture of CH₂Cl₂/MeOH (1:10 mL) with Sudan III as indicator was ozonized at -78°C until the colour changed from light red to transparent. The reaction mixture was purged with argon and NaBH₄ (35 mg, 0.92 mmol, 10 eq.) was added in one portion. The reaction was warmed to room temperature and stirred for additional 1h. The reaction was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl (5 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3x), dried and concentrated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 7:3) to give 41 mg (81%) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.51-7.18 (m, 15H, H_{Ar(Tr)}), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 4.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH_{2a(MOM)}), 4.93 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 4.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH_{2b(MOM)}), 4.46 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, CH_{2a(PMB)}), 4.40 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, CH_{2b(PMB)}), 3.80 (s, 3H, CH_{3(PMB)}), 3.75 (dd, *J* = 5.8, 5.0 Hz, 1H, H_{OH}), 3.52 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_{11a}), 3.45 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_{11b}), 3.38 (s, 3H, CH_{3(MOM)}), 2.18-2.11 (m, 1H, H_{8a}), 2.02-1.95 (m, 1H, H_{8b}), 1.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, H₁₅).

MS (ESI, m/z): 593 [MNa]⁺

(2*R*,3*S*)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-(prop-1-yn-1-yl)-3-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran
121



A solution of (3*S*,4*S*)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-(methoxymethoxy)-3-((trityloxy)methyl)hept-5-yn-1-ol (50 mg, 0.087 mmol, 1 eq) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (2.0 mL) at room temperature before addition of PPh₃ (48 mg, 0.18 mmol, 2.1 eq) and imidazole (19 mg, 0.18 mmol, 2.1 eq). After complete dissolution, a solution of I₂ (33 mg, 0.13 mmol, 1.5 eq) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was added dropwise at 0°C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with a saturated aqueous Na₂S₂O₃ (10 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 9:1) to give 27 mg (74%) of colourless oil.

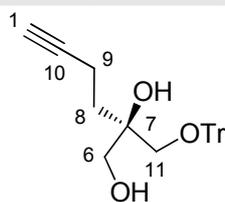
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.52-7.24 (m, 15H, H_{Ar(Tr)}), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 4.67 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 4.36 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH_{2(PMB)}), 4.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH_{2(PMB)}), 3.98 (ddd, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1H, H_{9a}), 3.95 (ddd, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 1H, H_{9b}), 3.79 (s, 3H, CH_{3(PMB)}), 3.62 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H_{11a}), 3.48 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H_{11b}), 2.27-2.19 (m, 1H, H_{8a}), 2.17-2.12 (m, 1H, H_{8b}), 1.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, H₁₅).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 158.6 (Cq, C_{Ar(PMB)}), 143.8 (Cq, C_{Ar(Tr)}), 128.9 (CH, C_{Ar}), 128.8 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 127.0 (CH, C_{Ar}), 113.7 (Cq, C_{Ar(PMB)}), 87.4 (Cq, C_{Tr}), 86.6 (Cq, C₇), 83.9 (Cq, C₅), 75.1 (Cq, C₄), 66.6 (CH, C₆), 65.5 (CH₂, CH_{2(PMB)}), 64.2 (CH₂, C₁₁), 55.3 (CH₃, CH_{3(PMB)}), 34.0 (CH₂, C₈), 3.73 (CH₃, C₁₅).

IR (film, cm⁻¹): 3054, 2924, 1514, 1265, 736, 704.

MS (ESI, m/z): 541 [MNa]⁺

(R)-2-(trityloxymethyl)hex-5-yne-1,2-diol 124



C₂₆H₂₆O₃
386,48 g/mol

Preparation of propargylmagnesium bromide 129

A mixture of magnesium turnings (4.745 g, 195.2 mmol, 2 eq), mercury-(II)-chloride (269 mg, 0.991 mmol, 10 mol%) and a single crystal of iodide in freshly distilled diethyl ether (100 mL) was carefully treated with propargyl bromide (80% in toluene, 10.5 mL, 11.6 mg, 97.4 mmol, 1 eq) dissolved in freshly distilled diethyl ether (40 mL). After the reaction had started the mixture was cooled to 0 °C and the rest of the propargyl bromide solution was added within 1 hour. After being cooled to 0 °C for an additional hour the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for another hour.

The epoxyde (3.75 g, 10.84 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous THF and cooled to -78 °C. Under vigorous stirring this solution was treated with freshly prepared propargylmagnesium bromide **129** (84 mL, 10.84 mmol, 5 eq) very slowly within 1 hour and the mixture was slowly warmed to room temperature. After 3 hours the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The solution was extracted with diethyl ether (3x). The combined extracts were dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 8:2 to 75:25) to give 3.97 g (95%) of colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7.28-7.44 (m, 15H, H_{Ar}), 3.61 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H_{6a}), 3.50 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H_{6b}), 3.20 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H_{11a}), 3.12 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H_{11b}), 2.66 (s, 1H, H_{OH}), 2.19 (m, 2H, H₉), 1.92 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz, H₁), 1.79 (m, 2H, H₈), 1.56 (s, 1H, H_{OH}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 143.4 (C_q, C_{Ar}), 128.6 (CH, C_{Ar}), 128.0 (CH, C_{Ar}), 127.3 (CH, C_{Ar}), 87.0 (C_q, C_{Tr}), 84.6 (C_q, C₁₀), 73.6 (C_q, C₇), 68.5 (CH, C₁), 66.5 (CH₂, C₆), 66.2 (CH₂, C₁₁), 33.3 (CH₂, C₈), 12.4 (CH₂, C₉).

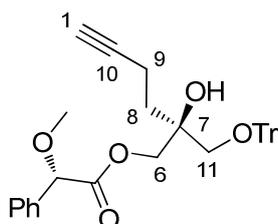
IR (film, cm⁻¹): 3418, 3296, 3061, 2929, 1491, 1449, 1224, 1074.

HRMS (ESI, m/z): [M]⁺ calc.: 409.1770 (MNa⁺, C₂₆H₂₆NaO₃ requires 409.1779)

[α]_D²⁰ = -9.6 (c 1.5, CHCl₃).

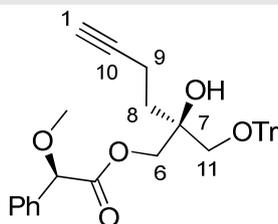
R_f (CH₂Cl₂/ethyl acetate 95:5) = 0.28

(S)-((S)-2-hydroxy-2-(trityloxymethyl)hex-5-ynyl) 2-methoxy-2-phenylacetate



(*R*)-2-(trityloxymethyl)hex-5-yne-1,2-diol (57 mg, 0.148 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (1.5 mL). At room temperature, was added (+)- α -methoxyphenylacetic acid (29 mg, 0.178 mmol, 1.2 eq), DMAP (5.0 mg, 0.044 mmol, 0.3 eq) and DCC (37 mg, 0.178 mmol, 1.2 eq). The mixture was stirred for 20 min and was filtered over a pad of celite. The solvent was removed under reduced pressure.

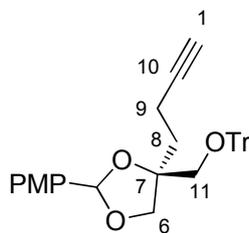
(R)-((S)-2-hydroxy-2-(trityloxymethyl)hex-5-ynyl) 2-methoxy-2-phenylacetate



(*R*)-2-(trityloxymethyl)hex-5-yne-1,2-diol (45 mg, 0.116 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (1.5 mL). At room temperature, was added (-)- α -methoxyphenylacetic acid (23 mg, 0.140 mmol, 1.2 eq), DMAP (4.0 mg, 0.035 mmol, 0.3 eq) and DCC (29 mg, 0.140

mmol, 1.2 eq). The mixture was stirred for 20 min and was filtered over a pad of celite. The solvent was removed under reduced pressure.

(4S)-4-(but-3-ynyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(trityloxymethyl)-1,3-dioxolane 130



C₃₄H₃₂O₄
504,62 g/mol

(*R*)-2-(trityloxymethyl)hex-5-yne-1,2-diol (4.31 g, 11.2 mmol, 1 éq) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (8 mL) at room temperature before addition of *p*-anisaldéhyde diméthylacetal (3.8 mL, 22.3 mmol, 2 eq.) and PPTS (280 mg, 1.12 mmol, 0.1 eq.). The mixture stirred at room temperature for 2 h and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was dissolved in CH₂Cl₂ before addition of a small quantity of PPTS and a drop of water. The mixture was stirred for 30 min then quenched with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was dissolved in anhydrous mixture of THF/MeOH (50/2.5 mL). Sodium borohydruce (633 mg, 16.7 mmol, 1.5 eq.) was added at 0°C. The mixture was stirred 30 min at 0°C and was quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 9:1) to give 4.2 g (75 %) of colourless oil.

- major diastereoisomer:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.55-7.28 (m, 17H, H_{Ar}), 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}(PMB)), 5.88 (s, 1H, H_{benz}), 4.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{6a}), 3.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{6b}), 3.84

(s, 3H, H_{OMe(PMB)}), 3.32 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_{11a}), 3.26 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_{11b}), 2.31-2.27 (m, 1H, H_{9a}), 2.19-2.06 (m, 3H, H_{9b} and H₈), 1.95 (t, $J = 2.7$ Hz, 2H, H₁).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 160.5 (Cq, C_{PMB}), 143.6 (Cq, C_{Tr}), 128.7 (CH, C_{Ar}), 128.1 (CH, C_{Ar}), 128.0 (CH, C_{Ar}), 127.8 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 113.8 (CH, C_{Ar}), 103.9 (CH, CH_{benz}), 86.8 (Cq, C_{Tr}), 84.2 (Cq, C₇), 81.9 (Cq, C₁₀), 72.0 (CH₂, C₆), 68.3 (CH, C₁), 65.7 (CH₂, C₁₁), 55.2 (CH₃, C_{OMe(PMB)}), 34.9 (CH₂, C₈), 13.0 (CH₂, C₉).

- *minor diastereoisomer*:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7.55-7.28 (m, 17H, H_{Ar}), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 5.86 (s, 1H, H_{benz}), 4.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{6a}), 3.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{6b}), 3.82 (s, 3H, H_{OMe(PMB)}), 3.23 (s, 2H, H₁₁), 2.31-2.27 (m, 1H, H_{9a}), 2.19-2.06 (m, 3H, H_{9b} and H₈), 1.98 (t, $J = 2.7$ Hz, 2H, H₁).

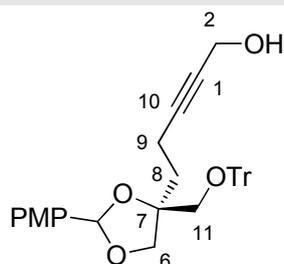
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 160.4 (Cq, C_{PMB}), 143.5 (Cq, C_{Tr}), 128.7 (CH, C_{Ar}), 128.1 (CH, C_{Ar}), 128.0 (CH, C_{Ar}), 127.8 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 113.6 (CH, C_{Ar}), 103.8 (CH, CH_{benz}), 86.6 (Cq, C_{Tr}), 84.2 (Cq, C₇), 81.9 (Cq, C₁₀), 72.8 (CH₂, C₆), 68.4 (CH, C₁), 65.5 (CH₂, C₁₁), 55.2 (CH₃, C_{OMe(PMB)}), 33.9 (CH₂, C₈), 13.0 (CH₂, C₉).

IR (film, cm⁻¹): 3292, 2934, 2293, 1615, 1517, 1448, 1375, 1250, 1072, 1033.

HRMS (ESI, m/z): [MNa]⁺ calc.: 527.2205 (MNa⁺, C₃₄H₃₂NaO₄ requires 527.2198)

Rf (pentane/ethyl acetate 9:1) = 0.31

5-((4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(trityloxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl)pent-2-yn-1-ol 131



C₃₅H₃₄O₅
534,64 g/mol

A solution of *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 1.1 mL, 1.75 mmol, 1.3 eq) was added slowly to a stirred solution of the precedent 1.3 : 1 mixture of (4*S*)-4-(but-3-ynyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(trityloxymethyl)-1,3-dioxolanes (680 mg, 1.35 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (3 mL), at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 hour at -78 °C before addition of depolymerised paraformaldehyde (obtained by heating the polymer) (400 mg, 13.5 mmol, 10 eq). The reaction mixture was stirred for 10 min at -78 °C and then 30 min at room temperature. The mixture was quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl and extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ then the solvent was removed under reduced pressure. The crude oil was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 8:2 to 7:3) to afford the expected primary alcohol, (4*S*)-5-[2-(4-methoxyphenyl)-4-(trityloxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pent-2-yn-1-ol, (513 mg, 71%, 1.3 : 1 mixture of diastereomers), as a colorless oil.

- major diastereoisomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7.50-7.23 (m, 17H, H_{Ar}), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 5.83 (s, 1H, H_{benz}), 4.20 (s, 2H, H₂), 4.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{6a}), 3.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{6b}), 3.82 (s, 3H, H_{OMe(PMB)}), 3.24 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_{11a}), 3.20 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_{11b}), 2.32-2.19 (m, 2H, H₉), 2.12-1.93 (m, 2H, H₈).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 160.5 (Cq, C_{PMB}), 143.6 (Cq, C_{Ar}), 128.7 (CH, C_{Ar}), 128.2 (CH, C_{Ar}), 128.1 (CH, C_{Ar}), 127.9 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 113.8 (CH, C_{Ar}), 103.9 (CH, CH_{benz}), 86.8 (Cq, C_{Tr}), 86.1 (Cq, C₇), 82.0 (Cq, C₁₀), 78.4 (Cq, C₁), 72.1 (CH₂, C₆), 65.7 (CH₂, C₁₁), 55.3 (CH₃, C_{OMe(PMB)}), 51.4 (CH₂, C₂), 35.0 (CH₂, C₈), 13.3 (CH₂, C₉).

- minor diastereoisomer:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.50-7.23 (m, 17H, H_{Ar}), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 5.80 (s, 1H, H_{benz}), 4.22 (s, 2H, H₂), 4.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{6a}), 3.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{6b}), 3.80 (s, 3H, H_{OMe(PMB)}), 3.16 (s, 2H, H₁₁), 2.32-2.19 (m, 2H, H₉), 2.12-1.93 (m, 2H, H₈).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 160.5 (Cq, C_{PMB}), 143.6 (Cq, C_{Ar}), 128.7 (CH, C_{Ar}), 128.2 (CH, C_{Ar}), 128.1 (CH, C_{Ar}), 127.9 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 113.7 (CH, C_{Ar}), 103.8

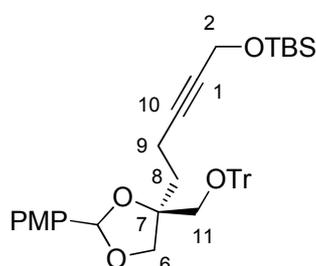
(CH, CH_{benz}), 86.8 (C_q, C_{Tr}), 86.1 (C_q, C₇), 82.0 (C_q, C₁₀), 78.4 (C_q, C₁), 72.9 (CH₂, C₆), 65.5 (CH₂, C₁₁), 55.3 (CH₃, C_{OMe(PMB)}), 51.4 (CH₂, C₂), 34.0 (CH₂, C₈), 13.3 (CH₂, C₉).

IR (film, cm⁻¹): 3519, 2943, 2253, 1615, 1518, 1448, 1375, 1250, 1072, 1034.

HRMS (ESI, m/z): [MNa]⁺ calc.: 557.2310 (MNa⁺, C₃₅H₃₄NaO₅ requires 557.2304)

Rf (pentane/ethyl acetate 75:25) = 0.14

tert*-butyl(5-((4*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(trityloxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl)pent-2-ynoxy)dimethylsilane **125*



C₄₁H₄₈O₅Si
648,90 g/mol

TBDMSCl (558 mg, 3.71 mmol, 1.2 eq) and imidazole (526 mg, 7.73 mmol, 2.5 eq) were successively added to a stirred solution of the precedent mixture of alcohols (1.65 g, 3.09 mmol, 1 eq) in anhydrous CH₂Cl₂ (20 mL), at room temperature. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature, quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 98:2 to 95:5) to yield the expected ether **125** (1.9 g, 95%, 1.3 : 1 mixture of diastereomers), as a colorless oil.

- major diastereoisomer:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.49-7.25 (m, 17H, H_{Ar}), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 5.81 (s, 1H, H_{benz}), 4.27 (s, 2H, H₂), 4.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{6a}), 3.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H,

H_{6b}), 3.82 (s, 3H, H_{OMe(PMB)}), 3.22 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_{11a}), 3.15 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_{11b}), 2.30-2.20 (m, 2H, H₉), 2.09-2.00 (m, 2H, H₈), 0.91 (s, 9H, H_{Me(TBS)}), 0.11 (s, 6H, H_{Me(TBS)}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 160.5 (Cq, C_{PMB}), 143.6 (Cq, C_{Ar}), 128.7 (CH, C_{Ar}), 128.2 (CH, C_{Ar}), 128.1 (CH, C_{Ar}), 127.9 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 113.8 (CH, C_{Ar}), 103.9 (CH, CH_{benz}), 86.8 (Cq, C_{Tr}), 84.9 (Cq, C₁₀), 82.0 (Cq, C₇), 78.8 (Cq, C₁), 72.1 (CH₂, C₆), 65.7 (CH₂, C₁₁), 55.3 (CH₃, C_{OMe(PMB)}), 51.9 (CH₂, C₂), 35.1 (CH₂, C₈), 25.9 (CH₃, C_{Me(TBS)}), 13.4 (CH₂, C₉), -5.1 (CH₃, C_{Me(TBS)}).

- *minor diastereoisomer*:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.49-7.25 (m, 17H, H_{Ar}), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 5.80 (s, 1H, H_{benz}), 4.29 (s, 2H, H₂), 4.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{6a}), 3.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{6b}), 3.80 (s, 3H, H_{OMe(PMB)}), 3.16 (s, 2H, H₁₁), 2.30-2.20 (m, 2H, H₉), 2.09-2.00 (m, 2H, H₈), 0.92 (s, 9H, H_{Me(TBS)}), 0.12 (s, 6H, H_{Me(TBS)}).

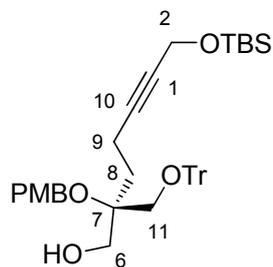
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 160.5 (Cq, C_{PMB}), 143.6 (Cq, C_{Ar}), 128.7 (CH, C_{Ar}), 128.2 (CH, C_{Ar}), 128.1 (CH, C_{Ar}), 127.9 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 113.7 (CH, C_{Ar}), 103.9 (CH, CH_{benz}), 86.8 (Cq, C_{Tr}), 84.9 (Cq, C₁₀), 82.0 (Cq, C₇), 78.8 (Cq, C₁), 72.8 (CH₂, C₆), 65.6 (CH₂, C₁₁), 55.3 (CH₃, C_{OMe(PMB)}), 51.9 (CH₂, C₂), 34.0 (CH₂, C₈), 25.9 (CH₃, C_{Me(TBS)}), 13.4 (CH₂, C₉), -5.1 (CH₃, C_{Me(TBS)}).

IR (film, cm⁻¹): 3058, 2928, 1615, 1517, 1392, 1303, 1249, 1170, 1071, 1034.

HRMS (ESI, m/z): [MNa]⁺ calc.: 671.3188 (MNa⁺, C₄₁H₄₈NaO₅Si requires 671.3169)

R_f (pentane/ ethyl acetate 95:5) = 0.33

(R)-7-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2-(4-methoxybenzyloxy)-2-(trityloxymethyl)hept-5-yn-1-ol 132



C₄₁H₅₀O₅Si
650,92 g/mol

tert-butyl(5-((4*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(trityloxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl)pent-2-ynyloxy) dimethylsilane (605 mg, 0.934 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (10 ml). At -78°C, was added DIBAL-H (1.1 M in cyclohexane, 4.67 mmol, 4.2 ml, 5 eq) over 3.5 h. The mixture was stirred for 1 hour at -78°C then quenched with an aqueous solution of NaOH 4M and extracted with CH₂Cl₂ (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 98:2 to 95:5) to give 370 mg (61%) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.46-7.17 (m, 17H, H_{Ar}), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}(PMB)), 4.36 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H_a(benz)), 4.32 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H_b(benz)), 4.27 (s, 2H, H₂), 3.79 (s, 3H, H_{Ome}(PMB)), 3.75 (d, *J* = 6.9Hz, 1H, H_{6a}), 3.74 (d, *J* = 6.9Hz, 1H, H_{6b}), 3.31 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_{11a}), 3.07 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_{11b}), 2.21 -2.18 (m, 1H, H_{9a}), 2.09-1.92 (m, 3H, H_{9b + 8}), 1.87 (dd, *J* = 6.6, 6.4 Hz, 1H, H_{OH}), 0.91 (s, 9H, H_{Me}(TBS)), 0.11 (s, 6H, H_{Me}(TBS)).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 159.1 (Cq, C_{PMB}), 143.5 (Cq, C_{Ar}(Tr)), 130.6 (CH, C_{Ar}), 129.1 (CH, C_{Ar}), 128.7 (CH, C_{Ar}), 127.9 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 113.8 (CH, C_{Ar}), 86.8 (Cq, C_{Tr}), 85.2 (Cq, C₁₀), 78.7 (Cq, C₁), 78.6 (Cq, C₇), 63.9 (CH₂, C₁₁), 63.7 (CH₂, C₆), 63.6 (CH₂, CH₂(benz)), 55.3 (CH₃, C_{Ome}(PMB)), 51.9 (CH₂, C₂), 29.9 (CH₂, C₈), 25.9 (CH₃, C_{Me}(TBS)), 12.4 (CH₂, C₉), -5.1 (CH₃, C_{Me}(TBS)).

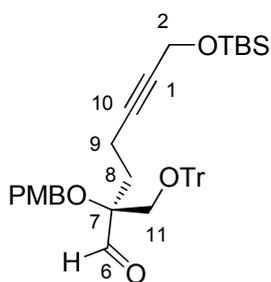
IR (film, cm⁻¹): 3476, 2929, 2954, 1613, 1514, 1249, 1076, 836, 777, 707.

HRMS (ESI, m/z): [MNa]⁺ calc.: 527.2205 (MNa⁺, C₃₄H₃₂NaO₄ requires 527.2198)

[α]_D²⁰ = -5.9 (*c* 1.02, CHCl₃).

Rf (pentane/ethyl acetate 95:5) = 0.20

(S)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-((trityloxy)methyl)hept-5-ynal

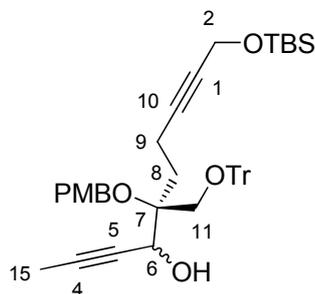


C₄₁H₄₈O₅Si
648,90 g/mol

The primary alcohol (520 mg, 0.8 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (13 mL) before addition of Dess Martin's reagent (509 mg, 1.2 mmol, 1.5 eq). The mixture was stirred for 45 min at room temperature then quenched with an aqueous solution of Na₂S₂O₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

Rf (pentane/ethyl acetate 9:1) = 0.46

(5S)-10-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-((trityloxy)methyl)deca-2,8-diyn-4-ol 134



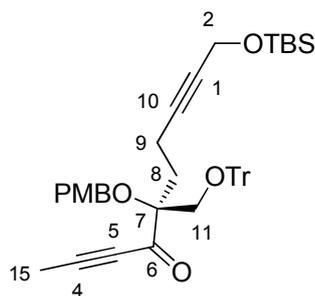
C₄₄H₅₂O₅Si
688,97 g/mol

The crude residue was dissolved in anhydrous THF (1 mL). At -78°C, a solution of propynyl magnesium bromide (0.5M in THF, 8.0 mmol, 16 mL, 10 eq) was added. The mixture warmed at room temperature and stirred for 2 h then quenched with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with Et₂O (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 9:1) to give 396 mg (72% over 2 steps) of yellow oil.

R_f (pentane/ethyl acetate 9:1) = 0.27

(S)-10-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(4-methoxybenzyloxy)-5-(trityloxymethyl)deca-2,8-diyn-4-one 135



C₄₄H₅₀O₅Si
686,95 g/mol

The propargyl alcohol (396 mg, 0.58 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL) before addition of Dess Martin's reagent (492 mg, 1.16 mmol, 2 eq). The mixture was stirred for 1 h at room temperature then quenched with an aqueous solution of Na₂S₂O₃ and

extracted with CH₂Cl₂ (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 98:2 to 95:5) to give 360 mg (90%) of yellow oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.44-7.22 (m, 17H, H_{Ar}), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 4.34 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_{a(benz)}), 4.27 (s, 2H, H₂), 4.20 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H_{b(benz)}), 3.79 (s, 3H, H_{OMe(PMB)}), 3.52 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H_{11a}), 3.25 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H_{11b}), 2.13 (m, 2H, H₉), 2.01 (s, 3H, H₁₅), 1.86 (m, 2H, H₈), 0.91 (s, 9H, H_{Me(TBS)}), 0.11 (s, 6H, H_{Me(TBS)}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 189.5 (C_q, C₆), 159.1 (C_q, C_{PMB}), 143.1 (C_q, C_{Ar(Tr)}), 130.0 (CH, C_{Ar}), 129.1 (CH, C_{Ar}), 128.8 (CH, C_{Ar}), 127.8 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 113.7 (CH, C_{Ar}), 92.8 (C_q, C₅), 86.7 (C_q, C_{Tr}), 85.0 (C_q, C₇), 84.5 (C_q, C₁₀), 79.0 (C_q, C₄), 78.9 (C_q, C₁), 66.0 (CH₂, CH_{2(benz)}), 63.2 (CH₂, C₁₁), 55.3 (CH₃, C_{OMe(PMB)}), 51.9 (CH₂, C₂), 29.5 (CH₂, C₈), 25.9 (CH₃, C_{Me(TBS)}), 12.3 (CH₂, C₉), 4.38 (CH₃, C₁₅), -5.09 (CH₃, C_{Me(TBS)}).

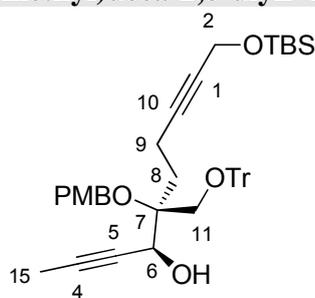
IR (film, cm⁻¹): 2929, 2857, 2218, 1675, 1515, 1250, 1079.

