HAL
open science

Vers la synthèse du tricylce ABC de l'acide hexacyclinique.

Julie Toueg

To cite this version:

Julie Toueg. Vers la synthèse du tricylce ABC de l'acide hexacyclinique.. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2007. Français. NNT : . pastel-00003153

HAL Id: pastel-00003153

https://pastel.hal.science/pastel-00003153v1

Submitted on 27 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

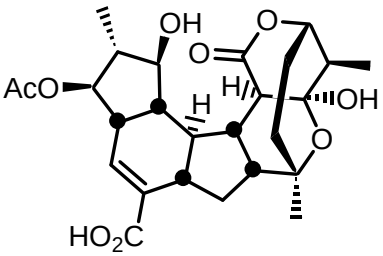
DOCTEUR de l'ECOLE POLYTECHNIQUE

spécialité : Chimie Organique

par

Julie TOUEG

Vers la synthèse du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique



Soutenue le 19 novembre 2007 devant le jury composé de :

Yannick LANDAIS	Examinateur
Jacques LEBRETON	Rapporteur
Jacques MADDALUNO	Rapporteur
Christophe MEYER	Examinateur
Joëlle PRUNET	Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au laboratoire DCSO de l'Ecole Polytechnique sous la direction du Dr Joëlle Prunet. Je la remercie vivement de m'avoir encadrée pendant ces trois années, de m'avoir soutenue et de m'avoir accordé confiance et autonomie dans la réalisation de ces travaux.

J'adresse également mes remerciements à Yannick Landais, Jacques Maddaluno, Jacques Lebreton et Christophe Meyer d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie également le Pr Samir Zard de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire, de m'avoir offert d'excellentes conditions de travail et des conseils avisés en chimie radicalaire.

Je remercie le Dr Jean-Pierre Férézou de sa disponibilité, de ses conseils, et d'avoir effectué les calculs de modélisation moléculaire.

Je remercie le Dr Fabien Gagosz de son enthousiasme, de sa disponibilité, de ses conseils, et surtout de son humour.

Je tenais également à remercier le Dr Laurence Grimaud de sa disponibilité, de ses conseils, de son aide précieuse et de ses encouragements.

Je remercie les Dr Béatrice Sire et Laurent El Kaïm de leurs conseils en chimie radicalaire, de leur disponibilité et de leur sourire.

Je remercie également Louis Ricard et Xavier Le Goff du DCPH d'avoir déterminé les structures RX. Je remercie également tous les membres du DCPH qui ont toujours répondu avec patience à mes questions : Yves Cabon, Thibault Cantat, Florian Jaroschik, François Nief, Nicolas Mézailles et Pascal Le Floch.

Je remercie aussi Brigitte Oisline sans qui peu de choses seraient possibles au laboratoire, toujours disponible pour faire une commande de produit ou d'un onduleur RMN, toujours prête à vous remonter le moral, et toujours pleine d'énergie pour essayer un nouveau dessert.

Enfin je tenais à remercier tous les membres du laboratoire d'avoir été là et d'avoir contribué à la bonne ambiance dans laquelle s'est déroulée ma thèse !

Au labo 1, il y a eu Michiel (et ses problèmes de carte imaginaire), Soizic, Inès (et son grand appartement à Tenerife), Zorana et sons sourire, l'équipe RMN au complet avec Nicolas, Mathieu et Laurent, ainsi que les stagiaires Aurélie, Elise et Can qui a prefere reourné en Allemagne.

Au labo 2, évidemment il y a Thomas le motard qui code en LINUX plus vite que son ombre, avec ses acolytes Aurélien, Guillaume, Rama et aussi Mathieu de la DDE de Palaiseau. Mais il y a aussi eu la vague hispanophone avec Alejandra, le big boss des pauses café, Celia et son sourire, ainsi que la discrète Cathy de Philadelphie.

Au labo 3, il y a d'abord eu des filles avec Lisa, Nahid, Myriam, Mimi la bourlingueuse, Emilie l'Anglaise, et Nathalie qui n'est pas restée très longtemps, et puis les garcons, Etzer qui sait très bien faire l'accent parisien, Jonathan (parle plus fort !), Grégory, Marcus (le roi du karaoké), Diego (il était bon mon rhum cubain ?) et Julien avec ses CD tous plus originaux les uns que les autres. Et Jean-Pierre qui se cache en face dans la salle des HPLC.

Au labo 4, il y a tout d'abord eu les sportives qui parlaient un peu fort (mais pas trop quand même), Lucie et Aurélie, et puis les filles plus sages, Delphine et Marie-Gabrielle (qui n'est peut-être pas si sage). Et puis il y a eu Xavi le garçon le plus gentil du monde, Shuji (Yeah Yeah Yeah), les inséparables Raphaël et Cong (le champion de badminton), Rémi et Mehdi (merci de m'avoir fait découvrir toutes ces séries américaines), Régis (grand photographe q'il en est).

Enfin au fond du couloir, m'ont supporté au jour le jour Andréa, qui m'a soutenue pendant les périodes sombres où il n'y avait presque plus de filles au labo, Florin, l'inénarrable Patrick et ses swings endiablés, Stéphanie, Igor et Yann.

Merci.

A mes parents,

A mon frère,

A Rémi,

SOMMAIRE

Chapitre I **13**

I. L'acide hexacyclinique **15**

I.1. Isolement et biosynthèse 15

I.2. La réaction de Diels-Alder, une réaction biosynthétique 16

a. FR182877 17

b. Cochléamycine A et macquarycine A, B et C 19

I.3. Activité biologique 21

II. Quelques approches de synthèse de l'acide hexacyclinique **22**

II.1. Approche de Clarke et al pour le tricycle DEF 22

II.2. Approche de Clarke et al pour le bicycle AB 24

II.3. Approche de Landais et al pour le tricycle ABC 27

II.4. Approche de Kalesse et al pour le tricycle ABC 31

III. Travaux précédemment effectués au laboratoire **34**

III.1. Rétrosynthèse proposée pour le FR182877 35

III.2. Validation de la voie de synthèse sur un modèle simple 36

III.3. Etude préliminaire de l'addition de Michael 37

a. Enolate simple 37

b. Système tricyclique ponté 38

IV. Rétrosynthèse **40**

V. Présentation du travail **43**

Chapitre II **45**

I. Première voie : carbène de rhodium **49**

I.1. Synthèse du carbénoïde II-1 49

a. Au départ de l'acide D-malique 49

b. A l'aide d'une aldolisation d'Evans 52

I.2. Optimisation de la cyclisation au rhodium 54

a. Mécanisme proposé par Ikeda 54

b. Application à notre substrat méthylé 55

II. Deuxième voie : métathèse cyclisante d'une énone substituée en α par un ester **56**

II.1. Rétrosynthèse 57
II.2. Synthèse du β-cétoester II-12 58
a. Au départ de l'aldol de Evans II-7 58
b. Au départ de l'aldol de Crimmins 59
II.3. Métathèse cyclisante 62
III. Résumé 64
Chapitre III 67
I. L'addition de Michael en synthèse 69
I.1. Mécanisme 69
I.2. Additions de Michael intramoléculaires 70
I.3. Additions de Michael intermoléculaires 72
I.4. Catalyse asymétrique d'additions de Michael intermoléculaires 74
a. L'organocatalyse 74
b. La catalyse asymétrique à l'aide d'acides de Lewis chiraux 75
II. Prédiction de la sélectivité de l'addition de Michael 75
II.1. Additions conjuguées et prostaglandines 75
a. Addition 1,4 avec piégeage de l'énolate intermédiaire 76
b. Addition 1,4 avec reprotonation 78
c. Sélectivité attendue 80
II.2. Addition conjuguée et alkylation d'un système tricyclique ponté 80
II.3. Sélectivité attendue 82
III. Etude de l'addition de Michael sur un modèle 82
III.1. Synthèse des partenaires racémiques 83
a. L'accepteur de Michael 83
b. Le précurseur de l'énolate tricyclique ponté 83
III.2. Etude méthodologique 84
a. Optimisation des conditions réactionnelles 84
b. Stéréochimie des adduits obtenus 87
III.3. Influence de substituants en α sur l'énolate 89
a. Utilisation d'un sulfure 89
b. Utilisation d'un bromure 90

III.4. Conclusion de l'étude 91

IV. Addition de Michael en série énantiopure 91

IV.1. Synthèse de la cétone tricyclique énantiopure 91

IV.2. Addition de Michael avec le « couple FR182877 » 93

IV.3. Addition de Michael avec le « couple acide hexacyclinique » 94

IV.4. Discussion 95

V. Conclusion 96

Chapitre IV 99

I. Nouvelle stratégie 101

I.1. Rétrosynthèse 101

I.2. Justification de l'utilisation de l'énolate IV-3 et de la stéréochimie attendue pour l'addition de Michael 102

a. Pourquoi l'énone IV-4 ? 102

b. Précédents bibliographiques sur la sélectivité obtenue avec l'énone IV-4 104

c. Sélectivité attendue pour l'addition de Michael et stéréochimie de l'adduit IV-2 105

II. Synthèse du nouvel éther d'énol IV-3 105

II.1. Principales synthèses de l'énone IV-4 106

a. Dédoublement 106

b. Utilisation d'auxiliaires chiraux 109

c. A partir du pool chiral 110

II.2. Addition conjuguée sur l'énone IV-4 111

III. Addition de Michael 113

III.1. Premiers résultats 113

a. Résultats expérimentaux 113

b. Discussion 114

III.2. Essai avec un groupement directeur plus encombrant : OTBDPS 115

III.3. Optimisation du solvant et de la température 116

a. Influence du solvant 116

b. Influence de la température 117

III.4. Résultats optimisés 117

IV. Cyclisation radicalaire **118**
IV.1. Réactions radicalaires de 1,3-dicarbonyles en présence de $Mn(OAc)_3$ 118
a. Mécanisme 118
b. Conditions réactionnelles 120
c. Utilisation en synthèse 121
IV.2. Application à notre substrat 122
IV.3. Conclusion 124
V. Premières tentatives de fonctionnalisation **124**
V.1. Décarboxylation 125
a. Procédure de Krapcho 125
b. Saponification 125
V.2. Isomérisation de la double liaison exocyclique 126
V.3. Conséquence 127
VI. Suite de la synthèse : réduction puis décarboxylation de Barton **127**
VI.1. Nouvelle stratégie de fonctionnalisation 127
VI.2. Décarboxylation radicalaire de Barton 127
VI.3. Etude de la séquence réactionnelle sur un modèle 130
a. Synthèse du β-cétoester bicyclique modèle 131
b. Séquence réactionnelle 131
VI.4. Application à notre substrat 132
a. Réduction 132
b. Suite de la synthèse 133
VII. Principaux résultats et perspectives **135**
Chapitre V **137**
I. La métathèse cyclisante **140**
I.1. Mécanisme et catalyseurs 141
I.2. Métathèse cyclisante impliquant des oléfines de type vinylcétones ou acrylates 143
II. Synthèse de 2-carbalcoxycycloalcénones d'alkyle **143**
II.1. Synthèse des précurseurs 143
II.2. Résultats de métathèse 144

III. Synthèse de lactones et lactames α,β-insaturés **146**

III.1. Synthèse des précurseurs 146

III.2. Résultats de métathèse 147

IV. Métathèse ène-yne cyclisante **149**

IV.1. Métathèse ène-yne simple 149

IV.2. Métathèse relais – métathèse ène-yne cyclisante 150

a. Principe 150

b. Application à notre substrat 151

V. Conclusion **152**

Chapitre VI **155**

Chapitre VII **161**

I. Synthèse de l'accepteur de Michael précurseur du cycle A **168**

II. Addition de Michael avec l'énolate tricyclique ponté **186**

III. Addition de Michael avec l'énolate substitué par un acétonide **206**

IV. Métathèse cyclisante d'énones substituées en α par un groupe électroattracteur **221**

ABRÉVIATIONS

Ac_{F3}	trifluoroacétyl
AIBN	azobisisobutyronitrile
APTS	acide *p*-toluènesulfonique
BHT	2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénol
BOM	benzyloxyméthyl
cat.	catalytique
m-CPBA	acide *m*-chloroperbenzoïque
CSA	acide camphresulfonique
Cy	cyclohexyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
1,2-DCE	1,2-dichoroéthane
DCI	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichlorométhane
DIBALH	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMDO	diméthyloxirane
DMF	diméthylformamide
DMPU	*N,N'*-diméthylpropylèneurée
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppe	1,5-bis(diphénylphosphino)pentane
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
d.r.	rapport diastéréoisomérique
EDC	1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide
e.e.	excès énantiomérique
eq	équivalent
EWG	groupe électroattracteur

HMPA	hexaméthylphosphoramide
IBX	Acide *o*-iodoxybenzoïque
Im.	imidazole
K/Li/NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de potassium/lithium/sodium
LDA	diisopropylamidure de lithium
litt.	littérature
MOM	méthoxyméthyl
M.S.	tamis moléculaire
NBS	*N*-bromosuccinimide
neat	Sans solvant
NMM	*N*-méthylmorpholine
NMO	*N*-oxyde de 4-méthylmorpholine
NOE	Effet nucléaire Overhauser
PDC	Dichromate de pyridinium
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PG	Groupe protecteur
PPTS	*p*-toluènesulnoylpyridinium
Py.	pyridine
quant.	quantitatif
RCM	métathèse cyclisante
t.a.	température ambiante
TBAD	*tert*-butylazodicarboxylate
TBAF	fluorure de tétrabutylamonium
TBDPS	*tert*-butyldiphénylsilyl
TBS	*tert*-butyldiméthylsilyl
TES	triéthylsilyl
Tf	trifluorométhanesulfonyl
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	*N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine

Tol	tolyl
TPAP	Tétrapropylamonium perruthénate
TMS	triméthylsilyl

AVANT-PROPOS

Ce manuscrit présente les travaux effectués à l'Ecole Polytechnique (septembre 2004-septembre 2007) sous la direction du Dr Joëlle Prunet dans le laboratoire de Synthèse Organique dirigé par le Pr Samir Zard. Il détaille plusieurs approches de synthèse du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique, un agent cytotoxique naturel découvert en 2000.

Après avoir présenté l'acide hexacyclinique ainsi que les différentes approches de la littérature en vue de sa synthèse totale, les travaux précédemment menés au laboratoire sur la synthèse du FR182877, molécule de structure extrêmement proche, seront exposés. Puis nous décrirons la rétrosynthèse envisagée pour construire le tricycle ABC de l'acide hexacyclinique, dont les étapes clé sont une addition de Michael intermoléculaire et une cyclisation radicalaire (chapitre I). Nous détaillerons ensuite les deux voies envisagées pour la synthèse de l'accepteur de Michael, précurseur du cycle A de l'acide hexacyclinique. L'une de ces voies repose sur la métathèse cyclisante d'un diène possédant une oléfine doublement désactivée (chapitre II). Nous verrons ensuite une première étude de l'étape clé avec un énolate tricyclique ponté, avec notamment une optimisation sur un modèle desméthylé (chapitre III). Puis nous décrirons une seconde étude menée avec un énolate substitué par un acétonide, qui donne de meilleurs résultats pour l'addition de Michael. L'optimisation de l'étape radicalaire sera ensuite détaillée, ainsi que la fonctionnalisation du tricycle ainsi obtenu (chapitre IV). Enfin, dans la continuité des travaux menés vers la synthèse de l'accepteur de Michael, nous décrirons une étude de la réactivité de nouveaux substrats de métathèse : des diènes possédant une oléfine doublement désactivée (chapitre V). Les protocoles expérimentaux ainsi que la descritpion des produits synthétisés seront présentés dans la partie expérimentale, rédigée en anglais.

Ce travail a fait l'objet de deux publications :

Dramatic Solvent Effects on the Diastereoselctivity of Michael addition : Study towards the Synthesis of the ABC Ring-System of Hexacyclinic Acid :

Julie Toueg and Joëlle Prunet*, *Org. Lett.* **,** Acceptée.

α-EWG-Substituted Enones: Suitable Substrates for Ring-Closing Metathesis :

Julie Toueg* and Joëlle Prunet, *Synlett* **2006**, 2807-2811.

Note : Pour une meilleure lecture de ce manuscrit, les composés préparés au cours de ces travaux ont été numérotés en gras, précédés du numéro du chapitre où ils sont cités (par exemple, la première molécule synthétisée par nos soins et citée au chapitre IV sera notée **IV-1)**. Par ailleurs, lorsque ces molécules sont citées dans la partie expérimentale elles sont soulignées.

Les autres composés cités sont notés en lettres majuscules et en chiffre gras (par exemple, la première molécule préparée par Johnson sera notée **JO1**).

Aux chapitres III et IV, certaines molécules ont été préparées à la fois en série racémique et énantiopure. Les numéros des molécules sont alors précédées du symbole (±) en série racémique et (+) ou (-) en série énantiopure. Pour les autres molécules, lorsque la stéréochimie est indiquée, la molécule est énantiopure, lorsque la stéréochimie n'est pas indiquée, alors la molécule est racémique.

Chapitre I

Introduction

I. L'acide hexacyclinique

I.1. Isolement et biosynthèse

Lors d'un programme de criblage moléculaire utilisant la technique OSMAC (one strain/many compounds)[1] sur la lignée *Streptomyces cellulosae* subsp. *Griseorubiginosus* S1013, l'équipe de Zeeck a isolé en 2000 une nouvelle molécule, nommée acide hexacyclinique en raison de sa structure polycyclique.[2]

Celle-ci a été élucidée par des expériences de diffraction des rayons X ainsi que des expériences de RMN en 1 et 2 dimensions (***Fig 1***). La configuration absolue des centres asymétriques a été attribuée d'après les différences de déplacements chimiques en RMN des deux esters de Mosher.

L'acide hexacyclinique possède une structure originale comprenant un système tricyclique ABC 5/6/5 accolé à un tricycle ponté DEF comprenant une δ-lactone ainsi qu'un hémicétal cyclique.

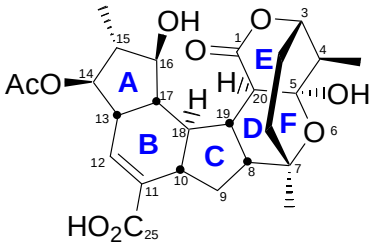


Fig 1 ***Structure de l'acide hexacyclinique***

Des expériences en milieu de culture enrichi en acides acétique et propionique marqués au ^{13}C ont permis de démontrer que l'acide hexacyclinique peut se réduire à un polycétide linéaire composé d'un enchaînement de 7 unités acétate et 4 unités propionate, dont la structure initiale serait masquée par plusieurs cyclisations (***Fig 2***).

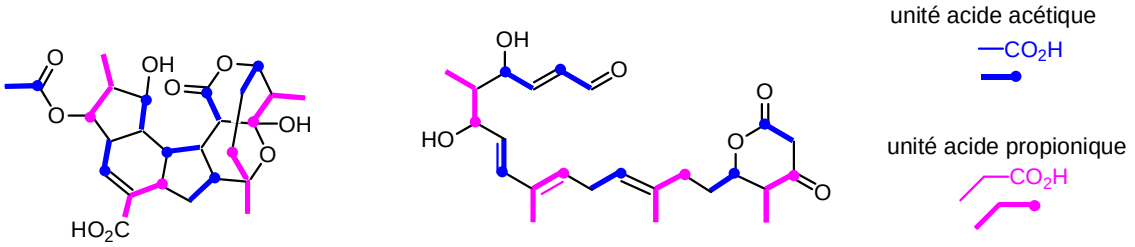


Fig 2 ***Marquage de l'acide hexacyclinique et polycétide précurseur possible***

[1] (a) Fuchser, J.; Zeeck, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 87-95. (b) Schiewe, H.-J. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 635-642.

[2] Höfs, R.; Walker, M.; Zeeck, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *18*, 3258-3261.

La biosynthèse proposée par Zeeck fait intervenir une réaction de Diels-Alder intramoléculaire (IMDA) pour former le bicycle AB, puis une réaction de Prins vinylogue qui conduirait à la formation du cycle C. En accord avec ce mécanisme, il a été démontré que l'oxygène O6 provient d'une molécule d'eau externe (***Fig 3***).[3]

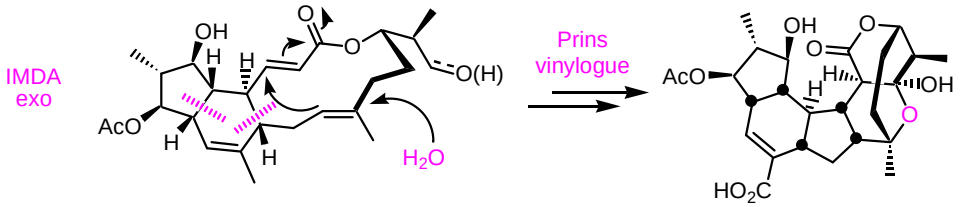


Fig 3 ***Hypothèse biosynthétique***

I.2. La réaction de Diels-Alder, une réaction biosynthétique

La réaction de Diels-Alder semble impliquée dans la biosynthèse de plus d'une centaine de produits naturels.[4] Dans certains cas, elle pourrait avoir lieu spontanément, mais la stéréosélectivité est mauvaise et conduit à la formation de produits racémiques. Lorsque le produit naturel est formé de manière énantiosélective, l'intervention d'une Diels-Alderase semblerait plus probable. Trois enzymes qui semblent avoir la capacité de catalyser la réaction de Diels-Alder ont été isolées : la solanapyrone synthase (SPS),[5] la lavastine nonaketide synthase (LNKS),[6] et la macrophomate synthase (MPS)[7] dont la structure a pu être déterminée par diffraction des rayons X.[8] Cependant, des études biophysiques et cinétiques plus complètes doivent être entreprises afin d'établir l'existence d'une catalyse de cette réaction péricyclique.

Parallèlement, l'utilisation heureuse de la réaction de Diels-Alder pour la synthèse de produits naturels complexes[9,4b] reste un outil nécessaire pour étayer la thèse de la présence de la réaction de Diels-Alder *in vivo*. Nous allons l'illustrer par trois exemples de molécules de structures proches de l'acide hexacyclinique.

---

[3] Stellfeld, T.; Bhatt, U.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3889-3892.

[4] (a) Ichihara, A.; Oikawa, H. In *Comprehensive Natural Product Chemistry*; Sankawa, U., Ed.; Barton, D. H. R.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O.; Series Eds.; Elsevier: Oxford, 1999; Vol. 1, pp 367-408. (b) Stocking, E. M.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078-3115.

[5] Oikawa, H.; Kobayashi, T.; Katayama, K.; Suzuki, Y.; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8748-8756.

[6] Auclair, K.; Sutherland, A.; Kennedy, J.; Witter, D. J.; Vanden Heever, J. P.; Hutchinson, C. R.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11519-11520.

[7] Watanabe, K.; Ichihara, A.; OIkawa, H.; Honma, M. *J. Biol. Chem.* **2000**, 38393-38401.

[8] Ose, T.; Watanabe, K.; Mie, T.; Watanabe, H.; Yao, M.; Oikawa, H.; Tanaka, I. *Nature* **2003**, *422*, 185-189.

[9] Marsault, E.; Toró, A.; Nowak, P.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4243-4260.

a. *FR182877*

L'acide hexacyclinique présente des similitudes frappantes avec le FR182877, lui aussi isolé d'une souche de *Streptomyces* (*Streptomyces* sp. No9885) par Fujisawa Pharmaceutical Company en 1998.[10] Les seules différences notables résident dans l'inversion de configuration de deux centres au niveau de la fusion entre les cycles AB et BC, ainsi que le degré d'oxydation du carbone C25, la protection de l'alcool en C14 sous forme d'acétate, et enfin l'hydratation de la liaison C5-C20.

Sorensen suggère une biosynthèse dont le point de départ serait un polycétide identique à celui proposé par Zeeck pour l'acide hexacyclinique. Celui-ci serait tout d'abord engagé dans une cyclisation par condensation de Knoevenagel, suivie d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire selon un mode *endo*, puis une réaction d'hétéro Diels-Alder transannulaire. Le dernier cycle serait formé par lactonisation (***Fig 4***).[11]

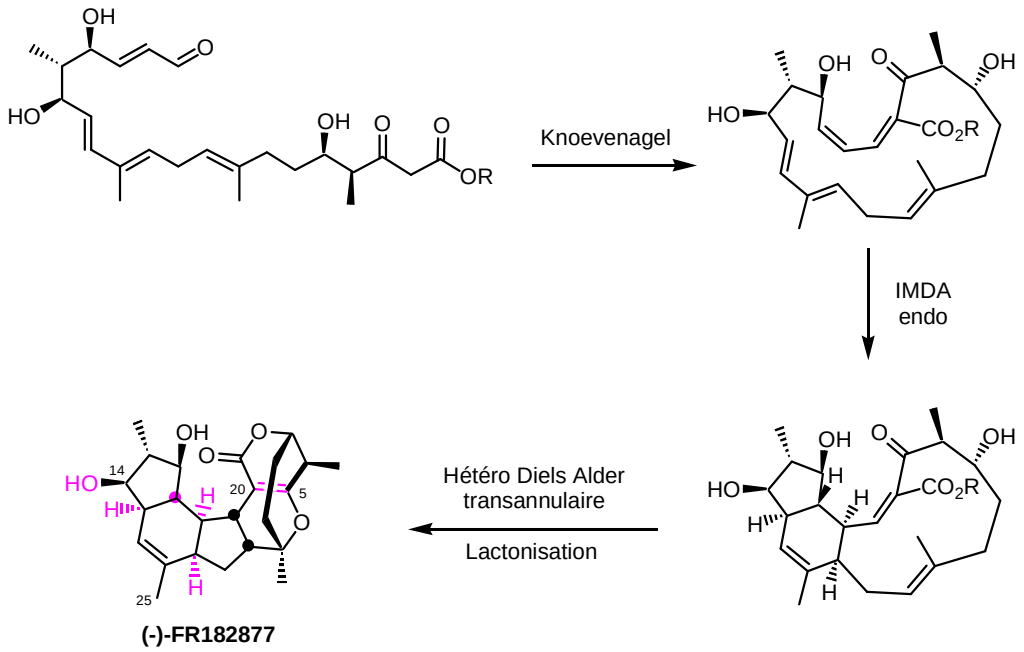


Fig 4 ***Biosynthèse du FR182877 proposée par Sorensen et al***

Cette hypothèse a d'ailleurs été validée par la publication de deux synthèses parues parallèlement en 2002 par les équipes de Sorensen[11b,12] et Evans.[13] L'étape clé de ces deux

---

[10] (a) Muramatsu, H.; Miyauchi, M.; Sato, B.; Yoshimura, S. *40th Symposium on the Chemistry of Natural Products*; Fukuoka, Japan, 1998; Paper #83, pp 487-492. (b) Sato, B.; Muramatsu, H.; Miyaushi, M.; Hori, Y.; Takase, S.; Hino, M.; Hashimoto, S.; Terano, H. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 123-130. (c) Sato, B.; Nakajima, H.; Hori, Y.; Hino, M.; Hashimoto, S.; Terano, H. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 204-206. (d) Yoshimura, S.; Sato, B.; Kinoshita, T.; Takase, S.; Terano, H. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 615-622.

[11] (a) Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 645-648. (b)Vosburg, D. A.; Vanderwal, C. D.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4552-4553.

[12] Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393-5407.

synthèses consiste en une séquence domino de deux réactions de Diels-Alder inspirée par la biosynthèse supposée du FR182877. Dans les deux cas, les contraintes imposées par le macrocycle induisent un fort degré de stéréocontrôle par le substrat, et en effet un seul diastéréoisomère est isolé à chaque fois (***Fig 5***).

Evans envisageait que la formation respective du FR182877 et de l'acide hexacyclinique dépendrait du mode de cyclisation d'un polycétide précurseur commun lors de la première réaction de Diels-Alder intramoléculaire : *endo* pour le FR182877, *exo* pour l'acide hexacyclinique. Ainsi la voie de synthèse proposée par Evans *et al* devrait permettre d'introduire le méthyle (ou l'acide le cas échéant) en C25 dans les dernières étapes, après la cascade de réactions de Diels-Alder, par un couplage au palladium. Cependant, malgré des efforts de synthèse conséquents, cette stratégie n'a abouti à aucun résultat probant pour la formation de l'acide hexacyclinique.[13]

[13] (a) Evans, D. A.; Starr, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787-1790. (b) Evans, D. A.; Starr, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531-13540.

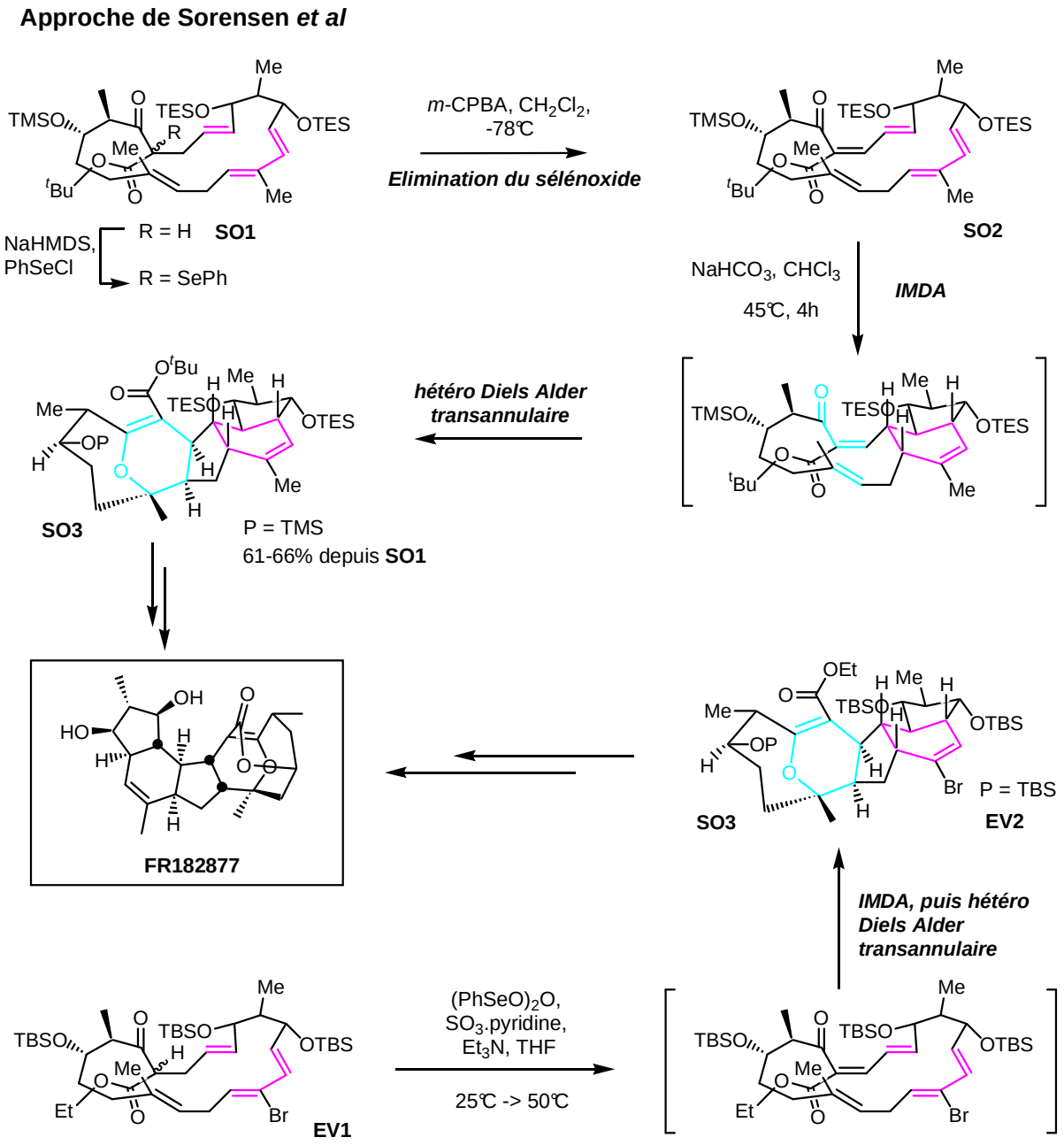


Fig 5 *Etape clé des synthèses de Sorensen et Evans*

b. Cochléamycine A et macquarycine A, B et C

Deux familles de composés, les cochléamycines[14] et les macquarycines,[15] bien que provenant d'organismes fort différents, possèdent une structure qui semble apparentée à celle du FR182877 et de l'acide hexacyclinique. Ces produits naturels pourraient partager une

[14] (a) Shindo, K.; Kawai, H. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 292-294.

[15] (a) Jackson, M.; Karowski, J. P.; Theriault, R. J.; Rasmussen, R. R.; Hensey, D. M.; Humphrey, P. E.; Swanson, S. J.; Barlow, G. J.; Premachandran, U.; McAlpine, J. B. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 462-466. (b) Hochlowski, J. E.; Mullally, M. M.; Henry, R.; Whittern, D. M.; McAlpine, J. B. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 467-470.

biosynthèse faisant intervenir des polycétides intermédiaires proches qui subiraient tous au moins une réaction de Diels-Alder intramoléculaire et une condensation de Knoevenagel. Une étude de la biosynthèse des cochléamycines effectuée par l'équipe de Shindo confirme d'ailleurs cette hypothèse.[16] Enfin les synthèses de la cochléamycine A[17] et des macquarycines A, B et C[18] mettent toutes en jeu la réaction de Diels-Alder intramoléculaire d'un polycétide (***Fig 6***).

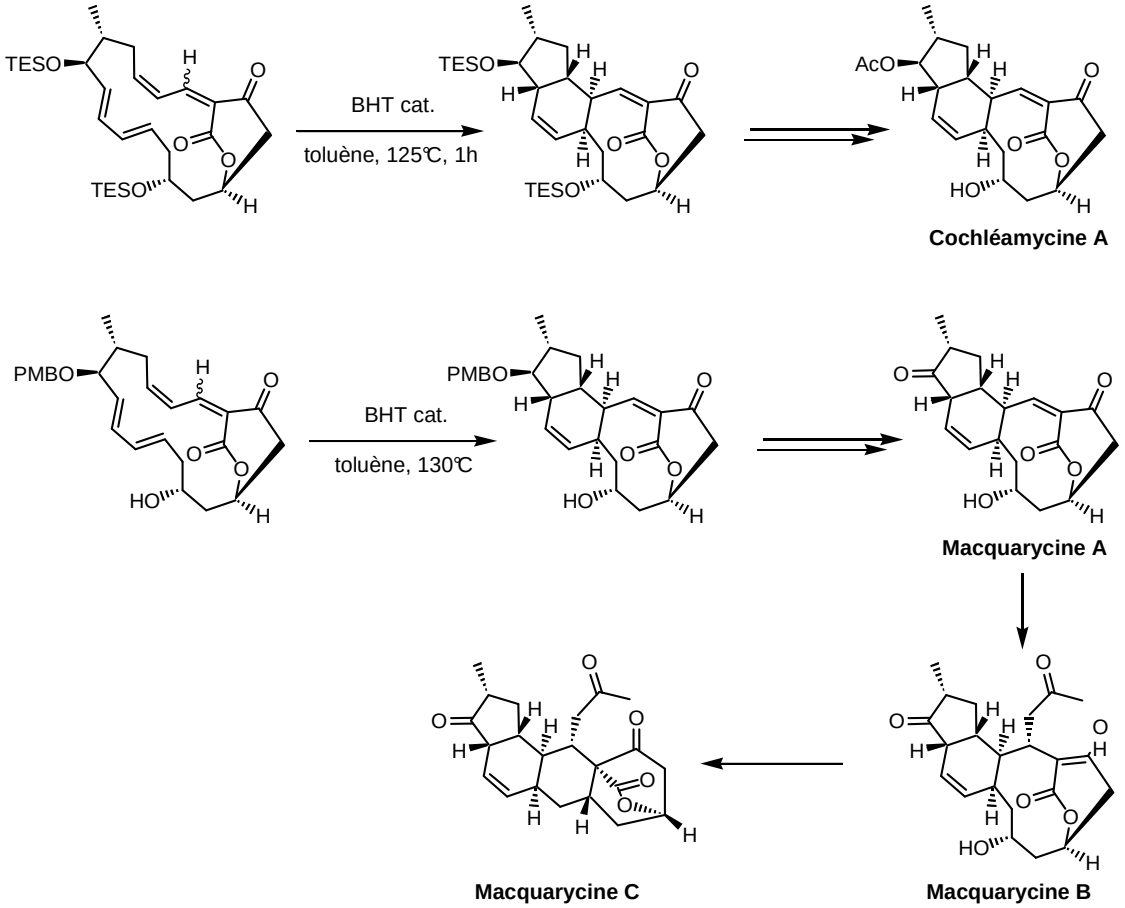


Fig 6 ***Etapes clés de la synthèse de la cochléamycine A par Roush et al. et des macquarycines A, B et C par Tadano et al.***

[16] (a) Shindo, K.; Kawai, H. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 294-295. (b) Shindo, K.; Kawai, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 241-243. (c) Shindo, K.; Kawai, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 244-248. (d) Shindo, K.; Kawai, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 249-252.

[17] (a) Paquette, L. A.; Chang, J.; Liu, Z. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6441-6448. (b) Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2043-2046. (c) Dineen, T. A.; Roush, W. R. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 584. (d) Manuketa, R.; Ueki, T.; Katakai, N.; Takao, K.; Tadano, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3029-3032.

[18] (a) Munakata, R.; Katakai, H.; Ueki, T.; Kurosaka, J.; Takao, K.; Tadano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14722-14723. (b) Munakata, R.; Katakai, H.; Ueki, T.; Kurosaka, J.; Takao, K.; Tadano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11254-11267.

I.3. Activité biologique

Des tests préliminaires effectués par l'équipe de Zeeck ont montré que l'acide hexacyclinique possède une activité cytotoxique moyenne, avec une IC_{50}[19] de 14 µmol.L^{-1} sur trois lignées cellulaires (HM02, HEP G2 et MCF7).[2]

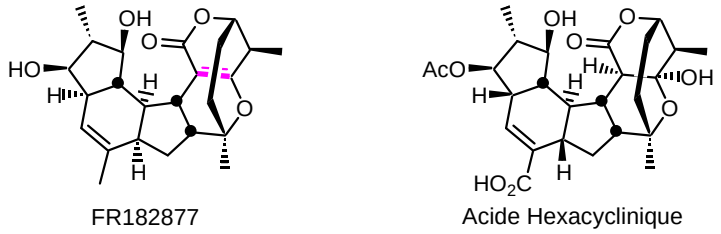


Fig 7 ***Structures du FR182877 et de l'acide hexacyclinique***

Le FR182877 en revanche est un agent antimitotique qui agit avec une efficacité *in vitro* comparable à celle du taxol[20] sur la stabilisation des microtubules mais à des concentrations 5 à 10 fois supérieures sur différentes lignées cancéreuses humaines (IC_{50} variant de 21 à 73 ng.mL^{-1}).[10] Une étude *in vivo* a par ailleurs montré que l'administration de ce composé prolonge l'espérance de vie des souris atteintes de tumeurs en inhibant la croissance de celles-ci selon un profil dépendant de la concentration.

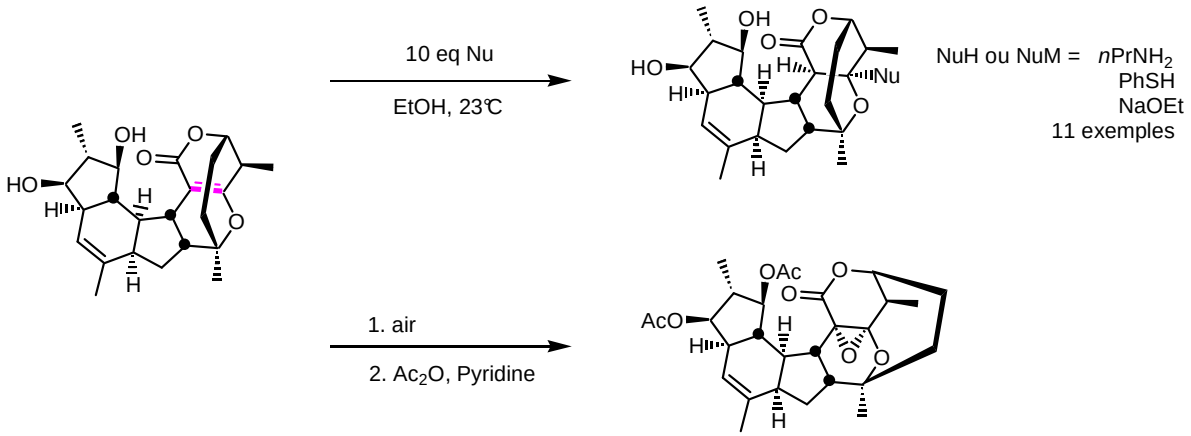


Fig 8 ***Réactivité de la double liaison pontée***

Il a été proposé que cette activité cytotoxique soit liée à la présence de la double liaison pontée qui s'avère un excellent accepteur de Michael. Celle-ci réagit en effet selon un mode d'addition conjuguée dans des conditions douces avec des thiols et des amines primaires et secondaires en milieu neutre et avec des alcools en conditions basiques (***Fig 8***).[12] De même, l'oléfine pontée est sensible à l'oxygène moléculaire, en présence duquel un époxyde se forme, qui a été isolé sous forme du diacétate correspondant. Or cet époxyde est dépourvu

[19] Concentration *in vitro* nécessaire en produit actif pour observer une inhibition de 50% de la croissance des cellules

[20] Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.

d'activité antitumorale.[4,6] Cette observation souligne le rôle déterminant du motif accepteur de Michael dans le cas où des processus covalents seraient impliqués dans le mécanisme de stabilisation des microtubules. L'absence de ce pharmacophore dans la structure de l'acide hexacyclinique expliquerait la chute de l'activité cytotoxique de 2 ordres de grandeur. De plus, l'acétylation de l'alcool en C14 ne peut non plus être totalement négligée pour justifier une telle différence d'activité.

II. Quelques approches de synthèse de l'acide hexacyclinique

Bien que son activité cytotoxique soit moins intéressante que celle du FR182877, la synthèse de l'acide hexacyclinique reste un enjeu important pour effectuer une évaluation biologique complète. Par ailleurs, sa synthèse ouvrirait la voie à une nouvelle classe d'analogues dont le profil biologique pourrait être optimisé. Au-delà de son intérêt pharmacologique, sa structure originale et sa biosynthèse intrigante ont conduit plusieurs groupes à s'intéresser à la synthèse de l'acide hexacyclinique. A ce jour cependant, aucune synthèse totale n'a été publiée.

II.1. Approche de Clarke et al pour le tricycle DEF

L'équipe de Clarke a mis au point une stratégie permettant d'accéder au tricycle DEF de l'acide hexacyclinique et du FR182877 à partir d'un intermédiaire commun.[21] Cette approche repose sur le piégeage nucléophile (acide hexacyclinique) ou la perte de proton (FR182877) d'un ion oxonium intermédiaire **CL2** (***Fig 9***). Celui-ci proviendrait de l'iodocyclisation transannulaire de la fonction cétone d'un β-cétoester sur un équivalent de carbocation, dérivant d'une double liaison incorporée à un cycle à neuf chaînons **CL3**.

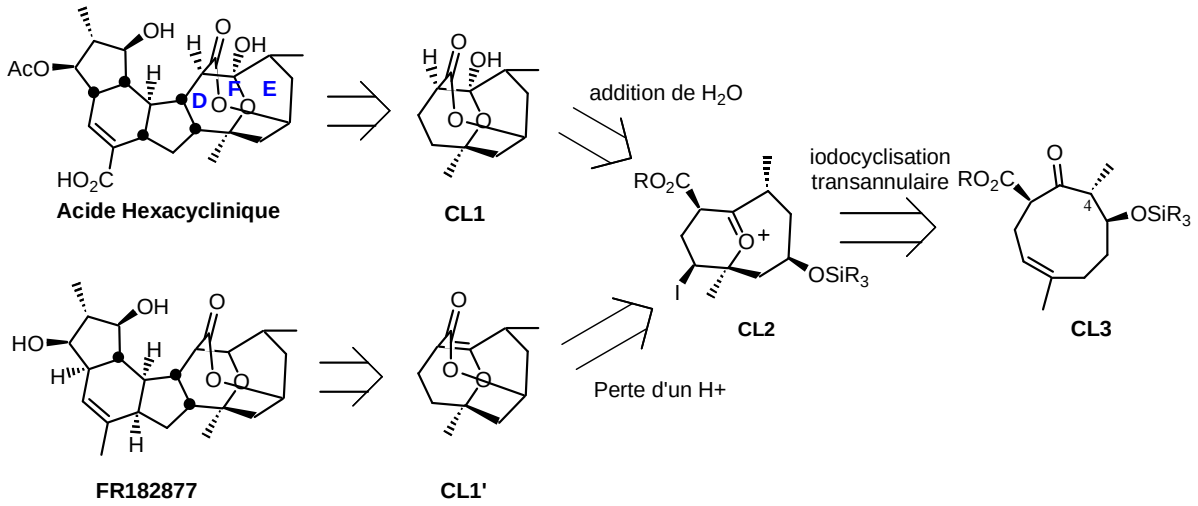


Fig 9 ***Rétrosynthèse du tricycle DEF par Clarke et al.***

[21] (a) Clarke, P. A.; Grist, M.; Ebden, M.; Wilson, C. *Chem. Comm.* **2003**, 1560-1561. (b) Clarke, P. A.; Grist, M.; Ebden, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45,* 927-929. (c) Clarke, P. A.; Grist, M.; Ebden, M.; Wilson, C.; Blake, A. J. *Tetrahedron* **2005**, *61,* 353-363.

Cette stratégie a été testée sur un modèle desméthylé en C4. La synthèse du cycle modèle à 9 chaînons est réalisée par une cyclisation intramoléculaire selon une réaction de substitution allylique de Tsuji-Trost. Le précurseur linéaire **CL4** est obtenu en 5 étapes à partir du nérol commercial (***Fig 10***).

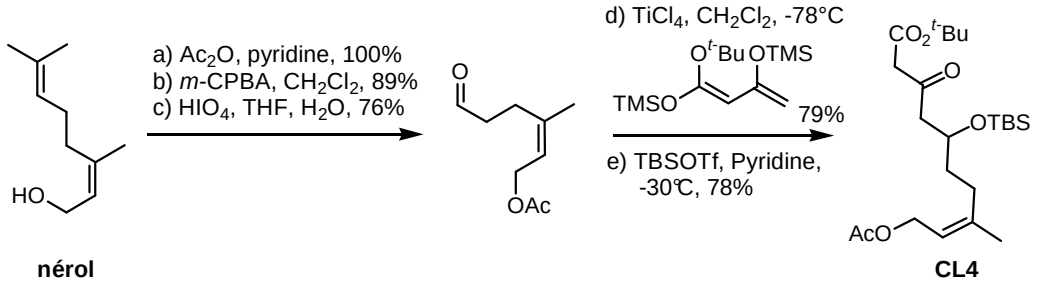


Fig 10 ***Synthèse du précurseur linéaire CL4***

Les auteurs se fondent sur des travaux de Trost pour affirmer que bien qu'il y ait compétition entre la formation d'un cycle à 7 et un cycle à 9 chaînons, l'équilibre est en faveur de la cyclisation sur le carbone terminal de l'intermédiaire π-allylique.[22] Dans les conditions de couplage optimisées, le cycle à 9 chaînons **CL5** est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère avec 61% de rendement, avec 32% du composé résultant de l'élimination de l'acétate et aucune trace du cycle à 7 chaînons (***Fig 11***).

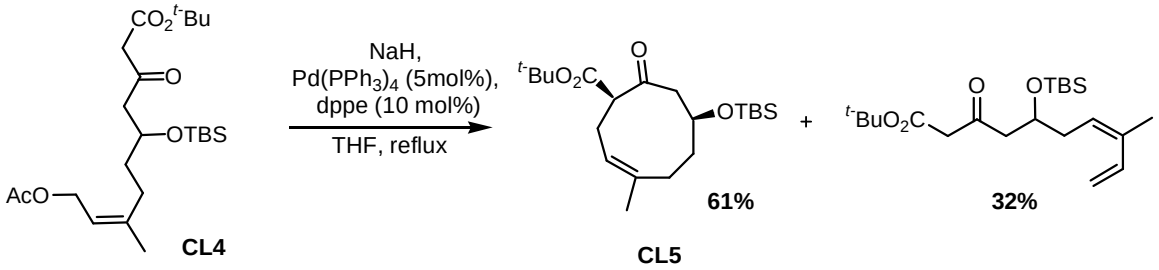


Fig 11 ***Cyclisation conduisant au cycle à 9 chaînons CL5***

Le composé **CL5** est alors engagé dans l'iodocyclisation transannulaire en présence d'hypoiodite d'acétyle (formé *in situ*) dans l'acide acétique. La formation intermédiaire d'un iodonium induit la cyclisation du composé **CL5**, suivi du piégeage de l'oxonium ainsi formé par un acétate, conduisant à l'intermédiaire **CL6** attendu (***Fig 12***).

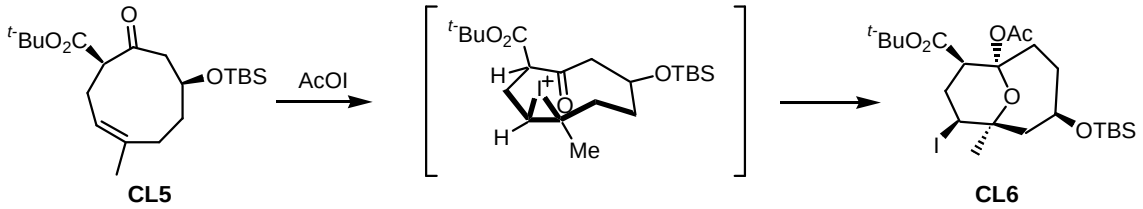


Fig 12 ***Intermédiaire réactionnel proposé***

[22] (a) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1595-1597. (b) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4743-4763.

La déprotection simultanée des fonctions acétate et éther silylé en conditions acides, puis celle de l'ester conduit après cyclisation au composé **CL7**, figurant le tricycle DEF de l'acide hexacyclinique. Parallèlement, Clarke a élaboré une voie permettant d'accéder à un tricycle DEF modèle du FR182877 à partir de **CL6** par réduction de l'iode, puis élimination de l'acétate dans des conditions basiques douces, suivie des même étapes de déprotection/lactonisation que précédemment, ce qui donne le composé **CL7'** (***Fig 13***).

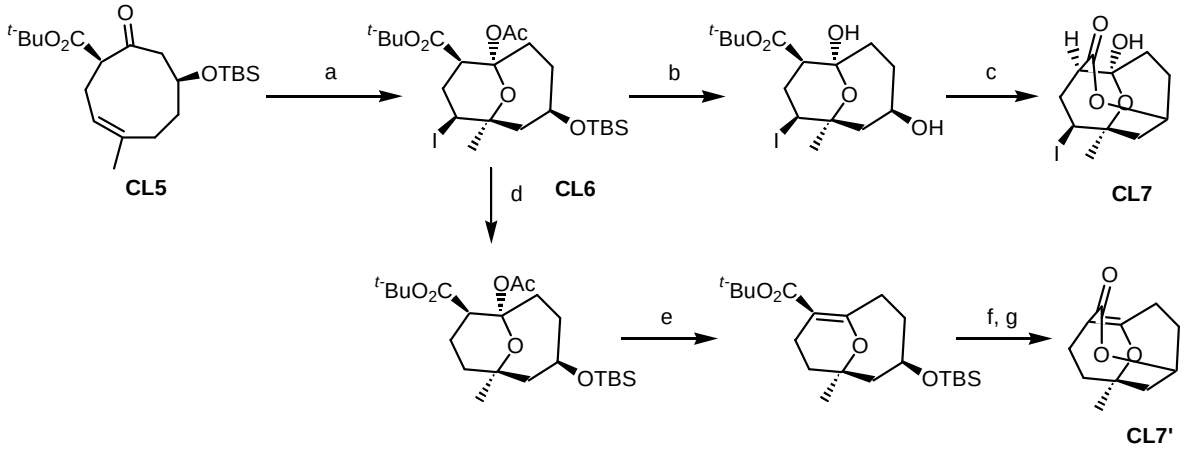


Fig 13 ***Iodocyclisation transannulaire, conditions (a) I_2, AgOAc, AcOH, t.a., 1h, 61%. (b) HF, MeCN, t.a., 18h, 97%. (c) TFA, CH_2Cl_2, t.a., 4 jours, 100%. (d) $Pd(PPh_3)_4$, Bu_3N, HCO_2H, DMF, 23%. (e) DBU, MeCN, reflux, 93%. (f) 40% aq HF, MeCN, 100%. (g) TFA, CH_2Cl_2, 100%.***

Cette étude a permis de démontrer sur un modèle desméthylé la viabilité de cette voie originale donnant accès au tricycle DEF à la fois de l'acide hexacyclinique et du FR182877, voie qui repose sur une substitution allylique suivie de la iodocyclisation de la cétone d'un β-cétoester sur une double liaison.

II.2. Approche de Clarke et al pour le bicycle AB

L'équipe de Clarke s'est également intéressée à la synthèse racémique d'un bicycle AB.[23] La stratégie adoptée permet d'envisager l'utilisation de la méthodologie de formation du tricycle DEF présentée ci-dessus à partir d'un tricycle ABC comprenant un acétate allylique correctement substitué (***Fig 14***). Celui-ci serait obtenu par des transformations simples à partir du bicycle AB **CL18**. Le cycle A résulterait quant à lui d'une cyclisation réductrice du précurseur **CL17**. Celui-ci proviendrait, après fonctionnalisation, d'une réaction de Diels-Alder de mode *exo* de la diène-yne comprenant un lien ester **CL11**. Enfin le diène serait obtenu par une réaction de couplage de Suzuki entre un acide vinyl boronique et un alcool *gem*-dibromoallylique. Cette voie de synthèse permet d'introduire la fonction acide carboxylique en C25 dans une étape tardive.

[23] Clarke, P. A.; Cridland, A. P. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 4221-4224.

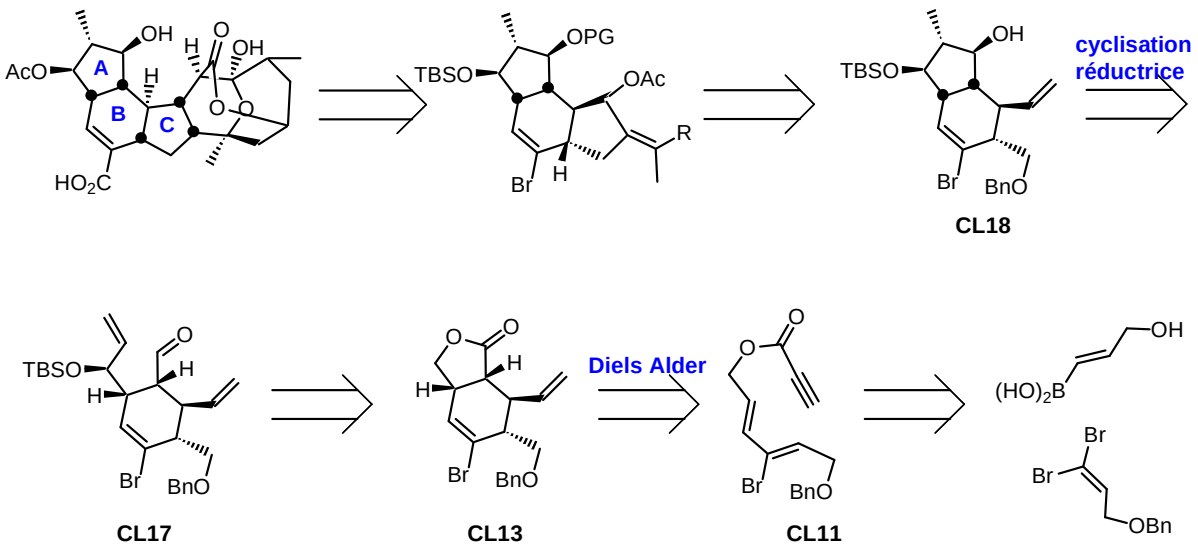


Fig 14 ***Rétrosynthèse proposée par Clarke et al.***

La synthèse débute par le couplage de l'acide boronique **CL8** et de la *gem*-dibromooléfine **CL9** dans les conditions de Roush permettant d'obtenir le diène possédant exclusivement la géométrie désirée (***Fig 15***).[24] L'alcool allylique **CL10** est alors estérifié dans les conditions de Mitsunobu.

Le diène-yne **CL11** est engagé dans une réaction de Diels-Alder au reflux du toluène avec un bon rendement de 80%. L'addition 1,4 du bromure de vinylmagnésium catalysée par le bromure de cuivre sur la lactone α,β-insaturée **CL12** a lieu sans encombre en *anti* du groupement benzyloxyméthyle adjacent. Le composé **CL13** est ensuite réduit en lactol correspondant avec de l'hydrure de diisobutylaluminium, puis celui-ci est ouvert par protection de l'aldéhyde sous forme de dithiolane, catalysée au chlorure de titane (IV). Enfin l'alcool qui en résulte est oxydé dans les conditions de Parikh-Doering pour donner l'aldéhyde **CL15**.

[24] (a) Roush, W. R.; Moriarty, K. J.; Brown, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *45*, 6509-6512. (b) Mergott, D. J.; Franck, S. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2691-2694. Pour des exemples d'utilisation en synthèse : (a) Mergott, D. J.; Franck, S. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3157-3160. (b) Evans, D. A.; Burch, J. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 503-505.

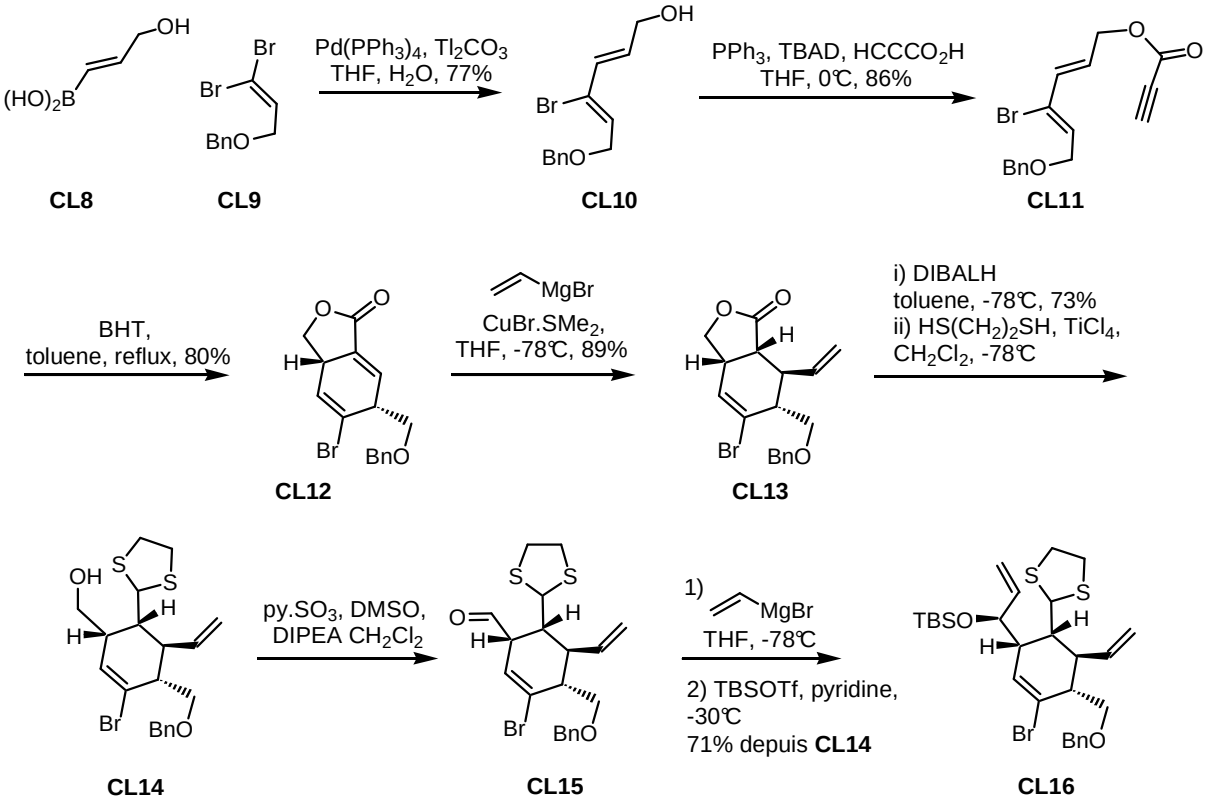


Fig 15 ***Synthèse de l'intermédiaire CL16***

L'addition de bromure de vinylmagnésium s'effectue de manière très diastéréosélective sur l'aldéhyde **CL15** (mélange 30:1 en faveur du diastéréoisomère attendu). L'attaque du nucléophile a lieu du côté le moins encombré sous contrôle Felkin-Ahn (***Fig 16***). L'adduit désiré est ensuite protégé sous forme d'éther silylé, avec un rendement de 71% depuis le composé **CL14**.

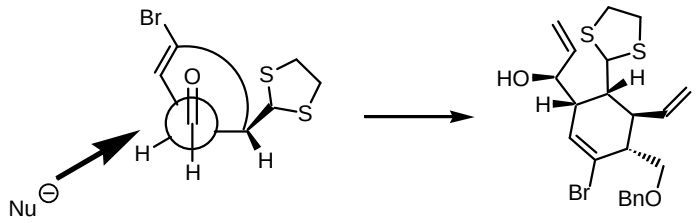


Fig 16 ***Rationalisation de l'attaque du bromure de vinylmagnésium sur l'aldéhyde***

Le dithiolane **CL16** est ensuite déprotégé pour conduire à l'aldéhyde, qui subit une cyclisation réductrice sur le vinyle le plus proche en présence de diiodure de samarium (***Fig 17***).

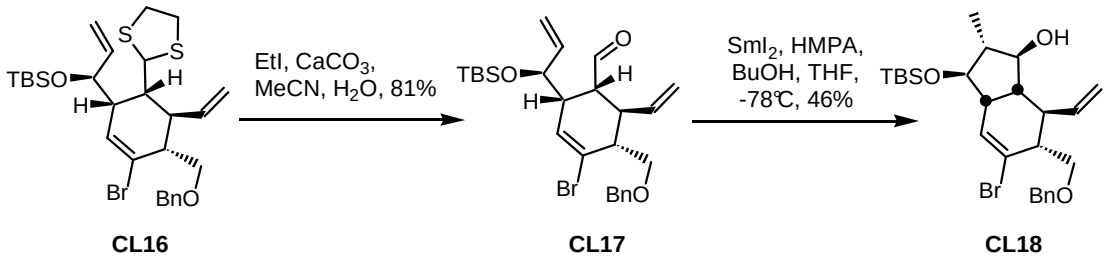


Fig 17 ***Fin de la synthèse du bicycle AB***

Le bicycle AB est ainsi obtenu en 11 étapes linéaires avec un rendement global de 9,1%.

II.3. Approche de Landais et al pour le tricycle ABC

Landais et ses collaborateurs ont développé une méthodologie permettant de former stéréosélectivement des cycles à 5 chaînons polysubstitués grâce à une réaction de cyclisation radicalaire 5-*exo-trig* de 3-silylhepta-1,6-diènes chiraux.[25] Ils ont choisi de l'appliquer à la synthèse du cycle A de l'intermédiaire polycyclique en série racémique. La rétrosynthèse envisagée fait intervenir une réaction de Pauson-Khand pour former les cycles B et C (***Fig 18***). L'ène-yne précurseur **LA5** serait obtenue facilement à partir d'un cycle A **LA4** correctement substitué. Enfin, ce dernier résulterait d'une cyclisation 5-*exo-trig* du 1,6-diène **LA3**.

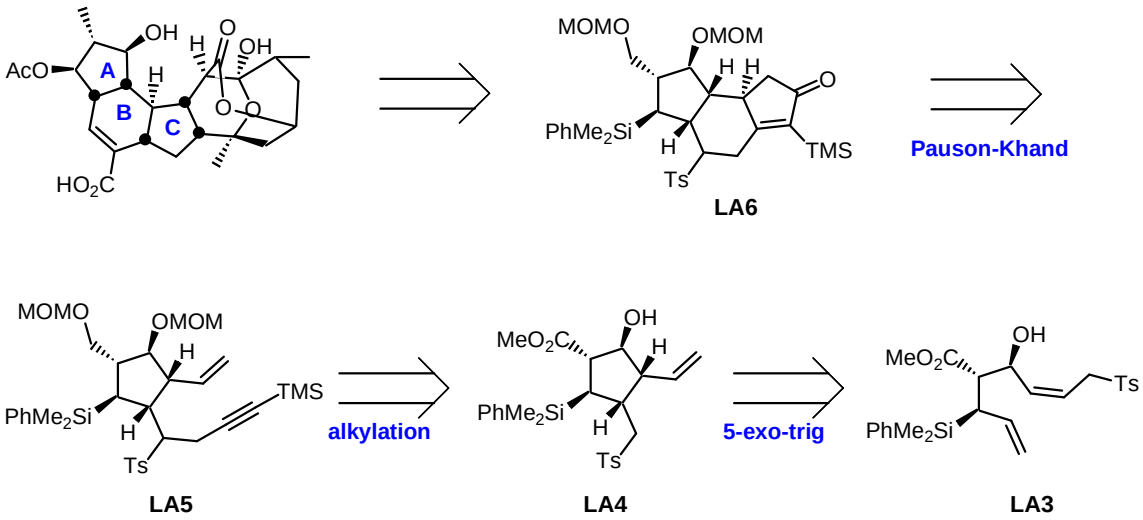


Fig 18 ***Rétrosynthèse proposée par Landais et al.***

L'étude de la cyclisation de 1,6-diènes portant un substituant allylique en C3 repose sur l'idée que si ce substituant génère un encombrement stérique suffisamment important, le nombre de conformations réactives dans l'état de transition s'en trouvera restreint, ce qui pourra induire un contrôle 1,2 et 1,5 sur les deux nouveaux centres stéréogènes créés (***Fig 19***). La comparaison des résultats obtenus avec des substituants méthyle et *t*-butyle valide bien cette hypothèse puisque la diastéréosélectivité de la cyclisation est très bonne avec le groupement le plus encombrant, mais pas du tout avec le méthyle. D'autres groupements directeurs tels

[25] (a) James, P. ; Landais, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 325-328. (b) James, P. ; Felpin, F.-X. ; Schenk, K. ; Landais, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7985-7995.

que les alcools protégés et un groupement silylé ont été testés. Ces derniers devraient, en plus des effets stériques, induire des effets électroniques.

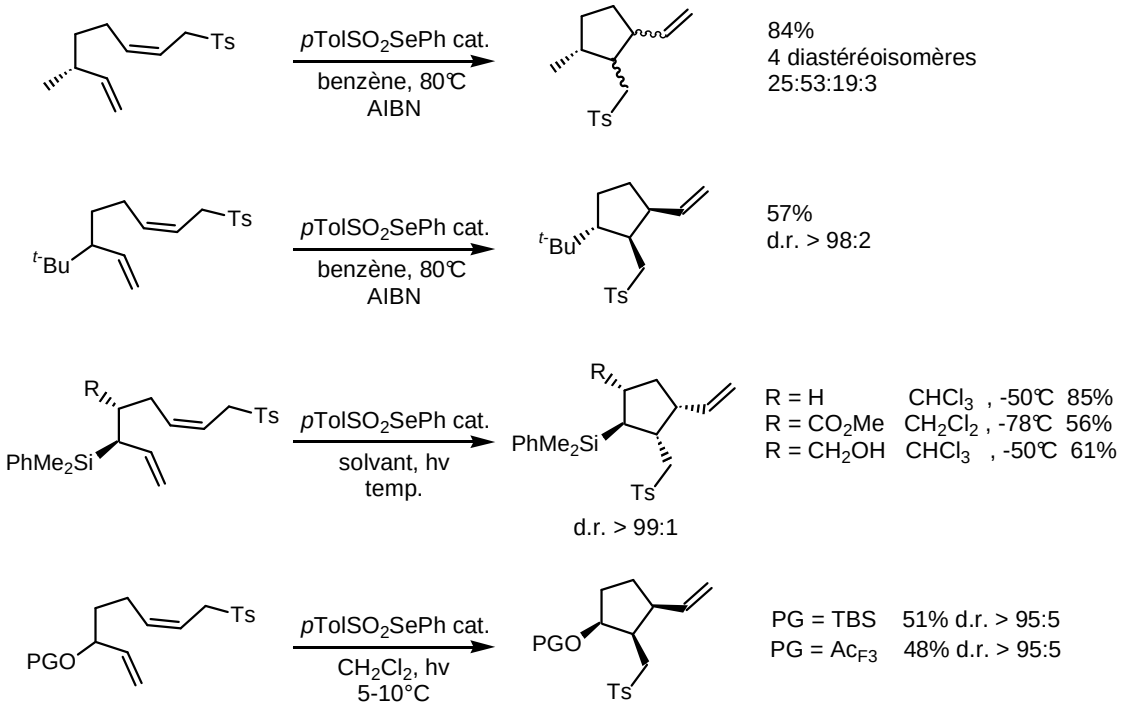


Fig 19 ***Cyclisation radicalaire de 1,6 diènes portant divers substituants allyliques***

La cyclisation radicalaire a lieu comme suit : un radical tosyle centré sur le soufre (formé à partir de *p*-$TolSO_2SePh$) s'additionne sur l'oléfine terminale, suit une cyclisation 5-*exo-trig*, puis une β-fragmentation permet de former une oléfine terminale et de régénérer un radical tosyle qui pourra propager la chaîne radicalaire (***Fig 20***). Le groupement silylé stabilise par un effet β la charge positive partielle formée en C2 lors de la cylisation. Les auteurs retiennent deux conformations possibles pour expliquer la sélectivité de la réaction. Dans le cas menant à l'isomère majoritaire, un état de transition de type pseudo-chaise semblerait impliqué, dans lequel le groupement silylé serait en position pseudo équatoriale pour développer un effet β sur la charge positive partielle. Les deux autres groupements seraient en position pseudo-équatoriale aussi. L'isomère minoritaire résulterait d'un état de transition de type pseudo-bateau (l'autre chaise où le silicium occuperait une position pseudo-axiale semble moins plausible). Là encore le silicium serait en position pseudo-équatoriale pour stabiliser la charge partielle, mais cette fois-ci l'un des deux autres substituants occuperait une position pseudo-axiale, plus coûteuse en énergie. Dans les deux cas, on obtient donc une sélectivité 1,2-*anti*, seule la sélectivité 1,5 varie.

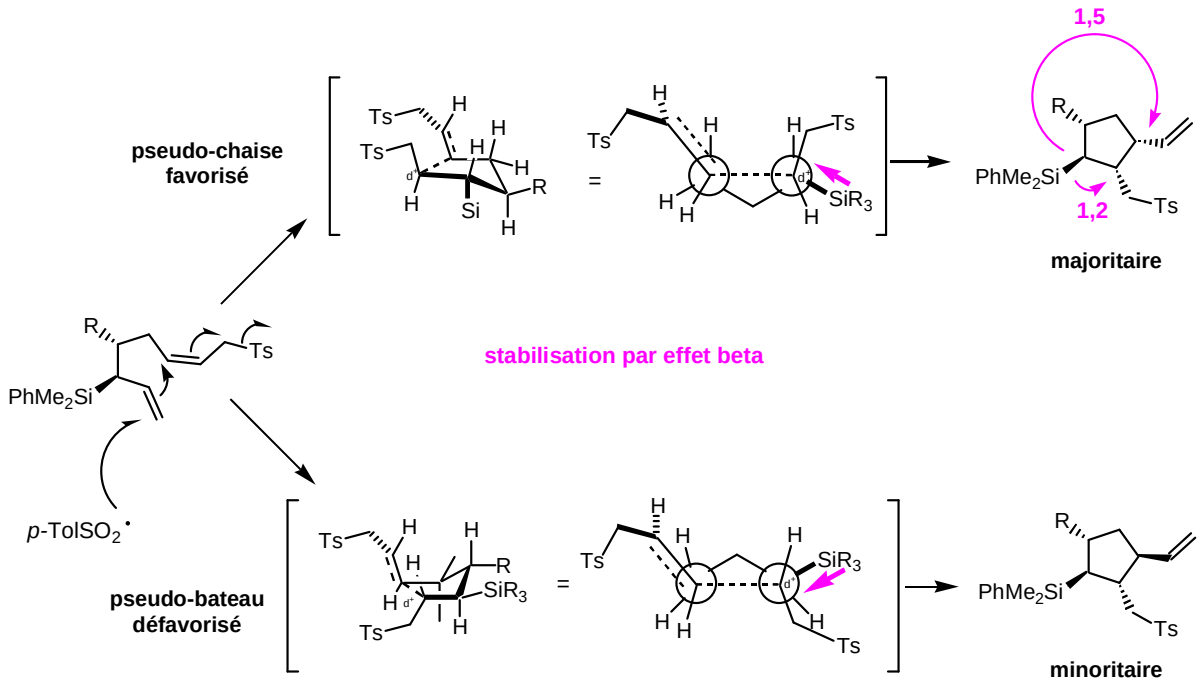


Fig 20 ***Etats de transition proposés pour expliquer la sélectivité dans le cas d'un substituant silylé***

Dans le cas d'un substituant alcool protégé, la charge partielle est déstabilisée par l'atome d'oxygène. Il préférera donc se mettre en position pseudo-axiale pour que l'interaction défavorable avec la charge partielle en C2 soit moindre (***Fig 21***). Par ailleurs, on ne peut exclure une interaction électronique stabilisante entre l'oxygène du groupement sulfonyle en C1 et le trifluoroacétate ou TBS. Ceci explique le haut degré de stéréocontrôle 1,2 et 1,5, mais cette fois-ci dans une relation *syn*, *syn*.

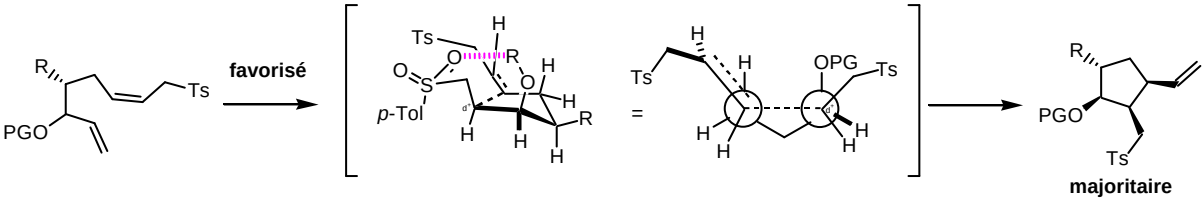


Fig 21 ***Etats de transition proposés pour expliquer la sélectivité dans le cas d'un substituant hydroxylé***

La synthèse du 1,6-diène nécessaire pour la préparation de l'intermédiaire **LA6** commence par une aldolisation entre le β-silanoester **LA1** et l'aldéhyde **LA1'**, obtenu en trois étapes à partir du butyn-1,4-diol (***Fig 22***).[26] La réaction est peu diasétérosélective, mais donne accès à une quantité suffisante du dérivé **LA2** pour poursuivre la synthèse.

[26] Le butyne-1,4-diol est dans un premier temps réduit avec de l'hydrure de lithium aluminium (70%), puis l'enediol est monoacétylé (80%) et oxydé par du Dess-Martin periodinane. cf note 25b.

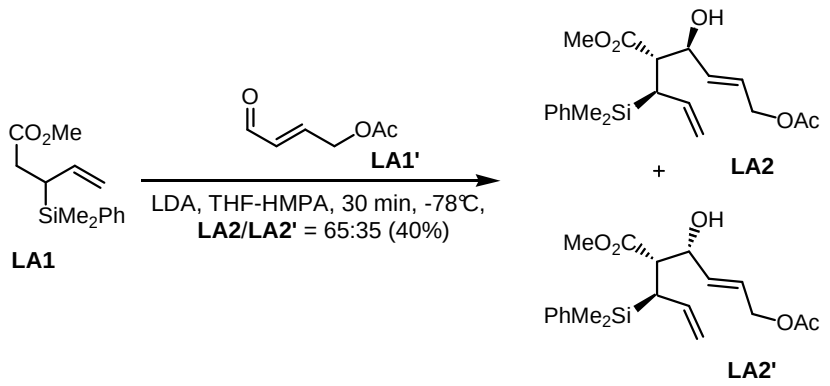


Fig 22 ***Synthèse du diène LA2***

L'acétate allylique **LA2** subit ensuite une substitution allylique catalysée par le palladium pour former la sulfone **LA3** avec un excellent rendement de 94% (***Fig 23***). Le diène **LA3** est ensuite engagé dans la réaction de cyclisation radicalaire, et conduit au composé **LA4** avec un bon rendement de 77% et une diastéréosélectivité supérieure à 95:5. Celui-ci est ensuite réduit en présence d'hydrure de diisobutylaluminium, puis les deux fonctions hydroxyles sont protégées sous forme d'éthers de méthoxyméthyle. Enfin une alkylation au pied de la sulfone permet d'introduire la triple liaison nécessaire à la réaction de Pauson-Khand, qui conduit finalement à l'intermédiaire tricyclique **LA6** avec 74% de rendement à partir de **LA5**.

