



Enantioselective synthesis of dolabelide c.

Delphine Rotulo-Sims

► To cite this version:

Delphine Rotulo-Sims. Enantioselective synthesis of dolabelide c.. Chemical Sciences. Ecole Polytechnique X, 2005. English. NNT: . pastel-00001438

HAL Id: pastel-00001438

<https://pastel.hal.science/pastel-00001438>

Submitted on 29 Jul 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

Par

Delphine ROTULO-SIMS

**Synthèse diastéréosélective de diols-1,3 et de triols-1,3,5
à partir de vinyl sulfones**

Soutenue le 22 mars 2005 devant la commission d'examen composée de :

Ange PANCRAZI	Président
Fabrice CHEMLA	Rapporteur
Cyrille KOUKLOVSKY	Rapporteur
Laurent EL KAÏM	Examineur
Joëlle PRUNET	Examineur

A ma famille,

A mes amis.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse Organique de l'Ecole Polytechnique dirigé par le Professeur Samir Zard. Je lui présente toute ma reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire.

Je remercie le Docteur Ange Pancrazi de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. J'exprime également toute ma gratitude au Professeur Fabrice Chemla et au Professeur Cyrille Kouklovsky pour avoir accepté de juger ce travail en qualité de rapporteurs, ainsi qu'au Docteur Laurent El Kaïm pour avoir accepté de prendre part à ce jury en tant qu'examineur.

Je remercie vivement le Docteur Joëlle Prunet pour avoir dirigé ce travail. Je la remercie également pour la confiance qu'elle m'a accordée ainsi que pour les discussions enrichissantes que nous avons pu avoir tout au long de ce travail.

Je présente toute ma reconnaissance au Docteur Laurence Grimaud pour sa disponibilité et ses nombreux conseils avisés.

Je tiens également à remercier le Docteur Béatrice Sire pour sa gentillesse, sa bonne humeur, son écoute...

Je remercie le Docteur Fabien Gagosz pour avoir toujours voulu me faire partager son enthousiasme et ses nouvelles idées.

Je remercie le Docteur Louis Ricard pour la structure RX et Michel, pour les masses.

Je remercie tous les étudiants de Modex et de Trex avec lesquels j'ai apprécié les journées du vendredi.

Je n'oublie pas de remercier Brigitte pour son aide précieuse lors des différentes démarches administratives.

Je remercie sincèrement tous mes camarades de laboratoire pour l'excellente ambiance qu'ils ont su apporter :

Marie, Rafik, Peter, Benoît, Francis, Twana (et les parties de badminton), Hadi, Lionel, Chakib, Ed, Jean-Christophe (et son SmI₂), Fifi, Trevor, François (je suis toujours impressionnée...), Gilles (pas si discret que ça...), Juan-Carlos, Graciela, Frédéric, Alejandro, Cécile (et ses pauses thé), Dominique (tu pars bientôt ?), Grégori, Celia, Dave, Camilla, Ali, Michael, David, Gillian, Myriem, Jacques-Alexis, Stéphanie, Kristina, Alex, Michiel, Lucie, Soizic, Markus, Cathy, Aurélie (tu n'aurais pas vu mon rapport de DEA par hasard ?), Aude (ma « colocatrice » de sorbonne), Myriam, Olga (et ses gâteaux aux carottes), Ines, Thomas, Patrick (c'est super drôle !), Julie, Xavier.

Une mention spéciale à Delphine « la Grande » (même si on a la même taille !!) puisque nous avons eu la chance de commencer et achever presque au même moment notre séjour au D.C.S.O. Merci pour tout.

Encore merci à Dominique et Aude, pour leur relecture minutieuse de ce manuscrit ; ainsi qu'à Gillian, pour ses remarques sur la partie expérimentale.

Je suis très reconnaissante envers le M.E.N.R. d'avoir financé ma thèse.

Enfin, de manière plus personnelle, je tiens beaucoup à remercier mes parents et Mamyvonne, qui m'ont toujours beaucoup encouragée.

Je remercie Darien, pour son aide, son soutien et son écoute, ainsi qu'Alban et Charlotte, pour l'équilibre et le bonheur qu'ils m'apportent.

SOMMAIRE

Introduction	17
I. Avant-propos	19
II. Présentation du travail.....	20
Triols-1,3,5 : Bibliographie.....	23
Synthèse diastéréosélective de triols-1,3,5	39
I. Synthèse des β-hydroxysulfones	41
II. Condensation des β-hydroxysulfones sur un composé carbonylé.....	45
II.1. Précédents	45
II.2. Premiers essais	46
II.3. Optimisation.....	48
II.4. Quelques exemples... ..	52
II.5. ... et la stéréochimie des adduits obtenus	53
II.6. Condensation sur une cétone.....	56
III. Désulfonylation réductrice des β-hydroxysulfones obtenues.....	57
III.1. Précédents	57
III.2. Essais de réduction	60
IV. Conclusions et perspectives	63
Synthèse de motifs diols-1,3 <i>syn</i> fonctionnalisés en α par une double liaison.....	65
I. Synthèse des précurseurs de l'addition conjuguée	67
I.1. Protection.....	68
I.2. Condensation de vinyl sulfones sur un composé carbonylé : bibliographie	69
I.3. Retour sur la synthèse des précurseurs.....	73
I.4. Activation de l'alcool allylique nouvellement formé.....	77
I.5. Déprotection de l'éther silylé	78

II. Addition conjuguée/élimination.....	80
II.1. Présentation – premier essai	80
II.2. Optimisation et exemples	81
II.3. Stéréochimie des adduits	83
II.4. Considérations mécanistiques : quelques problèmes posés.....	85
II.5. Autres groupements partants pour l'alcool allylique ?.....	87
III. Introduction d'un groupement méthyle en γ de la vinyl sulfone.....	91
III.1. Synthèse des précurseurs.....	92
III.2. Additions conjuguées	94
IV. Un cas particulier : un double accepteur de Michael.....	96
V. Réduction des vinyl sulfones 317-320, 325	99
V.1. Précédents.....	99
V.2. Premiers essais de désulfonylation.....	107
VI. Conclusions...et...autre approche	111
VI.1. Conclusions.....	111
VI.2. Autre approche : utilisation de sulfones hétéroaromatiques et le couplage de Julia « one-pot ».....	112

Nouvelle méthode de déprotection des éthers de triéthylsilyle 119

I. Un résultat intéressant... ..	121
II. ... que nous avons cherché à exploiter	122
III. Etude de la déprotection d'éthers de triéthylsilyles en présence de Pd/C.....	122
III.1. Choix du solvant	122
III.2. Application à différents substrats	124
IV. Ethers de triéthylsilyle vs. éthers de <i>tert</i>-butyldiméthylsilyle	126
V. Limites de la méthode	128
VI. Considérations mécanistiques	129
VII. Conclusion	130

Conclusion 131

Partie expérimentale 135

Récapitulatif des molécules numérotées 245

Bibliographie 253

ABREVIATIONS

Molécules chimiques

ACS	Acide camphresulfonique
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitrile
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique (monohydrate)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
DMSO	Diméthylsulfoxyde
HMPT	Hexaméthylphosphotriamide
Im	Imidazole
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LiDBB	Di- <i>tert</i> -butylbiphényllithium
<i>m</i> -CPBA	Acide 3-chloroperoxybenzoïque
PPTS	<i>para</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
RAMP	(<i>R</i>)-1-Amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine
SAMP	(<i>S</i>)-1-Amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAI	Iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine
18-C-6	18-Couronne-6

Groupelements chimiques

Ac	Acétyle
acac	Acétylacétonate
Act	Groupelement activant
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
BOM	Benzyloxyméthyle
Bz	Benzoyle
Cp	Cyclopentadiène
E	Electrophile
Et	Ethyle
Het	Hétéroaryle
Ipc	Isopinocamphéyle
<i>i</i> -Bu	Isobutyle
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
Me	Méthyle
MOM	Méthoxyméthyle

Ms	Mésyle (méthanesulfonyle)
Nu	Nucléophile
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyle
<i>n</i> -Oct	<i>n</i> -Octyle
<i>n</i> -Pent	<i>n</i> -Pentyle
Ns	Nosyle (<i>ortho</i> -nitrophénylsulfonyle)
P	Groupement protecteur
Ph	Phényle
PMB	<i>para</i> -Méthoxybenzyle
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -Butyle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
THP	Tétrahydropyranyle
TIPS	Triisopropylsilyle
TMS	Triméthylsilyle
Tol	4-Méthylphényle
Ts	Toluènesulfonyle

Divers

aq.	Aqueux
cat.	Catalytique
Δ	Chauffage au reflux
éq.	Equivalents
nd	Non déterminé
Rdt	Rendement
TA	Température ambiante

Introduction

I. Avant-propos

Les Dolabélides constituent une famille de macrolactones cytotoxiques isolées à partir d'un mollusque marin de la famille des aplysies, *Dolabella auricularia* (Figure 1).¹

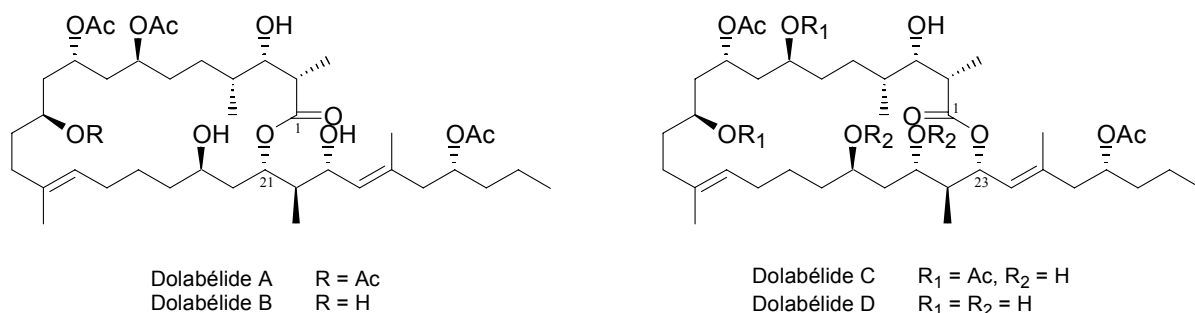


Figure 1

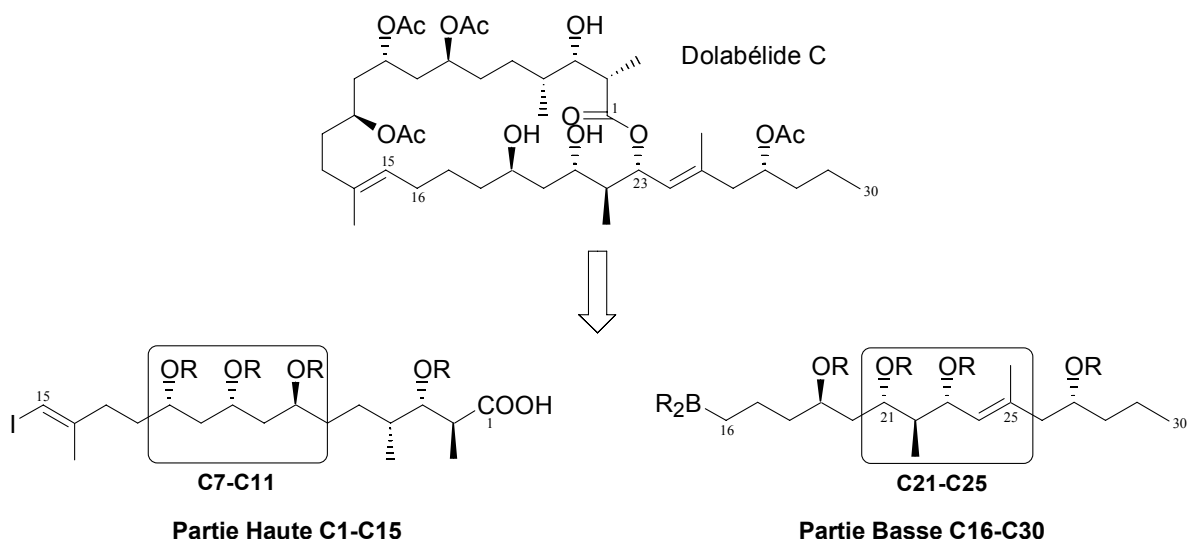
Bien qu'aucune synthèse totale de ces macrolides polyhydroxylés n'ait été publiée à ce jour, leur structure originale a amené plusieurs groupes à s'y intéresser.²

Au laboratoire, des travaux ont entre autres été entrepris vers la synthèse totale de l'une de ces macrolactones polyhydroxylées, le Dolabélide C.³ La rétrosynthèse envisagée repose sur l'ouverture de la lactone et sur une déconnexion au niveau des carbones C15-C16 pour conduire à deux fragments de longueurs égales : le fragment C1-C15, appelé partie haute et le fragment C16-C30, appelé partie basse. La construction du macrocycle peut alors être envisagée par un couplage de type Suzuki suivi d'une macrolactonisation (Schéma 1).

¹ a) Ojika, M. ; Nagoya, T. ; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7491-7494. b) Suenaga, K. ; Nagoya, T. ; Shibata, T. ; Kigoshi, H. ; Yamada, K. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 155-157.

² a) Schmidt, D. R. ; Park, P. K. ; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3535-3537. b) Desroy, N. ; Le Roux, R. ; Phansavath, P. ; Chiummiento, L. ; Bonini, C. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1763-1766. c) Le Roux, R. ; Desroy, N. ; Phansavath, P. ; Genêt, J.-P. *Synlett* **2005**, 429-432.

³ Grimaud, L. ; de Mesmay, R. ; Prunet, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 419-421.



Dans le cadre de cette synthèse, l'objet de notre travail a consisté en la construction de motifs diols-1,3 *syn* possédant une double liaison en α (tel le fragment C21-C25 du Dolabélide C) ainsi qu'à la synthèse de triols-1,3,5 de manière diastéréosélective, en utilisant la chimie des sulfones.⁴ Toute notre étude a été effectuée sur des composés modèles et en série racémique.

II. Présentation du travail

Peu d'études spécifiques ont précédemment été consacrées à la construction de diols-1,3 *syn* fonctionnalisés en α par une double liaison. En revanche, la synthèse de triols-1,3,5 ayant fait l'objet de nombreuses publications ultérieures, il nous est paru intéressant, avant d'exposer nos résultats, de consacrer une première partie aux méthodes existant dans la littérature pour la synthèse diastéréosélective de ces polyols.

Nous présenterons ensuite notre stratégie générale pour élaborer ces deux types de structures. Celle-ci fait intervenir un précurseur commun aisément accessible, la vinylsulfone **I** et est représentée sur le schéma rétrosynthétique ci-contre.

⁴ Simpkins, N. S. *Sulphones in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Series Volume 10, Pergamon Press 1993.

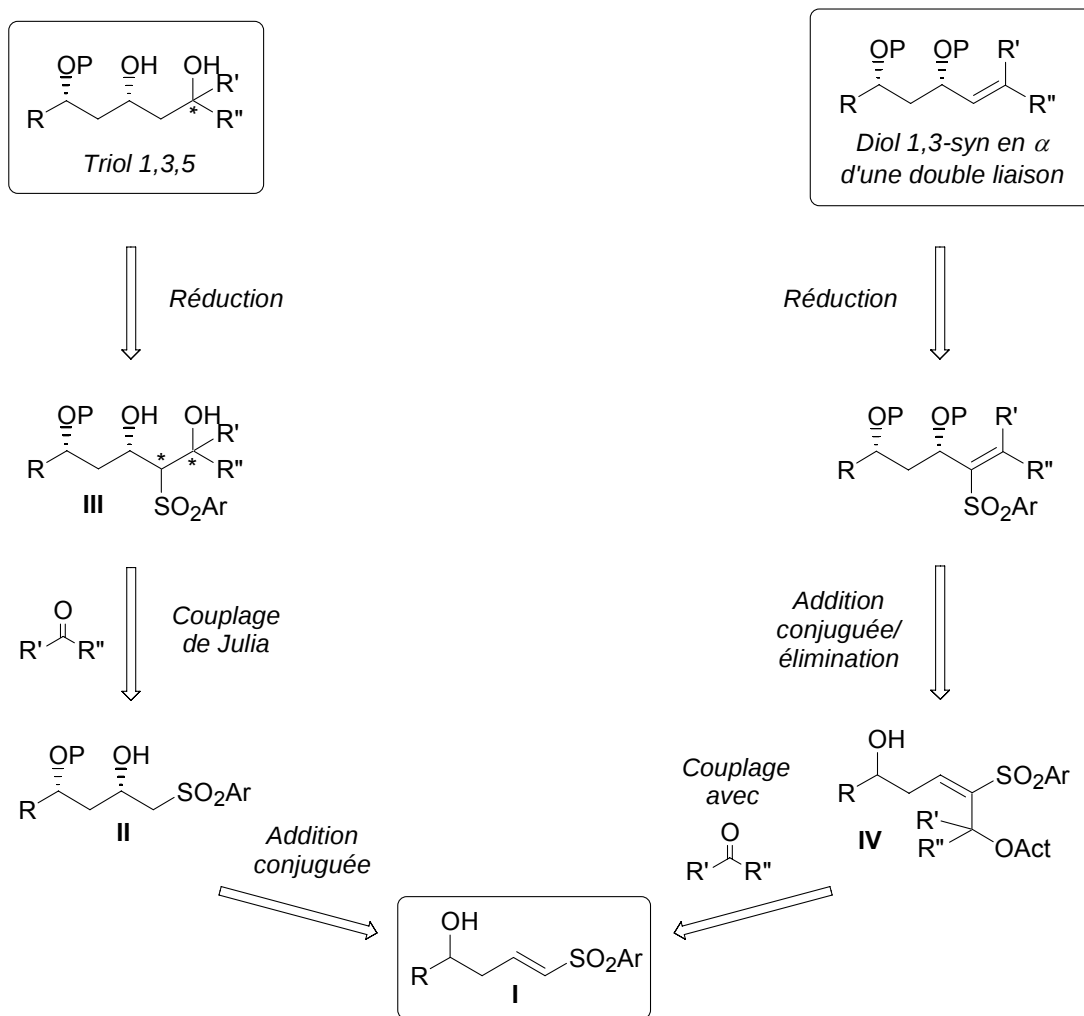


Schéma 2

Notre approche pour élaborer des triols 1,3,5 repose sur un couplage de type Julia entre la β -hydroxysulfone **II** – obtenue de manière diastéréosélective à partir de **I** – et un composé carbonylé. Cette approche sera développée au cours d'une seconde partie.

Notre troisième partie sera consacrée à la construction de diols 1,3-*syn* fonctionnalisés en α par une double liaison. Ceux-ci pourraient être obtenus, après couplage de **I** sur un composé carbonylé conduisant à un intermédiaire **IV**, par une séquence addition conjuguée/élimination, suivie d'une réduction de la sulfone vinylique.

Une dernière partie sera consacrée à la mise au point d'une nouvelle méthode de déprotection des éthers de triéthylsilyle mise en évidence au cours de nos travaux.

Triols-1,3,5 : Bibliographie

La synthèse diastéréosélective de diols-1,3, de triols-1,3,5 et de polyols-1,3,5...n de façon plus générale a depuis longtemps attiré l'attention des chimistes dans la mesure où ces chaînes carbonées polyhydroxylées se retrouvent dans de nombreux produits naturels biologiquement actifs, notamment les macrolides polyéniques,⁵ classe d'antibiotiques macrocycliques comportant un polyène conjugué et un polyol-1,3,5...n.

Ainsi, de nombreux auteurs se sont efforcés de développer des méthodes efficaces pour construire de telles structures de manière énantio- et diastéréosélective^{6,7} comme par exemple des synthèses bidirectionnelles suivies d'une désymétrisation⁸ ou des méthodes itératives.⁹

Parmi les méthodes rapportées à ce jour, la réaction d'aldolisation¹⁰ a été particulièrement étudiée et largement utilisée. Différents groupes, notamment ceux d'Evans,¹¹ de Paterson¹² et de Roush¹³ ont montré qu'il était possible, en fonction des groupements alcoxy présents en β sur les deux partenaires (aldéhyde et cétone) et des conditions d'énolisation d'obtenir l'aldol de stéréochimie souhaitée. La β -hydroxycétone peut par la suite être réduite avec d'excellentes diastéréosélectivités en diol-1,3 *syn* ou *anti*, les réducteurs disponibles pour effectuer cette transformation étant particulièrement nombreux.¹⁴

⁵ Pour une revue sur les macrolides oxopolyéniques antibiotiques, voir : Rychnovsky, S. D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2021-2040.

⁶ Pour une revue sur la synthèse de diols-1,3, voir : Oishi, T. ; Tadashi, N. *Synthesis* **1990**, 635-645.

⁷ Pour un aperçu plus récent des méthodes de synthèse de polyols, voir : Schneider, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1375-1378.

⁸ Pour une revue sur les synthèses bidirectionnelles de polyols, voir : Poss, C. S. ; Schreiber, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 9-17 et références citées. Voir aussi plus récemment : a) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1096-1109. b) Magnuson, S. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2167-2213.

⁹ Quelques exemples de méthodes itératives d'obtention de polyols-1,3,5...n récentes sont présentés dans ce chapitre. Pour d'autres exemples moins récents, voir la note 6.

¹⁰ Pour des revues sur l'aldolisation, voir : a) Arya, P. ; Qin, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 917-947. b) Gröger, H. ; Vogl, E. M. ; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137-1141. c) Nelson, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357-389.

¹¹ a) Evans, D. A. ; Côté, B. ; Coleman, P. J. ; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10893-10898. b) Evans, D. A. ; Coleman, P. J. ; Côté, B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788-789. c) Evans, D. A. ; Dart, M. J. ; Duffy, J. L. ; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343. d) Evans, D. A. ; Duffy, J. L. ; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537-8540.

¹² Par exemple : a) Paterson, I. ; Delgado, O. ; Florence, G. J. ; Lyothier, I. ; Scott, J. P. ; Sereinig, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 35-38. b) Paterson, I. ; Florence, G. J. ; Gerlach, K. ; Scott, J. P. ; Sereinig, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535-9544. c) Paterson, I. ; Gibson, K. R. ; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585-8588. d) Paterson, I. ; Goodman, J. M. ; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121-7124.

¹³ Par exemple : a) Roush, W. R. ; Bannister, T. D. ; Wendt, M. D. ; Jablonowski, J. A. ; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4275-4283. b) Roush, W. R. ; Dilley, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4955-4959. c) Gustin, D. J. ; VanNieuwenhze, M. S. ; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3447-3450. d) Gustin, D. J. ; VanNieuwenhze, M. S. ; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3443-3446.

¹⁴ A titre d'exemple : a) Bartoli, G. ; Bosco, M. ; Marcantoni, E. ; Massaccesi, M. ; Rinaldi, S. ; Sambri, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4679-4684. b) Narayana, C. ; Reddy, M. R. ; Hair, M. ; Kabalka, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7705-7708. c) Evans, D. A. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447-6449. Pour de nombreux autres exemples voir la note 6.

Un exemple parmi tant d'autres de réaction d'aldolisation suivie de la réduction diastéréosélective de l'aldol est présenté sur le Schéma 3.¹⁵

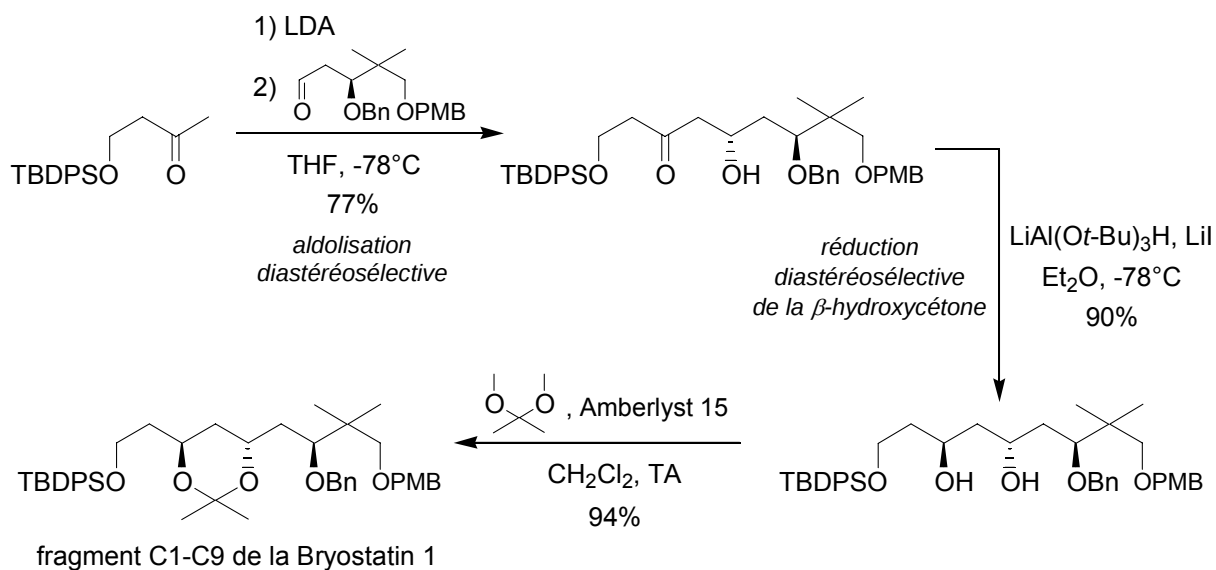


Schéma 3

Nous allons par la suite nous attarder sur quelques méthodes relativement récentes de construction de triols-1,3,5 et de polyols-1,3,5...n plus généralement qui nous ont paru originales.

Rychnovsky s'est particulièrement illustré dans ce domaine en mettant au point différentes méthodes pour synthétiser de manière diastéréosélective des diols-1,3 *syn* ou *anti*.¹⁶

La lithiation réductrice d'un 4-(phénylthio)-1,3-dioxane¹⁷ conduit à un alkyllithium axial qui, traité par un électrophile donne le diol-1,3 *anti* avec une excellente sélectivité. L'équilibration, avant alkylation, du 4-lithio-1,3-dioxane intermédiaire en l'alkyllithium équatorial thermodynamiquement plus stable donne en revanche le diol-1,3 *syn* (Schéma 4).

¹⁵ a) De Brabander, J. ; Vandewalle, M. *Pure and Appl. Chem.* **1996**, 68, 715-718. b) De Brabander, J. ; Vandewalle, M. *Synthesis* **1994**, 855-865. c) De Brabander, J. ; Vanhessche, K. ; Vandewalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2821-2824.

¹⁶ Pour une revue récente sur la synthèse de diols-1,3 à partir de 4-acétoxy-, 4-cyano- et 4-lithio-1,3-dioxanes, voir : Sinz, C. J. ; Rychnovsky, S. D. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *216*, 51-92.

¹⁷ a) Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4982-4984. b) Rychnovsky, S. D. ; Skalityzky, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4336-4339. c) Rychnovsky, S. D. ; Buckmelter, A. J. ; Dahanukar, V. H. ; Skalityzky, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6849-6860.

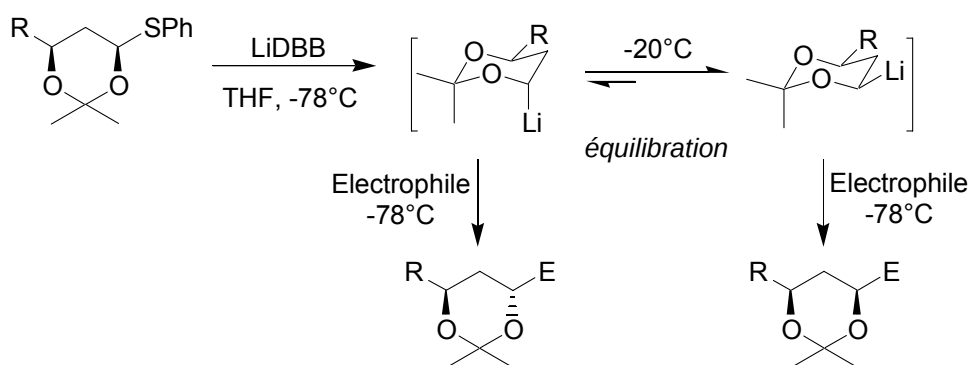


Schéma 4

Le traitement d'un 4-acétoxy-1,3-dioxane¹⁸ par un nucléophile en présence d'un acide de Lewis fournit quant à lui exclusivement le diol-1,3 *anti* (Schéma 5).

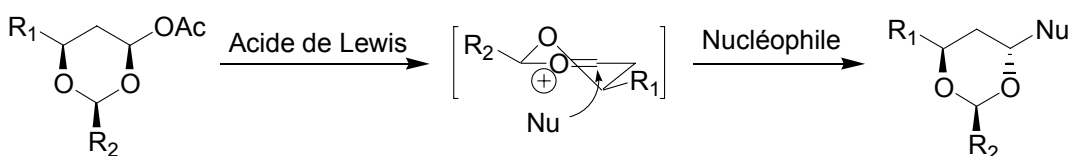


Schéma 5

Nous allons nous pencher plus longuement sur une troisième méthode développée par Rychnovsky, qui a été plus amplement exploitée en synthèse et notamment pour la synthèse des polyols-1,3,5...n qui nous intéressent. Celle-ci repose sur l'alkylation et la décyanation réductrice de 4-cyano-1,3-dioxanes,¹⁹ généralement obtenus à partir de β -triméthylsilyloxy aldéhydes (Schéma 6) et fournit exclusivement le diol-1,3 *syn* (sélectivité > 99:1).

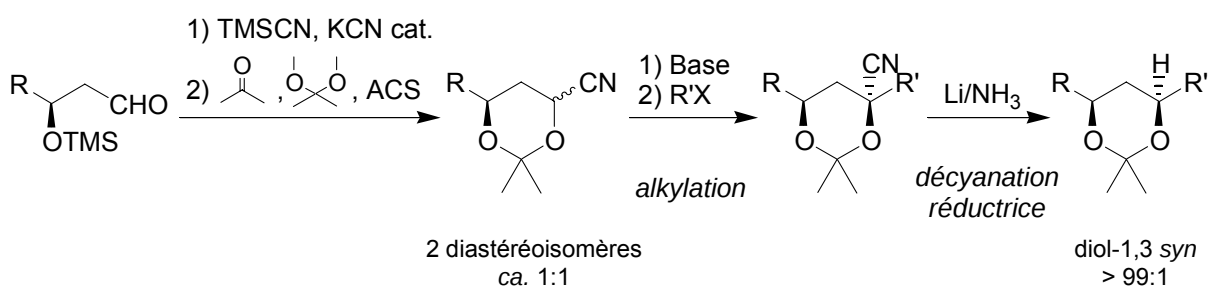


Schéma 6

¹⁸ a) Rychnovsky, S. D. ; Skalitzky, D. J. *Synlett* **1995**, 555-556. b) Dahanukar, V. H. ; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8317-8320. c) Rychnovsky, S. D. ; Powell, N. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6460-6461. d) Powell, N. A. ; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3103-3106. e) Rychnovsky, S. D. ; Sinz, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6811-6814. f) Powell, N. A. ; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2026-2037.

¹⁹ a) Rychnovsky, S. D. ; Zeller, S. ; Skalitzky, D. J. ; Griesgraber, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5550-5551. b) Rychnovsky, S. D. ; Griesgraber, G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1559-1563. c) Rychnovsky, S. D. ; Swenson, S. *S. J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1333-1340.

Bien que l'étape d'alkylation entre le 4-cyano-1,3-dioxane lithié et l'électrophile (le plus souvent un halogénure d'alkyle) soit en elle-même très diastéréosélective, favorisant la formation de l'adduit possédant le groupement nitrile en position axiale, la formation du diol-1,3 *syn* est en réalité déterminée lors de l'étape de réduction. En effet, lors de cette étape, un premier transfert monoélectronique conduit à un intermédiaire radicalaire qui s'équilibre pour former le radical axial le plus stable, et ce quelle que soit la stéréochimie de l'acétonide de départ (Schéma 7). Le carbanion formé lors du second transfert monoélectronique est protoné dans cette position si bien que l'atome d'hydrogène est toujours en position axiale.

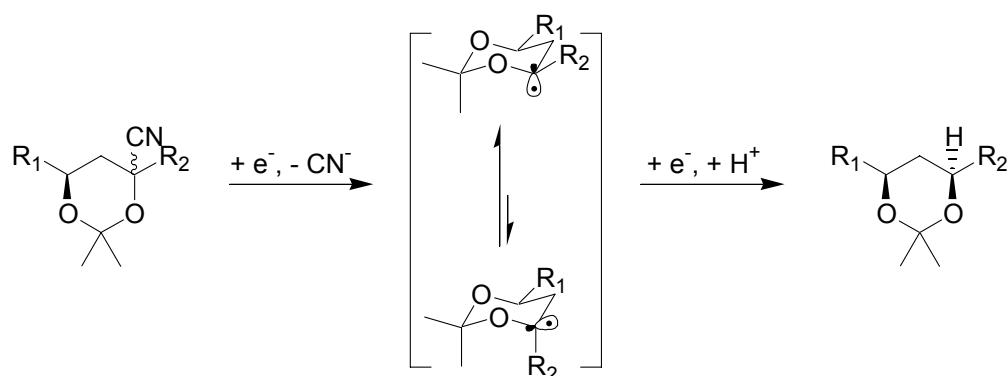


Schéma 7

Rychnovsky a appliqué cette méthode de manière itérative à la synthèse du motif polyol de plusieurs produits naturels tels la Roxaticine, à partir d'un électrophile de symétrie C₂ (Schéma 8),²⁰

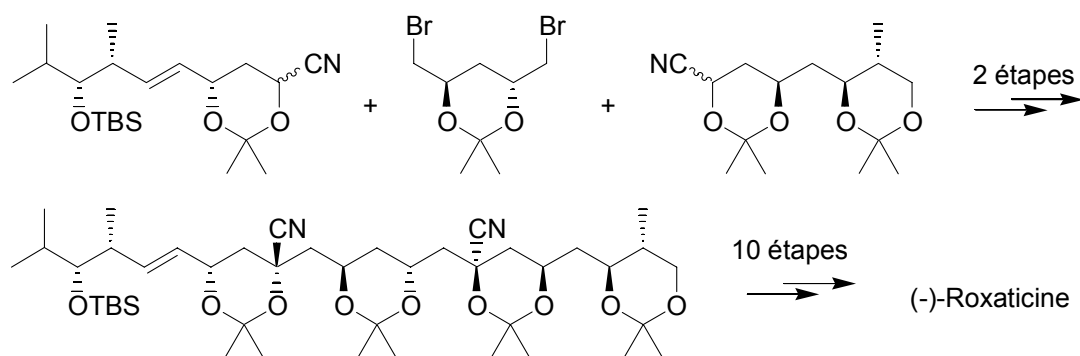


Schéma 8

la Roflamycoine,²¹ la 17-Désoxyroflamycoine,²² la Filipine III²³ et la Dermostatine A²⁴ ainsi que plus récemment, à la synthèse de la partie aglycone de la (+)-Rimocidine²⁵ et de la Candidine.²⁶

²⁰ a) Rychnovsky, S. D. ; Hoye, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1753-1765. b) Rychnovsky, S. D. ; Rodriguez, C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4793-4795.

Un intermédiaire de synthèse de la Roflamycoïne a également été synthétisé en utilisant à la fois la stratégie des 4-acétoxy-1,3-dioxanes (couplés à une agrafe bis-silylée) et celle des 4-cyano-1,3-dioxanes (Schéma 9).²⁷

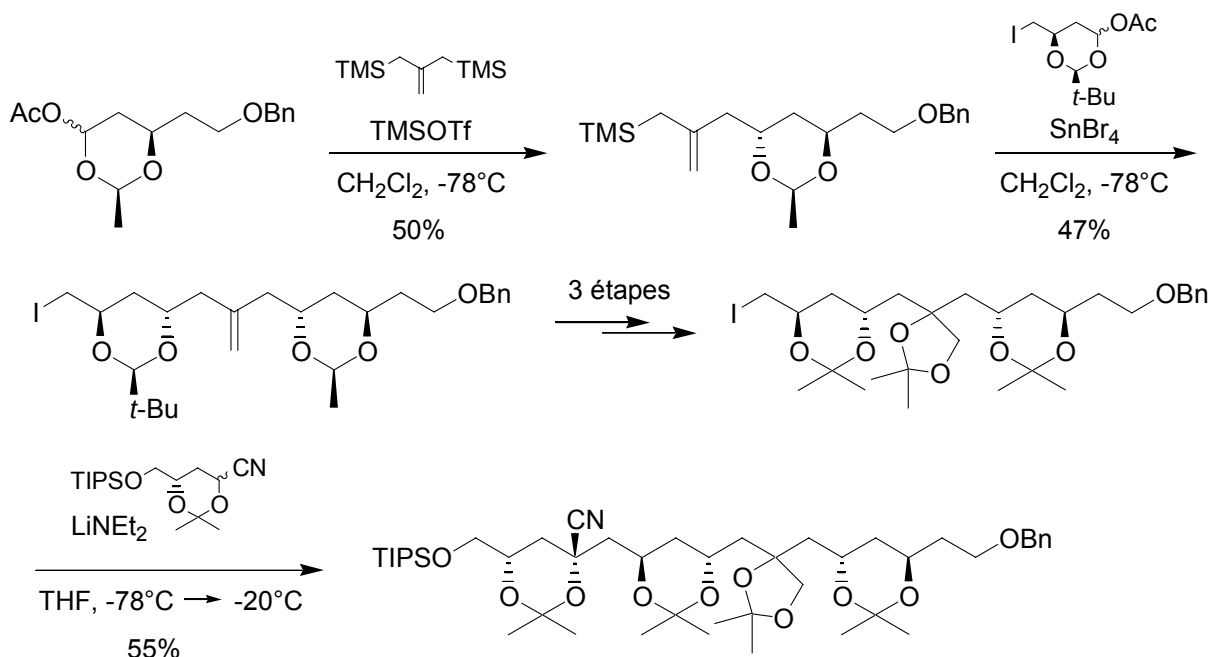


Schéma 9

S'inspirant des travaux de Ziegler²⁸ pour la synthèse de polypropionates, Brückner a pour sa part construit des diols-1,3 de manière diastéréosélective par dégradation oxydante de γ -butyrolactones α,γ -disubstituées.²⁹ L'étape clé de la transformation repose sur le réarrangement de Criegee d'un peroxosulfonate (Schéma 10).

²¹ a) Rychnovsky, S. D. ; Khire, U. R. ; Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2058-2059. b) Rychnovsky, S. D. ; Griesgraber, G. ; Kim, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2621-2622.

²² Rychnovsky, S. D. ; Yang, G. ; Hu, Y. ; Khire, U. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3022-3023.

²³ a) Richardson, T. I. ; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8977-8996. b) Richardson, T. I. ; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12360-12361.

²⁴ a) Sinz, C. J. ; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6561-6576. b) Sinz, C. J. ; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3224-3227.

²⁵ Packard, G. K. ; Hu, Y. ; Vescovi, A. ; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2822-2826.

²⁶ Kadota, I. ; Hu, Y. ; Packard, G. K. ; Rychnovsky, S. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 11992-11995.

²⁷ Rychnovsky, S. D. ; Fryszman, O. ; Khire, U. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 41-44.

²⁸ a) Ziegler, F. E. ; Kneisley, A. *Heterocycles* **1987**, *25*, 105-108. b) Ziegler, F. E. ; Kneisley, A. ; Thottathil, J. K. ; Wester, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5434-5442.

²⁹ Menges, M. ; Brückner, R. *Synlett* **1993**, 901-905.

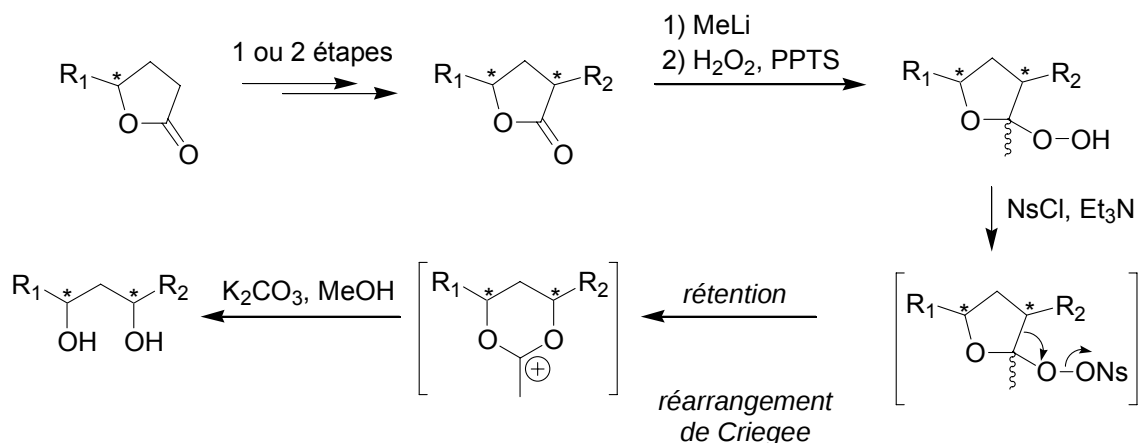


Schéma 10

Différents polyols ont été synthétisés selon ce schéma, à partir d'une γ -butyrolactone fonctionnalisée (Schéma 11),³⁰

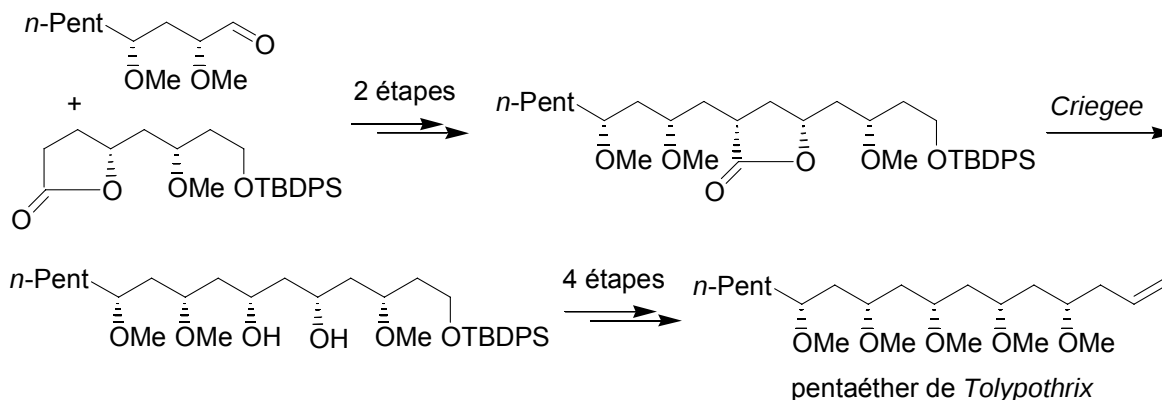


Schéma 11

ou d'une bis(γ -butyrolactone) (Schéma 12).³¹

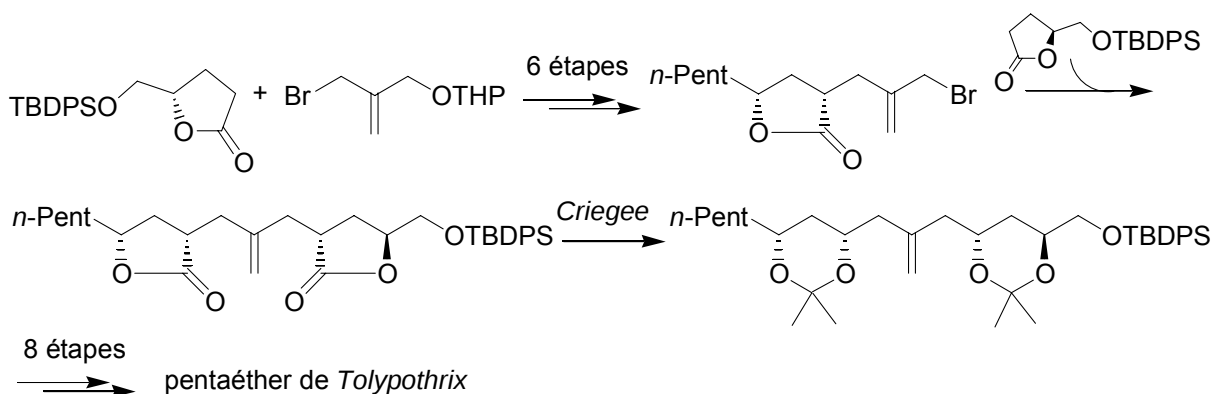


Schéma 12

³⁰ Weigand, S. ; Brückner, R. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1657-1666.

³¹ a) Menges, M. ; Brückner, R. *Synlett* **1994**, 809-813. b) Menges, M. ; Brückner, R. *Liebigs Ann.* **1995**, 365-384. c) Allerheiligen, S. ; Brückner, R. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1667-1676.

Le réarrangement de Cope d'un aldol silylé *syn*^{32,33} a permis à Schneider d'obtenir un intermédiaire clé (Schéma 13) à partir duquel il a pu synthétiser tous les diastéréoisomères d'un triol-1,3,5.³⁴

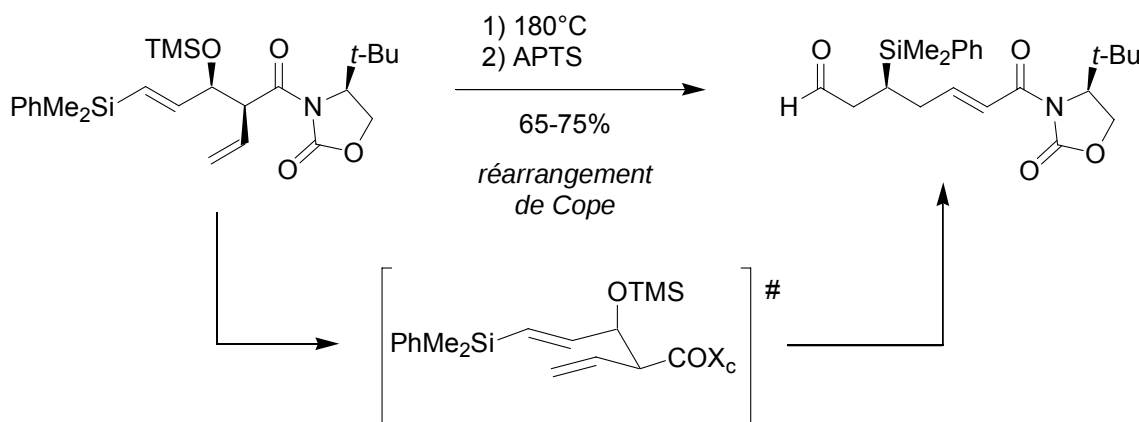


Schéma 13

Cet intermédiaire, qui possède trois fonctions hydroxyles secondaires masquées sous forme d'un aldéhyde, d'un groupement silylé et d'une double liaison conjuguée conduit en effet, grâce à un choix judicieux de réactions d'allylboration, de désilylation oxydante et d'addition conjuguée d'un groupement oxygéné ou d'un silicium sur l'accepteur de Michael, à chacun des quatre diastéréoisomères du triol (Figure 2).

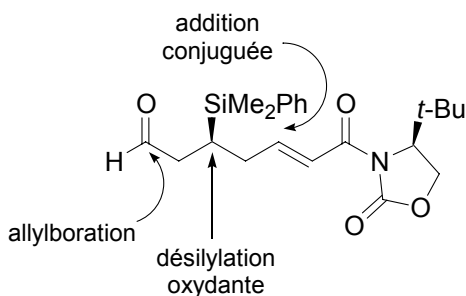


Figure 2

La première fonction hydroxyle est introduite par une réaction d'allylboration énantiosélective de Brown et est immédiatement protégée sous forme d'éther benzylé. Les deux autres fonctions hydroxyles sont mises en place par l'addition conjuguée du cuprate

³² a) Schneider, C. *Synlett* **2001**, 1079-1091. b) Schneider, C. ; Rehfeuter, M. *Synlett* **1996**, 212-214. c) Schneider, C. ; Rehfeuter, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 133-144.

³³ Deux autres groupes se sont au même moment intéressés au réarrangement de Cope d'aldol silylés : a) Black, W. C. ; Giroux, A. ; Greidanus, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4471-4474. b) Tomooka, K. ; Nagasawa, A. ; Wei, S.-Y. ; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8899-8900.

³⁴ Schneider, C. ; Rehfeuter, M. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2850-2858.

introduit par Fleming $\text{PhMe}_2\text{SiCu.LiX}$ ($\text{X}=\text{I}$ ou CN) qui conduit sélectivement, en fonction des conditions, et après désilylation oxydante au diol-1,3 *syn*, ou au diol-1,3 *anti* (Schéma 14).

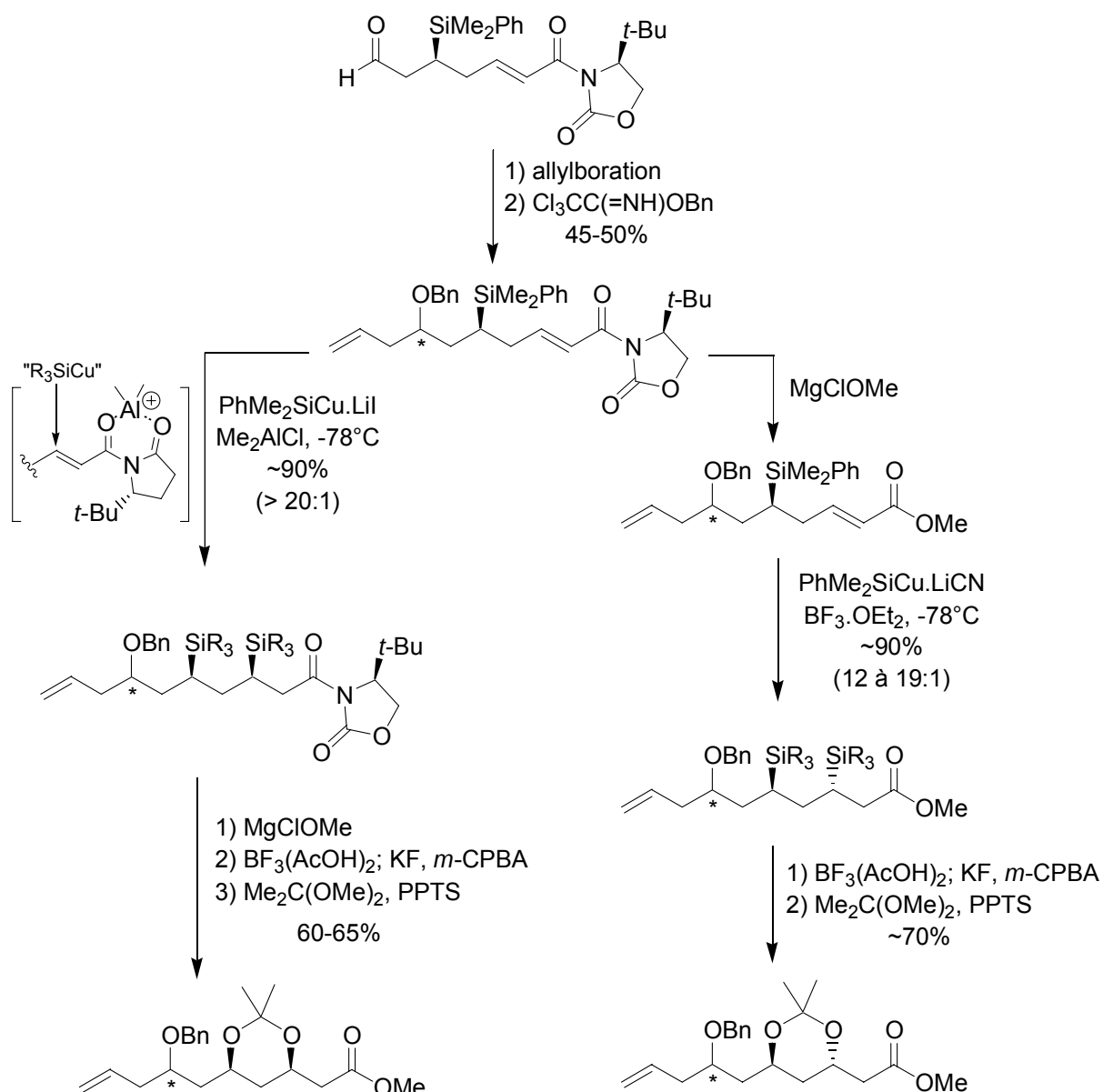


Schéma 14

Le diol-1,3 *syn* est par exemple formé par addition du cuprate silylé sur la face la moins encombrée de l'oxazolidinone, suivie après méthanolyse de la copule chirale d'une double désilylation oxydante tandis que le diol-1,3 *anti* est obtenu après addition diastéréosélective 1,3-*anti* par rapport au groupement phényldiméthylsilyl du cuprate silylé sur l'ester méthylique dérivé de l'imide, suivie d'une double désilylation oxydante.

Cette méthode a notamment été appliquée à la synthèse du fragment C1-C10 de la Nyastatine A₁³⁵ ainsi qu'à celle du fragment C11-C28 du RK-397.³⁶

S'inspirant des travaux de Tietze³⁷ et de ceux de Oshima et Utimoto,³⁸ la stratégie de A. B. Smith III pour construire des polyols consiste à coupler dans le même ballon un silyldithiane (jouant le rôle d'agrafe) avec deux époxydes différents, *via* un réarrangement 1,4 de Brook contrôlé par le solvant.³⁹

La méthode implique la lithiation du 2-(*tert*-butyldiméthylsilyl)-1,3-dithiane suivie de l'addition de l'un des époxydes électrophiles. L'ajout de HMPT ou de DMPU provoque alors un réarrangement 1,4 de Brook intramoléculaire de l'alcoolate lithié remplaçant la charge négative au pied du dithiane. L'alkylation de ce nouvel anion par un deuxième électrophile fournit un adduit non symétrique dont les deux fonctions hydroxyles sont de surcroît différenciées (Schéma 15).

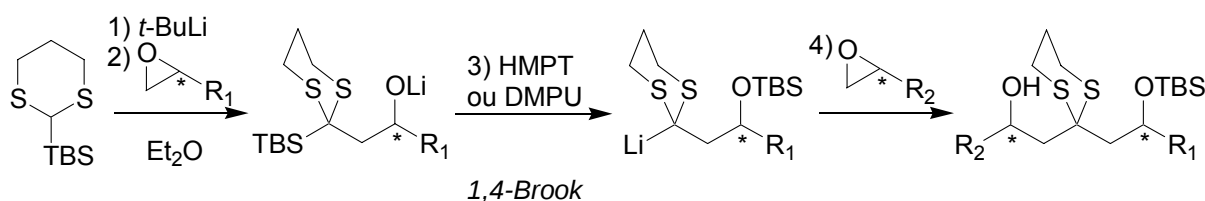


Schéma 15

La fonction cétone protégée peut être régénérée et après réduction dirigée, un triol-1,3,5 de stéréochimie totalement contrôlée est obtenu. Soulignons que le choix des époxydes électrophile, puis celui des conditions de la réduction permet d'accéder à tous les diastéréoisomères du fragment.

Cette méthodologie, qui a été appliquée à la synthèse de différents produits naturels, a également été étendue à l'assemblage de cinq composants pour former, dans le même pot quatre liaisons C-C. Un couplage de ce type à cinq composants a entre autre permis d'obtenir de manière concise le trisacétonide de Schreiber, fragment C16-C28 des Mycotocines A et B (Schéma 16).⁴⁰

³⁵ Schneider, C. ; Rehfeuter, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9-12.

³⁶ Schneider, C. ; Tolksdorf, F. ; Rehfeuter, M. *Synlett* **2002**, 2098-2100.

³⁷ Tietze, L. F. ; Geissler, H. ; Gewert, J. A. ; Jakobi, U. *Synlett* **1994**, 511-512.

³⁸ a) Shinokubo, H. ; Miura, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1951-1954.

b) Shinokubo, H. ; Miura, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *Tetrahedron* **1996**, 52, 503-514.

³⁹ a) Smith, III, A. B. ; Boldi, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6925-6926. b) Smith, III, A. B. ; Pitram, S. M. ; Boldi, A. M. ; Gaunt, M. J. ; Sfougataakis, C. ; Moser, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14435-14445.

⁴⁰ Smith, III, A. B. ; Pitram, S. M. *Org. Lett.* **1999**, 1, 2001-2004.

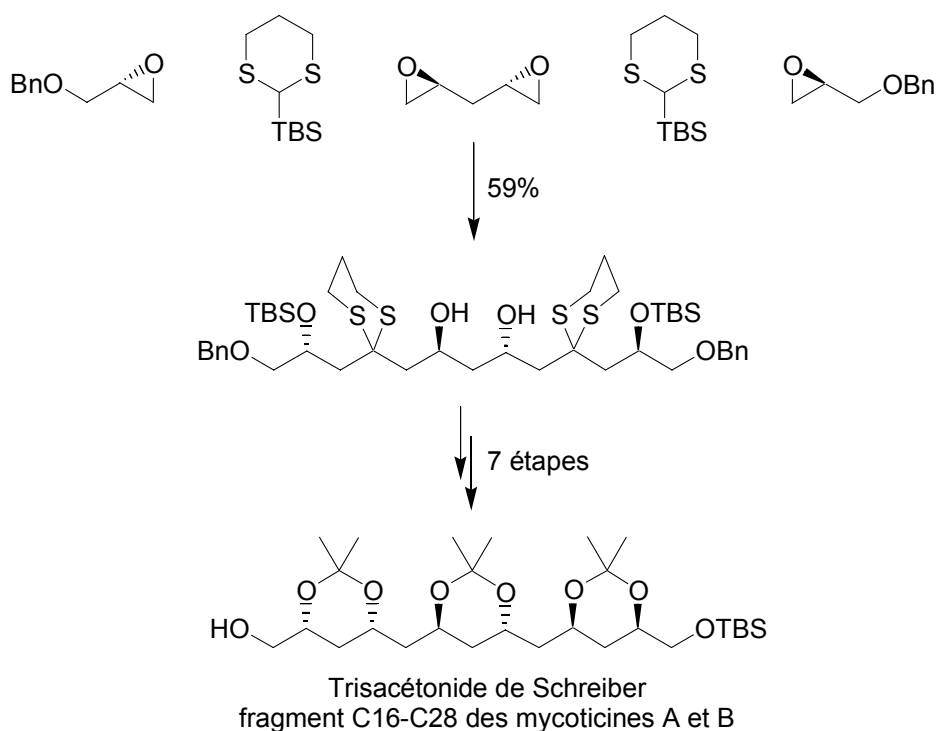


Schéma 16

Leighton emploie une réaction tandem de silylformylation⁴¹ et d'allylsilylation intramoléculaires à partir d'alcools homoallyliques pour construire des triols-1,3,5 *syn,syn* (Schéma 17).⁴²

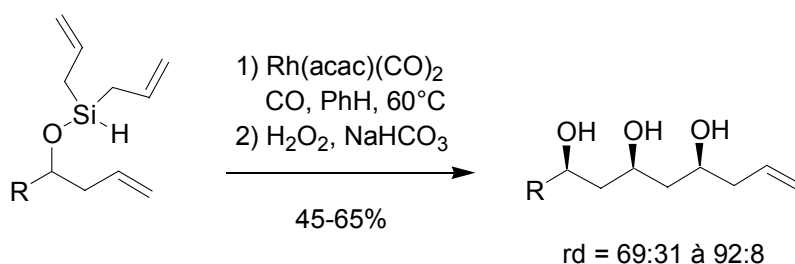


Schéma 17

La première étape de silylation intramoléculaire de l'oléfine, catalysée par un complexe de rhodium (I), conduit à un β -silylaldéhyde tendu au sein duquel l'acide de Lewis qu'est le silicium se complexe à l'aldéhyde. Le silicium pentacoordiné se place alors au centre d'une bipyramide trigonale, relâchant la tension de l'oxasilacyclopentane. Le transfert de l'un des groupements allyles sur le carbonyle s'effectue alors de manière diastérosélective pour former le triol (Schéma 18).

⁴¹ Leighton, J. L. ; Chapman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12416-12417.

⁴² a) Zacuto, M. J. ; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8587-8588. b) Zacuto, M. J. ; O'Malley, S. J. ; Leighton, J. L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8889-8900.

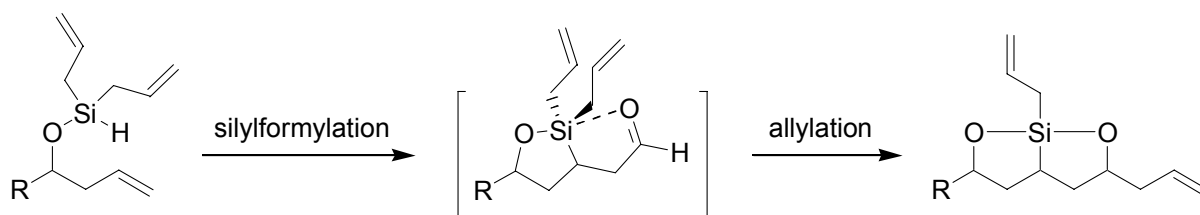


Schéma 18

Une oxydation de Tamao conduit alors aux triols-1,3,5 *syn, syn* très majoritairement (diastéréosélectivités *syn, syn*/autres diastéréoisomères 69:31 à 92:8). Soulignons que cette méthode originale a été appliquée avec succès à la synthèse formelle de la Mycoticine A.⁴³

De la même manière, le concept a été étendu au transfert d'un groupement crotyle *via* une réaction tandem de silylformylation et de crotylsilylation intramoléculaires (Schéma 19).⁴⁴ Les diastéréosélectivités au niveau de la formation du triol-1,3,5 sont alors comparables à celles obtenues lors du transfert d'allyle.

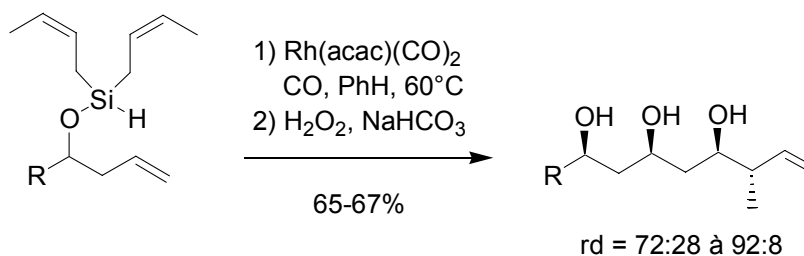


Schéma 19

Une autre méthode développée par Leighton repose sur une réaction d'oxymercuration diastéréosélective qui permet de mettre en place un diol-1,3 *syn* protégé,⁴⁵ suivie d'une formylation de l'organomercurique⁴⁶ puis d'une allylboration. Ces trois étapes successives permettant la synthèse d'un triol-1,3,5 ont été appliquées de manière itérative à la synthèse du pentaéther de *Tolypothrix* (Schéma 20).⁴⁶

⁴³ Dreher, S. D. ; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 341-342.

⁴⁴ Zacuto, M. J. ; O'Malley, S. J. ; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7890-7891.

⁴⁵ a) Sarraf, S. T. ; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 403-405. b) Dreher, S. D. ; Hornberger, K. R. ; Sarraf, S. T. ; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3197-3199.

⁴⁶ Sarraf, S. T. ; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3205-3208.

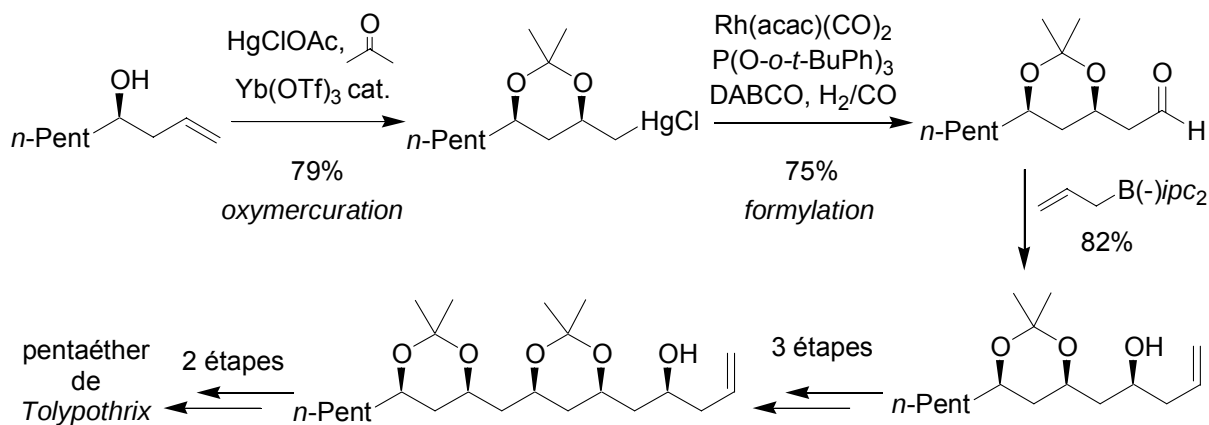


Schéma 20

Enders utilise une réaction d' α,α' -bisalkylation d'hydrazones SAMP ou RAMP⁴⁷ pour synthétiser de manière énantio- et diastéréosélective des diols-1,3 *anti* protégés.⁴⁸ Appliquée de manière itérative, cette méthodologie peut être exploitée pour synthétiser des polyols-1,3 *anti* énantiosélectivement (Schéma 21).⁴⁹

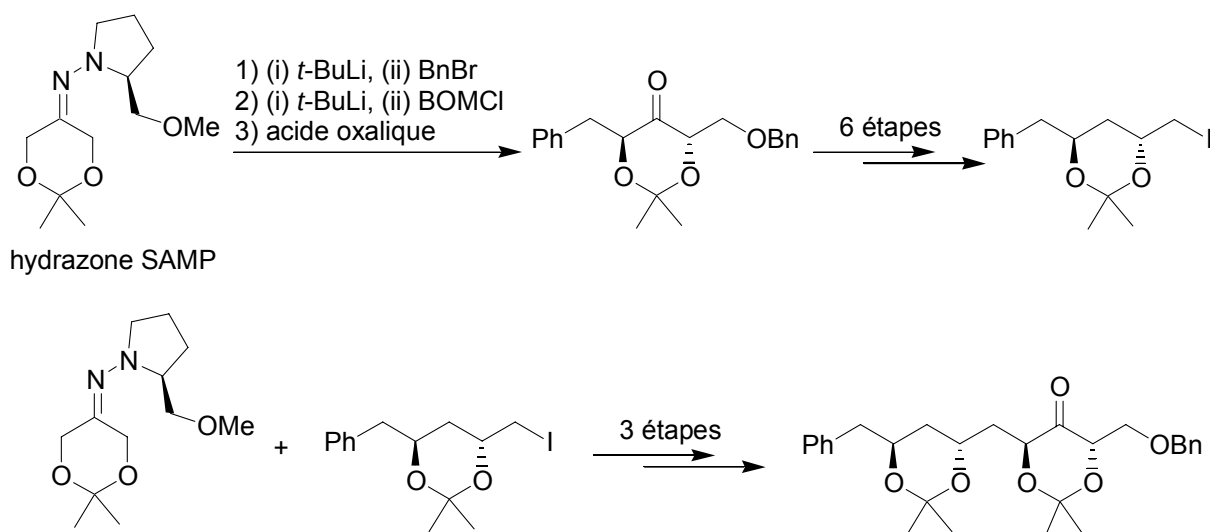


Schéma 21

Le principe repose sur une α,α' -bisalkylation *trans* de l'hydrazone SAMP (ou RAMP) de la 2,2-diméthyl-1,3-dioxan-5-one suivie, après hydrolyse de la copule chirale d'une désoxygénation de la fonction carbonyle. Lorsque le second électrophile employé est le

⁴⁷ Pour une revue sur l'utilisation des hydrazones SAMP/RAMP en synthèse asymétrique, voir : Job. A. ; Janeck, C. F. ; Bettray, W. ; Peters, R. ; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253-2329.

⁴⁸ Enders, D. ; Hundertmark, T. ; Lampe, C. ; Jegelka, U. ; Scharfbillig, I. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2839-2849.

⁴⁹ Enders, D. ; Hundertmark, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4169-4172.

chlorure de benzyloxyméthyle, l'adduit formé peut être transformé en dérivé iodé pour être engagé par la suite comme électrophile pour alkyler une nouvelle hydrazone...

La synthèse de polyacétates par McDonald repose sur des réactions de couplages croisés entre un alcyne et un époxyde possédant une fonction alcyne terminale protégée pour conduire à un diyne.⁵⁰ L'hydratation de la fonction alcyne interne par iodocyclisation⁵¹ suivie d'une déshydroiodation radicalaire conduit à une β -hydroxycétone qui peut être réduite de façon dirigée en diol-1,3 *syn* ou *anti*. En fonction des modules de départ (facilement accessibles à partir d'un précurseur commun) et des conditions de la réduction, tous les stéréoisomères sont accessibles (Schéma 22).

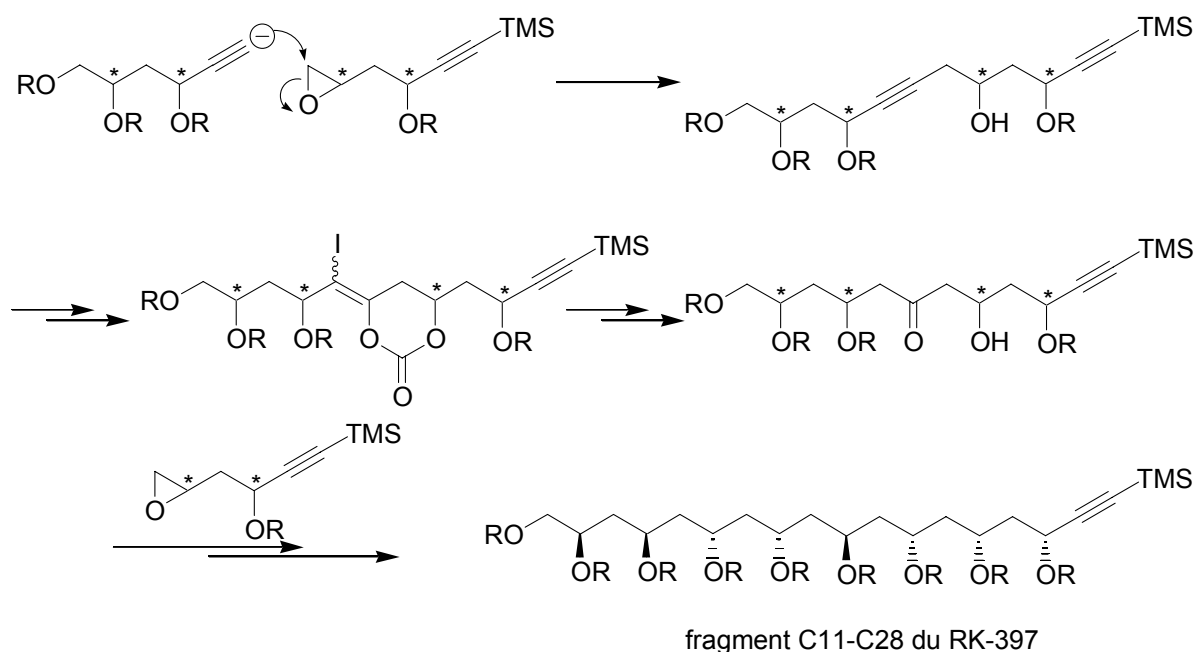


Schéma 22

La synthèse totale du macrolide RK-397 a été achevée en utilisant de manière itérative une variante de cette approche.⁵²

Récemment, Shibasaki a mis au point une stratégie itérative permettant la synthèse énantiosélective de tous les stéréoisomères d'un polyacétate (Schéma 23).⁵³

⁵⁰ Burova, S. A. ; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8188-8189.

⁵¹ Marshall, J. A. ; Yanik, M. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3798-3799.

⁵² Burova, S. A. ; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2495-2500.

⁵³ a) Tosaki, S.-y. ; Nemoto, T. ; Ohshima, T. ; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 495-498. b) Tosaki, S.-y. ; Horiuchi, Y. ; Nemoto, T. ; Ohshima, T. ; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1527-1544.

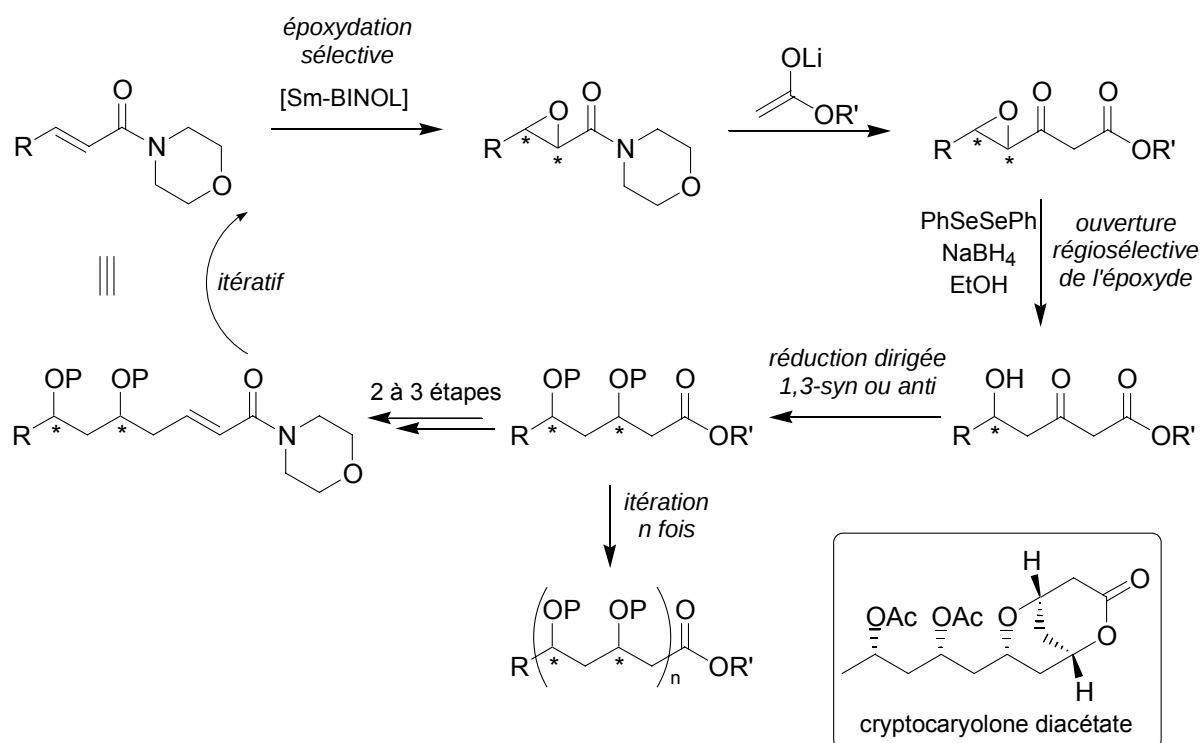


Schéma 23

Cette stratégie repose sur l'époxydation asymétrique, catalysée par un complexe Sm-BINOL-Ph₃As=O, d'un morpholinyll amide α,β-insaturé suivie, après transformation de ce dernier en cétone et ouverture régiosélective de l'époxyde, d'une réduction diastéréosélective de la β-hydroxycétone obtenue. Cette méthodologie a été appliquée de manière itérative à la synthèse de plusieurs produits naturels, notamment celle d'un tétraol, le cryptocaryolone diacétate.

Après ce bref aperçu des différentes méthodes de synthèse diastéréosélective de triols-1,3,5 existant dans la littérature, nous allons exposer dans le chapitre suivant la stratégie que nous avons développée pour élaborer ce type de structures.

Synthèse diastéréosélective de triols-1,3,5

Ce chapitre a fait l'objet de deux publications :

Grimaud, L. ; Rotulo, D. ; Ros-Perez, R. ; Guitry-Azam, L. ; Prunet, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7477-7479.

Rotulo-Sims, D. ; Grimaud, L. ; Prunet, J. *Comptes Rendus Chimie* **2004**, 7, 941-944.

La méthode que nous avons envisagée pour la synthèse de triols-1,3,5 est présentée sur le schéma rétrosynthétique suivant.

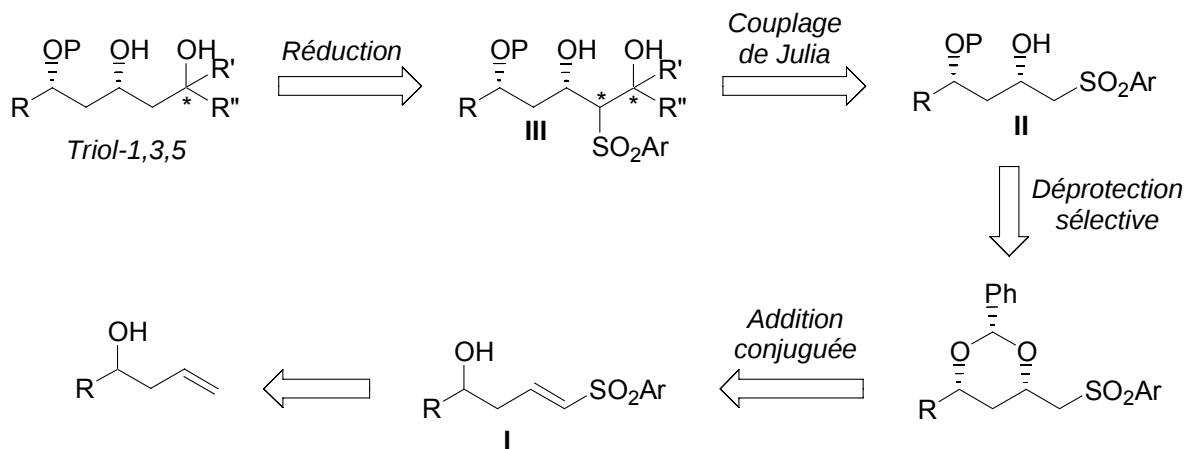


Schéma 24

Nous envisageons dans un premier temps de mettre en place un motif diol-1,3 *syn* par une réaction d'addition conjuguée intramoléculaire sur une vinylsulfone de type **I**, obtenue à partir de l'alcool homoallylique correspondant. Le diol-1,3 *syn* protégé sous forme de benzyldène acétal sera ensuite déprotégé de manière régiosélective pour conduire à une β-hydroxysulfone de type **II**. Puis, un couplage de type Julia entre cette β-hydroxysulfone **II** et un composé carbonyle conduira, après réduction du groupement sulfone, à un triol-1,3,5.

I. Synthèse des β-hydroxysulfones

La construction des β-hydroxysulfones de type **II** a été réalisée en 5 étapes à partir de l'aldéhyde correspondant (Schéma 25).

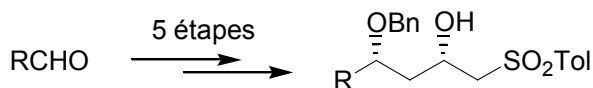


Schéma 25

La première étape de la synthèse a consisté à allonger la chaîne carbonée en introduisant un groupement allyle sur l'aldéhyde. Ceci a été réalisé par une allylation de type Barbier en milieu aqueux⁵⁴ particulièrement facile à mettre en œuvre et a conduit à un alcool homoallylique (Schéma 26).

⁵⁴ Pétrier C. ; Luche, J.-L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 910-912.

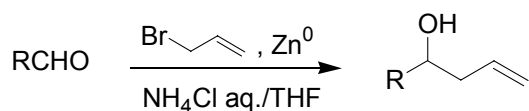
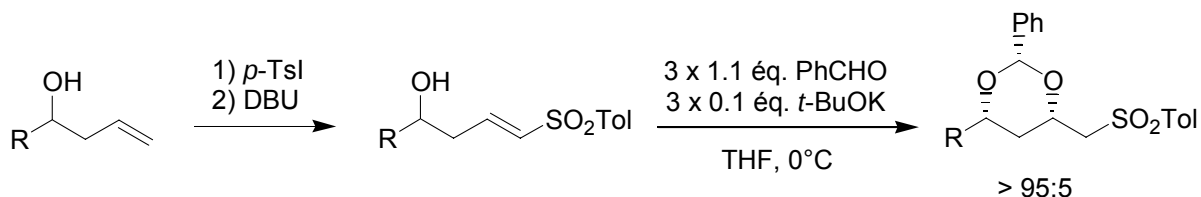
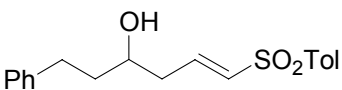
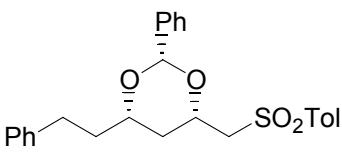
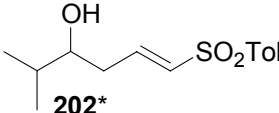
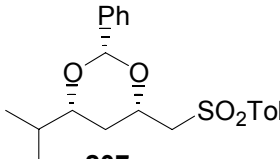
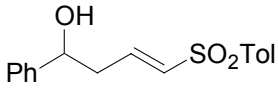
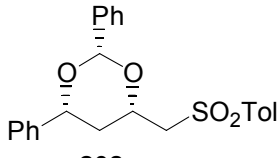
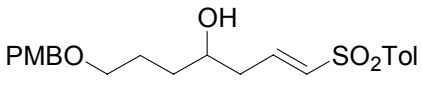
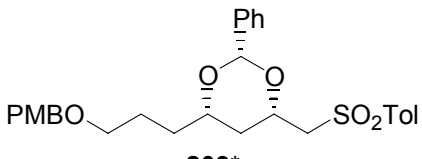
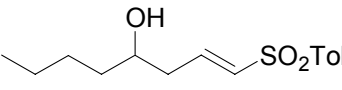


Schéma 26

La fonction sulfone a alors pu être mise en place sur la double liaison sans protection préalable du groupement hydroxyle, par la méthode de Edwards et Craig.⁵⁵



Vinylsulfone	Rdt	Benzylidène acétal	Rdt
 201	92% (2 étapes)	 206	60% (3 étapes)**
 202*	100% (2 étapes)	 207	82% (3 étapes)**
 203	39% (2 étapes)	 208	32% (3 étapes)**
 204*	86% (2 étapes)	 209*	60% (1 étape)***
 205****	84% (2 étapes)	non synthétisé	-

* la synthèse des composés **202**, **204**, **209** est décrite par Laurence Grimaud, *Thèse*, Ecole Polytechnique, **1999** –

** l'addition conjuguée a été réalisée sur la vinyl sulfone non purifiée – *** l'addition conjuguée a été réalisée sur la vinyl sulfone purifiée – **** le composé **205** est utilisé dans le chapitre suivant page 69.

Tableau 1

⁵⁵ Craig, D. C. ; Edwards, G. L. ; Muldoon, C. A. *Synlett* **1997**, 1318-1320.

Les vinylsulfones *E* **201-205** ont ainsi été formées par iodosulfonylation radicalaire de la double liaison en présence d'iodure de *para*-toluène sulfonyle suivie d'une déshydroiodation en milieu basique des deux β -iodosulfones diastéréoisomères intermédiaires (Tableau 1).

L'introduction de cette fonction sulfone permet, dans un premier temps, d'installer l'accepteur de Michael nécessaire à la formation du diol-1,3 *syn* par la méthode précédemment développée par D. Evans et J. Prunet⁵⁶ sur des accepteurs de Michael de type esters ou amides de Weinreb, puis d'effectuer le couplage de Julia.

Les diols-1,3 *syn* ont ainsi été obtenus par addition conjuguée intramoléculaire d'un hémiacétalate, formé *in situ* à partir de benzaldéhyde et d'une quantité catalytique de *tert*-butylate de potassium, sur la double liaison conjuguée des vinylsulfones **201-204** (Tableau 1 et Schéma 27).

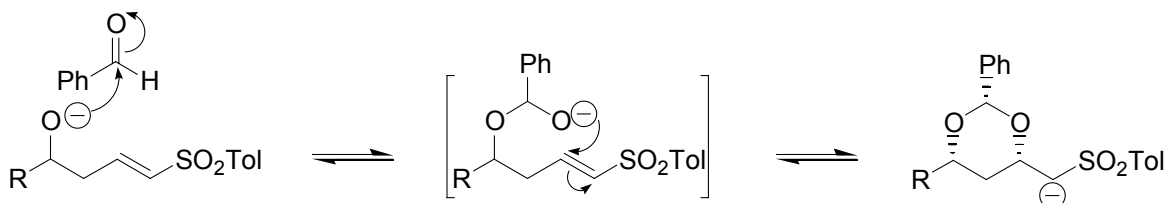


Schéma 27

Cette réaction sous contrôle thermodynamique nous a fourni les composés **206-209** comportant tous leurs substituants en position équatoriale (Figure 3) avec de bons rendements et d'excellentes sélectivités.

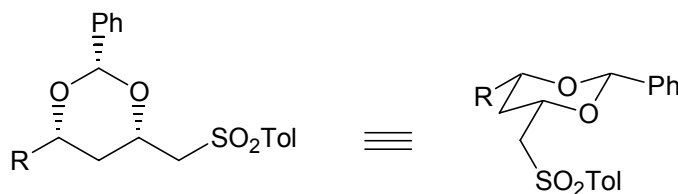


Figure 3

Ces diols protégés **206-209** ne peuvent cependant être directement utilisés pour effectuer le couplage de Julia, puisque la formation du carbanion au pied de la sulfone serait immédiatement suivie de l'élimination du groupement alcoxy en β reformant ainsi, par rétro-Michael, les vinyl sulfones **201-204** (Schéma 27). Nous avons donc pensé effectuer une déprotection sélective du benzylidène acétal de manière à obtenir, en β du groupement sulfonyle, une fonction alcool libre, non nucléofuge en milieu basique.

⁵⁶ Evans, D. A. ; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2446-2453.

Takano *et coll.* ont montré que 2.5 équivalents de DIBAL-H permettaient de réduire régiosélectivement des benzyldène acétals à proximité d'un alcool benzylé (Schéma 28).⁵⁷

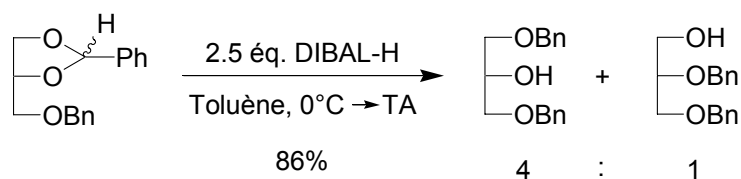
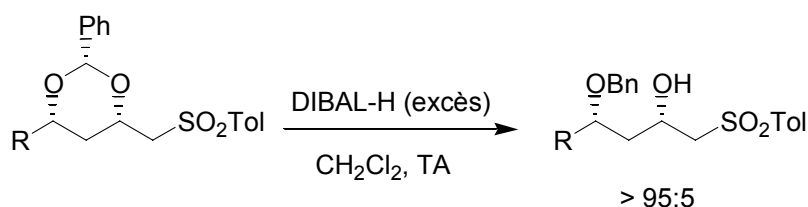


Schéma 28

Nous inspirant de ce résultat, nous avons pu effectuer la réduction de nos benzyldène acétals de manière totalement régiosélective en utilisant un large excès de DIBAL-H (Tableau 2).



Benzyldène acétal	β-hydroxysulfone	Rdt
206	210	83% (96% corrigé)
207	211	93% (99% corrigé)
208	212	87%
209	213	94%

Tableau 2

⁵⁷ a) Takano, S. ; Akiyama, M. ; Sato, S. ; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1983**, 1593-1596. b) Takano, S. ; Kurotaki, A. ; Sekiguchi, Y. ; Satoh, S. ; Hiram, M. ; Ogasawara, K. *Synthesis* **1986**, 811-817.