HRMS (ESI, m/z): [MNa]⁺ calc.: 709.3333 (MNa⁺, C₄₄H₅₀NaO₅Si requires 709.3325)

[α]_D²⁰ = -8.7 (*c* 1.0, CHCl₃).

R_f (pentane/ethyl acetate 95:5) = 0.24

(4*S*,5*S*)-10-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(4-methoxybenzyloxy)-5-(trityloxymethyl)deca-2,8-diyn-4-ol (*S*)-134



(*S*)-10-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(4-methoxybenzyloxy)-5-(trityloxymethyl)deca-2,8-diyne-4-one (320 mg, 0.466 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous THF (4 mL). At -30°C, BH₃-Me₂S (221 μL, 2.33 mmol, 5 eq) and (*R*)-CBS (1M in toluene, 0.93 mL, 0.93 mmol, 2 eq) were added. The mixture was stirred at -30°C for 1 h then quenched slowly with EtOH and water. The aqueous layers were extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 9:1) to give 250 mg (78%) of colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7.48-7.16 (m, 17H, H_{Ar}), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}(PMB)), 4.81 (dq, *J* = 5.8, 2.0 Hz, 1H, H₆), 4.41 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H_a(benz)), 4.30 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H_b(benz)), 4.29 (s, 2H, H₂), 3.79 (s, 3H, H_{OMe}(PMB)), 3.41 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_{11a}), 3.22 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_{11b}), 2.90 (d, *J* = 5.8 Hz; 1H, H_{OH}), 2.35-2.06 (m, 4H, H₈₊₉), 1.86 (d, 3H, *J* = 2.0 Hz, H₁₅), 0.93 (s, 9H, H_{Me}(TBS)), 0.13 (s, 6H, H_{Me}(TBS)).

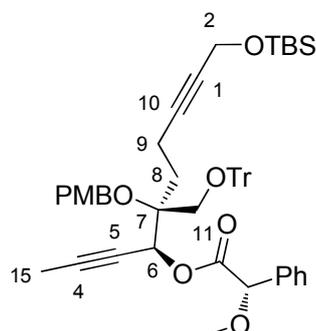
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 159.1 (Cq, C_{PMB}), 143.2 (Cq, C_{Ar}(Tr)), 130.5 (CH, C_{Ar}), 129.2 (CH, C_{Ar}), 128.8 (CH, C_{Ar}), 127.9 (CH, C_{Ar}), 127.2 (CH, C_{Ar}), 113.7 (CH, C_{Ar}), 87.2 (Cq, C_{Tr}), 85.4 (Cq, C₁₀), 83.2 (Cq, C₄), 79.5 (Cq, C₇), 78.6 (Cq, C₁), 77.2 (Cq, C₅), 65.9 (CH, C₆), 64.6 (CH₂, CH₂(benz)), 63.7 (CH₂, C₁₁), 55.3 (CH₃, C_{OMe}(PMB)), 52.0 (CH₂, C₂), 30.0 (CH₂, C₈), 25.9 (CH₃, C_{Me}(TBS)), 12.9 (CH₂, C₉), 3.8 (CH₃, C₁₅), -5.1 (CH₃, C_{Me}(TBS)).

IR (film, cm⁻¹): 3529, 2928, 1613, 1514, 1449, 1249, 1075.

HRMS (ESI, *m/z*): [MNa]⁺ calc.: 711.3490 (MNa⁺, C₄₄H₅₂NaO₅Si requires 711.3482)

R_f (pentane/ethyl acetate 9:1) = 0.28

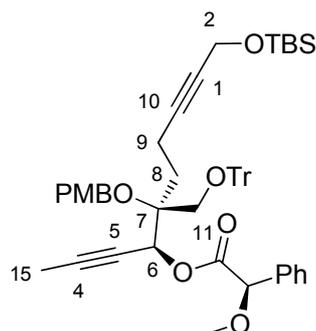
(S)-((4S,5S)-10-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(4-methoxybenzyloxy)-5-(trityloxymethyl)deca-2,8-diyn-4-yl) 2-methoxy-2-phenylacetate 136



C₅₃H₆₀O₇Si
837,12 g/mol

(4*S*,5*S*)-10-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(4-methoxybenzyloxy)-5-(trityloxymethyl)deca-2,8-diyn-4-ol (20 mg, 0.029 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL). At room temperature, was added (+)- α -methoxyphenylacetic acid (5.7 mg, 0.035 mmol, 1.2 eq), DMAP (1.0 mg, 0.0087 mmol, 0.3 eq) and DCC (7 mg, 0.035 mmol, 1.2 eq). The mixture was stirred for 20 min and was filtered over a pad of Celite. The solvent was removed under reduced pressure.

(R)-((4S,5S)-10-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(4-methoxybenzyloxy)-5-(trityloxymethyl)deca-2,8-diyn-4-yl) 2-methoxy-2-phenylacetate 137

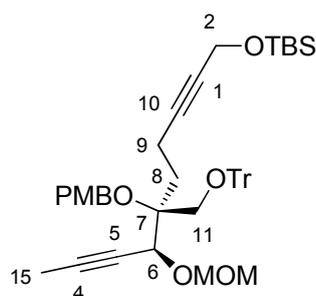


C₅₃H₆₀O₇Si
837,12 g/mol

(4*S*,5*S*)-10-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(4-methoxybenzyloxy)-5-(trityloxymethyl)deca-2,8-diyn-4-ol (19 mg, 0.028 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL). At room temperature, was added (-)- α -methoxyphenylacetic acid (5.6 mg, 0.034 mmol, 1.2 eq), DMAP

(1.0 mg, 0.0083 mmol, 0.3 eq) and DCC (7 mg, 0.034 mmol, 1.2 eq). The mixture was stirred for 20 min and was filtered over a pad of Celite. The solvent was removed under reduced pressure.

(5*S*,6*S*)-6-(4-methoxybenzyloxy)-13,13,14,14-tetramethyl-5-(prop-1-ynyl)-6-(trityloxymethyl)-2,4,12-trioxa-13-silapentadec-9-yne 138



C₄₆H₅₆O₆Si
733,02 g/mol

(4*S*,5*S*)-10-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(4-methoxybenzyloxy)-5-(trityloxymethyl)deca-2,8-diyne-4-ol (200 mg, 0.291 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (2 mL). DIPEA (50 μL, 0.64 mmol, 2.5 eq) and MOMCl (130 μL, 0.728 mmol, 2.2 eq) were successively added at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 4 hours before being quenched with water. The aqueous layers were extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane / ethyl acetate 9:1) to give 170 mg (80%) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.48-7.18 (m, 17H, H_{Ar}), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}(PMB)), 4.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_a(CH₂(MOM))), 4.73 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₆), 4.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_b(CH₂(MOM))), 4.48 (s, 2H, H_{benz}), 4.28 (s, 2H, H₂), 3.79 (s, 3H, H_{OMe}(PMB)), 3.41 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H_{11a}), 3.35 (s, 3H, H_{CH3}(MOM)), 3.33 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H_{11b}), 2.31-2.06 (m, 4H, H₈₊₉), 1.82 (d, *J* = 2 Hz, 3H, H₁₅), 0.91 (s, 9H, H_{Me}(TBS)), 0.12 (s, 6H, H_{Me}(TBS)).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 158.7 (C_q, C_{PMB}), 143.6 (C_q, C_{Ar}(Tr)), 131.6 (CH, C_{Ar}), 128.9 (CH, C_{Ar}), 128.6 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 127.0 (CH, C_{Ar}), 113.5 (CH, C_{Ar}), 94.6 (CH₂, CH₂(MOM)), 88.0 (C_q, C_{Tr}), 85.7 (C_q, C₁₀), 83.9 (C_q, C₄), 79.8 (C_q, C₇), 78.3 (C_q, C₁), 75.3 (C_q, C₅), 69.2 (CH, C₆), 65.0 (CH₂, CH₂(benz)), 63.9 (CH₂, C₁₁), 56.1 (CH₃, C_{OMe}(MOM)),

55.3 (CH₃, C_{OMe}(PMB)), 52.0 (CH₂, C₂), 31.0 (CH₂, C₈), 25.9 (CH₃, C_{Me}(TBS)), 12.9 (CH₂, C₉), 3.7 (CH₃, C₁₅), -5.1 (CH₃, C_{Me}(TBS)).

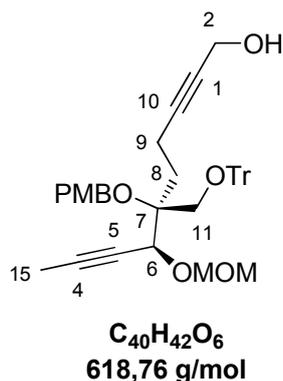
IR (film, cm⁻¹): 2931, 1810, 1071.

HRMS (ESI, m/z): [MNa]⁺ calc.: 755.3753 (MNa⁺, C₄₆H₅₆NaO₆Si requires 755.3744)

[α]_D²⁰ = +33.4 (c 1.0, CHCl₃).

Rf (pentane/ethyl acetate 9:1) = 0.48

(6*S*,7*S*)-6-(4-methoxybenzyloxy)-7-(methoxymethoxy)-6-(trityloxymethyl)deca-2,8-diyne-1-ol 126



The TBS alcohol (60 mg, 0.082 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous THF (0.6 mL). At 0°C, was added a solution of HF·Py (1.65 mL, ~20 eq). The mixture was stirred at 0°C for 10 min, was warmed at room temperature and stirred for 1 h then quenched with an aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 9:1) to give 47 mg (93%) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.49-7.18 (m, 17H, H_{Ar}), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}(PMB)), 4.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_a(CH₂(MOM))), 4.79 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 4.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_b(CH₂(MOM))), 4.49 (s, 2H, H_{benz}), 4.19 (s, 2H, H₂), 3.79 (s, 3H, H_{OMe}(PMB)), 3.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{11a}), 3.33 (s, 3H, H_{CH3}(MOM)), 3.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{11b}), 2.33-2.02 (m, 5H, H_{8+9+OH}), 1.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, H₁₅).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 158.7 (Cq, C_{PMB}), 143.6 (Cq, C_{Ar(Tr)}), 131.5 (CH, C_{Ar}), 128.9 (CH, C_{Ar}), 128.5 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 127.0 (CH, C_{Ar}), 113.5 (CH, C_{Ar}), 94.5 (CH₂, CH_{2(MOM)}), 86.7 (Cq, C₁₀), 83.9 (Cq, C₄), 79.8 (Cq, C₇), 78.3 (Cq, C₁), 75.3 (Cq, C₅), 69.2 (CH, C₆), 65.0 (CH₂, CH_{2(benz)}), 63.8 (CH₂, C₁₁), 56.1 (CH₃, C_{OMe(MOM)}), 55.2 (CH₃, C_{OMe(PMB)}), 51.3 (CH₂, C₂), 31.0 (CH₂, C₈), 12.9 (CH₂, C₉), 3.8 (CH₃, C₁₅).

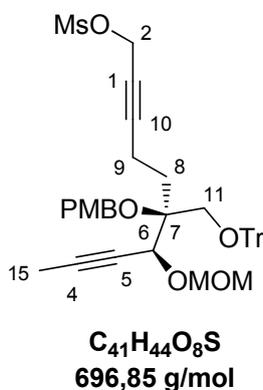
IR (film, cm⁻¹): 2931, 1810, 1071.

HRMS (ESI, m/z): [MNa]⁺ calc.: 641.2868 (MNa⁺, C₄₀H₄₂NaO₆ requires 641.2879)

[α]_D²⁰ = +34.9 (c 1.0, CHCl₃).

R_f (pentane/ethyl acetate 8:2) = 0.16

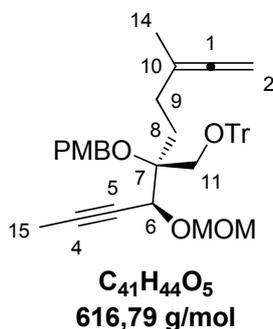
(6*S*,7*S*)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-7-(methoxymethoxy)-6-((trityloxy)methyl)deca-2,8-diyne-1-yl methanesulfonate



The primary alcohol (47 mg, 0.076 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (0.5 mL). At 0°C, NEt₃ (11.6 μL, 0.084 mmol, 1.1 eq) and MsCl (6.5 μL, 0.084 mmol, 1.1 eq) was added. The mixture was stirred for 1 h at room temperature then quenched with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The residue was passed through a short pad of silica gel to afford crude mesylate.

R_f (pentane/ethyl acetate 75:25) = 0.39

(((S)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-((S)-1-(methoxymethoxy)but-2-yn-1-yl)-5-methylhepta-5,6-dien-1-yl)oxy)methanetriyltribenzene 139



To a solution of CuCN (27 mg, 0.304 mmol, 4 eq) and anhydrous LiCl (26 mg, 0.608 mmol, 8 eq) in THF (0.3 mL) was gradually added MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.2 mL, 0.304 mmol, 4 eq) at -78 °C. Then the reaction mixture was warmed to -20°C, and the solids were dissolved at this temperature. The reaction mixture was cooled to -78°C again, and the crude mesylate was added to the reaction mixture, which was stirred for 1.5 h. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl and extracted with Et₂O (5x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 98:2) to give 35 mg (75% over 2 steps) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.49-7.21 (m, 17H, H_{Ar}), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}(PMB)), 4.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_a(CH₂(MOM))), 4.71 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 4.60 (m, 2H, H₂), 4.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H_b(CH₂(MOM))), 4.51 (s, 2H, H_{benz}), 3.79 (s, 3H, H_{OMe}(PMB)), 3.36 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H_{11a}), 3.34 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H_{11b}), 3.32 (s, 3H, H_{CH3}(MOM)), 2.09 (m, 1H, H_{8a}), 1.94 (m, 2H, H_{9a+8b}), 1.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, H₁₅), 1.77 (m, 1H, H_{9b}), 1.64 (t, *J* = 3.0 Hz, 3H, H₁₄).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 205.8 (Cq, C₁), 158.7 (Cq, C_{PMB}), 143.9 (Cq, C_{Ar}(Tr)), 131.9 (Cq, C_{Ar}), 129.2 (CH, C_{Ar}), 129.0 (CH, C_{Ar}), 128.8 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 127.0 (CH, C_{Ar}), 113.6 (CH, C_{Ar}), 99.0 (Cq, C₁₀), 94.6 (CH₂, CH₂(MOM)), 86.7 (Cq, C₁₀), 83.7 (Cq, C₄), 80.5 (Cq, C₇), 75.6 (Cq, C₅), 74.7 (CH₂, C₂), 69.7 (CH, C₆), 65.1 (CH₂, CH₂(benz)), 64.0 (CH₂, C₁₁), 56.2 (CH₃, C_{OMe}(MOM)), 55.3 (CH₃, C_{OMe}(PMB)), 29.5 (CH₂, C₈), 26.6 (CH₂, C₉), 19.2 (CH₃, C₁₄), 3.9 (CH₃, C₁₅).

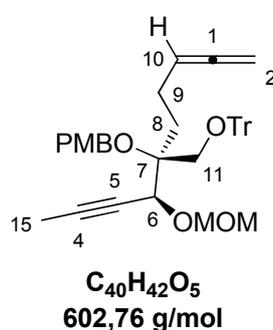
IR (film, cm^{-1}): 2931, 1514, 1248, 1096, 1033, 704.

HRMS (ESI, m/z): $[\text{MNa}]^+$ calc.: 639.3110 (MNa^+ , $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{NaO}_5$ requires 639.3086)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50.9$ (c 1.0, CHCl_3).

Rf (pentane/ethyl acetate 95:5) = 0.40

(((S)-2-(4-methoxybenzyloxy)-2-((S)-1-(methoxymethoxy)but-2-ynyl)hepta-5,6-dienyloxy)methanetriyl)tribenzene 140



PPh_3 (13 mg, 0.049 mmol, 1.2 eq) and *N*-isopropylidene-*N'*-2-nitrobenzenesulfonyl hydrazine **141** (13 mg, 0.049 mmol) were added to a solution of the propargyl alcohol (25 mg, 0.04 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (0.2 mL). The resulting solution was cooled to 0°C and DIAD (9.6 μL , 0.049 mmol, 1.2 eq) was added dropwise. After 5 min, the reaction mixture was warmed to room temperature and was stirred for 16h. Then, a mixture of trifluoroethanol/ H_2O (1:1, 0.2 mL) was added. The mixture was stirred for 5h and extracted with Et_2O (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 98:2) to afford the required allene (8 mg, 33%) as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 7.49-7.21 (m, 17H, H_{Ar}), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar(PMB)}}$), 5.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_{10}), 4.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a(CH}_2\text{(MOM))}}$), 4.74 (q, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_6), 4.63 (m, 2H, H_2), 4.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b(CH}_2\text{(MOM))}}$), 4.50 (s, 2H, H_{benz}), 3.79 (s, 3H, $\text{H}_{\text{OMe(PMB)}}$), 3.38 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{11\text{a}}$), 3.35 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{11\text{b}}$), 3.32 (s, 3H, $\text{H}_{\text{CH}_3\text{(MOM)}}$), 2.02-2.06 (m, 2H, H_8), 1.92-1.86 (m, 2H, H_9), 1.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, H_{15}).

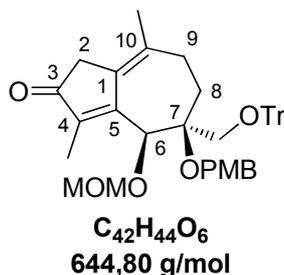
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 208.3 (Cq, C₁), 158.7 (Cq, C_{PMB}), 143.8 (Cq, C_{Ar(Tr)}), 131.8 (Cq, C_{Ar}), 129.1 (CH, C_{Ar}), 129.0 (CH, C_{Ar}), 127.8 (CH, C_{Ar}), 127.0 (CH, C_{Ar}), 113.5 (CH, C_{Ar}), 94.6 (CH₂, CH_{2(MOM)}), 90.4 (CH, C₁₀), 86.7 (Cq, C_{Tr}), 83.7 (Cq, C₄), 80.4 (Cq, C₇), 75.6 (Cq, C₅), 75.3 (CH₂, C₂), 69.5 (CH, C₆), 65.1 (CH₂, CH_{2(benz)}), 64.1 (CH₂, C₁₁), 56.2 (CH₃, C_{OMe(MOM)}), 55.3 (CH₃, C_{OMe(PMB)}), 29.8 (CH₂, C₈), 21.8 (CH₂, C₉), 3.89 (CH₃, C₁₅).

IR (film, cm⁻¹): 2919, 1672, 1513, 1448, 1249, 1104, 1033.

MS (ESI, m/z): 625 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = +20.8 (c 0.8, CHCl₃)

(4S,5S)-5-(4-methoxybenzyloxy)-4-(methoxymethoxy)-3,8-dimethyl-5-(trityloxymethyl)-4,5,6,7-tetrahydroazulen-2(1H)-one 142



Protocol 1: Allene (17 mg, 0.028 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous toluene (0.3 mL) and the solution was evacuated and charged with Ar three times and with CO three times; then [RhCl(cod)]₂ (1.4 mg, 0.0028 mmol, 10 mol%) and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (5.8 mg, 0.014 mmol, 50 mol%) were added. The mixture was refluxed under CO balloon (1 atm) for 5 h. Most of the solvent was evaporated in vacuo and the resulting concentrated mixture was filtered through a pad of celite (washings with ether). The combined filtrates were evaporated in vacuo. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 8:2) to yield the title ketone (13.7 mg, 76%) as a colourless oil.

Protocol 2: Allene (13 mg, 0.021 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous toluene (0.3 mL) and the solution was evacuated and charged with argon three times, then with CO three times before addition of [Rh(CO)₂Cl]₂ (0.8 mg, 0.002 mmol, 10 mol%). The mixture was heated at 90 °C under CO balloon (1 atm) for 5 h. Most of the solvent was evaporated in vacuo and the concentrated mixture filtered through a pad of celite (washings with ether). The combined

filtrates were evaporated in vacuo and the crude residue purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 8:2) to yield the ketone (10.3 mg, 80%) as a colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.48-7.20 (m, 17H, H_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar(PMB)}), 5.18 (s, 1H, H₆), 4.79 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_{a(CH₂(MOM))}), 4.60 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H_{a(benz)}), 4.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H_{b(benz)}), 4.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_{b(CH₂(MOM))}), 3.81 (s, 3H, H_{OMe(PMB)}), 3.30 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_{11a}), 3.26 (s, 3H, H_{CH₃(MOM)}), 3.06 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_{11b}), 2.86-2.79 (d, *J* = 20.8 Hz, 1H, H_{2a}), 2.63-2.56 (d, *J* = 20.8 Hz, 1H, H_{2b}), 2.38-2.29 (m, 1H, H_{8a}), 2.05-1.93 (m, 1H, H_{9a}), 1.88-1.78 (m, 2H, H_{8b} and H_{9b}), 1.78 (s, 3H, H₁₅), 1.67 (s, 3H, H₁₄).

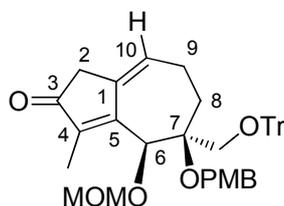
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 205.4 (Cq, C₃), 160.4 (Cq, C₅), 158.7 (Cq, C_{PMB}), 143.2 (Cq, C_{Ar(Tr)}), 141.7 (Cq, C₄), 135.1 (Cq, C₁₀), 131.7 (Cq, C_{Ar}), 129.1 (Cq, C₁), 128.7 (CH, C_{Ar}), 128.2 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 127.0 (CH, C_{Ar}), 113.6 (CH, C_{Ar}), 95.9 (CH₂, CH₂(MOM)), 86.7 (Cq, C_{Tr}), 80.4 (Cq, C₇), 75.6 (CH, C₆), 64.9 (CH₃, C_{OMe(MOM)}), 55.3 (CH₃, C_{OMe(PMB)}), 40.3 (CH₂, C₂), 31.2 (CH₂, C₉), 30.3 (CH₂, C₈), 23.9 (CH₃, C₁₄), 8.71 (CH₃, C₁₅).

IR (film, cm⁻¹): 2924, 2852, 1694, 1611, 1513, 1449, 1247, 1149, 1097, 1033.

HRMS (ESI, m/z): [MNa]⁺ calc.: 667.3030 (MNa⁺, C₄₂H₄₄O₆Na requires 667.3036)

[α]_D²⁰ = +36.8 (*c* 1.0, CHCl₃)

(4*S*,5*S*)-5-(4-methoxybenzyloxy)-4-(methoxymethoxy)-3-methyl-5-(trityloxymethyl)-4,5,6,7-tetrahydroazulen-2(1*H*)-one 143



C₄₁H₄₂O₆
630,77 g/mol

Precedent allene, (((*S*)-2-(4-methoxybenzyloxy)-2-((*S*)-1-(methoxymethoxy)but-2-ynyl)hepta-5,6-dienyloxy)methanetriyl)tribenzene, (8 mg, 0.013 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous toluene (0.2 mL) and the solution was evacuated and charged with Ar three times and with

CO three times; then $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ (0.5 mg, 0.0013 mmol, 10 mol%) was added. The mixture was heated at 90 °C under CO balloon (1 atm) for 5 h. Most of the solvent was evaporated *in vacuo* and the residue was filtered through a pad of celite and the pad was washed with ether. The ether was removed *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 8:2) to afford the required bicyclic ketone (3 mg, 36%) as colorless oil.

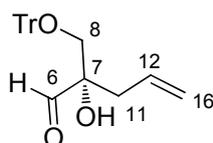
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 7.48-7.20 (m, 17H, H_{Ar}), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar(PMB)}}$), 5.45-5.48 (m, 1 H, H_{10}), 5.28 (s, 1H, H_6), 4.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a(CH}_2(\text{MOM}))}$), 4.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{a(benz)}}$), 4.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b(benz)}}$), 4.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{b(CH}_2(\text{MOM}))}$), 3.82 (s, 3H, $\text{H}_{\text{OMe(PMB)}}$), 3.41 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{11\text{a}}$), 3.27 (s, 3H, $\text{H}_{\text{CH}_3(\text{MOM})}$), 3.04 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{11\text{b}}$), 2.93 (d, $J = 20.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{a}}$), 2.61 (d, $J = 20.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{b}}$), 2.53-2.46 (m, 2H, H_8), 2.34-2.29 (m, 1H, H_9), 1.81 (s, 3H, H_{15}).

MS (ESI, m/z): 625 $[\text{MNa}]^+$

Partie expérimentale : Vers la synthèse du produit naturel

- première approche

(S)-2-hydroxy-2-((trityloxy)methyl)pent-4-enal *ent*-144



C₂₅H₂₄O₃
372,46 g/mol

(*R*)-2-((trityloxy)methyl)pent-4-ene-1,2-diol (470 mg, 1.257 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (5.0 mL) before addition of freshly distilled DMSO (0.45 mL, 6.285 mmol, 5 eq) and NEt₃ (0.88 mL, 6.285 mmol, 5 eq). At 0°C, was added SO₃.pyr (800 mg, 5.028 mmol, 4 eq) by little portions. The mixture was stirred at 0°C for 4h. The mixture was diluted in Et₂O. The organic layer was separated and washed with water (2x) and brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 95:5) to give 377 mg (81%) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 9.56 (s, 1H, H₆), 7.40-7.24 (m, 15H, H_{ar}), 5.71-5.58 (dddd, *J* = 15.9, 11.7, 7.8, 7.2 Hz, 1H, H₁₂), 5.08 (dd, *J*_{trans} = 15.9 Hz, 1H, H_{16a}), 5.03 (dd, 1H, *J*_{cis} = 11.7 Hz, H_{16b}), 3.53 (s, 1H, H_{OH}), 3.35 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H_{8a}), 3.28 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H_{8b}), 2.42 (dd, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H, H_{11a}), 2.31 (dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H, H_{11b}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 203.0 (CH, C₆), 143.2 (Cq, C_{Ar}), 130.6 (CH, C₁₂), 128.5 (CH, C_{Ar}), 127.9 (CH, C_{Ar}), 127.2 (CH, C_{Ar}), 119.5 (CH₂, C₁₆), 80.0 (Cq, C_{Tr}), 66.5 (CH₂, C₈), 37.5 (CH₂, C₁₁).

IR (film, cm⁻¹): 3439, 1490, 1447, 1079, 1001.