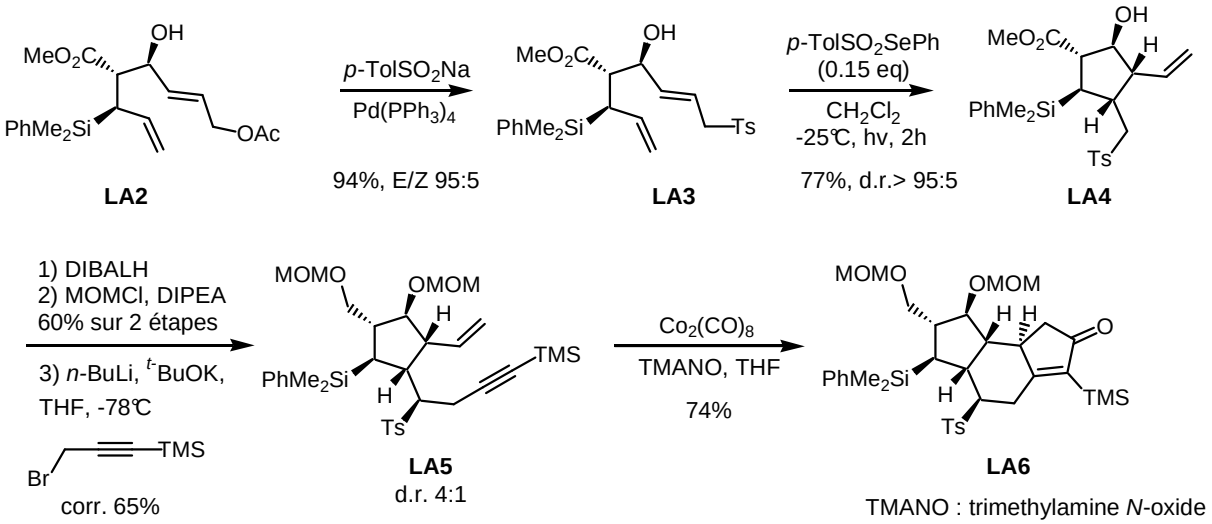


Fig 23 ***Synthèse du tricycle LA6***

Cette synthèse racémique d'un tricycle ABC est très performante puisqu'elle ne comporte que 7 étapes. La cyclisation radicalaire 5-*exo-trig* permet d'introduire les deux centres à la jonction des cycles A et B avec une diastéréosélectivité excellente. Cependant il resterait plusieurs étapes à effectuer pour arriver à un tricycle totalement fonctionnalisé, telles que la réduction de l'hydroxyle pour aboutir au méthyle du cycle A et la formation de la double liaison du cycle B correctement substituée.

II.4. Approche de Kalesse et al pour le tricycle ABC

Le groupe de Kalesse a opté pour une rétrosynthèse biomimétique puisqu'elle fait intervenir une réaction de Diels-Alder intramoléculaire de mode *exo*.[3] Le tricycle **KA11** résulterait d'une réaction de Michael intramoléculaire du bicycle **KA9** (***Fig 24***). Celui-ci serait obtenu par fonctionnalisation d'un adduit de Diels-Alder **KA6**.

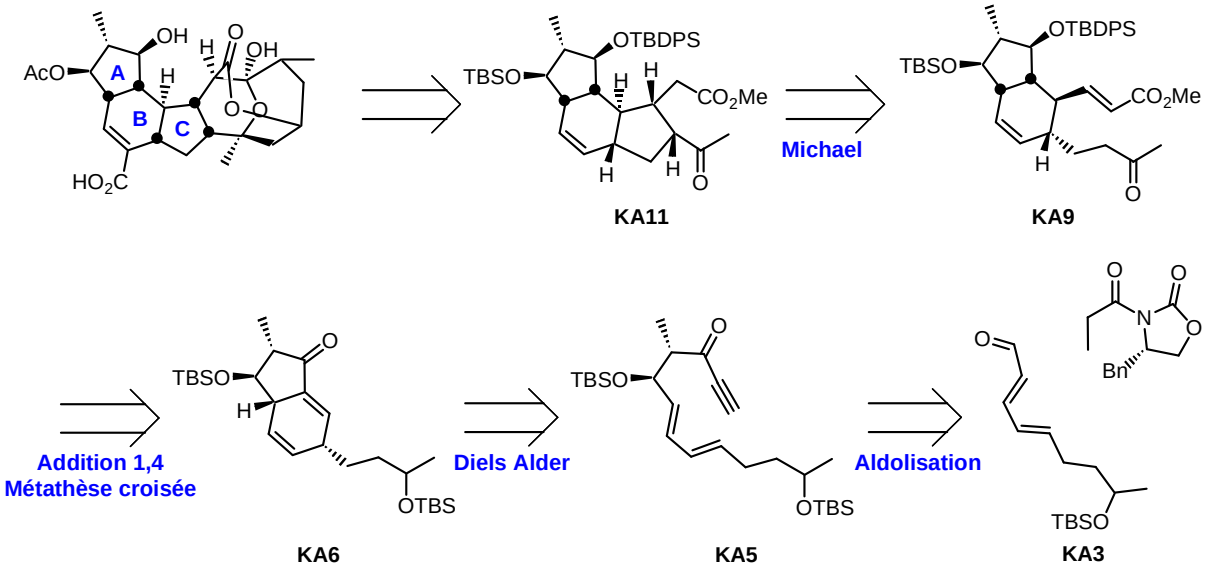


Fig 24 ***Rétrosynthèse proposée par Kalesse et al.***

Après les échecs connus par Evans lorsqu'il a essayé d'obtenir un adduit exo à partir d'un triène contenant les deux fonctions hydroxyle du cycle A,[13] Kalesse et ses collaborateurs ont choisi d'utiliser une énone comme diénophile afin d'obtenir la bonne stéréochimie. Dans un premier temps, leur choix s'est porté sur la triènone **KA5'**, mais celle-ci n'a cyclisé dans aucune des conditions essayées (***Fig 25***). Les auteurs en ont conclu que le diénophile ne devait pas porter de substitution terminale pour pouvoir réagir dans la réaction de Diels-Alder.

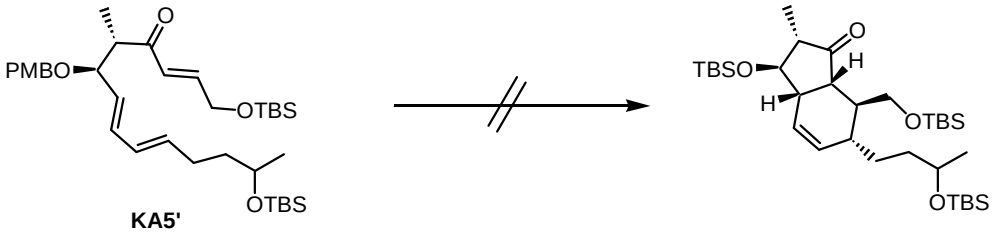


Fig 25 ***Essai infructueux de réaction de Diels-Alder avec une triènone***

L'intermédiaire finalement retenu est la diène-ynone **KA5** dont l'adduit **KA6**, comportant une double liaison α,β-insaturée, permettra l'introduction d'une chaîne pour former le cycle C. Une aldolisation de Evans de l'aldéhyde **KA3** permettrait d'accéder à la diène-ynone **KA5**.

L'alcool racémique **KA1**, produit de départ de cette synthèse, est protégé en éther silylé puis la double liaison est clivée par ozonolyse (***Fig 26***). L'aldéhyde **KA2** est homologué par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons suivie d'une réduction de l'ester par l'hydrure de diisobutylaluminium. L'aldéhyde insaturé **KA3** est ensuite engagé dans une aldolisation de

Evans avec la (*S*)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone en présence de triflate de dibutylbore. L'aldol obtenu est ensuite converti en amide de Weinreb **KA4**. Celui-ci, après protection de la fonction hydroxyle et réduction de la fonction amide de Weinreb en aldéhyde, subit une addition de bromure d'éthynylmagnésium. L'adduit est ensuite oxydé pour conduire à la diène-ynone **KA5**.

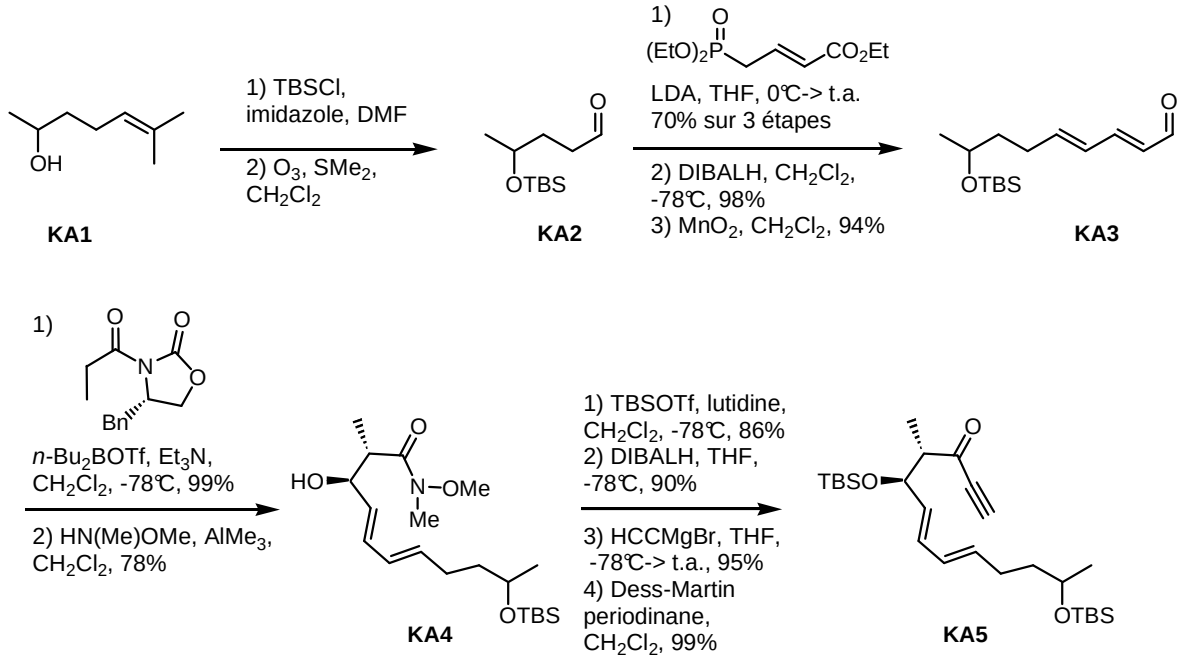


Fig 26 ***Synthèse de la diène-yne KA5***

Celle-ci est ensuite engagée dans la réaction de Diels-Alder, pour donner exclusivement l'adduit attendu avec 78% de rendement. Les auteurs justifient la stéréosélectivité de la réaction par le passage par l'état de transition **ET1**, dans lequel tous les substituants sont en position pseudo-équatoriale dans le cycle A. L'état de transition **ET2** serait défavorisé en raison de la gène stérique 1,3 entre la cétone et le groupement OTBS, et par la position pseudo-axiale des substituants dans le cycle A (***Fig 27***).

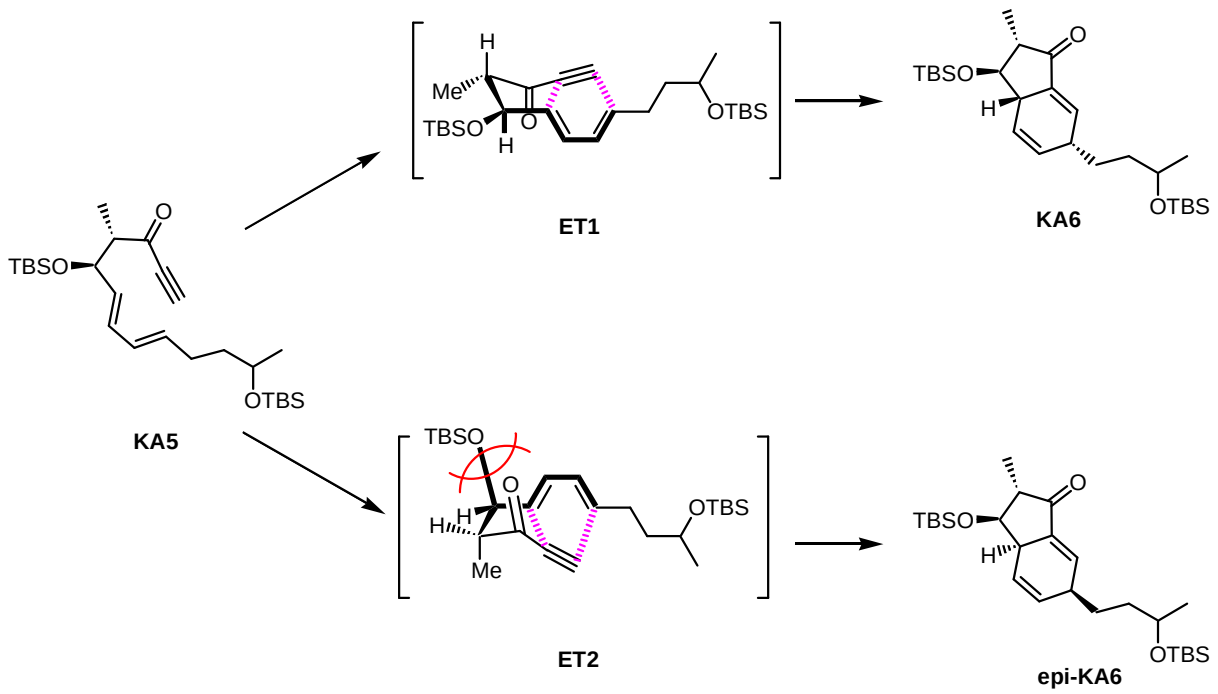


Fig 27 ***Etats de transition proposés pour la réaction de Diels-Alder***

La synthèse se poursuit avec une addition 1,4 d'un groupement vinyle sur le composé **KA6** (***Fig 28***). L'attaque a lieu sur la face convexe de la molécule, ce qui explique la sélectivité de la réaction. La cétone **KA7** subit ensuite une réduction diastéréosélective en présence d'hydrure de lithium et d'aluminium. L'oléfine **KA8** est engagée dans une réaction de métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle, puis l'alcool est protégé sous forme de TBDPS. Le groupement hydroxyle secondaire situé sur la chaîne linéaire est ensuite déprotégé sélectivement en milieu acide, puis oxydé pour conduire à la cétone **KA9**.

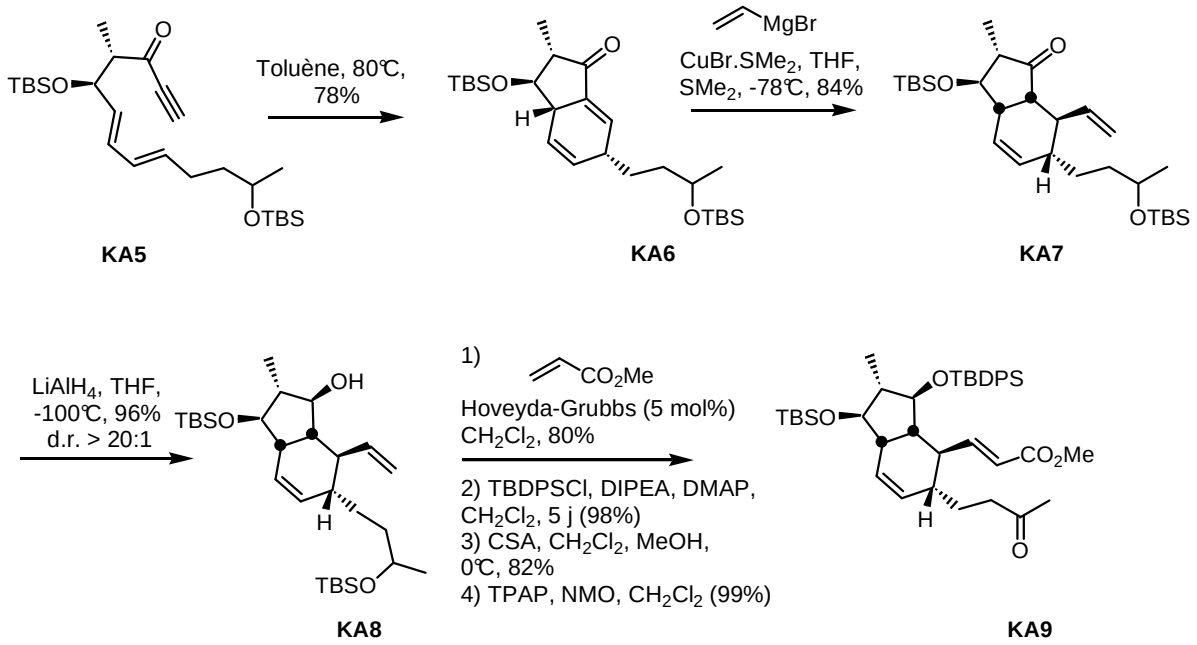


Fig 28 ***Synthèse de l'intermédiaire KA9***

Enfin le bicycle **KA9** est mis à réagir en présence d'iodotriméthylsilane et d'hexaméthyldisilazane (***Fig 29***). L'éther d'énol silylé se forme en position interne sous contrôle thermodynamique, puis effectue une addition de Michael sur l'ester α,β-insaturé, ce qui conduit à un mélange de 4 diastéréoisomères. Cependant, ils possèdent tous la bonne stéréochimie au niveau des substituants du cycle C, et cette sélectivité est justifiée par l'état de transition proposé par les auteurs. Les adduits **KA10** sont ensuite clivés en présence de TBAF à -20°C pendant 10 minutes, pour donner le tricycle avec 68% de rendement sur les deux étapes, dans un rapport **KA11**/**KA12** de 4:1. Cette dernière étape se révèle extrêmement sensible au temps de réaction et à la température. En effet, le produit peut-être isomérisé s'il est remis en réaction à température ambiante pour donner un mélange **KA11**/**KA12** de 1:6.[27]

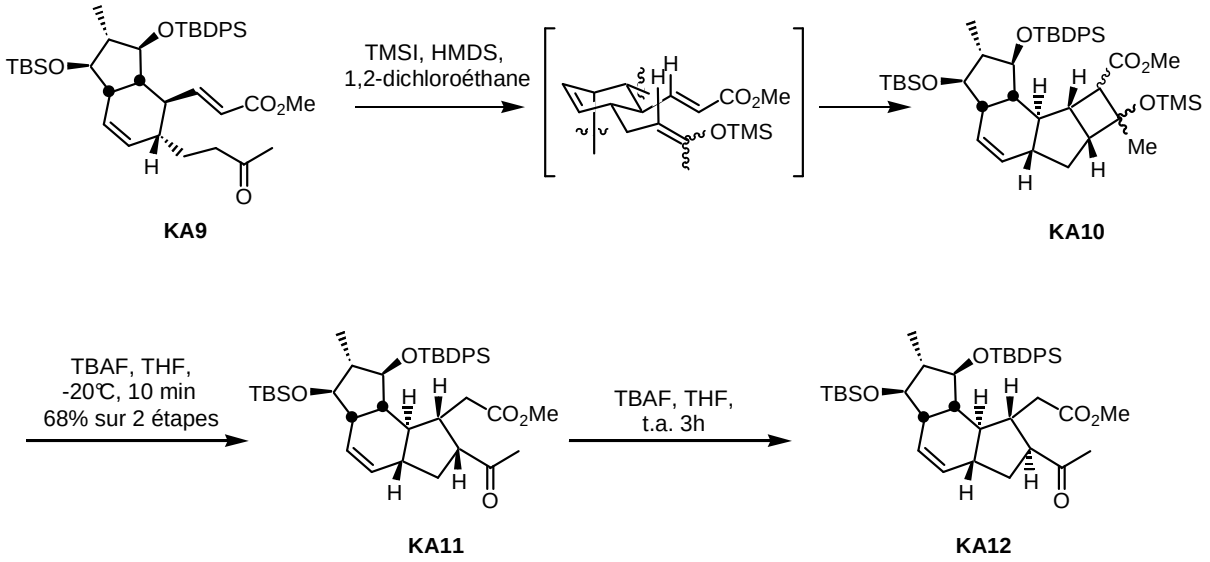


Fig 29 ***Addition de Michael conduisant au tricycle ABC***

Ce travail constitue l'unique synthèse en série énantiopure d'un tricycle ABC comportant toutes les fonctionnalités présentes dans le produit naturel, hormis l'acide carboxylique C25 dans le cycle B. Elle est donc la synthèse la plus aboutie actuellement décrite, avec 17 étapes linéaires et un rendement global de 9,9%.

III. Travaux précédemment effectués au laboratoire

Le FR182877, de par sa structure inédite et originale, a été choisi comme cible de synthèse totale au laboratoire, et le Dr Jacques-Alexis Funel y a consacré l'essentiel de ses travaux de thèse.[28]

[27] Stelmakh, A.; Stellfeld, T.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3485-3488.

[28] Funel, J.-A. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, **2004**.

III.1. Rétrosynthèse proposée pour le FR182877

La rétrosynthèse globale envisagée permet de construire le système hexacyclique en greffant les cycles D, E et F sur un précurseur avancé du tricycle ABC **PR1** (***Fig 30***).

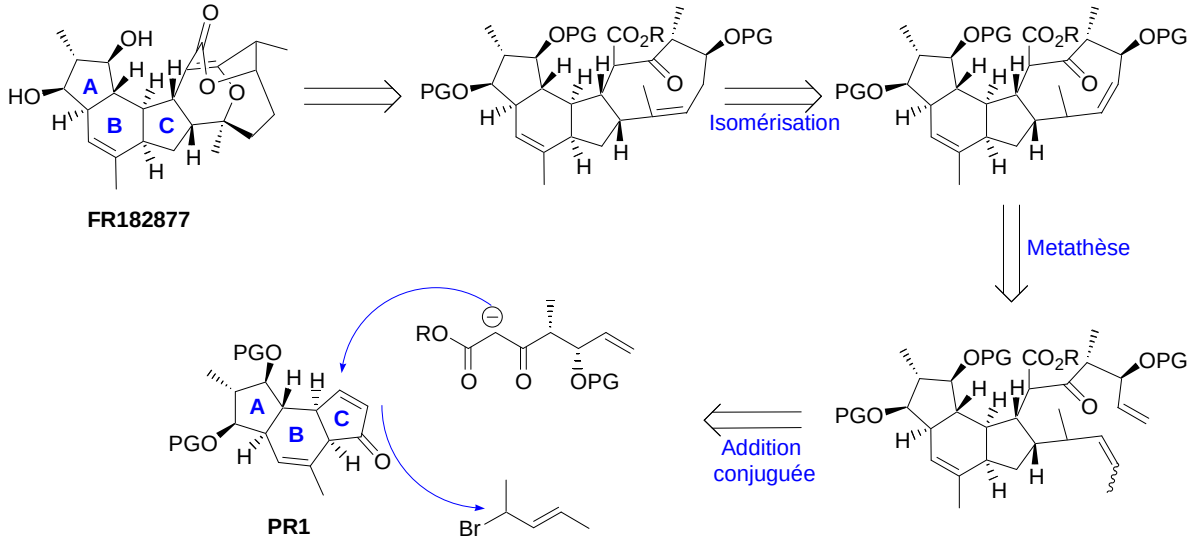


Fig 30 ***Rétrosynthèse globale proposée pour le FR182877***

L'éther d'énol ponté ainsi que la lactone seraient ouverts afin de conduire à un précurseur tétracyclique. Celui-ci résulterait d'une isomérisation de la double liaison en position la plus substituée. Le cycle à neuf chaînons précurseur du tricycle DEF serait obtenu par une métathèse cyclisante. Le précurseur diénique serait lui-même le produit d'une addition conjuguée d'un β-cétoester correctement fonctionnalisé sur l'accepteur de Michael **PR1**, suivi du piégeage de l'énolate correspondant par un bromure d'allyle correctement substitué.

Le composé **PR1** pourrait quant à lui facilement être obtenu à partir du tricycle **PR2**. La première voie envisagée, et développée par le Dr Jacques-Alexis Funel, reposait sur une réaction de Diels Alder intermoléculaire diastéréosélective, mais celle-ci n'a malheureusement donné que l'adduit *endo*, au lieu de l'adduit *exo* possédant la bonne stéréochimie.[29] Une deuxième rétrosynthèse envisagée repose sur la fermeture du cycle B en dernier lieu par une réaction de métathèse cyclisante (***Fig 31***). Le diène **PR3** serait obtenu par une réaction de rétro Diels-Alder du composé **PR4**, lui-même résultant d'une fonctionnalisation de l'ester du composé **PR5**. Ce dernier pourrait être obtenu par une addition de Michael du composé **PR6**, préfigurant le cycle C, sur le composé **PR7**, précurseur du cycle A. Trois nouveaux centres stéréogènes seraient formés lors de cette réaction, nous l'espérons de manière diastéréosélective. L'attaque aurait lieu en *anti* du groupement OTBS sur l'accepteur de Michael, et serait dirigée par le système tricyclique du côté du pont de

[29] (a) Funel, J.-A.; Prunet, J. *J. Org, Chem.* **2004**, *69*, 4555-4558. (b) Funel, J.-A.; Prunet, J. *Chem. Comm.* **2005**, 4833-4835.

l'énolate. Par ailleurs, la reprotonation au pied de l'ester aurait lieu de manière thermodynamique en *anti* du centre adjacent.[30]

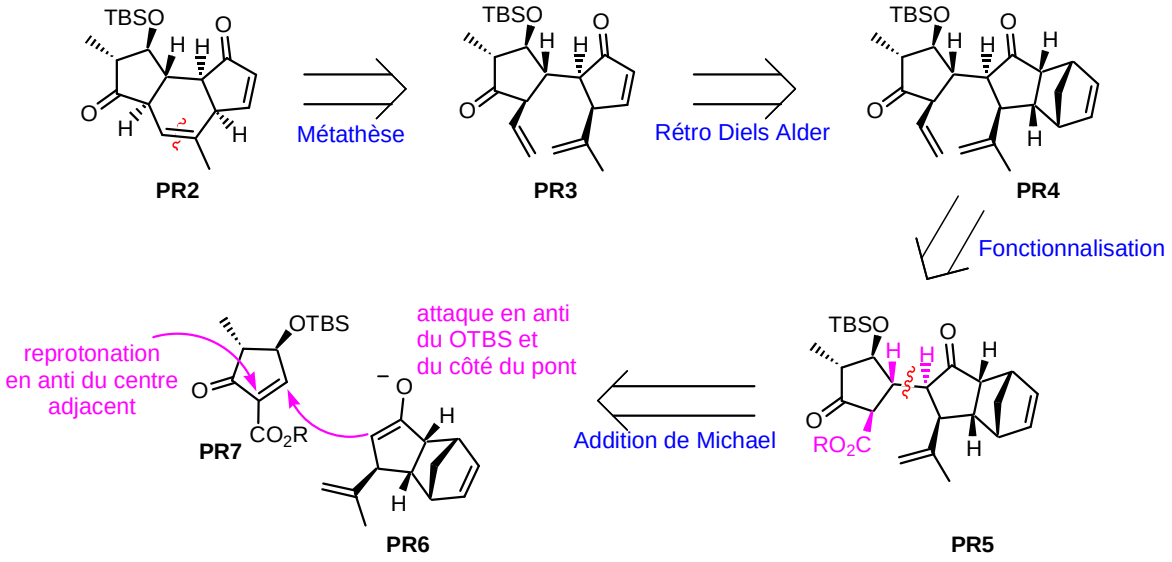


Fig 31 ***Rétrosynthèse proposée pour le précurseur du tricycle ABC PR2***

Les efforts déployés par le Dr Jacques-Alexis Funel se sont concentrés sur la validation de cette voie. Par ailleurs, une étude préliminaire de l'étape clé d'addition de Michael sur un modèle racémique desméthylé **(+-)-PR8** a été effectuée (***Fig 32***).

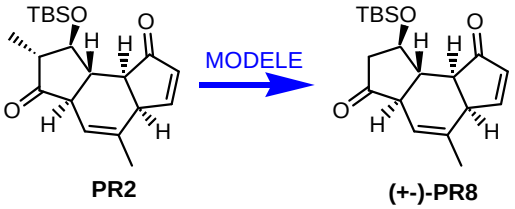


Fig 32 ***Modèle racémique du tricycle ABC***

III.2. Validation de la voie de synthèse sur un modèle simple

Dans un premier temps, la viabilité de la synthèse a été testée sur un modèle simplifié, et en particulier l'étape de fermeture du cycle à 6 chaînons par une réaction de métathèse impliquant une oléfine trisubstituée.

L'addition conjuguée de l'énolate simplifié **PR9** sur la cyclopenténone conduit aux adduits **PR10** et **PR10'** avec un rendement de 54% (***Fig 33***). Dans les deux cas, le substituant situé en position 2 sur le cycle portant l'isopropényle est en relation *anti* par rapport à ce dernier. Cette stéréochimie est prévisible puisque le cycle ne possède aucun autre centre capable d'orienter la réaction. Bien que la stéréochimie voulue dans notre cas soit *syn*, la synthèse a été poursuivie par la protection des deux cétones sous forme du dicétal **PR11**. Puis l'ester méthylique a été transformé en vinyle en trois étapes (réduction de l'ester en alcool, ré-

[30] La justification de la sélectivité attendue sera détaillée au chapitre III.

oxydation en aldéhyde puis oléfination de Wittig). Le diène **PR12** est ainsi obtenu avec 54% de rendement sur 4 étapes. Enfin, celui-ci a été mis dans les conditions classiques de métathèse, et a conduit après déprotection des cétones en présence d'acide chlorhydrique aux produits tricycliques **PR13** et **PR13'**.

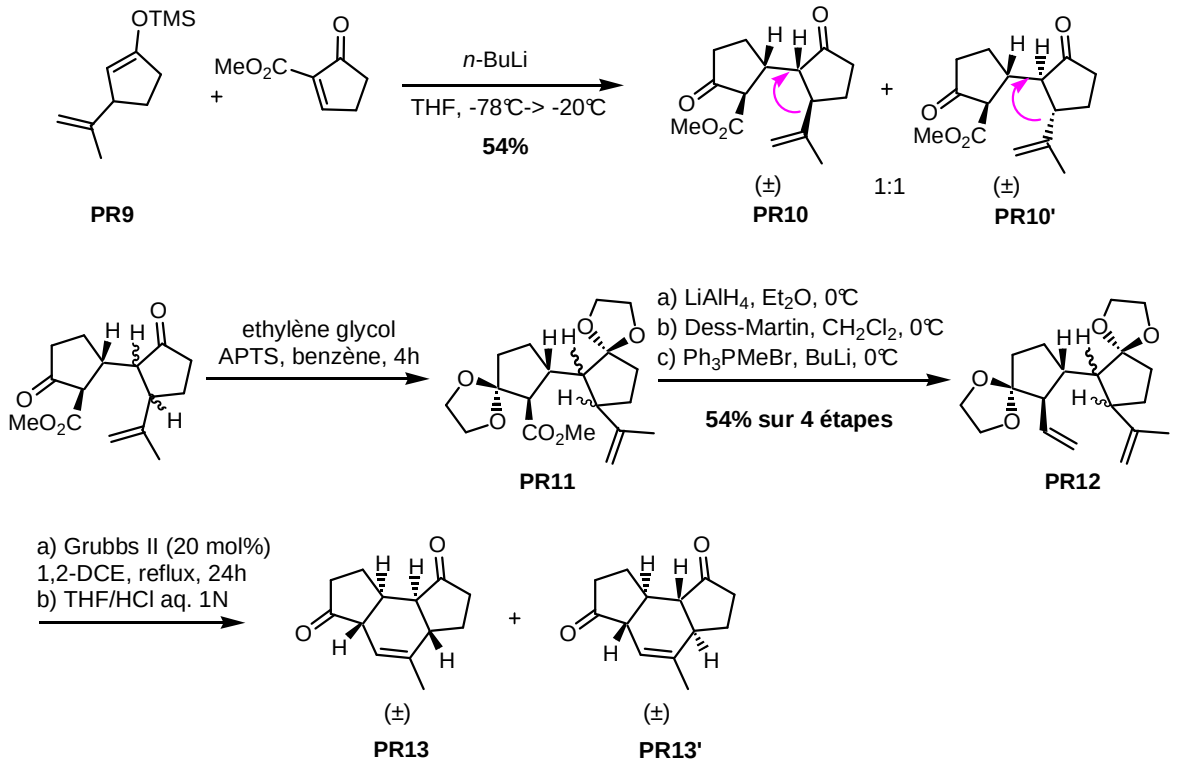


Fig 33 ***Validation de la voie de synthèse sur un tricycle ABC sans substituants***

Ainsi la viabilité de la fermeture du cycle B par une réaction de métathèse cyclisante avec une oléfine trisubstituée a-t-elle été démontrée sur ce modèle peu fonctionnalisé.

III.3. Etude préliminaire de l'addition de Michael

Dans un second temps, la réaction de Michael, qui fait dans notre cas intervenir des partenaires particulièrement complexes, a été étudiée en détails.

a. Enolate simple

Tout d'abord, l'expérience mettant en jeu l'énolate simplifié **PR9** et l'accepteur de Michael **PR14** a permis de montrer le rôle stéréoorienteur du groupement OTBS de l'accepteur de Michael, puisque seuls deux adduits **PR15** et **PR15'** en rapport 1:1 sont isolés lors de cette réaction, et que tous deux résultent d'une attaque en *anti* du OTBS voisin (***Fig 34***). Par ailleurs, cette réaction confirme qu'en l'absence de groupement orienteur, l'attaque de l'énolate a lieu systématiquement en *anti* de l'isopropényle. De plus, la reprotonation au pied de l'ester a bien lieu en *anti* du centre formé adjacent.

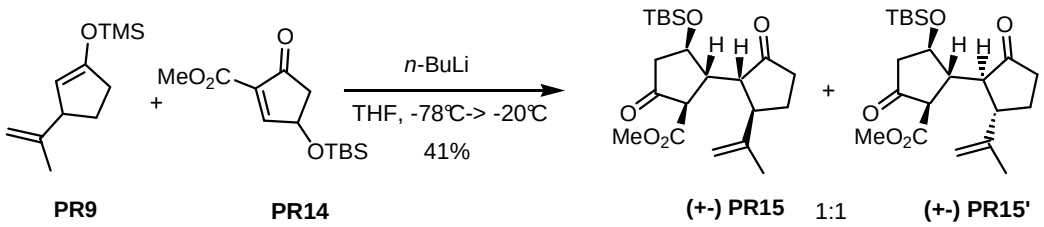


Fig 34 ***Rôle stéréoorienteur du OTBS***

b. Système tricyclique ponté

La réactivité de l'énolate tricyclique ponté a ensuite été testée. Des expériences préliminaires ont montré que le piégeage de l'énolate par un accepteur de Michael simple dans un même pot après l'addition 1,4 d'un cuprate sur la cétone conjuguée **(+-)-PR16** ne donnait aucun résultat (***Fig 35***).

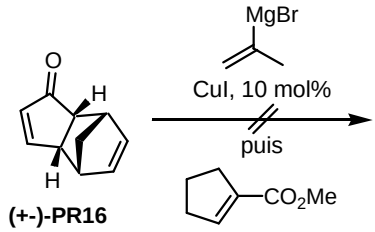


Fig 35 ***Tentative de réaction en un pot addition 1,4 / piégeage de l'énolate par un accepteur de Michael***

Par ailleurs, lorsque l'énolate est formé par déprotonation de la cétone **(+-)-PR6** en présence de LDA, puis que des accepteurs de Michael simples cycliques ou acycliques sont ajoutés, aucune réaction n'a lieu et le produit de départ est recupéré intact en fin de réaction (***Fig 36***).

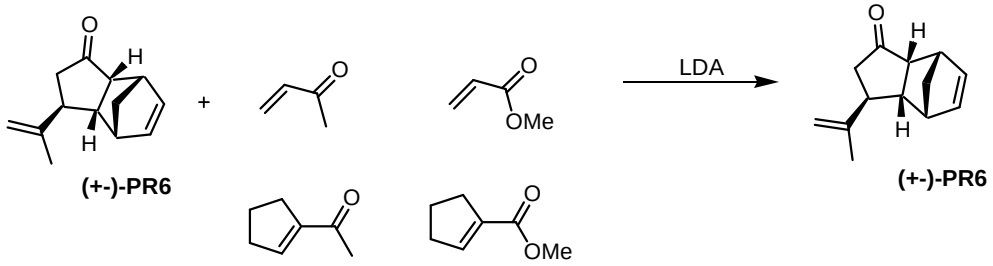


Fig 36 ***Tentatives d'addition de Michael avec des accepteurs simples***

Un essai a également été effectué avec une cyclopenténone possédant un groupement vinylique *exo*, en vue d'une réduction du nombre d'étapes de la synthèse proposée (***Fig 37***). L'énolate est cette fois-ci généré *in situ* en présence de *n*-BuLi à partir de l'éther d'énol silylé **(+-)-PR17**. Malheureusement, aucun produit d'addition n'a été isolé dans ce cas non plus.

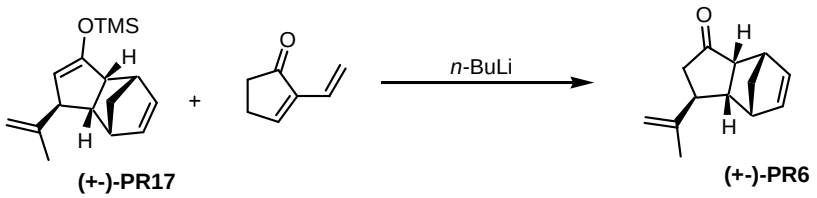


Fig 37 ***Tentative d'addition avec une cyclopenténone possédant un groupement vinylique exo***

Enfin, des accepteurs possédant un groupement électroattracteur exo, donc activant vis-à-vis de la réaction de Michael, ont été testés et ont enfin donné des résultats intéressants. La réaction de **(+-)-PR17** avec l'accepteur de Michael simple activé par un ester méthylique *exo* conduit à la formation de **(+-)-PR17** sous forme de 4 diastéréoisomères avec un bon rendement de 72% (***Fig 38***).

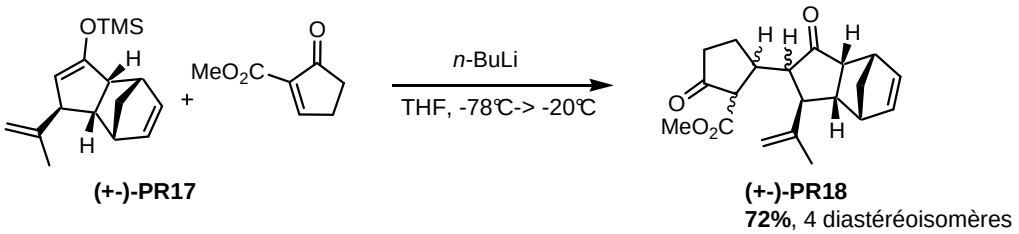


Fig 38 ***Addition avec un accepteur de Michael doublement activé***

Puis ce sont des substrats substitués par un OTBS en C4 qui ont été utilisés. Lorsque le groupement activant employé est un furanyl, un mélange de 4 adduits diastéréoisomères est obtenu avec un rendement global de 33%. Enfin, de manière très surprenante, lorsque le groupement activant est un ester, ce sont seulement 3 diastéréoisomères qui sont isolés, avec un rendement de 41% (***Fig 39***). Cependant leur stéréochimie relative n'a pu être déterminée à ce stade.

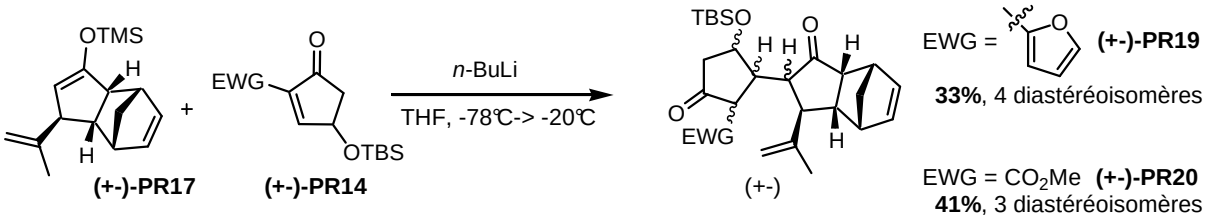


Fig 39 ***Addition avec un accepteur de Michael doublement activé substitué par un OTBS en C4***

Les expériences avec l'énolate tricyclique ponté **(+-)-PR17** permettent d'établir plusieurs points. Tout d'abord, la nécessité d'une double activation de l'accepteur de Michael pour que l'addition conjuguée ait lieu. Ensuite, la diastéréosélectivité de l'addition conjuguée est moins bonne que dans le cas de l'énolate simple puisque 3 ou 4 adduits sont isolés. Il est à noter que, travaillant avec deux partenaires racémiques, on attend au minimum deux produits racémiques, même si la sélectivité est totale pour tous les centres formés. En effet, un énantiomère de l'accepteur de Michael peut réagir avec l'un ou l'autre des énantiomères de l'énolate, et l'on observe alors deux 'couples' possibles ainsi que les couples d'énantiomères correspondants (***Fig 40***).

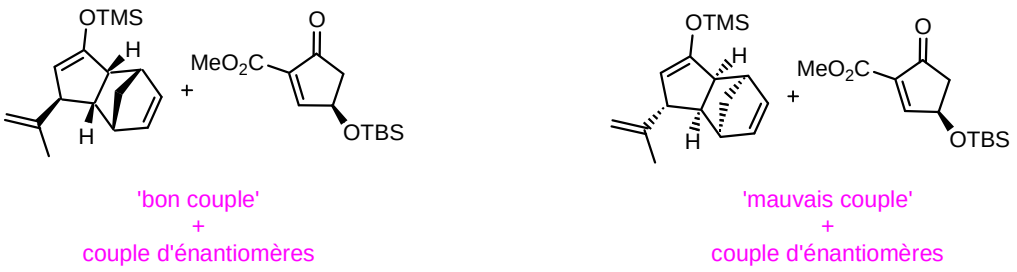


Fig 40 ***Couples possibles des partenaires de l'addition de Michael***

Comme 4 produits sont observés avec un accepteur de Michael doublement activé, chaque couple produit 2 adduits. Une interprétation possible de ce résultat serait que l'encombrement stérique généré par le pont, normalement à l'origine de son pouvoir stéréoorienteur, semble en compétition avec la gène produite par l'isopropényle.

Enfin quelques tentatives en présence d'acides de Lewis, tels que le chlorure d'indium (III) ou le perchlorate de lithium, avec un accepteur de Michael simplement ou doublement activé n'ont pas donné de résultats encourageants (***Fig 41***).

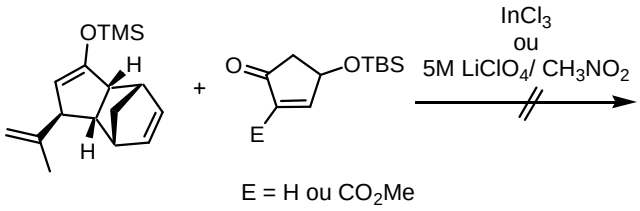


Fig 41 ***Tentatives d'addition de Michael catalysée par un acide de Lewis***

Ces travaux ont permis de poser des jalons importants concernant la synthèse du précurseur **PR2** du FR182877. L'emploi de conditions basiques pour l'addition de Michael semble plus favorable que des conditions de Mukayiama. De plus, la sélectivité observée sur un modèle desméthylé semble indiquer que qu'il sera difficile d'obtenir l'adduit désiré pour la synthèse de **PR2**, *i.e.* avec une sélectivité *syn* par rapport à l'isopropényle de l'énolate.

IV. Rétrosynthèse

La stratégie employée par le Dr Jacques-Alexis Funel, bien que ne semblant pas convenir à la synthèse d'un précurseur du tricycle ABC du FR182877, nous est apparue applicable à la synthèse d'un tricycle ABC de l'acide hexacyclinique. La rétrosynthèse globale se propose encore une fois de construire le système hexacyclique en greffant les cycles D, E et F sur un précurseur avancé du tricycle ABC **5** (***Fig 42***).

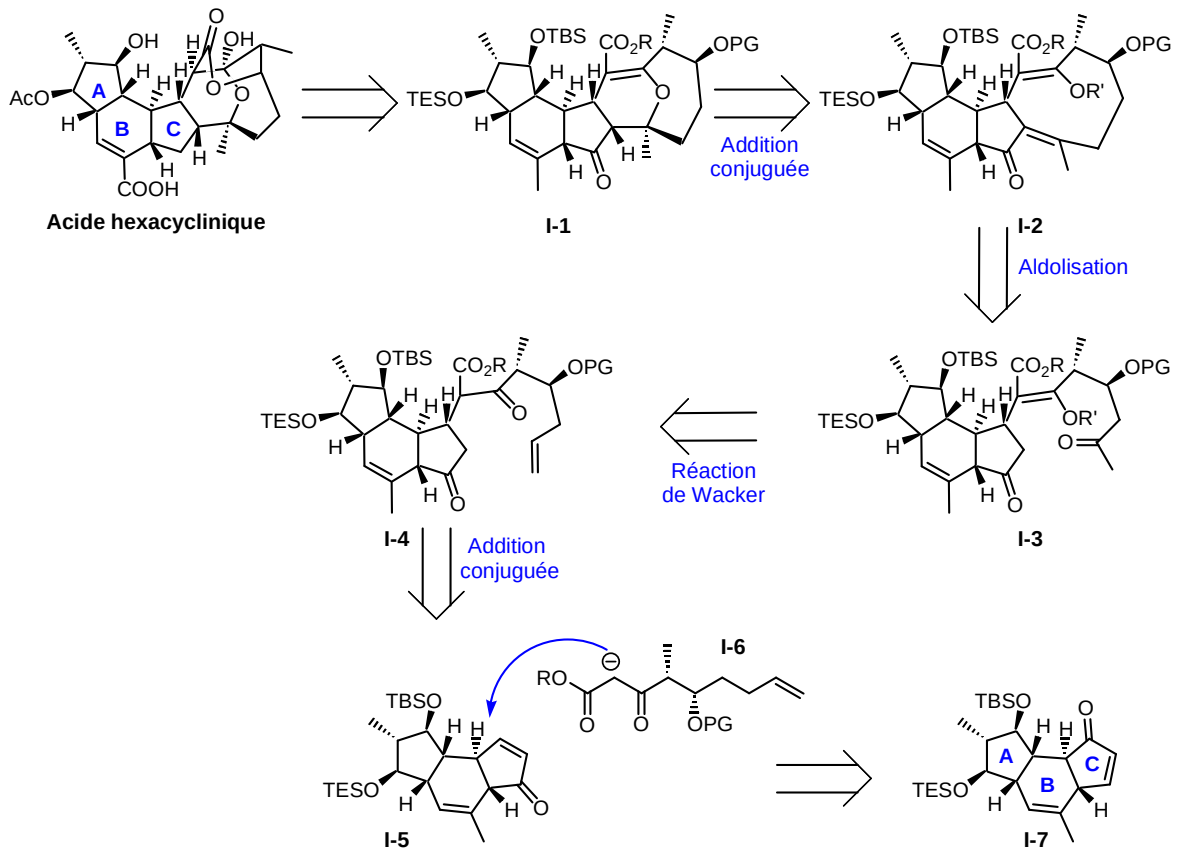
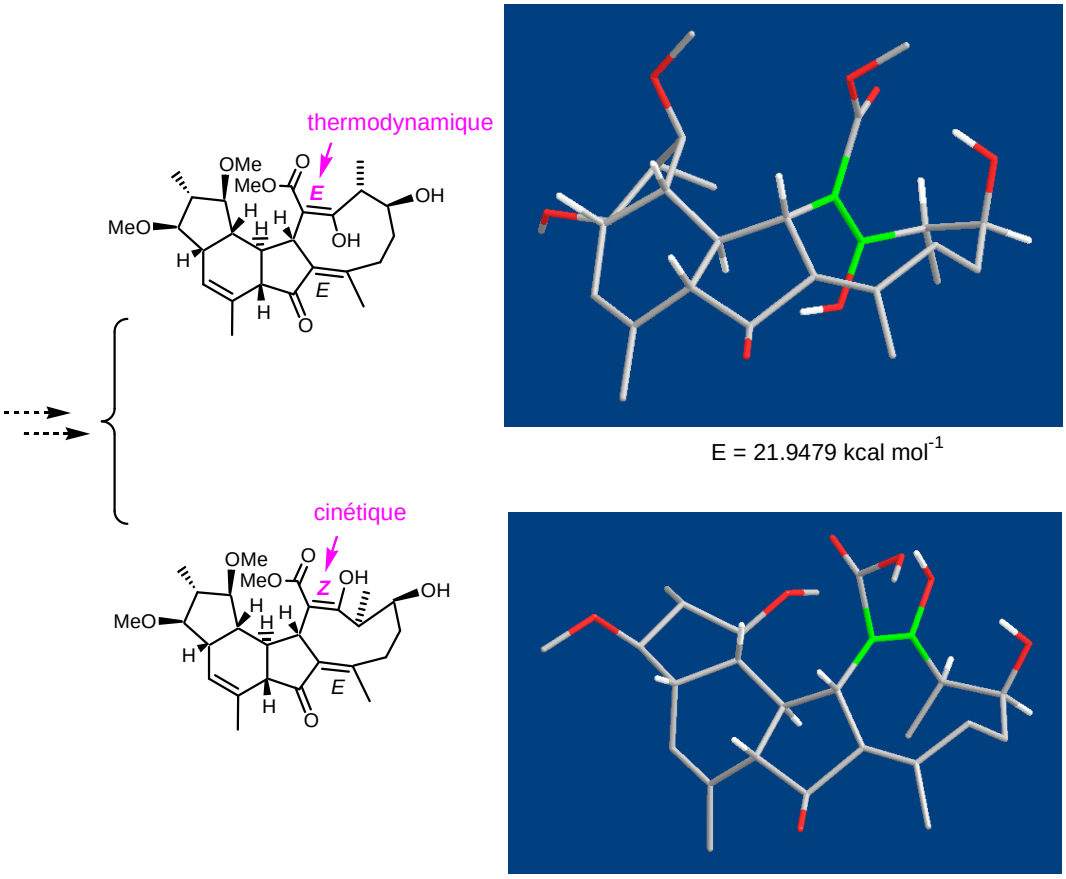


Fig 42 ***Rétrosynthèse globale proposée pour l'acide hexacyclinique***

L'acide hexacyclinique serait obtenu après fonctionnalisation (décarbonylation, oxydation allylique, déprotection, acétylation, lactonisation et hydratation de l'énol ponté) à partir du composé pentacyclique **I-1**. Celui-ci serait obtenu par addition conjuguée intramoléculaire de l'oxygène de l'énolate *E* du β-cétoester, qui selon un choix judicieux des conditions réactionnelles peut être obtenu sélectivement. [31] Cette étape constituant une partie ambitieuse de cette rétrosynthèse, nous avons effectué des calculs de mécanique moléculaire (MM2/Chem3D Ultra) afin de comparer les énergies des conformations réactives des énolates *Z* et *E* pour cette réaction (***Fig 43***). Il apparaît que l'énolate qui possède une configuration conduisant à la stéréochimie désirée est l'énolate *E*. Il possède une conformation optimisée lui permettant de cycliser facilement, ce qui n'est pas le cas de l'énolate *Z*, et une différence d'énergie non négligeable de 3,8 kcal.mol^{-1} favorise sa formation. Le composé **I-2**, dont l'oléfine en jonction de cycle possède la stéréochimie *E*, serait lui-même le produit d'une aldolisation intramoléculaire de la dicétone **I-3** dans des conditions thermodynamiques. Celle-ci serait obtenue par une réaction de Wacker de l'oléfine **I-4**, qui résulterait quant à lui de l'addition conjuguée de l'énolate du β-cétoester **I-6** sur la cétone α,β-insaturée tricyclique **I-5**. Enfin celle-ci serait facilement obtenue à partir de la cétone **I-7**.

[31] Grimaud, L.; Férézou, J.-P.; Prunet, J.; Lallemand, J.-Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9253-9268.



E = 21.9479 kcal mol^{-1}

E = 25.7820 kcal mol^{-1}

Des groupements méthoxy ont été utilisés pour simplifier les calculs de modélisation.
Certains protons ne sont pas représentés par souci de clarté.

Fig 43 ***Calculs de conformation et d'énergie des énolates Z et E correspondants à I-2***

La rétrosynthèse proposée pour le précurseur tricyclique **I-7** est convergente et repose sur une addition de Michael diastéréosélective suivie d'une cyclisation radicalaire (***Fig 44***).

Quelques aménagements fonctionnels permettraient d'accéder au tricycle **I-7** à partir de la dicétone **I-8**. Celle-ci serait obtenue par décarboxylation du β-cétoester **I-9**, lui-même résultant d'une réaction de rétro-Diels-Alder du composé **I-10**. Le cycle B pourrait être fermé par une cyclisation radicalaire intramoléculaire du β-cétoester du composé **I-11** sur l'oléfine. Enfin une réaction d'addition conjuguée entre l'accepteur de Michael **I-12** et l'énolate **I-13** permettrait d'accéder au précurseur ouvert **I-11**.[30] Forts des résultats du Dr Jacques-Alexis Funel, nous envisageons cette fois-ci que l'addition aura lieu en *anti* de l'isopropényle de l'énolate.

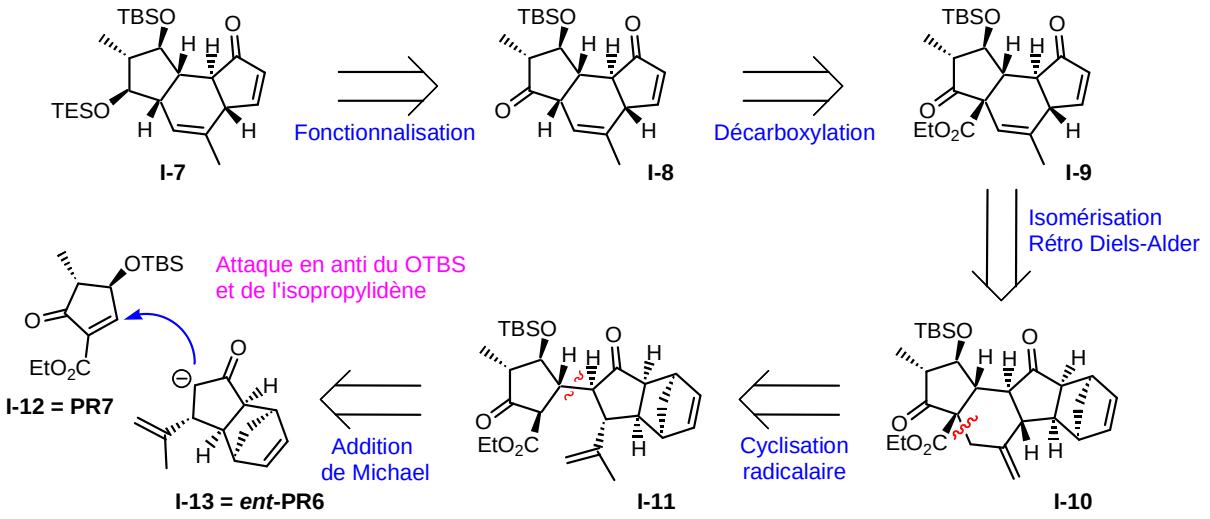


Fig 44 ***Rétrosynthèse d'un précurseur du tricycle ABC 7***

Cependant, s'il s'avérait que la sélectivité de l'addition de Michael favorisait une attaque en *syn* de l'isopropényle de l'énolate (***Fig 45***), elle pourrait être valorisée pour la synthèse du tricycle ABC du FR182877 **PR2** selon la voie présentée plus haut (***Fig 31***).

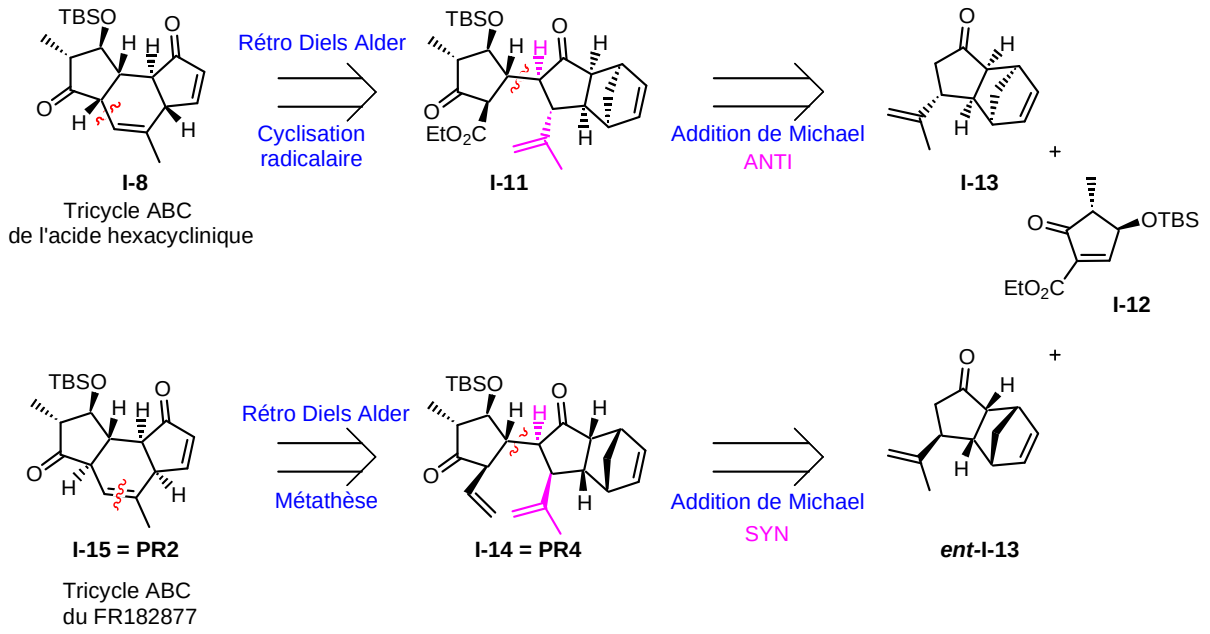


Fig 45 ***Versatilité de la voie rétrosynthétique proposée***

V. Présentation du travail

Dans une première partie, nous étudierons les différentes stratégies de synthèse que nous avons envisagées pour construire de manière énantiosélective le composé **I-12**, précurseur du cycle A (***Fig 46***).

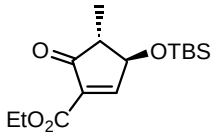


Fig 46 ***Précurseur du cycle A I-12***

Nous présenterons dans une deuxième partie l'optimisation que nous avons menée sur la réaction d'addition de Michael du modèle desméthylé racémique d'abord, en série énantiopure avec le méthyle ensuite.

Dans une troisième partie, nous verrons une nouvelle voie de synthèse envisagée pour la construction de la molécule cible **I-7**. Celle-ci repose toujours sur les deux étapes clés addition de Michael/cyclisation radicalaire intramoléculaire d'un β-cétoester sur une oléfine, mais avec un énolate différent.

L'étape clé de la synthèse la plus efficace du composé **I-12** est une nouvelle réaction de métathèse cyclisante, mettant en jeu une énone α,β-insaturée substituée en position 2 par un groupe électroattracteur (***Fig 47***). Une quatrième partie sera donc consacrée à l'étude des possibilités et limites de cette nouvelle réaction.

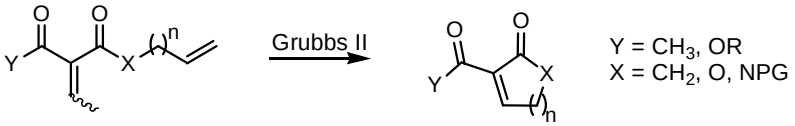
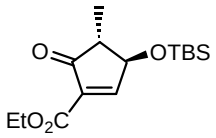


Fig 47 ***Réaction de métathèse cyclisante avec une énone α,β-insaturée substituée en α par un groupe électroattracteur***

Chapitre II

Synthèse de l'accepteur de Michael précurseur du cycle A

La première étape de notre projet consistait en la synthèse de la cyclopenténone **I-12**, précurseur du cycle A (***Fig 48***).



I-12

Fig 48 ***Cyclopenténone cible I-12***

Le composé le plus proche décrit dans la littérature correspond au composé desméthylé. La voie la plus simple à envisager était donc une simple réaction de méthylation. Cependant les quelques essais effectués avec un piège interne, l'iodure de méthyle, n'ont pas donné de résultats concluants (***Fig 49***).

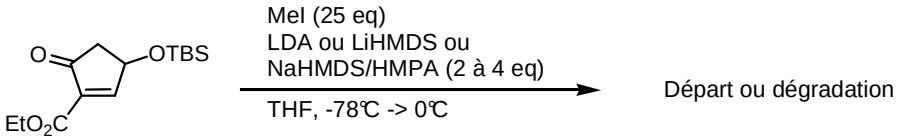


Fig 49 ***Tentatives de méthylation directe***

Il fallait donc introduire le méthyle avant l'étape de cyclisation. Or peu de méthodes générales de synthèse de cyclopenténones substituées en α par un ester ou un groupe électroattracteur ne faisant pas appel à la formation d'un sélénure étaient décrites dans la littérature. Seules trois méthodologies ont retenu notre attention.

- *Condensation de Knoevenagel intramoléculaire*

La première consiste en une réaction de Knoevenagel intramoléculaire entre un acétal et un β-cétoester en présence de chlorure de titane (IV) (***Fig 50***).[32] Cette méthode permet de former efficacement des 2-carbalkoxycycloalcénones à 5, 6, 7 et 8 chaînons, ainsi que des δ-lactones et δ-lactames avec des rendements allant de 60 à 98%. Cependant, les exemples donnés par les auteurs ne possèdent pas de fonctionnalités élaborées.

Fig 50 ***Exemples de Knoevenagel intramoléculaire***

- *Passage par une α-iodoénone et couplage au palladium*

Cette méthode développée par Rodrigo *et al* implique la formation préalable de l'α-iodoénone. Cet intermédiaire subit ensuite une carbonylation en présence de palladium sous

[32] Funk, R. L.; Fitzgerald, J. F.; Olmstead, T. A.; Para, K. S.; Wos, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8849-8850.

atmosphère de CO, ce qui conduit en présence d'un alcool ou d'une amine dans le milieu à l'ester ou l'amide correspondant (***Fig 51***).[33]

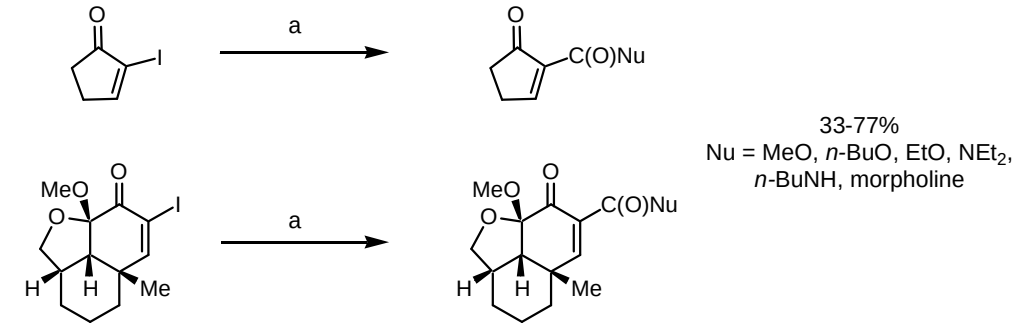


Fig 51 ***Exemples de couplage au palladium***

Cette méthode, bien que donnant accès à une grande variété de dérivés, possède des inconvénients évidents. Le fait de travailler sous atmosphère de CO, les rendements souvent moyens et la nécessité de synthétiser l'α-iodoénone au préalable sont autant de raisons qui nous ont conduit à choisir une autre voie de synthèse.

➢ *Insertion CH 1,5 d'un carbène de rhodium*

C'est enfin la méthode employée par Ikeda *et al* qui nous a paru la plus efficace.[34] Elle repose sur la formation d'un carbène de rhodium à partir d'un composé diazo. Le carbène effectue une insertion 1,5 dans la liaison CH au pied du groupement OTBS primaire, favorisée par rapport à la formation d'un ylure de carbonyle en raison de l'encombrement stérique généré par le groupement protecteur silylé. La cycloalcanone ainsi formée subit sur silice une β-élimination *anti* d'un groupement OTBS pour conduire à la cycloalcénone conjuguée (***Fig 52***).

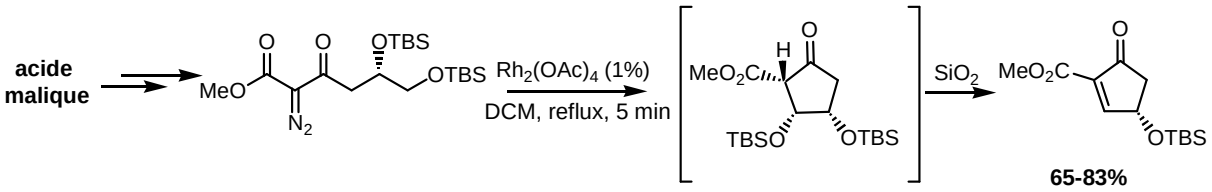


Fig 52 ***Formation de la cyclopenténone par catalyse au rhodium***

De plus, Ikeda note que si le produit de départ est optiquement pur, aucune racémisation n'a lieu lors de l'étape de catalyse au rhodium. Cette synthèse est donc d'autant plus intéressante que le précurseur diazo est facilement obtenu en 6 étapes à partir de l'acide malique, dont les deux énantiomères optiquement purs sont commerciaux.

---

[33] Souza, F. E. S.; Sutherland, H. S.; Carlini, R.; Rodrigo, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6568-6570.

[34] Yakura, T.; Ueki, A.; Kitamura, T.; Tanaka, K.; Nameki, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7461-7470.

C'est cette dernière méthode que nous avons retenue pour la synthèse de l'accepteur de Michael **12**.

I. Première voie : carbène de rhodium

L'étape clé de la rétrosynthèse proposée ci-dessous repose donc sur la cyclisation d'un carbène de rhodium (***Fig 53***). Le précurseur ouvert de l'accepteur de Michael **I-12** est le composé diazo **II-1**. Celui-ci serait facilement obtenu à partir du β-cétoester **II-2**. Ce dernier résulterait d'une réaction de Roskamp[35] à partir de l'aldéhyde correspondant, dont un précurseur est l'amide de Weinreb **II-3**.

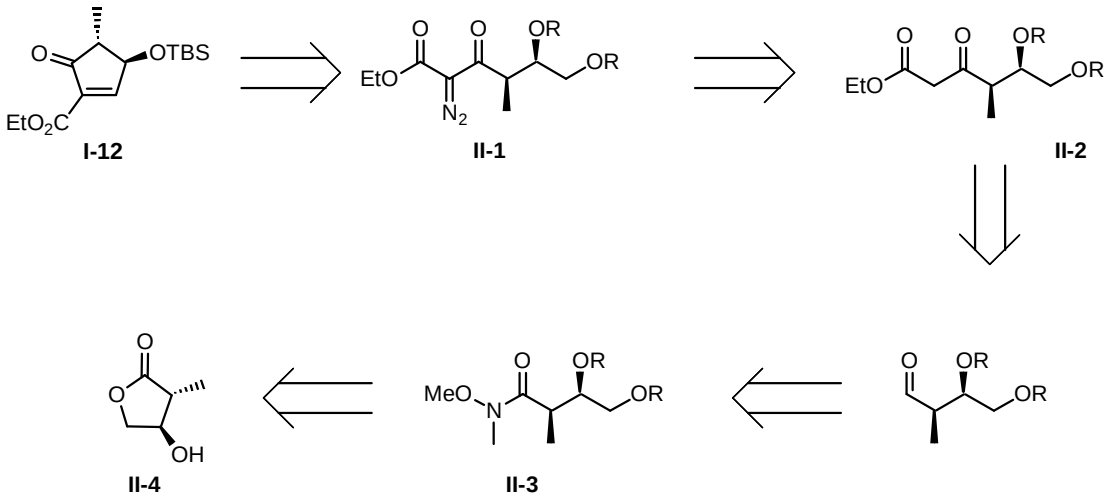


Fig 53 ***Rétrosynthèse proposée pour l'accepteur de Michael I-12***

La synthèse d'un amide similaire (aux groupements protecteurs près) est décrite dans la littérature en partant de la lactone **II-4**.[36]

I.1. Synthèse du carbénoïde II-1

a. Au départ de l'acide D-malique

La lactone **II-4** a donc été synthétisée comme décrit dans la littérature.[36] L'acide D-malique est estérifié, puis subit une réduction en présence de complexe de borane-diméthylsulfure catalysée par le borohydrure de sodium (***Fig 54***). Ces conditions réactionnelles permettent de réduire sélectivement l'ester α-hydroxylé.[37] Les auteurs soulignent que la réduction est

[35] Roskamp, E. J.; Holmquist, C. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258-3260.

[36] (a) Hamada, Y.; Yokokawa, F.; Kabeya, M.; Hatano, K.; Kurono, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1996**, *58*, 8297-8306. (b) Berque, I.; Le Menez, P.; Razon, P.; Anies, C.; Pancrazi, A.; Ardisson, J.; Neuman, A.; Prangé, T.; Brion, J.-D. *Synlett* **1998**, 1132-1134.

[37] Saito, S.; Hasegawa, T.; Inaba, M.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Moriwake, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1389-1392.

sélective mais extrêmement lente avec le complexe de borane-dimethylsulfure, et rapide mais non sélective en présence de borohydrure de sodium seul.

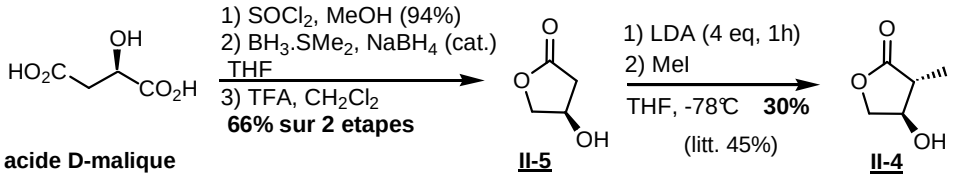


Fig 54 ***Synthèse de la lactone II-4***

Une étude mécanistique menée par Saito *et al* a permis de mettre en évidence le rôle catalytique du borohydrure de sodium (***Fig 55***).[38] Dans un premier temps, le borane réagit avec l'alcool libre pour former le complexe *ate* **SA1**. Puis le borohydrure de sodium réagit de manière à conduire au sel de sodium **SA2** résultant d'un transfert d'hydrure, qui réagit ensuite avec un alcoolate de sodium pour former le complexe *ate* **SA3** avec l'aldéhyde. Celui-ci réagit à nouveau avec une molécule de $NaBH_4$ pour former le sel **SA4** par transfert d'hydrure. Enfin $NaBH_4$ est régénéré et une molécule d'alcool est relarguée ainsi que le boronate qui après hydrolyse donnera le diol final. Ainsi une molécule de $NaBH_4$ intervient deux fois dans le processus et est bien régénérée deux fois.

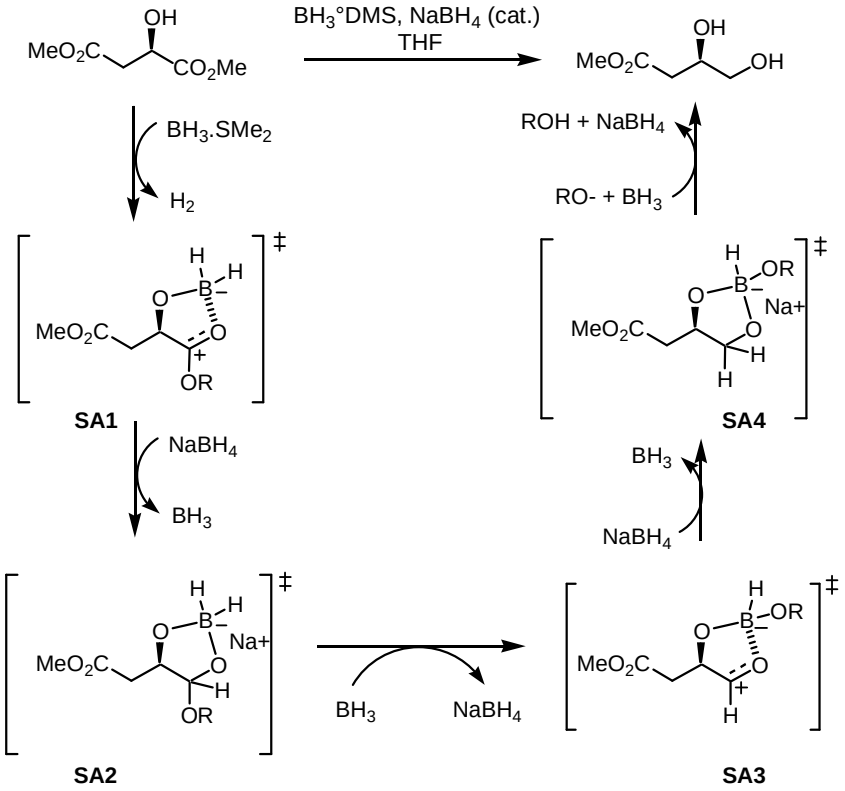


Fig 55 ***Mécanisme de la réduction du diméthylmalate proposé par Saito et al***

[38] Saito, S.; Ishikawa, T.; Kuroda, A.; Koga, K.; Morikawe, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4067-4086.

Le diol obtenu, en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique, cyclise pour former la lactone **II-5**, qui est ensuite méthylée pour conduire à la lactone **II-4** (***Fig 54***).[39]

La synthèse se poursuit par la protection de la fonction alcool de la lactone **II-4** sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle (***Fig 56***). La lactone protégée **II-4** est ensuite ouverte pour donner un amide de Weinreb. Celui-ci est immédiatement protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle, car le composé avec l'alcool libre recyclise pour donner la lactone de départ **II-6** à la moindre trace d'acide. L'amide de Weinreb **II-3** est obtenu avec 63% de rendement sur ces deux étapes.

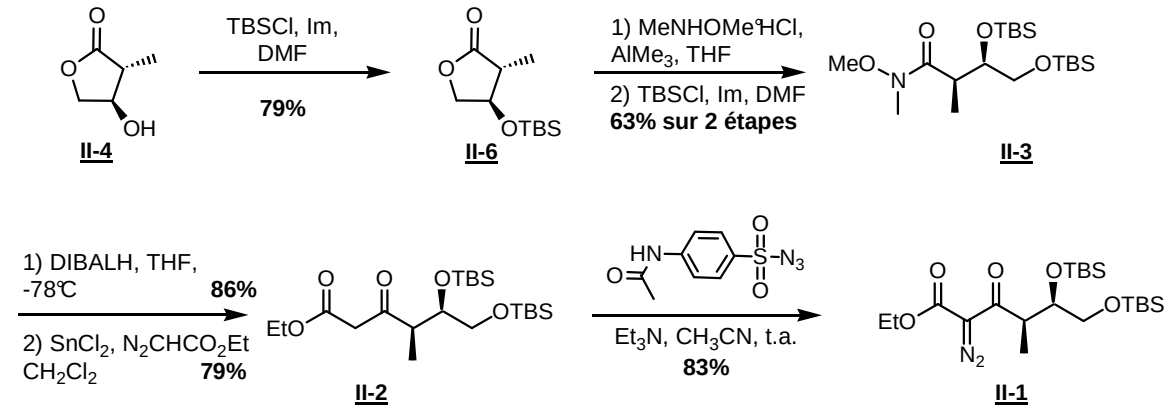


Fig 56 ***Synthèse de l'intermédiaire II-1***

Il est ensuite réduit en présence d'hydrure de diisobutylaluminium pour conduire à l'aldéhyde correspondant avec 86% de rendement. Ce dernier est alors mis en présence de chlorure d'étain (II) et de diazoacétate d'éthyle pour donner le β-cétoester **II-2** avec 79% de rendement. Bien que les auteurs[35] ne proposent pas de mécanisme pour cette réaction, il semblerait qu'elle procède *via* une migration 1,2 d'hydrure (***Fig 57***). Le chlorure d'étain (II) active l'aldéhyde, qui est attaqué par le diazoacétate d'éthyle. Puis s'ensuit la migration 1,2 d'hydrure qui conduit au β-cétoester.

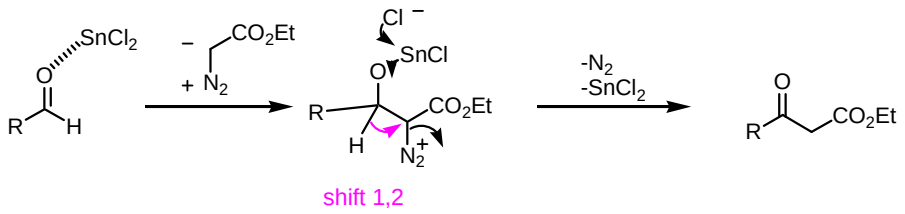


Fig 57 ***Mécanisme proposé pour la réaction de Roskamp***

Enfin, la fonction diazo est installée par action de l'azoture de *p*-acétamidobenzènesulfonyle en présence de triéthylamine,[40] et le précurseur **II-1** est obtenu avec un bon rendement de 83% (***Fig 56***).