La régiosélectivité de la réaction provient probablement de la complexation, avant le transfert d'hydrure, de l'atome d'aluminium sur l'un des oxygènes de la sulfone (Schéma 29).^{57a}

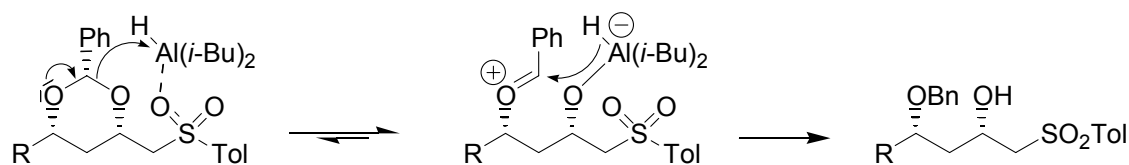


Schéma 29

Nos β -hydroxysulfones **210-213** en main, nous nous sommes alors intéressés au couplage des dianions correspondant sur un aldéhyde ou une cétone.

II. Condensation des β -hydroxysulfones sur un composé carbonylé

II.1. Précédents

Un couplage de Julia entre un dianion de β -hydroxysulfone et un composé carbonylé a précédemment été rapporté dans la littérature. Tanikaga a ainsi obtenu les produits de condensation entre une β -hydroxysulfone et un aldéhyde, en présence de *n*-butyllithium dans le THF, avec des rendements de 45 à 88% et une diastéréosélectivité comprise entre 3:2 et 4:1 (seuls deux des quatre diastéréoisomères qui peuvent *a priori* être obtenus sont effectivement formés) (Schéma 30).⁵⁸

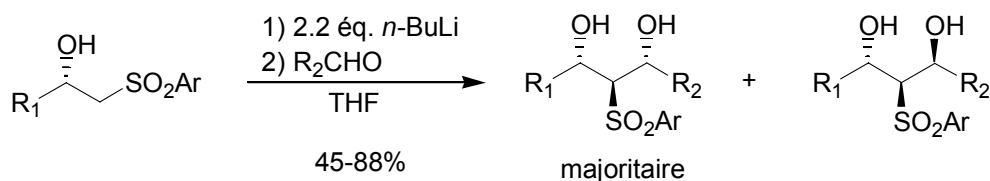


Schéma 30

Dans les mêmes conditions, Kim et son équipe ont réalisé la condensation d'une β -hydroxysulfone dérivée d'un sucre sur la cyclohexanone avec un rendement de 85% et une diastéréosélectivité de 7:3 ainsi que sur différents aldéhydes avec des rendements compris entre 52 et 67% (Schéma 31).⁵⁹

⁵⁸ a) Tanikaga, R. ; Hosoya, K. ; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1987**, 829-832. b) Tanikaga, R. ; Hosoya, K. ; Kaji, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2397-2402.

⁵⁹ Kim, K. S. ; Sohng, J.-K. ; Ha, S. B. ; Cheong, C. S. ; Jung, D. I. ; Hahn, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2847-2850.

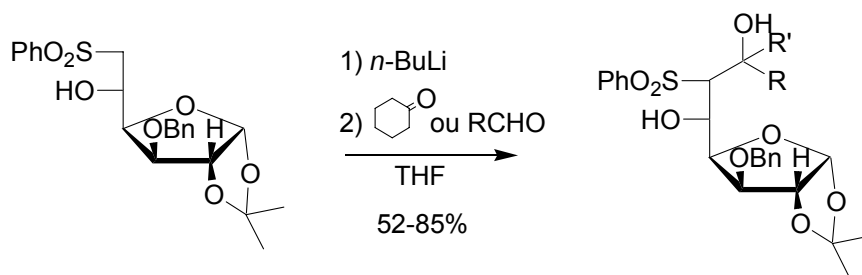
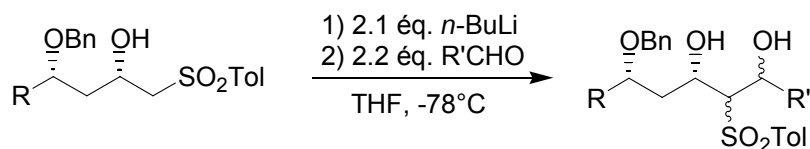


Schéma 31

Nous nous sommes concentrés dans un premier temps sur le couplage des sulfones **210-213** sur un aldéhyde.

II.2. Premiers essais

Les premiers essais de condensation ont été réalisés dans les conditions décrites par Tanikaga.⁵⁸ Ces conditions nous ont fourni les adduits souhaités mais avec des rendements modestes, du fait d'une conversion partielle de la sulfone de départ (Tableau 3), et peu reproductibles. Deux équivalents d'aldéhyde ont été utilisés, ajoutés en deux fois pour essayer d'améliorer la conversion mais sans réel succès.



R	R'	Conversion
Ph(CH ₂)CH ₂	Ph	80%
Ph(CH ₂)CH ₂	<i>i</i> -Pr	29%
<i>i</i> -Pr	Ph	35%

Tableau 3

Au vu de ces résultats, nous avons envisagé de remplacer le groupement benzyle par un autre groupement protecteur. Nous pensions en effet qu'une chélation de l'oxygène benzylé sur le lithium (Figure 4) pouvait défavoriser la réaction en stabilisant le dianion du produit de départ (la réaction est en équilibre) ce qui expliquerait ainsi les écarts de rendements observés notamment par rapport aux condensations de Tanikaga.

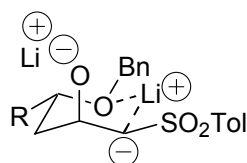


Figure 4

Un groupement silylé, réputé peu complexant, a donc été introduit sur l'hydroxyle en δ du sulfonyle. Par un jeu de protection-déprotection (Schéma 32), les composés **217** et **219** ont ainsi été obtenus à partir de **210**. Dans un premier temps, la fonction hydroxyle en β de **210** a été protégée sous forme d'acétate puis le benzyle a été hydrogéné pour conduire au composé **215** avec un rendement de 73% et à 9% de produit résultant de la migration de l'acétate **215'**. Les deux sulfones **217** et **219** ont été obtenues après silylation de la fonction hydroxyle libre de **215** (formant les composés **216** et **218**) puis clivage de l'acétate.

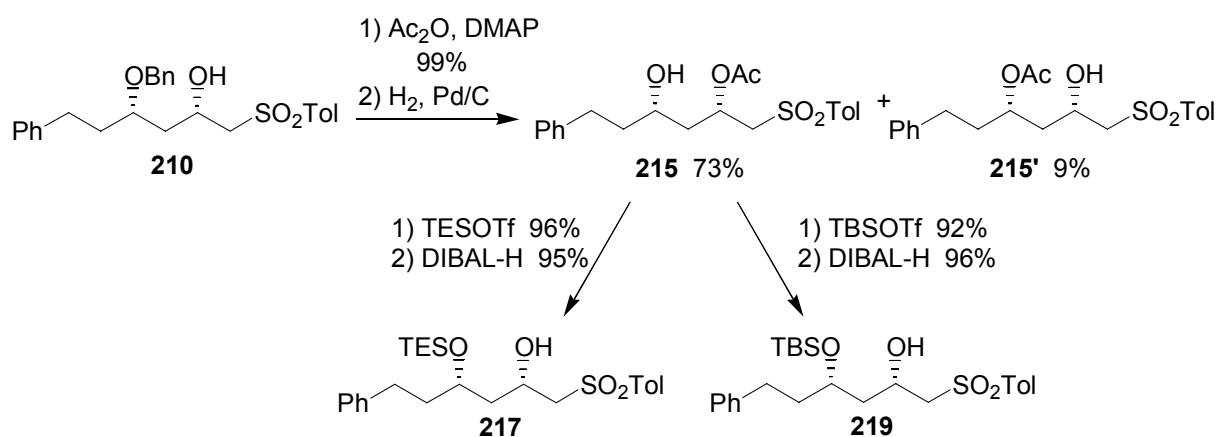


Schéma 32

Cependant, la condensation de ces composés silylés dans les conditions précédemment exposées a procuré des résultats médiocres (Schéma 33), similaires à ceux obtenus pour leur analogue benzylé **210** (29% de conversion pour la condensation de **210** sur l'isobutyraldéhyde).

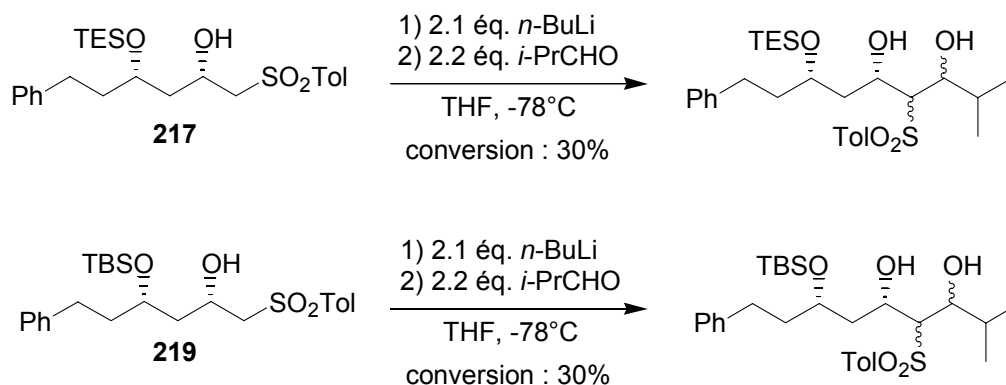
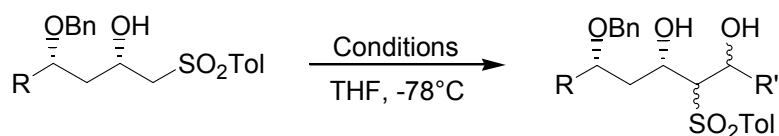


Schéma 33

Ce n'est donc pas la présence du groupement benzyle en δ de la sulfone qui empêche la conversion totale de la sulfone de départ.

II.3. Optimisation

Nous avons alors essayé de modifier les conditions décrites dans la littérature (*n*-BuLi, THF) (Tableau 4).



R	R'	Base	Additif	Conversion	Rdt
Ph(CH ₂)CH ₂	Ph	<i>n</i> -BuLi	TMSCl	0%	-
Ph(CH ₂)CH ₂	Ph	<i>n</i> -BuLi	AcCl	0%*	-
Ph(CH ₂)CH ₂	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -BuLi	LiBr	29%	-
Ph(CH ₂)CH ₂	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -BuLi (addition inverse)		-	29%

* obtention du composé **214**, résultant de l'acétylation de **210**.

Tableau 4

Puisque le couplage entre une sulfone métallée et un composé carbonylé est réversible, nous avons tout d'abord souhaité piéger l'adduit *in situ* afin de déplacer l'équilibre. Cependant, ce piégeage du produit de couplage par du chlorure de triméthylsilyle ou du chlorure d'acétyle ne nous a pas permis d'obtenir l'adduit souhaité ; nous observons en revanche dans ce dernier cas, la formation du composé **214** (Figure 5) provenant de l'acétylation de la fonction hydroxyle de **210**.

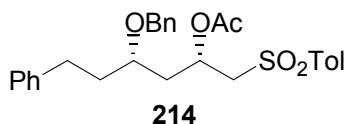


Figure 5

L'ajout d'un additif (LiBr) a fourni des résultats comparables à ceux obtenus sans additif tout comme l'addition inverse, c'est-à-dire l'addition du dianion sur l'aldéhyde.

Hart a montré que le DME permettait dans certains cas d'améliorer le rendement lors du couplage de Julia.⁶⁰ Néanmoins, dans notre cas, le couplage de **210** sur le benzaldéhyde effectué dans le DME n'a pas non plus octroyé de résultats satisfaisants (Schéma 34).

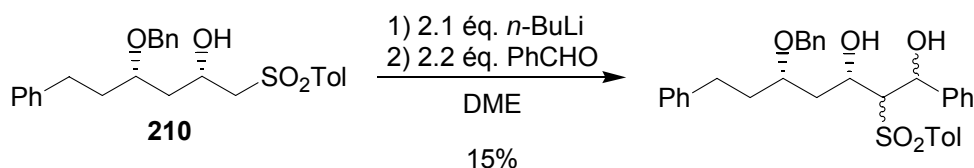
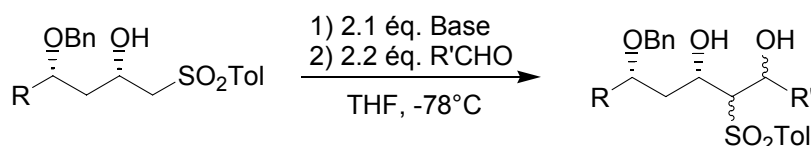


Schéma 34

Nous avons alors envisagé d'autres bases que le *n*-butyllithium pour réaliser la condensation (Tableau 5).



R	R'	Base	Conversion
Ph(CH ₂)CH ₂	<i>i</i> -Pr	Et ₂ NLi	35%
<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -PrMgCl	12%
Ph(CH ₂)CH ₂	<i>i</i> -Pr	PhLi.LiBr	80%

Tableau 5

Le diéthylamidure de lithium qui avait, dans le cadre de la synthèse de la Bafilomycine A₁ réalisée au laboratoire, procuré de bons résultats lors d'un couplage de Julia délicat⁶¹ a conféré des résultats comparables à ceux obtenus avec le *n*-butyllithium.

Quant au chlorure d'isopropyle magnésium, pour lequel nous pouvions espérer éventuellement qu'une chélation de l'adduit formé (Figure 6) évite la rétrocondensation, déplaçant ainsi l'équilibre en faveur du produit souhaité, il fournit une conversion de 12%, encore plus faible qu'avec le *n*-butyllithium. Nous pensons dans ce cas que le magnésium ne stabilise non pas l'adduit formé mais une structure analogue à celle représentée sur la Figure 4 p 47.

⁶⁰ Hart, D. J. ; Wu, W.-L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5283-5286.

⁶¹ Poupon, J.-C. ; Demont, E. ; Prunet, J. ; Férézou, J.-P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4700-4707.

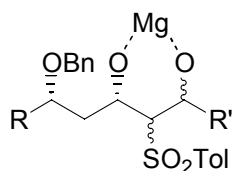


Figure 6

Nous avons alors décidé de nous tourner vers le phényllithium, base qui a été quelquefois – mais rarement – employée lors de couplages de Julia particulièrement délicats.⁶²

A notre connaissance, c'est Masamune qui, en 1990, a rapporté pour la première fois l'utilisation du phényllithium dans le cadre d'un couplage de Julia.⁶³ En effet, alors que de nombreuses bases telles le LDA, le diéthylamidure de lithium, le *n*-butyllithium et le *t*-butyllithium s'étaient avérées inefficaces, le phényllithium lui a permis d'effectuer le couplage de Julia pour achever la synthèse de la Bryostatine 7 (Schéma 35). Plus tard, il a d'ailleurs réutilisé ces conditions lors de la synthèse de la (-)-Calyculine A.⁶⁴

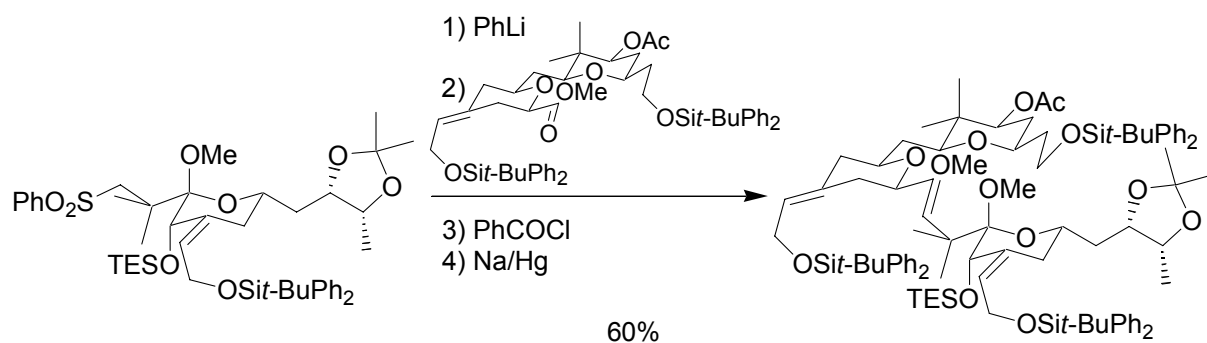


Schéma 35

D'autres groupes ont également eu recours au phényllithium dans ce contexte, notamment celui de Nishiyama et Yamamura⁶⁵ et celui de Hale et Roberts.⁶⁶

Le phényllithium⁶⁷ s'est également avéré être la base de choix dans notre cas. En effet, la conversion est alors quasi-totale (Tableau 5), même en n'utilisant qu'1.2 équivalents d'aldéhyde.

⁶² Le phényllithium est surtout connu pour être une base qui ne donne pas de transferts monoélectroniques.

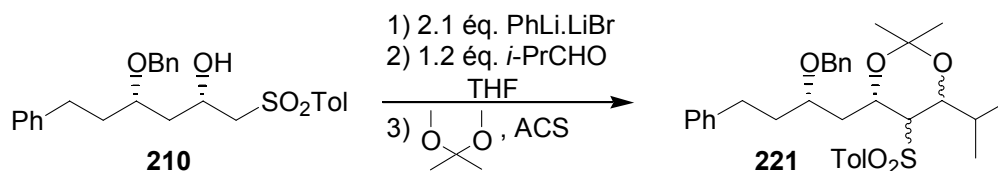
⁶³ Kageyama, M. ; Tamura, T. ; Nantz, M. H. ; Roberts, J. C. ; Somfai, P. ; Whritenour, D. C. ; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407-7408.

⁶⁴ Tanimoto, N. ; Gerritz, S. W. ; Sawabe, A. ; Noda, T. ; Filla, S. A. ; Masamune, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 673-675.

⁶⁵ Ohmori, K. ; Ogawa, Y. ; Obitsu, T. ; Ishikawa, Y. ; Nishiyama, S. ; Yamamura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2290-2294.

⁶⁶ Hale, K. J. ; Frigerio, M. ; Manaviar, S. ; Hummersone, M. G. ; Fillingham, I. J. ; Barsukov, I. G. ; Damblon, C. F. ; Gescher, A. ; Roberts, G. C. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 499-502.

Nous avons ensuite étudié l'influence de la température sur l'équilibre de la réaction (Tableau 6) et avons pu constater qu'il fallait se placer à basse température pour effectuer le couplage car à température ambiante, l'équilibre est en faveur des produits de départ.



Température	Rdt	Rdt Corrigé	Rapport des 4 diastéréoisomères <i>aa/as/ss/sa*</i>
-78°C	76%	93%	67 : 18 : 8 : 7
-78°C → -40°C	78%	90%	65 : 22 : 5 : 8
-78°C → TA	58%	81%	non déterminé

* cette notation est explicitée au paragraphe II.5.

Tableau 6

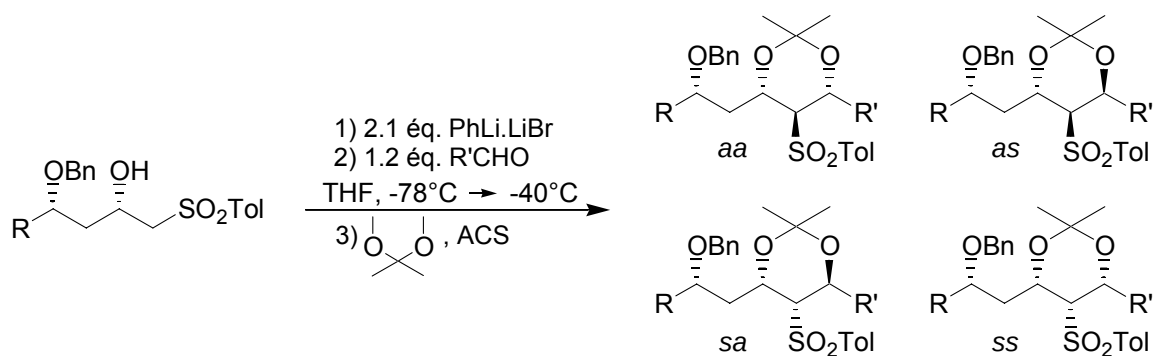
Finalement, nous avons choisi, pour effectuer nos condensations, de former le dianion à -78°C, d'ajouter l'aldéhyde puis de laisser remonter la température du mélange réactionnel jusqu'à -40°C.

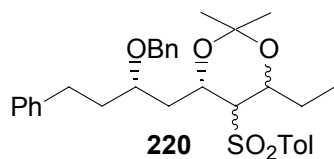
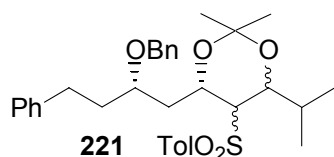
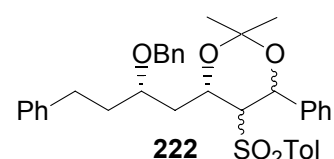
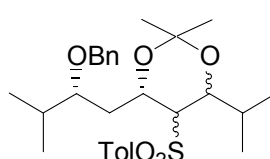
Notons que les acétonides correspondants ont systématiquement été formés à partir du brut réactionnel afin d'une part de faciliter la séparation des adduits de la sulfone de départ et d'autre part de permettre de déterminer les configurations relatives des centres nouvellement formés (cf paragraphe II.5).

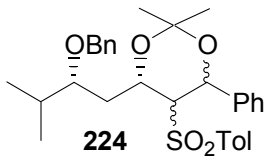
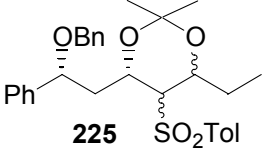
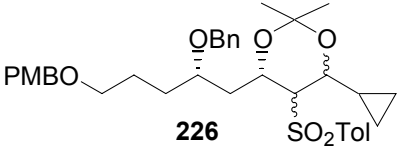
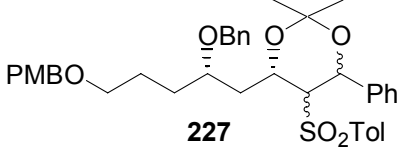
⁶⁷ Nous préparons le phényllithium à partir de bromobenzène et de lithium, dans l'éther ; de ce fait, il contient des sels de lithium (LiBr).

II.4. Quelques exemples...

Ces conditions ont donc été appliquées pour coupler les β -hydroxysulfones **210-213** sur divers aldéhydes commerciaux. Les rendements et les rapports des différents diastéréoisomères obtenus pour ces condensations sont résumés dans le Tableau 7 suivant.



R	R'	Adduit <i>aa/as/sa/ss*</i>	Rdt	Rdt corr.	Triol-1,3,5 <i>syn,syn/syn,anti**</i>
Ph(CH ₂)CH ₂	Et	 220 64 : 23 : 9 : 4	67%	84%	68 : 32
Ph(CH ₂)CH ₂	<i>i</i> -Pr	 221 65 : 22 : 8 : 5	78%	90%	70 : 30
Ph(CH ₂)CH ₂	Ph	 222 78 : 9 : 10 : 3	70%	83%	81 : 19
<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	 223 nd**	76%	95%	nd***

<i>i</i> -Pr	Ph	 224 76 : 17 : 4 : 3	80%	92%	79 : 21
Ph	Et	 225 nd**	75%	-	nd***
PMBO(CH ₂) ₃		 226 68 : 20 : 8 : 4	73%	84%	72 : 28
PMBO(CH ₂) ₃	Ph	 227 74 : 15 : 7 : 4	62%	87%	78 : 22

* rapport déterminé par intégration des spectres RMN ¹H des mélanges de diastéréoisomères adduits obtenus après chromatographie « flash » sur gel de silice – ** triol-1,3,5 *syn,syn* (*aa* + *ss*) ; triol-1,3,5 *syn,anti* (*as* + *sa*) – *** non déterminable par RMN ¹H.

Tableau 7

II.5. ... et la stéréochimie des adduits obtenus

Pour chaque exemple, nous observons la formation de 4 diastéréoisomères (Tableau 7 et Figure 7) dont 2 majoritaires.

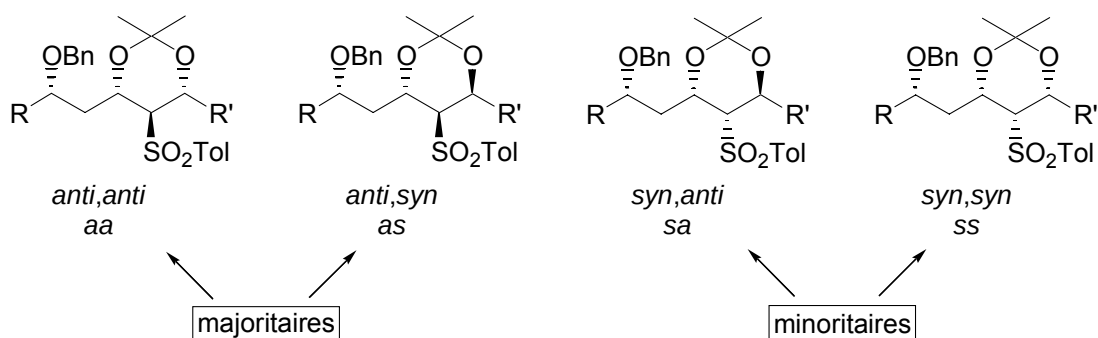


Figure 7

Détermination de la stéréochimie des adduits :

Deux méthodes complémentaires nous ont permis de déterminer la stéréochimie des différents diastéréoisomères à partir des acétonides formés.⁶⁸ D'une part, la méthode utilisée par Tanikaga^{58a} consistant à mesurer les constantes de couplage entre le proton au pied de la sulfone et ses voisins : $J_{trans} = 7-8$ Hz et $J_{cis} \approx 4$ Hz pour les sulfones de Tanikaga (Figure 8) ;

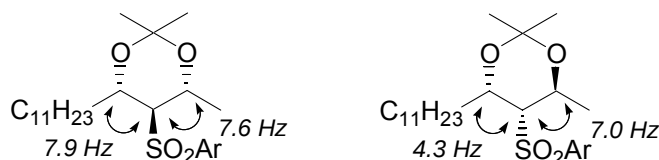


Figure 8

d'autre part, les méthodes de Rychnovsky⁶⁹ et Evans⁷⁰ permettant de déterminer la stéréochimie relative *syn* ou *anti* du diol-1,3 obtenu à partir du déplacement chimique des pics des acétonides en RMN ¹³C.

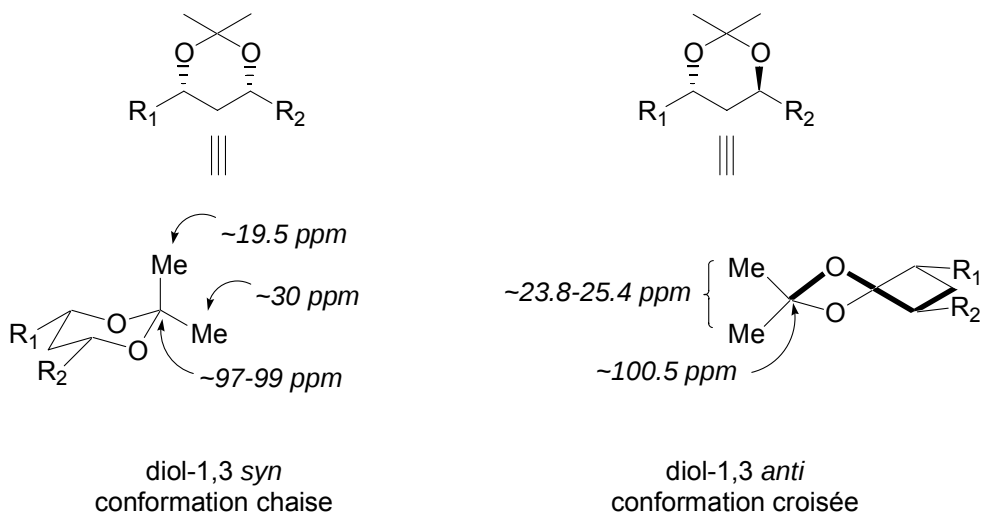


Figure 9

Pour les différents diastéréoisomères formés nous avons ainsi déterminé une fourchette de constantes de couplages J^3_{HH} et de déplacements chimiques en RMN ¹³C (Figure 10).

⁶⁸ Cette stéréochimie est attribuée par analogie ; la conformation préférentielle des produits n'a pas été déterminée.

⁶⁹ a) Rychnovsky, S. D. ; Skaltzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945-948. b) Rychnovsky, S. D. ; Rogers, B. N. ; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9-17.

⁷⁰ Evans, D. A. ; Rieger, D. L. ; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7099-7100.

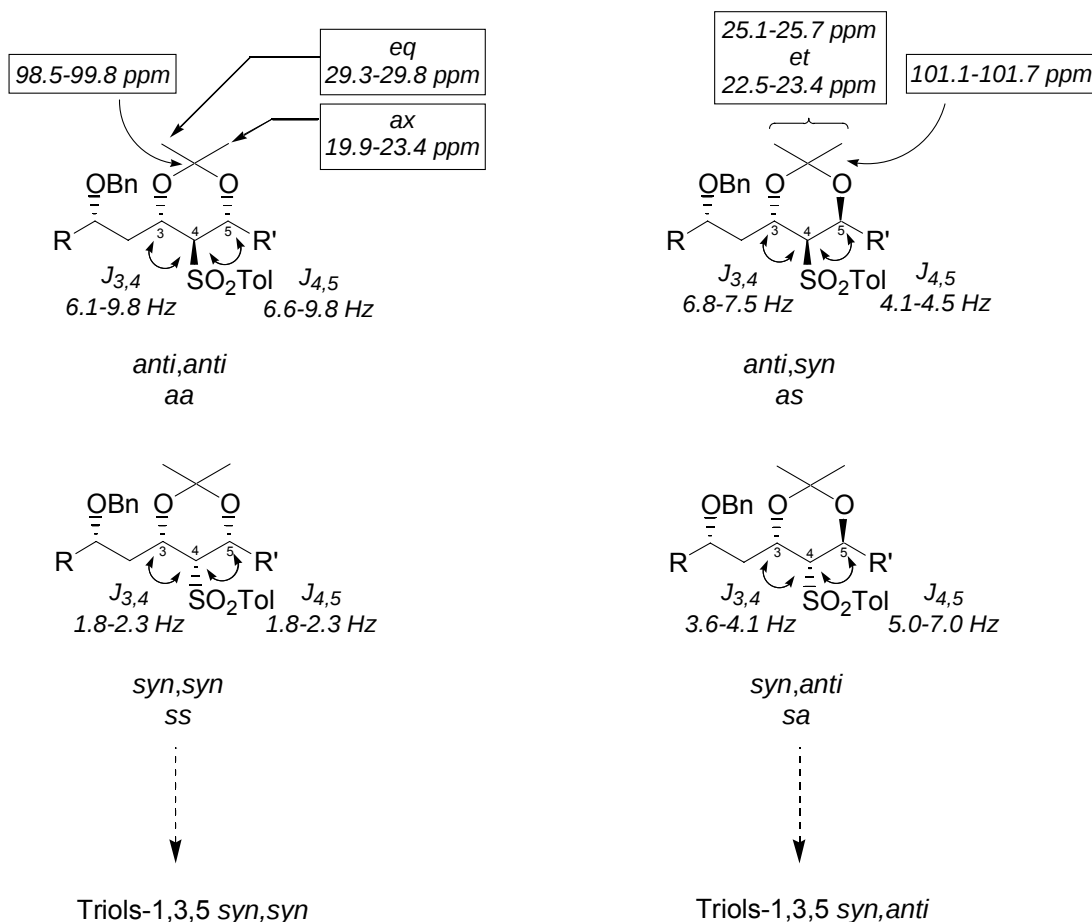


Figure 10

Contrairement à Tanikaga⁵⁸ qui n'obtenait, pour des condensations similaires, que 2 diastéréoisomères, nous observons systématiquement la formation des 4 diastéréoisomères. Les deux diastéréoisomères majoritaires (*aa* et *as*) correspondent aux diastéréoisomères obtenus par Tanikaga.

Pour expliquer la stéréochimie de l'attaque de la sulfone sur l'aldéhyde, Tanikaga propose que le β -hydroxysulfone adopte une conformation antipériplanaire dans laquelle l'alcoolate lithié préfère se coordonner au THF plutôt qu'au groupement sulfone (Schéma 36). Dans cette conformation privilégiée, l'hydrogène le moins encombré, l'hydrogène Pro-(*R*) est déprotoné.

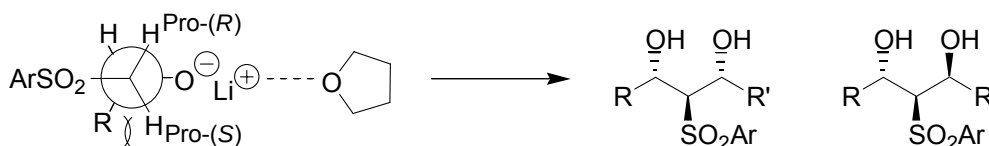


Schéma 36

Pour Tanikaga, cette sélectivité *anti* est exclusive alors que pour tous nos exemples nous obtenons une sélectivité *anti/syn* d'environ 9:1. Nous n'avons pas d'explication quant à cette différence – peut-être le centre asymétrique benzylé jouerait-il un rôle, d'autant qu'il est plutôt bien placé pour chélater le lithium.

Des états de transition de type Zimmermann-Traxler ou de type Newman permettent alors de rationaliser la formation majoritaire du composé *aa* (Schéma 37).

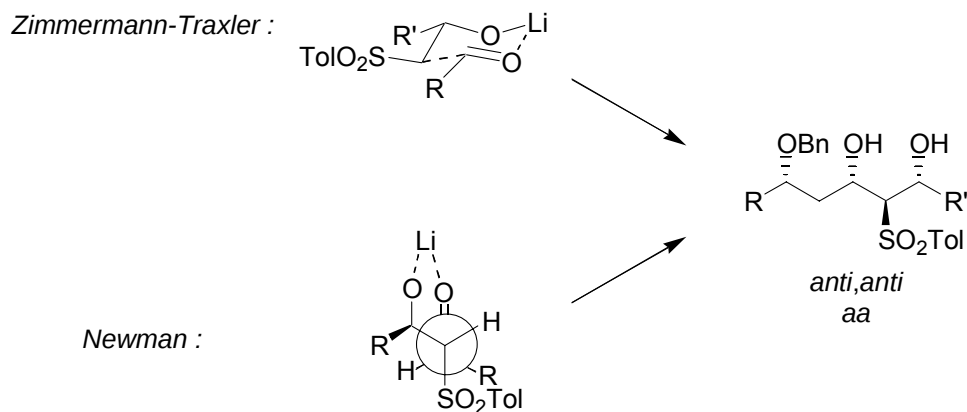


Schéma 37

En fait, seule la sélectivité triol-1,3,5 *syn,syn*/triol-1,3,5 *syn,anti* nous intéresse puisque nous envisageons par la suite de réduire la sulfone, pour obtenir les triols-1,3,5 correspondants (Figure 10). Pour nos exemples, cette sélectivité triol-1,3,5 *syn,syn*/triol-1,3,5 *syn,anti* (*aa+ss/as+sa*) est en général de 7:3 sauf dans le cas du benzaldéhyde pour lequel elle est légèrement meilleure, de 8:2 (Tableau 7).

Nous nous sommes ensuite intéressés au couplage de nos β -hydroxysulfones sur une cétone.

II.6. Condensation sur une cétone

Bien qu'il soit souvent difficile de prédire la réactivité lors du couplage de Julia entre une sulfone métallée et une cétone (l'équilibre étant en général très dépendant de l'encombrement stérique des partenaires),⁷¹ il s'agit dans notre cas de faire réagir un dianion,

⁷¹ a) Markó, I. E. ; Murphy, F. ; Kumps, L. ; Ates, A. ; Touillaux, R. ; Craig, D. ; Carballares, S. ; Dolan, S. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2609-2619. b) Markó, I. E. ; Murphy, F. ; Dolan, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2089-2092.

plus réactif que l'anion classique de Julia, et nous pouvons donc espérer obtenir de bons rendements.

La condensation de **210** sur l'acétone dans les conditions précédemment décrites (PhLi.LiBr, THF) a conduit au composé de condensation **228** sous forme de deux diastéréoisomères avec un rendement plus faible que dans le cas des aldéhydes, bien que la sélectivité soit comparable (Schéma 38).

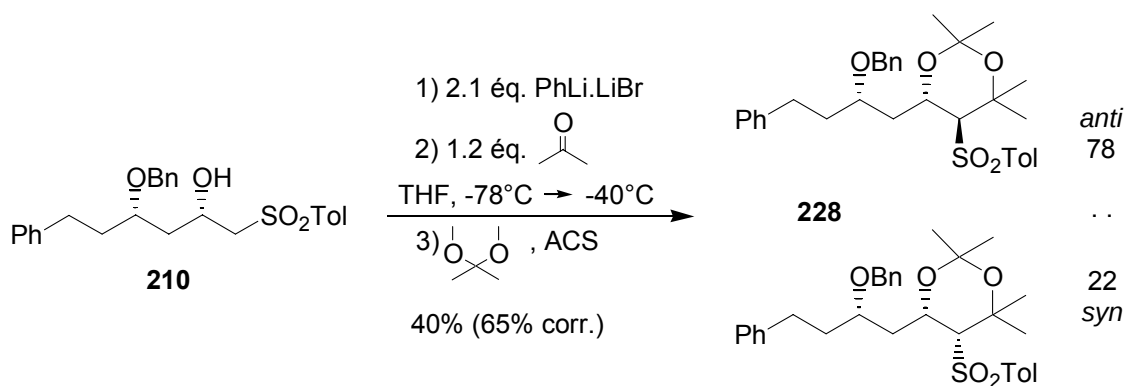


Schéma 38

Etant donné les difficultés précédemment rencontrées pour effectuer ce type de condensation sur un aldéhyde, nous n'avons pas cherché à optimiser d'avantage la réaction pour ce cas particulier et avons préféré nous concentrer sur la réduction des sulfones précédemment obtenues pour conduire aux triols-1,3,5.

III. Désulfonylation réductrice des β -hydroxysulfones obtenues

III.1. Précédents

Au cours des trente dernières années, les sulfones ont été largement utilisées en tant qu'intermédiaires de synthèse, mais les molécules cibles ne comportant pratiquement jamais le groupement sulfone, des méthodes pour éliminer ce groupement sont essentielles.

Différentes méthodes de désulfonylation⁷² ont ainsi été développées, méthodes que l'on peut classer en trois catégories : les désulfonylations réductrices (substitution de la sulfone par un hydrogène), les désulfonylations alkylantes (substitution de la sulfone par un groupement alkyle) et les désulfonylations oxydantes (substitution de la sulfone par un oxygène).

⁷² Pour une revue récente sur les désulfonylations, voir : Nájera, C. ; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10547-10658.

C'est la substitution du groupement sulfonyle par un hydrogène qui est la plus fréquemment mise en oeuvre et divers agents réducteurs sont disponibles pour effectuer cette transformation, certains étant spécifiques de certains types de sulfones, d'autre plus généraux. Les amalgames de métaux et en particulier de sodium restent les plus fréquemment choisis, notamment pour réduire des sulfones très fonctionnalisées, mais on peut citer également les métaux alcalins (Li, Na) dissous dans une amine (ammoniac, éthylamine), ainsi que divers réactifs au nickel...

Nous allons nous contenter ici de donner, à travers quelques exemples, un aperçu des différentes méthodes de désulfonylations réductrices de β -hydroxysulfones et β -alcoxysulfones rencontrées dans la littérature.

Il faut signaler que la réduction de ces substrats est relativement délicate puisque les β -hydroxysulfones et plus encore les β -alcoxysulfones sont sujettes à l'élimination réductrice dans des conditions réductrices, conduisant à l'oléfine correspondante.

Bien que l'amalgame de sodium soit classiquement utilisé lors de la réaction d'oléfination de Julia, dans de rares cas une simple réduction de la sulfone a lieu. C'est le cas par exemple pour Grimm lors de la synthèse du (+/-)-Heliannuol A (Schéma 39),⁷³

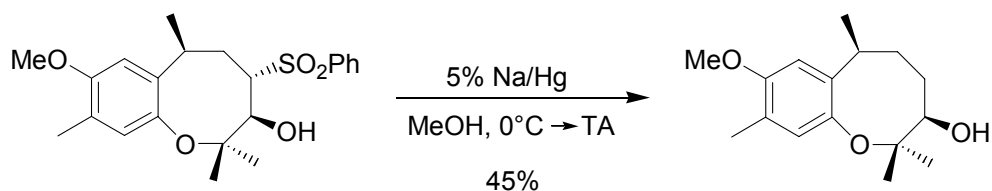


Schéma 39

ou pour Pollini (Schéma 40)⁷⁴ pour la réduction de β -hydroxysulfones,

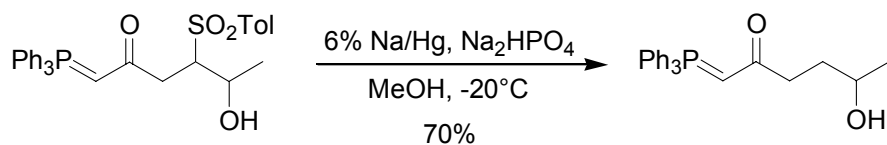


Schéma 40

⁷³ Grimm, E. L. ; Levac, S. ; Trimble, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6847-6850.

⁷⁴ a) Barco, A. ; Benetti, S. ; De Risi, C. ; Marchetti, P. ; Pollini, G. P. ; Zanirato, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 975-986. b) Barco, A. ; Benetti, S. ; De Risi, C. ; Marchetti, P. ; Pollini, G. P. ; Zanirato, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1973-1976.

ainsi que pour celle de quelques β -alcoxysulfones spiro (Schéma 41).⁷⁵

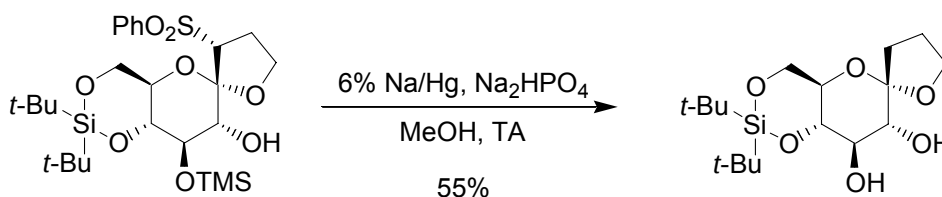


Schéma 41

Le nickel de Raney a été également utilisé à plusieurs reprises, notamment par Fujisawa sur un diol (Schéma 42),⁷⁶

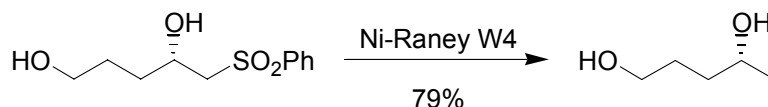


Schéma 42

ou, plus tard, par Oikawa et Ichihara, sur un spirocétal (Schéma 43).^{77,78}

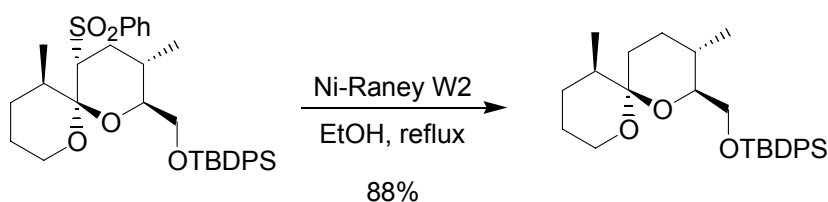


Schéma 43

D'autres réducteurs ont été employés de manière plus anecdotique. Nous pouvons citer entre autre le sodium dans l'éthanol (Schéma 44)⁷⁹ et le magnésium dans le méthanol,⁸⁰ avec lesquels le produit d'oléfination apparaît tout de même en quantités plus ou moins importantes,

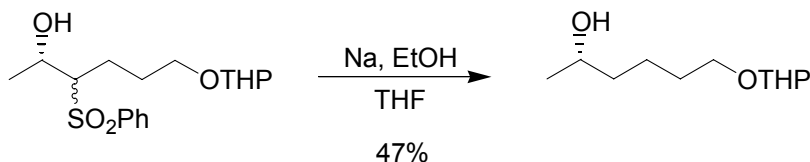


Schéma 44

⁷⁵ Carretero, J. C. ; de Diego, J. E. ; Hamdouchi, C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 15159-15166.

⁷⁶ Sato, T. ; Okumura, Y. ; Itai, J. ; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1988**, 1537-1540.

⁷⁷ a) Oikawa, M. ; Ueno, T. ; Oikawa, H. ; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5048-5068. b) Oikawa, M. ; Oikawa, H. ; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4797-4800.

⁷⁸ a) Oikawa, M. ; Oikawa, H. ; Ichihara, A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6237-6254. b) Oikawa, H. ; Oikawa, M. ; Ichihara, A. ; Kobayashi, K. ; Uramoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5303-5306.

⁷⁹ Kozikowski, A. P. ; Mugrage, B. B. ; Li, C. S. ; Felder, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4817-4820.

⁸⁰ a) Ravindran, B. ; Deshpande, S. G. ; Pathak, T. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1093-1098. b) Wu, J-C. ; Pathak, T. ; Tong, W. ; Vial, J-M. ; Remaud, G. ; Chattopadhyaya, J. *Tetrahedron* **1988**, 44, 6705-6722.

ou bien encore le sodium dissous dans l'ammoniac liquide,⁸¹ le lithium dans l'éthylamine⁸² ou le naphthalénide de sodium.⁸³

Un exemple nous a semblé particulièrement intéressant : il s'agit de la réduction d'une β -hydroxysulfone par le lithium dans l'éthylamine, en présence de *n*-butyllithium (Schéma 45).⁸⁴ En effet, l'élimination réductrice semble favorisée puisqu'elle conduirait à un triène et pourtant les auteurs obtiennent dans ces conditions une simple réduction de la sulfone.

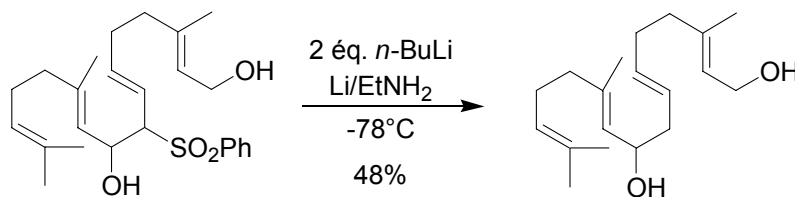


Schéma 45

III.2. Essais de réduction

Nous avons tout naturellement dans un premier temps envisagé de réduire les acétonides précédemment obtenus.

Dans un premier temps, la réduction de **222** par le nickel de Raney W2 nous a octroyé des résultats pour le moins inattendus (Schéma 46). En effet, au bout de 2 h au reflux de l'éthanol en présence de nickel de Raney W2, nous constatons la disparition totale du produit de départ **222**. Les produits formés sont d'une part le composé débenzylé⁸⁵ partiellement racémisé⁸⁶ **229**⁸⁷ et d'autre part, de manière surprenante, le produit résultant de la

⁸¹ Carter, R. ; Hodgetts, K. ; McKenna, J. ; Magnus, P. ; Wren, S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4367-4382.

⁸² Xing, Y. ; Cen, W. ; Lan, J. ; Li, Y. ; Li, Y. *J. Chin. Chem. Soc.* **1999**, 46, 595-600.

⁸³ Bailey, J. M. ; Craig, D. ; Gallagher, P. T. *Synlett* **1999**, 132-134.

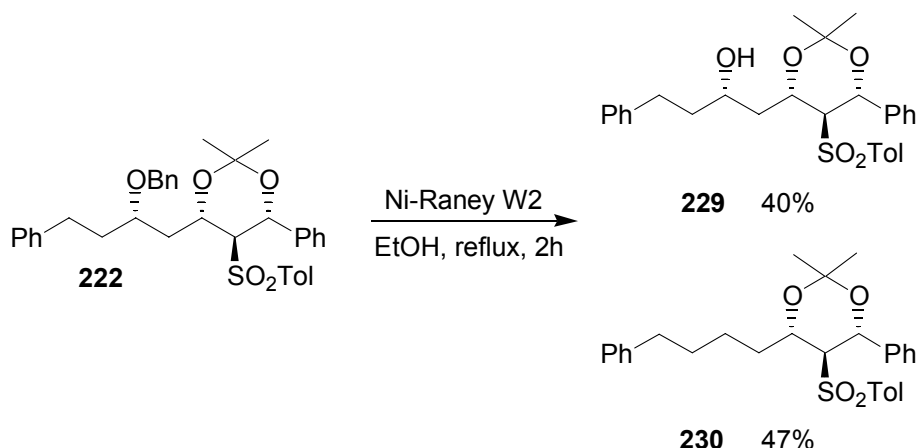
⁸⁴ Kato, T. ; Takayanagi, H. ; Uyehara, T. ; the late Kitahara, Y. *Chem. Lett.* **1977**, 1009-1012.

⁸⁵ Le Nickel de Raney W2 au reflux de l'éthanol est parfois employé pour débenzyler un alcool, même en l'absence de dihydrogène, par exemple : a) Ashworth, P. ; Broadbelt, B. ; Jankowski, P. ; Kocienski, P. ; Pimm, A. ; Bell, R. *Synthesis* **1995**, 199-206. b) Dondoni, A. ; Fantin, G. ; Fogagnolo, M. ; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1439-1446.

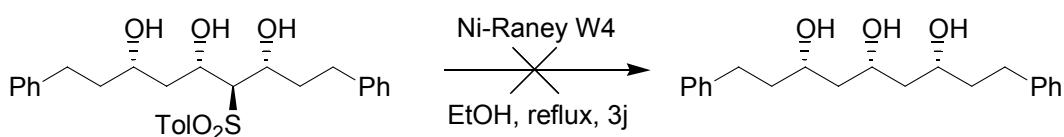
⁸⁶ Il a été observé des cas de racémisation d'alcools secondaires (souvent cycliques) par le Nickel de Raney. Le mécanisme fait probablement intervenir une oxydation de l'alcool en cétone suivie d'une réduction. Par exemple : a) Ishibashi, H. ; So, T. S. ; Okochi, K. ; Sato, T. ; Nakamura, N. ; Nakatani, H. ; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 95-102. b) Pyne, S. G. ; Bloem, P. ; Chapman, S. L. ; Dixon, C. E. ; Griffith, R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1086-1093.

⁸⁷ La structure du composé **229** a été confirmée par RMN ¹H : δ 7.32-7.09 (m, 12H, H-ar), 6.99-6.97 (m, 2H, H-ar), 5.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H-7), 4.76 (td, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H, H-5), 4.03-3.97 (m, 1H, H-3), 3.69 (t,

désoxygénation **230**⁸⁸ (majoritaire) Il faut souligner néanmoins que ces deux composés comportent toujours le groupement sulfonyle.



La réduction d'un triol par le nickel de Raney W4 (plus actif que son homologue W2) ne nous a pas offert de meilleurs résultats puisqu'après 3 jours de reflux, le produit de départ reste largement majoritaire dans le milieu tandis qu'une multitude de sous-produits font leur apparition (Schéma 47).



Le nickel de Raney ne nous semblant pas particulièrement efficace pour effectuer la réduction de nos sulfones, nous avons alors opté pour l'utilisation d'un autre réducteur. Cependant, la réduction de **221** effectuée par le sodium dans l'ammoniaque ou par le naphthalénide de lithium, nous a fourni un mélange d'oléfines inséparables résultant de l'élimination réductrice de la sulfone et de l'acétonide en β , sans aucune sélectivité (Schéma 48).

$J = 10.0$ Hz, 1H, H-6), 3.17 (s, br, 1H, OH), 2.89-2.80 (m, 1H, H-1), 2.78-2.69 (m, 1H, H-1), 2.60 (dt, $J = 14.7$, 2.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.00-1.76 (m, 3H), 1.61, 1.37 (2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

⁸⁸ La structure du composé **230** a été confirmée par RMN ^1H : δ 7.31-7.25 (m, 4H, H-ar), 7.21-7.15 (m, 8H, H-ar), 7.04-7.02 (m, 2H, H-ar), 5.18 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-7), 4.45 (td, $J = 8.5$, 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.51 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-6), 2.70-2.59 (m, 2H, H-1), 2.32 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 4H), 1.50, 1.33 (2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$) et par infrarouge : ν 3086, 3065, 3029, 2995, 2931, 2859, 1598, 1496, 1454, 1381, 1364, 1315, 1302, 1289, 1259, 1208, 1174, 1151, 1109, 1085, 1059, 1030 cm^{-1} . Le spectre infrarouge de **230** ne comporte aucune bande de fonction hydroxyle libre ou de cétone.

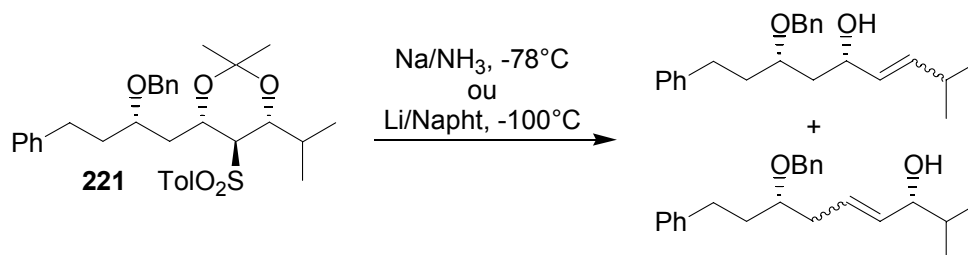


Schéma 48

Ce résultat ne nous a pas tellement surpris et nous avons donc décidé par la suite de déprotéger l'acétonide **221** afin d'effectuer la réduction sur le diol **231** correspondant (Schéma 49).

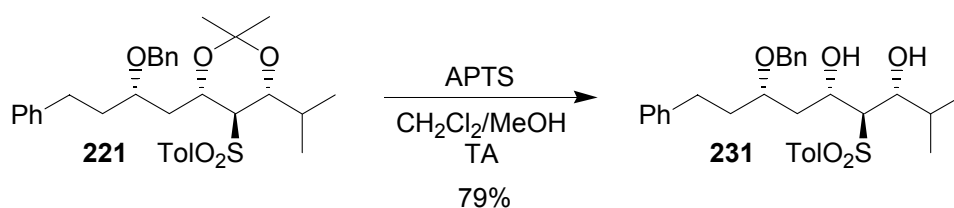
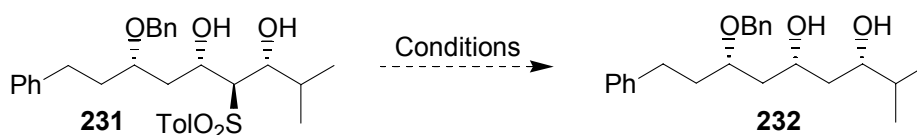


Schéma 49

Deux méthodes de réduction ont alors été examinées (Tableau 8).



Conditions	Résultats
Li/Napht, -78°C	Elimination réductrice
6% Na/Hg, Na ₂ HPO ₄ , TA	Elimination réductrice
6% Na/Hg, Na ₂ HPO ₄ , -78°C → -40°C	Elimination réductrice

Tableau 8

La réduction de la sulfone **231** par le naphthalénide de lithium a conduit, comme pour l'acétonide **221** uniquement aux oléfines résultant de l'élimination réductrice non sélective. L'amalgame de sodium a prodigué le même résultat, même à très basse température. Signalons qu'à -78°C, le composé **231** ne réagit pas et que l'élimination réductrice ne s'effectue qu'à partir de -40°C.

Devant les problèmes posés par ces fonctions hydroxyles libres en β de la sulfone, nous avons décidé, en nous inspirant des travaux de Kato⁸⁴ précédemment mentionnés (Schéma 45), de les déprotoner préalablement à la réduction. Ainsi, la déprotonation de **231** par le *n*-butyllithium suivie de son traitement par une solution de naphthalénide de lithium a fourni le diol **232**⁸⁹ souhaité avec un rendement non optimisé de 44% (Schéma 50) et 45% d'un mélange d'oléfines.

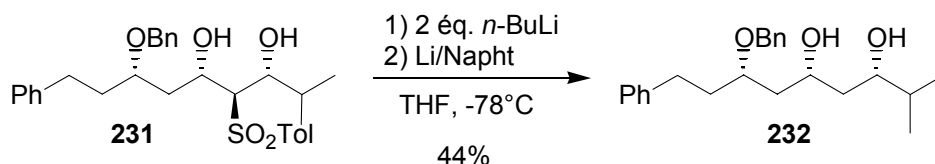


Schéma 50

IV. Conclusions et perspectives

Notre voie de synthèse faisant intervenir un couplage de Julia entre une β -hydroxysulfone et un composé carbonyle nous a ainsi permis d'accéder à des triols-1,3,5 avec une bonne sélectivité *syn,syn* (*syn,syn/syn,anti* 7:3 à 8:2).

Il serait intéressant de procéder à ce type de condensation en série énantiomériquement pure et étudier le rôle qu'aurait un centre asymétrique présent sur l'aldéhyde sur la diastéréosélectivité de la réaction, en particulier, un groupement alcoxy en β sur l'aldéhyde qui permettrait d'obtenir, après réduction de la sulfone un tétraol-1,3,5,7 (Schéma 51).

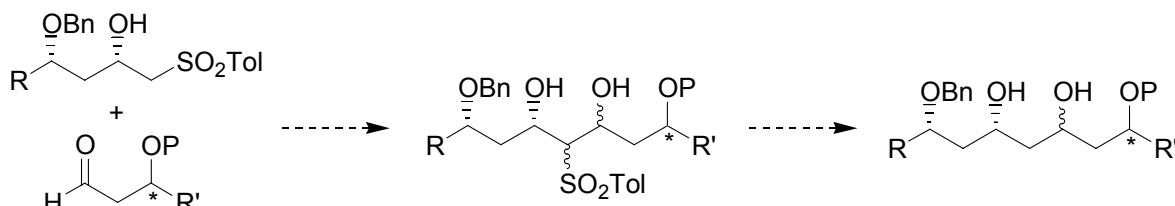


Schéma 51

⁸⁹ A -78°C, le benzyle n'est pas clivé, même en présence d'un excès de réducteur. La déprotection d'un benzyle par le naphthalénide de lithium s'effectue à -25°C : Liu, H.-J. ; Yip, J. ; Shia, K.-S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2253-2256.

Synthèse de motifs diols-1,3 *syn* fonctionnalisés
en α par une double liaison

Parallèlement à notre étude des triols-1,3,5, nous avons envisagé la synthèse de motifs diols-1,3 *syn* fonctionnalisés en α par une double liaison à partir des vinyl sulfones de type **I** précédemment obtenues (Schéma 52).

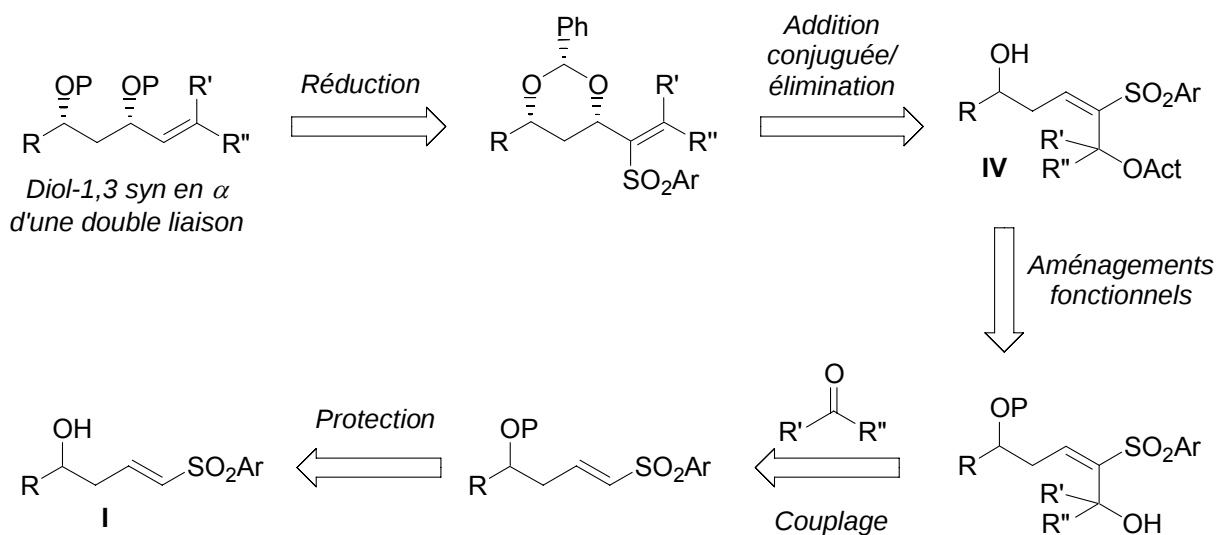


Schéma 52

Dans un premier temps, la construction du squelette carboné sera effectuée par condensation d'une vinyl sulfone protégée – dérivée de **I** – sur un composé carbonylé. Puis, après aménagement fonctionnel de l'adduit en **IV**, une réaction d'addition conjuguée intramoléculaire permettra de mettre en place le motif diol-1,3 *syn* et la double liaison en α . Nous envisageons en effet de réaliser cette addition conjuguée de manière concomitante à l'élimination de la fonction alcool allylique préalablement activé (OAct) pour former, en une étape, d'une part le diol-1,3 *syn* et d'autre part la double liaison en α . Une réduction de la vinyl sulfone ainsi obtenue achèvera la synthèse.

I. Synthèse des précurseurs de l'addition conjuguée

La synthèse de différents précurseurs de type **IV** a été effectuée en 4 étapes, à partir des vinyl sulfones **201**, **203** et **205** précédemment décrites (Schéma 53).

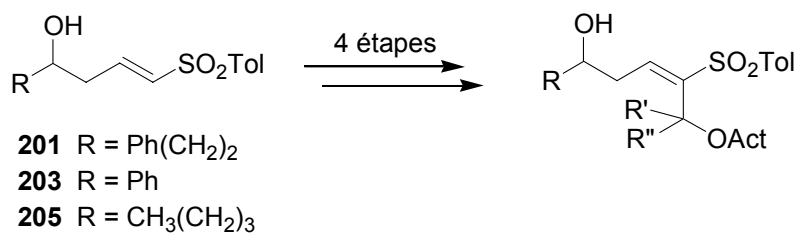


Schéma 53

I.1. Protection

Nous avons protégé la fonction hydroxyle des composés **201**, **203** et **205** avant d'effectuer leur condensation sur un composé carbonyle. Notre choix s'est porté sur un groupement silylé qui, *a priori*, pourra facilement être clivé ultérieurement.

La protection s'est avérée plus délicate que prévue. En effet, dans les conditions classiques de silylation d'un alcool secondaire choisies au départ (chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle, imidazole, DMF), la protection de **201** est lente et s'accompagne d'une isomérisation partielle de la vinyl sulfone en allyl sulfone, thermodynamiquement plus stable (Schéma 54).⁹⁰ Les deux composés allyl et vinyl sulfones silylés ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice.

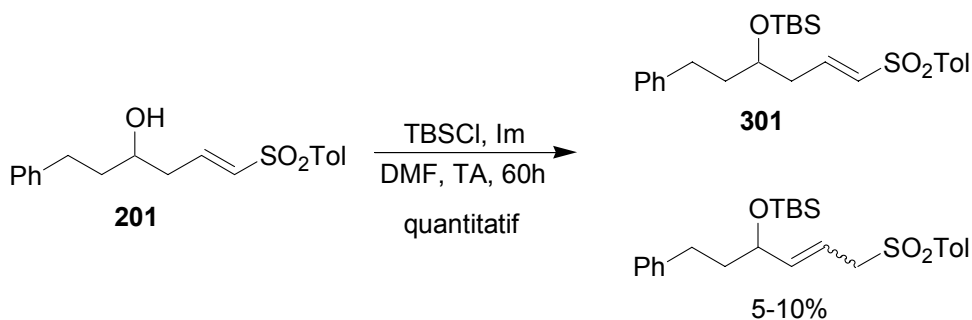


Schéma 54

Pour éviter l'exposition prolongée de la vinyl sulfone de départ à une base, responsable de cette réaction parasite d'isomérisation, nous avons opté pour l'utilisation d'un dérivé silylé plus réactif. La protection a ainsi été effectuée par le triflate de

⁹⁰ Il a été montré que les allyl sulfones sont thermodynamiquement plus stables que les vinyl sulfones correspondantes. Voir : a) Hine, J. ; Skoglund, M. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4766-4770. b) Hine, J. ; Linden, S.-M. ; Wang, A. ; Thiagarajan, V. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2821-2825. c) O'Connor, D. E. ; Lyness, W. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3840-3846.

tert-butyldiméthylsilylé à -78°C et a permis d'obtenir la vinyl sulfone silylée **301** souhaitée (Schéma 55).

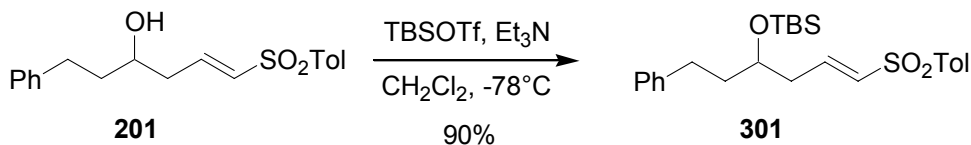


Schéma 55

Dans des conditions similaires, les deux composés **203** et **205** ont ainsi été protégés sous forme d'éther de triéthylsilylé (Schéma 56).⁹¹

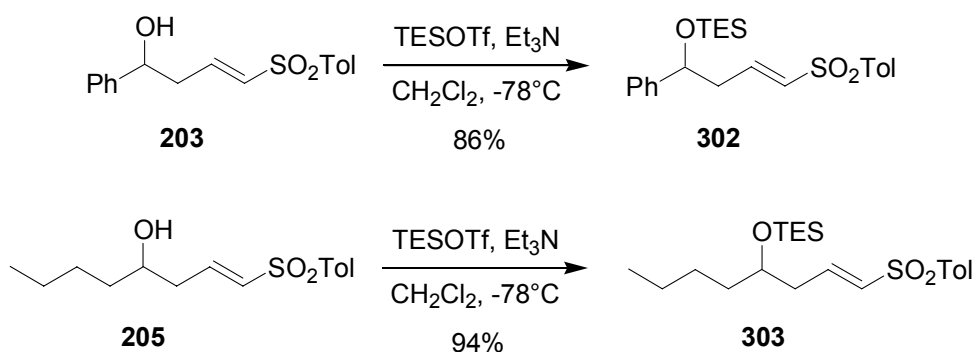


Schéma 56

L'étape suivante a alors consisté à coupler les vinyl sulfones silylées **301-303** obtenues avec un aldéhyde ou une cétone, afin d'obtenir l'alcool allylique correspondant.

1.2. Condensation de vinyl sulfones sur un composé carbonylé : bibliographie

En 1979, Eisch et Galle ont décrit pour la première fois la métallation en α d'une sulfone α,β -insaturée, réalisée par le méthyllithium à -95°C .⁹²

Par la suite, la condensation de diverses vinyl sulfones α -métallées E ⁹³ a été décrite sur différents électrophiles, et notamment – mais, à notre connaissance, par une douzaine de groupes seulement – sur des composés carbonylés. Nous présentons ci-après quelques

⁹¹ Le choix du groupement protecteur silylé (*tert*-butyldiméthyle ou triéthyle) dépend des réactifs disponibles au laboratoire au moment où la réaction a été réalisée.

⁹² Eisch, J. J. ; Galle, J. E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3279-3280.

⁹³ Kleijn et Vermeer ont montré que les vinyl sulfones α -lithiées Z sont configurationnellement moins stables que leurs homologues E : Kleijn, H. ; Vermeer, P. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *302*, 1-4.

exemples de telles condensations sur ces électrophiles de type aldéhydes ou cétones, qui nous intéressent plus particulièrement.

Il faut préciser cependant que, dans presque tous les cas, outre la stabilisation de l'anion formé au pied de la sulfone par l'atome de soufre, d'autres facteurs stabilisants, de deux types selon les substrats, sont à prendre en compte. Il peut s'agir soit d'une chélation intramoléculaire par un groupement complexant convenablement placé dans la molécule tel un groupement MOM, OMe... (Figure 11),^{94,95,96}

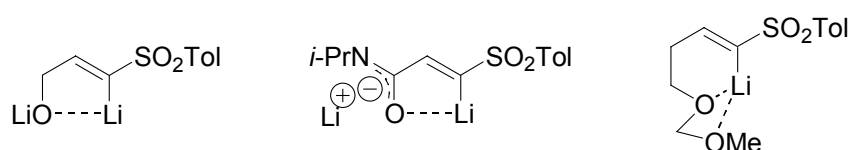


Figure 11

soit d'une stabilisation de nature électronique grâce à la présence d'un groupement phényle ou d'un hétéroatome en β (Figure 12).^{97,98}

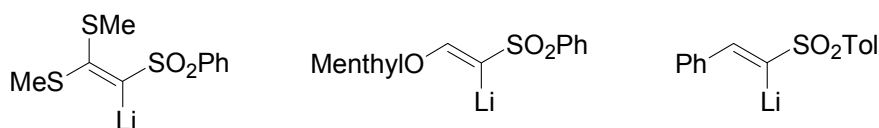


Figure 12

Pour condenser leur vinyl sulfone sur un composé carbonylé, Eisch et Galle préconisaient, dans leur publication originale,⁹² de transmétailler la vinyl sulfone lithiée (obtenue après déprotonation par le méthyllithium à -95°C) par le bromure de magnésium avant d'ajouter l'électrophile. Jackson a appliqué ces conditions opératoires sur le même composé et a ainsi obtenu des rendements compris entre 42 et 70% (Schéma 57).⁹⁹

⁹⁴ Nájera, C. ; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1491-1499.

⁹⁵ Nájera, C. ; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1387-1391.

⁹⁶ Caturla, F. ; Nájera, C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 11449-11464.

⁹⁷ Yamamoto, M. ; Takemori, T. ; Iwasa, S. ; Kohmoto, S. ; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1757-1760.

⁹⁸ a) Padwa, A. ; Bullock, W. H. ; Dyszlewski, A. D. ; McCombie, S. W. ; Shankar, B. B. ; Ganguly, A. K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3556-3564. b) McCombie, S. W. ; Shankar, B. B. ; Ganguly, A. K. ; Padwa, A. ; Bullock, W. H. ; Dyszlewski, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4127-4130.

⁹⁹ a) Jackson, R. F. W. ; Standen, S. P. ; Clegg, W. ; McCamley, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 141-148. b) Jackson, R. F. W. ; Standen, S. P. ; Clegg, W. ; McCamley, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6197-6200.

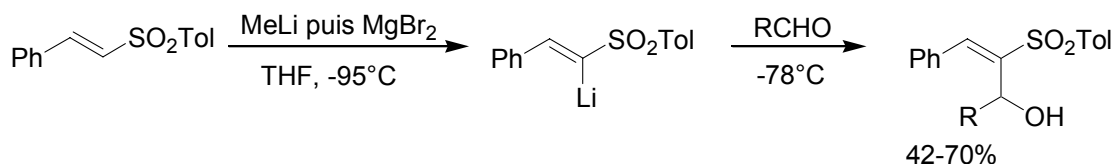


Schéma 57

Le diméthylacétal présenté sur le Schéma 58 est en revanche métallé par le méthyllithium à -20°C puis condensé directement sur différents aldéhydes avec d'excellents rendements.¹⁰⁰

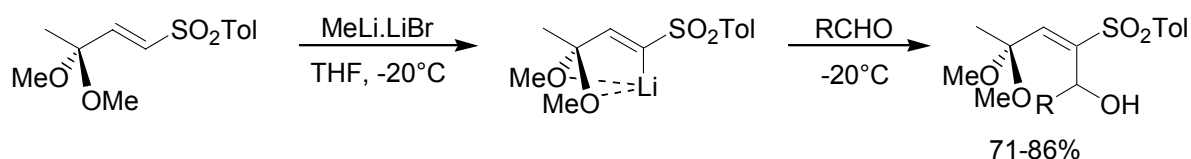


Schéma 58

D'autres lithiens ont également été employés pour ce type de couplage. Nous pouvons citer l'utilisation du *n*-butyllithium, qui a notamment procuré, sur un dérivé méthoxyméthylé⁹⁶ (Schéma 59)

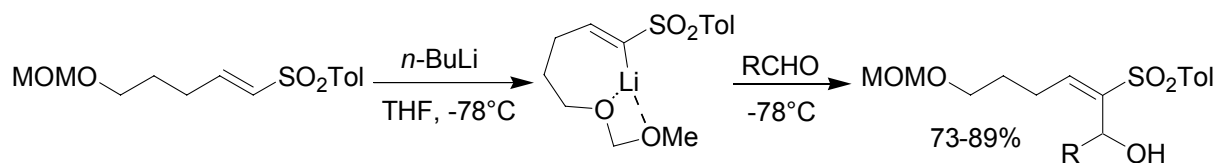


Schéma 59

et sur un disulfure vinylique⁹⁷ (Schéma 60) d'excellents résultats ;

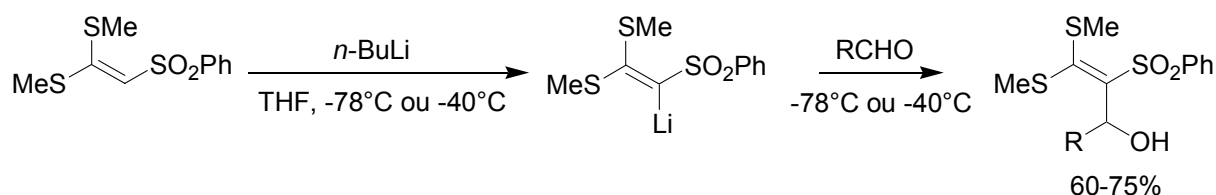


Schéma 60

¹⁰⁰ a) Nájera, C. ; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6709-6712. b) Nájera, C. ; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4708-4715.

ou celle du diisopropylamidure de lithium, en particulier sur un alcool⁹⁶ (Schéma 61) ;

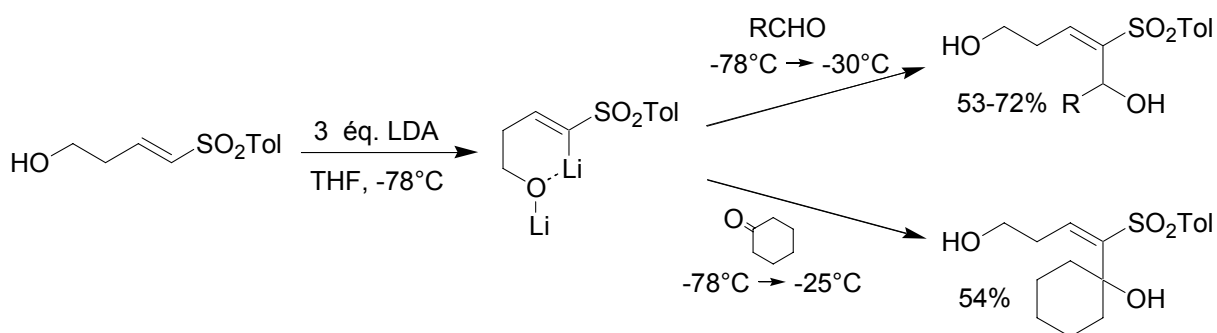


Schéma 61

ou bien encore celle du *sec*-butyllithium (Schéma 62).¹⁰¹

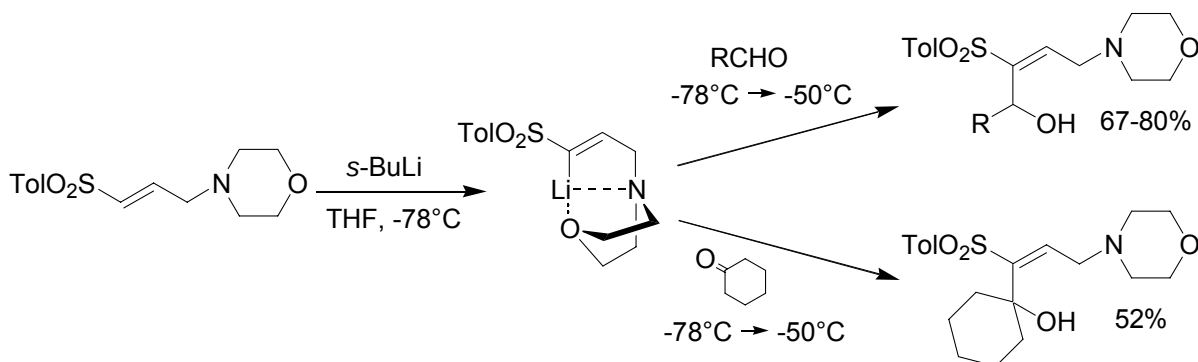


Schéma 62

Un exemple relativement récent qui a plus particulièrement attiré notre attention est présenté sur le Schéma 63. Dans ce cas en effet, d'une part le dianion lithié obtenu après l'ajout de *n*-butyllithium ne semble bénéficier *a priori* d'aucune stabilisation étant donné la géométrie de la molécule, et d'autre part le rendement est excellent sur l'acétone ! Malheureusement, les conditions expérimentales ne sont pas détaillées par les auteurs.¹⁰²

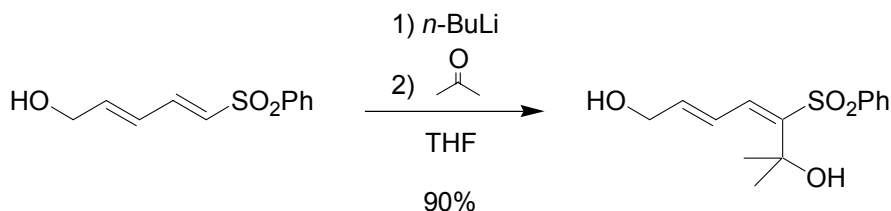


Schéma 63

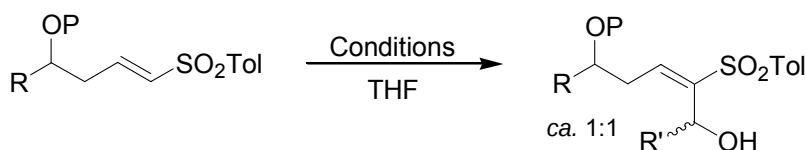
¹⁰¹ Ibáñez, P. L. ; Nájera, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2003-2006.

¹⁰² Urones, J. G. ; Marcos, I. S. ; Garrido, N. M. ; Basabe, P. ; San Feliciano, S. G. ; Coca, R. ; Díez, D. *Synlett* **1998**, 1364-1365.

I.3. Retour sur la synthèse des précurseurs

Condensation des vinyl sulfones protégées **301-303** sur un aldéhyde :

Le premier essai de condensation de **301** sur le propionaldéhyde en présence de *n*-butyllithium nous a fourni l'adduit **304** avec un rendement très encourageant de 57% (Entrée a, Tableau 9). Nous avons alors souhaité optimiser ces conditions en abaissant la température de la réaction (Entrée b) ou en ajoutant le vinylolithien sur l'aldéhyde plutôt que l'aldéhyde sur l'anion (Entrée c), mais les résultats deviennent alors médiocres.



	Sulfone	R'CHO	Conditions	Adduit	Rdt
a	 301	EtCHO	1) 1.1 éq. <i>n</i> -BuLi, -78°C 2) 1.2 éq. R'CHO	304	57%
b			1) 1.1 éq. <i>n</i> -BuLi, -100°C 2) 1.2 éq. R'CHO		32%
c			1) 1.1 éq. <i>n</i> -BuLi, -78°C 2) 1.2 éq. R'CHO (addition inverse)		10%
d		<i>i</i> -PrCHO	1) 1.1 éq. <i>n</i> -BuLi, -78°C 2) 1.2 R'CHO	305	22%
e			1) 1.1 éq. <i>n</i> -BuLi, -78°C 2) 2.4 éq. R'CHO		30%
f	 302	EtCHO	1) 1.1 éq. <i>n</i> -BuLi, -78°C 2) 1.2 éq. R'CHO	306	64%

Tableau 9

D'après ces premiers essais de condensation sur le propionaldéhyde, la lithiation par le *n*-butyllithium à -78°C suivie de l'ajout de l'électrophile conduit aux meilleurs résultats (Entrée a), résultats d'ailleurs plutôt satisfaisants pour le composé **302** puisque dans ces

conditions, l'adduit **306** est isolé avec un rendement de 64% (Entrée f). En revanche, sur un aldéhyde branché comme l'isobutyraldéhyde, le rendement chute fortement et reste médiocre même en utilisant 2.4 équivalents d'électrophile (Entrées d et e).

Afin d'appréhender la stabilité de la sulfone lithiée, nous avons réalisé une « réaction témoin » qui nous a montré que la déprotonation de la vinyl sulfone **301** dans ces conditions s'accompagne d'une dégradation partielle du substrat puisque seuls 66% de **301**¹⁰³ sont alors récupérés après piégeage du lithien par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (Schéma 64).

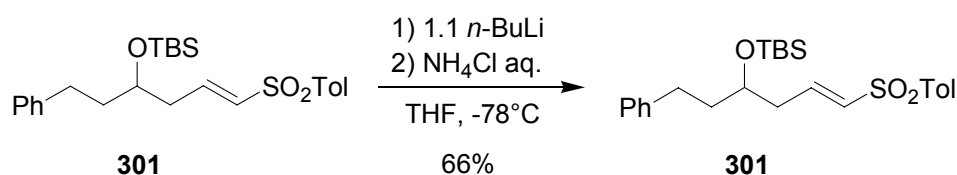
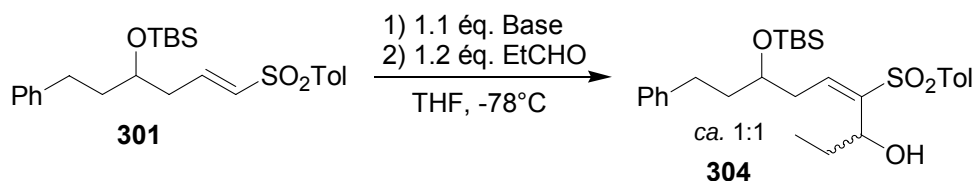


Schéma 64

Nous avons donc essayé de lithier la vinyl sulfone de départ à l'aide d'une autre base que le *n*-butyllithium. Une comparaison de trois bases testées, toutes choses égales par ailleurs, est présentée dans le Tableau 10.



Base	Rdt
<i>n</i> -BuLi	57%
MeLi.LiBr	50%
PhLi.LiBr	74%

Tableau 10

Comme nous pouvons le remarquer, le phényllithium qui avait procuré de très bons résultats dans le cas des condensations de β -hydroxysulfones s'est là encore révélé particulièrement efficace, même sur l'isobutyraldéhyde (Tableau 11). Nous avons donc

¹⁰³ Les sous-produits, récupérés sous forme d'un mélange complexe, n'ont pu être caractérisés.

effectué tous nos couplages dans ces nouvelles conditions. Les résultats sont présentés dans le Tableau 11.

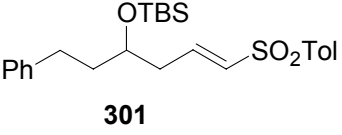
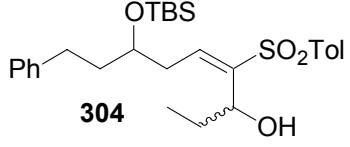
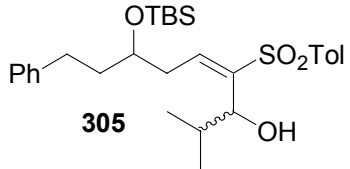
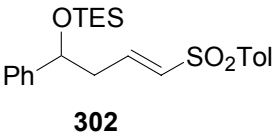
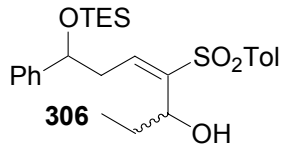
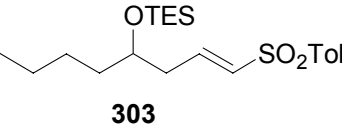
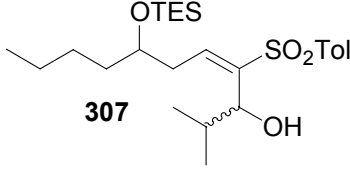
$ \begin{array}{ccc} \text{R}-\text{CH}(\text{OP})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2\text{Tol} & \xrightarrow[\text{THF, -78}^\circ\text{C}]{\begin{array}{l} 1) 1.1 \text{ éq. PhLi.LiBr} \\ 2) 1.2 \text{ éq. R}'\text{CHO} \end{array}} & \text{R}-\text{CH}(\text{OP})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}')-\text{CH}(\text{OH})-\text{SO}_2\text{Tol} \\ & & \text{ca. 1:1} \end{array} $			
Sulfone	R'CHO	Adduit	Rdt
 301	EtCHO	 304	74%
	<i>i</i> -PrCHO	 305	72%
 302	EtCHO	 306	65%
 303	<i>i</i> -PrCHO	 307	83%

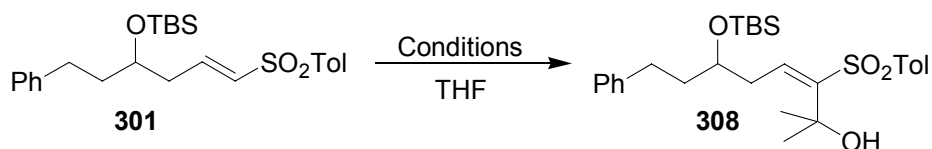
Tableau 11

Il convient de préciser que, dans tous les cas, un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères possibles au niveau du centre asymétrique nouvellement formé est obtenu. Ces deux diastéréoisomères n'ont pu être séparés même lors des étapes ultérieures de la synthèse.

Condensation de la vinyl sulfone **301** sur une cétone :

Nous allons traiter à présent du cas du couplage de **301** avec une cétone. Notre choix s'est porté sur une cétone symétrique, l'acétone, ce qui évite les problèmes liés à la présence de deux diastéréoisomères puisqu'un seul composé **308** est alors formé. Nous avons tout naturellement adopté les conditions précédemment décrites (PhLi.LiBr, THF, -78°C) pour effectuer cette transformation mais le rendement obtenu s'est alors avéré médiocre (Tableau

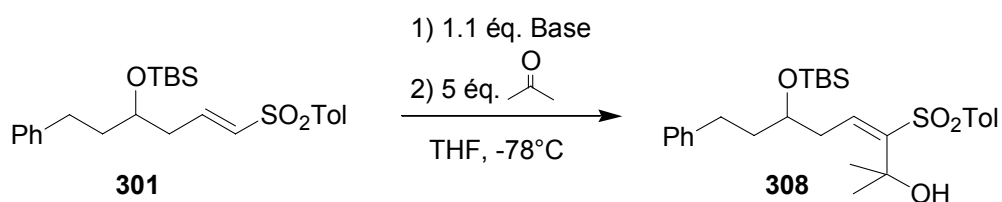
12). L'utilisation du complexe MeLi.LiBr ou du LDA a conduit à des résultats encore moins bons, le produit souhaité n'apparaissant pas même à l'état de trace (suivi CCM) avec ce dernier, pour lequel nous supposons que l'anion n'a jamais été formé. Ces résultats sont regroupés dans le Tableau 12.



Conditions	Rdt
1) 1.1 éq. PhLi.LiBr, -78°C 2) 1.2 éq. acétone	37%
1) 1.1 éq. MeLi.LiBr, -78°C 2) 1.2 éq. acétone	5%
1) 1.1 éq. LDA, -78°C 2) 1.2 éq. acétone, -78°C → TA	0%

Tableau 12

Nous avons alors décidé, afin d'améliorer le rendement et obtenir ainsi suffisamment d'adduit **308** pour poursuivre la synthèse, d'augmenter largement la quantité d'acétone introduite (5 équivalents). Deux autres lithiens ont à cette occasion été testés mais le phényllithium reste la base la plus satisfaisante, fournissant 50% d'adduit **308** (Tableau 13).