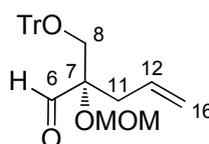
MS (ESI, m/z): 395 [MNa]⁺

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.1$ (c 1.3, CHCl_3).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.5$ (c 1.1, CHCl_3) for its enantiomer.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 85:15) = 0.57

(S)-2-(methoxymethoxy)-2-((trityloxy)methyl)pent-4-enal *ent*-145



C₂₇H₂₈O₄
416,51 g/mol

(S)-2-hydroxy-2-((trityloxy)methyl)pent-4-enal (2.9 g, 7.796 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous toluene (20.0 mL) before addition of distilled DIPEA (4.1 mL, 23.71 mmol, 3 eq) then MOMCl (1.8 mL, 23.71 mmol, 3 eq) at room temperature. The mixture was stirred at 80°C for 5h and at room temperature overnight before being quenched with an aqueous saturated solution of NH_4Cl . The organic layer was separated and washed with water and brine, dried over MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 95:5) to give 2.04 g (63%) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm): 9.58 (s, 1H, H_6), 7.42-7.24 (m, 15H, H_{Ar}), 5.65-5.52 (dddd, $J = 17.1, 14.4, 10.2, 7.2$ Hz, 1H, H_{12}), 5.09 (dd, $J_{\text{trans}} = 17.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{16\text{a}}$), 5.01 (dd, $J_{\text{cis}} = 14.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{16\text{b}}$), 4.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{a(MOM)}}$), 4.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{b(MOM)}}$), 3.40 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{a}}$), 3.34 (s, 3H, $\text{CH}_{3(\text{MOM})}$), 3.30 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{b}}$), 2.69 (dd, $J = 15.0, 7.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{11\text{a}}$), 2.62 (dd, $J = 15.0, 10.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{11\text{b}}$).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm): 202.2 (CH, C_6), 143.1 (Cq, C_{Ar}), 131.0 (CH, C_{12}), 128.7 (CH, C_{Ar}), 127.8 (CH, C_{Ar}), 127.2 (CH, C_{Ar}), 119.2 (CH_2 , C_{16}), 92.2 (CH_2 , $\text{CH}_{2(\text{MOM})}$), 83.5 (C, C_{Tr}), 62.8 (CH_2 , C_8), 56.0 (CH_3 , $\text{CH}_{3(\text{MOM})}$), 34.4 (CH_2 , C_{11}).

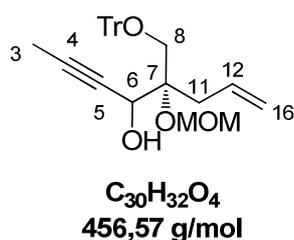
IR (film, cm^{-1}): 1735, 1490, 1447, 1031, 918.

MS (ESI, m/z): 439 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = -6.1 (c 0.95, CHCl₃).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 95:5) = 0.33

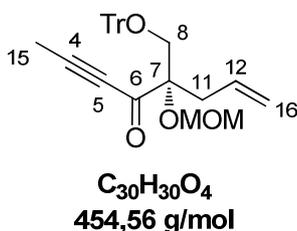
(5S)-5-(methoxymethoxy)-5-((trityloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-ol



A solution of propynyl magnesium bromide (0.5 M in THF, 41.3 mL, 20.67 mmol, 5 eq) was added to a stirred solution of (S)-2-(methoxymethoxy)-2-((trityloxy)methyl)pent-4-enal (1.72 g, 4.13 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (5 mL) at -78°C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction was quenched with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with Et₂O (3x); the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 95:5) to afford the required propargylic alcohol (1.67 g, 89%) as colourless oil.

(S)-5-(methoxymethoxy)-5-((trityloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-one *ent*-146



Dess Martin reagent (3.05 g, 7.19 mmol, 2 eq) was added to a stirred solution of the propargylic alcohol (1.64 g, 3.60 mmol, 1 eq) in anhydrous CH₂Cl₂ (45 mL) at room

temperature. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature and quenched with an aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and extracted with CH_2Cl_2 (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 95:5 to 9:1) to afford the required ynone, (*S*)-5-(methoxymethoxy)-5-((trityloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-one, (1.48 g, 91%) as a white gum.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 7.43-7.23 (m, 15H, H_{Ar}), 5.58-5.45 (ddt, $J = 17.2, 14.1, 6.9$ Hz, 1H, H_{12}), 5.08 (dd, $J_{\text{trans}} = 17.2$ Hz, $J_{\text{gem}} = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{16\text{a}}$), 5.01 (dd, $J_{\text{cis}} = 14.1$ Hz, $J_{\text{gem}} = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{16\text{b}}$), 4.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{a(MOM)}}$), 4.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{b(MOM)}}$), 3.50 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{a}}$), 3.38 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{b}}$), 3.35 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{MOM})$), 2.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, H_{11}), 1.98 (s, 3H, H_{15}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , ppm): 188.3 (Cq, C_6), 143.2 (Cq, C_{Ar}), 131.3 (CH, C_{12}), 128.9 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 127.0 (CH, C_{Ar}), 119.0 (CH_2 , C_{16}), 92.5 (CH_2 , $\text{CH}_{2(\text{MOM})}$), 92.4 (Cq, C_5), 86.8 (Cq, C_{Tr}), 84.8 (Cq, C_7), 78.8 (Cq, C_4), 63.9 (CH_2 , C_8), 56.5 (CH_3 , $\text{CH}_3(\text{MOM})$), 35.2 (CH_2 , C_{11}), 4.36 (CH_3 , C_{15}).

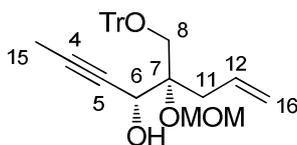
IR (film, cm^{-1}): 2219, 1676, 1449, 1092, 1032, 907.

MS (ESI, m/z): 477 [MNa] $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.0$ (c 1.1, CHCl_3)

Rf (pentane/ethyl acetate 9:1) = 0.33

(4*R*,5*S*)-5-(methoxymethoxy)-5-((trityloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-ol *ent*-147



C₃₀H₃₂O₄
456,57 g/mol

The ketone (1.04 g, 2.30 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous THF (18 mL). At -30°C, BH₃-Me₂S (1.09 mL, 11.49 mmol, 5 eq) and (*S*)-CBS (1M in toluene, 4.6 mL, 4.60 mmol, 2 eq) were added. The mixture was stirred at -30°C for 1 hour before being quenched slowly with MeOH. The mixture was stirred 1h and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95:5) to give 892 mg (85%) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.47-7.24 (m, 15H, H_{Ar}), 5.66-5.52 (dddd, *J* = 17.1, 10.2, 7.8, 6.6 Hz, 1H, H₁₂), 5.09 (dd, *J*_{trans} = 17.1, *J*_{gem} = 1.8 Hz, 1H, H_{16a}), 5.03 (dd, *J*_{cis} = 10.2, *J*_{gem} = 1.8 Hz, 1H, H_{16b}), 4.71 (s, 2H, CH₂(MOM)), 4.54 (dq, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H, H₆), 3.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H_{OH-C6}), 3.41 (s, 3H, CH₃(MOM)), 3.36 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H_{8a}), 3.30 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H_{8b}), 2.85 (dd, *J* = 14.4, 6.6 Hz, 1H, H_{11a}), 2.56 (dd, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H, H_{11b}), 1.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H, H₁₅).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 143.4 (Cq, C_{Ar}), 132.7 (CH, C₁₂), 128.8 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 118.4 (CH₂, C₁₆), 91.4 (CH₂, CH₂(MOM)), 86.9 (Cq, C_{-Tr}), 82.2 (Cq, C₅), 82.0 (Cq, C₇), 77.2 (Cq, C₄), 65.9 (CH, C₆), 63.2 (CH₂, C₈), 55.7 (CH₃, CH₃(MOM)), 36.7 (CH₂, C₁₁), 3.71 (CH₃, C₁₅).

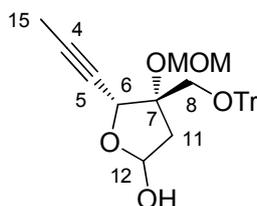
IR (film, cm⁻¹): 3419, 1490, 1448, 1028.

MS (ESI, *m/z*): 479 [MNa]⁺

[α]_D20 = - 9.1 (*c* 0.7, CHCl₃)

R_f (pentane/ethyl acetate 9:1) = 0.28

(4*R*,5*S*)-4-(methoxymethoxy)-5-(prop-1-yn-1-yl)-4-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-ol *ent*-148

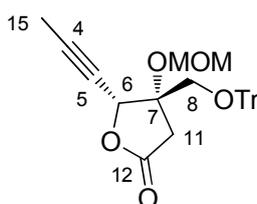


C₂₉H₃₀O₅
458,55 g/mol

To a cooled (-78°C) solution of (4*R*,5*S*)-5-(methoxymethoxy)-5-((trityloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-ol (800 mg, 1.75 mmol, 1 eq) and Sudan III (small amount) in CH₂Cl₂ (35 mL) was bubbled a stream of ozone until the pink solution became colourless (ca. 1 min). Oxygen then argon were bubbled into the solution (ca. 2*5 mn). Triphenylphosphine (920 mg, 3.50 mmol, 2 eq) was then cautiously added, the cold bath was removed and the mixture was stirred at room temperature for 2h.

The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ ethyl acetate 7:3) to afford lactol, (4*R*,5*S*)-4-(methoxymethoxy)-5-(prop-1-yn-1-yl)-4-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-ol as a colourless oil (641 mg, 80 %).

(4*R*,5*S*)-4-(methoxymethoxy)-5-(prop-1-yn-1-yl)-4-((trityloxy)methyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one *ent*-148



C₂₉H₂₈O₅
456,53 g/mol

(4*R*,5*S*)-4-(methoxymethoxy)-5-(prop-1-yn-1-yl)-4-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-ol (520 mg, 1.13 mmol, 1 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (40 mL). 4Å MS (590 mg), NMO (266 mg, 2.27 mmol, 2 eq) and TPAP (32 mg, 0.09 mmol, 0.08 eq) were added. The mixture was stirred at room temperature for 2h then filtered through a pad of Celite and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on

silica gel (pentane/ ethyl acetate 9:1) to afford lactone (4*R*,5*S*)-4-(methoxymethoxy)-5-(prop-1-yn-1-yl)-4-((trityloxy)methyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one as a colourless oil (460 mg, 89 %).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.47-7.23 (m, 15H, H_{Ar}), 5.22 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 4.69 (s, 2H, CH_{2(MOM)}), 3.57 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_{8a}), 3.49 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_{8b}), 3.33 (s, 3H, CH_{3(MOM)}), 2.84 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{11a}), 2.54 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{11b}), 1.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, H₁₅).

¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 173.7 (Cq, C₁₂), 143.2 (Cq, C_{Ar}), 128.7 (CH, C_{Ar}), 127.8 (CH, C_{Ar}), 127.2 (CH, C_{Ar}), 92.5 (CH₂, CH_{2(MOM)}), 87.1 (Cq, C_{Tr}), 86.8 (Cq, C₄), 84.2 (Cq, C₇), 76.4 (CH, C₆), 72.2 (Cq, C₅), 63.7 (CH₂, C₈), 55.7 (CH₃, CH_{3(MOM)}), 37.2 (CH₂, C₁₁), 3.7 (CH₃, C₁₅).

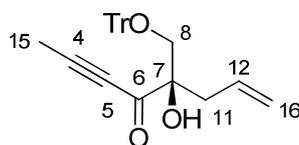
IR (film, cm⁻¹): 2929, 1791, 1449, 1152, 1024.

MS (ESI, m/z): 479 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = - 8.4 (c 1.0, CHCl₃)

R_f (pentane/ethyl acetate 8:2) = 0.39

(*R*)-5-hydroxy-5-((trityloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-one 151



C₂₈H₂₆O₃
410,50 g/mol

(4*R*)-4-((trityloxy)methyl)oct-1-en-6-yne-4,5-diol (5.5 g, 12.86 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (54 mL). At 0°C, were added DMSO (4.6 mL, 64.30 mmol, 5 eq), NEt₃ (8.9 mL, 64.30 mmol, 5 eq), and SO₃·Pyr (8.19 g, 51.46 mmol, 4 eq) in small portions. The mixture was stirred for 5 hours at room temperature and quenched with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) to afford the required ynone, (*R*)-5-hydroxy-5-((trityloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-one as a white gum (4.16 g, 78%).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.45-7.21 (m, 15H, H_{Ar}), 5.75-5.62 (dddd, *J* = 15.6, 11.7, 7.5, 7.2 Hz, 1H, H₁₂), 5.09 (dd, *J*_{trans} = 15.6 Hz, 1H, H_{16a}), 5.04 (dd, *J*_{cis} = 11.7 Hz, 1H, H_{16b}), 3.96 (s, 1H, H_{OH}), 3.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H_{8a}), 3.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H_{8b}), 2.50 (dd, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 1H, H_{11a}), 2.40 (dd, *J* = 14.1, 7.2 Hz, 1H, H_{11b}), 1.92 (s, 3H, H₁₅).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 189.8 (C_q, C₆), 143.3 (C_q, C_{Ar}), 130.9 (CH, C₁₂), 128.6 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 126.9 (CH, C_{Ar}), 119.1 (CH₂, C₁₆), 95.4 (C_q, C₅), 86.3 (C_q, C_{Tr}), 82.5 (C_q, C₇), 76.9 (C_q, C₄), 67.9 (CH₂, C₈), 39.0 (CH₂, C₁₁), 4.29 (CH₃, C₁₅).

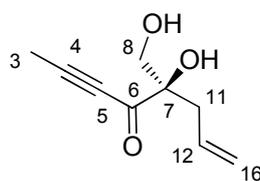
IR (film, cm⁻¹): 3496, 3022, 2221, 1672, 1491, 1216, 1157, 1091.

MS (ESI, m/z): 433 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = +11.6 (c 0.7, CHCl₃)

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) = 0.34

(*R*)-5-hydroxy-5-(hydroxymethyl) oct-7-en-2-yn-4-one 152



C₉H₁₂O₃
168,19 g/mol

(*R*)-5-hydroxy-5-((trityloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-one (7.1 g, 17.32 mmol, 1 eq) was dissolved in a mixture of acetic acid (74 mL) and water (18 mL). The mixture was stirred at 40°C for 4h then filtered through a pad of Celite and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 65:45) to afford the required diol, (*R*)-5-hydroxy-5-(hydroxymethyl) oct-7-en-2-yn-4-one, (2.37 g, 81%) as a yellow oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.73-5.60 (dddd, *J* = 17.4, 9.0, 7.2, 7.1 Hz, 1H, H₁₂), 5.15 (dd, *J*_{trans} = 17.4, *J*_{gem} = 2.0 Hz, 1H, H_{16a}), 5.09 (dd, *J*_{cis} = 9.0, *J*_{gem} = 2.0 Hz, 1H, H_{16b}), 3.98 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_{8a}), 3.66 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_{8b}), 2.56 (dd, *J* = 14.1, 7.2 Hz, 1H, H_{11a}), 2.45 (dd, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1H, H_{11b}), 2.10 (s, 3H, H₁₅).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 189.6 (Cq, C₆), 130.5 (CH, C₁₂), 119.6 (CH₂, C₁₆), 96.9 (Cq, C₅), 83.2 (Cq, C₇), 76.7 (Cq, C₄), 66.8 (CH₂, C₈), 38.9 (CH₂, C₁₁), 4.48 (CH₃, C₁₅).

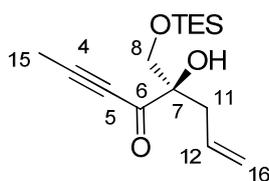
IR (film, cm⁻¹): 3445, 2922, 2217, 1670, 1208, 1153, 925.

MS (ESI, m/z): 191 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = +0.7 (c 1.04, CHCl₃).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 6:4) = 0.12

(*R*)-5-Hydroxy-5-((triethylsilyloxy)methyl)-oct-7-en-2-yn-4-one 153



C₁₅H₂₆O₃Si
282,45 g/mol

(*R*)-5-hydroxy-5-(hydroxymethyl) oct-7-en-2-yn-4-one (569 mg, 5.17 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous DMF (48 mL) before addition of imidazole (493 mg, 7.24 mmol, 1.4 eq) then TESCl (1.05 mL, 6.21 mmol, 1.2 eq) at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 45 mn then quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95:5) to afford the required TES alcohol, (*R*)-5-Hydroxy-5-((triethylsilyloxy)methyl)-oct-7-en-2-yn-4-one, (1.29 g, 88 %) as a colorless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.80-5.70 (dddd, *J* = 17.2, 10.0, 7.2, 7.1 Hz, 1H, H₁₂), 5.15 (dd, *J*_{trans} = 17.2 Hz, 1H, H_{16a}), 5.09 (dd, *J*_{cis} = 10.0 Hz, 1H, H_{16b}), 4.03-4.00 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H_{8a}), 3.67 (s, 1H, H_{OH}), 3.62-3.59 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H_{8b}), 2.58-2.51 (dd, *J* = 14.0; 7.1 Hz, 1H, H_{11a}), 2.43-2.38 (dd, *J* = 14.0; 7.2 Hz, 1H, H_{11b}), 2.08 (s, 3H, H₁₅), 0.95-0.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, CH_{3(TES)}), 0.61-0.55 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, CH_{2(TES)}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 190.3 (Cq, C₆), 131.2 (CH, C₁₂), 119.0 (CH₂, C₁₆), 95.1 (Cq, C₅), 52.7 (Cq, C₇), 77.8 (Cq, C₄), 67.6 (CH₂, C₈), 38.6 (CH₂, C₁₁), 6.61 (CH₃, CH_{3(TES)}), 4.41 (CH₃, C₃), 4.23 (CH₂, CH_{2(TES)}).

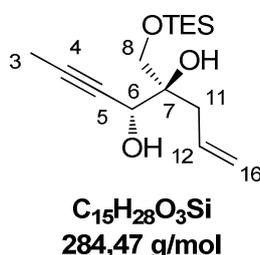
IR (film, cm⁻¹): 3514, 2957, 2221, 1673, 1215.

MS (ESI, m/z): 305 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = + 12.6 (*c* 1.0, CHCl₃).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) = 0.45

(4*R*,5*R*)-4-((Triethylsilyloxy)methyl)-oct-1-en-6-yne-4,5-diol 154



(*R*)-5-Hydroxy-5-((triethylsilyloxy)methyl)-oct-7-en-2-yn-4-one (130 mg, 0.461 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous THF (3.5 mL). At -30°C, BH₃·Me₂S (220 μL, 2.31 mmol, 5 eq) and (*S*)-CBS (1M in toluene, 0.92 mL, 0.92 mmol, 2 eq) were added. The mixture was stirred at -30°C for 1 h then quenched slowly with MeOH. The mixture was stirred 1h and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) to give 98 mg (75%) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.94-5.84 (dddd, *J* = 16.8, 10.4, 8.0, 6.8 Hz, 1H, H₁₂), 5.15 (dd, *J*_{trans} = 16.8 Hz, 1H, H_{16a}), 5.11 (dd, *J*_{cis} = 10.8 Hz, 1H, H_{16b}), 4.38-4.36 (dq, *J* = 5.7, 2.0 Hz, 1H, H₆), 3.70 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H, H_{8a}), 3.62 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H, H_{8b}), 3.07-3.05 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H_{OH-C6}), 2.56 (s, 1H, H_{OH-C7}), 2.58-2.53 (dd, *J* = 14.4; 6.8 Hz, 1H, H_{11a}), 2.38-2.33 (dd, *J* = 14.4; 8.0 Hz, 1H, H_{11b}), 1.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H, H₃), 0.97-0.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, CH₃(TES)), 0.64-0.58 (q, *J* = 7.7 Hz, 6H, CH₂(TES)).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 133.1 (CH, C₁₂), 118.6 (CH₂, C₁₆), 83.0 (Cq, C₄), 76.8 (Cq, C₅), 74.8 (Cq, C₇), 67.3 (CH, C₆), 65.5 (CH₂, C₈), 37.5 (CH₂, C₁₁), 6.6 (CH₃, CH₃(TES)), 4.12 (CH₃, C₃), 3.66 (CH₂, CH₂(TES)).

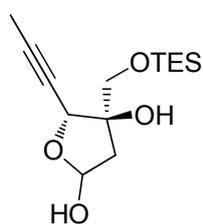
IR (film, cm⁻¹): 3442, 2955, 2916, 2877, 1414, 1239, 1094, 1005.

MS (ESI, m/z): 305 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = + 5.6 (*c* 1.0, CHCl₃)

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) = 0.24.

(4*R*,5*R*)-5-Prop-1-ynyl-4-((triethylsilyloxy)methyl)-tetrahydro-furan-2,4-diol

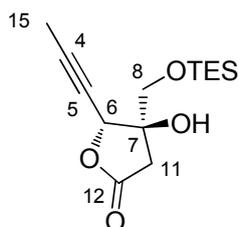


C₁₄H₂₆O₄Si
286,44 g/mol

To a cooled (-78°C) solution of alkene (79 mg, 0.28 mmol, 1 eq) and Sudan III (small amount) in CH₂Cl₂ (6.0 mL) was bubbled a stream of ozone until the pink solution became colourless (*ca* 30s). Oxygen then argon were bubbled into the solution (*ca* 2 x 5 mn). Triphenylphosphine (146 mg, 0.56 mmol, 2 eq) was then cautiously added, the cold bath was

removed and the mixture was stirred at room temperature for 2h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ ethyl acetate 7:3) to afford lactol, (4*R*,5*R*)-5-Prop-1-ynyl-4-((triethylsilyloxy)methyl)-tetrahydro-furan-2,4-diol as a colourless oil (70 mg, 88 %).

(4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-(prop-1-ynyl)-4-((triethylsilyloxy)methyl)-dihydro-furan-2(3*H*)-one 155



C₁₄H₂₄O₄Si
284,42 g/mol

To a solution of lactol (69 mg, 0.241 mmol, 1 eq) (6.0 mL) in CH₂Cl₂ (9.0 mL) were added 4Å MS (120 mg), NMO (56 mg, 0.482 mmol, 2 eq) and TPAP (7 mg, 0.019 mmol, 0.08 eq). The mixture was stirred at room temperature for 4h then filtered through a pad of Celite and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ ethyl acetate 8:2) to afford lactone (4*R*,5*R*)-4-Hydroxy-5-(prop-1-ynyl)-4-((triethylsilyloxy)methyl)-dihydro-furan-2(3*H*)-one as a colourless oil (40 mg, 58 %).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 4.96 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 4.03-4.00 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_{8a}), 3.72-3.69 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_{8b}), 3.27 (s, 1H, H_{OH-C7}), 2.65-2.59 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{11a}), 2.49-2.44 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_{11b}), 1.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, H₁₅), 1.00-0.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, CH_{3(TES)}), 0.68-0.60 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, CH_{2(TES)}).

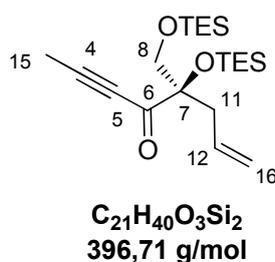
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 174.0 (C_q, C₁₂), 87.0 (C_q, C₄), 79.1 (C_q, C₇), 78.2 (CH, C₆), 72.5 (C_q, C₅), 65.0 (CH₂, C₈), 38.0 (CH₂, C₁₁), 6.58 (CH₃, CH_{3(TES)}), 4.14 (CH₂, CH_{2(TES)}), 3.69 (CH₃, C₁₅).

MS (ESI, m/z): 305 [MNa]⁺

$[\alpha]_D^{20} = + 86.2$ (c 1.0, CHCl_3)

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) = 0.40

(R)-5-(Triethylsilyloxy)-5-((triethylsilyloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-one 156



(R)-5-Hydroxy-5-((triethylsilyloxy)methyl)-oct-7-en-2-yn-4-one (300 mg, 1.064 mmol, 1 eq.) was dissolved in CH_2Cl_2 (30 mL). At 0°C , were added successively 2,6-lutidine (0.74 mL, 6.38 mmol, 6 eq) and TESOTf (0.73 mL, 3.191 mmol, 3 eq). The mixture was stirred at 0°C for 10 mn and was warmed to room temperature.

The mixture was stirred for 1h at room temperature and quenched with an aqueous solution of NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95:5) to afford the required di-TES alcohols, (R)-5-(Triethylsilyloxy)-5-((triethylsilyloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-one, (411 mg, 98 %) as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 5.83-5.69 (dddd, 1H, $J = 16.2, 10.8, 7.5, 7.2$ Hz, H_{12}), 5.09 (dd, 1H, $J_{trans} = 16.2$ Hz, H_{16a}), 5.04 (dd, 1H, $J_{cis} = 10.8$ Hz, H_{16b}), 3.85-3.81 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H_{8a}), 3.67-3.64 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H_{8b}), 2.52 (dd, 1H, $J = 14.7; 7.5$ Hz, H_{11a}), 2.45 (dd, 1H, $J = 14.7; 7.2$ Hz, H_{11b}), 2.02 (s, 3H, H_3), 0.98-0.91 (m, 18H, $\text{CH}_3(\text{TES})$), 0.69-0.54 (m, 12H, $\text{CH}_2(\text{TES})$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , ppm): 190.4 (C_q , C_6), 132.5 (CH, C_{12}), 118.3 (CH_2 , C_{16}), 92.8 (C_q , C_5), 84.9 (C_q , C_4), 79.2 (C_q , C_7), 67.1 (CH_2 , C_8), 40.3 (CH_2 , C_{11}), 7.19 (CH_3 , $\text{CH}_3(\text{TES})$), 6.70 (CH_3 , $\text{CH}_3(\text{TES})$), 4.67 (CH_2 , $\text{CH}_2(\text{TES})$), 4.30 (CH_3 , C_3), 4.19 (CH_2 , $\text{CH}_2(\text{TES})$).

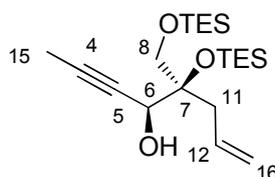
IR (film, cm^{-1}): 2956, 2877, 2220, 1673, 1458, 1216, 1006.