---

[39] Le rendement décrit par Hamada *et al* pour cette étape de méthylation est de 45% (cf note 36a)

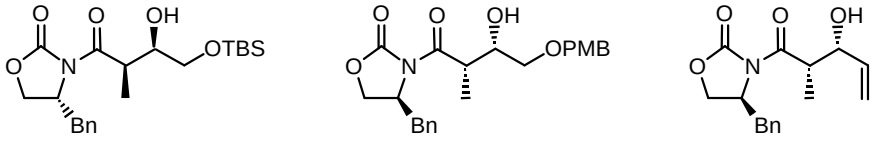
[40] Davies, M. L.; Cantrell, W. R.; Romines, K. R.; Baum, J. S. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 93-95.

Le composé **II-1** est donc obtenu avec un *rendement global de 28% en 6 étapes* à partir de la lactone **II-4** décrite dans la littérature.

Cette synthèse est relativement performante, cependant elle possède un défaut : les premières étapes conduisant à la lactone **II-2**, bien que décrites dans la littérature, sont assez difficiles à mettre en œuvre (purification de la lactone **II-4** en particulier) et relativement peu efficaces pour les premières étapes d'une synthèse totale. Nous avons donc cherché une voie alternative pour obtenir cette lactone.

b. A l'aide d'une aldolisation d'Evans

Le composé **II-3** peut êtr élaboré par une aldolisation d'Evans.[41] Nous avons choisi d'exploiter cette réaction afin de synthétiser de manière plus directe l'intermédiaire **II-4** ou **II-3**. Nous n'avons trouvé aucune référence à une aldolisation d'Evans avec le *tert*-butyldiméthylsiloxyéthanal. Seuls un dérivé protégé par un *p*-méthoxybenzyle[42] ou l'aldol dérivant de l'acroléine **ent-II-7** étaient décrits (***Fig 58***).[29a,43]



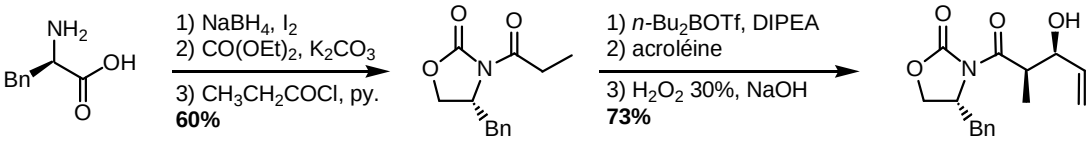
non décrit ***ent*-II-7**

Fig 58 ***Quelques aldols d'Evans potentiellement utiles pour nous***

Nous avons choisi l'aldol **II-7** comme produit de départ, avec l'idée de transformer ultérieurement l'oléfine en alcool à l'aide d'une ozonolyse réductrice.

➢ *Synthèse de l'aldol II-7*

Le précurseur du composé **II-7**, un auxiliaire chiral de type oxazolidinone, est facilement obtenu en trois étapes à partir de la (D)-phénylalanine (***Fig 59***).[44]



D-Phénylalanine **II-7**

Fig 59 ***Synthèse de la N-propionyloxazolidinone et de l'aldol II-7***

---

[41] Evans, D. A.; Gage, J. R. In *Organic Syntheses*; White, J. D., Ed.; *Organic Syntheses*, **1989**; Vol 68, 83-91.

[42] Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E ; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3448-3467.

[43] Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.

[44] (a) Evans, D. A.; Gage, J. R. In *Organic Syntheses*; White, J. D., Ed.; *Organic Syntheses*, **1989**; Vol 68, 77-82. (b) McKennon, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571.

Le mécanisme et la diastéréosélectivité de cette réaction seront expliqués plus loin (§ II.2.b. 1).

Notons que le meilleur rendement obtenu au laboratoire pour cette aldolisation est de 73%, ce qui est inférieur au rendement décrit par Evans pour ***ent*-II-7** (83%). Il semblerait que cette réaction soit très sensible à la pureté du triflate de dibutylbore (il est nécessaire de le préparer fraîchement), ainsi qu'aux vitesses d'addition des réactifs, notamment du peroxyde d'hydrogène.

➢ *Suite de la synthèse*

L'aldol **II-7** a donc été engagé dans une réaction de transamidification avec le sel de Weinreb puis protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle (***Fig 60***). L'amide de Weinreb **II-8** a ensuite été engagé dans une réaction d'ozonolyse réductrice, puis l'alcool résultant a été immédiatement protégé pour donner l'intermédiaire **II-3** avec un rendement global de 18% a partir de la D-phénylalanine (comparé à 9% pour la première voie à partir de l'acide malique).

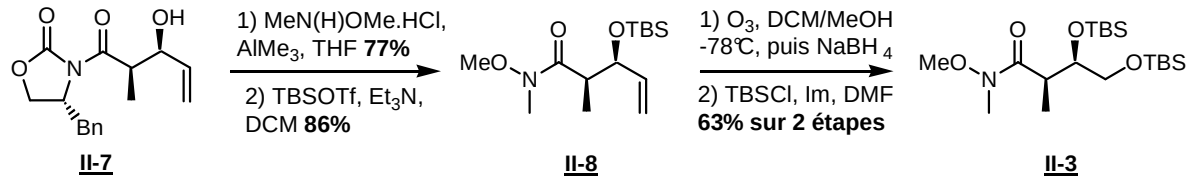


Fig 60 ***Ozonolyse de l'amide de Weinreb***

Une seconde voie a également été explorée. Cette fois-ci l'aldol **II-7** est directement protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle **II-9**, et c'est ce composé qui subit l'ozonolyse réductrice (***Fig 61***). Notons que cette séquence n'a pas été optimisée, et qu'il est fort probable qu'un meilleur rendement serait obtenu si l'on utilisait du dichlorométhane pur comme solvant de l'ozonolyse, car il a été possible d'isoler l'ester méthylique acyclique. La lactone **II-6** est alors obtenue avec 28% de rendement à partir de la D-phénylalanine (comparé à 15% pour la première voie à partir de l'acide malique).

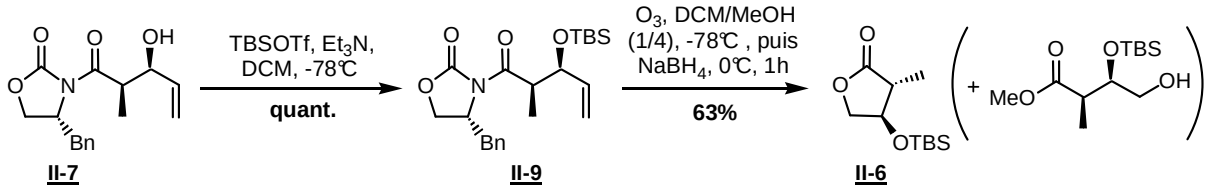


Fig 61 ***Ozonolyse de l'aldol de Evans protégé***

Ainsi la synthèse la plus efficace du composé **II-1** au départ de l'aldol **II-7** comporte-t-elle 7 étapes avec un rendement global de 24% (***Fig 62***).

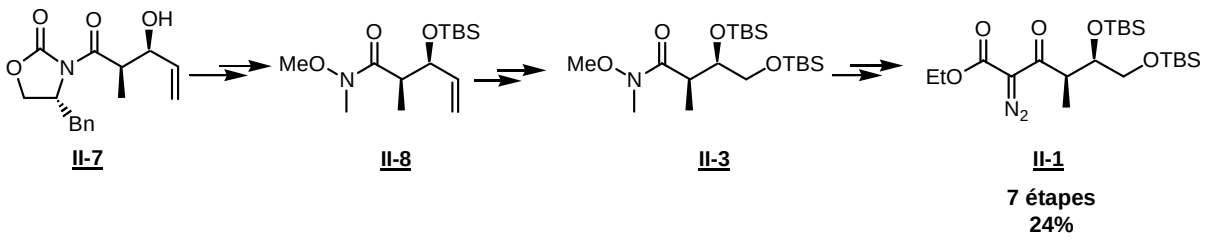


Fig 62 ***Synthèse du composé II-1 au départ de l'aldol II-7***

Avec une synthèse du composé **II-1** optimisée, l'étape clé de cyclisation catalysée au rhodium a pu être testée.

I.2. Optimisation de la cyclisation au rhodium

a. Mécanisme proposé par Ikeda

Si la réaction proposée par Ikeda conduit non pas au produit saturé, mais à la cétone conjuguée, c'est que le substituant OTBS en position 3 est dans une relation *anti* avec le proton acide du β-cétoester, configuration propice à une réaction d'élimination. L'acidité de la silice suffit alors à provoquer cette β-élimination avec de bons rendements (***Fig 63***).

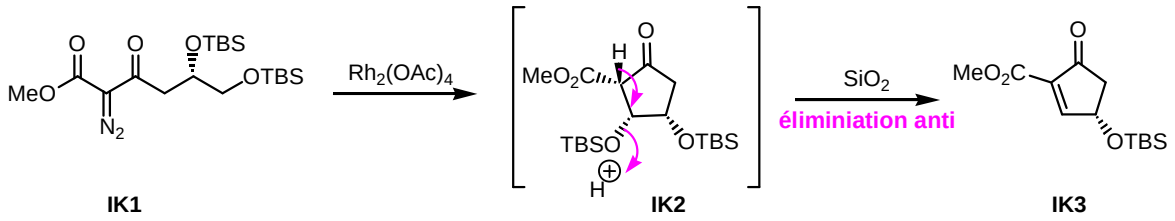


Fig 63 ***Configuration anti du produit saturé***

L'intermédiaire saturé **IK2** n'a pu être isolé, cependant Ikeda a prouvé sa formation en effectuant une réduction *in situ* en présence d'hydrure de lithium et d'aluminium (***Fig 64***). Le proton en C2 n'est alors plus assez acide pour que l'élimination ait lieu et le produit saturé **IK4** possédant effectivement la configuration *syn,syn* a été isolé (sa stéréochimie a été confirmée par effets NOE sur le dérivé **IK5**). La réaction de cyclisation du carbène de rhodium est donc diastéréosélective. Par ailleurs, afin de déterminer quel groupement de l'ester ou de la deuxième fonction OTBS était à l'origine de cette diastéréosélectivité, les auteurs ont effectué la réaction de cyclisation au rhodium dans les mêmes conditions que précédemment sur le composé **IK6** dépourvu de la fonction ester. Les deux produits *syn* et *anti* sont alors isolés dans des proportions 1.2:1, ce qui confirme le rôle orienteur de l'ester.

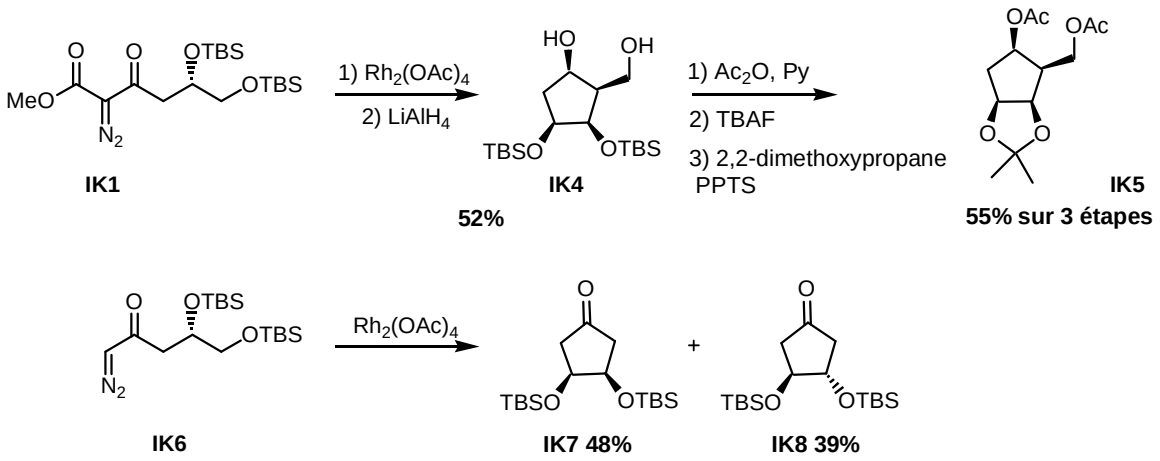


Fig 64 ***Expériences servant à déterminer la sélectivité de la cyclisation au rhodium***

S'appuyant sur les observations précédentes, les auteurs proposent le mécanisme suivant pour cette réaction d'insertion CH 1,5 (***Fig 65***). Les deux états de transition cycliques envisagés placent le complexe de rhodium en position pseudoéquatoriale et le groupement OTBS en C5 en position pseudoaxiale, favorisée par une interaction électronique entre l'oxygène de l'éther silylé et l'ester. Dans le cas défavorisé, le groupement OTBS en C6 est en position pseudoaxiale, ce qui réduit les interactions stériques avec l'autre substituant OTBS, mais en crée de bien plus fortes avec le complexe de rhodium. A l'inverse, dans l'état de transition favorisé, le groupement OTBS en C6 occupe une position pseudoéquatoriale.

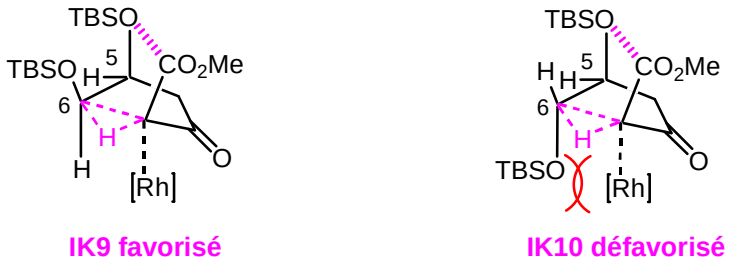


Fig 65 ***Etats de transition proposés par Ikeda***

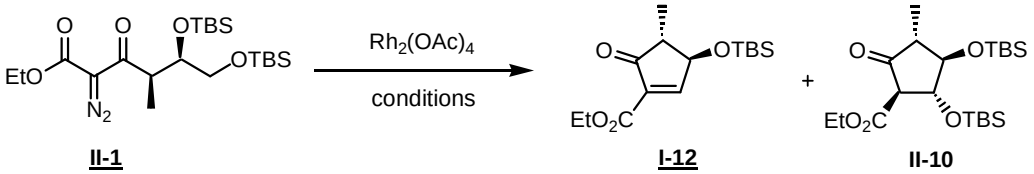
Cette rationalisation permet d'expliquer la formation préférentielle du précurseur de β-élimination, ainsi que l'absence de sélectivité en l'absence de groupement ester.

b. Application à notre substrat méthylé

Dans notre cas, si la cyclisation a bien lieu, elle donne toutefois des rendements beaucoup moins bons que sur le composé desméthylé **IK1**. L'influence de la température, du temps de réaction ainsi que de la charge catalytique en rhodium ont été étudiées (***Fig 66***).

Les résultats obtenus semblent indiquer que le rendement augmente si on abaisse la température et si l'on allonge les temps de réaction. Par ailleurs, on isole systématiquement avec un rendement proche de 10% un sous-produit qui semblerait être le composé **II-10** (les spectres RMN du proton, de masse basse et haute résolution correspondent). La structure proposée (bien que n'ayant pas été confirmée par effets NOE) correspond au produit

anti,anti,anti, qui ne peut subir de β-élimination. En effet, un traitement du brut de la réaction par de la silice pendant 1 heure n'a pas supprimé ce produit.



solvant	Température	Durée	Taux catalytique	Rdt (I-12)	Rdt (II-10)
DCE	Reflux	15 min	5%	35%	12%
DCM	Reflux	1 h	2%	44%	n.c.
DCM	Reflux	10 min	5%	40%	10%
DCM	t.a.	7 h	2%	42%	8%
DCM	0°C	24 h	2%	46%	12%

Fig 66 ***Optimisation de la cyclisation catalysée au rhodium (n.c. = non calculé)***

Il semblerait que l'ajout d'un méthyle en position C4 influence assez fortement cette réaction. Il est possible de rationaliser ces résultats à l'aide de l'état de transition proposé par Ikeda (***Fig 67***). Dans l'état de transition favorisé **IK9**, le méthyle en C4 adopte une position pseudoaxiale, ce qui introduit une interaction stérique avec le complexe de rhodium. L'état de transition est donc plus haut en énergie. Ceci expliquerait la baisse de rendement ainsi que la baisse de diastéréosélectivité observées lors de la réaction **II-1 → I-12**.

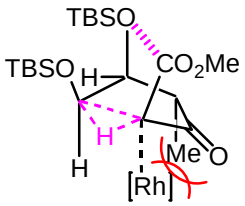


Fig 67 ***Etat de transition proposé pour la réaction II-1 → I-12***

N'ayant pas réussi à dépasser 46% de rendement dans les conditions optimisées, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse de la cyclopenténone **I-12**.

II. Deuxième voie : métathèse cyclisante d'une énone substituée en α par un ester

Il nous a paru intéressant d'envisager une déconnexion au niveau de la double liaison cyclique (***Fig 68***). La fermeture serait alors le résultat d'une réaction de métathèse cyclisante. Cependant, si de nombreux exemples de fermetures de cycle faisant intervenir une oléfine

appauvrie en électrons existent dans la littérature,[45] aucun exemple de formation d'énone substituée en α par un groupement électroattracteur n'était décrit.

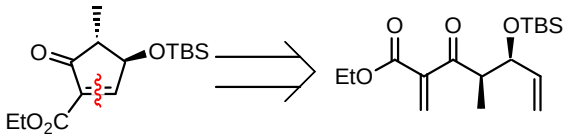


Fig 68 ***Déconnexion au niveau de la double liaison***

Plusieurs obstacles au bon déroulement de cette cyclisation peuvent être anticipés. Tout d'abord, l'oléfine disubstituée par des groupements électroattracteur pourrait être trop appauvrie en électrons pour réagir avec l'oléfine terminale. L'encombrement stérique de l'énone pourrait également favoriser la dimérisation de l'oléfine terminale par rapport à la cyclisation. Enfin, une chélation du catalyseur par les oxygènes du substrat pourraient empêcher la réaction de se produire.

Nous avons cependant synthétisé le précurseur diénique et testé cette nouvelle voie de synthèse.

II.1. Rétrosynthèse

La cyclopenténone **I-12** pourrait donc être obtenue par une réaction de métathèse cyclisante du diène **II-11** (***Fig 69***). Celui-ci serait obtenu par une réaction de Knoevenagel du β-cétoester **II-12** avec l'acétaldéhyde, qui serait lui-même dérivé de l'aldéhyde **II-13**.

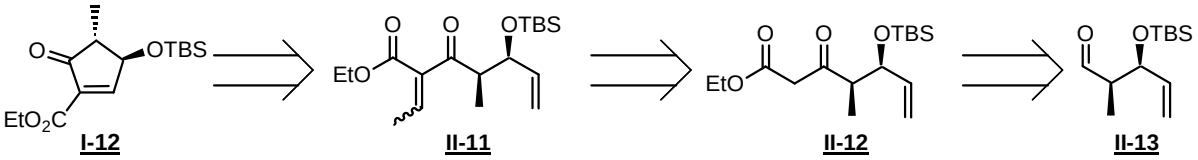


Fig 69 ***Rétrosynthèse faisant intervenir la métathèse cyclisante d'une énone substituée en α par un ester***

[45] Pour des exemples représentatifs de formation de cycles comportant un ester *exo* conjugué par métathèse cyclisante voir : (a) Kirkland, T. A.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310-7318. (b) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784. (c) Hekking, K. F. W.; Van Deft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6751-6758. (d) Thorstensson, F.; Kvarnström, I.; Musil, D.; Nilsson, I.; Samuelsson, B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1165-1179. (e) Grigg, R.; Hodgson, A.; Morris, J.; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1023-1026. (f) Grigg, R.; Hodgson, A.; Morris, J.; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4899-4901. (g) Kim, J. M.; Lee, K. Y.; Lee, S.; Kim, J. N. *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 2805-2808. (h) Declerck, V.; Ribière, P.; Martinez, J.; Lamaty, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8372-8381. (i) Lee, M. J.; Lee, K. Y.; Lee, J. Y.; Kim, J. N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3313-3316. (j) Krishna, P. R.; Narsingam, M.; Kannan, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4773-4775. (k) Krafft, M. E.; Song, E.-H.; Davoile, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6359-6352. (l) Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1481-1490. Pour des exemples récents de formation de buténolides par métathèse cyclisante voir : (m) Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 2369. (n) Bassetti, M.; D'Annibale, A.; Fanfoni, A.; Minissi, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1805.

Notons que nous avons opté pour le dérivé **II-11** dont l'énone est substituée en 4 par un méthyle, en dépit de l'encombrement stérique supplémentaire que ce substituant pourrait apporter. En effet, il nous a semblé que la réaction de Knoevenagel serait plus simple à mettre en oeuvre en utilisant l'acétaldéhyde plutôt que le formaldéhyde. Par ailleurs, de nombreux exemples de métathèse impliquant une propénylcétone nous ont confortés dans ce choix.[46]

II.2. Synthèse du β-cétoester II-12

a. Au départ de l'aldol de Evans II-7

L'amide de Weinreb **II-8** (***Fig 60***) est réduit en aldéhyde **II-13** en présence d'hydrure de diisobutylaluminium (***Fig 70***). Celui-ci est ensuite engagé dans une réaction de Roskamp[35] pour former le β-cétoester **II-12** avec 48% de rendement sur ces deux étapes.

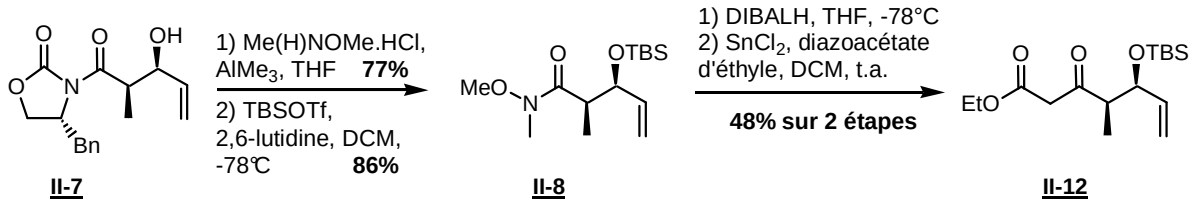


Fig 70 ***Première synthèse du diène II-12***

Le rendement global de cette voie (*32% à partir de II-7*) n'étant pas satisfaisant, nous avons essayé une voie alternative toujours au départ de l'aldol **II-7**.

Celui-ci est protégé de manière quantitative sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle, puis transestérifié en présence de l'anion lithié de l'éthylsulfure pour conduire au thioester **II-14** avec 54% de rendement (***Fig 71***).[47] Enfin, ce dernier subit une addition de l'énolate dérivé de l'acétate d'éthyle, et le β-cétoester **II-12** est obtenu avec 65% de rendement.

---

[46] Pour des exemples représentatifs de métathèses cyclisantes impliquant une propénylcétone voir : (a) Fu, G.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324-7325. (b) Arisawa, M.; Takezawa, E.; Nishida, A.; Mori, M.; Nakagawa, M. *Synlett* **1997**, 1179-1180. (c) Arisawa, M.; Takahashi, M.; Takezawa, E.; Yamaguchi, T.; Torisawa, Y.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1593-1596. (d) Choi, T.-L.; Coon, W.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10417-10418. (e) Pederson, R. L.; Fellows, I. M.; Ung, T. A.; Ishihara, H.; Hajela, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 10417-10418. (f) Davis, F. A.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1269-1272. (g) Yang, Y.-Y.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4257-4260. (h) Davis, F. A.; Deng, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 621-623. (i) Michaelis, S.; Blechert, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5513-5516. (j) Silva, F. A.; Gouverneur, V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8705-8709. (k) Arisawa, M.; Theeraladanon, C.; Nishida, A. *Heterocycles* **2005**, *66*, 683-688. (l) O'Neil, G. W.; Phillips, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5340-5341.

[47] Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497-4513.

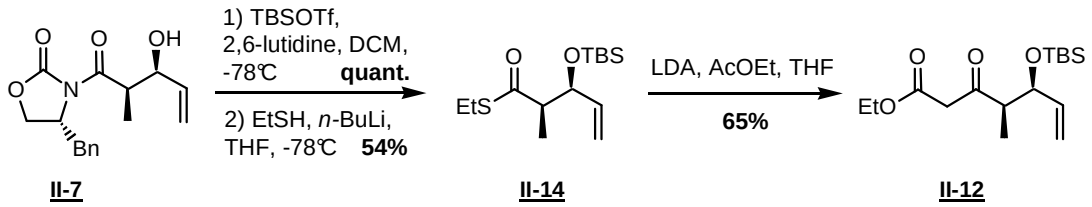


Fig 71 ***Voie alternative via le thioester II-14***

Cette fois-ci le β-cétoester **II-12** est obtenu en *3 étapes avec un rendement global de 34%*, ce qui n'est toujours pas suffisant.

b. Au départ de l'aldol de Crimmins

Une autre synthèse faisant intervenir l'aldolisation d'une *N*-acylthiazolidinethione, développée par Crimmins, a été retenue. Dans un premier temps, nous détaillerons la réaction d'aldolisation de Crimmins, puis nous verrons l'application de la réaction d'aldolisation *syn* de Crimmins à notre synthèse.

b. 1. Aldolisation syn de Crimmins

➢ *Mécanisme*

Crimmins a développé une réaction d'aldolisation *syn* utilisant le chlorure de titane (IV) comme acide de Lewis.[48] L'aldolisation s'effectue avec de très bonnes diastéréosélectivités avec divers auxiliaires chiraux : oxazolidinone, oxazolidinethione et thiazolidinethione. Une autre particularité de cette réaction réside dans l'utilisation d'une diamine comme base. Par ailleurs, la stéréochimie de l'aldol *syn* obtenu varie selon le nombre d'équivalents de diamine utilisé (***Fig 72***).

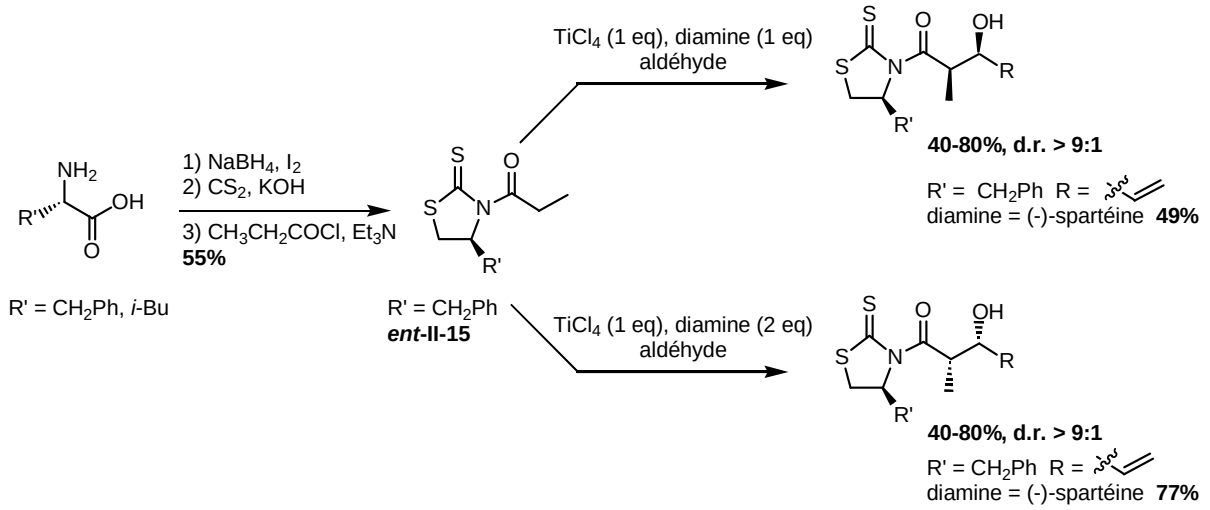


Fig 72 ***Synthèse de la N-propionylthiazolidinethione II-15 et de l'aldol II-16***

[48] (a) Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775-777. (b) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. J. *Org.Chem.* **2001**, *66*, 894-902.

Les états de transition proposés sont de type Zimmerman-Traxler (***Fig 73***). Lorsqu'un seul équivalent de diamine est utilisé il sert uniquement à déprotoner la cétone pour former l'énolate *Z*. Dans ce cas, le titane est chélaté par le carbonyle de l'auxiliaire chiral, et l'attaque par la face *Re* est favorisée. L'aldol qui en résulte est donc dit 'non Evans'. En revanche, lorsqu'un deuxième équivalent de diamine est utilisé, celui-ci vient chélater le titane et empêche une chélation du titane par l'auxiliaire chiral. Tout se passe alors comme dans le cas de l'aldolisation d'Evans. L'auxiliaire se place de manière à minimiser le moment dipolaire de l'énolate et aucune chélation n'existe dans l'état de transition avec le titane, donc l'attaque a lieu par la face *Si*. L'aldol est alors dit 'de type Evans'. Notons que des résultats encore meilleurs sont obtenus lorsque le deuxième équivalent de diamine est remplacé par un équivalent d'un meilleur chélatant tel que la *N*-méthylpyrrolidinone.

Cette méthode permet d'avoir accès sélectivement et avec d'excellentes diastéréosélectivités aux deux aldols *syn* avec la même copule.[49]

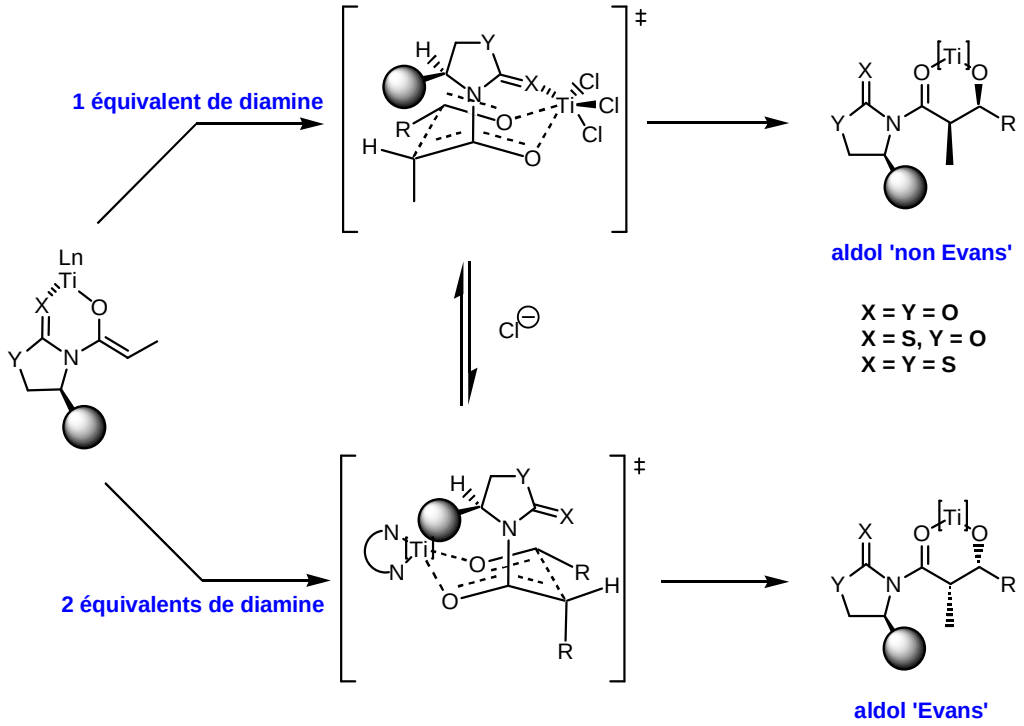


Fig 73 ***Etats de transition proposés pour l'aldolisation de type Crimmins***

➢ *Propriétés des copules chirales*

Enfin, il est intéressant de comparer les réactivités des copules chirales. L'oxazolidinone permet de transformer en une seule étape l'aldol en β-hydroxyacide, en amide de Weinreb ou en diol (***Fig 74***).

[49] Crimmins a démontré que la diastéréosélectivité est uniquement le fait de la copule et non liée à l'utilisation d'une diamine chirale telle que la (-)-spartéine. Cf note 48.

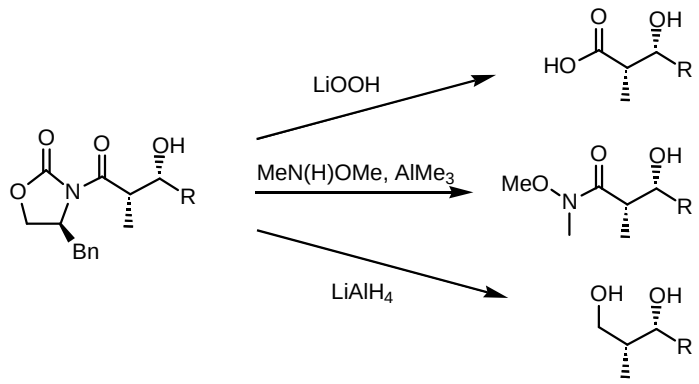


Fig 74 ***Transformations possibles de l'oxazolidinone des aldols d'Evans***

L'aldol dérivé de la thiazolidinethione permet aussi ces transformations mais dans des conditions plus douces. De plus, il est possible de former directement le β-hydroxyaldéhyde sans passer par l'amide de Weinreb (***Fig 75***).

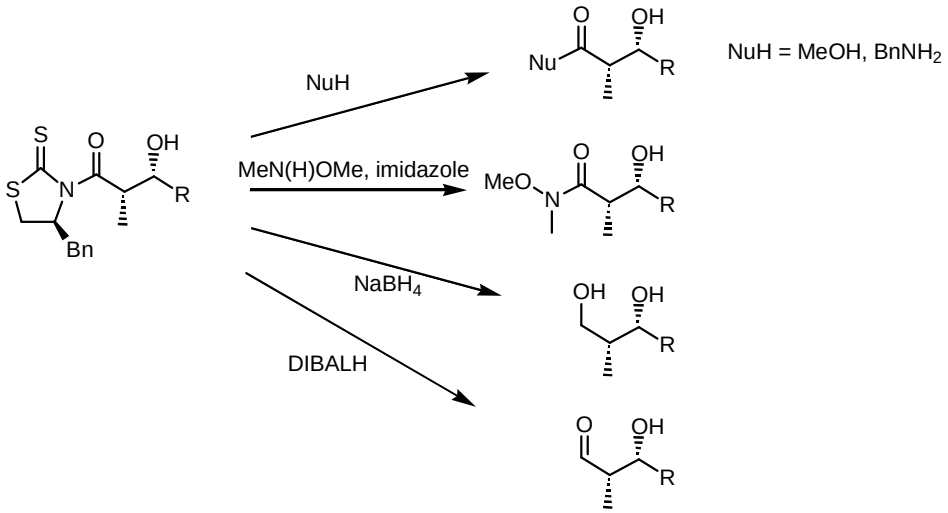


Fig 75 ***Transformations possibles de la thiazolidinethione des aldols syn de Crimmins***

b. 2. Synthèse de II-12 à partir de II-15

Comme annoncé précédemment, la synthèse de l'intermédiaire **II-12** commence par une aldolisation de Crimmins en présence de TMEDA, qui conduit à l'aldol **II-16** 'de type Evans' (***Fig 76***). Nous avons choisi de partir de la copule issue de la D-phénylalanine non naturelle car les rendements obtenus par Crimmins sont légèrement meilleurs pour l'aldol de type Evans (***Fig 72***).[48] Cependant, si le rendement corrigé reste bon (82%), le rendement de la réaction est très moyen, en particulier comparé au rendement obtenu par Crimmins pour le composé ***ent*-II-16** en utilisant 2 équivalents de (-)-spartéine (77%). Nous nous sommes cependant refusés à utiliser la (-)-spartéine en si grande quantité et avons conservé un mode opératoire alternatif utilisant 1 équivalent de TMEDA et 1 équivalent de *N*-méthylpyrrolidinone, puisque le produit de départ **II-15**[48a] est facilement recyclé.

L'aldol **II-16** est mis en présence de monoéthylmalonate de potassium et d'une quantité catalytique de chlorure de magnésium (II), et subit un déplacement de l'auxiliaire chiral suivi

d'une décarboxylation.[50] Le δ-hydroxy-β-cétoester est alors protégé sous forme d'éther silylé ce qui conduit au composé **II-12** avec 34% de rendement sur ces deux étapes. La faiblesse du rendement observé pourrait être attribuée à la présence du substituant méthyle. En effet des rendements de l'ordre de 82-89% sont observés avec des produits dépourvus de méthyle.

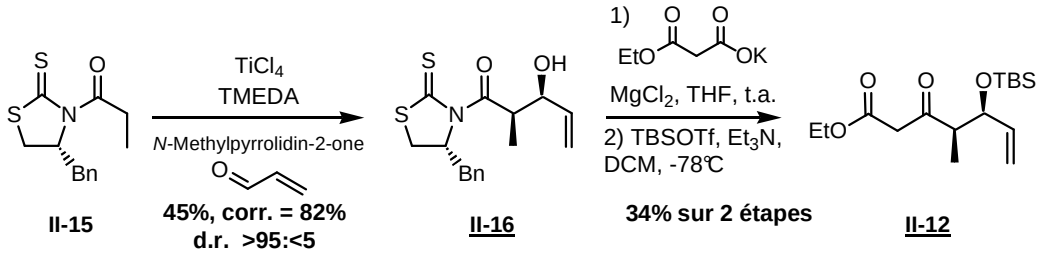


Fig 76 ***Déplacement de la copule chirale par un malonate***

Bien que cette voie soit particulièrement économe en nombre d'étapes, les rendements restent insatisfaisants, et une dernière voie a donc été explorée.

L'aldol **II-16** a été protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle **II-17**, puis réduit en présence d'hydrure de diisobutylaluminium pour former l'aldéhyde **II-13** avec 87% de rendement (***Fig 77***). La copule chirale **II-18** est également récupérée à hauteur de 76%. Enfin une réaction de Roskamp[35] permet d'obtenir le composé **II-12** avec 86% de rendement.

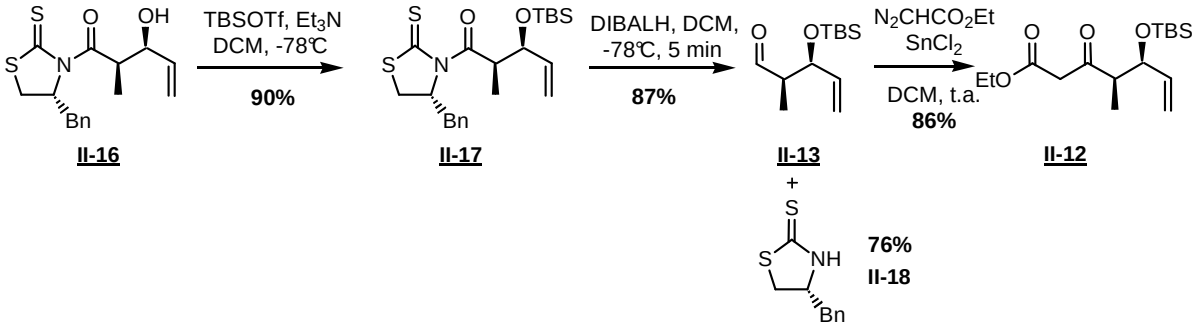


Fig 77 ***Synthèse finale de II-12***

Le β-cétoester **II-12** est finalement obtenu avec un rendement satisfaisant de 55% sur 4 étapes au départ de la thiazolidinethione **II-15**.

II.3. Métathèse cyclisante

Enfin il ne reste plus qu'à effectuer une condensation de Knoevenagel pour former le diène précurseur de métathèse. Cette réaction est effectuée en présence d'acétaldéhyde, de chlorure de titane (IV) et de pyridine, et conduit au diène **II-11** sous forme d'un mélange 1:1 des isomères *E* et *Z* avec 88% de rendement (***Fig 78***).

[50] Smith, T. E.; Djang, M.; Velander, A. J.; Downey, W.; Caroll, K. A.; van Alphen, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2317-2320.

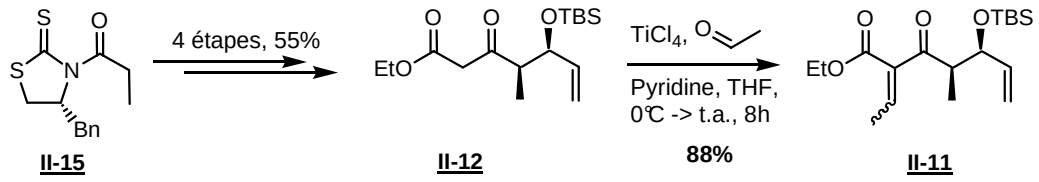


Fig 78 ***Synthèse du diène II-11***

Le diène **II-11** est alors engagé dans la réaction de métathèse cyclisante avec 5 mol% de catalyseur de Grubbs de 2ème génération,[51] au reflux du dichlorométhane pendant 24 heures, et la cyclopenténone **I-12** est isolée avec un bon rendement de 78% (***Fig 79***).

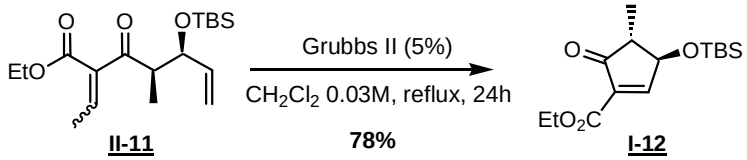


Fig 79 ***Métathèse cyclisante conduisant à la cyclopenténone I-12***

Un autre précurseur du cycle A, la cyclopenténone **II-22** où le groupe hydroxyle est protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle, a également été synthétisé suivant cette voie de synthèse.

En effet, aucune des conditions que nous avons utilisées (HF.pyridine, acide acétique) ne nous a permis de déprotéger le groupement TBS de la cyclopenténone **I-12**. Seuls des produits de dégradation ont été observés.

Il fallait reprendre la synthèse au début (***Fig 80***). Nous avons tout d'abord essayé d'effectuer la protection de l'aldol **II-16** en présence de chloro-*tert*-butyldiphénylsilane et d'imidazole, mais dans ces conditions la réaction observée est une ouverture de la copule chirale. Nous avons alors choisi d'utiliser le triflate de *tert*-butyldiphénylsilyle,[52] ce qui nous a permis d'isoler l'aldol protégé **II-19** correspondant avec 54% de rendement. Celui-ci est alors engagé dans la séquence réactionnelle décrite précédemment pour conduire au diène **II-21** sous forme de mélange 1:1 des isomères *E* et *Z*. Enfin ce dernier est soumis à la réaction de métathèse, qui conduit à la cyclopenténone **II-22** avec un rendement moins bon que précédemment (55%), ce qui est certainement dû à l'encombrement stérique créé par le groupement protecteur TBDPS.

[51] Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 589-592.

[52] Dimopoulos, P.; George, J.; Tocher, D. A.; Manaviazar, S.; Hale, K. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5377-5380.

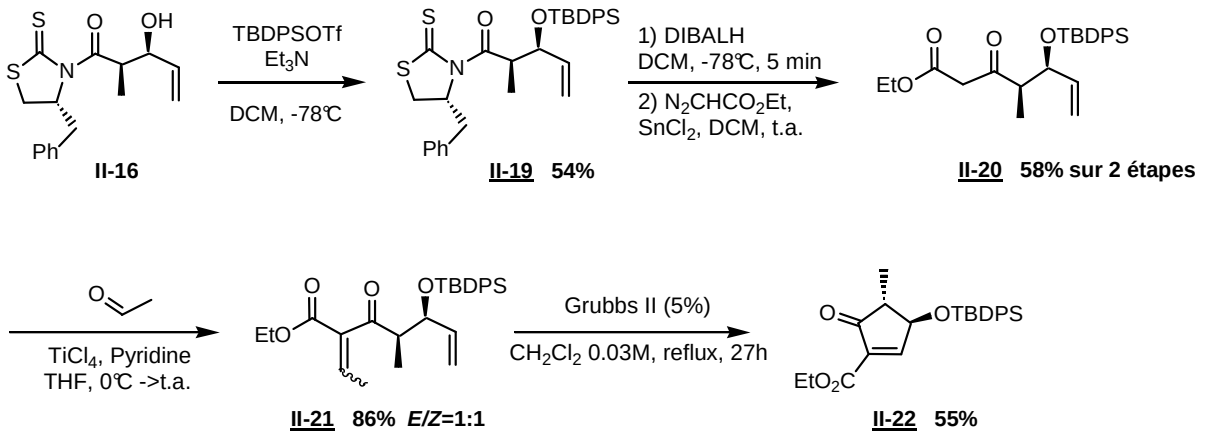


Fig 80 *Synthèse de la cyclopenténone II-22 (OTBDPS)*

III. Résumé

Deux voies ont été mises au point pour la synthèse de la cyclopenténone **I-12**, précurseur du cycle A de l'acide hexacyclinique.

L'étape clé de la première synthèse est une cyclisation diastéréosélective par insertion CH 1,5 d'un carbène de rhodium (***Fig 81***). Au cours de cette synthèse, nous avons exploré de nouvelles voies d'accès plus efficaces à la lactone **II-6**.

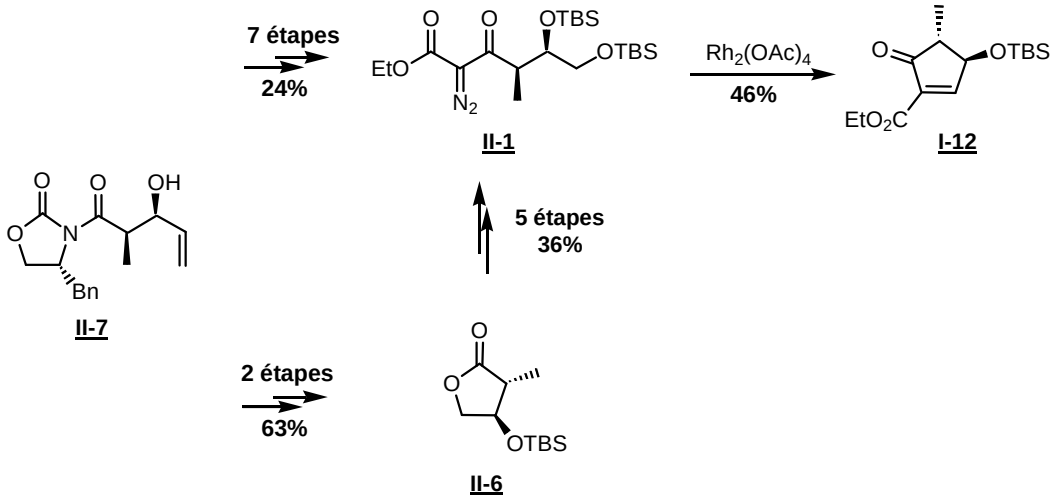


Fig 81 *Première voie de synthèse*

La deuxième et meilleure synthèse comporte *6 étapes avec un rendement global de 38%* (***Fig 82***). Elle repose sur une réaction de métathèse cyclisante mettant en jeu pour la première fois une énone substituée en α par un groupement électroattracteur. Les possibilités et limites de cette nouvelle application de la métathèse seront développées au chapitre V.

Cette synthèse a été conduite sur une échelle de la dizaine de grammes. De plus, cette voie a aussi permis la synthèse du dérivé **II-22** plus encombré avec 12% de rendement global sur 6 étapes.

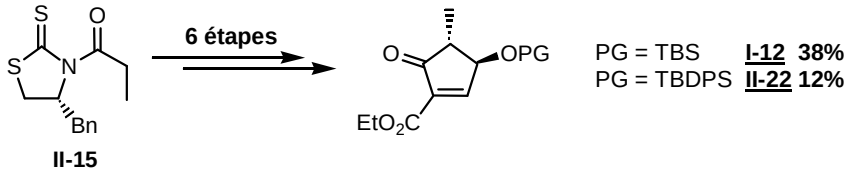


Fig 82 ***Résumé de la meilleure synthèse de la cyclopenténone I-12 et synthèse de II-22***

Chapitre III

Addition de Michael avec l'énolate tricyclique ponté

L'étape clé de notre synthèse consiste en une addition de Michael hautement diastéréosélective de l'énolate tricyclique **I-13** sur l'accepteur **I-12** pour conduire à l'adduit **I-11** (***Fig 83***).

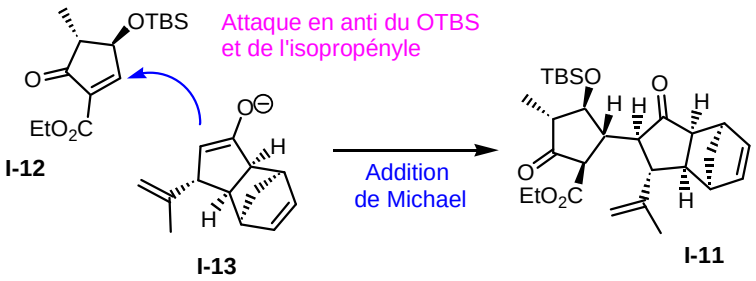


Fig 83 ***Addition de Michael attendue***

Après de brefs rappels bibliographiques sur l'addition de Michael, la sélectivité attendue sera justifiée, notamment par analogie avec les nombreux précédents relatifs aux prostaglandines. Les résultats obtenus sur un modèle racémique seront ensuite présentés, suivis de l'application de la réaction à notre substrat.

I. L'addition de Michael en synthèse

I.1. Mécanisme

L'addition conjuguée est une réaction très prisée en synthèse, notamment pour les possibilités de cyclisation qu'elle offre.[53,54] Découverte en 1887 par Michael,[55] elle implique l'addition en position 4 d'un nucléophile, classiquement un énolate ou un malonate, sur une cétone α,β-insaturée (***Fig 84***).

[53] (a) Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon : Oxford, 1992. Pour des revues récentes sur l'addition de Michael et ses applications : (b) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933-971. (c) Enders, D.; Saint-Dizier, A.; Lannou, M.-I.; Lenzen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 29-49. (d) Mather, B. D.; Viswanathan, K.; Miller, K. M.; Long, T. E. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 487-531.

[54] Pour des revues récentes sur les réactions en cascade incluant notamment des additions de Michael inter- et intramoléculaire voir : (a) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134-7186. (b) Bur, S. K.; Padwa, A. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **2007**, *94*, 1-105. (c) Liéby-Muller, F.; Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *QSAR & Combinatorial Science* **2006**, *25*, 432-438.

[55] (a) Michael, A. *Prakt. Chem./Chem. Ztg.* **1887**, *35*, 349. (b) Michael, A. *Prakt. Chem./Chem. Ztg.* **1894**, *49*, 20.

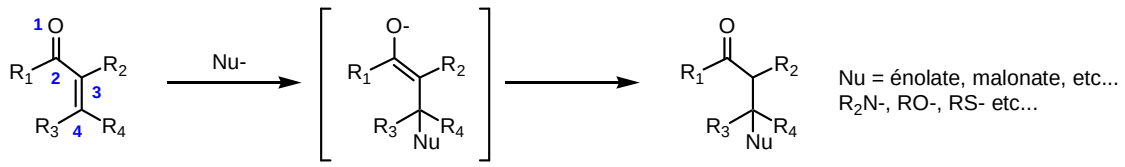


Fig 84 ***Principe de l'addition conjuguée***

De très nombreux exemples existent dans la littérature, faisant intervenir des accepteurs de Michael et des nucléophiles variés (***Fig 85***). L'accepteur peut être virtuellement n'importe quelle oléfine conjuguée à un groupe électroattracteur. Le nucléophile est normalement un carbanion stabilisé, mais par extension on appelle aussi donneurs de Michael les nucléophiles centrés sur un hétéroatome. En revanche, les additions d'espèces métallées ne sont pas couvertes par l'appellation.

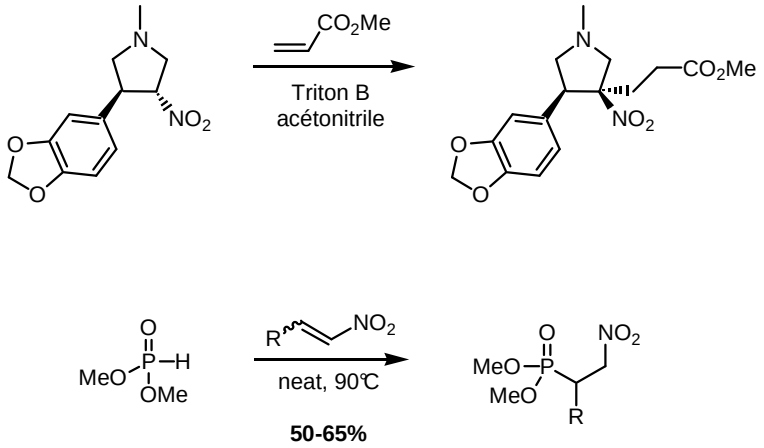


Fig 85 ***Exemples d'additions de Michael avec des accepteurs et donneurs variés : étape de la synthèse d'un analogue de la Cephalotaxine,[56] addition d'un phosphite sur une nitrooléfine[57]***

Il est également possible de piéger l'énolate intermédiaire de manière à obtenir soit un éther d'énol (silylé, acylé, alkylé) soit une substitution en position 2, comme nous le verrons dans certains exemples qui vont suivre.

I.2. Additions de Michael intramoléculaires

Les exemples d'utilisation de l'addition de Michael intramoléculaire en synthèse sont innombrables. Nous en avons d'ailleurs déjà détaillé un dans la synthèse du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique par Kalesse *et al* (***chap I § II.4 Fig 29***). Nous allons cependant nous intéresser à quelques exemples particulièrement spectaculaires.

On peut citer la réaction d'oxy-Michael utilisée par Kishi dans sa synthèse de la (±)-batrachotoxinine, qui permet, en déprotégeant l'alcool primaire en présence d'un fluorure, de

[56] Nyerges, M.; Bitter, I.; Kádas, I.; Tóth, G.; Töke, L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1489-1502.

[57] Yamashita, M.; Sugiura, M.; Oshikawa, T.; Inokawa, S. *Synthesis* **1990**, 62-64.

former avec un excellent rendement l'hétérocycle ponté (***Fig 86***).[58] L'énolate est alors piégé *in situ* sous forme de triflate d'énol.

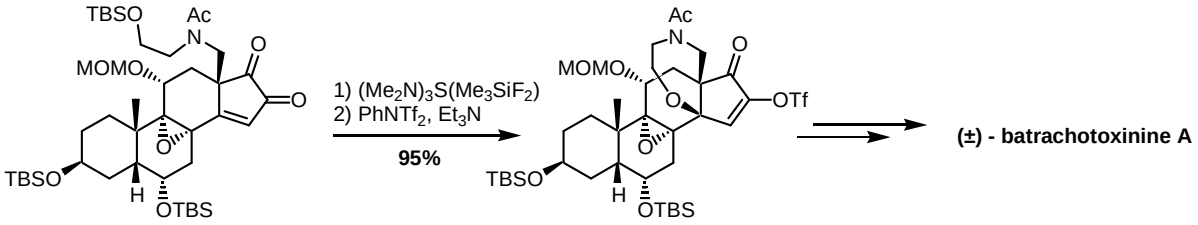


Fig 86 ***Etape clé de la synthèse de la (±)–batrachotoxinine par Kishi et al***

Ihara a mis au point une double addition de Michael intramoléculaire totalement diastéréosélective pour construire de manière très efficace le squelette de la (±)-culmorine et du (±)-longibornéol. Cette fois-ci, le premier nucléophile mis en jeu est un énolate, qui attaque l'ester α,β-insaturé acyclique pour conduire à l'énolate intermédiaire **IH2** (***Fig 87***). Celui-ci s'additionne sur la cétone α,β-insaturée, et le produit polycyclique **IH3** est obtenu avec 94% de rendement.[59]

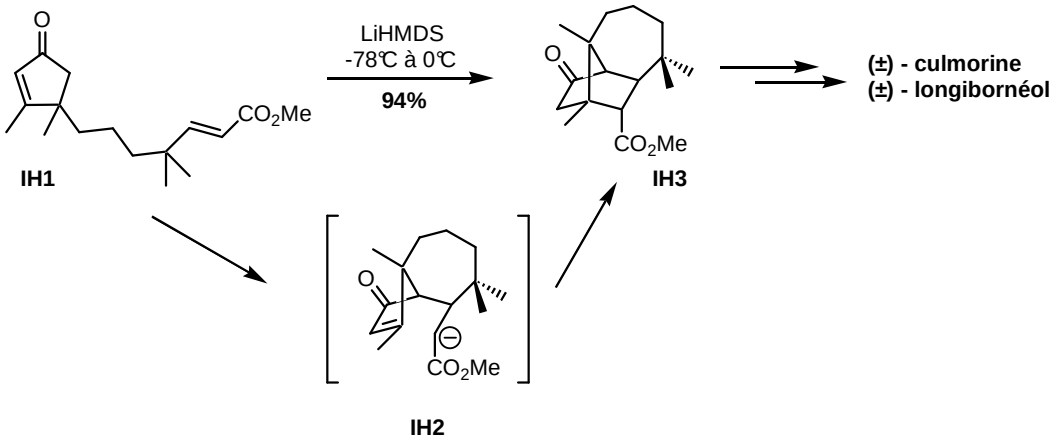


Fig 87 ***Etape clé de la synthèse de la (±)–culmorine et du (±)–longibornéol par Ihara et al***

Plus récemment, Sorensen a utilisé une séquence réactionnelle très élégante pour la synthèse de la (+)-harziphilone (***Fig 88***).[60] Cette réaction est catalysée par le DABCO, qui s'additionne sur l'énone **SO4** pour former l'énolate **SO5**. Celui-ci cyclise selon une addition de Michael sur l'ynone α,β-insaturée pour conduire à l'hexanone **SO6**. S'ensuit une prototropie, suivie de l'élimination du DABCO puis d'une sigmatropie [3,3]. La (+)–harziphilone est ainsi obtenue avec 70% de rendement.

---

[58] Kurosu, M.; Marcin, L. R.; Grinsteiner, T. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6627-6628.

[59] Takasu, K.; Mizutani, S.; Noguchi, M.; Makita, K.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4112-4119.

[60] Stark, L. M.; Pekari, K.; Sorensen, E. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12064-12066.

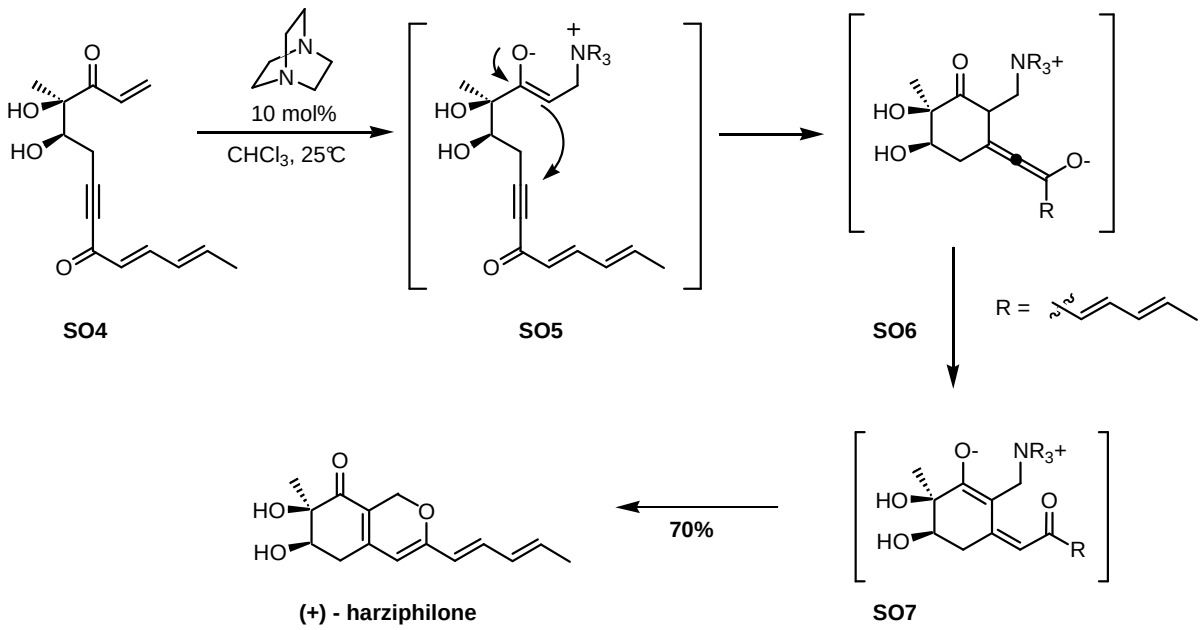


Fig 88 ***Etape clé de la synthèse de la (+)–harziphilone par Sorensen et al***

I.3. Additions de Michael intermoléculaires

Comparativement, il existe assez peu de synthèses reposant sur une addition de Michael intermoléculaire. En effet, la stéréochimie est en général plus difficile à maîtriser, ce qui rend ce type de stratégie moins attractif.

Cependant, on peut noter cet exemple relativement simple tiré de la synthèse du (±)-mégaphone par Yamaguchi[61] (***Fig 89***). Cette addition de l'anion d'un malonate sur la méthylvinyl cétone s'avère extrêmement efficace tant du point de vue du rendement (92%) que de la stéréochimie (90:2).

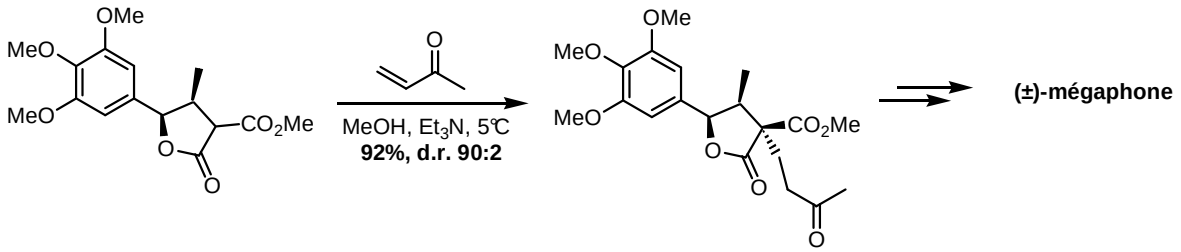


Fig 89 ***Etape de Michael tirée de la synthèse du (±)-mégaphone par Yamaguchi et al***

La synthèse biomimétique de la (-)-stéphacidine par dimérisation du (+)-avrainvillamide mise au point par Myers et Baran[62] est spectaculaire. Le mécanisme supposé de cette réaction procède d'une double addition de Michael. Dans un premier temps, l'atome d'azote de la

[61] Matsumoto, T.; Imai, S.; Usui, S.; Suetsugu, A.; Kawatsu, S.; Yamaguchi, T. *Chem. Lett.* **1984**, 67.

[62] (a) Herzon, S. B.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342-5344. (b) Baran, P. S.; Guerrero, C. A.; Hafensteiner, B. D.; Ambhaikar, N. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 3892-3895. (c) Escolano, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 7670-7673.

fonction amide joue le rôle de nucléophile et attaque la nitrone α,β-insaturée d'une autre molécule de (+)-avrainvillamide, puis une addition de Michael de l'hydroxyénamine résultant sur la nitrone α,β-insaturée de l'autre fragment conduit à la formation du dimère.

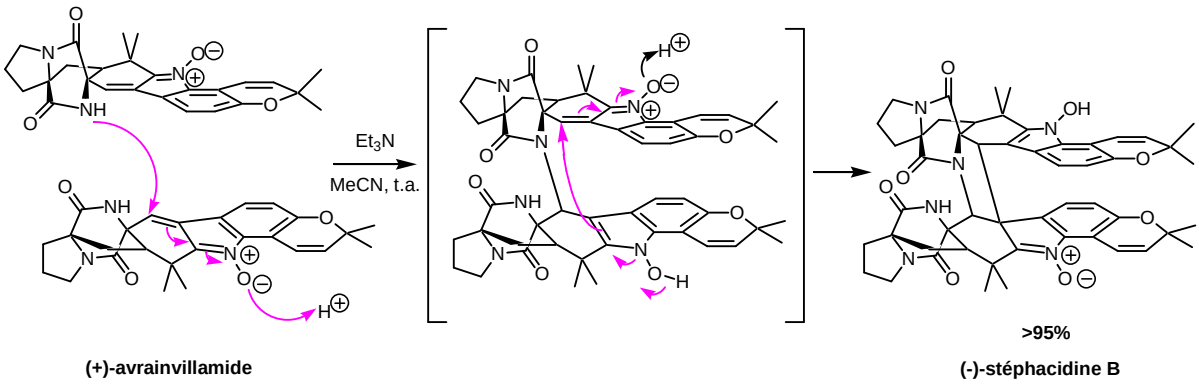


Fig 90 ***Dimérisation de la (+)-avrainvillamide pour donner la (-)-stéphacidine via une double addition de Michael***

Enfin, notons ce très bel exemple d'additions de Michael en cascade développé par Gibbons lors de sa synthèse de la (±)-pleuromutiline (***Fig 91***).[63] La cétone **GI1** est déprotonée pour former l'énolate, qui s'additionne sur la cétone α,β-insaturée **GI2**, ce qui conduit à l'énolate **GI3**, qui réagit ensuite intramoléculairement pour former l'intermédiaire polycyclique **GI4**. La réaction est entièrement sous contrôle cinétique et un seul diastéréoisomère est obtenu lors de cette réaction.[64]

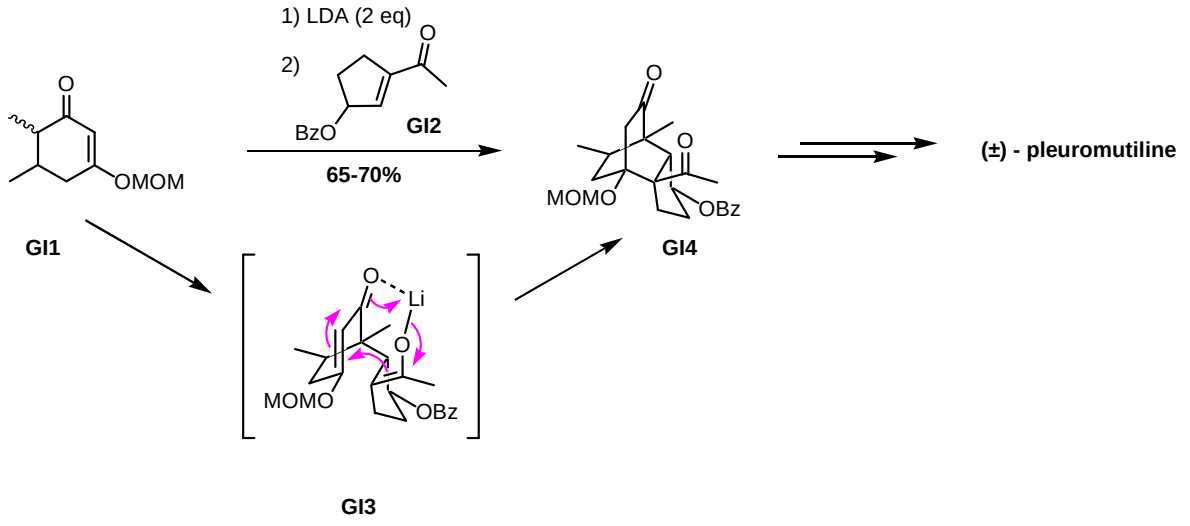


Fig 91 ***Additions de Michael en cascade pour la synthèse de la (±)–Pleurimutiline par Gibbons***

[63] Gibbons, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1767-1769.

[64] Pour une discussion sur la sélectivité de cette réaction voir : Gibbons, E. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1540-1541.

Dans les deux exemples présentés ci-dessus, les réactions d'additions de Michael en cascade sont très efficaces et donnent accès très sélectivement à des produits d'une forte complexité, ce qui démontre le potentiel de telles réactions intermoléculaires en synthèse.

I.4. Catalyse asymétrique d'additions de Michael intermoléculaires

Les développements récents de l'addition de Michael intermoléculaire concernent pour la plus grande partie le domaine de la catalyse asymétrique. On peut distinguer deux types de catalyse : la catalyse à l'aide d'acides de Lewis chiraux[65] et l'organocatalyse.[66]

a. L'organocatalyse

Les « organocatalyseurs » utilisés dans des additions de Michael asymétriques sont très divers : dérivés d'aminoacides, oligopeptides, dérivés d'urées,[67] dérivés d'alcaloïdes de type *Cinchona*… Nous nous arrêterons à un exemple de formation de tétrahydrothiophène par une séquence de réactions domino dont la première étape est une addition de Michael, catalysée par un dérivé de la (*S*)-proline (***Fig 92***).[68] L'induction asymétrique obtenue de l'ordre de 80% est très intéressante.

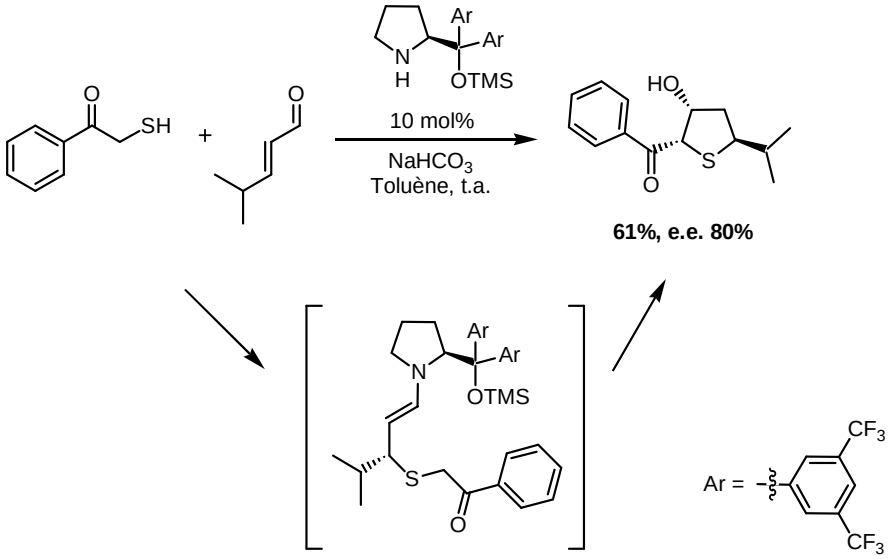


Fig 92 ***Réaction domino incluant une addition de Michael catalysée par un dérivé de (S)-Proline***

---

[65] Pour des revues récentes sur l'utilisation d'acides de Lewis chiraux pour catalyser des additions de Michael voir : (a) Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633-639. (b) Christoffers, J.; Koripelly, G.; Rosiak, A.; Rössle, M. *Synthesis* **2007**, 1279-1300. (c) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Arkivoc* **2005**, *9*, 207-238.

[66] Pour des revues récentes sur l'organocatalyse asymétrique appliquée aux additions de Michael voir : (a) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedon: Asymmetry* **2007**, *18*, 299-365. (b) Enders, D.; Luttgen, K.; Narine, A. A. *Synthesis* **2007**, 3326-3331. (c) Seayad, J., List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.

[67] Okino, T.; Hoashi, Y. Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119-125.

[68] Brandau, S.; Maerten, E.; Jørgensen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14986-14991.

b. La catalyse asymétrique à l'aide d'acides de Lewis chiraux

L'utilisation d'acides de Lewis chiraux connaît également un grand essor et la réactivité de nombreux métaux de transition et de lanthanides a été explorée.[65c] Nous ne retiendrons ici que le très bel exemple d'application de cette méthodologie développé par Shibasaki pour sa synthèse énantiosélective de la (-)-strychnine. La première étape consiste en l'addition de Michael d'un malonate sur la 2-cyclohexénone catalysée par un complexe d'aluminium chiral (***Fig 93***).[69] Celui-ci est facilement obtenu par addition de 2 équivalents de BINOL sur 1 équivalent d'hydrure de lithium et d'aluminium. Les rendements ainsi que l'induction asymétrique obtenus sont excellents (e.e. > 99%) avec un taux catalytique de seulement 0,1 mol%. Cette réaction a pu être conduite à l'échelle de 1 kg.

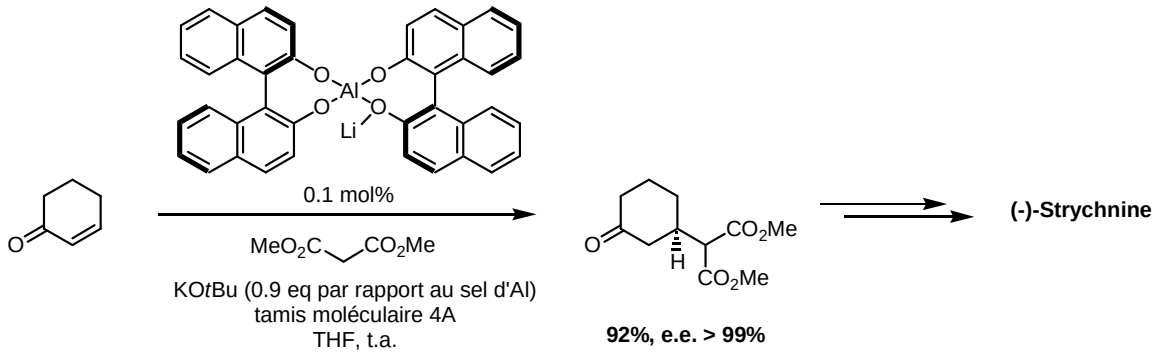


Fig 93 ***Synthèse de la (-)-strychnine par Shibasaki et al***

II. Prédiction de la sélectivité de l'addition de Michael

II.1. Additions conjuguées et prostaglandines

Bien qu'elle ne fasse pas intervenir d'addition de Michael à proprement parler, c'est surtout à la chimie développée autour des prostaglandines (***Fig 94***) que nous allons maintenant nous référer afin d'essayer de prédire la stéréosélectivité que nous attendons sur le cycle A. En effet, de nombreuses synthèses de prostaglandines[70] mettent en jeu une addition conjuguée sur des cyclopenténones α,β-insaturées semblables à notre intermédiaire **I-12**. [71]

---

[69] Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9569-9588.

[70] (a) Bindra, J. S.; Bindra, R. *Prostaglandin Synthesis*, Academic Press: New York, **1977**, p 7. (b) Bergström, S.; Sjövall, J. *Acta Chem. Scand.* **1957**, *11*, 1086. (c) Bergström, S.; Sjövall, J. *Acta Chem. Scand.* **1960**, *14*, 1693. (d) Bergström, S.; Sjövall, J. *Acta Chem. Scand.* **1960**, *14*, 1701. (e) Bergström, S.; Ryhage, R.; Samuelsson, B.; Sjövall, J. *Acta Chem. Scand.* **1962**, *16*, 501. (f) Bergström, S.; Ryhage, R.; Samuelsson, B.; Sjövall, J. *Biol. Chem.* **1963**, *238*, 3555.

[71] Pour des revues sur les stratégies de synthèse de prostaglandines et d'analogues voir : (a) Noyori, R.; Suzuki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 847-876. (b) Collins, P. W.; Djuric, S. W. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533-1564. (c) Sheddan, N. A.; Czybowski, M.; Mulzer, J. *Chem. Comm.* **2007**, 2107-2120.

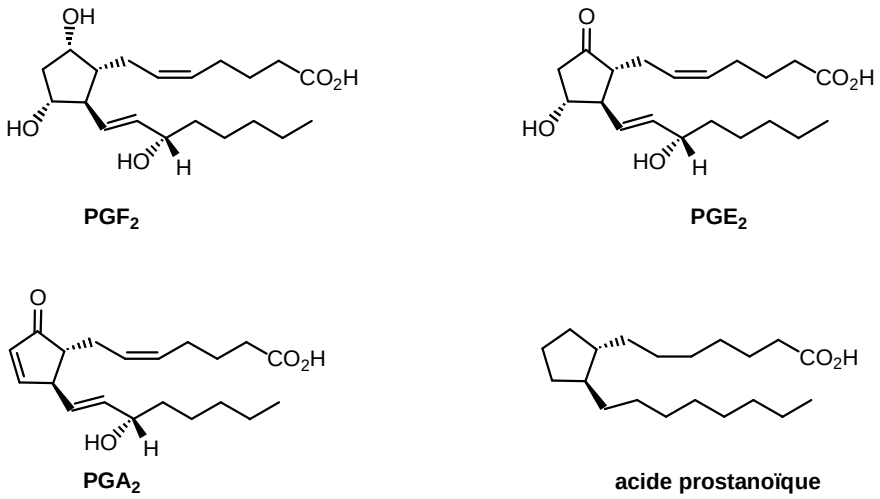


Fig 94 ***Structures de quelques prostaglandines***

a. Addition 1,4 avec piégeage de l'énolate intermédiaire

Les voies de synthèses de prostaglandines faisant intervenir une addition 1,4 d'une espèce métallée (en général un cuprate) mettent souvent en jeu une cyclopenténone substituée en position 4 par une fonction hydroxyle protégée (***Fig 95***), la plupart du temps sous forme d'éther silylé. Le groupement hydroxyle possède un rôle stéréodirecteur et les diastéréosélectivités obtenues sont excellentes en faveur du produit *trans*. L'énolate intermédiaire peut être piégé par un agent alkylant, mais les résultats obtenus sont en général médiocres du fait de la faible réactivité de cet énolate dans les conditions de l'addition conjuguée. En revanche, un piégeage temporaire sous forme d'éther d'énol (silylé par exemple), suivi d'une déprotection en présence d'un agent alkylant donne de très bons résultats, et seuls les produit *trans, trans* sont obtenus.[72]

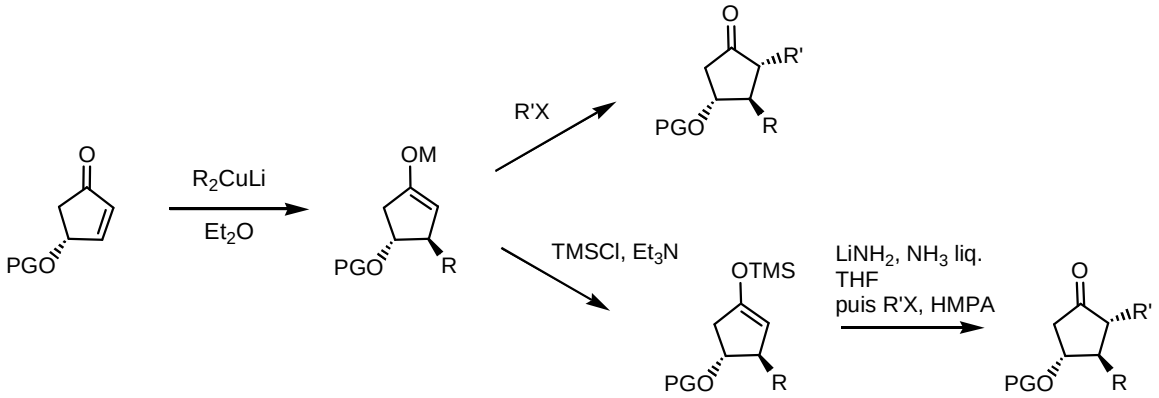


Fig 95 ***Principe de la synthèse des prostaglandines à 3 composants***

[72] Pour une revue sur cette stratégie de piégeage voir : Taylor, R. K. *Synthesis* **1985**, 364-393.