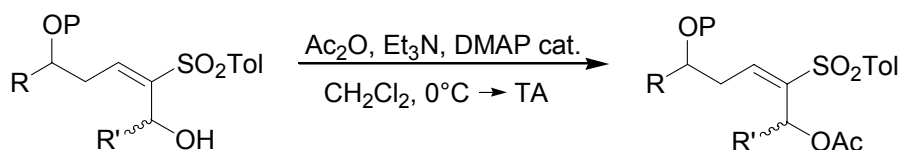
Base	Rdt
PhLi.LiBr	50%
<i>n</i> -BuLi	18%
<i>t</i> -BuLi, TMEDA	45%

Tableau 13

I.4. Activation de l'alcool allylique nouvellement formé

Afin de réaliser l'élimination de l'alcool allylique de manière concomitante à l'addition conjuguée (Schéma 52 page 67), il était nécessaire de transformer ce groupe hydroxyle en meilleur groupe partant.

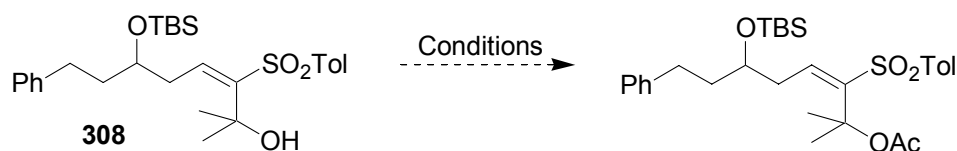
Notre choix s'est porté sur le groupement acétate, qui a pu être facilement introduit et avec de bons rendements sur les différents alcools secondaires précédemment préparés (Tableau 14). Dans ces conditions, la réaction est suffisamment rapide (30 min à 3 h) pour éviter l'apparition de sulfone allylique, malgré les conditions basiques employées.



Alcool allylique	Acétate	Rdt
 304	 309	80%
 305	 310	83%
 306	 311	67%
 307	 312	83%

Tableau 14

L'activation de l'alcool allylique tertiaire **308** nous a en revanche posé quelques problèmes. En effet, toutes les méthodes employées ont fourni au mieux des traces de composé acétylé (Tableau 15).



Conditions	Résultats
Ac ₂ O, Et ₃ N, DMAP cat., CH ₂ Cl ₂ , TA, 24 h	Traces d'acétate Présence d'allyl sulfone
Ac ₂ O, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , TA, 24 h	
AcCl, Et ₃ N, DMAP cat., CH ₂ Cl ₂ , TA, 24 h	
1) <i>n</i> -BuLi 2) AcCl, THF, -78°C → TA, 24h	308 uniquement

Tableau 15

Le piégeage *in situ* du produit de condensation de **301** sur l'acétone par du chlorure d'acétyle n'a pas été plus efficace et l'acétate souhaité n'a jamais pu être isolé (Schéma 65).

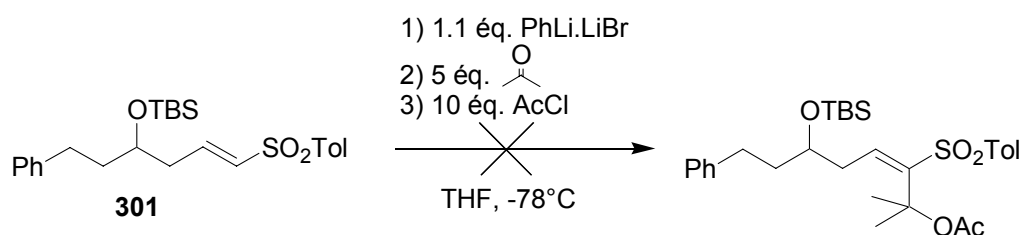
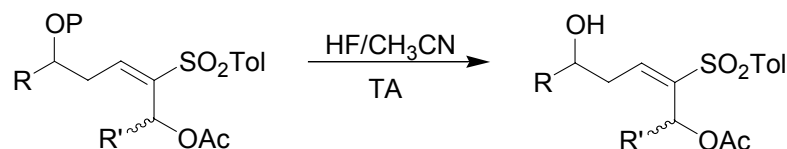


Schéma 65

Nous verrons cependant par la suite qu'il est possible d'activer le composé **308** en effectuant ce même piégeage avec un chlorure d'acyle plus réactif, le chlorure de benzoyle. Le composé benzoylé correspondant est alors obtenu (Schéma 71 page 89).

I.5. Déprotection de l'éther silylé

La désilylation des acétates secondaires **309-312** est effectuée rapidement (1 à 2 h) en présence de 5% d'acide fluorhydrique dans l'acétonitrile pour conduire aux précurseurs de l'addition conjuguée avec d'excellents rendements (Tableau 16).



Ether silylé	Alcool homoallylique	Rdt
309	313	92%
310	314	96%
311	315	99%
312	316	98%

Tableau 16

Ces quatre précurseurs ont ainsi été synthétisés avec des rendements globaux corrects (37-63%), à partir des vinyl sulfones de départ sous la forme d'un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères possibles au niveau de l'acétate que nous n'avons pu séparer. Les réactions d'addition conjuguée que nous allons détailler au paragraphe suivant ont par conséquent été réalisées sur des mélanges de diastéréoisomères.

II. Addition conjuguée/élimination

II.1. Présentation – premier essai

Une fois les précurseurs **313-316** synthétisés, il nous restait à tester la réaction d'addition conjuguée (Schéma 66).

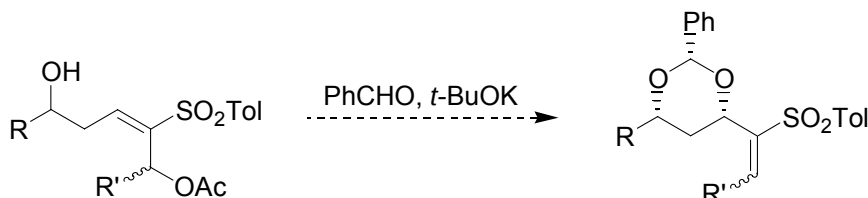


Schéma 66

Cette réaction d'addition conjuguée qui permettrait de mettre en place à la fois le motif diol-1,3 *syn* et la double liaison en α pose cependant deux problèmes de diastéréosélectivité. En effet, d'une part la formation diastéréosélective du diol-1,3 *syn* suppose que l'élimination du groupement acétate soit suffisamment lente pour que l'équilibre thermodynamique puisse s'établir. D'autre part, la géométrie de la double liaison formée semble difficile à prévoir *a priori*. Nous soulignons que, contrairement aux additions conjuguées précédemment évoquées, l'utilisation d'une quantité stoechiométrique de *t*-BuOK est ici nécessaire puisque l'acétate éliminé ne peut déprotoner l'alcool de départ, compte tenu de la différence de pKa des couples mis en jeu.

Un premier essai a été effectué sur un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères de **313** (Schéma 67). Pour ce, **313**, dissous dans le THF à 0°C a été traité par 2.2 équivalents de benzaldéhyde puis par 1.2 équivalents de *t*-BuOK. Rapidement, deux composés beaucoup moins polaires se sont formés. Afin de faire disparaître la totalité de l'alcool **313** de départ, 1.1 équivalents de benzaldéhyde puis 0.6 équivalent de base ont de nouveau été ajoutés au bout d'une heure pendant laquelle la réaction ne semblait plus évoluer. Ce premier essai a été plutôt encourageant puisque 42% d'adduit **317** ont ainsi pu être obtenus à partir de **313** et la diastéréosélectivité semble excellente au niveau de la formation du diol-1,3 *syn*. Les deux composés formés sont les diastéréoisomères géométriques *E* et *Z*.

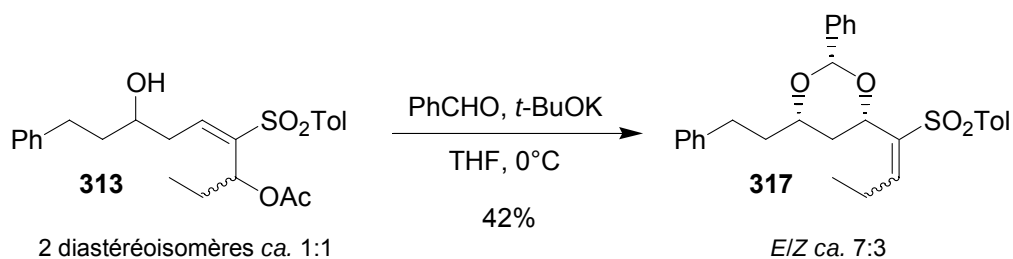
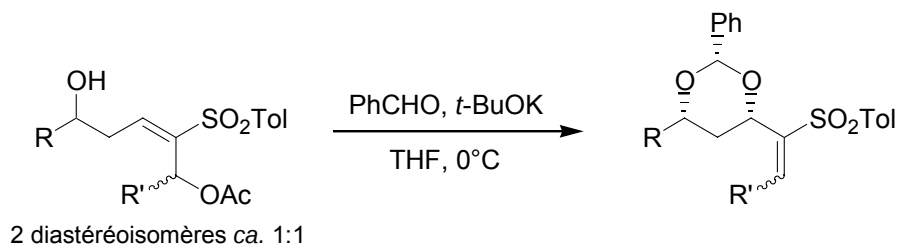


Schéma 67

II.2. Optimisation et exemples

Nous avons alors cherché à optimiser cette réaction plutôt prometteuse (Tableau 17), notamment par ajouts fractionnés de benzaldéhyde et de base.

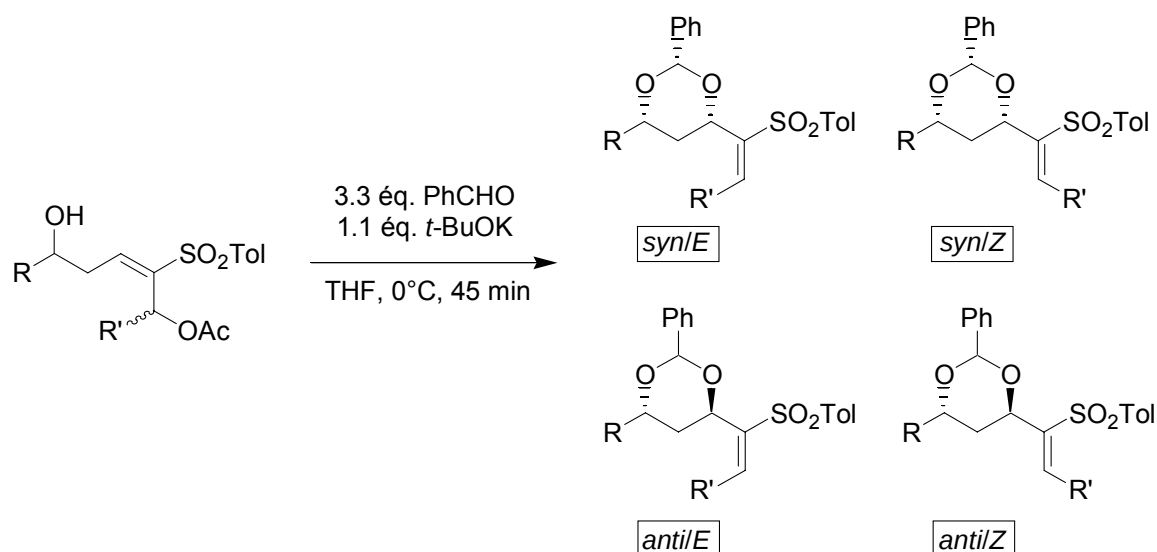


	Précurseur 2 diastéréoisomères ca. 1:1	Conditions	Rdt
a	313	1) 2.2 éq. PhCHO, 1.2 éq. <i>t</i> -BuOK, 1 h 2) 1.1 éq. PhCHO, 0.6 éq. <i>t</i> -BuOK, 30 min	42%
b		1) 1.1 éq. PhCHO, 0.3 éq. <i>t</i> -BuOK, 15 min 2) 1.1 éq. PhCHO, 0.3 éq. <i>t</i> -BuOK, 15 min 3) 1.1 éq. PhCHO, 0.4 éq. <i>t</i> -BuOK, 30 min	57%
c		1) 3.3 éq. PhCHO, 0.3 éq. <i>t</i> -BuOK, 15 min 2) 0.3 éq. <i>t</i> -BuOK, 15 min 3) 0.6 éq. <i>t</i> -BuOK, 30 min	65%
d		3.3 éq. PhCHO, 1.1 éq. <i>t</i> -BuOK, 45 min	65%
e	316	1) 3.3 éq. PhCHO, 0.3 éq. <i>t</i> -BuOK, 15 min 2) 0.3 éq. <i>t</i> -BuOK, 15 min 3) 0.6 éq. <i>t</i> -BuOK, 30 min	65%
f		3.3 éq. PhCHO, 1.1 éq. <i>t</i> -BuOK, 45 min	80%

Tableau 17

Finalement, l'ajout en une seule fois de 3.3 équivalents de benzaldéhyde puis de 1.1 équivalents de *t*-BuOK sur l'alcool en solution dans le THF nous a fourni après 45 min des rendements comparables (Entrée d vs. c) voire meilleurs (Entrée f vs. e) que ceux obtenus après plusieurs ajouts fractionnés de chacun des réactifs et nous avons donc opté par la suite pour ces conditions opératoires particulièrement simples à mettre en œuvre.

Deux autres types d'adduits ont ainsi été obtenus avec de bons rendements. L'ensemble des exemples est répertorié dans le Tableau 18.



Précurseur 2 diastéréoisomères ca. 1:1	Adduit <i>Syn,E/Syn,Z/Anti,E/Anti,Z</i>	Rdt	Sélectivité <i>diol-1,3 oléfine</i> <i>syn/anti E/Z</i>	
 313	 317 70 : 23 : 5 : 2	65%	93:7	75:25
 314	 318 45 : 49 : 4 : 2	83%	94:6	49:51

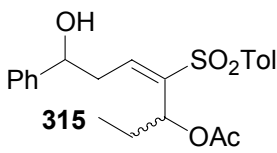
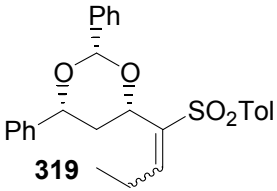
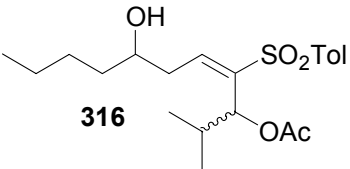
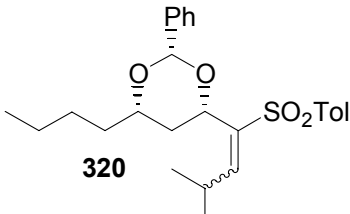
 315	 319 70 : 21 : 8 : 1	57%	91:9	78:22
 316	 320 52 : 41 : 5 : 2	80%	93:7	57:43

Tableau 18

Nous remarquons que le rendement en adduit **319** est légèrement plus faible que pour les autres, et ce, du fait de la sensibilité du précurseur de départ **315** aux conditions réactionnelles. En effet, l'alcool benzylique de **315** est fortement sujet à la déshydratation et une partie du composé est transformée, au cours de la réaction, en diène conjugué avec le phényle.

II.3. Stéréochimie des adduits

Il s'avère que, dans chacun des cas mentionnés précédemment, quatre diastéréoisomères sont obtenus, dont deux très majoritairement. Ces deux diastéréoisomères majoritaires sont les diols-1,3 *syn* de géométrie *E* et *Z* ; les deux minoritaires sont les diols-1,3 *anti* correspondants. La diastéréosélectivité au niveau de la formation du diol-1,3 est excellente (diol-1,3 *syn/anti* > 9:1), tandis que la diastéréosélectivité *E/Z* est plus mitigée (comprise entre 1:1 et 4:1).

Détermination de la stéréochimie des adduits :

Les stéréochimies relatives des différents diastéréoisomères obtenus ont pu être déterminées¹⁰⁴ en comparant les déplacements chimiques des deux pics caractéristiques suivants sur les spectres RMN ¹H :

¹⁰⁴ La stéréochimie du centre asymétrique au pied du benzylidène acétal pour les diols-1,3 *anti* n'est pas déterminée, mais ne nous intéresse pas particulièrement.

- le proton vinylique. Celui-ci est plus déblindé pour une double liaison *E*, du fait de sa proximité avec la sulfone.
- le proton au pied du benzylidène acétal. Ce proton est plus déblindé pour un diol-1,3 *anti* que pour un diol-1,3 *syn*. Nous n'avons pas d'explication pour ce phénomène mais cela a déjà été observé sur d'autres benzylidène acétals.¹⁰⁵

L'ensemble des données est représenté sur la Figure 13 ci-dessous. Notons que dans le cas où R = Ph, tous ces déplacements chimiques sont légèrement plus élevés que pour les autres composés.

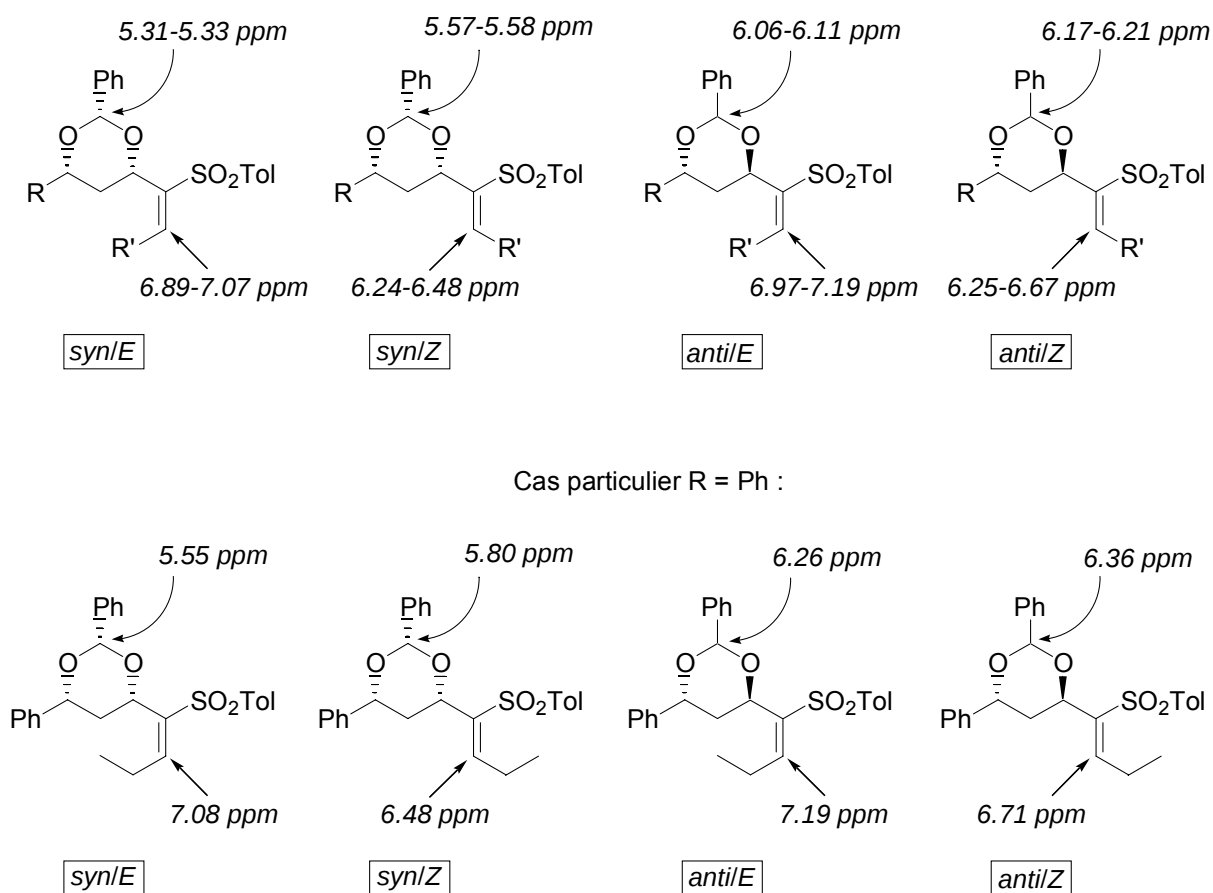


Figure 13

Des expériences nOe réalisées sur les deux diastéréoisomères majoritaires de l'adduit **320** ont corroboré ces résultats (Figure 14).

¹⁰⁵ Joëlle Prunet, *Ph. D.*, Harvard University, **1993**.

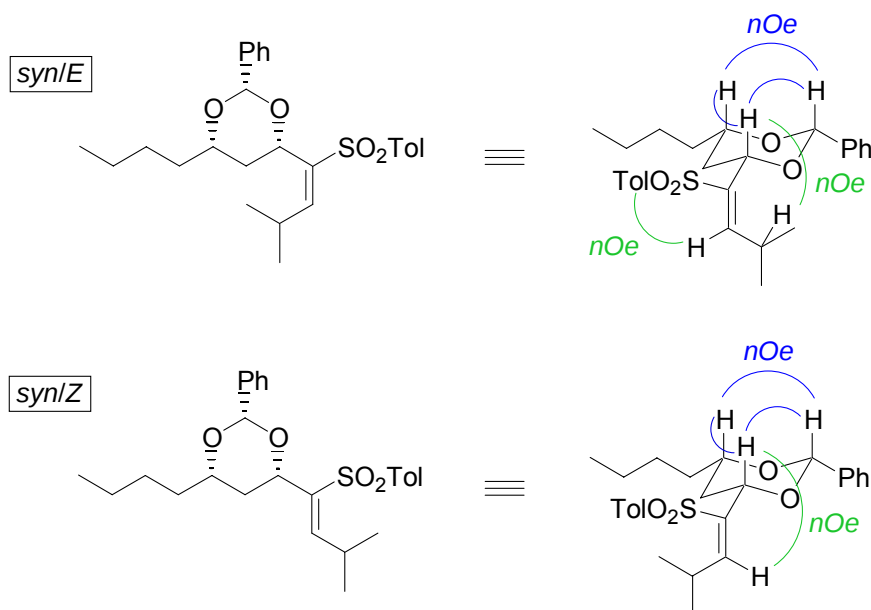


Figure 14

II.4. Considérations mécanistiques : quelques problèmes posés...

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le fait d'obtenir très majoritairement le diol-1,3 *syn* suggère que l'équilibre thermodynamique a le temps de s'établir avant l'élimination de l'acétate (Schéma 68).

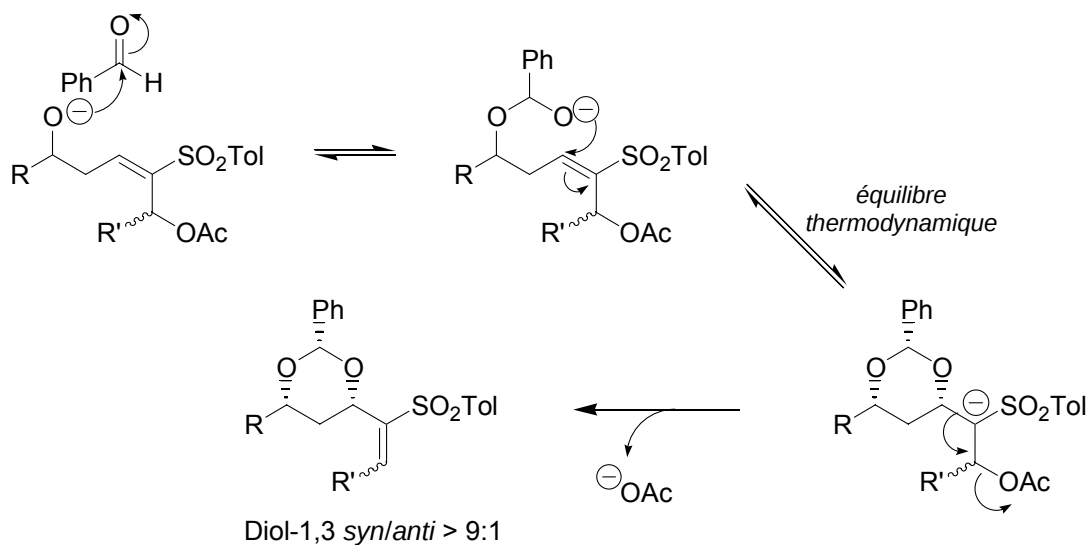


Schéma 68

Trois points méritent cependant notre attention :

1) d'une part, il nous semble dans un premier temps légitime de nous demander quelle serait l'influence qu'aurait un nucléofuge autre qu'un groupement acétate sur la diastéréosélectivité de cette réaction.

2) d'autre part, nous envisageons l'étude de cette réaction sur des précurseurs possédant un groupement méthyle en γ de la sulfone (*anti* ou *syn* par rapport à la fonction alcool homoallylique) (Figure 15) afin de généraliser la méthode. Rappelons par ailleurs qu'un groupement méthyle *anti* est présent sur le fragment C21-C25 du Dolabélide C.

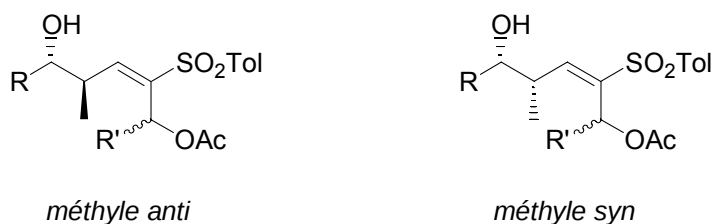


Figure 15

3) enfin, un troisième point concerne la diastéréosélectivité *E/Z*. En effet, alors que nous pouvons expliquer la sélectivité préférentielle *syn* au niveau de la mise en place du diol-1,3, la géométrie de la double liaison formée nous semble en revanche difficile à rationaliser. Nous pouvons nous demander s'il existe une corrélation entre la configuration relative (*syn* ou *anti*) des groupements hydroxyle et acétate du précurseur de départ et la stéréochimie (*Z* ou *E*) de l'adduit formé.

Les résultats obtenus (Tableau 18 page 83) montrent la tendance générale suivante : meilleur est le rendement en adduit, plus faible est la différence de proportion entre les isomères *E* et *Z* (c'est-à-dire que plus le rendement en adduit croît, plus la proportion en isomère *Z* obtenue est importante). Cette tendance pourrait s'expliquer si l'on suppose d'une part que la corrélation précédemment évoquée existe, c'est-à-dire que l'un des isomères du composé de départ (que l'on nomme A) conduise exclusivement à l'oléfine de géométrie *E* tandis que l'autre (B) conduise exclusivement à celle de géométrie *Z*, et d'autre part que A réagisse « mieux » (plus rapidement, plus proprement) que B (qui, moins réactif, pourrait partiellement être dégradé lors de la réaction). Ainsi, plus le composé B serait sujet à la dégradation, moins bon serait le rendement en adduit et plus faible serait la proportion en isomère *Z* obtenu. Ce qui est observé expérimentalement.

Une confirmation pourrait être apportée si l'on pouvait séparer les deux alcools diastéréoisomères de départ.

II.5. Autres groupements partants pour l'alcool allylique ?

Nous avons tout d'abord souhaité étudier l'influence du groupement partant en position allylique sur la sélectivité de la réaction et avons dans ce but entrepris la synthèse de précurseurs possédant différents groupements partants (benzoate, tosylate, mésylate, carbonate...).

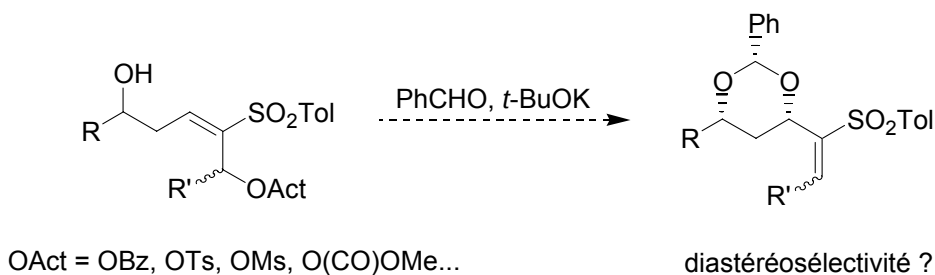
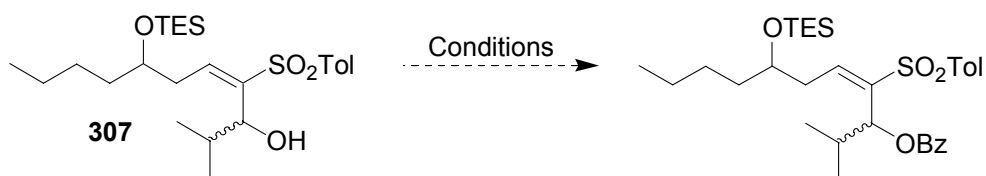


Schéma 69

Nous avons dans un premier temps considéré le groupement benzoate. Cependant, de manière surprenante, il nous fut particulièrement difficile d'introduire ce groupement sur l'alcool allylique **307** (Tableau 19). En effet, dans des conditions similaires à celles employées pour l'acétylation, la benzylation est très lente, et de ce fait la vinyl sulfone est partiellement isomérisée. Le chlorure de benzoyle n'a pas non plus donné de résultats satisfaisants, même en utilisant de la pyridine comme co-solvant. Le problème qui se pose en fait est la lenteur de la benzylation par rapport à la réaction d'isomérisation de la vinyl sulfone en allyl sulfone.⁹⁰



Conditions	Résultats
Bz ₂ O, Et ₃ N, DMAP cat., CH ₂ Cl ₂ , TA, 24 h	Traces de benzoate Présence d'allyl sulfone
BzCl, Et ₃ N, DMAP cat., CH ₂ Cl ₂ , TA, 24 h	
BzCl, pyridine, CH ₂ Cl ₂ , 0°C → TA, 24 h	

Tableau 19

La benzylation de l'alcool allylique **304** dérivé du propionaldéhyde, *a priori* légèrement moins encombré, s'est également soldée par un échec, puisque bien que la conversion soit correcte au bout de trois jours, une quantité non négligeable d'allyl sulfone non séparable est obtenue.

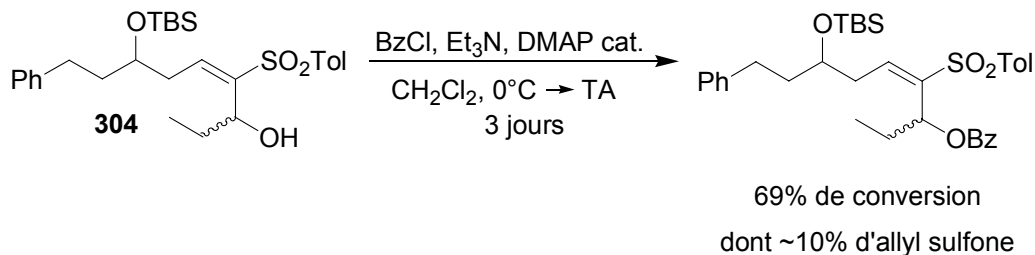
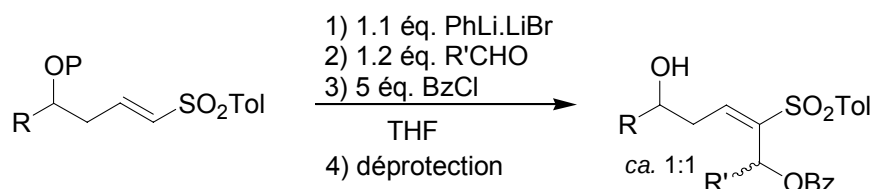


Schéma 70

Finalement, le groupement benzoate a pu être introduit en piégeant *in situ* par du chlorure de benzoyle l'alcoolate formé lors de la condensation de la vinyl sulfone sur l'aldéhyde (Tableau 20). Le composé benzoylé résultant n'a pu être obtenu pur, du fait de sa contamination lors de la purification par de l'anhydride benzoïque présent en grande quantité¹⁰⁶ qui « traîne » sur la colonne. De ce fait, la désilylation a été effectuée sur le brut réactionnel. Pour les composés triéthylsilylés, cette déprotection se fait en laissant le résidu une nuit sur la paillasse, grâce à la présence d'acide chlorhydrique libéré lors de la décomposition du chlorure de benzoyle. Dans le cas du composé *tert*-butyldiméthylsilylé, la déprotection est achevée après traitement par une solution d'acide fluorhydrique dans l'acétonitrile. Trois benzoates secondaires ont ainsi été obtenus sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères non séparables, dans des proportions 1:1.

¹⁰⁶ L'anhydride benzoïque est formé à partir du chlorure de benzoyle lors de l'hydrolyse.



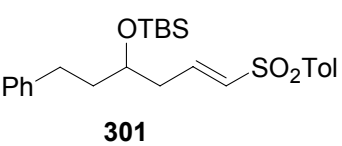
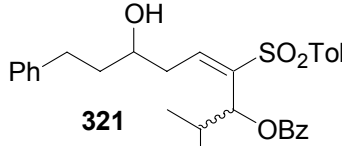
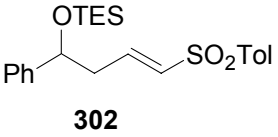
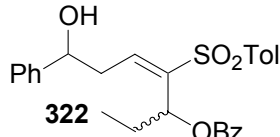
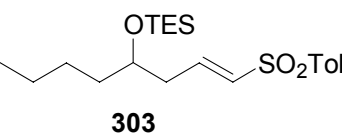
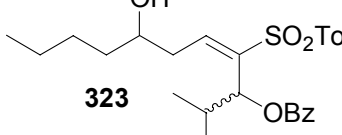
Sulfone	R'CHO	Adduit	Rdt
 301	<i>i</i> -PrCHO	 321	28%
 302	EtCHO	 322	47%
 303	<i>i</i> -PrCHO	 323	58%

Tableau 20

Ces conditions ont également permis d'obtenir le benzoate tertiaire **324** avec un rendement correct de 50% sur 3 étapes (Schéma 71).

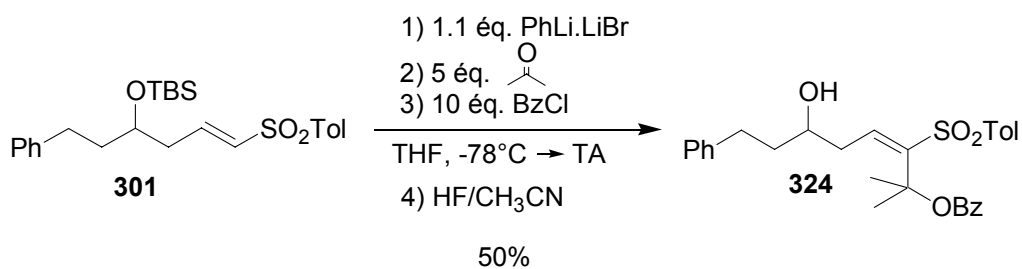


Schéma 71

Au vu des difficultés rencontrées pour benzoyler nos alcools allyliques, nous avons renoncé à introduire certains groupements encombrants comme le tosylate. Nous avons en revanche opté pour un mésylate. Malheureusement, le mésylate allylique dérivé de **307** est particulièrement instable et n'a pu être isolé (Schéma 72).

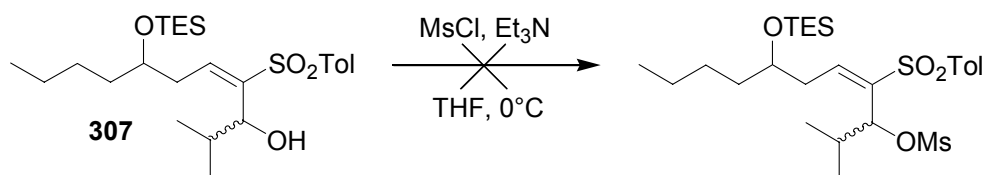
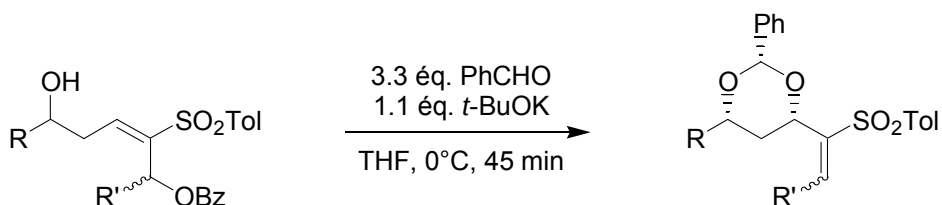


Schéma 72

Il a également été impossible d'introduire un groupement carbonate et nous avons ainsi seulement pu évaluer l'effet du benzoate par rapport à un acétate lors de la réaction d'addition conjuguée.

En fait l'addition conjuguée des dérivés benzoylés procède avec des diastéréosélectivités et des rendements tout à fait comparables à ceux obtenus pour leurs homologues acétylés (Tableau 21 à comparer au Tableau 18 page 83).



Précurseur 2 diastéréoisomères ca. 1:1	Adduit <i>Syn,E/Syn,Z/Anti,E/Anti,Z</i>	Rdt	Sélectivité	
			<i>diol-1,3</i> <i>syn/anti</i>	<i>oléfine</i> <i>E/Z</i>
321	318 49 : 43 : 4 : 4	89%	92:8	53:47
322	319 69 : 24 : 6 : 1	48%	93:7	75:25
323	320 44 : 45 : 6 : 5	82%	89:11	50:50

Tableau 21

L'addition conjuguée sur le benzoate tertiaire **324** a permis quant à elle d'obtenir le diol-1,3 *syn* **325** avec un rendement de 60% et une diastéréosélectivité *syn/anti* > 95:5 (Schéma 73).

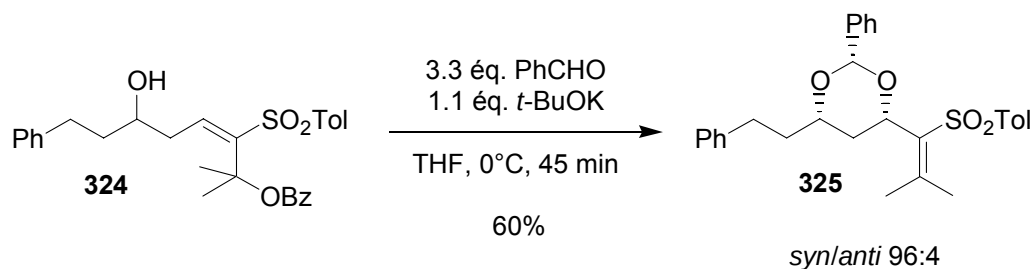


Schéma 73

III. Introduction d'un groupement méthyle en γ de la vinyl sulfone

Nous allons maintenant détailler la synthèse de deux précurseurs analogues de **314** (Figure 16) mais possédant un groupement méthyle en γ (*anti* ou *syn* par rapport à l'alcool homoallylique) de la sulfone et leur mise en réaction dans les conditions de l'addition conjuguée précédemment décrite.

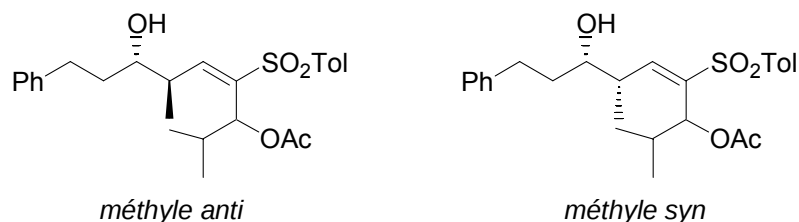


Figure 16

Trois points ont motivé la synthèse de ces composés γ -méthylés :

- Tout d'abord, la présence d'un groupe méthyle *anti* par rapport au diol-1,3 sur le fragment C21-C25 du Dolabélide C. Nous souhaitons vérifier que notre méthode s'applique toujours dans ce cas.
- D'autre part, nous pouvons espérer que la condensation de la vinyl sulfone méthylée sur des aldéhydes conduise à de meilleures diastéréosélectivités que dans le cas de son analogue non méthylée.
- Le cas échéant, l'introduction d'un méthyle pourrait éventuellement permettre de faciliter la séparation des diastéréoisomères obtenus lors de cette condensation.

III.1. Synthèse des précurseurs

Le groupement méthyle a été introduit de manière totalement diastéréosélective par crotylation du dihydrocinnamaldéhyde selon la méthode récemment développée par Batey employant un crotyltrifluoroborate¹⁰⁷ en milieu biphasique (Schéma 74).¹⁰⁸

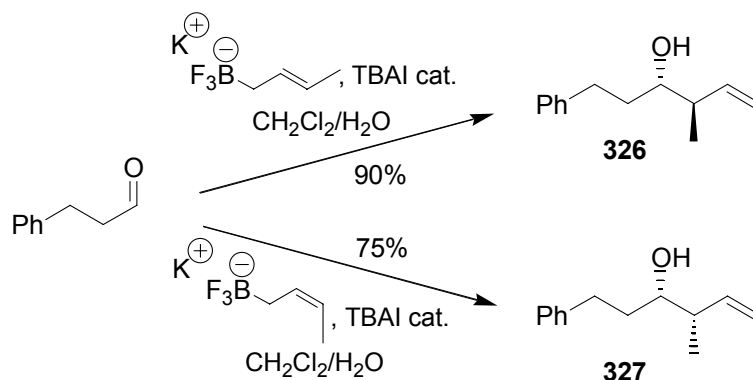


Schéma 74

La suite de la synthèse est identique à celle des précurseurs non méthylés précédemment décrits. Soulignons toutefois que la mise en place de la sulfone (Schéma 75) est légèrement plus délicate du fait de la présence du méthyle en γ qui rend les vinyl sulfones **328** et **329** encore plus sujettes à l'isomérisation.⁹⁰

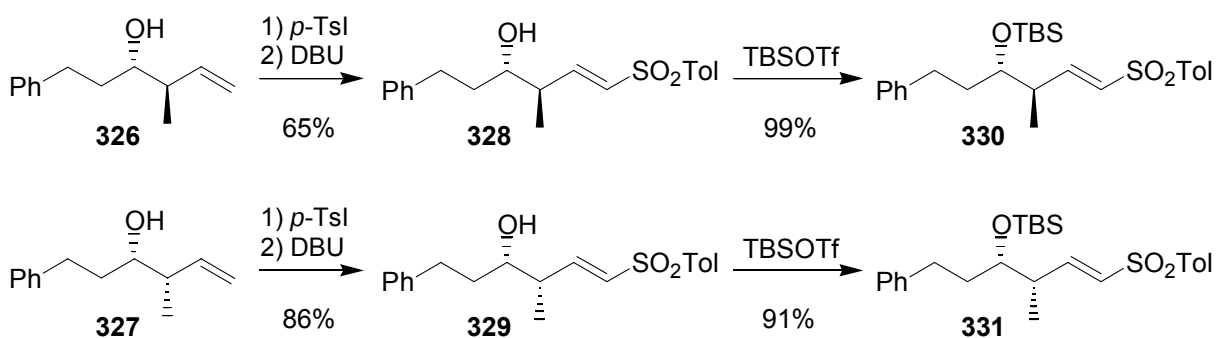


Schéma 75

Comme dans le cas des précurseurs non méthylés, la condensation des vinyl sulfones silylés **330** et **331** sur l'isobutyraldéhyde n'est pas du tout diastéréosélective et les adduits **332** et **333** sont obtenus sous forme de deux diastéréoisomères non séparables dans des proportions 1:1 (Schéma 76). En revanche, pour les deux dérivés acétylés correspondants **334** et **335**, les diastéréoisomères ont pu être séparés après plusieurs chromatographies sur gel de

¹⁰⁷ a) Batey, R. A. ; Thadani, A. N. ; Smil, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4289-4292. b) Batey, R. A. ; Thadani, A. N. ; Smil, D. V. ; Lough, A. J. *Synthesis* **2000**, 990-998.

¹⁰⁸ Thadani, A. N. ; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3827-3830.

silice. Par la suite, pour chacun des composés **334** et **335**, *a* fera référence au diastéréoisomère le moins polaire et *b* au diastéréoisomère le plus polaire.

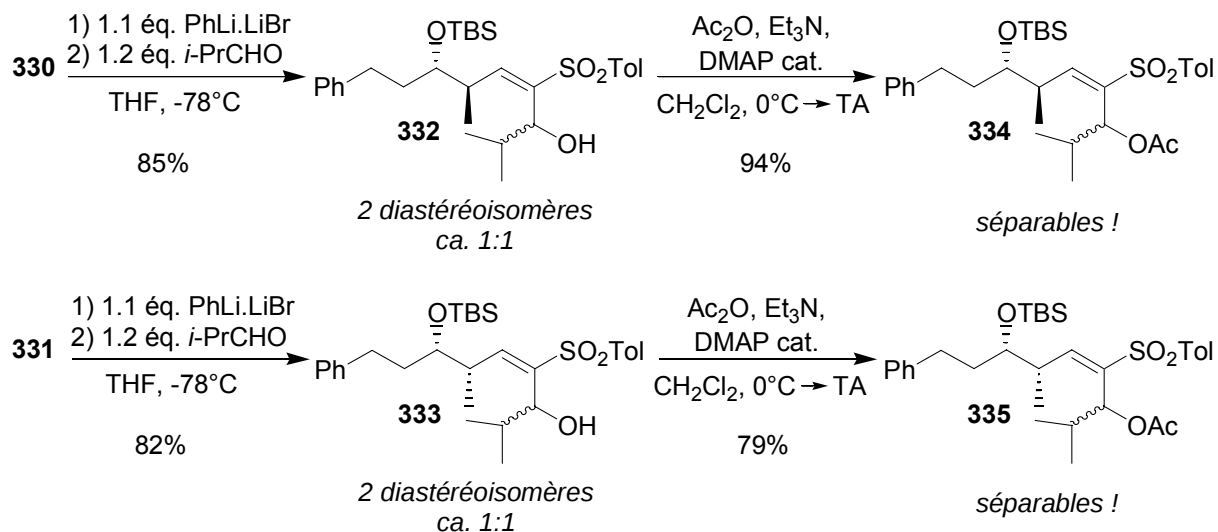


Schéma 76

Les groupements silylés ont ensuite été clivés pour chacun des quatre diastéréoisomères séparés, de manière indépendante (Schéma 77).¹⁰⁹

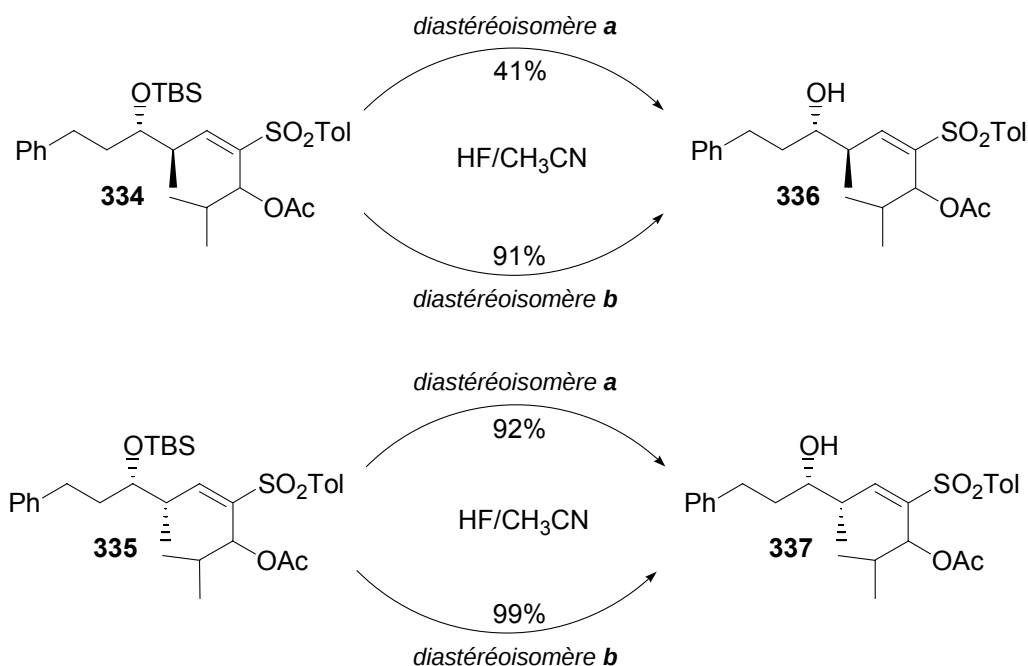


Schéma 77

¹⁰⁹ La déprotection de l'éther silylé **334a** a été effectuée par des élèves lors d'une séance de travaux pratiques. Une partie du brut réactionnel a été renversé lors de cette séance, ce qui explique le faible rendement en alcool **336a** obtenu.

Nous obtenons ainsi quatre précurseurs d'addition conjuguée diastéréoisomériquement purs. Signalons ici que si la configuration relative entre l'hydroxyle et le méthyle est connue, celle entre l'hydroxyle et l'acétate n'a pas été déterminée.

III.2. Additions conjuguées

De manière surprenante, dans les conditions d'addition conjuguée, chacun des diastéréoisomères pris séparément a fourni un mélange de produits non séparables difficile à interpréter (Schéma 78). Il semble au vu des spectres des bruts réactionnels que ceux-ci soient similaires pour chacune des paires de diastéréoisomères des composés *anti* (**336a** et **336b**) et *syn* (**337a** et **337b**), mais nous ne pouvons malheureusement pas vraiment conclure.

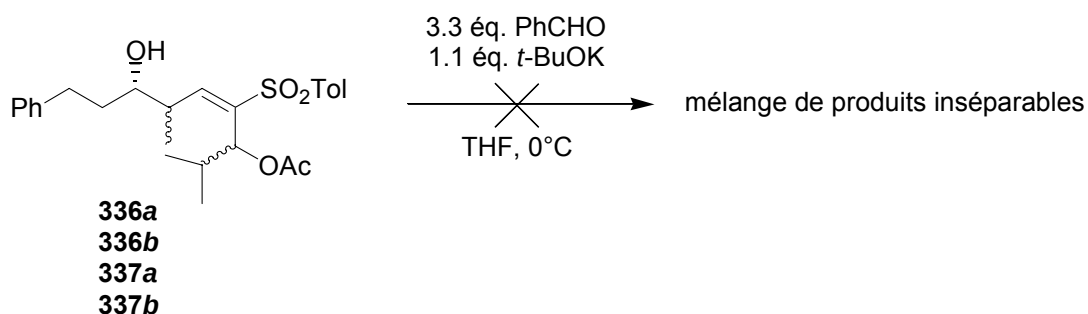


Schéma 78

Toutefois, afin de mieux comprendre ce résultat, nous avons voulu étudier l'influence de ce méthyle en γ lors d'une réaction d'addition conjuguée plus simple (Schéma 79).

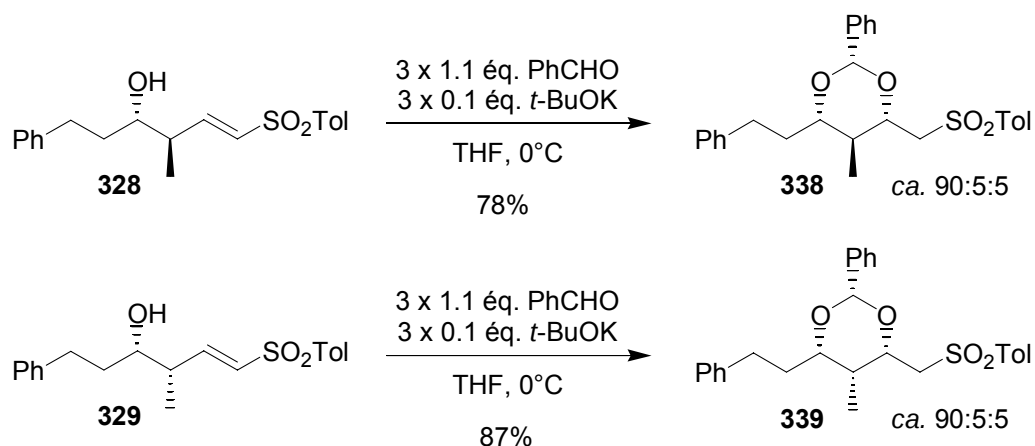


Schéma 79

A partir des précurseurs γ -méthylés **328** et **329**, les diol-1,3 *syn* **338** et **339** sont alors majoritairement formés, avec des rendements non optimisés de 78 et 87% respectivement. Notons cependant la présence, dans les deux cas, d'environ 10% d'un mélange des deux diols-1,3 *anti* représentés sur la Figure 17.

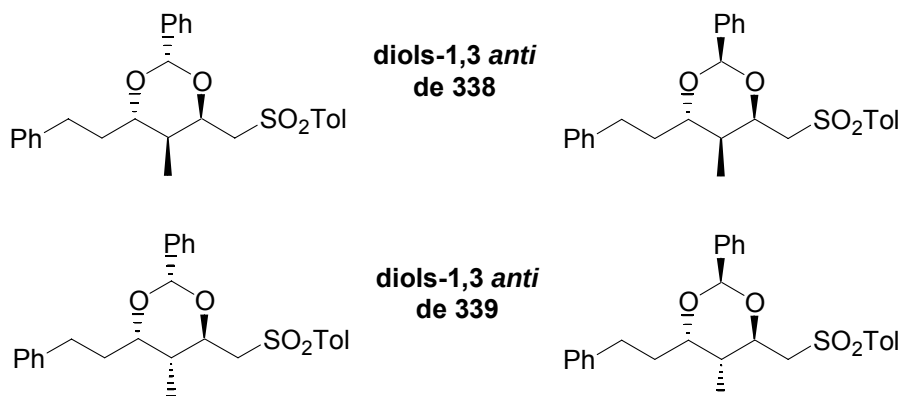


Figure 17

Dans le cas du composé **329**, pour lequel les groupements hydroxyle et méthyle se trouvent en position relative *syn*, la formation des deux diastéréoisomères *anti* peut s'expliquer par le fait que le diol-1,3 *syn* **339** majoritaire possède alors un méthyle axial déstabilisant qui diminue la différence d'énergie entre ce diastéréoisomère et les diastéréoisomères *anti*. En revanche, dans le cas du composé **328**, pour lequel nous pouvons au contraire attendre l'effet inverse, nous ne pouvons pas proposer d'explications.

La réaction d'addition conjuguée sur ce type de vinyl sulfones, permettant de mettre en place un diol-1,3 *syn*, peut donc être appliquée à la synthèse de motifs polyacétates (Chapitre 2) et, bien que de manière légèrement moins diastéréosélective, à celle de motifs polypropionates.

En revanche, l'influence délétère du méthyle en γ lors de la séquence addition conjuguée/élimination pour les composés **336** et **337** n'est pas claire. Peut-être l'utilisation d'une quantité stoechiométrique de base nuit-elle à la réaction dans le cas de ces sulfones γ -méthylées.

IV. Un cas particulier : un double accepteur de Michael

Avant de nous pencher sur la réduction des vinyl sulfones adduites **317-320** et **325** obtenues au cours de notre étude, nous souhaitons mentionner rapidement dans ce paragraphe un résultat quelque peu surprenant.

Nous envisagions alors de réaliser une réaction d'addition conjuguée intramoléculaire de benzaldéhyde sur un double accepteur de Michael **V** (Schéma 80) afin d'obtenir un β -cétosulfone de type **VI**. Ce type de composé nous semblait en effet, par un choix judicieux des conditions de réduction du carbonyle, à la fois un précurseur de triols-1,3,5 et de diols-1,3 fonctionnalisés par une double liaison en α .

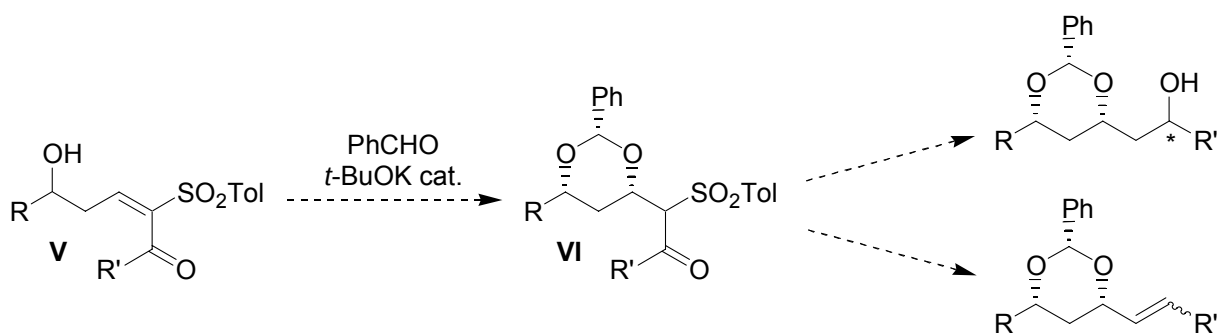


Schéma 80

Nous avons souhaité obtenir deux précurseurs pour tester cette réaction d'addition conjuguée, précurseurs synthétisés en deux étapes à partir des vinyl sulfones **305** et **307** obtenues précédemment : une première étape d'oxydation de la fonction alcool allylique par le MnO_2 fournissant les doubles accepteurs de Michael **340** et **341** (Schéma 81), suivie d'une étape de déprotection de l'éther silylé.

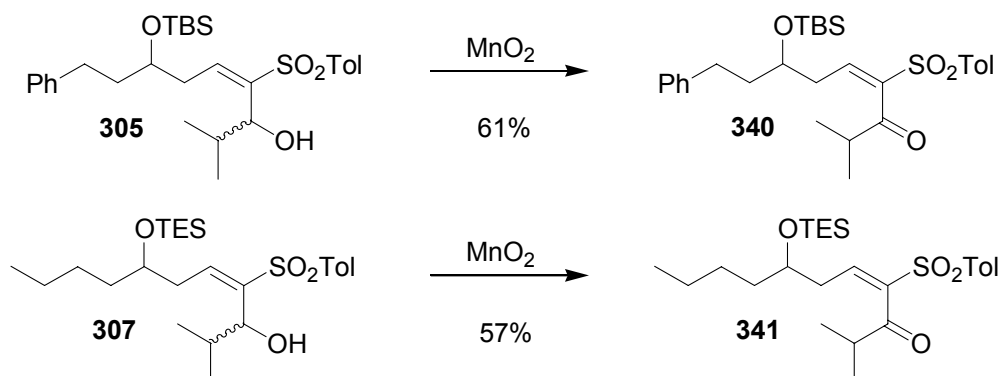


Schéma 81

La déprotection des éthers silylés **340** et **341** n'a cependant pas conduit aux alcools désirés mais aux sulfones vinyliques cycliques respectives **342** et **343** ! Soulignons que la cyclisation montre une certaine diastéréosélectivité¹¹⁰ puisque les deux diastéréoisomères de **342** ont pu être obtenus dans un rapport 93:7¹¹¹ et que **343** est obtenu sous forme d'un mélange 86:14 de deux diastéréoisomères.

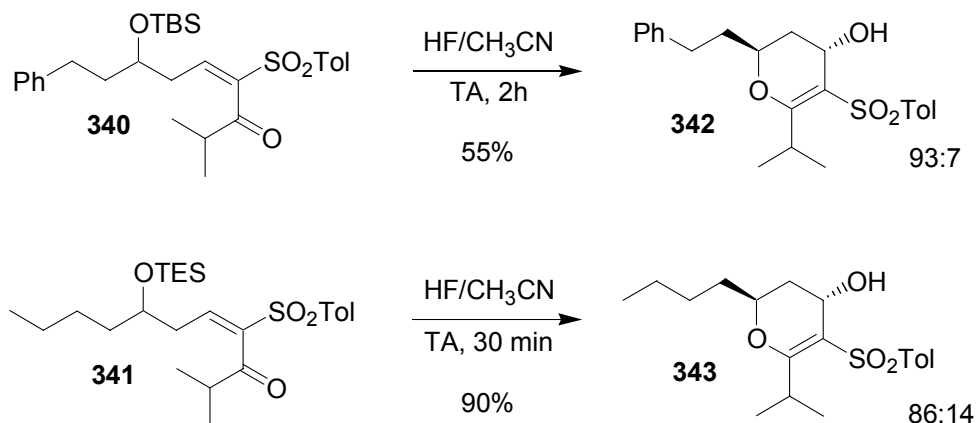


Schéma 82

La structure et la stéréochimie des produits ont pu être confirmées par diffraction des rayons X du diastéréoisomère majoritaire de **342** (Figure 18).

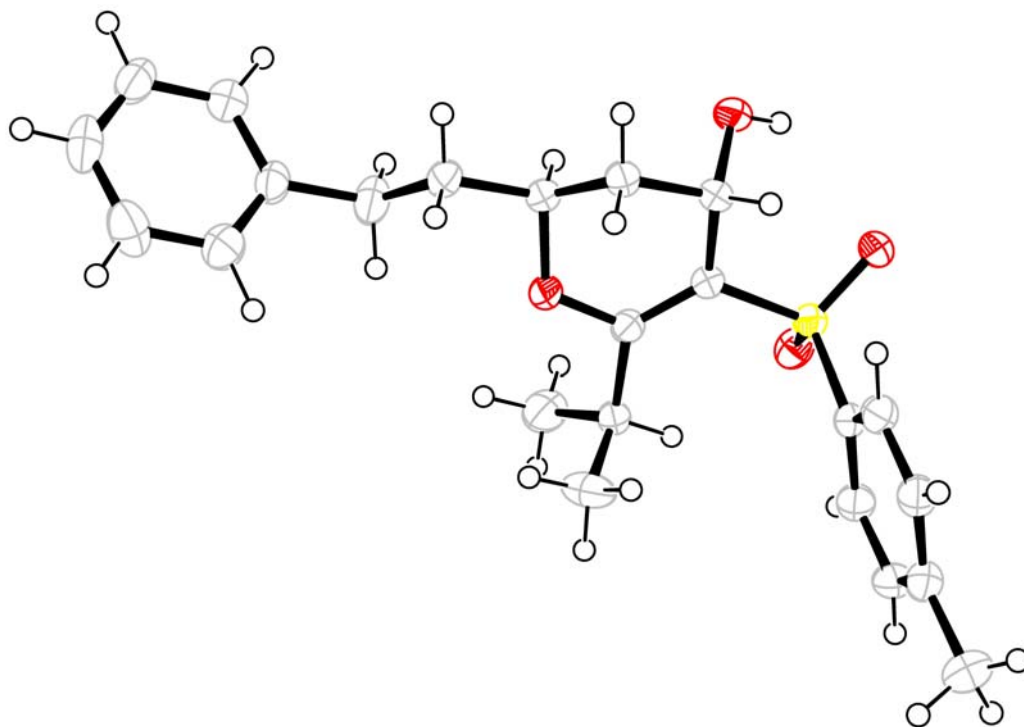


Figure 18

¹¹⁰ Seuls les diastéréoisomères majoritaires de **342** et **343** sont représentés sur le Schéma 82.

¹¹¹ Un essai effectué sur plus grande échelle (300 mg du composé **340**) nous a fourni le composé cyclique **342** avec un rendement de 74% mais un rapport des diastéréoisomères de 58:42.

Par comparaison des couplages observés en RMN ^1H , nous supposons que la stéréochimie relative des centres asymétriques du diastéréoisomère majoritaire de **343** est identique.

Un mécanisme pouvant expliquer l'origine du produit obtenu est représenté sur le Schéma 83.

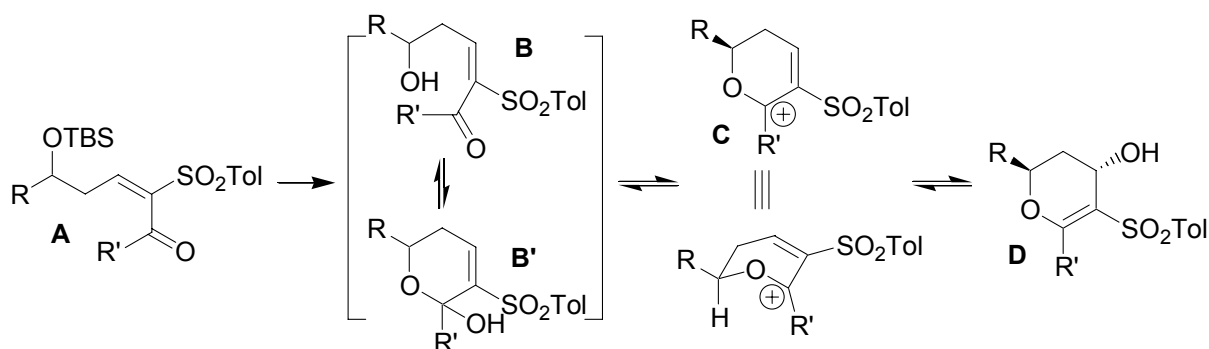


Schéma 83

La première étape consiste en la désilylation du composé de départ qui conduit à un alcool **B** en équilibre avec le dihydropyrane **B'**. La fonction alcool allylique tertiaire étant particulièrement labile en milieu acide, **B'** conduit au carbocation **C** dont la charge placée en β de la sulfone est de surcroît stabilisée. Une addition conjuguée d'eau sur la double liaison conduit alors à un alcool allylique secondaire plus stable que **B'**.

La diastéréosélectivité de la réaction s'explique alors par le fait que l'addition d'eau sur le carbocation **C** conduisant à **D** s'effectuerait préférentiellement en *anti* par rapport au substituant déjà présent sur le cycle.

Nous avons également essayé d'effectuer la désilylation des composés **340** et **341** en milieu basique afin d'éviter la formation de l'oxonium **C** intermédiaire. Néanmoins, l'utilisation de TBAF anhydre a conduit à la dégradation de **340** (Schéma 84),

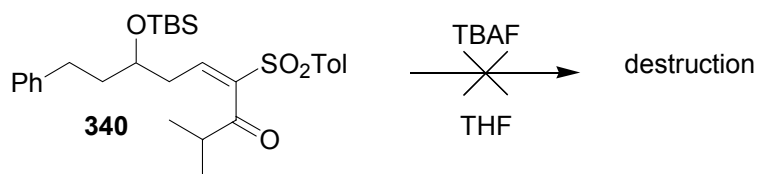


Schéma 84

tout comme le traitement de **341** par une solution de KF et d'éther couronne dans le DMF¹¹² qui a fourni rapidement un mélange de produits inséparables et tous silylés (Schéma 85).

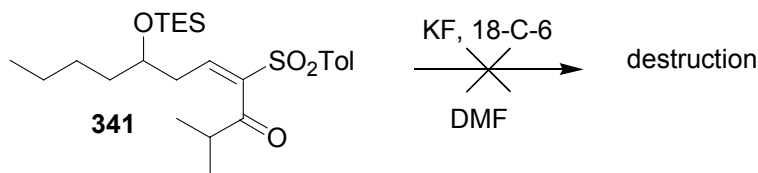


Schéma 85

Les doubles accepteurs de Michael **340** et **341** étant des composés relativement sensibles et la synthèse des précurseurs d'addition conjuguée semblant délicate, nous n'avons pas poursuivi dans cette voie.

V. Réduction des vinyl sulfones **317-320, 325**

V.1. Précédents

Il existe différentes méthodes pour réduire des vinyl sulfones, des méthodes « classiques » (métaux dissous, amalgames, nickel de Raney¹¹³...) applicables à tous types de sulfones ainsi que des méthodes spécifiques aux sulfones vinyliques.

Nous mentionnerons tout d'abord la désulfonylation réductrice de vinyl sulfones par l'amalgame de sodium qui, facile à mettre en œuvre donne de très bons résultats notamment dans le cas de vinyl sulfones cycliques¹¹⁴ mais qui en général manque de stéréosélectivité lors de la réduction de vinylsulfones α,β -disubstituées^{96,98} du fait du mécanisme mis en jeu. En effet, ce type de réduction procède par deux transferts monoélectroniques successifs, un premier transfert qui conduit à un intermédiaire radical vinylique qui s'inverse très rapidement avant que le second transfert d'électron conduisant à l'anion vinylique n'ait eu le temps de se faire.

¹¹² Nicolaou, K. C. ; Veale, C. A. ; Webber, S. E. ; Katerinopoulos, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7515-7518.

¹¹³ Par exemple : Sheehan, S. M. ; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 438-439.

¹¹⁴ Par exemple : a) Carter, R. G. ; Graves, D. E. ; Gronemeyer, M. A. ; Tschumper, G. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2181-2184. b) Arjona, O. ; Borrillo, C. ; Iradier, F. ; Medel, R. ; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1977-1980.

Quelques exemples de réduction d'une vinyl sulfone acyclique s'effectuant de manière stéréosélective ont cependant été rapportés, parmi lesquels celui présenté sur le Schéma 86 suivant.¹¹⁵

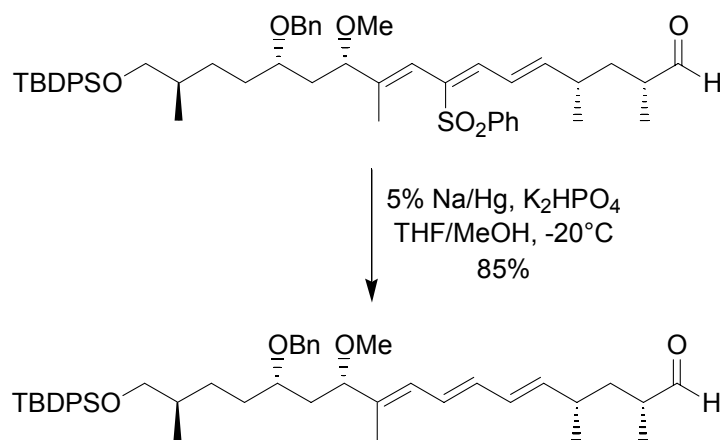
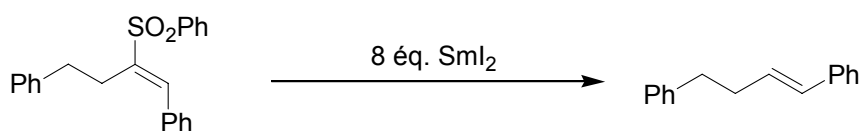


Schéma 86

Un autre réducteur doux, le diiodure de samarium en présence de HMPT dans le THF, a été utilisé avec succès pour réduire des vinyl sulfones.^{116,101} Une avancée dans ce domaine est due à Keck qui a montré que la réduction est à la fois plus sélective et plus rapide en présence de DMPU et de méthanol (Tableau 22).¹¹⁷



Conditions	Rdt	E/Z
THF, HMPT, 10 min	40%	1.1 : 1
THF, DMPU, 35 min	95%	9.0 : 1
THF, MeOH, 5 jours	90%	E
THF, DMPU, MeOH, 35 min	92%	E

Tableau 22

¹¹⁵ Chen, S.-H. ; Horvath, R. F. ; Joglar, J. ; Fisher, M. J. ; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5834-5845.

¹¹⁶ Künzer, H. ; Stahnke, M. ; Sauer, G. ; Wiechert, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1949-1952.

¹¹⁷ Keck, G. E. ; Savin, K. A. ; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3194-3204.

Il a notamment appliqué ces conditions avec succès lors de sa synthèse d'un intermédiaire avancé de la sous-unité C10-C26 de la Rhizoxine (Schéma 87),¹¹⁸

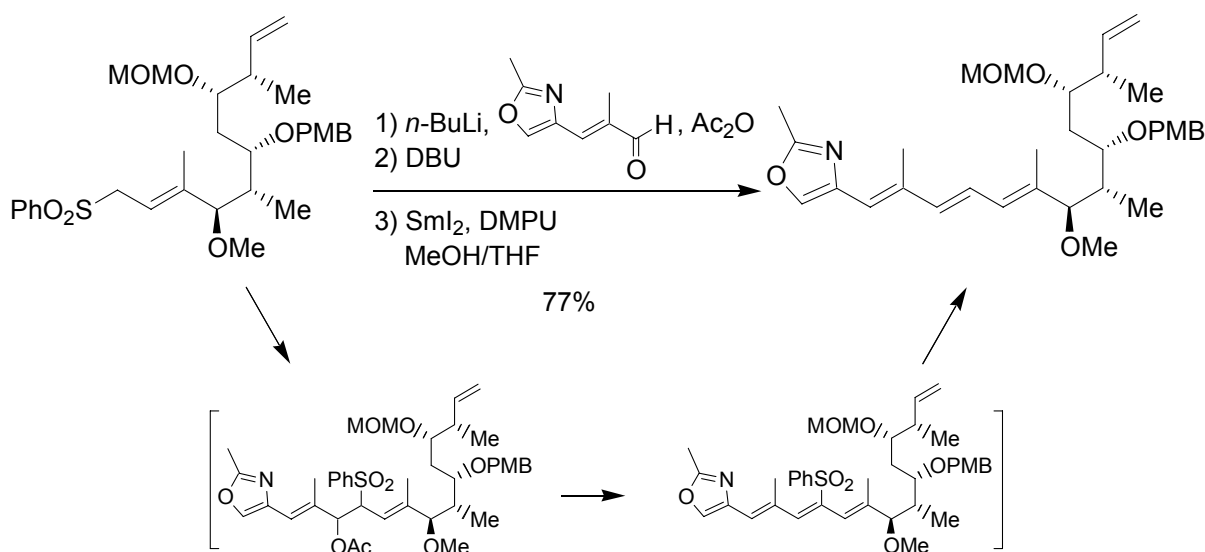


Schéma 87

tout comme Hassner¹¹⁹ un peu plus tard.

La méthode mise au point par Fujita pour réduire une vinyl sulfone fait intervenir l'addition conjuguée de Bu₃SnLi sur la double liaison¹²⁰ conduisant à une β -tributylstannyl sulfone instable qui, en présence de silice subit une β -élimination pour former l'oléfine (Schéma 88).

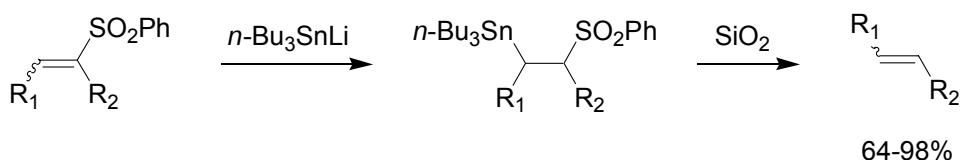


Schéma 88

Un exemple d'application récente est présenté sur le Schéma 89.¹²¹

¹¹⁸ Keck, G. E. ; Savin, K. A. ; Weglarz, M. A. ; Cressman, E. N. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3291-3294.

¹¹⁹ a) Kumareswaran, R. ; Balasubramanian, T. ; Hassner, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8157-8162.

b) Kumareswaran, R. ; Hassner, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 3409-3415.

¹²⁰ Ochiai, M. ; Ukita, T. ; Fujita, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 619-620.

¹²¹ Buezo, N. D. ; Mancheño, O. G. ; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1451-1454.

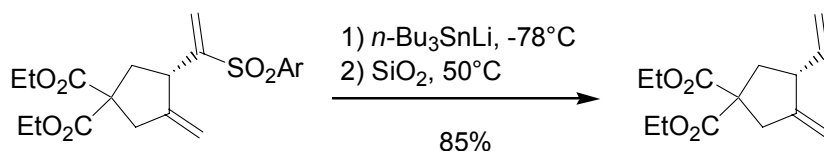


Schéma 89

Soulignons que l'intermédiaire β -tributylstannylsulfone peut également être piégé par un électrophile¹²⁰ (halogénure d'alkyle ou aldéhyde) avant son traitement par de la silice (Schéma 90).

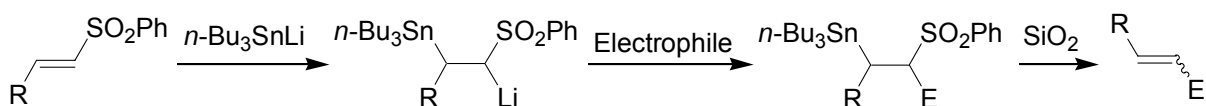


Schéma 90

Une autre méthode de désulfonation faisant intervenir une réaction d'addition conjuguée sur l'accepteur de Michael qu'est une vinyl sulfone a été mise au point par Marc Julia *et coll.*¹²² Celle-ci consiste à traiter la vinyl sulfone par du dithionite de sodium en milieu basique (NaHCO_3 ou Na_2CO_3) dans un mélange DMF/eau, éthanol/eau ou bien, en présence d'un agent de transfert de phase dans un mélange cyclohexane (ou benzène)/eau, à chaud pour obtenir de manière stéréospécifique l'oléfine *E* ou *Z*, en fonction de la géométrie du composé de départ (Schéma 91).

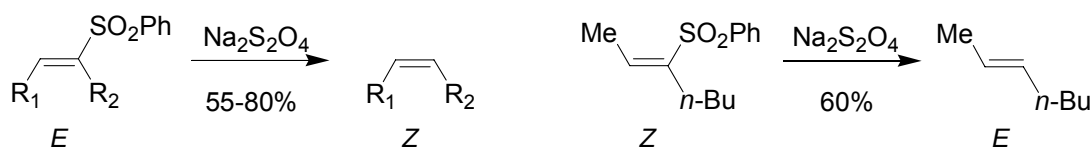


Schéma 91

Il semble néanmoins que les conditions opératoires (quantités relatives de dithionite de sodium et de bicarbonate de sodium, choix du solvant, temps de réactions) permettant d'obtenir à la fois de bons rendements et de bonnes sélectivités dépendent du substrat à réduire.^{123,124}

¹²² Bremner, J. ; Julia, M. ; Launay, M. ; Stacino, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3265-3266.

¹²³ Julia, M. ; Stacino, J.-P. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2469-2474.

¹²⁴ Holmes, A. B. ; Pooley, G. R. *Tetrahedron* **1992**, 48, 7775-7792.

Le mécanisme proposé par Julia¹²⁵ pour expliquer la rétention de configuration observée fait intervenir une addition de type Michael *syn* d'un anion sulfoxylate HSO_2^- (obtenu après dismutation de l'anion dithionite) sur la double liaison, suivie de l'élimination *anti* de dioxyde de soufre et de sulfinat (Schéma 92).

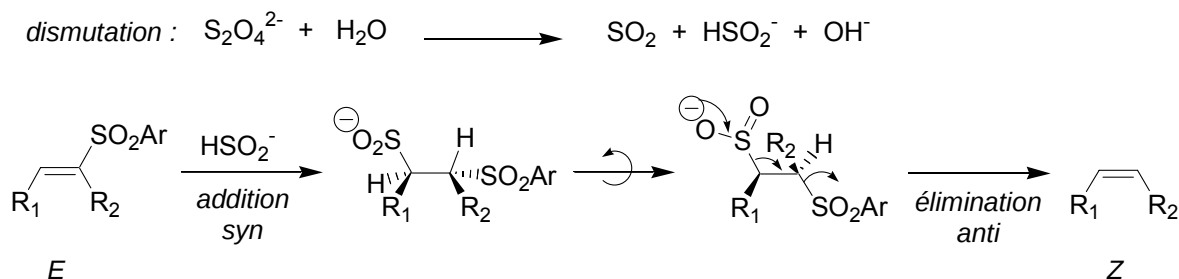


Schéma 92

Cette méthode a été appliquée entre autre à la synthèse de différentes phéromones (Schéma 93).^{123,126}

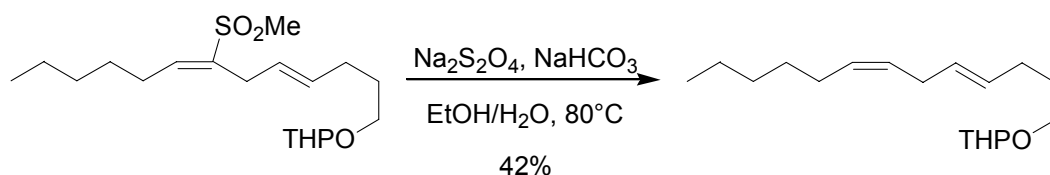


Schéma 93

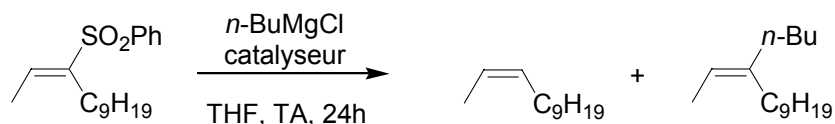
Une autre méthode de désulfonylation réductrice de vinyl sulfones effectuée avec rétention de configuration et développée par Marc Julia et son équipe met en jeu l'utilisation d'un réactif de Grignard, le chlorure de *n*-butylmagnésium en présence d'un métal de transition.¹²⁷ Le nickel (II) comme le palladium (II) sont de bons catalyseurs pour réaliser cette transformation, ce dernier donnant de meilleurs résultats en termes de sélectivité et de rendement lorsqu'il est employé en présence de DABCO ou de $(n\text{-Bu})_3\text{P}$ (Tableau 23).¹²⁸

¹²⁵ Julia, M. ; Lauron, H. ; Stacino, J.-P. ; Verpeaux, J.-N. ; Jeannin, Y. ; Dromzee, Y. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2475-2484.

¹²⁶ Kim, T. H. ; Park, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4833-4836.

¹²⁷ Fabre, J.-L. ; Julia, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4311-4314.

¹²⁸ Fabre, J.-L. ; Julia, M. ; Verpeaux, J.-N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 772-778.



Catalyseur	Rdt	Z/E	Sous-produit d'alkylation
Ni(acac) ₂	64%	97.5 : 2.5	4%
Pd(acac) ₂	70%	98.5 : 1.5	3%
Pd(acac) ₂ + DABCO	75%	98.5 : 1.5	5%
Pd(acac) ₂ + (n-Bu) ₃ P	83%	98.5 : 1.5	4%

Tableau 23

Ces conditions ont par la suite permis de réduire des diényl^{129,130} voire des triényl¹³¹ sulfones mais toujours très peu fonctionnalisés.

Un magnésien plus réducteur, le bromure d'isopropylmagnésium en présence d'un sel de fer (III) en quantité catalytique permet également la désulfonation réductrice de ce type de composés avec des rendements et des sélectivités satisfaisants (Schéma 94).

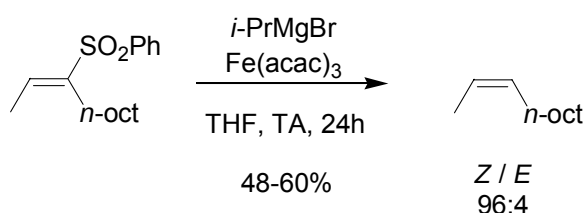


Schéma 94

Des conditions similaires permettent d'effectuer une désulfonation alkylante de vinyl sulfones (Schéma 95).^{128,132} Il est en effet possible de coupler une sulfone vinylique et un réactif de Grignard en présence d'une quantité catalytique de fer (III) ou de nickel (II). Pour les halogénures de méthylmagnésium et le bromure de vinylmagnésium il est préférable d'utiliser le complexe Ni(acac)₂ tandis que pour les halogénures de *n*-alkylmagnésium, le Fe(acac)₃ donne de meilleurs résultats. Le bromure de phénylmagnésium peut quant à lui être couplé indifféremment avec l'un ou l'autre des catalyseurs.

¹²⁹ Cuvigny, T. ; Hervé du Penhoat, C. ; Julia, M. *Tetrahedron* **1987**, 43, 859-872.

¹³⁰ a) Auvray, P. ; Knochel, P. ; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5095-5098. b) Auvray, P. ; Knochel, P. ; Normant, J. F. *Tetrahedron* **1988**, 44, 6095-6106.

¹³¹ Capet, M. ; Cuvigny, T. ; Hervé du Penhoat, C. ; Julia, M. ; Loomis, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6273-6276.

¹³² a) Fabre, J.-L. ; Julia, M. ; Verpeaux, J.-N. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2469-2472. b) Fabre, J.-L. ; Julia, M. ; Verpeaux, J.-N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 762-771.

Soulignons aussi que la catalyse par le $\text{Ni}(\text{acac})_2$ n'est en générale efficace que sur des vinyl sulfones *tert*-butylées alors que le $\text{Fe}(\text{acac})_3$ donne de bons résultats sur des vinyl sulfones *tert*-butylées ou aryliques.

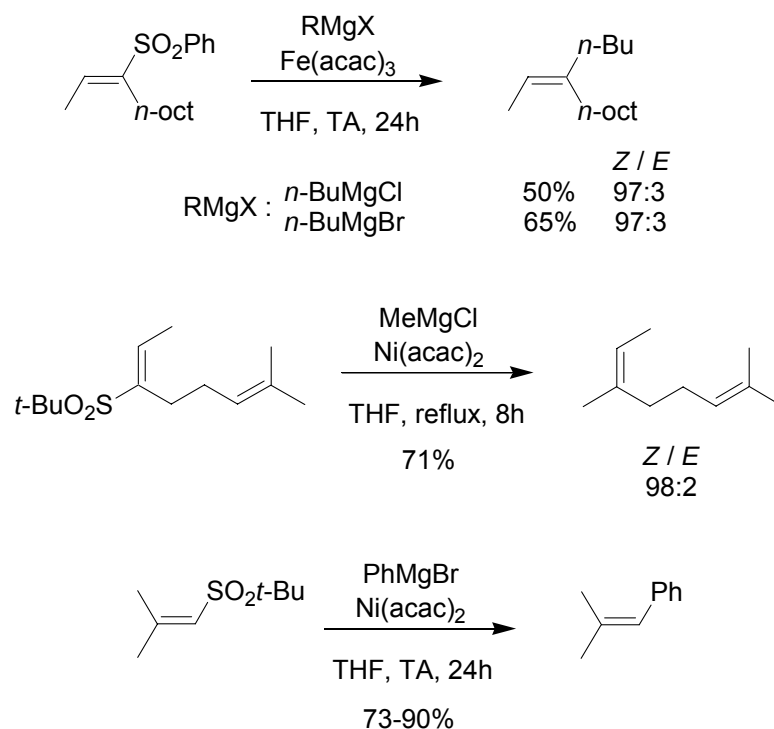


Schéma 95

Il existe à notre connaissance très peu de couplages de ce type appliqués à la synthèse. Citons toutefois la synthèse de la (+)-Milbemycine β_3 par Kocienski (Schéma 96)¹³³

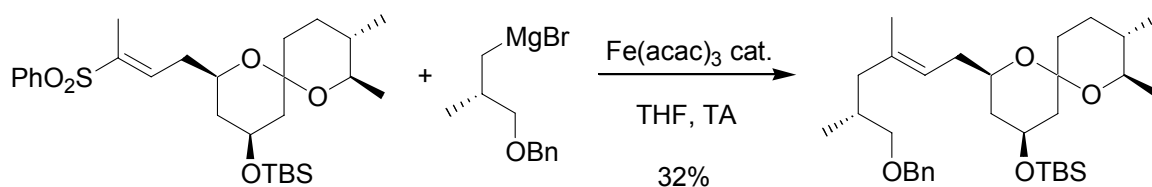


Schéma 96

ainsi que plus récemment, la synthèse d'un analogue de la vitamine D₃ (Schéma 97).¹³⁴

¹³³ a) Street, S. D. A. ; Yeates, C. ; Kocienski, P. ; Campbell, S. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1386-1388. b) Kocienski, P. J. ; Street, S. D. A. ; Yeates, C. ; Campbell, S. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2171-2181.

¹³⁴ Arjona, O. ; Iradier, F. ; Plumet, J. ; Martínez-Alcázar, M. P. ; Hernández-Cano, F. ; Fonseca, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6741-6744.