MS (ESI, m/z): 419 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = + 2.1 (*c* 1.0, CHCl₃).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 95:5) = 0.62

(4*S*,5*R*)-5-(Triethylsilyloxy)-5-((triethylsilyloxy)methyl)-oct-7-en-2-yn-4-ol 159



C₂₁H₄₂O₃Si₂
398,73 g/mol

(*R*)-5-(Triethylsilyloxy)-5-((triethylsilyloxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-one (395 mg, 0.998 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous THF (8 mL). At -30°C, BH₃·Me₂S (470 μL, 4.99 mmol, 5 eq) and (*R*)-CBS (1M in toluene, 2 mL, 1.99 mmol, 2 eq) were added. The mixture was stirred at -30°C for 1.5h before being quenched slowly with MeOH. The mixture was stirred overnight and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95:5) to give 318 mg (80 %) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.99-5.89 (dddd, *J* = 16.0, 11.2, 8.4, 6.4 Hz, 1H, H₁₂), 5.09 (dd, *J*_{trans} = 16.0 Hz, 1H, H_{16a}), 5.05 (dd, *J*_{cis} = 11.2 Hz, 1H, H_{16b}), 4.41 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.68-3.65 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_{8a}), 3.56-3.53 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_{8b}), 2.55 (s, 1H, H_{OH-C6}), 2.53-2.47 (dd, *J* = 14.4; 6.4 Hz, 1H, H_{11a}), 2.38-2.33 (dd, *J* = 14.4; 8.4 Hz, 1H, H_{11b}), 1.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, H₁₅), 0.99-0.93 (m, 18H, CH₃(TES)), 0.69-0.56 (m, 12H, CH₂(TES)).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 134.2 (CH, C₁₂), 117.4 (CH₂, C₁₆), 82.1 (Cq, C₅), 78.0 (Cq, C₇), 75.5 (Cq, C₄), 66.5 (CH, C₆), 64.1 (CH₂, C₈), 37.0 (CH₂, C₁₁), 3.64 (CH₃, C₁₅).

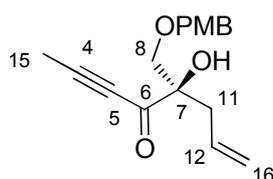
IR (film, cm⁻¹): 3563, 2955, 2877, 1459, 1239, 1075, 1005.

MS (ESI, m/z): 421 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = + 1.2 (*c* 1.0, CHCl₃).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 95:5) = 0.31

(*R*)-5-hydroxy-5-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-one 157



C₁₇H₂₀O₄
288,34 g/mol

PMB-TCAI (589 mg, 2.09 mmol, 1.2 eq) was dissolved in a mixture of anhydrous dichloromethane/cyclohexane (3.3/6.5 mL). At room temperature were added (*R*)-5-hydroxy-5-(hydroxymethyl) oct-7-en-2-yn-4-one (292 mg, 1.74 mmol, 1 eq) and PPTS (44 mg, 0.17 mmol, 10 mol%). The mixture was stirred at room temperature for 36h then filtered through a pad of Celite. The solvent was removed under reduced pressure.

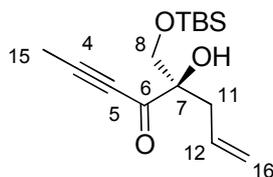
The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) to afford the required (*R*)-5-hydroxy-5-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)oct-7-en-2-yn-4-one, (390 mg, 78%) as a light yellow oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.75-5.69 (dddd, *J* = 17.4, 10.4, 7.4, 7.1 Hz, 1H, H₁₂), 5.14 (dd, *J*_{trans} = 17.4, *J*_{gem} = 1.6 Hz, 1H, H_{16a}), 5.09 (dd, *J*_{cis} = 10.4, *J*_{gem} = 1.6 Hz, 1H, H_{16b}), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{a(benz)}), 4.46 (s, 1H, H_{OH-C7}), 4.42 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_{b(benz)}), 3.83 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H_{8a}), 3.80 (s, 3H, H_{OMe(PMB)}), 3.51 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H_{8b}), 2.53-2.48 (dd, *J* = 14.2; 7.1 Hz, 1H, H_{11a}), 2.50-2.40 (dd, *J* = 14.2; 7.4 Hz, 1H, H_{11b}), 2.03 (s, 3H, H₁₅).

MS (ESI, m/z): 301 [MNa]⁺

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 5:5) = 0.47

(R)-5-((tert-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-5-hydroxy-oct-7-en-2-yn-4-one 158



C₁₅H₂₆O₃Si
282,45 g/mol

To a solution of (*R*)-5-hydroxy-5-(hydroxymethyl) oct-7-en-2-yn-4-one (2.35 g, 13.99 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (100 mL) were added successively imidazole (2.38 g, 34.97 mmol, 2.5 eq) and TBSCl (2.5 g, 16.79 mmol, 1.2 eq). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour and quenched with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95:5) to afford the required TBS alcohol, (*R*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-5-hydroxy-oct-7-en-2-yn-4-one, (3.38 g, 86 %) as a colorless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.80-5.70 (dddd, *J* = 14.8, 10.0, 7.2, 6.8 Hz, 1H, H₁₂), 5.15 (dd, *J*_{trans} = 14.8, *J*_{gem} = 1.2 Hz, 1H, H_{16a}), 5.09 (dd, *J*_{cis} = 10.0, *J*_{gem} = 1.2 Hz, 1H, H_{16b}), 3.98 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H_{8a}), 3.64 (s, 1H, H_{OH-C7}), 3.58 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H_{8b}), 2.57-2.51 (dd, *J* = 14.4; 7.2 Hz, 1H, H_{11a}), 2.44-2.38 (dd, *J* = 14.4; 6.8 Hz, 1H, H_{11b}), 2.08 (s, 3H, H₁₅), 0.86 (s, 9H, CH_{3(TBS)}), 0.04 (s, 6H, CH_{2(TBS)}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 190.3 (Cq, C₆), 131.3 (CH, C₁₂), 119.0 (CH₂, C₁₆), 95.2 (Cq, C₅), 82.8 (Cq, C₇), 77.8 (Cq, C₄), 67.9 (CH₂, C₈), 38.5 (CH₂, C₁₁), 25.7 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 18.2 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 4.41 (CH₃, C₁₅), -5.46 (CH₃, CH_{3(TBS)}), -5.66 (CH₃, CH_{3(TBS)}).

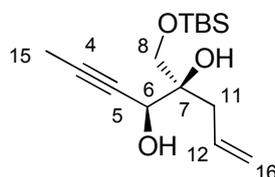
IR (film, cm⁻¹): 3514, 2930, 2221, 1675, 1216.

MS (ESI, m/z): 305 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = + 9.4 (*c* 1.75, CHCl₃).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) = 0.19

(4*R*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)oct-1-en-6-yne-4,5-diol 161



C₁₅H₂₈O₃Si
284,47 g/mol

(*R*)-5-(((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-5-hydroxy-oct-7-en-2-yn-4-one (1.05 g, 3.72 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous THF (8 mL). At -30°C, BH₃·Me₂S (1.76 mL, 18.58 mmol, 5 eq) and (*R*)-CBS (1M in toluene, 7.4 mL, 7.4 mmol, 2 eq) were added. The mixture was stirred at -30°C for 1h30 before being quenched slowly with MeOH. The mixture was stirred overnight and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) and then HPLC (heptane/ethyl acetate 85:15) to give 845 mg (80 %) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.96-5.85 (dddd, *J* = 15.2, 12.4, 7.6, 7.2 Hz, 1H, H₁₂), 5.14 (dd, *J*_{trans} = 14.8 Hz, 1H, H_{16a}), 5.10 (dd, *J*_{cis} = 12.4 Hz, 1H, H_{16b}), 4.24 (dq, *J* = 8.4; 2.2 Hz, 1H, H₆), 3.98 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H_{8a}), 3.56 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H_{8b}), 3.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{OH-C6}), 3.06 (s, 1H, H_{OH-C7}), 2.34 (dd, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 1H, H_{11a}), 2.29 (dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H, H_{11b}), 1.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H, H₃), 0.91 (s, 9H, CH_{3(TBS)}), 0.10 (s, 6H, CH_{3(TBS)}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 132.7 (CH, C₁₂), 118.5 (CH₂, C₁₆), 83.0 (Cq, C₆ or C₄), 77.2 (Cq, C₇), 74.4 (C, C₆ or C₄), 68.4 (CH, C₆), 67.9 (CH₂, C₈), 38.3 (CH₂, C₁₁), 25.8 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 18.2 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 3.69 (CH₃, C₃), -5.55 (CH₃, CH_{3(TBS)}), -5.68 (CH₃, CH_{3(TBS)}).

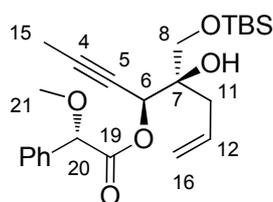
IR (film, cm⁻¹): 3433, 2927, 2856, 1464, 1256, 1090.

MS (ESI, m/z): 307 [MNa]⁺

$[\alpha]_D^{20} = -7.1$ (c 1.0, CHCl_3).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 65:45) = 0.40

(S)-(4S,5R)-5-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-5-hydroxyoct-7-en-2-yn-4-yl 2-methoxy-2-phenylacetate



C₂₄H₃₆O₅Si
432,63 g/mol

(4R,5S)-4-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)oct-1-en-6-yne-4,5-diol (25 mg, 0.088 mmol) was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (1.0 mL). At room temperature, was added (+) α -methoxyphenylacetic acid (17.6 mg, 0.106 mmol, 1.2 eq), DMAP (3.0 mg, 0.026 mmol, 0.3 eq) and DCC (22 mg, 0.106 mmol, 1.2 eq). The mixture was stirred for 1h and was filtered over a pad of celite. The solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) and to give 38 mg (100 %) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm): 7.45-7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 5.79-5.65 (dddd, $J = 17.4, 9.9, 7.8, 6.6$ Hz, 1H, H_{12}), 5.44 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_6), 5.02 (dd, $J_{\text{trans}} = 17.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{16\text{a}}$), 4.84 (dd, $J_{\text{cis}} = 9.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{16\text{b}}$), 4.80 (s, 1H, H_{20}), 3.33-3.30 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{a}}$), 3.10-3.06 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\text{b}}$), 2.40 (s, 1H, $\text{H}_{\text{OH-C7}}$), 2.30 (dd, $J = 14.1, 6.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{11\text{a}}$), 2.13 (dd, $J = 14.1, 7.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{11\text{b}}$), 1.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H, H_{15}), 0.83 (s, 9H, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), -0.06 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{TBS})$), -0.10 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{TBS})$).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl_3 , ppm): 168.9 (Cq, C_{19}), 136.9 (Cq, C_{Ar}), 132.7 (CH, C_{12}), 128.9 (CH, C_{Ar}), 128.6 (CH, C_{Ar}), 127.3 (CH, C_{Ar}), 118.3 (CH_2 , C_{16}), 83.7 (Cq, C_4), 82.2 (CH, C_{20}), 74.6 (Cq, C_7), 73.7 (Cq, C_5), 67.3 (CH, C_6), 64.0 (CH_2 , C_8), 57.4 (CH_3 , C_{21}), 37.1 (CH_2 , C_{11}), 25.7 (CH_3 , $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 18.1 (CH_3 , $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 3.80 (CH_3 , C_{15}), -5.73 (CH_3 , $\text{CH}_3(\text{TBS})$).

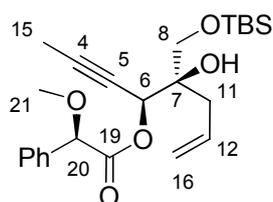
IR (film, cm^{-1}): 3512, 2929, 2221, 1792, 1242, 1080.

MS (ESI, m/z): 455 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = -9.4 (*c* 1.0, CHCl₃).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) = 0.30

(R)-(4S, 5R)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-hydroxyoct-7-en-2-yn-4-yl 2-methoxy-2-phenylacetate



C₂₄H₃₆O₅Si
432.63 g/mol

(4*R*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)oct-1-en-6-yne-4,5-diol (25 mg, 0.088 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL). At room temperature, was added (-)- α -methoxyphenylacetic acid (17.6 mg, 0.106 mmol, 1.2 eq), DMAP (3.0 mg, 0.026 mmol, 0.3 eq) and DCC (22 mg, 0.106 mmol, 1.2 eq). The mixture was stirred for 1h and was filtered over a pad of celite. The solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) and to give 38 mg (100 %) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.45-7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 5.92-5.78 (dddd, *J* = 17.1, 9.9, 7.8, 6.9 Hz, 1H, H₁₂), 5.45 (q, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₆), 5.10 (dd, *J*_{trans} = 17.1 Hz, 1H, H_{16a}), 5.02 (dd, *J*_{cis} = 9.9 Hz, 1H, H_{16b}), 4.80 (s, 1H, H₂₀), 3.51 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H_{8a}), 3.47 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H_{8b}), 2.55 (s, 1H, H_{OH-C7}), 2.48 (dd, *J* = 14.4, 6.9 Hz, 1H, H_{11a}), 2.35 (dd, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H, H_{11b}), 1.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, H₁₅), 0.86 (s, 9H, CH_{3(TBS)}), 0.00 (s, 3H, CH_{3(TBS)}), -0.04 (s, 3H, CH_{3(TBS)}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 169.3 (Cq, C₁₉), 135.7 (Cq, C_{Ar}), 132.8 (CH, C₁₂), 128.7 (CH, C_{Ar}), 128.5 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 118.4 (CH₂, C₁₆), 83.8 (Cq, C₄), 82.7 (CH, C₂₀), 74.6 (Cq, C₇), 73.2 (Cq, C₅), 67.7 (Cq, C₅), 64.4 (CH₂, C₈), 57.5 (CH₃, C₂₁), 37.6 (CH₂, C₁₁), 25.7 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 18.1 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 3.65 (CH₃, C₁₅), -5.68 (CH₃, CH_{3(TBS)}).

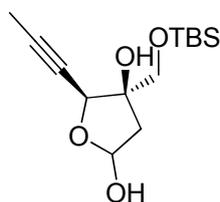
IR (film, cm^{-1}): 3516, 2936, 2220, 1789, 1246, 1069.

MS (ESI, m/z): 455 $[\text{MNa}]^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.2$ (c 1.0, CHCl_3).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) = 0.38

(4*R*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-(prop-1-yn-1-yl)tetrahydrofuran-2,4-diol

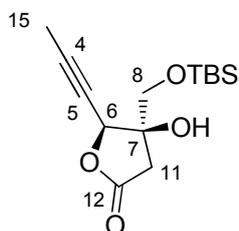


**$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$
286,44 g/mol**

To a cooled (-78°C) solution of alkene (1.093 g, 3.85 mmol, 1 eq) and Sudan III (small amount) in CH_2Cl_2 (79 mL) was bubbled a stream of ozone until the pink solution became colourless (*ca.* 30s). Oxygen then Argon were bubbled into the solution (*ca.* 2x5 mn). Triphenylphosphine (2.02 g, 7.70 mmol, 2 eq) was then cautiously added, the cold bath was removed and the mixture was stirred at room temperature for 2h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ ethyl acetate 7:3) to afford lactol, (4*R*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-(prop-1-yn-1-yl)tetrahydrofuran-2,4-diol as a colourless oil (1.078 g, 98 %).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 6:4) = 0.29

(4*R*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-hydroxy-5-(prop-1-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one 162



C₁₄H₂₄O₄Si
284,42 g/mol

(4*R*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-(prop-1-yn-1-yl)tetrahydrofuran-2,4-diol (966 mg, 3.38 mmol, 1 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (63 mL) and were added 4 Å MS (4 g), NMO (989 mg, 8.44 mmol, 2.5 eq) and TPAP (119 mg, 0.34 mmol, 0.1 eq). The mixture was stirred at room temperature for 2h then filtered through a pad of Celite and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ ethyl acetate 8:2) to afford lactone (4*R*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-hydroxy-5-(prop-1-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one as a colourless oil (767 mg, 80 %).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.09 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.62-3.58 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_{8a}), 3.57-3.53 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H_{8b}), 2.77 (s, 1H, H_{OH-C7}), 2.77-2.72 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H_{11a}), 2.57-2.51 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H_{11b}), 1.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, H₃), 0.89 (s, 9H, CH_{3(TBS)}), 0.07 (s, 6H, CH_{3(TBS)}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 173.7 (Cq, C₁₂), 88.6 (Cq, C₄ or C₅), 77.6 (Cq, C₇), 75.5 (CH, C₆), 70.4 (Cq, C₄ or C₅), 64.3 (CH₂, C₈), 37.4 (CH₂, C₁₁), 25.7 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 18.1 (Cq, C_(TBS)), 3.81 (CH₃, C₁₅), -5.58 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 5.63 (CH₃, CH_{3(TBS)}).

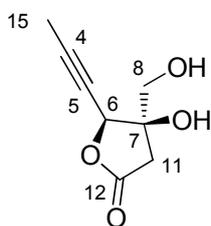
IR (film, cm⁻¹): 3469, 2928, 1788, 1086, 1000, 840.

MS (ESI, m/z): 307 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = - 104.2 (*c* 0.88, CHCl₃).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.40

(4*R*,5*S*)-4-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-5-(prop-1-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one 163



C₈H₁₀O₄
170,16 g/mol

(4*R*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-hydroxy-5-(prop-1-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (117 mg, 0.41 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous THF (3.0 mL). At 0°C, was added a solution of HF.Pyr (8 mL, ~20 eq). The mixture was stirred at 0°C for 10 min, was warmed at room temperature and stirred for 5h before being quenched with an aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 4:6) to give 61 mg (87%) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.14 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 3.70 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H_{8a}), 3.66 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H_{8b}), 2.77 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{11a}), 2.66 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{11b}), 1.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, H₁₅).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 174.1 (Cq, C₁₂), 88.4 (Cq, C₄ or C₅), 77.5 (Cq, C₇), 76.7 (CH, C₆), 69.8 (Cq, C₄ or C₅), 66.8 (CH₂, C₈), 36.9 (CH₂, C₁₁), 4.17 (CH₃, C₁₅).

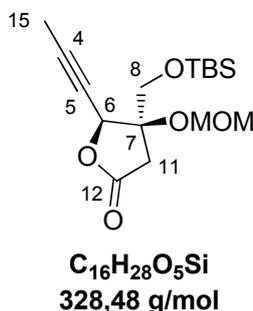
IR (film, cm⁻¹): 3433, 2922, 1773, 1174, 991.

MS (ESI, *m/z*): 193 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = - 56.3 (*c* 1.0, CHCl₃).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 1:9) = 0.32

(4*R*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-(methoxymethoxy)-5-(prop-1-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one 165



(4*R*,5*S*)-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-hydroxy-5-(prop-1-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (605 mg, 2.13 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous toluene (5.6 mL) before addition of distilled DIPEA (1.5 mL, 8.52 mmol, 4 eq) then MOMCl (0.32 mL, 4.26 mmol, 2 eq) at room temperature. The mixture was stirred at 80°C in sealed tube for 20h before being quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl. The organic layer was separated and washed with water and brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 85:15) to give 685 mg (98%) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.11 (q, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₆), 4.84 (s, 2H, CH_{2(MOM)}), 3.71 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{8a}), 3.63 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H, H_{8b}), 3.40 (s, 3H, CH_{3(MOM)}), 2.89 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{11a}), 2.76 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H_{11b}), 1.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H, H₁₅), 0.88 (s, 9H, CH_{3(TBS)}), 0.07 (s, 6H, CH_{3(TBS)}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 173.6 (Cq, C₁₂), 92.7 (CH₂, CH_{2(MOM)}), 87.2 (Cq, C₅), 83.4 (Cq, C₇), 74.4 (CH, C₆), 70.9 (Cq, C₅), 62.3 (CH₂, C₈), 55.7 (CH₃, CH_{3(MOM)}), 35.3 (CH₂, C₁₁), 25.7 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 18.1 (Cq, C_{TBS}), 3.91 (CH₃, C₁₅), -5.59 (CH₃, CH_{3(TBS)}), -5.64 (CH₃, CH_{3(TBS)}).

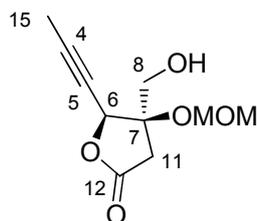
IR (film, cm⁻¹): 2931, 1788, 1216, 1100, 996.

MS (ESI, m/z): 351 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = -49.0 (*c* 1.0, CHCl₃)

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) = 0.30

(4*R*,5*S*)-4-(hydroxymethyl)-4-(methoxymethoxy)-5-(prop-1-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one 166



C₁₀H₁₄O₅
214,22 g/mol

The TBS alcohol (497 mg, 1.51 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous THF (2.0 mL). At 0°C, was added a solution of HF^{Py} (30 mL, ~20 eq). The mixture was stirred at 0°C for 10 min, was warmed at room temperature and stirred overnight before being quenched with an aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with Et₂O (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 6/4) to give 317 mg (98%) of colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.08 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 4.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH_{2a}(MOM)), 4.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH_{2b}(MOM)), 3.76 (dd, *J* = 12.6, 5.7 Hz, 1H, H_{8a}), 3.65 (dd, *J* = 12.6, 6.3 Hz, 1H, H_{8b}), 3.48 (s, 3H, CH₃(MOM)), 3.21 (dd, *J* = 6.3, 5.7 Hz, 1H, H_{OH-C8}), 2.88 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H_{11a}), 2.71 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H_{11b}), 1.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, H₁₅).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 172.9 (C_q, C₁₂), 92.7 (CH₂, CH₂(MOM)), 87.5 (C_q, C₅), 83.3 (C_q, C₇), 73.9 (CH, C₆), 71.3 (C_q, C₄), 64.0 (CH₂, C₈), 56.1 (CH₃, CH₃(MOM)), 36.5 (CH₂, C₁₁), 3.87 (CH₃, C₁₅).

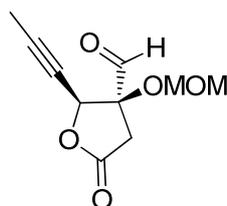
IR (film, cm⁻¹): 3463, 3019, 1783, 1216, 1042.

MS (ESI, m/z): 237 [MNa]⁺

$[\alpha]_D^{20} = -45.1$ (c 1.0, CHCl_3).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 4:6) = 0.20

(2*S*,3*S*)-3-(methoxymethoxy)-5-oxo-2-(prop-1-yn-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbaldehyde
167

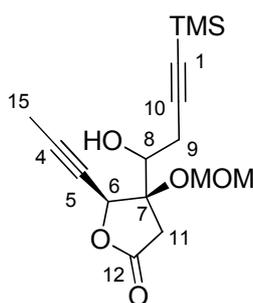


$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$
212,20 g/mol

To a mixture of the primary alcohol (54 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) in anhydrous dichloromethane (2.7 mL) at 0°C was added Dess-Martin reagent (160 mg, 0.38 mmol, 1.5 eq.). The mixture was stirred for 1h before being quenched at 0°C with an aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and extracted with dichloromethane (3x). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was used without further purification to the next step.

(4*R*,5*S*)-4-(1-hydroxy-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl)-4-(methoxymethoxy)-5-(prop-1-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one **169**



$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Si}$
324,44 g/mol

Crude (2*S*,3*S*)-3-(methoxymethoxy)-5-oxo-2-(prop-1-yn-1-yl)tetrahydrofuran-3-carbaldehyde (53 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) was dissolved in anhydrous THF (0.3 mL). At room temperature were added Et_2Zn (1.5 M in toluene, 3.3 μL , 5.0 μmol , 2 mol%) and trimethyl(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)prop-1-yn-1-yl)silane (90 mg, 0.38 mmol, 1.5 eq.) diluted in anhydrous THF (0.4 mL). The mixture was stirred for 10 min and the solvent was

removed under reduced pressure. Then, the residue was diluted in MeOH and stirred at room temperature overnight and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 9/1) to give 65 mg (80%) of a mixture of 2 diastereoisomers (6:4) as colourless oil.

Major diastereoisomer:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.32 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₆), 5.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH_{2a(MOM)}), 4.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH_{2b(MOM)}), 3.82 (ddd, *J* = 8.8, 4.0, 3.6 Hz, 1H, H₈), 3.40 (s, 3H, CH_{3(MOM)}), 2.97 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, H_{11a}), 2.86 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, H_{11b}), 2.81 (dd, *J* = 17.0, 3.6 Hz, 1H, H_{9a}), 2.65 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H_{OH-C8}), 2.45 (dd, *J* = 17.0, 8.8 Hz, 1H, H_{9b}), 1.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, H₁₅), 0.16 (s, 9H, CH_{3(TMS)}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 173.2 (Cq, C₁₂), 101.9 (Cq, C₁₀), 93.2 (CH₂, CH_{2(MOM)}), 89.1 (Cq, C₁), 88.0 (Cq, C₄), 85.0 (Cq, C₇), 74.8 (CH, C₆), 70.5 (Cq, C₅), 69.4 (CH, C₈), 55.9 (CH₃, CH_{3(MOM)}), 33.7 (CH₂, C₁₁), 24.2 (CH₂, C₉), 3.90 (CH₃, C₁₅), -0.08 (CH₃, CH_{3(TMS)}).

IR (film, cm⁻¹): 3463, 3019, 1783, 1216, 1042.

MS (ESI, m/z): 347 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = - 16.2 (*c* 1.0, CHCl₃).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) = 0.32

Minor diastereoisomer:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.28 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₆), 4.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH_{2a(MOM)}), 4.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH_{2b(MOM)}), 3.90 (ddd, *J* = 8.8, 4.1, 4.0 Hz, 1H, H₈), 3.42 (s, 3H, CH_{3(MOM)}), 3.06 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H, H_{11a}), 2.97 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H, H_{11b}), 2.78 (dd, *J* = 17.2, 4.0 Hz, 1H, H_{9a}), 2.74 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H_{OH-C8}), 2.61 (dd, *J* = 17.2, 8.8 Hz, 1H, H_{9b}), 1.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, H₁₅), 0.16 (s, 9H, CH_{3(TMS)}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 173.1 (Cq, C₁₂), 102.4 (Cq, C₁₀), 92.9 (CH₂, CH₂(MOM)), 88.7 (Cq, C₁), 87.7 (Cq, C₄), 84.3 (Cq, C₇), 73.5 (CH, C₆), 71.6 (Cq, C₅), 71.1 (CH, C₈), 55.9 (CH₃, CH₃(MOM)), 36.0 (CH₂, C₁₁), 23.9 (CH₂, C₉), 3.91 (CH₃, C₁₅), -0.07 (CH₃, CH₃(TMS)).