Une autre raison expliquant les faibles rendements des réactions en un seul pot réside dans la possible isomérisation de l'énolate lors de l'addition conjuguée (***Fig 96***). Il s'ensuit une β-élimination plus rapide que l'alkylation.[73]

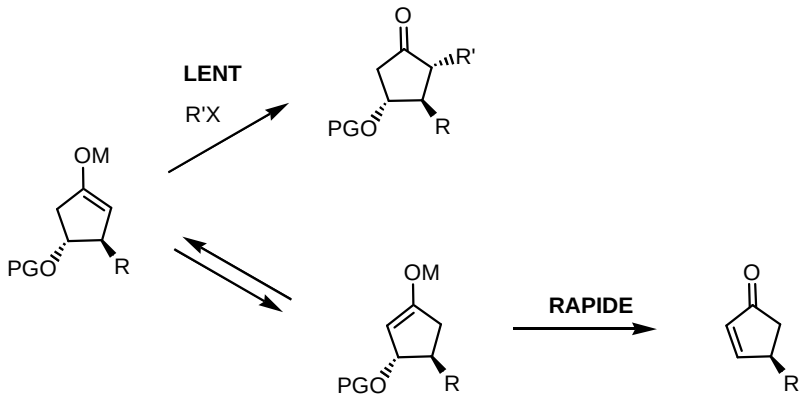


Fig 96 ***Isomérisation de l'énolate intermédiaire et sous-produits***

Notons que Danishefsky a montré que la sélectivité de l'addition conjuguée peut être inversée sur ce type de cyclopenténone.[74] En effet, il semblerait que l'acide de Lewis utilisé pour cette addition de Michael-Mukaiyama intervienne pour conduire à une sélectivité *cis* (***Fig 97***).[75]

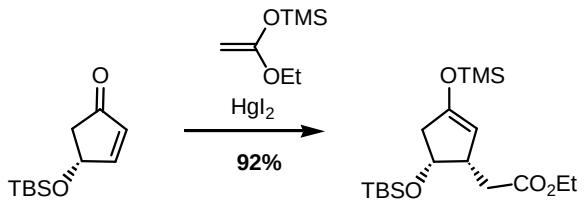


Fig 97 ***Addition de Michael-Mukaiyama cis par Danishefsky***

Un autre type de substrat a été développé pour éviter l'équilibration de l'énolate intermédiaire (***Fig 98***). Il s'agit d'une cyclopenténone α,β-insaturée possédant un fonction diol protégée sous forme d'acétal.[76] La position 5 du cycle étant substituée, l'énolate intermédiaire n'a plus la possibilité de s'équilibrer. Celui-ci est alors piégé par un halogénure d'alkyle en présence de HMPA, qui exalte la nucléophilie de l'énolate.[76a] Cette stratégie s'avère efficace tant au niveau des rendements que de la diastéréosélectivité *trans, trans*.

---

[73] Pour un exemple récent de ce type de déconvenue voir : Jung, M. E.; Kers, A.; Subbanagounda, G.; Berliner, J. A. *Chem. Comm.* **2003**, 196-197.

[74] (a) Danishefsky, S. J.; Cabal, M. P. J.; Chow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3456-3457. (b) Danishefsky, S. J.; Chow, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6016-6018.

[75] Pour une discussion mécanistique : Otera, J.; Fujita, Y.; Fukuzumi, S.; Hirai, K.; Gu, J. H.; Nakai, T.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 95-98.

[76] (a) Johnson, C. R.; Penning, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4726-4735. (b) Johnson, C. R.; Chen, Y.-F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3344-3351.

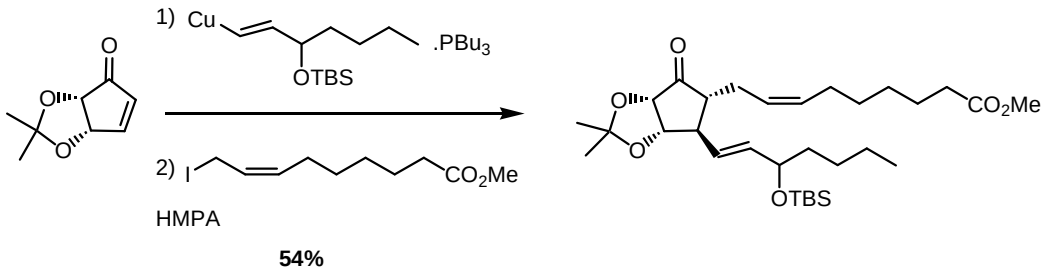


Fig 98 ***Synthèse de prostaglandine à partir d'une cyclopenténone portant un diol protégé sous forme d'acétal***

Enfin, récemment Feringa a mis au point une synthèse de l'ester méthylique de la PGE_1 à partir d'une cyclopenténone achirale.[77] Cette réaction met en jeu un complexe de cuivre chiral en quantité catalytique (***Fig 99***). L'espèce zincique est trop peu réactive pour effectuer l'addition, contrairement à l'espèce cuivrée se formant par transmétallation, qui effectue l'addition conjuguée. Le complexe de cuivre est réengagé dans un cycle catalytique, tandis que l'énolate de zinc intermédiaire est piégé au fur et à mesure par un aldéhyde présent dans le mélange réactionnel. L'adduit est obtenu avec 60% de rendement et un excès diastéréoisomérique de 83:17 (trans/thréo:trans/érythro). Le produit final, quant à lui, possède un bon excès énantiomérique de 94%.

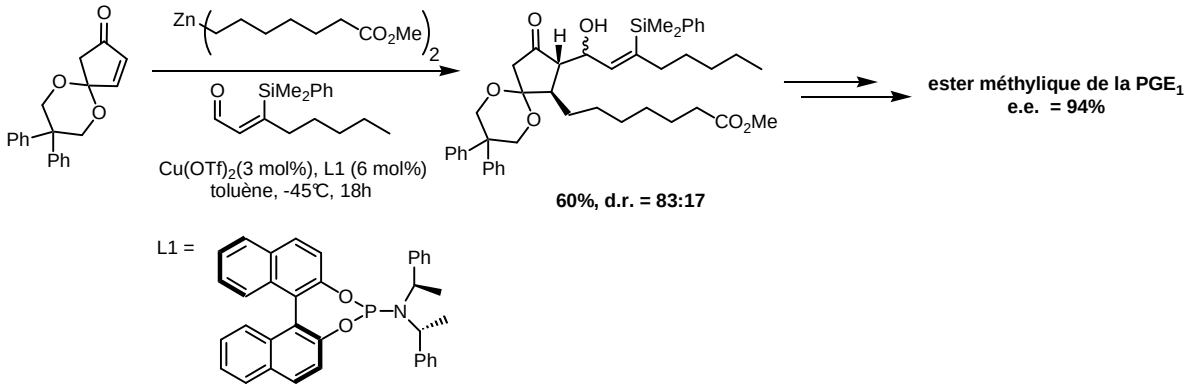


Fig 99 ***Synthèse de l'ester méthylique de la PGE_1 par Feringa***

b. Addition 1,4 avec reprotonation

Une seconde stratégie consiste en l'addition conjuguée d'une espèce métallée sur une énone α,β-insaturée préalablement substituée en position α (***Fig 100***).[78]

[77] Arnold, L. A.; Naasz, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7244-7254.

[78] (a) Babiak, K. A.; Behling, J. R.; Dygos, J. H.; McLaughlin, K. T.; Ng, J. S.; Kalish, V. J.; Kramer, S. W.; Shone, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7441-7442. (b) Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Smith, R. A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4404-4410. (c) Donaldson, R. E.; Saddler, J. C.; Byrn, S.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2167-2188.

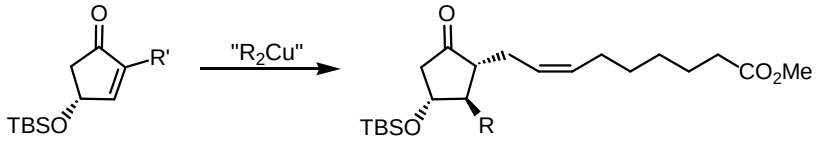


Fig 100 ***Etude de la sélectivité de l'addition 1,4 avec reprotonation par Babiak et al***

Encore une fois, le substituant en position 4 joue un rôle stéréodirecteur. Dans le cas où aucune chélation n'est possible, on obtient l'adduit *trans, trans*. En revanche, s'il y a chélation on a le produit *2,3-trans, 3,4-cis*. Mais dans tous les cas, la reprotonation en position α a toujours lieu en *cis* du groupement adjacent, ce qui donne le produit thermodynamique.

Cette possibilité d'inversion de sélectivité a été observée en particulier par le groupe de Plumet[79] (***Fig 101***). Si le groupement en position 4 est un éther silylé, on obtient comme ci-dessus le produit *trans, trans*. En revanche, dans le cas de l'alcool libre, le magnésien est chélaté et l'approche a lieu du même côté que le groupement hydroxyle.

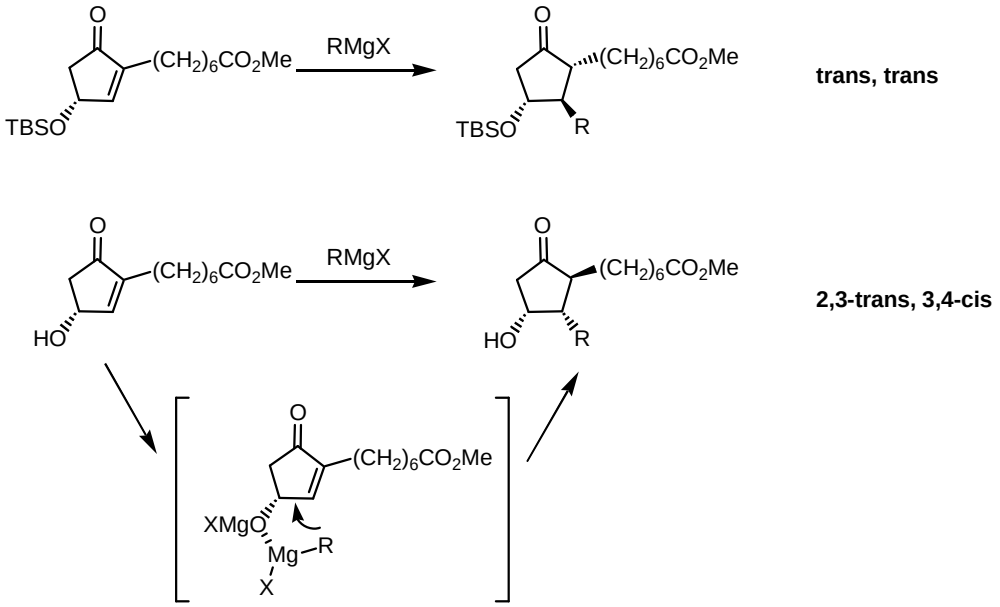


Fig 101 ***Inversion de sélectivité selon le groupement orienteur par Plumet et al***

Ikeda quant à lui a étudié l'addition 1,4 sur une cyclopenténone très proche de notre accepteur de Michael **I-12** (seul manque le substituant méthyle en position 5).[80] Le groupement stéréoorienteur dans ce cas est un éther silylé, et ce sont les propriétés intrinsèques du métal utilisé pour l'addition qui permettent d'inverser la sélectivité (***Fig 102***). Ainsi, un cuprate donnera le produit *trans, trans*, tandis qu'un dérivé d'aluminium va être chélaté par l'éther silylé. Dans ce cas l'attaque a lieu du côté du substituant et le produit obtenu possède la stéréochimie *2,3-trans, 3,4-cis*.

---

[79] Csákÿ, A. G.; Mba, M.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9026-9029.

[80] Yakura, T.; Tanaka, K.; Kitano, T.; Uenishi, J.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7715-7721.

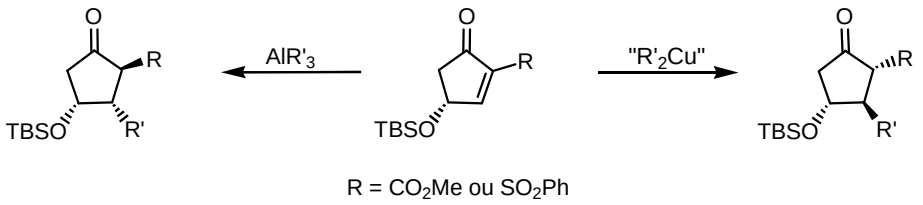


Fig 102 ***Inversion de sélectivité dépendant du métal observée par Ikeda et al***

c. Sélectivité attendue

Les diverses stratégies étudiées ci-dessus permettent de tirer un conclusion importante : le groupement en position 4 de la cyclopenténone joue un rôle stéréodirecteur primordial dans les réactions d'additions conjuguées. Dans le cas où aucune chélation n'est possible, l'addition donne toujours le produit *2,3-trans, 3,4-trans*. Les travaux d'Ikeda en particulier nous permettent donc d'espérer obtenir la sélectivité que nous désirons lors de notre étape clé.

II.2. Addition conjuguée et alkylation d'un système tricyclique ponté

Nous allons étudier maintenant les précédents concernant l'utilisation d'un précurseur tricyclique ponté.

De manière générale, le pont encombre suffisamment pour orienter l'attaque à la fois de l'addition 1,4 et de l'alkylation en α sur la face *exo* de la molécule, comme l'ont observé Mander, Ogasawara et Grieco (***Fig 103***).[81]

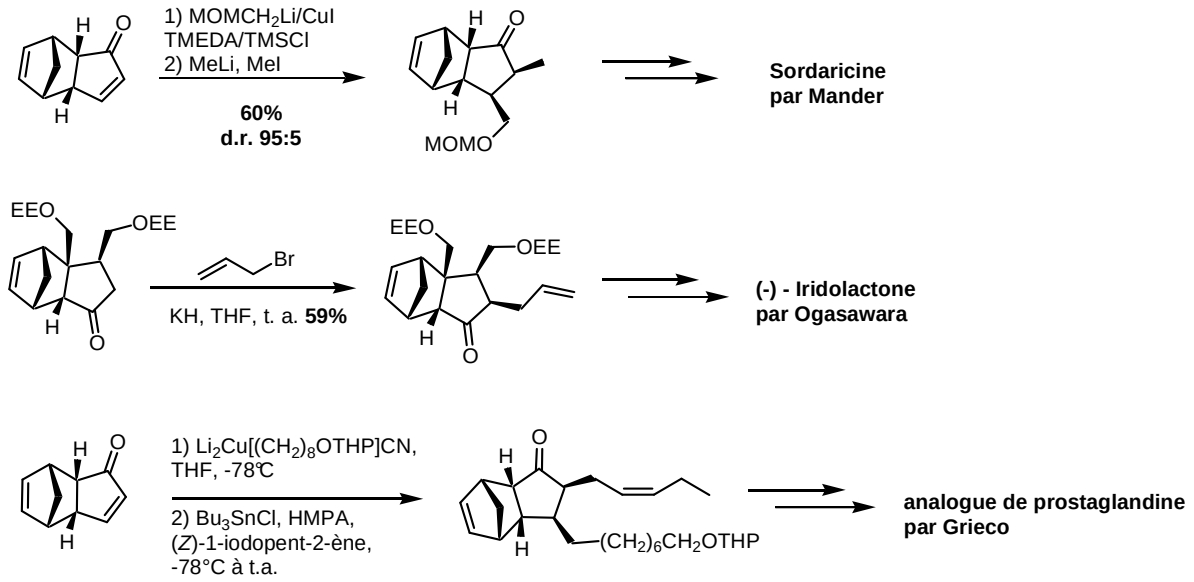


Fig 103 ***Rôle stéréodirecteur du système ponté observé par Mander, Ogasawara et Grieco***

[81] (a) Tanaka, H.; Kamikubo, T.; Naoyuki, Y.; Sakagami, H.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 679-681. (b) Mander, L. N.; Thomson, R. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1321-1324. (c) Mander, L. N.; Thomson, R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1654-1670. (c) Grieco, P. A.; Abood, N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6008-6010.

Cependant, il est possible d'inverser la configuration du centre en α grâce à une réaction d'épimérisation dans des conditions thermodynamiques, comme l'a montré Liu dans sa synthèse de l'ester méthylique de l'acide chromorique B (***Fig 104***).[82]

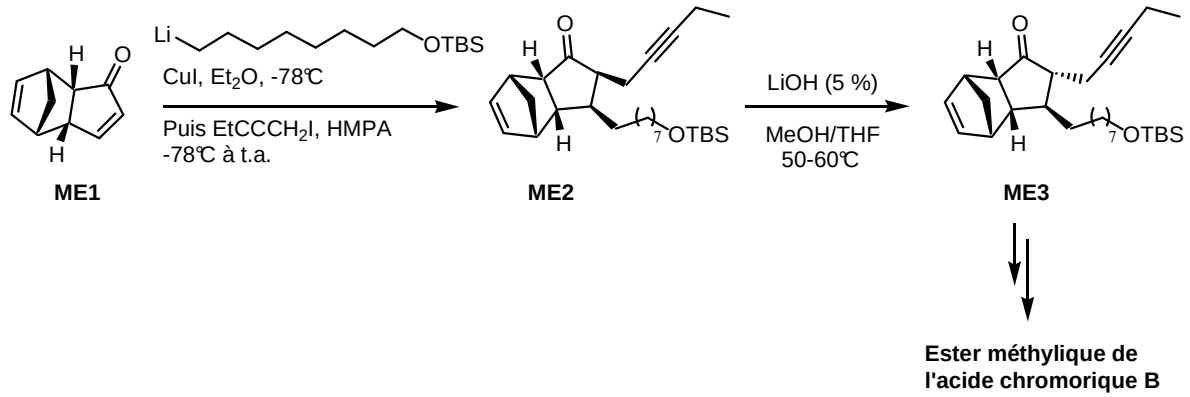


Fig 104 ***Synthèse de l'ester méthylique de l'acide chromorique B par Liu***

Par ailleurs, Mehta a constaté que lorsque le substituant en 4 générait un encombrement stérique conséquent, il y avait compétition entre l'influence du pont et celle de ce substituant.[83] Ainsi, lors de l'allylation de la cétone **ME1** portant un substituant isopropyle, la sélectivité n'est pas bonne (6:4). En revanche, lors de la deuxième alkylation, l'attaque du méthyle sur l'énolate a lieu sur la face *exo* (***Fig 105***). La deuxième alkylation est totalement sous contrôle cinétique puisqu'il n'y a plus de possibilité d'épimérisation sur le centre formé.

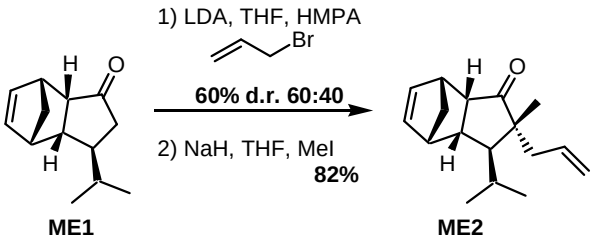


Fig 105 ***Alkylations effectuées par Mehta lors de ses travaux sur la synthèse d'un squelette du guanacastépène A***

Le même type d'inversion de configuration a été observé par Liu lors d'une deuxième α-alkylation lors de sa synthèse de la sénévernine (***Fig 106***).[84]

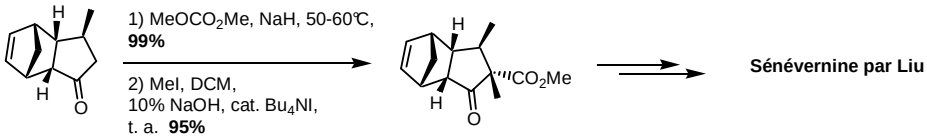


Fig 106 ***Synthèse de la Sénévernine par Liu***

---

[82] Chu, X.-J.; Dong, H.; Liu, Z.-Y. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 173-180.

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

[84] Liu, Z.-Y.; Zhao, L.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5593-5596.

Il semblerait donc que la sélectivité de l'addition soit difficile à prédire dans notre cas. Cependant, l'énolate **I-13** est substitué par un isopropényle et l'accepteur de Michael lui-même est encombré, ce qui nous fait plutôt pencher pour la stéréochimie voulue *trans*.

Il serait éventuellement possible au regard des travaux de Mehta et de Liu d'introduire au préalable un substituant sur l'énolate afin d'améliorer la sélectivité de l'addition, quitte à éliminer ce substituant supplémentaire par la suite.

II.3. Sélectivité attendue

Cette étude de la littérature nous permet d'anticiper, grâce aux travaux sur les prostaglandines, la stéréochimie attendue sur le précurseur du cycle A. En revanche, il est plus difficile de savoir quelle stéréochimie sera obtenue sur le précurseur du cycle C (***Fig 107***).

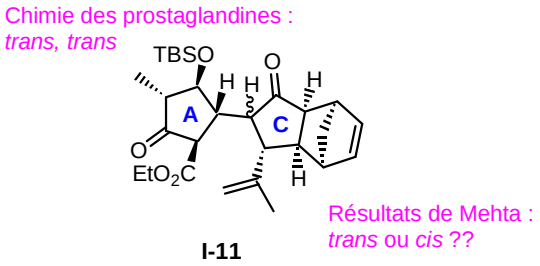


Fig 107 ***Récapitulatif de la stéréochimie attendue lors de l'addition de Michael***

Par ailleurs, ces hypothèses sont corroborées par les résultats obtenus par le Dr Funel (***chap I § III.3***) dans son étude préliminaire de l'addition sur différents modèles.

III. Etude de l'addition de Michael sur un modèle

Dans un premier temps, nous avons poursuivi l'étude de l'addition de Michael sur le modèle racémique utilisé par le Dr Funel lors de son approche de synthèse du tricycle ABC du FR182877. En effet, comme ce modèle est racémique, il s'applique aussi bien à la synthèse des deux molécules. Nous avons donc utilisé l'accepteur **(±)-III-2** comme précurseur du cycle A et la cétone **(±)-III-3** comme précurseur du cycle C.

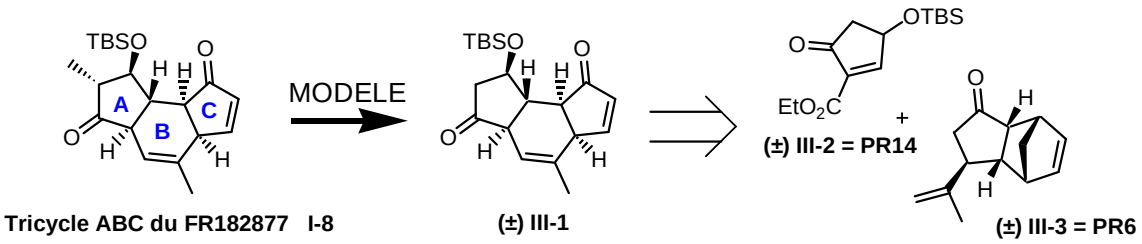


Fig 108 ***Modèle utilisé pour l'étude initiale de l'addition de Michael***

III.1. Synthèse des partenaires racémiques

a. L'accepteur de Michael

L'accepteur de Michael a déjà été décrit par Ikeda[34] avec cependant un ester méthylique et non éthylique. Nous avons donc calqué notre synthèse sur celle précédemment décrite, qui nous paraissait concise et efficace (7 étapes à partir de l'acide (±)-malique commercial avec un rendement global de 32%).

Cette synthèse a été conduite à l'échelle de la dizaine de grammes.

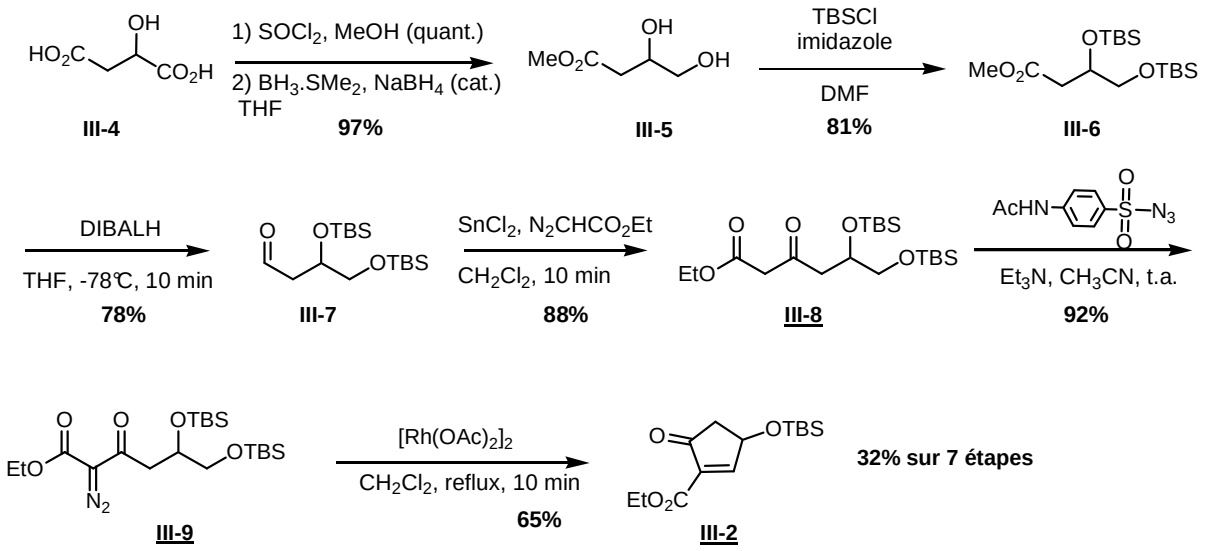


Fig 109 ***Synthèse de l'accepteur de Michael III-2***

Rappelons que si le produit de départ de cette synthèse est énantiopur, l'énone **III-2** sera elle aussi obtenue optiquement pure.

b. Le précurseur de l'énolate tricyclique ponté

La synthèse de la cétone **(±)-III-3** commence par l'oxydation allylique du dicyclopentadiène (***Fig 110***). Nous avons opté pour une oxydation à l'oxygène singulet[85] plutôt que pour des méthodes plus classiques mais utilisant des métaux lourds tels que le sélénium, le manganèse et le chrome. La cétone **(±)-III-10** est ainsi obtenue avec 39% de rendement, au lieu d'un rendement décrit quantitatif. Ce manque de reproductibilité serait peut-être lié au type de lampe utilisé. Cependant, cette méthode reste plus efficace que l'oxydation au dioxyde de sélénium suivie d'une oxydation au PCC (27% sur les deux étapes).[86]

---

[85] Borsato, G.; De Lucchi, O.; Fabris, F.; Lucchini, V.; Frascella, P.; Zambon, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3517-3520.

[86] Funel, J.-A. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, **2004**, p 117.

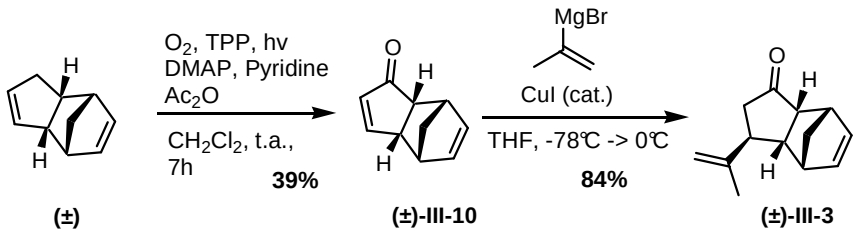


Fig 110 ***Synthèse de la cétone (±)-III-3***

L'énone est ensuite mise en réaction avec le bromure d'isopropénylmagnésium en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre (I), ce qui conduit à la cétone **(±)-III-3** avec 84% de rendement.[87]

III.2. Etude méthodologique

Avec les deux partenaires racémiques en quantité suffisante, nous avons étudié successivement tous les paramètres de l'addition de Michael pour son optimisation (***Fig 111***).

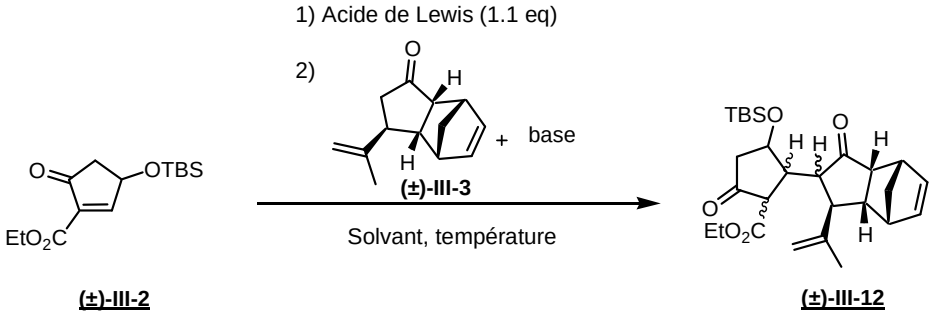


Fig 111 ***Modèle racémique de l'addition de Michael à optimiser***

a. Optimisation des conditions réactionnelles

Notons que, dans toutes les expériences qui vont suivre, nous avons opté pour des bis(triméthylsilyl)amidures comme base. En effet, le Dr Funel n'a jamais réussi a obtenir des résultats satisfaisants pour obtenir l'éther d'énol silylé **(±)-III-12** à partir de la cétone **(±)-III-3** en utilisant le diisopropylamidure de lithium. En revanche, nous sommes parvenus à le former de manière quantitative en utilisant le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium.

[87] Funel, J.-A. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, **2004**, p 442 (composé **129**)

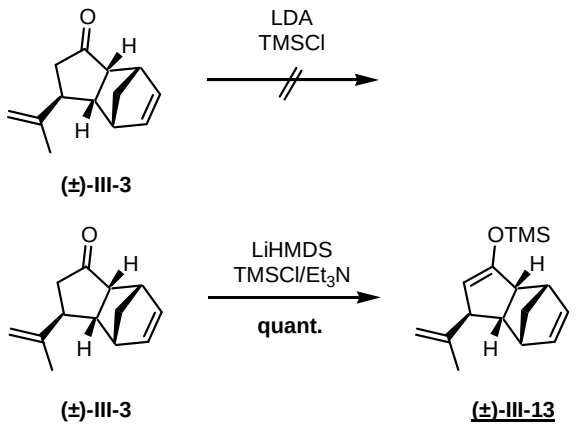


Fig 112 ***Formation de l'éther d'énol silylé***

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'ordre d'addition des réactifs (Tableau 1). Nous avons effectivement noté qu'additionner l'énolate sur l'accepteur de Michael (ce que nous appelons addition 'inverse') permettait de presque doubler le rendement par rapport à un mode opératoire classique où l'accepteur est additionné sur l'énolate (addition 'directe'). C'est ce mode opératoire que nous avons systématiquement utilisé par la suite.

	T°	Base	Solvant	Type d'addition	Rdt
1	-78°C→-20°C	LiHMDS	THF	directe	18%
2	-78°C→-20°C	LiHMDS	THF	inverse	32%

Tableau 1 ***réaction avec 1.5 équivalents de cétone et 3 équivalents de base***

- *Criblage d'acides de Lewis*

Les essais suivants ont tous été conduits avec le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium comme base. Le Tableau 2 indique les résultats du criblage d'acides de Lewis que nous avons effectué afin d'améliorer le rendement global de cette réaction. Dans la série des sels de zinc (II), on peut noter que plus l'acide de Lewis est dur, plus le rendement isolé est faible (entrées 1, 2, 3). Le triflate de zinc (II) dégrade même partiellement l'accepteur de Michael, phénomène que nous observons aussi avec le chlorure d'indium (III) (entrée 4) et le bromure de magnésium-éthérate (entrée 5). D'autres acides de Lewis relativement doux ont été testés, mais aucun n'a donné de résultats intéressants, en particulier le chlorure de cobalt (II) qui diminue la sélectivité de la réaction en permettant la formation de 6 diastéréoisomères au lieu des 4 obtenus précédemment.

	A. L.	Rdt	Commentaires
1	$ZnCl_2$	75%	4 diastéréoisomères
2	$ZnBr_2$	53%	4 diastéréoisomères
3	$Zn(OTf)_2$	50%	Dégradation partielle de l'accepteur
4	$InCl_3$	/	Dégradation partielle Pas d'addition
5	$MgBr_2.OEt_2$	n.c.	Dégradation partielle de l'accepteur
6	$PdCl_2(CH_3CN)_2$	30%	4 diastéréoisomères
7	$CoBr_2$	<45%	4 diastéréoisomères
8	$CoCl_2$	<52%	6 diastéréoisomères

Tableau 2 ***A. L. = acide de Lewis, Rdt = rendement global, n.c. = non calculé. 5 équivalents de base et de cétone III-3, 1.1 équivalent d'acide de Lewis***

- *Rôle du contre-ion et utilité d'un acide de Lewis*

Une autre série d'expériences nous a permis de mettre en évidence le rôle crucial de l'acide de Lewis (ici le chlorure de zinc (II)), comme l'indiquent les entrées 1 et 2 du Tableau 3.

	T°	Base	Solvant	A. L.	Rdt	Commentaires
1	-78°C→-20°C	KHMDS	THF/Toluène 4:1	/	48%	4 diastéréoisomères
2	-78°C→-20°C	KHMDS	THF/Toluène 4:1	$ZnCl_2$	75%	4 diastéréoisomères
3	-78°C→-20°C	LiHMDS	THF/Toluène 4:1	$ZnCl_2$	60%	4 diastéréoisomères

Tableau 3 ***A. L. = acide de Lewis, Rdt = rendement global. 5 équivalents de base et 5 équivalents de cétone III-3***

En effet, l'acide de Lewis est additionné sur l'accepteur de Michael avant ajout de l'énolate. Celui-ci est chélaté au système β-cétoester, ce qui appauvrit encore l'énone. L'énergie de l'orbitale basse vacante (BV) de l'énone est abaissée. Le caractère accepteur de Michael de la molécule est exalté, ce qui favorise sa réaction avec l'orbitale haute occupée (HO) du nucléophile.

Par ailleurs les entrées 2 et 3 démontrent qu'un énolate potassé donne de meilleurs résultats qu'un énolate lithié.

- *Influence de la température*

Avec le chlorure de zinc (II) comme acide de Lewis, nous avons ensuite étudié l'influence de la température (Tableau 4). Si on observe une baisse significative de rendement lorsque la réaction a lieu à -78°C (entrée 2), il y a en revanche peu de changements lorsque celle-ci a lieu à -20°C (entrée 3). Il est possible d'augmenter le rendement tout en restant à -78°C si l'on augmente la proportion de toluène dans le mélange de solvant (entrée 4). On imagine que lorsque la quantité de toluène augmente, le solvant est moins polaire et moins complexant, donc la forme des agrégats est modifiée, ce qui semble compenser la baisse de réactivité liée à la baisse de température.

Finalement les meilleurs résultats sont obtenus dans les conditions utilisées initialement, *i.e.* lorsqu'on laisse la température remonter de -78°C à -20°C.

	T°	Solvant	Rdt
1	-78°C→-20°C	THF/Toluène 4:1	75%
2	-78°C	THF/Toluène 4:1	64%
3	-20°C	THF/Toluène 4:1	71%
4	-78°C	THF/Toluène 1:1	73%

Tableau 4 ***A. L. = acide de Lewis, Rdt = rendement global. 5 équivalents de base et 5 équivalents de cétone III-3, 1.1 équivalent de $ZnCl_2$***

➢ *Conditions optimisées*

Cette optimisation nous a permis d'augmenter le rendement jusqu'à 75% (***Fig 113***). Pour ce faire, il faut utiliser 5 équivalents d'énolate potassé formé à partir de la cétone **(±)-III-3** et de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium en rapport 1:1. Puis cet énolate est canulé sur l'accepteur **(±)-III-2** préalablement mélangé à un acide de Lewis, le chlorure de zinc (II). La réaction a lieu dans un mélange THF/Toluène 4:1 en laissant la température remonter de -78°C à -20°C. Quatre diastéréoisomères sont obtenus. Deux, obtenus en mélange, sont très majoritaires, tandis que les deux autres sont minoritaires et séparables (l'un d'eux n'est d'ailleurs pas toujours isolable sur petite échelle).

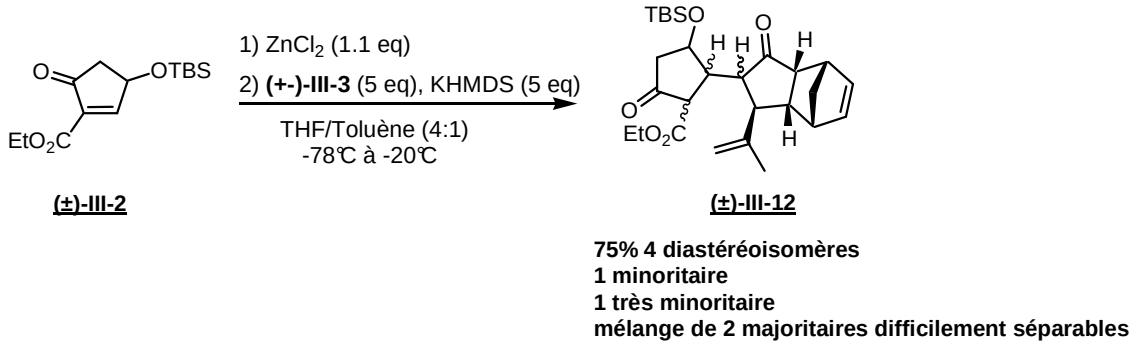


Fig 113 ***Meilleures conditions pour l'addition de Michael sur le modèle racémique***

b. Stéréochimie des adduits obtenus

La stéréochimie des 2 diastéréoisomères majoritaires n'a pas pu être déterminée car ceux-ci sont obtenus en mélange en rapport 1:2 et sont très difficilement séparables. Nous avons seulement réussi à obtenir des fractions enrichies qui nous ont permis d'attribuer la plupart des signaux RMN, mais cela ne suffisait pas pour obtenir des effets NOE fiables.

En revanche, le plus abondant des adduits minoritaires a été recristallisé et une figure de diffraction de rayons X nous a permis de déterminer sa structure en 3 dimensions (***Fig 114***).

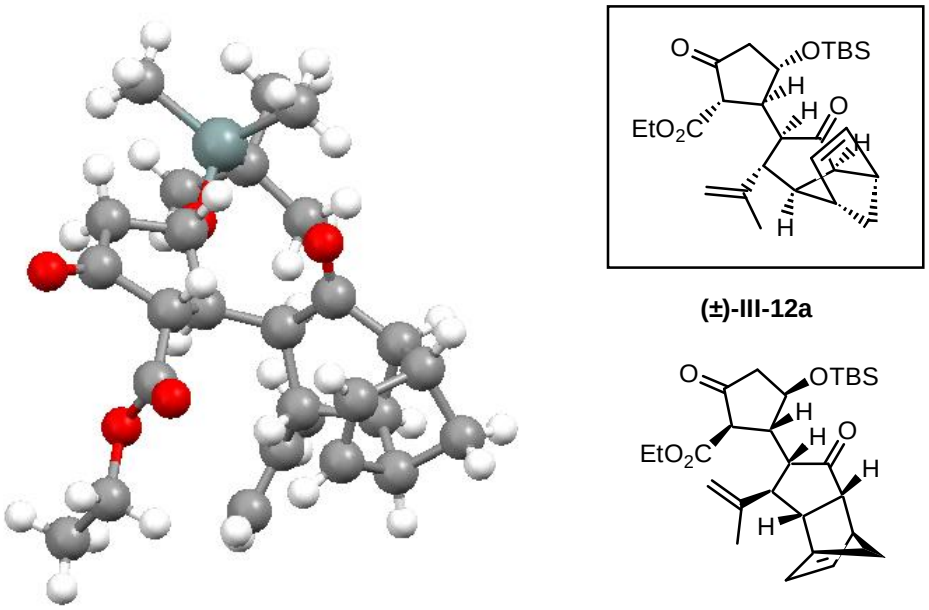


Fig 114 ***Analyse cristallographique de l'adduit minoritaire***

Nous avons déjà vu lorsque nous avons présenté les résultats du Dr Funel (***chapitre I, III.3.b***) que, travaillant avec deux partenaires racémiques, si la réaction est totalement diastéréosélective, nous attendons 2 adduits (***Fig 115***). Celui que nous sommes parvenus à isoler correspond à l'un des adduits du couple non désiré. On constate que sa stéréochimie correspond à une substitution *anti,anti* pour le cycle A, et que l'attaque sur le précurseur du cycle C a lieu en *trans* de l'isopropényle, comme le laissaient présager les travaux de Mehta (***Fig 107***).

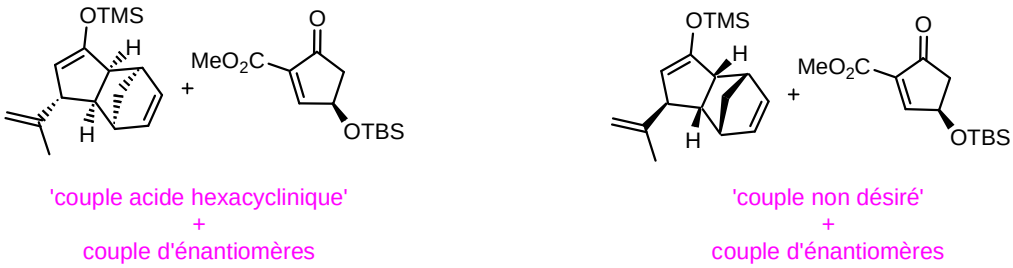


Fig 115 ***2 possibilités de combinaisons des partenaires de l'addition de Michael***

Plusieurs hypothèses sont envisageables quant à la stéréochimie des deux adduits majoritaires. En effet, il apparaît que chaque « couple » donne deux produits. Il paraît plus probable, d'après les précédents de la littérature sur ce type de système tricyclique ponté, d'imaginer que la différence de stéréochimie résulte de la sélectivité de l'addition en α de la cétone du cycle C. Par ailleurs, il semblerait plausible que l'un des couples ci-dessus corresponde à une paire assortie et l'autre à une paire désassortie. Ceci expliquerait que l'on obtient deux fois deux diastéréoisomères, avec à chaque fois un produit majoritaire et un en moindre quantité.

La stéréochimie supposée des trois adduits serait donc celle indiquée ci-dessous (***Fig 116***) :

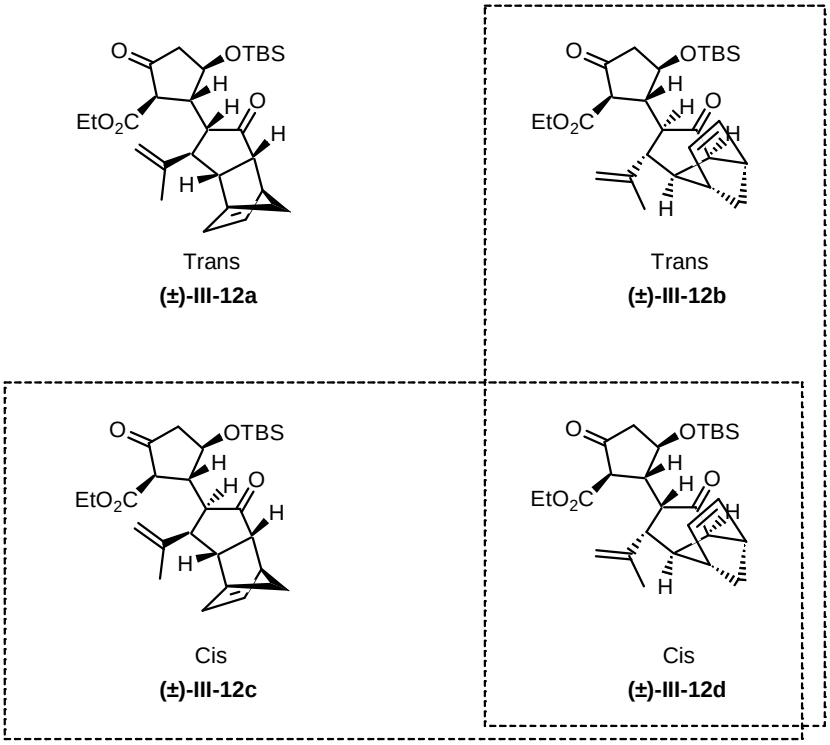


Fig 116 ***Stéréochimie supposée des 4 adduits***

Il existe donc deux possibilités. Soit l'adduit **(±)-III-12a** est le produit minoritaire de la paire assortie. Alors l'adduit le plus minoritaire - produit minoritaire de la paire désassortie - serait le composé **(±)-III-12b**. Le composé le plus majoritaire serait alors **(±)-III-12c** - produit majoritaire de la paire assortie - et l'autre adduit majoritaire serait **(±)-III-12d** - produit majoritaire de la paire désassortie.

Soit **(±)-III-12a** est le produit majoritaire de la paire désassortie, auquel cas l'adduit le plus minoritaire serait le composé **(±)-III-12c**, le composé le plus majoritaire serait alors **(±)-III-12b** et l'autre adduit majoritaire serait **(±)-III-12d**. Les paires de molécules encadrées correspondent aux adduits majoritaires possibles selon notre raisonnement.

Cependant, dans un cas comme dans l'autre, le fait d'obtenir 4 adduits indique que la sélectivité trans/cis est mauvaise.

III.3. Influence de substituants en α sur l'énolate

Bien qu'ayant réussi à obtenir un rendement satisfaisant pour cette réaction, la stéréosélectivité reste à améliorer. En nous basant sur les travaux de Mehta[83] et Liu (***Fig 105***),[84] nous avons introduit des substituants en α de la cétone **(±)-III-3**, puis testé leur influence sur la sélectivité de la réaction.

a. Utilisation d'un sulfure

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés à un groupement sulfure. En effet, il est parfaitement envisageable de le réduire sélectivement dans une étape ultérieure de la synthèse.

La cétone soufrée a été préparée par addition du méthanethiosulfonate de méthyle[88] sur l'énolate de la cétone **(±)-III-3**. La cétone soufrée **(±)-III-14** est obtenue sous forme d'un mélange de 2 diastéréoisomères avec 21% de rendement global.

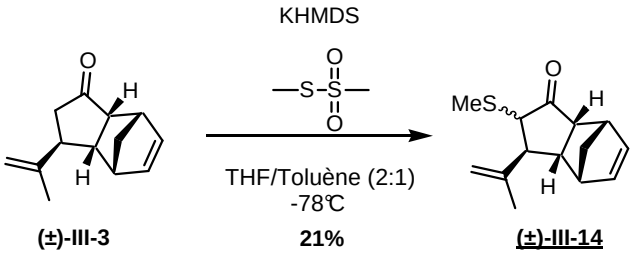


Fig 117 ***Synthèse de la cétone soufrée (±)-III-14***

Elle a ensuite été engagée dans la réaction de Michael optimisée. Cependant, le résultat est décevant car la sélectivité n'est pas améliorée, et le rendement est moins bon (il n'a été déterminé avec précision car certains adduits sont obtenus en mélange inséparable avec un diastéréoisomère de **(±)-III-14**).

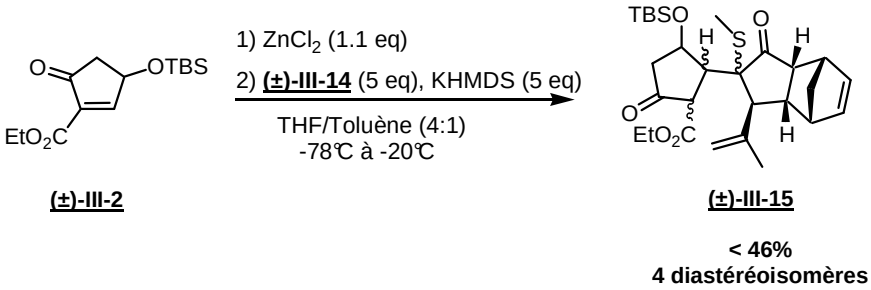


Fig 118 ***Addition de Michael avec la cétone soufrée (±)-III-14***

b. Utilisation d'un bromure

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'emploi d'un bromure, groupement qui pourrait être facilement réduit sélectivement, par voie radicalaire par exemple, dans une étape ultérieure de la synthèse.

La cétone bromée **(±)-III-17** est facilement obtenue en 2 étapes à partir de **(±)-III-10** (***Fig 119***). Celle-ci est d'abord bromée avec un rendement moyen de 53% par ajout de dibrome suivi de triéthylamine.[89] La cétone α,β-insaturée **(±)-III-16** subit ensuite l'addition conjuguée d'un cuprate pour conduire à la cétone attendue **(±)-III-17** avec 77% de rendement.

[88] Scholz, D. *Synthesis* **1983**, 944-945.

[89] Funel, J.-A. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, **2004**, p 376

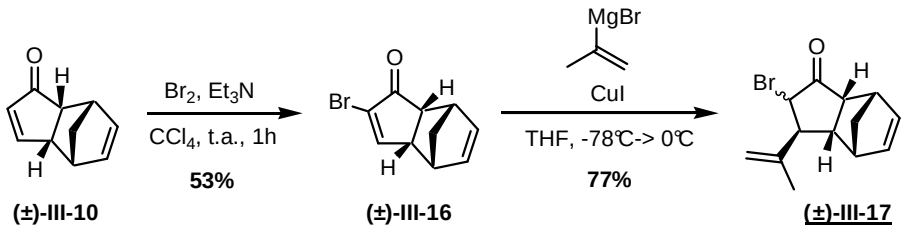


Fig 119 ***Synthèse de la cétone bromée (±)-III-17***

Encore une fois les résultats de l'addition de Michael sont décevants. 4 diastéréoisomères sont clairement identifiés, mais les fractions semblent contenir des traces d'autres diastéréoisomères. Par ailleurs le rendement global est de 48%.

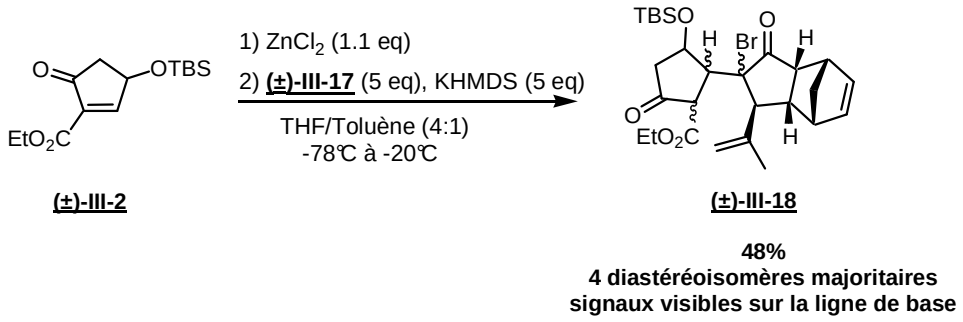


Fig 120 ***Addition de Michael avec la cétone bromée (±)-III-17***

III.4. Conclusion de l'étude

L'optimisation de l'addition de Michael nous a permis d'augmenter le rendement jusqu'à 75%. Cependant la stéréosélectivité reste à améliorer puisque 4 adduits sont obtenus au lieu de 2.

L'influence d'un substituant en α de la cétone **(±)-III-3** sur la sélectivité de la réaction a également été étudiée avec un dérivé soufré et un dérivé bromé. Mais dans chacun des cas on observe une perte de rendement, et même une perte de sélectivité avec le dérivé bromé.

A ce stade de notre étude, il était donc nécessaire d'effectuer la réaction sur les composés énantiopurs, car il restait trop d'inconnues, en particulier sur la structure des adduits **(±)-III-12**, pour poursuivre notre optimisation.

IV. Addition de Michael en série énantiopure

IV.1. Synthèse de la cétone tricyclique énantiopure

La synthèse des deux énantiomères de la cétone **III-10** utilisée au laboratoire est celle décrite par Takano et Ogasawara.[90] Elle consiste en un dédoublement enzymatique de l'alcool allylique racémique **(±)-III-19** (***Fig 121***). Celui-ci est obtenu par oxydation allylique du

[90] Takano, S.; Inomata, K.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Synlett* **1991**, 636-637.

dicyclopentadiène avec de l'oxyde de sélénium.[86] Parmi les enzymes criblées, la lipase PS (*Pseudonomas sp* développée par Amano) donne les meilleurs résultats pour cette résolution enzymatique. L'alcool **(+)-III-19** est obtenu avec 42% de rendement et 86% d'excès énantiomérique, excès qu'il est possible d'augmenter jusqu'à 99% après recristallisation dans l'hexane.[91] L'acétate **(-)-III-20** est quant à lui obtenu avec 49% de rendement et 77% d'excès énantiomérique.

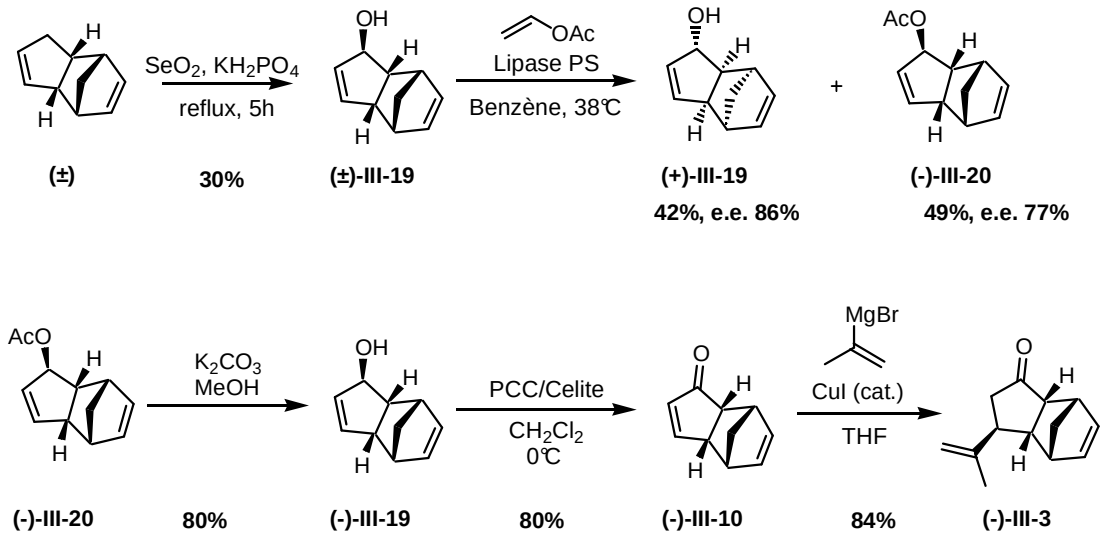


Fig 121 ***Synthèse de la cétone énantiopure (-)-III-3***

L'acétate est ensuite hydrolysé à l'aide de carbonate de potassium dans le méthanol pour produire l'alcool **(-)-III-19**. Celui-ci est ensuite oxydé en présence de PCC pour former la cétone énantiopure **(-)-III-10**, qui est soumise à l'addition du cuprate décrite plus haut. La cétone **(-)-III-3** est ainsi obtenue énantiopure. L'alcool **(+)-III-19** a été soumis à la même séquence réactionnelle pour fournir la cétone **(+)-III-3**.

Remarquons que Takano et Ogasawara ont développé une méthode pour interconvertir l'un des énantiomères de **III-19** en l'autre de manière très rapide (***Fig 122***). La cétone **III-10** est époxydée par le peroxyde d'hydrogène en présence de soude. L'époxycétone **III-21** réagit ensuite avec l'hydrazine en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique pour former l'époxyhydrazone correspondant, qui subit ensuite un réarrangement de Wharton.

[91] Les puretés optiques sont calculées à partir de la différence entre les valeurs de l'[α_D] mesuré et celui décrit dans la littérature.

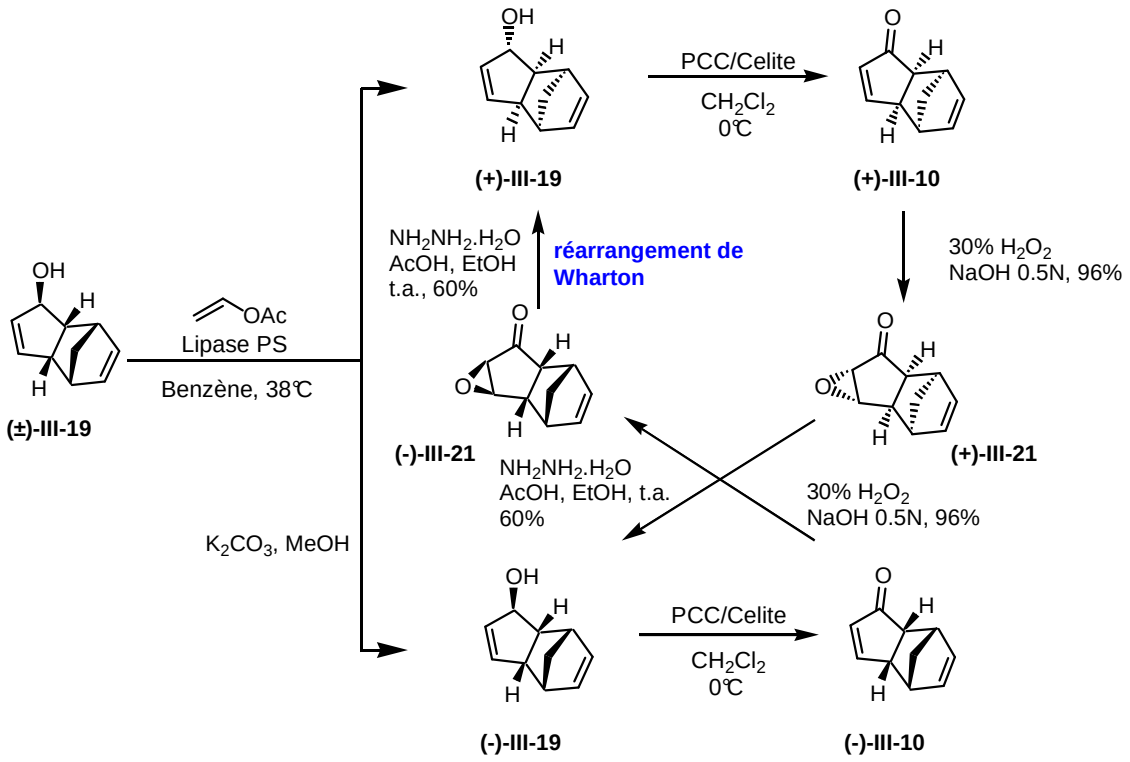


Fig 122 ***Interconversion d'un énantiomère de III-19 en l'autre grâce à un réarrangement de Wharton***

Ainsi, lorsqu'un seul des énantiomères nous intéresse, la moitié du produit n'est pas perdue lors de l'étape de résolution enzymatique.

Pour notre part, nous avons testé les deux énantiomères de **III-3** dans notre addition de Michael afin de comprendre plus précisément la stéréosélectivité de cette réaction.

IV.2. Addition de Michael avec le « couple FR182877 »

La réaction a été conduite dans les conditions optimisées avec l'accepteur de Michael **I-12** (optiquement pur) et la cétone **(-)-III-3** (***Fig 123***), qui possède la stéréochimie utile pour la synthèse du FR182877 (***Fig 45***).

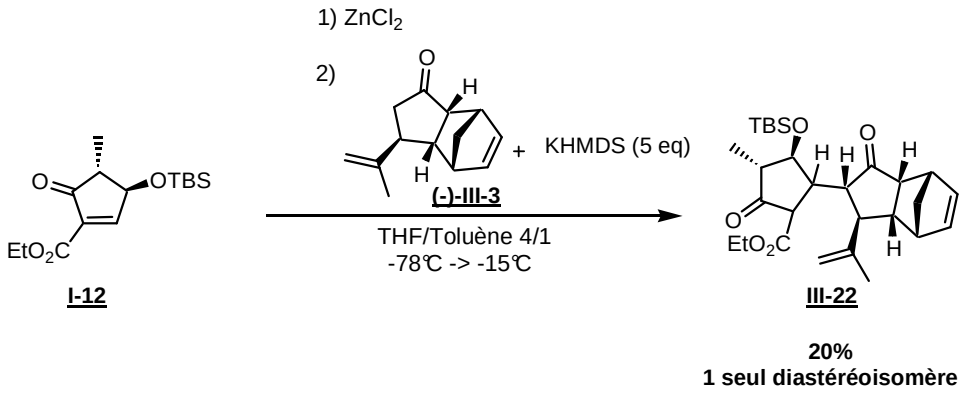
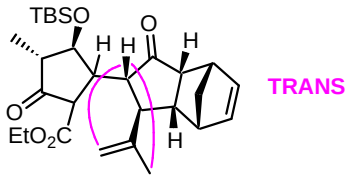


Fig 123 ***Réaction de Michael entre l'accepteur I-12 et la cétone (-)-III-3***

Un seul adduit est obtenu avec 20% de rendement. Une étude des effets NOE sur **III-22** a permis de déterminer la stéréochimie *trans* sur le cycle précurseur du cycle C (***Fig 124***). On

observe des effets significatifs entre le proton en α de la cétone tricyclique et les protons protés par les carbones sp^3 et sp^2 de l'isopropényle. Notons donc que cette voie ne peut pas s'appliquer à la synthèse du tricycle ABC du FR182877.



III-22

Fig 124 ***Effets NOE observés***

La stéréochimie des autres centres créés n'a pas été identifiée, mais il paraît fort probable qu'elle corresponde aux prédictions, *i.e.* que le proton et l'ester seraient de configuration β.

Il est intéressant de noter que dans ce cas la réaction est beaucoup plus diastéréosélective qu'en l'absence de méthyle. En revanche, le rendement chute de manière drastique. L'adduit **III-22** est isolé avec 20% de rendement seulement, alors que 5 équivalents d'énolate sont utilisés.

IV.3. Addition de Michael avec le « couple acide hexacyclinique »

La réaction de Michael a ensuite été testée avec la cétone **(+)-III-3**, qui possède la stéréochimie utile pour la synthèse de l'acide hexacyclinique (***Fig 125***).

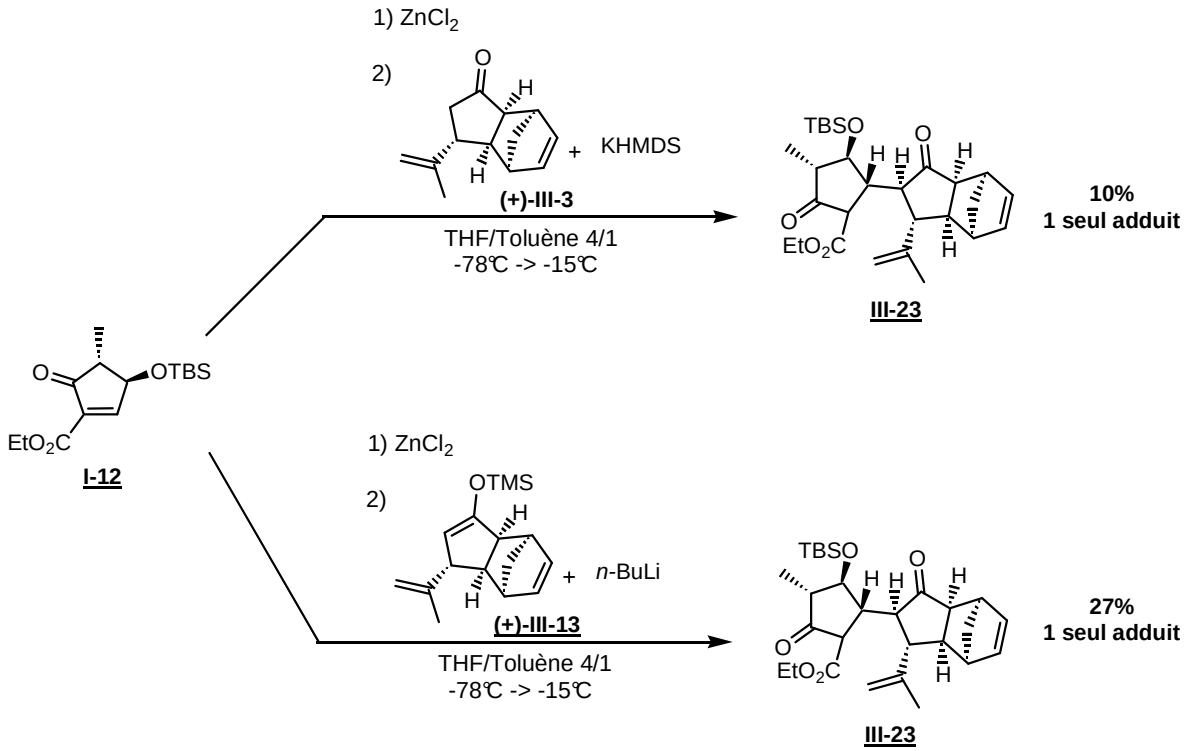
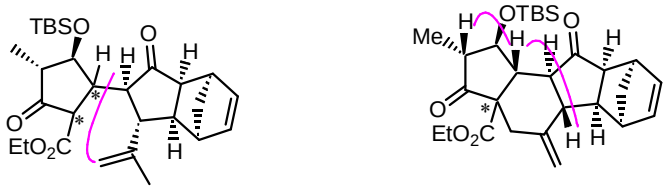


Fig 125 ***Addition de Michael avec l'accepteur I-12 et la cétone (+)-III-3 et l'éther d'énol (+)-III-13***

Encore une fois la réaction est très diastéréosélective puisqu'un seul adduit est obtenu. Cependant, la chute de rendement est encore plus importante ici, avec seulement 10% de produit isolé. Il est néanmoins possible de presque tripler ce rendement en générant l'énolate à partir de l'éther d'énol silylé en présence de *n*-BuLi, comme l'avait décrit le Dr Funel dans ses expériences préliminaires (***chap I § III.3.b***). Mais ce rendement reste décevant car encore une fois 5 équivalents d'énolate sont utilisés.

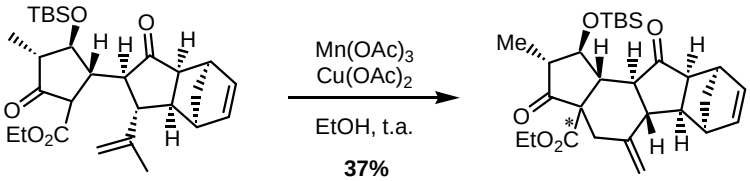
La stéréochimie de l'adduit **III-23** a été étudiée en deux étapes (***Fig 126***). Tout d'abord, la stéréochimie encore une fois *trans* du centre formé sur le cycle C a été déterminée par mesure des effets NOE sur l'adduit **III-23** lui-même.



III-23 **III-24**

Fig 126 ***Détermination de la stéréochimie de l'adduit III-23 par effets NOE***

La stéréochimie du centre formé en C3 sur l'accepteur de Michael a été déterminée par mesure des effets NOE sur le produit polycyclique **III-24**. Celui-ci est obtenu avec 37% de rendement (conditions non optimisées) par une réaction de cyclisation radicalaire en présence d'acétate de manganèse (III) et d'acétate de cuivre (II) (Fig ***127***).[92]



III-23 **III-24**

Fig 127 ***Cyclisation radicalaire***

On constate que la stéréosélectivité correspond bien à celle prédite par la chimie des prostaglandines pour ce centre.

La stéréochimie du dernier centre créé n'a pu être déterminée ni pour **III-23** ni pour **III-24** par effet NOE, mais il est très probable que l'ester soit de configuration β pour **III-23** par analogie aux précédents de la littérature.

IV.4. Discussion

L'addition de Michael avec l'accepteur **I-12** possédant un méthyle est beaucoup plus diastéréosélective que pour le modèle desméthylé puisqu'un seul adduit est obtenu avec chacun des énantiomères de la cétone **III-3**. Par ailleurs, dans chacun des cas, l'attaque a lieu en *trans* sur l'énolate, comme nous l'attendions d'après les travaux de Mehta.[83]

---

[92] Le mécanisme et les conditions de cette réaction seront détaillés au chapitre suivant.

La stéréochimie de l'adduit utile pour la synthèse de l'acide hexacyclinique a pu être déterminée presque entièrement par effet NOE et correspond à ce que les précédents de la chimie des prostaglandines prédisaient. Seule persiste une incertitude sur la stéréochimie du centre au pied du β-cétoester.

En revanche, le point négatif de cette réaction est indéniablement son faible rendement, qui atteint un maximum de 27% lorsqu'on régénère l'énolate à partir de l'éther d'énol silylé. Les deux partenaires de l'addition de Michael seraient trop encombrés pour réagir avec des rendements satisfaisants malgré l'emploi de 5 équivalents d'énolate.

Finalement, la présence ou non du méthyle supplémentaire sur l'accepteur de Michael influence beaucoup la réaction, et l'optimisation effectuée sur le modèle s'avère peu adaptée au système avec le méthyle.

V. Conclusion

L'étude d'un modèle racémique desméthylé a permis de mettre au point des conditions réactionnelles optimisées, notamment concernant l'emploi d'un acide de Lewis adapté à notre système. Cependant, la sélectivité n'était pas entièrement maîtrisée car 4 adduits sont isolés au lieu des 2 attendus, et leur stéréochimie n'a pu être élucidée que pour un seul diastéréoisomère.

L'application des conditions optimisées au véritable système a donné des résultats contrastés. Si la sélectivité est bien meilleure – 1 seul produit isolé, possédant la bonne stéréochimie pour 2 des 3 centres créés au moins – le rendement est bien trop faible. Même en générant l'énolate à partir de l'éther d'énol silylé, ce qui a permis d'augmenter le rendement jusqu'à 27%, celui-ci reste très insuffisant pour une étape de milieu de synthèse, d'autant que 5 équivalents d'énolate sont utilisés.

Au cours de cette étude, nous avons synthétisé le composé polycyclique **I-10** (ou **III-24**), intermédiaire avancé de notre schéma rétrosynthétique (***Fig 44***), par une réaction de cyclisation radicalaire de l'adduit **I-11** (ou **III-23**) en présence d'acétate de manganèse et d'acétate de cuivre (***Fig 128***). Le produit a été obtenu avec 37% de rendement dans des conditions non optimisées.

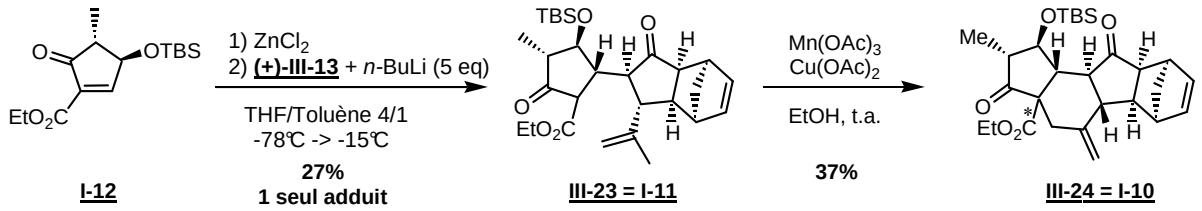


Fig 128 ***Etapes clés réalisées avec la cétone tricyclique pontée***

Cependant, les rendements obtenus sont trop modestes pour l'étape clé. Il n'en reste pas moins que nous avons démontré la viabilité de l'étape de cyclisation radicalaire pour fermer le cycle B. Même s'il est nécessaire de changer de voie pour obtenir de meilleurs rendements, il

paraît envisageable de conserver cette stratégie de synthèse reposant sur ces deux étapes clés d'addition de Michael intermoléculaire/cyclisation radicalaire, mais avec un énolate moins encombré.

Chapitre IV

Addition de Michael avec l'énolate substitué par un acétonide

Dans le chapitre précédent, nous avons démontré la viabilité d'une synthèse convergente du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique où les cycles A et C sont associés par une réaction de Michael, puis le cycle B est fermé par cyclisation radicalaire. Seul le manque de réactivité de l'énolate tricyclique pour l'addition de Michael avec l'énone activée **I-12** nous a contraint à abandonner la voie présentée précédemment.

Nous allons ici présenter nos efforts pour la mise en place d'une voie très similaire impliquant un énolate moins encombré.

I. Nouvelle stratégie

I.1. Rétrosynthèse

La molécule cible, précurseur du tricycle tricycle ABC de l'acide hexacyclinique, reste le composé **I-7** (***Fig 129***). Celui-ci pourrait être obtenu après diverses fonctionnalisations (notamment une décarboxylation et une oléfination de Corey-Winter) à partir du tricycle carboné **IV-1**. Ce dernier résulterait d'une cyclisation radicalaire intramoléculaire du β-cétoester du composé **IV-2** sur l'oléfine. Une réaction d'addition conjuguée entre l'accepteur de Michael **I-12** et l'énolate **IV-3** permettrait d'accéder au précurseur ouvert **IV-2**. Enfin l'énolate **IV-3** pourrait être facilement obtenu par addition conjuguée sur la cétone α,β-insaturée **IV-4**.

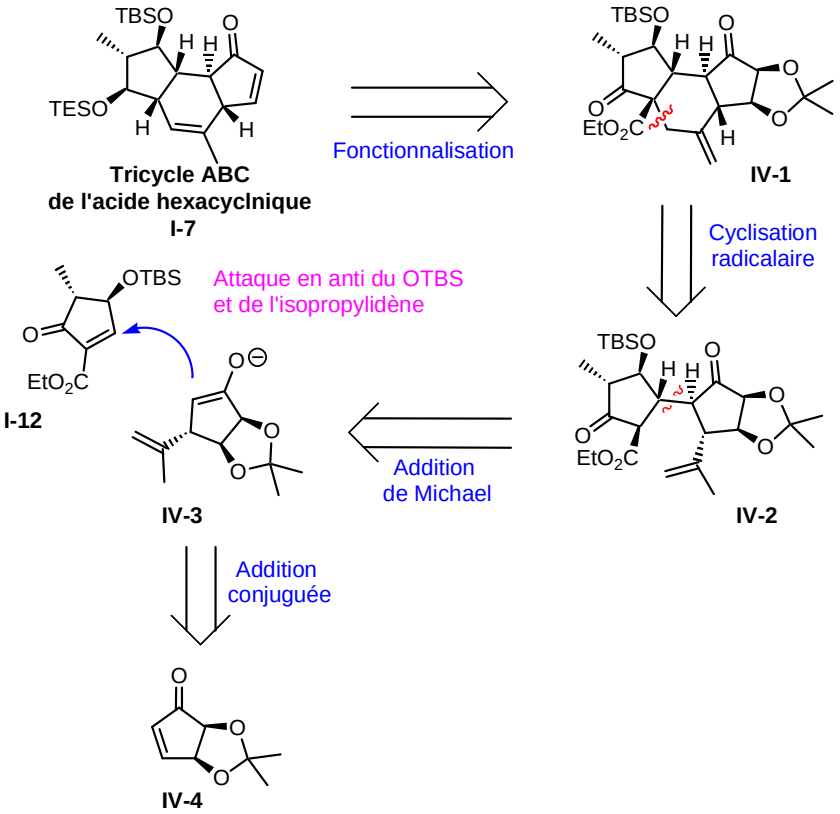


Fig 129 ***Nouvelle rétrosynthèse proposée***

I.2. Justification de l'utilisation de l'énolate IV-3 et de la stéréochimie attendue pour l'addition de Michael

a. Pourquoi l'énone IV-4 ?

Il paraissait plus simple d'utiliser, au lieu de l'énolate **IV-3**, un énolate **IV-5** dépourvu de substituants autres que l'isopropényle utile à la synthèse (***Fig 130***), afin d'éviter toute réaction secondaire lors des diverses étapes de la synthèse. La double liaison conjuguée pourrait facilement être obtenue ultérieurement par formation d'un sélénure en α de la cétone puis oxydation et élimination de celui-ci.