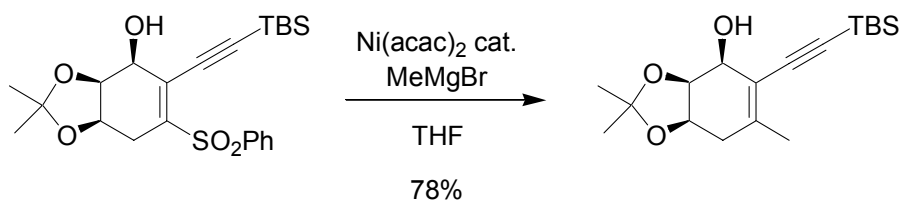


Schéma 97

Récemment, Marek a mis au point une méthode pour transformer une vinyl sulfone en vinylzirconium qui, après hydrolyse ou iodolyse, fournit l'oléfine *E* correspondante quelle que soit la stéréochimie initiale de la vinyl sulfone (Schéma 98).¹³⁵ Cette vinyl sulfone peut être monosubstituée, α,β -disubstituée (uniquement si l'un des substituants est un noyau aromatique), β,β' -disubstituée ou encore trisubstituée.

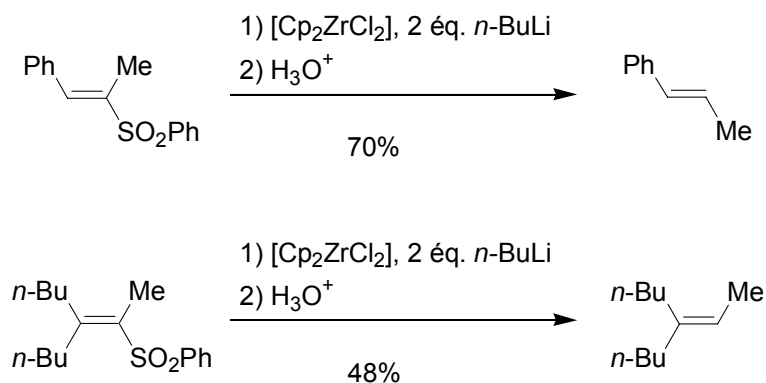


Schéma 98

Le mécanisme proposé par Marek fait intervenir dans un premier temps une carbozirconation de la double liaison par le réactif de Negishi pour conduire à un zirconacycle intermédiaire suivie d'une élimination antipériplanaire. La sélectivité peut s'expliquer par la présence – du fait de l'existence d'une interaction entre les atomes de soufre et de zirconium au sein du métallacycle qui affaiblit la liaison C-Zr – de deux métallacycles en équilibre (Schéma 99).

¹³⁵ a) Farhat, S. ; Zouev, I. ; Marek, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1329-1337. b) Farhat, S. ; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1410-1413.

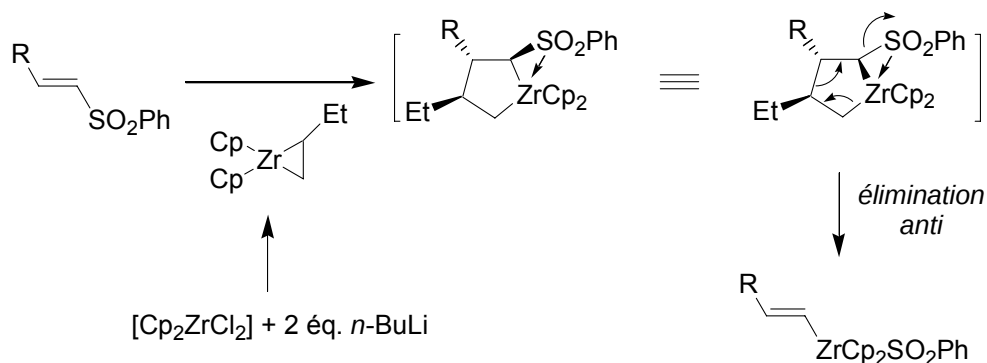


Schéma 99

En dernier lieu, nous mentionnerons le traitement d'une vinyl sulfone par 2 équivalents d'hydruure de tributylétain en présence d'une quantité substoechiométrique d'AIBN qui conduit à un vinylstannane¹³⁶ stable qui pourrait par la suite être engagé dans une réaction de couplage (Schéma 100).

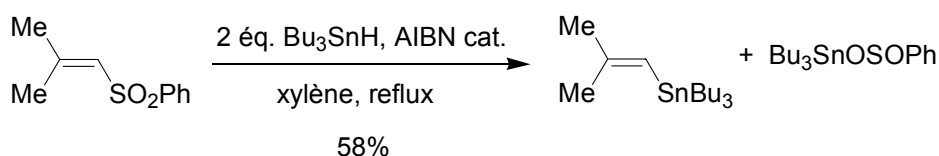


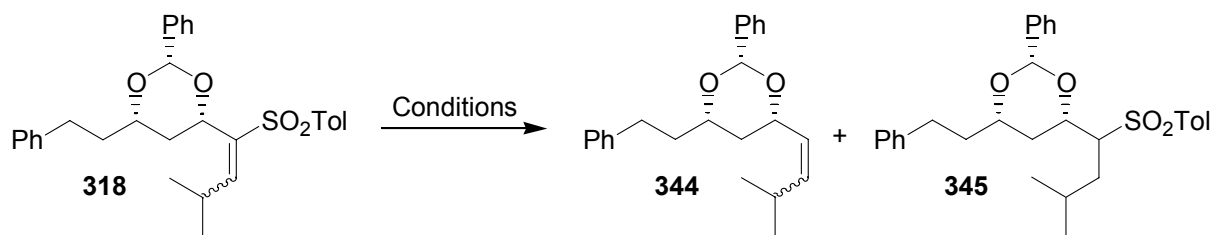
Schéma 100

V.2. Premiers essais de désulfonylation

Désulfonylation réductrice :

Nous avons dans un premier temps envisagé la désulfonylation réductrice de nos vinyl sulfones par le dithionite de sodium. En effet, cette réaction est facile à mettre en œuvre, nécessite des réactifs peu coûteux et fait intervenir la propriété d'accepteur de Michael de la vinyl sulfone dont nous avons déjà bénéficié lors de l'étape précédente. Cependant, les différentes conditions opératoires employées ne nous ont pas permis d'obtenir l'oléfine souhaitée **340** avec des rendements acceptables (Tableau 24).

¹³⁶ Watanabe, Y. ; Ueno, Y. ; Araki, T. ; Endo, T. ; Okawara, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 215-218.



	Conditions	Résultats
a	3 éq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, 6 éq. NaHCO_3 DMF/ H_2O , Δ , 2h	5% 344 + 55% 345
b	3 éq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, 7 éq. NaHCO_3 Adogen 464/Cyclohexane/ H_2O , Δ , 23h	6% 344 + 32% 345
c	3 éq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, 6 éq. NaHCO_3 EtOH/ H_2O , Δ , 14h	déprotection du benzylidène acétal

Tableau 24

En fait, nous obtenons au mieux 5 à 6 % de l'oléfine **344** souhaitée lorsque nous nous plaçons dans un mélange DMF/eau (Entrée a) ou cyclohexane/eau en présence d'un agent de transfert de phase, l'Adogen 464 (Entrée b) et le composé majoritaire obtenu est l'alcane **345**¹³⁷ résultant de la réduction de la double liaison. Remarquons que Julia avait également observé dans certains cas la réduction de la double liaison,¹²⁹ ce qu'il expliquait par le fait que la protonation de l'intermédiaire sulfonyl sulfinate pouvait parfois être plus rapide que l'élimination (Schéma 101).

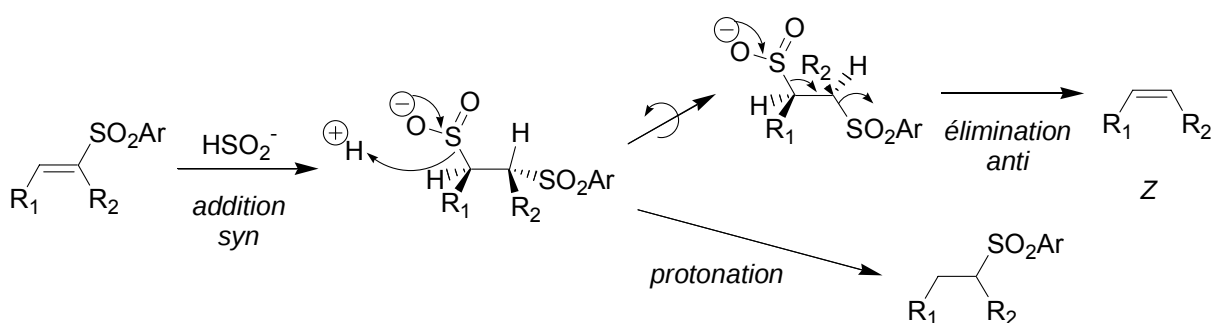


Schéma 101

¹³⁷ La protonation lors de l'addition *syn* est diastéréosélective et le composé **345** est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère dont la stéréochimie n'a pas été déterminée. Le spectre RMN¹H du composé **345** est le suivant : δ 7.74-7.72 (m, 2H, H-ar), 7.33-7.19 (m, 10H, H-ar), 7.13-7.11 (m, 2H, H-ar), 5.39 (s, 1H, CH-Ph), 4.56 (dt, $J = 11.1, 2.3$ Hz, 1H, CH-O), 3.85-3.78 (m, 1H, CH-O), 3.06-3.02 (m, 1H, CH-SO₂), 2.88-2.71 (m, 2H, CH₂-Ph), 2.36 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.91-1.54 (m, 6H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃).

Dans un mélange éthanol/eau (Entrée c), en revanche, nous observons la dégradation du composé **318** du fait de la déprotection du benzylidène acétal.

La réduction de **320** en présence de chlorure de *n*-butylmagnésium et d'un sel de palladium Pd(acac)₂ a également été décevante puisque nous n'obtenons pas le produit réduit souhaité et que le composé de départ finit par se dégrader (Schéma 102).

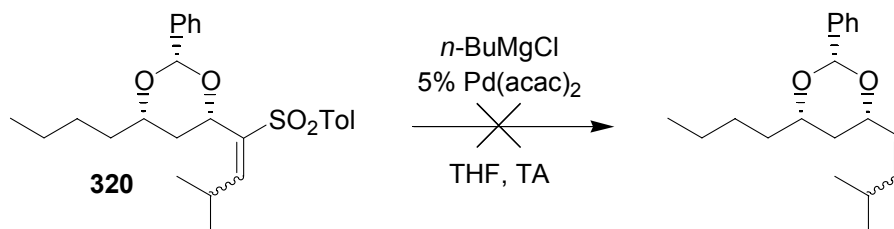


Schéma 102

Comme nous venions de préparer fraîchement de l'amalgame de sodium, nous avons testé celui-ci sur nos vinyl sulfones **318** et **320** et les oléfines correspondantes **344** et **346**, très majoritairement de géométrie *E*, ont alors été obtenues avec des rendements corrects mais non optimisés de 67% et 55% respectivement (Schéma 103).

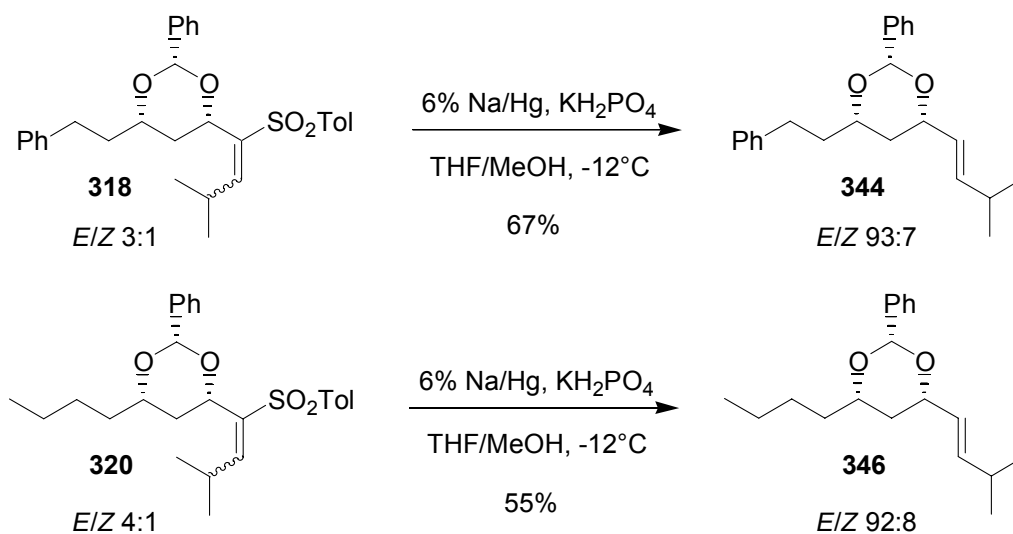
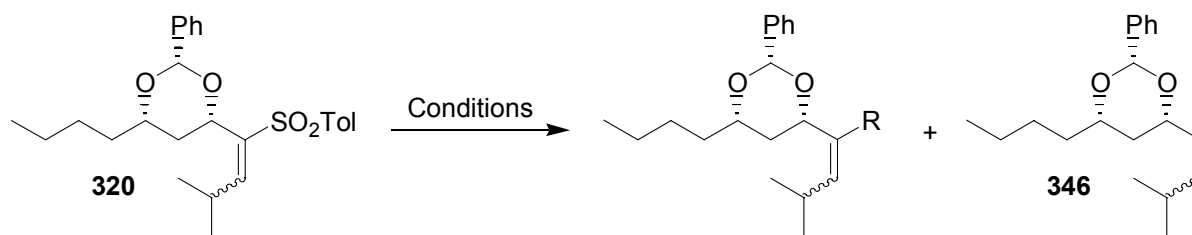


Schéma 103

Désulfonylation alkylante :

Parallèlement, nous avons essayé de substituer la sulfone de **320** par un groupement alkyle, selon la méthode de Julia (Tableau 25).^{128,132}



	Conditions	Résultats
a	MeMgBr, 10% Ni(acac) ₂ , THF, TA, 60h	320 très majoritaire
b	MeMgBr, 20% Ni(acac) ₂ , THF, Δ , 24h	320 très majoritaire
c	EtMgBr, 10% Fe(acac) ₃ , THF, TA, 20h	8% 346
d	EtMgBr, 25% Fe(acac) ₃ , THF, Δ , 20h	15% 346
e	EtMgBr, 5% Pd(acac) ₂ , DABCO, THF, TA, 24h	4% 346

Tableau 25

L'utilisation du bromure de méthylmagnésium en présence de sels de nickel (II) n'a pas fourni le composé attendu, même au reflux du THF (Entrées a et b). En revanche, le bromure d'éthylmagnésium en présence sels de fer (III) nous a fourni non pas le composé attendu mais l'oléfine **346** résultant de la désulfonylation réductrice de **320** (Entrée c). Au reflux du THF et en augmentant nettement les quantités de catalyseur, nous obtenons jusqu'à 15% d'oléfine **346** (Entrée d). Nous avons alors essayé de nous placer dans des conditions favorisant le remplacement de la sulfone par un hydrogène (Pd(acac)₂ et additif) mais les résultats sont nettement moins bons (Entrée e).

Bilan de ces premiers essais :

Finalement, nous avons pu obtenir les oléfines souhaitées de géométrie *E* très majoritairement en utilisant l'amalgame de sodium. Il semblerait intéressant d'essayer d'optimiser les conditions EtMgBr/Fe(acac)₃ pour obtenir une alternative, peut être en mettant 1 équivalent de sel de fer (III), celui-ci étant relativement peu coûteux et/ou en choisissant un autre réactif de Grignard. La méthode de Keck (SmI₂/MeOH/DMPU/THF) pourrait s'avérer efficace également.

En revanche, il semble au vu de ces essais préliminaires que la désulfonylation alkylante ne soit pas envisageable sur nos substrats probablement trop encombrés.

VI. Conclusions...et...autre approche

VI.1. Conclusions

Nous avons pu, à partir d'une vinyl sulfone facilement accessible **I** construire en 6 étapes un motif diol-1,3 *syn* fonctionnalisé en α par une double liaison (Schéma 104). Bien que l'on obtienne, à l'issue de la condensation des vinyl sulfones protégées dérivées de **I** un mélange 1:1 de deux diastéréoisomères, le diol-1,3 *syn* est obtenu avec une excellente diastéréosélectivité.

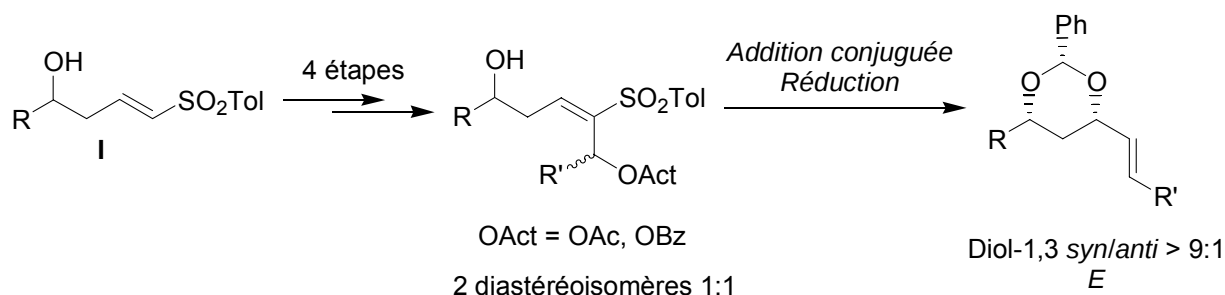


Schéma 104

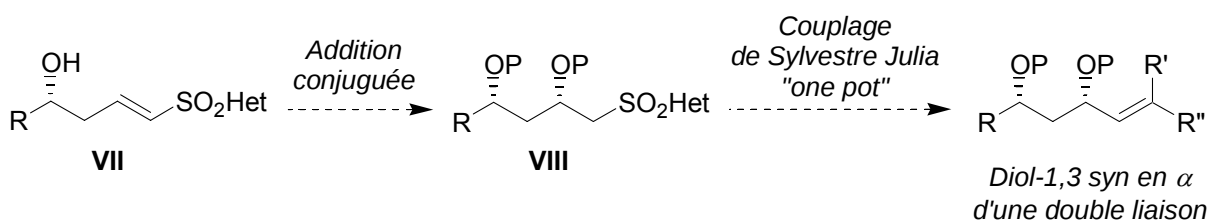
La géométrie de la double liaison formée n'est quant à elle que mal contrôlée et les facteurs influençant cette géométrie n'ont pu être élucidés. Cependant, en réduisant le résidu sulfone par l'amalgame de sodium, nous constatons une nette préférence pour la formation de l'oléfine thermodynamiquement la plus stable de géométrie *E* (d'un rapport *E/Z* de 3:1 à 4:1 pour la sulfone de départ nous passons après réduction à un rapport *E/Z* > 9:1).

En revanche, cette méthode ne semble pas pouvoir être étendue au cas des vinyl sulfones possédant un groupement méthyle en position γ , l'addition conjuguée s'étant soldée dans ce cas par la destruction des substrats et il n'est donc pas envisageable d'appliquer directement notre méthode à la synthèse du Dolabélide C en particulier.

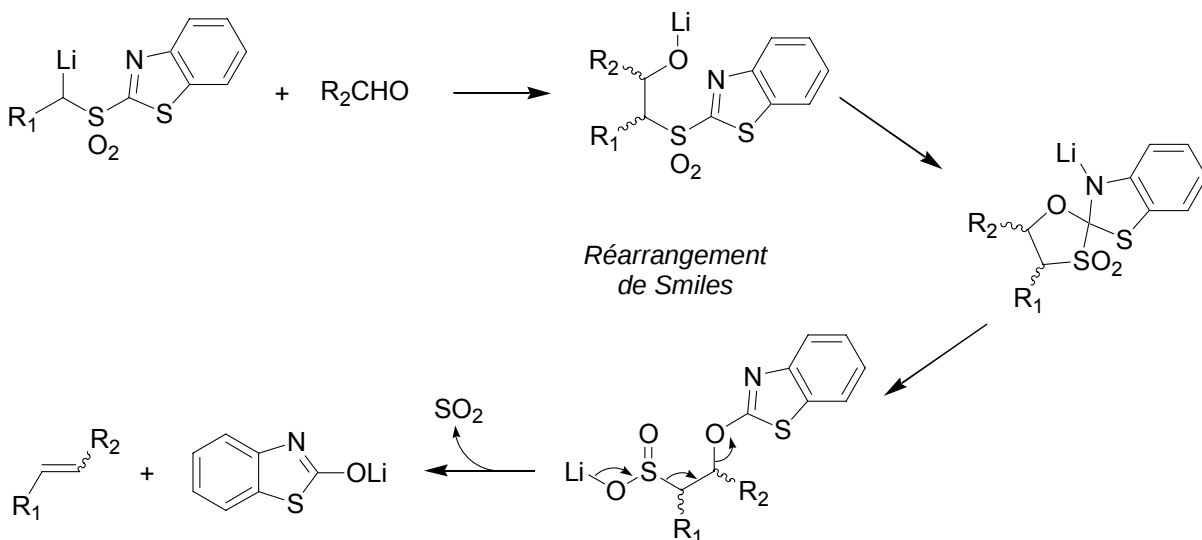
VI.2. Autre approche : utilisation de sulfones hétéroaromatiques et le couplage de Julia « one-pot »

Schéma général :

Une autre possibilité qui s'offre à nous pour obtenir le diol-1,3 *syn* en α d'une double liaison fait intervenir le couplage, introduit par Sylvestre Julia en 1991,¹³⁸ entre une β -alcoxysulfone hétéroaromatique **VIII** – obtenue par addition conjuguée intramoléculaire de benzaldéhyde sur une vinyl sulfone hétéroaromatique de type **VII** – et un composé carbonylé.



Ce couplage entre une sulfone hétéroaromatique lithiée dérivée de **VIII** et un aldéhyde ou une cétone permettrait d'obtenir en un seul pot la double liaison *via* un réarrangement de Smiles de l'intermédiaire β -alcoxysulfone (Schéma 106).¹³⁹

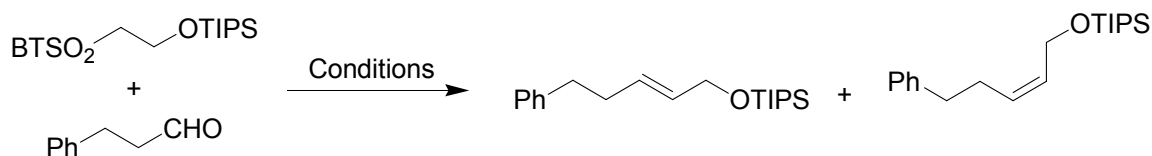


¹³⁸ Baudin, J. B. ; Hareau, G. ; Julia, S. A. ; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175-1178.

¹³⁹ Pour une revue récente sur le couplage de Julia modifié, voir : Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.

Dans notre cas, la sulfone hétéroaromatique de départ **VIII** possède une fonction hydroxyle en β qu'il est nécessaire de protéger afin d'éviter le réarrangement de Smiles de l'alcoolate correspondant qui conduirait, selon le même mécanisme que celui exposé précédemment, à l'élimination de la sulfone et à la formation de la double liaison.

Il a par ailleurs été montré qu'un groupement triisopropylsilyle comme groupement protecteur de cette fonction hydroxyle en β permettait d'obtenir l'oléfine souhaitée sans que celui-ci ne subisse une réaction de β -élimination (Tableau 26).¹⁴⁰



Conditions	Rdt	E/Z
NaHMDS/DMF	78%	1.9 : 1
KHMDS/toluène	74%	1.9 : 1

Tableau 26

Avant de mettre au point la réaction d'addition conjuguée sur une sulfone hétéroaromatique puis l'oléfination de Julia-Kocienski, il nous faut obtenir les vinyl sulfones hétéroaromatiques de type **VII**.

Nous avons envisagé la synthèse de celles-ci par métathèse croisée, à partir de l'alcool homoallylique correspondant et d'une vinyl sulfone hétéroaromatique (Schéma 107).¹⁴¹

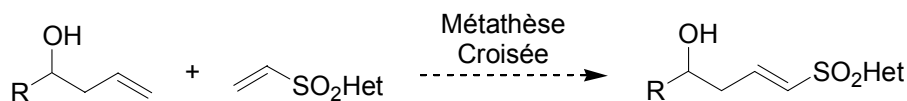


Schéma 107

Différentes vinyl sulfones hétéroaromatiques ont donc été préparées en deux étapes à partir du thiol correspondant (Schéma 108). Celui-ci, traité par le 1-bromo-2-chloroéthane en

¹⁴⁰ Hélène Lebel, *Thèse*, Université de Montréal, **1998**.

¹⁴¹ La métathèse croisée avec la phénylvinylsulfone a été décrite : a) Grela, K. ; Bieniek, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6425-6428. b) Grela, K. ; Harutyunyan, S. ; Michrowska, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4038-4040. c) Michrowska, A. ; Bieniek, M. ; Kim, M. ; Klajn, R. ; Grela, K. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4525-4531. d) Grela, K. ; Kim, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 963-966. e) Evans, P. ; Leffray, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7973-7981.

présence de potasse et d'éther couronne à 40°C dans le toluène¹⁴² conduit, après substitution du brome par le thiol suivie de l'élimination du chlore, au vinyl sulfure qui est par la suite oxydé en sulfone.

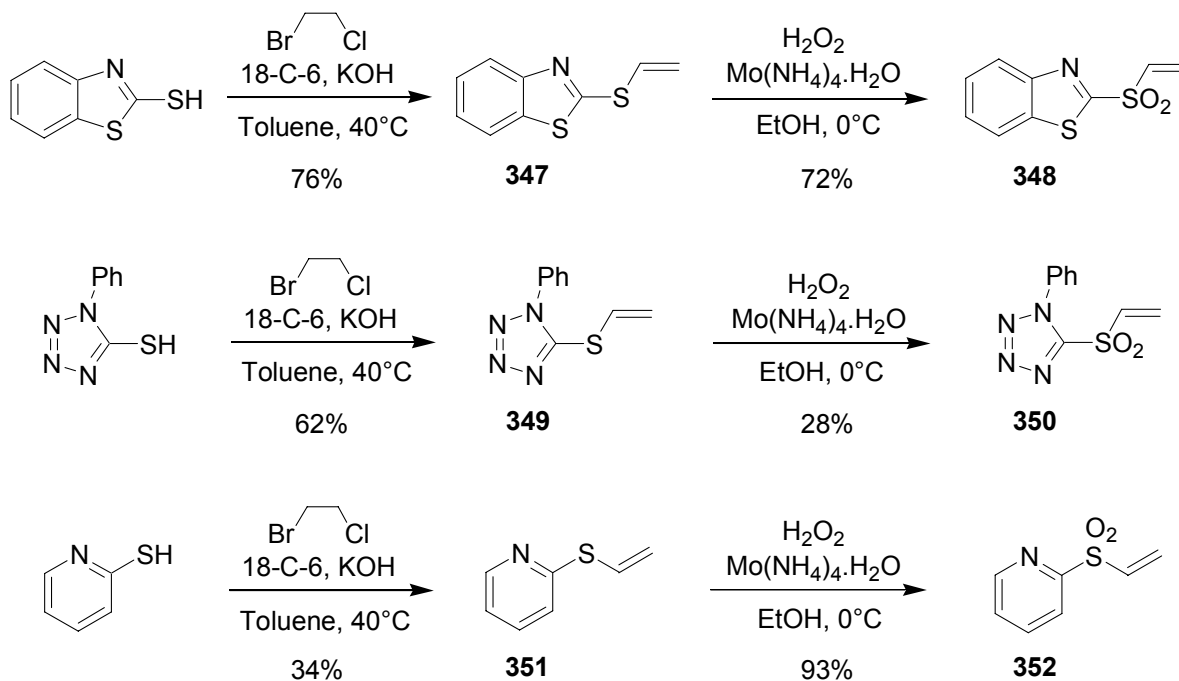


Schéma 108

Comme décrite dans la littérature,¹⁴¹ la métathèse croisée avec la phényl vinyl sulfone conduit à de bons résultats (Schéma 109).

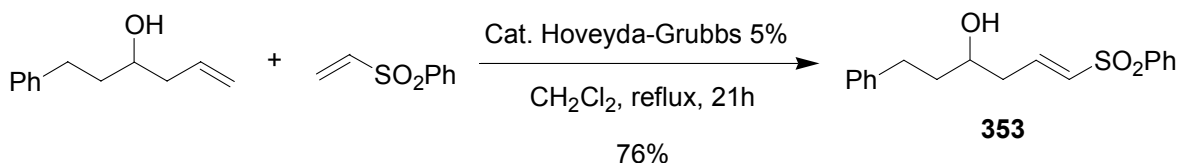
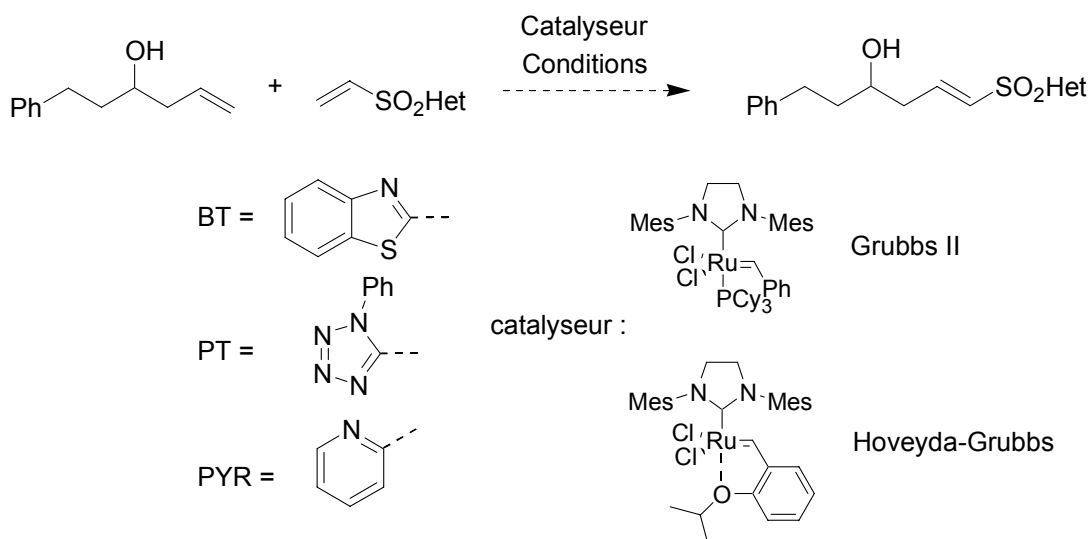


Schéma 109

En revanche, nos premiers essais de métathèse croisée avec les sulfones hétéroaromatiques **348**, **350**, **352** préparées n'ont pas été concluants. Le seul produit observé, en plus de l'alcool de départ, est l'homodimère¹⁴³ de cet alcool, obtenu sous forme de deux isomères géométriques (Tableau 27).

¹⁴² Abele, E. ; Dzenitis, O. ; Rubina, K. ; Lukevics, E. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2002**, 38, 682-685.

¹⁴³ Le spectre RMN ^1H pour un mélange *E/Z* de 3 : 1 de cet homodimère est le suivant : δ 7.30-7.26 (m, 4H, H-ar), 7.20-7.16 (m, 6H, H-ar), 5.64-5.57 (m, 0.66H, $\text{CH}=\text{CH}^Z$), 5.55-5.51 (m, 1.34H, $\text{CH}=\text{CH}^E$), 3.72-3.60 (m, 2H, CH-OH), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 4H).



Het	Catalyseur	Conditions	Résultats
BT	Hoveyda 5%	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 16h	départ + ca. 50% homodimère
BT	Hoveyda 5%	1,2-dichloroéthane, reflux, 24h	départ + ca. 40% homodimère
BT	Grubbs II 5%	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 22h	départ + ca. 35% homodimère
PT	Hoveyda 5%	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 48h	départ + ca. 45% homodimère
PT	Grubbs II 5%	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 48h	départ + ca. 70% homodimère
PYR	Hoveyda 5%	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 24h	départ + ca. 60% homodimère
PYR	Grubbs II 5%	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 14h	départ + ca. 50% homodimère

Tableau 27

En fait, ceci peut s'expliquer par la présence d'un ou plusieurs atomes d'azote possédant un doublet libre sur les vinyl sulfones de départ, puisque la réaction de métathèse peut alors être inhibée par chélation du doublet libre sur le métal. Ceci a été observé à plusieurs reprises pour des amines libres¹⁴⁴ et des pyridines.¹⁴⁵

Pour éviter cette chélation de l'atome d'azote sur le métallacarbène, nous avons effectué la réaction en présence d'isopropylate de titane,¹⁴⁶ mais sans succès (Schéma 110).

¹⁴⁴ Par exemple : Fu, G. C. ; Nguyen, S. T. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857.

¹⁴⁵ Par exemple : Ng, P. L. ; Lambert, J. N. *Synlett* **1999**, 1749-1750.

¹⁴⁶ Fürstner, A. ; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.

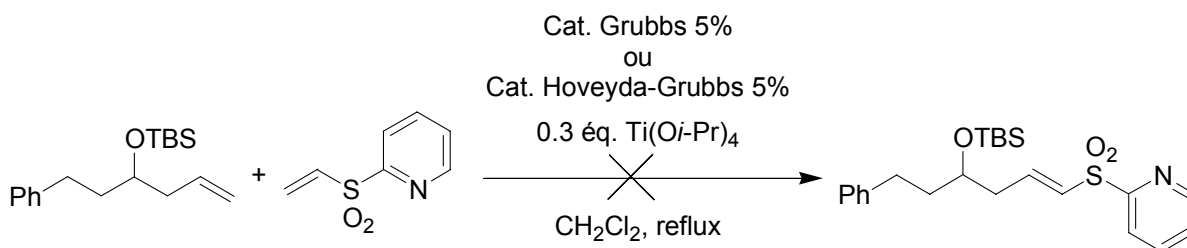


Schéma 110

Différentes méthodes ont été proposées pour désactiver l'atome d'azote de noyaux pyridiniques. Nous pouvons ainsi par exemple envisager, dans le cas du dérivé pyridinique **352**, de former le chlorure de pyridinium en faisant buller du chlorure d'hydrogène gazeux¹⁴⁷ dans le milieu réactionnel avant d'effectuer la réaction de métathèse (Schéma 111). Ce type de traitement pourrait par ailleurs également être appliqué aux dérivés azotés **348** et **350**.

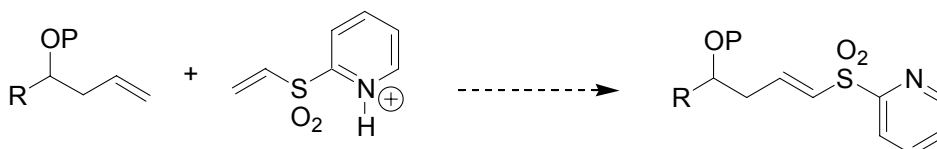


Schéma 111

D'autre part, Nájera a montré que les 3,5-bis(trifluorométhyl)phényl sulfones condensées sur un composé carbonylé réagissaient de par leur fort caractère électroattracteur comme les hétéroarylsulfones, *via* un réarrangement de Smiles pour former une double liaison, souvent avec de bonnes sélectivités *E/Z*.¹⁴⁸ Ces 3,5-bis(trifluorométhyl)phényl sulfones représenteraient une alternative intéressante¹⁴⁹ puisque la métathèse entre la sulfone vinylique correspondante et l'alcool homoallylique ne devrait *a priori* pas poser de problème.

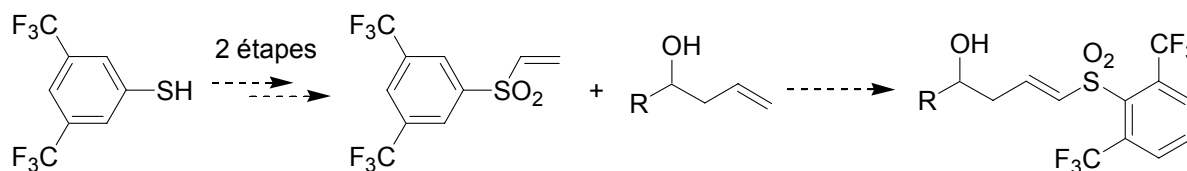


Schéma 112

¹⁴⁷ Par exemple : a) Felpin, F.-X. ; Vo-Thanh, G. ; Robins, R. J. ; Villiéras, J. ; Lebreton, J. *Synlett* **2000**, 1646-1648. b) Felpin, F.-X. ; Girard, S. ; Vo-Thanh, G. ; Robins, R. J. ; Villiéras, J. ; Lebreton, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6305-6312. c) Felpin, F.-X. ; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712.

¹⁴⁸ Alonso, D. A. ; Nájera, C. ; Varea, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 573-577.

¹⁴⁹ Le 3,5-bis-trifluorométhyl thiophenol de départ est relativement coûteux : 57.20 €/1 mL (prix en avril 2004 chez Sigma-Aldrich) et doit être commandé plusieurs semaines à l'avance !

Une fois les vinyl sulfones **VII** synthétisées, il restera à mettre au point les conditions de la réaction d'addition conjuguée permettant de mettre en place le diol-1,3 *syn* puis, après aménagement fonctionnel de l'adduit, à tester la réaction d'oléfination.

Nouvelle méthode de déprotection des éthers de triéthylsilyle

Ce Chapitre a fait l'objet d'une publication :

Rotulo-Sims, D. ; Prunet, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4701-4704.

I. Un résultat intéressant...

Dans le cadre de notre étude des β -hydroxysulfones, nous avons observé que l'hydrogénolyse de l'éther benzylique **401** dans l'éthanol absolu, en présence de 10% de Pd/C et sous atmosphère de dihydrogène ne conduit pas au produit monosilylé attendu mais au diol **402** (Schéma 113).

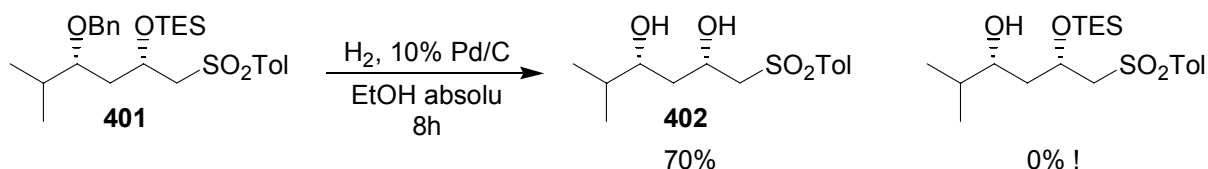


Schéma 113

Il a effectivement été rapporté dans la littérature que certains groupements protecteurs silylés comme des éthers de diéthylisopropylsilyle ou des éthers de *tert*-butyldiméthylsilyle primaires et secondaires pouvaient être clivés dans différentes conditions d'hydrogénolyse ($\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$,¹⁵⁰ $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ mouillé,¹⁵¹ $\text{H}_2/\text{Pd/C}$,¹⁵² transfert catalytique d'hydrogène¹⁵³). Smith III *et coll.* ont également remarqué, lors de la synthèse totale de la Phyllanthostatine,¹⁵⁴ qu'il était nécessaire de surveiller attentivement la réaction d'hydrogénolyse d'éthers benzyliques, effectuée dans l'acétate d'éthyle fraîchement distillé, pour minimiser le clivage des éthers de triéthylsilyle également présents sur la molécule (Schéma 114).

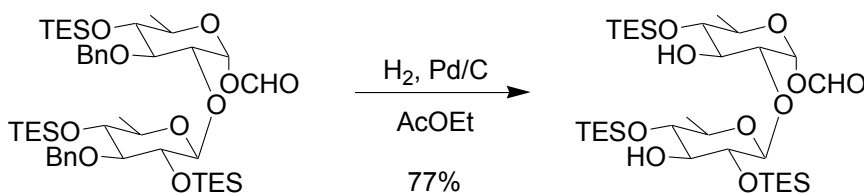


Schéma 114

¹⁵⁰ Toshima, K. ; Yanagawa, K. ; Mukaiyama, S. ; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6697-6698.

¹⁵¹ Lee, K. ; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7808-7812.

¹⁵² a) Hattori, K. ; Sajiki, H. ; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5711-5714. b) Hattori, K. ; Sajiki, H. ; Hirota, K. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2109-2114.

¹⁵³ a) Cormier, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 187-188. b) Cormier, J. F. ; Isaac, M. B. ; Chen, L.-F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 243-246.

¹⁵⁴ Smith, III, A. B. ; Rivero, R. A. ; Hale, K. J. ; Vaccaro, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2092-2112.

II. ... que nous avons cherché à exploiter

Nous nous sommes donc intéressés à ce cas de déprotection des éthers de triéthylsilyle en présence de Pd/C et avons constaté, sur un précurseur simple, le décyl oxytriéthylsilane **403**, qu'il était également possible de cliver l'éther de triéthylsilyle en absence de dihydrogène mais qu'en revanche, la présence du catalyseur Pd/C était indispensable pour que la réaction s'effectue. Au vu de ces résultats, nous avons souhaité développer une méthode de déprotection des éthers de triéthylsilyle, basée sur l'utilisation en quantité catalytique de Pd/C.

III. Etude de la déprotection d'éthers de triéthylsilyles en présence de Pd/C

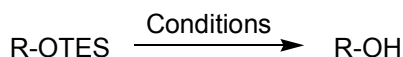
Depuis leur introduction au début des années 70 comme groupements protecteurs de fonctions hydroxyles,¹⁵⁵ les éthers silylés ont connu un développement considérable et un grand nombre de groupes protecteurs silylés différents sont aujourd'hui disponibles. Parmi ceux-ci, les éthers de triéthylsilyle occupent une position particulière. En effet, 10 à 100 fois plus stables que les éthers de triméthylsilyle, les éthers de triéthylsilyle résistent à divers types de réactifs tout en étant nettement moins encombrés que les éthers de *tert*-butyldiméthylsilyle. De nombreuses méthodes de déprotection des éthers de triéthylsilyle ont été développées, la plupart d'entre elles nécessitant des conditions acides, basiques ou oxydantes.

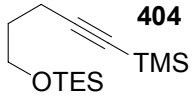
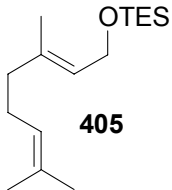
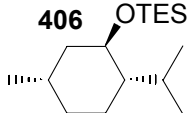
Nous exposons ci-après les conditions douces que nous avons mises au point pour déprotéger les éthers de triéthylsilyle.

III.1. Choix du solvant

Dans un premier temps, nous avons testé l'influence du solvant sur la déprotection d'éthers de triéthylsilyle primaires et secondaires, en présence de 10% en masse de catalyseur Pd/C et à température ambiante.

¹⁵⁵ Pour une revue sur les groupements protecteurs silylés : a) Lalonde, M. ; Chan, T. H. *Synthesis* **1985**, 817-845. b) Greene, T. W. ; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis* ; 2nd ed. ; Wiley: New York, 1991.



	Ether de triéthylsilyle	Conditions	Conversion	Rdt
a	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{OTES}$ 403	MeOH, TA, 1 h	>95%**	-
b		EtOH 95%, TA, 1 h	90%**	-
c		EtOH 95%, TA, 2 h	>95%**	100%
d		EtOH absolu, TA, 2 h	82%**	-
e		AcOEt/H ₂ O cat., TA, 24 h	<5%**	-
f	 404	MeOH, TA, 2 h	>95%*	93%
g		EtOH 95%, TA, 5 h 30	89%*	-
h	 405	MeOH, TA, 2 h	>95%*	98%
i		THF/H ₂ O cat., TA, 24 h	7%*	-
j		CH ₃ CN/H ₂ O cat., TA, 24 h	32%*	-
k	 406	MeOH, TA, 22 h	nd	92%
l		EtOH 95%, TA, 22 h	60%***	-

* conversion déterminée par RMN ¹H – ** conversion déterminée par RMN ¹³C –
 *** conversion déterminée par GC.

Tableau 28

Dans le méthanol, l'éthanol à 95% ou l'éthanol absolu, la déprotection d'un éther de triéthylsilyle primaire s'effectue bien (Entrées a-d et f-h, Tableau 28). Il semble que la présence de 5% d'eau dans l'éthanol accélère la réaction (Entrée c vs. d). En revanche, dans des solvants tels que l'acétonitrile, le THF ou l'acétate d'éthyle, même en présence d'une quantité catalytique d'eau et après 24 heures de réaction, très peu d'alcool se forme (Entrées e, i et j).¹⁵⁶

Le méthanol et l'éthanol à 95% semblent donc être les solvants de choix pour réaliser cette transformation, le méthanol permettant une déprotection plus rapide que l'éthanol à 95%

¹⁵⁶ Notons qu'un même effet de solvant a été observé par Sajiki et Hirota : Sajiki, H. ; Ikawa, T. ; Hattori, K. ; Hirota, K. *Chem. Commun.* **2003**, 654-655.

(Entrées a vs. b et c ; f vs. g et k vs. l). Nous nous sommes ainsi uniquement concentrés par la suite sur l'utilisation de ces deux solvants pour conduire la réaction (Schéma 115).

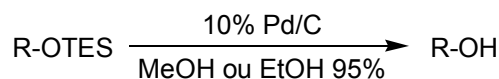
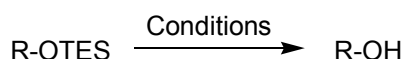
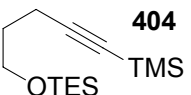
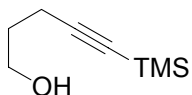
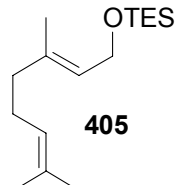
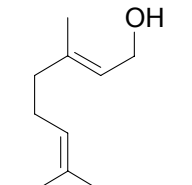
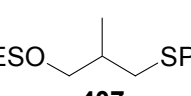
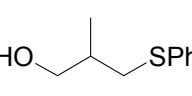


Schéma 115

III.2. Application à différents substrats

Nous remarquons, d'une manière générale, que les éthers de triéthylsilyle primaires sont rapidement clivés dans ces conditions, avec de bons rendements (Tableau 29). Les positions terminales d'alcynes protégées par un groupement triméthylsilyle sont stables dans les conditions de la réaction (Entrée c). La présence de soufre sur la molécule n'inhibe pas la réaction (bien que le soufre soit connu pour empoisonner les catalyseurs au palladium) mais la ralentit légèrement (Entrée e).



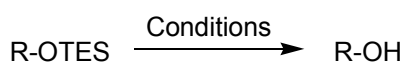
	Ether de triéthylsilyle	Conditions	Produit	Conversion	Rdt
a	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{OTES}$ 403	MeOH, TA, 1 h	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{OH}$	>95%**	-
b		EtOH 95%, TA, 2 h		>95%**	100%
c	 404	MeOH, TA, 2 h		>95%*	93%
d	 405	MeOH, TA, 2 h		>95%*	98%
e	 407	MeOH, TA, 6 h		>95%*	96%

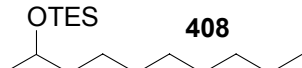
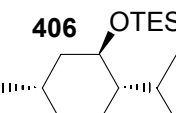
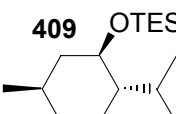
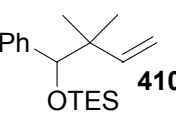
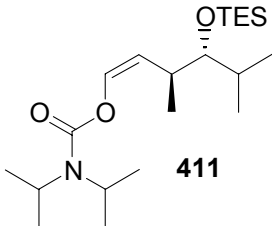
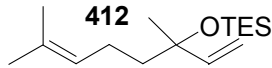
* conversion déterminée par RMN ^1H – ** conversion déterminée par RMN ^{13}C .

Tableau 29

En revanche, la vitesse de clivage des éthers de triéthylsilyle secondaires est plus faible et très variable en fonction des branchements en α du carbone portant l'oxygène silylé

(Tableau 30). Dans le cas des éthers de triéthylsilyle secondaires non branchés (Entrée a), la déprotection est très rapide alors que des éthers de triéthylsilyle secondaires branchés en α (Entrées b et c) nécessitent des temps de réaction plus longs. Quant aux éthers de triéthylsilyle secondaires di-branchés $\alpha\alpha$ (Entrées d et e) ou $\alpha\alpha'$ (Entrées f et g) ou aux éthers de triéthylsilyle tertiaires (Entrées h et i), ils résistent à la déprotection, à température ambiante. Il faut se mettre au reflux pour accélérer la réaction. Cependant, il est possible d'obtenir l'alcool correspondant avec un très bon rendement (Entrée e), dans la mesure où le composé est stable à la chaleur et le reflux est conduit sur une durée suffisamment longue.



	Ether de triéthylsilyle	Conditions	Conversion	Rdt
a	 408	MeOH, TA, 3 h	>95%*	95%
b	 406	MeOH, TA, 22 h	nd	92%
c	 409	MeOH, TA, 6 h	>95%*	-
d	 410	MeOH, TA, 3 semaines	58%*	-
e		MeOH, reflux, 8 h	96%*	96%
f	 411	MeOH, TA, 3 semaines	5%*	-
g		MeOH, reflux, 100 h	52%*	49%**
h	 412	MeOH, TA, 3 semaines	46%*	-
i		MeOH, reflux, 70 h	Plus de 412 mais beaucoup de décomposition	56%

* conversion déterminée par RMN ^1H – ** rendement corrigé : 84%.

Tableau 30

Cette méthode de déprotection des éthers de triéthylsilyle utilisant 10% de Pd/C dans le méthanol ou l'éthanol à 95% permet donc de déprotéger des éthers de triéthylsilyle peu encombrés dans des conditions très douces, à température ambiante, ainsi que des éthers de triéthylsilyle plus encombrés et peu sensibles à la chaleur, au reflux.

Soulignons également que les éthers de triéthylsilyle aromatiques sont hydrolysés très lentement en présence de Pd/C dans le méthanol ou l'éthanol à 95% (Schéma 116)

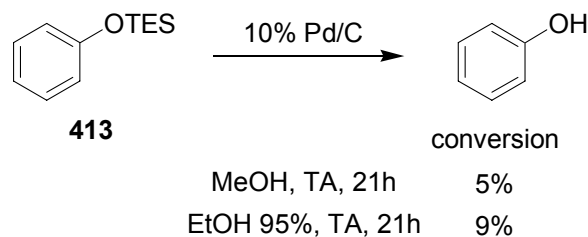


Schéma 116

ce qui permet une déprotection sélective d'un éther de triéthylsilyle aliphatique par rapport à un éther de triéthylsilyle aromatique comme illustré sur le Schéma 117 suivant.

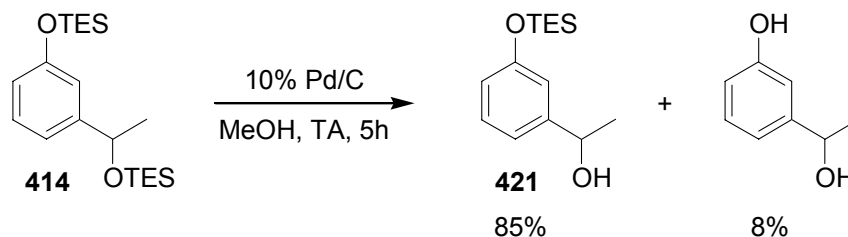


Schéma 117

IV. Ethers de triéthylsilyle vs. éthers de *tert*-butyldiméthylsilyle

Nous avons ensuite cherché à étudier la sélectivité potentielle de clivage d'un éther de triéthylsilyle par rapport à un éther de *tert*-butyldiméthylsilyle.

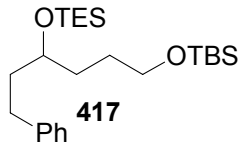
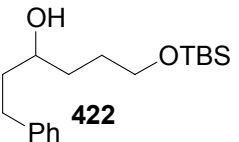
En effet, bien que la déprotection d'éthers de triéthylsilyle en présence d'éthers de *tert*-butyldiméthylsilyle soit largement documentée,¹⁵⁷ c'est le plus souvent sur des exemples ponctuels obtenus lors de synthèses totales. A notre connaissance, seuls deux groupes ont

¹⁵⁷ Pour une revue sur les déprotections sélectives des éthers silylés : a) Crouch, R. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5833-5871. b) Nelson, T. D. ; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031-1069.

récemment réalisé une étude systématique de déprotection sélective d'éthers de triéthylsilyle par rapport aux éthers de *tert*-butyldiméthylsilyle : l'un utilisant un système hétérogène constitué d'une zéolite MCM-41 dans le méthanol,^{158,159} l'autre utilisant l'acide *o*-iodoxybenzoïque dans le DMSO.^{160,161}

Le palladium sur charbon comme catalyseur pour une déprotection sélective d'éthers de triéthylsilyle pourrait constituer une alternative intéressante pour le chimiste organicien.

Les vitesses relatives de clivage entre ces deux groupements ont donc été comparées, sur deux molécules similaires (Entrées a, b et c, d, Tableau 31) et dans un cas de compétition intramoléculaire (Entrée e).

	Ether de triéthylsilyle	Conditions	Produit	Conversion	Rdt
a	CH ₃ (CH ₂) ₉ OTBS	MeOH, TA, 15 h	CH ₃ (CH ₂) ₉ OH	<5%*	-
b	415	EtOH 95%, TA, 15 h		<5%*	-
c	CH ₃ (CH ₂) ₉ OTES	MeOH, TA, 1 h		>95%*	-
d	403	EtOH 95%, TA, 2 h		>95%*	100%
e	 417	MeOH, TA, 5 h	 422	nd	95%

* conversion déterminée par RMN ¹³C.

Tableau 31

Alors qu'un éther de triéthylsilyle primaire est facilement clivé en 1 à 2 heures (Entrées c et d), dans les mêmes conditions, son homologue *tert*-butyldiméthylsilylé reste intact, même après 15 heures de réaction (Entrées a et b). Un seul cas de compétition intramoléculaire a été sélectionné mais celui-ci a été judicieusement choisi. En effet, la déprotection des éthers de triéthylsilyle étant plus rapide sur un composé primaire, peu encombré, que sur un secondaire, plus encombré, nous avons donc choisi un cas de compétition intramoléculaire particulièrement défavorable (Entrée e), dans lequel la fonction

¹⁵⁸ Itoh, A. ; Kodama, T. ; Masaki, Y. *Synlett* **1999**, 357-359.

¹⁵⁹ La zéolite MCM-41 n'est pas toujours accessible au chimiste organicien.

¹⁶⁰ Wu, Y. ; Huang, J.-H. ; Shen, X. ; Hu, Q. ; Tang, C.-J. ; Li, L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2141-2144.

¹⁶¹ Cette méthode conduit parfois à une oxydation partielle des substrats.

éther de *tert*-butyldiméthylsilyle se trouve en position primaire alors que la fonction éther de triéthylsilyle se trouve en position secondaire. Malgré cela, la réaction opère avec une grande sélectivité : l'éther de triéthylsilyle secondaire se clive plus rapidement que l'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle primaire également présent sur la molécule et le produit **422** est obtenu avec un très bon rendement.

V. Limites de la méthode

Nous nous sommes cependant heurtés, au cours de cette étude, à quelques difficultés. En effet, nous avons constaté que certaines molécules possédant une double liaison étaient susceptibles de s'isomériser dans les conditions de la réaction (Schéma 118) et que plus l'on prolongeait la réaction, plus l'on observait d'isomérisation.

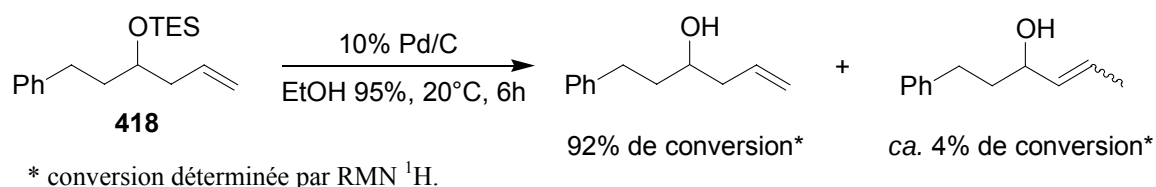
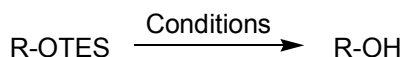


Schéma 118

Nous avons ainsi essayé de déprotéger différents composés possédant des doubles liaisons différemment substituées (Tableau 32).

Il s'avère que quand le produit résultant de l'isomérisation de l'oléfine de départ n'est pas thermodynamiquement favorisé par rapport à celle-ci, nous n'observons pas d'isomérisation (Entrée a). En revanche, si le produit isomérisé est thermodynamiquement plus stable que le composé de départ (Entrées b-e), il se forme, et ce, quel que soit le solvant choisi pour effectuer la réaction (Entrées b vs. c et d vs. e).



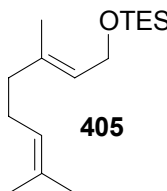
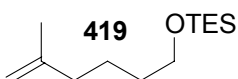
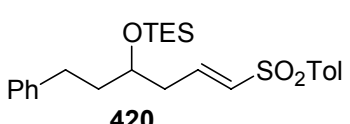
	Ether de triéthylsilyle	Conditions	Désilylation	Isomérisation	Rdt
a	 405	MeOH, TA, 2 h	>95%	aucune	98%
b	 419	MeOH, TA, 12 h	>95%	ca. 10%	-
c		EtOH 95%, TA, 17 h	>95%	ca. 10%	-
d	 420	MeOH, TA, 21 h	>95%	ca. 10%	-
e		EtOH 95%, TA, 33 h	>95%	ca. 10%	-

Tableau 32

VI. Considérations mécanistiques

Etant donné que la déprotection n'a lieu qu'en présence de méthanol ou d'éthanol, le mécanisme mis en jeu dans cette réaction pourrait faire intervenir le transfert, assisté par le palladium, du groupement silylé sur le solvant hydroxylé.

Il se pourrait également que ce soit en réalité du palladium (II), présent à l'état de trace, qui soit le « vrai » catalyseur de cette réaction et nous avons donc traité l'éther silylé **403** par 10% de Pd(OAc)₂ ou 10% de PdCl₂ dans le méthanol pour valider cette hypothèse. Les résultats sont assez surprenants puisque dans le premier cas, la déprotection est terminée au bout de 24 heures alors que dans le second, celle-ci est achevée en 2 minutes seulement !

Sajiki et Hirota suggèrent quant à eux que la déprotection par le palladium sur charbon en l'absence de dihydrogène n'est possible que parce que le catalyseur contient des traces d'acide.¹⁶² Nous avons alors essayé de déprotéger l'éther silylé primaire **404** en présence de 5% de K₂CO₃ pour piéger les traces d'acide éventuellement présentes (Schéma 119).

¹⁶² a) Sajiki, H. ; Ikawa, T. ; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7407-7410. b) Ikawa, T. ; Sajiki, H. ; Hirota, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6189-6195. c) Ikawa, T. ; Hattori, K. ; Sajiki, H. ; Hirota, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6901-6911.

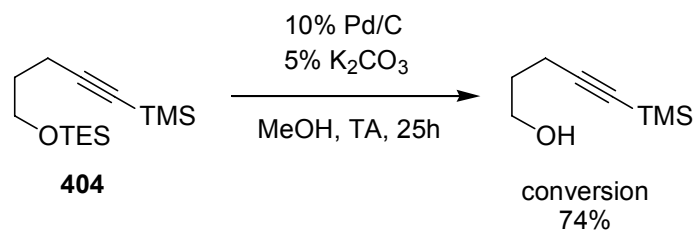


Schéma 119

Dans ces conditions, bien que la réaction soit plus lente, nous observons la formation de l'alcool ce qui nous amène à penser que l'acide doit jouer un rôle mais que le palladium intervient également dans la réaction. En revanche, en présence de triéthylamine, la déprotection n'a pas lieu, l'atome d'azote pouvant vraisemblablement se complexer au palladium (Schéma 120).

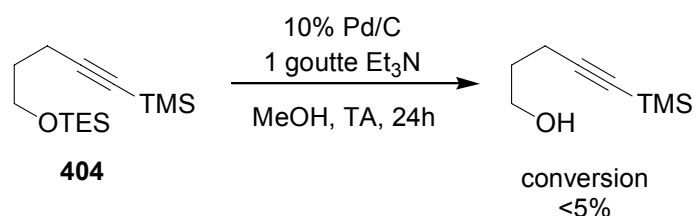


Schéma 120

VII. Conclusion

Bien que le mécanisme de la réaction ne soit pas élucidé, cette méthode de déprotection des éthers de triéthylsilyle utilisant 10% de Pd/C dans le méthanol ou l'éthanol à 95% constitue une méthode douce, facile à mettre en œuvre (peut être effectuée à l'air¹⁶³) et à traiter (simple filtration pour éliminer le catalyseur) permettant de déprotéger des éthers de triéthylsilyle peu encombrés avec d'excellents rendements (92-100%). Pour des composés plus encombrés, la réaction peut être forcée par chauffage pour fournir également, dans la mesure où le composé est stable thermiquement, les alcools correspondants avec de très bons rendements.

Cette méthode est sélective : elle permet de cliver des éthers de triéthylsilyle aliphatiques en présence d'éthers de triéthylsilyle aromatiques ou d'éthers de *tert*-butyldiméthylsilyle.

¹⁶³ Kim, S. ; Jacobo, S. M. ; Chang, C.-T. ; Bellone, S. ; Powell, W. S. ; Rokach, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1973-1976.

Conclusion

Au cours de nos travaux, nous avons développé une méthode originale de synthèse diastéréosélective de triols-1,3,5 (triol-1,3,5 *syn,syn/syn,anti* 7:3 à 8:2) à partir de vinyl sulfones (Schéma 121).

Une addition intramoléculaire de benzaldéhyde sur la double liaison conjuguée de la vinyl sulfone de départ nous a permis de mettre en place un diol-1,3 *syn* de manière totalement diastéréosélective (diol-1,3 *syn/anti* >95:5). Après une réduction régiosélective au DIBAL-H du benzyldène acétal formé, un couplage de type Julia entre le dianion de la β -hydroxysulfone résultant et un composé carbonyle a introduit la troisième fonction hydroxyle du motif triol-1,3,5. Ce couplage de Julia a pu être effectué avec succès en utilisant le phényllithium comme base. L'adduit résultant, protégé sous forme d'acétonide, a alors été déprotégé puis désulfonylé pour conduire au triol-1,3,5.

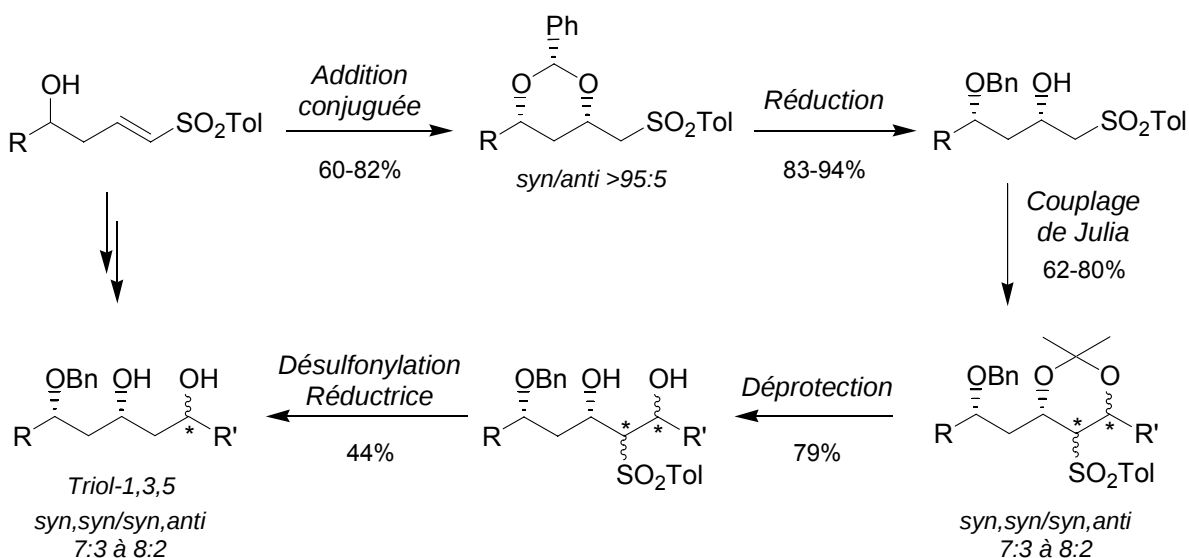


Schéma 121

Nous avons par ailleurs synthétisé des motifs diols-1,3 *syn* fonctionnalisés en α par une double liaison *via* une réaction d'addition conjuguée sur une vinyl sulfone suivie de l'élimination concomitante d'un nucléofuge en position allylique (Schéma 122).

La vinyl sulfone de départ, protégée sous forme d'éther silylé a dans un premier temps été condensée sur un composé carbonyle, puis une activation de la fonction hydroxyle nouvellement formée sous forme d'acétate ou de benzoate suivie d'une déprotection de l'éther silylé a fourni le précurseur pour la réaction d'addition conjuguée. Cette réaction d'addition conjuguée suivie de l'élimination concomitante du groupement acétate ou benzoate nous a permis de mettre en place en une étape un diol-1,3 *syn* en α d'une double liaison avec de bons

rendements et une très bonne diastéréosélectivité au niveau de la formation du diol-1,3 *syn* (diol-1,3 *syn/anti* >9:1). Bien que la sélectivité au niveau de la formation de la double liaison soit plus mitigée (*E/Z* 1:1 à 4:1), il est possible d'obtenir très majoritairement l'isomère thermodynamique *E* après désulfonylation par un amalgame de sodium.

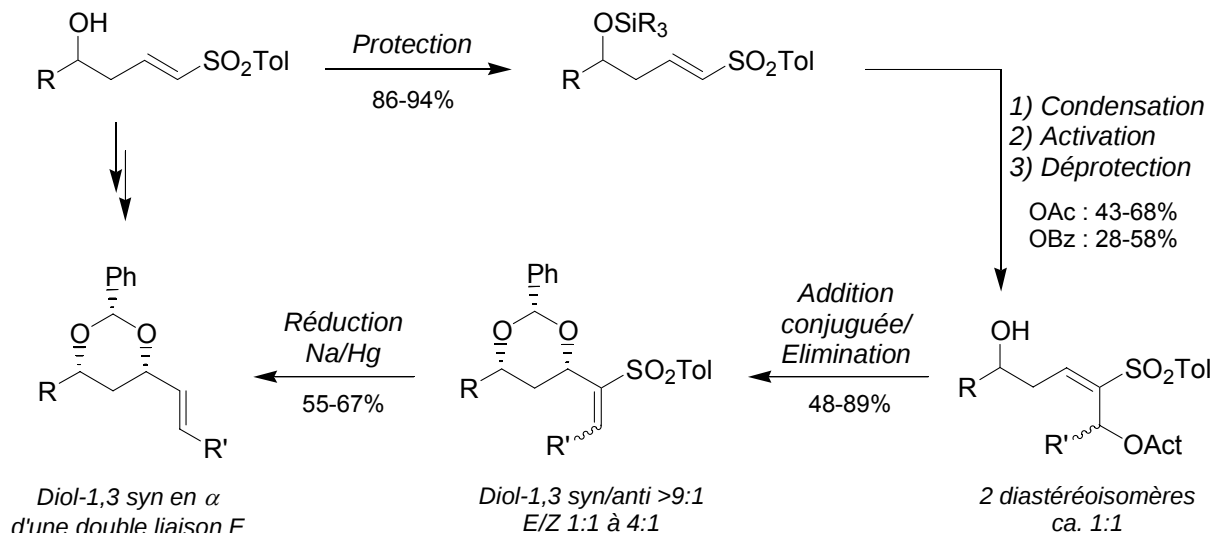


Schéma 122

Dans un tout autre registre, nous avons également développé une nouvelle méthode de déprotection sélective des éthers de triéthylsilyle en utilisant 10% en masse de Pd/C dans le méthanol ou l'éthanol à 95% (Schéma 123). Les conditions mises au point permettent de déprotéger sélectivement des éthers de triéthylsilyle aliphatiques peu encombrés en présence d'éthers de triéthylsilyle aromatiques ou d'éthers de *tert*-butyldiméthylsilyle.

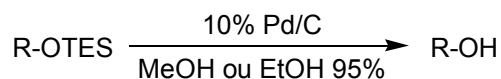


Schéma 123

Les perspectives de ce travail sont développées à la fin de chaque chapitre.

Partie expérimentale

GENERAL

Physical Data and Spectroscopic Measurements

Melting points (mp) were determined on a REICHERT apparatus and are uncorrected.

¹H NMR spectra were recorded on a BRUKER AMX 400 (400 MHz) instrument. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to TMS (0 ppm). Data are reported as follows: δ , chemical shift; multiplicity (recorded as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; quint, quintuplet; hex, hexuplet; hept, heptuplet; oct, octuplet and m, multiplet), coupling constants (J in Hertz, Hz), integration, and assignment (aromatic, ar).

¹³C NMR spectra were recorded on the same instrument at 100.6 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from the central peak of deuteriochloroform (77.14 ppm). J-modulated spin-echo technique (J-mod) experiments were used for evaluating CH multiplicities.¹⁶⁴

COSY, HSQC, HMBC, and NOESY experiments were recorded on a BRUKER AVANCE 400 (400 MHz) instrument and were carried out when necessary to ascertain assignments and configurations.

Infrared spectra (IR) were obtained on a PERKIN-ELMER FT 1600 instrument using either NaCl salt plates (film) or a CaF₂ cell (in the specified solvent) and are reported in terms of frequency of absorption (ν , cm⁻¹).

Mass spectra (MS) were obtained on a HEWLETT-PACKARD HP 5989B spectrometer *via* either direct introduction or GC/MS coupling with a HEWLETT-PACKARD HP 5890 chromatograph. Ionization was obtained by chemical ionization with ammonia (CI, NH₃). Mass spectral data are reported as m/z .

Microanalyses were performed by the Service de Microanalyse, Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., F-91198, Gif sur Yvette.

The **HRMS** was performed by the Centre Régional des Mesures Physiques de l'Ouest, Université Rennes 1, Campus de Beaulieu, F-35042 Rennes Cedex.

¹⁶⁴ LeCocq, C. ; Lallemand, J.-Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 150-152.

Chromatography

Thin layer chromatography. All reactions were monitored by thin layer chromatography carried out on precoated plates of silica gel 60F 254 (E. MERCK Ref. 5549 or 5554). Visualization was accomplished with UV light, then vanillin solution, anisaldehyde solution, ceric ammonium molybdate solution or potassium permanganate solution followed by heating.

- *Vanillin solution* was prepared in 95% ethanol (960 mL) with vanillin (15.2 g), concentrated H_2SO_4 (12 mL) and stored at 4°C.

- *Anisaldehyde solution* was prepared in 95% ethanol (950 mL) with *p*-anisaldehyde (26 mL), CH_3COOH (10.5 mL), concentrated H_2SO_4 (35.5 mL) and stored at 4°C.

- *Ceric ammonium molybdate solution* was prepared in water (900 mL) with $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (4 g), MoNH_4 (100 g) and concentrated H_2SO_4 (100 mL).

- *Potassium permanganate solution* was prepared in water (300 mL) with KMnO_4 (3 g), K_2CO_3 (20 g), and CH_3COOH (0.25 mL).

Flash chromatography. Flash chromatography was performed on E. MERCK silica gel 60, 230-400 mesh.

Gas chromatography. Gas chromatography (GC) was performed on a DELSI 200 apparatus equipped with a 25 meters non polar SGE 25QC3/BP5-0.5 capillary column.

Solvent Distillation

Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et_2O) were distilled from sodium-benzophenone. Dichloromethane (CH_2Cl_2) was distilled from calcium hydride. Dimethylformamide (DMF) was distilled from SiO_2 under reduced pressure. Methanol (MeOH) was distilled from the corresponding magnesium alkoxide.

General Procedures

All air and/or water sensitive reactions were carried out under a nitrogen or argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents using standard syringe-cannula/septa techniques. All corresponding glassware was oven dried (110°C) and/or carefully dried in line with a flameless heat gun.

Yields refer to chromatographically and spectroscopically homogeneous materials.

Titration of organometallic bases. The modified procedure of C.A. Brown was used.¹⁶⁵ The solution to be titrated was added dropwise *via* a syringe, at 0°C, in a thoroughly-dried 25 mL round-bottomed flask containing a well stirred solution of 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol (375 mg, 1.70 mmol), fluorene indicator (*ca.* 5 mg), and THF (7 mL). The addition was stopped after the colorless mixture turned orange.

¹⁶⁵ Brown, C. A. *Synthesis* **1974**, 427-428.

Preparation of a *ca.* 1.0 M solution of PhLi.LiBr in ether. To an oven-dried schlenk tube, under a flow of argon, was added at room temperature 2.63 mL (25.0 mmol) of bromobenzene followed by 25 mL of dry ether. To the stirred colorless solution thus obtained was added excess lithium wire freshly cut into small pieces (and washed beforehand with petroleum ether). The highly exothermic reaction led quickly to a dark-brown solution that was stirred overnight at room temperature without flow of argon.

All reactions involving PhLi.LiBr were carried out under an argon atmosphere. The solution was used within 3 days after it was prepared and systematically titrated prior to use.

Preparation of a stock solution of lithium naphthalenide. To a solution of 270 mg (2.1 mmol, 1.0 equiv) of naphthalene in 10 mL of THF was added excess lithium wire cut in small pieces (*ca.* 200 mg). It was sonicated in an ultrasound bath for 20 min to produce a dark-green solution of lithium naphthalenide (0.21 M).

Preparation of MnO₂.¹⁶⁶ To a solution of 16 g (100 mmol, 1.0 equiv) of KMnO₄ in 200 mL of water at *ca.* 70°C was added over 5 min a solution of 22 g (110 mmol, 1.0 equiv) of MnCl₂.(H₂O)₄ in 200 mL of water at *ca.* 70°C. The purple solution turned brown and then black over the course of the addition, with evolution of chlorine. The dark suspension was stirred for 2 h at room temperature then kept overnight at room temperature (without stirring). The precipitate was filtered off, washed with 1.6 L of water (until pH is about 5) and dried *in vacuo* at 130°C for 48 h to give 18 g of MnO₂ as a chocolate brown powder.

Preparation of sodium amalgam.¹⁶⁷ In a 250 mL round-bottomed three-necked flask fitted with a dropping funnel and flushed with argon was placed *ca.* 6.9 g (0.3 mmol) of diced sodium covered with mineral oil. The funnel was charged with 115 g (8.4 mL) of mercury and the flask was heated with a heat gun until the sodium melted (little balls of sodium formed). Mercury was then added portionwise over 20 min while still heating. The solid amalgam was then broken with a hammer into pieces (the three-necked flask had to be broken as well !).

Nomenclature

IUPAC nomenclature was used for all compounds. In the case of racemic derivatives, the relative stereochemistry was expressed using asterisks, and the first stereocentre assigned as *R*^{*}.

For the description of NMR spectra, the numbering used follows the chain extension, not the IUPAC numbering.

Compounds that are not fully characterized have already been described in the literature.

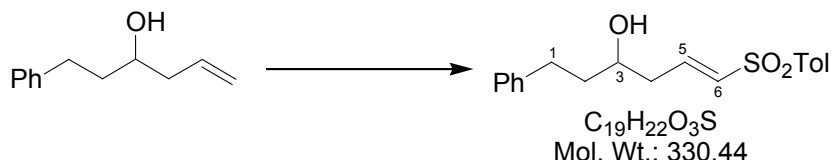
¹⁶⁶ Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, 65-104.

¹⁶⁷ W. R. Brasen and C. R. Hauser *Org. Syn., Coll. Vol. IV*, 508-509 (1963).

Synthèse diastéréosélective de triols-1,3,5

201

(*E*)-1-Phenyl-6-(toluene-4-sulfonyl)hex-5-en-3-ol¹⁶⁸



To a solution of 10.7 g (60.0 mmol, 2.00 equiv) of sodium *para*-toluenesulfinate in 240 mL of water was quickly added, under a nitrogen atmosphere, a solution of 15.2 g (60.0 mmol, 2.00 equiv) of iodine in 60 mL of absolute ethanol (further rinsed with ethanol until all of the iodine had dissolved). The suspension was stirred for 2 min at room temperature and quickly filtered, under a nitrogen atmosphere. The yellow solid was dried *in vacuo* and used without recrystallization.

It was dissolved in 60 mL of acetonitrile and added to a solution of 5.28 g (30.0 mmol, 1.00 equiv) of 1-phenylhex-5-en-3-ol¹⁶⁹ in 25 mL of acetonitrile at room temperature (rinse 2 x 40 mL). The resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature until completion of the reaction and then concentrated to a brown oil.

The crude diastereoisomeric mixture of β -iodosulfones was treated with a solution of 5.4 mL (36 mmol, 1.2 equiv) of DBU in 80 mL of 3:1 toluene/THF at room temperature. The mixture was stirred for 30 min at room temperature and quenched by the addition of 75 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 50 mL of ether and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (ether/petroleum ether 50:50, 70:30, 90:10, 100:0) to yield 9.12 g (92%) of vinyl sulfone **201** as a white solid.

mp 65-67°C (recrystallized from ethyl acetate/petroleum ether).

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.78-7.73 (m, 2H, H-ar), 7.31-7.13 (m, 7H, H-ar), 6.99 (dt, $J = 15.1, 7.4$ Hz, 1H, H-5), 6.38 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H-6), 3.80-3.73 (m, 1H, H-3), 2.80-2.72 (m, 1H, H-4), 2.67-2.59 (m, 1H, H-4), 2.44-2.31 (m, 2H, H-1), 2.41 (s, 3H, CH_3 -Ph), 1.95 (s, br, 1H, OH), 1.78-1.72 (m, 2H, H-2).

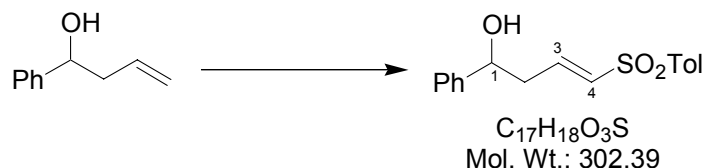
¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 144.4 (C-ar), 143.0 (C-5), 141.5, 137.4 (C-ar), 132.7, 130.0, 128.5, 128.4, 127.7, 126.0 (C-ar and C-6), 69.4 (C-3), 39.4, 38.8 (C-2 and C-4), 31.8 (C-1), 21.6 (CH_3 -Ph).

¹⁶⁸ This compound was characterized by Laurence Grimaud, *Thèse*, Ecole Polytechnique, 1999.

¹⁶⁹ The allylation of aldehydes in aqueous media developed by J.-L. Luche and C. Pétrier was used to obtain this compound. See footnote 54.

203

(E)-1-Phenyl-4-(toluene-4-sulfonyl)but-3-en-1-ol

To a solution of 713 mg (4.81 mmol, 1.00 equiv) of 1-phenylbut-3-en-1-ol¹⁶⁹ in 5 mL of acetonitrile at room temperature was added a solution of 1.63 g (5.78 mmol, 1.20 equiv) of freshly prepared tosyl iodide¹⁷⁰ in 10 mL of acetonitrile (rinse 2 x 7 mL). The resulting solution was stirred for 1 h 30 min at room temperature until completion of the reaction and then concentrated to a brown oil.

The crude diastereoisomeric mixture of β -iodosulfones was treated with a solution of 870 μL (5.8 mmol, 1.2 equiv) of DBU in 20 mL of 3:1 toluene/THF at room temperature. The mixture was stirred for 1 h 30 min at room temperature and quenched by the addition of 30 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted 3 times with 40 mL of ether and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give after flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10) 560 mg (39%) of vinyl sulfone **203** as a white solid.

mp 100-102°C (recrystallized from ethyl acetate/petroleum ether).

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.72-7.70 (m, 2H, H-ar), 7.37-7.28 (m, 7H, H-ar), 6.97 (dt, $J = 15.0, 7.3$ Hz, 1H, H-3), 6.37 (dt, $J = 15.0, 1.4$ Hz, 1H, H-4), 4.86 (ddd, $J = 7.5, 5.1, 3.2$ Hz, 1H, H-1), 2.71 (dddd, $J = 14.7, 7.5, 7.3, 1.3$ Hz, 1H, H-2), 2.63 (m, 1H, H-2), 2.45 (s, 3H, CH_3 -Ph), 2.02 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 144.4, 143.1 (C-ar), 142.3 (C-3), 137.5 (C-ar), 133.1, 130.0, 128.8, 128.2, 127.8, 125.7 (C-ar and C-4), 72.8 (C-1), 40.9 (C-2), 21.7 (CH_3 -Ph).

IR (CH_2Cl_2) : 3595, 3070, 3032, 2924, 1635, 1597, 1494, 1454, 1398, 1317, 1302, 1285, 1144, 1087 cm^{-1} .

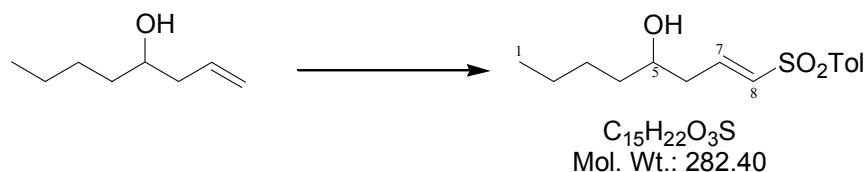
MS (DI, CI NH_3) : m/z 320 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 302 ($\text{M}+\text{NH}_4^+-\text{H}_2\text{O}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$: C, 67.52 ; H, 6.00.

Found for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$: C, 67.76 ; H, 6.06.

¹⁷⁰ Tosyl iodide was prepared by adding a 0.5 M solution of iodide in absolute ethanol to a 0.125 M aqueous solution of sodium *para*-toluenesulfonate. The yellow precipitate formed was collected and recrystallized from CCl_4 to afford yellow needles of tosyl iodide which was used immediately.

205

(E)-1-(Toluene-4-sulfonyl)oct-1-en-4-ol

To a solution of 10.7 g (60.0 mmol, 2.00 equiv) of sodium *para*-toluenesulfonate in 240 mL of water was quickly added, under a nitrogen atmosphere, a solution of 15.2 g (60.0 mmol, 2.00 equiv) of iodine in 100 mL of absolute ethanol. The suspension was stirred for 2 min at room temperature and quickly filtered, under a nitrogen atmosphere. The yellow solid was dried *in vacuo* and used without recrystallization.

It was dissolved in 60 mL of acetonitrile and added to a solution of 3.84 g (30.0 mmol, 1.00 equiv) of oct-1-en-4-ol¹⁶⁹ in 25 mL of acetonitrile at room temperature (rinse 2 x 40 mL). The resulting mixture was stirred for 1 h 30 min at room temperature until completion of the reaction and then concentrated to a brown oil.

The crude diastereomeric mixture of β -iodosulfones was treated with a solution of 5.4 mL of DBU (36 mmol, 1.2 equiv) in 80 mL of 3:1 toluene/THF at room temperature. The mixture was stirred for 2 h at room temperature and quenched by the addition of 50 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 75 mL of ether and the combined organic layers were washed successively with an aqueous sodium thiosulfate solution and brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (ethyl acetate/petroleum ether 30:70, 40:60, 50:50) to yield 7.13 g (84%) of vinyl sulfone **205** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.78-7.75 (m, 2H, H-ar), 7.34-7.32 (m, 2H, H-ar), 7.00 (dt, $J = 15.1, 7.4$ Hz, 1H, H-7), 6.41 (dt, $J = 15.1, 1.4$ Hz, 1H, H-8), 3.80-3.73 (m, 1H, H-5), 2.43 (s, 3H, CH_3 -Ph), 2.43-2.29 (m, 2H, H-6), 1.76 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, OH), 1.48-1.23 (m, 6H, H-2, H-3 and H-4), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-1).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 143.9 (C-ar), 143.5 (C-7), 137.1 (C-ar), 131.7 (C-8), 129.6, 127.2 (C-ar), 69.5 (C-5), 38.8 (C-6), 36.4 (C-4), 27.3 (C-3), 22.2 (C-2), 21.2 (CH_3 -Ph), 13.7 (C-1).

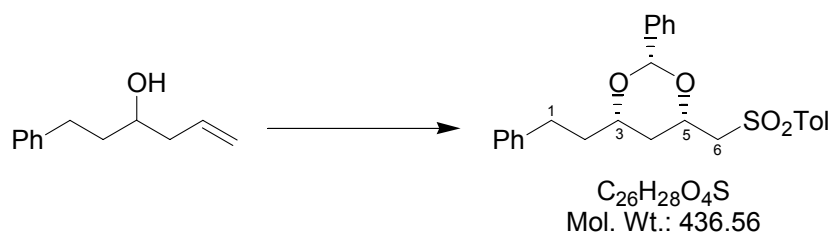
IR (film) : 3508 (br), 3046, 2955, 2930, 2860, 1632, 1596, 1494, 1456, 1401, 1380, 1316, 1302, 1287, 1144, 1086, 1037, 1018 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 300 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 282 ($\text{M}+\text{NH}_4^+-\text{H}_2\text{O}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$: C, 63.80 ; H, 7.85.

Found for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$: C, 63.78 ; H, 8.04.

206

(2*R,4*R**,6*R**)-4-Phenethyl-2-phenyl-6-(toluene-4-sulfonylmethyl)[1,3]dioxane¹⁶⁸**

To a solution of 2.12 g (12.0 mmol, 1.00 equiv) of 1-phenylhex-5-en-3-ol¹⁶⁹ in 15 mL of acetonitrile at room temperature was added a solution of 4.00 g (14.4 mmol, 1.20 equiv) of freshly prepared tosyl iodide¹⁷⁰ in 20 mL of acetonitrile (rinse 2 x 15 mL). The resulting solution was stirred for 1 h at room temperature until completion of the reaction and then concentrated to a brown oil.

The crude diastereoisomeric mixture of β -iodosulfones was treated with a solution of 2.2 mL (14 mmol, 1.2 equiv) of DBU in 40 mL of 3:1 toluene/THF at room temperature. The mixture was stirred for 45 min at room temperature and quenched by the addition of 30 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted 3 times with 40 mL of ether and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give the desired crude vinyl sulfone **201** which was used for the following step without further purification.

To a brown solution of crude vinyl sulfone **201** in 45 mL of THF at 0°C was added 1.4 mL (13 mmol, 1.1 equiv) of benzaldehyde followed by 135 mg (1.20 mmol, 0.10 equiv) of *t*-BuOK and the resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. A second portion of benzaldehyde and *t*-BuOK was added and after another 15 min a third portion was added. The mixture was then stirred at 0°C for a further 20 min and quenched with 30 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted 3 times with 40 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated. The resulting brown crude residue was recrystallized from ethyl acetate/petroleum ether to give 3.17 g (60% over 3 steps) of the desired benzylidene acetal **206** as a cotton-like white solid.

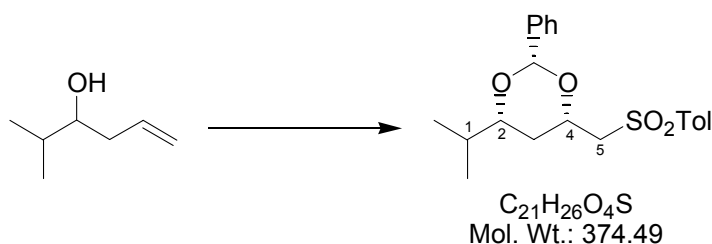
¹H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.79-7.76 (m, 2H, H-ar), 7.32-7.14 (m, 12H, H-ar), 5.41 (s, 1H, CH-Ph), 4.42 (dddd, $J = 11.4, 7.3, 4.1, 2.5$ Hz, 1H, H-5), 3.82 (dddd, $J = 10.3, 8.5, 4.5, 2.5$ Hz, 1H, H-3), 3.55 (dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 1H, H-6), 3.25 (dd, $J = 14.6, 4.1$ Hz, 1H, H-6), 2.83 (ddd, $J = 14.0, 8.6, 5.4$ Hz, 1H, H-1), 2.76-2.71 (m, 1H, H-1), 2.41 (s, 3H, CH_3 -Ph), 1.98 (dddd, $J = 13.8, 8.6, 8.5, 5.4$ Hz, 1H, H-2), 1.83 (dddd, $J = 13.8, 8.6, 7.5, 4.5$ Hz, 1H, H-2), 1.76 (dt, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H, H-4eq), 1.56-1.49 (m, 1H, H-4ax).

¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 144.7, 141.6, 138.2, 137.7, 129.8, 128.8, 128.6, 128.3, 128.0, 126.1, 126.0 (C-ar), 100.4 (CH-Ph), 75.4, 71.5 (C-3 and C-5), 61.6 (C-6), 37.2, 36.5 (C-2 and C-4), 31.1 (C-1), 21.7 (CH_3 -Ph).

207

(2*R,4*S**,6*R**)-4-Isopropyl-2-phenyl-6-(toluene-4-sulfonylmethyl)[1,3]dioxane¹⁶⁸**

To a solution of 1.10 g (7.63 mmol, 1.00 equiv) of 2-methylhex-5-en-3-ol¹⁶⁹ in 10 mL of acetonitrile at room temperature was added a solution of 2.58 g (9.16 mmol, 1.20 equiv) of freshly prepared tosyl iodide¹⁷⁰ in 15 mL of acetonitrile (rinsed 2 x 10 mL). The resulting solution was stirred for 1 h 30 min at room temperature until completion of the reaction and then concentrated to a brown oil.

The crude diastereoisomeric mixture of β -iodosulfones was treated with a solution of 1.4 mL (9.2 mmol, 1.2 equiv) of DBU in 25 mL of 3:1 toluene/THF at room temperature. The mixture was stirred for 1 h 30 min at room temperature and quenched by the addition of 40 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted 3 times with 50 mL of ether and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give the desired crude vinyl sulfone **202** which was used for the following step without further purification.

To a brown solution of crude vinyl sulfone **202** in 30 mL of THF at 0°C was added 860 μ L (8.4 mmol, 1.1 equiv) of benzaldehyde followed by 86 mg (760 μ mol, 0.10 equiv) of *t*-BuOK and the resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. A second portion of benzaldehyde and *t*-BuOK was added and after another 15 min a third portion was added. The mixture was then stirred at 0°C for another hour and quenched with 30 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted 3 times with 40 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated. The resulting brown crude residue was recrystallized from ethyl acetate/petroleum ether to give 2.34 g (82% over 3 steps) of the desired benzylidene acetal **207** as a cotton-like white solid.

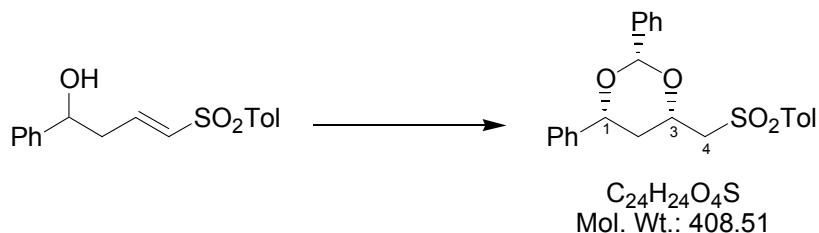
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.81-7.77 (m, 2H, H-ar), 7.29-7.11 (m, 7H, H-ar), 5.41 (s, 1H, CH-Ph), 4.44 (dddd, J = 11.3, 7.6, 3.8, 2.5 Hz, 1H, H-4), 3.59-3.51 (m, 1H, H-2), 3.57 (dd, J = 14.6, 7.6 Hz, 1H, H-5), 3.26 (dd, J = 14.6, 3.8 Hz, 1H, H-5), 2.41 (s, 3H, CH₃-Ph), 1.83-1.70 (m, 1H, H-1), 1.75 (dt, J = 12.9, 4.5 Hz, 1H, H-3eq), 1.47 (dt, J = 12.9, 11.3 Hz, 1H, H-3ax), 1.00, 0.93 (2d, J = 6.9 Hz, 6H, CH₃-1).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 144.7, 138.0, 137.4, 129.8, 128.7, 128.2, 128.0, 126.0 (C-ar), 100.3 (CH-Ph), 81.6 (C-2), 71.7 (C-4), 61.8 (C-5), 33.5 (C-3), 32.9 (C-1), 21.7 (CH₃-Ph), 18.3, 18.0 (CH₃-1).

208

(2*R,4*S**,6*R**)-2,4-Diphenyl-6-(toluene-4-sulfonylmethyl)[1,3]dioxane**

To a brown solution of crude vinyl sulfone **203** (obtained as above from 1.16 g (7.86 mmol) of 1-phenylbut-3-en-1-ol) in 30 mL of THF at 0°C was added 880 μL (8.60 mmol, 1.1 equiv) of benzaldehyde followed by 89 mg (790 μmol , 0.1 equiv) of *t*-BuOK and the resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. A second portion of benzaldehyde and *t*-BuOK was added and after another 15 min a third portion was added. The mixture was then stirred at 0°C for a further 30 min and quenched with 30 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted 3 times with 40 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated. The resulting brown crude residue was recrystallized from ethyl acetate/petroleum ether to give 988 mg (32% over 3 steps) of the desired ketal **208** as a cotton-like white solid.

mp 163-164°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.81-7.79 (m, 2H, H-ar), 7.40-7.26 (m, 10H, H-ar), 7.22-7.20 (m, 2H, H-ar), 5.65 (s, 1H, CH-Ph), 4.93 (dd, $J = 11.2, 2.5$ Hz, 1H, H-1), 4.65 (dddd, $J = 11.2, 7.6, 3.8, 2.5$ Hz, 1H, H-3), 3.60 (dd, $J = 14.7, 7.6$ Hz, 1H, H-4), 3.28 (dd, $J = 14.7, 3.8$ Hz, 1H, H-4), 2.41 (s, 3H, CH_3 -Ph), 2.04 (dt, $J = 13.2, 2.5$ Hz, 1H, H-2eq), 1.80 (dt, $J = 13.2, 11.2$ Hz, 1H, H-2ax).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 144.8, 140.8, 137.6, 137.3, 129.8, 128.9, 128.6, 128.2, 128.1, 128.0, 126.2, 125.9 (C-ar), 100.8 (CH-Ph), 78.4, 71.8 (C-1 and C-3), 61.5 (C-4), 38.5 (C-2), 21.7 (CH_3 -Ph).

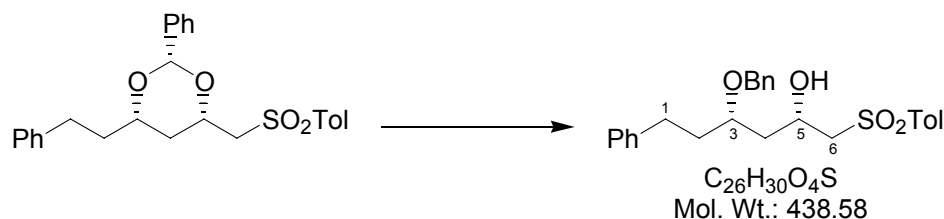
IR (CH_2Cl_2) : 3066, 3040, 2923, 2873, 1598, 1496, 1453, 1405, 1314, 1214, 1144, 1121, 1086, 1010 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 426 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$: C, 70.56 ; H, 5.92.

Found for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$: C, 70.51 ; H, 5.94.

210

(2*R,4*R**)-4-Benzoyloxy-6-phenyl-1-(toluene-4-sulfonyl)hexan-2-ol**

To a colorless solution of 610 mg (1.4 mmol, 1.0 equiv) of benzylidene acetal **206** in 7 mL of dichloromethane at 0°C was added 2.50 mL (4.2 mmol, 3.0 equiv) of a 1.65 M solution of DIBAL-H in hexane and the resulting solution was stirred for 1 h at 0°C. This addition/stirring sequence was repeated twice more after which 6 mL of ethyl acetate was added. The solution was then partitioned between 20 mL of ether and 20 mL of a saturated aqueous solution of Rochelle's salt. The resulting biphasic mixture was vigorously stirred at room temperature until two distinct layers were visible. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 20 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 40:60, 50:50, 60:40, 70:30) to give 507 mg (83%) of the desired alcohol **210** as white crystals and 83 mg of the starting acetal (corrected yield: 96%).

mp 61-62°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.81-7.78 (m, 2H, H-ar), 7.37-7.15 (m, 12H, H-ar), 4.54 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.39 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.36-4.30 (m, 1H, H-5), 3.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, OH), 3.72 (dtd, $J = 7.6, 5.3, 5.3$ Hz, 1H, H-3), 3.29 (dd, $J = 14.3, 7.8$ Hz, 1H, H-6), 3.27 (dd, $J = 14.3, 3.7$ Hz, 1H, H-6), 2.67 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-1), 2.45 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.93-1.83 (m, 4H, H-2 and H-4).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 145.0, 141.8, 137.9, 136.5, 130.0, 128.6, 128.5, 128.4, 127.9, 126.0 (C-ar), 76.8 (C-3 or C-5), 70.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 65.0 (C-3 or C-5), 62.4 (C-6), 40.1, 35.0 (C-2 and C-4), 31.0 (C-1), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$).

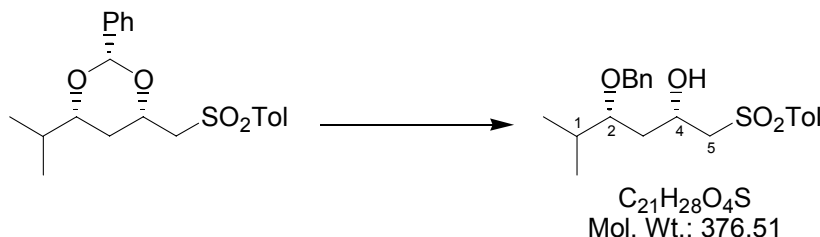
IR (film) : 3497 (br), 3027, 2924, 1598, 1495, 1453, 1301, 1138, 1086 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 456 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 439 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}$: C, 71.20 ; H, 6.89.

Found for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}$: C, 71.25 ; H, 7.07.

211

(2*R,4*S**)-4-Benzyloxy-5-methyl-1-(toluene-4-sulfonyl)hexan-2-ol**

To a colorless solution of 382 mg (1.00 mmol, 1.00 equiv) of acetal **207** in 5 mL of dichloromethane at room temperature was added 1.9 mL (3.1 mmol, 3.0 equiv) of a 1.65 M solution of DIBAL-H in hexane and the resulting solution was stirred for 1 h at room temperature. This addition/stirring sequence was repeated twice more after which 4 mL of ethyl acetate was added. The solution was then partitioned between 15 mL of ether and 15 mL of a saturated aqueous solution of Rochelle's salt. The resulting biphasic mixture was vigorously stirred at room temperature until two distinct layers were visible. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 20 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 40:60, 50:50) to give 357 mg (93%) of the desired alcohol **211** as white crystals and 25 mg of the starting acetal (corrected yield: 99%).

mp 43-44°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.80-7.76 (m, 2H, H-ar), 7.35-7.23 (m, 7H, H-ar), 4.57 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.38-4.30 (m, 1H, H-4), 4.33 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, OH), 3.49 (dt, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 1H, H-2), 3.29 (dd, $J = 14.3, 7.6$ Hz, 1H, H-5), 3.20 (dd, $J = 14.3, 3.9$ Hz, 1H, H-5), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.07 (heptd, $J = 6.8, 4.3$ Hz, 1H, H-1), 1.74-1.64 (m, 2H, H-3), 0.89, 0.88 (2d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{-1}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 144.9, 138.0, 136.8, 130.0, 128.6, 128.1, 127.9 (C-ar), 82.7 (C-2), 71.1 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 65.8 (C-4), 62.6 (C-5), 35.5 (C-3), 29.3 (C-1), 21.8 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 18.5, 16.3 ($\text{CH}_3\text{-1}$).

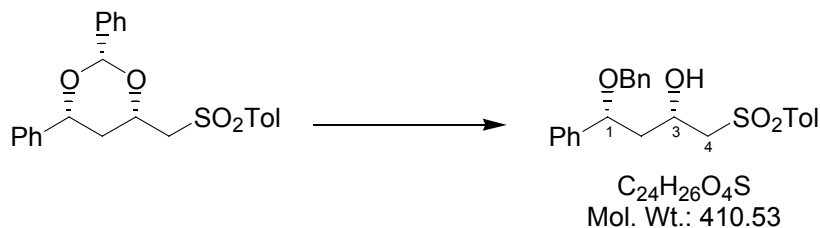
IR (film) : 3503 (br), 3030, 2960, 2872, 1598, 1496, 1454, 1388, 1301, 1139, 1087, 1068, 1028 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 394 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 377 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}$: C, 66.99 ; H, 7.50.

Found for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}$: C, 66.95 ; H, 7.59.

212

(2*R,4*S**)-4-Benzoyloxy-4-phenyl-1-(toluene-4-sulfonyl)butan-2-ol**

To a solution of 319 mg (781 μmol , 1.00 equiv) of benzylidene acetal **208** in 5 mL of dichloromethane at room temperature was added 2.3 mL (2.3 mmol, 3.0 equiv) of a 1.0 M solution of DIBAL-H in hexanes and the resulting solution was stirred at room temperature for 1 h. This addition/stirring sequence was repeated twice more after which 6 mL of ethyl acetate was added dropwise. The solution was then partitioned between 15 mL of ether and 15 mL of a saturated aqueous solution of Rochelle's salt. The resulting biphasic mixture was vigorously stirred at room temperature until two clear layers were visible. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 15 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 20:80, 30:70, 40:60, 50:50) to give 278 mg (87%) of the desired alcohol **212** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.76-7.73 (m, 2H, H-ar), 7.38-7.20 (m, 12H, H-ar), 4.62 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H, H-1), 4.39 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.32-4.26 (m, 1H, H-3), 4.21 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, OH), 3.31 (dd, $J = 14.4, 8.2$ Hz, 1H, H-4), 3.16 (dd, $J = 14.4, 3.5$ Hz, 1H, H-4), 2.45 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.08 (dt, $J = 14.4, 8.8$ Hz, 1H, H-2), 1.90 (dt, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 144.9, 140.8, 137.6, 136.7, 128.8, 128.6, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 126.7 (C-ar), 80.0 (C-1), 70.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 65.2 (C-3), 62.5 (C-4), 44.4 (C-2), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$).

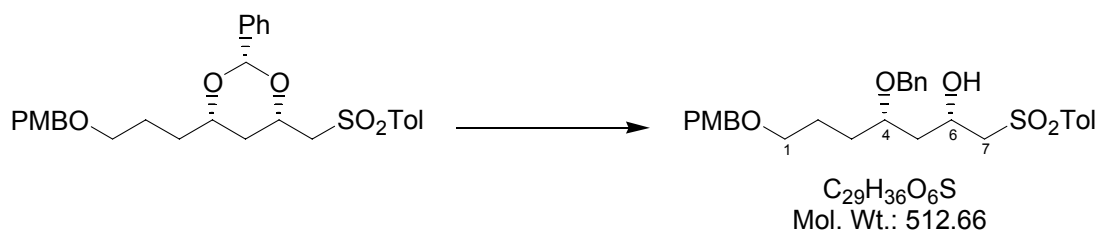
IR (film) : 3497 (br), 3086, 3062, 3030, 2922, 2869, 1598, 1495, 1454, 1398, 1301, 1136, 1086, 1026 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 428 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 411 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$: C, 70.22 ; H, 6.38.

Found for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$: C, 69.83 ; H, 6.43.

213

(2*R,4*R**)-4-Benzoyloxy-(4-methoxybenzyloxy)-1-(toluene-4-sulfonyl)heptan-2-ol**

To a solution of 867 mg (1.70 mmol, 1.00 equiv) of benzylidene acetal **209** in 20 mL of dichloromethane at room temperature was added 5.1 mL (5.1 mmol, 3.0 equiv) of a 1.0 M solution of DIBAL-H in dichloromethane and the resulting solution was stirred at room temperature for 30 min. 5.1 mL (5.1 mmol, 3.0 equiv) of a 1.0 M solution of DIBAL-H in dichloromethane was added again and after 1 h stirring at room temperature, 4 mL of ethyl acetate was added dropwise to quench the excess DIBAL-H. The solution was then partitioned between 20 mL of ether and 20 mL of an aqueous solution of Rochelle's salt. The resulting biphasic mixture was vigorously stirred at room temperature for 1 h, until two distinct layers were visible. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 30 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 50:50, 60:40) to give 816 mg (94%) of the desired alcohol **213** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.78-7.76 (m, 2H, H-ar), 7.34-7.22 (m, 9H, H-ar), 6.89-6.87 (m, 2H, H-ar), 4.53 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.42 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$), 4.34 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.34-4.29 (m, 1H, H-6), 3.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-Ph}$), 3.71-3.66 (m, 1H, H-4), 3.43-3.41 (m, 2H, H-1), 3.26 (dd, $J = 14.1, 7.9$ Hz, 1H, H-7), 3.18 (dd, $J = 14.1, 3.5$ Hz, 1H, H-7), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.84-1.71 (m, 2H, H-5), 1.65-1.62 (m, 4H, H-2 and H-3).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 159.3, 145.0, 139.7, 136.7, 130.6, 130.0, 129.4, 128.6, 128.0, 127.9, 113.8 (C-ar), 77.4 (C-4), 72.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$), 70.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 69.9 (C-1), 65.3 (C-6), 62.5 (C-7), 55.4 ($\text{CH}_3\text{O-Ph}$), 40.2 (C-5), 29.9, 24.9 (C-2 and C-3), 21.8 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$).

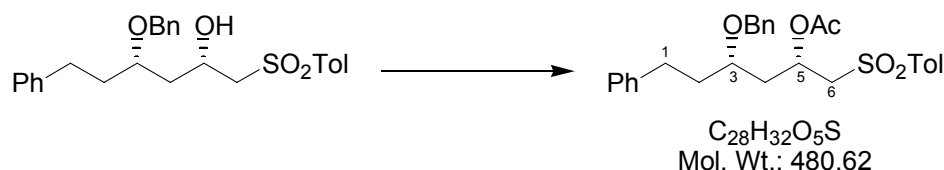
IR (film) : 3499 (br), 3061, 3030, 3000, 2934, 2860, 1611, 1598, 1496, 1454, 1401, 1361, 1301, 1247, 1209, 1172, 1140, 1086, 1033 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 530 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 513 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{S}$: C, 67.94 ; H, 7.08.

Found for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{S}$: C, 67.73 ; H, 6.94.

214

(1*R,3*R**)-3-Benzyloxy-5-phenyl-1-(toluene-4-sulfonylmethyl)pentyl Acetate**

To a colorless solution of 679 mg (1.55 mmol, 1.00 equiv) of **210** in 2 mL of dichloromethane at 0°C was added 730 μL (7.7 mmol, 5.0 equiv) of Ac_2O and a catalytic pinch of DMAP. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h then treated with 10 mL of a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 80 mL of ether. The organic layer was separated and washed successively with a saturated aqueous NH_4Cl solution and brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 50:50, 60:40) to afford 738 mg (99%) of **214** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.73-7.71 (m, 2H, H-ar), 7.36-7.11 (m, 12H, H-ar), 5.36 (qd, $J = 6.4, 4.4$ Hz, 1H, H-5), 4.46 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.37 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.49-3.39 (m, 3H, H-3 and H-6), 2.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-1), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.04-1.91 (m, 2H, H-4), 1.91-1.79 (m, 2H, H-2), 1.76 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 169.9 (CO), 144.8, 141.7, 138.1, 136.6, 129.9, 128.5, 128.4, 128.3, 126.0 (C-ar), 74.5 (C-3 or C-5), 70.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 66.1 (C-3 or C-5), 59.2 (C-6), 37.4, 34.9 (C-2 and C-4), 31.2 (C-1), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 20.8 ($\text{CH}_3\text{-CO}$).

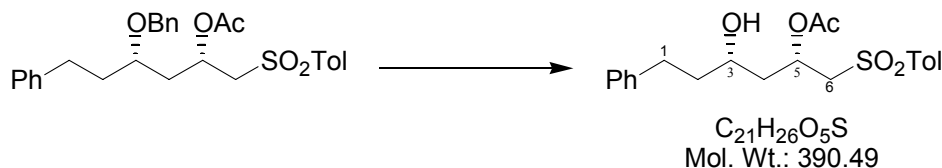
IR (film) : 3085, 3061, 3027, 2927, 2864, 1738, 1598, 1495, 1454, 1372, 1317, 1303, 1236, 1142, 1086, 1067, 1027 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 498 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}$: C, 69.97 ; H, 6.71.

Found for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}$: C, 70.24 ; H, 6.78.

215

(1*R,3*R**)-3-Hydroxy-5-phenyl-1-(toluene-4-sulfonylmethyl)pentyl Acetate**

To a colorless solution of 2.07 g (4.31 mmol, 1.00 equiv) of **214** in 90 mL of ethyl acetate was added 207 mg (10 % weight) of Pd/C and the resulting suspension was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 4 days. It was then filtered through celite and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 70:30, 80:20, 90:10, 100:0) to yield successively 153 mg (9%) of **215'** and 1.23 g (73%) of **215** as colorless oils.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.78-7.76 (m, 2H, H-ar), 7.36-7.34 (m, 2H, H-ar), 7.30-7.26 (m, 2H, H-ar), 7.20-7.15 (m, 3H, H-ar), 5.42-5.36 (m, 1H, H-5), 3.77-3.70 (m, 1H, H-3), 3.57-3.45 (m, 2H, H-6), 2.77-2.60 (m, 2H, H-1), 2.44 (s, 3H, CH₃-Ph), 1.96-1.83 (m, 3H, H-4 and OH), 1.79 (s, 3H, CH₃-CO), 1.77-1.71 (m, 2H, H-2).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 170.0 (CO), 145.0, 141.5, 136.6, 130.0, 128.6, 128.5, 128.3, 126.1 (C-ar), 68.0, 66.7 (C-3 and C-5), 59.3 (C-6), 40.6, 39.2 (C-2 and C-4), 31.8 (C-1), 21.7 (CH₃-Ph), 20.9 (CH₃-CO).

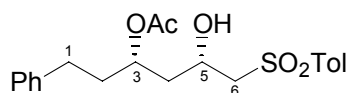
IR (CH₂Cl₂) : 3605, 3526, 3070, 3028, 2927, 2862, 1737, 1598, 1495, 1454, 1429, 1373, 1320, 1264, 1222, 1142, 1086, 1028 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 408 (M+NH₄⁺), 391 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₂₁H₂₆O₅S : C, 64.59 ; H, 6.71.

Found for C₂₁H₂₆O₅S: C, 64.43 ; H, 6.85.

215'

(1*R,3*R**)-3-Hydroxy-1-phenethyl-4-(toluene-4-sulfonyl)butyl Acetate**

Obtained as by-product of the hydrogenation reaction.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.80-7.78 (m, 2H, H-ar), 7.39-7.36 (m, 2H, H-ar), 7.29-7.25 (m, 2H, H-ar), 7.20-7.15 (m, 1H, H-ar), 7.14-7.12 (m, 2H, H-ar), 4.97 (tt, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H, H-3), 4.19-4.13 (m, 1H, H-5), 3.60 (s, br, 1H, OH), 3.27 (dd, *J* = 14.3, 2.0 Hz, 1H, H-6), 3.18 (dd, *J* = 14.3, 9.3 Hz, 1H, H-6), 2.65-2.52 (m, 2H, H-1), 2.45 (s, 3H, CH₃-Ph), 1.98-1.69 (m, 4H, H-2 and H-4), 1.89 (s, 3H, CH₃-CO).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

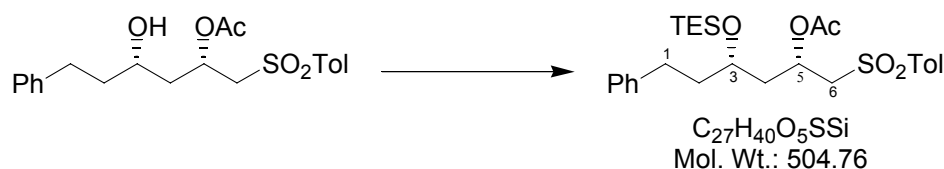
δ 170.7 (CO), 145.1, 141.1, 136.0, 130.0, 128.4, 128.2, 128.0, 126.0 (C-ar), 70.5, 63.6 (C-3 and C-5), 61.5 (C-6), 40.5, 35.8 (C-2 and C-4), 31.5 (C-1), 21.6 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 20.9 ($\text{CH}_3\text{-CO}$).

IR (film) : 3510 (br), 3084, 3061, 3026, 2924, 2859, 1732, 1598, 1495, 1454, 1373, 1302, 1240, 1139, 1086, 1031 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 408 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 391 ($\text{M}+\text{H}^+$).

216

(1*R**,3*R**)-5-Phenyl-1-(toluene-4-sulfonylmethyl)-3-triethylsiloxypentyl Acetate



To a colorless solution of 1.23 g (3.15 mmol, 1.00 equiv) of alcohol **215** in 10 mL of dichloromethane at -78°C was added 660 μL (4.7 mmol, 1.5 equiv) of triethylamine followed by 930 μL (4.1 mmol, 1.3 equiv) of triethylsilyl trifluoromethanesulfonate. The resulting mixture was stirred at -78°C for 15 min then at room temperature for a further 30 min and quenched with 2 mL of methanol. After 15 min stirring, 15 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 20 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 40:60, 50:50, 60:40) to afford 1.52 g (96%) of **216** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.77-7.75 (m, 2H, H-ar), 7.31-7.24 (m, 4H, H-ar), 7.19-7.11 (m, 3H, H-ar), 5.39-5.33 (m, 1H, H-5), 3.74 (quint, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-3), 3.61 (dd, $J = 15.0, 2.8$ Hz, 1H, H-6), 3.43 (dd, $J = 15.0, 8.5$ Hz, 1H, H-6), 2.60-2.54 (m, 2H, H-1), 2.37 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.87-1.84 (m, 2H, H-4), 1.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 1.71-1.62 (m, 2H, H-2), 0.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 0.56 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{-Si}$).

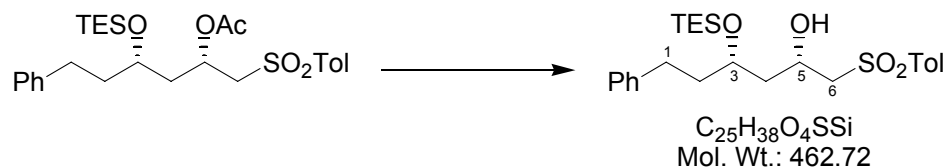
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 169.7 (CO), 144.7, 141.6, 136.5, 129.8, 128.3, 128.2, 128.1, 125.7 (C-ar), 68.4, 65.7 (C-3 and C-5), 59.4 (C-6), 40.1, 38.0 (C-2 and C-4), 31.4 (C-1), 21.5 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 20.6 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 6.8 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 4.9 ($\text{CH}_2\text{-Si}$).

IR (film) : 3062, 3026, 2953, 2876, 1742, 1598, 1495, 1456, 1414, 1372, 1319, 1304, 1290, 1236, 1144, 1087, 1066, 1018 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 522 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 505 ($\text{M}+\text{H}^+$).

217

(2*R,4*R**)-6-Phenyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-4-triethylsiloxyhexan-2-ol**

To a colorless solution of 1.48 g (2.93 mmol, 1.0 equiv) of **216** in 8 mL of dichloromethane at -78°C was added 5.6 mL (7.3 mmol, 2.5 equiv) of a 1.3 M solution of DIBAL-H in hexanes and the resulting solution was stirred for 1 h at -78°C after which 3 mL of ethyl acetate was added. The solution was then partitioned between 50 mL of ether and 15 mL of a saturated aqueous solution of Rochelle's salt. The resulting biphasic mixture was vigorously stirred at room temperature until two distinct layers were visible. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 20 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 60:40, 70:30) to give 1.29 g (95%) of the desired alcohol **217** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.82-7.79 (m, 2H, H-ar), 7.37-7.35 (m, 2H, H-ar), 7.31-7.26 (m, 2H, H-ar), 7.21-7.16 (m, 1H, H-ar), 7.15-7.12 (m, 2H, H-ar), 4.27 (quint, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-5), 3.96 (quint, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-3), 3.78 (s, br, 1H, OH), 3.27 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, H-6), 2.61-2.57 (m, 2H, H-1), 2.44 (s, 3H, CH_3 -Ph), 1.79-1.70 (m, 4H, H-2 and H-4), 0.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, CH_3 - CH_2 -Si), 0.56 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, CH_2 -Si).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 145.1, 141.9, 136.6, 130.1, 128.5, 128.4, 128.1, 126.0 (C-ar), 70.6, 64.8 (C-3 and C-5), 62.7 (C-6), 42.5, 39.0 (C-2 and C-4), 31.4 (C-1), 21.8 (CH_3 -Ph), 7.0 (CH_3 - CH_2 -Si), 5.1 (CH_2 -Si).

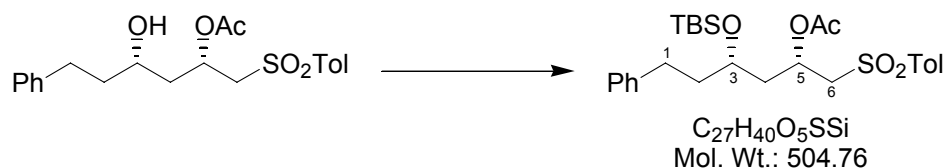
IR (film) : 3514 (br), 3061, 3026, 2952, 2912, 2876, 1598, 1495, 1455, 1413, 1380, 1313, 1302, 1288, 1238, 1138, 1086, 1005 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 480 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 64.89 ; H, 8.28.

Found for $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 64.75 ; H, 8.38.

218

(1*R,3*R**)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-5-phenyl-1-(toluene-4-sulfonylmethyl)pentyl Acetate**

To a colorless solution of 533 mg (1.36 mmol, 1.00 equiv) of alcohol **215** in 5 mL of dichloromethane at -78°C was added 290 μL (2.0 mmol, 1.5 equiv) of triethylamine followed by 410 μL (1.8 mmol, 1.3 equiv) of *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate. The resulting mixture was stirred at -78°C for 2 h and quenched with 0.5 mL of methanol. After 15 min stirring, 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution was added and the mixture was diluted with 15 mL of ether. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 15 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 40:60, 50:50, 60:40) to afford 633 mg (92%) of **218** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.78-7.75 (m, 2H, H-ar), 7.32-7.25 (m, 4H, H-ar), 7.19-7.11 (m, 3H, H-ar), 5.39-5.33 (m, 1H, H-5), 3.73 (quint, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-3), 3.62 (dd, $J = 15.0, 2.9$ Hz, 1H, H-6), 3.42 (dd, $J = 15.0, 8.5$ Hz, 1H, H-6), 2.57 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-1), 2.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.92-1.84 (m, 2H, H-4), 1.82 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 1.69-1.62 (m, 2H, H-2), 0.88 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.03, 0.02 (2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

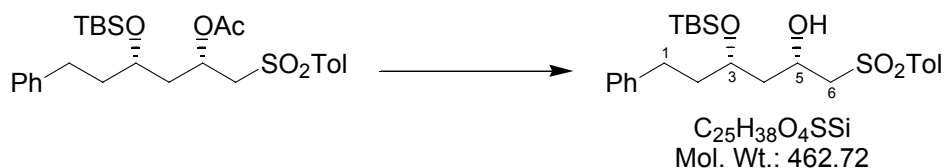
δ 169.8 (CO), 144.8, 141.8, 136.6, 129.9, 128.4, 128.3, 128.2, 125.9 (C-ar), 68.6, 65.8 (C-3 and C-5), 59.5 (C-6), 40.2, 37.9 (C-2 and C-4), 31.5 (C-1), 25.9 $((\text{CH}_3)_3\text{C-Si})$, 21.6 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 20.8 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 18.0 $((\text{CH}_3)_3\text{C-Si})$, -4.5 $((\text{CH}_3)_2\text{Si})$.

IR (film) : 3062, 3026, 2953, 2929, 2885, 2856, 1742, 1598, 1495, 1472, 1454, 1436, 1372, 1319, 1304, 1290, 1238, 1144, 1087, 1065, 1028 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 522 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 505 ($\text{M}+\text{H}^+$).

219

(2*R,4*R**)-4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)- 6-phenyl-1-(toluene-4-sulfonyl)hexan-2-ol**



To a colorless solution of 615 mg (1.22 mmol, 1.00 equiv) of **218** in 4 mL of dichloromethane at -78°C was added 2.3 mL (3.1 mmol, 2.5 equiv) of a 1.3 M solution of DIBAL-H in hexanes and the resulting solution was stirred for 1 h at -78°C after which 2 mL of ethyl acetate was added. The solution was then partitioned between 20 mL of ether and 10 mL of a saturated aqueous solution of Rochelle's salt. The resulting biphasic mixture was vigorously stirred at room temperature until two distinct layers were visible. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 25 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 60:40, 70:30) to give 542 mg (96%) of the desired alcohol **219** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.81-7.79 (m, 2H, H-ar), 7.37-7.34 (m, 2H, H-ar), 7.30-7.26 (m, 2H, H-ar), 7.21-7.16 (m, 1H, H-ar), 7.14-7.12 (m, 2H, H-ar), 4.30-4.24 (m, 1H, H-5), 3.94 (quint, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-3), 3.68 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, OH), 3.29 (dd, $J = 14.3, 3.7$ Hz, 1H, H-6), 3.25 (dd, $J = 14.3, 7.9$ Hz, 1H, H-6), 2.58 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-1), 2.44 (s, 3H, CH_3 -Ph), 1.84-1.65 (m, 4H, H-2 and H-4), 0.85 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.05, 0.01 (2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 145.1, 142.0, 136.4, 130.1, 128.5, 128.3, 128.0, 125.9 (C-ar), 70.2, 64.4 (C-3 and C-5), 62.6 (C-6), 42.5, 38.7 (C-2 and C-4), 31.4 (C-1), 25.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 21.7 (CH_3 -Ph), 18.0 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), -4.3, -4.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

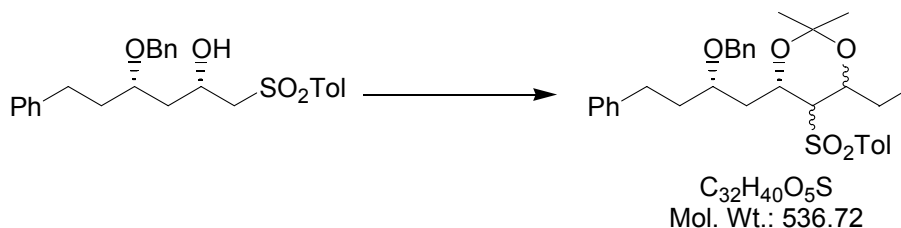
IR (film) : 3520 (br), 3062, 3026, 2952, 2928, 2856, 1599, 1496, 1472, 1462, 1387, 1360, 1313, 1302, 1288, 1255, 1138, 1086, 1004 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 480 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 64.89 ; H, 8.28.

Found for $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 64.89 ; H, 8.47.

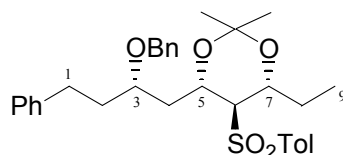
220

(4*R(2*R**),5*R***S**,6*R***S**)-4-(2-Benzoyloxy-4-phenylbutyl)-6-ethyl-2,2-dimethyl-5-(toluene-4-sulfonyl)[1,3]dioxane**

To a solution of 296 mg (675 μmol , 1.00 equiv) of β -hydroxysulfone **210** in 6.5 mL of THF at -78°C was added dropwise, over 10 min, 1.35 mL (1.42 mmol, 2.10 equiv) of a 1.05 M solution of PhLi.LiBr in ether followed by 58 μL (810 μmol , 1.2 equiv) of freshly distilled propionaldehyde. After 45 min stirring at -78°C , the mixture was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*.

The crude residue was dissolved in 4 mL of 2,2-dimethoxypropane and a catalytic pinch of CSA was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 15 h. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 15:85, 30:70, 50:50, 70:30) giving 243 mg (67%) of a mixture of the 4 diastereomers (*aa/as/sa/ss* 64:23:9:4) of **220** as a colorless oil and 61 mg of the starting alcohol **210** (corrected yield: 84%).

Only the major diastereomer is described.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a colorless oil.

 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.72-7.70 (m, 2H, H-ar), 7.39-7.24 (m, 9H, H-ar), 7.20-7.11 (m, 3H, H-ar), 4.54 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.45 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.24 (td, $J = 7.8, 3.7$ Hz, 1H, H-5), 4.08 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 3.9$ Hz, 1H, H-7), 3.62-3.56 (m, 1H, H-3), 3.13 (dd, $J = 7.8, 6.8$ Hz, 1H, H-6), 2.72 (ddd, $J = 13.9, 8.2, 6.8$ Hz, 1H, H-1), 2.63 (ddd, $J = 13.9, 8.8, 7.3$ Hz, 1H, H-1), 2.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.14 (ddd, $J = 14.2, 6.7, 3.7$ Hz, 1H, H-4), 2.02 (ddd, $J = 14.2, 7.8, 4.8$ Hz, 1H, H-4), 1.84-1.72 (m, 3H, H-2 and H-8), 1.68-1.57 (m, 1H, H-8), 1.30 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C-eq}$), 1.07 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C-ax}$), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9).

 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 145.2, 142.4, 138.8, 135.5, 130.0, 129.1, 129.1, 128.5, 128.4, 128.0, 127.6, 125.8 (C-ar), 98.8 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 74.8 (C-3), 70.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 69.6 (C-7), 66.9 (C-6), 64.9 (C-5), 40.0 (C-4), 35.5 (C-2), 31.3 (C-1), 29.7 (C-8), 29.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{C-eq}$), 22.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{C-ax}$), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 9.9 (C-9).

IR (film) : 3085, 3062, 3027, 2988, 2935, 2876, 1597, 1495, 1454, 1381, 1315, 1302, 1260, 1228, 1207, 1145, 1085, 1068, 1028 cm^{-1} .

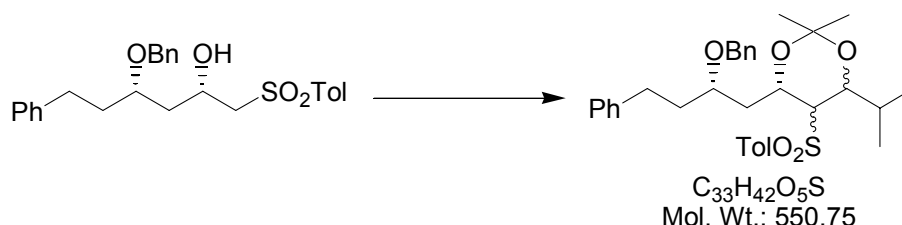
MS (DI, CI NH_3) : m/z 554 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 537 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{S}$: C, 71.61 ; H, 7.51.

Found for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{S}$: C, 77.51 ; H, 7.55.

221

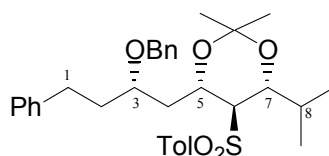
(4*R**(2*R**),5*R***S**,6*R***S**)-4-(2-Benzyloxy-4-phenylbutyl)-6-isopropyl-2,2-dimethyl-5-(toluene-4-sulfonyl)[1,3]dioxane



To a solution of 298 mg (679 μmol , 1.00 equiv) of β -hydroxysulfone **210** in 7 mL of THF at -78°C was added dropwise 1.9 mL (1.4 mmol, 2.1 equiv) of a 0.76 M solution of PhLi.LiBr in ether. The resulting solution was stirred at -78°C for 10 min and 74 μL (810 μmol , 1.2 equiv) of freshly distilled isobutyraldehyde was added. After 45 min stirring at -78°C , the mixture was allowed to warm up to -40°C over 1 h 30 min. It was then quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*.

The crude residue was dissolved in 5 mL of 2,2-dimethoxypropane and a catalytic pinch of CSA was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 17 h. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 50:50, 70:30) giving 292 mg (78%) of a mixture of the 4 diastereomers (*aa/as/sa/ss* 65:22:8:5) of **221** as a colorless oil and 39 mg of the starting alcohol **210** (corrected yield: 90%).

Only the major diastereomer is described.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a colorless oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.74-7.71 (m, 2H, H-ar), 7.39-7.11 (m, 12H, H-ar), 4.53 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.46 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.29 (td, *J* = 6.9, 4.6 Hz, 1H, H-5), 3.94 (dd, *J* = 6.9, 4.7 Hz, 1H, H-7), 3.58 (quint, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-3), 3.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-6), 2.74-2.59 (m, 2H, H-1), 2.38 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.14-2.02 (m, 3H, H-4 and H-8), 1.84-1.78 (m, 2H, H-2), 1.29 (s, 3H, (CH₃)₂C-eq), 1.06 (s, 3H, (CH₃)₂C-ax), 0.88, 0.87 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH₃-8).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 145.1, 142.3, 138.9, 135.4, 130.0, 129.2, 128.5, 128.4, 128.0, 127.6, 125.8 (C-ar), 98.8 ((CH₃)₂C), 74.9 (C-3), 72.3 (C-7), 70.7 (CH₂-Ph), 65.3 (C-5), 64.8 (C-6), 40.5 (C-4), 35.4 (C-2), 31.4 (C-8), 31.3 (C-1), 29.7 ((CH₃)₂C-eq), 22.3 ((CH₃)₂C-ax), 21.7 (CH₃-Ph), 19.8, 16.1 (CH₃-8).

IR (film) : 3062, 3027, 2959, 2933, 2872, 1596, 1495, 1454, 1381, 1312, 1301, 1260, 1230, 1208, 1180, 1146, 1085, 1067, 1018 cm⁻¹.

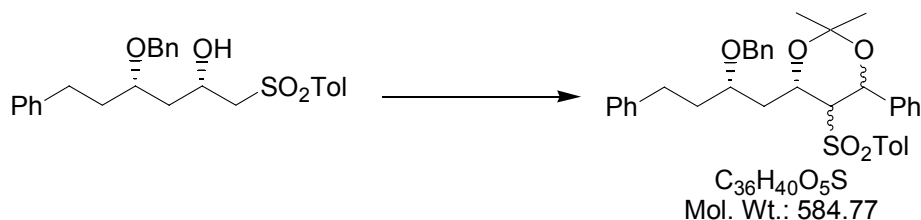
MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 568 (M+NH₄⁺), 551 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₃₃H₄₂O₅S : C, 71.97 ; H, 7.69.

Found for C₃₃H₄₂O₅S : C, 72.03 ; H, 7.54.

222

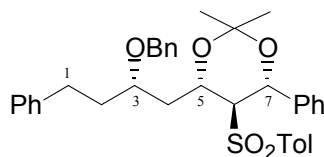
(4*R**(2*R**),5*R***S**,6*R***S**)-4-(2-Benzyloxy-4-phenylbutyl)-2,2-dimethyl-6-phenyl-5-(toluene-4-sulfonyl)[1,3]dioxane



To a solution of 253 mg (577 μmol, 1.00 equiv) of β-hydroxysulfone **210** in 5.5 mL of THF at -78°C was added dropwise 1.4 mL (1.2 mmol, 2.1 equiv) of a 0.87 M solution of PhLi.LiBr in ether. The resulting solution was stirred at -78°C for 10 min and 70 μL (690 μmol, 1.2 equiv) of freshly distilled benzaldehyde was added. After 45 min stirring at -78°C, the mixture was allowed to warm up to -40°C over 1 h 30 min. It was then quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution and diluted with 50 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*.

The crude residue was dissolved in 7 mL of 2,2-dimethoxypropane and a catalytic pinch of CSA was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 13 h. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and diluted with 50 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 5:95, 10:90, 20:80, 40:60, 60:40) giving

236 mg (70%) of a mixture of the 4 diastereomers (*aa/as/sa/ss* 78:9:10:3) of **222** as a colorless oil and 41 mg of the starting alcohol **210** (corrected yield: 83%).
The two major diastereomers are described.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a colorless oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.40-7.04 (m, 17H, H-ar), 6.89-6.86 (m, 2H, H-ar), 5.20 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-7), 4.62-4.56 (m, 1H, H-5), 4.60 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.55 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 3.87-3.81 (m, 1H, H-3), 3.82 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-6), 2.81 (ddd, *J* = 13.7, 9.3, 5.9 Hz, 1H, H-1), 2.72 (ddd, *J* = 13.7, 9.2, 6.9 Hz, 1H, H-1), 2.45 (ddd, *J* = 14.2, 6.3, 3.5 Hz, 1H, H-4), 2.40-2.33 (m, 1H, H-4), 2.25 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.04-1.88 (m, 2H, H-2), 1.48 (s, 3H, (CH₃)₂C-ax), 1.33 (s, 3H, (CH₃)₂C-eq).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

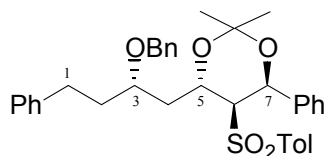
δ 144.0, 142.5, 138.9, 138.7, 137.1, 129.3, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.5, 125.7 (C-ar), 98.5 ((CH₃)₂C), 74.9 (C-3), 71.7 (C-7), 70.6 (CH₂-Ph), 65.7 (C-6), 65.3 (C-5), 39.0 (C-4), 35.6 (C-2), 31.3 (C-1), 29.5 ((CH₃)₂C-eq), 21.5 (CH₃-Ph), 19.9 ((CH₃)₂C-ax).

IR (film) : 3087, 3062, 3030, 2992, 2936, 2864, 1597, 1496, 1455, 1382, 1365, 1311, 1302, 1260, 1207, 1148, 1084, 1028, 1004 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 602 (M+NH₄⁺), 585 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₃₆H₄₀O₅S : C, 73.94 ; H, 6.89.

Found for C₃₆H₄₀O₅S : C, 73.97 ; H, 7.01.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a white solid.

mp 132-133°C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.42-6.90 (m, 19H, H-ar), 5.16 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-7), 4.62 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.62-4.57 (m, 1H, H-5), 4.58 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.02 (dd, *J* = 7.4, 4.4 Hz, 1H, H-6), 3.84 (quint, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-3), 2.82 (ddd, *J* = 13.8, 9.7, 6.0 Hz, 1H, H-1), 2.74 (ddd, *J* = 13.8, 9.7, 6.7 Hz, 1H, H-1), 2.31 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.29-2.25 (m, 2H, H-4), 2.06-1.90 (m, 2H, H-2), 1.42, 1.30 (2s, 6H, (CH₃)₂C).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

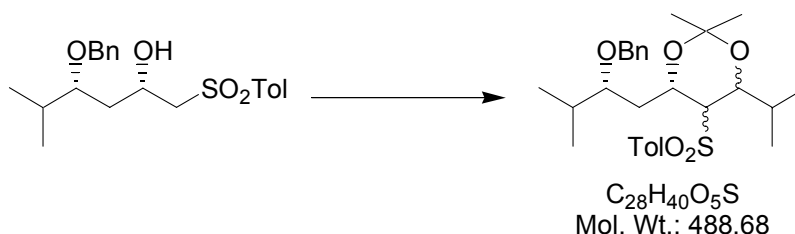
δ 143.3, 142.5, 139.0, 137.3, 136.0, 129.1, 128.6, 128.5, 128.0, 127.9, 127.6, 127.5, 127.1, 126.7, 125.8 (C-ar), 101.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 75.2 (C-3), 70.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 70.1 (C-6), 68.4 (C-7), 64.4 (C-5), 40.0 (C-4), 35.6 (C-2), 31.2 (C-1), 25.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 23.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{C-ax}$), 21.6 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$).

IR (CCl_4) : 3064, 3029, 2978, 2927, 2864, 1598, 1496, 1453, 1381, 1320, 1304, 1224, 1148, 1118, 1087, 1029 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 602 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 585 ($\text{M}+\text{H}^+$).

223

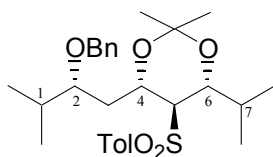
(4*R(2*S**),5*R***S**,6*R***S**)-4-(2-Benzyloxy-3-methylbutyl)-6-isopropyl-2,2-dimethyl-5-(toluene-4-sulfonyl)[1,3]dioxane**



To a solution of 256 mg (0.68 mmol, 1.00 equiv) of β -hydroxy sulfone **211** in 7 mL of THF at -78°C was added dropwise 1.8 mL (1.4 mmol, 2.1 equiv) of a 0.79 M solution of $\text{PhLi}\cdot\text{LiBr}$ in ether. The resulting solution was stirred at -78°C for 10 min and 74 μL (820 μmol , 1.2 equiv) of freshly distilled isobutyraldehyde was added. After 45 min stirring at -78°C , the mixture was allowed to warm up to -40°C over 1 h 30 min. It was then quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 50 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*.

The crude residue was dissolved in 7 mL of 2,2-dimethoxypropane and a catalytic pinch of CSA was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 24 h. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 50 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 0:100, 2:98, 5:95, 10:90, 30:70, 50:50) giving 252 mg (76%) of a mixture of the 4 diastereomers of **223** as a colorless oil and 51 mg of the starting alcohol **211** (corrected yield: 95%).

Only the major diastereomer is described.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a white solid.

mp 100-102°C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.74-7.72 (m, 2H, H-ar), 7.39-7.26 (m, 7H, H-ar), 4.51 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.47 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.42 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-4), 3.92 (dd, *J* = 7.3, 4.1 Hz, 1H, H-6), 3.31-3.27 (m, 2H, H-2 and H-5), 2.40 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.14-2.04 (m, 2H, H-3 and H-7), 1.97-1.87 (m, 2H, H-1 and H-3), 1.31 (s, 3H, (CH₃)₂C-eq), 1.04 (s, 3H, (CH₃)₂C-ax), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃-1 or CH₃-7), 0.90, 0.90, 0.87 (3d, *J* = 6.7 Hz, 9H, CH₃-1 and CH₃-7).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 145.0, 139.3, 135.3, 129.9, 129.3, 128.3, 127.7, 127.4 (C-ar), 99.0 ((CH₃)₂C), 80.7 (C-2), 71.8 (C-6), 71.4 (CH₂-Ph), 66.3 (C-4), 65.1 (C-5), 37.6 (C-3), 31.4 (C-7), 30.2 (C-1), 29.8 ((CH₃)₂C-eq), 22.8 ((CH₃)₂C-ax), 21.7 (CH₃-Ph), 19.8, 18.1, 17.8, 15.7 (CH₃-1 and CH₃-7).

IR (CCl₄) : 3027, 2961, 2934, 2874, 1598, 1496, 1465, 1452, 1381, 1314, 1302, 1264, 1230, 1208, 1179, 1148, 1087, 1069, 1028 cm⁻¹.

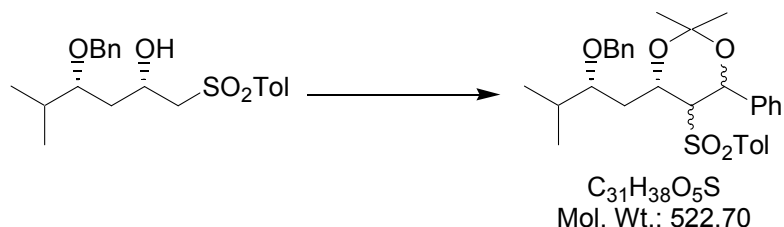
MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 506 (M+NH₄⁺), 489 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₂₈H₄₀O₅S : C, 68.82 ; H, 8.25.

Found for C₂₈H₄₀O₅S : C, 68.88 ; H, 8.11.

224

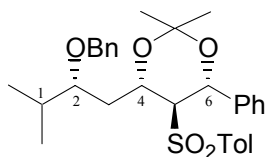
(4*R**(2*S**),5*R***S**,6*R***S**)-4-(2-Benzyloxy-3-methylbutyl)-2,2-dimethyl-6-phenyl-5-(toluene-4-sulfonyl)[1,3]dioxane



To a solution of 265 mg (704 μmol, 1.00 equiv) of β-hydroxysulfone **211** in 7 mL of THF at -78°C was added dropwise 1.7 mL (1.5 mmol, 2.1 equiv) of a 0.87 M solution of PhLi·LiBr in ether. The resulting solution was stirred at -78°C for 10 min and 86 μL (850 μmol, 1.2 equiv) of freshly distilled benzaldehyde was added. After 45 min stirring at -78°C, the mixture was allowed to warm up to -40°C over 1 h 30 min. It was then quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution and diluted with 50 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*.

The crude residue was dissolved in 7 mL of 2,2-dimethoxypropane and a catalytic pinch of CSA was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 13 h. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and diluted with 50 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 5:95, 10:90, 30:70, 50:50) giving 296 mg

(80%) of a mixture of the 4 diastereomers (*aa/as/sa/ss* 76:17:4:3) of **224** as a colorless oil and 32 mg of the starting alcohol **211** (corrected yield: 92%).
Only the major diastereomer is described.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a white solid.

mp 108-110°C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.39-7.27 (m, 5H, H-ar), 7.15-7.10 (m, 3H, H-ar), 7.08-7.01 (m, 4H, H-ar), 6.89-6.87 (m, 2H, H-ar), 5.20 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-6), 4.65 (dt, *J* = 9.7, 4.7 Hz, 1H, H-4), 4.62 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 3.95 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-5), 3.66 (dt, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H, H-2), 2.34-2.29 (m, 2H, H-3), 2.28 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.03 (heptd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H, H-1), 1.55 (s, 3H, (CH₃)₂C-ax), 1.39 (s, 3H, (CH₃)₂C-eq), 1.01, 0.99 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH₃-1).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 143.9, 139.4, 138.8, 137.4, 129.2, 128.9, 128.3, 127.9, 127.7, 127.3 (C-ar), 98.6 ((CH₃)₂C), 80.7 (C-2), 71.7 (C-6), 71.2 (CH₂-Ph), 65.8 (C-4), 65.6 (C-5), 35.5 (C-3), 30.6 (C-1), 29.7 ((CH₃)₂C-eq), 21.6 (CH₃-Ph), 20.1 ((CH₃)₂C-ax), 18.1, 18.0 (CH₃-1).

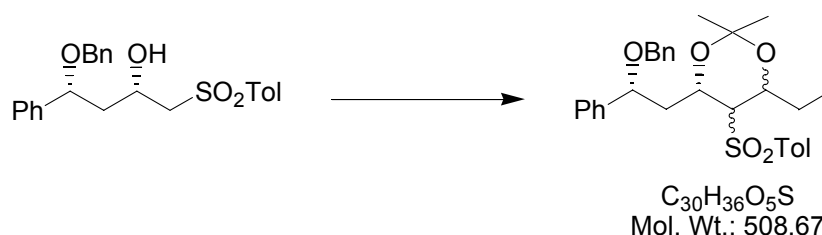
IR (CCl₄) : 3087, 3064, 3034, 2994, 2960, 2930, 2872, 1597, 1496, 1454, 1381, 1313, 1303, 1262, 1208, 1171, 1150, 1077, 1028 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 540 (M+NH₄⁺), 523 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₃₁H₃₈O₅S : C, 71.23 ; H, 7.33.

Found for C₃₁H₃₈O₅S : C, 71.16 ; H, 7.55.

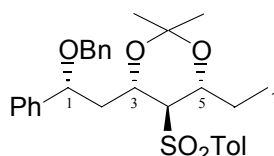
225

(4*R(2*S**),5*R***S**,6*R***S**)-4-(2-Benzyloxy-2-phenylethyl)-6-ethyl-2,2-dimethyl-5-(toluene-4-sulfonyl)[1,3]dioxane**

To a solution of 155 mg (378 μmol , 1.00 equiv) of β -hydroxysulfone **212** in 4 mL of THF at -78°C was added dropwise 970 μL (800 μmol , 2.1 equiv) of a 0.82 M solution of PhLi.LiBr in ether. The resulting solution was stirred at -78°C for 10 min and 33 μL (450 μmol , 1.2 equiv) of freshly distilled propionaldehyde was added. After 45 min stirring at -78°C , the mixture was allowed to warm up to -40°C over 1 h 30 min. It was then quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 50 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*.

The crude residue was dissolved in 5 mL of 2,2-dimethoxypropane and a catalytic pinch of CSA was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 15 h. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 50 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 5:95, 10:90, 15:85, 30:70, 40:60, 50:50) giving 145 mg (75%) of a mixture of the 4 diastereomers of **225** as a colorless oil.

The two major diastereomers are described.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.42-7.26 (m, 12H, H-ar), 7.15-7.13 (m, 2H, H-ar), 4.54 (dd, $J = 8.4, 5.9$ Hz, 1H, H-1), 4.36 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.24 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.00 (ddd, $J = 7.3, 6.6, 4.1$ Hz, 1H, H-5), 3.71 (td, $J = 8.0, 3.8$ Hz, 1H, H-3), 3.11 (dd, $J = 8.0, 6.6$ Hz, 1H, H-4), 2.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.36-2.31 (m, 2H, H-2), 1.87 (dq, $J = 14.5, 7.3, 4.1$ Hz, 1H, H-6), 1.70 (dq, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 1H, H-6), 1.31 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C-eq}$), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-7), 0.86 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C-ax}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

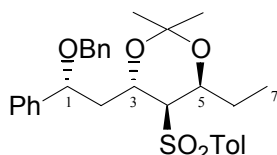
δ 144.8, 141.3, 138.5, 134.6, 129.8, 129.2, 128.7, 128.4, 128.1, 127.8, 127.6, 127.6 (C-ar), 98.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 78.4 (C-1), 70.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 69.6 (C-5), 66.7 (C-4), 64.8 (C-3), 44.0 (C-2), 29.8 ($(\text{CH}_3)_2\text{C-eq}$), 29.7 (C-6), 22.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{C-ax}$), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 9.9 (C-7).

IR (film) : 3086, 3063, 3030, 2988, 2965, 2933, 2877, 1597, 1494, 1454, 1382, 1314, 1302, 1290, 1262, 1228, 1203, 1168, 1135, 1110, 1084, 1027, 1017 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 526 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 509 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{S}$: C, 70.84 ; H, 7.13.

Found for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{S}$: C, 70.68 ; H, 7.28.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.45-7.42 (m, 3H, H-ar), 7.35-7.25 (m, 9H, H-ar), 7.13-7.10 (m, 2H, H-ar), 4.53 (dd, $J=9.0, 5.6$ Hz, 1H, H-1), 4.35 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.23 (d, $J=11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.85 (ddd, $J=8.2, 5.8, 4.2$ Hz, 1H, H-5), 3.61 (ddd, $J=9.0, 7.3, 3.3$ Hz, 1H, H-3), 3.35 (dd, $J=7.3, 4.2$ Hz, 1H, H-4), 2.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.25-2.11 (m, 2H, H-2), 1.94-1.86 (m, 2H, H-6), 1.21 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 0.94 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, H-7), 0.75 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

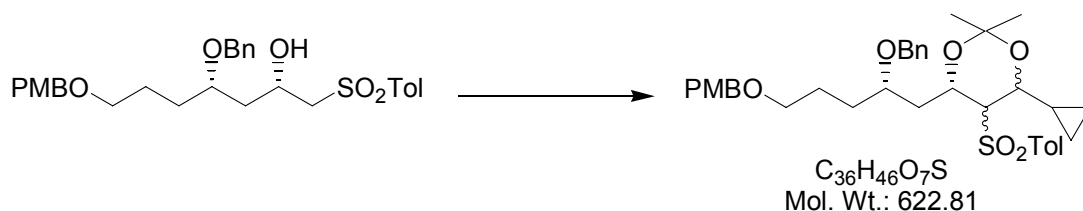
δ 144.4, 141.0, 138.5, 136.0, 129.6, 128.7, 128.5, 128.2, 127.9, 127.8, 127.6 (C-ar), 101.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 78.6 (C-1), 70.6 (C-4), 70.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 69.8 (C-5), 65.3 (C-3), 43.3 (C-2), 25.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 24.7 (C-6), 22.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 11.6 (C-7).

IR (film) : 3085, 3062, 3029, 2981, 2930, 2874, 1597, 1494, 1454, 1380, 1315, 1302, 1266, 1224, 1175, 1134, 1084, 1018, 1001 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 526 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 509 ($\text{M}+\text{H}^+$).

226

(4*R(2*R**),5*R***S**,6*R***S**)-4-(2-Benzyloxy-5-(4-methoxybenzyloxy)pentyl]-6-cyclopropyl-2,2-dimethyl-5-(toluene-4-sulfonyl)[1,3]dioxane**

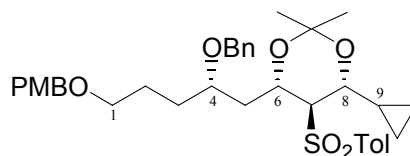


To a solution of 282 mg (0.55 mmol, 1.00 equiv) of β -hydroxysulfone **213** in 5.5 mL of THF at -78°C was added dropwise 1.5 mL (1.1 mmol, 2.1 equiv) of a 0.75 M solution of $\text{PhLi}\cdot\text{LiBr}$

in ether. The resulting solution was stirred at -78°C for 10 min and 50 μL (650 μmol , 1.2 equiv) of freshly distilled cyclopropanecarboxaldehyde was added. After 45 min stirring at -78°C , the mixture was allowed to warm up to -40°C over 1 h 30 min. It was then quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 50 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*.

The crude residue was dissolved in 5 mL of 2,2-dimethoxypropane and a catalytic pinch of CSA was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 18 h. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 50 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 20:80, 30:70, 50:50, 60:40, 80:20) giving 250 mg (73%) of a mixture of the 4 diastereomers (*aa/as/sa/ss* 68:20:8:4) of **226** as a colorless oil and 37 mg of the starting alcohol **213** (corrected yield: 84%).

Only the major diastereomer is described.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.72-7.70 (m, 2H, H-ar), 7.38-7.20 (m, 9H, H-ar), 6.88-6.86 (m, 2H, H-ar), 4.59 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.49 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.43 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$), 4.20 (td, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, H-6), 3.79 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-Ph}$), 3.68-3.63 (m, 1H, H-4), 3.47-3.43 (m, 3H, H-1 and H-7), 3.38 (dd, $J = 9.4, 2.3$ Hz, 1H, H-8), 2.38 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.20 (ddd, $J = 14.4, 6.7, 2.6$ Hz, 1H, H-5), 2.05 (ddd, $J = 14.4, 8.8, 4.3$ Hz, 1H, H-5), 1.81-1.55 (m, 4H, H-2 and H-3), 1.39 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C-eq}$), 1.39-1.33 (m, 1H, H-9), 0.97 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C-ax}$), 0.55-0.50 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-9}$), 0.47-0.38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-9}$), 0.08-0.04 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-9}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 159.1, 145.0, 138.9, 134.6, 130.8, 129.8, 129.5, 129.3, 128.4, 127.8, 127.5, 113.8 (C-ar), 99.8 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 75.5 (C-4), 74.6 (C-8), 72.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$), 70.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 70.2 (C-1), 69.8 (C-7), 64.0 (C-6), 55.4 ($\text{CH}_3\text{O-Ph}$), 39.9 (C-5), 30.3 (C-2 or C-3), 29.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{C-eq}$), 25.5 (C-2 or C-3), 23.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{C-ax}$), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 18.3 (C-9), 4.7 ($\text{CH}_2\text{-9}$).

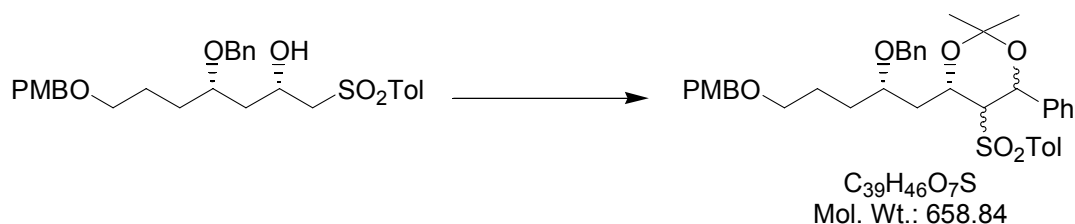
IR (film) : 3063, 3030, 2991, 2936, 2859, 1612, 1596, 1586, 1513, 1496, 1454, 1381, 1314, 1302, 1247, 1228, 1167, 1147, 1132, 1086, 1067, 1034 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 640 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 623 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{S}$: C, 69.42 ; H, 7.44.

Found for $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{S}$: C, 69.41 ; H, 7.46.

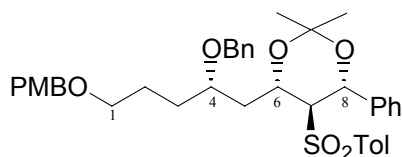
227

(4R*(2R*),5R*S*,6R*S*)-4-(2-Benzyloxy-5-(4-methoxybenzyloxy)pentyl]-2,2-dimethyl-6-phenyl-5-(toluene-4-sulfonyl)[1,3]dioxane

To a solution of 346 mg (675 μmol , 1.00 equiv) of β -hydroxysulfone **213** in 6.7 mL of THF at -78°C was added dropwise 2.0 mL (1.4 mmol, 2.1 equiv) of a 0.69 M solution of PhLi.LiBr in ether. The resulting solution was stirred at -78°C for 10 min and 82 μL (810 μmol , 1.2 equiv) of freshly distilled benzaldehyde was added. After 45 min stirring at -78°C , the mixture was allowed to warm up to -40°C over 1 h 30 min. It was then quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 50 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*.

The crude residue was dissolved in 5 mL of 2,2-dimethoxypropane and a catalytic pinch of CSA was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 18 h. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 50 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 20:80, 30:70, 50:50, 70:30) giving 276 mg (62%) of a mixture of the 4 diastereomers (*aa/as/sa/ss* 74:15:7:4) of **227** as a colorless oil and 99 mg of the starting alcohol **213** (corrected yield: 87%).

Only the major diastereomer is described.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a colorless oil.

 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.39-7.27 (m, 8H, H-ar), 7.18-7.05 (m, 8H, H-ar), 6.91-6.88 (m, 2H, H-ar), 5.21 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-8), 4.64-4.59 (m, 1H, H-6), 4.59 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.46 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$), 3.88 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-7), 3.88-3.85 (m, 1H, H-4), 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-Ph}$), 3.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-1), 2.39-2.35 (m, 2H, H-5), 2.29 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.85-1.62 (m, 4H, H-2 and H-3), 1.53 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C-ax}$), 1.37 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C-eq}$).

 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 159.1, 143.9, 139.0, 138.7, 137.1, 130.8, 129.3, 129.2, 128.8, 128.4, 128.3, 127.9, 127.4, 113.8 (C-ar), 98.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 75.6 (C-4), 72.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$), 71.7 (C-8), 70.6 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 70.2 (C-1), 65.7 (C-7), 65.4 (C-6), 55.3 ($\text{CH}_3\text{O-Ph}$), 39.1 (C-5), 30.0 (C-2 or C-3), 29.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{C-eq}$), 25.3 (C-2 or C-3), 21.5 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 20.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{C-ax}$).

IR (film) : 3062, 3032, 2992, 2936, 2858, 1612, 1596, 1586, 1513, 1496, 1454, 1381, 1364, 1301, 1247, 1207, 1170, 1147, 1085, 1030 cm^{-1} .

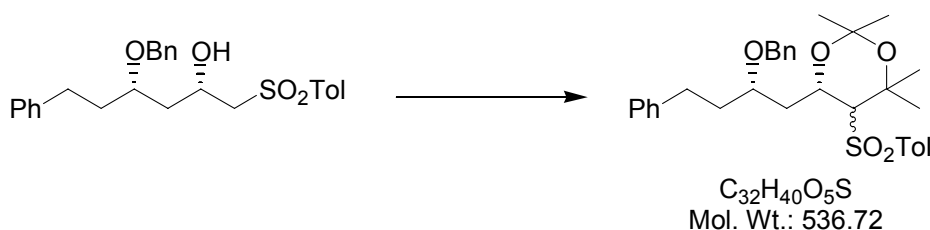
MS (DI, CI NH_3) : m/z 676 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 659 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{S}$: C, 71.10 ; H, 7.04.

Found for $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{S}$: C, 71.12 ; H, 6.95.

228

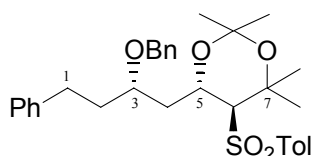
(5*R*S**,6*R**(2*R**))**-6-(2-Benzoyloxy-4-phenylbutyl)-2,2,4,4-tetramethyl-5-(toluene-4-sulfonyl)[1,3]dioxane



To a solution of 229 mg (522 μmol , 1.00 equiv) of β -hydroxysulfone **210** in 5 mL of THF at -78°C was added dropwise 1.6 mL (1.1 mmol, 2.1 equiv) of a 0.70 M solution of $\text{PhLi}\cdot\text{LiBr}$ in ether. The resulting solution was stirred at -78°C for 10 min and 46 μL (630 μmol , 1.2 equiv) of freshly distilled acetone was added. After 45 min stirring at -78°C , the mixture was allowed to warm up to -40°C over 1 h 30 min. It was then quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*.

The crude residue was dissolved in 5 mL of 2,2-dimethoxypropane and a catalytic pinch of CSA was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 24 h. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 40:60, 50:50, 70:30) giving 112 mg (40%) of a mixture of the 2 diastereomers (*a/s* 78:22) of **228** as a colorless oil and 88 mg of the starting alcohol **210** (corrected yield: 65%).

Both diastereomers are described.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a colorless oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.73-7.71 (m, 2H, H-ar), 7.37-7.25 (m, 9H, H-ar), 7.20-7.13 (m, 1H, H-ar), 7.10-7.08 (m, 2H, H-ar), 4.45 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.36 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.18 (ddd, *J* = 10.0, 7.6, 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.50 (tt, *J* = 8.2, 3.8 Hz, 1H, H-3), 3.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 2.69 (ddd, *J* = 13.8, 9.6, 5.1 Hz, 1H, H-1), 2.51 (ddd, *J* = 13.8, 9.4, 6.8 Hz, 1H, H-1), 2.35 (s, 3H, CH₃-Ph), 1.78 (ddd, *J* = 13.8, 10.0, 3.8 Hz, 1H, H-4), 1.63-1.56 (m, 1H, H-2), 1.58, 1.54 (2s, 6H, CH₃), 1.49-1.40 (m, 2H, H-2 and H-4), 1.34 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

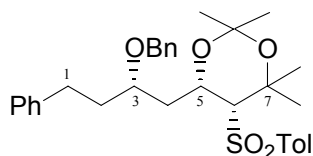
δ 144.9, 142.4, 138.7, 137.9, 130.1, 128.5, 128.4, 128.1, 127.7, 125.8 (C-ar), 99.6 ((CH₃)₂C), 74.6 (C-3), 72.9 (C-7), 71.2 (C-6), 70.7 (CH₂-Ph), 64.3 (C-5), 41.1 (C-4), 35.6 (C-2), 32.5 (CH₃), 31.4 (C-1), 30.7, 28.1, 24.5 (CH₃), 21.7 (CH₃-Ph).

IR (film) : 3085, 3061, 3026, 2986, 2926, 2858, 1597, 1495, 1454, 1379, 1340, 1315, 1303, 1290, 1247, 1206, 1144, 1085, 1027 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 554 (M+NH₄⁺), 537 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₃₂H₄₀O₅S : C, 71.61 ; H, 7.51.

Found for C₃₂H₄₀O₅S : C, 71.47 ; H, 7.45.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a colorless oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.76-7.74 (m, 2H, H-ar), 7.37-7.25 (m, 9H, H-ar), 7.20-7.12 (m, 3H, H-ar), 4.55 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.50 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.33 (dt, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H, H-5), 3.67 (quint, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-3), 3.30 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-6), 2.81-2.74 (m, 1H, H-1), 2.67-2.60 (m, 1H, H-1), 2.41 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.38-2.31 (m, 2H, H-4), 1.89-1.79 (m, 2H, H-2), 1.68, 1.42, 1.27, 1.12 (4s, 12H, CH₃).

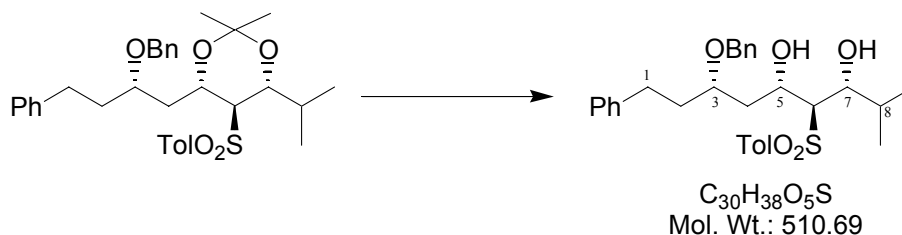
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 144.6, 142.5, 138.8, 130.0, 129.7, 129.0, 128.6, 128.5, 128.2, 127.8, 125.8 (C-ar), 100.3 ((CH₃)₂C), 75.5 (C-3), 74.3 (C-7), 70.6 (CH₂-Ph), 70.3 (C-6), 65.9 (C-5), 36.0 (C-4), 35.6 (C-2), 32.2 (CH₃), 31.5 (C-1), 30.5, 29.0, 26.6 (CH₃), 21.7 (CH₃-Ph).

IR (film) : 3060, 3025, 2988, 2928, 2860, 1597, 1495, 1454, 1379, 1316, 1302, 1289, 1237, 1204, 1184, 1144, 1084, 1064, 1028 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 554 (M+NH₄⁺), 537 (M+H⁺).

231

(3*R,4*S**,5*S**,7*S**)-7-Benzyloxy-2-methyl-9-phenyl-4-(toluene-4-sulfonyl)nonane-3,5-diol**

To 169 mg (307 μ mol, 1.00 equiv) of acetonide **221** in 8 mL of 3:1 dichloromethane/methanol at room temperature was added a crystal of PTSA and the resulting solution was stirred at room temperature for 22 h. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and diluted with 100 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 20:80, 50:50, 70:30) to afford 124 mg (79%) of diol **231** as a colorless oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.79-7.77 (m, 2H, H-ar), 7.36-7.27 (m, 9H, H-ar), 7.22-7.16 (m, 3H, H-ar), 4.56 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.54-4.50 (m, 1H, H-5), 4.41 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 3.85 (d, J = 2.9 Hz, 1H, OH-5), 3.85 (ddd, J = 8.2, 5.6, 2.6 Hz, 1H, H-7), 3.76-3.70 (m, 1H, H-3), 3.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H, OH-7), 3.25 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1H, H-6), 2.67 (t, J = 7.9 Hz, 2H, H-1), 2.42 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.27-2.11 (m, 2H, H-4), 1.98-1.86 (m, 3H, H-2 and H-8), 0.94, 0.75 (2d, J = 6.7 Hz, 6H, CH₃-8).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 145.0, 141.9, 137.9, 135.4, 129.9, 129.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 128.0, 126.0 (C-ar), 78.4 (C-3), 75.2 (C-7), 70.7 (CH₂-Ph), 69.9 (C-6), 69.2 (C-5), 40.3 (C-4), 34.9 (C-2), 32.9 (C-8), 31.0 (C-1), 21.8 (CH₃-Ph), 19.5, 18.7 (CH₃-8).

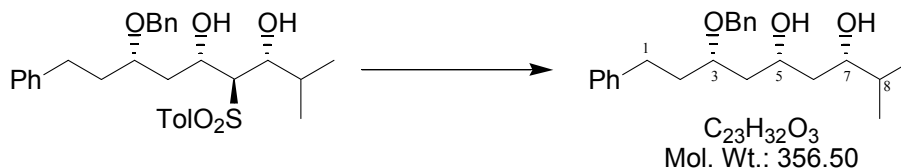
IR (film) : 3475 (br), 3061, 3027, 2959, 2928, 2870, 1597, 1495, 1454, 1403, 1300, 1287, 1210, 1144, 1084, 1066, 1028 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : m/z 528 (M+NH₄⁺), 511 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₃₀H₃₈O₅S : C, 70.56 ; H, 7.50.

Found for C₃₀H₃₈O₅S : C, 70.41 ; H, 7.59.

232

(3*R,5*S**,7*R**)-7-Benzoyloxy-2-methyl-9-phenylnonane-3,5-diol**

A solution of 52 mg (100 μmol , 1.0 equiv) of diol **231** in 2 mL of THF at -78°C was treated dropwise with 170 μL (210 μmol , 2.1 equiv) of a 1.27 M solution of BuLi in hexanes. The resulting solution was stirred at -78°C for 5 min and 2.0 mL (410 μmol , 4.0 equiv) of a 0.21 M solution of lithium naphthalenide in THF was added. After 15 min at -78°C , the reaction was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 0:100, 10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20) to afford 16 mg (44%) of diol **232** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.38-7.28 (m, 7H, H-ar), 7.23-7.17 (m, 3H, H-ar), 4.64 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.44 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.15 (s, br, 1H, OH), 4.04-3.98 (m, 1H, H-5), 3.79-3.73 (m, 1H, H-3), 3.63-3.59 (m, 1H, H-7), 2.75-2.60 (m, 2H, H-1), 1.97-1.91 (m, 2H, H-2), 1.84 (dt, $J = 14.4, 9.4$ Hz, 1H, H-4), 1.69-1.63 (m, 3H, H-4, H-8, and OH), 1.51-1.48 (m, 2H, H-6), 0.91, 0.90 (2d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{-8}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 142.0, 137.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 128.1, 126.1 (C-ar), 78.9 (C-3), 77.2 (C-7), 73.0 (C-5), 70.7 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 41.6 (C-4), 40.0 (C-6), 35.2 (C-2), 34.0 (C-8), 30.9 (C-1), 18.3, 17.7 ($\text{CH}_3\text{-8}$).

IR (film) : 3402 (br), 3085, 3062, 3027, 2953, 2870, 1602, 1496, 1454, 1384, 1366, 1344, 1272, 1206, 1176, 1140, 1066, 1028 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 357 ($\text{M}+\text{H}^+$).

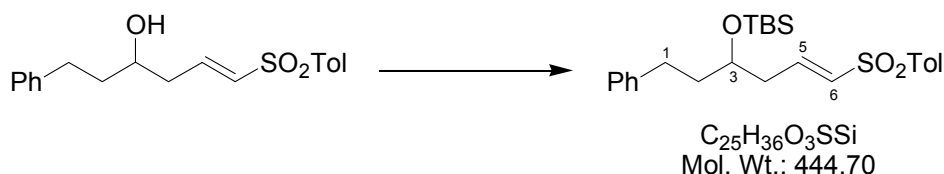
Exact Mass Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$: 379.22491.

Found for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$: 379.2249.

**Synthèse de motifs diols-1,3 syn
fonctionnalisés en α par une double liaison**

301

(E)-tert-Butyldimethyl-[1-phenethyl-4-(toluene-4-sulfonyl)but-3-enyloxy]silane



To a solution of 652 mg (1.97 mmol, 1.00 equiv) of alcohol **201** in 2.5 mL of dichloromethane at -78°C was added 960 μL (6.9 mmol, 3.5 equiv) of triethylamine followed by 1.4 mL (5.9 mmol, 3.0 equiv) of *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate. The resulting mixture was stirred at -78°C for 3 h and 2 mL of methanol was then added. After 15 min, the mixture was quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 50 mL of dichloromethane. The organic layer was separated, washed with water, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 30:70) to afford 786 mg (90%) of **301** as a colorless oil that crystallized upon standing to give a white solid.

mp $46\text{--}49^\circ\text{C}$.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.77-7.75 (m, 2H, H-ar), 7.33-7.10 (m, 7H, H-ar), 6.95 (dt, $J = 15.1, 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.33 (dt, $J = 15.1, 1.3$ Hz, 1H, H-6), 3.86 (quint, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-3), 2.67-2.52 (m, 2H, H-1), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.43-2.38 (m, 2H, H-4), 1.76-1.70 (m, 2H, H-2), 0.86 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.05, 0.02 (2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 144.3 (C-ar), 142.8 (C-5), 141.8, 137.6 (C-ar), 132.7, 129.9, 128.5, 128.3, 127.7, 125.9 (C-ar and C-6), 70.3 (C-3), 39.1, 39.0 (C-2 and C-4), 31.6 (C-1), 25.8 $((\text{CH}_3)_3\text{C-Si})$, 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 18.0 $((\text{CH}_3)_3\text{C-Si})$, -4.5 $((\text{CH}_3)_2\text{Si})$.

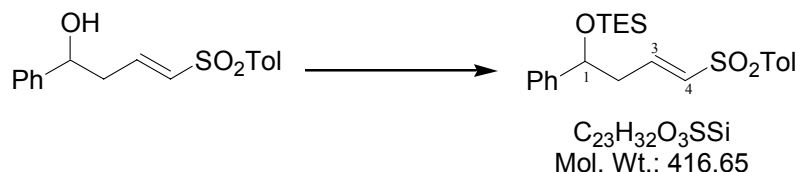
IR (CH_2Cl_2) : 3084, 3069, 3028, 2930, 2885, 2857, 1636, 1597, 1495, 1472, 1462, 1454, 1434, 1406, 1388, 1361, 1317, 1302, 1287, 1184, 1144, 1086, 1005 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 462 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 445 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SSi}$: C, 67.52 ; H, 8.16.

Found for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SSi}$: C, 67.24 ; H, 8.25.

302

(E)-Triethyl-[1-phenyl-4-(toluene-4-sulfonyl)but-3-enyloxy]silane

To a solution of 3.01 g (9.95 mmol, 1.00 equiv) of alcohol **203** in 30 mL of dichloromethane at -78°C was added 1.7 mL (12 mmol, 1.2 equiv) of triethylamine followed by 2.5 mL (11 mmol, 1.1 equiv) of triethylsilyl trifluoromethanesulfonate. The resulting mixture was stirred at -78°C for 30 min and 2 mL of methanol was then added. After 15 min, the mixture was quenched with 20 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 60 mL of ether and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 20:80, 30:70) to afford 3.56 g (86%) of **302** as a colorless oil that crystallized upon standing to give a white solid.

mp $40\text{--}43^\circ\text{C}$.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.70–7.68 (m, 2H, H-ar), 7.32–7.20 (m, 7H, H-ar), 6.91 (dt, $J = 15.1, 7.5$ Hz, 1H, H-3), 6.26 (dt, $J = 15.1, 1.1$ Hz, 1H, H-4), 4.78 (dd, $J = 6.8, 5.0$ Hz, 1H, H-1), 2.63–2.50 (m, 2H, H-2), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 0.83 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 0.51–0.44 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 144.2, 143.8 (C-ar), 142.7 (C-3), 137.7 (C-ar), 132.8, 129.9, 128.4, 127.8, 127.6, 125.7 (C-4, C-ar), 73.3 (C-1), 42.8 (C-2), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 6.8 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 4.8 ($\text{CH}_2\text{-Si}$).

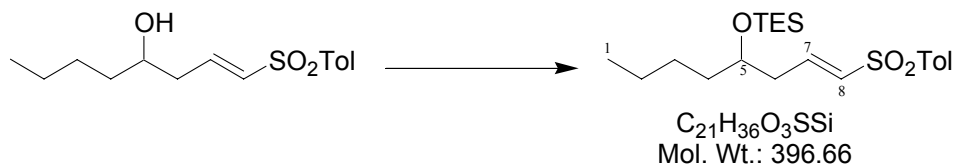
IR (film) : 3085, 3061, 3030, 2954, 2910, 2876, 1636, 1597, 1494, 1454, 1413, 1379, 1363, 1320, 1303, 1288, 1239, 1205, 1145, 1088 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 434 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SSi}$: C, 66.30 ; H, 7.74.

Found for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SSi}$: C, 66.39 ; H, 7.81.

303

(E)-Triethyl-{1-[3-(toluene-4-sulfonyl)-allyl]pentyloxy}silane

To a solution of 4.38 g (15.5 mmol, 1.00 equiv) of alcohol **205** in 30 mL of dichloromethane at -78°C was added 2.6 mL (19 mmol, 1.2 equiv) of triethylamine followed by 3.9 mL (17 mmol, 1.1 equiv) of triethylsilyl trifluoromethanesulfonate. The resulting mixture was stirred at -78°C for 45 min and 4 mL of methanol was then added. After 15 min, the mixture was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 300 mL of dichloromethane. The organic layer was separated, washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 30:70) to afford 5.79 g (94%) of **303** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.77-7.75 (m, 2H, H-ar), 7.33-7.31 (m, 2H, H-ar), 6.96 (dt, $J = 15.1, 7.5$ Hz, 1H, H-7), 6.34 (dt, $J = 15.1, 1.3$ Hz, 1H, H-8), 3.78 (quint, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-5), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.41-2.30 (m, 2H, H-6), 1.46-1.36 (m, 2H, H-4), 1.30-1.19 (m, 4H, H-2 and H-3), 0.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-1), 0.55 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{-Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 144.3 (C-ar), 143.4 (C-7), 137.8 (C-ar), 132.5 (C-8), 129.9, 127.8 (C-ar), 70.9 (C-5), 39.3 (C-6), 37.1 (C-4), 27.4 (C-3), 22.8 (C-2), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 14.1 (C-1), 7.0 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 5.0 ($\text{CH}_2\text{-Si}$).

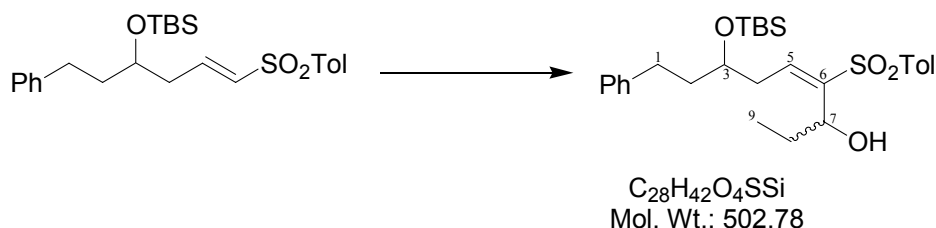
IR (film) : 3046, 2955, 2934, 2875, 1636, 1597, 1494, 1458, 1414, 1379, 1320, 1303, 1289, 1238, 1182, 1147, 1088, 1007 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 414 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 397 ($\text{M}+\text{H}^+$), 133.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SSi}$: C, 63.59 ; H, 9.15.

Found for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SSi}$: C, 63.49; H, 9.31.

304

(E)-7-(tert-Butyldimethylsiloxy)-9-phenyl-4-(toluene-4-sulfonyl)non-4-en-3-ol

To a solution of 324 mg (729 μmol , 1.00 equiv) of vinyl sulfone **301** in 8.5 mL of THF at -78°C was added dropwise 1.4 mL (800 μmol , 1.1 equiv) of a 0.58 M solution of PhLi.LiBr in ether. The resulting solution was stirred at -78°C for 15 min and 63 μL (870 μmol , 1.2 equiv) of freshly distilled propionaldehyde was then added. The reaction mixture was stirred at -78°C for 20 min, quenched with 5 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 100 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 15:85, 20:80, 30:70) to afford 255 mg (74%) of a 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **304** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.74-7.72 (m, 2H, H-ar), 7.29-7.24 (m, 4H, H-ar), 7.20-7.12 (m, 3H, H-ar), 7.02-6.97 (m, 1H, H-5), 4.49-4.40 (m, 1H, H-7), 3.92-3.85 (m, 1H, H-3), 2.86 (d, $J = 5.9$ Hz, 0.5H, OH), 2.73-2.46 (m, 4.5H, H-1, H-4, and OH), 2.41 (s, br, 3H, CH_3 -Ph), 1.81-1.66 (m, 3H, H-2 and H-8), 1.61-1.46 (m, 1H, H-8), 0.90, 0.89 (2s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.83, 0.83 (2t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9), 0.07 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.06, 0.05 (2s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 145.3, 144.7, 144.2, 144.1, 141.8, 141.7 (C-ar), 141.0, 140.6 (C-5), 137.7, 137.6 (C-6), 129.7, 128.4, 128.3, 127.9, 125.9 (C-ar), 70.5, 70.4, 70.3 (C-3 and C-7), 39.1, 39.0 (C-2), 35.7, 35.6 (C-4), 31.5, 31.3 (C-1), 30.0, 29.8 (C-8), 25.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 21.6 (CH_3 -Ph), 18.0 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 10.6, 10.5 (C-9), -4.4, -4.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (film) : 3507 (br), 3085, 3062, 3027, 2953, 2928, 2883, 2856, 1639, 1598, 1495, 1471, 1462, 1455, 1404, 1377, 1311, 1299, 1256, 1184, 1145, 1084, 1059, 1019, 1005 cm^{-1} .