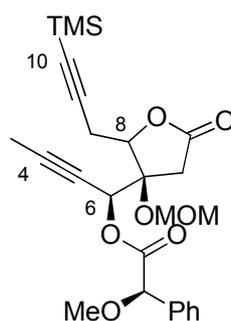
IR (film, cm⁻¹): 3463, 3019, 1783, 1216, 1042.

MS (ESI, m/z): 347 [MNa]⁺

[α]_D²⁰ = - 43.2 (c 1.0, CHCl₃).

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) = 0.24

(2R)-(1S)-1-((3R)-3-(methoxymethoxy)-5-oxo-2-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)tetrahydrofuran-3-yl)but-2-yn-1-yl 2-methoxy-2-phenylacetate 170

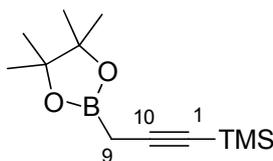


C₂₅H₃₂O₇Si
472,60 g/mol

(4R,5S)-4-(1-hydroxy-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl)-4-(methoxymethoxy)-5-(prop-1-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (12 mg, 0.037 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (0.5 mL). At room temperature, was added (-)-α-methoxyphenylacetic acid (7.4 mg, 0.044 mmol, 1.2 eq), DMAP (1.4 mg, 0.011 mmol, 0.3 eq) and DCC (7.4 mg, 0.011 mmol, 1.2 eq). The mixture was stirred for 1h and was filtered over a pad of celite. The solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) and to give 17.5 mg (100 %) of colourless oil.

Trimethyl(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)prop-1-yn-1-yl)silane 168



C₁₂H₂₃BO₂Si
238,21 g/mol

To a mixture of trimethyl(prop-1-yn-1-yl)silane (5.08 g, 45.24 mmol, 1.07 eq) in anhydrous THF (30 mL) was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 4.04 mL, 10.09 mmol, 1.03 eq) at -25°C. The solution was stirred at -25°C for 1h and then added to a mixture of 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (7.87 g, 42.28 mmol, 1 eq) and HgCl₂ (4.02 g, 42.28 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (13 mL) at -25°C. The mixture was stirred at -25°C for 2h before addition of acetyl chloride (3.4 mL, 47.35 mmol, 1.12 eq.). The solution was warmed at room temperature and stirred for 1h and then solvents were removed under reduced pressure to the third from starting volume. The solution was diluted with Et₂O (80 mL) then heptane (80 mL) and solvents were removed under reduced pressure. Then, the solution was diluted with heptane (30 mL) and filtered through a pad of Celite and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by distillation (80°C under 2 mbar) to afford trimethyl(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)prop-1-yn-1-yl)silane as a colourless oil (7.5 g, 75 %).

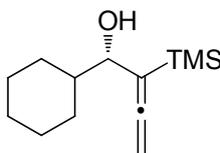
RN: 129217-85-2

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 1.86 (s, 2H, H₉), 1.26 (s, 12H, CH₃(boronate)), 0.12 (s, 9H, CH₃(TMS)).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 103.1 (Cq, C1), 84.0 (Cq, C_(boronate)), 83.1 (Cq, C10), 24.6 (CH₃, CH₃(boronate)), 24.5 (CH₂, C₉), 0.19 (CH₃, CH₃(TMS)).

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

(S)-1-cyclohexyl-2-(trimethylsilyl)buta-2,3-dien-1-ol 51



C₁₃H₂₄OSi
224,41 g/mol

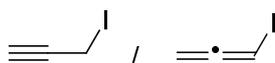
To a solution of 1-trimethylsilylpropyne (9.724 mmol, 1.09 g, 1.05 eq) in THF (13 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of *t*-BuLi (1.6 N in pentane, 10.21 mmol, 6.38 mL, 1.05 eq), and the mixture was stirred for 1 h. Then, (+)-*B*-methoxy-diisopinocampheylborane (9.724 mmol, 3.08 g, 1 eq) in Et₂O (11 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 10 min before adding BF₃·OEt₂ (26.78 mmol, 4.087 g, 1.05 eq). The resulting reaction mixture was cooled to -100 °C and a solution of cyclohexanecarboxaldehyde (9.724 mmol, 1.09 g, 1 eq) in Et₂O (30 mL) was added dropwise over 90 min. The mixture was stirred for further 3 h and then slowly allowed to warm to room temperature (over 1 h). The reaction was quenched by an addition of NaOH (3 N / H₂O, 7.4 mL, 22.2 mmol) and H₂O₂ (30% / H₂O, 5.0 mL, 43 mmol), the mixture was refluxed for 1 h and was then cooled to room temperature. After extraction, the organic phase was washed by H₂O, brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum.

The resulting crude was purified by MPLC (heptane/ethyl acetate 1:15) affording allene **51** as a colorless oil (1.22 g, 56%) which spectroscopical data are identical to those reported in the literature.

RN: 1191301-29-7

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

Propargyl iodide/allenyl iodide 171



C₃H₃I
165,96 g/mol

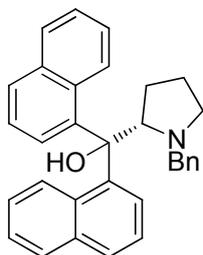
To a suspension of sodium iodide (83.85 mmol, 12.58 g, 1.5 eq) in dried acetone (7 mL) was added propargyl bromide (55.9 mmol, 6.65 g, 80 wt% in toluene, 1.5 eq) under nitrogen. The resulting mixture was reflux at 65 °C for 3 hours in dark and then cooled to room temperature. Distilled water (20 mL) was added. The organic layer was washed with water (3 x 20 mL), dried with MgSO₄, and filtered to give crude product, which was purified by distillation under vacuum to afford the desired product as a mixture of 1:1 allenyl/propargyl iodide (4.36 g, 48 mmol, 47% yield, 78 wt% in toluene).

RN (allenyl iodide): 2936-44-9

RN (propargyl iodide): 659-86-9

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.71 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H).

(S)-(1-benzylpyrrolidin-2-yl)di(naphthalen-1-yl)methanol 61



C₃₂H₂₉NO
443,58 g/mol

To a solution of (*S*)-benzyl 1-benzylpyrrolidine-2-carboxylate (492 mg, 2.11 mmol, 1 eq) in THF (6.3 mL) at -78 °C was added a solution of organolithium reagent in THF (5.27 mmol, 2.5 eq, 1.0 M in THF, prepared by reacting *n*-BuLi with 1-bromonaphthalene in THF at -78 °C). After stirred at -78 °C for 2 hours, it was allowed to warm up to room temp. The course of reaction was monitored by TLC. After all the starting material was consumed, the reaction was quenched with a mixture of 2:1 of NH₄Cl (sat. aq.)/NH₄OH(28%) (3 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL). The combined organic layers was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the crude product, which was then purified by flash column chromatography and crystallized from diethyl ether/hexane to afford the title product as a white cubic crystal (646 mg, 69% yield).

RN: 944810-50-8

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 8.67 (br, 2H, H_{Ar}), 8.43 (br, 1H, H_{Ar}), 8.04 (br, 1H, H_{Ar}), 7.75-7.54 (m, 6H, H_{Ar}), 7.25 (m, 7H, H_{Ar}), 6.93 (br, 2H, H_{Ar}), 5.00 (br, s, 1H), 4.41 (br, 2H, H_{benz}), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.65-2.30 (br, m, 5H), 1.73 (br, s, 2H).

MS (ESI, m/z): 466 [MNa]⁺

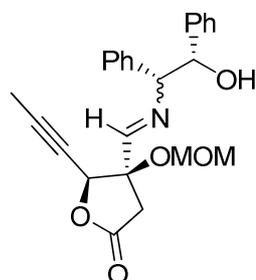
R_f: 0.25 (petroleum ether / ethyl acetate 9:1).

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

(4R,5S)-4-(((S)-2-hydroxy-1,2-diphenylethyl)imino)methyl)-4-(methoxymethoxy)-5-(prop-1-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one 173a

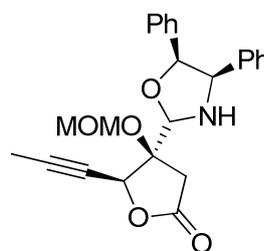
and

(4S,5S)-4-((2R,4R,5S)-4,5-diphenyloxazolidin-2-yl)-4-(methoxymethoxy)-5-(prop-1-ynyl)dihydrofuran-2(3H)-one 173b



C₂₄H₂₅NO₅
407,46 g/mol

173a



C₂₄H₂₅NO₅
407,46 g/mol

173b

An oven-dried 10 mL round bottom flask with egg shaped stirbar was cooled under argon and charged with (1S,2R)-(+)-2-amino-1,2-diphenylethanol (108 mg, 0.504 mmol, 4 eq), indium powder (58 mg, 0.504 mmol, 4 eq) and anhydrous THF (1.3 mL). The flask was vacuum purged with argon (5x), at which time anhydrous pyridine (0.04 mL, 0.504 mmol, 4 eq) and propargyl bromide (80 wt% in toluene, 0.05 mL, 0.504 mmol, 4 eq) were added and the mixture was stirred vigorously at 25 °C. After 25 minutes at room temperature, the solution was cooled to -78 °C (dry ice/acetone bath), and (4R,5S)-4-(1-hydroxy-4-(trimethylsilyl)but-

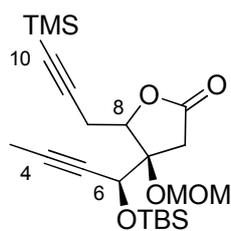
3-yn-1-yl)-4-(methoxymethoxy)-5-(prop-1-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (27 mg, 0.126 mmol, 1 eq) added dropwise. After 16 h the reaction was quenched with 1M HCl (1 mL), the layers separated and the aqueous layer extracted with diethyl ether/cyclohexanes 1:1 (2 x 2 mL). The combined organic layers were washed with 1M HCl (2 mL), H₂O (2 mL) and brine (2 mL), dried with anhydrous MgSO₄, filtered through a silica plug and evaporated to give a mixture 1:1 of **173a** and **173b** (51 mg, quant.).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 8.06 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 0.5H), 7.99 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 0.5H), 7.45 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 0.5H), 7.21 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 0.5H), 7.10-7.06 (m, 6H, H_{Ar}), 6.99 (m, 2H, H_{Ar}), 6.84 (m, 2H, H_{Ar}), 6.07 (s, 1H), 5.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.83 (q, 1H, *J* = 2.2 Hz), 3.54 (s, 3H), 3.14 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz), 2.96 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz), 1.94 (d, 3H, *J* = 2.2 Hz).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 173.7, 169.2, 141.8, 136.2, 135.5, 133.2, 131.8, 127.9, 127.8, 127.7, 127.3, 127.2, 126.9, 99.8, 93.4, 85.2, 85.1, 84.0, 65.2, 61.4, 56.4, 41.8, 3.78.

MS (ESI, m/z): 430 [MNa]⁺

(4*R*)-4-((*S*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-2-yn-1-yl)-4-(methoxymethoxy)-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one **174**



C₂₂H₃₈O₅Si₂
438,71 g/mol

(4*R*,5*S*)-4-(1-hydroxy-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl)-4-(methoxymethoxy)-5-(prop-1-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (21 mg, 0.065 mmol, 1 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.7 mL). At 0°C were added successively 2,6-lutidine (0.023 mL, 0.195 mmol, 3 eq) and TBSOTf (0.03 mL, 0.130 mmol, 2 eq). The mixture was stirred at room temperature for 30 mn before being quenched with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic

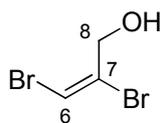
layer was separated and washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95:5 to 8:2) to afford the desired product, (10 mg, 41%) as colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 5.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2a(\text{MOM})}$), 4.71 (dd, 1H, $J = 6.5$, 5.4 Hz, H_8), 4.68 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, $\text{CH}_{2b(\text{MOM})}$), 4.51 (q, 1H, $J = 2.1$ Hz, H_6), 3.40 (s, 3H, $\text{CH}_{3(\text{MOM})}$), 3.12 (d, 1H, $J = 18.0$ Hz, H_{11a}), 2.95 (d, 1H, $J = 18.0$ Hz, H_{11b}), 2.53 (dd, 1H, $J = 17.4$, 5.4 Hz, H_{9a}), 2.41 (dd, 1H, $J = 17.4$, 6.4 Hz, H_{9b}), 1.51 (d, 3H, $J = 2.1$ Hz, H_{15}), 0.56 (s, 9H, $\text{CH}_{3(\text{TBS})}$), -0.17 (s, 3H, $\text{CH}_{3(\text{TBS})}$), -0.19 (s, 9H, $\text{CH}_{3(\text{TMS})}$), -0.20 (s, 3H, $\text{CH}_{3(\text{TBS})}$).

Partie expérimentale : Vers la synthèse du produit naturel - deuxième approche

(*E*)-2,3-dibromoprop-2-en-1-ol 177



C₃H₄Br₂O
215.87 g/mol

Pyridinium tribromide (50 g, 156 mmol, 2.1 eq) was dissolved in anhydrous dichloromethane (160 mL) protected from light. At room temperature was added dropwise propargylic alcohol (4.2 g, 75 mmol, 1 eq). The mixture was stirred overnight at room temperature before being diluted with Et₂O (ca. 60 mL) and then filtered through a pad of Celite. The solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 85:15) to afford the required (*E*)-2,3-dibromoprop-2-en-1-ol, (18.75 g, 78%) as a colourless oil.

RN: 69298-56-2

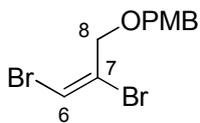
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 6.57 (s, 1H, H₆), 4.46 (s, 2H, H₈), 2.22 (s, 1H, H_{OH})

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 125.4 (C_q, C₇), 104.3 (C_q, C₆), 64.0 (CH₂, C₈)

MS (ESI, m/z): 238 [MNa]⁺

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.40

(E)-1-(((2,3-dibromoallyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene 178



C₁₁H₁₂Br₂O₂
336.02 g/mol

PMB-TCAI (8,60 g, 34,2 mmol, 1.2 eq) was dissolved in a mixture of anhydrous dichloromethane/cyclohexane (12/24 mL). At room temperature were added (*E*)-2,3-dibromoprop-2-en-1-ol (6,15 g, 28,5 mmol, 1 eq) and PPTS (358 mg, 1,4 mmol, 5 mol%). The mixture was stirred at room temperature for 36h then filtered through a pad of Celite. The solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) to afford the required (*E*)-1-(((2,3-dibromoallyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene, (8.60 g, 90%) as a light yellow oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.32 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H_{Ar}), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H_{Ar}), 6.69 (s, 1H, H₆), 4.46 (s, 2H, H₈), 4.37 (s, 2H, CH₂(PMB)), 3.81 (s, 3H, CH₃(PMB)).

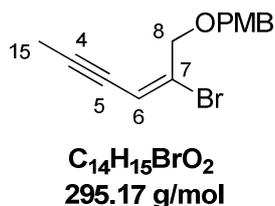
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 159.4 (Cq, C_{Ar}(PMB)), 129.6 (CH, C_{Ar}(PMB)), 129.3 (CH, C_{Ar}(PMB)), 123.2 (Cq, C₇), 113.8 (CH, C_{Ar}(PMB)), 105.9 (CH, C₆), 71.5 (CH₂, C₈), 69.6 (CH₂, CH₂(PMB)), 55.2 (CH₃, C_{OMe}(PMB)).

IR (cm⁻¹) = 3079, 2835, 1611, 1511, 1246, 1086, 819.

MS (ESI, m/z): 359 [MNa]⁺

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.60

(E)-1-(((2-bromohex-2-en-4-yn-1-yl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene 179



To a cooled (0°C) solution of ZnCl₂ (1,0 M dans Et₂O, 7.70 mL, 7.70 mmol, 1.3 eq) was added a solution of propynyl magnesium bromide (0.5 M in Et₂O, 15.5 mL, 7.70 mmol, 1.3 eq). The mixture was vigorously stirred for 45 min. Then, were respectively added Pd(PPh₃)₄ (400 mg, 0.29 mmol, 5 mol%) and (*E*)-1-(((2,3-dibromoallyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene (2.00 g, 5.90 mL, 1 eq) dissolved in anhydrous Et₂O (2 mL). The mixture was vigorously stirred overnight at 0°C before being diluted in Et₂O (20 mL) then filtered through a pad of Celite. The organic layer was separated and washed with an aqueous saturated solution of NH₄Cl and brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 24:1) to give 1.04 g (60%) of colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.86 (s, 1H, H₆), 4.47 (s, 2H, CH₂(PMB)), 4.20 (s, 2H, H₈), 3.79 (s, 3H, CH₃(PMB)), 2.00 (s, 3H, H₁₅).

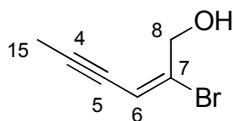
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 159.3 (Cq, C_{Ar}(PMB)), 134.8 (Cq, C₇), 129.8 (CH, C_{Ar}(PMB)), 116.7 (CH, C₆), 113.6 (CH, C_{Ar}(PMB)), 92.8 (Cq, C₄), 75.2 (Cq, C₅), 71.0 (CH₂, C₈), 69.9 (CH₂, CH₂(PMB)), 55.3 (CH₃, C_{OMe}(PMB)), 4.5 (CH₃, C₁₅).

IR (film, cm⁻¹): 2913, 2836, 2221, 1612, 1512, 1247, 1088, 1034, 819.

MS (ESI, m/z): 317 [MNa]⁺

R_f (pentane/Et₂O 8:2) = 0.60

(E)-2-bromohex-2-en-4-yn-1-ol 176



C₆H₇BrO
175,02 g/mol

(E)-1-(((2-bromohex-2-en-4-yn-1-yl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene (2.68 g, 9.12 mmol, 1 eq) was dissolved in a mixture of dichloromethane/water (88 mL/10 mL) and DDQ (2.48 g, 10.94 mmol, 1.2 eq) was added at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 2h before being quenched with an aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with dichloromethane (3x), the organic layers were combined, washed with an aqueous solution of NaCl and dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude product was dissolved in a mixture of THF/MeOH (40:2 mL) and the solution was cooled at 0°C. NaBH₄ (689 mg, 18,23 mmol, 2 eq.) was added and the solution was stirred for 30 min at 0°C before being quenched with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with dichloromethane (3x), the organic layers were combined, washed with an aqueous solution of NaCl and dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) to give 1.16 g (74%) of colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 6.00 (q, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₆), 4.50 (s, 2H, H₈), 2.12 (s, 1H, H_{OH}), 1.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H, H₁₅).

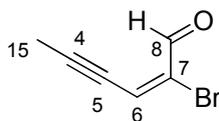
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 137.0 (Cq, C₇), 114.7 (CH, C₆), 93.0 (Cq, C₄), 74.8 (Cq, C₅), 64.5 (CH, C₈), 4.51 (CH₃, C₁₅).

IR (film, cm⁻¹): 3407, 2921, 2852, 1713, 1457, 1119.

MS (ESI, m/z): 197 [MNa]⁺

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) = 0.23

(E)-2-bromohex-2-en-4-ynal 180



C₆H₅BrO
173,01 g/mol

To a mixture of (E)-2-bromohex-2-en-4-yn-1-ol (664 mg, 3.80 mmol, 1 eq) in anhydrous dichloromethane (39 mL) was added Dess Martin reagent (2.43 g, 5.75 mmol, 1.5 eq). The mixture was stirred at room temperature for 1.5h before being quenched with an aqueous solution of Na₂S₂O₃ and aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) to afford the required (E)-2-bromohex-2-en-4-ynal, (572 mg, 88%) as a colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 9.87 (s, 1H, H₈), 7.13 (s, 1H, H₆), 2.07 (s, 3H, H₁₅).

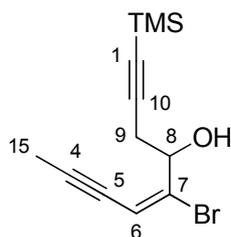
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 183.6 (CH, C₈), 134.2 (Cq, C₇), 131.1 (CH, C₆), 100.9 (Cq, C₄), 74.9 (Cq, C₅), 5.01 (CH₃, C₁₅).

IR (film, cm⁻¹): 2921, 2852, 1723, 1456, 1134.

MS (ESI, m/z): 195 [MNa]⁺

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) = 0.50

(E)-5-bromo-1-(trimethylsilyl)nona-5-en-1,7-diyne-4-ol 182



C₁₂H₁₇BrOSi
285,25 g/mol

To a mixture of (*E*)-2-bromohex-2-en-4-ynal (572 mg, 3.32 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (10 mL) were added Et₂Zn (1.5 M in toluene, 44.0 μL, 0.066 mmol, 2% mol) and trimethyl(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)prop-1-yn-1-yl)silane (1.19 g, 4.98 mmol, 1.5 eq.) diluted in anhydrous THF (5 mL). The mixture was stirred for 30 min and the solvent was removed under reduced pressure. Then, the residue was diluted in MeOH and stirred at room temperature overnight and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) to give 832 mg (88%) as colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 6.05 (q, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₆), 4.94 (dd, *J* = 5.1, 4.8 Hz, 1H, H₈), 2.69 (dd, *J* = 12.6, 5.1 Hz, 1H, H_{9a}), 2.57 (dd, *J* = 12.6, 4.8 Hz, 1H, H_{9b}), 1.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, H₁₅), 0.16 (s, 9H, CH₃(TMS)).

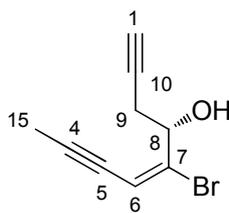
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 139.4 (Cq, C₇), 115.1 (CH, C₆), 101.2 (Cq, C₁), 93.5 (Cq, C₁₀), 88.2 (Cq, C₄), 75.0 (Cq, C₅), 69.9 (CH, C₈), 27.6 (CH₂, C₉), 4.61 (CH₃, C₁₅), -0.06 (CH₃, CH₃(TMS)).

IR (film, cm⁻¹): 3367, 2959, 2918, 2180, 1247, 1029.

MS (ESI, *m/z*): 307, 309 [MNa]⁺

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) = 0.42

(E)-5-bromonona-5-en-1,7-diyn-4-ol 181



C₉H₉BrO
213,07 g/mol

To a mixture of In (187 mg, 1.628 mmol, 2 eq) and (1*S*,2*R*)-2-amino-1,2-diphenylethanol (349 mg, 1.628 mmol, 2 eq) in anhydrous and degassed THF (10 mL) was added propargyl bromide (0.17 mL, 1.628 mmol, 2 eq) and pyridine (0.13 mL, 1.628 mmol, 2 eq). The mixture was vigorously stirred for 30 min (green solution) and then cooled to -78°C. Then, (*E*)-2-bromohex-2-en-4-ynal in anhydrous and degassed THF (1 mL) was added. The green solution was stirred and slowly warmed to room temperature overnight before being quenched with HCl 1 M. and extracted with ethyl acetate (3x). The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) to give 130 mg of desire homopropargylic alcohol (75%) as colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 6.06 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₆), 4.99 (ddd, *J* = 7.6, 6.1, 6.0 Hz, 1H, H₈), 2.67-2.60 (ddd, *J* = 16.8, 7.6, 2.7 Hz, 1H, H_{9a}), 2.55-2.48 (ddd, *J* = 16.8, 6.1, 2.7 Hz, 1H, H_{9b}), 2.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_{OH}), 2.08 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H₁), 1.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, H₁₅).

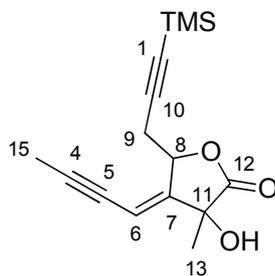
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 139.2 (Cq, C₇), 115.3 (CH, C₆), 93.8 (Cq, C₄), 79.2 (Cq, C₅), 74.8 (Cq, C₁₀), 71.0 (Cq, C₁), 69.9 (CH, C₈), 26.2 (CH₂, C₉), 4.59 (CH₃, C₁₅).

IR (film, cm⁻¹): 3498, 2958, 2979, 1211, 999.

MS (ESI, m/z): 235, 237 [MNa]⁺

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) = 0.19

(E)-4-(but-2-yn-1-ylidene)-3-hydroxy-3-methyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one 184



C₁₅H₂₀O₃Si
276,40 g/mol

To a mixture of (*E*)-5-bromo-1-(trimethylsilyl)nona-5-en-1,7-diyn-4-ol (497 mg, 1.75 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (9.3 mL) at -78°C was added *n*-BuLi (1.612 M in hexane, 1.19 mL, 1.92 mmol, 1.1 eq). The yellow solution was stirred for 15 min at -78°C before addition of *t*-BuLi (1.656 M in heptane, 2.1 mL, 3.5 mmol, 2.0 eq). The dark yellow solution was stirred for 20 min at -78°C before addition of methyl pyruvate (1.58 mL, 17.5 mmol, 10 eq). Then, the mixture was stirred for 45 min at -78°C before being quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl and extracted with Et₂O (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 85:15) and then purified by HPLC (heptane/ethyl acetate 85:15) to give 189 mg of each diastereoisomer (78%) as white solids.

Diastereoisomer 1:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.95 (q, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₆), 5.29 (dd, *J* = 2.7, 2.4 Hz, 1H, H₈), 3.38 (s, 1H, H_{OH}), 3.14 (dd, *J* = 12.9, 2.7 Hz, 1H, H_{9a}), 3.04 (dd, *J* = 12.9, 2.4 Hz, 1H, H_{9b}), 2.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, H₁₅), 1.53 (s, 3H, H₁₃), 0.15 (s, 9H, CH₃(TMS)).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 177.9 (Cq, C₁₂), 149.0 (Cq, C₇), 108.5 (CH, C₆), 99.9 (Cq, C₁), 97.4 (Cq, C₁₁), 88.7 (Cq, C₁₀), 78.1 (Cq, C_{4 ou 5}), 74.6 (Cq, C_{4 ou 5}), 72.0 (CH, C₈), 26.1 (CH₃, C₁₃), 25.0 (CH₂, C₉), 4.65 (CH₃, C₁₅), -0.22 (CH₃, CH₃(TMS)).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.38

Diastereoisomer 2:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 5.91 (q, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₆), 5.30 (dd, *J* = 1.7, 1.5 Hz, 1H, H₈), 3.07 (dd, *J* = 14.7, 1.7 Hz, 2H, H_{9a}), 3.02 (dd, *J* = 14.7, 1.5 Hz, 2H, H_{9b}), 2.48 (s, 1H, H_{OH}), 2.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, H₁₅), 1.67 (s, 3H, H₁₃), 0.13 (s, 9H, CH₃(TMS)).