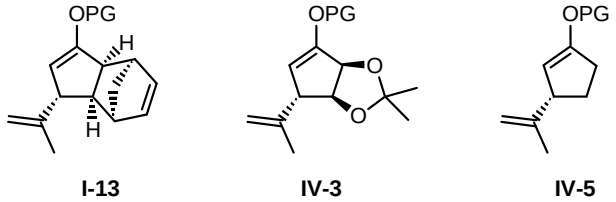


Fig 130 ***Divers précurseurs du cycle C envisagés***

Nous avons effectué dans une expérience préliminaire l'addition de Michael avec la cyclopenténone **I-12** et l'éther d'énol silylé racémique **(±)-IV-5**,[93] et avons obtenu un mélange inséparable de 4 adduits diastéréoisomères de manière *quantitative* (***Fig 131***) ! Bien que la structure des adduits n'ait pas été déterminée, nous proposons les structures ci-dessous comme étant les plus probables.

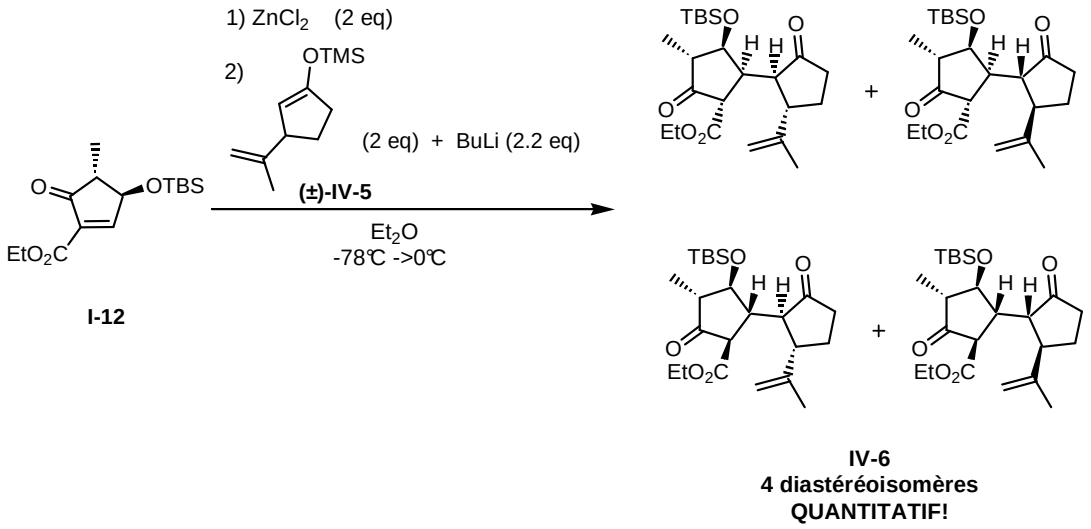
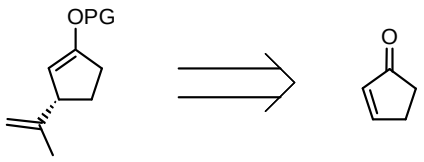


Fig 131 ***Essai avec un énolate dépourvu de substituants et structures proposées pour les 4 adduits***

Après ce premier résultat prometteur, nous nous sommes penchés sur la synthèse de l'éther d'énol **IV-5** énantiopur à partir de la 2-cyclopenténone (***Fig 132***). Deux problèmes se posent ici : l'addition conjuguée énantiosélective de l'isopropényle et la formation régiosélective de l'éther d'énol.

---

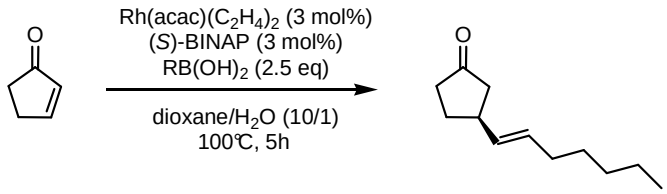
[93] Snider, B. M.; Yang, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3615-3626.



IV-5
énantiomériquement pur

Fig 132 ***Rétrosynthèse proposée pour l'énolate IV-5***

Une méthodologie développée par Miyaura a attiré notre attention.[94] Elle utilise des complexes de rhodium pour catalyser des additions conjuguées énantiosélectives d'acides boroniques sur des 2-cyclopenténones et 2-cyclohexénones, et donne de bons excès énantiomériques avec des dérivés aryles et vinyles (***Fig 133***).[94b,95] Cependant elle ne nous a pas paru applicable à notre synthèse car il est nécessaire pour nous d'avoir l'éther d'énol en fin de réaction. En effet, il serait impossible de le former sélectivement à partir de la cétone résultant de l'addition conjuguée. Or il paraît difficile d'obtenir l'éther d'énol directement comme produit de cette réaction puisqu'elle a lieu en milieu aqueux et que l'un des partenaires du couplage est un acide boronique.



64%, e.e. 96%

Fig 133 ***Addition conjuguée catalysée par un complexe de rhodium***

Par ailleurs, plusieurs groupes ont dirigé leurs efforts vers la mise au point de réactions d'addition 1,4 énantiosélectives par des complexes chiraux de cuivre en quantité stoechiométrique[96] ou catalytique,[97] comme dans la synthèse de Feringa de la prostaglandine PGE_1 (***Fig 99***). Et, comme nous l'avons vu dans cet exemple, il est possible de piéger sélectivement l'énol avant équilibration. La même stratégie a été utilisée par Hoveyda pour synthétiser la clavularine B (***Fig 134***).[97a]

---

[94] (a) Sakai, M.; Kayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231. (b) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.

[95] (a) Boiteau, J.-G.; Imbos, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 681-684. (b) Vandyck, K.; Matthys, B.; Willen, M.; Robeyns, K.; van Meervelt, L.; van der Eycken, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 363-366.

[96] (a) Kanai, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 895-898. (b) Kanai, M.; Nakagawa, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3831-3842.

[97] (a) Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755-756. (b) Krauss, I. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3201-3203. (c) Rathgeb, X.; March, S. Alexakis, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5737-5742.

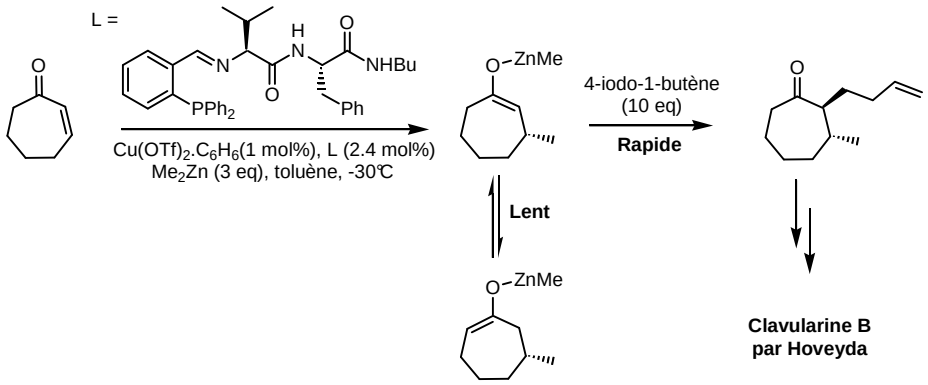


Fig 134 ***Piégeage de l'énolate intermédiaire avant équilibration***

Cependant, si ce type de méthodologie donne de très bons excès énantiomériques avec des dérivés dont le carbone lié au métal est de type sp^3, les résultats sont beaucoup plus médiocres avec des substituants de type vinylique (***Fig 135***).

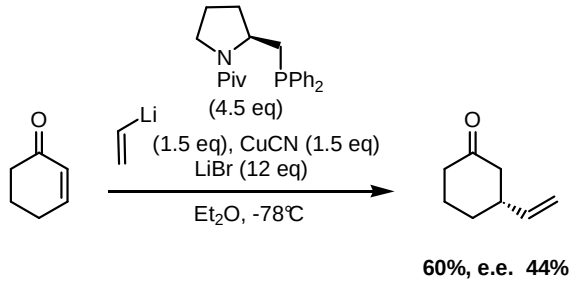


Fig 135 ***Addition conjuguée avec un complexe de cuivre chiral en quantité stoechiométrique***

Comme aucune des méthodes présentées ne semble pouvoir donner accès à l'éther d'énol **IV-5** de manière satisfaisante, il apparaît nécessaire de continuer à utiliser un groupe stéréodirecteur pour diriger l'addition 1,4 de l'isopropényle. Cependant, l'encombrement stérique de ce groupement ne doit pas gêner l'addition en α comme c'était le cas avec l'énolate tricyclique ponté. C'est pourquoi nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'un acétonide avec l'énolate **IV-3**.

b. Précédents bibliographiques sur la sélectivité obtenue avec l'énone IV-4

L'énone **IV-4** est connue pour subir une addition 1,4 du côté opposé à l'acétonide. Cette stratégie a notamment été utilisée pour la synthèse de carbonucléosides, comme par exemple dans la synthèse de la (-)-aristéromycine par Schneller (***Fig 136***).[98]

[98] Yang, M.; Ye, W.; Schneller, S. W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3993-3996.

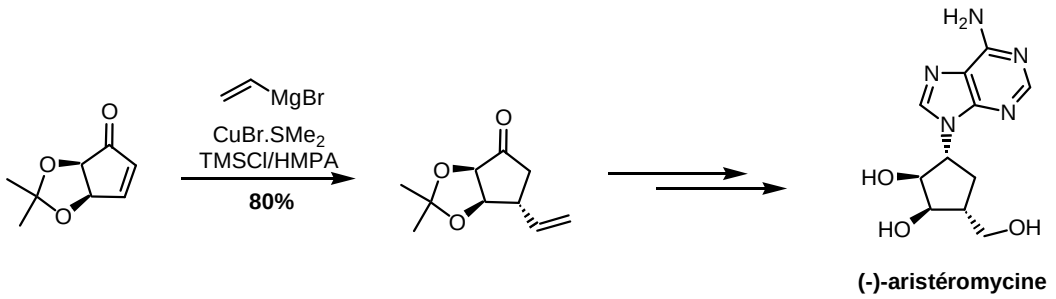


Fig 136 ***Addition conjuguée dirigée par l'acétonide lors de la synthèse de la (-)-aristéromycine par Schneller***

Les travaux de Johnson[76] présentés dans la section concernant la synthèse des prostaglandines montrent que c'est le substituant en position 4 qui oriente l'addition en *trans* en α de la cétone (***Fig 137***), qu'il s'agisse d'un piégeage *in situ* de l'énolate ou d'une addition en 2 étapes.

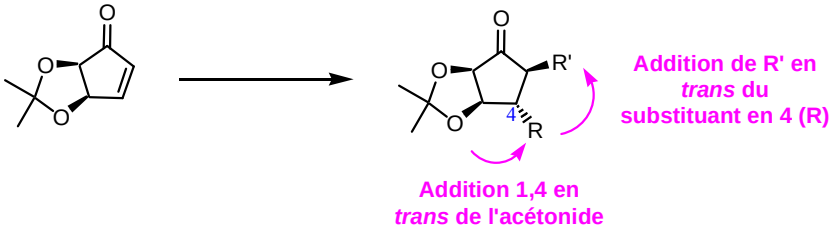


Fig 137 ***Sélectivité observée avec l'énone IV-4***

c. Sélectivité attendue pour l'addition de Michael et stéréochimie de l'adduit IV-2

La sélectivité attendue sur le précurseur du cycle C est donc une addition en *trans* de l'isopropényle (***Fig 138***). Par ailleurs, l'étude menée au chapitre précédent pour prédire la sélectivité sur le cycle A reste valable, et a d'ailleurs été confirmée par les résultats expérimentaux. Il semblerait donc que cette fois-ci la stéréochimie de l'adduit **IV-2** puisse être totalement prédite à partir des précédents décrits dans la littérature.

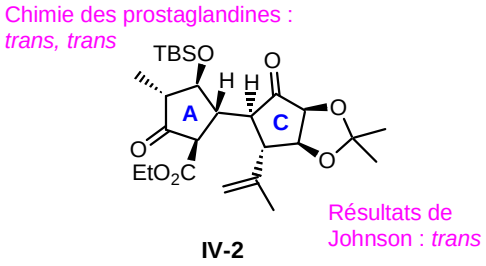


Fig 138 ***Sélectivité attendue pour l'adduit IV-2 d'après les précédents de la littérature***

II. Synthèse du nouvel éther d'énol IV-3

Nous avons envisagé de synthétiser l'éther d'énol **IV-3** par addition conjuguée sur l'énone **IV-4**, décrite maintes fois dans la littérature.

II.1. Principales synthèses de l'énone IV-4

De nombreux groupes se sont intéressés à la synthèse des deux énantiomères de l'énone **IV-4**.[99] De nombreuses voies ont été explorées. Nous présenterons ici les synthèses qui nous ont paru les plus efficaces. On peut les classer en trois catégories : celles où la pureté optique résulte d'un dédoublement, celles utilisant un auxiliaire chiral, et celles qui utilisent le pool chiral comme matière première.

a. Dédoublement

a. 1. Obtention par voie enzymatique

Les synthèses reposant sur un dédoublement enzymatique sont extrêmement simples à mettre en œuvre et utilisent des réactifs très peu coûteux en général.

Nous commencerons par citer une synthèse de Takano, dont l'intérêt pour nous réside uniquement dans le fait qu'elle utilise comme produit de départ l'énone énantiopure **(+)-III-10** dont la synthèse par dédoublement enzymatique a été exposée dans le chapitre précédent (***Fig 121***).[90] Cette cétone **(+)-III-10** subit une réduction de Luche qui conduit à la formation de l'alcool allylique *exo* **TA1** avec 83% de rendement (***Fig 139***). Celui-ci est ensuite mis à réagir avec du *N*-bromosuccinimide. Le bromoéther **TA2** est obtenu avec 85% de rendement. Celui-ci est ensuite dihydroxylé, puis le diol est protégé sous forme d'acétonide **TA3**. Ce bromoéther est mis au reflux de l'éthanol en présence de poudre de zinc activé par l'acide acétique pour conduire à l'alcool **TA4** avec un bon rendement de 88%. Enfin, celui-ci est oxydé puis subit une réaction de rétro Diels-Alder et l'énone **IV-4** est obtenue avec 51% de rendement.

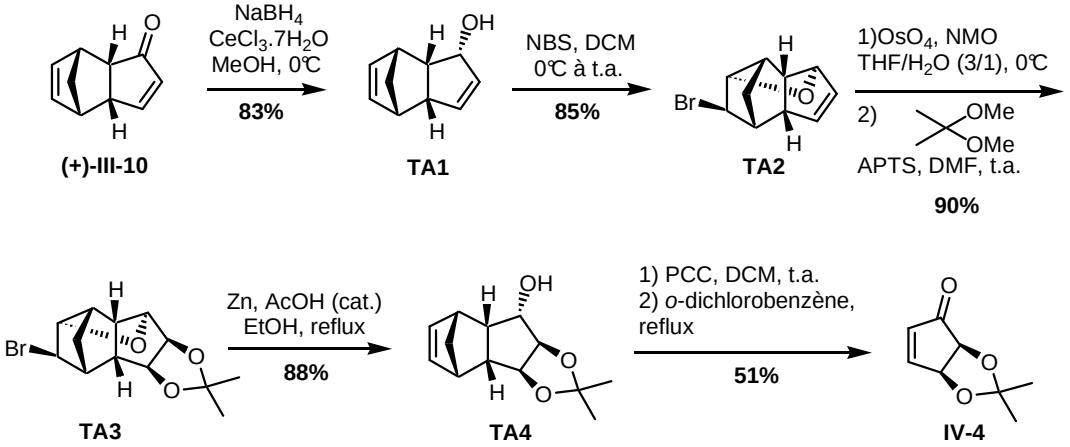


Fig 139 ***Synthèse de IV-4 à partir de la cétone (+)-III-10***

[99] (a) Johnson, C. R. *Acc. Chem. Rev.* **1998**, *31*, 333-341 et références citées. (b) Smith III, A. B.; Han, Q.; Breslin, P. A. S.; Beauchamp, G. K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5075-5078 et références citées.

Mais les synthèses les plus directes utilisent le cyclopentadiène comme produit de départ.[100] Celui-ci est tout d'abord dihydroxylé grâce à une addition [4+2] de l'oxygène singulet, puis diacétylé (***Fig 140***). Le diacétate méso ainsi obtenu est mis en présence d'une lipase pancréatique de porc qui désymétrise la molécule pour donner le produit monodéprotégé avec un excellent excès énantiomérique.[100b,c]

Dans une synthèse décrite par Johnson,[100b] l'alcool libre est ensuite protégé sous forme d'éther de benzyloxyléthyle, puis la double liaison est dihydroxylée à l'aide de tétraoxyde d'osmium en quantité catalytique, enfin le diol est protégé en acétonide (***Fig 140***). L'éther de benzyloxylméthyle est ensuite déprotégé par hydrogénolyse. Le cyclopentane résultant est oxydé pour conduire à l'énone **IV-4**. Celle-ci est donc obtenue en 8 étapes à partir du cyclopentadiène avec un rendement global de 37% et une excellente pureté énantiomérique.

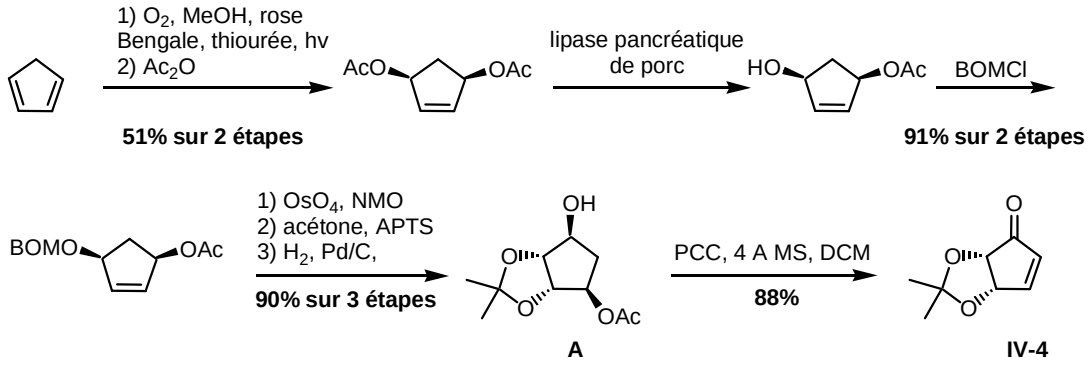


Fig 140 ***Synthèse de IV-4 par résolution enzymatique d'un cyclopentènediacétate par Johnson et al***

Ogasawara quant à lui a décrit une voie très similaire où la fonction hydroxyle est protégée par un diméthylbenzyle au lieu d'un BOM.[100c] Il obtient par les mêmes étapes le composé **A**, qui est oxydé en **IV-4** à l'aide d'une oxydation de Parikh-Doering avec 84% de rendement.

Mentionnons également une autre synthèse de Johnson faisant appel à un dédoublement enzymatique (***Fig 141***). Le diacétate méso est synthétisé de la même manière que précédemment, puis subit une dihydroxylation en présence d'une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium. Le diol méso obtenu est ensuite protégé sous forme d'acétonide. C'est ce dérivé saturé polyhydroxylé qui est engagé dans la réaction de désymétrisation enzymatique.[100a] Après avoir criblé un certain nombre d'enzymes, les auteurs ont déterminé que la plus efficace était une acétylcholine estérase d'anguille. Après oxydation de **A**, l'énone **IV-4** est obtenue avec une pureté énantiomérique de 98%.

[100] (a) Johnson, C. R.; Penning, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5655-5656. (b) Johnson, C. R.; Esker, J. L.; Van Zandt, M. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5854-5855. (c) Muto, R.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 41434-4146.

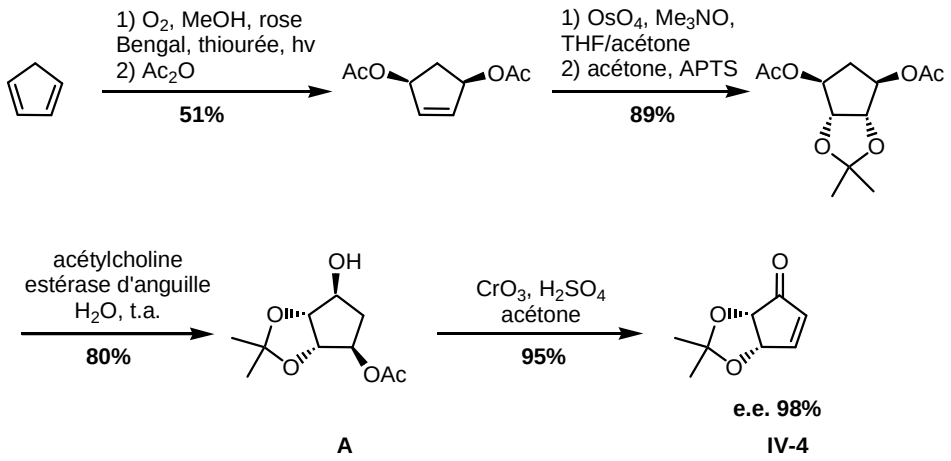


Fig 141 ***Synthèse de IV-4 par résolution enzymatique d'un cyclopentanediacétate***

Cette synthèse est un peu moins performante mais plus courte que la précédente : l'énone **IV-4** est obtenue cette fois-ci avec 34% de rendement sur 6 étapes.

Il existe d'autres synthèses faisant appel à un dédoublement enzymatique[101] mais elles sont plus longues et moins efficaces.

a. 2. Dédoublement chimique

Johnson a également mis au point une méthode de dédoublement de cétones à l'aide de la (+)-*N,S*-diméthyl-*S*-phénylsulfoximine (***Fig 142***).[102] La cétone racémique est ajoutée à l'anion lithié de la (+)-*N,S*-diméthyl-*S*-phénylsulfoximine, formé dans des conditions où ce dernier est configurationnellement stable. L'attaque est très diastéréosélective et deux produits seulement sont obtenus. Ceux-ci étant diastéréoisomères, ils sont séparés par chromatographie. Puis chaque diastéréoisomère subit par simple chauffage une réaction de rétro ène qui régénère la cétone énantiopure et la (+)-*N,S*-diméthyl-*S*-phénylsulfoximine de départ.

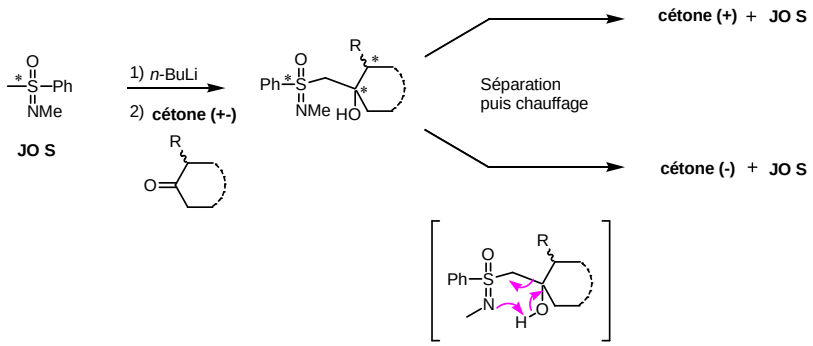


Fig 142 ***Principe du dédoublement des énantiomères d'une cétone à l'aide de la (+)-N,S-diméthyl-S-phénylsulfoximine***

[101] Pour un exemple représentatif voir : Hudlicky, T.; Luna, H.; Barbieri, G.; Kwart, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4735-4741.

[102] Johnson, C. R.; Zeller, J. R. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1225-1233.

Cette méthodologie a été appliquée avec succès à la synthèse de **IV-4**. L'énone racémique a été synthétisée comme précédemment (à l'étape de résolution enzymatique près) en 6 étapes avec 40% de rendement global (***Fig 143***). Puis le mélange racémique est engagé dans la procédure de dédoublement avec la (+)-*N,S*-diméthyl-*S*-phénylsulfoximine. Les deux énantiomères **IV-4** et ***ent*-IV-4** ont ainsi été isolés avec d'excellentes puretés énantiomériques.

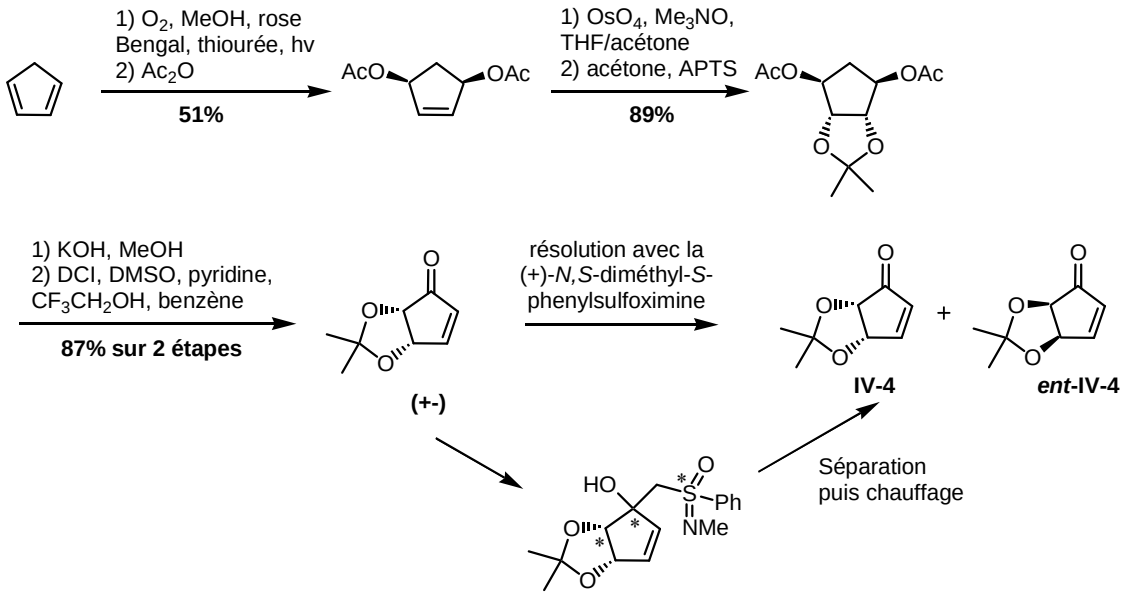


Fig 143 ***Dédoublement des énantiomères de IV-4 à l'aide de la (+)-N,S-diméthyl-S-phénylsulfoximine***

Cette méthode s'avère donc particulièrement efficace. Le seul point négatif reste le prix élevé de la (+)-*N,S*-diméthyl-*S*-phénylsulfoximine,[103] qui est cependant contrebalancé par son recyclage dans le processus.

b. Utilisation d'auxiliaires chiraux

On peut citer une synthèse très originale de Yan,[104] qui repose sur une réaction de Diels-Alder diastéréosélective du cyclopentadiène avec un acyl nitroso portant un auxiliaire chiral.

L'acylnitroso **YA2** étant très instable, il est généré in situ par oxydation de l'acide hydroxamique dérivé du camphre **YA1** en présence de periodate de tétraéthylammonium (***Fig 144***). Celui-ci réagit immédiatement avec le cyclopentadiène pour former l'adduit **YA3** avec une diastéréosélectivité supérieure à 99:1. Les auteurs ont montré que la température ainsi que le solvant n'avaient aucune influence sur la sélectivité de la réaction. Celle-ci est attribuée à la configuration *s-trans* de l'acylnitroso, la plus stable d'après des calculs d'optimisation d'énergie effectués par les auteurs. Dans cette conformation, le groupement phényle génère un encombrement stérique qui dirige l'attaque sur la face *Re* du diène.

---

[103] Prix Aldrich 2006 : 38€ pour 100 mg.

[104] Lin, C.-C.; Wang, Y.-C.; Hsu, J.-L.; Chiang, C.-C.; Su, D.-W.; Yan, T.-H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3806-3807.

L'adduit **YA3** subit ensuite une dihydroxylation à l'aide de tétroxyde d'osmium, puis le diol ainsi formé est protégé sous forme d'acétonide **YA4** avec 96% de rendement. L'amide est alors réduit en présence d'hydrure de lithium et d'aluminium avec 85% de rendement. Cette réaction permet également de récupérer l'auxiliaire chiral sous forme d'aldéhyde, qui est ensuite facilement reconverti en acide hydroxamique de départ **YA1**.

La liaison N-O du produit **YA5** peut alors être ouverte en condition oxydante en présence de *m*-CPBA. Celui-ci oxyde sélectivement l'amine par rapport à l'alcool, conduisant après dimérisation à un bis-nitroso. Ce dernier, mis à réagir avec du PDC, subit une oxydation de la fonction alcool en cétone puis une élimination de la fonction nitroso pour fournir **IV-4** avec 80% de rendement. En revanche, si le composé **YA5** est mis à réagir en présence de bromure de phénylmagnésium, une ouverture réductrice de la liaison N-O a lieu. Cela permet d'oxyder ensuite sélectivement la fonction amine en cétone à l'aide de diméthyldioxirane. L'énone ***ent*-IV-4** est ensuite facilement obtenue par élimination de la fonction hydroxyle en milieu acide.

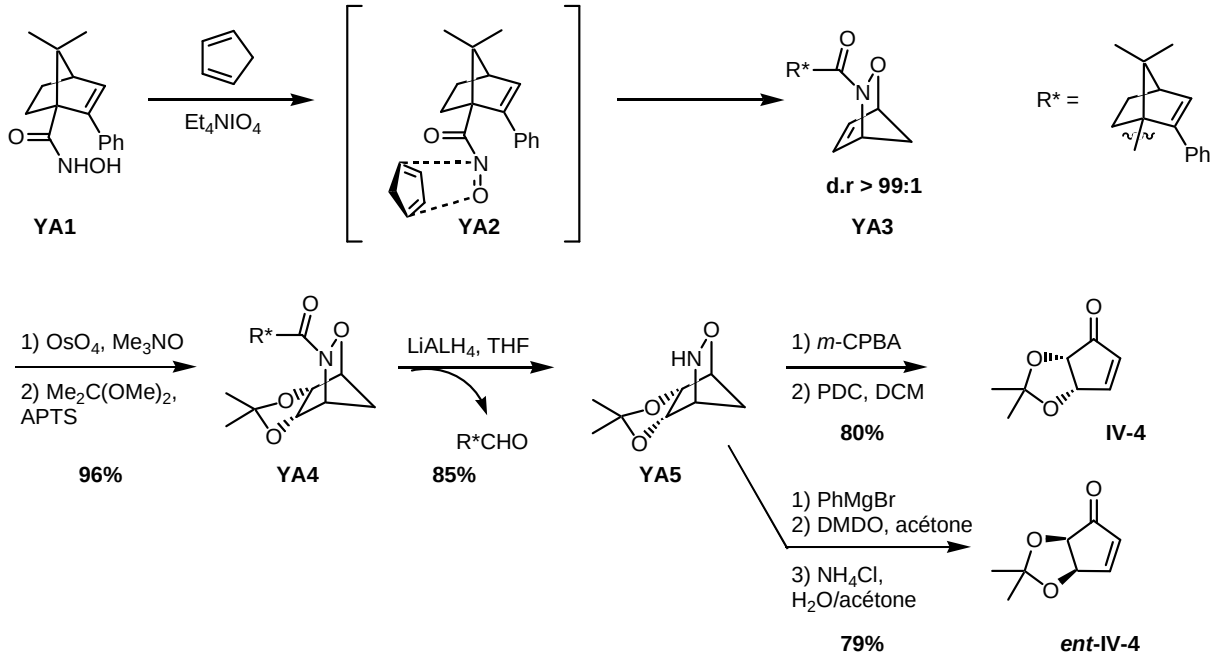


Fig 144 ***Synthèse de IV-4 et ent-IV-4 par Yan***

c. A partir du pool chiral

Enfin nous allons nous intéresser aux synthèses utilisant des sucres comme produit de départ.[105] L'une de ces synthèses utilise l'acide D-isoascorbique comme produit de départ,[106]

[105] Pour une revue sur les stratégies de synthèses de carbocycles à partir de sucres voir : Madsen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 399-415.

[106] Choi, W. J.; Park, J. G.; Yoo, S. J.; Kim, H. O.; Moon, H. R.; Chun, M. W.; Jung, Y. H.; Jeong, L. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6490-6494.

mais la plupart lui préfèrent le D-ribose.[98,107] Plusieurs synthèses ont été proposées, chacune améliorant la précédente, mais toutes reposant sur une étape clé de métathèse cyclisante des oléfines. Nous ne présenterons ici que la plus économe en nombre d'étapes, car ne faisant appel à aucun groupement protecteur, synthèse qui a été sélectionnée par Smith III pour le (-)-oléocanthal.[99]

La synthèse commence par la protection du diol en C2 et C3 sous forme d'acétonide (***Fig 145***). La réaction a lieu dans l'acétone en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique. L'acétonide **IV-7** est obtenu avec 93% de rendement. Il est ensuite engagé dans une réaction de Wittig, qui permet d'ouvrir le cycle et de libérer la fonction diol 1,2, qui peut ainsi subir une coupure oxydante en présence de periodate de sodium, ce qui conduit à l'énal volatile **IV-9** avec 65% de rendement sur les deux étapes. Ce dernier subit une addition du bromure de vinylmagnésium pour former le diène **IV-10** avec 84% de rendement. Enfin, celui-ci est engagé dans une réaction de métathèse cyclisante, suivie d'une oxydation allylique dans le même pot. L'énone **IV-4** est ainsi obtenue avec 75% de rendement sur ces deux étapes. Les auteurs ont effectué cette synthèse à l'échelle de la dizaine de grammes.

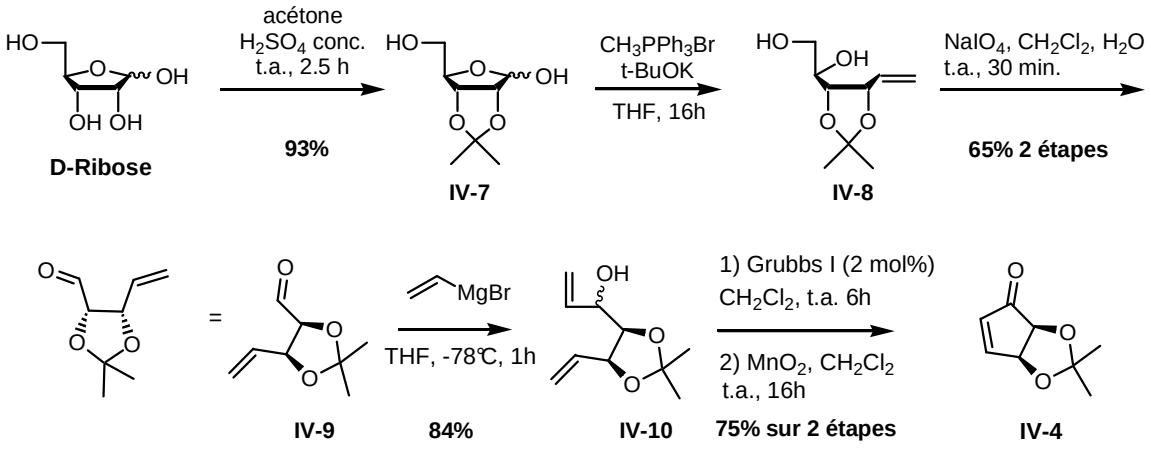


Fig 145 ***Synthèse à partir du (D)-ribose***

L'énone **IV-4** est ainsi obtenue en *6 étapes à partir du D-ribose avec 38% de rendement global*. C'est cette dernière voie que nous avons suivie pour notre synthèse, car elle s'avère aussi efficace que celles présentées plus haut, mais beaucoup plus simple à mettre en œuvre sur grande échelle avec un produit naturel peu coûteux comme produit de départ.

II.2. Addition conjuguée sur l'énone IV-4

Johnson, lors de ses travaux sur les prostaglandines, a développé une méthodologie d'addition 1,4 de cuprates sur l'énone ***ent*-IV-4** utilisant une quantité catalytique de cuivre activé par la TMEDA.[76] Johnson note qu'il n'est pas possible d'obtenir l'éther d'énol silylé seul avec cette méthode. Il préfère effectuer un traitement acide afin de convertir la portion d'énol silylé en

[107] (a) Moon, H. R.; Choi, W. J.; Kim, H. O.; Jeong, L. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1189-1193. (b) Jin, Y. H.; Chu, C. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4141-4143. (b) Jin, Y. H.; Liu, P.; Wang, J.; Baker, R.; Huggings, J.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9012-9018.

cétone. Il obtient d'excellents rendements aussi bien pour la cétone avec un groupement vinyle qu'avec un groupement isopropyle (***Fig 146***).

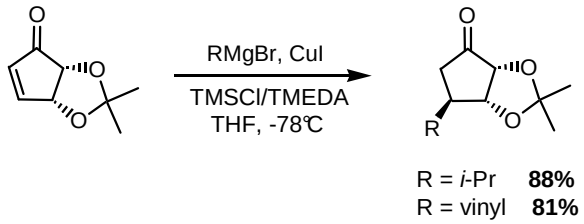


Fig 146 ***Addition conjuguée 1,4 avec un vinyle et un isopropyle avec la méthode de Johnson***

Nous avons donc appliqué cette méthode pour la synthèse de notre précurseur d'énolate **IV-3** optiquement pur (***Fig 147***). Mais les résultats obtenus se sont révélés peu reproductibles. Dans tous les cas, l'éther d'énol silylé **IV-3** est obtenu à hauteur de 15-20%. En revanche le rendement de la cétone **IV-11** oscille entre 30% et 68%. Il semblerait cependant que les rendements soient meilleurs sur grosse échelle (supérieure à 5 g d'énone de départ). Cela est peut-être dû à une efficacité plus grande du traitement aqueux des espèces cuivrées. Celles-ci forment parfois un gel qui probablement retient une partie du produit, ce qui entraîne une baisse de rendement.

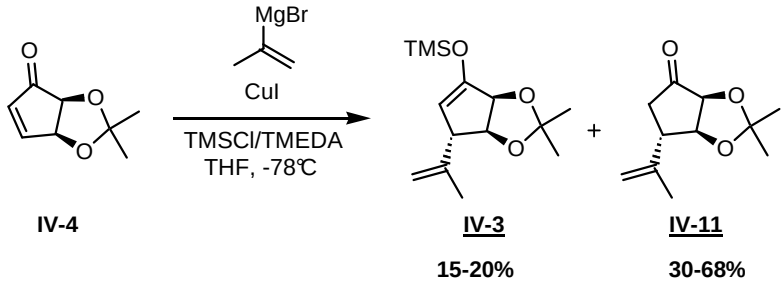


Fig 147 ***Meilleur résultat obtenu pour l'addition 1,4 de l'isopropényle***

Nous avons essayé d'effectuer la réaction dans l'éther, de remplacer la TMEDA par du DMPU, d'utiliser d'autres sources de cuivre, mais aucune n'a donné de meilleurs résultats que la méthode de Johnson.

Enfin la cétone **IV-11** est facilement convertie en éther d'énol silylé **IV-3** par déprotonation en présence de diisopropylamidure de lithium puis silylation à l'aide du mélange Et_3N/TMSCl (***Fig 148***).

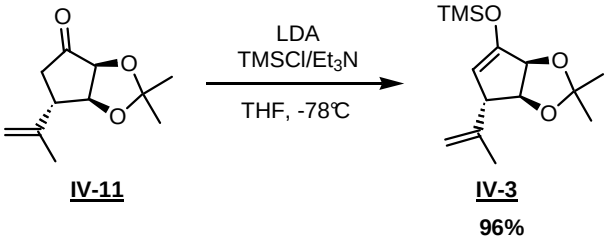


Fig 148 ***Conversion de la cétone IV-11 en éther d'énol silylé IV-3***

Notons qu'il est nécessaire de purifier le produit **IV-3** par chromatographie pour éliminer les impuretés et les restes de cétone de départ qui donnent des produits secondaires dont il est difficile de se débarrasser après l'étape d'addition de Michael.

Cette synthèse a permis d'obtenir plusieurs grammes de l'éther d'énol silylé **IV-3**.

III. Addition de Michael

Avec le nouvel éther d'énol protégé **IV-3** en quantité suffisante, nous avons étudié et optimisé cette nouvelle addition de Michael.

III.1. Premiers résultats

a. Résultats expérimentaux

Nous avons tout d'abord engagé l'accepteur **I-12** et l'éther d'énol **IV-3** dans les conditions de optimisées pour l'énolate tricyclique ponté, mais avec seulement 2 équivalents de précurseur d'énolate (***Fig 149***).

Si le rendement s'est avéré bien supérieur à celui obtenu avec l'énolate tricyclique ponté (47% au lieu de 27% avec 5 équivalents d'énolate **III-13**), nous avons en revanche été surpris de constater qu'un mélange de 2 diastéréoisomères **IV-2** et **IV-2a** est obtenu dans un rapport 2.5:1.

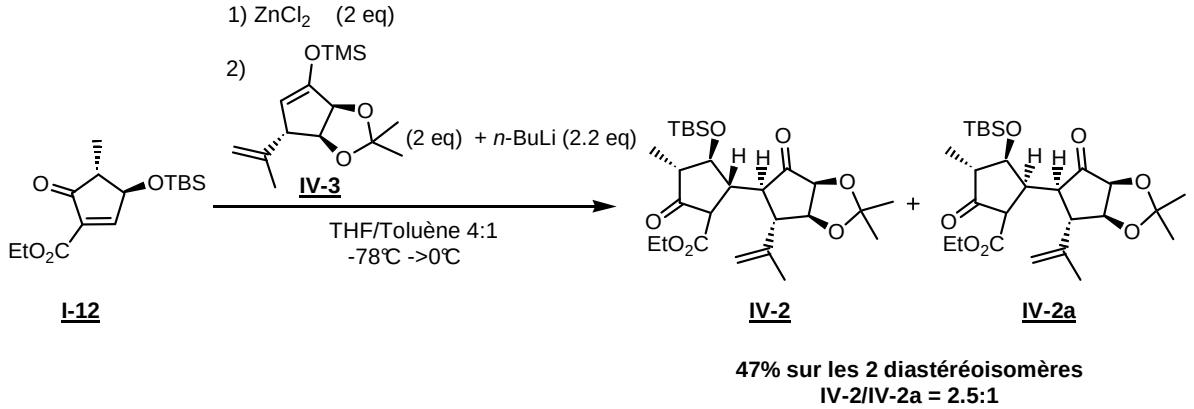
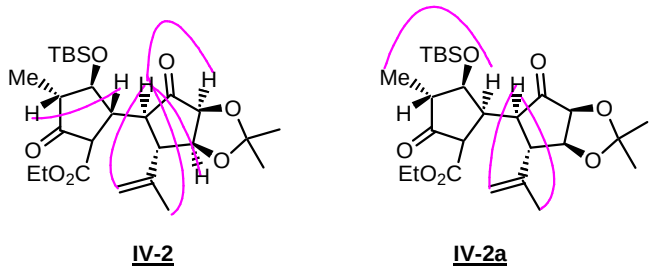


Fig 149 ***Addition de Michael dans les conditions optimisées pour l'énolate tricyclique***

La stéréochimie des deux adduits **IV-2a** et **IV-2** a été déterminée par étude des effets NOE (***Fig 150***). L'adduit **IV-2** majoritaire correspond à l'adduit attendu, tandis que l'adduit **IV-2a** résulte d'une attaque du côté du groupement OTBS sur l'accepteur **I-12**.



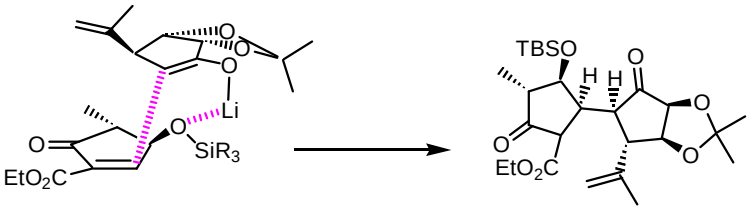
IV-2 **IV-2a**

Fig 150 ***Effets NOE observés pour IV-2a et IV-2***

Notons que la stéréochimie du carbone portant l'ester n'a pas pu être déterminée grâce aux effets NOE, mais il est fort probable qu'elle corresponde à la stéréochimie attendue d'après la chimie des prostaglandines. L'ester serait donc de configuration β pour l'adduit **IV-2** et de configuration α pour l'adduit **IV-2a**.

b. Discussion

Nous avons vu au chapitre précédent (***chap III § II.1b***) avec les travaux de Plumet[79] et Ikeda[80] que des inversions de sélectivité diastéréofaciales sont possibles lorsqu'il y a une complexation de l'ion métallique par l'oxygène du groupement stéréodirecteur. Il semblerait donc qu'une telle complexation ait lieu entre l'ion lithium de l'énolate et l'oxygène du groupement OTBS de l'accepteur de Michael (***Fig 151***), bien que celui-ci soit réputé peu complexant.[108] Ainsi l'approche est dirigée du même côté que le groupement OTBS, et l'énolate est placé de telle manière que le groupement isopropényle minimise les interactions stériques défavorables avec les autres substituants de l'accepteur **I-12**.



IV-2a

Fig 151 ***Hypothèse de formation de l'adduit IV-2a par chélation de l'ion lithium***

Il est intéressant de noter que cette complexation ne semble pas avoir lieu dans le cas de l'énolate tricyclique ponté **III-13**. Cela est probablement dû à l'encombrement stérique de l'énolate qui génère des interactions stériques trop importantes dans l'état de transition. Nous avons effectué des calculs de mécanique moléculaire (MM2/Chem3D Ultra, 10 processus de recuit) sur les éthers d'énol méthyliques correspondants (plus simples à modéliser) afin d'étayer cette hypothèse (***Fig 152***).

[108] Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840-10852.

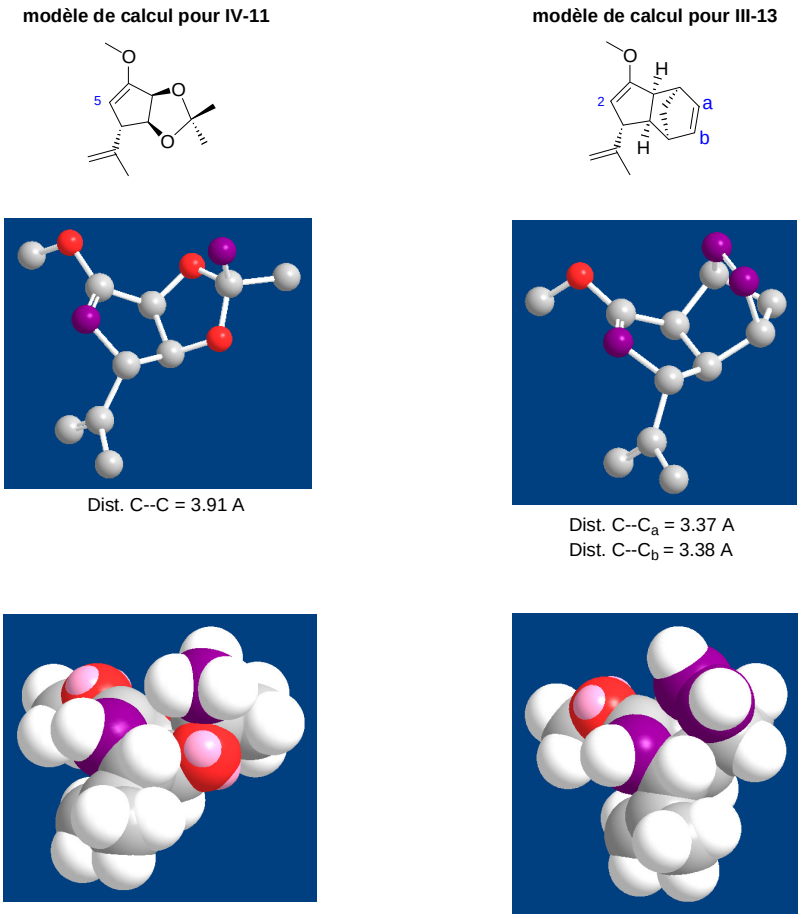


Fig 152 ***Comparaison des encombrements stériques des groupements stéréodirecteurs des énolates IV-3 et III-13. Calculs effectués avec MM2/Chem3D Ultra (5 processus de recuit) sur un éther d'énol méthylique pour simplification.***

Il apparaît que, dans leur conformation la plus basse en énergie, la distance entre le carbone C2 et la double liaison du pont de **III-13** est plus courte que celle entre le carbone C5 et le méthyle de l'acétonide de **IV-11**. Par ailleurs on voit bien que le système ponté interdit l'accès au carbone de l'énolate de manière plus importante que l'acétonide.

Nous avons alors envisagé plusieurs stratégies pour éviter la formation de l'adduit indésirable **IV-2a**.

III.2. Essai avec un groupement directeur plus encombrant : OTBDPS

Tout d'abord, nous avons testé l'accepteur de Michael **II-22** possédant un groupement OTBDPS beaucoup plus encombrant que OTBS. L'encombrement stérique supplémentaire pourrait en effet entraîner des interactions défavorables qui limiterait la formation du produit résultant de la chélation du lithium.

L'énone **II-22** a donc été engagée dans l'addition de Michael avec l'éther d'énol **IV-3** dans les mêmes conditions opératoires que précédemment, mais en laissant la température remonter jusqu'à température ambiante pour la nuit (***Fig 153***). En effet, comme l'énone **II-22** est plus encombrée, il semblait préférable d'augmenter la température réactionnelle afin d'obtenir un rendement suffisant. Par ailleurs, si le facteur stérique s'avérait déterminant, la

température de la réaction ne devrait pas permettre seule la formation d'une quantité importante de produit indésirable.

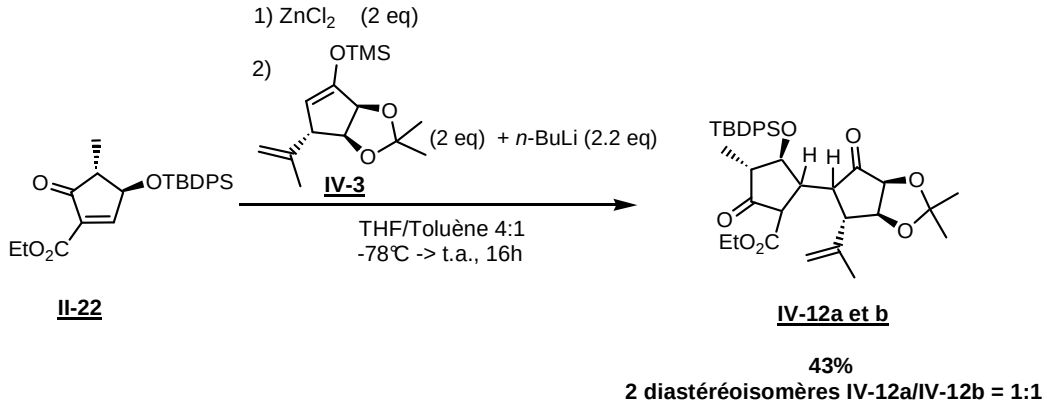


Fig 153 ***Addition de Michael avec l'accepteur de Michael plus encombré II-22.***

Cependant, nous avons tout de même isolé un mélange inséparable de deux adduits en rapport 1:1. La stéréochimie des adducts **IV-12a** et **IV-12b** n'a pas été déterminée mais il paraît très probable qu'elle corresponde à celle que nous avons observé pour les adducts **IV-2** et **IV-2a**. L'encombrement stérique de l'accepteur de Michael ne semble donc pas influencer la stéréosélectivité de cette réaction dans le sens désiré.

III.3. Optimisation du solvant et de la température

Nous nous sommes alors tournés vers deux autres paramètres susceptibles de réduire la complexation du contre-ion par le groupement OTBS : le solvant et la température (***Fig 154***).

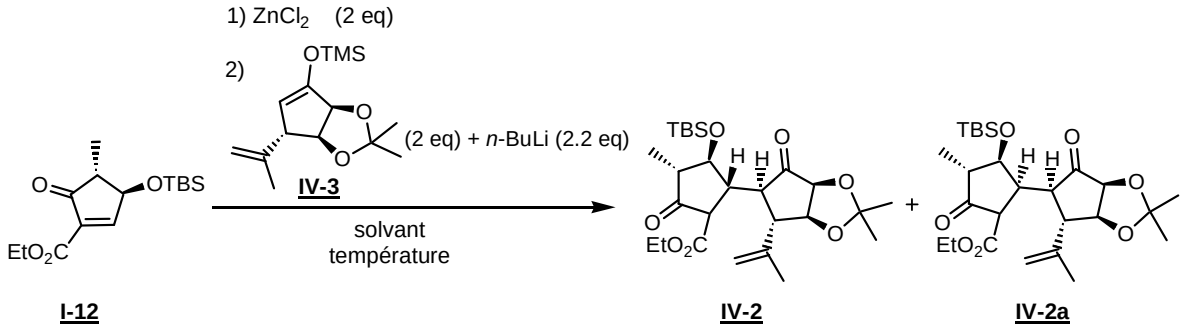


Fig 154 ***Etude de l'influence du solvant et de la température sur le rapport IV-2/IV-2a.***

a. Influence du solvant

Dans un solvant polaire, l'ion lithium devrait être plus complexé par le solvant, ce qui diminuerait la formation de l'adduit **IV-2a**, alors qu'un solvant peu polaire devrait au contraire favoriser sa formation.

C'est ce que nous avons observé lors d'une rapide étude de l'influence du solvant (Tableau 5). Nous avons employé les mêmes conditions expérimentales que précédemment en faisant varier le solvant uniquement (2 équivalents d'énolate, mêmes conditions de température). Et nous observons effectivement les variations attendues. Dans l'éther la sélectivité est de 1:7 en faveur de l'adduit non désiré **IV-2a** (entrée 1). Mais dans un solvant très polaire tel qu'un

mélange de DMF et de THF, la sélectivité est de 7:1 en faveur de l'adduit désiré **IV-2** (entrée 4).[109]

	solvant	Température	Rdt	IV-2/IV2a
1	Et_2O	-78°C à 0°C	60%	1:7
2	THF/Toluène 1/4	-78°C à 0°C	50%	1:2.5
3	THF/Toluène 4/1	-78°C à 0°C	46%	2.5:1
4	DMF/THF 4/1	-78°C à 0°C	43%	5-7:1

Tableau 5 ***Influence du solvant sur la sélectivité. Rdt = rendement global***

b. Influence de la température

Nous avons également cherché à déterminer l'influence de la température sur la sélectivité. Nous avons choisi d'effectuer les essais dans des conditions donnant une sélectivité moyenne en faveur de l'adduit **IV-2** afin de pouvoir observer des variations claires. Les essais ont donc été conduits dans un solvant constitué d'un mélange de THF et de toluène en proportions 4:1 (Tableau 6).

	solvant	Température	Rdt	IV-2/IV2a
1	THF/Toluène 4/1	-78°C à 0°C	46%	2.5:1
2	THF/Toluène 4/1	-78°C à -40°C	32%	1.8:1
3	THF/Toluène 4/1	0°C à t.a.	45%	1:1.4

Tableau 6 ***Influence de la température sur la sélectivité. Rdt = rendement global***

On observe une inversion de sélectivité lorsque la réaction est conduite à température « élevée » (entrée 3) et une baisse de sélectivité lorsque celle-ci a lieu entre -78°C et -40°C. Ces résultats sont pour le moins inattendus et difficiles à expliquer.

Notons cependant qu'un bon contrôle de la température est crucial pour la sélectivité de la réaction. En effet, dans un mélange THF/Toluène 4 :1, si on précipite la remontée en température du mélange réactionnel, la sélectivité chute drastiquement (1.8:1). De même dans le mélange DMF/THF, on observe des variations de sélectivité de 5:1 à 7:1.

III.4. Résultats optimisés

Si le problème de la sélectivité était résolu, il restait à augmenter le rendement modeste dans les conditions réactionnelles de l'étude.

Dans un premier temps, nous avons changé le nucléophile servant à régénérer l'énolate, le *n*-butyllithium, pour un nucléophile moins encombré, le méthyllithium. Cependant le rendement ne s'en est pas trouvé amélioré de manière significative.

[109] Le temps nous a manqué pour tester l'influence d'un complexant du lithium tel que HMPA ou DMPU afin de confirmer que ce sont bien les propriétés complexantes du solvant qui influent sur la formation de **IV-2a** plutôt que sa polarité.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes résolus à augmenter de 2 à 3 le nombre d'équivalents d'énolate (***Fig 155***). Cette fois-ci, la sélectivité a été conservée et le rendement a été augmenté de 15% environ.

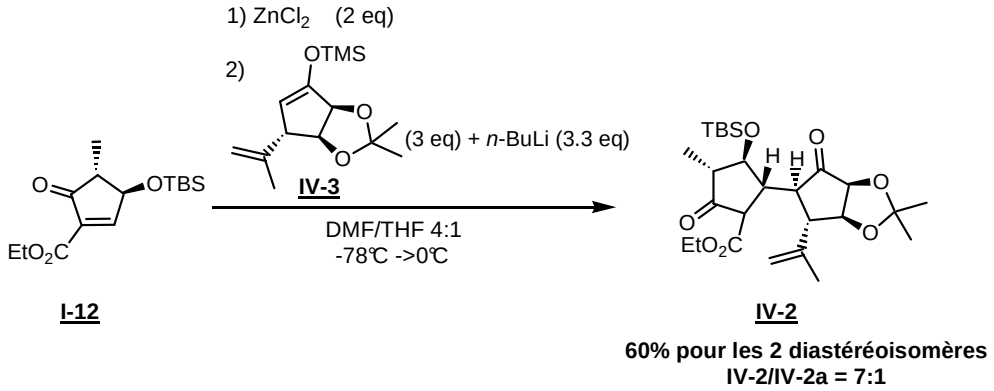


Fig 155 ***Meilleur résultat pour l'addition de Michael avec IV-3***

Ce sont donc ces conditions réactionnelles qui ont été retenues comme donnant les meilleurs résultats et nous avons arrêté là l'optimisation de la réaction.

IV. Cyclisation radicalaire

L'étape suivante de notre synthèse consiste à fermer le cycle B grâce à une cyclisation radicalaire intramoléculaire du β-cétoester du composé **IV-2** sur l'oléfine de l'isopropényle. Le radical serait généré à l'aide d'acétate de manganèse (III). Après un bref rappel bibliographique sur les réactions radicalaires de composés 1,3-dicarbonyles, l'application de cette cyclisation radicalaire à notre substrat sera détaillée.

IV.1. Réactions radicalaires de 1,3-dicarbonyles en présence de $Mn(OAc)_3$

La cyclisation de radicaux générés de manière oxydante par des sels de manganèse (III)[110] constitue une réaction très intéressante car elle ne nécessite pas la formation d'halogénures, ne fait pas intervenir de dérivés de l'étain, et les précurseurs, des composés de type 1,3-dicarbonyles, sont en général faciles d'accès.

a. Mécanisme

Le mécanisme de cette réaction sera étudié sur le β-cétoester **SN1**, qui permet d'en appréhender les principales problématiques (***Fig 156***).

Dans un premier temps, on observe la formation de l'énolate de manganèse (III) **SN2**. Ici deux possibilités se présentent. Si le β-cétoester est substitué, il se forme le radical **SN3** avec oxydation et perte d'acétate de manganèse (II) puis une cyclisation a lieu sur l'oléfine pour former le radical **SN4**. Dans ce cas, la formation du radical **SN3** ainsi que l'étape d'addition

[110] (a) Snider, B. M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339-363. (b) Melikyan, G. G. *Org. React.* **1997**, *49*, 427-675.

sur l'oléfine sont très rapides ; l'étape cinétiquement limitante est la formation de l'énolate de manganèse **SN2**.

En revanche si le β-cétoester n'est pas substitué, le radical **SN3** n'est pas assez stabilisé et l'intermédiaire radicalaire **SN4** est formé directement. Dans ce cas la formation de l'énolate de manganèse (III) est très rapide, tandis que la cyclisation constitue l'étape cinétiquement limitante.

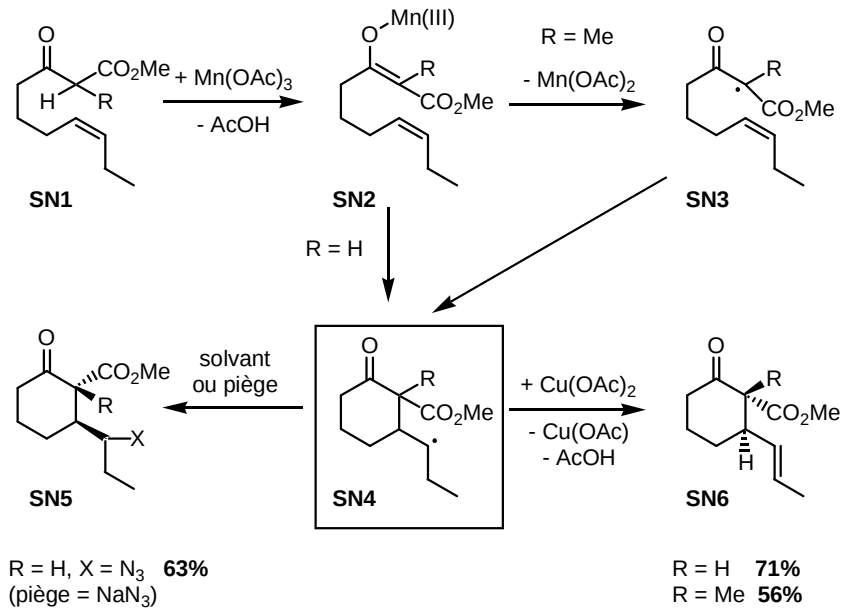


Fig 156 ***Mécanisme de la cyclisation radicalaire d'un β-cétoester présence de $Mn(OAc)_3$***

Le radical **SN4** a plusieurs possibilités d'évolution. En effet, une seconde oxydation par l'acétate de manganèse (III) pour former un carbocation étant très lente, le radical préférera réagir soit avec une molécule de solvant pour former le composé saturé (capture d'un H·), soit avec un piège conduisant à un dérivé fonctionnalisé **SN5**. Par exemple, le composé chloré est obtenu en présence de LiCl,[111] un azoture est obtenu en présence de NaN_3,[112] et il est possible d'obtenir un acide carboxylique si la réaction est conduite sous atmosphère de CO.[113] Le radical peut également s'additionner sur une autre oléfine de manière intra- ou intermoléculaire.

Si la réaction a lieu en présence de sels de cuivre CuX_2, ceux-ci jouent le rôle de cooxydant (***Fig 157***). Le radical issu de la cyclisation s'additionne sur le sel de cuivre (II) pour former une espèce cuivre (III). Celle-ci évolue différemment selon la nature du ligand X. Si celui-ci est un halogénure, c'est le dérivé halogéné qui est obtenu après élimination d'un complexe de

---

[111] (a) Vogradov, M. G.; Dolinko, V. I.; Nikishin, G. I.; *Bull. Nat. Acad. Sci. USSR. Ser. Chem.* **1984**, 1884; *Izv. Akad. Nauk. SSSR., Ser. Khim.* **1984**, 2065. (b) Vogradov, M. G.; Dolinko, V. I.; Nikishin, G. I.; *Bull. Nat. Acad. Sci. USSR. Ser. Chem.* **1984**, 334; *Izv. Akad. Nauk. SSSR., Ser. Khim.* **1984**, 375.

[112] Snider, B. B.; Duvall, J. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1265-1268.

[113] Ryu, I.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7543-7544.

cuivre (I) CuX. S'il s'agit d'un acétate, il y a élimination oxydante d'acétate de cuivre (I) et formation d'une oléfine. Lors de ce processus, c'est le proton le plus accessible qui s'élimine. Ce type de terminaison peut aussi avoir lieu avec l'acétate de manganèse (III), mais la réaction est 350 fois plus rapide avec l'acétate de cuivre (II).[114]

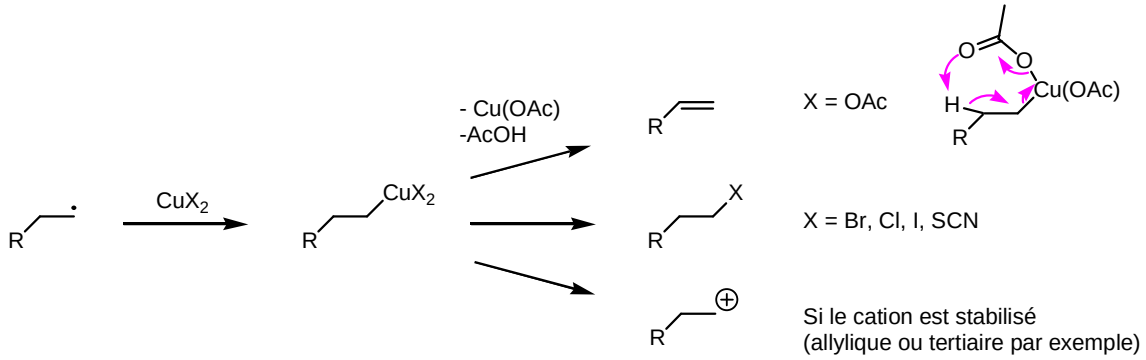


Fig 157 ***Terminaisons possibles en présence de sel de cuivre CuX_2***

La sélectivité de ces réactions est régie par les vitesses relatives des différentes étapes. Elles sont donc extrêmement sensibles aux conditions réactionnelles, qui peuvent en changer grandement l'issue.

b. Conditions réactionnelles

Il est nécessaire d'utiliser un oxydant à un électron pour que la réaction ait lieu. Notons que le choix du métal, des ligands nécessaires pour atteindre le potentiel d'oxydation désiré ainsi que du solvant, qui doit entre autres être capable de solubiliser le sel métallique, influe sur la structure des produits finaux. Cependant les différences résident surtout dans les réactions de terminaison.

L'acétate de manganèse (III) est préférentiellement utilisé dans l'acide acétique, mais il est possible de conduire les réactions dans l'éthanol, le méthanol, l'acétonitrile, le diméthylformamide, le dioxane ou le DMSO. Néanmoins, les rendements sont souvent moins bons, mais parfois des différences notables de réactivité sont observées selon les solvants.[115]

Il est également possible d'utiliser d'autres sels métalliques tels que le nitrate d'ammonium et de cérium (CAN), des sels de fer (III) ou de vanadium (V).

Enfin, les 1,3-dicétones,[116] les β-cétonitriles[117] et les dérivés de l'acide de Meldrum[118] constituent pour cette réaction radicalaire des substrats tout aussi bons que les les β-cétoesters.[119]

---

[114] (a) Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 524-525. (b) Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2888-2889.

[115] Snider, B. B.; Merritt, J. E.; Dombroski, M. A.; Buckman, B. O. *J. Org, Chem.* **1991**, *56*, 5544-5553.

[116] Pour un exemple récent voir : Huang, J.-W.; Shi M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3859-3863.

[117] Pour un exemple récent voir : Yilmaz, M.; Uzunaliogu, N.; Pekel, A. T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8860-8867.

c. Utilisation en synthèse

Cette réaction de cyclisation radicalaire oxydante permet, à partir de β-cétoesters linéaires d'obtenir des produits cycliques avec en général une régiosélectivité et une stéréosélectivité prédictible. Les quelques exemples suivants illustrent la puissance de cette méthodologie.

La synthèse du spongiadiol par exemple, décrite par Zoretic *et al*, implique une cascade radicalaire permettant la formation d'un produit tricyclique à partir d'un précurseur linéaire en une seule étape (***Fig 158***).[120] Notons qu'un seul diastéréoisomère est isolé lors de cette réaction. Par ailleurs, l'utilisation concomitante d'acétate de cuivre (II) permet la formation régiosélective d'une double liaison.

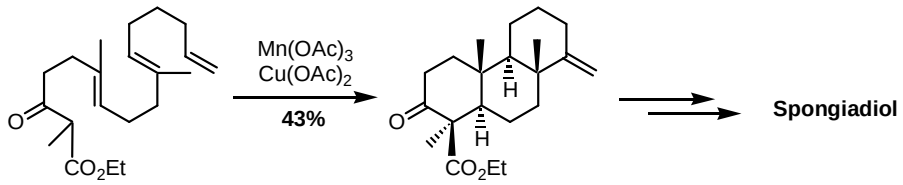


Fig 158 ***Etape de cyclisation radicalaire dans la synthèse du Spongiadiol***

Plus récemment, le groupe de Myers a décrit une synthèse de l'acide naphtoïque du N1999A2[121] dont l'étape clé est une cyclisation radicalaire en présence de $Mn(OAc)_3$ d'un β-cétoester sur un noyau aromatique, suivie d'une réaromatisation (***Fig 159***). Le même type de stratégie a été utilisé par Kerr *et al* pour obtenir le noyau tétracyclique de la tronocarpine grâce à une cyclisation oxydante d'un β-cétoester sur un indole.[122] Enfin, l'équipe de Sha utilise une cyclisation radicalaire en présence de $Mn(OAc)_3$ d'un β-cétoester sur une triple liaison pour former le dernier cycle du (-)-Bakkénolide III.[123] Cette fois-ci, l'étape de terminaison est une abstraction d'hydrogène du solvant, l'éthanol, afin de former la double liaison correspondante.

---

[118] Snider, B. B. ; Smith, R. B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 25-34.

[119] Pour un exemple récent voir : Tan, X.; Chen, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4345-4348.

[120] (a) Zoretic, P. A.; Shen, Z.; Wang, M.; Riberio A. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2925-2928. (b) Zoretic, P. A.; Zhang, Y.; Riberio A. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2929-2932.

[121] Ji, N.; Rosen, B. M.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4551-4553.

[122] Magolan, J.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4561-4564.

[123] Jiang, C.-H.; Bhattacharyya, A.; Sha, C.-K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3241-3243.

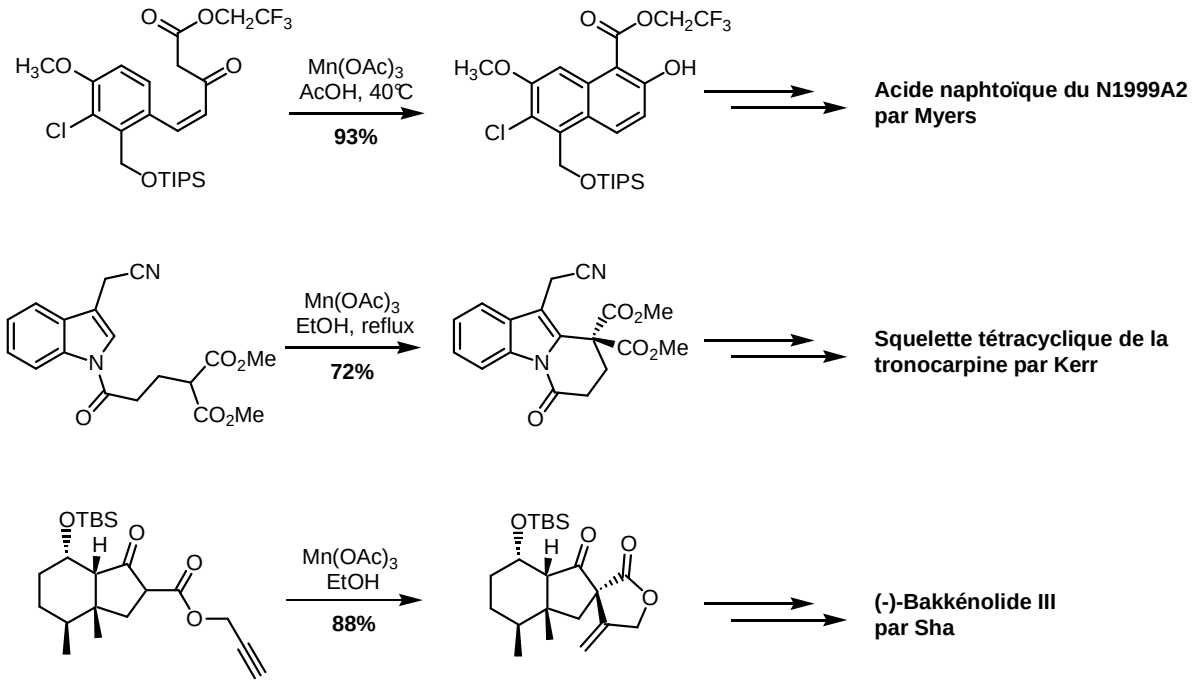


Fig 159 ***Quelques exemples d'utilisation de cyclisations radicalaires en présence de $Mn(OAc)_3$ en synthèse***

Les exemples présentés ici démontrent l'intérêt des cyclisations radicalaires à l'aide d'acétate de manganèse (III), ainsi que la tolérance de cette méthodologie envers diverses fonctions, en particulier les éthers silylés.

IV.2. Application à notre substrat

Le mélange d'adduits **IV-2** et **IV-2a** a été engagé dans les conditions de la cyclisation radicalaire (***Fig 160***). Le produit attendu est le tricycle **IV-1**. En effet, après formation du radical puis cyclisation, le radical tertiaire résultant réagit avec l'acétate de cuivre (II) pour former l'espèce cuivre (III). C'est alors le proton le moins encombré qui s'élimine, menant à la formation de la double liaison exocyclique.

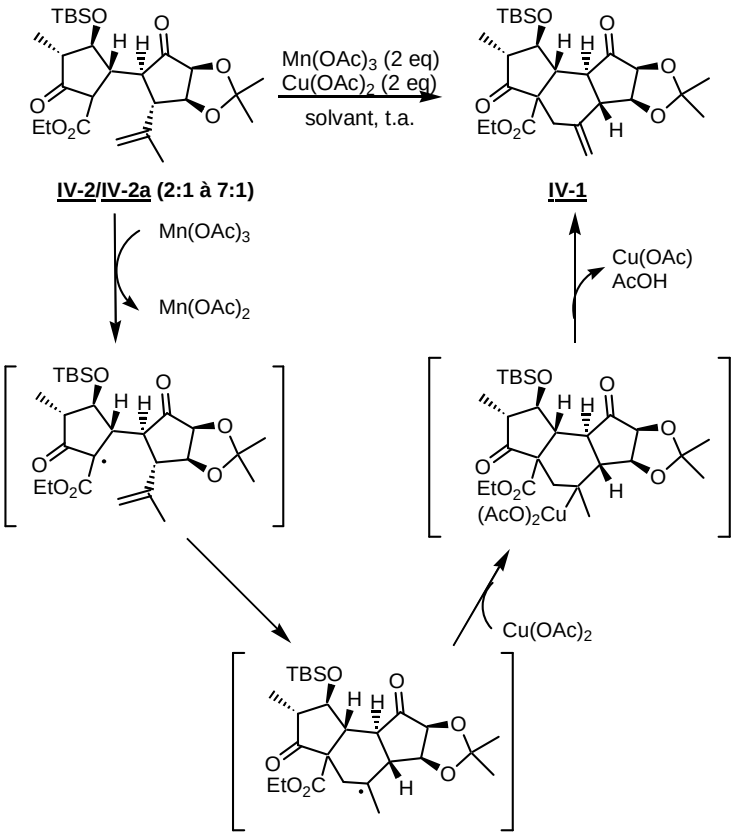


Fig 160 ***Cyclisation radicalaire de IV-2***

Pour tous les essais, 2 équivalents d'acétate de manganèse (III) et 2 équivalents d'acétate de cuivre (II) ont été utilisés. Les réactions ont été conduites à température ambiante. Les réactions ont été arrêtées lorsque le produit de départ avait été consommé entièrement.[124]

Dans un premier temps seule l'influence du solvant a été étudiée (Tableau 7). Aucun produit n'a pu être isolé dans des solvants peu acides (entrées 1 et 2). Dans le méthanol, le produit **IV-1** a été obtenu avec 10% de rendement. Les rendements dans l'acide acétique sont meilleurs mais ne sont pas reproductibles. Cela est certainement dû à la présence de la fonction acétonide sensible en conditions acides.

	solvant	Temps	Rdt*
1	MeCN	3h	/
2	EtOH	3h30	/
3	MeOH	3h30	10%
4	AcOH	1h30	20-41%
5	CF_3CH_2OH/AcOH (10/1)	1h30	50%
6	CF_3CH_2OH/*t*-BuOH (10/1)	2h30	46%
7	CF_3CH_2OH/MeOH (10/1)	3h	45%

**** : les rendements sont calculés à partir de la quantité de IV-2 uniquement***

Tableau 7 ***Optimisation de la cyclisation radicalaire en présence de $Mn(OAc)_3$.***

[124] Réactions suivies par CCM.

Ces résultats semblent indiquer que plus le solvant est acide meilleur est le rendement. Cependant, l'acide acétique n'est pas un solvant peu adapté à notre substrat. Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation du 2,2,2-trifluoroéthanol (entrées 5,6,7). En effet, ce solvant est beaucoup plus acide que le méthanol mais n'est pas aussi nucléophile, ce qui permet d'éviter la formation de sous-produits indésirables (tels que des isomères de l'acétal **IV-15** ou **IV-16**, voir Tableau 8), ni aussi bon donneur de proton. Cependant, il est nécessaire d'utiliser un cosolvant afin de solubiliser l'acétate de cuivre (II) pour que la formation de la double liaison soit suffisamment rapide et éviter ainsi la formation de sous-produits. Nous avons donc testé plusieurs cosolvants, et il s'avère que le meilleur est l'acide acétique.

Le CAN a également été testé comme oxydant à la place de l'acétate de manganèse (III), mais les résultats n'ont pas été probants.