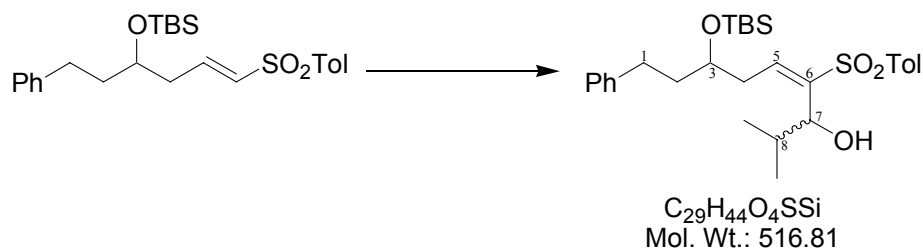
MS (DI, CI NH_3) : m/z 520 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 503 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 66.89 ; H, 8.42.

Found for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 66.81 ; H, 8.25.

305

(E)-7-(tert-Butyldimethylsiloxy)-2-methyl-9-phenyl-4-(toluene-4-sulfonyl)non-4-en-3-ol



To a solution of 270 mg (610 μ mol, 1.0 equiv) of vinyl sulfone **301** in 7 mL of THF at -78°C was added dropwise, over 10 min, 920 μ L (670 μ mol, 1.1 equiv) of a 0.73 M solution of PhLi.LiBr in ether. The resulting solution was stirred at -78°C for 20 min and 66 μ L (730 μ mol, 1.2 equiv) of freshly distilled isobutyraldehyde was then added. The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 min, quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 100 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 15:85, 20:80) to afford 226 mg (72%) of a 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **305**¹⁷¹ as a colorless oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.76-7.74 (m, 2H, H-ar), 7.30-7.12 (m, 7H, H-ar), 6.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 0.5H, H-5^a), 6.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 0.5H, H-5^b), 4.17 (dd, $J = 9.1, 7.0$ Hz, 0.5H, H-7^a), 4.10 (dd, $J = 9.4, 7.9$ Hz, 0.5H, H-7^b), 3.91-3.84 (m, 1H, H-3), 2.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.5H, OH^a), 2.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.5H, OH^b), 2.69-2.44 (m, 4H, H-1 and H-4), 2.42 (s, 1.5H, CH₃-Ph^a), 2.41 (s, 1.5H, CH₃-Ph^b), 2.13-1.97 (m, 1H, H-8), 1.78-1.68 (m, 2H, H-2), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, CH₃-8^b), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, CH₃-8^a), 0.89 (s, 9H, (CH₃)₃C-Si), 0.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, CH₃-8^a), 0.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, CH₃-8^b), 0.06 (s, 3H, (CH₃)₂Si), 0.05 (s, 1.5H, (CH₃)₂Si^b), 0.04 (s, 1.5H, (CH₃)₂Si^a).

¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 144.9, 144.6, 144.3 (C-ar), 141.9 (C-5^b), 141.7 (C-5^a), 138.1 (C-6^b), 138.1 (C-6^a), 129.9, 128.5, 128.4, 128.1, 126.0 (C-ar), 75.3 (C-7^b), 75.0 (C-7^a), 70.5 (C-3), 39.2 (C-2^a), 39.0 (C-2^b), 36.0 (C-4^a), 35.9 (C-4^b), 33.5 (C-8^b), 33.5 (C-8^a), 31.7 (C-1^b), 31.5 (C-1^a), 25.9 ((CH₃)₃C-Si), 21.7 (CH₃-Ph), 19.5, 19.2, 19.2, 19.1 (CH₃-8), 18.1 ((CH₃)₃C-Si), -4.4, -4.4 ((CH₃)₂Si).

IR (film) : 3516 (br), 3084, 3062, 3026, 2955, 2856, 1635, 1598, 1495, 1470, 1404, 1386, 1363, 1300, 1255, 1144, 1084, 1033 cm^{-1} .

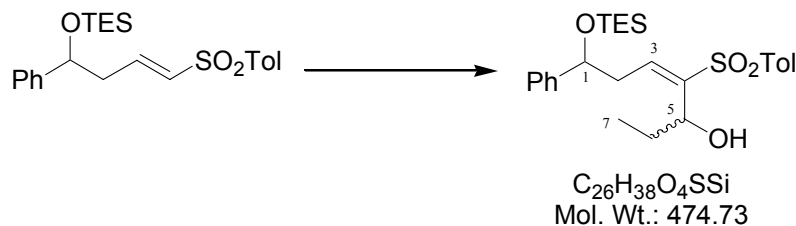
MS (DI, CI NH_3) : m/z 534 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 517 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for C₂₉H₄₄O₄SSi : C, 67.40 ; H, 8.58.

Found for C₂₉H₄₄O₄SSi : C, 67.41 ; H, 8.61.

¹⁷¹ For the description of NMR spectra, *a* refers to the higher R_f diastereomer and *b* refers to the lower R_f diastereomer.

306

(E)-7-Phenyl-4-(toluene-4-sulfonyl)-7-triethylsiloxyhept-4-en-3-ol

To a solution of 310 mg (740 μmol , 1.0 equiv) of vinyl sulfone **302** in 9 mL of THF at -78°C was added dropwise 1.4 mL (820 μmol , 1.1 equiv) of a 0.58 M solution of PhLi.LiBr in ether. The resulting solution was stirred at -78°C for 15 min and 64 μL (890 μmol , 1.2 equiv) of freshly distilled propionaldehyde was then added. The reaction mixture was stirred at -78°C for 20 min, quenched with 5 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 100 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70) to afford 229 mg (65%) of a 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **306**¹⁷¹ as a colorless oil and 53 mg of starting vinyl sulfone **306** (corrected yield: 78%).

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.71-7.68 (m, 1H, H- ar^a), 7.67-7.65 (m, 1H, H- ar^b), 7.31-7.22 (m, 7H, H-ar), 7.00 (dd, $J = 9.3, 7.0$ Hz, 0.5H, H-3 a), 6.90 (dd, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 0.5H, H-3 b), 4.87 (dd, $J = 6.3, 5.4$ Hz, 0.5H, H-1 b), 4.81 (dd, $J = 7.9, 4.3$ Hz, 0.5H, H-1 a), 4.39 (dt, $J = 8.7, 5.0$ Hz, 0.5H, H-5 a), 4.34 (ddd, $J = 11.4, 6.1, 5.5$ Hz, 0.5H, H-5 b), 3.02 (ddd, $J = 14.3, 9.3, 7.9$ Hz, 0.5H, H-2 a), 2.91 (d, $J = 5.0$ Hz, 0.5H, OH a), 2.85 (ddd, $J = 14.7, 8.1, 5.4$ Hz, 0.5H, H-2 b), 2.71 (ddd, $J = 14.7, 7.1, 6.3$ Hz, 0.5H, H-2 b), 2.56 (ddd, $J = 14.2, 7.0, 4.3$ Hz, 0.5H, H-2 a), 2.43 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 0.5H, OH b), 1.73-1.59 (m, 1H, H-6), 1.54-1.40 (m, 1H, H-6), 0.86 (t, $J = 7.9$ Hz, 4.5H, CH₃-CH₂-Si b), 0.83 (t, $J = 7.9$ Hz, 4.5H, CH₃-CH₂-Si a), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 1.5H, H-7 a), 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 1.5H, H-7 b), 0.51-0.44 (m, 6H, CH₂-Si).

¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 146.3 (C- ar^a or C-4 a), 145.3 (C- ar^b or C-4 b), 144.2 (C- ar^a or C-4 a), 144.1 (C- ar^b or C-4 b), 143.8 (C- ar^a or C-4 a), 143.7 (C- ar^b or C-4 b), 140.4 (C-3 b), 140.0 (C-3 a), 137.8 (C- ar^b or C-4 b), 137.6 (C- ar^a or C-4 a), 129.7 (C- ar^a), 129.7 (C- ar^b), 128.4 (C- ar^a), 128.3 (C- ar^b), 128.1 (C- ar^a), 127.9 (C- ar^b), 127.7 (C- ar^a), 127.6 (C- ar^b), 125.8 (C- ar^a), 125.7 (C- ar^b), 73.5 (C-1 b), 73.4 (C-1 a), 70.4 (C-5 b), 70.4 (C-5 a), 39.4 (C-2 a), 39.3 (C-2 b), 30.2 (C-6 a), 29.8 (C-6 b), 21.6 (CH₃-Ph), 10.5 (C-7 b), 10.4 (C-7 a), 6.8 (CH₃-CH₂-Si), 4.7 (CH₂-Si b), 4.7 (CH₂-Si a).

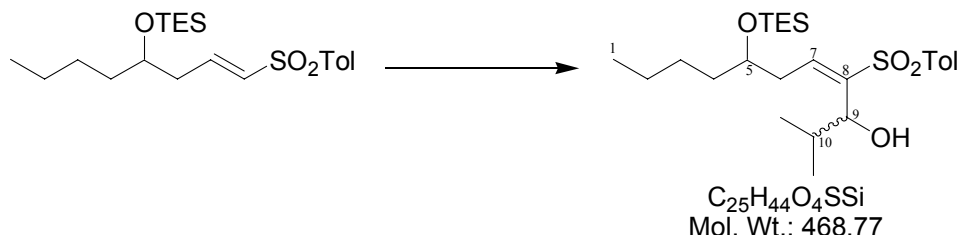
IR (film) : 3508 (br), 3085, 3062, 3029, 2956, 2911, 2876, 1640, 1598, 1493, 1454, 1412, 1378, 1287, 1239, 1196, 1183, 1145, 1084, 1017 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 492 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 475 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 65.78 ; H, 8.07.

Found for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 65.66 ; H, 8.05.

307

(E)-2-Methyl-4-(toluene-4-sulfonyl)-7-triethylsiloxyundec-4-en-3-ol

To a solution of 303 mg (764 μmol , 1.00 equiv) of vinyl sulfone **303** in 7.5 mL of THF at -78°C was added dropwise, over 10 min, 810 μL (840 μmol , 1.1 equiv) of a 1.04 M solution of PhLi.LiBr in ether followed by 83 μL (920 μmol , 1.2 equiv) of freshly distilled isobutyraldehyde. The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 min, quenched with 5 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 5:95, 10:90, 20:80) to afford 280 mg (83%) of a 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **307**¹⁷¹ as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.78-7.75 (m, 2H, H-ar), 7.32-7.30 (m, 2H, H-ar), 7.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.5H, H-7^b), 6.99 (dd, $J = 8.1, 7.4$ Hz, 0.5H, H-7^a), 4.19 (dd, $J = 8.2, 6.5$ Hz, 0.5H, H-9^a), 4.11 (dd, $J = 9.3, 7.8$ Hz, 0.5H, H-9^b), 3.83 (quint, $J = 5.7$ Hz, 0.5H, H-5^b), 3.80 (quint, $J = 6.0$ Hz, 0.5H, H-5^a), 3.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.5H, OH^a), 2.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.5H, OH^b), 2.64-2.51 (m, 1H, H-6), 2.47-2.38 (m, 1H, H-6), 2.43 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.13-2.00 (m, 1H, H-10), 1.50-1.38 (m, 2H, H-4), 1.33-1.20 (m, 4H, H-2 and H-3), 1.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.5H, CH₃-10^b), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.5H, CH₃-10^a), 0.94 (t, $J = 7.9$ Hz, 4.5H, CH₃-CH₂-Si^b), 0.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 4.5H, CH₃-CH₂-Si^a), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-1), 0.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, CH₃-10^a), 0.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, CH₃-10^b), 0.58 (q, $J = 7.9$ Hz, 3H, CH₂-Si^b), 0.54 (q, $J = 7.8$ Hz, 3H, CH₂-Si^a).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 145.1, 144.5, 144.2, 144.2 (C-ar, C-8), 142.1 (C-7^b), 141.9 (C-7^a), 138.2, 138.1 (C-ar, C-8), 129.8, 128.1, 128.0 (C-ar), 75.1 (C-9^b), 74.8 (C-9^a), 71.1 (C-5), 37.4 (C-4^a or C-6^a), 37.0 (C-4^b or C-6^b), 36.0 (C-4^a or C-6^a), 35.9 (C-4^b or C-6^b), 33.6 (C-10^a), 33.6 (C-10^b), 27.5 (C-3^b), 27.3 (C-3^a), 22.8 (C-2), 21.7 (CH₃-Ph), 19.5 (CH₃-10^b), 19.3 (CH₃-10^a), 19.1 (CH₃-10^b), 18.8 (CH₃-10^a), 14.1 (C-1), 6.9 (CH₃-CH₂-Si), 5.0 (CH₂-Si).

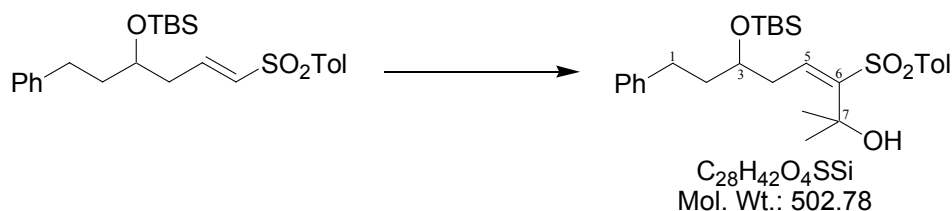
IR (film) : 3516 (br), 2957, 2934, 2875, 1637, 1598, 1494, 1459, 1414, 1380, 1311, 1300, 1287, 1240, 1143, 1085, 1040, 1017 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 486 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 469 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 64.05 ; H, 9.46.

Found for $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 64.31 ; H, 9.61.

308

6-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-methyl-8-phenyl-3-(toluene-4-sulfonyl)oct-3-en-2-ol

To a solution of 307 mg (0.69 mmol, 1.00 equiv) of vinyl sulfone **301** in 8 mL of THF at -78°C was added dropwise, over 10 min, 890 μL (760 μmol , 1.1 equiv) of a 0.85 M solution of PhLi.LiBr in ether followed by 250 μL (3.4 mmol, 5.0 equiv) of freshly distilled acetone. The reaction mixture was stirred at -78°C for 40 min, quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 100 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 15:85, 20:80) to give 174 mg (50%) of alcohol **308** as a white solid.

mp $69\text{--}70^\circ\text{C}$.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.70–7.68 (m, 2H, H-ar), 7.32–7.17 (m, 7H, H-ar), 7.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-5), 3.94 (quint, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-3), 3.30 (s, 1H, OH), 2.75–2.61 (m, 2H, H-1), 2.69–2.52 (m, 2H, H-4), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.85–1.79 (m, 2H, H-2), 1.42, 1.40 (2s, 6H, $\text{CH}_3\text{-7}$), 0.92 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.10 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 144.4, 143.6, 141.9 (C-ar, C-6), 139.5 (C-5), 139.1 (C-ar or C-6), 129.6, 128.6, 128.4, 127.5, 126.1 (C-ar), 72.2 (C-7), 70.9 (C-3), 39.2 (C-2), 37.3 (C-4), 31.6 (C-1), 30.8, 30.6 ($\text{CH}_3\text{-7}$), 26.0 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 21.6 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 18.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), -4.2 , -4.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (CCl_4) : 3539 (br), 3086, 3064, 3028, 2930, 2857, 2802, 1623, 1600, 1495, 1471, 1462, 1402, 1367, 1310, 1299, 1255, 1178, 1143, 1117, 1084, 1031, 1019, 1005 cm^{-1} .

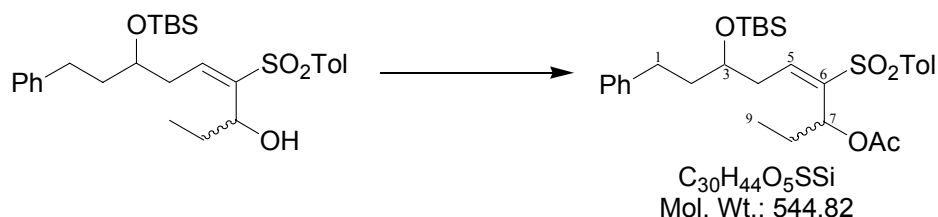
MS (DI, CI NH_3) : m/z 520 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 502 ($\text{M}+\text{NH}_4^+-\text{H}_2\text{O}$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 66.89 ; H, 8.42.

Found for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 66.89 ; H, 8.48.

309

(*E*)-5-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-1-ethyl-7-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)hept-2-enyl Acetate



To a solution of 327 mg (0.65 mmol, 1.00 equiv) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **306** in 1 mL of dichloromethane at 0°C was added 140 μL (980 μmol , 1.5 equiv) of triethylamine, 92 μL (970 μmol , 1.5 equiv) of Ac_2O , and 16 mg (130 μmol , 0.2 equiv) of DMAP and the resulting mixture was stirred at 0°C for 1 h then at room temperature for a further 1 h 30 min. It was then quenched with 5 mL of water and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous NH_4Cl solution, a saturated aqueous NaHCO_3 solution, and brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 20:80, 30:70, 40:60) to afford 282 mg (80%) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **309** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.73-7.71 (m, 2H, H-ar), 7.30-7.26 (m, 4H, H-ar), 7.22-7.14 (m, 4H, H-ar and H-5), 5.56-5.53 (m, 1H, H-7), 3.93 (quint, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-3), 2.74-2.51 (m, 4H, H-1 and H-4), 2.42 (s, 3H, CH_3 -Ph), 2.00-1.74 (m, 4H, H-2 and H-8), 1.61, 1.60 (2s, 3H, CH_3 -CO), 0.93, 0.93 (2s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.88, 0.88 (2t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9), 0.10 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 169.6, 169.6 (CO), 143.9 (C-ar), 143.2, 143.1 (C-5), 141.9, 140.8, 140.6 (C-ar), 138.3, 138.2 (C-6), 129.6, 128.5, 128.3, 128.1, 128.1, 126.0 (C-ar), 71.2, 71.2 (C-7), 70.5, 70.5 (C-3), 39.2, 39.2 (C-2), 36.1 (C-4), 31.6, 31.5 (C-1), 27.4, 27.3 (C-8), 25.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 21.6 (CH_3 -Ph), 20.3 (CH_3 -CO), 18.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 10.4 (C-9), -4.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

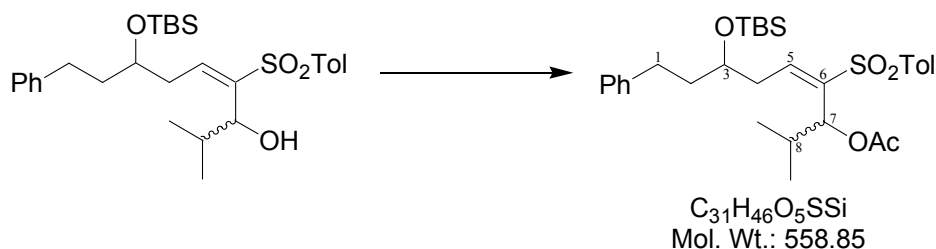
IR (film) : 3085, 3062, 3026, 2953, 2929, 2882, 2856, 1742, 1634, 1598, 1495, 1471, 1462, 1403, 1369, 1314, 1302, 1290, 1234, 1149, 1086, 1055, 1020 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 562 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 66.14 ; H, 8.14.

Found for $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 66.02 ; H, 8.36.

310

(E)-5-(tert-Butyldimethylsiloxy)-1-isopropyl-7-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)hept-2-enyl Acetate

To a solution of 260 mg (500 μmol , 1.0 equiv) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **305** in 4 mL of dichloromethane at 0°C was added 110 μL (760 μmol , 1.5 equiv) of triethylamine, 71 μL (760 μmol , 1.5 equiv) of Ac_2O , and 12 mg (100 μmol , 0.2 equiv) of DMAP and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. It was then quenched with 5 mL of water and diluted with 80 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous NH_4Cl solution, a saturated aqueous NaHCO_3 solution, and brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 15:85) to afford 203 mg (83%) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **310**¹⁷¹ as a colorless oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.71-7.69 (m, 2H, H-ar), 7.32-7.24 (m, 5H, H-ar and H-5), 7.21-7.13 (m, 3H, H-ar), 5.32 (d, $J = 10.0$ Hz, 0.5H, H-7^a), 5.31 (d, $J = 10.0$ Hz, 0.5H, H-7^b), 3.95 (quint, $J = 5.6$ Hz, 0.5H, H-3^b), 3.93 (quint, $J = 5.6$ Hz, 0.5H, H-3^a), 2.76-2.48 (m, 5H, H-1, H-4 and H-8), 2.40 (s, 3H, CH_3 -Ph), 1.85-1.73 (m, 2H, H-2), 1.47 (s, 1.5H, CH_3 -CO^a), 1.46 (s, 1.5H, CH_3 -CO^b), 0.93 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3 -8), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, CH_3 -8^b), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, CH_3 -8^a), 0.10 (s, 1.5H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.10 (s, 4.5H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 169.8 (CO), 145.1 (C-5^b), 144.8 (C-5^a), 143.8, 142.0, 142.0, 139.8, 139.6, 139.1, 139.0 (C-ar and C-6), 129.6, 128.5, 128.4, 128.0, 126.0 (C-ar), 75.3 (C-7), 70.5 (C-3^b), 70.3 (C-3^a), 39.3 (C-2^b), 39.1 (C-2^a), 36.3 (C-4^b), 36.2 (C-4^a), 31.6 (C-1^a or C-8^a), 31.5 (C-1^b or C-8^b), 31.2 (C-1^a or C-8^a), 31.1 (C-1^b or C-8^b), 26.0 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 21.6 (CH_3 -Ph), 20.0, 19.5, 18.9 (CH_3 -8, CH_3 -CO), 18.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), -4.3, -4.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

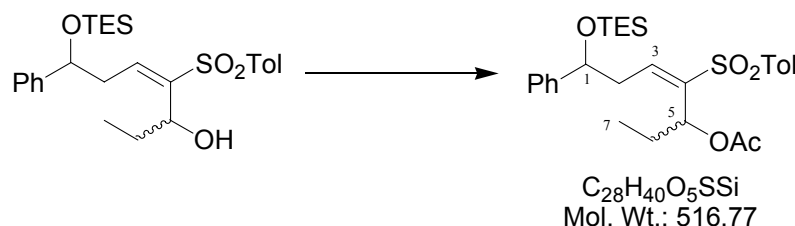
IR (film) : 3085, 3064, 3028, 2955, 2929, 2857, 1740, 1633, 1598, 1495, 1470, 1462, 1404, 1386, 1370, 1317, 1303, 1289, 1255, 1232, 1182, 1149, 1086, 1021, 1005 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 576 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 559 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 66.63 ; H, 8.30.

Found for $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 66.49 ; H, 8.34.

311

(E)-1-Ethyl-5-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-5-triethylsiloxypent-2-enyl Acetate

To a solution of 360 mg (760 μmol , 1.0 equiv) of a *ca.* 4:1 mixture of the 2 diastereomers of **306** in 3 mL of dichloromethane at 0°C was added 130 μL (910 μmol , 1.2 equiv) of triethylamine, 36 μL (910 μmol , 1.2 equiv) of Ac_2O , and 18 mg (150 μmol , 0.2 equiv) of DMAP and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. It was then quenched with 5 mL of water and diluted with 75 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous NH_4Cl solution, a saturated aqueous NaHCO_3 solution, and brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 15:85, 20:80) to afford 263 mg (67%) of a *ca.* 4:1 mixture of the 2 diastereomers **311**¹⁷¹ as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.64-7.62 (m, 1.6H, H-ar^a), 7.62-7.58 (m, 0.4H, H-ar^b), 7.35-7.24 (m, 7H, H-ar), 7.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 0.8H, H-3^a), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.2H, H-3^b), 5.47 (dd, $J = 9.0, 5.7$ Hz, 0.2H, H-5^b), 5.47 (dd, $J = 9.0, 5.7$ Hz, 0.8H, H-5^a), 4.90-4.86 (m, 1H, H-1), 2.88 (ddd, $J = 15.2, 7.4, 6.7$ Hz, 0.2H, H-2^b), 2.82-2.78 (m, 1.6H, H-2^a), 2.74 (ddd, $J = 15.2, 7.4, 5.5$ Hz, 0.2H, H-2^b), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.91-1.78 (m, 1H, H-6), 1.77-1.65 (m, 1H, H-6), 1.59 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 0.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 1.8H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}^b$), 0.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 7.2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}^a$), 0.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 0.6H, H-7^b), 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 2.4H, H-7^a), 0.59-0.49 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 169.7 (CO^a), 169.5 (CO^b), 144.1 (C-ar^a or C-4^a), 144.0 (C-ar^b or C-4^b), 143.8 (C-ar or C-4), 143.0 (C-3^a), 142.9 (C-3^b), 140.8 (C-ar^b or C-4^b), 140.7 (C-ar^a or C-4^a), 138.3 (C-ar^a or C-4^a), 138.2 (C-ar^b or C-4^b), 129.5, 128.4, 128.1, 127.6, 125.8 (C-ar), 73.5 (C-1^a), 73.4 (C-1^b), 71.2 (C-5), 39.8 (C-2^a), 39.8 (C-2^b), 27.3 (C-6^b), 27.3 (C-6^a), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 20.3 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 10.3 (C-7), 6.8 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 4.8 ($\text{CH}_2\text{-Si}$).

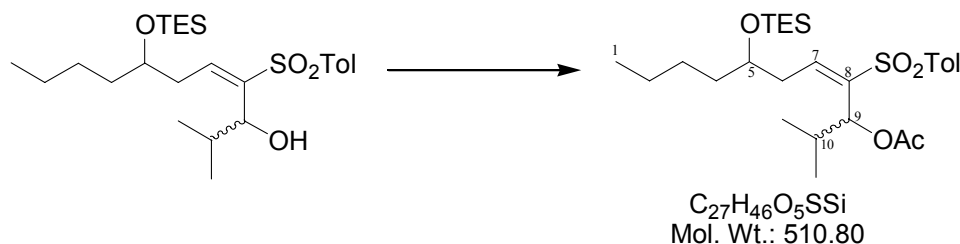
IR (film) : 3062, 3029, 2956, 2911, 2876, 1742, 1637, 1597, 1493, 1455, 1414, 1368, 1313, 1302, 1290, 1231, 1183, 1150, 1085, 1068, 1018 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 534 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 133.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 65.08 ; H, 7.80.

Found for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 65.06 ; H, 8.01.

312

(E)-1-Isopropyl-2-(toluene-4-sulfonyl)-5-triethylsiloxynon-2-enyl Acetate

To a solution of 1.01 g (2.15 mmol, 1.00 equiv) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **307** in 15 mL of dichloromethane at 0°C was added 450 μL (3.2 mmol, 1.5 equiv) of triethylamine, 300 μL (3.2 mmol, 1.5 equiv) of Ac_2O , and 53 mg (430 μmol , 0.2 equiv) of DMAP and the resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min then at room temperature for a further 30 min. It was then quenched with 15 mL of water and diluted with 250 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous NH_4Cl solution, a saturated aqueous NaHCO_3 solution, and brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 5:95, 10:90) to afford 910 mg (83%) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **312**¹⁷¹ as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.73-7.11 (m, 2H, H-ar), 7.31-7.26 (m, 3H, H-ar, H-7), 5.33 (d, $J = 10.0$ Hz, 0.5H, H-9^b), 5.31 (d, $J = 10.0$ Hz, 0.5H, H-9^a), 3.87 (quint, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-5), 2.70-2.43 (m, 3H, H-6 and H-10), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.50 (s, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-CO}^b$), 1.49 (s, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-CO}^a$), 1.48-1.42 (m, 2H, H-4), 1.36-1.25 (m, 4H, H-2 and H-3), 0.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 0.92-0.88 (m, 9H, H-1, $\text{CH}_3\text{-10}$), 0.62 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{-Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 169.7 (CO^a), 169.6 (CO^b), 145.6 (C-7^a), 145.2 (C-7^b), 143.7, 139.5, 139.4, 139.2, 139.1 (C-ar and C-8), 129.5, 127.9 (C-ar), 75.3 (C-9^a), 75.2 (C-9^b), 71.0 (C-5^a), 70.8 (C-5^b), 37.4 (C-4^a), 37.2 (C-4^b), 36.6 (C-6), 31.3 (C-10^b), 31.2 (C-10^a), 27.5 (C-3^b), 27.4 (C-3^a), 22.8 (C-2), 21.6 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 20.0 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 19.5, 18.8 ($\text{CH}_3\text{-10}$), 14.1 (C-1), 7.0 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 5.1 ($\text{CH}_2\text{-Si}$).

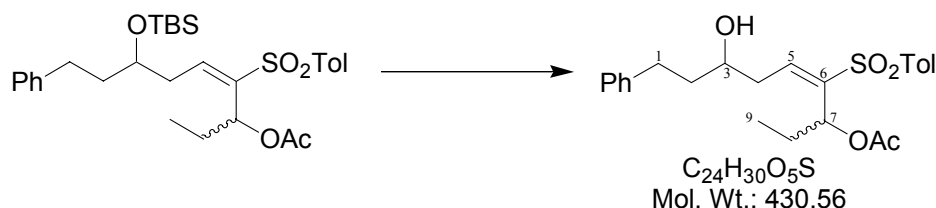
IR (film) : 2956, 2935, 2875, 1741, 1634, 1597, 1494, 1461, 1415, 1370, 1314, 1303, 1230, 1157, 1086, 1054, 1019 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 528 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 511 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 63.49 ; H, 9.08.

Found for $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 63.85 ; H, 9.21.

313

(E)-1-Ethyl-5-hydroxy-7-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)hept-2-enyl Acetate

To 739 mg (1.36 mmol, 1.00 equiv) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **309** was added 15 mL of a solution of HF/acetonitrile 5:95 and the solution was stirred at room temperature for 2 h. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 100 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 30:70, 40:60) to afford 539 mg (92%) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **313** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.74-7.73 (m, 1H, H-ar), 7.72-7.71 (m, 1H, H-ar), 7.31-7.18 (m, 8H, H-ar and H-5), 5.53-5.49 (m, 1H, H-7), 3.89-3.80 (m, 1H, H-3), 2.88-2.79 (m, 1H, H-1), 2.75-2.62 (m, 2H, H-1 and H-4), 2.59-2.49 (m, 1H, H-4), 2.41 (s, 3H, CH_3 -Ph), 2.17 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.5H, OH), 2.02-1.89 (m, 2H, H-8), 1.88-1.81 (m, 2H, H-2), 1.58, 1.48 (2s, 3H, CH_3 -CO), 0.87, 0.87 (2t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 170.6, 170.1 (CO), 144.1, 144.1, 144.0 (C-ar), 143.1 (C-5), 141.7, 141.5, 141.0, 140.3 (C-ar), 138.4, 138.2 (C-6), 129.7, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 126.1, 126.0 (C-ar), 71.8, 71.5 (C-7), 69.8 (C-3), 39.6, 38.8 (C-2), 36.7, 36.4 (C-4), 32.0, 32.0 (C-1), 27.2, 26.9 (C-8), 21.6 (CH_3 -Ph), 20.3, 20.2 (CH_3 -CO), 10.4, 10.4 (C-9).

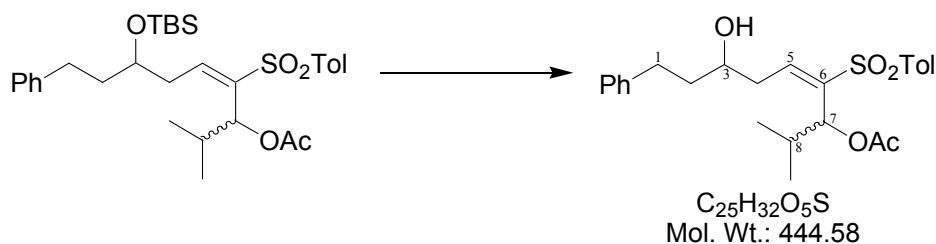
IR (film) : 3517 (br), 3084, 3060, 3026, 2972, 2933, 2877, 1741, 1636, 1597, 1495, 1454, 1400, 1369, 1302, 1232, 1183, 1147, 1084, 1051, 1020 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 448 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{S}$: C, 66.95 ; H, 7.02.

Found for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{S}$: C, 66.61 ; H, 7.04.

314

(E)-5-Hydroxy-1-isopropyl-7-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)hept-2-enyl Acetate

To 269 mg (481 μmol , 1.00 equiv) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **310** was added 5 mL of a solution of HF/acetonitrile 5:95 and the solution was stirred at room temperature for 1 h 30 min. It was then quenched with 6 mL of a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 100 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 40:60, 50:50, 60:40) to afford 206 mg (96%) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **314**¹⁷¹ as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.73-7.70 (m, 2H, H-ar), 7.33-7.20 (m, 8H, H-ar, H-5), 5.26 (d, $J = 10.0$ Hz, 0.5H, H-7^b), 5.19 (d, $J = 10.6$ Hz, 0.5H, H-7^a), 3.93-3.82 (m, 1H, H-3), 2.89-2.45 (m, 5H, H-1, H-4 and H-8), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 0.5H, OH^a), 2.07 (d, $J = 4.1$ Hz, 0.5H, OH^b), 1.90-1.83 (m, 2H, H-2), 1.45 (s, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-CO}^b$), 1.35 (s, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-CO}^a$), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-8}^a$), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-8}^b$), 0.88, 0.86 (2d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-8}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 171.0 (CO^a), 170.3 (CO^b), 146.1 (C-5^a), 144.9 (C-5^b), 143.9, 143.8, 141.7, 141.6, 140.0, 139.3, 139.1, 139.0 (C-ar and C-6), 129.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 127.9, 127.8, 126.1, 126.0 (C-ar), 76.2 (C-7^a), 75.6 (C-7^b), 69.9 (C-3^a), 69.9 (C-3^b), 39.9 (C-2^a), 38.7 (C-2^b), 37.0 (C-4^a), 36.4 (C-4^b), 32.1 (C-1^b), 32.0 (C-1^a), 31.0 (C-8^b), 30.5 (C-8^a), 21.6 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 20.0 ($\text{CH}_3\text{-CO}^b$), 19.9 ($\text{CH}_3\text{-CO}^a$), 19.8 ($\text{CH}_3\text{-8}^a$), 19.5 ($\text{CH}_3\text{-8}^b$), 18.8, 18.8 ($\text{CH}_3\text{-8}$).

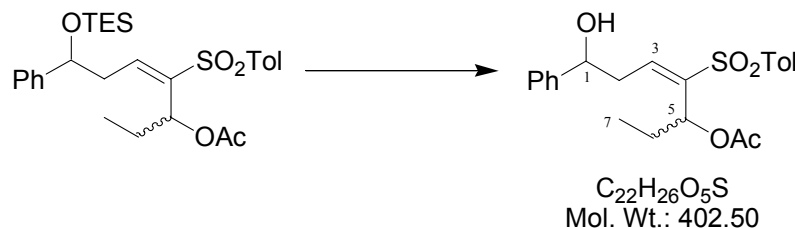
IR (film) : 3521 (br), 3084, 3061, 3026, 2968, 2872, 1638, 1634, 1597, 1495, 1470, 1454, 1370, 1301, 1229, 1145, 1084, 1021 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 462 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 445 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}$: C, 67.54 ; H, 7.25.

Found for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}$: C, 67.75 ; H, 7.51.

315

(E)-1-Ethyl-5-hydroxy-5-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)pent-2-enyl Acetate

To 178 mg (344 μmol , 1.00 equiv) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **311** was added 5 mL of a solution of HF/acetonitrile 5:95 and the solution was stirred at room temperature for 1 h. It was then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 75 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 60:40, 70:30) to afford 137 mg (99%) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **315**¹⁷¹ as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.70-7.68 (m, 1H, H- ar^b), 7.65-7.62 (m, 1H, H- ar^a), 7.39-7.26 (m, 7H, H-ar), 7.24 (dd, $J = 8.8, 6.3$ Hz, 0.5H, H- 3^b), 7.16 (dd, $J = 7.9, 7.3$ Hz, 0.5H, H- 3^a), 5.50 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 0.5H, H- 5^b), 5.49 (dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz, 0.5H, H- 5^a), 4.97-4.91 (m, 1H, H-1), 2.95 (dt, $J = 15.0, 8.8$ Hz, 0.5H, H- 2^b), 2.91-2.85 (m, 1H, H- 2^a), 2.79 (ddd, $J = 15.0, 6.3, 5.0$ Hz, 0.5H, H- 2^b), 2.57 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.5H, OH b), 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.32 (d, $J = 2.9$ Hz, 0.5H, OH a), 1.98-1.75 (m, 2H, H-6), 1.59 (s, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-CO}^a$), 1.52 (s, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-CO}^b$), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 1.5H, H- 7^a), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 1.5H, H- 7^b).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 170.4 (CO^b), 170.0 (CO^a), 144.0, 143.6 (C-ar, C-4), 143.5 (C- 3^b), 143.2 (C-ar or C-4), 142.8 (C- 3^a), 141.0 (C-ar a or C-4 a), 140.6 (C-ar b or C-4 b), 138.3 (C-ar b or C-4 b), 138.2 (C-ar a or C-4 a), 129.6, 129.6, 128.7, 128.0, 125.8, 125.6 (C-ar), 72.8 (C-1), 71.6 (C- 5^b), 71.5 (C- 5^a), 38.4 (C- 2^b), 38.0 (C- 2^a), 27.1 (C-6 a), 26.9 (C-6 b), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 20.3 ($\text{CH}_3\text{-CO}^a$), 20.2 ($\text{CH}_3\text{-CO}^b$), 10.3 (C-7).

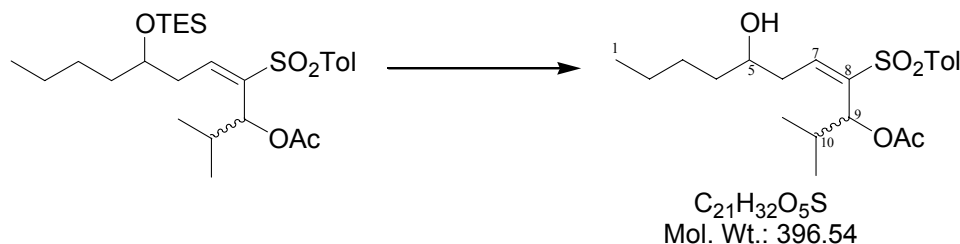
IR (film) : 3504 (br), 3062, 3029, 2973, 2933, 2878, 1741, 1638, 1597, 1494, 1454, 1370, 1302, 1231, 1184, 1148, 1084, 1051, 1020 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 420 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$: C, 65.65 ; H, 6.51.

Found for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$: C, 65.45 ; H, 6.69.

316

(E)-5-Hydroxy-1-isopropyl-2-(toluene-4-sulfonyl)non-2-enyl Acetate

To 711 mg (1.39 mmol, 1.00 equiv) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **312** was added 5 mL of a solution of HF/acetonitrile 5:95 and the solution was stirred at room temperature for 2 h. It was then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 150 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 40:60, 50:50) to afford 503 mg (98%) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **316**¹⁷¹ as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.74-7.71 (m, 2H, H-ar), 7.35-7.28 (m, 3H, H-ar and H-7), 5.28 (d, $J = 10.0$ Hz, 0.5H, H-9^b), 5.22 (d, $J = 10.0$ Hz, 0.5H, H-9^a), 3.90-3.79 (m, 1H, H-5), 2.77-2.45 (m, 3H, H-6 and H-10), 2.41 (s, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-Ph}^b$), 2.41 (s, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-Ph}^a$), 2.25 (d, br, $J = 5.0$ Hz, 0.5H, OH^a), 2.03 (s, br, 0.5H, OH^b), 1.57-1.31 (m, 6H, H-2, H-3, and H-4), 1.46 (s, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-CO}^b$), 1.36 (s, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-CO}^a$), 0.94-0.87 (m, 9H, H-1 and $\text{CH}_3\text{-10}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 170.7 (CO^a), 170.1 (CO^b), 146.4 (C-7^a), 145.4 (C-7^b), 143.8, 139.5, 139.2, 139.0, 138.9 (C-ar and C-8), 129.6, 127.8, 127.7 (C-ar), 75.9 (C-9^a), 75.5 (C-9^b), 70.6 (C-5^a), 70.5 (C-5^b), 37.9, 36.9, 36.8, 36.4 (C-4 and C-6), 30.9 (C-10^b), 30.6 (C-10^a), 27.9 (C-3^b), 27.8 (C-3^a), 22.6 (C-2), 21.5 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 20.0, 19.8, 19.6, 19.4, 18.8 ($\text{CH}_3\text{-10}$ and $\text{CH}_3\text{-CO}$), 14.1 (C-1).

IR (film) : 3524 (br), 2960, 2930, 2872, 1740, 1597, 1468, 1371, 1312, 1302, 1230, 1151, 1085, 1022 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 414 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}$: C, 63.61 ; H, 8.13.

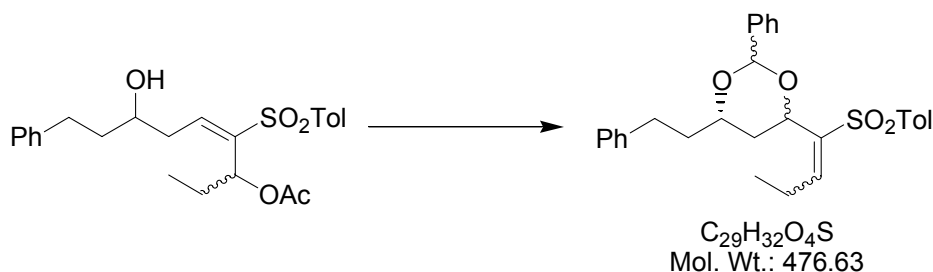
Found for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}$: C, 63.36 ; H, 8.09.

General procedure for the conjugate addition to vinyl sulfones followed by elimination of the allylic leaving group :

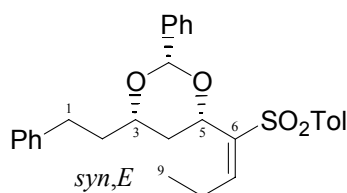
To a solution of vinyl sulfone in THF (*ca.* 0.1 M) at 0°C was added 3.3 equiv of freshly distilled benzaldehyde followed by 1.1 equiv of *t*-BuOK and the resulting mixture was stirred at 0°C for 45 min. It was then quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution and diluted with ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel.

317

4-Phenethyl-2-phenyl-6-[1-(toluene-4-sulfonyl)but-1-enyl]-[1,3]dioxane



The general procedure, applied to a *ca.* 1:1 mixture of the *a/b* diastereomers of acetate **313** (141 mg, 327 μmol, 3.5 mL of THF), yielded, after flash chromatography (ether/petroleum ether 10:90, 20:80), 102 mg (65%) of a mixture of 4 diastereomers (*syn,E/syn,Z/anti,E/anti,Z* 70:23:5:2) of benzylidene acetal **317** as a colorless oil.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a colorless oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.73-7.71 (m, 2H, H-ar), 7.33-7.25 (m, 9H, H-ar), 7.22-7.17 (m, 3H, H-ar), 7.07 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7), 5.32 (s, 1H, CH-Ph), 4.61 (dd, *J* = 11.4, 2.6 Hz, 1H, H-5), 3.74 (dddd, *J* = 12.6, 8.2, 4.1, 2.6 Hz, 1H, H-3), 2.83-2.49 (m, 4H, H-1 and H-8), 2.40 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.04-1.76 (m, 3H, H-2 and H-4), 1.74 (dt, *J* = 13.2, 2.6 Hz, 1H, H-4), 1.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H-9).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

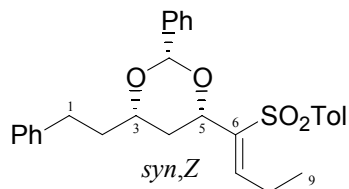
δ 148.0 (C-7), 144.1, 141.7, 141.6, 139.6, 138.3, 137.1 (C-ar and C-6), 129.8, 128.9, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 126.1, 126.0 (C-ar), 101.4 (CH-Ph), 76.1 (C-3), 73.8 (C-5), 37.1, 36.8 (C-2 and C-4), 31.1 (C-1), 22.6 (C-8), 21.7 (CH₃-Ph), 13.3 (C-9).

IR (film) : 3061, 3027, 2959, 2925, 2871, 1642, 1597, 1495, 1454, 1433, 1408, 1369, 1335, 1312, 1302, 1289, 1266, 1243, 1213, 1157, 1139, 1122, 1089, 1045, 1007 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 494 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 477 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}$: C, 73.08 ; H, 6.77.

Found for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}$: C, 72.91 ; H, 6.88.



This diastereomer could not be isolated but was characterized as a mixture of diastereomers (*syn,Z/anti,E* 4:1). This mixture was a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.78-7.77 (m, 2H, H-ar), 7.46-7.20 (m, 12H, H-ar), 6.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-7), 5.57 (s, 1H, CH-Ph), 4.79 (dd, $J = 10.9, 1.2$ Hz, 1H, H-5), 3.88 (dddd, $J = 12.6, 8.5, 4.4, 2.3$ Hz, 1H, H-3), 2.88-2.62 (m, 3H, H-1 and H-8), 2.51-2.40 (m, 1H, H-8), 2.41 (s, 3H, CH_3 -Ph), 2.05-1.69 (m, 3H, H-2 and H-4), 1.59 (dt, $J = 12.9, 11.1$ Hz, 1H, H-4), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

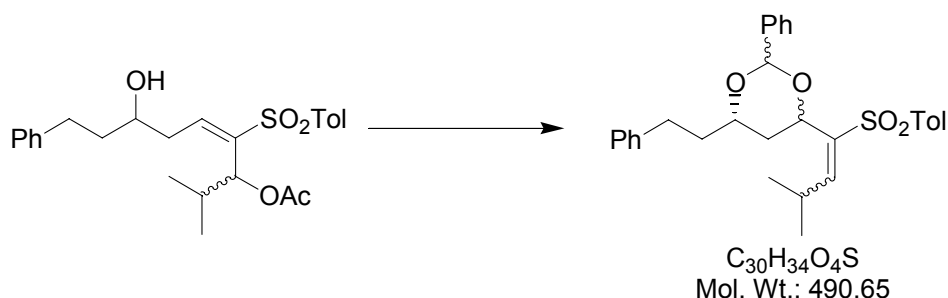
δ 146.8 (C-7), 144.2, 141.7, 140.7, 139.1, 138.3 (C-ar and C-6), 129.7, 128.9, 128.6, 128.5, 128.2, 127.3, 126.2, 126.0 (C-ar), 101.2 (CH-Ph), 75.9 (C-3), 74.7 (C-5), 38.2, 37.3 (C-2 and C-4), 31.2 (C-1), 22.2 (C-8), 21.7 (CH_3 -Ph), 13.3 (C-9).

IR (film) : 3084, 3061, 3027, 2959, 2924, 2872, 1638, 1597, 1495, 1454, 1433, 1403, 1377, 1313, 1302, 1291, 1266, 1243, 1204, 1157, 1139, 1084, 1044, 1016 cm^{-1} .

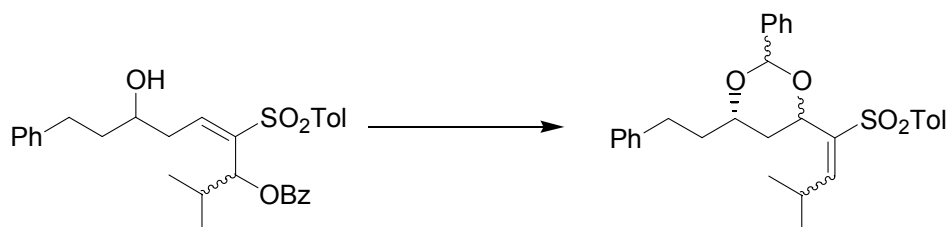
MS (DI, CI NH_3) : m/z 494 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 477 ($\text{M}+\text{H}^+$).

318

4-[3-Methyl-1-(toluene-4-sulfonyl)but-1-enyl]-6-phenethyl-2-phenyl-[1,3]dioxane

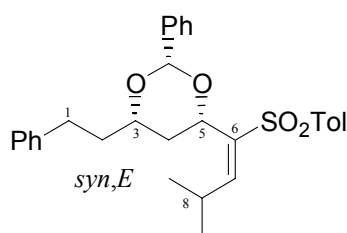


The general procedure, applied to a *ca.* 3:2 mixture of the *a/b* diastereomers of acetate **314** (266 mg, 598 μ mol, 6 mL of THF), yielded, after flash chromatography (ether/petroleum ether 5:95, 10:90, 15:85), 244 mg (83%) of a mixture of 4 diastereomers (*syn,E/syn,Z/anti,E/anti,Z* 45:49:4:2) of benzylidene acetal **318** as a white foam.



The general procedure, applied to a *ca.* 1:1 mixture of the *a/b* diastereomers of benzoate **321** (131 mg, 259 μ mol, 2.6 mL of THF), yielded, after flash chromatography (ether/petroleum ether 5:95, 10:90, 15:85), 122 mg (89%) of a mixture of 4 diastereomers (*syn,E/syn,Z/anti,E/anti,Z* 49:43:4:4) of benzylidene acetal **318** as a white foam.

The two major diastereomers are described as a mixture.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a colorless oil.

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) :

δ 7.72-7.70 (m, 2H, H-ar), 7.34-7.17 (m, 12H, H-ar), 6.89 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H-7), 5.31 (s, 1H, CH-Ph), 4.58 (dd, $J = 11.1, 2.9$ Hz, 1H, H-5), 3.74 (dddd, $J = 10.6, 8.5, 4.4, 2.6$ Hz, 1H, H-3), 3.47-3.25 (m, 1H, H-8), 2.81 (ddd, $J = 13.8, 8.8, 5.6$ Hz, 1H, H-1), 2.72 (ddd, $J = 13.8, 8.5, 7.9$ Hz, 1H, H-1), 2.40 (s, 3H, CH_3 -Ph), 1.98 (dtd, $J = 13.8, 8.5, 5.6$ Hz, 1H, H-2), 1.84-1.78 (m, 1H, H-2), 1.82 (dt, $J = 13.2, 11.1$ Hz, 1H, H-4), 1.75 (dt, $J = 13.2, 2.9$ Hz, 1H, H-4), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3 -8), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3 -8).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

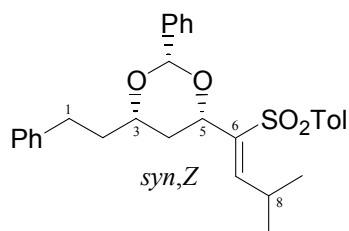
δ 152.6 (C-7), 144.1, 141.6, 138.3, 137.8, 137.0 (C-ar and C-6), 129.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 126.0 (C-ar), 101.3 (CH-Ph), 76.1 (C-3), 73.8 (C-5), 37.3, 37.1 (C-2 and C-4), 31.1 (C-1), 28.6 (C-8), 22.2, 22.0 (CH_3 -8), 21.7 (CH_3 -Ph).

IR (film) : 3085, 3062, 3027, 2964, 2926, 2867, 1720, 1641, 1597, 1495, 1454, 1404, 1367, 1335, 1313, 1302, 1288, 1242, 1214, 1142, 1122, 1089, 1044, 1016 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 508 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 491 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S}$: C, 73.44 ; H, 6.98.

Found for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S}$: C, 73.39 ; H, 7.01.



This diastereomer could not be isolated but was characterized as a mixture of diastereomers (*syn,Z/anti,E* 9:1). This mixture was a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.79-7.77 (m, 2H, H-ar), 7.46-7.43 (m, 2H, H-ar), 7.39-7.20 (m, 10H, H-ar), 6.25 (d, J = 11.1 Hz, 1H, H-7), 5.57 (s, 1H, CH-Ph), 4.78 (dd, J = 11.1, 1.8 Hz, 1H, H-5), 3.88 (dddd, J = 12.3, 7.9, 4.1, 2.0 Hz, 1H, H-3), 3.56-3.42 (m, 1H, H-8), 2.88-2.73 (m, 2H, H-1), 2.41 (s, 3H, CH_3 -Ph), 2.05-1.96 (m, 2H, H-2 and H-4), 1.89-1.80 (m, 1H, H-2), 1.57 (td, J = 6.4, 1.8 Hz, 1H, H-4), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3 -8), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3 -8).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

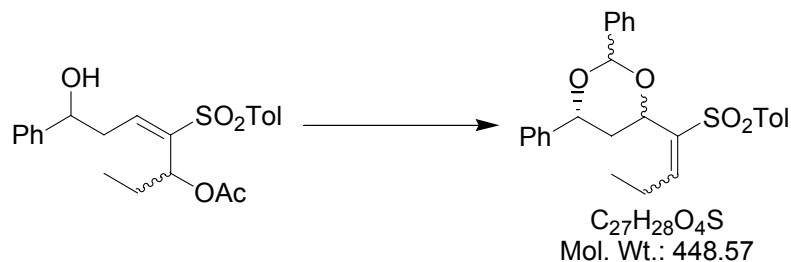
δ 151.2 (C-7), 144.1, 141.7, 139.4, 139.1, 138.3 (C-ar and C-6), 129.7, 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 127.2, 126.2, 126.0 (C-ar), 101.0 (CH-Ph), 75.9 (C-3), 74.6 (C-5), 38.1, 37.2 (C-2 and C-4), 31.2 (C-1), 27.8 (C-8), 22.3 (CH_3 -8), 21.6 (CH_3 -Ph), 21.6 (CH_3 -8).

IR (film) : 3084, 3062, 3027, 2961, 2925, 2867, 1637, 1597, 1495, 1454, 1403, 1381, 1362, 1313, 1288, 1242, 1213, 1182, 1157, 1141, 1126, 1085, 1045, 1016 cm^{-1} .

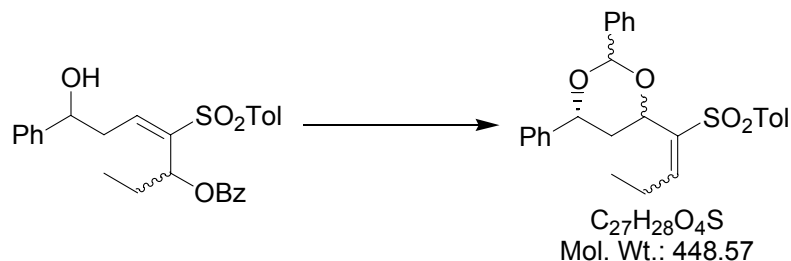
MS (DI, CI NH_3) : m/z 508 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 491 ($\text{M}+\text{H}^+$).

319

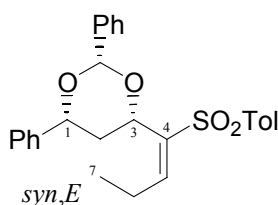
2,4-Diphenyl-6-[1-(toluene-4-sulfonyl)but-1-enyl]-[1,3]dioxane



The general procedure, applied to a *ca.* 1:1 mixture of the *a/b* diastereomers of acetate **315** (130 mg, 320 μmol , 3.5 mL of THF), yielded, after flash chromatography (ether/petroleum ether 10:90, 20:80), 82 mg (57%) of a mixture of 4 diastereomers (*syn,E/syn,Z/anti,E/anti,Z* 70:21:8:1) of benzylidene acetal **319** as a colorless oil.



The general procedure, applied to a *ca.* 1:1 mixture of the *a/b* diastereomers of benzoate **322** (136 mg, 293 μmol , 3 mL of THF), yielded, after flash chromatography (ether/petroleum ether 10:90, 15:85), 63 mg (48%) of a mixture of 4 diastereomers (*syn,E/syn,Z/anti,E/anti,Z* 69:24:6:1) of benzylidene acetal **319** as a colorless oil.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a white solid.

mp 143-145°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.78-7.76 (m, 2H, H-ar), 7.40-7.28 (m, 12H, H-ar), 7.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 5.55 (s, 1H, CH-Ph), 4.86 (dd, $J = 11.1, 2.6$ Hz, 1H, H-1 or H-3), 4.83 (dd, $J = 11.1, 2.6$ Hz, 1H, H-1 or H-3), 2.66 (hex, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 2.57 (hex, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 2.42 (s, 3H, CH_3 -Ph), 2.13 (dt, $J = 13.5, 11.1$ Hz, 1H, H-2), 2.00 (dt, $J = 13.5, 2.6$ Hz, 1H, H-2), 1.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H-7).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

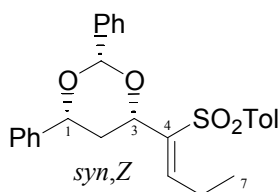
δ 148.1 (C-5), 144.2, 140.8, 139.5, 138.1, 137.1 (C-ar and C-4), 129.9, 129.0, 128.6, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 126.3, 125.8 (C-ar), 101.9 (CH-Ph), 78.9 (C-1), 74.0 (C-3), 38.5 (C-2), 22.7 (C-6), 21.7 (CH_3 -Ph), 13.3 (C-7).

IR (CCl_4) : 2977, 2934, 2866, 1495, 1454, 1439, 1382, 1350, 1319, 1155, 1138, 1118, 1078, 1010 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 466 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 449 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}$: C, 72.29 ; H, 6.29.

Found for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}$: C, 72.35 ; H, 6.55.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.82-7.80 (m, 2H, H-ar), 7.51-7.49 (m, 2H, H-ar), 7.44-7.25 (m, 10H, H-ar), 6.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 5.80 (s, 1H, CH-Ph), 5.03-4.99 (m, 2H, H-1 and H-3), 2.80-2.68 (m, 2H, H-6), 2.41 (s, 3H, CH_3 -Ph), 2.28 (dt, $J = 13.2, 2.3$ Hz, 1H, H-2), 1.86 (dt, $J = 13.2, 11.1$ Hz, 1H, H-2), 0.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H-7).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

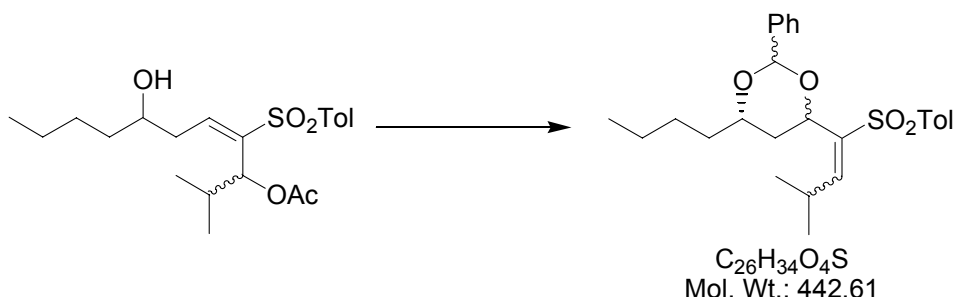
δ 147.1 (C-5), 144.3, 141.8, 140.6, 139.1, 138.1 (C-ar and C-4), 129.8, 129.0, 128.6, 128.3, 128.0, 127.4, 126.4, 125.9 (C-ar), 101.6 (CH-Ph), 78.8 (C-1), 74.9 (C-3), 40.1 (C-2), 22.2 (C-6), 21.7 (CH_3 -Ph), 13.2 (C-7).

IR (film) : 3062, 3032, 2961, 2923, 2851, 1640, 1597, 1495, 1454, 1402, 1301, 1250, 1204, 1138, 1113, 1084, 1025 cm^{-1} .

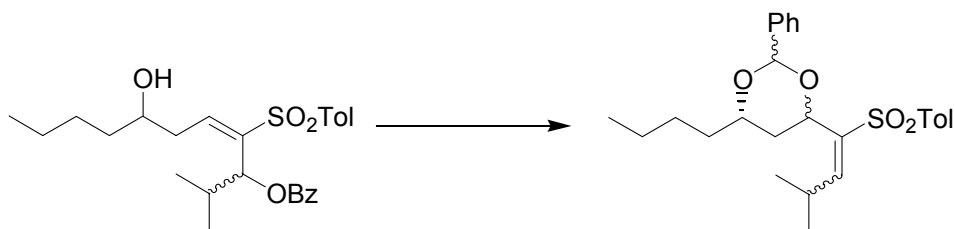
MS (DI, CI NH_3) : m/z 466 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 449 ($\text{M}+\text{H}^+$).

320

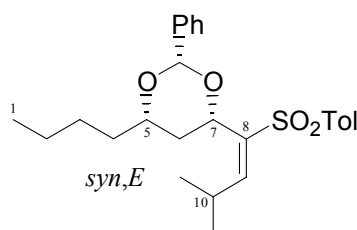
4-Butyl-6-[3-methyl-1-(toluene-4-sulfonyl)but-1-enyl]-2-phenyl-[1,3]dioxane



The general procedure, applied to a *ca.* 1:1 mixture of the *a/b* diastereomers of acetate **316** (247 mg, 623 μmol , 6 mL of THF), yielded, after flash chromatography (ether/petroleum ether 0:100, 3:97, 5:95, 10:90, 30:70, 50:50, 60:40), 221 mg (80%) of a mixture of 4 diastereomers (*syn,E/syn,Z/anti,E/anti,Z* 52:41:5:2) of benzylidene acetal **320** as a colorless oil.



The general procedure, applied to a *ca.* 1:1 mixture of the *a/b* diastereomers of benzoate **323** (201 mg, 438 μmol , 4.5 mL of THF), yielded, after flash chromatography (ether/petroleum ether 0:100, 3:97, 5:95, 10:90), 159 mg (82%) of a mixture of 4 diastereomers (*syn,E/syn,Z/anti,E/anti,Z* 44:45:6:5) of benzylidene acetal **320** as a colorless oil. Only the two major diastereomers are described.



A small amount of this pure diastereomer could be separated. It was a white solid.

mp 85-88°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.74-7.72 (m, 2H, H-ar), 7.33-7.26 (m, 7H, H-ar), 6.89 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H-9), 5.33 (s, 1H, CH-Ph), 4.61-4.58 (m, 1H, H-7), 3.78-3.72 (m, 1H, H-5), 3.38-3.25 (m, 1H, H-10), 2.41 (s, 3H, CH_3 -Ph), 1.81-1.60 (m, 3H, H-4 and H-6), 1.52-1.27 (m, 5H, H-2, H-3, and H-4), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3 -10), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3 -10), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-1).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

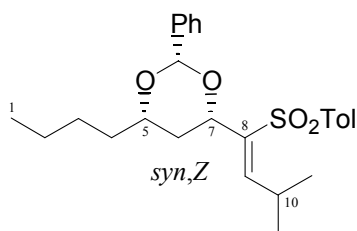
δ 152.5 (C-9), 144.1, 138.3, 137.9, 137.0 (C-ar and C-8), 129.9, 128.7, 128.2, 127.9, 126.0 (C-ar), 101.4 (CH-Ph), 77.4 (C-5), 73.9 (C-7), 37.3, 35.4 (C-4 and C-6), 28.5 (C-10), 27.2 (C-3), 22.7 (C-2), 22.2, 22.0 (CH_3 -10), 21.7 (CH_3 -Ph), 14.1 (C-1).

IR (CCl_4) : 3037, 2962, 2929, 2869, 1645, 1598, 1495, 1466, 1409, 1364, 1319, 1303, 1289, 1264, 1212, 1182, 1144, 1111, 1089, 1028, 1018 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 460 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 443 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S}$: C, 70.55 ; H, 7.74.

Found for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S}$: C, 70.21 ; H, 7.59.



This diastereomer could not be isolated but was characterized as a mixture of diastereomers (*syn,Z/anti,E* 9:1). This mixture was a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.81-7.79 (m, 2H, H-ar), 7.44-7.32 (m, 5H, H-ar), 7.28-7.26 (m, 2H, H-ar), 6.24 (d, J = 11.1 Hz, 1H, H-9), 5.58 (s, 1H, CH-Ph), 4.81 (dd, J = 10.9, 2.0 Hz, 1H, H-7), 3.92-3.86 (m, 1H, H-5), 3.56-3.42 (m, 1H, H-10), 2.41 (s, 3H, CH_3 -Ph), 1.73-1.32 (m, 8H, H-2, H-3, H-4, and H-6), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3 -10), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-1), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3 -10).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

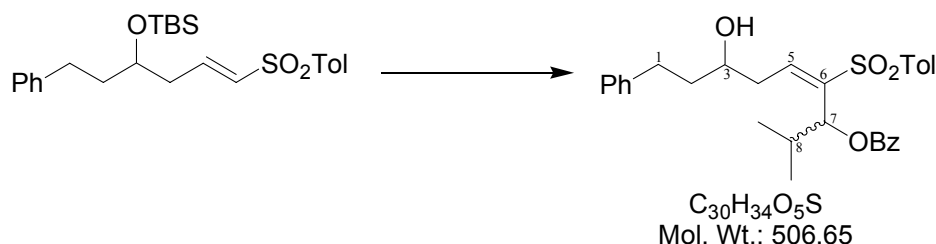
δ 151.2 (C-9), 144.1, 139.5, 139.2, 138.4 (C-ar and C-8), 129.7, 128.7, 128.2, 127.2, 126.0 (C-ar), 101.1 (CH-Ph), 77.1 (C-5), 74.6 (C-7), 38.1, 35.5 (C-4 and C-6), 27.8 (C-10), 27.2 (C-3), 22.7 (C-2), 22.3 (CH_3 -10), 21.6 (CH_3 -Ph), 14.1 (C-1).

IR (CCl_4) : 3038, 2961, 2930, 2868, 1644, 1598, 1495, 1466, 1405, 1380, 1319, 1303, 1289, 1264, 1181, 1144, 1112, 1089, 1028 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 460 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 443 ($\text{M}+\text{H}^+$).

321

**(E)-5-Hydroxy-1-isopropyl-7-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)hept-2-enyl
Benzoate**



To a solution of 514 mg (1.16 mmol, 1.00 equiv) of vinyl sulfone **301** in 13 mL of THF at -78°C was added dropwise, over 15 min, 2.3 mL (1.3 mmol, 1.1 equiv) of a 0.56 M solution of PhLi.LiBr in ether followed by 130 μL (1.4 mmol, 1.2 equiv) of freshly distilled isobutyraldehyde. This solution was then stirred at -78°C for 20 min and 670 μL (5.8 mmol, 5.0 equiv) of freshly distilled benzoyl chloride was added. The resulting mixture was allowed to warm up to -50°C over 3 h, quenched with an aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 100 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*.

To the crude residue was added 5 mL of a solution of HF/acetonitrile 5:95 and the solution was stirred at room temperature for 45 min. It was then quenched with 5 mL of a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 100 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 30:70, 40:60, 50:50, 60:40, 70:30) giving 164 mg (28%) of a 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **321**¹⁷¹ as a colorless oil and 68 mg (15%) of a 1:1 mixture of the 2 diastereomers of the corresponding diol as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.61-7.47 (m, 5H, H-ar), 7.44-7.39 (m, 1H, H-5), 7.33-7.19 (m, 7H, H-ar), 6.87-6.85 (m, 1H, H-ar^b), 6.82-6.79 (m, 1H, H-ar^a), 5.42 (d, $J = 10.6$ Hz, 0.5H, H-7^b), 5.35 (d, $J = 10.8$ Hz, 0.5H, H-7^a), 4.02-3.88 (m, 1H, H-3), 2.99-2.70 (m, 5H, H-1, H-4, H-8, and OH), 2.61-2.53 (m, 1H, H-4), 2.02 (s, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-Ph}^b$), 1.96 (s, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-Ph}^a$), 1.96-1.85 (m, 2H, H-2), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-8}^a$), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-8}^b$), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-8}^b$), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-8}^a$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 166.1 (CO), 165.6 (CO), 146.6 (C-5^a), 145.5 (C-5^b), 143.4, 143.3, 141.8, 139.3, 138.7, 138.6, 138.5 (C-ar and C-6), 133.2, 133.1, 129.7, 129.4, 128.5, 128.0, 127.9, 127.3, 127.1, 126.0, 126.0 (C-ar), 77.0 (C-7^a), 76.4 (C-7^b), 70.0 (C-3^a), 69.8 (C-3^b), 40.0 (C-2^a), 38.5 (C-2^b), 37.1 (C-4^a), 36.4 (C-4^b), 32.0 (C-1^b), 32.0 (C-1^a), 31.0 (C-8^b), 30.6 (C-8^a), 21.3 ($\text{CH}_3\text{-Ph}^b$), 21.3 ($\text{CH}_3\text{-Ph}^a$), 19.9 ($\text{CH}_3\text{-8}^a$), 19.8 ($\text{CH}_3\text{-8}^b$), 18.8 ($\text{CH}_3\text{-8}$).

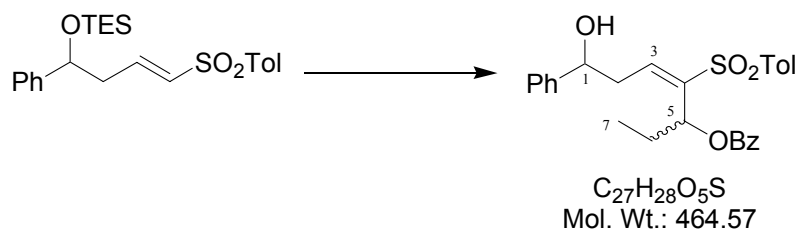
IR (film) : 3516 (br), 3061, 3026, 2969, 2926, 2872, 1716, 1633, 1600, 1584, 1494, 1469, 1452, 1388, 1368, 1312, 1301, 1281, 1255, 1177, 1146, 1096, 1084, 1069, 1026 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 524 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 507 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{S}$: C, 71.12 ; H, 6.76.

Found for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{S}$: C, 71.37 ; H, 7.06.

322

(E)-1-Ethyl-5-hydroxy-5-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)pent-2-enyl Benzoate

To a solution of 411 mg (986 μmol , 1.00 equiv) of vinyl sulfone **302** in 11 mL of THF at -78°C was added dropwise, over 10 min, 960 μL (1.1 mmol, 1.1 equiv) of a 1.13 M solution of PhLi.LiBr in ether followed by 85 μL (1.2 mmol, 1.2 equiv) of freshly distilled propionaldehyde. The resulting solution was stirred at -78°C for 30 min and 570 μL (4.9 mmol, 5.0 equiv) of freshly distilled benzoyl chloride was added to trap the anion thus formed. The reaction mixture was stirred at -78°C for 4 h 30 min, quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 125 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*.

The crude residue was left at room temperature overnight which led to the cleavage of the triethylsilyl group. It was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 30:70, 40:60, 50:50, 60:40, 70:30) to afford 213 mg (47%) of a 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **322**¹⁷¹ as a white solid and 40 mg (11%) of a 1:1 mixture of the 2 diastereomers of the corresponding diol as a white solid.

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.68-7.65 (m, 1H, H-ar^a), 7.63-7.61 (m, 1H, H-ar^b), 7.57-7.48 (m, 3H, H-ar), 7.42-7.28 (m, 7H, H-ar), 7.23 (dd, $J = 8.2, 6.8$ Hz, 1H, H-3), 6.95-6.93 (m, 1H, H-ar^a), 6.92-6.90 (m, 1H, H-ar^b), 5.73 (dd, $J = 8.5, 6.2$ Hz, 0.5H, H-5^a), 5.71 (dd, $J = 8.5, 6.2$ Hz, 0.5H, H-5^b), 5.05-5.01 (m, 0.5H, H-1^a), 4.99-4.95 (m, 0.5H, H-1^b), 3.11-3.03 (m, 1.5H, H-2 and OH), 2.92 (dt, $J = 15.3, 6.8$ Hz, 0.5H, H-2^a), 2.86 (ddd, $J = 15.0, 5.9, 4.7$ Hz, 0.5H, H-2^b), 2.70 (s, br, 0.5H, OH), 2.25-2.14 (m, 1H, H-6), 2.13 (s, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-Ph}^a$), 2.07 (s, 1.5H, $\text{CH}_3\text{-Ph}^b$), 2.04-1.91 (m, 1H, H-6), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-7).

¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 165.9 (CO^b), 165.5 (CO^a), 144.1 (C-3^b), 143.7, 143.6 (C-ar, C-4), 143.3 (C-3^a), 143.1, 140.7, 140.3, 138.1, 138.0 (C-ar, C-4), 133.2, 133.1, 129.8, 129.7, 129.4 (C-ar), 129.1, 128.9 (C-ar, C-4), 128.8, 128.0, 128.0, 127.6, 127.5, 125.8, 125.7 (C-ar), 72.8 (C-1^b), 72.7 (C-1^a), 72.4 (C-5^b), 72.2 (C-5^a), 38.7 (C-2^b), 38.0 (C-2^a), 27.1 (C-6^a), 26.8 (C-6^b), 21.5 ($\text{CH}_3\text{-Ph}^a$), 21.4 ($\text{CH}_3\text{-Ph}^b$), 10.5 (C-7).

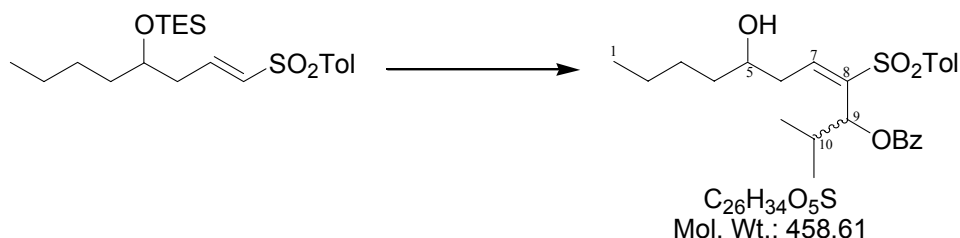
IR (film) : 3505 (br), 3062, 3030, 2968, 2924, 2876, 1716, 1634, 1598, 1583, 1493, 1452, 1400, 1380, 1312, 1301, 1270, 1177, 1147, 1109, 1083, 1069, 1052, 1026 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 482 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 465 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$: C, 69.80 ; H, 6.07.

Found for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$: C, 70.13 ; H, 6.31.

323

(E)-5-Hydroxy-1-isopropyl-2-(toluene-4-sulfonyl)non-2-enyl Benzoate

To a solution of 330 mg (830 μmol , 1.0 equiv) of vinyl sulfone **303** in 8.5 mL of THF at -78°C was added dropwise, over 10 min, 1.2 mL (910 μmol , 1.1 equiv) of a 0.76 M solution of $\text{PhLi}\cdot\text{LiBr}$ in ether followed by 91 μL (1.0 mmol, 1.2 equiv) of freshly distilled isobutyraldehyde. The resulting solution was stirred at -78°C for 30 min and 480 μL (4.2 mmol, 5.0 equiv) of freshly distilled benzoyl chloride was added to trap the anion thus formed. The reaction mixture was stirred at -78°C for 45 min, quenched with an aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*.

The crude residue was left at room temperature overnight which led to the cleavage of the triethylsilyl group. It was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 30:70, 40:60, 70:30) to afford 222 mg (58%) of a 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **323**¹⁷¹ as a white solid and 46 mg (16%) of a 1:1 mixture of the 2 diastereomers of the corresponding diol as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.61-7.55 (m, 4H, H-ar), 7.51-7.41 (m, 2H, H-ar and H-7), 7.31-7.26 (m, 2H, H-ar), 6.88-6.86 (m, 1H, H-ar^b), 6.82-6.80 (m, 1H, H-ar^a), 5.44 (d, $J = 10.6$ Hz, 0.5H, H-9^b), 5.38 (d, $J = 10.6$ Hz, 0.5H, H-9^a), 3.98-3.85 (m, 1H, H-5), 2.96-2.76 (m, 2H, H-6 and H-10), 2.70 (d, br, $J = 5.3$ Hz, 0.5H, OH^a), 2.61-2.52 (m, 1H, H-6), 2.34 (s, br, 0.5H, OH^b), 2.02 (s, 1.5H, CH₃-Ph^b), 1.96 (s, 1.5H, CH₃-Ph^a), 1.65-1.32 (m, 6H, H-2, H-3, and H-4), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.5H, CH₃-10^a), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.5H, CH₃-10^b), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, CH₃-10^b), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, CH₃-10^a) 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 1.5H, H-1^a), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 1.5H, H-1^b).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 166.1 (CO^a), 165.6 (CO^b), 147.0 (C-7^a), 145.8 (C-7^b), 143.4, 143.3, 139.2, 138.8, 138.7 (C-ar, C-8), 133.2, 133.1, 129.8, 129.7, 129.4, 128.0, 127.9, 127.3, 127.2 (C-ar), 77.0 (C-9^a), 76.5 (C-9^b), 70.9 (C-5^a), 70.6 (C-5^b), 38.3 (C-4^a), 37.1 (C-6^a), 36.8 (C-4^b), 36.3 (C-6^b), 31.0 (C-10^b), 30.7 (C-10^a), 28.0 (C-3^b), 27.9 (C-3^a), 22.8 (C-2), 21.4 (CH₃-Ph^b), 21.3 (CH₃-Ph^a), 20.0 (CH₃-10^a), 19.9 (CH₃-10^b), 18.9 (CH₃-10), 14.1 (C-1).

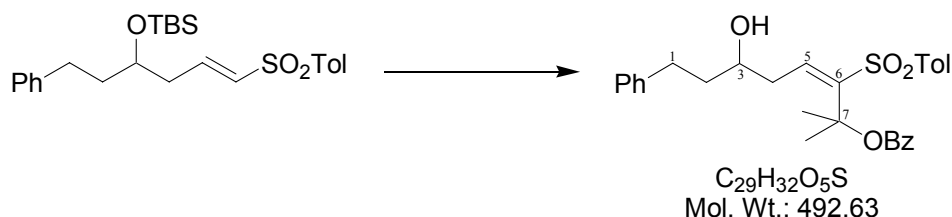
IR (CCl_4) : 3528 (br), 2959, 2929, 2872, 1716, 1501, 1452, 1316, 1304, 1282, 1258, 1154, 1095, 1069, 1026, 1006 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 476 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 459 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{S}$: C, 68.09 ; H, 7.47.

Found for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{S}$: C, 67.85 ; H, 7.46.

324

(E)-5-Hydroxy-1,1-dimethyl-7-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)hept-2-enyl Benzoate

To a solution of 439 mg (987 μmol , 1.00 equiv) of vinyl sulfone **301** in 10 mL of THF at -78°C was added dropwise 1.6 mL (1.1 mmol, 1.1 equiv) of a 0.70 M solution of PhLi.LiBr in ether. The resulting solution was stirred at -78°C for 10 min and 360 μL (4.9 mmol, 5.0 equiv) of freshly distilled acetone was added. The resulting solution was stirred at -78°C for 30 min and 1.1 mL (9.9 mmol, 10.0 equiv) of freshly distilled benzoyl chloride was added to trap the anion thus formed. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature over 4 h 30 min, quenched with water and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*.

To the crude residue was added 10 mL of a solution of HF/acetonitrile 5:95 and the solution was stirred at room temperature for 2 h. It was then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 100 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 20:80, 30:70, 40:60) to give 243 mg (50%) of **324** as a white foam.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.95-7.93 (m, 2H, H-ar), 7.81-7.79 (m, 2H, H-ar), 7.56-7.52 (m, 1H, H-ar), 7.43-7.39 (m, 1H, H-ar), 7.34-7.32 (m, 2H, H-ar), 7.27-7.16 (m, 5H, H-ar and H-5), 7.06-7.04 (m, 2H, H-ar), 3.73-3.67 (m, 1H, H-3), 2.66-2.58 (m, 1H, H-1), 2.54-2.44 (m, 3H, H-1 and H-4), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.72, 1.70 (2s, 6H, $\text{CH}_3\text{-7}$), 1.67-1.57 (m, 2H, H-2).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 164.0 (CO), 144.0 (C-ar or C-6), 141.8 (C-5), 141.5, 138.1 (C-ar, C-6), 133.2 (C-ar), 130.2 (C-ar or C-6), 129.6, 129.5, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 126.0 (C-ar), 80.8 (C-7), 70.1 (C-3), 39.0 (C-2), 37.3 (C-4), 31.9 (C-1), 28.5, 27.9 ($\text{CH}_3\text{-7}$), 21.8 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$).

IR (film) : 3510 (br), 3061, 3026, 2924, 2857, 1722, 1620, 1599, 1584, 1494, 1451, 1401, 1387, 1366, 1279, 1144, 1098, 1026 cm^{-1} .

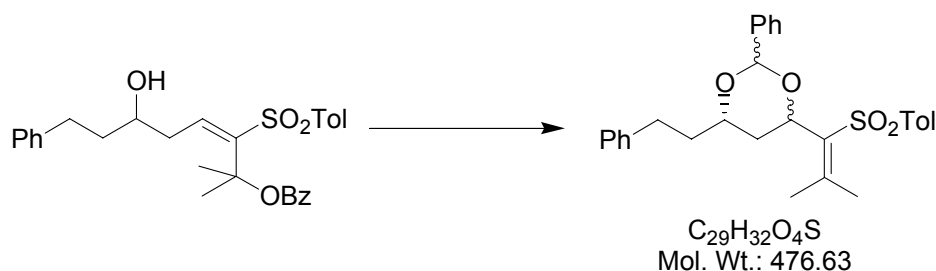
MS (DI, CI NH_3) : m/z 510 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}$: C, 70.70 ; H, 6.55.

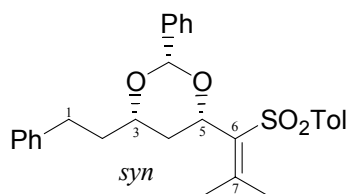
Found for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}$: C, 70.57 ; H, 6.86.

325

4-[2-Methyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-propenyl]-6-phenethyl-2-phenyl-[1,3]dioxane



The general procedure, applied to **324** (213 mg, 432 μmol , 4.5 mL of THF), yielded, after flash chromatography (ether/petroleum ether 5:95, 10:90, 15:85), 124 mg (60%) of a mixture of 2 diastereomers (*syn/anti* 96:4) of benzylidene acetal **325** as a colorless oil. Only the major diastereomer is described.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.75-7.73 (m, 2H, H-ar), 7.46-7.27 (m, 9H, H-ar), 7.22-7.19 (m, 3H, H-ar), 5.48 (s, 1H, CH-Ph), 5.12 (dd, $J = 11.4, 2.9$ Hz, 1H, H-5), 3.87 (dddd, $J = 13.2, 8.2, 4.1, 2.6$ Hz, 1H, H-3), 2.83 (ddd, $J = 13.8, 9.4, 5.6$ Hz, 1H, H-1), 2.74 (ddd, $J = 13.8, 8.8, 7.3$ Hz, 1H, H-1), 2.41 (s, 3H, CH_3 -Ph), 2.21, 2.15 (2s, 6H, CH_3 -7), 2.06-1.95 (m, 2H, H-2 and H-4), 1.90-1.80 (m, 2H, H-2 and H-4).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 155.0, 143.8, 141.8, 139.6, 138.6, 135.5 (C-ar, C-6, and C-7), 129.8, 128.9, 128.6, 128.5, 128.3, 126.8, 126.3, 126.0 (C-ar), 101.8 (CH-Ph), 76.4 (C-3), 75.3 (C-5), 37.3, 36.2 (C-2 and C-4), 31.2 (C-1), 25.2, 24.0 (CH_3 -7), 21.7 (CH_3 -Ph).

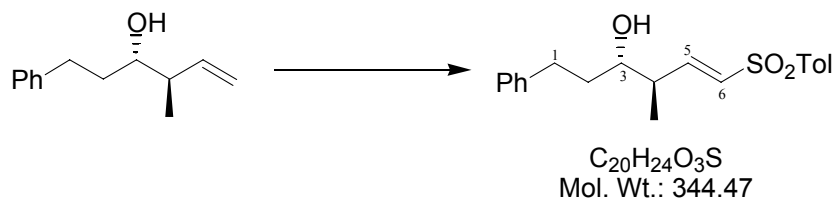
IR (film) : 3061, 3027, 2924, 2859, 1722, 1691, 1620, 1598, 1495, 1453, 1432, 1407, 1371, 1341, 1300, 1267, 1243, 1214, 1175, 1142, 1117, 1068, 1044, 1006 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 494 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 477 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}$: C, 73.08 ; H, 6.77.

Found for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}$: C, 73.05 ; H, 6.79.

328

(E)-(3*R,4*S**)-4-Methyl-1-phenyl-6-(toluene-4-sulfonyl)hex-5-en-3-ol**

To a solution of 846 mg (4.46 mmol, 1.00 equiv) of homoallylic alcohol **326**¹⁷² in 5 mL of acetonitrile at room temperature was added a solution of 1.50 g (5.33 mmol, 1.20 equiv) of freshly prepared tosyl iodide in 7 mL of acetonitrile (rinse 2 x 4 mL). The resulting solution was stirred for 1 h at room temperature until completion of the reaction and then concentrated to a brown oil.

The crude diastereomeric mixture of β -iodosulfones was treated with a solution of 800 μL (5.3 mmol, 1.2 equiv) of DBU in 16 mL of 3:1 toluene/THF at room temperature. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and quenched by the addition of 15 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted 3 times with 20 mL of dichloromethane and the combined organic layers were washed successively with an aqueous sodium thiosulfate solution and brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give after flash chromatography (ether/petroleum ether 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 35:65, 40:60, 45:55, 50:50) 1.00 g (65%) of vinyl sulfone **328** as a white solid.

mp 98-101°C.

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.76-7.74 (m, 2H, H-ar), 7.32-7.26 (m, 4H, H-ar), 7.21-7.17 (m, 1H, H-ar), 7.16-7.13 (m, 2H, H-ar), 6.99 (dd, $J = 15.2, 8.1$ Hz, 1H, H-5), 6.33 (dd, $J = 15.2, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 3.58 (quint, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-3), 2.80 (ddd, $J = 13.8, 9.2, 5.8$ Hz, 1H, H-1), 2.63 (ddd, $J = 13.8, 9.0, 7.2$ Hz, 1H, H-1), 2.49-2.38 (m, 1H, H-4), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.78-1.65 (m, 3H, H-2 and OH), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-4}$).

¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 147.6 (C-5), 144.4, 141.6, 137.7 (C-ar), 131.6, 130.0, 128.6, 128.5, 127.7, 126.1 (C-ar and C-6), 73.9 (C-3), 42.3 (C-4), 36.5 (C-2), 32.1 (C-1), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 15.6 ($\text{CH}_3\text{-4}$).

IR (CCl_4) : 3514 (br), 3063, 3028, 2975, 2928, 2864, 1598, 1496, 1454, 1381, 1327, 1303, 1288, 1264, 1148, 1088, 1041, 1018, 1005 cm^{-1} .

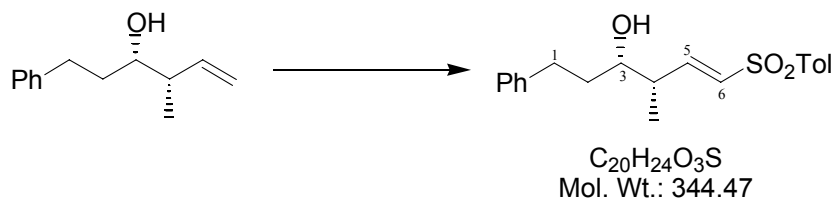
MS (DI, CI NH_3) : m/z 362 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 345 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$: C, 69.73 ; H, 7.02.

Found for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$: C, 69.51 ; H, 6.91.

¹⁷² The diastereoselective *syn* or *anti* crotylation of aldehydes with potassium crotyltrifluoroborates in a biphasic and aqueous media developed by R. A. Batey and A. N. Thadani was used to obtain this compound. See footnote 108.