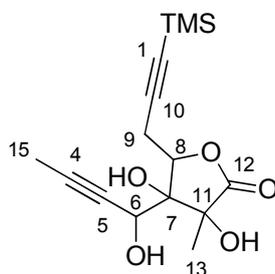
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 177.3 (C_q, C₁₂), 149.1 (C_q, C₇), 108.7 (CH, C₆), 100.5 (C_q, C₁), 97.4 (C_q, C₁₁), 88.7 (C_q, C₁₀), 78.2 (C_q, C₄ ou 5), 74.3 (C_q, C₄ ou 5), 72.0 (CH, C₈), 26.2 (CH₃, C₁₃), 24.8 (CH₂, C₉), 4.66 (CH₃, C₁₅), -0.21 (CH₃, CH₃(TMS)).

IR (film, cm⁻¹): 3471, 2960, 2901, 2177, 1786, 1250, 1167, 1116, 1023.

MS (ESI, *m/z*): 299 [MNa]⁺

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.28

3,4-dihydroxy-4-(1-hydroxybut-2-yn-1-yl)-3-methyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one 185



C₁₅H₂₂O₅Si
310,42 g/mol

To a mixture of (*E*)-4-(but-2-yn-1-ylidene)-3-hydroxy-3-methyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (122 mg, 0.441 mmol, 1 eq) in a mixture (1:1) of acetone/water (3.2 mL) were added at room temperature K₂OsO₂(OH)₄ (8.1 mg, 0.022 mmol, 5 mol%) and NMO (238 mg, 1.764 mmol, 4 eq). The mixture was stirred at room temperature for 5h before being quenched with an aqueous saturated solution of NaCl and extracted with ethyl acetate (3x), the organic layers were combined, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 5:5) to give 82 mg of desire product (60%) as colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 4.84 (dd, *J* = 7.5, 6.3 Hz, 1H, H₈), 4.43 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₆), 4.00 (s, 1H, H_{OH}), 2.94 (dd, *J* = 17.4, 7.5 Hz, 1H, H_{9a}), 2.84 (dd, *J* = 17.4, 6.3 Hz, 1H, H_{9b}), 1.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H₁₅), 1.53 (s, 3H, H₁₃), 0.19 (s, 9H, CH₃(TMS)).

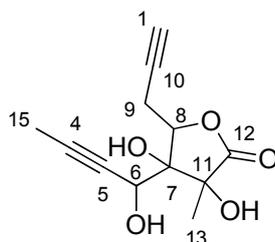
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 176.1 (Cq, C₁₂), 102.3 (Cq, C₁), 88.7 (Cq, C₇), 86.6 (Cq, C₁₀), 79.2 (Cq, C₁₁), 78.8 (CH, C₈), 75.7 (Cq, C_{4 ou 5}), 75.6 (Cq, C_{4 ou 5}), 61.8 (CH, C₆), 20.2 (CH₂, C₉), 19.9 (CH₃, C₁₃), 3.66 (CH₃, C₁₅), -0.22 (CH₃, CH₃(TMS)).

IR (film, cm⁻¹): 3518, 2962, 2848, 1777, 1097.

MS (ESI, m/z): 323 [MNa]⁺

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 4:6) = 0.18

3,4-dihydroxy-4-(1-hydroxybut-2-yn-1-yl)-3-methyl-5-(prop-2-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one 186



C₁₂H₁₄O₅
238.24 g/mol

To a mixture of 3,4-dihydroxy-4-(1-hydroxybut-2-yn-1-yl)-3-methyl-5-(3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (20 mg, 0.064 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (0.5 mL) at 0°C was added TBAF (1 M in THF, 0.13 mL, 0.13 mmol, 2 eq). The solution was stirred for 10 min at 0°C and then warmed at room temperature and was stirred for an additional 30 min before being quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl and extracted with Et₂O (3x), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 4.75-4.71 (dd, *J* = 7.5, 6.3 Hz, 1H, H₈), 4.55 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₆), 4.05 (s, 1H, H_{OH}), 3.00-2.92 (ddd, *J* = 17.4, 4.5, 2.6 Hz, 1H, H_{9a}), 2.80-2.71 (ddd, *J* = 17.4, 8.3, 2.6 Hz, 1H, H_{9b}), 2.12 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H₁), 1.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, H₁₅), 1.58 (s, 3H, H₁₃).

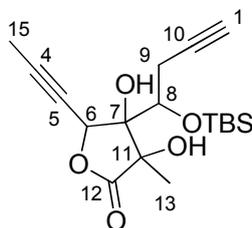
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 175.9 (Cq, C₁₂), 86.3 (Cq, C₇), 79.9 (Cq, C₁₀), 79.1 (Cq, C₁₁), 76.1 (Cq, C_{4 ou 5}), 75.4 (Cq, C_{4 ou 5}), 71.0 (CH, C₁), 63.0 (CH, C₆), 20.3 (CH₂, C₉), 19.2 (CH₃, C₁₃), 3.64 (CH₃, C₁₅).

IR (film, cm⁻¹): 3428, 2921, 2338, 1783, 1118, 847.

MS (ESI, m/z): 261 [MNa]⁺

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 2:8) = 0.30

4-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)but-3-yn-1-yl)-3,4-dihydroxy-3-methyl-5-(prop-1-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one 188



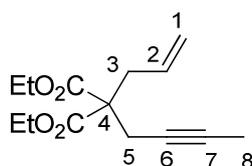
C₁₈H₂₈O₅Si
352,50 g/mol

3,4-dihydroxy-4-(1-hydroxybut-2-yn-1-yl)-3-methyl-5-(prop-2-yn-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (15.2 mg, 0.064 mmol, 1 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.4 mL). At 0°C were added successively 2,6-lutidine (0.022 mL, 0.192 mmol, 3 eq) and TBSOTf (0.03 mL, 0.128 mmol, 2 eq). The mixture was stirred at room temperature for 30 mn before being quenched with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layer was separated and washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 5:5) to afford the desired product, (22.6 mg, quant.) as colorless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.36 (q, $J = 2.1$ Hz, 1H, H₆), 4.06 (dd, $J = 5.5, 4.9$ Hz, 1H, H₈), 3.61 (s, 1H, H_{OH}), 2.96-2.90 (ddd, $J = 17.4, 4.9, 2.6$ Hz, 1H, H_{9a}), 2.55-2.49 (ddd, $J = 17.4, 5.6, 2.6$ Hz, 1H, H_{9b}), 2.08 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H₁), 1.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, H₁₅), 1.22 (s, 3H, H₁₃), 0.89 (s, 9H, CH_{3(TMS)}), 0.21 (s, 3H, CH_{3(TMS)}), 0.16 (s, 3H, CH_{3(TMS)}).

Partie expérimentale : Etude sur la réaction de Pauson-Khand allénol-yne intramoléculaire

Diethyl 2-allyl-2-(but-2-ynyl)malonate 197(Me)



C₁₄H₂₀O₄
252,31 g/mol

To a suspension of NaH (60% wt in oil, 750 mg, 18.8 mmol) in anhydrous THF (33 mL) was added dropwise diethyl allylmalonate (3.1 g, 15.6 mmol) at 5°C. The reaction was stirred for 1h at room temperature and cooled to 5°C. Then, 1-bromobut-2-yne (1.64 mL, 18.8 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for 1h at room temperature then quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl at 0°C and extracted with Et₂O (3x). The organic layer was separated and washed with water and brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue (4.07 g, quantitative) was used without further purification to the next step.

RN: 1195548-53-7

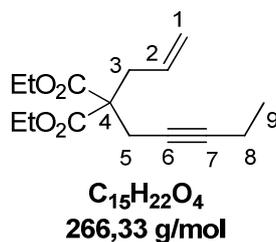
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.63 (tdd, $J = 7.5, 10.2, 18.3$ Hz, 1H, H₂), 5.15 (d, $J_{trans} = 18.3$ Hz, 1H, H_{1a}), 5.10 (d, $J_{cis} = 10.2$ Hz, 1H, H_{1b}), 4.19 (q, $J = 6.9$ Hz, 4H, CH_{2(Et)}), 2.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H₅), 2.72 (q, $J = 2.4$ Hz, 2H, H₃), 1.75 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H, H₈), 1.24 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H, CH_{3(Et)}).

MS (ESI, m/z): 275 [MNa]⁺

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.25

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

Diethyl 2-allyl-2-(pent-2-ynyl)malonate 197(Et)



To a suspension of NaH (60% wt in oil, 1.36 g, 34.0 mmol) in anhydrous THF (66 mL) was added dropwise diethyl allylmalonate (5.67 g, 28.3 mmol) at 5°C. The reaction was stirred for 1h at room temperature and cooled to 5°C. Then, 1-bromopent-2-yne (3.5 mL, 34.0 mmol) was added dropwise. The solution was stirred for 1h at room temperature before being quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl at 0°C and extracted with Et₂O (3x). The organic layer was separated and washed with water and brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue (7.60 g, quantitative) was used without further purification to the next step.

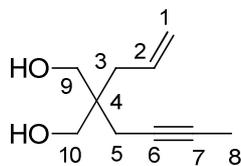
RN: 101101-24-0

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.62 (m, 1H, H₂), 5.15 (d, $J_{trans} = 16.8$ Hz, 1H, H_{1a}) 5.09 (d, $J_{cis} = 10.0$ Hz, 1H, H_{1b}), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, CH₂(Et)), 2.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H₈), 2.73 (s, 2H, H₅), 2.11 (m, 2H, H₃), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, CH₃(Et)), 1.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H₉).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate: 8:2) = 0.25

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature

2-allyl-2-(but-2-ynyl)propane-1,3-diol 198(Me)



C₁₀H₁₆O₂
168,23 g/mol

To a suspension of LiAlH₄ (1.17 g, 30.92 mmol) in dry THF (50 mL) was added a solution of crude **197(Me)** (3.90 g, 15.42 mmol) in anhydrous THF (20 mL) at 0°C. The mixture was stirred for 30 min at 0°C then 1h at room temperature. The reaction cooled at 0°C was quenched with water (4.0 mL) then treated successively with an aqueous solution of NaOH 15% (4.0 mL) and water (12.0 mL). The solution was stirred for 10 min then filtered through a pad of Celite. The organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue (2.55 g, quantitative) was used without further purification to the next step.

RN: 499128-85-7

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.81 (tdd, *J* = 7.5, 10.0, 17.1 Hz, 1H, H₂), 5.10 (m, 1H, H₁), 4.81 (brs, 2H, OH), 3.66 (dd, *J* = 5.8, 11.0, 4H, H₁₀ and H₉), 3.60 (dd, *J* = 5.8, 11.0, 4H, H₁₀ and H₉), 2.17 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H, H₅), 2.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₃), 1.73 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H, H₈).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 133.6, 118.4, 78.4, 75.4, 67.8, 42.4, 36.6, 22.1, 3.7.

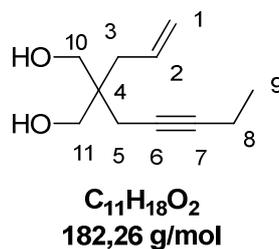
IR (film, cm⁻¹) = 3345, 2919, 1438, 1026.

MS (ESI, *m/z*): 169 [MH]⁺

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 5:5) = 0.25

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

3,3-bis(hydroxymethyl)oct-5-ynal 198(Et)



To a suspension of LiAlH₄ (1.42 g, 37.6 mmol) in anhydrous THF (60 mL) was added a solution of **197(Me)** (5.0 g, 18.8 mmol) in anhydrous THF (25 mL) at 0°C. The mixture was stirred for 30 min at 0°C then 1h at room temperature. The reaction cooled at 0°C was quenched with water (4.0 mL) then treated successively with an aqueous solution of NaOH 15% (4.0 mL) and water (12.0 mL). The solution was stirred for 10 min then filtered through a pad of Celite. The organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

The crude residue (3.54 g, quantitative) was used without further purification to the next step.

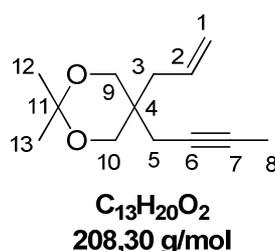
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.82 (m, 1H, H₂), 5.11 (m, 1H, H₁), 3.63 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H, H₁₀ and H₁₁), 3.61 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H, H₁₀ and H₁₁), 2.17 (m, 6H, H₃ and H₅ and H₈), 1.90 (brs, 2H, OH), 1.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₉).

IR (film, cm⁻¹) = 3348, 2920, 1639, 1438, 1027.

MS (ESI, m/z): 183 [MH]⁺

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.25

5-allyl-5-(but-2-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane 199(Me)



To a solution of diol **198(Me)** (2.55 g, 15.15 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (78 mL) at room temperature were successively added 2,2-dimethoxypropane (9.42 mL, 75.8 mmol) and PPTS (392 mg, 1,56 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight then quenched with an aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (x3). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95:5) to afford the desired product, (2.54 g, 78%) as colourless oil.

RN: 499128-89-1

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.76 (m, 1H, H₂), 5.13 (m, 2H, H₁), 3.65 (s, 4H, H₉ and H₁₀), 2.31 (q, *J* = 2.6 Hz, 2H, H₅), 2.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₃), 1.79 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H, H₈), 1.41 (s, 3H, H₁₂), 1.40 (s, 3H, H₁₃).

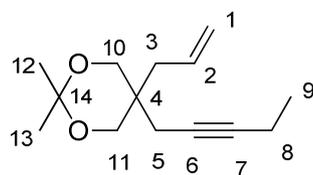
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 132.4 (CH, C₂), 118.4 (CH₂, C₁), 97.7 (Cq, C₁₁), 77.9 (Cq, C₆ or C₇), 74.8 (Cq, C₆ or C₇), 66.5 (CH₂, C₉ and C₁₀), 36.7 (Cq, C₁₁), 35.2 (CH₂, C₃), 25.4 (CH₃, C₁₂ or C₁₃), 22.4 (CH₃, C₁₂ or C₁₃), 21.6 (CH₂, C₅), 3.3 (CH₃, C₈).

IR (film, cm⁻¹) = 2992, 2920, 2860, 1639, 1439, 1370, 1198.

MS (ESI, m/z): 209 [MH]⁺

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) = 0.50

2-(2,2-dimethyl-5-(pent-2-ynyl)-1,3-dioxan-5-yl)acetaldehyde 199(Et)



C₁₄H₂₂O₂
222,32 g/mol

To a solution of diol **198(Et)** (3.54 g, 19.40 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (100 mL) at room temperature were successively added 2,2-dimethoxypropane (11.9 mL, 97.1 mmol) and PPTS

(487 mg, 1,94 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight then quenched with an aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (x3). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95:5) to afford the desired product, (2.45 g, 58% over 3 steps) as colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.75 (m, 1H, H₂), 5.10 (m, 2H, H₁), 3.66 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H, H₁₀ and H₁₁), 3.62 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H, H₁₀ and H₁₁), 2.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H₃), 2.16 (m, 4H, H₅ and H₈), 1.40 (s, 3H, H₁₃), 1.39 (s, 3H, H₁₂), 1.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₉).

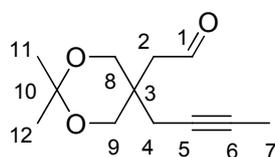
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 132.6 (CH, C₂), 118.6 (CH₂, C₁), 97.9 (Cq, C₁₄), 84.3 (Cq, C₆ or C₇), 75.2 (Cq, C₆ or C₇), 67.7 (CH₂, C₁₀ or C₁₁), 66.7 (CH₂, C₁₀ or C₁₁), 36.9 (Cq, C₄), 35.4 (CH₂, C₃), 25.4 (CH₃, C₁₂ or C₁₃), 22.6 (CH₃, C₁₂ or C₁₃), 21.9 (CH₂, C₅), 14.3 (CH₃, C₉), 12.4 (CH₂, C₈).

IR (film, cm⁻¹) = 3347, 2918, 1639, 1437, 1023.

MS (ESI, m/z): 223 [MH]⁺

R_f (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.65

2-(5-(but-2-ynyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)acetaldehyde 200(Me)



C₁₂H₁₈O₃
210,27 g/mol

To a solution of alkene **199(Me)** (1.0 g, 4.0 mmol) in a mixture of 1,4-dioxane/H₂O (35:11 mL), were succesively added 2,6-lutidine (1.28 g, 9.6 mmol), K₂OsO₄ (35.2 mg, 0.096 mmol) and NaIO₄ (4.1 g, 19.2 mmol) at room temperature. The reaction was stirred overnight. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (x3). The

organic layer was washed with HCl 1M and brine, dried over MgSO₄ and removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) to afford the desired product, (702 mg, 69%) as colourless oil.

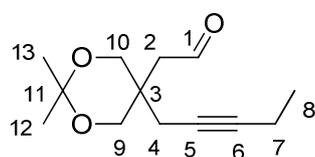
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 9.89 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₁), 3.71 (s, 4H, H₈ and H₉), 2.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H₄), 2.39 (q, *J* = 2.9 Hz, 2H, H₂), 1.78 (t, *J* = 2.9 Hz, 3H, H₇), 1.41 (s, 6H, H₁₁ and H₁₂).

IR (film, cm⁻¹) = 2991, 1714, 1373, 1197, 1069.

MS (ESI, m/z): 233 [MNa]⁺

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.40

2-(2,2-dimethyl-5-(pent-2-ynyl)-1,3-dioxan-5-yl)acetaldehyde 200(Et)



C₁₃H₂₀O₃
224,30 g/mol

To a solution of alkene **199(Et)** (2.45 g, 11.0 mmol) in a mixture of 1,4-dioxane/H₂O (80:25 mL), were successively added at room temperature 2,6-lutidine (2.60 mL, 9.6 mmol), K₂OsO₄ (81 mg, 0.20 mmol) and NaIO₄ (9.4 g, 44.0 mmol). The reaction was stirred overnight. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate(x3). The organic layer was washed with HCl 1M and brine, dried over MgSO₄ and removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) to afford the desired product, (1.52 g, 62%) as colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 9.90 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₁), 3.77 (s, 4H, H₉ and H₁₀), 2.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H, H₂), 2.39 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H, H₄), 2.15 (tq, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H, H₇), 1.41 (s, 6H, H₁₂ and H₁₃), 1.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₈).

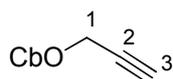
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , ppm): 201.1 (CH, C_1), 98.3 (Cq, C_{11}), 85.4 (Cq, C_5 or C_6), 74.3 (Cq, C_5 or C_6), 66.7 (CH_2 , C_9 and C_{10}), 46.9 (CH_2 , C_2), 35.9 (Cq, C_3), 24.4 (CH_3 , C_{12} or C_{13}), 23.4 (CH_3 , C_{12} or C_{13}), 22.8 (CH_2 , C_4), 14.1 (CH_3 , C_8), 12.3 (CH_2 , C_7).

IR (film, cm^{-1}) = 3441, 2974, 2876, 1774, 1720, 1373, 1028.

MS (ESI, m/z): 247 [MNa] $^+$

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.40

Prop-2-yn-1-yl diisopropylcarbamate 195a



$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$
183,25 g/mol

Pyridine (3.60 g, 45.7 mmol), diisopropylcarbamoyl chloride (5.00 g, 30.5 mmol) and propargylic alcohol (1.80 g, 32.0 mmol) were successively added. The mixture was warmed at 95°C and stirred overnight. After cooling, the solution was slowly poured into a mixture of ice, HCl 12M (4 mL) and Et_2O (10 mL) and extracted with Et_2O (x3). The organic layer was separated and washed with an aqueous solution of NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue (5.2 g, 93%) was used without further purification to the next step.

RN: 113279-50-8

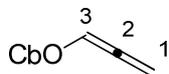
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 4.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, H_1), 4.03 (s, 1H, $\text{CH}_{i\text{-Pr}}$), 3.80 (s, 1H, $\text{CH}_{i\text{-Pr}}$), 2.43 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_3), 1.23 (s, 6H, $\text{CH}_3_{(i\text{-Pr})}$), 1.20 (s, 6H, $\text{CH}_3_{(i\text{-Pr})}$).

MS (ESI, m/z): 206 [MNa] $^+$

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.44

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

Propa-1,2-dien-1-yl diisopropylcarbamate **196a**



C₁₀H₁₇NO₂
183.25 g/mol

Compound **195a** (11.20 g, 61.1 mmol) was dissolved in anhydrous THF (10 mL) and *t*-BuOK (2.00 g, 18.3 mmol) was added at room temperature. The reaction was stirred for 1h before being quenched with water (20 mL) and extracted with Et₂O. The organic layer was separated and washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 95:5) to afford the desired product, (6.31 g, 56%) as colourless oil.

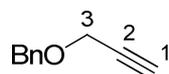
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₃), 5.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₂), 3.99 (s, 1H, CH_{*i*-Pr}), 3.89 (s, 1H, CH_{*i*-Pr}), 1.24 (s, 6H, CH_{3(*i*-Pr)}), 1.23 (s, 6H, CH_{3(*i*-Pr)}).

IR (film, cm⁻¹) = 2071, 1707, 1430, 1296, 1282, 1148, 1047.

MS (ESI, m/z): 206 [MNa]⁺

R_f (pentane/Et₂O 8:2) = 0.75

((Prop-2-ynyloxy)methyl)benzene **195b**



C₁₀H₁₀O
146.19 g/mol

Propargylic alcohol (5.8 mL, 100 mmol) was dissolved in DMSO (100 mL). At 0°C, were successively added an aqueous solution of NaOH 3M (50 mL). Then, benzyl bromide (17.9 mL, 150 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred for 48h at room temperature.

The aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was separated and washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ethyl acetate 95:5) to afford the desired product, (14.6 g, quantitative) as colourless oil.

RN: 4039-82-1

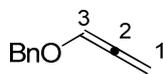
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 4.60 (s, 2H, H_{benz}), 4.18 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, H₃), 2.45 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H₁).

MS (ESI, m/z): 169 [MNa]⁺

R_f (pentane/Et₂O 8:2) = 0.60

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

Propa-1,2-dienyloxymethyl-benzene 196b



C₁₀H₁₀O
146,19 g/mol

Compound **195b** (17.0 g, 116.3 mmol) was dissolved in anhydrous THF (20 mL) and *t*-BuOK (3.9 g, 34.9 mmol) was added at room temperature. The reaction was stirred for 1h before being quenched with water (20 mL) and extracted with Et₂O (x3). The organic layer was separated and washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography silica gel previously neutralized with NEt₃ (pentane/ Et₂O 99:1) to afford the desired product, (12.3 g, 70%) as colourless oil.

RN: 67515-49-5

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 6.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₁), 5.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₃), 4,61 (s, 2H, H_{benz}).

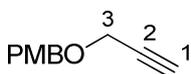
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , ppm): 201.1 (C_q , C_2), 137.2 (CH , C_3), 128.3 (C_q , C_{Ar}), 127.8 (CH , C_{Ar}), 127.7 (CH , C_{Ar}), 121.5 (CH , C_{Ar}), 91.1 (CH_2 , C_1), 70.6 (CH_2 , C_{benz}).

MS (ESI, m/z): 169 [MNa] $^+$

Rf (pentane/ Et_2O 8:2) = 0.75

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

1-Methoxy-4-((prop-2-ynyloxy)methyl)benzene 195c



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$
176,21 g/mol

PMBTCAI (20.0 g, 79.0 mmol) was dissolved in a mixture of CH_2Cl_2 /cyclohexane (60:120 mL). At room temperature were added propargylic alcohol (2.9 mL, 49.5 mmol) and PPTS (664 mg, 2.5 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 36h, filtered through a pad of Celite and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/ ethyl acetate 9:1) to afford the desired product, (9.0 g, quantitative) as a yellow oil.

RN: 4039-83-2

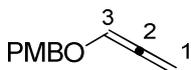
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.54 (s, 2H, H_{benz}), 4.14 (s, 2H, H_3), 3.81 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Me(PMB)}}$), 2.47 (s, 1H, H_1).

IR (film, cm^{-1}) = 3039, 2959, 2837, 1614, 1464, 1174.

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) = 0.36

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

1-methoxy-4-((propa-1,2-dienyloxy)methyl)benzene 196c



C₁₁H₁₂O₂
176,21 g/mol

Compound **195c** (9.0 g, 51.0 mmol) was dissolved in anhydrous THF (8 mL) and *t*-BuOK (1.7 g, 15.3 mmol) was added at room temperature. The reaction was stirred for 3h, filtered through a pad of Celite and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography silica gel previously neutralized with NEt₃ (pentane/Et₂O 99:1) to afford the desired product, (7.0 g, 78%) as colourless oil.

RN: 847550-35-0

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.80 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H₁), 5.46 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H₃), 4.53 (s, 2H, H_{benz}), 3.79 (s, 3H, H_{Me(PMB)}).

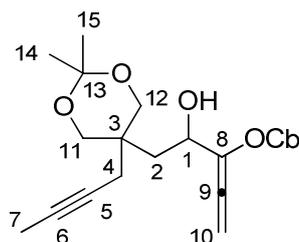
IR (film, cm⁻¹) = 3039, 2959, 2837, 1614, 1464, 1174.

MS (ESI, m/z): 199 [MNa]⁺

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 95/5) = 0.51

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

5-(5-(but-2-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-4-hydroxypenta-1,2-dien-3-yl diisopropylcarbamate 190a(Me)



C₂₂H₃₅NO₅
393.51g/mol

Allene **196a** (266 mg, 1.45 mmol) was dissolved in anhydrous THF (3 mL). At -78°C was added dropwise *n*-BuLi (1.6M in hexane, 0.92 mL, 1.45 mmol). The mixture was stirred for 30 min at -78°C before slow addition of a solution of compound **200(Me)** (200 mg, 0.97 mmol) in anhydrous THF (2.0 mL). The mixture was stirred for 45 min at -78°C before being quenched with water (2.0 mL) and extracted with Et₂O (3x). The organic layer was separated and washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel previously neutralized with NEt₃ (cyclohexane/ethyl acetate 9:1 to 8:2) to afford the desired product, (300 mg, 70%) as colourless oil.