IV.3. Conclusion

La cyclisation radicalaire optimisée permet d'accéder au tricycle **IV-1** avec 50% de rendement (calculé à partir de **IV-2**) lorsque celle-ci est conduite dans un mélange 10/1 de 2,2,2-trifluoroéthanol/acide acétique en présence de 2 équivalents d'acétate de manganèse (III) et 2 équivalents d'acétate de cuivre (II) (***Fig 161***). La stéréochimie de l'ester n'a pas pu être déterminée par étude des effets NOE à ce stade, mais nous avons supposé que celui-ci était de configuration β car un tricycle avec des jonctions *trans,cis* semblait plus probable qu'un tricycle *trans,trans*. Nous verrons plus loin d'autres arguments pour étayer cette hypothèse.

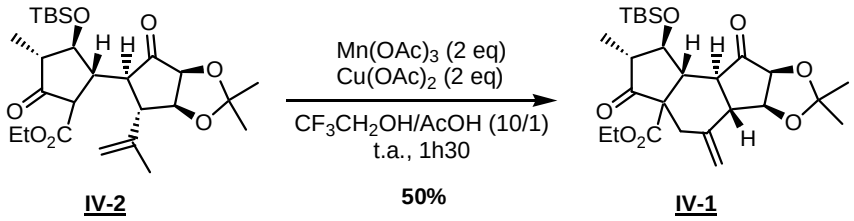


Fig 161 ***Conditions optimisées de la cyclisation radicalaire***

Notons que le composé **IV-2a** semble se dégrader lors de cette réaction. En effet, lorsque la réaction a été conduite sur un mélange de **IV-2** et **IV-2a** en rapport 1:7, aucun produit identifiable, cyclisé ou non, n'a pu être isolé.

Par ailleurs, il s'agit à notre connaissance de la première utilisation fructueuse du 2,2,2-trifluoroéthanol comme solvant de cette réaction.

V. Premières tentatives de fonctionnalisation

Il restait alors à fonctionnaliser l'intermédiaire clé **IV-1** afin d'obtenir le tricycle **I-7** (***Fig 162***). Plusieurs stratégies étaient alors envisageables.

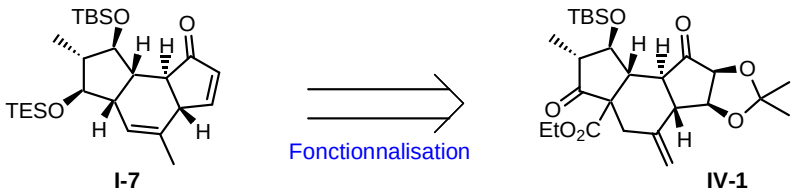


Fig 162 ***Etapes de fonctionnalisations pour parvenir à l'intermédiaire I-7***

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la décarboxylation du β-cétoester pour obtenir tout de suite le squelette carboné de la molécule.

V.1. Décarboxylation

a. Procédure de Krapcho

Nous avons tout d'abord songé à utiliser une décarboxylation de Krapcho. Nous avons suivi des procédures récentes appliquées à des β-cétoesters angulaires,[125] mais toutes nos tentatives ont été vouées à l'échec (***Fig 163***).

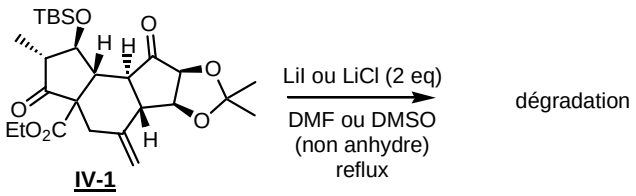


Fig 163 ***Tentatives de décarboxylation de Krapcho sur IV-1***

b. Saponification

Nous avons donc envisagé de passer par le β-cétoacide, qui serait probablement un meilleur substrat de décarboxylation. Afin d'éviter d'éventuelles réactions secondaires, nous avons testé deux méthodes réputées douces : l'hydroxyde de lithium dans un mélange méthanol/THF à température ambiante, et le triméthylsilanolate de potassium dans le THF à température ambiante (***Fig 164***). Mais là encore nos tentatives se sont soldées par un échec.

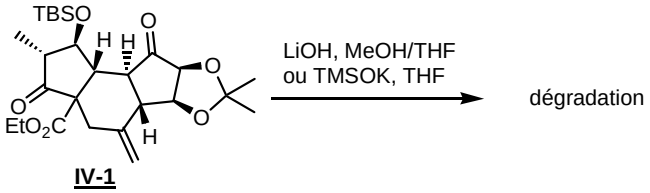


Fig 164 ***Tentatives de saponifications sur IV-1***

[125] (a) Högenauer, K.; Baumann, K.; Enz, A.; Mulzer, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2627-2630. (b) Zhang, X.; Guzi, T.; Pettus, L.; Schultz, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7605-7608. (c) Sharp, L. A.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 831-834.

V.2. Isomérisation de la double liaison exocyclique

Il nous a paru possible que l'isomère de **IV-1** possédant une double liaison endocyclique soit un meilleur substrat de décarboxylation. Nous nous sommes alors intéressés à l'isomérisation de la double liaison (***Fig 165***).

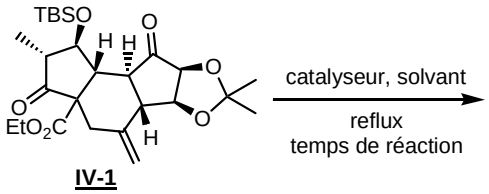


Fig 165 ***Réaction d'isomérisation étudiée***

Nous avons alors testé plusieurs catalyseurs connus pour effectuer ce genre de réaction et avons observé des réactivités inattendues (Tableau 8).

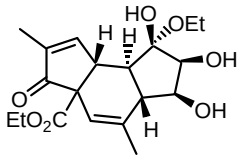
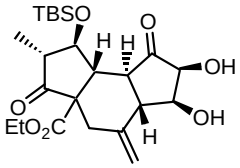
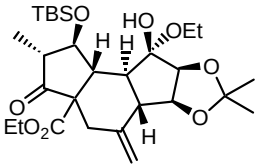
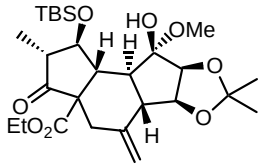
	Catalyseur	Solvant	t	Produit
1	$RhCl_3.H_2O$	EtOH	7h	 **IV-13**
2	$RhCl_3.H_2O$	DME	10h	 **IV-14**
3	Wilkinson	EtOH	2h	 **IV-15**
4	Grubbs II	MeOH	4h	 **IV-16**

Tableau 8 ***Tentatives d'isomérisation de IV-1***

En effet, lorsqu'une procédure classique avec du chlorure de rhodium (III) au reflux de l'éthanol est employée, trois transformations ont lieu en plus de l'isomérisation : le groupement OTBS est éliminé de manière à donner une énone, l'acétonide est déprotégé et un hémicétal se forme. Nous avons alors effectué la réaction dans le DME qui possède un point d'ébullition similaire à l'éthanol mais n'est pas nucléophile, afin d'éviter la formation de l'hémicétal. Mais dans ce cas la seule réaction est la déprotection de l'acétonide.

Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation d'un catalyseur d'isomérisation moins acide, le catalyseur de Wilkinson. Mais après 2 heures au reflux de l'éthanol, seul l'hémicétal **IV-15** est obtenu.

Enfin nous avons testé une procédure mise au point par Hanessian utilisant le catalyseur de Grubbs II au reflux du méthanol.[126] Cependant une fois encore, seul l'hémicétal **IV-16** est obtenu.

V.3. Conséquence

Afin de pouvoir employer des réactifs efficaces pour effectuer les transformations voulues, il nous a paru opportun de réduire la cétone du cycle A pour éviter toute possibilité d'élimination du groupement OTBS pour former l'énone correspondante.

VI. Suite de la synthèse : réduction puis décarboxylation de Barton

VI.1. Nouvelle stratégie de fonctionnalisation

Cette stratégie consiste à réduire la cétone du cycle A. Il serait fort avantageux que cette réduction permette d'obtenir directement la stéréochimie désirée pour le composé **I-7**. Si tel est le cas, il serait judicieux d'employer une décarboxylation radicalaire de Barton afin de ne pas réoxyder le centre formé, et donc de le détruire (***Fig 166***).

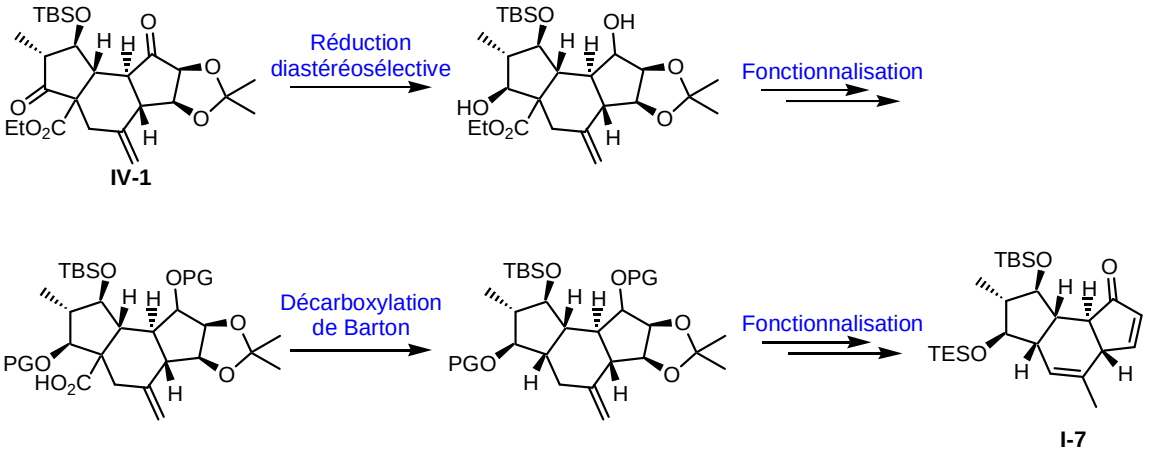


Fig 166 ***Stratégie de fonctionnalisation réduction/décarboxylation radicalaire de Barton***

La séquence réactionnelle a d'abord été testée sur un modèle, en particulier pour vérifier la faisabilité de la réaction radicalaire, puis appliquée à notre substrat.

VI.2. Décarboxylation radicalaire de Barton

La réaction de décarboxylation radicalaire développée par Barton repose sur la réactivité de l'ester **BA1**, dit de Barton (***Fig 167***).[127] En effet, la liaison N-O de **BA1** se décompose

[126] (a) Hanessian, S.; Giroux, S.; Larsson, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5481-5484. Pour des exemples récents d'isomérisation avec les catalyseurs de Grubbs voir : (b) Moïse, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1695-1698. (c) Raju, R.; Allen, L. J.; Taylor, C. D.; Howell, A. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1699-1701. (d) Böhrsch, V.; Blechert, S. *Chem. Comm.* **2006**, 1968-1970. (d) Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865-1880.

spontanément à la lumière. Le radical RCOO· se forme alors, puis donne le radical R· après décarboxylation. Celui-ci a alors plusieurs possibilités d'évolution. Soit il est piégé par la molécule X-Y et le produit RY est obtenu, ainsi que le radical X·, qui se recombine avec le radical **BA2**. Soit le radical R· attaque l'ester **BA1** pour conduire au radical **BA3**. Celui-ci évolue alors pour donner le produit **BA4** ainsi que le radical RCOO·, qui redonne le radical R·.

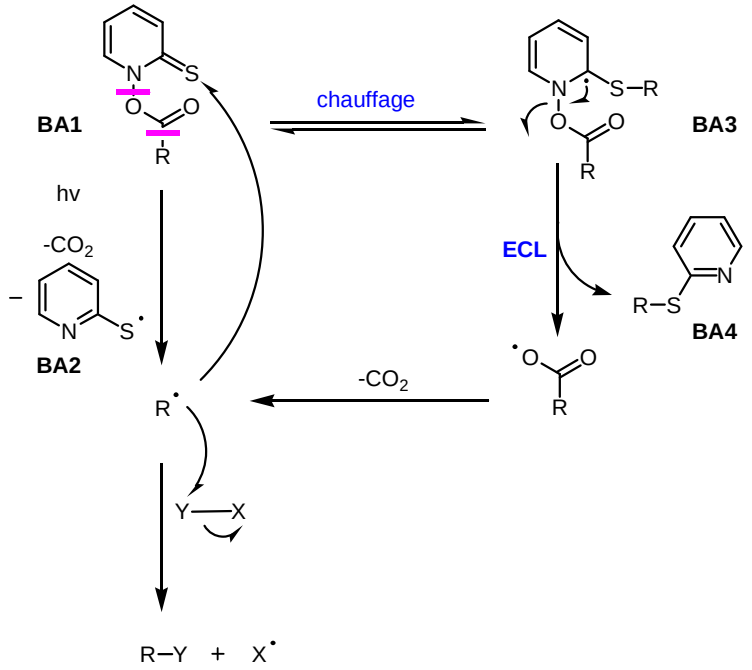


Fig 167 ***Mécanisme de la décarboxylation de Barton***

Il y a donc compétition entre la formation de deux produits : **BA4** et RY. Cependant il est possible de favoriser l'une des voies par rapport à l'autre.

Si l'on désire obtenir **BA4**, il suffit de ne pas ajouter de piège dans le milieu réactionnel. Le radical R· n'a alors d'autre possibilité que d'attaquer **BA1**. Par ailleurs, le chauffage favorise ce chemin réactionnel.

Cette stratégie a été employée par l'équipe de Zard pour synthétiser des motifs cyclohepténiques (***Fig 168***).[128] Dans cet exemple, le radical R· est piégé par l'oléfine intramoléculaire, puis effectue une expansion de cycle avant de réagir avec l'ester de Barton de départ pour conduire au produit final.

[127] (a) Crich, D.; Quintero, L. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413-1432. (b) Barton, D. H. R.; Chern, C. Y.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1867-1886.

[128] Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 325-328.

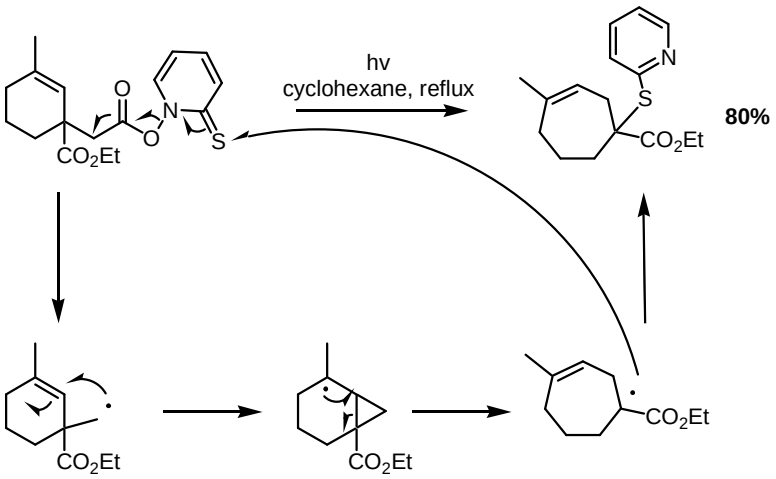


Fig 168 ***Synthèse d'un cycloheptène par expansion de cycle grâce à une décarboxylation de Barton***

En revanche, si l'on désire obtenir le produit R-Y, il est nécessaire d'ajouter un bon piège radicalaire. Par ailleurs, l'étape cinétiquement limitante du mécanisme étant le passage de **BA3** à RCOO·, travailler à « basse » température ralentit la formation du produit secondaire **BA4**. Notons que l'ester de Barton possède une réactivité ionique proche de celle d'un anhydride, le choix d'un piège radicalaire *non nucléophile* permet alors d'éviter les réactions secondaires ioniques. Ainsi on préférera utiliser un thiol tertiaire si l'on désire que le piège soit donneur de proton. C'est d'ailleurs ce qu'a utilisé Cook dans l'étape de décarboxylation de Barton de sa synthèse de la (-)-corynanthéidine (***Fig 169***).[129]

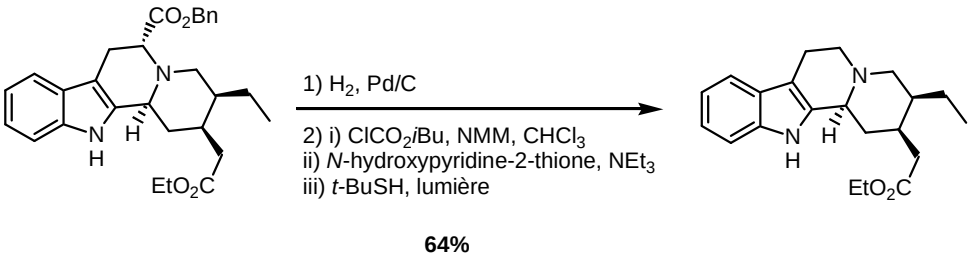


Fig 169 ***Etape de décarboxylation réductrice de Barton lors de la synthèse de la (-)-corynanthéidine par Cook***

Notons que des donneurs de protons tels que l'hydrure de tributylétain, le tris(triméthyl)silane ou le thiophénol ont aussi été employés avec succès.[130]

Il est également possible de piéger le radical résultant de la décarboxylation par le dioxygène, comme le montre cet exemple tiré de la synthèse de la (±)-clavubicyclone par Ito et Iguchi (***Fig 170***).[131]

---

[129] Yu, S.; Berner, O. M.; Cook, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7827-7828.

[130] Pour une étude récente de ces donneurs de H· voir : Yamaguchi, K.; Kazuta, Y.; Abe, H.; Matsuda, A.; Shuto, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9255-9262.

[131] Ito, H.; Takeguchi, S.; Kawagishi, T.; Iguchi, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4883-4885.

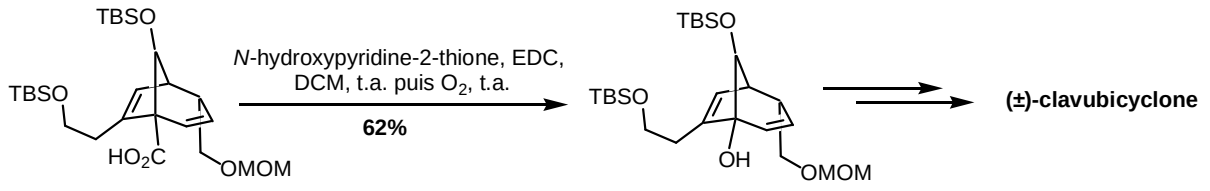


Fig 170 ***Piégeage par le dioxygène***

Il est aussi envisageable de piéger le radical par un halogène.[132] Ainsi Padwa a-t-il utilisé cette réaction lors de sa synthèse de la 2-déméthoxyérythratidinone (***Fig 171***).[132a] Le radical est piégé par une molécule de $CBrCl_3$, conduisant ainsi au bromure, qui s'élimine *in situ* pour former l'énone correspondante.

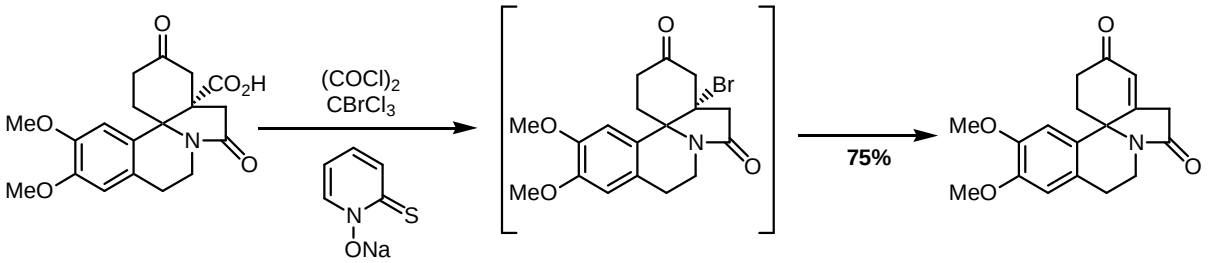


Fig 171 ***Décarboxylation de Barton avec piégeage par un halogène***

Mais de manière surprenante, la partie qui s'avère souvent la plus délicate est le choix de la méthode de formation de l'ester de Barton. Nous en avons déjà vu plusieurs à travers les exemples présentés. La première consiste à former soit le chlorure d'acyle (***Fig 171***) soit l'anhydride d'isobutyle (***Fig 169***), puis de la faire réagir avec la *N*-hydroxypyridine-2-thione (ou son sel de sodium). Une seconde méthode emploie des agents de couplage peptidique tels que DCC ou EDC (***Fig 170***). Une méthode moins usuelle consiste à employer un dimère de la *N*-hydroxypyridine-2-thione en présence de tributylphosphine.[130,133] Enfin, une méthode récemment développée par Garner consiste à utiliser le HOTT (*S*-(1-oxydo-2-pyridinyl)-*N*,*N*,*N'*,*N'*- tétraméthylthiouronium hexaflorophosphate), un dérivé de la *N*-hydroxypyridine-2-thione possédant la même réactivité que le HATU (*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tétraméthyluronium hexaflorophosphate).[134]

VI.3. Etude de la séquence réactionnelle sur un modèle

Nous avons choisi d'utiliser un modèle possédant certaines caractéristiques de notre produit : il s'agit d'un bicycle 5-6 possédant un motif β-cétoester, avec un ester éthylique en position

---

[132] (a) Wang, Q.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 601-604. (b) Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396-10415.

[133] (a) Barton, D. H.; Chen, C.; Wall; G. M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6127-6138. (b) Barton, D. H.; Samadi, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7083-7090.

[134] (a) Garner, P.; Anderson, J. T.; Dey, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5732-5733. Pour un exemple d'utilisation de cette méthodologie en synthèse voir : (b) Takasu, K.; Mizutani, S.; Noguchi, M.; Makita, K.; Ihara, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 391-393.

angulaire. Par ailleurs, il nous a également paru important que le modèle possède un double liaison, fonctionnalité susceptible de donner lieu à des réactions secondaires lors de l'étape radicalaire.

a. Synthèse du β-cétoester bicyclique modèle

Nous avons choisi comme modèle le bicycle **IV-18** (***Fig 172***). Celui-ci est facilement synthétisé en 4 étapes à partir de l'acétoacétate d'éthyle. Ce dernier est alkylé avec le bromure d'allyle, puis subit une condensation de Knoevenagel avec l'acétaldéhyde. Ainsi le composé **IV-17** est-il isolé avec 69% de rendement. Celui-ci est ensuite engagé dans une réaction de métathèse en présence de 1 mol% de catalyseur de Grubbs II. La cyclopenténone obtenue est ensuite mise à réagir sans purification. Elle subit alors une réaction de Diels Alder à température ambiante avec le 2,3-diméthylbutadiène en présence d'un acide de Lewis, le chlorure de zinc (II).[135] Le bicycle **IV-18** (racémique) est ainsi obtenu avec un bon rendement de 73%.

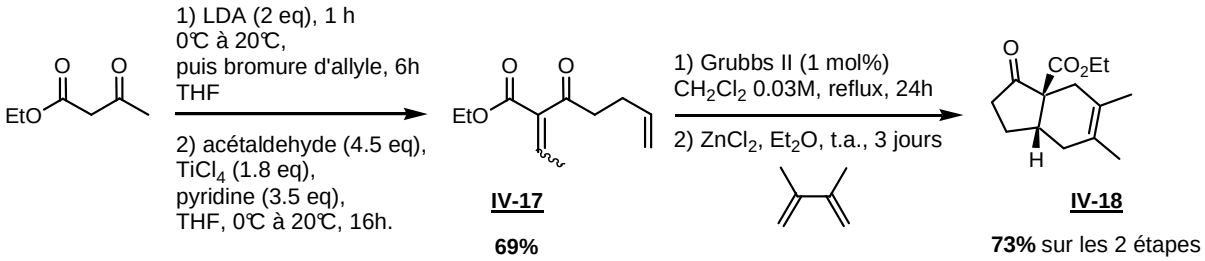


Fig 172 ***Synthèse du modèle IV-18***

b. Séquence réactionnelle

La première étape de la séquence réactionnelle envisagée est une réduction dans les conditions de Luche (nous expliquerons les raisons de ce choix plus loin), puis l'ester est saponifié en présence d'hydroxyde de lithium (***Fig 173***). La fonction alcool du β-hydroxyacide ainsi formé est ensuite protégée sous forme d'éther de triéthylsilyle. Le précurseur de la décarboxylation **IV-19** est ainsi obtenu avec 52% de rendement sur ces trois étapes. L'ester de Barton est ensuite formé à l'abri de la lumière en présence de *N*-hydroxypyridine-2-thione et d'EDC. Puis le tris(triméthylsilyl)silane est ajouté avant l'exposition du mélange réactionnel à la lumière. La réduction a alors lieu et le produit réduit **IV-20** est isolé avec 28% de rendement.[136]

Ce rendement est certes assez faible mais suffit à démontrer la viabilité de cette voie. Par ailleurs, bien qu'une partie du produit semble se décomposer lors de la réaction, il semblerait qu'une autre partie soit hydrolysée en acide de départ, ce qui laisse espérer un meilleur rendement pour notre synthèse.

---

[135] (a) Seth, P. P.; Totah, N. I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8750-8753. (b) Zhu, J.-L.; Shia, K.-S.; Liu, H.-J. *Chem. Comm.* **2000**, 1599-1600.

[136] La stéréochimie de IV-20 n'a pas été déterminée par étude des effets NOE, mais il paraît raisonnable de supposer que la réaction a lieu avec rétention de configuration.

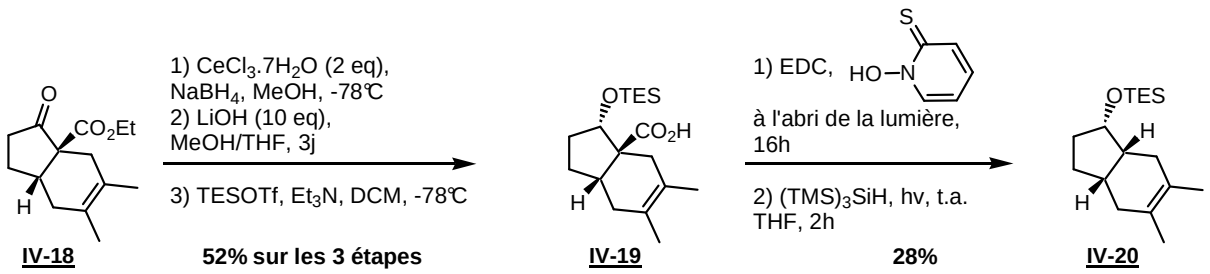


Fig 173 ***Fonctionnalisation et décarboxylation de Barton sur le modèle***

VI.4. Application à notre substrat

a. Réduction

Nous avons opté pour une réduction dans les conditions de Luche, car il nous semblait que l'acide de Lewis pourrait bloquer la face supérieure de notre molécule en venant se complexer aux oxygènes qui sont tous sur la face supérieure (***Fig 174***). L'hydrure attaquerait donc la cétone du cycle A par la face α, formant ainsi l'alcool avec la bonne stéréochimie.

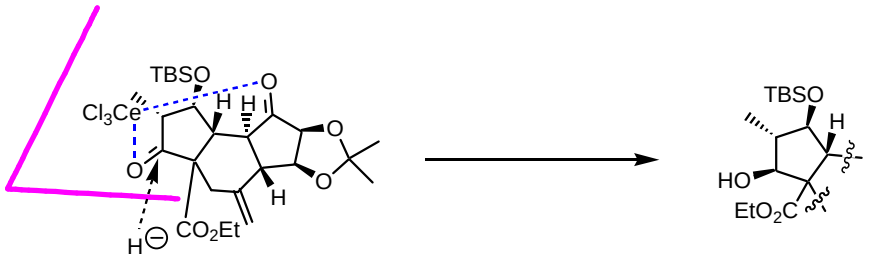


Fig 174 ***Hypothèse de chélation de l'acide de Lewis par la face supérieure et d'attaque de l'hydrure sur la face inférieure***

La dicétone **IV-1** a donc été engagée dans la réduction de Luche. Le chlorure de cérium (III) est ajouté puis le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à 0°C pour que la complexation soit efficace, puis le borohydrure de sodium est additionné à -78°C (***Fig 175***).

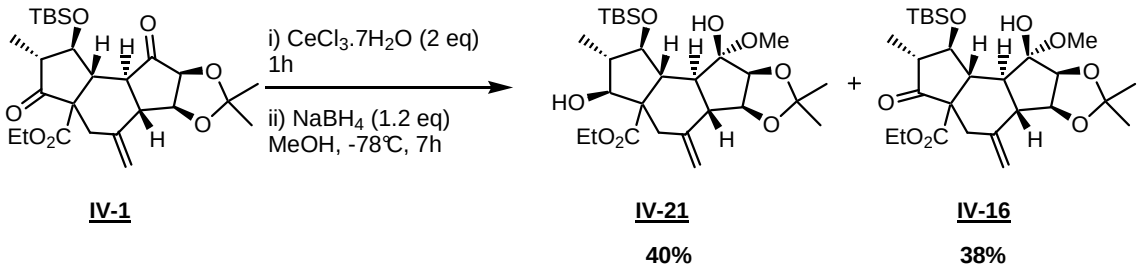
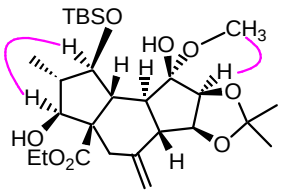


Fig 175 ***Réduction dans les conditions de Luche***

Deux produits sont alors isolés : l'hémicétal **IV-16** (38%), ainsi que le produit de réduction **IV-21** (40%). Visiblement, le chlorure de cérium (III) est un acide de Lewis suffisamment fort pour catalyser la formation de l'hémicétal **IV-16**. Puis seule la cétone du cycle A est réduite en alcool. L'hémicétal agit donc comme un groupe protecteur de la cétone du cycle C.

Une étude des effets NOE a confirmé que l'alcool possède la stéréochimie désirée (***Fig 176***). De plus, un effet est observé entre le méthyle de l'hémicétal et le proton de l'actéonide adjacent. Le groupement méthoxy est donc de configuration α.



IV-21

Fig 176 ***Effets NOE observés sur IV-17***

Nous supposons que la formation de l'hémicétal est facilitée par la formation d'une liaison hydrogène entre l'hydroxyle de l'hémicétal et un des oxygènes de la molécule. Nous avons effectué des calculs de modélisation moléculaire afin de vérifier la possibilité de formation d'une telle liaison hydrogène (Fig ***177***). Il apparaît que dans les conformations les plus basses en énergie, l'hydroxyle de l'hémicétal est bien engagé dans une liaison hydrogène soit avec un des oxygènes de l'acétonide, soit avec le carbonyle de l'ester.

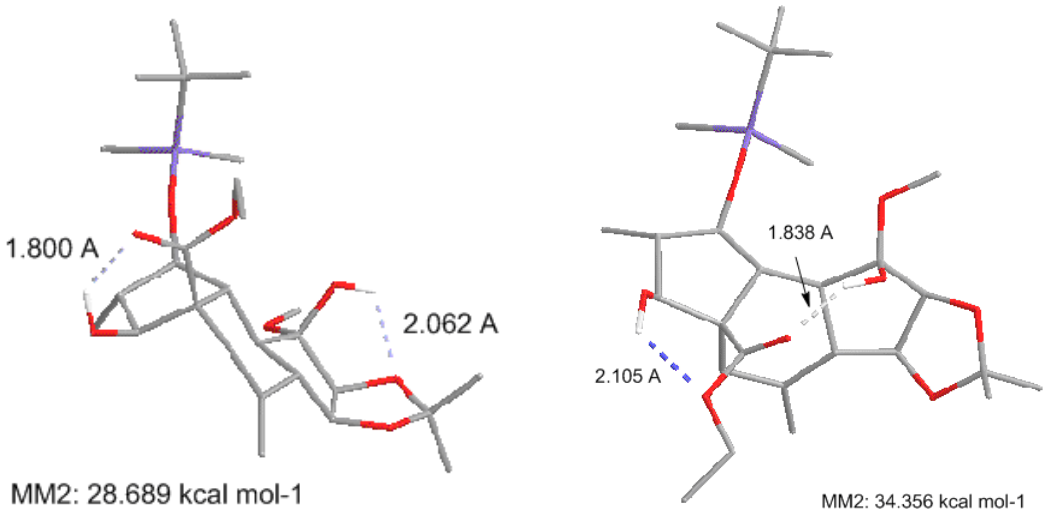


Fig 177 ***Modélisation du composé IV-21.Calculs effectués avec MM2/Chem3D Ultra (5 processus de recuit).***

Malgré l'absence d'effets NOE pour confirmer cette hypothèse, nous indiquons l'ester avec une configuration β sur les molécules **IV-16** et **IV-21**. Nous verrons en fin de chapitre comment nous avons démontré cette stéréochimie.

Cette réduction de Luche s'avère donc à la fois régiosélective et diastéréosélective.

Il reste alors à fonctionnaliser notre molécule afin d'obtenir le précurseur de la réduction de Barton.

b. Suite de la synthèse

Nous avons tenté d'appliquer la séquence réactionnelle mise au point sur le modèle en poursuivant la synthèse par une saponification de l'ester. Cependant nos tentatives avec l'hydroxyde de lithium ou le triméthylsilyloxide de potassium (***Fig 178***) ont conduit uniquement à des produits de dégradation. Nous avons alors testé des conditions de

saponification développées par Nicolaou.[137] Celles-ci sont extrêmement douces et permettent de préserver des fonctionnalités sensibles aux conditions d'hydrolyse acide telles qu'un cétal.[138] Bien que cette méthodologie soit normalement sélective des esters méthyliques, des temps réactionnels prolongés permettent de saponifier également les esters éthyliques. Cependant il semble que seule la transformation de l'hémicétal en cétone soit observée.

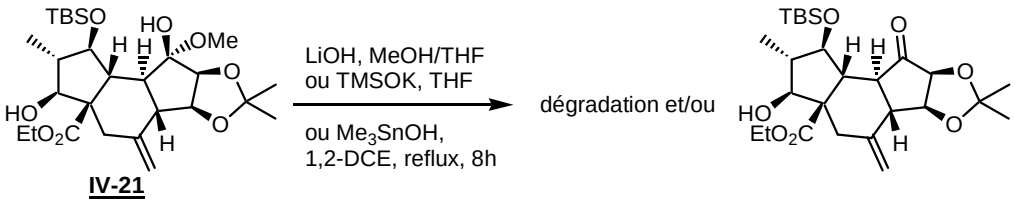


Fig 178 ***Tentatives de saponification du composé IV-21***

Nous avons alors opté pour une protection préalable de la fonction alcool sous forme d'éther de triéthylsilyle (***Fig 179***). Un mélange d'hémicétal **IV-22a** et de cétone **IV-22b** protégés ont été isolés avec un rendement global de 74%.

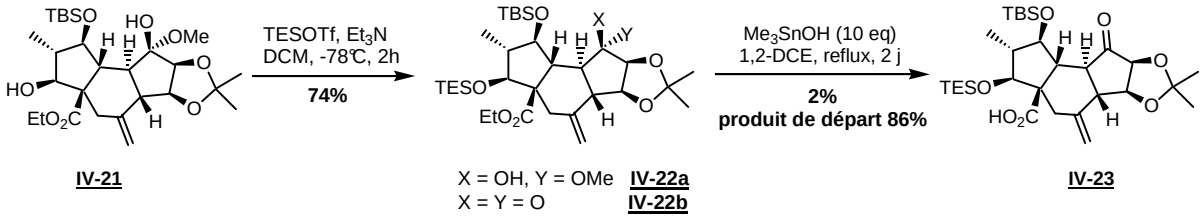


Fig 179 ***Synthèse du précurseur IV-19***

Nous avons ensuite engagé le mélange de produits **IV-22a** et **IV-22b** dans les conditions de saponification de Nicolaou. Mais après 48 heures de chauffage l'acide **IV-23** n'a pu être isolé qu'avec 2% de rendement, alors que l'ester **IV-22b** est récupéré avec 86% de rendement. Ce résultat n'a pas pu être amélioré en prolongeant le temps de réaction à 10 jours, en chauffant au reflux du toluène ou en utilisant un chauffage par micro-ondes. Dans chaque cas on récupère 80-90% de produit de départ.

L'ester **IV-22b** est certes encombré par la présence du groupement OTES adjacent. Nous pensons cependant que la saponification serait facilitée si l'ester était méthylique. [139] Rappelons que notre ester éthylique provient de la synthèse du précurseur du cycle A **I-12**, qui fait appel à une réaction de Roskamp avec le diazoacétate d'éthyle, seul diazoacétate commercial (***Fig 180***).

---

[137] Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Lee, S. H.; Safina, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378-1382.

[138] (a) Peltier, H. M.; McMahon, J. P.; Patterson, A. W.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16018-16019. (b) Hanessian, S.; Del Valle, J. R.; Xue, Y.; Blomberg, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10491-10495.

[139] Une autre méthode - indirecte - de formation de l'acide consisterait à mettre à réagir l'ester en présence de diiode pour former une lactone sur la double liaison exocyclique. La iodolactone mise à réagir en présence de zinc conduirait à la reformation de la double liaison et à l'ouverture de la lactone, ce qui fournirait l'acide désiré.

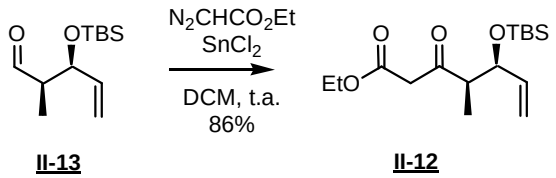


Fig 180 ***Etape d'introduction de l'ester éthylique***

Il serait donc nécessaire de rependre la synthèse à ce stade en utilisant du diazoacétate de méthyle préparé au laboratoire.[140] Cependant, le temps nous a manqué pour tester cette alternative.

VII. Principaux résultats et perspectives

En conclusion nous avons synthétisé le composé **IV-23**, un précurseur avancé du tricycle cible **I-7**, en 5 étapes à partir du précurseur du cycle A **I-12** et du précurseur du cycle C **IV-3** (***Fig 181***).

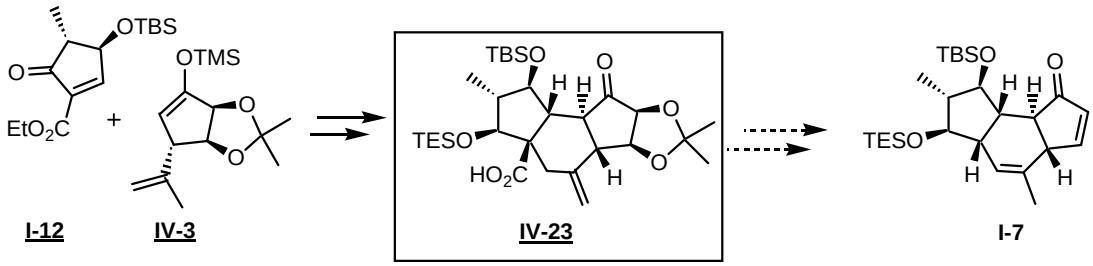


Fig 181 ***Précurseur avancé du tricycle cible*** *I-7*

L'étape d'addition de Michael, après optimisation, conduit à l'intermédiaire **IV-2** avec 60% de rendement et une diastéréosélectivité intéressante de 7:1 (***Fig 182***). Puis une cyclisation radicalaire initiée par l'acétate de manganèse (III) a permis d'effectuer la fermeture du cycle B avec 50% de rendement. Cette réaction constitue à notre connaissance *le premier exemple d'utilisation fructueuse du 2,2,2-trifluoroéthanol comme solvant de ce type de cyclisation radicalaire*. Enfin l'intermédiaire polycyclique **IV-1** a été réduit de manière régio- et diastéréosélective pour conduire au composé **IV-21**.

[140] Pour une méthode de synthèse de diazoacétate d'alkyle facile à mettre en œuvre voir : Ledon, H. *Synthesis* **1974**, 347-348.

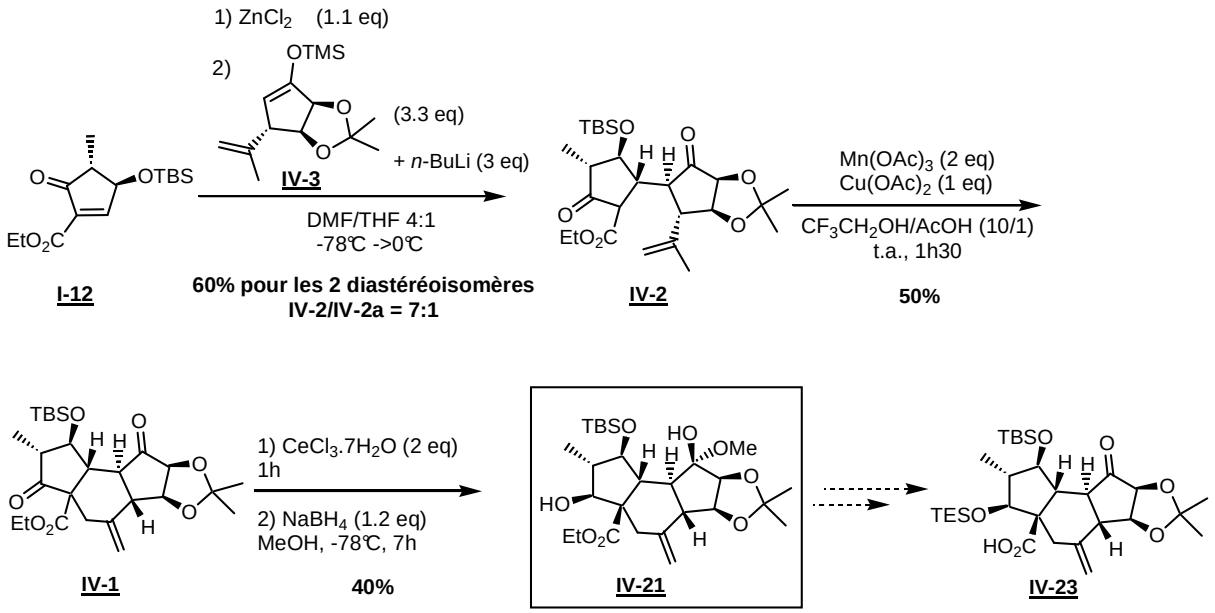


Fig 182 ***Principaux résultats obtenus***

Nous sommes parvenus à isoler le produit **IV-23**, précurseur de la décarboxylation radicalaire de Barton. Cependant les deux dernières étapes restent à optimiser. Nous avons néanmoins démontré la viabilité de cette décarboxylation radicalaire sur un modèle bicyclique.

Nous avons par ailleurs démontré la stéréochimie du carbone portant l'ester en réduisant l'intermédiaire **IV-22b**, ce qui nous a permis d'obtenir des effets NOE permettant de démontrer que l'alcool primaire **IV-24** est bien dirigé vers la face β (Fig ***183***).

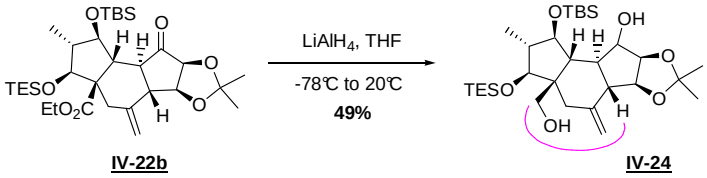


Fig 183 ***Réduction de l'ester angulaire à l'alcool primaire IV-24***

Enfin, après décarboxylation, il resterait plusieurs aménagements fonctionnels à effectuer pour obtenir le tricycle cible **I-7** : isomérisation de la double liaison exocyclique, déprotection de l'acétonide suivi d'une oléfination de Corey Winter (***Fig 184***).

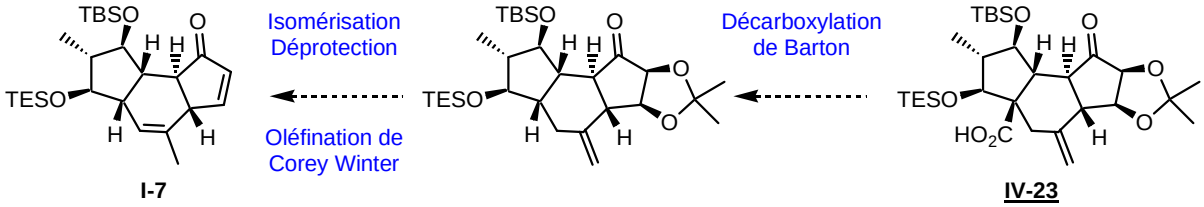


Fig 184 ***Derniers aménagements fonctionnels pour la synthèse du tricycle I-7***

Chapitre V

Métathèse cyclisante d'énones substituées en α par un groupe électroattracteur

Toueg, J.; Prunet, J. *Synlett* **2006**, 2807-2811

Les α-carbalcoxyénones cycliques sont des intermédiaires de synthèse recherchés en particulier pour leur caractère fortement diénophile dans les réactions de Diels-Alder, ou pour des additions conjuguées (***Fig 185***).[141]

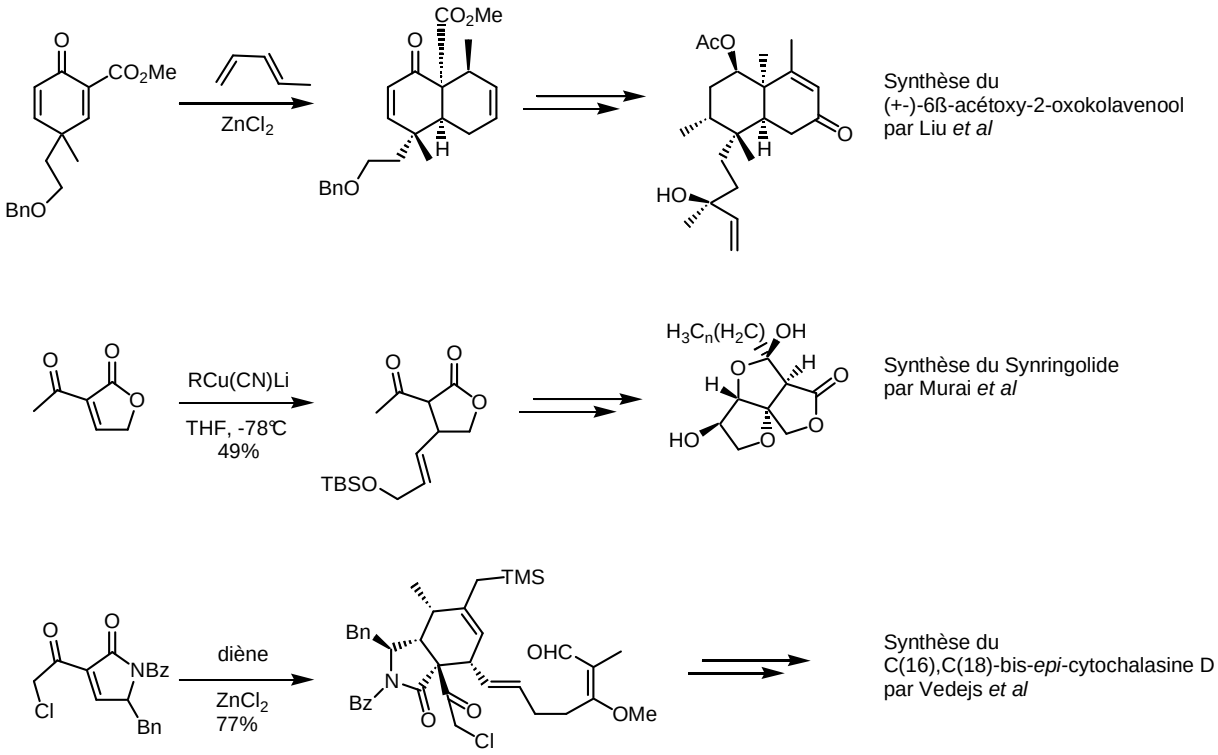


Fig 185 ***Exemples d'utilisation d'α-carbalcoxyénones cycliques en synthèse***

Cependant, comme nous l'avons vu au chapitre II, peu de méthodes générales de synthèse de ces cycloalcénones substituées en α par un ester ou un groupe électroattracteur sont décrites dans la littérature, hormis l'oxydation de la cyclopentanone correspondante *via* la formation d'un sélénure.

---

[141] Pour des exemples représentatifs d'utilisation d'α-carbalkoxycycloénones en synthèse totale voir : (a) Liu, H.-J.; Shia, K.-S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13449-13458. (b) Liu, H.-J.; Tran D. D.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3827-3830. (c) Zhu, J.-L.; Shia, K.-S; Liu, H.-J *Chem. Commun.* **2000**, 1599-1600. Pour des exemples représentatifs d'utilisation d'α-carboxylactones en synthèse totale voir : (d) Hoye, T. R.; Caruso, A. J. Magee, A. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4152-4156. (e) Horne, D. A.; Fugmann, B.; Yakushijin, K.; Büchi, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 62-64. (f) Ishihara, J.; Sugimoto, T.; Murai, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16029-16040. Pour des exemples représentatifs d'utilisation d'α-carboxylactames en synthèse totale voir : (g) Vedejs, E.; Campbell Jr., J. B.; Gadwood, R. C.; Rodgers, J. D.; Spear, K. L.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1534-1546. (h) Vedejs, E.; Reid, J. G.; Rodgers, J. D.; Wittenberger, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4351-4357. (i) Vedejs, E.; Wittenberger, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4357-4364. (j) Thomas, E. J.; Merrifield, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 464-466. (k) Thomas, E. J.; Watts, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 467-468. (l) Ackermann, J.; Matthes, M.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 122-130. (m) Merifield, E.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 3269-3283. (n) Vedejs, E.; Duncan, S. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6073-6081.

Nous proposons ici une déconnexion originale au niveau de la double liaison. La fermeture du cycle pourrait alors résulter d'une réaction de métathèse cyclisante (***Fig 186***).

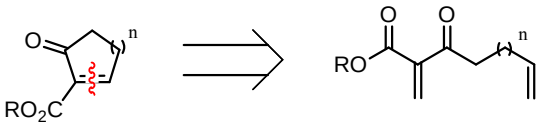


Fig 186 ***Rétrosynthèse proposée pour des cycloalcénones substituées en α par un groupement électroattracteur***

I. La métathèse cyclisante

Connue depuis près de 40 ans dans la chimie des polymères, ce n'est que depuis les années 1990 que la métathèse des oléfines est devenue un des outils synthétiques les plus puissants en chimie organique.[142] Cela est dû à l'énorme contribution des récents lauréats du prix Nobel de Chimie[143] Yves Chauvin (pour ses études sur le mécanisme de la réaction) ainsi que Richard R. Schrock et Robert H. Grubbs (pour la découverte et le développement de catalyseurs très efficaces).

La métathèse des oléfines est une réaction d'échange statistique de doubles liaisons carbone-carbone entre différents alcènes, catalysée par des carbènes de métaux de transition.

La réaction de métathèse peut être un processus intermoléculaire et permettre le couplage de deux oléfines. On parle alors de métathèse croisée.[144] Le processus peut aussi être intramoléculaire : la métathèse cyclisante (RCM = Ring-Closing Metathesis) permet alors d'accéder à des cycles hautement fonctionnalisés à partir de composés diéniques.[145]

---

[142] (a) *Handbook of Metathesis*, Grubbs, R. H. **2003**, Wiley, 3 volumes. (b) Pour une revue récente sur l'utilisation des réactions de métathèse en synthèse organique, voir : Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.

[143] (a) Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740-3747. (b) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748-3759. (c) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760-3765.

[144] Pour des revues sur les développements récents de la métathèse croisée, voir : (a) Blackwell, H. E.; O'Leary, D. J.; Chatterjee, A. K.; Washenfelder, R. A.; Bussmann, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 58-71. (b) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923. (c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140. (d) Prunet, J. *Current Topics In Medicinal Chemistry* **2005**, *5*, 1559-1577.

[145] Pour des revues sur les développements récents de la métathèse cyclisante, voir : (a) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238. (b) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239-2258. (c) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712. (d) Gradillas, A.; Perez-Castells, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086-6101. (e) Michaut, A.; Rodriguez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5740-5750. (f) Donohoe, T. J.; Orr, A. J. Bingham, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2664-2670. (g) Villar, H.; Frings, M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 55-66.

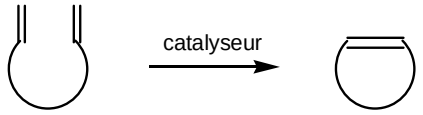


Fig 187 ***Principe de la réaction de métathèse cyclisante***

I.1. Mécanisme et catalyseurs

Le mécanisme de cette réaction a été décrit en premier lieu par Chauvin dans les années 1970.[146] Le schéma ci-dessous montre le cycle catalytique proposé pour la métathèse cyclisante.

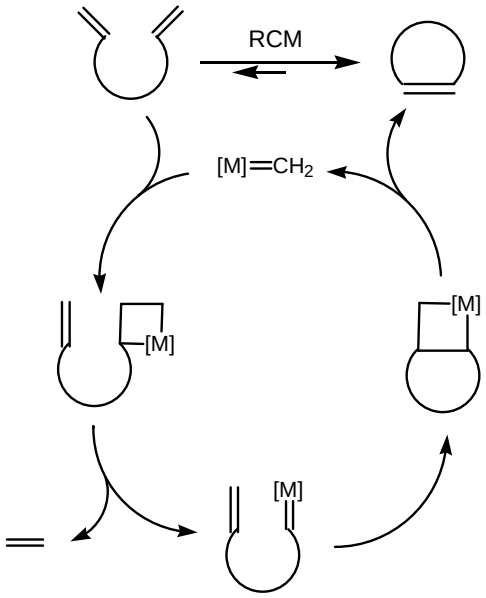


Fig 188 ***Cycle catalytique de la RCM***

Il comporte une séquence de cycloadditions/cycloréversions [2+2] mettant en jeu des alcènes, des carbènes métalliques ainsi que des intermédiaires de type métallacyclobutane. Chaque étape de ce mécanisme est réversible. L'équilibre est déplacé dans le sens de la formation des produits grâce à la production d'une molécule volatile, l'éthylène. La réaction est donc entropiquement favorisée.

Un certain nombre de catalyseurs a été développé depuis la découverte de ce mécanisme. Les premiers catalyseurs à base de molybdène ou de tungstène sont désormais remplacés par les catalyseurs à base de ruthénium (***Fig 189***). Ceux-ci ont le grand avantage d'être moins sensibles à l'air et à l'humidité, plus tolérants vis-à-vis des fonctions chimiques, notamment les catalyseurs de seconde génération.

[146] Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176.

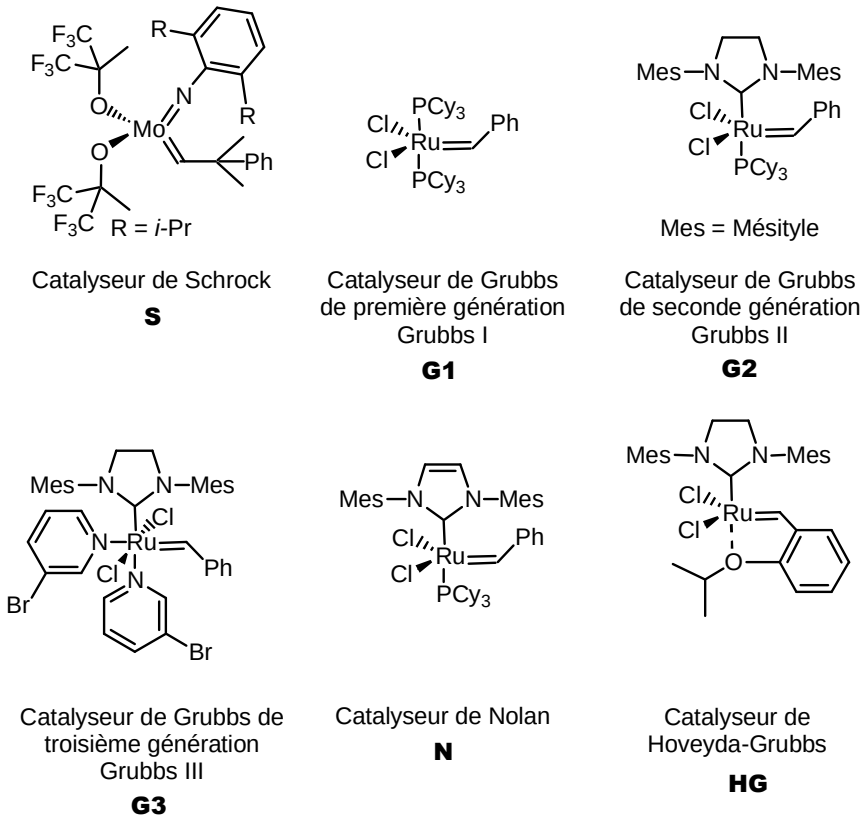


Fig 189 ***Catalyseurs de métathèse***

Les catalyseurs de type Grubbs comportent tous un atome de ruthénium à l'état d'oxydation (+II), neutre, à 16 électrons. Il est généralement coordonné à une ou deux phosphines riches en électrons (PCy_3).

La première étape du mécanisme est la dissociation d'un ligand phosphino, ce qui permet la génération de l'espèce carbénique active à 14 électrons (***Fig 190***).[147]

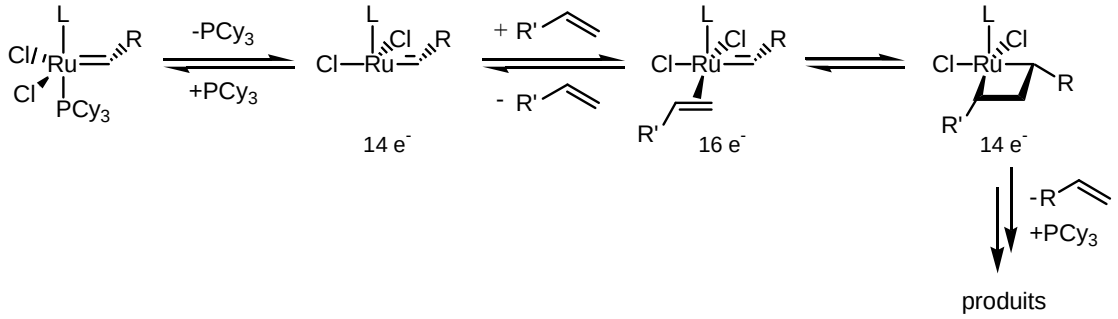


Fig 190 ***Mécanisme de la métathèse pour les catalyseurs de type Grubbs***

Ce complexe métallique entre alors dans le cycle catalytique et forme un adduit à 16 électrons avec l'oléfine. Le métallacyclobutane résultant est de nouveau une espèce active à 14 électrons.

[147] Dias, E.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.

Malgré ces nombreuses études mécanistiques, certains détails de la réaction de métathèse par les catalyseurs au ruthénium ne sont pas encore complètement élucidés.

I.2. Métathèse cyclisante impliquant des oléfines de type vinylcétones ou acrylates

Ce n'est cependant qu'avec la découverte des catalyseurs de Grubbs de deuxième génération **G2**, **N** et **HG** qu'il a été possible d'utiliser des vinylcétones ou des dérivés de type acrylate comme partenaires de métathèse croisée ou cyclisante (***Fig 191***).[148] De telles cyclisations conduisent alors respectivement à la formation de cycloalcénones ou de lactones α,β-insaturées.

Fig 191 ***Exemples de métathèses cyclisantes de vinylcétone ou d'acrylate avec le catalyseur G0***

Dès lors, ce type de métathèse a été largement utilisé en synthèse.[145a] Néanmoins, lorsque l'énone est substituée en α, seuls des substituants alkyles ont été décrits dans la littérature.[45]

La réactivité de l'oléfine d'une énone substituée en α par un groupement ester était difficile à prévoir. Comme nous l'avons déjà mentionné au chapitre II (§ II), elle aurait pu se trouver trop appauvrie en électrons pour réagir avec l'oléfine terminale, ce qui favoriserait la dimérisation par rapport à la cyclisation. Cependant, l'accepteur de Michael **I-12** a été synthétisé avec succès par une réaction de métathèse cyclisante du diène **II-11** (***Fig 79***). Nous avons alors décidé d'explorer le spectre de réactivité de ce type d'oléfines vis-à-vis de la réaction de métathèse cyclisante à travers une courte étude méthodologique.

II. Synthèse de 2-carbalcoxycycloalcénones d'alkyle

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la synthèse de cycles entièrement carbonés.

II.1. Synthèse des précurseurs

Les précurseurs sont préparés facilement en 2 étapes à partir de l'acétoacétate d'éthyle. Celui-ci est alkylé en position γ avec des rendements modestes (***Fig 192***). Les alkylations avec le bromure d'allyle et le 1-bromobut-3-ène (produits **V-1a** et **V-1b**) sont déjà décrites dans la littérature.[149] Les β-cétoesters **V-1a,b,d,e** sont ensuite engagés dans une réaction de

[148] Chartterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784.

[149] Langer, P.; Eckardt, T.; Stoll, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2991-2994.

Knoevenagel avec l'acétaldéhyde pour conduire aux diènes **V-2a,b,d,e** correspondants avec des rendements satisfaisants.

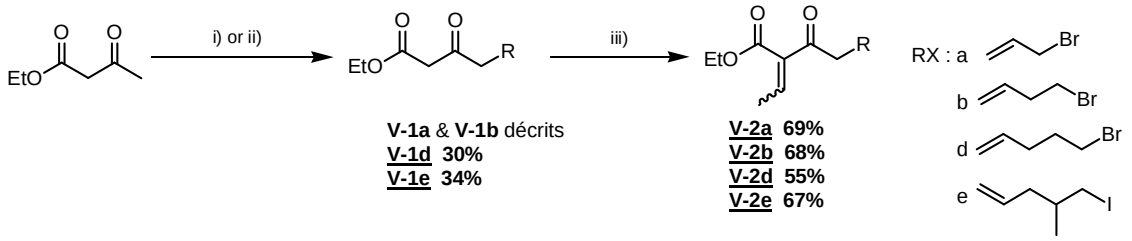


Fig 192 ***Synthèse des précurseurs diènicques. Conditions : i) LDA (2 eq), 1 h, 0°C à 20°C, puis d (1.3 eq), THF. ii) NaH (1 eq), 10 min, puis n-BuLi (1eq), 10 min, 0°C to 20°C, puis e (1.3 eq), THF. iii) acetaldehyde (4.5 eq), $TiCl_4$ (1.8 eq), pyridine (3.5 eq), THF, 0°C à 20°C, 16h.***

Les diènes **V-2c**, **V-2f** et **V-2f** ont été synthétisés selon d'autres voies. Les dérivés **V-2c** et **V-2g** sont issus d'une réaction de Baylis-Hillman de l'aldéhyde correspondant et de l'acrylate de méthyle, suivie d'une oxydation (***Fig 193***). Le dérivé **V-2f** quant à lui est préparé à partir du citronnellal selon une réaction de Roskamp, suivie d'une condensation de Knoevenagel.

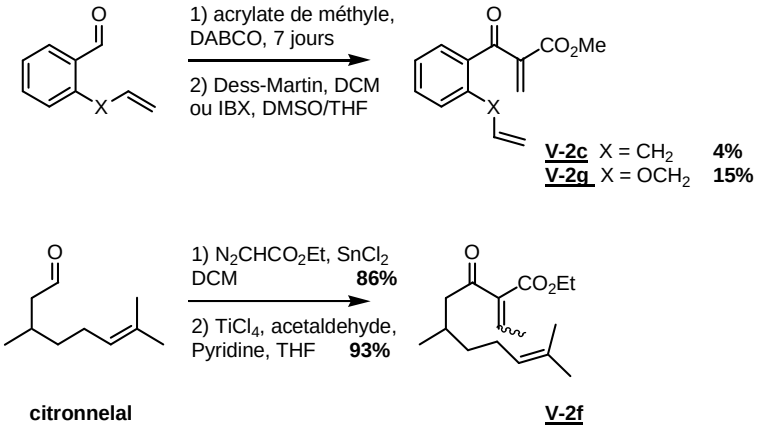


Fig 193 ***Synthèse des précurseurs V-2c et V-2f***

II.2. Résultats de métathèse

Les diènes **V-2a-f** ont ensuite été testés dans la réaction de métathèse. Des conditions réactionnelles classiques ont été adoptées : la réaction a lieu au reflux du dichlorométhane avec une concentration de 0.03M. Une étude rapide effectuée avec le diène **V-2a** a démontré que les produits cyclisés ne se formaient pas en présence de catalyseur de Grubbs de première génération. En revanche, la cyclisation a lieu avec de bons rendements avec seulement 1 mol% de catalyseur de Grubbs de deuxième génération (***Fig 194***).

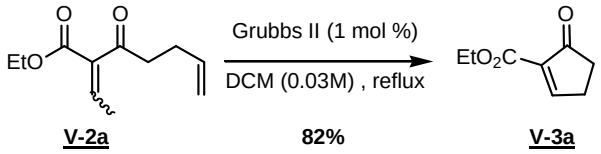


Fig 194 ***Conditions opératoires optimisées sur le diène V-2a***

Les diènes **V2** ont été mis à réagir dans les conditions décrites ci-dessus. Les énones cycliques **V-3a**, **V-3b** et **V-3c** ont été isolées avec de bons rendements (***Tableau 9***). La réaction est très favorisée dans le cas **V-3c** grâce à une réaromatisation qui conduit à la formation d'un naphtol. En revanche aucune cycloheptènone n'a été isolée. Les diènes **V-2d**, **V-2e** et **V-2g** ont conduit à la formation de dimères issus de réactions d'homométathèse, même lorsqu'un biais stérique est introduit par la présence d'un substituant méthyle sur la chaîne ou d'un noyau phényle. Dans le cas de **V-2g**, des essais à température plus élevée (au reflux du 1,2-dichloroéthane ou à 150°C pendant 5 minutes sous microondes dans le 1,2-dichloroéthane) ont conduit au même résultat. Enfin le diène **V-2f** ne réagit pas dans ces conditions réactionnelles, ni au reflux du 1,2-dichloroéthane.

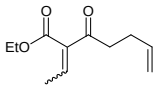
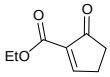
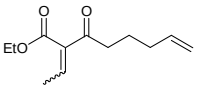
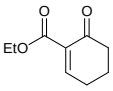
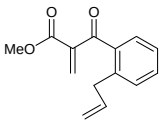
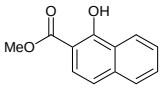
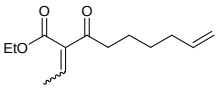
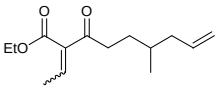
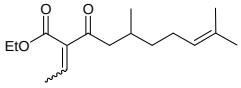
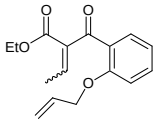
	Précurseurs V-2	Produits V-3	Durée	Rdt
a			30 min	82%
b			4 h	62%
c			3 h	quantitatif
d		Produits de dimérisation	24 h	/
e		Produits de dimérisation	24 h	/
f		Aucune réaction	24 h	/
g		Produits de dimérisation	24 h	/

Tableau 9

Les résultats obtenus avec les diènes **V-2d-f** nous permettent de proposer un mécanisme pour cette réaction. L'absence de réactivité lorsque l'oléfine riche possède un *gem* diméthyle, alors qu'une dimérisation a lieu lorsque l'oléfine est terminale implique que le premier carbène se forme sur cette liaison, puis que la cyclisation a lieu sur l'oléfine doublement désactivée (***Fig 195***). La formation initiale d'un carbène sur cette dernière serait trop défavorisée pour avoir lieu.

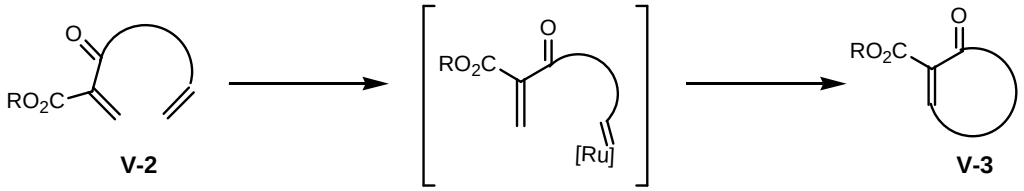


Fig 195 ***Mécanisme proposé pour la métathèse cyclisante***

III. Synthèse de lactones et lactames α,β-insaturés

Nous nous sommes ensuite tournés vers la synthèse de lactones et de lactames.

III.1. Synthèse des précurseurs

Les précurseurs ont été préparés à partir de la 2,2,6-triméthyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one. Celle-ci réagit avec différents alcools ou amines protégées[150] pour donner les β-cétoesters ou β-cétoamides correspondants, avec de bons rendements pour les alcools, modestes pour les amines protégées (***Fig 196***).[151] Ensuite les produits obtenus sont engagés dans une condensation de Knoevenagel avec l'acétaldéhyde, et les diènes sont isolés, encore une fois avec de bons rendements pour les précurseurs de lactones et des rendements moyens pour les précurseurs de lactames. Notons que les diènes **V-5f**, **V-5g**, **V-5h** sont obtenus sous forme d'un seul diastéréoisomère, ce qui est certainement lié à l'encombrement stérique créé par le groupement carbamate porté par l'azote. Nous avons supposé que les doubles liaisons formées possèdent la géométrie *E*.

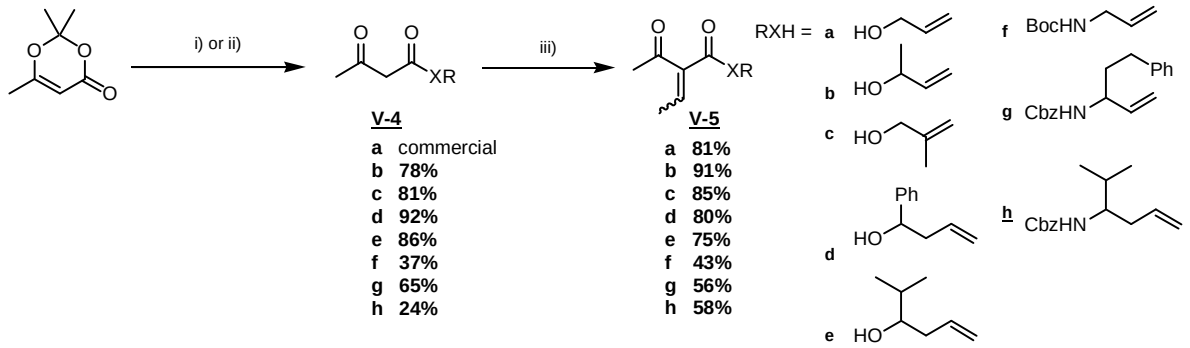


Fig 196 ***Synthèse des diènes V-5. i) 2,2,6-trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (1 eq), a-f (1 eq), xylène, reflux, 30 min. ii) 2,2,6-trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-one (2 eq), g ou h (1 eq), toluène, reflux, 16-24 h. iii) acétaldéhyde (4.5 eq), $TiCl_4$ (1.8 eq), pyridine (3.5 eq), THF, 0°C à 20°C, 16h.***

---

[150] L'amine **g** a été décrite : Petrini, M.; Mecozzi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970-8972. La synthèse de l'amine **h** est décrite dans la partie expérimentale.

[151] (a) Clemens, R. J.; Hyatt, J. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 24312435. (b) Skerry, P. S.; Swain, N. A.; Harrowven, D. C.; Smyth, D.; Bruton, G.; Brown, R. C. D. *Chem. Commun.* **2004**, 1772-1773. (c) Cook, G. R.; Sun, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2481-2484.

III.2. Résultats de métathèse

Des essais préliminaires avec le diène **V-5a** dans la réaction de métathèse dans les conditions décrites précédemment a donné des résultats fort décevants. Nous avons tenté de les améliorer en conduisant la réaction à concentration plus diluée (0.01M), dans le toluène à 60°C et à 110°C, en présence de tétraisopropylate de titane (connu pour améliorer les rendements des réactions de métathèse de substrats comportant des groupements carbonyles[152]), en présence de 10 mol % de catalyseur de Grubbs II ou en utilisant le catalyseur de Hoveyda-Grubbs. Aucun de ces essais n'a malheureusement permis d'augmenter les rendements obtenus. Nous avons donc retenu pour la suite les conditions utilisées initialement.

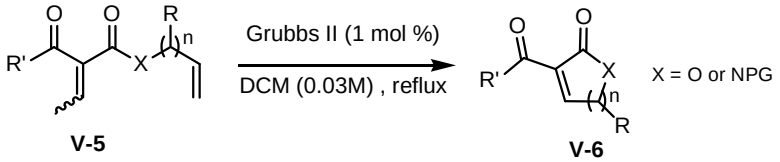
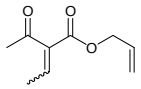
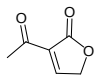
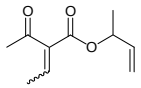
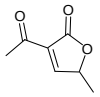
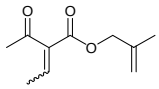
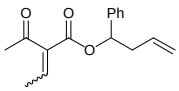
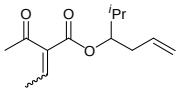
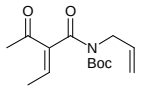
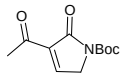
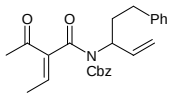
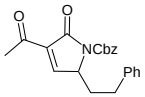
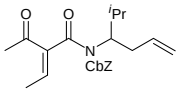


Fig 197 ***Formation de lactones et lactames α,β-insaturés***

Les dérivés non substitués **V-5a** et **V-5f** mis dans les conditions réactionnelles décrites ci-dessus (***Fig 197***) conduisent à la formation d'un mélange de produits contenant des traces de produit cyclisés et une majorité de dimères. Seuls les précurseurs de γ-lactones **V-5b** et de γ-lactames **V-5g** substitués en C5 ont conduit à un mélange où le produit cyclisé était clairement identifiable sur les spectres RMN du brut réactionnel. Cependant ces produits sont extrêmement sensibles car ils se dégradent sur silice, et semblent polymériser lors de l'évaporation des solvants. Ils n'ont donc pas été purifiés.

[152] Fürstner, A.; Langermann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.

	Précurseurs V-5	Produits V-6	Durée	Rdt
a			24 h	traces [a]
b			3 h	70%[a]
c		Pas de réaction	3 h	/
d		Produits de dimérisation	24 h	/
e		Produits de dimérisation	24 h	/
f			24 h	traces [a]
g			19 h	30% [a]
h		Produits de dimérisation	24 h	/

[a]:rendements calculés d'après les spectres RMN du brut réactionnel

Tableau 10

Les dérivés d'alcools homoallyliques **V-5d** et **V-5e** n'ont conduit qu'à des produits de dimérisation, même lorsque la réaction a été conduite dans le 1,2-dichloroéthane sous microondes à 150°C pendant 5 minutes. Il en est de même avec le dérivé de l'amine homoallylique **V-5h**.

Notons que le diène **V-5c**, dont l'oléfine terminale est *gem*-disubstituée n'est pas réactif. Le mécanisme proposé plus haut (***Fig 195***) explique ce résultat car la formation d'un carbène *gem*-disubstitué est peu favorable. Aucune des oléfines de la molécule n'est dans ce cas réactive vis-à-vis du catalyseur de Grubbs de deuxième génération.

Notre réaction de métathèse cyclisante ne paraît pas convenir à la synthèse de lactones et lactames α,β-insaturés. La différence de réactivité entre les diènes carbonés et les diènes possèdant un lien ester ou amide est surprenante. Il serait peut-être possible d'expliquer ces résultats en terme de cinétique de réactions : la vitesse d'homométathèse est certainement beaucoup plus rapide dans le cas des esters et des amides, et la métathèse cyclisante n'a pas le temps de se produire.

IV. Métathèse ène-yne cyclisante

IV.1. Métathèse ène-yne simple

Comme les oléfines d'énones substituées en α par un groupement ester se sont révélées de bons partenaires pour la formation de cyclopenténones et de cyclohexénones, il nous a semblé intéressant d'explorer leur réactivité dans la métathèse ène-yne cyclisante. En effet, cela donnerait accès à une nouvelle famille de diènes cycliques appauvris en électrons.

Le précurseur **V-7** a été synthétisé par une condensation de Knoevenagel de l'acétaldéhyde sur le 2-éthylidène-3-oxohept-6-ynoate d'éthyle[153] avec 85% de rendement.

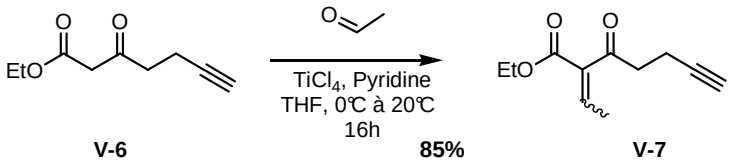


Fig 198 ***Synthèse du précurseur ène-yne***

Lorsque l'ène-yne **V-7** a été mise en réaction dans les conditions précédemment mises au point, seul le produit de départ a été récupéré. Nous avons donc décidé de tester la réaction au reflux du 1,2-dichloroéthane pour augmenter la température réactionnelle, mais encore une fois aucune conversion n'a eu lieu. Nous avons alors travaillé sous atmosphère d'éthylène, car il a été démontré que cela permettait d'augmenter les taux de conversion des métathèses ène-yne.[154] En effet dans ces conditions, le diène **V-8** résultant d'une métathèse croisée avec l'éthylène se forme. Nous avons également essayé de conduire la réaction sous atmosphère d'argon en présence de tétraisopropylate de titane. Cette fois encore la formation du diène **V-8** est observée, mais avec une très faible conversion.