329

(E)-(3R*,4R*)-4-Methyl-1-phenyl-6-(toluene-4-sulfonyl)hex-5-en-3-ol

To a solution of 744 mg (3.91 mmol, 1.00 equiv) of homoallylic alcohol **327**¹⁷² in 5 mL of acetonitrile at room temperature was added a solution of 1.32 g (4.69 mmol, 1.20 equiv) of freshly prepared tosyl iodide in 7 mL of acetonitrile (rinse 2 x 4 mL). The resulting solution was stirred for 1 h at room temperature until completion of the reaction and then concentrated to a brown oil.

The crude diastereomeric mixture of β -iodosulfones was treated with a solution of 700 μL (4.7 mmol, 1.2 equiv) of DBU in 16 mL of 3:1 toluene/THF at room temperature. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and quenched by the addition of 15 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted 3 times with 20 mL of dichloromethane and the combined organic layers were washed successively with an aqueous sodium thiosulfate solution and brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give after flash chromatography (ether/petroleum ether 30:70, 40:60, 50:50, 60:40) 1.16 g (86%) of vinyl sulfone **329** as a white solid.

mp 92-94°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.75-7.73 (m, 2H, H-ar), 7.32-7.26 (m, 4H, H-ar), 7.22-7.18 (m, 1H, H-ar), 7.15-7.13 (m, 2H, H-ar), 6.97 (dd, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.32 (dd, $J = 15.3, 0.9$ Hz, 1H, H-6), 3.64-3.69 (m, 1H, H-3), 2.80 (ddd, $J = 14.0, 9.1, 5.6$ Hz, 1H, H-1), 2.63 (ddd, $J = 14.0, 9.1, 7.3$ Hz, 1H, H-1), 2.50-2.42 (m, 1H, H-4), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.77-1.62 (m, 3H, H-2 and OH), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-4}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 148.2 (C-5), 144.4, 141.5, 137.5 (C-ar), 131.1, 130.0, 128.6, 128.5, 127.7, 126.1 (C-ar and C-6), 73.4 (C-3), 42.2 (C-4), 36.2 (C-2), 32.2 (C-1), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 13.7 ($\text{CH}_3\text{-4}$).

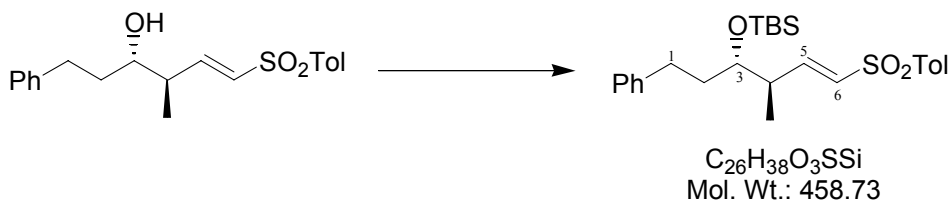
IR (film) : 3507 (br), 3025, 2923, 1597, 1495, 1454, 1399, 1315, 1300, 1285, 1184, 1144, 1086, 1041, 1018 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 362 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 345 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$: C, 69.73 ; H, 7.02.

Found for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$: C, 69.69 ; H, 7.03.

330

(*E*)-(1*R,2*S**)-tert-Butyldimethyl-[2-methyl-1-phenethyl-4-(toluene-4-sulfonyl)but-3-enyloxy]silane**

To a solution of 2.56 g (7.43 mmol, 1.00 equiv) of alcohol **328** in 15 mL of dichloromethane at -78°C was added 1.4 mL (9.7 mmol, 1.3 equiv) of triethylamine followed by 2.0 mL (8.9 mmol, 1.2 equiv) of *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h 30 min and 3 mL of methanol was then added. After 10 min, the mixture was quenched with 15 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 100 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 5:95, 10:90) to afford 3.38 g (99%) of **330** as a colorless oil that crystallized upon standing to give a white solid.

mp 46-49°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.76-7.74 (m, 2H, H-ar), 7.31-7.23 (m, 4H, H-ar), 7.19-7.15 (m, 1H, H-ar), 7.08-7.05 (m, 2H, H-ar), 6.98 (dd, $J = 15.2, 7.4$ Hz, 1H, H-5), 6.29 (dd, $J = 15.2, 1.2$ Hz, 1H, H-6), 3.69 (td, $J = 5.9, 4.2$ Hz, 1H, H-3), 2.63-2.47 (m, 3H, H-1 and H-4), 2.42 (s, 3H, CH_3 -Ph), 1.76-1.66 (m, 1H, H-2), 1.64-1.54 (m, 1H, H-2), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3 -4), 0.88 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.05, 0.04 (2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 148.1 (C-5), 144.2, 141.9, 137.8 (C-ar), 131.0, 130.0, 128.5, 128.3, 127.7, 126.0 (C-ar and C-6), 74.6 (C-3), 41.1 (C-4), 36.4 (C-2), 31.7 (C-1), 25.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 21.7 (CH_3 -Ph), 18.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 14.9 (CH_3 -4), -4.2, -4.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (film) : 3084, 3060, 3026, 2953, 2928, 2883, 2856, 1623, 1598, 1495, 1471, 1454, 1405, 1377, 1360, 1320, 1302, 1255, 1214, 1182, 1146, 1087, 1030, 1005 cm^{-1} .

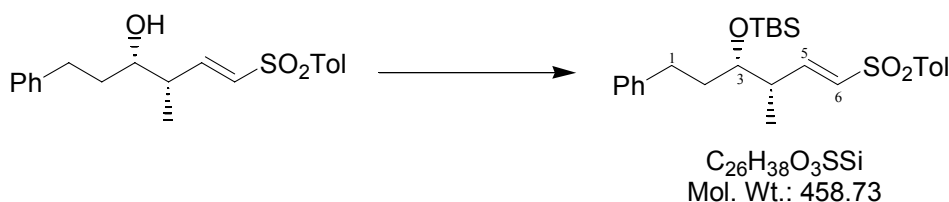
MS (DI, CI NH_3) : m/z 476 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 459 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SSi}$: C, 68.07 ; H, 8.35.

Found for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SSi}$: C, 68.23 ; H, 8.58.

331

(E)-(1*R,2*R**)-tert-Butyldimethyl-[2-methyl-1-phenethyl-4-(toluene-4-sulfonyl)but-3-enyloxy]silane**



To a solution of 975 mg (2.95 mmol, 1.00 equiv) of alcohol **329** in 5 mL of dichloromethane at -78°C was added 490 μL (3.5 mmol, 1.2 equiv) of triethylamine followed by 740 μL (3.2 mmol, 1.1 equiv) of *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h and 2 mL of methanol was then added. After 10 min, the mixture was quenched with 5 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 100 mL of dichloromethane. The organic layer was separated, washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 5:95, 10:90, 20:80, 100:0) to afford 1.23 g (91%) of **331** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.76-7.74 (m, 2H, H-ar), 7.31-7.24 (m, 4H, H-ar), 7.20-7.16 (m, 1H, H-ar), 7.08-7.06 (m, 2H, H-ar), 7.00 (dd, $J = 15.3, 7.3$ Hz, 1H, H-5), 6.29 (dd, $J = 15.3, 1.2$ Hz, 1H, H-6), 3.68 (dt, $J = 7.0, 4.7$ Hz, 1H, H-3), 2.63 (ddd, $J = 13.5, 11.4, 5.6$ Hz, 1H, H-1), 2.60-2.52 (m, 1H, H-4), 2.50 (ddd, $J = 13.5, 11.2, 5.6$ Hz, 1H, H-1), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.75-1.66 (m, 1H, H-2), 1.62-1.53 (m, 1H, H-2), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-4}$), 0.87 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.06, 0.03 (2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 148.5 (C-5), 144.2, 142.0, 137.7 (C-ar), 130.7, 130.0, 128.5, 128.3, 127.7, 125.9 (C-ar and C-6), 74.6 (C-3), 41.5 (C-4), 35.8 (C-2), 31.7 (C-1), 25.9 $((\text{CH}_3)_3\text{C-Si})$, 21.7 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 18.1 $((\text{CH}_3)_3\text{C-Si})$, 14.3 ($\text{CH}_3\text{-4}$), -4.3, -4.3 $((\text{CH}_3)_2\text{Si})$.

IR (film) : 3085, 3061, 3026, 2952, 2928, 2883, 2856, 1624, 1598, 1496, 1471, 1454, 1405, 1379, 1360, 1319, 1302, 1288, 1255, 1215, 1182, 1146, 1086, 1030, 1006 cm^{-1} .

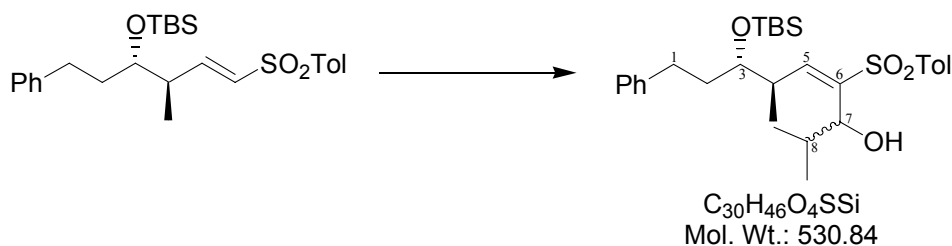
MS (DI, CI NH_3) : m/z 476 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 459 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SSi}$: C, 68.07 ; H, 8.35.

Found for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SSi}$: C, 68.21 ; H, 8.15.

332

(E)-(6*R,7*S**)-7-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2,6-dimethyl-9-phenyl-4-(toluene-4-sulfonyl)non-4-en-3-ol**



To a solution of 365 mg (796 μ mol, 1.00 equiv) of vinyl sulfone **330** in 8 mL of THF at -78°C was added dropwise, over 10 min, 1.1 mL (870 μ mol, 1.1 equiv) of a 0.76 M solution of PhLi.LiBr in ether. The resulting solution was stirred at -78°C for 10 min and 87 μ L (950 μ mol, 1.2 equiv) of freshly distilled isobutyraldehyde was then added. The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 min, quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 100 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 5:95, 10:90, 15:85) to afford 358 mg (85%) of a 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **332**¹⁷¹ as a colorless oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.75-7.73 (m, 2H, H-ar), 7.30-7.24 (m, 4H, H-ar), 7.20-7.16 (m, 1H, H-ar), 7.12-7.08 (m, 2H, H-ar), 6.84 (d, $J = 10.4$ Hz, 0.5H, H-5^b), 6.60 (d, $J = 10.6$ Hz, 0.5H, H-5^a), 4.22 (dd, $J = 8.2, 6.0$ Hz, 0.5H, H-7^b), 4.11 (t, $J = 9.6$ Hz, 0.5H, H-7^a), 3.66-3.60 (m, 1H, H-3), 3.16-3.05 (m, 1H, H-4^b and OH^a), 2.96 (d, $J = 6.1$ Hz, 0.5H, OH^b), 2.78 (dq, $J = 10.4, 6.8, 3.3$ Hz, 0.5H, H-4^a), 2.61-2.57 (m, 1H, H-1^b), 2.52-2.48 (m, 1H, H-1^a), 2.42 (s, 1.5H, CH₃-Ph^b), 2.39 (s, 1.5H, CH₃-Ph^a), 2.29-2.20 (m, 0.5H, H-8^a), 2.03-1.94 (m, 0.5H, H-8^b), 1.81-1.55 (m, 1.5H, H-2), 1.49-1.38 (m, 0.5H, H-2^a), 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.5H, CH₃-8^a), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, CH₃-4^b), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, CH₃-4^a), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.5H, CH₃-8^b), 0.89 (s, 4.5H, (CH₃)₃C-Si^b), 0.84 (s, 4.5H, (CH₃)₃C-Si^a), 0.71 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.5H, CH₃-8^a), 0.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H, CH₃-8^b), 0.06, 0.05 (2s, 3H, (CH₃)₂Si^b), 0.02, 0.00 (2s, 3H, (CH₃)₂Si^a).

¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 146.5 (C-5^b), 146.5 (C-5^a), 144.3 (C-ar or C-6), 144.0 (C-ar^b or C-6^b), 143.7 (C-ar^a or C-6^a), 142.0 (C-ar^b or C-6^b), 141.9 (C-ar^a or C-6^a), 138.2 (C-ar^a or C-6^a), 137.7 (C-ar^b or C-6^b), 129.9, 129.8, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 126.0, 126.0 (C-ar), 76.1 (C-7^a), 74.9, 74.9, 74.8 (C-7^b and C-3), 37.7 (C-2^a), 37.7 (C-4^b), 37.6 (C-4^a), 36.9 (C-2^b), 33.4 (C-8^b), 33.3 (C-8^a), 31.8 (C-1^a), 30.9 (C-1^b), 26.0 ((CH₃)₃C-Si^b), 25.9 ((CH₃)₃C-Si^a), 21.7 (CH₃-Ph), 19.8, 19.7 (CH₃-8^a), 19.6, 18.9 (CH₃-8^b), 18.2 ((CH₃)₃C-Si^b), 18.1 ((CH₃)₃C-Si^a), 16.9 (CH₃-4^a), 16.7 (CH₃-4^b), -4.2 ((CH₃)₂Si^b), -4.3, -4.4 ((CH₃)₂Si).

IR (film) : 3517 (br), 3085, 3062, 3026, 2955, 2929, 2856, 1634, 1598, 1495, 1470, 1462, 1404, 1380, 1310, 1300, 1286, 1252, 1212, 1183, 1140, 1084, 1031 cm^{-1} .

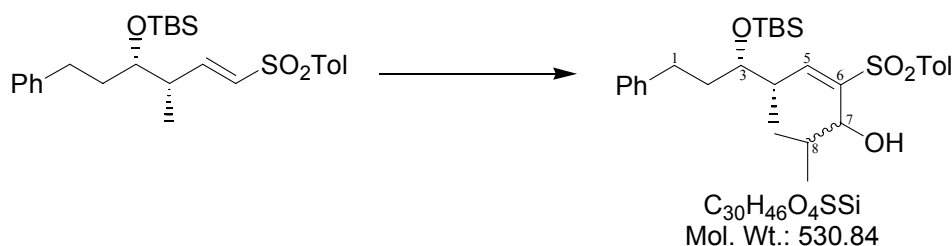
MS (DI, CI NH_3) : m/z 548 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 531 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $C_{30}H_{46}O_4SSi$: C, 67.88 ; H, 8.73.

Found for $C_{30}H_{46}O_4SSi$: C, 67.64 ; H, 8.79.

333

(E)-(6*R,7*R**)-7-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2,6-dimethyl-9-phenyl-4-(toluene-4-sulfonyl)non-4-en-3-ol**



To 302 mg (658 μ mol, 1.00 equiv) of vinyl sulfone **331** in 7 mL of THF at -78°C was added dropwise, 770 μ L (720 μ mol, 1.1 equiv) of a 0.95 M solution of PhLi.LiBr in ether. The resulting solution was stirred at -78°C for 15 min and 72 μ L (790 μ mol, 1.2 equiv) of freshly distilled isobutyraldehyde was then added. The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 min, quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 100 mL of ethyl acetate. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 5:95, 10:90, 20:80, 100:0) to afford 287 mg (82%) of a 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **333**¹⁷¹ as a colorless oil and 37 mg (12%) of starting **331**.

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.76-7.71 (m, 2H, H-ar), 7.27-7.23 (m, 4H, H-ar), 7.20-7.15 (m, 1H, H-ar), 7.12-7.08 (m, 2H, H-ar), 6.88 (d, $J = 10.6$ Hz, 0.5H, H-5^a), 6.75 (d, $J = 10.9$ Hz, 0.5H, H-5^a), 4.16 (t, $J = 9.1$ Hz, 0.5H, H-7^a), 4.06 (dd, $J = 10.0, 7.6$ Hz, 0.5H, H-7^b), 3.67 (q, $J = 5.6$ Hz, 0.5H, H-3^b), 3.64 (q, $J = 5.3$ Hz, 0.5H, H-3^a), 2.99-2.92 (m, 0.5H, H-4^b), 2.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.5H, OH^a), 2.86-2.76 (m, 0.5H, H-4^a), 2.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.5H, OH^b), 2.63-2.54 (m, 2H, H-1), 2.42 (s, 1.5H, CH₃-Ph^b), 2.40 (s, 1.5H, CH₃-Ph^a), 2.12-2.02 (m, 1H, H-8), 1.88-1.57 (m, 2H, H-2), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H, CH₃-4^b or CH₃-8^b), 1.05 (2d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃-4^a and CH₃-8^a), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.5H, CH₃-4^b or CH₃-8^b), 0.93 (s, 4.5H, (CH₃)₃C-Si^a), 0.92 (s, 4.5H, (CH₃)₃C-Si^b), 0.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.5H, CH₃-8^b), 0.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.5H, CH₃-8^a), 0.09 (s, 3H, (CH₃)₂Si^b), 0.08 (s, 3H, (CH₃)₂Si^a).

¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 147.8 (C-5^a), 147.7 (C-5^b), 144.3 (C-ar^b or C-6^b), 144.2 (C-ar^a or C-6^a), 142.5 (C-ar^b or C-6^b), 142.4 (C-ar^a or C-6^a), 142.1 (C-ar^a or C-6^a), 142.0 (C-ar^b or C-6^b), 138.7 (C-ar^a or C-6^a), 137.9 (C-ar^b or C-6^b), 129.9 (C-ar^b), 129.8 (C-ar^a), 128.5, 128.5, 128.4 (C-ar), 128.3, 128.0 (C-ar^b), 128.0 (C-ar^a), 126.0 (C-ar^b), 125.9 (C-ar^a), 75.6 (C-7^a), 75.0 (C-7^b), 74.7 (C-3^b), 74.6 (C-3^a), 38.0 (C-4^a), 37.9 (C-4^b), 37.4 (C-2^a), 37.1 (C-2^b), 33.5 (C-8^b), 33.2 (C-8^a), 31.1 (C-1^b), 30.7 (C-1^a), 26.0 ((CH₃)₃C-Si), 21.7 (CH₃-Ph), 19.7 (CH₃-8), 19.4 (CH₃-8^a), 19.3 (CH₃-8^b), 18.2 ((CH₃)₃C-Si), 15.5 (CH₃-4^a), 15.1 (CH₃-4^b), -3.9 ((CH₃)₂Si^b), -4.0((CH₃)₂Si^a), -4.3 ((CH₃)₂Si^b), -4.4 ((CH₃)₂Si^a).

IR (film) : 3516 (br), 3084, 3061, 3026, 2956, 2928, 2856, 1634, 1598, 1495, 1470, 1462, 1404, 1386, 1310, 1299, 1287, 1252, 1183, 1139, 1102, 1084, 1066, 1034, 1006 cm^{-1} .

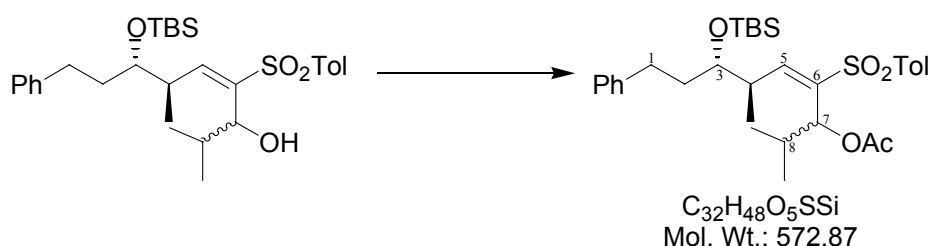
MS (DI, CI NH_3) : m/z 548 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 531 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 67.88 ; H, 8.73.

Found for $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 67.71 ; H, 8.73.

334

(*E*)-(4*R**,5*S**)-5-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-1-isopropyl-4-methyl-7-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)hept-2-enyl Acetate



To a solution of 300 mg (560 μmol , 1.0 equiv) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **332** in 5 mL of dichloromethane at 0°C was added 120 μL (850 μmol , 1.5 equiv) of triethylamine, 0.08 mL (848 μmol , 1.50 equiv) of Ac_2O , and 13 mg (110 μmol , 0.2 equiv) of DMAP and the resulting mixture was stirred at 0°C for 9 h. It was then quenched with water and diluted with 100 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous NH_4Cl solution, a saturated aqueous NaHCO_3 solution, and brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by 2 successive flash chromatographies on silica gel (ether/petroleum ether 5:95, 7:93) to partly separate the 2 diastereomers. This tedious separation afforded 93 mg of a first diastereomer *a* as a white solid, 121 mg of a second diastereomer *b* as a colorless oil and 90 mg of a mixture of both distereoisomers as a colorless oil (global yield: 94%).

Higher R_f diastereomer, *a* :

mp 97-100 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.71-7.69 (m, 2H, H-ar), 7.27-7.22 (m, 4H, H-ar), 7.19-7.16 (m, 2H, H-ar and H-5), 7.09-7.07 (m, 2H, H-ar), 5.44 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-7), 3.79 (td, $J = 5.9, 3.3$ Hz, 1H, H-3), 2.99 (dq, $J = 10.2, 6.8, 3.3$ Hz, 1H, H-4), 2.67-2.47 (m, 3H, H-1 and H-8), 2.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.71-1.56 (m, 2H, H-2), 1.50 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-4}$), 0.95 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-8}$), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-8}$), 0.09 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 169.6 (CO), 150.0 (C-5), 143.7, 142.3, 139.4, 139.0 (C-ar and C-6), 129.6, 128.4, 128.4, 128.0, 125.9 (C-ar), 75.3 (C-7), 74.6 (C-3), 38.6 (C-4), 37.0 (C-2), 31.9 (C-1), 31.2 (C-8),

26.0 ((CH₃)₃C-Si), 21.6 (CH₃-Ph), 20.2 (CH₃-CO), 19.7, 19.3 (CH₃-8), 18.3 ((CH₃)₃C-Si), 16.5 (CH₃-4), -4.2 ((CH₃)₂Si).

IR (film) : 3084, 3062, 3026, 2954, 2929, 2856, 1738, 1631, 1598, 1495, 1471, 1462, 1371, 1314, 1302, 1288, 1230, 1182, 1142, 1116, 1086, 1067, 1022 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 590 (M+NH₄⁺), 573 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₃₂H₄₈O₅SSi : C, 67.09 ; H, 8.45.

Found for C₃₂H₄₈O₅SSi : C, 66.84 ; H, 8.45.

Lower R_f diastereomer, *b* :

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.72-7.69 (m, 2H, H-ar), 7.28-7.24 (m, 4H, H-ar), 7.21-7.16 (m, 2H, H-ar and H-5), 7.09-7.07 (m, 2H, H-ar), 5.44 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H-7), 3.74-3.70 (m, 1H, H-3), 3.02 (dq, *J* = 10.6, 6.8, 3.9 Hz, 1H, H-4), 2.68-2.61 (m, 1H, H-1), 2.58-2.44 (m, 2H, H-1 and H-8), 2.40 (s, 3H, CH₃-Ph), 1.71-1.63 (m, 2H, H-2), 1.44 (s, 3H, CH₃-CO), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃-4), 0.95 (s, 9H, (CH₃)₃C-Si), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃-8), 0.91 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃-8), 0.10, 0.09 (2s, 6H, (CH₃)₂Si).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

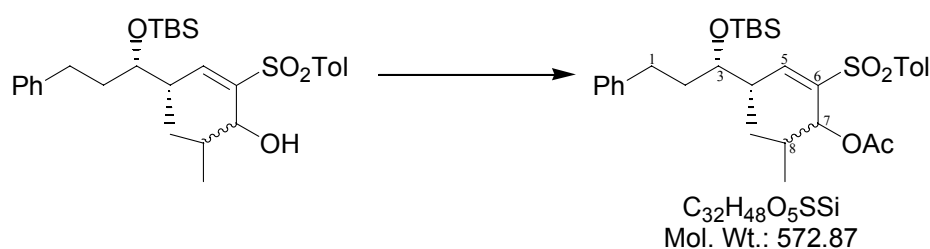
δ 169.7 (CO), 150.2 (C-5), 143.7, 142.0, 139.1, 138.9 (C-ar and C-6), 129.6, 128.5, 128.3, 128.0, 126.0 (C-ar), 74.9 (C-3 and C-7), 38.9 (C-4), 37.0 (C-2), 31.8 (C-1), 31.6 (C-8), 26.0 ((CH₃)₃C-Si), 21.6 (CH₃-Ph), 20.1 (CH₃-CO), 19.8, 19.2 (CH₃-8), 18.3 ((CH₃)₃C-Si), 16.0 (CH₃-4), -3.9, -4.1 ((CH₃)₂Si).

IR (film) : 3084, 3062, 3026, 2954, 2929, 2856, 1742, 1635, 1598, 1495, 1471, 1462, 1370, 1313, 1302, 1252, 1228, 1142, 1117, 1086, 1069, 1045, 1020 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 590 (M+NH₄⁺), 573 (M+H⁺).

335

(*E*)-(4*R**,5*R**)-5-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-1-isopropyl-4-methyl-7-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)hept-2-enyl Acetate



To a solution of 388 mg (731 μmol, 1.00 equiv) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **333** in 7 mL of dichloromethane at 0°C was added 150 μL (1.1 mmol, 1.5 equiv) of triethylamine, 100 μL (1.1 mmol, 1.5 equiv) of Ac₂O, and 18 mg (150 μmol, 0.2 equiv) of

DMAP and the resulting mixture was stirred at 0°C for 5 h. It was then quenched with water and diluted with 100 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous NH_4Cl solution, twice with a saturated aqueous NaHCO_3 solution, and brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by 5 successive flash chromatographies on silica gel (ether/petroleum ether 5:95, 10:90) to separate the 2 diastereomers. This tedious separation afforded 146 mg of a first diastereomer *a* as a white solid, 110 mg of a second diastereomer *b* as a colorless oil and 73 mg of a mixture of both distereoisomers as a colorless oil (global yield: 79%).

Higher R_f diastereomer, *a* :

mp 106-109°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.72-7.70 (m, 2H, H-ar), 7.26-7.23 (m, 4H, H-ar), 7.19-7.15 (m, 1H, H-ar), 7.16 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-5), 7.11-7.09 (m, 2H, H-ar), 5.39 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-7), 3.75 (dt, $J = 6.2, 5.0$ Hz, 1H, H-3), 2.99-2.91 (m, 1H, H-4), 2.67-2.52 (m, 3H, H-1 and H-8), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.89-1.72 (m, 2H, H-2), 1.48 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-4}$), 0.94 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-8}$), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-8}$), 0.13, 0.10 (2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 169.5 (CO), 150.8 (C-5), 143.8, 142.2, 139.3, 137.7 (C-ar and C-6), 129.6, 128.4, 128.3, 128.1, 125.9 (C-ar), 75.2 (C-7), 74.2 (C-3), 37.8 (C-4), 37.4 (C-2), 31.3 (C-1), 31.1 (C-8), 26.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 21.6 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 20.1 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 19.7, 19.3 ($\text{CH}_3\text{-8}$), 18.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 14.0 ($\text{CH}_3\text{-4}$), -3.7, -4.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (CCl_4) : 3085, 3064, 3028, 2956, 2929, 2857, 1739, 1629, 1598, 1495, 1471, 1462, 1371, 1318, 1302, 1288, 1252, 1233, 1182, 1164, 1143, 1105, 1087, 1066, 1021 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 590 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 573 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 67.09 ; H, 8.45.

Found for $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 67.03 ; H, 8.44.

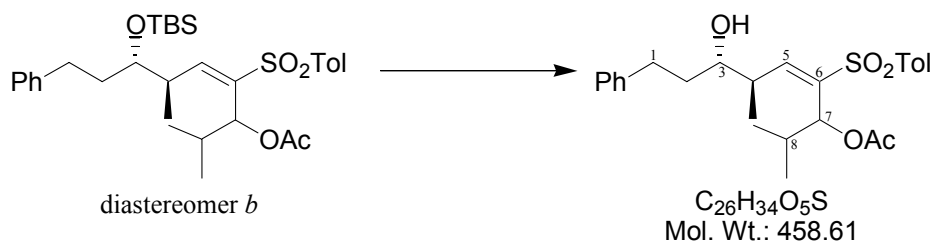
Lower R_f diastereomer, *b* :

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.72-7.68 (m, 2H, H-ar), 7.28-7.24 (m, 4H, H-ar), 7.20-7.17 (m, 1H, H-ar), 7.18 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-5), 7.11-7.09 (m, 2H, H-ar), 5.36 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-7), 3.68-3.64 (m, 1H, H-3), 2.99-2.90 (m, 1H, H-4), 2.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-1), 2.55-2.45 (m, 1H, H-8), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.90-1.75 (m, 2H, H-2), 1.42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-4}$), 0.95 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-8}$), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-8}$), 0.12, 0.09 (2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 169.7 (CO), 151.1 (C-5), 143.7, 141.7, 139.2, 137.3 (C-ar and C-6), 129.6, 128.6, 128.2, 127.9, 126.1 (C-ar), 75.0 (C-7), 74.1 (C-3), 38.2 (C-4), 37.7 (C-2), 31.7 (C-1), 31.4 (C-8),

336b**(E)-(1*R**/*S**,4*R**,5*S**)-5-Hydroxy-1-isopropyl-4-methyl-7-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)hept-2-enyl Acetate**

To 88 mg (150 μ mol, 1.0 equiv) of diastereomer *b* of **334** was added 5 mL of a solution of HF/acetonitrile 5:95 and the solution was stirred at room temperature for 5 h 30 min. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 30:70, 50:50) to afford 68 mg (91%) of alcohol **336b** as a colorless oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.72-7.70 (m, 2H, H-ar), 7.30-7.26 (m, 4H, H-ar), 7.21-7.15 (m, 4H, H-ar and H-5), 5.38 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H-7), 3.62-3.48 (m, 1H, H-3), 2.96-2.86 (m, 1H, H-4), 2.85 (ddd, J = 14.0, 9.6, 5.1 Hz, 1H, H-1), 2.65 (ddd, J = 14.0, 9.6, 7.0 Hz, 1H, H-1), 2.48-2.40 (m, 1H, H-8), 2.40 (s, 3H, CH₃-Ph), 1.99 (s, br, 1H, OH), 1.80 (dddd, J = 14.0, 9.6, 7.0, 2.7 Hz, 1H, H-2), 1.65 (dtd, J = 14.0, 9.6, 5.1 Hz, 1H, H-2), 1.47 (s, 3H, CH₃-CO), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃-4), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃-8), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃-8).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

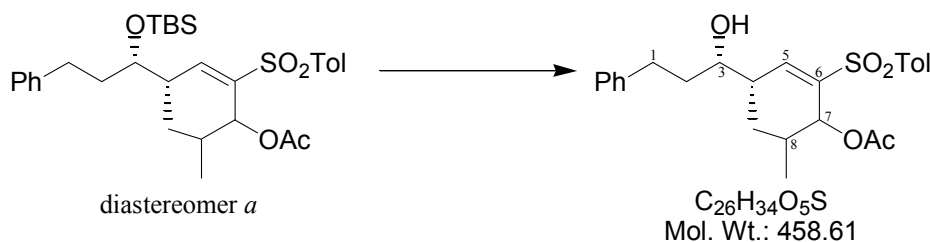
δ 169.6 (CO), 149.8 (C-5), 143.9, 141.7, 139.4, 138.7 (C-ar and C-6), 129.6, 128.5, 128.4, 127.9, 126.0 (C-ar), 74.8 (C-7), 74.2 (C-3), 40.0 (C-4), 36.8 (C-2), 32.0 (C-1), 31.8 (C-8), 21.6 (CH₃-Ph), 20.1 (CH₃-CO), 19.5, 19.2 (CH₃-8), 16.2 (CH₃-4).

IR (film) : 3523 (br), 3084, 3061, 3026, 2969, 2929, 2873, 1741, 1635, 1597, 1495, 1470, 1454, 1370, 1312, 1301, 1288, 1268, 1229, 1142, 1118, 1085, 1021 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : m/z 476 (M+NH₄⁺), 459 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₂₆H₃₄O₅S : C, 68.09 ; H, 7.47.

Found for C₂₆H₃₄O₅S : C, 67.83 ; H, 7.49.

337a**(E)-(1R*/S*,4S*,5S*)-5-Hydroxy-1-isopropyl-4-methyl-7-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)hept-2-enyl Acetate**

To 116 mg (202 μ mol, 1.00 equiv) of diastereomer *a* of **335** was added 5 mL of a solution of HF/acetonitrile 5:95 and the solution was stirred at room temperature for 3 h. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 30:70, 50:50) to afford 85 mg (92%) of alcohol **337a** as a colorless oil that crystallized upon standing to give a white solid.

mp 95-97°C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.71-7.69 (m, 2H, H-ar), 7.32-7.26 (m, 5H, H-ar), 7.22-7.18 (m, 2H, H-ar), 7.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H-5), 5.29 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H-7), 3.67-3.62 (m, 1H, H-3), 3.08-2.99 (m, 1H, H-4), 2.94 (ddd, J = 13.8, 9.7, 5.3 Hz, 1H, H-1), 2.70-2.56 (m, 3H, H-1, H-8, and OH), 2.40 (s, 3H, CH₃-Ph), 1.84-1.68 (m, 2H, H-2), 1.39 (s, 3H, CH₃-CO), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃-4), 0.91, 0.88 (2d, J = 6.5 Hz, 6H, CH₃-8).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

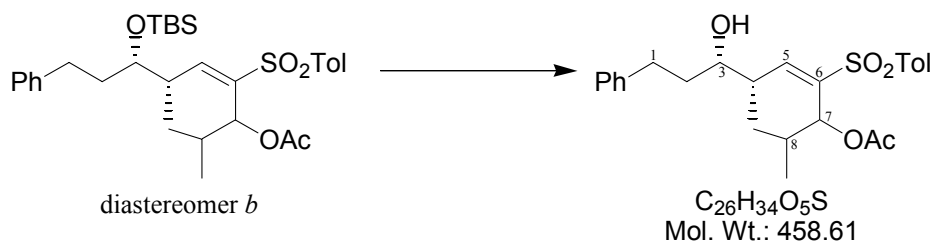
δ 170.7 (CO), 150.1 (C-5), 143.8, 141.9, 139.2, 138.0 (C-ar and C-6), 129.7, 128.5, 128.5, 127.7, 126.0 (C-ar), 76.2 (C-7), 74.4 (C-3), 39.7 (C-4), 35.0 (C-2), 32.5 (C-1), 30.5 (C-8), 21.6 (CH₃-Ph), 20.0 (CH₃-CO), 19.8, 19.0 (CH₃-8), 16.6 (CH₃-4).

IR (film) : 3515 (br), 3085, 3062, 3027, 2970, 2931, 2872, 1741, 1630, 1597, 1495, 1470, 1454, 1371, 1312, 1302, 1230, 1165, 1141, 1086, 1022 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : m/z 476 (M+NH₄⁺), 459 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₂₆H₃₄O₅S : C, 68.09 ; H, 7.47.

Found for C₂₆H₃₄O₅S : C, 67.92 ; H, 7.62.

337b**(E)-(1*R**/*S**,4*S**,5*S**)-5-Hydroxy-1-isopropyl-4-methyl-7-phenyl-2-(toluene-4-sulfonyl)hept-2-enyl Acetate**

To 126 mg (0.22 mmol, 1.00 equiv) of diastereomer *b* of **335** was added 4 mL of a solution of HF/acetonitrile 5:95 and the solution was stirred at room temperature for 2 h. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 30:70, 50:50, 60:40) to afford 100 mg (99%) of alcohol **337b** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.69-7.67 (m, 2H, H-ar), 7.29-7.26 (m, 4H, H-ar), 7.22-7.14 (m, 3H, H-ar), 7.07 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-5), 5.35 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-7), 3.53 (dt, $J = 7.9, 5.0$ Hz, 1H, H-3), 2.92-2.81 (m, 2H, H-1 and H-4), 2.64 (dt, $J = 13.8, 8.2$ Hz, 1H, H-1), 2.48-2.39 (m, 1H, H-8), 2.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 1.87 (s, br, 1H, OH), 1.75-1.69 (m, 2H, H-2), 1.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-4}$), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-8}$), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-8}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 169.5 (CO), 149.8 (C-5), 143.9, 141.5, 138.7 (C-ar and C-6), 129.7, 128.6, 128.4, 127.9, 126.1 (C-ar), 74.7 (C-7), 74.0 (C-3), 40.0 (C-4), 37.3 (C-2), 32.5 (C-1), 31.7 (C-8), 21.6 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 20.1 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 19.6, 19.1 ($\text{CH}_3\text{-8}$), 14.6 ($\text{CH}_3\text{-4}$).

IR (film) : 3512 (br), 3084, 3061, 3026, 2969, 2929, 2872, 1741, 1634, 1597, 1495, 1469, 1454, 1370, 1311, 1301, 1268, 1229, 1164, 1141, 1118, 1085, 1021 cm^{-1} .

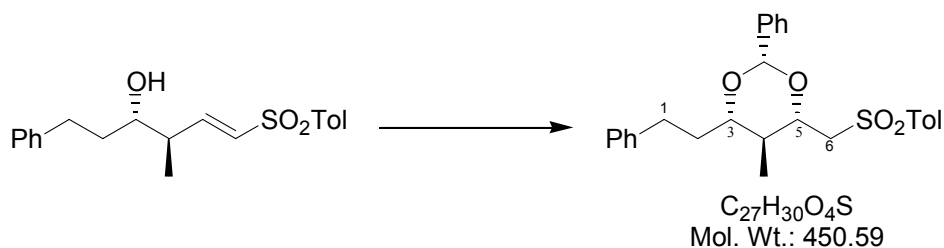
MS (DI, CI NH_3) : m/z 476 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 459 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{S}$: C, 68.09 ; H, 7.47.

Found for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{S}$: C, 67.87 ; H, 7.61.

338

(2*R,4*R**,5*R**,6*R**)-5-Methyl-4-phenethyl-2-phenyl-6-(toluene-4-sulfonylmethyl)-[1,3]dioxane**



To a solution of 258 mg (749 μmol , 1.00 equiv) of vinyl sulfone **328** in 7.5 mL of THF at 0°C was added 84 μL (820 μmol , 1.1 equiv) of benzaldehyde followed by 8.4 mg (75 μmol , 0.1 equiv) of *t*-BuOK and the resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. A second portion of benzaldehyde and *t*-BuOK was added and after another 15 min a third portion was added. The mixture was then stirred at 0°C for a further 30 min, quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution, and diluted with 100 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 15:85, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50) to afford 263 mg (78%) of a *ca.* 90:5:5 mixture of the three diastereomers of benzylidene acetal **338** as a white solid.

The major diastereomer could be isolated as a cotton-like white solid after recrystallization from ethyl acetate/petroleum ether.

mp 160-161°C (recrystallized from ethyl acetate/petroleum ether).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.76-7.74 (m, 2H, H-ar), 7.29-7.17 (m, 10H, H-ar), 7.03-7.00 (m, 2H, H-ar), 5.37 (s, 1H, CH-Ph), 4.03 (ddd, $J = 10.2, 8.1, 2.1$ Hz, 1H, H-5), 3.51-3.40 (m, 3H, H-3 and H-6), 2.88 (ddd, $J = 13.7, 9.6, 4.7$ Hz, 1H, H-1), 2.70 (ddd, $J = 13.7, 9.0, 7.6$ Hz, 1H, H-1), 2.37 (s, 3H, CH_3 -Ph), 2.01 (dddd, $J = 14.1, 9.7, 7.2, 2.2$ Hz, 1H, H-2), 1.80 (dtd, $J = 14.1, 9.4, 4.8$ Hz, 1H, H-2), 1.53 (tq, $J = 9.9, 6.5$ Hz, 1H, H-4), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3 -4).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 144.4, 141.9, 137.8, 137.5, 129.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.3, 127.9, 126.0 (C-ar), 99.8 (CH-Ph), 80.9 (C-3), 77.3 (C-5), 59.6 (C-6), 37.6 (C-4), 34.6 (C-2), 31.2 (C-1), 21.7 (CH_3 -Ph), 12.1 (CH_3 -4).

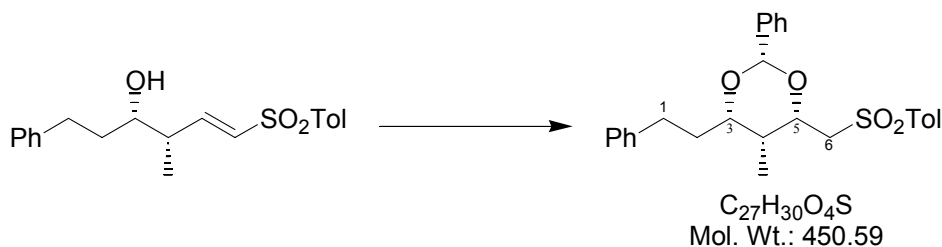
IR (CCl_4) : 3065, 3029, 2925, 2860, 1599, 1495, 1454, 1403, 1321, 1303, 1214, 1146, 1087, 1059, 1029 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 468 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 451 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}$: C, 71.97 ; H, 6.71.

Found for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{S}$: C, 71.86 ; H, 6.72.

339

(2*R,4*R**,5*S**,6*R**)-5-Methyl-4-phenethyl-2-phenyl-6-(toluene-4-sulfonylmethyl)-[1,3]dioxane**

To a solution of 67 mg (190 μ mol, 1.0 equiv) of vinyl sulfone **329** in 2 mL of THF at 0°C was added 22 μ L (210 μ mol, 1.1 equiv) of benzaldehyde followed by *ca.* 2 mg (20 μ mol, 0.1 equiv) of *t*-BuOK and the resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. A second portion of benzaldehyde and *t*-BuOK was added and after another 15 min a third portion was added. The mixture was then stirred at 0°C for a further 30 min, quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution, and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 15:85, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50) to afford 74 mg (87%) of a *ca.* 90:5:5 mixture of the three diastereomers of benzylidene acetal **339** as a white solid.

The major diastereomer could be isolated as a cotton-like white solid after recrystallization from ethyl acetate/petroleum ether.

mp 163-165°C (recrystallized from ethyl acetate/petroleum ether).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.77-7.74 (m, 2H, H-ar), 7.32-7.18 (m, 10H, H-ar), 7.11-7.09 (m, 2H, H-ar), 5.36 (s, 1H, CH-Ph), 4.47 (dt, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1H, H-5), 3.86 (ddd, *J* = 8.9, 4.0, 2.0 Hz, 1H, H-3), 3.51 (dd, *J* = 14.4, 8.2 Hz, 1H, H-6), 3.18 (dd, *J* = 14.4, 2.6 Hz, 1H, H-6), 2.80 (ddd, *J* = 14.4, 9.2, 5.2 Hz, 1H, H-1), 2.67 (dt, *J* = 14.4, 8.9 Hz, 1H, H-1), 2.37 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.01 (dtd, *J* = 14.2, 8.9, 5.2 Hz, 1H, H-2), 1.72-1.59 (m, 2H, H-2 and H-4), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃-4).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 144.7, 141.6, 137.9, 137.2, 129.8, 128.8, 128.6, 128.2, 128.0, 126.1, 126.0 (C-ar), 101.2 (CH-Ph), 79.6 (C-3), 75.6 (C-5), 59.8 (C-6), 35.3 (C-4), 34.2 (C-2), 31.6 (C-1), 21.7 (CH₃-Ph), 6.3 (CH₃-4).

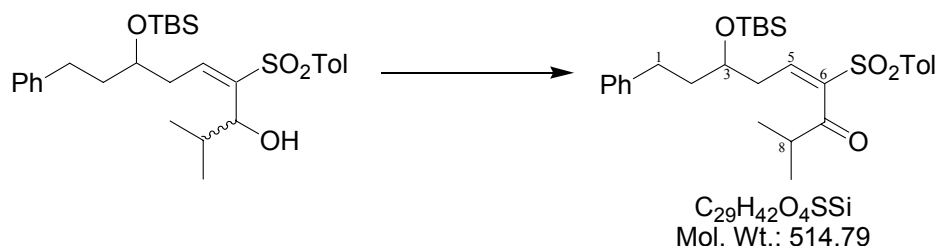
IR (CCl₄) : 3026, 2919, 2859, 1598, 1496, 1454, 1410, 1385, 1348, 1321, 1302, 1238, 1215, 1184, 1148, 1086, 1056, 1027 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 468 (M+NH₄⁺), 451 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₂₇H₃₀O₄S : C, 71.97 ; H, 6.71.

Found for C₂₇H₃₀O₄S : C, 71.91 ; H, 6.67.

340

(*E*)-7-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-methyl-9-phenyl-4-(toluene-4-sulfonyl)non-4-en-3-one

To a solution of 496 mg (0.96 mmol, 1.00 equiv) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **305** in 10 mL of dichloromethane at room temperature was added 4.14 g (48.0 mmol, 50.0 equiv) of MnO_2 and the mixture was stirred at room temperature for 36 h. It was then filtered through a plug of celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 5:95, 10:90) giving 304 mg (61%) of **340** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.69-7.67 (m, 2H, H-ar), 7.29-7.24 (m, 4H, H-ar), 7.20-7.09 (m, 4H, H-ar and H-5), 3.89 (quint, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-3), 3.16 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-8), 2.64-2.51 (m, 2H, H-1), 2.41 (s, 3H, CH_3 -Ph), 2.41-2.38 (m, 2H, H-4), 1.77-1.64 (m, 2H, H-2), 1.09, 1.08 (2d, $J = 7.0$ Hz, 6H, CH_3 -8), 0.90 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.07, 0.06 (2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

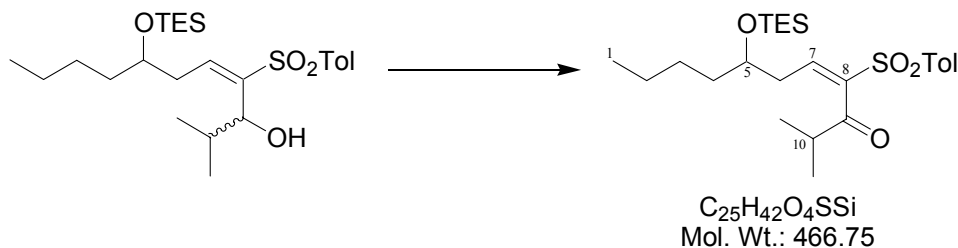
δ 203.9 (C-7), 145.2, 144.7 (C-ar, C-6), 144.4 (C-5), 141.8, 137.0 (C-ar, C-6), 129.9, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 126.0 (C-ar), 70.4 (C-3), 41.4 (C-8), 39.2, 37.1 (C-2 and C-4), 31.4 (C-1), 25.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 21.8 (CH_3 -Ph), 18.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 17.7 (CH_3 -8), -4.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IR (film) : 3062, 3026, 2953, 2929, 2856, 1697, 1623, 1597, 1495, 1462, 1404, 1384, 1361, 1319, 1304, 1291, 1256, 1182, 1149, 1085, 1005 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 532 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 515 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 67.66 ; H, 8.22.

Found for $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 67.56 ; H, 8.05.

341**(E)-2-Methyl-4-(toluene-4-sulfonyl)-7-triethylsiloxyundec-4-en-3-one**

To a solution of 368 mg (785 μmol , 1.00 equiv) of a *ca.* 1:1 mixture of the 2 diastereomers of **307** in 10 mL of dichloromethane at room temperature was added 2.05 g (23.5 mmol, 30.0 equiv) of MnO_2 and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. It was then filtered through a plug of celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 5:95, 10:90, 20:80, 30:70) giving 207 mg (57%) of **341** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.71-7.68 (m, 2H, H-ar), 7.32-7.30 (m, 2H, H-ar), 7.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-7), 3.81 (quint, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-5), 3.15 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-10), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.40-2.28 (m, 2H, H-6), 1.47-1.34 (m, 2H, H-4), 1.29-1.18 (m, 4H, H-2 and H-3), 1.09, 1.08 (2d, $J = 7.0$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{-10}$), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-1), 0.59 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{-Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 204.0 (C-9), 145.0 (C-7), 144.9, 144.7, 137.1 (C-ar and C-8), 129.9, 128.1 (C-ar), 70.9 (C-5), 41.5 (C-10), 37.4 (C-4 and C-6), 27.3 (C-3), 22.8 (C-2), 21.8 ($\text{CH}_3\text{-Ph}$), 17.8, 17.7 ($\text{CH}_3\text{-10}$), 14.1 (C-1), 7.0 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 5.0 ($\text{CH}_2\text{-Si}$).

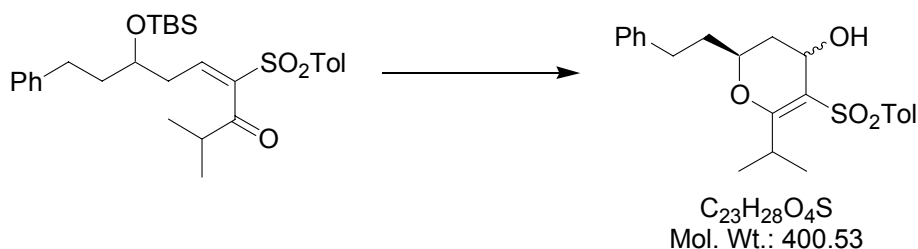
IR (film) : 3030, 2956, 2934, 2874, 1697, 1622, 1597, 1494, 1460, 1414, 1381, 1319, 1304, 1291, 1239, 1183, 1151, 1085, 1047, 1017 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 484 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 467 ($\text{M}+\text{H}^+$).

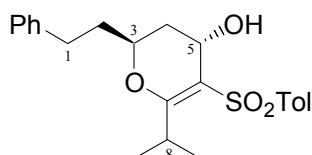
Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 64.33 ; H, 9.07.

Found for $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SSi}$: C, 64.31 ; H, 9.23.

342

6-Isopropyl-2-phenethyl-5-(toluene-4-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-4-ol

To 92 mg (180 μmol , 1.0 equiv) of **340** was added 2.5 mL of a solution of HF/acetonitrile 5:95 and the solution was stirred at room temperature for 1 h. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 solution and diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 20:80, 30:70) to afford 3 mg (4%) of the minor diastereomer of **342** and 37 mg (51%) of the major diastereomer of **342** as white solids.



This major diastereomer could be isolated.

mp 152-153°C (recrystallized from methanol).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

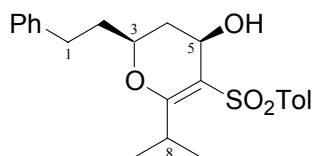
δ 7.79-7.76 (m, 2H, H-ar), 7.33-7.28 (m, 4H, H-ar), 7.22-7.18 (m, 3H, H-ar), 4.56-4.55 (m, 1H, H-5), 4.11 (dddd, $J = 12.4, 8.2, 4.7, 1.8$ Hz, 1H, H-3), 3.64 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-8), 3.53 (s, br, 1H, OH), 2.86 (ddd, $J = 13.8, 9.4, 5.9$ Hz, 1H, H-1), 2.74 (ddd, $J = 13.8, 9.1, 7.3$ Hz, 1H, H-1), 2.43 (s, 3H, CH_3 -Ph), 2.00 (dt, $J = 14.1, 1.8$ Hz, 1H, H-4), 1.97-1.91 (m, 2H, H-2), 1.49-1.42 (m, 1H, H-4), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3 -8), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3 -8).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 173.1 (C-7), 143.7, 141.3, 140.2, 129.9, 128.6, 128.5, 126.8, 126.2 (C-ar), 113.4 (C-6), 72.2 (C-3), 61.1 (C-5), 36.3 (C-4), 34.9 (C-2), 31.4 (C-1), 30.4 (C-8), 21.7 (CH_3 -Ph), 20.1, 19.4 (CH_3 -8).

IR (CCl_4) : 3546 (br), 3064, 3028, 2968, 2931, 2873, 1597, 1496, 1468, 1454, 1397, 1341, 1299, 1287, 1255, 1222, 1150, 1120, 1084, 1026, 1015 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 400 ($\text{M} + \text{NH}_4^+ - \text{H}_2\text{O}$).



This minor diastereomer could be isolated.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.88-7.86 (m, 2H, H-ar), 7.15-6.99 (m, 7H, H-ar), 4.76-4.75 (m, 1H, H-5), 4.24-4.18 (m, 1H, H-3), 3.30 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-8), 2.76-2.66 (m, 2H, H-1 and H-4), 2.54 (ddd, *J* = 14.1, 10.0, 6.5 Hz, 1H, H-1), 2.41 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.03-1.84 (m, 2H, H-2), 1.46-1.38 (m, 1H, H-4), 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃-8), 0.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃-8).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

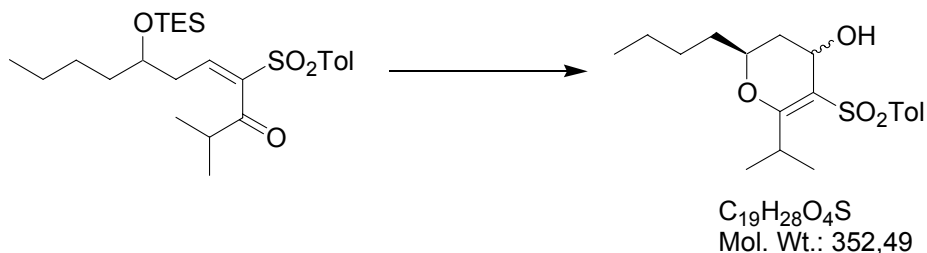
δ 174.4 (C-7), 142.7, 142.1, 141.5, 129.3, 128.3, 128.2, 126.8, 126.7, 125.7 (C-ar), 111.4 (C-6), 73.2 (C-3), 64.2 (C-5), 35.6 (C-2), 31.2 (C-1), 30.8 (C-8), 30.3 (C-3), 21.7 (CH₃-Ph), 19.2, 18.8 (CH₃-8).

IR (CCl₄) : 3525, 3086, 3063, 3028, 2968, 2932, 2872, 1716, 1598, 1496, 1467, 1455, 1434, 1388, 1361, 1288, 1264, 1152, 1122, 1086, 1050, 1027 cm⁻¹.

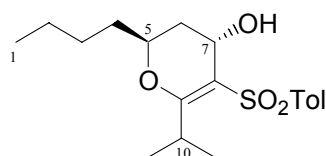
MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 400 (M+NH₄⁺-H₂O).

343

2-Butyl-6-isopropyl-5-(toluene-4-sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-4-ol



To 105 mg (225 μmol, 1.00 equiv) of **341** was added 3 mL of a solution of HF/acetonitrile 5:95 and the solution was stirred at room temperature for 30 min. It was then quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and diluted with 100 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 20:80, 30:70, 50:50) to afford 10 mg (13%) of the minor diastereomer of **343** and 61 mg (77%) of the major diastereomer of **343** as white solids.



This major diastereomer could be isolated.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

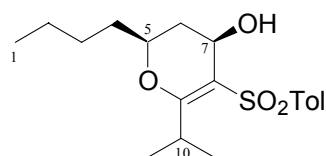
δ 7.79-7.76 (m, 2H, H-ar), 7.33-7.30 (m, 2H, H-ar), 4.56-4.55 (m, 1H, H-7), 4.07 (dddd, $J = 12.3, 7.6, 5.0, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 3.61 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-10), 3.55 (s, br, 1H, OH), 2.43 (s, 3H, CH₃-Ph), 1.99 (dt, $J = 14.1, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 1.71-1.27 (m, 7H, H-2, H-3, H-4, and H-6), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃-10), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃-10), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-1).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 173.4 (C-9), 143.6, 140.3, 129.7, 126.7 (C-ar), 113.2 (C-8), 73.0 (C-5), 61.2 (C-7), 34.8 (C-6), 34.0 (C-4), 30.4 (C-10), 27.2 (C-3), 22.6 (C-2), 21.6 (CH₃-Ph), 19.9, 19.4 (CH₃-10), 14.1 (C-1).

IR (CCl₄) : 3545 (br), 3062, 2964, 2932, 2873, 1719, 1596, 1495, 1467, 1434, 1397, 1362, 1344, 1286, 1261, 1220, 1183, 1144, 1115, 1083, 1028, 1016 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : m/z 352 (M+NH₄⁺-H₂O).



This minor diastereomer could be isolated.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.93-7.91 (m, 2H, H-ar), 7.19-7.17 (m, 2H, H-ar), 4.73 (dt, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-7), 4.18-4.11 (m, 1H, H-5), 3.29 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-10), 2.62 (dt, $J = 14.4, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 2.41 (s, 3H, CH₃-Ph), 1.60-1.54 (m, 2H, H-4), 1.43-1.07 (m, 6H, H-2, H-3, H-6, and OH), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃-10), 0.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-1), 0.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃-10).

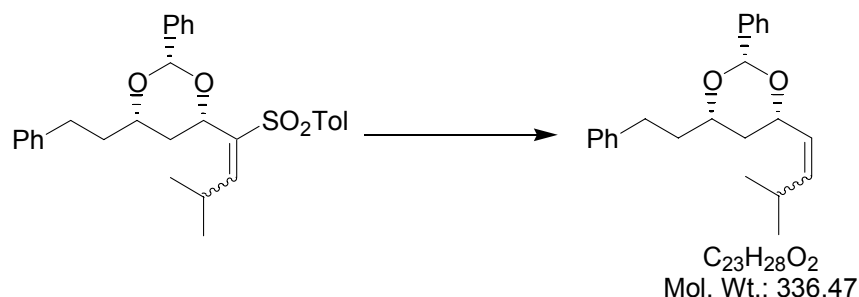
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 174.7 (C-9), 142.7, 142.3, 129.2, 126.7 (C-ar), 110.9 (C-8), 73.5 (C-5), 64.4 (C-7), 33.7 (C-4), 30.9 (C-10), 30.4 (C-6), 26.9 (C-3), 22.2 (C-2), 21.6 (CH₃-Ph), 19.3, 18.8 (CH₃-10), 14.0 (C-1).

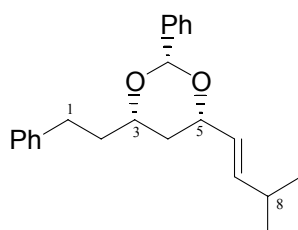
IR (CCl₄) : 3530, 3040, 2961, 2931, 2872, 1716, 1597, 1496, 1467, 1434, 1388, 1361, 1348, 1302, 1288, 1262, 1219, 1154, 1113, 1085, 1025 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : m/z 352 (M+NH₄⁺-H₂O).

344

(2*R,4*R**,6*R**)-4-(3-Methylbut-1-enyl)-6-phenethyl-2-phenyl-[1,3]dioxane**

To a solution of 116 mg (236 μ mol, 1.00 equiv) of a 3:1 *E/Z* mixture of vinyl sulfone **318** in 7.5 mL of 3:1 THF/MeOH at -12°C was added a few crystals of KH₂PO₄ followed by 1.4 g of 6% sodium amalgam (washed beforehand with petroleum ether). The resulting mixture was stirred at -12°C for 1 h 30 min. A second 1.4 g of 6% sodium amalgam was added and after 1 h 30 min stirring at -12°C a third 1.4 g of 6% sodium amalgam was added again. The mixture was then stirred at -12°C for another 1 h 30 min before a pH 7 buffer solution was poured into the slurry. It was then filtered through a plug of celite and the filtrate was diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 0:100, 5:95, 10:90, 20:80) to give 53 mg (67%) of a 93:7 *E/Z* mixture of olefin **344** as a colorless oil.



This major diastereomer could not be isolated but was characterized as the mixture mentioned above.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.57-7.54 (m, 2H, H-ar), 7.39-7.27 (m, 5H, H-ar), 7.22-7.20 (m, 3H, H-ar), 5.72 (ddd, J = 15.5, 6.5, 0.9 Hz, 1H, H-6), 5.55 (s, 1H, CH-Ph), 5.50 (ddd, J = 15.5, 6.5, 1.2 Hz, 1H, H-7), 4.27 (ddd, J = 10.3, 6.5, 2.9 Hz, 1H, H-5), 3.85-3.79 (m, 1H, H-3), 2.84 (ddd, J = 13.5, 9.1, 5.6 Hz, 1H, H-1), 2.77 (ddd, J = 13.5, 8.8, 7.3 Hz, 1H, H-1), 2.30 (octd, J = 6.5, 0.9 Hz, 1H, H-8), 2.01 (dtd, J = 13.8, 8.8, 5.6 Hz, 1H, H-2), 1.82 (dddd, J = 13.8, 9.1, 7.3, 4.4 Hz, 1H, H-2), 1.65-1.53 (m, 2H, H-4), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 6H, CH₃-8).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 142.0 (C-ar), 139.6 (C-ar, C-6 or C-7), 139.0 (C-ar), 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.0, 126.4, 125.9 (C-ar, C-6, C-7), 100.7 (CH-Ph), 77.6, 75.7 (C-3 and C-5), 37.5, 37.4 (C-2 and C-4), 31.3 (C-1), 30.8 (C-8), 22.2 (CH₃-8).

IR (film) : 3084, 3062, 3027, 2955, 2925, 2865, 1603, 1496, 1454, 1431, 1401, 1381, 1363, 1335, 1311, 1238, 1213, 1176, 1148, 1121, 1102, 1067, 1027 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : m/z 354 (M+NH₄⁺), 337 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₂₃H₂₈O₂ : C, 82.10 ; H, 8.39.

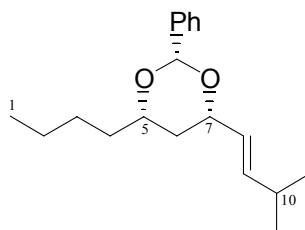
Found for C₂₃H₂₈O₂ : C, 82.37 ; H, 8.45.

346

(2*R**,4*R**,6*R**)-4-Butyl-6-(3-methylbut-1-enyl)-2-phenyl-[1,3]dioxane



To a solution of 0.07 g (158 μmol, 1.00 equiv) of a 4:1 *E/Z* mixture of vinyl sulfone **320** in 7.5 mL of 3:1 THF/MeOH at 0°C was added a few crystals of KH₂PO₄ followed by *ca.* 900 mg of 6% sodium amalgam (washed beforehand with petroleum ether). The resulting mixture was stirred at -12°C for 2 h. A second *ca.* 900 mg of 6% sodium amalgam was added and the mixture was allowed to warm up to room temperature over 2 h more before a pH 7 buffer solution was poured into the slurry. It was then filtered through a plug of celite and the filtrate was diluted with 50 mL of ether. The layers were separated and the organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 0:100, 4:96) to give 25 mg (55%) of a 92:8 *E/Z* mixture of olefin **346** as a colorless oil.



This major diastereomer could not be isolated but was characterized as the mixture mentioned above.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.54-7.52 (m, 2H, H-ar), 7.37-7.30 (m, 3H, H-ar), 5.73 (ddd, *J* = 15.5, 6.5, 1.2 Hz, 1H, H-8), 5.56 (s, 1H, CH-Ph), 5.51 (ddd, *J* = 15.5, 6.5, 1.5 Hz, 1H, H-9), 4.31-4.26 (m, 1H, H-7), 3.85-3.79 (m, 1H, H-5), 2.30 (octd, *J* = 6.5, 1.2 Hz, 1H, H-10), 1.73-1.65 (m, 2H, H-4), 1.64 (dt, *J* = 13.2, 2.6 Hz, 1H, H-6), 1.57-1.32 (m, 5H, H-2, H-3, and H-6), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, CH₃-10), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-1).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 139.5 (C-ar, C-8 or C-9), 139.1 (C-ar), 128.7, 128.3, 127.1, 126.4 (C-ar, C-8, C-9), 100.8 (CH-Ph), 77.8, 77.0 (C-5 and C-7), 37.4, 35.8 (C-4 and C-6), 30.8 (C-10), 27.3 (C-3), 22.8 (C-2), 22.3 (CH_3 -10), 14.2 (C-1).

IR (film) : 3066, 3034, 2956, 2930, 2863, 1497, 1455, 1401, 1380, 1364, 1335, 1310, 1214, 1124, 1098, 1073, 1027 cm^{-1} .

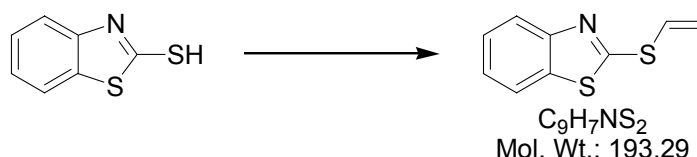
MS (DI, CI NH_3) : m/z 306 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 289 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C, 79.12 ; H, 9.78.

Found for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C, 79.46 ; H, 10.05.

347

2-Vinylsulfanylbenzothiazole¹⁷³



To a suspension of 10.0 g (60.0 mmol, 1.00 equiv) of 2-mercaptobenzothiazole in 40 mL of toluene was added 11.9 mL, (0.12 mol, 2.00 equiv) of 1-bromo-2-chloroethane, 780 mg (3.0 mmol, 0.05 equiv) of 18-crown-6 and 20.2 g (0.36 mmol, 6.00 equiv) of powdered KOH. The mixture was stirred for 6 h at *ca.* 40°C, filtered to remove the solid residues and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether) to afford 8.75 g (76%) of vinyl sulfide **347** as a yellow oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

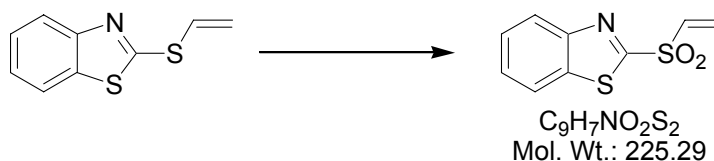
δ 7.92-7.90 (m, 1H, H-ar), 7.79-7.76 (m, 1H, H-ar), 7.46-7.41 (m, 1H, H-ar), 7.34-7.30 (m, 1H, H-ar), 7.03 (dd, $J = 17.0, 9.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.76 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 5.70 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 165.0, 153.4, 135.3 (C-ar, C=N), 126.8, 126.3, 124.6, 121.9, 121.1 (C-ar and $\text{CH}=\text{CH}_2$), 121.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

¹⁷³ Abele, E. ; Dzenitis, O. ; Rubina, K. ; Lukevics, E. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2002**, 38, 682-685.

348

2-Ethenesulfonylbenzothiazole¹⁷⁴

To a solution of 2.80 g (14.5 mmol, 1.00 equiv) of vinyl sulfide **347** in 70 mL of ethanol at 0°C was added dropwise a bright yellow solution of 2.70 g (2.17 mmol, 0.15 equiv) of ammonium molybdate (VI) tetrahydrate in 14 mL of 30% aqueous H_2O_2 and the resulting mixture was stirred at 0°C for 36 h. The ethanol was then eliminated under reduced pressure and the aqueous residue was extracted 3 times with 75 mL of dichloromethane. The combined organic phases were washed successively with a 0.2 M aqueous H_2SO_4 solution and brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated to a white solid which was recrystallized from 95% ethanol to give 2.35 g (72%) of sulfone **348** as a white solid.

mp 86-88°C (recrystallized from 95% ethanol).

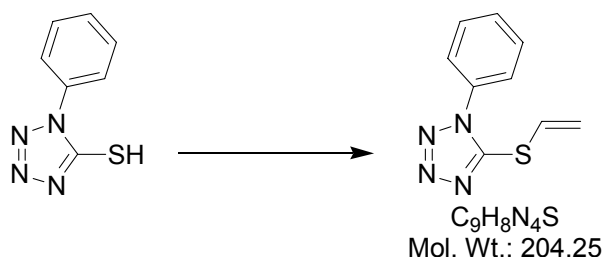
¹H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 8.23-8.21 (m, 1H, H-ar), 8.03-8.00 (m, 1H, H-ar), 7.66-7.58 (m, 2H, H-ar), 7.00 (dd, $J=16.7, 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.75 (d, $J=16.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 6.35 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$).

¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 166.0, 152.9, 137.0 (C-ar, C=N), 135.9 (C-ar or $\text{CH}=\text{CH}_2$), 132.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 128.2, 127.8, 125.6, 122.4 (C-ar, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

349

1-Phenyl-5-vinylsulfanyl-1H-tetrazole

To a suspension of 10.7 g (60.0 mmol, 1.00 equiv) of 1-phenyl-1H-tetrazole-5-thiol in 40 mL of toluene was added 11.9 mL, (0.12 mol, 2.00 equiv) of 1-bromo-2-chloroethane, 780 mg (3.0 mmol, 0.05 equiv) of 18-crown-6 and 20.2 g (0.36 mmol, 6.00 equiv) of powdered KOH. The mixture was stirred for 6 h at *ca.* 40°C, filtered to remove the solid residues and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude residue was recrystallized from toluene/petroleum ether 1:1 to give slightly impure beige crystals that were then purified by

¹⁷⁴ Prilezhaeva, E.N. ; Schmonina, L.I. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1996**, 2, 1847-1853.

flash chromatography on silica gel (dichloromethane) to afford 7.54 g (62%) of vinyl sulfide **349** as white needles.

mp 61-62°C (recrystallized from toluene/petroleum ether 1:1).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.62-7.54 (m, 5H, H-ar), 7.04 (dd, *J* = 17.2, 9.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.71 (dd, *J* = 17.2, 0.9 Hz, 1H, CH=CH_{2trans}), 5.70 (dd, *J* = 9.4, 0.9 Hz, 1H, CH=CH_{2cis}).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 152.6, 133.3 (C-ar and C=N), 130.5, 129.9, 124.3, 123.9 (C-ar, CH=CH₂), 121.0 (CH=CH₂).

IR (CCl₄) : 3063, 1595, 1500, 1462, 1413, 1388, 1331, 1316, 1277, 1262, 1246, 1176, 1160, 1087, 1074, 1048, 1031, 1014 cm⁻¹.

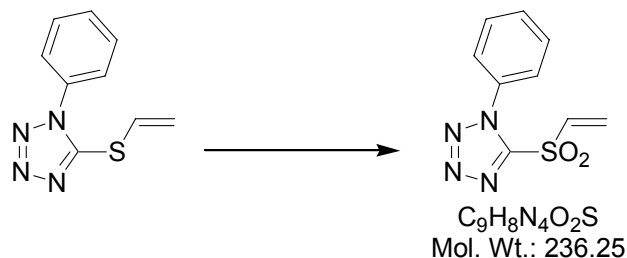
MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 222 (M+NH₄⁺), 205 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₉H₈N₄S : C, 52.92 ; H, 3.95.

Found for C₉H₈N₄S : C, 52.77 ; H, 3.99.

350

1-Ethenesulfonyl-1-phenyl-1*H*-tetrazole



To a solution of 4.75 g (23.0 mmol, 1.00 equiv) of vinyl sulfide **349** in 110 mL of ethanol at 0°C was added dropwise a bright yellow solution of 4.31 g (3.48 mmol, 0.15 equiv) of ammonium molybdate (VI) tetrahydrate in 23 mL of 30% aqueous H₂O₂ and the resulting mixture was stirred at 0°C for 40 h. The ethanol was then eliminated under reduced pressure and the aqueous residue was extracted 3 times with 80 mL of dichloromethane. The combined organic phases were washed successively with a 0.2 M aqueous H₂SO₄ solution and brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated to a white solid which was recrystallized from 95% ethanol to give 1.53 g (28%) of sulfone **350** as white crystals.

mp 70-72°C (recrystallized from 95% ethanol).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.70-7.59 (m, 5H, H-ar), 7.14 (dd, *J* = 16.7, 10.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.66 (dd, *J* = 16.7, 1.2 Hz, 1H, CH=CH_{2trans}), 6.50 (dd, *J* = 10.0, 1.2 Hz, 1H, CH=CH_{2cis}).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 154.2, (C-ar or C=N), 135.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 134.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 133.0 (C-ar or C=N), 131.6, 129.8, 125.3 (C-ar).

IR (CCl_4) : 3075, 2972, 1596, 1498, 1464, 1420, 1383, 1353, 1295, 1270, 1253, 1155, 1094, 1075, 1038, 1015 cm^{-1} .

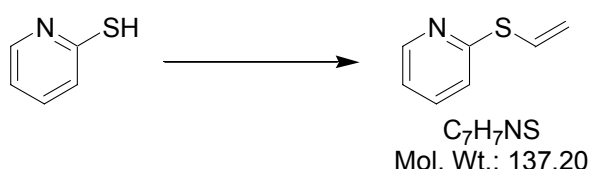
MS (DI, CI NH_3) : m/z 254 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 237 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 45.75 ; H, 3.41.

Found for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 45.71 ; H, 3.51.

351

2-Vinylsulfanylpipridine¹⁷⁵



To a yellow solution of 10.0 g (90.0 mmol, 1.00 equiv) of 2-mercaptopyridine in 60 mL of toluene was added 17.9 mL (0.18 mol, 2.00 equiv) of 1-bromo-2-chloroethane, 1.17 g (4.50 mmol, 0.05 equiv) of 18-crown-6 and 30.3 g (0.48 mmol, 6.00 equiv) of powdered KOH. The brown resulting mixture was stirred for 6 h at *ca.* 40°C, filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude black residue was distilled under reduced pressure to afford 4.25 g (34%) of vinyl sulfide **351** as a yellow oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

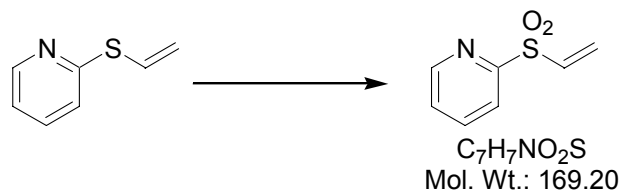
δ 8.47-8.46 (m, 1H, H-ar), 7.55-7.51 (m, 1H, H-ar), 7.21-7.19 (m, 1H, H-ar), 7.12 (dd, $J=17.0, 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.05-7.02 (m, 1H, H-ar), 5.59 (d, $J=17.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 5.53 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 157.7 (N=C-S), 149.8, 136.5, 128.0, 122.2, 120.3 (C-ar and $\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$).

¹⁷⁵ Afonin, A.V. ; Vashchenko, A.V. ; Takagi, T. ; Kimura, A. ; Fujiwara, H. *Can. J. Chem.* **1999**, 77, 416-424.

352

2-Ethenesulfonylpyridine

To a solution of 4.11 g (30.0 mmol, 1.00 equiv) of vinyl sulfide **351** in 145 mL of ethanol at 0°C was added dropwise a bright yellow solution of 5.56 g (4.50 mmol, 0.15 equiv) of ammonium molybdate (VI) tetrahydrate in 30 mL of 30% aqueous H_2O_2 and the resulting mixture was stirred at 0°C for 40 h. The ethanol was then eliminated under reduced pressure and the aqueous residue was extracted 3 times with 80 mL of dichloromethane. The combined organic phases were washed successively with a 0.2 M aqueous H_2SO_4 solution and brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/dichloromethane 0:100, 10:90, 20:80) to give 4.69 g (93%) of vinyl sulfone **352** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 8.66-8.74 (m, 1H, H-ar), 8.12-8.10 (m, 1H, H-ar), 8.04-7.99 (m, 1H, H-ar), 7.62-7.58 (m, 1H, H-ar), 6.94 (dd, $J = 16.7, 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.60 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 6.26 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 157.3 ($\text{N}=\text{C}-\text{SO}_2$), 150.2, 138.3, 135.7 (C-ar, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 130.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 127.4, 122.0 (C-ar, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

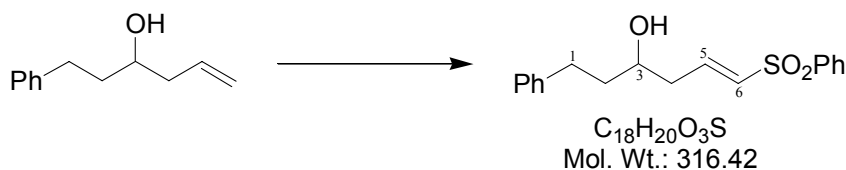
IR (film) : 3094, 3058, 1607, 1578, 1153, 1428, 1383, 1316, 1253, 1165, 1111, 1082, 1042 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 187 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 170 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$: C, 49.69 ; H, 4.17.

Found for $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$: C, 49.52 ; H, 4.26.

353

(E)-6-Benzenesulfonyl-1-phenylhex-5-en-3-ol

To a degassed solution of 57 mg (320 μmol , 1.0 equiv) of 1-phenylhex-5-en-3-ol and 110 mg (650 μmol , 2.0 equiv) of phenyl vinyl sulfone in 3 mL of dichloromethane was added 10 mg (16 μmol , 0.05 equiv) of Hoveyda-Grubbs catalyst. The resulting mixture was degassed twice

again and refluxed under argon for 21 h. The dichloromethane was then removed under reduced pressure and the crude brown residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 30:70, 50:50, 70:30) to afford 78 mg (76%) of vinyl sulfone **353** as a slightly brown oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.89-7.86 (m, 2H, H-ar), 7.64-7.69 (m, 1H, H-ar), 7.55-7.51 (m, 2H, H-ar), 7.30-7.26 (m, 2H, H-ar), 7.21-7.15 (m, 3H, H-ar), 7.03 (dt, *J* = 15.3, 7.3 Hz, 1H, H-5), 6.40 (dt, *J* = 15.3, 1.2 Hz, 1H, H-6), 3.82-3.76 (m, 1H, H-3), 2.78 (dt, *J* = 14.1, 7.3 Hz, 1H, H-1), 2.66 (dt, *J* = 14.1, 7.9 Hz, 1H, H-1), 2.47-2.33 (m, 2H, H-4), 2.05 (s, br, 1H, OH), 1.80-1.74 (m, 2H, H-2).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 143.5 (C-5), 141.4, 140.4 (C-ar), 133.5 (C-ar), 132.6 (C-6), 129.4, 128.6, 128.5, 127.7, 126.1 (C-ar), 69.5 (C-3), 39.4 (C-4), 38.9 (C-2), 31.9 (C-1).

IR (film) : 3507 (br), 3059, 3025, 2926, 2859, 1631, 1602, 1584, 1495, 1479, 1446, 1404, 1306, 1178, 1144, 1085, 1070, 1050, 1027 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 334 (M+NH₄⁺).

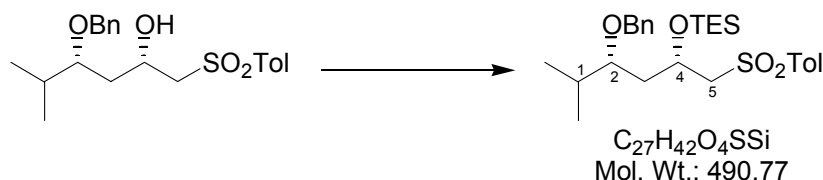
Anal. Calcd for C₁₈H₂₀O₃S : C, 68.33 ; H, 6.37.

Found for C₁₈H₂₀O₃S : C, 68.21 ; H, 6.41.

Nouvelle méthode de déprotection des éthers de triéthylsilyle

401

(1*R,3*S**)-[3-Benzoyloxy-4-methyl-1-(toluene-4-sulfonylmethyl)pentyloxy]triethylsilane**



To a colorless solution of 1.26 g (3.35 mmol, 1.00 equiv) of **211** in 70 mL of dichloromethane at room temperature was added 491 mg (4.02 mmol, 1.20 equiv) of DMAP followed by 620 μ L (3.7 mmol, 1.1 equiv) of triethylsilyl chloride and the resulting solution was stirred at room temperature for 4 h. Another 245 mg (2.01 mmol, 0.60 equiv) of DMAP and 310 μ L (1.9 mmol, 0.6 equiv) of triethylsilyl chloride was added and the mixture was stirred for a further 16 h after which 2 mL of methanol was added, followed by 20 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The organic layer was separated, extracted 3 times with 50 mL of dichloromethane and the combined organic phases were washed with water, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 20:80, 40:60) to afford 1.54 g (94%) of **401** as a colorless oil.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.72-7.69 (m, 2H, H-ar), 7.31-7.26 (m, 7H, H-ar), 4.52 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.47-4.41 (m, 1H, H-4), 4.40 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH₂-Ph), 3.44 (dd, J = 14.4, 5.3 Hz, 1H, H-5), 3.41-3.37 (m, 1H, H-2), 3.24 (dd, J = 14.4, 5.3 Hz, 1H, H-5), 2.42 (s, 3H, CH₃-Ph), 1.97 (heptd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H, H-1), 1.79 (ddd, J = 14.3, 6.9, 3.7 Hz, 1H, H-3), 1.73 (ddd, J = 14.3, 8.4, 4.3 Hz, 1H, H-3), 0.90 (t, J = 7.9 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.89 (2d, J = 6.8 Hz, 6H, CH₃-1), 0.53 (q, J = 7.9 Hz, 6H, CH₂-Si).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 144.4, 138.9, 137.8, 129.8, 128.4, 127.9, 127.7, 127.5 (C-ar), 79.9 (C-2), 71.2 (CH₂-Ph), 64.9 (C-4), 62.9 (C-5), 37.4 (C-3), 30.1 (C-1), 21.7 (CH₃-Ph), 18.3, 17.2 (CH₃-1), 6.9 (CH₃-CH₂-Si), 4.9 (CH₂-Si).

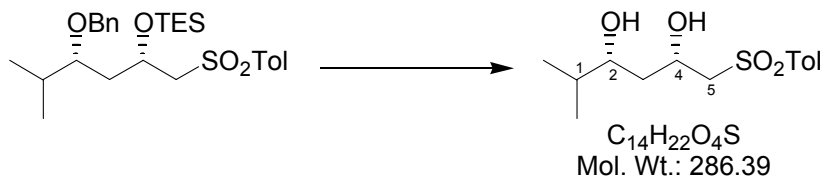
IR (film) : 3088, 3063, 3030, 2956, 2911, 2875, 1598, 1496, 1455, 1401, 1382, 1316, 1302, 1240, 1149, 1070, 1007 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : m/z 508 (M+NH₄⁺), 491 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₂₇H₄₂O₄SSi : C, 66.08 ; H, 8.63.

Found for C₂₇H₄₂O₄SSi : C, 65.87 ; H, 8.64.

402

(2*R,4*S**)-5-Methyl-1-(toluene-4-sulfonyl)hexane-2,4-diol**

To a solution of 1.48 g (3.02 mmol, 1.00 equiv) of **401** in 100 mL of absolute ethanol was added 148 mg (10 % weight) of Pd/C and the resulting suspension was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 8 h. It was then filtered through celite and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 50:50, 90:10, 100:0) to yield 605 mg (70%) of **402** as a white solid.

mp 84-85°C (recrystallized from ethyl acetate/petroleum ether).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.83-7.80 (m, 2H, H-ar), 7.41-7.38 (m, 2H, H-ar), 4.44-4.37 (m, 1H, H-4), 4.07 (s, br, 1H, OH-4), 3.68-3.63 (m, 1H, H-2), 3.32 (dd, *J* = 14.4, 9.1 Hz, 1H, H-5), 3.18 (dd, *J* = 14.4, 2.4 Hz, 1H, H-5), 2.89 (d, br, *J* = 2.4 Hz, 1H, OH-2), 2.47 (s, 3H, CH₃-Ph), 1.69-1.57 (m, 3H, H-1 and H-3), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH₃-1).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 145.3, 136.3, 130.2, 128.1 (C-ar), 76.5 (C-2), 67.2 (C-4), 62.6 (C-5), 39.1 (C-3), 34.0 (C-1), 21.8 (CH₃-Ph), 18.3, 17.4 (CH₃-1).

IR (CH₂Cl₂) : 3510 (br), 2989, 2963, 2876, 1598, 1494, 1466, 1429, 1422, 1418, 1368, 1313, 1301, 1229, 1140, 1088, 1067, 1018 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 304 (M+NH₄⁺), 287 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₁₄H₂₂O₄S : C, 58.72 ; H, 7.74.

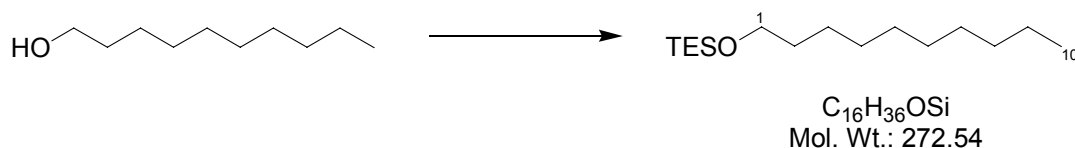
Found for C₁₄H₂₂O₄S : C, 58.73 ; H, 7.82.

*Procedures for protection of hydroxy functional groups as triethylsilyl ethers:**- Procedure A: with TESCl*

To a solution of alcohol in dichloromethane at room temperature was added 1.2-1.3 equiv of triethylamine and 0.2 equiv of DMAP followed by 1.1-1.2 equiv of triethylsilyl chloride. The resulting mixture was stirred at room temperature until completion of the reaction. Methanol was then added to quench the excess of triethylsilyl chloride, and after 30 min a saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel.

- Procedure B: with TESOTf

To a solution of alcohol in dichloromethane at -78°C was added 1.2-2.1 equiv of triethylamine followed by 1.1-1.5 equiv of triethylsilyl trifluoromethanesulfonate. The resulting mixture was stirred at -78°C until completion of the reaction. Methanol was then added to quench the excess of triethylsilyl trifluoromethanesulfonate, and after 30 min a saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel.

403**Decyloxytriethylsilane¹⁷⁶**

Procedure A, applied to 1-decanol (3.00 g, 18.9 mmol, 35 mL of dichloromethane, 1.2 equiv of triethylamine, 1.1 equiv of triethylsilyl chloride, 2 h), yielded 5.03 g (97%) of **403** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 2:98, 5:95, 10:90, 15:85).

¹H NMR (400MHz, CDCl_3) :

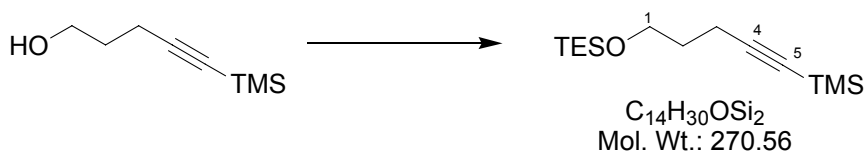
δ 3.59 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1), 1.56-1.49 (m, 2H, H-2), 1.33-1.25 (m, 14H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9), 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-10), 0.60 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{-Si}$).

¹³C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 63.1 (C-1), 33.1, 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 26.0, 22.8 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9), 14.2 (C-10), 6.9 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 4.5 ($\text{CH}_2\text{-Si}$).

¹⁷⁶ Gevorgyan, V. ; Liu, J.-X. ; Rubin, M. ; Benson, S. ; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8919-8922.

404

5-Triethylsiloxy-1-trimethylsilylpent-1-yne

Procedure A, applied to 5-trimethylsilylpent-4-yn-1-ol¹⁷⁷ (1.11 g, 7.10 mmol, 20 mL of dichloromethane, 1.2 equiv of triethylamine, 1.1 equiv of triethylsilyl chloride, 30 min), yielded 1.86 g (97%) of **404** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 0:100, 5:95, 10:90, 20:80).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 3.69 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-1), 2.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-3), 1.74-1.68 (m, 2H, H-2), 0.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.60 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, CH₂-Si), 0.13 (s, 9H, (CH₃)₃-Si).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 107.0 (C-4), 84.6 (C-5), 61.2 (C-1), 31.6 (C-2), 16.3 (C-3), 6.8 (CH₃-CH₂-Si), 4.5 (CH₂-Si), 0.2 ((CH₃)₃-Si).

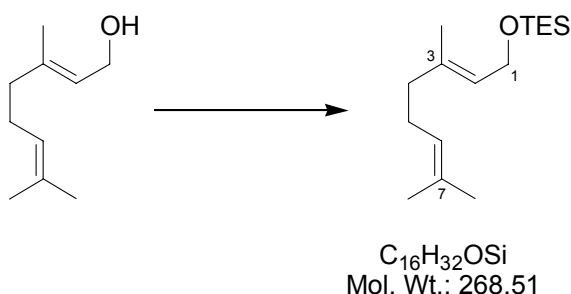
IR (film) : 2955, 2912, 2876, 2734, 2176, 1459, 1415, 1387, 1349, 1320, 1286, 1249, 1187, 1106, 1072 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 271 (M+H⁺), 133.