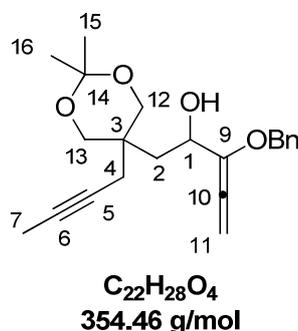
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, ppm): 5.41 (s, 2H, H₁₀), 4.49 (m, 1H, H₁), 4.07 (brs, 1H, CH_{*i*-Pr}), 3.85 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, OH), 3.81 (brs, 1H, CH_{*i*-Pr}), 3.79 (s, 2H, H₁₂ and H₁₁), 3.72 (s, 2H, H₁₂ and H₁₁), 2.57 (dq, *J* = 16.8, 2.7 Hz, 1H, H_{4a}), 2.38 (dq, *J* = 16.8, 2.7 Hz, 1H, H_{4b}), 1.76 (t, *J* = 2.7 Hz, 3H, H₇), 1.69 (dd, *J* = 14.6, 3.6 Hz, 1H, H_{2a}), 1.56 (dd, *J* = 14.6, 9.5 Hz, 1H, H_{2b}), 1.41 (s, 3H, H₁₄), 1.39 (s, 3H, H₁₅), 1.24 (s, 6H, CH_{3(*i*-Pr)}), 1.22 (s, 6H, CH_{3(*i*-Pr)}).

IR (film, cm⁻¹) = 3427, 2971, 1689, 1434, 1370, 1299, 1136.

MS (ESI, *m/z*): 416 [MNa]⁺

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.25

3-(benzyloxy)-1-(5-(but-2-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)penta-3,4-dien-2-ol
190b(Me)



Allene **196b** (1.09 g, 7.44 mmol) was dissolved in anhydrous THF (10 mL). At -78°C was added dropwise *n*-BuLi (1.6M in hexane, 4.7 mL, 7.44 mmol). The mixture was stirred for 30 min at -78°C before slow addition of a solution of compound **200(Me)** (1.04 g, 4.96 mmol) in

anhydrous THF (2.0 mL). The mixture was stirred for 45 min at -78°C then quenched with water (30 mL) and extracted with Et_2O (3x). The organic layer was separated and washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel previously neutralized with NEt_3 (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) to afford the desired product, (1.24 g, 70%) as colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , ppm): 7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 5.57 (s, 2H, H_{10}), 4.63 (s, 2H, H_{benz}), 4.53 (m, 1H, H_1), 3.80 (d, $J = 18.5, 12.3$ Hz, 2H, H_{11}), 3.73 (d, $J = 18.5, 12.3$ Hz, 2H, H_{12}), 2.65 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, OH), 2.53 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.34 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H, H_{4b}), 1.81 (m, 1H, H_{2a}), 1.75 (s, 3H, H_7), 1.63 (m, 1H, H_{2b}), 1.41 (s, 6H, $\text{H}_{14}\text{H}_{15}$).

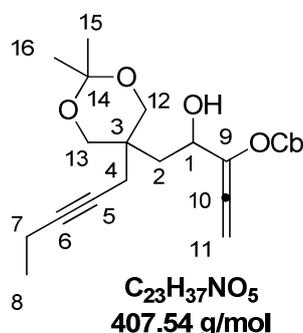
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , ppm): 196.8 (C_q , C_9), 137.3 (C_q , C_{Ar}), 135.3 (C_q , C_8), 130.9 (CH , C_{Ar}), 128.6 (CH , C_{Ar}), 127.9 (CH , C_{Ar}), 98.0 (C_q , C_{13}), 92.7 (CH_2 , C_{10}), 78.5 (C_q , C_6 or C_5), 75.2 (C_q , C_6 or C_5), 70.8 (CH_2 , C_{benz}), 67.8 (CH_2 , C_{11}), 67.7 (CH_2 , C_{12}), 66.9 (CH , C_1), 38.9 (CH_2 , C_2), 34.9 (C_q , C_3), 25.5 (CH_3 , C_{14}), 23.6 (CH_2 , C_4), 22.1 (CH_3 , C_{15}), 3.6 (CH_3 , C_7).

IR (film, cm^{-1}) = 3456, 2991, 2919, 1698, 1453, 1372, 1197, 1068.

MS (ESI, m/z): 379 [MNa] $^+$

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.55

5-(2,2-dimethyl-5-(pent-2-yn-1-yl)-1,3-dioxan-5-yl)-4-hydroxypenta-1,2-dien-3-yl diisopropylcarbamate 190a(Et)



Allene **196a** (368 mg, 2.01 mmol) was dissolved in anhydrous THF (3 mL). At -78°C was added dropwise $n\text{-BuLi}$ (1.6M in hexane, 1.3 mL, 2.01 mmol). The mixture was stirred for 30

min at -78°C before slow addition of a solution of compound **200(Et)** (300 mg, 1.34 mmol) in anhydrous THF (2.0 mL). The mixture was stirred for 45 min at -78°C then quenched with water (15 mL) and extracted with Et_2O (3x). The organic layer was separated and washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure.

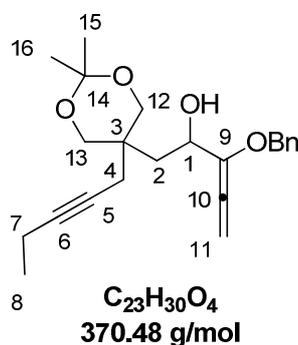
The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel previously neutralized with NEt_3 (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) to afford the desired product, (330 mg, 58%) as colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 5.41 (s, 2H, H_{11}), 4.50 (m, 1H, H_1), 4.08 (m, 1H, $\text{CH}_{i\text{-Pr}}$), 3.82 (s, 2H, H_{12} or H_{13}), 3.80 (s, 1H, $\text{CH}_{i\text{-Pr}}$), 3.73 (s, 2H, H_{12} or H_{13}), 2.60 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.39 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H_{4b}), 2.15 (m, 2H, H_7), 1.68 (m, 2H, H_2), 1.77 (q, $J = 7.8$ Hz, 3H, H_8), 1.41 (s, 6H, H_{16} and H_{15}), 1.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H, H_7), 1.25 (m, 12H, $\text{CH}_{3(i\text{-Pr})}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , ppm): 201.3 (Cq, C_{10}), 154.6 (Cq, $\text{C}_{\text{C=O(Cb)}}$), 126.8 (Cq, C_9), 97.8 (Cq, C_{14}), 87.5 (CH_2 , C_{11}), 84.3 (Cq, C_5 or C_6), 75.5 (Cq, C_5 or C_6), 67.9 (CH , C_1), 67.7 (CH_2 , C_{12} or C_{13}), 66.7 (CH_2 , C_{12} or C_{13}), 47.1 (CH , $\text{CH}_{(i\text{-Pr})}$), 46.0 (CH , $\text{CH}_{(i\text{-Pr})}$), 38.1 (CH_2 , C_2), 34.9 (Cq, C_3), 25.8 (CH_2 , C_4), 23.2 (CH_3 , C_{15} or C_{16}), 21.6 (CH_3 , C_{15} or C_{16}), 20.4 (CH_3 , $\text{CH}_{3(i\text{-Pr})}$), 20.3 (CH_3 , $\text{CH}_{3(i\text{-Pr})}$), 14.3 (CH_3 , C_8), 12.4 (CH_2 , C_7).

MS (ESI, m/z): 445 [MNa] $^+$

3-(benzyloxy)-1-(2,2-dimethyl-5-(pent-2-yn-1-yl)-1,3-dioxan-5-yl)penta-3,4-dien-2-ol
190b(Et)



Allene **196b** (294 mg, 2.01 mmol) was dissolved in anhydrous THF (3 mL). At -78°C was added dropwise $n\text{-BuLi}$ (1.6M in hexane, 1.3 mL, 2.01 mmol). The mixture was stirred for 30 min at -78°C before slow addition of a solution of compound **200(Et)** (300 mg, 1.34 mmol) in anhydrous THF (2.0 mL). The mixture was stirred for 45 min at -78°C then quenched with

water (15 mL) and extracted with Et₂O (3x). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel previously neutralized with NEt₃ (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) to afford the desired product, (332 mg, 68%) as colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 5.56 (s, 2H, H₁₁), 4.63 (s, 2H, H_{benz}), 4.55 (m, 1H, H₁), 3.77 (m, 4H, H₁₂ H₁₃), 2.73 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, OH), 2.55 (dt, *J* = 16.8, 2.3 Hz, 1H, H_{4a}), 2.15 (dt, *J* = 16.8, 2.3 Hz, 1H, H_{4b}), 2.13 (qt, *J* = 7.6, 2.3 Hz, 2H, H₇), 1.83 (dd, *J* = 14.6, 3.0 Hz, 2H, H_{2a}), 1.63 (dd, *J* = 9.8, 3.0 Hz, 2H, H_{2b}), 1.41 (s, 6H, H₁₄ H₁₅), 1.07 (t, 3H, H₈).

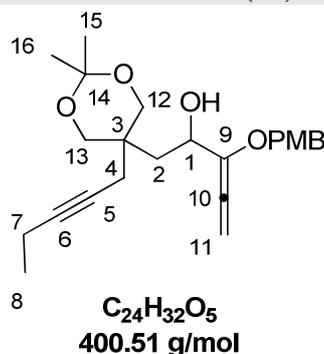
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 196.7 (Cq, C₁₀), 137.1 (Cq, C_{Ar}), 135.3 (Cq, C₉), 128.3 (CH, C_{Ar}), 127.6 (CH, C_{Ar}), 126.7 (CH, C_{Ar}), 97.8 (Cq, C₁₃), 92.4 (CH₂, C₁₁), 84.4 (Cq, C₆ or C₅), 75.3 (Cq, C₆ or C₅), 70.7 (CH, C₁), 67.6 (CH₂, C₁₁), 66.6 (CH₂, C₁₂), 38.5 (CH₂, C₂), 34.7 (Cq, C₃), 25.4 (CH₃, C₁₄), 23.2 (CH₃, C₁₅ or C₁₆), 21.8 (CH₃, C₁₅ or C₁₆), 14.1 (CH₃, C₈), 12.3 (CH₂, C₇).

IR (film, cm⁻¹) = 3433, 2974, 2937, 1956, 1454, 1371, 1197, 1071.

MS (ESI, m/z): 393 [MNa]⁺

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3): 0.41

1-(2,2-dimethyl-5-(pent-2-yn-1-yl)-1,3-dioxan-5-yl)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)penta-3,4-dien-2-ol 190c(Et)



Allene **196c** (354 mg, 2.01 mmol) was dissolved in anhydrous THF (3 mL). At -78°C was added dropwise *n*-BuLi (1.6M in hexane, 1.3 mL, 2.01 mmol). The mixture was stirred for 30 min at -78°C before slow addition of a solution of compound **200(Et)** (300 mg, 1.34 mmol) in anhydrous THF (3.0 mL). The mixture was stirred for 45 min at -78°C then quenched with water (15 mL) and extracted with Et_2O (3x). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel previously neutralized with NEt_3 (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) to afford the desired product, (342 mg, 63%) as colourless oil.

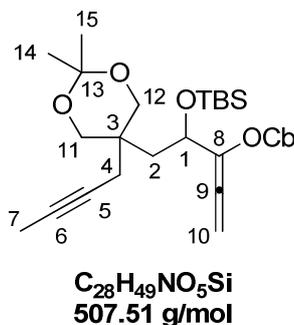
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, H_{11}), 4.55 (s, 2H, H_{benz}), 4.51 (m, 1H, H_1), 3.80 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Me(PMB)}}$), 3.75 (m, 4H, H_{12} H_{13}), 2.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, OH), 2.54 (dt, $J = 16.9, 2.4$ Hz, 1H, H_{4a}), 2.35 (dt, $J = 16.9, 2.4$ Hz, 1H, H_{4b}), 2.12 (qt, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 2H, H_7), 1.78 (dd, $J = 14.8, 2.8$ Hz, 2H, H_{2a}), 1.61 (dd, $J = 14.8, 10.0$ Hz, 2H, H_{2b}), 1.41 (s, 6H, H_{14} and H_{15}), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_8).

IR (film, cm^{-1}) = 3441, 2937, 1956, 1613, 1515, 1454, 1250, 1171, 1033.

MS (ESI, m/z): 423 $[\text{MNa}]^+$

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.32

5-(5-(but-2-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)penta-1,2-dien-3-yl diisopropylcarbamate **201a(Me)**



Compound **190a(Me)** (235 mg, 0.60 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (6.0 mL). At 0°C were successively added 2,6-lutidine (0.30 mL, 2.40 mmol) and TBSOTf (0.42 mL, 1.80 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3h then quenched with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel previously neutralized with NEt₃ (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) to afford the desired product, (254 mg, 83%) as colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁₀), 4.42 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₁), 4.09 (s, 1H, CH_{*i*-Pr}), 3.80 (s, 1H, CH_{*i*-Pr}), 3.70 (s, 2H, H₁₂), 3.69 (s, 2H, H₁₁), 2.51 (m, 2H, H₄), 1.75 (s, 3H, H₇), 1.72 (m, 2H, H₂), 1.42 (s, 6H, H₁₄ and H₁₅), 1.25 (s, 12H, H_{Me(*i*-Pr)}), 0.87 (s, 9H, H_{*t*-Bu(TBS)}), 0.10 (s, 6H, H_{Me(TBS)}).

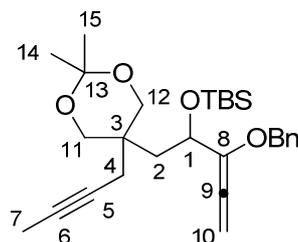
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 201.3 (Cq, C₉), 152.6 (Cq, C_{C=O(Cb)}), 123.9 (Cq, C₈), 97.8 (Cq, C₁₃), 85.7 (CH₂, C₁₀), 77.9 (Cq, C₆ or C₅), 75.4 (Cq, C₆ or C₅), 70.3 (CH, C₁), 67.6 (CH₂, C₁₁ or C₁₂), 66.9 (CH₂, C₁₁ or C₁₂), 46.9 (CH, CH_{*i*-Pr}), 45.7 (CH, CH_{*i*-Pr}), 38.2 (CH₂, C₂), 34.9 (Cq, C₃), 27.1 (CH₂, C₄), 26.8 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 25.6 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 22.3 (CH₃, C₁₄ or C₁₅), 21.5 (CH₃, C₁₄ or C₁₅), 17.9 (CH₃, CH_{3(*i*-Pr)}), 3.5 (CH₃, C₇), -2.9 (Cq, C_{TBS}), -4.3 (CH₃, CH_{3(TBS)}), -5.1 (CH₃, CH_{3(TBS)}).

IR (film, cm⁻¹) = 2930, 2857, 1713, 1434, 1369, 1251, 1074.

MS (ESI, m/z): 530 [MNa]⁺

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.25

((3-(benzyloxy)-1-(5-(but-2-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)penta-3,4-dien-2-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane 201b(Me)



C₂₈H₄₂O₄Si
470,72 g/mol

Compound **190b(Me)** (230 mg, 0.64 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (6.0 mL). At 0°C were added successively 2,6-lutidine (0.30 mL, 2.56 mmol) and TBSOTf (0.45 mL, 1.92 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3h then quenched with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layer was separated and washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel previously neutralized with NEt₃ (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) to afford the desired product, (254 mg, 76%) as colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 5.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{10a}), 5.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{10b}), 4.58 (s, 2H, H_{benz}), 4.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₁), 3.70 (s, 2H, H₁₁), 3.65 (dd, *J* = 10.7 Hz, 1H, H₁₂), 3.62 (dd, *J* = 10.7 Hz, 1H, H₁₂), 2.54 (m, *J* = 16.8, 2.8 Hz, 2H, H₄), 1.75 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 1H, H_{2a}), 1.73 (t, *J* = 2.8 Hz, 3H, H₇), 1.68 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 1H, H_{2b}), 1.40 (s, 3H, H₁₄), 1.38 (s, 3H, H₁₅), 0.89 (s, 9H, H_{t-Bu(TBS)}), 0.08 (s, 3H, H_{Me(TBS)}), 0.04 (s, 3H, H_{Me(TBS)}).

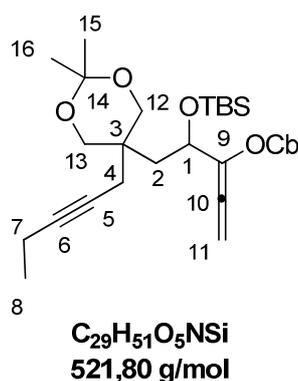
¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃, ppm): 198.3 (Cq, C₉), 137.3 (Cq, C_{Ar}), 134.4 (Cq, C₈), 128.2 (CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 127.6 (CH, C_{Ar}), 97.7 (Cq, C₁₃), 90.4 (CH₂, C₁₀), 77.9 (Cq, C₆ or C₅), 75.5 (Cq, C₆ or C₅), 70.4 (CH₂, C_{benz}), 70.1 (CH, C₁), 67.4 (CH₂, C₁₁), 67.0 (CH₂, C₁₂), 38.2 (CH₂, C₂), 35.0 (Cq, C₃), 28.1 (CH₃, C₁₄), 26.0 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 25.6 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 21.9 (CH₂, C₄), 19.4 (CH₃, C₁₅), 3.54 (CH₃, C₇), -2.9 (Cq, C_(TBS)), -4.5 (CH₃, CH_{3(TBS)}), -4.9 (CH₃, CH_{3(TBS)}).

IR (film, cm⁻¹) = 2929, 2837, 1955, 1454, 1255, 1198, 1075.

MS (ESI, m/z): 493 [MNa]⁺

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.62

4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(2,2-dimethyl-5-(pent-2-yn-1-yl)-1,3-dioxan-5-yl)penta-1,2-dien-3-yl diisopropylcarbamate 201a(Et)



Compound **190a(Et)** (230 mg, 0.54 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (6.0 mL). At 0°C were added successively 2,6-lutidine (0.25 mL, 2.16 mmol) and TBSOTf (0.40 mL, 1.63 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3h then quenched with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layer was separated and washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel previously neutralized with NEt₃ (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) to afford the desired product, (152 mg, 54%) as colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 5.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H, H_{11a}), 5.26 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H, H_{11b}), 4.49 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₁), 4.08 (s, 1H, CH_{*i*-Pr}), 3.83 (s, 1H, CH_{*i*-Pr}), 3.78 (s, 2H, H₁₂ or H₁₃), 3.76 (s, 2H, H₁₂ or H₁₃), 2.58 (dt, *J* = 16.4, 2.4 Hz, 1H, H₄), 2.52 (dt, *J* = 16.4, 2.4 Hz, 1H, H₄), 2.14 (qt, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 2H, H₇), 1.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₂), 1.41 (s, 3H, H₁₅), 1.39 (s, 3H, H₁₄), 1.27 (m, 12H, H_{Me(*i*-Pr)}), 1.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₈), 0.88 (s, 9H, H_{*t*-Bu(TBS)}), 0.11 (s, 3H, H_{Me(TBS)}), 0.10 (s, 3H, H_{Me(TBS)}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 201.2 (Cq, C₁₀), 152.5 (Cq, C_{C=O(Cb)}), 123.8 (Cq, C₉), 97.7 (Cq, C₁₄), 85.6 (CH₂, C₁₁), 84.2 (Cq, C₅ or C₆), 75.6 (Cq, C₅ or C₆), 70.4 (CH, C₁), 67.7 (CH₂, C₁₂ or C₁₃), 66.8 (CH₂, C₁₂ or C₁₃), 46.9 (CH, CH_{*i*Pr}), 45.8 (CH, CH_{*i*Pr}), 38.2 (CH₂, C₂), 34.9 (Cq, C₃), 26.8 (CH₂, C₄), 25.8 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 22.4 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 21.5 (CH₃, C₁₅ or

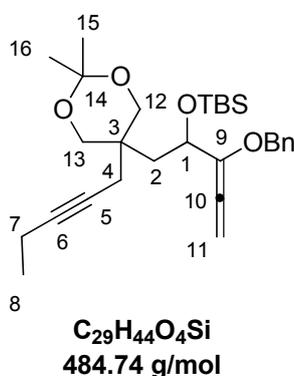
C₁₆), 20.7 (CH₃, C₁₅ or C₁₆), 14.2 (CH₃, C₈), 12.4 (CH₂, C₇), -4.4 (CH₃, CH₃(TBS)), -5.1 (CH₃, CH₃(TBS)).

IR (film, cm⁻¹) = 2936, 2249, 1712, 1435, 1370, 1136, 1073.

MS (ESI, m/z): 544 [MNa]⁺

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.55

((3-(benzyloxy)-1-(2,2-dimethyl-5-(pent-2-yn-1-yl)-1,3-dioxan-5-yl)penta-3,4-dien-2-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane 201b(Et)



Compound **190b(Et)** (165 mg, 0.44 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (6.0 mL). At 0°C were added successively 2,6-lutidine (0.20 mL, 1.76 mmol) and TBSOTf (0.30 mL, 1.34 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3h then quenched with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layer was separated and washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel previously neutralized with NEt₃ (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) to afford the desired product, (173 mg, 81%) as colourless oil.

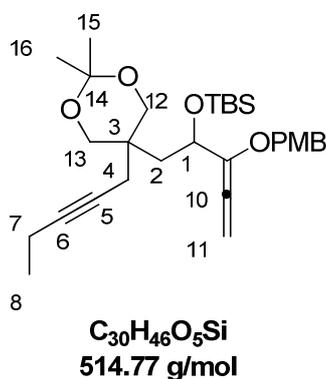
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 5.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{11a}), 5.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{11b}), 4.58 (s, 2H, H_{benz}), 4.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₁), 3.71 (s, 2H, H₁₃), 3.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, H_{12a}), 3.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, H_{12b}), 2.55 (s, 2H, H₄), 2.12 (qt, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 2H, H₇), 1.74 (dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 1H, H_{2a}), 1.69 (dd, *J* = 14.4, 6.0 Hz, 1H, H_{2b}), 1.40 (s, 3H, H₁₆), 1.38 (s, 3H, H₁₅), 1.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₈), 0.88 (s, 9H, H_{t-Bu}(TBS)), 0.08 (s, 3H, H_{Me}(TBS)), 0.04 (s, 3H, H_{Me}(TBS)).

IR (film, cm^{-1}) = 2936, 2250, 1744, 1455, 1257, 908.

MS (ESI, m/z): 507 $[\text{MNa}]^+$

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.75

***Tert*-butyl((1-(2,2-dimethyl-5-(pent-2-yn-1-yl)-1,3-dioxan-5-yl)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)penta-3,4-dien-2-yl)oxy)dimethylsilane 201c(Et)**



Compound **190c(Et)** (170 mg, 0.42 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (6.0 mL). At 0°C were added successively 2,6-lutidine (0.20 mL, 1.68 mmol) and TBSOTf (0.30 mL, 1.27 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3h then quenched with an aqueous solution of NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 (3x). The organic layer was separated and washed with brine, dried over MgSO_4 and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel previously neutralized with NEt_3 (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) to afford the desired product, (215 mg, 99%) as colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{11\text{a}}$), 5.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{11\text{b}}$), 4.49 (s, 2H, H_{benz}), 4.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_1), 3.80 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Me(PMB)}}$), 3.70 (s, 2H, H_{12}), 3.66 (s, 2H, H_{11}), 2.54 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H, H_4), 2.12 (qt, $J = 7.6, 2.3$ Hz, 2H, H_7), 1.71 (dd, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{2\text{a}}$), 1.66 (dd, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{2\text{b}}$), 1.40 (s, 3H, H_{16}), 1.38 (s, 3H, H_{15}), 1.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H_8), 0.88 (s, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu(TBS)}}$), 0.07 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Me(TBS)}}$), 0.04 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Me(TBS)}}$).

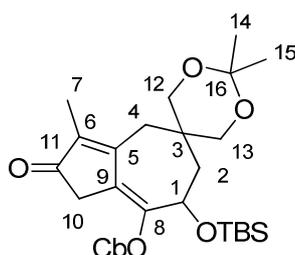
MS (ESI, m/z): 537 $[\text{MNa}]^+$

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.60

- General procedure for the [Rh(CO)₂Cl]₂/dppe catalysed cyclocarbonylation reaction

A microwave vial equipped with a Teflon-coated stir bar and a septa cap was charged with allene-yne and freshly distilled toluene (0.1 M). The solution was degassed by bubbling with argon for 5 min then CO atmosphere was installed. Dppe (0.20 eq) and [Rh(CO)₂Cl]₂ (0.10 eq) (or [Rh(cod)Cl]₂) were successively added in one portion and the mixture was submitted to bubbling CO for 2 min. The reaction was placed in the preheated 110°C oil bath and stirred under CO. After the reaction was complete by TLC, the mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash chromatography on silica gel.

7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2',2',3-trimethyl-2-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1H-spiro[azulene-5,5'-[1,3]dioxan]-8-yl diisopropylcarbamate 191a(Me)



C₂₉H₄₉NO₆Si
535,33 g/mol

Obtained from general procedure, pale yellow oil m = 52 mg, quant.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 4.54 (dd, *J* = 5.8, 3.4 Hz, 1H, H₁), 4.10 (m, 1H, CH_{*i*-Pr}), 3.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H, H_{12a}), 3.76 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H, H_{12b}), 3.75 (s, 1H, CH_{*i*-Pr}), 3.52 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H_{13a}), 3.41 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H_{4a}), 3.34 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H_{13b}), 3.10 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H_{4b}), 2.95 (d, *J* = 20.4 Hz, 1H, H_{10a}), 2.80 (d, *J* = 20.4 Hz, 1H, H_{10b}), 1.87 (s, 3H, H₇), 1.73 (m, 2H, H₂), 1.44 (s, 3H, H₁₄), 1.42 (s, 3H, H₁₅), 1.24 (m, 12H, H_{Me(*i*-Pr)}), 0.88 (s, 9H, H_{*t*-Bu(TBS)}), 0.08 (s, 3H, H_{Me(TBS)}), 0.06 (s, 3H, H_{Me(TBS)}).

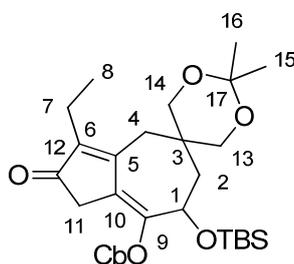
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 203.8 (Cq, C₁₁), 162.1 (Cq, C₅), 152.7 (Cq, C_{C=O(Cb)}), 147.2 (Cq, C₈), 141.7 (Cq, C₉), 129.2 (Cq, C₆), 98.1 (Cq, C₁₆), 71.6 (CH₂, C₁₂), 71.0 (CH, C₁), 67.3 (CH₂, C₁₃), 47.3 (CH, CH_(*i*Pr)), 46.3 (CH, CH_(*i*Pr)), 39.4 (CH₂, C₂), 37.9 (CH₂, C₁₀), 34.9 (Cq, C₃), 31.2 (CH₂, C₄), 25.8 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 21.2 (CH₃, CH_{3(*i*Pr)}), 20.8 (CH₃, CH_{3(*i*Pr)}), 20.6 (CH₃, C₁₄ or C₁₅), 19.8 (CH₃, C₁₄ or C₁₅), 8.5 (CH₃, C₇), -4.61 (CH₃, CH_{3(TBS)}).