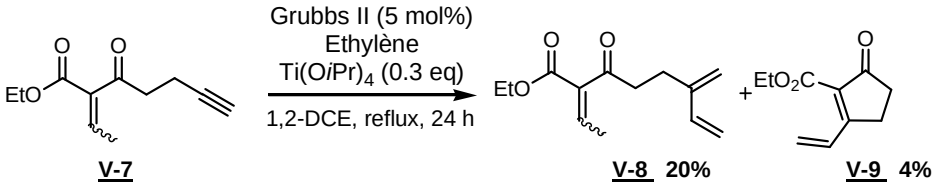


Fig 199 ***Métathèse ène-yne cyclisante dans les conditions optimisées***

C'est enfin sous atmosphère d'éthylène et en présence de tétraisopropylate de titane au reflux du 1,2-dichloroéthane que nous avons pu isoler le diène cyclique **V-9**. Cependant il s'agit du produit minoritaire (4%), le diène **V-8** restant le produit majoritaire.

Cette réaction de métathèse ène-yne est difficile à effectuer. Il semble en effet probable que le premier carbène se forme sur l'alcyne. Ensuite la cyclisation sur l'oléfine doublement

---

[153] Hayakawa, K.; Yodo, M.; Kanematsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6735-6740.

[154] Lloyd-Jones, G. C.; Margue, R. G.; De Vries, J. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7442-7447 et références citées.

désactivée semble particulièrement difficile, puisqu'on observe une compétition avec la métathèse croisée avec l'éthylène. Par ailleurs, il semblerait que le diène **V-8** ne soit pas réactif vis-à-vis de la métathèse, puisqu'on n'observe la formation d'aucun produit de cyclisation lorsque le diène **V-8** est remis dans les conditions de la réaction de métathèse (reflux du dichlorométhane en présence de 1 mol% de catalyseur de Grubbs II).

IV.2. Métathèse relais – métathèse ène-yne cyclisante

a. Principe

Une solution pour forcer la cyclisation à se produire serait la formation du carbène initial sur l'oléfine doublement désactivée, qui implique un mécanisme inverse ène puis yne. Cependant, nous avons déjà vu que le carbène ne se forme pas du tout sur ce type d'oléfine. Nous avons donc envisagé de mettre en place un motif qui permettrait une réaction en cascade métathèse relais – métathèse ène-yne cyclisante.[155] Cette stratégie repose sur l'idée que, bien que difficile à former en premier lieu, un carbène encombré ou désactivé peut être obtenu par une réaction intramoléculaire. Ainsi, le diène **HO1** n'est pas réactif vis-à-vis de la réaction de métathèse car les deux oléfines présentent un encombrement stérique important (***Fig 200***). Cependant, le substrat **HO2**, qui possède une chaîne allongée porteuse d'une oléfine terminale, peut subir la formation d'un premier carbène sur cette oléfine (intermédiaire **HO3**). Puis ce carbène réagit intramoléculairement pour former le carbène encombré **HO4**, impossible à former directement, ainsi qu'une molécule de cyclopentène volatile. Enfin, le carbène **HO4** cyclise pour conduire au cyclopentène **HO5**.

[155] (a) Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Tennakoon, M. A.; Wang, J.; Zhao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210-10211. (b) Wallace, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1912-1915. Pour des exemples récents d'utilisation de la métathèse relais en synthèse : (c) Crimmins, M. T.; Zhang, Y.; Diaz, F. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2369-2372. (d) Dudley, G. B.; Engel, D. A. ; Ghiviriga, I. ; Lam, H. ; Poon, K. W. ; Singletary, J. A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2369-2372.

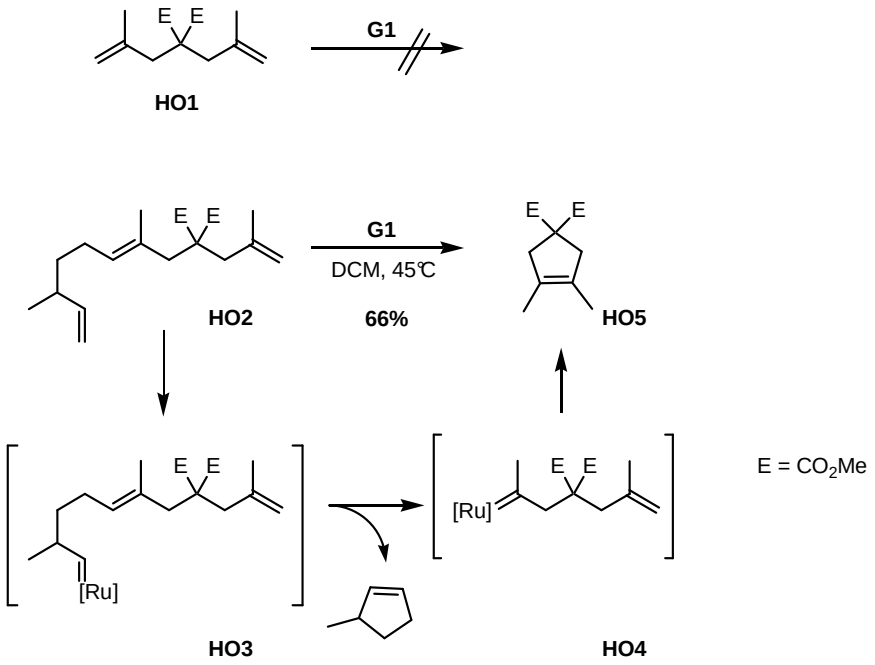


Fig 200 ***Principe de la métathèse relais décrit par Hoye***

De même, cette stratégie permet de former des carbènes pauvres en électrons même avec le catalyseur de Grubbs de première génération (***Fig 201***), alors que nous avons vu précédemment que seuls les catalyseurs de seconde génération étaient capables de réagir avec des vinyl cétones (§ I.2).

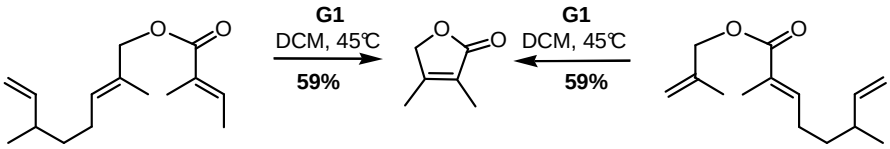


Fig 201 ***Synthèse de cyclopentènone avec le catalyseur de Grubbs I***

Un exemple d'application de cette stratégie à la synthèse de la (+)-déhydro-*épi*-déoxy-artéannuine par Dudley *et al* démontre la puissance de cet outil (***Fig 202***).

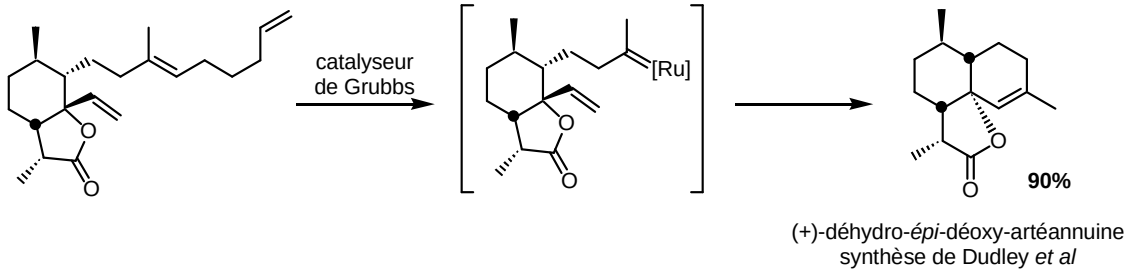


Fig 202 ***Exemple d'utilisation de cascade métathèse relais – métathèse cyclisante en synthèse***

b. Application à notre substrat

Nous avons appliqué cette stratégie afin d'augmenter le rendement de formation du diène cyclique **V-9**.

Le diène-yne **V-10** a donc été synthétisé par une condensation de Knoevenagel avec l'hex-5-ènal[156] sur le β-cétoester **V-6** (***Fig 203***).

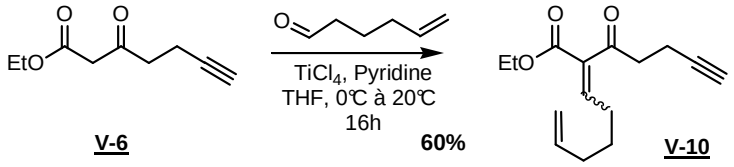


Fig 203 ***Synthèse du diène-yne V-10***

Cependant les essais de métathèse conduits jusqu'à présent ne permettent que de récupérer les produits de départ avec éventuellement des traces du produit métathèse croisée avec l'éthylène (***Fig 204***).

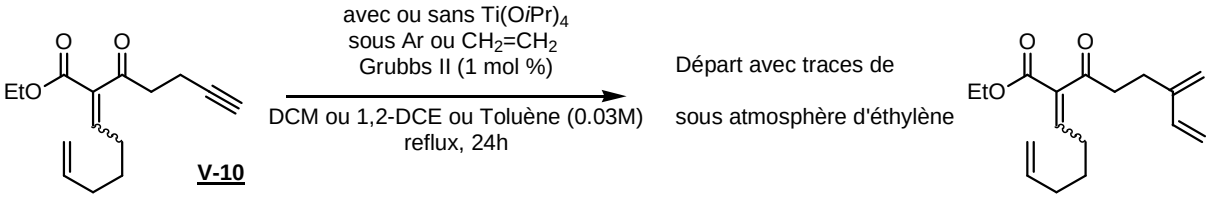


Fig 204 ***Conditions de métathèse relais – métathèse cyclisante***

L'absence apparente de réactivité de la chaîne mise en place pour la métathèse relais est surprenante. Il semble que dans ce cas l'alcyne terminal soit plus réactif que l'oléfine terminale. Une solution serait peut-être de le substituer par un groupement TMS ou alkyle. Malheureusement le temps nous a manqué pour tester cette idée.

V. Conclusion

Une nouvelle application de la métathèse cyclisante permettant d'accéder au motif α-carbalcoxyénone cyclique a été développée. Elle permet de former de manière très efficace des cycloalcénones à 5 ou 6 chaînons, et les diènes précurseurs sont faciles d'accès.

L'utilité de cette méthode a été démontrée par plusieurs applications synthétiques. Le cycle A de l'acide hexacyclinique a ainsi été synthétisé avec de bons rendements à partir du diène précurseur, même en présence de substituants encombrants (***Fig 205***).

[156] Fraunhoffer, K. J.; Bachovchin, D. A.; White, M. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 223-226.

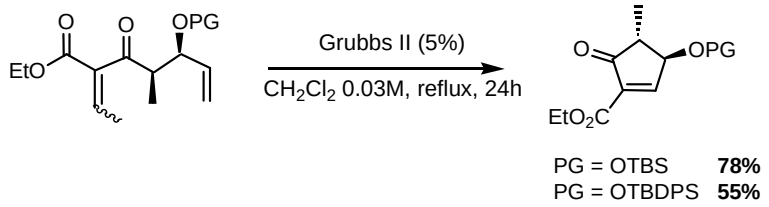


Fig 205 ***Application à la synthèse du cycle A de l'acide hexacyclinique***

Enfin une séquence réactionnelle métathèse cyclisante/Diels-Alder donne accès au β-cétoester bicyclique **IV-18** dans des conditions très douces (***Fig 206***).

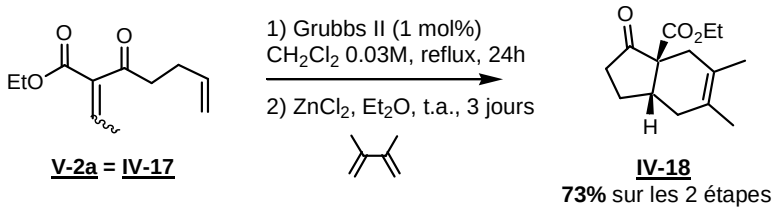


Fig 206 ***Synthèse du β-cétoester bicyclique IV-18***

Conclusion

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons exploré diverses voies de synthèse du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique.

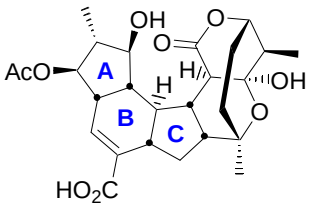


Fig 207 ***Acide hexacyclinique***

Dans un premier temps nous avons mis au point une synthèse rapide et efficace de 2 précurseurs du cycle A (***Fig 208***). Les deux centres asymétriques sont introduits par une réaction d'aldolisation diastéréosélective. L'étape clé est une nouvelle réaction de métathèse cyclisante.

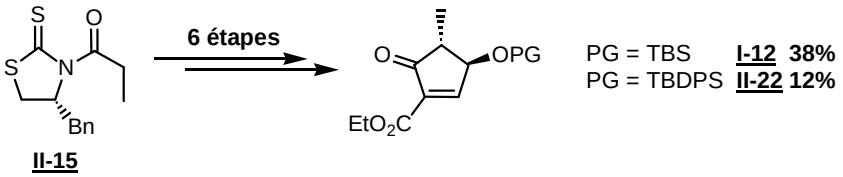


Fig 208 ***Synthèse de 2 précurseurs du cycle A de l'acide hexacyclinique***

Puis nous avons suivi un premier chemin synthétique dont les étapes clés sont une addition de Michael hautement diastéréosélective avec un énolate tricyclique ponté, et une cyclisation radicalaire initiée par l'acétate de manganèse (III). Ces deux réactions nous permettent d'introduire trois nouveaux centres asymétriques sur la molécule. Après une optimisation préalable de l'addition de Michael sur un modèle racémique, cette voie nous a permis de synthétiser le composé polycyclique **I-10** (***Fig 209***).

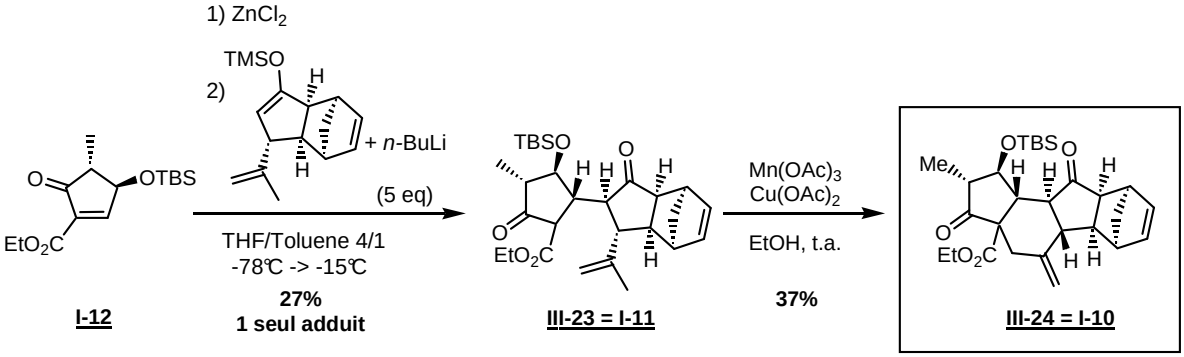


Fig 209 ***Principaux résultats de la première voie de synthèse***

Face aux rendements peu élevés que nous avons obtenus pour les étapes présentées ci-dessus, nous nous sommes alors tournés vers l'emploi de l'énolate moins encombré **IV-3** (***Fig 210***). En employant la même stratégie nous avons pu isoler l'acide polycyclique **IV-23**. Notons que l'optimisation de l'étape de cyclisation radicalaire nous a conduit à employer le 2,2,2-

trifluoroéthanol comme solvant de cette réaction, ce qui constitue à notre connaissance une première.

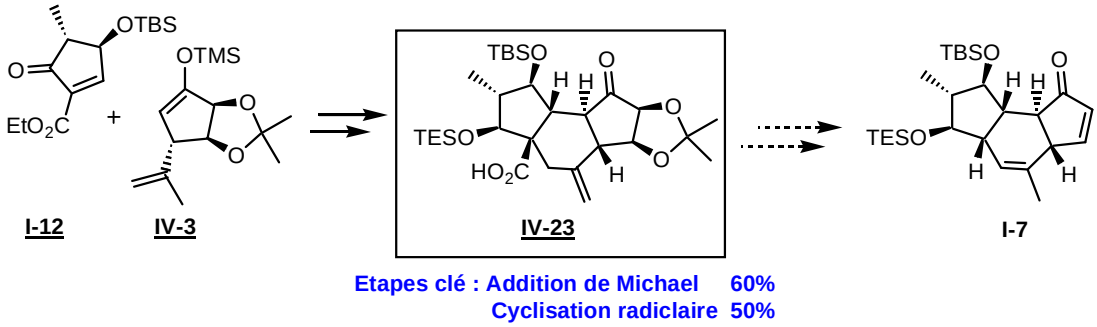


Fig 210 ***Principaux résultats de la seconde voie de synthèse***

Nous avons alors testé l'étape suivante, une décarboxylation de Barton, sur le composé modèle **IV-19** (***Fig 211***). Le produit réduit **IV-20** a ainsi été isolé, démontrant la viabilité de notre voie de synthèse.

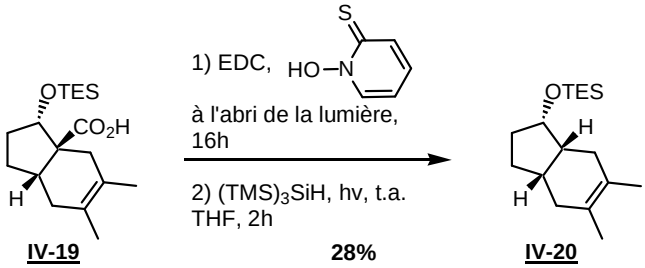


Fig 211 ***Validation de l'étape de décarboxylation radicalaire sur un modèle bicyclique***

Au cours de la synthèse du cycle A de l'acide hexacyclinique, nous avons développé une nouvelle méthodologie permettant d'accéder au motif α-carbalcoxyénone cyclique. Elle permet de former de manière très efficace des cycloalcénones à 5 ou 6 chaînons à l'aide d'une réaction de métathèse cyclisante impliquant une oléfine doublement désactivée par un groupement carbonylé (***Fig 212***).

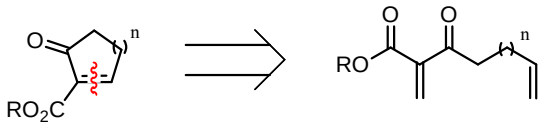


Fig 212 ***Nouveaux substrats de métathèse cyclisante***

L'utilité de cette méthodologie a été démontrée par plusieurs applications synthétiques. Les deux précurseurs du cycle A de l'acide hexacyclinique ont ainsi été synthétisés avec de bons rendements, même avec un substituant encombrant tel que le groupement OTBDPS. De même, associée à une réaction de Diels Alder, cette méthodologie permet de synthétiser en peu d'étapes des bicycles fonctionnalisés tels que le composé **IV-18**, précurseur de **IV-19** (***Fig 211***).

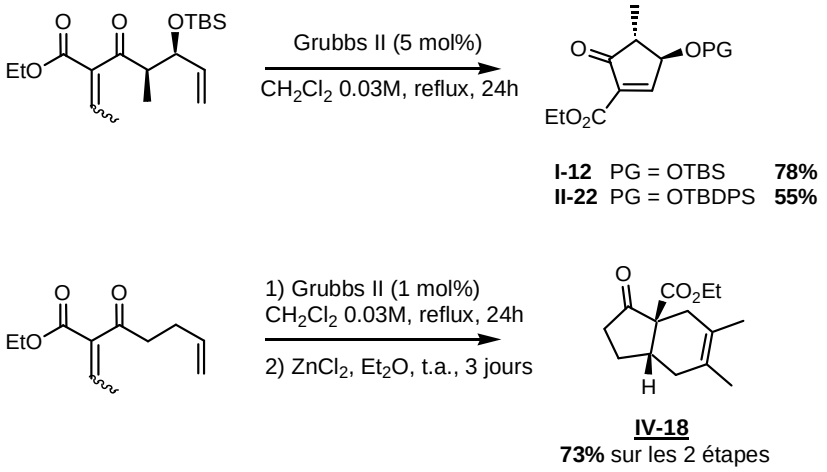


Fig 213 ***Applications synthétiques de notre nouvelle méthodologie de métathèse***

Partie expérimentale

GENERAL

Physical Data and Spectroscopic Measurements

^{1}H NMR spectra were recorded on a BRUKER AM 400 (400 MHz) or on a BRUKER Avance 400 (400 MHz) instruments. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform (7.27 ppm). Data are reported as follows: δ, chemical shift; multiplicity (recorded as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; quint, quintuplet and m, multiplet), coupling constants (J in Hertz, Hz), integration and assignment (aromatic, ar).

^{13}C NMR spectra were recorded on the same instruments at 100.6 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from the central peak of deuterochloroform (77.16 ppm). Assignments were obtained using J-mod experiments, and when necessary, COSY and HSQC experiments.

Infrared spectra (IR) were obtained on a PERKIN-ELMER FT 1600 instrument and are reported in terms of frequency of absorption (ν, cm^{-1}) using NaCl cells (solution of the product in CH_2Cl_2).

Mass spectra (MS) were obtained on a HEWLETT-PACKARD HP 5989B spectrometer *via* either direct injection or GC/MS coupling with a HEWLETT-PACKARD HP 5890 chromatograph. Ionization was obtained either by electron impact (EI) or chemical ionisation with ammonia (CI, NH_3). Mass spectrum data are reported as m/z.

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were performed on a JEOL JMS-Gcmate II, GC/MS system spectrometer. *Note* : For most compounds containing a TBS group, only the fragment corresponding to the loss of a ^{t}Bu group could be isolated.

Optical rotations were determined on a Perkin-Elmer 241-instrument operating at the D-line of Na and are reported as follows: $[\alpha]^{25}_{D}$: (g/10 mL, solvent).

Chromatography

Flash chromatography was performed using silica gel 60, 40-63 mesh.

Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on precoated plates of silica gel 60F 254. Visualisation was performed with a UV light then 7-10% ethanolic phosphomolybdic acid solution, anisaldehyde solution, ceric ammonium molybdate solution or vanillin / sulphuric acid followed by heating as developing agents.

- Anisaldehyde solution was prepared in 95% ethanol (950 mL) with p-anisaldehyde (26 mL), acetic acid (10.5 mL), concentrated sulphuric acid (35.5 mL) and stored at 4°C.
- Ceric ammonium molybdate was prepared in water (900 mL) with $Ce(SO_4).4H_2O$ (4.0 g), $MoNH_4$ (100 g) and concentrated sulfuric acid (100 mL).
- Vanillin solution was prepared in 95% ethanol (960 mL) with vanillin (15.2 g), concentrated sulfuric acid (12 mL) and stored at 4°C.
- $KMnO_4$ solution was prepared in water (300 mL) with KMnO4 (3.0 g), K_2CO_3 (20 g) and acetic acid (0.25 mL).
- Phosphomolybdic acid solution was prepared using phosphomolybdic acid hydrate (50 g) in absolute ethanol (1 L).

Purification of solvent and reagents

- Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et_2O) were distilled over sodium-benzophenone.
- Dichloromethane (DCM), dimethylsulfoxide (DMSO) and dimethylformamide (DMF) were distilled over calcium hydride.
- Methanol (MeOH) was distilled over magnesium.
- Toluene was kept on pre-activated 4 Å molecular sieves.
- Amines (triethylamine, pyridine, diisopropylamine, diisopropylethylamine, 2,6-lutidine and TMEDA) were distilled over potassium hydroxide.
- *N*-methylpyrrolidinone (NMP) was distilled over magnesium sulfate.
- Chlorotrimethylsilane (TMSCl) was distilled over calcium hydride.

Other reagents were used as provided by chemical companies.

General procedures

All air and/or water sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents using standard syringe-cannula/septa techniques. All corresponding glassware was carefully dried under vacuum with a flameless heat gun.

Yields refer to chromatographically and spectroscopically homogeneous materials, unless otherwise stated.

Titration of organometallic bases[157]

To a solution of 2,6-di-*tert*-butyl-4-cresol (200 mg, 0.91 mmol) and a catalytic pinch of fluorene in THF (4 mL) at 0°C was added the solution to be titrated with a syringe. The addition was stopped after the colorless mixture turned to orange.

Nomenclature

IUPAC nomenclature was used for all compounds (determined by Autonom Beilstein).

For the description of NRM spectra, when the IUPAC numbering is not followed, the numbering is indicated on the molecule.

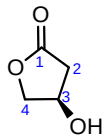
[157] Brown, C. A. *Synthesis* **1974**, 427-428.

ABBREVIATIONS

Boc	*tert*-Butyloxycarbonate
b.r.s.m.	based on recovered starting material
c	concentration
Cbz	benzyloxycarbonate
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DCM	dichloromethane
1,2-DCE	1,2-dichloroethane
DIBALH	diisobutylaluminum hydride
DMF	dimethylformamide
EDC	1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide
equiv	equivalent
IBX	*o*-iodobenzoic acid
K/Li HMDS	potassium/lithium bis(trimethylsilyl)amide
LDA	lithium diisopropylamide
Litt.	literature
M	$M.L^{-1}$
Mol. Wt.	molecular weight
m. p.	melting point
NOE	nuclear Overhauser effect
NMR	nuclear magnetic resonance
PE	petroleum ether
R_f	retention factor
TBS	*tert*-butyldimethylsilyl
TBDPS	*tert*-butyldiphenylsilyl
TMEDA	*N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine
THF	tetrahydrofuran

I. Synthèse de l'accepteur de Michael précurseur du cycle A

(*R*)-4-Hydroxydihydrofuran-2-one (II-5)



$C_4H_6O_3$
Mol. Wt.: 102.09

Dimethyl malate was prepared following the procedure described by Welch *et al*. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6325-6334.
To a solution of 14 g of D-(-)-malic acid (104 mmol) in 100 mL of MeOH was added dropwise at 0°C 24 mL of thionyl chloride (310 mmol, 3 equiv), and the solution was stirred overnight at room temperature. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM and washed with a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution. The organic phase was then dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to give 15.73 g (97 mmol, **93%**) of dimethyl malate as a yellow oil.
$\mathbf{R}_f$ 0.43 (1:1 petroleum ether/ethyl acetate). $[\alpha]_D^{25}$ -2.96 (*c* 1.35, $CHCl_3$).
II-5 was prepared following the procedure described by Hamada *et al*. *Tetrahedron* **1996**, *58*, 8297-8306.
To a solution of 15.73 g of dimethyl malate (97 mmol) in 300 ml of THF under argon was added dropwise 12 mL (130 mmol, 1.3 equiv) of borane dimethylsulfide complex and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Then 180 mg (4.8 mmol, 0.05 equiv) of sodium borohydride was added to the solution and the resulting mixture was stirred for an additional 30 min, followed by the careful addition of 60 mL of MeOH. The mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was dissolved in 140 mL of DCM and treated with 10 mL of trifluoroacetic acid at room temperature for 3 days. The mixture was then concentrated *in vacuo* and purified by column chromatography (PE/AcOEt 2:3) to afford 6.57 g (64 mmol, **66%**) of the lactone **II-5** as a pale yellow oil.

$\mathbf{R}_f$ 0.3 (2:3 PE/AcOEt)

$[\alpha]_D^{25}$ + 79.7 (*c* 1.26, $CHCl_3$) (litt. : $[\alpha]_D^{25}$ - 80.2 (*c* 3.0, EtOH) for the antipode[158])

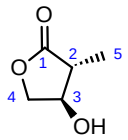
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.50-2.57 (m, 1H, H^2), 2.76 (dd, J^3 = 17.9 Hz, J^2 = 6.1 Hz, 1H, $H^{2'}$), 4.31 (dd, *J* = 10.3 Hz, 1H, H^4), 4.43 (dd, J^3 = 10.3 Hz, J^2 = 4.5 Hz, 1H, $H^{4'}$), 4.68-4.72 (m, 1H, H^3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 37.9 (C^2), 67.6 (C^4), 76.2 (C^3), 176.5 (C^1).

MS (CI, NH_3) *m/z* 120 (MNH_4+).

[158] Hamada, Y.; Yokokawa, F.; Kabeya, M.; Hatano, K.; Kurono, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1996**, *58*, 8297-8306.

(*3R,4R*)-4-Hydroxy-3-methyldihydrofuran-2-one (II-4)



$C_5H_8O_3$
Mol. Wt.: 116.12

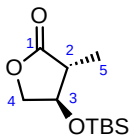
II-4 was prepared following the procedure described by Shioiri *et al. Tetrahedron* **1996**, *58*, 8297-8306.
To a solution of 22 mL (157 mmol, 4 equiv) of diisopropylamine in 140 mL of THF at -20°C under argon was added dropwise 130 mL of a 1.2 M solution of *n*-butyllithium in hexanes. The resulting solution was then allowed to warm to room temperature over 20 min, and then cooled down to -78°C. A solution of 4 g (39 mmol) of lactone **II-5** in 80 mL of THF was then added by cannula. After 1 h of stirring at -78°C, the resulting solution was transferred by cannula to a stirred, cooled (-78°C) solution of 61 mL (980 mmol, 25 equiv) in 250 mL of THF under argon. After 6 h of stirring at -78°C, the reaction was quenched with addition of 9 mL (157 mmol, 4 equiv) of glacial acetic acid, and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The resulting insoluble material was removed by filtration and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 1:1) afforded 1.38 g (12 mmol, **30%**, litt. 45%) of lactone **II-4** as a yellow oil.

R_f 0.43 (1:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.31 (d, J^3 = 7.4 Hz, 3H, H^5), 2.53-2.61 (m, 1H, H^2), 2.64 (bs, 1H, OH), 4.07 (dd, J^3 = 9.6 Hz, J^2 = 5.3 Hz, 1H, H^4), 4.26-4.30 (m, 1H, H^3), 4.46 (dd, J^3 = 9.6, J^2 = 6.0, 1H, $H^{4'}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.0 (C^5), 43.4 (C^2), 72.6 (C^3), 74.1 (C^4), 178.4 (C^1).

(*3R,4R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-3-methyldihydrofuran-2-one (II-6)



$C_{11}H_{22}O_3Si$
Mol. Wt.: 230.38

II-6 was prepared following a procedure described by Shioiri *et al. Tetrahedron* **1996**, *58*, 8297-8306. The antipode has already been synthesized by Koert *et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2063-2066.
To a solution of 1.38 g (11.9 mmol) of lactone **II-4** in 5 mL of DMF under argon was added 2 g (30 mmol, 2.5 equiv) of imidazole and then 3.56 g (24 mmol, 2 equiv) of *t*-butyldimethylsilyl chloride. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 week, and then quenched with 5 mL of MeOH. The reaction mixture was diluted with ether and washed with a saturated NH_4Cl aqueous solution. The organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 9:1) afforded 2.16 g (9.4 mmol, **79%**) of **II-6** as a yellow oil.
II-6 was also prepared using the following procedure. A stream of ozone was bubbled through a solution of **II-9** (90 mg, 0.22 mmol) in DCM (7.5 mL) under argon at -78°C until the reaction mixture turned blue. Then ozone was replaced by argon, and 34 mg (0.88 mmol, 4 equiv) of sodium borohydride and 2.5 mL of MeOH were added when the solution turned

clear. The reaction mixture was allowed to warm to 0°C and stirred for 2 h at this temperature. The reaction mixture was then quenched by addition of satured aqueous NH_4Cl. It was extracted with DCM and the organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 9:1) afforded 32 mg (0.14 mmol, **63%**) of **II-6** as a yellow oil.

R_f 0.3 (9:1 PE/Et_2O)

$[\alpha]_D^{25}$ + 37.3 (*c* 1.73, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.09 (s, 3H, Si-CH_3), 0.11 (s, 3H, Si-CH_3), 0.091 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.28 (d, J^3 = 7.4 Hz, 3H, H^5), 2.51 (quint, J^3 = 7.3 Hz, 1H, H^2), 3.93 (dd, J^2 = 9.0 Hz, J^3 = 6.2 Hz, 1H, H^4), 4.14-4.19 (m, 1H, H^3), 4.36 (dd, J^2 = 9.0 Hz, J^3 = 6.2 Hz, 1H, $H^{4'}$).

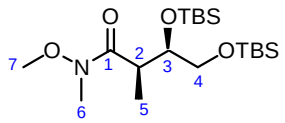
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.3 (Si-CH_3), 12.8 (C^5), 18.0 (Si-Cq), 25.7 (C(CH_3)$_3$), 43.5 (C^2), 72.6 (C^4), 74.8 (C^3), 177.9 (C^1).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2955, 2930, 2898, 2858, 1784, 1472, 1391, 1361, 1345, 1254, 1210, 1173, 1129, 1100, 1041, 1025, 1002.

MS (CI, NH_3) *m/z* 231 (MH+), 248 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_7H_{13}O_3Si$: 173.0634, found: 173.0633.

(*2R,3R*)-3,4-Bis(*tert*-butyldimethylsiloxy)-*N*-methoxy-2,*N*-dimethylbutyramide (II-3)



$C_{19}H_{43}NO_4Si_2$
Mol. Wt.: 405.72

II-3 was prepared following the procedure described by Shioiri *et* al. *Tetrahedron* **1996**, *58*, 8297-8306.
To a suspension of 3.15 g (30.3 mmol, 3 equiv) *N,O*-dimethoxyhydroxylamine hydrochloride in 40 ml of DCM at -10°C was added cautiously 15.2 ml of a 2.0 M solution (31.2 mmol, 3.1 equiv) of trimethylaluminium in hexane. The resulting colourless solution was stirred at room temperature for 30 min and recooled to 0°C. 2.4 g of lactone **II-6** (10.4 mmol) in solution in 12 ml of DCM was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by careful addition of 25 mL of a 1M aqueous $KHSO_4$ solution, and the mixture was then extracted three times with ether. The organic extracts were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in vacuo* to give a pale yellow oil, which was used for the next step without further purification. To a solution of the crude alcohol in 4.2 mL of DMF under argon was added 1.77 g (26 mmol, 2.5 equiv) of imidazole and then 3.14 g (21 mmol, 2 equiv) of *t*-butyldimethylsilyl chloride. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, and then quenched with 10 mL of methanol. The reaction mixture was diluted with ether and washed with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 9:1) afforded 2.64 *g* (6.5 mmol, **63% over 2 steps**) of **II-3** as a pale oil.
II-3 was also prepared using the following procedure. A stream of ozone was bubbled through a solution of **II-8** (505 mg, 1.8 mmol) in a 3/1 mixture of DCM/ MeOH (80 mL) under argon at -78°C until the reaction mixture turned blue. Then ozone was replaced by

argon, and 670 mg (18 mmol, 10 equiv) of sodium borohydride was added when the solution turned clear. The reaction mixture was allowed to warm to 0°C and stirred for 1 h at this temperature. The reaction mixture was then quenched at 0°C by addition of 1 mL of satured aqueous NH_4Cl. It was then diluted with water and extracted with DCM. The organic extracts were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in vacuo*. This crude material was then diluted in DMF (0.7 mL) under argon, and 300 mg (4.4 mmol, 2.5 equiv) of imidazole and 530 mg (2 equiv, 3.5 mmol, M = 150.73) of *t*-butyldimethylsilyl chloride were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 h, and then quenched with 10 mL of MeOH. The reaction mixture was extracted with ether and washed with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 9:1) afforded 460 mg (1.1 mmol, **65% over 2 steps**) of **II-3** as a pale oil.

R_f 0.13 (95:5 PE/Et_2O)

$[\alpha]_D^{25}$ + 3.49 (*c* 2.29, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.04 (s, 3H, Si-CH_3), 0.05 (s, 3H, Si-CH_3), 0.06 (s, 3H, Si-CH_3), 0.07 (s, 3H, Si-CH_3), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 0.90 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.14 (d, J^3 = 7.0 Hz, 3H, H^5), 3.07-3.17 (m, 1H, H^2), 3.17 (s, 3H, H^7), 3.51 (dd, J^3 = 10.4 Hz, J^2 = 5.5 Hz, 1H, H^4), 3.58 (dd, J^3 = 10.4 Hz, J^2 = 4.7 Hz, 1H, $H^{4'}$), 3.69 (s, 3H, H^6), 3.97 (dd, J^3 = 11.1 Hz, J^3 = 5.7 Hz, 1H, H^3).

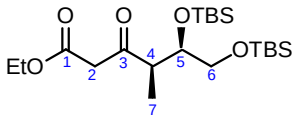
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -5.3 (Si-CH_3), -4.7 (Si-CH_3), -4.1 (Si-CH_3), -3.4 (Si-CH_3), 13.1 (C^5), 18.3 (Si-Cq), 18.6 (Si-Cq), 25.9 (C(CH_3)$_3$), 26.1 (C(CH_3)$_3$), 33.3 (C^7), 38.4 (C^2), 61.4 (C^6), 66.1 (C^4), 74.1 (C^3), 176.4 (C^1).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2955, 2929, 2886, 2857, 1786, 1666, 1472, 1411, 1387, 1361, 1255, 1129, 1091, 1033, 1003.

MS (CI, NH_3) *m/z* 407 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{19}H_{43}NO_4Si_2$: 405.27307, found: 405.27363.

Ethyl (*4R,5R*)-5,6-Bis-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-4-methyl-3-oxohexanoate (II-2)



$C_{21}H_{44}O_5Si_2$
Mol. Wt.: 432.74

II-2 was prepared following the procedure described by and Ikeda *et al. Tetrahedron* **1999**, *55*, 7461-7470.
To a solution of 2.46 g (6.0 mmol) of **II-3** in 65 mL of THF under argon at -78°C was added dropwise 19 mL of a 1.0 M solution of DIBALH in hexanes (19 mmol, 3 equiv). After the mixture was stirred for 3 h, 10 mL of AcOEt and then 20 mL of a 10% aqueous Na,K-tartrate solution were added. The reaction mixture was extracted three times with ether. The organic extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 9:1) afforded 1.81 g (5.2 mmol, **86%**) of the corresponding aldehyde as a pale oil.

A solution of 2.29 g (6.6 mmol) of aldehyde in 10 mL of DCM was added to a suspension of 1.7 mL of ethyl diazoacetate (17 mmol, 2 equiv) and 770 mg of $SnCl_2$ (4.1 mmol, 0.6 equiv) in 20 mL of DCM at room temperature under an argon atmosphere. The mixture was stirred for 3 days and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 96:4) afforded 2.77 g (6.4 mmol, **79%**) of **II-2** as a yellow oil.

R_f 0.53 (95:5 PE/Et_2O)

$[\alpha]_D^{25}$ -15.1 (*c* 3.45, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ β-ketoester form: 0.05 (s, 3H, Si-CH_3), 0.06 (s, 3H, Si-CH_3), 0.07 (s, 3H, Si-CH_3), 0.08 (s, 3H, Si-CH_3), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.11 (d, J^3 = 7.0 Hz, 3H, H^7), 1.28 (t, J^3 = 6.4 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.91 (dq, J^3 = 7.0 Hz, J^3 = 5.0 Hz, 1H, H^4), 3.44-3.57 (m, 3H, H^2 & $2H^6$), 3.63 (d, J^2= 15.8 Hz, 1H, H^2), 3.96 (td, J^3= 6.3 Hz, J^3= 5.0 Hz, 1H, H^5), 4.15-4.24 (m, 2H, OCH_2CH_3).

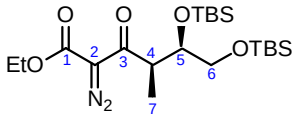
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ β-ketoester form and enol form: -5.4 & -5.3 & -5.3 & -5.2 & -5.0 & -4.8 & -4.2 & -4.1 (Si-CH_3), 10.5 & 11.4 (C^7), 14.3 & 14.6 (OCH_2CH_3), 18.2 & 18.2 & 18.4 & 18.5 (Si-Cq), 25.9 & 26.0 & 26.1 (C(CH_3)$_3$), 41.4 & 49.8 (C^4), 49.3 (C^2 β-ketoester form), 60.0 & 61.3 (OCH_2CH_3), 65.0 & 65.2 (C^6), 73.5 & 74.0 (C^5), 89.7 (C^2 enol form), 167.7 & 181.2 (C^1), 205.3 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2955, 2930, 2885, 2858, 1749, 1716, 1649, 1627, 1471, 1464, 1409, 1388, 1362, 1302, 1255, 1224, 1131, 1089, 1029, 1006.

MS (CI, NH_3) *m/z* 434 (MH+), 451 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{21}H_{44}O_5Si_2$: 432.27273, found: 432.27255.

Ethyl (*4R,5R*)-5,6-Bis-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2-diazo-4-methyl-3-oxohexanoate (II-1)



$C_{21}H_{42}N_2O_5Si_2$
Mol. Wt.: 458.74

II-1 was prepared following the procedure described by and Baum *et al. Org. Synth.* **1992**, *70*, 93-95.
To a solution of 2.77 g (6.4 mmol) of **II-2** in 30 mL of CH_3CN under argon at room temperature was added 2.0 g (8.3 mmol, 1.3 equiv) of 4-acetamidotosyl azide and 2.2 mL (16 mmol, 2.5 equiv) of triethylamine. The reaction mixture was stirred for 20 h, diluted with ether, washed with water and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 98:2) afforded 2.43 g (5.3 mmol, **83 %**) of **II-1** as a bright yellow oil.

R_f 0.5 (98:2 PE/AcOEt)

$[\alpha]_D^{25}$ - 16.35 (*c* 1.52, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.02 (s, 3H, Si-CH_3), 0.03 (s, 3H, Si-CH_3), 0.05 (s, 3H, Si-CH_3), 0.06 (s, 3H, Si-CH_3), 0.87 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.13 (d, J^3 =

7.0 Hz, 3H, H^7), 1.33 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 3.50 (dd, J^2 = 10.1 Hz, J^3 = 6.0 Hz, 1H, H^6), 3.61 (dd, J^2 = 10.1 Hz, J^3 = 5.2 Hz, 1H, H^6), 3.73-3.80 (m, 1H, H^4), 4.02 (dd, J^3 = 6.1 Hz, J^3 = 5.4 Hz, 1H, H^5), 4.24-4.35 (m, 2H, OCH_2CH_3).

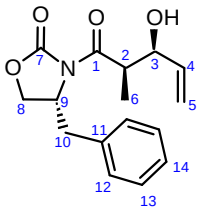
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -5.41 (Si-CH_3), -5.39 (Si-CH_3), -4.79 (Si-CH_3), -4.07 (Si-CH_3), 13.05 (C^7), 14.53 (OCH_2CH_3), 18.22 (Si-Cq), 18.53 (Si-Cq), 25.96 ($C(CH_3)_3$), 26.02 ($C(CH_3)_3$), 45.75 (C^4), 61.37 (C^6), 66.75 (OCH_2CH_3), 74.07 (C^5), 77.64 (C^2), 161.30 (C^1), 195.06 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2956, 2884, 2857, 2131, 1721, 1657, 1472, 1463, 1389, 1372, 1296, 1256, 1208, 1122, 1094, 1019.

MS (CI, NH_3) *m/z* 459 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{21}H_{42}N_2O_5Si_2$: 458.26323, found: 458.26324.

(*R*)-4-Benzyl-3-((*2R,3S*)-3-hydroxy-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-one (II-7)



$C_{16}H_{19}NO_4$
Mol. Wt.: 289.33

JT 182 was prepared following the procedure described by Evans *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.
To an ice-cold solution of 10 g (43 mmol) of (*R*)-4-benzyl-3-propionyloxazolidin-2-one in 170 mL of DCM was added dropwise 12 mL (56 mmol, 1.3 equiv) of freshly prepared dibutylboron triflate and then 14 mL (82 mmol, 1.9 equiv) of diisopropylethylamine at such a rate that the temperature of the reaction mixture stayed below 5°C. The resulting yellow solution was stirred at 0°C for 30 min, then cooled down to -78°C. 14 mL (215 mmol, 5 equiv) of freshly distilled acrolein was then added over 5 min. After stirring at -78°C for 1.5 h, the solution was warmed up to 0°C, and stirred for an additional hour at 0°C, quenched by addition of 60 mL of a pH = 7 buffered aqueous solution and 200 mL of MeOH. To this was slowly added 200 mL of a 2:1 MeOH/30% aqueous H_2O_2 solution in such a way to keep the internal temperature below 5°C. The volatiles were removed *in vacuo*. Water was added and the mixture was extracted 3 times with ether. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 3:1) afforded 8.44 g (29 mmol, **67%**) of the expected aldol adduct **II-7** as a white crystalline solid. The compound was diastereomerically pure according to NMR analysis.

R_f 0.32 (3:1 PE/AcOEt)

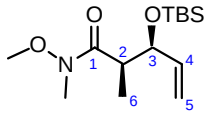
$[\alpha]_D^{25}$ -71.3 (*c* 1.6, $CHCl_3$), litt. for the antipode +92.6 (*c* 1.02, CH_2Cl_2)

All other spectroscopic data were identical to those previously described for the antipode.[159]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.26 (d, J^3 = 7.0 Hz, 3H, H^6), 2.83 (dd, J^2 = 13.4 Hz, J^3 = 9.4 Hz, 1H, H^{10}), 2.87 (bs, 1H, OH), 3.27 (dd, J^2 = 13.4 Hz, J^3 = 3.2 Hz, 1H, $H^{10'}$), 3.89 (qd, J^3 = 7.0 Hz, J^3 = 3.6 Hz, 1H, H^2), 4.19-4.27 (m, 2H, H^8 & $H^{8'}$), 4.51-4.57 (m, 1H, H^3), 4.65-4.76 (m, 1H, H^9), 5.24 (dt, J^{cis} = 10.6 Hz, J^{gem} = 1.5 Hz, 1H, H^{5cis}), 5.37 (dt, J^{trans} = 17.1 Hz, J^{gem} = 1.5 Hz, 1H, H^{5trans}), 5.86 (ddd, J^{trans} = 17.1 Hz, J^{cis} = 10.6 Hz, J^3 = 5.3 Hz, 1H, H^4), 7.21-7.39 (m, 5H, H^{Ar}).

MS (CI, NH_3) *m/z* 290 (MH+), 307 (MNH_4+).

(*2R,3S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-methylpent-4-enoate Methoxy Methyl Amide (II-8)



$C_{14}H_{29}NO_3Si$
Mol. Wt.: 287.47

II-8 was prepared following the procedure described by Evans *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1992,** *114*, 9434-9453.
To a suspension of 2.20 g (22.5 mmol, 3 equiv) of *N,O*-dimethoxyhydroxylamine hydrochloride in 15 ml of DCM at -10°C was added cautiously 11.3 ml of a 2.0 M solution (22.5 mmol, 3 equiv) of trimethylaluminium in toluene. The resulting colourless solution was stirred at room temperature for 1 h and recooled to 0°C. 2.17 g of the aldol adduct **II-7** (7.5 mmol) in 5 ml of DCM was added *via* cannula and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched by careful addition of a 1M aqueous HCl solution, diluted with ether and stirred for an additional 2 h. The mixture was then extracted three times with ether and washed with saturated aqueous NaCl. The organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 1:2) afforded 1.0 g (5.8 mmol, **77%**) of (*2R,3S*)-3-hydroxy-2-methylpent-4-enoate methoxy methyl amide as a colourless oil.

R_f 0.33 (1:2 PE/Et_2O)

$[\alpha]_D^{25}$ -38.5 (*c* 1.58, $CHCl_3$), litt. for the antipode +46.3 (*c* 1.38, CH_2Cl_2)

All other spectroscopic data were identical to those previously described for the antipode.[160]

To a solution of 750 mg (4.3 mmol) of (*2R,3S*)-3-hydroxy-2-methylpent-4-enoate methoxy methyl amide in 14 mL of DCM under an argon at -78°C were added dropwise 860 µL (7.4 mmol, 1.7 equiv) of 2,6-lutidine, and then 2 mL (8.7 mmol, 2 equiv) of *tert*-butyldimethylsilyl triflate. The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 min, then allowed to warm to room temperature. The reaction was quenched by addition of 3 mL of MeOH, and the reaction mixture was then diluted with saturated aqueous NaCl and extracted three times with DCM. The organic extracts were then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Column

[159] Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.

[160] Prunet, J.; Funel, J.-A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4555-4558.

chromatography on silica gel (PE/Et_2O 3:1) afforded 1.06 g (3.7 mmol, **86%**) of **II-8** as a colourless oil.

R_f 0.55 (3:1 PE/Et_2O)

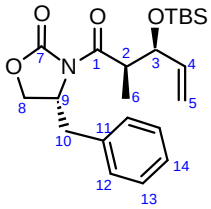
$[\alpha]_D^{25}$ -17.0 (*c* 1.66, $CHCl_3$) litt. for the antipode +14.7 (*c* 1.92, $CHCl_3$)

All other spectroscopic data were identical to those previously described for the antipode.[160]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.04 (s, 3H, Si-CH_3), 0.08 (s, 3H, Si-CH_3), 0.91 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.20 (d, J^3 = 6.8 Hz, 3H, H^6), 2.96-3.02 (m, 1H, H^2), 3.16 (s, 3H, $NOCH_3$), 3.67 (s, 3H, NCH_3), 4.21-4.25 (m, 1H, H^3), 5.06 (dd, J^{cis} = 10.6 Hz, J^{gem} = 1.4 Hz, 1H, H^{5cis}), 5.19 (dd, J^{trans} = 17.0 Hz, J^{gem} = 1.4 Hz, 1H, H^{5trans}), 5.83 (ddd, J^{trans} = 17.0 Hz, J^{cis} = 10.6 Hz, J^3 = 6.4 Hz, 1H, H^4).

MS (CI, NH_3) *m/z* 230 (M-*t*Bu+), 288 (MH+).

(*R*)-4-Benzyl-3-[(*2R,3S*)-3-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2-methylpent-4-enoyl]oxazolidin-2-one (II-9)



$C_{22}H_{33}NO_4Si$
Mol. Wt.: 403.59

To a solution of 2.96 g (10.2 mmol) of **II-7** in 34 mL of DCM under an argon atmosphere at -78°C was added dropwise 1.8 mL (15.4 mmol, 1.5 equiv) of 2,6-lutidine, and then 3.5 mL (15.4 mmol, 1.5 eq) of *tert*-butyldimethylsilyl triflate. The reaction mixture was stirred at -78°C for 30 min, then allowed to warm to room temperature. The reaction was quenched by addition of 2 mL of MeOH, and the reaction mixture was then diluted with saturated aqueous NH_4Cl and extracted three times with DCM. The organic extracts were then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 3:2) afforded 4.11 g (10.2 mmol, **quant.**) of **II-9** as a white solid.

R_f 0.55 (4:1 PE/AcOEt)

$[\alpha]_D^{25}$ -59.3° (*c* 1.3, $CHCl_3$)

m.p. 45°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.02 (s, 3H, Si-CH_3), 0.03 (s, 3H, Si-CH_3), 0.90 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.22 (d, J^3 = 6.9 Hz, 3H, H^6), 2.78 (dd, J^2 = 9.7 Hz, J^3 = 6.9 Hz, 1H, H^{10}), 3.29 (dd, J^2 = 13.3 Hz, J^3 = 3.2 Hz, 1H, $H^{10'}$), 3.94-4.03 (m,1H, H^2), 4.14-4.19 (m, 2H, H^8 & $H^{8'}$), 4.34 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H^3), 4.61 (tdd, J = 9.8Hz, J = 6.5Hz, J = 3.1Hz, 1H, H^9), 5.11 (d, J^{cis} = 10.5 Hz, 1H, H^{5cis}), 5.20 (d, J^{trans} = 17.2 Hz, 1H, H^{5trans}), 5.86 (ddd, J^{cis} = 10.5 Hz, J^{trans} = 17.0 Hz, J^3 = 6.5 Hz, 1H, H^4), 7.22-7.35 (m, 5H, H^{Ar}).

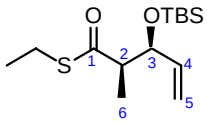
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -5.0 (Si-CH_3), -4.3 (Si-CH_3), 12.6 (C^6), 18.4 (Si-Cq), 25.9 (C(*C*H_3)$_3$), 37.9 (C^2), 44.2 (C^{10}), 55.8 (C^9), 66.1 (C^8), 75.3 (C^3), 115.9 (C^5), 127.5 &129.1 & 129.6 (5 CH^{Ar}), 135.5 (Cq^{Ar}), 139.4(C^4), 153.3 (C^1), 174.8 (C^7).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2956, 2930, 2857, 1782, 1699, 1462, 1383, 1288, 1252, 1210, 1196, 1088, 1029.

MS (CI, NH_3) *m/z* 404 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{22}H_{33}NO_4S$: 403.21789, found: 403.21954.

S-Ethyl (*2R,3S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-methylpent-4-enethiate (II-14)



$C_{14}H_{28}O_2SSi$
Mol. Wt.: 288.52

II-14 was prepared following the procedure described by Sorensen *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393-5407.
44 µL (0.6 mmol, 3 equiv) of ethanethiol was dissolved in 2 mL of THF under an argon atmosphere and cooled to -78°C. 310 µL (0.4 mmol, 2 equiv) of a 1.3 M solution of *n*-BuLi in hexanes was then added dropwise and the resulting mixture was stirred at this temperature for 10 min. A solution of 80 mg (0.2 mmol) of **II-9** in 1 mL of THF was then added by cannula. The cooling bath was then removed and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, diluted with ether, washed with a 1M aqueous NaOH solution and saturated aqueous NaCl. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 95:5) afforded 31 mg (0.11 mmol, **54%**) of **II-14** as a yellow oil.

R_f 0.76 (95:5 PE/Et_2O)

$[\alpha]_D^{25}$ -19.1 (*c* 1.26, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.01 (s, 3H, Si-CH_3), 0.04 (s, 3H, Si-CH_3), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.19 (d, J^3 = 7.0 Hz, 3H, H^6), 1.24 (t, J^3 = 7.4 Hz, 3H, SCH_2CH_3), 2.64-2.71 (m, 1H, H^2), 2.82-2.88 (m, 2H, SCH_2CH_3), 4.37 (dd, J^3 = 6.2 Hz, J^3 = 6.4 Hz, 1H, H^3), 5.10 (d, J^{cis} = 10.4 Hz, 1H, H^{5cis}), 5.19 (d, J^{trans} = 17.1 Hz, 1H, H^{5trans}), 5.80 (dt, J^{trans} = 17.0 Hz, J^{cis} = 10.4 Hz, J^3 = 6.4 Hz, 1H, H^4).

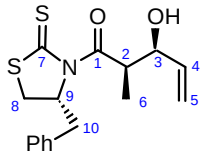
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.9 (Si-CH_3), -4.1 (Si-CH_3), 12.7 (C^6), 14.8 (SCH_2CH_3), 18.3 (Si-Cq), 23.3 (SCH_2CH_3), 22.0 (C(*C*H_3)$_3$), 55.3 (C^2), 75.4 (C^3), 115.8 (C^5), 139.3 (C^4), 201.8 (C^1).

IR (NaCl, cm^{-1}) 3340, 3974, 2391, 2832, 1667, 1454, 1417, 1381, 1330, 1271, 1089, 1049.

MS (CI, NH_3) *m/z* 289 (MH+), 306 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{10}H_{19}O_2SSi$: 231.08751, found: 231.08748.

(*2R,3S*)-1-((*R*)-4-Benzyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)-3-hydroxy-2-methylpent-4-en-1-one (II-16)



$C_{16}H_{19}NO_2S_2$
Mol. Wt.: 321.46

A solution of (*R*)-4-Benzyl-3-propionylthiazolidin-2-thione[161] (7.4 g, 28 mmol) in 200 mL of DCM was cooled to 0°C. $TiCl_4$ (3.1 mL, 28 mmol, 1 equiv) was slowly added, and the mixture was stirred for 5 min. TMEDA (4.2 mL, 28 mmol, 1 equiv) was added dropwise slowly. After complete addition, the mixture was stirred at 0°C for 20 min. The mixture was cooled to -78°C, and *N*-methyl-2-pyrrolidinone (2.7 mL, 28 mmol, 1 equiv) was added. The mixture was stirred for 10 min, followed by dropwise addition of freshly distilled acrolein (1.9 mL, 28 mmol, 1 equiv). The mixture was stirred for 1 h at -78°C, gradually warmed to 0°C, and stirred for 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and warmed to room temperature. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacu*o. Purification by flash chromatography (PE/AcOEt 8:2) afforded 3.4 g of starting material (13 mmol, **46%**) and 4.0 g of **II-16** as a bright yellow solid (12 mmol, **44%**, **82% b.r.s.m.**).

R_f 0.3 (8:2 PE/AcOEt)

$[\alpha]_D^{25}$ -184 (*c* 1.4, $CHCl_3$)

m.p. 55°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.23 (d, J^3 = 6.8 Hz, 3H, H^6), 2.58 (bs, 1H, OH), 2.88 (d, J^3 = 11.5 Hz, 1H, H^{10} or H^8), 3.02 (dd, J^2 = 13.2 Hz, J^3 = 10.6 Hz, 1H, H^{10} or H^8), 3.21 (dd, J^3 = 13.2 Hz, J^3 = 3.8 Hz, 1H, $H^{10'}$ or $H^{8'}$), 3.37 (ddd, J = 11.4 Hz, J = 7.2 Hz, J = 0.6 Hz, 1H, $H^{10'}$ or $H^{8'}$), 4.42-4.48 (m, 1H, H^3), 4.54 (dq, J = 6.8 Hz, J = 4.0 Hz, 1H, H^2), 5.19 (td, J^{cis} = 10.6 Hz, J^{gem} = 1.4 Hz, 1H, H^{5cis}), 5.24-5.34 (m, 2H, H^9 & H^{5trans}), 5.81 (ddd, J^{trans} = 17.1 Hz, J^{cis} = 10.6 Hz, J^3 = 5.4 Hz, 1H, H^4), 7.22-7.35 (m, 5H, H^{Ar}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 11.2 (C^6), 32.4 (C^8 or C^{10}), 36.9 (C^8 or C^{10}), 43.9 (C^2), 69.1 (C^9), 73.7 (C^3), 116.5 (C^5), 127.4 (C^{Ar}), 129.1 ($2C^{Ar}$), 129.6 ($2C^{Ar}$), 136.5 (Cq^{Ar}), 137.7 (C^4), 177.6 (C^7), 201.5 (C^1).

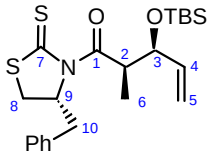
IR (NaCl, cm^{-1}) 1695, 1604, 1494, 1448, 1427, 1345, 1285, 1255, 1193, 1165, 1140, 1038.

MS (CI, NH_3) *m/z* 322 (MH+), 339 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{16}H_{19}NO_2S_2$: 321.0857, found: 321.0854.

[161] (a) Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775-777. (b) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902.

(*2R,3S*)-1-((*R*)-4-Benzyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)-3-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2-methylpent-4-en-1-one (II-17)



$C_{22}H_{33}NO_2S_2Si$
Mol. Wt.: 435.72

To a solution of 2.8 g (8.7 mmol) of **II-16** in 29 mL of DCM under an argon atmosphere at -78°C was added 1.8 mL (13 mmol, 1.5 equiv) of triethylamine followed by 3 mL (13 mmol, 1.5 equiv) of *tert*-butyldimethylsilyl triflate. The reaction was allowed to stir at -78°C for 1 h. It was quenched by addition of MeOH followed by addition of water. The reaction mixture was then diluted with DCM and extracted three times. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (PE/AcOEt 8:2) on silica gel yielded 3.39 g (7.8 mmol, **90%**) of **II-17** as a yellow oil.

R_f 0.85 (8:2 PE/AcOEt)

$[\alpha]_D^{25}$ -173 (*c* 1.1, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.02 (s, 3H, Si-CH_3), 0.04 (s, 3H, Si-CH_3), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.24 (d, J^3 = 6.7 Hz, 3H, H^6), 2.89 (d, J = 11.5 Hz, 1H, H^{10} or H^8), 3.05 (dd, J = 13.1 Hz, J = 10.8 Hz, 1H, H^{10} or H^8), 3.24-3.35 (m, 2H, H^{10} or/and H^8), 4.30-4.34 (m, 1H, H^3), 4.55-4.62 (m, 1H, H^2), 5.07-5.14 (m, 2H, H^9 and H^{5cis}), 5.18 (d, J^{trans} = 17.2 Hz, 1H, H^{5trans}), 5.86 (ddd, J^{trans} = 17.2 Hz, J^{cis} = 10.4 Hz, J^3 = 6.8 Hz, 1H, H^4), 7.25-7.39 (m, 5H, H^{Ar}).

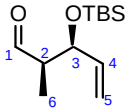
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.9 (Si-CH_3), -4.2 (Si-CH_3), 12.7 (C^6), 18.3 (Si-Cq), 25.9 (C(CH_3)$_3$), 32.4 (C^8 or C^{10}), 36.6 (C^8 or C^{10}), 46.0 (C^2), 69.7 (C^9), 76.5 (C^3), 115.9 (C^5), 127.3 (C^{Ar}), 129.0 (2C^{Ar}), 129.6 (2C^{Ar}), 136.8 (Cq^{Ar}), 139.4 (C^4), 176.4 (C^1), 201.3 (C^7).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2956, 2858, 1699, 1459, 1345, 1287, 1265, 1254, 1192, 1164, 1140, 1084, 1030.

MS (CI, NH_3) *m/z* 436 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{22}H_{33}NO_2S_2Si$: 435.1722, found: 435.1732.

(*2R,3S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-methylpent-4-enal (II-13)



$C_{12}H_{24}O_2Si$
Mol. Wt.: 228.40

76.4 mL (2 equiv) of a 1 M solution of DIBALH in hexanes was added to a solution of 16.6 g (38 mmol) of **II-17** in 380 mL of DCM at -78°C under an argon atmosphere. After 5 min, the bright yellow solution turned white and the reaction was quenched by addition of AcOEt. Then a 10% aqueous solution of Rochelle's salts was added and the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred until the organic phase was clear. It was then diluted with ether and extracted three times. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4,

filtered and concentrated *in vacu*o. Purification by flash chromatography (PE/AcOEt 98:2) yielded 7.58 g (33 mmol, **87%**) of **II-13** as a clear oil, and 6.07 g (29 mmol, **76%**) of (*R*)-4-benzylthiazolidin-2-thione as a light grey solid.

R_f 0.65 (95:5 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.04 (s, 3H, Si-CH_3), 0.06 (s, 3H, Si-CH_3), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.08 (d, J^3 = 7.0 Hz, 3H, H^6), 2.48 (ddq, J^3 = 7.0Hz, J^3 = 4.3 Hz, J^3 = 1.3 Hz, 1H, H^2), 4.54 (tdd, J^3 = 5.6 Hz, J^3 = 4.3 Hz, J^3 = 1.3 Hz, 1H, H^3), 5.18 (td, J^{cis} = 10.4 Hz, J^{gem} = 1.4 Hz, 1H, H^{5cis}), 5.26 (dt, J^{trans} = 17.1 Hz, J^{gem} = 1.5 Hz, 1H, H^{5trans}), 5.83 (ddd, J^{trans} = 17.0 Hz, J^{cis} = 10.4 Hz, J^3 = 6.1 Hz, 1H, H^4), 9.77 (d, J^3 = 1.3 Hz, 1H, H^1).

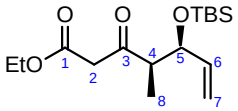
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.9 (Si-CH_3), -4.1 (Si-CH_3), 8.45 (C^6), 18.3 (Si-Cq), 25.9 (C(CH_3)$_3$), 52.7 (C^2), 76.7 (C^3), 116.1 (C^5), 138.4 (C^4), 204.8 (C^1).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2932, 1728, 1255, 1151, 1083, 1032, 1002.

MS (CI, NH_3) *m/z* 171 (M-*t*Bu+), 229 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_8H_{15}O_2Si$: 171.0841, found: 171.0840.

Ethyl (*4R,5S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4-methyl-3-oxohept-6-enoate (II-12)



$C_{16}H_{30}O_4Si$
Mol. Wt.: 314.49

To a suspension of 3.15 g of $SnCl_2$ (16.5 mmol, 0.5 equiv) in 100 mL of DCM was added 7 mL (66 mmol, 2 equiv) of ethyl diazoacetate at room temperature under an argon atmosphere. A solution of 7.58 g (33 mmol) of **II-13** in 33 mL of DCM was then added dropwise *via* cannula. The reaction mixture was stirred for 3 h. The solvents were then removed *in vacuo* and this crude material was purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et_2O 95:5) to yield 9.01 g (29 mmol, **86%**) of **II-12** as a yellow oil.
II-17 was also prepared using the following procedure. 1.7 mL (3 equiv) of a 1 M solution of DIBALH in hexanes was added to a solution of 170 mg (0.60 mmol) of **II-8** in 6 mL of THF at -78°C under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 3 h, and the reaction was quenched by addition of AcOEt. Then a 10% aqueous solution of Rochelle's salts was added and the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred until the organic phase was clear. It was then diluted with ether, and extracted three times. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacu*o. This crude material was used as such in the following step. To a suspension of 55 mg of $SnCl_2$ (0.3 mmol, 0.5 equiv) in 3 mL of DCM was added 120 µL (1.2 mmol, 2 equiv) of ethyl diazoacetate at room temperature under an argon atmosphere. A solution of crude **II-13** in 2 mL of DCM was then added dropwise *via* cannula. The reaction mixture was stirred for 3 h. The solvents were then removed *in vacuo* and this crude material was purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et_2O 95:5) to yield 89 mg (0.28 mmol, **48%**) of **II-12** as a yellow oil.

R_f 0.45 (95:5 PE/Et_2O)

$[\alpha]_D^{25}$ -38.8 (*c* 1.02, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (β-ketoester form) δ 0.04 (s, 3H, Si-CH_3), 0.08 (s, 3H, Si-CH_3), 0.90 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.09 (d, J^3 = 7.0 Hz, 3H, H^8), 1.27 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH$_2$*CH$_3$*), 2.88 (dq, J^3 = 6.9 Hz, J^3 = 5.5 Hz, 1H, H^4), 3.51 (d, J^2 = 15.8 Hz, 1H, H^2), 3.59 (d, J^2 = 15.8 Hz, 1H, $H^{2'}$), 4.16-4.21 (m, 2H, O*CH$_2$*CH$_3$), 4.25-4.29 (m, 1H, H^5), 5.13 (dt, J^{cis} = 10.4 Hz, J^{gem} = 1.4 Hz, 1H, H^{7cis}), 5.19 (dt, J^{trans} = 17.1 Hz, J^{gem} = 1.4 Hz, 1H, H^{7trans}), 5.75(ddd, J^{trans} = 17.0 Hz, J^{cis} = 10.4 Hz, J^3 = 6.5 Hz, 1H, H^6).

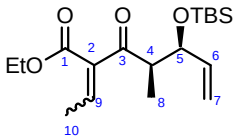
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) (β-ketoester form) δ -4.0 (Si-CH_3), -4.2 (Si-CH_3), 12.3 (C^8), 14.3 (OCH$_2$*CH$_3$*), 18.3 (Si-Cq), 26.0 (C(*C*H$_3$)$_3$), 50.3 (C^2), 53.0 (C^4), 61.3 (O*CH$_2$*CH$_3$), 75.8 (C^5), 116.4 (C^7), 138.1 (C^6), 167.5 (C^1), 205.1 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2957, 2931, 2858, 1749, 1716, 1648, 1625, 1472, 1422, 1366, 1307, 1258, 1225, 1154, 1073, 1029.

MS (CI, NH_3) *m/z* 315 (MH+), 332 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{16}H_{30}O_4Si$: 314.19134, found: 314.19225.

Ethyl (*4R,5S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-(*Z*/*E*)-ethylidene-4-methyl-3-oxohept-6-enate (II-11)



$C_{18}H_{32}O_4Si$
Mol. Wt.: 340.53

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (700 µL, 6.4 mmol, 1.8 equiv) in THF (13 mL) under an argon atmosphere at 0°C were successively added acetaldehyde (720 µL, 16 mmol, 4.5 equiv), a solution of **II-12** (1.12g, 3.55 mmol) in THF (5 mL), and pyridine (1.25 mL, 12.5 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 7 h. It was then quenched by slow addition of water, extracted with ether, dried ($MgSO_4$), filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 95:5) to yield 1.02 g (3.0 mmol, **84%**) of **II-11** as an inseparable 1:1 mixture of two diastereomers as a pale yellow oil. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

R_f 0.25 (95:5 PE/Et_2O)

Diastereomer A

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.03 (s, 3H, Si-CH_3), 0.06 (s, 3H, Si-CH_3), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.16 (d, J^3 = 7.0 Hz, 3H, H^{10}), 1.30 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH$_2$*CH$_3$*), 1.88 (d, J^3 = 7.4 Hz, 3H, H^8), 3.08-3.16 (m, 1H, H^4), 4.20-4.30 (m, 2H, O*CH$_2$*CH$_3$), 4.30-4.36 (m, 1H, H^5), 5.08 (dd, J^{cis} = 10.4 Hz, J^{gem} = 1.6 Hz, 1H, H^{7cis}), 5.17 (dd, J^{trans} = 17.1 Hz, J^{gem} = 2 Hz, 1H, H^{7trans}), 5.82 (ddd, J^{trans} =17.1 Hz, J^{cis} =10.3 Hz, J^3 = 6.8 Hz, 1H, H^6), 7.05 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, H^9).

Diastereomer B

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.01 (s, 3H, Si-CH_3), 0.04 (s, 3H, Si-CH_3), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.14 (d, J^3 = 6.8 Hz, 3H, H^{10}), 1.28-36 (m, 3H, OCH$_2$*CH$_3$*), 1.99 (d, J^3 = 7.3 Hz,

3H, H^8), 3.08-3.15 (m, 1H, H^4), 4.19-4.27 (m, 2H, O*CH*$_2$CH$_3$), 4.27-4.36 (m, 1H, H^5), 5.04-5.11 (m, 1H, H^{7cis}), 5.15 (dd, J^{trans} = 17.2 Hz, J^{gem} = 2.8 Hz, 1H, H^{7trans}), 5.70-5.87 (m, 1H, H^6), 6.88 (q, J = 7.2 Hz, 1H, H^9).

Mixture

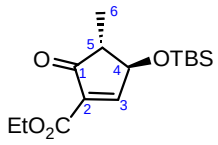
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -5.0 (Si-CH$_3$), -4.1 (Si-CH$_3$), 13.2 & 13.7 (C^8), 14.3 & 14.3 (OCH$_2$*CH$_3$*), 15.8 & 16.0 (C^{10}), 18.3 & 18.4 (Si-*C*(CH$_3$)$_3$), 26.0 & 26.0 (Si-C*(CH$_3$)$_3$*), 49.2 & 52.5 (C^4), 61.1 & 61.2 (O*CH$_2$*CH$_3$), 75.5 & 75.6 (C^5), 115.8 (C^7), 136.8 & 138.5 (C^2), 139.2 & 139.4 (C^6), 143.9 & 145.5 (C^9), 164.9 & 166.5 (C^1), 200.2 & 205.2 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2966, 2935, 2858, 1725, 1702, 14064, 1381, 1252, 1193, 1134, 1068, 1029.

MS (CI, NH$_3$) *m/z* 283 (M-*t*Bu+), 341 (MH+), 358 (MNH$_4$+).

HRMS (EI) calculated for $C_{14}H_{23}O_4Si$: 283.1366, found: 283.1363.

Ethyl (*3S,4R*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4-methyl-5-oxocyclopent-1-enecarboxylate (I-12)



$C_{15}H_{26}O_4Si$
Mol. Wt.: 298.45

Diene **II-11** (1.94 g, 5.7 mmol) was dissolved in 114 ml (0.03 M) of dry DCM. Then Grubbs II catalyst was added (242 mg, 5 mol%). The solution was refluxed for 24 h. The mixture was then concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (8:2 PE/Et$_2$O) afforded 1.70 g (4.3 mmol, **75%**) of **I-12** as a brown oil.
I-12 was also prepared by the following procedure. To a solution of 1.0 g (2.2 mmol) of **II-1** in 15 mL of DCM under argon at 0°C was added 20 mg of Rh$_2$(OAc)$_4$ (0.04 mmol, 0.02 equiv), and the mixture was stirred for 24 h at this temperature. After evaporation of the solvent *in vacuo*, the crude material was chromatographed on silica gel (PE/Et$_2$O 9:1) affording 296 mg (1.0 mmol, **46%**) of **I-12** as a pale yellow oil.

R$_f$ 0.1 (9:1 PE/Et$_2$O)

[α]$_D^{25}$ +73.0 (*c* 1.22, CHCl$_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.15 (s, 3H, Si-CH$_3$), 0.17 (s, 3H, Si-CH$_3$), 0.93 (s, 9H, Si-C(CH$_3$)$_3$), 1.26 (d, J^3 = 7.4 Hz, 3H, H^6), 1.34 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH$_2$*CH$_3$*), 2.44 (dq, J^3 = 7.4 Hz, J^3 = 3.0 Hz, 1H, H^5), 4.31 (qd, J^3 = 7.1 Hz, J^2 = 1.6 Hz, 2H, O*CH$_2$*CH$_3$), 4.51 (dd, J^3 = 2.3 Hz, J^3 = 2.9 Hz, 1H, H^4), 7.93 (d, J^3 = 2.1 Hz, 1H, H^3).

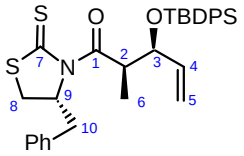
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.5 (Si-CH$_3$), 12.6 (C^6), 14.3 (OCH$_2$*CH$_3$*), 18.2 (Si-Cq), 25.8 (C(*C*H$_3$)$_3$), 52.7 (C^5), 61.4 (C^4), 76.3 (O*CH$_2$*CH$_3$), 136.3 (C^2), 161.9 (C^3), 167.2 (C^7), 201.1 (C^1).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2956, 2886, 2857, 1757, 1732, 1627, 1472, 1463, 1390, 1369, 1332, 1305, 1257, 1216, 1158, 1111, 1075, 1055, 1023, 1007.

MS (CI, NH_3) *m/z* 241 (M-*t*Bu+), 299 (MH+), 316 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{15}H_{26}O_4Si$: 298.16004, found: 298.15976.

(*2R,3S*)-1-((*R*)-4-Benzyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)-3-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)-2-methylpent-4-en-1-one (II-19)



$C_{32}H_{37}NO_2S_2Si$
Mol. Wt.: 559.86

To a solution of 500 mg (1.6 mmol) of **II-16** in 5 mL of DCM under an argon atmosphere at -78°C was added 0.45 mL (3.2 mmol, 2 equiv) of triethylamine followed by 1.3 mL (2.3 mmol, 1.5 equiv) of a solution of *tert*-butyldiphenylsilyl triflate in $CHCl_3$.[162] The reaction was allowed to stir at -78°C for 1 h, warmed up to 0°C and stirred for another hour. It was quenched by addition of MeOH followed by addition of water. The reaction mixture was then diluted with DCM and extracted three times. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 92:8) yielded 474 mg (0.85 mmol, **54%**) of **II-19** as a yellow oil contaminated by ^{t}BuSiPh$_3$ (byproduct of the preparation of *tert*-butyldiphenylsilyl triflate).

R$_f$ 0.55 (9:1 PE/AcOEt)

$[\alpha]_D^{25}$ -98.8 (*c* 1.645, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.05 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.21 (d, J^3 = 6.8 Hz, 3H, H^6), 2.75 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H^{10} or H^8), 2.98 (dd, J = 6.4 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, H^{10} or H^8), 3.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H^{10} or H^8), 3.29 (dd, J = 13.1 Hz, J = 3.4 Hz, 1H, H^{10} or H^8), 4.34 (dd, J^3 = 7.3 Hz, J^3 = 6.3 Hz, 1H, H^3), 4.56-4.65 (m, 1H, H^2), 4.76 (d, J^{trans} = 17.0 Hz, 1H, H^{5trans}), 4.93 (dd, J^{cis} = 10.3 Hz, J^{gem} = 0.8 Hz, 1H, H^{5cis}), 4.94-5.01 (m, 1H, H^9), 5.94 (ddd, J^{trans} = 17.4 Hz, J^{cis} = 10.3 Hz, J^3 = 7.9 Hz, 1H, H^4), 7.27-7.32 (m, 4H, H^{Ar}), 7.32-7.45 (m, 8H, H^{Ar}), 7.60-7.66 (m, 3H, H^{Ar}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.2 (C^6), 19.5 (Si-Cq), 27.1 (C(CH$_3$)$_3$), 32.4 (C^8 or C^{10}), 36.5 (C^8 or C^{10}), 45.9 (C^2), 69.7 (C^9), 78.3 (C^3), 116.7 (C^5), 127.3 (C^{Ar}), 127.6 (2C^{Ar}), 127.7 (2C^{Ar}), 129.0 (2C^{Ar}), 129.6 (2C^{Ar}), 129.8 (C^{Ar}), 129.9 (C^{Ar}), 133.7 (C^{Ar}), 133.9 (C^{Ar}), 136.0 (2C^{Ar}), 136.2 (2C^{Ar}), 136.9 (C^{Ar}), 138.1 (C^4),176.5 (C^1), 201.2 (C^7).