Anal. Calcd for C₁₄H₃₀OSi₂ : C, 62.15 ; H, 11.18.

Found for C₁₄H₃₀OSi₂ : C, 62.38 ; H, 11.11.

405

(3,7-Dimethylocta-2,6-dienyloxy)triethylsilane¹⁷⁸

Procedure A, applied to geraniol (966 mg, 6.26 mmol, 18 mL of dichloromethane, 1.2 equiv of triethylamine, 1.1 equiv of triethylsilyl chloride, 15 min), yielded 1.52 g (90%) of **405** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 0:100, 5:95, 10:90).

¹⁷⁷ Yamada, H. ; Sodeoka, M. ; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4569-4574.

¹⁷⁸ Kira, K. ; Tanda, H. ; Hamajina, A. ; Baba, T. ; Takai, S. ; Isobe, M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6485-6492.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

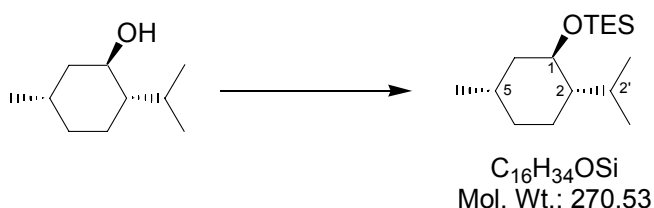
δ 5.35-5.31 (m, 1H, H-2), 5.12-5.08 (m, 1H, H-6), 4.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-1), 2.13-2.07 (m, 2H, H-5), 2.03-1.99 (m, 2H, H-4), 1.68, 1.64, 1.60 (3s, 9H, CH₃), 0.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.62 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, CH₂-Si).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 137.2, 131.6 (C-3, C-7), 124.3, 124.2 (C-2, C-6), 59.9 (C-1), 39.7, 26.4 (C-4, C-5), 25.7, 17.7, 16.4 (CH₃), 6.8 (CH₃-CH₂-Si), 4.6 (CH₂-Si).

406

(1*R,2*S**,5*S**)-Triethyl-(2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)silane**



Procedure B, applied to (+/-)-isomenthol (335 mg, 2.23 mmol, 3 mL of dichloromethane, 1.2 equiv of triethylamine, 1.1 equiv of triethylsilyl trifluoromethanesulfonate, 2 h), yielded 555 mg (92%) of **406** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 0:100, 2:98, 10:90, 20:80).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 3.83 (td, *J* = 6.6, 3.7 Hz, 1H, H-1), 1.98-1.83 (m, 2H, H-5, H-2'), 1.66-1.59 (m, 1H, H-3), 1.50-1.30 (m, 4H, H-2, H-3, H-6), 1.21-1.09 (m, 2H, H-4), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.58 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, CH₂-Si).

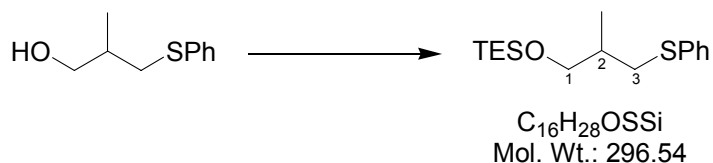
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 68.6 (C-1), 49.6 (C-2), 40.2, 30.5 (CH₂), 27.4, 25.9, 21.4, 20.8 (CH, CH₃), 20.1 (CH₂), 7.1 (CH₃-CH₂-Si), 5.3 (CH₂-Si).

IR (film) : 3075, 3065, 3026, 2952, 2911, 2875, 1640, 1603, 1496, 1455, 1433, 1414, 1367, 1238, 1092, 1061, 1004 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 271 (M+H⁺), 133.

407

Triethyl-(2-methyl-3-phenylsulfonylpropoxy)silane

Procedure A, applied to 2-methyl-3-phenylsulfonylpropan-1-ol¹⁷⁹ (1.09 g, 5.98 mmol, 20 mL of dichloromethane, 1.2 equiv of triethylamine, 1.1 equiv of triethylsilyl chloride, 30 min), yielded 1.68 g (95%) of **407** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 0:100, 2:98, 5:95, 10:90).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.34-7.31 (m, 2H, H-ar), 7.26-7.22 (m, 2H, H-ar), 7.14-7.10 (m, 1H, H-ar), 3.58 (dd, *J* = 9.9, 5.3 Hz, 1H, H-1), 3.52 (dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 1H, H-1), 3.17 (dd, *J* = 13.0, 5.6 Hz, 1H, H-3), 2.68 (dd, *J* = 13.0, 7.6 Hz, 1H, H-3), 1.96-1.85 (m, 1H, H-2), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 0.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.59 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, CH₂-Si).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 137.5, 128.8, 128.5, 125.5 (C-ar), 66.6 (C-1), 37.0 (C-3), 36.0 (C-2), 16.4 (CH₃), 6.9 (CH₃-CH₂-Si), 4.5 (CH₂-Si).

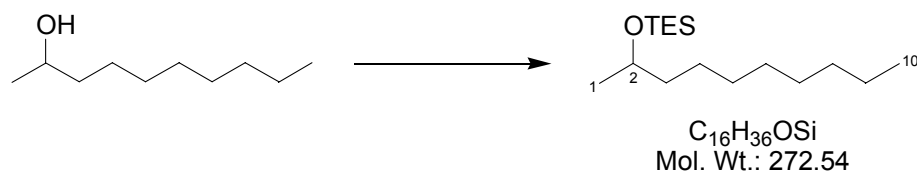
IR (film) : 3059, 2955, 2910, 2875, 2733, 1585, 1480, 1458, 1438, 1411, 1386, 1268, 1238, 1144, 1090, 1016 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 296(M+H⁺), 133.

Anal. Calcd for C₁₆H₂₈OSSi : C, 64.80 ; H, 9.52.

Found for C₁₆H₂₈OSSi : C, 64.96 ; H, 9.45.

408

Triethyl-(1-methylnonyloxy)silane¹⁸⁰

Procedure B, applied to 2-decanol (985 mg, 6.22 mmol, 10 mL of dichloromethane, 1.2 equiv of triethylamine, 1.1 equiv of triethylsilyl trifluoromethanesulfonate, 45 min), yielded 1.26 g

¹⁷⁹ Nordin, O. ; Nguyen, B.-V. ; Vörde, C. ; Hedenström, E. ; Högberg, H.-E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 367-376.

¹⁸⁰ Cherkezishvili, K. I. ; Gverdtsiteli, I. M. ; Taktakishvili, M. O. *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1976**, 46, 1278-1281.

(74%) of **408** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 0:100, 5:95, 10:90).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

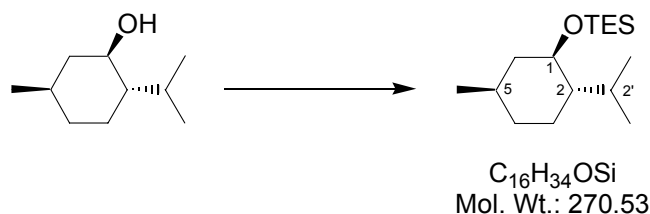
δ 3.83-3.73 (m, 1H, H-2), 1.50-1.21 (m, 12H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8 and H-9), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-1), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-10), 0.60 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, CH₂-Si).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 68.6 (C-2), 40.0 (C-3), 32.1, 29.9, 29.8, 29.5, 26.0 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9), 24.0 (C-1), 22.8 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9), 14.2 (C-10), 7.0 (CH₃-CH₂-Si), 5.1 (CH₂-Si).

409

(1*R,2*S**,5*R**)-Triethyl-(2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)silane = (+/-)-menthoxytriethylsilane**



Procedure B, applied to (+/-)-menthol (631 mg, 4.20 mmol, 5 mL of dichloromethane, 1.2 equiv of triethylamine, 1.1 equiv of triethylsilyl trifluoromethanesulfonate, 2 h), yielded 1.04 g (92%) of **409** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 0:100, 2:98, 10:90, 20:80).

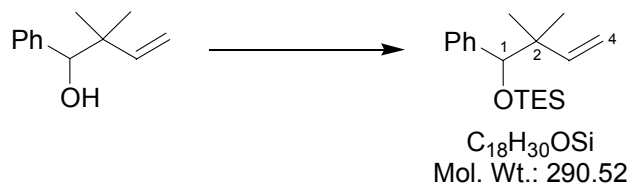
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 3.40 (td, *J* = 10.3 Hz, 1H, H-1), 2.22 (heptd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 1H, H-2'), 1.87 (dtd, *J* = 12.3, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 1H), 1.18-1.10 (m, 1H), 1.05-0.93 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 0.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 0.64-0.57 (m, 6H, CH₂-Si).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 72.4 (C-1), 50.3 (C-2), 45.7 (C-6), 34.7 (C-4), 31.9, 25.2 (C-5, C-2'), 23.0 (C-3), 22.5, 21.4, 16.0 (CH₃), 7.1 (CH₃-CH₂-Si), 5.4 (CH₂-Si).

410

(2,2-Dimethyl-1-phenylbut-3-enyloxy)triethylsilane

Procedure A, applied to 2,2-dimethyl-1-phenylbut-3-en-1-ol¹⁸¹ (1.31 g, 7.43 mmol, 30 mL of dichloromethane, 1.3 equiv of triethylamine, 1.2 equiv of triethylsilyl chloride, 8 h), yielded 2.16 g (100%) of **410** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 0:100, 5:95, 10:90).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.24-7.18 (m, 5H, H-ar), 5.93 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H, H-3), 4.93 (dd, $J = 10.8, 1.5$ Hz, 1H, H-4_{cis}), 4.84 (dd, $J = 17.6, 1.5$ Hz, 1H, H-4_{trans}), 4.35 (s, 1H, H-1), 0.97, 0.95 (2s, 6H, CH₃), 0.84 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.45 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, CH₂-Si).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 145.7 (C-3), 142.5 (C-ar), 128.2, 127.1, 127.0 (C-ar), 111.9 (C-4), 82.3 (C-1), 42.7 (C-2), 23.7, 23.1 (CH₃), 6.9 (CH₃-CH₂-Si), 5.0 (CH₂-Si).

IR (film) : 3083, 3063, 3028, 2957, 2911, 2876, 1638, 1602, 1492, 1453, 1413, 1377, 1358, 1238, 1197, 1091, 1067, 1006 cm⁻¹.

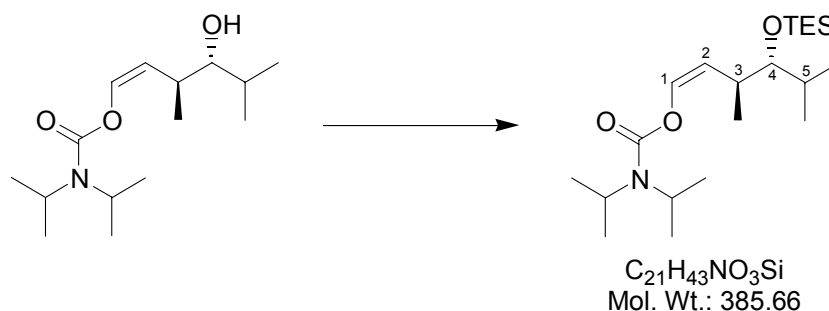
MS (DI, CI NH₃) : m/z 291 (M+H⁺) 133.

Anal. Calcd for C₁₈H₃₀OSi : C, 74.42 ; H, 10.41.

Found for C₁₈H₃₀OSi : C, 74.52 ; H, 10.54.

¹⁸¹ Rieke, R. D. ; Klein, W. R. ; Wu, T. C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2492-2500.

411

(1*Z*,3*R,4*S**)-3,5-Dimethyl-4-triethylsiloxyhex-1-enyl-*N,N*-diisopropylcarbamate¹⁸²**

Procedure B, applied to (1*Z*,3*R**,4*S**)-4-hydroxy-3,5-dimethylhex-1-enyl-*N,N*-diisopropylcarbamate¹⁸² (1.10 g, 4.05 mmol, 20 mL of dichloromethane, 1.2 equiv of triethylamine, 1.1 equiv of triethylsilyl trifluoromethanesulfonate, 30 min at -78°C then 15 min at room temperature), yielded 1.54 g (99%) of **411** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 5:95, 10:90, 20:80).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 6.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-1), 4.87 (dd, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 1H, H-2), 4.11 (s, br, 1H, CH-N), 3.81 (s, br, 1H, CH-N), 3.29 (dd, *J* = 6.1, 3.5 Hz, 1H, H-4), 2.88 (dq, *J* = 10.0, 6.8, 3.5 Hz, 1H, H-3), 1.75 (oct, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-5), 1.24 (s, br, 12H, (CH₃)₂CH-N), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃-3), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.88, 0.85 (2d, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH₃-5), 0.61 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, CH₂-Si).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 153.1 (CO), 134.4 (C-1), 113.2 (C-2), 81.5 (C-4), 46.7, 45.6 (CH-N), 33.6, 32.7 (C-3, C-5), 21.5, 20.4 ((CH₃)₂CH-N), 19.5, 19.4 (CH₃-5), 18.6 (CH₃-3), 7.2 (CH₃-CH₂-Si), 5.6 (CH₂-Si).

412

(1,5-Dimethyl-1-vinylhex-4-enyloxy)triethylsilane¹⁸³

Procedure B, applied to (+/-)-linalool (1.05 g, 6.81 mmol, 8 mL of dichloromethane, 2.1 equiv of triethylamine, 1.5 equiv of triethylsilyl trifluoromethanesulfonate, 2 h), yielded 1.72 g (94%) of **412** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 0:100, 2:98, 10:90, 20:80).

¹⁸² Grimaud, L. ; de Mesmay, R. ; Prunet, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 419-421.

¹⁸³ Yoshii, E. ; Takeda, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4586-4588.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

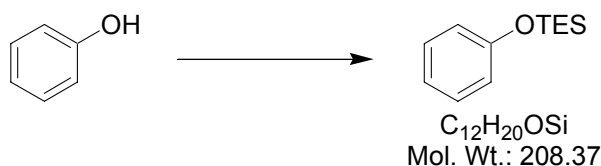
δ 5.85 (dd, $J = 17.2, 10.7$ Hz, 1H, H-2), 5.14 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H, H-1_{trans}), 5.12-5.07 (m, 1H, H-6), 4.99 (dd, $J = 10.7, 1.7$ Hz, 1H, H-1_{cis}), 2.07-1.90 (m, 2H, H-5), 1.67, 1.59 (2s, 6H, CH_3 -7), 1.50-1.45 (m, 2H, H-4) 1.29 (s, 3H, CH_3 -3), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, CH_3 - CH_2 -Si), 0.58 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, CH_2 -Si).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 145.7 (C-2), 131.2 (C-7), 124.9 (C-6), 111.8 (C-1), 75.5 (C-3), 43.9 (C-4), 27.5, 25.8 (CH_3 -7), 23.0 (C-5), 17.7 (CH_3 -3), 7.2 (CH_3 - CH_2 -Si), 6.9 (CH_2 -Si).

413

Triethylphenoxysilane¹⁸⁴



Procedure A, applied to phenol (611 mg, 6.49 mmol, 15 mL of dichloromethane, 1.2 equiv of triethylamine, 1.1 equiv of triethylsilyl chloride, 30 min), yielded 1.34 g (99%) of **413** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 0:100, 5:95, 10:90).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

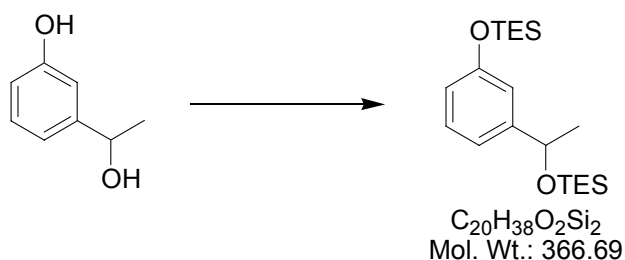
δ 7.23-7.19 (m, 2H, H-ar), 6.95-6.93 (m, 1H, H-ar), 6.86-6.84 (m, 2H, H-ar), 1.00 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, CH_3 - CH_2 -Si), 0.74 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H, CH_2 -Si).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 155.7, 129.5, 121.3, 120.1 (C-ar), 6.7 (CH_3 - CH_2 -Si), 5.1 (CH_2 -Si).

414

1-Triethylsiloxy-3-(1-triethylsiloxyethyl)benzene



To a solution of 438 mg (3.17 mmol, 1.00 equiv) of 3-(1-hydroxyethyl)phenol¹⁸⁵ in 30 mL of acetonitrile was added 1.1 mL (7.6 mmol, 2.4 equiv) of triethylamine and 77 mg (630 μmol ,

¹⁸⁴ Gevorgyan, V. ; Rubin, M. ; Benson, S. ; Liu, J.-X. ; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6179-6186.

¹⁸⁵ Elliger, C. A. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1315-1324.

0.2 equiv) of DMAP followed by 1.2 mL (7.0 mmol, 2.2 equiv) of triethylsilyl chloride. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h after which 2 mL of methanol was added to quench the excess of triethylsilyl chloride. After 10 min, 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution was added and the mixture was diluted with 100 mL of dichloromethane. The organic layer was separated, washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 0:100, 2:98, 5:95) to afford 234 mg (20%) of **414** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.16-7.13 (m, 1H, H-ar), 6.91-6.87 (m, 2H, H-ar), 6.72-6.69 (m, 1H, H-ar), 4.80 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH-OTES), 1.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 0.91 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 0.74 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{-Si}$), 0.60-0.53 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

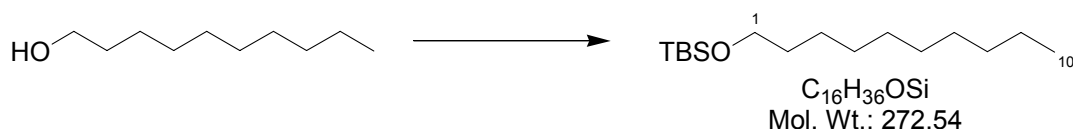
δ 155.6, 148.8, 129.1, 118.4, 118.4, 117.0 (C-ar), 70.5 (CH-OTES), 27.3 (CH_3), 6.9, 6.7 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 5.1, 4.9 ($\text{CH}_2\text{-Si}$).

IR (film) : 3027, 2955, 2911, 2876, 2803, 1603, 1586, 1483, 1458, 1442, 1414, 1368, 1351, 1309, 1277, 1241, 1173, 1156, 1094, 1070, 1037, 1004 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 384 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 367 ($\text{M}+\text{H}^+$).

415

tert-Butyldecyloxydimethylsilane¹⁸⁶



To a colorless solution of 3.00 g (18.9 mmol, 1.00 equiv) of 1-decanol in 35 mL of dichloromethane at room temperature was added 3.2 mL (23 mmol, 1.2 equiv) of triethylamine and 463 mg of DMAP (3.79 mmol, 0.20 equiv) followed by 3.14 g (20.8 mmol, 1.10 equiv) of *tert*-butyldimethylsilyl chloride. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h 30 min. It was then treated with 2 mL of methanol and after 15 min stirring, 20 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 70 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 0:100, 5:95, 10:90) to afford 4.80 g (93%) of **415** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 3.61 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1), 1.55-1.49 (m, 2H, H-2), 1.33-1.24 (m, 14H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9), 0.90 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-10), 0.06 (2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

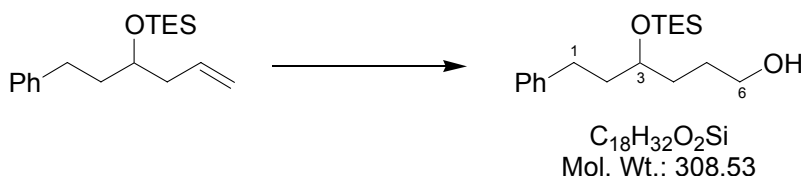
¹⁸⁶ Gopinath, R. ; Patel, B.K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4177-4180.

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 63.5 (C-1), 33.0, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 25.9, 22.8 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9), 26.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 18.5 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 14.3 (C-10), 5.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

416

6-Phenyl-4-triethylsilanyloxyhexan-1-ol



To a colorless solution of 4.00 g (13.8 mmol, 1.00 equiv) of olefine **418** in 50 mL of THF at 0°C was added 14 mL (14 mmol, 1.0 equiv) of a 1 M solution of $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ and the resulting solution was stirred at 0°C for 2 h. It was then treated with 60 mL of a 3 M aqueous solution of NaOH and 60 mL of a 30% aqueous H_2O_2 solution. The mixture was then stirred for 14 h at room temperature to ensure completion of the oxidation and 100 mL of water was added. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 150 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50) to afford 3.25 g (76%) of **416** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.30-7.25 (m, 2H, H-ar), 7.19-7.15 (m, 3H, H-ar), 3.79 (quint, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-3), 3.68-3.58 (m, 2H, H-6), 2.72-2.55 (m, 2H, H-1), 2.28 (s, br, 1H, OH), 1.84-1.78 (m, 2H, H-2), 1.69-1.57 (m, 4H, H-4, H-5), 0.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 0.62 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{-Si}$).

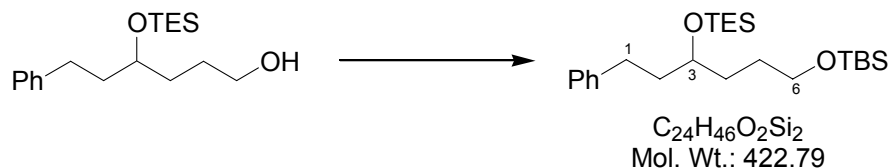
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 142.4, 128.5, 128.4, 125.8 (C-ar), 71.8 (C-3), 63.2 (C-6), 38.6, 33.5, 32.0, 28.3 (C-1, C-2, C-4, C-5), 7.0 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 5.1 ($\text{CH}_2\text{-Si}$).

IR (film) : 3346 (br), 3084, 3061, 3026, 2951, 2911, 2875, 1603, 1496, 1455, 1414, 1377, 1238, 1097, 1059, 1007 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 309 ($\text{M}+\text{H}^+$), 194, 178.

417

[6-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-3-triethylsiloxyhexyl]benzene

To a colorless solution of 1.82 g (5.90 mmol, 1.00 equiv) of **417** in 20 mL of dichloromethane at room temperature was added 990 μL (7.1 mmol, 1.2 equiv) of triethylamine and 144 mg of DMAP (1.18 mmol, 0.20 equiv) followed by 978 mg (6.49 mmol, 1.10 equiv) of *tert*-butyldimethylsilyl chloride. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. It was then treated with 1 mL of methanol and after 15 min stirring, 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with 20 mL of ether and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 0:100, 2:98, 5:95, 10:90) to yield 2.38 g (96%) of **417** as a colorless oil.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.30-7.16 (m, 5H, H-ar), 3.77-3.72 (m, 1H, H-3), 3.63-3.60 (m, 2H, H-6), 2.75-2.67 (m, 1H, H-1), 2.64-2.57 (m, 1H, H-1), 1.82-1.71 (m, 2H, H-2), 1.62-1.51 (m, 4H, H-4, H-5), 0.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 0.90 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.61 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{-Si}$), 0.05 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 142.8, 128.4, 125.8 (C-ar), 72.0 (C-3), 63.4 (C-6), 39.1, 33.5, 31.9, 28.8 (C-1, C-2, C-4, C-5), 26.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 18.5 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 7.1 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 5.2 ($\text{CH}_2\text{-Si}$), -5.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

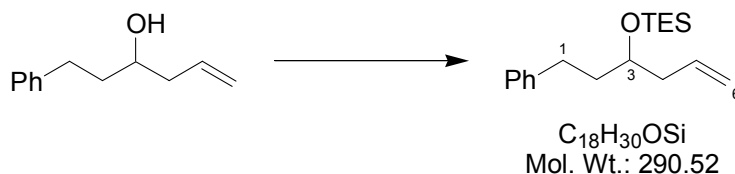
IR (film) : 3085, 3082, 3026, 2953, 2876, 2857, 2734, 1604, 1496, 1471, 1461, 1414, 1385, 1360, 1255, 1204, 1096, 1065, 1006 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 423 ($\text{M}+\text{H}^+$), 133.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{Si}_2$: C, 68.18 ; H, 10.97.

Found for $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{Si}_2$: C, 68.01; H, 11.08.

418

Triethyl-(1-phenethylbut-3-enyloxy)silane

Procedure A, applied to 1-phenylhex-5-en-3-ol¹⁶⁹ (2.69 g, 15.3 mmol, 50 mL of dichloromethane, 1.3 equiv of triethylamine, 1.2 equiv of triethylsilyl chloride, 14 h), yielded 4.37 g (99%) of **418** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 0:100, 5:95, 10:90).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.29-7.25 (m, 2H, H-ar), 7.19-7.16 (m, 3H, H-ar), 5.82 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H, H-5), 5.11-5.01 (m, 2H, H-6), 3.80-3.74 (m, 1H, H-3), 2.72 (ddd, *J* = 13.6, 10.8, 5.9 Hz, 1H, H-4), 2.61 (ddd, *J* = 13.6, 10.8, 5.6 Hz, 1H, H-4), 2.28 (dd, *J* = 7.1, 6.0 Hz, 2H, H-1), 1.84-1.68 (m, 2H, H-2), 0.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.62 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, CH₂-Si).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 142.7 (C-ar), 135.2, 128.5, 125.8, (C-ar, C-5), 117.1 (C-6), 71.7 (C-3), 42.1 (C-4), 38.8 (C-2), 31.9 (C-1), 7.1(CH₃-CH₂-Si), 5.2 (CH₂-Si).

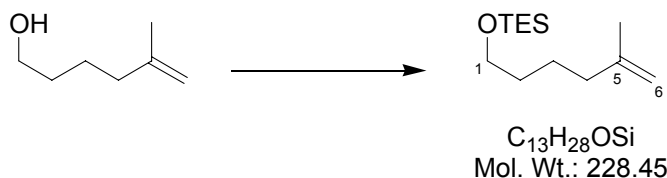
IR (film) : 3075, 3065, 3026, 2952, 2911, 2875, 1640, 1603, 1496, 1455, 1433, 1414, 1367, 1238, 1092, 1061, 1004 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 308 (M+NH₄⁺), 291 (M+H⁺), 133.

Anal. Calcd for C₁₈H₃₀OSi : C, 74.42 ; H, 10.41.

Found for C₁₈H₃₀OSi : C, 74.27 ; H, 10.33.

419

Triethyl-(5-methylhex-5-enyloxy)silane

Procedure A, applied to 5-methylhex-5-en-1-ol¹⁸⁷ (857 mg, 7.51 mmol, 30 mL of dichloromethane, 1.3 equiv of triethylamine, 1.1 equiv of triethylsilyl chloride, 2 h), yielded 1.64 g (96%) of **419** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 0:100, 2:98, 5:95, 10:90).

¹⁸⁷ Julia, S. ; Gueremy, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 2994-3001.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 4.69 (s, br, 1H, H-6), 4.67 (s, br, 1H, H-6), 3.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-1), 2.02 (t, br, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-4), 1.71 (s, 3H, CH₃), 1.57-1.44 (m, 4H, H-2, H-3), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.60 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, CH₂-Si).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 146.0 (C-5), 109.9 (C-6), 62.9 (C-1), 37.7, 32.6, 24.0 (C-2, C-3, C-4), 22.4 (CH₃), 6.9 (CH₃-CH₂-Si), 4.5 (CH₂-Si).

IR (film) : 3074, 2953, 2911, 2876, 2733, 1650, 1458, 1415, 1375, 1238, 1170, 1105, 1015 cm⁻¹.

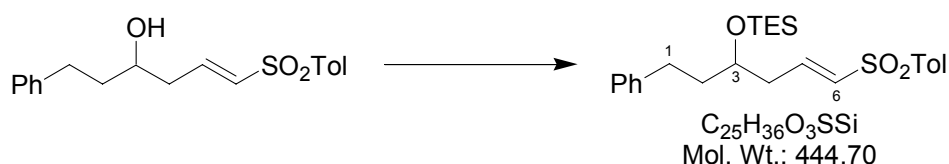
MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 228 (M+H⁺), 133.

Anal. Calcd for C₁₃H₂₈OSi : C, 68.35 ; H, 12.35.

Found for C₁₃H₂₈OSi : C, 68.03 ; H, 12.31.

420

(*E*)-Triethyl-[1-phenethyl-4-toluene-4-sulfonyl]but-3-enyloxy]silane



Procedure A, applied to **201** (1.50 g, 4.54 mmol, 20 mL of dichloromethane, 1.3 equiv of triethylamine, 1.2 equiv of triethylsilyl chloride, 16 h), yielded 1.85 g (92%) of **420** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 5:95, 10:90, 30:70, 40:60).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :

δ 7.76-7.74 (m, 2H, H-ar), 7.32-7.14 (m, 5H, H-ar), 7.11-7.09 (m, 2H, H-ar), 6.96 (dt, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H, H-5), 6.34 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-6), 3.86 (quint, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-3), 2.68-2.52 (m, 2H, H-1), 2.49-2.34 (m, 2H, H-4), 2.43 (s, 3H, CH₃-Ph), 1.78-1.68 (m, 2H, H-2), 0.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.57 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, CH₂-Si).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) :

δ 144.3 (C-ar), 142.9 (C-5), 141.8, 137.7 (C-ar), 132.8, 130.0, 128.5, 128.3, 127.8, 126.0 (C-ar, C-6), 70.4 (C-3), 39.3, 39.2 (C-2, C-4), 31.6 (C-1), 21.7 (CH₃-Ph), 7.0 (CH₃-CH₂-Si), 5.0 (CH₂-Si).

IR (film) : 3084, 3061, 3026, 2952, 2911, 2875, 1635, 1597, 1495, 1455, 1413, 1377, 1319, 1302, 1238, 1082, 1145, 1086, 1004 cm⁻¹.

MS (DI, CI NH₃) : *m/z* 462 (M+NH₄⁺), 445 (M+H⁺).

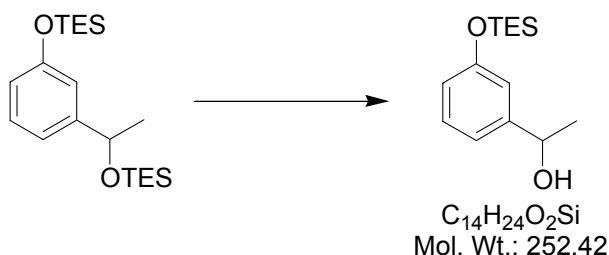
Anal. Calcd for C₂₅H₃₆O₃SSi : C, 67.52; H, 8.16.

Found for C₂₅H₃₆O₃SSi : C, 67.56; H, 8.21.

General procedure for triethylsilyl ether deprotection using Pd/C:

To a solution of triethylsilyl ether (0.8-1.0 mmol) in 3 mL of methanol or ethanol was added 10% weight Pd/C (10% Pd). The resulting suspension was stirred at room temperature or refluxed until completion of the reaction. It was then filtered through a plug of celite to remove palladium and charcoal residues and the resulting filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel.

All alcohols obtained - but 421 and 422 - were commercially available or previously described in the literature.

421**1-(3-Triethylsiloxyphenyl)ethanol**

The general procedure applied to **414** (134 mg, 365 μmol , 3 mL of methanol, 13.7 mg of Pd/C, 5 h at room temperature) yielded 78 mg (85%) of the expected secondary alcohol **421** as a clear oil and 4 mg (8%) of the diol after flash chromatography (ether/petroleum ether 10:90, 30:70, 50:50, 100:0).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.21-7.17 (m, 1H, H-ar), 6.95-6.93 (m, 1H, H-ar), 6.88-6.87 (m, 1H, H-ar), 6.76-6.74 (m, 1H, H-ar), 4.82 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH-OH), 1.96 (s, br, 1H, OH), 1.46 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 0.74 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{-Si}$).

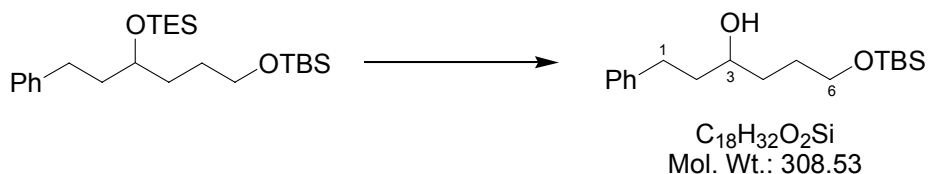
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

δ 155.9, 147.7, 129.5, 118.9, 118.3, 117.0 (C-ar), 70.3 (CH-OH), 25.2 (CH_3), 6.7 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 5.1 ($\text{CH}_2\text{-Si}$).

IR (film) : 3342 (br), 3029, 2957, 2912, 2877, 1603, 1585, 1484, 1443, 1414, 1367, 1277, 1242, 1170, 1156, 1103, 1070, 1003 cm^{-1} .

MS (DI, CI NH_3) : m/z 270 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 252 ($\text{M}+\text{NH}_4^+-\text{H}_2\text{O}$).

422

6-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-1-phenylhexan-3-ol

The general procedure applied to **417** (384 mg, 908 μmol , 3 mL of methanol, 38.2 mg of Pd/C, 5 h at room temperature) yielded 275 mg (95%) of **422** as a colorless oil after flash chromatography (ether/petroleum ether 20:80, 50:50).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) :

δ 7.30-7.25 (m, 2H, H-ar), 7.22-7.15 (m, 3H, H-ar), 3.70-3.60 (m, 3H, H-3, H-6), 2.80 (ddd, $J = 13.9, 9.1, 6.3$ Hz, 1H, H-1), 2.73-2.64 (m, 2H, H-1, OH), 1.82-1.73 (m, 2H, H-2), 1.70-1.61 (m, 3H, H-4, H-5), 1.55-1.44 (m, 1H, H-4 or H-5), 0.90 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 0.06 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

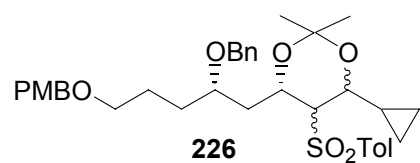
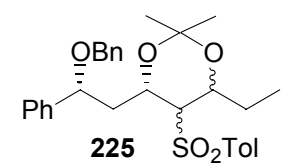
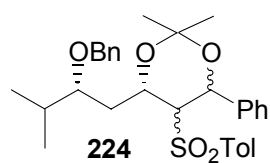
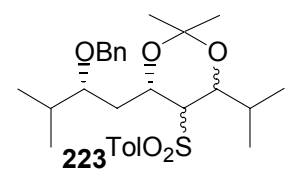
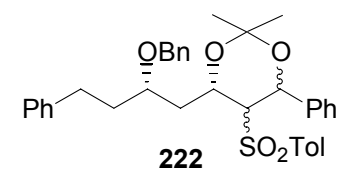
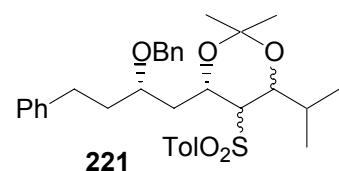
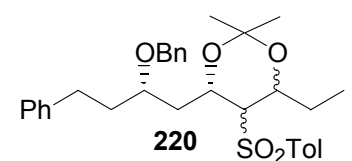
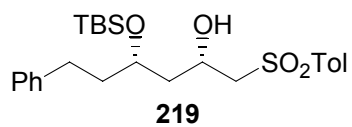
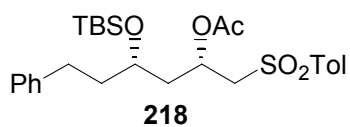
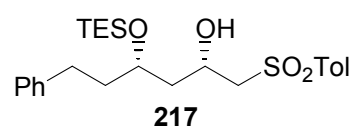
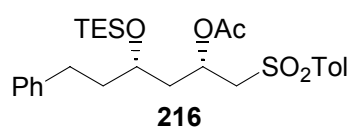
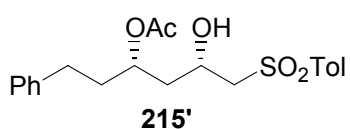
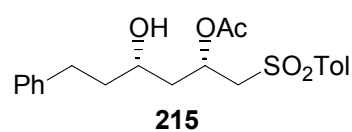
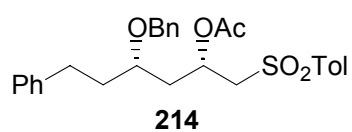
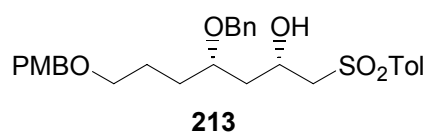
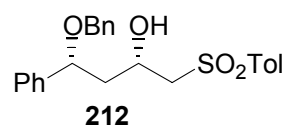
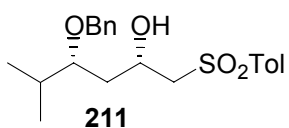
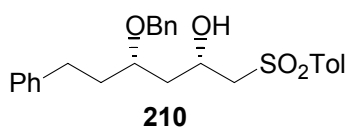
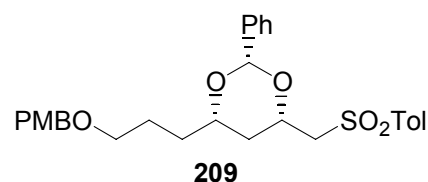
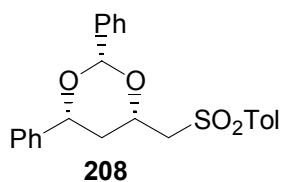
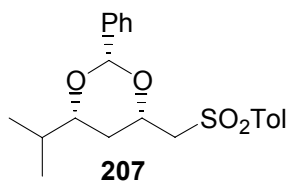
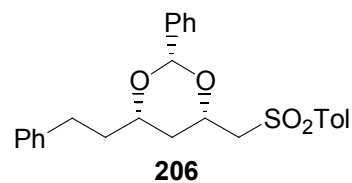
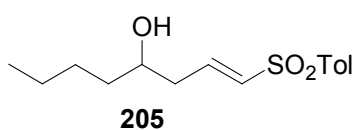
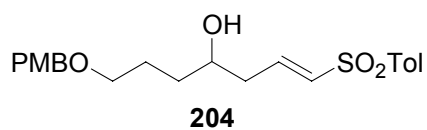
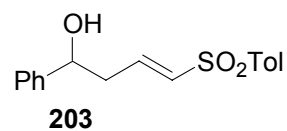
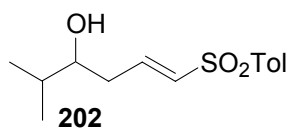
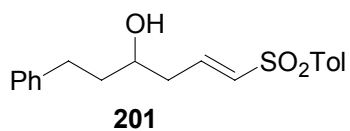
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) :

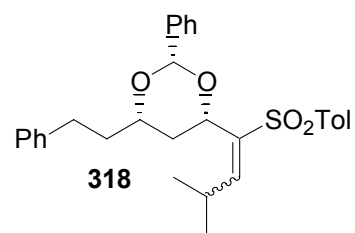
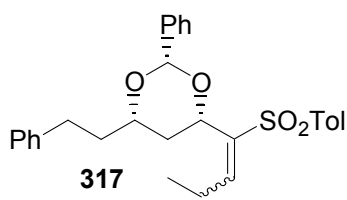
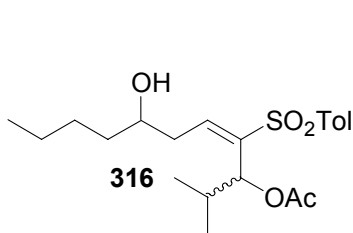
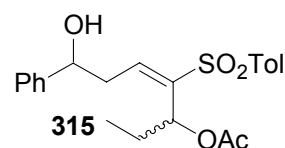
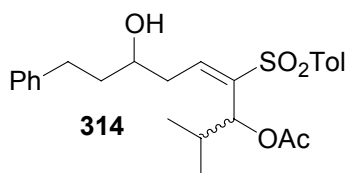
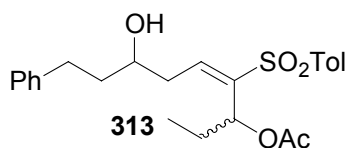
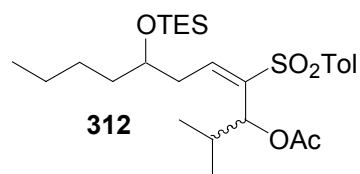
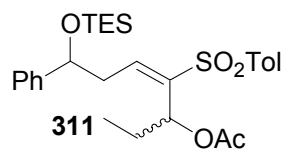
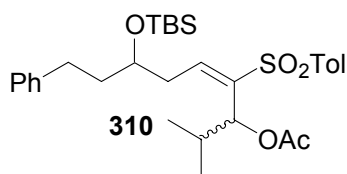
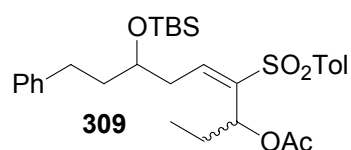
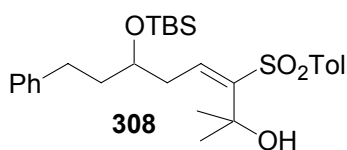
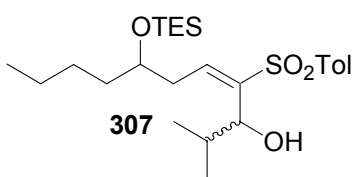
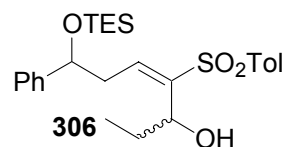
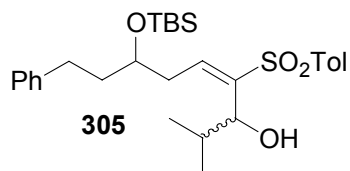
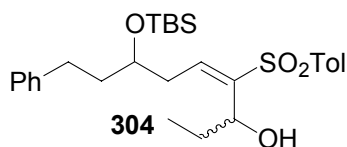
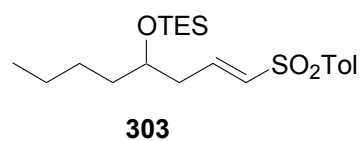
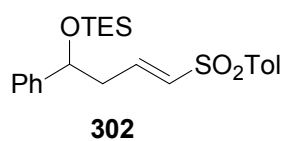
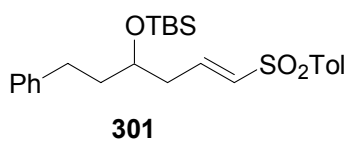
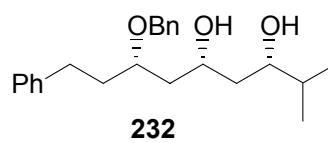
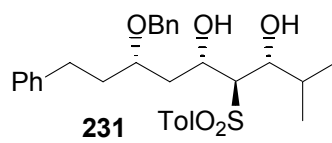
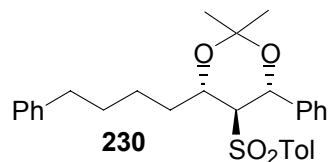
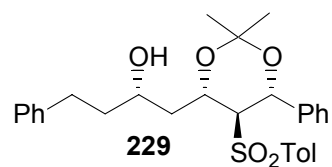
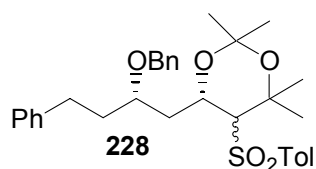
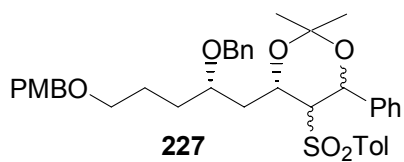
δ 142.5, 128.6, 128.4, 125.8 (C-ar), 70.8 (C-3), 63.7 (C-6), 39.2, 35.1, 32.3, 29.2 (C-1, C-2, C-4, C-5), 26.0 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 18.4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), -5.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

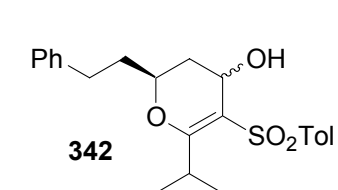
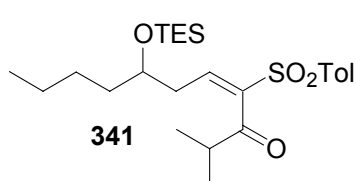
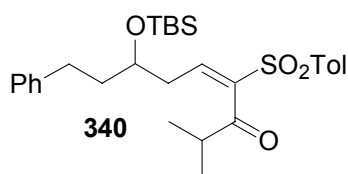
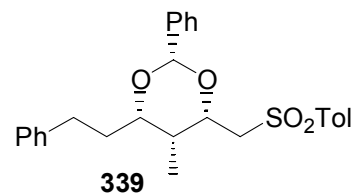
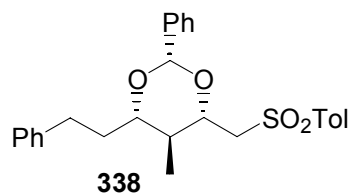
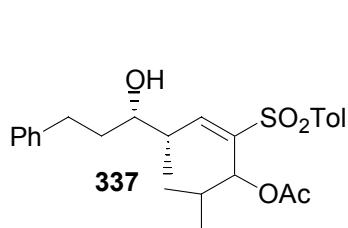
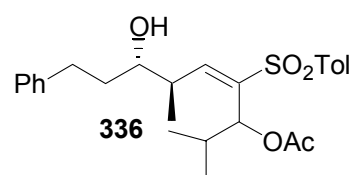
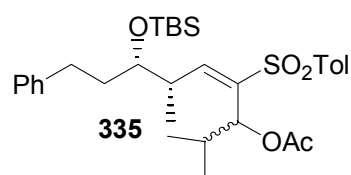
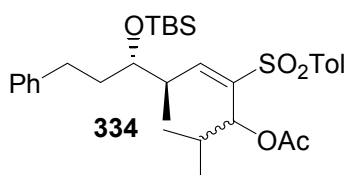
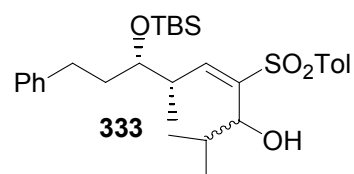
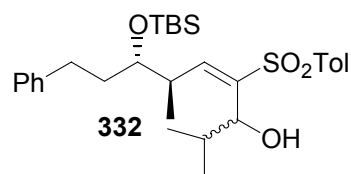
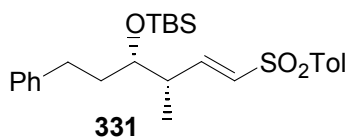
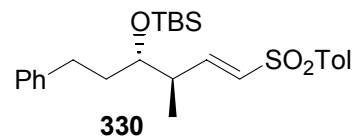
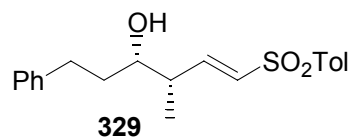
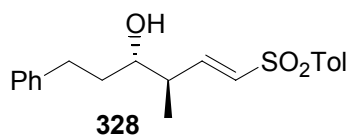
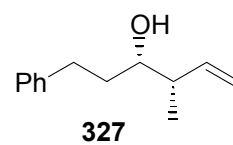
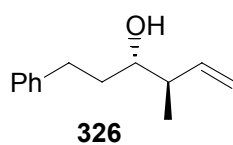
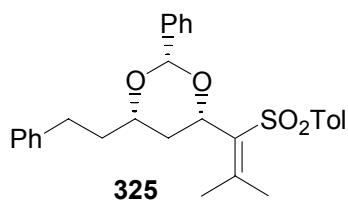
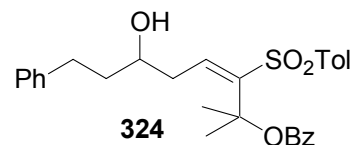
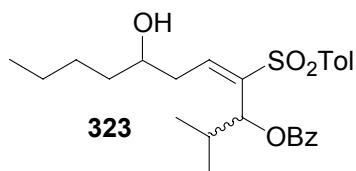
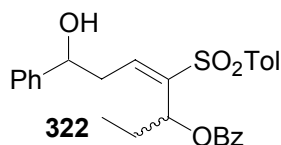
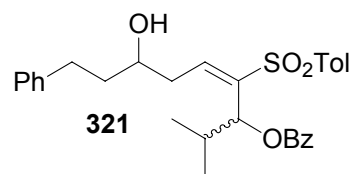
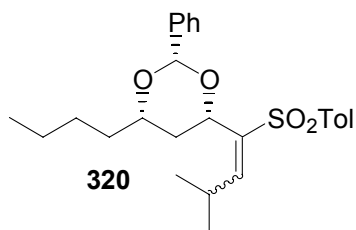
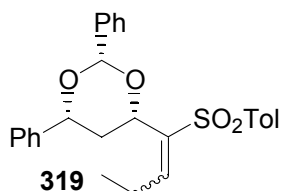
IR (film) : 3360 (br), 3085, 3062, 3026, 2950, 2926, 2856, 1603, 1496, 1471, 1454, 1387, 1360, 1255, 1097, 1031, 1005 cm^{-1} .

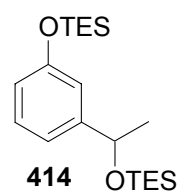
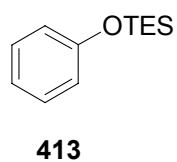
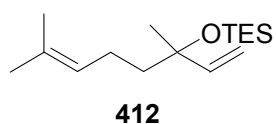
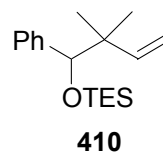
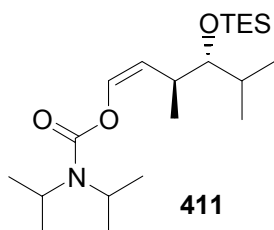
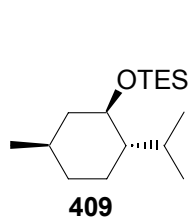
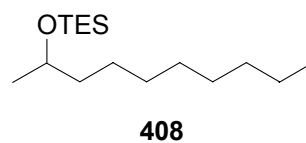
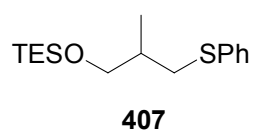
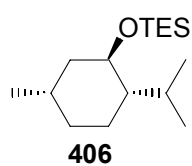
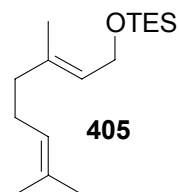
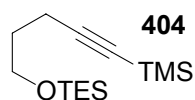
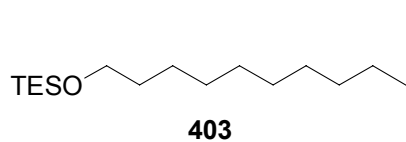
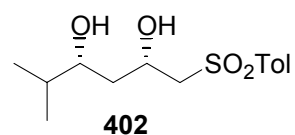
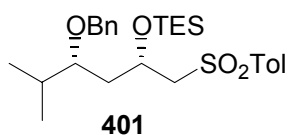
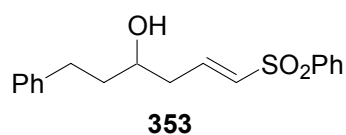
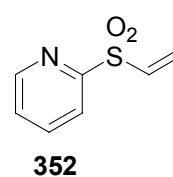
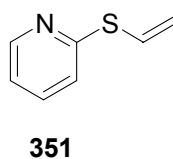
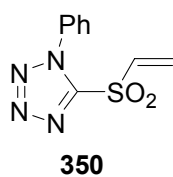
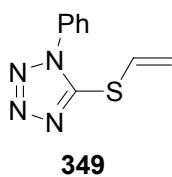
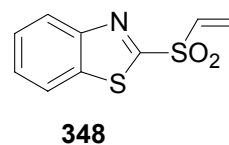
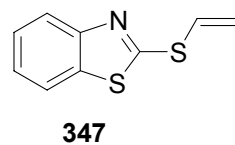
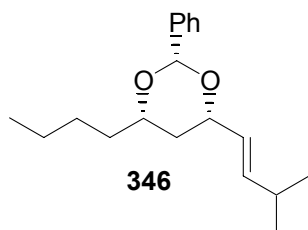
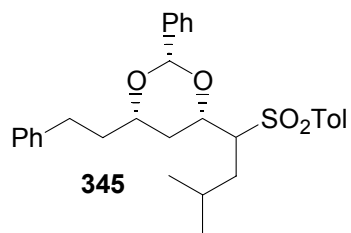
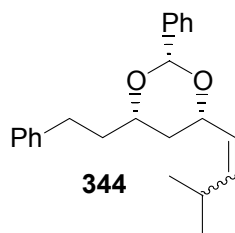
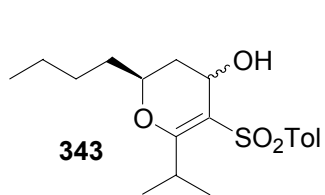
MS (DI, CI NH_3) : m/z 309 ($\text{M}+\text{H}^+$), 291 ($\text{M}+\text{NH}_4^+-\text{H}_2\text{O}$).

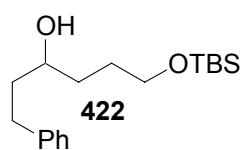
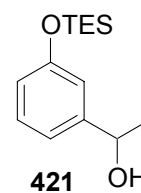
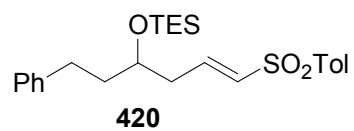
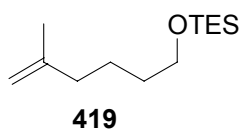
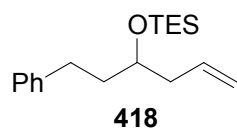
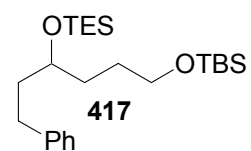
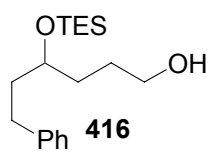
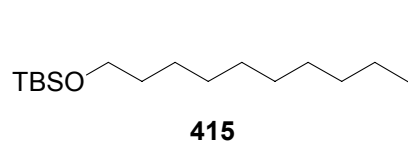
Récapitulatif des molécules numérotées











Bibliographie

- ¹ a) Ojika, M. ; Nagoya, T. ; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7491-7494. b) Suenaga, K. ; Nagoya, T. ; Shibata, T. ; Kigoshi, H. ; Yamada, K. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 155-157.
- ² a) Schmidt, D. R. ; Park, P. K. ; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3535-3537. b) Desroy, N. ; Le Roux, R. ; Phansavath, P. ; Chiummiento, L. ; Bonini, C. ; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1763-1766. c) Le Roux, R. ; Desroy, N. ; Phansavath, P. ; Genêt, J.-P. *Synlett* **2005**, 429-432.
- ³ Grimaud, L. ; de Mesmay, R. ; Prunet, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 419-421.
- ⁴ Simpkins, N. S. *Sulphones in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Series Volume 10, Pergamon Press **1993**.
- ⁵ Pour une revue sur les macrolides oxopolyéniques antibiotiques, voir : Rychnovsky, S. D. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2021-2040.
- ⁶ Pour une revue sur la synthèse de diols-1,3, voir : Oishi, T. ; Tadashi, N. *Synthesis* **1990**, 635-645.
- ⁷ Pour un aperçu plus récent des méthodes de synthèse de polyols, voir : Schneider, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1375-1378.
- ⁸ Pour une revue sur les synthèses bidirectionnelles de polyols, voir : Poss, C. S. ; Schreiber, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1994**, 27, 9-17 et références citées. Voir aussi plus récemment : a) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1096-1109. b) Magnuson, S. R. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2167-2213.
- ⁹ Quelques exemples de méthodes itératives d'obtention de polyols-1,3,5...n récentes sont présentés dans ce chapitre. Pour d'autres exemples moins récents, voir la note 6.
- ¹⁰ Pour des revues sur l'aldolisation, voir : a) Arya, P. ; Qin, H. *Tetrahedron* **2000**, 56, 917-947. b) Gröger, H. ; Vogl, E. M. ; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1137-1141. c) Nelson, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 357-389.
- ¹¹ a) Evans, D. A. ; Côté, B. ; Coleman, P. J. ; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10893-10898. b) Evans, D. A. ; Coleman, P. J. ; Côté, B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 788-789. c) Evans, D. A. ; Dart, M. J. ; Duffy, J. L. ; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322-4343. d) Evans, D. A. ; Duffy, J. L. ; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8537-8540.
- ¹² Par exemple : a) Paterson, I. ; Delgado, O. ; Florence, G. J. ; Lyothier, I. ; Scott, J. P. ; Sereinig, N. *Org. Lett.* **2003**, 5, 35-38. b) Paterson, I. ; Florence, G. J. ; Gerlach, K. ; Scott, J. P. ; Sereinig, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9535-9544. c) Paterson, I. ; Gibson, K. R. ; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8585-8588. d) Paterson, I. ; Goodman, J. M. ; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7121-7124.
- ¹³ Par exemple : a) Roush, W. R. ; Bannister, T. D. ; Wendt, M. D. ; Jablonowski, J. A. ; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4275-4283. b) Roush, W. R. ; Dilley, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4955-4959. c) Gustin, D. J. ; VanNieuwenhze, M. S. ; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3447-3450. d) Gustin, D. J. ; VanNieuwenhze, M. S. ; Roush, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3443-3446.
- ¹⁴ A titre d'exemple : a) Bartoli, G. ; Bosco, M. ; Marcantoni, E. ; Massaccesi, M. ; Rinaldi, S. ; Sambri, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4679-4684. b) Narayana, C. ; Reddy, M. R. ; Hair, M. ; Kabalka, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7705-7708. c) Evans, D. A. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6447-6449. Pour de nombreux autres exemples voir la note 6.
- ¹⁵ a) De Brabander, J. ; Vandewalle, M. *Pure and Appl. Chem.* **1996**, 68, 715-718. b) De Brabander, J. ; Vandewalle, M. *Synthesis* **1994**, 855-865. c) De Brabander, J. ; Vanhessche, K. ; Vandewalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2821-2824.
- ¹⁶ Pour une revue récente sur la synthèse de diols-1,3 à partir de 4-acétoxy-, 4-cyano- et 4-lithio-1,3-dioxanes, voir : Sinz, C. J. ; Rychnovsky, S. D. *Top. Curr. Chem.* **2001**, 216, 51-92.
- ¹⁷ a) Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4982-4984. b) Rychnovsky, S. D. ; Skalitzky, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4336-4339. c) Rychnovsky, S. D. ; Buckmelter, A. J. ; Dahanukar, V. H. ; Skalitzky, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6849-6860.
- ¹⁸ a) Rychnovsky, S. D. ; Skalitzky, D. J. *Synlett* **1995**, 555-556. b) Dahanukar, V. H. ; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8317-8320. c) Rychnovsky, S. D. ; Powell, N. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6460-6461. d) Powell, N. A. ; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3103-3106. e) Rychnovsky, S. D. ; Sinz, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6811-6814. f) Powell, N. A. ; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2026-2037.
- ¹⁹ a) Rychnovsky, S. D. ; Zeller, S. ; Skalitzky, D. J. ; Griesgraber, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5550-5551. b) Rychnovsky, S. D. ; Griesgraber, G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1559-1563. c) Rychnovsky, S. D. ; Swenson, S. S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1333-1340.
- ²⁰ a) Rychnovsky, S. D. ; Hoyer, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1753-1765. b) Rychnovsky, S. D. ; Rodriguez, C. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4793-4795.
- ²¹ a) Rychnovsky, S. D. ; Khire, U. R. ; Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2058-2059. b) Rychnovsky, S. D. ; Griesgraber, G. ; Kim, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2621-2622.
- ²² Rychnovsky, S. D. ; Yang, G. ; Hu, Y. ; Khire, U. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3022-3023.
- ²³ a) Richardson, T. I. ; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8977-8996. b) Richardson, T. I. ; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12360-12361.

- ²⁴ a) Sinz, C. J. ; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6561-6576. b) Sinz, C. J. ; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3224-3227.
- ²⁵ Packard, G. K. ; Hu, Y. ; Vescovi, A. ; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2822-2826.
- ²⁶ Kadota, I. ; Hu, Y. ; Packard, G. K. ; Rychnovsky, S. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 11992-11995.
- ²⁷ Rychnovsky, S. D. ; Fryszman, O. ; Khire, U. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 41-44.
- ²⁸ a) Ziegler, F. E. ; Kneisley, A. *Heterocycles* **1987**, 25, 105-108. b) Ziegler, F. E. ; Kneisley, A. ; Thottathil, J. K. ; Wester, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5434-5442.
- ²⁹ Menges, M. ; Brückner, R. *Synlett* **1993**, 901-905.
- ³⁰ Weigand, S. ; Brückner, R. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1657-1666.
- ³¹ a) Menges, M. ; Brückner, R. *Synlett* **1994**, 809-813. b) Menges, M. ; Brückner, R. *Liebigs Ann.* **1995**, 365-384. c) Allerheiligen, S. ; Brückner, R. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1667-1676.
- ³² a) Schneider, C. *Synlett* **2001**, 1079-1091. b) Schneider, C. ; Rehfeuter, M. *Synlett* **1996**, 212-214. c) Schneider, C. ; Rehfeuter, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 133-144.
- ³³ Deux autres groupes se sont au même moment intéressés au réarrangement de Cope d'aldol silylés : a) Black, W. C. ; Giroux, A. ; Greidanus, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4471-4474. b) Tomooka, K. ; Nagasawa, A. ; Wei, S.-Y. ; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8899-8900.
- ³⁴ Schneider, C. ; Rehfeuter, M. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2850-2858.
- ³⁵ Schneider, C. ; Rehfeuter, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9-12.
- ³⁶ Schneider, C. ; Tolksdorf, F. ; Rehfeuter, M. *Synlett* **2002**, 2098-2100.
- ³⁷ Tietze, L. F. ; Geissler, H. ; Gewert, J. A. ; Jakobi, U. *Synlett* **1994**, 511-512.
- ³⁸ a) Shinokubo, H. ; Miura, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1951-1954. b) Shinokubo, H. ; Miura, K. ; Oshima, K. ; Utimoto, K. *Tetrahedron* **1996**, 52, 503-514.
- ³⁹ a) Smith, III, A. B. ; Boldi, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6925-6926. b) Smith, III, A. B. ; Pitram, S. M. ; Boldi, A. M. ; Gaunt, M. J. ; Sfougataakis, C. ; Moser, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14435-14445.
- ⁴⁰ Smith, III, A. B. ; Pitram, S. M. *Org. Lett.* **1999**, 1, 2001-2004.
- ⁴¹ Leighton, J. L. ; Chapman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12416-12417.
- ⁴² a) Zacuto, M. J. ; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8587-8588. b) Zacuto, M. J. ; O'Malley, S. J. ; Leighton, J. L. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8889-8900.
- ⁴³ Dreher, S. D. ; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 341-342.
- ⁴⁴ Zacuto, M. J. ; O'Malley, S. J. ; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7890-7891.
- ⁴⁵ a) Sarraf, S. T. ; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 403-405. b) Dreher, S. D. ; Hornberger, K. R. ; Sarraf, S. T. ; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3197-3199.
- ⁴⁶ Sarraf, S. T. ; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3205-3208.
- ⁴⁷ Pour une revue sur l'utilisation des hydrazones SAMP/RAMP en synthèse asymétrique, voir : Job, A. ; Janecek, C. F. ; Bettray, W. ; Peters, R. ; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253-2329.
- ⁴⁸ Enders, D. ; Hundertmark, T. ; Lampe, C. ; Jegelka, U. ; Scharfbillig, I. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2839-2849.
- ⁴⁹ Enders, D. ; Hundertmark, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4169-4172.
- ⁵⁰ Burova, S. A. ; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8188-8189.
- ⁵¹ Marshall, J. A. ; Yanik, M. M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3798-3799.
- ⁵² Burova, S. A. ; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2495-2500.
- ⁵³ a) Tosaki, S.-y. ; Nemoto, T. ; Ohshima, T. ; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 495-498. b) Tosaki, S.-y. ; Horiuchi, Y. ; Nemoto, T. ; Ohshima, T. ; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1527-1544.
- ⁵⁴ Pétrier, C. ; Luche, J.-L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 910-912.
- ⁵⁵ Craig, D. C. ; Edwards, G. L. ; Muldoon, C. A. *Synlett* **1997**, 1318-1320.
- ⁵⁶ Evans, D. A. ; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2446-2453.
- ⁵⁷ a) Takano, S. ; Akiyama, M. ; Sato, S. ; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1983**, 1593-1596. b) Takano, S. ; Kurotaki, A. ; Sekiguchi, Y. ; Satoh, S. ; Hiram, M. ; Ogasawara, K. *Synthesis* **1986**, 811-817.
- ⁵⁸ a) Tanikaga, R. ; Hosoya, K. ; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1987**, 829-832. b) Tanikaga, R. ; Hosoya, K. ; Kaji, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2397-2402.
- ⁵⁹ Kim, K. S. ; Sohng, J.-K. ; Ha, S. B. ; Cheong, C. S. ; Jung, D. I. ; Hahn, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2847-2850.
- ⁶⁰ Hart, D. J. ; Wu, W.-L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5283-5286.
- ⁶¹ Poupon, J.-C. ; Demont, E. ; Prunet, J. ; Férézou, J.-P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4700-4707.
- ⁶² Le phényllithium est surtout connu pour être une base qui ne donne pas de transferts monoélectroniques.
- ⁶³ Kageyama, M. ; Tamura, T. ; Nantz, M. H. ; Roberts, J. C. ; Somfai, P. ; Whritenour, D. C. ; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7407-7408.
- ⁶⁴ Tanimoto, N. ; Gerritz, S. W. ; Sawabe, A. ; Noda, T. ; Filla, S. A. ; Masamune, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 673-675.

- ⁶⁵ Ohmori, K. ; Ogawa, Y. ; Obitsu, T. ; Ishikawa, Y. ; Nishiyama, S. ; Yamamura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2290-2294.
- ⁶⁶ Hale, K. J. ; Frigerio, M. ; Manaviazar, S. ; Hummersone, M. G. ; Fillingham, I. J. ; Barsukov, I. G. ; Dambon, C. F. ; Gescher, A. ; Roberts, G. C. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 499-502.
- ⁶⁷ Nous préparons le phényllithium à partir de bromobenzène et de lithium, dans l'éther ; de ce fait, il contient des sels de lithium (LiBr).
- ⁶⁸ Cette stéréochimie est attribuée par analogie ; la conformation préférentielle des produits n'a pas été déterminée.
- ⁶⁹ a) Rychnovsky, S. D. ; Skaltitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948. b) Rychnovsky, S. D. ; Rogers, B. N. ; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17.
- ⁷⁰ Evans, D. A. ; Rieger, D. L. ; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099-7100.
- ⁷¹ a) Markó, I. E. ; Murphy, F. ; Kumps, L. ; Ates, A. ; Touillaux, R. ; Craig, D. ; Carballares, S. ; Dolan, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2609-2619. b) Markó, I. E. ; Murphy, F. ; Dolan, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2089-2092.
- ⁷² Pour une revue récente sur les désulfonylations, voir : Nájera, C. ; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547-10658.
- ⁷³ Grimm, E. L. ; Levac, S. ; Trimble, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6847-6850.
- ⁷⁴ a) Barco, A. ; Benetti, S. ; De Risi, C. ; Marchetti, P. ; Pollini, G. P. ; Zanirato, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 975-986. b) Barco, A. ; Benetti, S. ; De Risi, C. ; Marchetti, P. ; Pollini, G. P. ; Zanirato, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1973-1976.
- ⁷⁵ Carretero, J. C. ; de Diego, J. E. ; Hamdouchi, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15159-15166.
- ⁷⁶ Sato, T. ; Okumura, Y. ; Itai, J. ; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1988**, 1537-1540.
- ⁷⁷ a) Oikawa, M. ; Ueno, T. ; Oikawa, H. ; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5048-5068. b) Oikawa, M. ; Oikawa, H. ; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4797-4800.
- ⁷⁸ a) Oikawa, M. ; Oikawa, H. ; Ichihara, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6237-6254. b) Oikawa, H. ; Oikawa, M. ; Ichihara, A. ; Kobayashi, K. ; Uramoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5303-5306.
- ⁷⁹ Kozikowski, A. P. ; Mugrage, B. B. ; Li, C. S. ; Felder, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4817-4820.
- ⁸⁰ a) Ravindran, B. ; Deshpande, S. G. ; Pathak, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1093-1098. b) Wu, J.-C. ; Pathak, T. ; Tong, W. ; Vial, J.-M. ; Remaud, G. ; Chattopadhyaya, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6705-6722.
- ⁸¹ Carter, R. ; Hodgetts, K. ; McKenna, J. ; Magnus, P. ; Wren, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4367-4382.
- ⁸² Xing, Y. ; Cen, W. ; Lan, J. ; Li, Y. ; Li, Y. *J. Chin. Chem. Soc.* **1999**, *46*, 595-600.
- ⁸³ Bailey, J. M. ; Craig, D. ; Gallagher, P. T. *Synlett* **1999**, 132-134.
- ⁸⁴ Kato, T. ; Takayanagi, H. ; Uyehara, T. ; the late Kitahara, Y. *Chem. Lett.* **1977**, 1009-1012.
- ⁸⁵ Le Nickel de Raney W2 au reflux de l'éthanol est parfois employé pour débenzyler un alcool, même en l'absence de dihydrogène, par exemple : a) Ashworth, P. ; Broadbelt, B. ; Jankowski, P. ; Kocienski, P. ; Pimm, A. ; Bell, R. *Synthesis* **1995**, 199-206. b) Dondoni, A. ; Fantin, G. ; Fogagnolo, M. ; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1439-1446.
- ⁸⁶ Il a été observé des cas de racémisation d'alcools secondaires (souvent cycliques) par le Nickel de Raney. Le mécanisme fait probablement intervenir une oxydation de l'alcool en cétone suivie d'une réduction. Par exemple : a) Ishibashi, H. ; So, T. S. ; Okochi, K. ; Sato, T. ; Nakamura, N. ; Nakatani, H. ; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 95-102. b) Pyne, S. G. ; Bloem, P. ; Chapman, S. L. ; Dixon, C. E. ; Griffith, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1086-1093.
- ⁸⁷ La structure du composé **229** a été confirmée par RMN ¹H : δ 7.32-7.09 (m, 12H, H-ar), 6.99-6.97 (m, 2H, H-ar), 5.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H-7), 4.76 (td, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H, H-5), 4.03-3.97 (m, 1H, H-3), 3.69 (t, J = 10.0 Hz, 1H, H-6), 3.17 (s, br, 1H, OH), 2.89-2.80 (m, 1H, H-1), 2.78-2.69 (m, 1H, H-1), 2.60 (dt, J = 14.7, 2.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.00-1.76 (m, 3H), 1.61, 1.37 (2s, 6H, (CH₃)₂C).
- ⁸⁸ La structure du composé **230** a été confirmée par RMN ¹H : δ 7.31-7.25 (m, 4H, H-ar), 7.21-7.15 (m, 8H, H-ar), 7.04-7.02 (m, 2H, H-ar), 5.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H, H-7), 4.45 (td, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.51 (t, J = 9.4 Hz, 1H, H-6), 2.70-2.59 (m, 2H, H-1), 2.32 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 4H), 1.50, 1.33 (2s, 6H, (CH₃)₂C) et par infrarouge : ν 3086, 3065, 3029, 2995, 2931, 2859, 1598, 1496, 1454, 1381, 1364, 1315, 1302, 1289, 1259, 1208, 1174, 1151, 1109, 1085, 1059, 1030 cm⁻¹. Le spectre infrarouge de **230** ne comporte aucune bande de fonction hydroxyle libre ou de cétone.
- ⁸⁹ A -78°C, le benzyle n'est pas clivé, même en présence d'un excès de réducteur. La déprotection d'un benzyle par le naphthalénide de lithium s'effectue à -25°C : Liu, H.-J. ; Yip, J. ; Shia, K.-S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2253-2256.
- ⁹⁰ Il a été montré que les allyl sulfones sont thermodynamiquement plus stables que les vinyl sulfones correspondantes. Voir : a) Hine, J. ; Skoglund, M. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4766-4770. b) Hine, J. ; Linden, S.-M. ; Wang, A. ; Thiagarajan, V. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2821-2825. c) O'Connor, D. E. ; Lyness, W. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3840-3846.

- ⁹¹ Le choix du groupement protecteur silylé (*tert*-butyldiméthyle ou triéthyle) dépend des réactifs disponibles au laboratoire au moment où la réaction a été réalisée.
- ⁹² Eisch, J. J. ; Galle, J. E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3279-3280.
- ⁹³ Kleijn et Vermeer ont montré que les vinyl sulfones α -lithiés *Z* sont configurationnellement moins stables que leurs homologues *E* : Kleijn, H. ; Vermeer, P. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *302*, 1-4.
- ⁹⁴ Nájera, C. ; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1491-1499.
- ⁹⁵ Nájera, C. ; Yus, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1387-1391.
- ⁹⁶ Caturla, F. ; Nájera, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11449-11464.
- ⁹⁷ Yamamoto, M. ; Takemori, T. ; Iwasa, S. ; Kohmoto, S. ; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1757-1760.
- ⁹⁸ a) Padwa, A. ; Bullock, W. H. ; Dyszlewski, A. D. ; McCombie, S. W. ; Shankar, B. B. ; Ganguly, A. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3556-3564. b) McCombie, S. W. ; Shankar, B. B. ; Ganguly, A. K. ; Padwa, A. ; Bullock, W. H. ; Dyszlewski, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4127-4130.
- ⁹⁹ a) Jackson, R. F. W. ; Standen, S. P. ; Clegg, W. ; McCamley, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 141-148. b) Jackson, R. F. W. ; Standen, S. P. ; Clegg, W. ; McCamley, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6197-6200.
- ¹⁰⁰ a) Nájera, C. ; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6709-6712. b) Nájera, C. ; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4708-4715.
- ¹⁰¹ Ibáñez, P. L. ; Nájera, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2003-2006.
- ¹⁰² Urones, J. G. ; Marcos, I. S. ; Garrido, N. M. ; Basabe, P. ; San Feliciano, S. G. ; Coca, R. ; Díez, D. *Synlett* **1998**, 1364-1365.
- ¹⁰³ Les sous-produits, récupérés sous forme d'un mélange complexe, n'ont pu être caractérisés.
- ¹⁰⁴ La stéréochimie du centre asymétrique au pied du benzyldène acétal pour les diols-1,3 *anti* n'est pas déterminée, mais ne nous intéresse pas particulièrement.
- ¹⁰⁵ Joëlle Prunet, *Ph. D.*, Harvard University, **1993**.
- ¹⁰⁶ L'anhydride benzoïque est formé à partir du chlorure de benzoyle lors de l'hydrolyse.
- ¹⁰⁷ a) Batey, R. A. ; Thadani, A. N. ; Smil, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4289-4292. b) Batey, R. A. ; Thadani, A. N. ; Smil, D. V. ; Lough, A. J. *Synthesis* **2000**, 990-998.
- ¹⁰⁸ Thadani, A. N. ; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3827-3830.
- ¹⁰⁹ La déprotection de l'éther silylé **334a** a été effectuée par des élèves lors d'une séance de travaux pratiques. Une partie du brut réactionnel a été renversé lors de cette séance, ce qui explique le faible rendement en alcool **336a** obtenu.
- ¹¹⁰ Seuls les diastéréoisomères majoritaires de **342** et **343** sont représentés sur le Schéma 82.
- ¹¹¹ Un essai effectué sur plus grande échelle (300 mg du composé **340**) nous a fourni le composé cyclique **342** avec un rendement de 74% mais un rapport des diastéréoisomères de 58:42.
- ¹¹² Nicolaou, K. C. ; Veale, C. A. ; Webber, S. E. ; Katerinopoulos, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7515-7518.
- ¹¹³ Par exemple : Sheehan, S. M. ; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 438-439.
- ¹¹⁴ Par exemple : a) Carter, R. G. ; Graves, D. E. ; Gronemeyer, M. A. ; Tschumper, G. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2181-2184. b) Arjona, O. ; Borrillo, C. ; Iradier, F. ; Medel, R. ; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1977-1980.
- ¹¹⁵ Chen, S.-H. ; Horvath, R. F. ; Joglar, J. ; Fisher, M. J. ; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5834-5845.
- ¹¹⁶ Künzer, H. ; Stahnke, M. ; Sauer, G. ; Wiechert, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1949-1952.
- ¹¹⁷ Keck, G. E. ; Savin, K. A. ; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194-3204.
- ¹¹⁸ Keck, G. E. ; Savin, K. A. ; Weglarz, M. A. ; Cressman, E. N. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3291-3294.
- ¹¹⁹ a) Kumareswaran, R. ; Balasubramanian, T. ; Hassner, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8157-8162. b) Kumareswaran, R. ; Hassner, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3409-3415.
- ¹²⁰ Ochiai, M. ; Ukita, T. ; Fujita, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 619-620.
- ¹²¹ Buezo, N. D. ; Mancheño, O. G. ; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1451-1454.
- ¹²² Bremner, J. ; Julia, M. ; Launay, M. ; Stacino, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3265-3266.
- ¹²³ Julia, M. ; Stacino, J.-P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2469-2474.
- ¹²⁴ Holmes, A. B. ; Pooley, G. R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7775-7792.
- ¹²⁵ Julia, M. ; Lauron, H. ; Stacino, J.-P. ; Verpeaux, J.-N. ; Jeannin, Y. ; Dromzee, Y. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2475-2484.
- ¹²⁶ Kim, T. H. ; Park, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4833-4836.
- ¹²⁷ Fabre, J.-L. ; Julia, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4311-4314.
- ¹²⁸ Fabre, J.-L. ; Julia, M. ; Verpeaux, J.-N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 772-778.
- ¹²⁹ Cuvigny, T. ; Hervé du Penhoat, C. ; Julia, M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 859-872.
- ¹³⁰ a) Auvray, P. ; Knochel, P. ; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5095-5098. b) Auvray, P. ; Knochel, P. ; Normant, J. F. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6095-6106.
- ¹³¹ Capet, M. ; Cuvigny, T. ; Hervé du Penhoat, C. ; Julia, M. ; Loomis, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6273-6276.

- ¹³² a) Fabre, J.-L. ; Julia, M. ; Verpeaux, J.-N. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2469-2472. b) Fabre, J.-L. ; Julia, M. ; Verpeaux, J.-N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 762-771.
- ¹³³ a) Street, S. D. A. ; Yeates, C. ; Kocienski, P. ; Campbell, S. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1386-1388. b) Kocienski, P. J. ; Street, S. D. A. ; Yeates, C. ; Campbell, S. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2171-2181.
- ¹³⁴ Arjona, O. ; Iradier, F. ; Plumet, J. ; Martínez-Alcázar, M. P. ; Hernández-Cano, F. ; Fonseca, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6741-6744.
- ¹³⁵ a) Farhat, S. ; Zouev, I. ; Marek, I. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1329-1337. b) Farhat, S. ; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1410-1413.
- ¹³⁶ Watanabe, Y. ; Ueno, Y. ; Araki, T. ; Endo, T. ; Okawara, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 215-218.
- ¹³⁷ La protonation lors de l'addition *syn* est diastéréosélective et le composé **345** est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère dont la stéréochimie n'a pas été déterminée. Le spectre RMN¹H du composé **345** est le suivant : δ 7.74-7.72 (m, 2H, H-ar), 7.33-7.19 (m, 10H, H-ar), 7.13-7.11 (m, 2H, H-ar), 5.39 (s, 1H, CH-Ph), 4.56 (dt, J = 11.1, 2.3 Hz, 1H, CH-O), 3.85-3.78 (m, 1H, CH-O), 3.06-3.02 (m, 1H, CH-SO₂), 2.88-2.71 (m, 2H, CH₂-Ph), 2.36 (s, 3H, CH₃-Ph), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.91-1.54 (m, 6H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 0.86 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃).
- ¹³⁸ Baudin, J. B. ; Hareau, G. ; Julia, S. A. ; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175-1178.
- ¹³⁹ Pour une revue récente sur le couplage de Julia modifié, voir : Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.
- ¹⁴⁰ Hélène Lebel, *Thèse*, Université de Montréal, **1998**.
- ¹⁴¹ La métathèse croisée avec la phénylvinylsulfone a été décrite : a) Grela, K. ; Bieniek, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6425-6428. b) Grela, K. ; Harutyunyan, S. ; Michrowska, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4038-4040. c) Michrowska, A. ; Bieniek, M. ; Kim, M. ; Klajn, R. ; Grela, K. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4525-4531. d) Grela, K. ; Kim, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 963-966. e) Evans, P. ; Leffray, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7973-7981.
- ¹⁴² Abele, E. ; Dzenitis, O. ; Rubina, K. ; Lukevics, E. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2002**, 38, 682-685.
- ¹⁴³ Le spectre RMN ¹H pour un mélange *E/Z* de 3 : 1 de cet homodimère est le suivant : δ 7.30-7.26 (m, 4H, H-ar), 7.20-7.16 (m, 6H, H-ar), 5.64-5.57 (m, 0.66H, CH=CH^Z), 5.55-5.51 (m, 1.34H, CH=CH^E), 3.72-3.60 (m, 2H, CH-OH), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 4H).
- ¹⁴⁴ Par exemple : Fu, G. C. ; Nguyen, S. T. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9856-9857.
- ¹⁴⁵ Par exemple : Ng, P. L. ; Lambert, J. N. *Synlett* **1999**, 1749-1750.
- ¹⁴⁶ Fürstner, A. ; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9130-9136.
- ¹⁴⁷ Par exemple : a) Felpin, F.-X. ; Vo-Thanh, G. ; Robins, R. J. ; Villiéras, J. ; Lebreton, J. *Synlett* **2000**, 1646-1648. b) Felpin, F.-X. ; Girard, S. ; Vo-Thanh, G. ; Robins, R. J. ; Villiéras, J. ; Lebreton, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6305-6312. c) Felpin, F.-X. ; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712.
- ¹⁴⁸ Alonso, D. A. ; Nájera, C. ; Varea, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 573-577.
- ¹⁴⁹ Le 3,5-bis-trifluorométhyl thiophenol de départ est relativement coûteux : 57.20 €/1 mL (prix en avril 2004 chez Sigma-Aldrich) et doit être commandé plusieurs semaines à l'avance !
- ¹⁵⁰ Toshima, K. ; Yanagawa, K. ; Mukaiyama, S. ; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6697-6698.
- ¹⁵¹ Lee, K. ; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7808-7812.
- ¹⁵² a) Hattori, K. ; Sajiki, H. ; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5711-5714. b) Hattori, K. ; Sajiki, H. ; Hirota, K. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2109-2114.
- ¹⁵³ a) Cormier, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 187-188. b) Cormier, J. F. ; Isaac, M. B. ; Chen, L.-F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 243-246.
- ¹⁵⁴ Smith, III, A. B. ; Rivero, R. A. ; Hale, K. J. ; Vaccaro, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2092-2112.
- ¹⁵⁵ Pour une revue sur les groupements protecteurs silylés : a) Lalonde, M. ; Chan, T. H. *Synthesis* **1985**, 817-845. b) Greene, T. W. ; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis* ; 2nd ed. ; Wiley: New York, 1991.
- ¹⁵⁶ Notons qu'un même effet de solvant a été observé par Sajiki et Hirota : Sajiki, H. ; Ikawa, T. ; Hattori, K. ; Hirota, K. *Chem. Commun.* **2003**, 654-655.
- ¹⁵⁷ Pour une revue sur les déprotections sélectives des éthers silylés : a) Crouch, R. D. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5833-5871. b) Nelson, T. D. ; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031-1069.
- ¹⁵⁸ Itoh, A. ; Kodama, T. ; Masaki, Y. *Synlett* **1999**, 357-359.
- ¹⁵⁹ La zéolite MCM-41 n'est pas toujours accessible au chimiste organicien.
- ¹⁶⁰ Wu, Y. ; Huang, J.-H. ; Shen, X. ; Hu, Q. ; Tang, C.-J. ; Li, L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2141-2144.
- ¹⁶¹ Cette méthode conduit parfois à une oxydation partielle des substrats.
- ¹⁶² a) Sajiki, H. ; Ikawa, T. ; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7407-7410. b) Ikawa, T. ; Sajiki, H. ; Hirota, K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6189-6195. c) Ikawa, T. ; Hattori, K. ; Sajiki, H. ; Hirota, K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6901-6911.

- ¹⁶³ Kim, S. ; Jacobo, S. M. ; Chang, C.-T. ; Bellone, S. ; Powell, W. S. ; Rokach, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1973-1976.
- ¹⁶⁴ LeCocq, C. ; Lallemand, J.-Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 150-152.
- ¹⁶⁵ Brown, C. A. *Synthesis* **1974**, 427-428.
- ¹⁶⁶ Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976**, 65-104.
- ¹⁶⁷ W. R. Brasen and C. R. Hauser *Org. Syn., Coll. Vol. IV*, 508-509 (1963).
- ¹⁶⁸ This compound was characterized by Laurence Grimaud, *Thèse*, Ecole Polytechnique, **1999**.
- ¹⁶⁹ The allylation of aldehydes in aqueous media developed by J.-L. Luche and C. Pétrier was used to obtain this compound. See footnote 54.
- ¹⁷⁰ Tosyl iodide was prepared by adding a 0.5 M solution of iodine in absolute ethanol to a 0.125 M aqueous solution of sodium *para*-toluenesulfinate. The yellow precipitate formed was collected and recrystallized from CCl₄ to afford yellow needles of tosyl iodide which was used immediately.
- ¹⁷¹ For the description of NMR spectra, *a* refers to the higher R_f diastereomer and *b* refers to the lower R_f diastereomer.
- ¹⁷² The diastereoselective *syn* or *anti* crotylation of aldehydes with potassium crotyltrifluoroborates in a biphasic and aqueous media developed by R. A. Batey and A. N. Thadani was used to obtain this compound. See footnote 108.
- ¹⁷³ Abele, E. ; Dzenitis, O. ; Rubina, K. ; Lukevics, E. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2002**, 38, 682-685.
- ¹⁷⁴ Prilezhaeva, E.N. ; Schmonina, L.I. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1996**, 2, 1847-1853.
- ¹⁷⁵ Afonin, A.V. ; Vashchenko, A.V. ; Takagi, T. ; Kimura, A. ; Fujiwara, H. *Can. J. Chem.* **1999**, 77, 416-424.
- ¹⁷⁶ Gevorgyan, V. ; Liu, J.-X. ; Rubin, M. ; Benson, S. ; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8919-8922.
- ¹⁷⁷ Yamada, H. ; Sodeoka, M. ; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4569-4574.
- ¹⁷⁸ Kira, K. ; Tanda, H. ; Hamajina, A. ; Baba, T. ; Takai, S. ; Isobe, M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6485-6492.
- ¹⁷⁹ Nordin, O. ; Nguyen, B.-V. ; Vörde, C. ; Hedenström, E. ; Högberg, H.-E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 367-376.
- ¹⁸⁰ Cherkezishvili, K. I. ; Gverdsiteli, I. M. ; Taktakishvili, M. O. *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1976**, 46, 1278-1281.
- ¹⁸¹ Rieke, R. D. ; Klein, W. R. ; Wu, T. C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2492-2500.
- ¹⁸² Grimaud, L. ; de Mesmay, R. ; Prunet, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 419-421.
- ¹⁸³ Yoshii, E. ; Takeda, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4586-4588.
- ¹⁸⁴ Gevorgyan, V. ; Rubin, M. ; Benson, S. ; Liu, J.-X. ; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6179-6186.
- ¹⁸⁵ Elliger, C. A. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 1315-1324.
- ¹⁸⁶ Gopinath, R. ; Patel, B.K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4177-4180.
- ¹⁸⁷ Julia, S. ; Guerey, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 2994-3001.