IR (film, cm^{-1}) = 2928, 2856, 1691, 1454, 1383, 1251, 1072.

MS (ESI, m/z): 558 $[\text{MNa}]^+$

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.35

7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-ethyl-2',2'-dimethyl-2-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1H-spiro[azulene-5,5'-[1,3]dioxan]-8-yl diisopropylcarbamate 191a(Et)



**$\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{NO}_6\text{Si}$
549,35 g/mol**

Obtained from general procedure, yellow oil $m = 30$ mg, 78%.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 4.52 (dd, 1H, $J = 6.0, 2.3$ Hz, H_1), 4.10 (s, 1H, $\text{CH}_{i\text{-Pr}}$), 3.82 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, H_{14a}), 3.74 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, H_{14a}), 3.72 (m, 1H, $\text{CH}_{i\text{-Pr}}$), 3.52 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H_{13a}), 3.39 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H_{13b}), 3.35 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, H_{4a}), 3.10 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, H_{4b}), 2.95 (d, $J = 20.8$ Hz, 1H, H_{11a}), 2.80 (d, $J = 20.8$ Hz, 1H, H_{11b}), 2.34 (m, 2H, H_7), 1.73 (m, 2H, H_2), 1.42 (s, 3H, $\text{H}_{16,15}$), 1.23 (m, 12H, $\text{H}_{\text{Me}(i\text{-Pr})}$), 1.03 (s, 3H, H_8), 0.88 (s, 9H, $\text{H}_{t\text{-Bu(TBS)}}$), 0.08 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Me(TBS)}}$), 0.06 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Me(TBS)}}$).

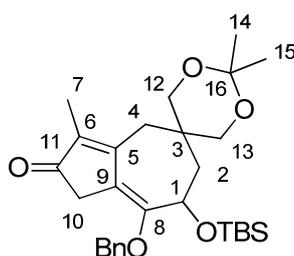
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , ppm): 203.3 (Cq, C_{12}), 161.2 (Cq, C_5), 152.5 (Cq, $\text{C}_{\text{C}=\text{O}(\text{Cb})}$), 148.7 (Cq, C_9), 147.3 (Cq, C_{10}), 129.1 (Cq, C_6), 97.9 (Cq, C_{17}), 71.4 (CH_2 , C_{14}), 71.1 (CH , C_1), 67.1, 66.5 (CH_2 , C_{13}), 47.3 (CH , $\text{CH}_{i\text{-Pr}}$), 46.1 (CH , $\text{CH}_{i\text{-Pr}}$), 39.4 (CH_2 , C_2), 37.8 (CH_2 , C_{11}), 34.6 (Cq, C_3), 30.9 (CH_2 , C_4), 26.0 (CH_3 , $\text{CH}_3(\text{TBS})$), 21.3 (CH_3 , $\text{CH}_{i\text{-Pr}}$), 21.0 (CH_3 , $\text{CH}_3(i\text{-Pr})$), 20.5 (CH_3 , C_{15} or C_{16}), 19.7 (CH_3 , C_{15} or C_{16}), 16.6 (CH_2 , C_7), 13.0 (CH_3 , C_8), -4.8 (CH_3 , $\text{CH}_3(\text{TBS})$).

IR (film, cm^{-1}) = 2932, 1700, 1431, 1370, 1315, 1253, 1141, 1041.

MS (ESI, m/z): 572 $[\text{MNa}]^+$

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.60

8-(benzyloxy)-7-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-2',2',3-trimethyl-6,7-dihydro-1H-spiro[azulene-5,5'-[1,3]dioxan]-2(4H)-one 191b(Me)



**$\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$
498,73 g/mol**

Obtained from general procedure, yellow oil $m = 48$ mg, 90%.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 7.31 (m, 5H, H_{Ar}), 4.98 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H_{benz}), 4.77 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H_{benz}), 4.62 (m, 1H, H_1), 3.78 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{13\text{a}}$), 3.74 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{13\text{b}}$), 3.43 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{12\text{a}}$), 3.27 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{12\text{b}}$), 3.26 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{4\text{a}}$), 3.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{b}}$), 3.07 (d, $J = 20.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{10\text{a}}$), 2.92 (d, $J = 20.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{10\text{b}}$), 1.84 (s, 3H, H_7), 1.80 (m, 2H, H_2), 1.44 (s, 3H, H_{14}), 1.43 (s, 3H, H_{15}), 0.88 (s, 9H, $\text{H}_{\text{t-Bu(TBS)}}$), 0.09 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Me(TBS)}}$), 0.04 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Me(TBS)}}$).

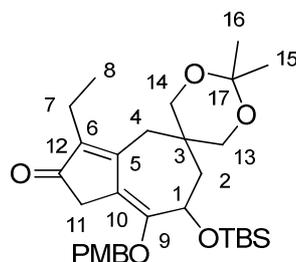
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , ppm): 204.5 (Cq, C_{11}), 163.5 (Cq, C_5), 154.2 (Cq, $\text{C}_{\text{C}=\text{O}(\text{Cb})}$), 139.3 (Cq, C_8), 136.9 (Cq, C_9), 128.6 (CH, C_{Ar}), 128.3 (CH, C_{Ar}), 127.8 (CH, C_{Ar}), 123.5 (Cq, C_6), 98.1 (Cq, C_{16}), 73.0 (CH_2 , $\text{CH}_2(\text{benz})$), 71.5 (CH_2 , C_{12}), 70.0 (CH, C_1), 67.6 (CH_2 , C_{13}), 39.9 (CH_2 , C_2), 38.7 (CH_2 , C_{10}), 34.6 (Cq, C_3), 31.1 (CH_2 , C_4), 27.1, 25.8, 20.6 (CH_3 , C_{14} or C_{15}), 18.2 (CH_3 , C_{14} or C_{15}), 8.4 (CH_3 , C_7), -4.7 (CH_3 , $\text{CH}_3(\text{TBS})$), -4.8 (CH_3 , $\text{CH}_3(\text{TBS})$).

IR (film, cm^{-1}) = 2928, 2856, 1691, 1454, 1383, 1251, 1072.

MS (ESI, m/z): 521 $[\text{MNa}]^+$

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.40

7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-ethyl-8-((4-methoxybenzyl)oxy)-2',2'-dimethyl-6,7-dihydro-1H-spiro[azulene-5,5'-[1,3]dioxan]-2(4H)-one 191c(Et)



C₃₁H₄₆O₆Si
542,78 g/mol

Obtained from general procedure, yellow oil m = 30 mg, 59%.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.88 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{benz}), 4.69 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{benz}), 4.60 (m, 1H, H₁), 3.80 (s, 3H, H_{Me(PMB)}), 3.72 (m, 2H, H₁₄), 3.42 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{13a}), 3.29 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H_{13b}), 3.25 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H_{4a}), 3.10 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H_{4b}), 3.04 (d, *J* = 20.7 Hz, 1H, H_{11a}), 2.85 (d, *J* = 20.7 Hz, 1H, H_{11b}), 2.31 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₇), 1.75 (dd, *J* = 15.1, 6.4 Hz, 1H, H_{2a}), 1.46 (dd, 1H, *J* = 15.1, 6.7 Hz, H_{2b}), 1.43 (s, 6H, H₁₅ and H₁₆), 1.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H, H₈), 0.86 (s, 9H, H_{*t*-Bu(TBS)}), 0.09 (s, 3H, H_{Me(TBS)}), 0.04 (s, 3H, H_{Me(TBS)}).

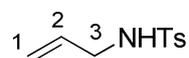
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 203 (Cq, C₁₂); 162.5 (Cq, C₅); 159.5 (Cq), 154.0 (Cq), 144.9 (Cq), 131.6 (Cq), 129.6 (CH, CH_(PMB)), 123.6 (Cq), 114.1 (CH, CH_(PMB)), 113.8 (Cq), 97.9 (Cq, C₁₇), 79.3 (Cq), 72.6 (CH₂, CH_{2(benz)}), 71.2 (CH₂, C₁₄), 69.8 (CH, C₁), 67.5 (CH₂, C₁₃), 55.3 (CH₃, CH_{3(PMB)}), 39.8 (CH₂, C₂), 38.6 (CH₂, C₁₁), 33.8 (Cq, C₃), 30.7 (CH₂, C₄), 27.0 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 26.6 (CH₃, CH_{3(TBS)}), 20.6 (CH₃, C₁₅ ou C₁₆), 16.5 (CH₂, C₇), 15.3 (CH₃, C₈), -4.6 (CH₃, CH_{3(TBS)}).

IR (film, cm⁻¹) = 2930, 2857, 1691, 1514, 1463, 1371, 1251, 1167, 1036.

MS (ESI, m/z): 565 [MNa]⁺

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.35

***N*-allyl-4-methylbenzenesulfonamide**



C₁₀H₁₃NO₂S
211,28 g/mol

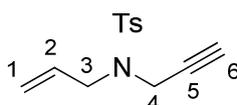
To a solution of allylamine (7.9 mL, 105 mmol, 3.5 eq) in CH₂Cl₂ (180 mL) at rt, was slowly added a solution of *p*-TsCl (5.7 g, 30 mmol, 1 eq) in CH₂Cl₂ (20 mL). The reaction was stirred overnight. Then the crude reaction was added to a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (150 mL). The product was extracted with DCM (x3), washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue (6.3 g, quantitative) was used without further purification to the next step.

RN: 50487-71-3

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

***N*-allyl-4-methyl-*N*-(prop-2-ynyl)benzenesulfonamide 192(H)**



C₁₃H₁₅NO₂S
249,33 g/mol

To a suspension of NaH (60% wt in oil, 520 mg, 13 mmol) in anhydrous DMF (15 mL) at rt under Ar was slowly added a solution of *N*-allyl-4-methylbenzenesulfonamide (2.1 g, 10 mmol) in DMF (3 mL). The mixture was stirred for 30 min then 3-bromoprop-1-yne (1.9 mL, 17 mmol) was added. The reaction was stirred for 1h30 at room temperature then quenched with an aqueous saturated solution of NH₄Cl at 0°C and extracted with Et₂O (3x). The organic layer was separated and washed with water and brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue (2.5 g, quantitative) was used without further purification to the next step.

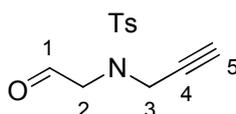
RN: 133886-40-5

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.72 (m, *J* = 12.0, 6.0, 3.0 Hz, 1H, H₂), 5.29 (d, *J*_{trans} = 12.0 Hz, 1H, H₁), 5.23 (d, *J*_{cis} = 6.0 Hz, 1H, H₁), 4.09 (s, 1H, H₄), 3.82 (t, *J* = 3.0 Hz, 2H, H₃), 2.42 (s, 3H, H_{Me(Ts)}), 2.00 (s, 1H, H₆).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.44

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

4-Methyl-*N*-(2-oxoethyl)-*N*-(prop-2-ynyl)benzenesulfonamide **202(H)**



C₁₂H₁₃NO₃S
251,30 g/mol

A solution of **192(H)** (2.5 g, 10.0 mmol, 1 eq) in a dry mixture of CH₂Cl₂ (25 mL) with Sudan III as indicator was ozonized at -78°C until the color changed from light red to transparent. The reaction mixture was purged with argon and PPh₃ (3.9 g, 15.0 mmol, 1.5 eq) was added in one portion. The reaction was warmed to room temperature and stirred for additional 4h. The reaction was concentrated under reduced pressure then the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/ethyl acetate 95:5 to 80:20) to give 1.5 g (60% over two steps) of colourless oil.

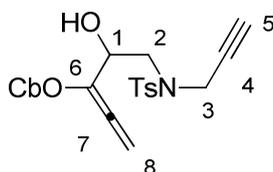
RN: 317842-50-5

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 9.66 (s, 1H, H₁), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.16 (s, 1H, H₂), 3.94 (s, 2H, H₃), 2.43 (s, 3H, H_{Me(Ts)}), 2.15 (s, 1H, H₅).

Rf (cyclohexane/ethyl acetate 7:3) = 0.20

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

1-hydroxy-1-(4-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)phenylsulfonamido)buta-2,3-dien-2-yl diisopropylcarbamate **193a**



C₂₂H₃₀N₂O₅S
434,55 g/mol

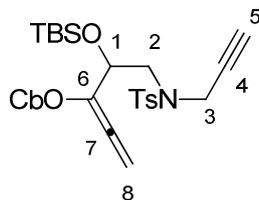
Allene **196a** (354 mg, 4.8 mmol, 1.5 eq) was dissolved in anhydrous THF (8 mL). At -78°C was added dropwise *n*-BuLi (1.6M in hexane, 3.0 mL, 4.8 mmol). The mixture was stirred for 30 min at -78°C before slow addition of a solution of compound **202(H)** (800 mg, 3.2 mmol) in anhydrous THF (6 mL). The mixture was stirred for 45 min at -78°C then quenched with water (15 mL) and extracted with Et₂O (3x). The organic layer was separated and washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel previously neutralized with NEt₃ (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) to afford the desired product, (520 mg, 40%) as colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.44 (s, 2H, H₈), 5.43 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H_{OH}), 4.49 (ddd, *J* = 7.4, 6.1, 5.1 Hz, 1H, H₁), 4.34 (dd, *J* = 18.5, 2.3 Hz, 1H, H_{3a}), 4.28 (dd, *J* = 18.5, 2.8 Hz, 1H, H_{3b}), 3.98 (m, 1H, CH_{*i*-Pr}), 3.87 (m, 1H, CH_{*i*-Pr}), 3.45 (dd, *J* = 14.4, 5.1 Hz, 1H, H_{2a}), 3.30 (dd, *J* = 14.4, 7.4 Hz, 1H, H_{2b}), 2.41 (s, 3H, CH_{3(Ts)}), 2.17 (dd, *J* = 2.8, 2.3 Hz, 1H, H₅), 1.24 (m, 12H, CH_{3(*i*-Pr)}).

MS (ESI, *m/z*): 431 [MNa]⁺

1-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(4-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)phenylsulfonamido)buta-2,3-dien-2-yl diisopropylcarbamate 203a



C₂₈H₄₄N₂O₅SSi
548.81 g/mol

Compound **193a** (235 mg, 0.54 mmol, 1 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (4.0 mL). At 0°C were successively added 2,6-lutidine (0.25 mL, 2.16 mmol, 4 eq) and TBSOTf (0.43 mL, 1.62 mmol, 3 eq). The mixture was stirred at room temperature for 3h then quenched with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

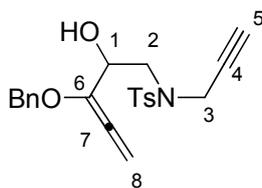
The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel previously neutralized with NEt₃ (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) to afford the desired product, (200 mg, 67%) as colourless oil.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.51 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H_{8a}), 5.38 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H_{8b}), 4.50 (dd, *J* = 7.7, 5.2 Hz, 1H, H₁), 4.32 (dd, *J* = 18.4, 2.1 Hz, 1H, H_{3a}), 4.23 (d, *J* = 18.4, 2.4 Hz, 1H, H_{3b}), 4.02 (m, 1H, CH_{*i*-Pr}), 3.83 (m, 1H, CH_{*i*-Pr}), 3.40 (dd, *J* = 14.6, 5.2 Hz, 1H, H_{2a}), 3.25 (dd, *J* = 14.6, 7.7 Hz, 1H, H_{2b}), 2.41 (s, 3H, CH_{3(Ts)}), 1.94 (dd, *J* = 2.4, 2.1, 1H, H₅), 1.20 (m, 12H, CH_{3(*i*-Pr)}), 0.90 (s, 9H, H_{*t*-Bu(TBS)}), 0.13 (s, 3H, H_{Me(TBS)}), 0.11 (s, 3H, H_{Me(TBS)}).

MS (ESI, *m/z*): 545 [MNa]⁺

IR (film, cm⁻¹) = 2930, 1711, 1433, 1350, 1160, 1094.

***N*-(2-(benzyloxy)-1-hydroxybuta-2,3-dien-1-yl)-4-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide 193b**



C₂₂H₂₃NO₄S
397,49 g/mol

Allene **196b** (702 mg, 4.8 mmol, 1.5 eq) was dissolved in anhydrous THF (8 mL). At -78°C was added dropwise *n*-BuLi (1.6M in hexane, 3.0 mL, 4.8 mmol, 1.5 eq). The mixture was stirred for 30 min at -78°C before slow addition of a solution of compound **202(H)** (800 mg, 3.2 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (6 mL). The mixture was stirred for 45 min at -78°C then quenched with water (15 mL) and extracted with Et₂O (3x). The organic layer was separated and washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel previously neutralized with NEt₃ (cyclohexane/ethyl acetate 8:2) to afford the desired product, (360 mg, 28%) as colourless oil.

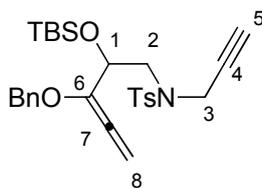
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (m, 7H, H_{Ar}), 5.60 (s, 1H, H_{8a}), 5.59 (s, 1H, H_{8b}), 4.63 (s, 2H, H_{benz}), 4.46 (ddd, *J* = 7.9, 5.6, 4.4 Hz, 1H, H₁), 4.28 (dd, *J* = 18.3, 1.8 Hz, 1H, H_{3a}), 4.23 (dd, *J* = 18.3, 2.7 Hz, 1H, H_{3b}), 3.47 (dd, *J* = 15.0, 4.4 Hz, 1H, H_{2a}), 3.41 (dd, *J* = 15.0, 7.9 Hz, 1H, H_{2b}), 2.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_{OH}), 2.41 (s, 3H, CH_{3(Ts)}), 2.03 (dd, *J* = 2.7, 1.8 Hz, 1H, H₅).

¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 197.0 (Cq, C₇), 143.6 (Cq, C_{Ar}), 136.9 (Cq, C₆), 135.7 (CH, C_{Ar}), 132.2 (CH, C_{Ar}), 129.4 (CH, C_{Ar(Ts)}), 128.4 (CH, C_{Ar(Ts)}), 127.8 (CH, C_{Ar}), 126.8 (CH, C_{Ar}), 93.1 (CH₂, C₈), 73.8 (CH, C₅), 70.6 (CH₂, CH_{2(benz)}), 69.7 (CH, C₁), 65.1 (Cq, C₄), 49.8 (CH₂, C₂), 38.2 (CH₂, C₃), 21.4 (CH₃, CH_{3(Ts)}).

MS (ESI, *m/z*): 406 [MNa]⁺

IR (film, cm⁻¹) = 3507, 3289, 2924, 1959, 1346, 1158, 1020.

***N*-(2-(benzyloxy)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)buta-2,3-dien-1-yl)-4-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide 203b**



C₂₈H₃₇NO₄SSi
511,75 g/mol

Compound **193b** (180 mg, 0.45 mmol, 1 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (3.0 mL). At 0°C were successively added 2,6-lutidine (0.21 mL, 1.80 mmol, 4 eq) and TBSOTf (0.31 mL, 1.36 mmol, 3 eq). The mixture was stirred at room temperature for 3h then quenched with an aqueous solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure.

The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel previously neutralized with NEt₃ (cyclohexane/ethyl acetate 9:1) to afford the desired product, (230 mg, 65%) as colourless oil.

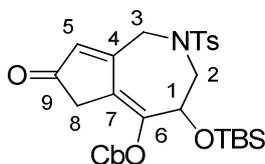
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (m, 7H, H_{Ar}), 5.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{8a}), 5.49 (s, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{8b}), 4.60 (s, 2H, H_{benz}), 4.48 (dd, *J* = 7.0, 4.9 Hz, 1H, H₁), 4.30 (dd, *J* = 18.3, 2.2 Hz, 1H, H_{3a}), 4.21 (dd, *J* = 18.3, 2.4 Hz, 1H, H_{3a}), 3.46 (dd, *J* = 14.6, 4.9 Hz, 1H, H_{2a}), 3.31 (dd, *J* = 14.6, 7.0 Hz, 2H, H_{2b}), 2.41 (s, 3H, CH_{3(Ts)}), 1.96 (s, 1H, H₄), 0.88 (s, 9H, H_{tBu(TBS)}), 0.09 (s, 3H, H_{Me(TBS)}), 0.05 (s, 3H, H_{Me(TBS)}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 198.6 (Cq, C₇), 143.2 (Cq, C_{Ar}), 137.3 (Cq, C₆), 136.1 (CH, C_{Ar}), 132.6 (CH, C_{Ar}), 129.3 (CH, C_{Ar(Ts)}), 128.9 (Cq, C_{Ar}), 128.2 (CH, C_{Ar(Ts)}), 127.7 (Cq, C_{Ar}), 127.6 (CH, C_{Ar}), 91.7 (CH₂, C₈), 73.4 (CH, C₅), 72.5 (CH₂, CH_{2(benz)}), 70.5 (CH, C₁), 50.1 (CH₂, C₂), 38.7 (CH₂, C₃), 25.9, 21.5 (CH₃, CH_{3(Ts)}), 18.1, -4.8 (CH₃, CH_{3(TBS)}), -5.1 (CH₃, CH_{3(TBS)}).

IR (film, cm⁻¹) = 3291, 2929, 1454, 1350, 1161, 1092.

MS (ESI, *m/z*): 522 [MNa]⁺

4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-oxo-2-tosyl-1,2,3,4,6,7-hexahydrocyclopenta[*c*]azepin-5-yl diisopropylcarbamate 194a



C₂₉H₄₄N₂O₆SSi
576.82 g/mol

Obtained from general procedure, yellow oil *m* = 21 mg, 42%.

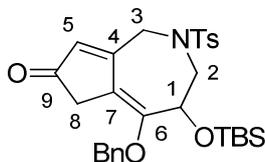
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.23 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, H_{Ar}), 5.98 (s, 1H, H₅), 4.72 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, H_{3a}), 4.67 (dd, 1H, *J* = 5.2, 4.1 Hz, H₁), 4.50 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, H_{3b}), 4.10 (hept., 1H, *J* = 4.7 Hz, CH_{*i*-Pr}), 4.09 (dd, 1H, *J* = 13.6, 4.1 Hz, H_{2a}), 3.72 (hept., 1H, *J* = 5.8 Hz, CH_{*i*-Pr}), 3.47 (dd, 1H, *J* = 13.6, 5.2 Hz, H_{2a}), 2.91 (d, 1H, *J* = 21.0 Hz, H_{8a}), 2.63 (d, 1H, *J* = 21.0 Hz, H_{8b}), 2.38 (s, 3H, CH₃(Ts)), 1.31 (d, 6H, *J* = 4.7 Hz, CH_{3a(*i*-Pr)}), 1.22 (d, 6H, *J* = 5.8 Hz, CH_{3b(*i*-Pr)}), 0.86 (s, 9H, H_{*t*-Bu}(TBS)), 0.12 (s, 3H, H_{Me}(TBS)), 0.05 (s, 3H, H_{Me}(TBS)).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 202.2 (Cq, C₉), 165.7 (Cq, C₄), 151.4 (Cq, C_{(C=O)Cb}), 147.1 (Cq, C₆), 143.6 (Cq, C_{Ar}), 136.1 (Cq, C_{Ar}), 132.0 (CH, C₅), 129.5 (CH, C_{Ar}), 127.6 (CH, C_{Ar}), 126.7 (Cq, C₇), 70.9 (CH, C₁), 53.0 (CH₂, C₂), 47.7 (CH₂, C₃), 47.3 (CH, CH_{*i*-Pr}), 46.2 (CH, CH_{*i*-Pr}), 38.7 (CH₂, C₈), 25.6 (CH₃, CH_{3*t*-Bu}(TBS)), 21.5 (CH₃, CH₃(Ts)), 21.3 (CH₃, CH_{3(*i*-Pr)}), 21.0 (CH₃, CH_{3(*i*-Pr)}), -4.91 (CH₃, CH₃(TBS)), -4.99 (CH₃, CH₃(TBS)).

MS (ESI, *m/z*): 599 [MNa]⁺

R_f (heptane/ethyl acetate 7:3) = 0.21

5-(benzyloxy)-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-tosyl-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[*c*]azepin-7(6H)-one 194b



C₂₉H₃₇NO₅SSi
539.76 g/mol

Obtained from general procedure, yellow oil *m* = 23 mg, 43%.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar(Ts)}), 7.39-7.23 (m, 7H, H_{Ar(Ts)} + H_{Ar(Bn)}), 5.97 (s, 1H, H₅), 4.85 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_{3a}), 4.77 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H_{benz}), 4.70 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H_{benz}), 4.60 (dd, *J* = 4.7, 3.8 Hz, 1H, H₁), 4.52 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_{3b}), 3.84 (dd, *J* = 14.0, 3.8 Hz, 1H, H_{2a}), 3.41 (dd, *J* = 14.0, 4.7 Hz, 1H, H_{2a}), 2.99 (d, *J* = 21.2 Hz, 1H, H_{8a}), 2.83 (d, *J* = 21.0 Hz, 1H, H_{8b}), 2.38 (s, 3H, CH_{3(Ts)}), 0.83 (s, 9H, H_{*t*-Bu(TBS)}), 0.09 (s, 3H, H_{Me(TBS)}), 0.02 (s, 3H, H_{Me(TBS)}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, ppm): 202.9 (Cq, C₉), 168.0 (Cq, C₄), 154.1 (Cq, C₆), 143.7 (Cq, C_{Ar}), 136.3 (Cq, C_{Ar}), 129.6 (CH, C_{Ar}), 128.7 (CH, C₅), 128.4 (CH, C_{Ar}), 127.3 (CH, C_{Ar}), 127.1 (CH, C_{Ar}), 120.1 (Cq, C₇), 72.8 (CH₂, C_{benz}), 70.6 (CH, C₁), 52.7 (CH₂, C₂), 47.3 (CH₂, C₃), 39.6 (CH₂, C₈), 25.6 (CH₃, CH_{3*t*-Bu(TBS)}), 21.4 (CH₃, CH_{3(Ts)}), -4.80 (CH₃, CH_{3(TBS)}), -4.97 (CH₃, CH_{3(TBS)}).