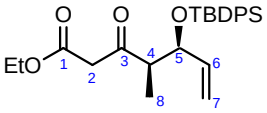
IR (NaCl, cm^{-1}) 3069, 2935, 2889, 2858, 1700, 1590, 1460, 1428, 1343, 1292, 1260, 1191, 1160, 1107, 1067, 1034, 1000.

MS (CI, NH_3) *m/z* 560 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{28}H_{28}NO_2S_2Si$: 502.1331, found: 502.1343.

[162] Dimopoulos, P.; George, J.; Tocher, D. A.; Manaviazar, S.; Hale, K. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5377-5380.

Ethyl (*4R,5S*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-4-methyl-3-oxohept-6-enoate (II-20)



$C_{26}H_{34}O_4Si$
Mol. Wt.: 438.63

1.2 mL (2 equiv) of a 1M solution of DIBALH in hexanes was added to a solution of 340 mg (0.6 mmol) of **II-19** in 6 mL of DCM at -78°C under an argon atmosphere. After 5 min, the bright yellow solution turned white and the reaction was quenched by addition of AcOEt. Then a 10% aqueous solution of Rochelle's salts was added and the reaction was allowed to warm up to room temperature and stirred until the organic phase was clear. It was then diluted with ether and extracted three times. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (PE/AcOEt 94:6) yielded 230 mg (0.66 mmol, **quant.**) of the corresponding aldehyde as a clear oil.
To a suspension of 62 mg of $SnCl_2$ (0.33 mmol, 0.5 equiv) in 2.6 mL of DCM was added 140 µL (1.3 mmol, 2 equiv) of ethyl diazoacetate at room temperature under an argon atmosphere. A solution of the aldehyde in 1 mL of DCM was then added dropwise *via* cannula. The reaction mixture was stirred for 3 h. Solvents were then removed *in vacuo* and the crude material was purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et_2O 92:8) to yield 168 mg (0.38 mmol, **58%**) of **II-20** as a yellow oil.

R_f 0.56 (9:1 PE/Et_2O)

$[\alpha]_D^{25}$ -68.4 (*c* 1.175, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (β-ketoester form) δ 0.94 (d, J^3 = 7.0 Hz, 3H, H^8), 1.09 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.26 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.88 (dq, J^3 = 6.9 Hz, J^3 = 4.7 Hz, 1H, H^4), 3.55 (d, J^2 = 15.9 Hz, 1H, H^2), 3.61 (d, J^2 = 15.9 Hz, 1H, $H^{2'}$), 4.17 (q, J = 7.4 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.22-4.28 (m, 1H, H^5), 4.88 (d, J^{trans} = 17.1 Hz, 1H, H^{7trans}), 4.96-5.01 (m, 1H, H^{7cis}), 5.73 (ddd, J^{trans} = 17.3 Hz, J^{cis} = 10.4 Hz, J^3 = 7.2 Hz, 1H, H^6), 7.31-7.49 (m, 6H, H^{Ar}), 7.60-7.71 (m, 4H, H^{Ar}).

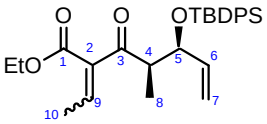
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) (β-ketoester form) δ 12.5 (C^8), 14.3 (OCH_2CH_3), 19.5 (Si-Cq), 27.2 (C(CH_3)$_3$), 50.5 (C^2), 52.6 (C^4), 61.3 (OCH_2CH_3), 77.3 (C^5), 117.3 (C^7), 127.6 ($2C^{Ar}$), 127.9 ($2C^{Ar}$), 129.9 (C^{Ar}), 130.1 (C^{Ar}), 133.5 (Cq^{Ar}), 133.5 (Cq^{Ar}), 136.1 ($2C^{Ar}$), 136.2 ($2C^{Ar}$), 136.4 (C^6), 167.6 (C^1), 204.7 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2960, 2934, 2893, 2859, 1743, 1714, 1646, 1631, 1466, 1426, 1368, 1308, 1255, 1230, 1179, 1150, 1109, 1055, 1030.

MS (CI, NH_3) *m/z* 439 (MH+), 456 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{26}H_{34}O_4Si$: 438.2226, found: 438.2196.

Ethyl (*4R,5S*)-5-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-2-(*Z/E*)-ethylidene-4-methyl-3-oxohept-6-enate (II-21)



$C_{28}H_{36}O_4Si$
Mol. Wt.: 464.67

To a well stirred solution of $TiCl_4$ (130 µL, 1.2 mmol, 1.8 equiv) in THF (2 mL) under an argon atmosphere at 0°C were successively added acetaldehyde (130 µL, 3.0 mmol, 4.5 equiv), a solution of **II-20** (290 mg, 0.66 mmol) in THF (1.3 mL), and pyridine (230 µL, 2.3 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was then quenched by slow addition of water, extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and solvents were removed *in vacuo*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 92:8) to yield 262 mg (0.56 mmol, **86%**) of **II-21** as an inseparable 1:1.8 mixture of two diastereomers (pale yellow oil). The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

R_f 0.4 (9:1 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.00-1.11 (m, 12H, Si-C(CH_3)$_3$ & 3H^8), 1.22-1.34 (m, 3H, OCH_2*CH_3*), 1.88 (d, J^3 = 7.4 Hz, 0.4x3H, H^{10}), 1.93 (d, J^3 = 7.2 Hz, 0.6x3H, H^{10}), 3.18-3.27 (m, 1H, H^4), 4.15-4.33 (m, 3H, O*CH_2*CH_3 & H^5), 4.70-4.81 (m, 1H, H^7), 4.85-4.94 (m, 1H, H$^{7'}$), 5.70-5.85 (m, 1H, H^6), 6.75 (q, J = 7.2 Hz, 0.6H, H^{9majo}), 7.06 (q, J = 7.4 Hz, 0.4H, H^{9mino}), 7.31-7.47 (m, 6H, H^{Ar}), 7.59-7.71 (m, 4H, H^{Ar}).

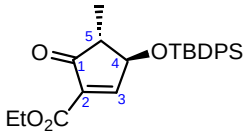
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.6 & 14.3 (C^8), 15.9 (OCH_2*CH_3*), 19.5 & 19.5 (C^{10}), 22.9 (Si-*C*(CH_3)$_3$), 27.1 & 27.2 (Si-C*(CH_3)$_3$*), 48.7 & 52.1 (C^4), 61.1 & 61.1 (O*CH_2*CH_3), 77.6 & 77. 9 (C^5), 116.8 & 116.9 (C^7), 127.4 & 127.6 (2CH^{Ar}), 129.7 & 129.8 (CH^{Ar}), 133.9 & 134.0 (C^2), 136.1 & 136.2 (2CH^{Ar}), 137.0 & 137.5 (C_q^{Ar}), 137.9 & 138. 7 (C^6), 144.2 & 145.8 (C^9), 165.0 & 166.4 (C^1), 200.3 & 205.0 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2931, 2858, 1726, 1700, 1637, 1463, 1428, 1380, 1343, 1245, 1196, 1108, 1058, 1030.

MS (CI, NH_3) *m/z* 465 (MH+), 482 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{28}H_{36}O_4Si$: 464.23829, found: 464.23830.

Ethyl (*3S,4R*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-4-methyl-5-oxocyclopent-1-enecarboxylate (II-22)



$C_{25}H_{30}O_4Si$
Mol. Wt.: 422.59

Diene **II-21** (262 mg, 0.56 mmol) was dissolved in 11 ml (0.03 M) of dry DCM. Then Grubbs II catalyst was added (24 mg, 5 mol%). The solution was refluxed for 27 h. The mixture was then concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (8:2 PE/Et_2O) afforded 132 mg (0.31 mmol, **55%**) of **II-22** as a yellow oil.

R_f 0.4 (9:1 PE/AcOEt)

$[\alpha]_D^{25}$ +51.9 (*c* 1.035, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.91 (d, J^3 = 7.5 Hz, 3H, H^6), 1.10 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.33 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2*CH_3*), 2.53 (dq, J^3 = 7.5 Hz, J^3 = 2.7 Hz, 1H, H^5), 4.29 (q, J^3 = 7.2 Hz, 2H, O*CH_2*CH_3), 4.47-4.50 (m, 1H, H^4), 7.37-7.52 (m, 6H, H^{Ar}), 7.66-7.73 (m, 4H, H^{Ar}), 7.84 (d, J^3 = 2.2 Hz, 1H, H^3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 12.7 (C^6), 14.3 (OCH_2*CH_3*), 19.3 (Si-Cq), 27.0 (C(*C*H_3)$_3$), 52.4 (C^5), 61.4 (C^4), 76.9 (O*CH_2*CH_3), 128.1 ($2C^{Ar}$), 128.14 ($2C^{Ar}$), 130.4 (C^{Ar}), 132.9 (Cq^{Ar}), 133.0 (Cq^{Ar}), 135.9 ($2C^{Ar}$), 135.9 ($2C^{Ar}$), 136.3 (C^2), 161.9 (C^3), 166.9 (C^7), 201.4 (C^1).

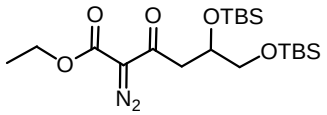
IR (NaCl, cm^{-1}) 2957, 2932, 2859, 1754, 1728, 1627, 1464, 1428, 1367, 1331, 1308, 1266, 1217, 1161, 1109, 1071, 1023.

MS (CI, NH_3) *m/z* 423 (MH+), 440 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{25}H_{30}O_4Si$: 422.1913, found: 422.1913.

II. Addition de Michael avec l'énolate tricyclique ponté

Ethyl 5,6-Bis(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2-diazo-3-oxohexanoate ((±)-III-9)



$C_{20}H_{40}N_2O_5Si_2$
Mol. Wt.: 444.71

(±)-III-9 was prepared following the procedure described by and Ikeda *et al. Tetrahedron* **1999**, *55*, 7461-7470.
A solution of 7.6 g (23 mmol) of known 3,4-bis(*tert*-butyldimethylsiloxy)butanal[163] in 20 mL of DCM was added to a suspension of 3.4 mL of ethyl diazoacetate (32 mmol, 1.4 equiv) and 440 mg of $SnCl_2$ (2.3 mmol, 0.1 equiv) in 40 mL of DCM at room temperature under an argon atmosphere. The mixture was stirred for 10 min and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 50:1) afforded 8.46 g (20 mmol, **88%**) of the corresponding β-ketoester as a yellow oil.
A solution of 8.46 g (20 mmol) of ethyl 5,6-bis(*tert*-butyldimethylsiloxy)-3-oxohexanoate, triethylamine (7.04 mL, 51 mmol 2.5 equiv) and 4-acetamidobenzenesulfonyl azide (7.27 g, 30 mmol, 1.5 equiv) in 100 mL of MeCN was stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvent, the crude material was chromatographed on silica gel (PE/AcOEt 50:1) to give 8.24 g (18.6 mmol, **92%**) of **(±)-III-9** as a yellow oil.

R_f 0.8 (9:1 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.02 (s, 3H, Si-CH_3), 0.04 (s, 3H, Si-CH_3), 0.05 (s, 3H, Si-CH_3), 0.07 (s, 3H, Si-CH_3), 0.84 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.32 (t, J^3 = 7.1 Hz , 3H, OCH_2CH_3), 3.03 (dd, J^2 = 15.6 Hz, J^3 = 4.9 Hz, 1H, H^4), 3.11 (dd, J^2 = 15.6 Hz, J^3 = 7.4 Hz, 1H, $H^{4'}$), 3.46 (dd, J^2 = 9.9 Hz, J^3 = 6.7 Hz, 1H, H^6), 3.59 (dd, J^2 = 9.9 Hz, J^3 = 5.3 Hz, 1H, $H^{6'}$), 4.22-4.34 (m, 3H, OCH_2CH_3 & H^5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -5.3 (Si-CH_3), -5.2 (Si-CH_3), -4.9 (Si-CH_3), -4.4 (Si-CH_3), 14.5 (OCH_2CH_3), 18.1 (Si-Cq), 18.5 (Si-Cq), 25.9 (C(CH_3)$_3$), 26.1 (C(CH_3)$_3$), 44.9 (C^4), 61.5 (C^6), 67.5 (OCH_2CH_3), 70.3 (C^5), 161.4 (C^1), 191.2 (C^3). missing : C^2.

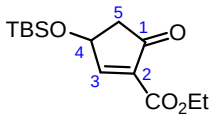
IR (NaCl, cm^{-1}) 2930, 2857, 2133, 1721, 1658, 1472, 1372; 1296, 1256, 1191, 1120, 1082, 1029.

MS (CI, NH_3) *m/z* 419 (MH-N_2+), 445 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{20}H_{40}N_2O_5Si_2$: 444.24758, found: 444.24586.

[163] Yakura, T.; Ueki, A.; Kitamura, T.; Tanaka, K.; Nameki, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7461-7470.

Ethyl 3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-5-oxocyclopent-1-enecarboxylate ((±)-III-2)



$C_{14}H_{24}O_4Si$
Mol. Wt.: 284.42

(±)-III-2 was prepared following the procedure described by and Ikeda *et al. Tetrahedron* **1999**, *55*, 7461-7470.
A solution of 4.44 g (10 mmol) of **(±)-III-9** in 50 mL of DCM was added to a boiling solution of $Rh_2(OAc)_4$ (85 mg, 0.19 mmol, 0.02 eq) in 250 mL of DCM, and the mixture was stirred for 15 min. After evaporation of the solvent, the crude material was chromatographed on silica gel (PE/AcOEt 7:1) to give 2.84 g (6.6 mmol, **66 %**) of **(±)-III-2** as a yellow oil.

R_f 0.4 (7:1 PE/AcOEt)

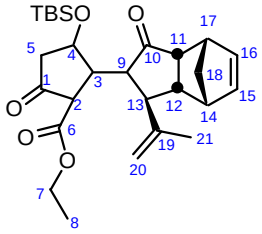
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.15 (s, 3H, Si-CH_3), 0.17 (s, 3H, Si-CH_3), 0.93 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.35 (t, J^3 = 7.1 Hz , 3H, OCH_2CH_3), 2.44 (dd, J^2 = 18.3 Hz, J^3 = 6.2 Hz, 1H, H^5), 2.88 (dd, J^2 = 18.3 Hz, J^3 = 6.2 Hz, 1H, $H^{5'}$), 4.32 (dq, J^3 = 7.1 Hz, J^2 = 1.4 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.98 (td, J^3 = 6.2 Hz, J^3 = 2.4 Hz, 1H, H^4), 8.02 (d, J^3 = 2.3 Hz, 1H, H^3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.8 (2Si-CH_3), 14.1 (OCH_2CH_3), 18.0 (Si-Cq), 25.2 (C(CH_3)$_3$), 46.4 (C^5), 61.2 (OCH_2CH_3), 68.0 (C^4), 136.9 (C^2), 161.5 (CO_2Et), 168.7 (C^3), 199.2 (C^1).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2930, 2887, 2857, 1757, 1731, 1627, 1472, 1369, 1333, 1259, 1209, 1174, 1094, 1031.

HRMS (EI) calculated for $C_{14}H_{24}O_4Si$: 284.14439, found: 284.14523.

Ethyl 3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-((*1R*,3aR*,4S*,7R*,7aR**)-1-isopropenyl-3-oxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1*H*-4,7-methanoinden-2-yl)-5-oxocyclopentanecarboxylate ((±)-III-12)



$C_{27}H_{40}O_5Si$
Mol. Wt.: 472.69

To a solution of 2.35 g (12.5 mmol, 4.6 equiv) of known ketone **(±)-III-3**[164] in a 1:1 mixture of THF and toluene (30 mL) at 0°C under an argon atmosphere was added 2.50 g (12.5 mmol, 4.6 equiv) of KHMDS. The reaction mixture was allowed to stir at 0°C for 1 h. It was then added dropwise at -78°C *via* cannula to a solution of 772 mg (2.7 mmol, 1 equiv) of **(±)-III-2** and 407 mg of $ZnCl_2$ (3 mmol, 1.1 equiv) in THF (30 mL + 15 mL rinse). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C and gradually warmed up to 0°C. It was then quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl and extracted with ether three times. The combined

[164] Funel, J.-A. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, **2004**, p 442 (composé **129**)

organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/Et_2O 10:1 then 4:1) gave 1.89 g (10 mmol) of starting ketone **(±)-III-3**, 72 mg (0.24 mmol, **9%**) of starting Michael acceptor **(±)-III-2**, 140 mg (0.3 mmol, **11%**) of diastereomer 1 (**(±)-III-12a**) and 758 mg (1.6 mmol, **59%**) of a 5:1 inseparable mixture of diastereomers 2 and 3.

Diastereomer 1 (±)-III-12a

R_f 0.4 (4:1 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.26 (s, 6H, Si-CH_3), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.26-1.32 (m, 3H, OCH_2CH_3), 1.43-1.48 (m, 1H, H^{18}), 1.62-1.66 (m, 1H, $H^{18'}$), 1.83 (s, 3H, H^{21}), 1.99 (dd, J^3 = 13.2 Hz, J^3 = 7.9 Hz, 1H, H^{13}), 2.27 (dd, J = 18.2 Hz, J = 9.3 Hz, 1H, H^5), 2.47-2.56 (m, 1H, H^3), 2.65-2.79 (m, 2H, $H^{5'}$ & H^{12} or H^{14}), 2.94-3.00 (m, 1H, H^{12} or H^{14}), 3.00-3.09 (m, 2H, H^9 & H^{11}), 3.16-3.21 (m, 1H, H^{17}), 3.27 (d, J^3 = 12.0 Hz, 1H, H^2), 4.17 (q, J^3 = 7.1 Hz, 2H, O*CH_2*CH_3), 4.63-4.71 (m, 1H, H^4), 4.79 (s, 1H, H^{20}), 4.89 (s, 1H, $H^{20'}$), 6.01-6.06 (m, 1H, H^{16}), 6.20-6.26 (m, 1H, H^{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.9 (Si-CH_3), -4.5 (Si-CH_3), 14.3 (OCH_2*CH_3*), 18.0 (Si-Cq), 20.1 (C^{21}), 25.8 (C(*C*H_3)$_3$), 44.6 (C^{17}), 45.1 (C^{14}), 46.1 (C^{11}), 46.9 (C^3), 47.8 (C^5), 49.7 (C^{13}), 52.5 (C^{18}), 52.7 (C^{12}), 54.8 (C^9), 56.5 (C^2), 61.6 (OCH_2CH_3), 69.3 (C^4), 111.6 (C^3), 135.8 (C^{15} or C^{16}), 137.4 (C^{15} or C^{16}), 144.6 (C^{19}), 169.4 (C^6), 207.3 (C^1), 217.2 (C^{10}).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2919, 2849, 2355, 1755, 1731, 1668, 1471, 1377, 1253, 1107.

MS (CI, NH_3) *m/z* 473 (MH+), 490 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{27}H_{40}O_5Si$: 472.2645, found: 472.2646.

X-Ray structure

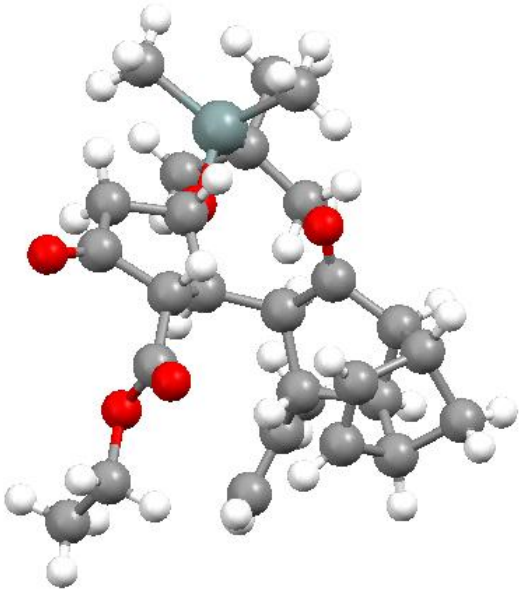


Table 1. Crystal data for **III-12a**

Compound	**III-12a**
Molecular formula	$C_{27}H_{40}O_5Si$
Molecular weight	472.68
Crystal habit	colorless needle
Crystal dimensions(mm)	0.23x0.06x0.03
Crystal system	triclinic
Space group	Pbar1
a(Å)	8.4670(10)
b(Å)	12.1250(10)
c(Å)	13.2260(10)
α(°)	95.2030(10)
β(°)	96.4750(10)
γ(°)	92.8610(10)
V(Å^3)	1341.1(2)
Z	2
d(g-cm^{-3})	1.171
F(000)	512
μ(cm^{-1})	0.120
Absorption corrections	multi-scan ; 0.9728 min, 0.9964 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ(Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	23.25
HKL ranges	-9 9 ; -13 13 ; -14 14
Reflections measured	6682
Unique data	3842
Rint	0.0299
Reflections used	2578
Criterion	I > 2σI)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	mixed
Parameters refined	305
Reflections / parameter	8
wR2	0.1369
R1	0.0457
Weights a, b	0.0767 ; 0.0000
GoF	1.011
difference peak / hole (e Å^{-3})	0.253(0.052) / -0.258(0.052)

Table 2. Atomic Coordinates (A x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for **III-12a**

atom	x	y	z	U(eq)
Si(1)	1434(1)	6746(1)	2124(1)	42(1)
O(1)	1609(2)	4330(1)	4880(2)	42(1)
O(2)	595(2)	5478(1)	2014(1)	33(1)
O(3)	-4213(2)	4134(2)	3166(2)	47(1)
O(4)	-2473(2)	1880(1)	2422(1)	41(1)
O(5)	-2343(2)	1848(2)	4118(2)	45(1)
C(1)	4077(4)	1169(2)	5137(2)	42(1)
C(2)	2996(3)	858(2)	4132(2)	39(1)
C(3)	1393(4)	860(2)	4515(3)	48(1)
C(4)	1465(4)	1640(3)	5279(2)	49(1)
C(5)	3147(3)	2168(2)	5452(2)	42(1)
C(6)	3347(3)	2852(2)	4524(2)	33(1)
C(7)	3210(3)	1953(2)	3606(2)	32(1)
C(8)	1766(3)	2226(2)	2848(2)	30(1)
C(9)	1500(3)	3459(2)	3140(2)	29(1)
C(10)	2081(3)	3646(2)	4273(2)	33(1)
C(11)	-164(3)	3818(2)	2793(2)	29(1)
C(12)	-276(3)	5080(2)	2785(2)	32(1)
C(13)	-2055(3)	5222(2)	2605(2)	36(1)
C(14)	-2825(4)	4286(2)	3084(2)	34(1)
C(15)	-1511(3)	3524(2)	3437(2)	30(1)
C(16)	1968(3)	1910(2)	1740(2)	37(1)
C(17)	3023(4)	2649(3)	1228(2)	60(1)
C(18)	1232(4)	997(2)	1253(3)	61(1)
C(19)	-2139(3)	2334(2)	3389(2)	33(1)
C(20)	-3024(4)	712(2)	2302(2)	50(1)

C(21)	-3408(5)	379(3)	1191(3)	72(1)
C(22)	2771(4)	6788(2)	1088(2)	43(1)
C(23)	3970(5)	5908(3)	1176(4)	101(2)
C(24)	3682(5)	7923(3)	1194(3)	91(1)
C(25)	1814(5)	6625(4)	37(3)	88(1)
C(26)	2595(5)	7040(3)	3405(3)	86(1)
C(27)	-131(5)	7763(3)	1957(3)	82(1)

U(eq) is defined as 1/3 the trace of the Uij tensor.

Table 3. Bond lengths (A) and angles (deg) for **III-12a**

Si(1)-O(2)	1.648(2)	Si(1)-C(26)	1.856(3)
Si(1)-C(27)	1.862(4)	Si(1)-C(22)	1.876(3)
O(1)-C(10)	1.214(3)	O(2)-C(12)	1.429(3)
O(3)-C(14)	1.199(3)	O(4)-C(19)	1.341(3)
O(4)-C(20)	1.458(3)	O(5)-C(19)	1.199(3)
C(1)-C(5)	1.529(4)	C(1)-C(2)	1.533(4)
C(2)-C(3)	1.501(4)	C(2)-C(7)	1.566(3)
C(3)-C(4)	1.314(4)	C(4)-C(5)	1.516(4)
C(5)-C(6)	1.561(4)	C(6)-C(10)	1.506(4)
C(6)-C(7)	1.546(4)	C(7)-C(8)	1.560(3)
C(8)-C(16)	1.512(4)	C(8)-C(9)	1.544(3)
C(9)-C(10)	1.517(4)	C(9)-C(11)	1.528(3)
C(11)-C(12)	1.539(3)	C(11)-C(15)	1.546(4)
C(12)-C(13)	1.519(4)	C(13)-C(14)	1.504(4)
C(14)-C(15)	1.541(4)	C(15)-C(19)	1.505(3)
C(16)-C(18)	1.319(4)	C(16)-C(17)	1.492(4)
C(20)-C(21)	1.484(4)	C(22)-C(23)	1.512(5)
C(22)-C(25)	1.519(4)	C(22)-C(24)	1.531(4)

O(2)-Si(1)-C(26)	109.3(1)	O(2)-Si(1)-C(27)	109.7(1)
C(26)-Si(1)-C(27)	110.0(2)	O(2)-Si(1)-C(22)	106.4(1)
C(26)-Si(1)-C(22)	110.9(2)	C(27)-Si(1)-C(22)	110.5(2)
C(12)-O(2)-Si(1)	122.0(2)	C(19)-O(4)-C(20)	115.4(2)
C(5)-C(1)-C(2)	94.0(2)	C(3)-C(2)-C(1)	100.2(3)
C(3)-C(2)-C(7)	106.9(2)	C(1)-C(2)-C(7)	99.9(2)
C(4)-C(3)-C(2)	107.8(3)	C(3)-C(4)-C(5)	107.9(3)
C(4)-C(5)-C(1)	100.2(2)	C(4)-C(5)-C(6)	106.6(2)
C(1)-C(5)-C(6)	98.9(2)	C(10)-C(6)-C(7)	106.3(2)
C(10)-C(6)-C(5)	116.5(2)	C(7)-C(6)-C(5)	103.4(2)

C(6)-C(7)-C(8)	106.7(2)	C(6)-C(7)-C(2)	102.2(2)
C(8)-C(7)-C(2)	115.7(2)	C(16)-C(8)-C(9)	116.1(2)
C(16)-C(8)-C(7)	113.3(2)	C(9)-C(8)-C(7)	105.2(2)
C(10)-C(9)-C(11)	117.3(2)	C(10)-C(9)-C(8)	104.3(2)
C(11)-C(9)-C(8)	115.0(2)	O(1)-C(10)-C(6)	125.4(2)
O(1)-C(10)-C(9)	125.6(2)	C(6)-C(10)-C(9)	109.0(2)
C(9)-C(11)-C(12)	114.4(2)	C(9)-C(11)-C(15)	117.4(2)
C(12)-C(11)-C(15)	101.4(2)	O(2)-C(12)-C(13)	114.0(2)
O(2)-C(12)-C(11)	110.1(2)	C(13)-C(12)-C(11)	103.7(2)
C(14)-C(13)-C(12)	105.5(2)	O(3)-C(14)-C(13)	127.0(2)
O(3)-C(14)-C(15)	125.1(2)	C(13)-C(14)-C(15)	107.8(2)
C(19)-C(15)-C(14)	111.8(2)	C(19)-C(15)-C(11)	119.0(2)
C(14)-C(15)-C(11)	102.9(2)	C(18)-C(16)-C(17)	121.7(3)
C(18)-C(16)-C(8)	120.1(3)	C(17)-C(16)-C(8)	118.2(2)
O(5)-C(19)-O(4)	123.5(2)	O(5)-C(19)-C(15)	124.9(3)
O(4)-C(19)-C(15)	111.6(2)	O(4)-C(20)-C(21)	107.4(2)
C(23)-C(22)-C(25)	109.6(3)	C(23)-C(22)-C(24)	108.3(3)
C(25)-C(22)-C(24)	108.0(3)	C(23)-C(22)-Si(1)	110.7(2)
C(25)-C(22)-Si(1)	111.1(2)	C(24)-C(22)-Si(1)	109.1(2)

Table 4. Anisotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for **III-12a**

atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Si(1)	50(1)	37(1)	38(1)	2(1)	7(1)	-8(1)
O(1)	43(1)	41(1)	41(1)	-6(1)	-1(1)	11(1)
O(2)	34(1)	32(1)	32(1)	3(1)	8(1)	-1(1)
O(3)	29(1)	47(1)	67(2)	9(1)	7(1)	-1(1)
O(4)	49(1)	32(1)	39(1)	-3(1)	7(1)	-10(1)
O(5)	48(1)	44(1)	45(1)	13(1)	12(1)	-4(1)
C(1)	41(2)	44(2)	41(2)	10(1)	5(1)	8(1)

C(2)	36(2)	34(2)	46(2)	6(1)	2(2)	4(1)
C(3)	43(2)	46(2)	56(2)	22(2)	4(2)	-3(1)
C(4)	44(2)	62(2)	49(2)	28(2)	18(2)	10(2)
C(5)	42(2)	49(2)	35(2)	6(1)	5(1)	15(1)
C(6)	27(2)	34(1)	36(2)	2(1)	2(1)	1(1)
C(7)	28(2)	35(1)	33(2)	2(1)	7(1)	5(1)
C(8)	29(2)	29(1)	32(2)	1(1)	6(1)	0(1)
C(9)	28(2)	31(1)	30(2)	2(1)	8(1)	0(1)
C(10)	29(2)	30(2)	39(2)	1(1)	7(1)	-1(1)
C(11)	30(2)	29(1)	28(2)	0(1)	2(1)	0(1)
C(12)	35(2)	32(1)	29(2)	3(1)	8(1)	0(1)
C(13)	33(2)	35(1)	41(2)	5(1)	4(1)	5(1)
C(14)	34(2)	34(2)	34(2)	-4(1)	4(1)	0(1)
C(15)	27(2)	34(1)	29(2)	2(1)	5(1)	0(1)
C(16)	36(2)	40(2)	34(2)	0(1)	4(1)	9(1)
C(17)	71(3)	70(2)	40(2)	1(2)	24(2)	-4(2)
C(18)	75(3)	57(2)	49(2)	-15(2)	13(2)	-2(2)
C(19)	23(2)	37(2)	40(2)	0(1)	5(1)	4(1)
C(20)	53(2)	32(2)	62(2)	-3(1)	13(2)	-10(1)
C(21)	93(3)	54(2)	63(3)	-15(2)	10(2)	-22(2)
C(22)	47(2)	43(2)	40(2)	10(1)	5(2)	-8(1)
C(23)	81(3)	113(3)	134(4)	64(3)	62(3)	45(3)
C(24)	113(4)	79(3)	82(3)	0(2)	40(3)	-49(2)
C(25)	81(3)	141(4)	36(2)	5(2)	6(2)	-22(3)
C(26)	94(3)	111(3)	42(2)	-8(2)	7(2)	-59(3)
C(27)	102(3)	46(2)	110(3)	22(2)	53(3)	16(2)

The anisotropic displacement factor exponent takes the form

2 pi^2 [h^2a*^2U(11) +...+ 2hka*b*U(12)]

Table 5. Hydrogen Coordinates (A x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for **III-12a**

atom	x	y	z	U(eq)
H(1A)	4056	588	5615	50
H(1B)	5188	1377	5033	50
H(2)	3231	161	3727	47
H(3)	488	383	4252	58
H(4)	614	1838	5657	59
H(5)	3494	2560	6145	50
H(6)	4424	3250	4614	39
H(7)	4210	1962	3269	38
H(8)	813	1782	3005	36
H(9)	2260	3902	2786	35
H(11)	-483.0000	3472	2078	35
H(12)	166	5459	3468	38
H(13A)	-2317	5947	2929	43
H(13B)	-2422	5177	1864	43
H(15)	-1124	3774	4169	36
H(17A)	3209	2278	566	89
H(17B)	4041	2812	1659	89
H(17C)	2509	3343	1122	89
H(18A)	1368	796	558	74
H(18B)	567	540	1596	74
H(20A)	-3981	603	2656	59
H(20B)	-2183	258	2599	59
H(21A)	-4307	785	917	108
H(21B)	-3692	-420	1080	108
H(21C)	-2479	551	840	108
H(23A)	3413	5171	1049	151

H(23B)	4551	5993	1866	151
H(23C)	4721	5988	672	151
H(24A)	4342	7963	635	137
H(24B)	4363	8026	1850	137
H(24C)	2922	8507	1167	137
H(25A)	2535	6675	-489	132
H(25B)	1046	7201	-22	132
H(25C)	1243	5893	-56.0000	132
H(26A)	1867	7061	3931	129
H(26B)	3195	7758	3444	129
H(26C)	3337	6456	3516	129
H(27A)	-759.0001	7588	1287	122
H(27B)	374	8513	1998	122
H(27C)	-829.9999	7720	2496	122

Diastereomer 2

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.04 (s, 3H, Si-CH_3), 0.08 (s, 3H, Si-CH_3), 0.86 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.28 (t, J^3 = 7.2 Hz, 3H, OCH$_2$*CH$_3$*), 1.37-1.46 (m, 1H, H^{18}), 1.53-1.61 (m, 1H, H$^{18'}$), 1.69 (s, 3H, H^{21}), 2.10-3.26 (m, 10H, H^2 & H^3 & 2H^5 & H^9 & H^{11} & H^{12} & H^{13} & H^{14} & H^{17}), 4.06-4.25 (m, 3H, O*CH$_2$*CH$_3$ & H^4), 4.80-4.89 (m, 2H, H^{20}), 6.0-6.14 (m, 1H, H^{15} or H^{16}), 6.22-6.26 (m, 1H, H^{15} or H^{16}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.6 (Si-CH_3), -4.4 (Si-CH_3), 14.2 (OCH$_2$*CH$_3$*), 18.0 (Si-Cq), 21.9 (C^{21}), 25.8 (C(*C*H$_3$)$_3$), 44.8 (C^{11} or C^{12}), 46.1 (C^5), 46.5 (C^3), 47.0 (C^{13}), 47.4 (C^{14} or C^{17}), 48.1 (C^{14} or C^{17}), 53.2 (C^{18}), 54.8 (C^9), 55.0 (C^{11} or C^{12}), 57.4 (C^2), 61.5 (O*CH$_2$*CH$_3$), 72.5 (C^4), 113.4 (C^{19}), 135.6 (C^{15} or C^{16}), 136.7 (C^{15} or C^{16}), 145.3 (C^{20}), 168.3 (C^6), 208.2 (C^1), 218.6 (C^{10}).

Diastereomer 3

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.10 (s, 3H, Si-CH_3), 0.13 (s, 3H, Si-CH_3), 0.85 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.24 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH$_2$*CH$_3$*), 1.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H^{18}), 1.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H$^{18'}$), 1.66 (s, 3H, 3H^{21}), 2.16 (dd, J^3 = 10.5 Hz, J^3 = 9.3 Hz, 1H, H^9), 2.23 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, H$^{5'}$), 2.37 (dd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, H^5), 2.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H^{13}), 2.66 (ddd, J^3 = 9.5 Hz, J^3 = 4.0 Hz, J^3 = 1.5Hz, 1H, H^{12}), 2.86-2.91 (m, 1H, H^3), 2.94 (d, J^3 = 4.0 Hz, 1H, H^2), 3.03 (dd, J^3 = 9.2 Hz, J^3 = 4.7 Hz, 1H, H^{11}), 3.07-3.11 (m, 1H, H^{14}), 3.21-3.26 (m, 1H, H^{17}), 4.07-4.17 (m, 2H, O*CH$_2$*CH$_3$), 4.70-4.75 (m, 2H, 2H^{20}), 4.76-4.79 (m, 1H,

H^4), 6.09 (dd, J^3 = 5.5 Hz, J^3 = 3.0 Hz, 1H, H^{15} or H^{16}), 6.29 (dd, J^3 = 5.5 Hz, J^3 = 3.0 Hz, 1H, H^{15} or H^{16}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.8 (Si-CH_3), -4.5 (Si-CH_3), 14.2 (OCH_2CH_3), 18.0 (Si-Cq), 20.3 (C^{21}), 25.8 ($C(CH_3)_3$), 45.1 (C^{12}), 46.2 (C^5), 47.0 (C^3), 47.5 (C^{14}), 47.7 (C^{13}), 48.3 (C^{17}), 53.1 (C^{18}), 53.6 (C^9), 54.5 (C^{11}), 57.5 (C^2), 61.5 (C^7), 70.8 (C^4), 114.4 (C^{20}), 135.6 (C^{15} or C^{16}), 136.7 (C^{15} or C^{16}), 145.5 ($C1^9$), 167.7 (C^6), 210.2 (C^1), 218.4 (C^{10}).

Mixture of diastereomers 2 and 3

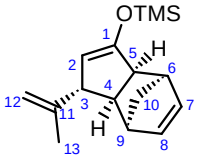
R_f 0.2 (4:1 PE/Et_2O)

IR (NaCl, cm^{-1}) 2930, 9857, 1760, 1731, 1646, 1471, 1462, 1369, 1253, 1231, 1146, 1116, 1064.

MS (CI, NH_3) *m/z* 473 (MH+), 490 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{27}H_{40}O_5Si$: 472.26450, found: 472.26386.

((*3S,3aS,4S,7R,7aS*)-3-Isopropenyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-3*H*-4,7-methano-inden-1-yloxy)-trimethyl-silane ((+)-III-13 & (±)-III-13)



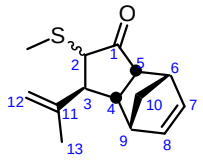
$C_{16}H_{24}OSi$
Mol. Wt.: 260.16

To a solution of 570 mg (3.0 mmol) of **(±)-III-3** (resp. **(+)-III-3, $[\alpha]_D^{25}$** +138 (*c* 1.7, $CHCl_3$)) in 10 mL of THF under argon at -78°C was added 10 mL (10 mmol, 3.3 equiv) of a 1 M solution of LiHMDS in THF. After stirring for 1 h at -78°C, a mixture of 2.1 mL (15 mmol, 5 equiv) of triethylamine and 1.9 mL (15 mmol, 5 equiv) of chlorotrimethylsilane was added dropwise. After 3 h of stirring at -78°C, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous $NaHCO_3$. The reaction mixture was then extracted three times with ether. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then vacuum-pumped overnight in order to remove all traces of amines. The crude **(±)-III-13** (resp. **(+)-III-13**) (780 mg, **quant.**) was pure enough to be used as such in the next step.

All spectroscopic data were identical to those previously described.[165]

(*3R*,3aR*,4S*,7R*,7aS)-3-Isopropenyl-2-methylsulfanyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-methanoinden-1-one ((±)-III-14)**

[165] Funel, J.-A. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, **2004**, p 444 (composé **130**)



$C_{14}H_{18}OS$
Mol. Wt.: 234.36

(±)-III-14 was prepared following the procedure described by Scholz, D. *Synthesis (German edition)* **1983**, 944-945.
To a solution of 660 mg (3.5 mmol) of **(±)-III-3** in 25 mL of a mixture of THF/Toluene 4:1 under argon at -78°C was added 3.5 g (17.5 mmol, 5 equiv) of KHMDS. After stirring for 30 min, 1.8 mL of methyl methanethiosulfonate was added dropwise. After 5 min of stirring at -78°C, the reaction was quenched by addition of 5 mL of brine. The reaction mixture was then extracted three times with ether. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 12:1) afforded 88 mg (0.38 mmol, **10%**) of one diastereomer of **(±)-III-14**, 564 mg (2.0 mmol, **57%**) of the double addition product and 88 mg (0.38 mmol, **11%**) of the other diastereomer of **(±)-III-14**.

Diastereomer 1

R_f 0.66 (4:1 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.55-1.58 (m, 1H, H^{10}), 1.68-1.71 (m, 1H, $H^{10'}$), 1.76 (s, 3H, H^{13}), 2.00 (s, 3H, SCH_3), 2.43-2.49 (m, 1H, H^3), 2.95-2.98 (m, 1H, H^9), 3.09 (d, J^3 = 6.6 Hz, 1H, H^2), 3.17-3.19 (m, 1H, H^6), 3.19-3.22 (m, 1H, H^4), 3.55 (dd, J^3 = 10.2 Hz, J^3 = 4.4 Hz, 1H, H^5), 4.99-5.01 (m, 2H, $2H^{12}$), 6.11 (dd, J^3 = 6.1 Hz, J^{cis} = 5.7 Hz, 1H, H^7 or H^8), 6.26 (dd, J^{cis} = 5.7 Hz, J^3 = 3.0 Hz, 1H, H^7 or H^8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.0 (SCH_3), 22.8 (C^{13}), 43.0 (C^3), 44.6 & 45.2 (C^4 & C^6), 48.0 (C^9), 52.3 (C^5), 53.2 (C^{10}), 58.4 (C^2), 112.1 (C^{12}), 135.8 & 136.9 (C^7 & C^8), 142.5 (C^{11}), 210.5 (C^1).

IR (NaCl, cm^{-1}) 3061, 2969, 2864, 1728, 1693, 1646, 1438, 1374, 1336, 1230, 1150.

MS (CI, NH_3) *m/z* 235 (MH+), 252 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{14}H_{18}OS$: 234.1078, found: 234.1073.

Diastereomer 2

R_f 0.3 (4:1 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.42-1.46 (m, 1H, H^{10}), 1.64-1.68 (m, 1H, $H^{10'}$), 1.88 (s, 3H, H^{13}), 2.01 (s, 3H, SCH_3), 2.22 (dd, J^3 = 12.7 Hz, J^3 = 7.8 Hz, 1H, H^3), 2.77-2.83 (m, 1H, H^2), 3.06-3.08 (m, 1H, H^5), 3.08-3.11 (m, 1H, H^9), 3.54-3.56 (m, 1H, H^6), 3.37 (dd, J^3 = 12.7 Hz, J^3 = 2.2 Hz, 1H, H^4), 4.84-4.86 (m, 1H, H^{12}), 4.93-4.95 (m, 1H, $H^{12'}$), 6.12-6.15 (m, 1H, H^7), 6.23-6.25 (m, 1H, H^8).

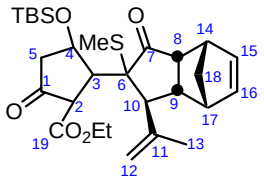
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 12.2 (SCH_3), 19.9 (C^{13}), 44.7 (C^2), 45.0 (C^6), 46.3 (C^5), 51.1 (C^3), 52.5 (C^{10}), 53.6 (C^9), 58.1 (C^4), 112.3 (C^{12}), 135.6 & 137.7 (C^7 & C^8), 144.7 (C^{11}), 212.1 (C^1).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2972, 2933, 1741, 1687, 1644, 1439, 1376, 1339, 1251, 1194, 1148, 1131, 1093, 1070.

MS (CI, NH_3) *m/z* 235 (MH+), 252 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{14}H_{18}OS$: 234.1078, found: 234.1073.

Ethyl 3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-((*1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR)-1-isopropenyl-2-methylsulfanyl-3-oxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1*H*-4,7-methanoinden-2-yl)-5-oxocyclopentanecarboxylate ((±)-III-15)**



$C_{28}H_{42}O_5SSi$
Mol. Wt.: 518.78

To a solution of 260 mg (1.1 mmol, 5 equiv) of ketones **(±)-III-14** in a 1:1 mixture of THF and toluene (2 mL) at 0°C under an argon atmosphere was added 221 mg (1.1 mmol, 5 equiv) of KHMDS. The reaction mixture was allowed to stir at 0°C for 1 h. It was then added dropwise at -78 °C *via* cannula to a solution of 63 mg (0.2 mmol, 1 equiv) of **(±)-III-2** and 33 mg of $ZnCl_2$ (0.22 mmol, 1.1 equiv) in THF (2 mL + 1 mL rinse). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C and gradually warmed up to -20°C. It was then quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl and extracted three times with ether. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/Et_2O 10:1) gave 28 mg (0.12 mmol) of starting ketone **(±)-III-14-1**, 6 mg (0.12 mmol, **5%**) of one diastereomer (described below), 56 mg (0.24 mmol) of starting ketone **(±)-III-14-2** and 46 mg of a complex mixture of diastereomers (not described).

$\mathbf{R}_f$ 0.4 (4:1 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.02 (s, 3H, Si-CH_3), 0.09 (s, 3H, Si-CH_3), 0.87 (s, 9H, Si-$C(CH_3)_3$), 1.26-1.34 (m, 4H, OCH_2*CH_3* & $H^{18'}$), 1.16-1.71 (m, 1H, H^{18}), 1.87 (s, 3H, S*CH_3*), 2.02 (s, 3H, $3H^{13}$), 2.21-2.27 (m, 1H, H^{10}), 2.36 (dd, J^2 = 17.1 Hz, J^3 = 6.6 Hz, 1H, $H^{5'}$), 2.68 (ddd, J^2 = 17.3 Hz, J^3 = 6.8 Hz, J^4 = 1.4 Hz, 1H, H^5), 2.96-2.98 (m, 1H, H^{14}), 3.22-3.31 (m, 2H, H^{17} & H^9), 3.37 (dd, J^3 = 4.2 Hz, J^3 = 1.1 Hz, 1H, H^8), 3.41-3.47 (m, 2H, H^2 & H^3), 4.09-4.20 (m, 2H, O*CH_2*CH_3), 4.41 (dt, J^3 = 6.6 Hz, J^3 = 4.2 Hz, 1H, H^4), 4.98-5.02 (m, 1H, $H^{12'}$), 5.11-5.13 (m, 1H, H^{12}), 6.01 (dd, J^{cis} = 5.7 Hz, J^3 = 3.1 Hz, 1H, H^{15} or H^{16}), 6.25 (dd, J^{cis} = 5.6 Hz, J^3 = 2.9 Hz, 1H, H^{15} or H^{16}).

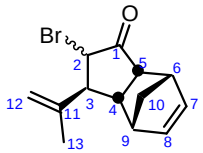
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.5 (Si-CH_3), -3.8 (Si-CH_3), 11.2 (S*CH_3*), 14.2 (OCH_2*CH_3*), 17.9 (Si-Cq), 24.9 (C^{13}), 25.9 ($C(CH_3)_3$), 40.2 (C^8 or C^9), 44.7 & 45.1 (C^{14} & C^{17}), 48.3 (C^5), 49.9 (C^{10}), 51.5 (C^2 or C^3) , 52.2 (C^8 or C^9), 52.9 (C^{18}), 57.2 (C^2 or C^3), 62.2 (O*CH_2*CH_3), 69.3 (C^4), 71.7 (C^6), 115.3 (C^{12}), 135.7 & 137.5 (C^{15} & C^{16}), 142.0 (C^{11}), 168.6 (C^{19}), 207.1 & 209.8 (C^1 & C^7).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2958, 2928, 1760, 1726, 1550, 1471, 1370, 1338, 1310, 1253, 1208, 1153, 1105, 1078, 1026, 1007.

MS (CI, NH_3) *m/z* 519 (MH+), 536 (MNH_4+).

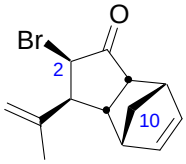
HRMS (EI) calculated for $C_{28}H_{42}O_5SSi$: 518.2522, found: 518.2528.

(*3R*,3aR*,4S*,7R*,7aS)-2-Bromo-3-isopropenyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-methanoinden-1-one ((±)-III-17)**



$C_{13}H_{15}BrO$
Mol. Wt.: 267.16

4.7 mL (2.33 mmol , 2 equiv) of a 0.5 M solution of isopropenylmagnesium bromide in THF was added to a suspension of 56 mg (0.29 mmol, 0.25 equiv) of CuI in 2 mL of THF at -78°C. After stirring for 15 min at this temperature, a solution 261 mg (1.17 mmol) of known **(±)-III-16**[166] in 2 ml of THF was added *via* cannula. The reaction mixture was stirred at -78°C for 15 min and then allowed to warm up to 0°C for 1 h. It was then quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl and diluted with ether. The aqueous layer was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 10:1) afforded 239 mg (0.90 mmol, **77%**) of a separable mixture of the 2 diastereomers of **(±)-III-17**.



Diastereomer *2R*:*

R_f 0.8 (4:1 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.57-1.61 (m, 1H, H^{10}), 1.72-1.74 (m, 4H, $H^{10'}$ & $3H^{13}$), 2.36 (t, 1H, J^3 = 6.5 Hz, 1H, H^3), 3.03-3.05 (m, 1H, H^9), 3.17-3.22 (m, 2H, H^4 & H^6), 3.54 (dd, J^3 = 10.3 Hz, J^3 = 4.3 Hz, 1H, H^5), 4.21 (d, J^3 = 5.5 Hz, 1H, H^2), 5.00-5.01 (m, 1H, H^{12}), 5.04-5.05 (m, 1H, $H^{12'}$), 6.13 (dd, J^{cis} = 5.7 Hz, J^3 = 3.1 Hz, 1H, H^7 or H^8), 6.25 (dd, J^{cis} = 5.7 Hz, J^3 = 3.0 Hz, 1H, H^7 or H^8).

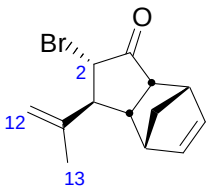
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 22.2 (C^{13}), 43.3 (C^4 or C^6), 44.5 (C^4 or C^6), 45.0 (C^9), 49.7 (C^3), 51.7 (C^5), 53.2 (C^{10}), 58.0 (C^2), 113.0 (C^{12}), 135.9 (C^7or C^8), 137.1 (C^7or C^8), 142.6 (C^{11}), 208.8 (C^1).

NOE effects : H^2 : $H^{10'}$.

IR (NaCl, cm^{-1}) 3064, 3600, 3053, 2984, 1742, 1606, 1422, 1378, 1339, 1277, 1254, 1162, 1013.

MS (CI, NH_3) *m/z* 268 (MH+), 285 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{13}H_{15}BrO$: 266.03063, found: 266.03143.



Diastereomer *2S*:*

R_f 0.5 (4:1 PE/Et_2O)

[166] Funel, J.-A. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, **2004**, p 376

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.38-1.42 (m, 1H, H^{10}), 1.63 (td, J^3 = 8.5 Hz, J^2 = 1.5 Hz, 1H, H^{10}), 1.88 (s, 3H, H^{13}), 2.20 (dd, J^3 = 12.6 Hz, J^3 = 8.3 Hz, 1H, H^5), 2.75 (ddd, J^3 = 10.3 Hz, J^3 = 8.4 Hz, J^3 = 3.9 Hz, 1H, H^4), 3.07-3.12 (m, 2H, H^3 & H^6 or H^9), 3.28-3.31 (m, 1H, H^6 or H^9), 4.55 (td, J^3 = 12.7 Hz, J^4 = 2.0 Hz, 1H, H^2), 4.86-4.88 (m, 1H, H^{12}), 4.97-5.00 (m, 1H, $H^{12'}$), 6.16 (dd, J^{cis} = 5.5 Hz, J^3 = 2.9 Hz, 1H, H^7 or H^8), 6.29 (dd, J^{cis} = 5.4 Hz, J^3 = 2.9 Hz, 1H, H^7 or H^8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 19.9 (C^{13}), 44.7 (C^6 or C^9), 45.2 (C^4), 46.2 (C^6 or C^9), 51.3 (C^3), 52.0 (C^{10}), 55.3 (C^5), 56.2 (C^2), 112.7 (C^{11}), 135.6 (C^7 or C^8), 137.7 (C^7 or C^8), 142.9 (C^{12}), 206.7 (C^1).

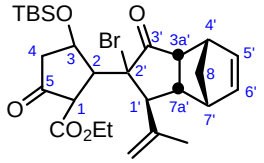
NOE effects: H^2 : H^{12}, H^{13}.

IR (NaCl, cm^{-1}) 3686, 2987, 1749, 1606, 1449, 1383, 1338, 1280, 1266, 1228, 1132, 1077.

MS (CI, NH_3) *m/z* 268 (MH+), 285 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{13}H_{15}BrO$: 266.03063, found: 266.03024.

Ethyl 2-((*1S,3aR,4S,7R,7aS*)-2-Bromo-1-isopropenyl-3-oxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1*H*-4,7-methano-inden-2-yl)-3-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-5-oxocyclopentane-1-carboxylate ((±)-III-17)



$C_{27}H_{39}BrO_5Si$
Mol. Wt.: 551.59

To a solution of 203 mg (0.76 mmol, 5 equiv) of ketones **(±)-III-16** in a 1:1 mixture of THF and toluene (2 mL) at 0°C under an argon atmosphere was added 152 mg (0.76 mmol, 5 equiv) of KHMDS. The reaction mixture was allowed to stir at 0°C for 1 h. It was then added dropwise at -78 °C *via* cannula to a solution of 43 mg (0.15 mmol, 1 equiv) of **(±)-III-2** and 23 mg of $ZnCl_2$ (0.17 mmol, 1.1 equiv) in THF (2 mL + 1 mL rinse). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C and gradually warmed up to -20°C. It was then quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl and extracted three times with ether. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/Et_2O 10:1) gave 20 mg (0.07 mmol) of starting ketone **(±)-III-16-1**, 6 mg (0.011 mmol, **7%**) of a mixture of 3 diastereomers (major diastereomer described below), 133 mg (0.5 mmol) of starting ketone **(±)-III-16-2,** 13 mg (0.024 mmol, **16%**) of one diastereomer (not described), and 21 mg (0.038 mmol, **25%**) of a complex mixture of 4 diastereomers (major diastereoisomer described below).

Diastereomer 1:

R_f 0.82 (4:1 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.03 (s, 3H, Si-CH_3), 0.09 (s, 3H, Si-CH_3), 0.88 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.33 (t, J^3 = 7.2 Hz, 3H, OCH_2*CH_3*), 1.69-1.78 (m, 2H, $2H^{8'}$), 1.97 (s, 3H, Cq-CH_3), 2.22-2.27 (m, 1H, CH), 2.37-2.45 (m, 1H, 0.5 CH_2), 2.63-2.72 (m, 1H, 0.5 CH_2), 2.91-2.96 (m, 1H, CH), 3.20-3.25 (m, 1H, CH), 3.25-3.33 (m, 1H, CH), 3.38-3.47 (m, 2H, 2CH),

3.47-3.54 (m, 1H, CH), 4.07-4.24 (m, 2H, O*CH*$_2$CH$_3$), 4.28-4.35 (m, 1H, H^3), 5.04 (s, 1H, 05 Cq=*CH*$_2$), 5.13 (s, 1H, 0.5 Cq=*CH*$_2$), 5.97-6.02 (m, 1H, H$^{5'}$ or H$^{6'}$), 6.30-6.34 (m, 1H, H$^{5'}$ or H$^{6'}$).

MS (CI, NH$_3$) *m/z* 472 (M+-HBr), 551 & 553 (MH+), 568 & 570 (MNH$_4$+).

HRMS (EI) calculated for $C_{13}H_{15}BrO$: 550.1750, found: 550.1727.

Diastereomer 2:

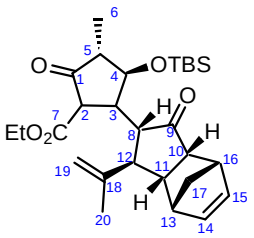
R$_f$ 0.15 (4:1 PE/Et$_2$O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.07 (s, 3H, Si-CH$_3$), 0.12 (s, 3H, Si-CH$_3$), 0.89 (s, 9H, C(CH$_3$)$_3$), 1.26 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH$_2$*CH$_3$*), 1.41-1.45 (m, 1H, H$^{8'}$), 1.59-1.65 (m, 1H, H$^{8'}$), 1.70 (s, 3H, Cq-CH$_3$), 2.24-2.34 (m, 2H, CH & 0.5 CH$_2$), 2.40-2.47 (m, 1H, CH), 2.63-2.68 (m, 2H, CH & 0.5 CH$_2$), 2.94-3.05 (m, 2H, 2 CH), 3.15-3.20 (m, 1H, CH), 3.25-3.30 (m, 1H, CH), 3.98-4.06 (m, 2H, O*CH$_2$*CH$_3$), 4.08-4.23 (m, 1H, H^3), 4.50 (s, 1H, 0.5 Cq=*CH*$_2$), 4.64 (s, 1H, 0.5 Cq=*CH*$_2$), 6.21-6.25 (m, 1H, H$^{5'}$ or H$^{6'}$), 6.29-6.35 (m, 1H, H$^{5'}$ or H$^{6'}$).

MS (CI, NH$_3$) *m/z* 472 (M+-HBr), 551 & 553 (MH+), 568 & 570 (MNH$_4$+).

HRMS (EI) calculated for $C_{13}H_{15}BrO$: 550.1750, found: 550.1761.

Ethyl (*1R/S,2R/S,3S,4R*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-((*1R,2R,3aR,4S,7R,7aR*)-1-isopropenyl-3-oxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1*H*-4,7-methanoinden-2-yl)-4-methyl-5-oxocyclopentane-1-carboxylate (III-22)



$C_{28}H_{42}O_5Si$
Mol. Wt.: 486.72

To a solution of 780 mg (3.35 mmol, 5 equiv) of ketone **(-)-III-3** (**[α]$_D^{25}$** -155 (*c* 1.7, CHCl$_3$)) in a 1:1 mixture of THF and toluene (8 mL) at 0°C under an argon atmosphere was added 668 mg (3.35 mmol, 5 equiv) of KHMDS. The reaction mixture was allowed to stir at 0°C for 1 h. It was then added dropwise at -78 °C *via* cannula to a solution of 200 mg (0.67 mmol) of **I-12** and 631 mg of ZnCl$_2$ (0.74 mmol, 1.1 equiv) in THF (8 mL), and the flask was rinsed with THF (4 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C and gradually warmed up to 0°C. It was then quenched by addition of saturated aqueous NH$_4$Cl and extracted with ether three times. The combined organic extracts were dried over MgSO$_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/Et$_2$O 10:1 then 9:1) gave 165 mg (0.134 mmol, **20%**) of **III-22** as a single isomer (very viscous pale yellow oil).

R$_f$ 0.4 (85:15 PE/Et$_2$O)

[α]$_D^{25}$ -63.4 (*c* 3.43, CHCl$_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.12 (s, 3H, Si-CH$_3$), 0.14 (s, 3H, Si-CH$_3$), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH$_3$)$_3$), 1.10 (d, J^3 = 7.5 Hz, 3H, H^6), 1.26 (t, J^3 = 7.3 Hz, 3H, OCH$_2$*CH$_3$*), 1.39 (d, J^3 = 8.2

Hz, 1H, H^{17}), 1.54 (d, J^3 = 8.3 Hz, 1H, $H^{17'}$), 1.67 (s, 3H, H^{20}), 1.81-2.33 (m, 1H, H^5), 2.33-2.40 (m, 1H, H^8), 2.62-2.69 (m, 2H, H^3 & H^{10}), 2.77-2.83 (m, 1H, H^{12}), 2.97-3.01 (m, 2H, H^2 & H^{11}), 3.08 (s, 1H, H^{16}), 3.22 (s, 1H, H^{13}), 4.08-4.18 (m, 2H, O*CH*$_2$CH$_3$), 4.26-4.33 (m, 1H, H^4), 4.75 (s, 2H, H^{19}), 6.05 (dd, J^{cis} = 5.5 Hz , J^3 = 3.0 Hz, 1H, H^{14} or H^{15}), 6.29 (dd, J^{cis} = 5.4 Hz , J^3 = 3.0 Hz, 1H, H^{14} or H^{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.1 (Si-CH$_3$), -4.1 (Si-CH$_3$), 13.6 (C^6), 14.1 (OCH$_2$*CH$_3$*), 18.0 (Si-Cq), 20.5 (C^{20}), 25.9 (C(*C*H$_3$)$_3$), 45.1 (C^3), 46.1 (C^{12}), 47.3 (C^{10}), 47.5 (C^{16}), 48.3 (C^{13}), 51.7 (C^5), 53.2 (C^{17}), 53.5 (C^8), 54.1 (C^{11}), 57.8 (C^2), 61.5 (O*CH$_2$*CH$_3$), 77.3 (C^4), 114.6 (C^{19}), 135.5 (C^{15} or C^{14}), 136.6 (C^{15} or C^{14}), 145.7 (C^{18}), 169.0 (C^7), 212.6 (C^1), 218.3 (C^9).

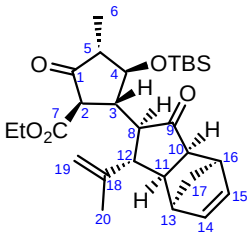
NOE effects: H^8 : H^{19}, H^{20} .

IR (NaCl, cm^{-1}) 2955, 2859, 1750, 1726, 1643, 1461, 1377, 1313, 1283, 1265, 1250, 1152, 1112, 1042, 1013.

MS (CI, NH$_3$) *m/z* 430 (M-*t*Bu+), 488 (MH+), 505 (MNH$_4$+).

HRMS (EI) calculated for $C_{28}H_{42}O_5Si$: 486.2802, found: 486.2815.

Ethyl (*1R,2R,3S,4R*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-((*1S,2S,3aS,4R,7S,7aS*)-1-isopropenyl-3-oxo-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1*H*-4,7-methanoinden-2-yl)-4-methyl-5-oxocyclopentane-1-carboxylate (III-23)



$C_{28}H_{42}O_5Si$
Mol. Wt.: 486.72

To a solution of 780 mg (3 mmol, 5 equiv) of **(+)-III-13** in THF (3.4 mL) at 0°C under an argon atmosphere was added 2.75 mL (3.3 mmol, 5.5 equiv) of a 1.2 M hexane solution of *n*-BuLi. The reaction mixture was allowed to stir at 0°C for 1.5 h. It was then added dropwise at -78 °C *via* cannula to a solution of 179 mg (0.6 mmol) of **I-12** and 410 mg of $ZnCl_2$ (3 mmol, 5 equiv) in THF (3.4 mL), and the flask was rinsed with toluene (1.7 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C and gradually warmed up to 0°C over 3 h, and then stirred at 0°C for an additional 2 h. It was then quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl and extracted with ether three times. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/Et$_2$O 9:1 then 8:2) gave 80 mg (0.164 mmol, **27%**) of **III-22** as a single isomer (very viscous light brown oil).

R$_f$ 0.3 (9:1 PE/Et$_2$O)

[α]$_D^{25}$ +17.6 (*c* 0.8, CHCl$_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.12 (s, 3H, Si-CH$_3$), 0.14 (s, 3H, Si-CH$_3$), 0.91 (s, 9H, Si-C(CH$_3$)$_3$), 1.11 (d, J^3 = 6.9 Hz, 3H, H^6), 1.27 (t, J^3 = 7.2 Hz, 3H, OCH$_2$*CH$_3$*), 1.49 (d, J^3 = 8.3 Hz, 1H, $H^{17'}$), 1.63 (d, J^3 = 8.3 Hz, 1H, H^{17}), 1.69 (s, 3H, H^{20}), 2.35 (qd, J^3 = 9.3 Hz, J^3 = 6.9 Hz, 1H, H^5), 2.45 (dd, J^3 = 9.4 Hz, J^3 = 5.4 Hz, 1H, H^{12}), 2.51-2.58 (m, 1H, H^3), 2.79 (dd, J^3 =

9.6 Hz, J^3 = 2.6 Hz, 1H, H^8), 2.86-3.00 (m, 3H, H^2 & H^{10} & H^{11}), 3.02 (s, 1H, H^{13} or H^{16}), 3.22 (s, 1H, H^{13} or H^{16}), 3.79 (dd, J^3 = 9.1 Hz, J^3 = 8.4 Hz, 1H, H^4), 4.05-4.21 (m, 2H, $2H^{21}$), 4.81 (s, 1H, H^{19}), 4.86 (s, 1H, H^{19}), 6.18 (dd, J^{cis} = 5.6 Hz , J^3 = 2.9 Hz, 1H, H^{14} or H^{15}), 6.23 (dd, J^{cis} = 5.5 Hz , J^3 = 2.9 Hz, 1H, H^{14} or H^{15})

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -3.8 (Si-CH_3), -3.7 (Si-CH_3), 11.6 (C^6), 14.2 (OCH_2*CH_3*), 18.1 (Si-Cq), 23.3 (C^{20}), 26.0 ($C(CH_3)_3$), 44.3 (CH), 44.7 (C^3), 46.6 (C^{13} or C^{16}), 46.8 (C^{13} or C^{16}), 48.2 (CH), 51.3 (C^5), 53.3 (C^{17}), 55.4 (CH), 56.0 (CH), 57.6 (CH), 61.7 (O*CH_2*CH_3), 78.4 (C^4), 113.11 (C^{19}), 136.0 (C^{14} or C^{15}), 136.5 (C^{14} or C^{15}), 144.8 (C^{18}), 169.0 (C^7), 208.6 (C^1). Missing (C^{11}).

NOE effects: H^4 : H^2.

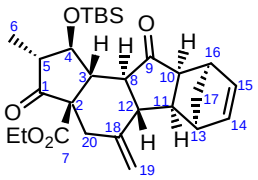
H^8 : H^{20}.

IR (NaCl, cm^{-1}) 2957, 2935, 2859, 1753, 1725, 1646, 1461, 1424, 1378, 1301, 1276, 1253, 1157, 1104, 1040, 1015.

MS (CI, NH_3) *m/z* 429 (M-*t*Bu+), 487 (MH+), 504 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{28}H_{42}O_5Si$: 486.2802, found: 486.2815.

Ethyl (*1S,2R,3aR,5aS,5bS,9aS,10aS,10bR*)-1-*tert*-Butyldimethylsiloxy-2-methyl-5-methylene-3,10-dioxo-2,3,4,5,5a,5b,6,9,9a,10,10a,10b-dodecahydro-1*H*-6,9-methanocyclopenta[a]fluorene-3a-carboxylate (III-24)



$C_{28}H_{40}O_5Si$
Mol. Wt.: 484.70

To a solution of 85 mg (0.175 mmol) of **III-23** in 1.75 mL of degassed EtOH was added 35 mg (0.175 mmol, 1 equiv) of $Cu(OAc)_2.H_2O$ at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred 30 min (until $Cu(OAc)_2$ was dissolved) and $Mn(OAc)_3.4H_2O$ (94 mg, 0.35 mmol, 2 equiv) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h. It was then dissolved in water and extracted three times with ether. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/Et_2O 8:2) gave 31 mg (0.064 mmol, **37%**) of **III-24** as a pale yellow oil.

R_f 0.25 (9:1 PE/Et_2O)

$[\alpha]_D^{25}$ +66.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.09 (s, 3H, Si-CH_3), 0.11 (s, 3H, Si-CH_3), 0.89 (s, 9H, Si-$C(CH_3)_3$), 1.19 (d, J^3 = 6.8 Hz, 3H, H^6), 1.23 (t, J^3 = 7.2 Hz, 3H, OCH_2*CH_3*), 1.50 (d, J^3 = 8.3 Hz, 1H, H^{17}), 1.63 (d, J^3 = 8.3 Hz, 1H, H^{17}), 2.37 (d, J^2 = 13.8 Hz, 1H, $H^{20'}$), 2.49 (d, J^2 = 13.9 Hz, 1H, H^{20}), 2.51-2.57 (m, 2H, H^5 & H^{12}), 2.62 (dd, J^3 = 9.8 Hz, J^3 = 5.2 Hz, 1H, H^8), 2.85 (dd, J^3 = 6.8 Hz, J^3 = 5.2 Hz, 1H, H^3), 2.86-2.93 (m, 1H, H^{11}), 3.09-3.13 (m, 1H, H^{13}), 3.15-3.22 (m, 2H, H^{10} & H^{16}), 4.07-4.19 (m, 3H, H^4 & O*CH_2*CH_3), 4.81 (s, 1H, H^{19}), 4.94 (s, 1H, $H^{19'}$), 6.17-6.21 (m, 2H, H^{14} & H^{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -3.4 (Si-CH_3), -2.9 (Si-CH_3), 12.0 (C^6), 14.2 (OCH_2*CH_3*), 18.3 (Si-Cq), 25.9 (C($\underline{C}H_3$)$_3$), 36.0 (C^{20}), 43.4 (C^5 or C^{12}), 46.2 (C^{10} or C^{16}), 47.3 (C^{13}), 48.53 (C^{11}), 48.9 (C^3), 51.4 (C^5 or C^{12}), 52.7 (C^{17}), 53.0 (C^8), 56.0 (C^{10} or C^{16}), 62.1 (C^2), 62.1 (O*CH_2*CH_3), 78.2 (C^4), 111.0 (C^{19}), 135.2 (C^{14} or C^{15}), 137.2 (C^{14} or C^{15}), 146.4 (C^{18}), 170.59 (C^7), 212.1 (C^1). Missing (C^{11}).

NOE effects: H^3 : H^5 and/or H^{12}.

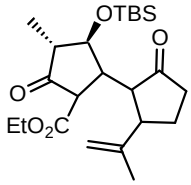
IR (NaCl, cm^{-1}) 2935, 2861, 1743, 1728, 1650, 1461, 1371, 1343, 1275, 1257, 1231, 1160, 1104, 1070, 1034.

MS (CI, NH_3) *m/z* 428 (M-*t*Bu+), 486 (MH+), 503 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{28}H_{40}O_5Si$: 484.2645, found: 484.2638.

III. Addition de Michael avec l'énolate substitué par un acétonide

Ethyl (*1R/S,2R/S,4R,5S,1'S/R,2'S/R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-2'-isopropenyl-4-methyl-3,5'-dioxobicyclopentyl-2-carboxylate (IV-6)



$C_{23}H_{38}O_5Si$
Mol. Wt.: 422.6

To a solution of 1.43 g (6.3 mmol, 4.3 equiv) of **IV-5**[167] in THF (8 mL) at 0°C under an argon atmosphere was added 5.2 mL (6.3 mmol, 4.3 equiv) of a 1.3 M hexane solution of *n*-BuLi. The reaction mixture was allowed to stir at 0°C for 1 h. It was then added dropwise at -78 °C *via* cannula to a solution of 435 mg (1.5 mmol) of **I-12** and 855 mg of $ZnCl_2$ (6.3 mmol, 4.3 equiv) in THF (8 mL), and the flask was rinsed with toluene (4 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C, gradually warmed up to 0°C over 1 h, and then stirred at 0°C for an additional 2 h. It was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl, extracted with ether three times. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (Toluene/Et_2O 95:5) gave 63 mg (0.15 mmol, **10%**) of one diastereomer of **IV-5** as a white solid (described below), and 554 mg (1.35 mmol, **90%**) of an inseparable mixture of 3 diastereomers of **IV-5** as a very viscous yellow oil (not described).

R_f 0.6 (9:1 Toluene/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.07 (s, 3H, Si-CH_3), 0.01 (s, 3H, Si-CH_3), 0.92 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.17 (d, J^3 = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 1.27 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.63-1.71 (m, 1H, $H^{1'}$ or $H^{2'}$), 1.75 (br s, 3H, Cq-CH_3), 2.06-2.22 (m, 2H, CH_2), 2.26-2.37 (m, 1H, H^4), 2.37-2.51 (m, 2H, CH_2), 2.57-2.67 (m, 2H, H^1 & $H^{1'}$ or $H^{2'}$), 3.01 (d, J^3 = 7.1 Hz, 1H, H^2), 4.11-4.25 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.45 (t, J^3 =9.5 Hz, 1H, H^5), 4.82-4.84 (m, 1H, 0.5 Cq=CH_2), 4.91-4.93 (m, 1H, 0.5 Cq=CH_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -3.8 (Si-CH_3), -3.8 (Si-CH_3), 11.8 (CH_3), 14.2 (OCH_2CH_3), 18.0 (Si-Cq), 19.1 (Cq-CH_3), 25.9 ($C(CH_3)_3$), 26.9 ($C^{3'}$ or $C^{4'}$), 39.0 ($C^{3'}$ or $C^{4'}$), 45.5 & 48.9 & 49.8 & 52.9 (C^1 & C^4 &$C^{1'}$ & $C^{2'}$), 55.8 (C^2), 61.7 (OCH_2CH_3), 75.9 (C^5), 112.9 (Cq=CH_2), 143.8 (*Cq*=CH_2), 169.8 (CO_2Et), 196.2 (C=O), 208.4 (C=O).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2955, 2934, 2859, 1755, 1732, 1462, 1378, 1319, 1256, 1199, 1132, 1106, 1026.

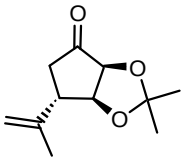
MS (CI, NH_3) *m/z* 424 (MH+), 441 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{19}H_{29}O_5Si$: 365.1784, found: 365.1768.

---

[167] Snider, B. M.; Yang, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3615-3626.

(*3aS,6S,6aS*)-6-Isopropenyl-2,2-dimethyltetrahydrocyclopenta[1,3]dioxol-4-one (IV-11)



$C_{11}H_{16}O_3$
Mol. Wt.: 196.24

IV-11 was prepared following the procedure described Johnson *et al. J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3344-3351.
To a suspension of 1.54 g (8.1 mmol, 0.25 equiv) of CuI in THF (112 mL) at 0°C under an argon atmosphere was added 5.9 mL (39 mmol, 1.2 equiv) of TMEDA. The mixture was stirred for 5 min and then cooled to -78°C, and a freshly prepared 0.66 M solution of isopropenyl magnesium bromide[168] (36 mmol, 1.1 equiv) was added. The solution turned bright orange. After 20 min at -78°C, 6.2 mL (49 mmol, 1.5 equiv) of chlorotrimethylsilane was added, followed by a solution of 5 g (32.4 mmol) of (*3aS,6aS*)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydrocyclopenta[1,3]dioxol-4-one **IV-4** in THF (50 mL). The reaction mixture was allowed to stir at this temperature for 6 h, and was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl. It was then extracted three times with ether. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (PE/AcOEt 9:1) gave 1.75 g (6.5 mmol, **20%**) of **IV-3** as a pale yellow oil and 4.3 g (21.92 mmol, **68%**) of **IV-11** as a yellow oil.

R_f 0.65 (9:1 PE/AcOEt)

$[\alpha]_D^{25}$ +188 (*c* 2.2, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.37 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.47 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.83 (s, 3H, CH_3), 2.32 (d, J = 18.1 Hz, 1H, $H^{5'}$), 2.86 (dd, J^3 = 18.1 Hz, J^3 = 9.0 Hz, 1H, H^6), 2.96 (d, J^3 = 9.6 Hz, 1H, H^5), 4.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H^{3a} or H^{6a}), 4.64 (s, 1H, $C{=}CH_2$), 4.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H^{3a} or H^{6a}), 4.85-4.88 (m, 1H, $C{=}CH_2$).

NOE effects: H^8 : H^3.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 22.4 (CH_3), 25.0 (CH_3), 27.0 (CH_3), 39.2 (C^5), 43.7 (C^6), 78.2 (C^{3a} or C^{6a}), 81.0 (C^{3a} or C^{6a}), 111.8 ($C{=}CH_2$), 112.5 ($C{=}CH_2$ or $C(Me)_2$), 145.0 ($C{=}CH_2$ or $C(Me)_2$), 213.6 (C^4).

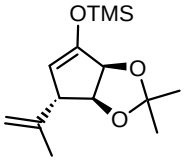
IR (NaCl, cm^{-1}) 2986, 2934, 1756, 1647, 1450, 1378, 1241, 1155, 1076, 1050.

MS (CI, NH_3) *m/z* 197 (MH+), 214 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{11}H_{16}O_3$: 196.1100, found: 196.1101.

[168] Fleming, I.; Paterson, I. *Synthesis* **1979**, 736-738

((*3aS,6S,6aS*)-6-Isopropenyl-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3a*H*-cyclopenta[1,3]dioxol-4-yloxy)trimethylsilane (IV-3)



$C_{14}H_{24}O_3Si$
Mol. Wt.: 268.42

To a solution of 4.13 g (21 mmol) of **IV-11** in 50 mL of THF at -78°C under an argon atmosphere were added 15 mL (0.105 mol, 5 equiv) of triethylamine, 13 mL (0.105 mol, 5 equiv) of chlorotrimethylsilane and a solution of LDA prepared from 4.4 mL (31.5 mmol, 1.5 equiv) of diisopropylamine in 20 mL of THF and 29.5 mL (32.5 mmol, 1.55 equiv) of a 1.1 M solution of *n*-BuLi in hexane. The reaction mixture was allowed to stir at -78°C for 2 h. It was quenched by slow addition of MeOH, followed by addition of water. It was then extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl and saturated aqueous NaCl. The organic phase was then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. A quick purification by flash chromatography (PE/Et_2O 95:5) afforded 5.39 g of **IV-3** (20.1 mmol, **96%**) as a pale yellow oil.

R_f 0.94 (8:2 PE/Et_2O)

$[\alpha]_D^{25}$ -54.3 (*c* 1.34, $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.28 (s, 9H, Si-CH_3), 1.36 (s, 3H, C(CH_3)$_2$), 1.49 (s, 3H, C(CH_3)$_2$), 1.76 (s, 3H, CH_3), 3.21 (s, 1H, H^6), 4.31 (d, J^3 = 6.1 Hz, 1H, H^{3a}), 4.63 (d, J^3 = 2.4 Hz, 1H, H^5), 4.74-4.77 (m, 2H, C=CH_2), 4.80 (dd, J^3 = 1.4 Hz, J^3 = 6.1 Hz, 1H, H^{6a}).

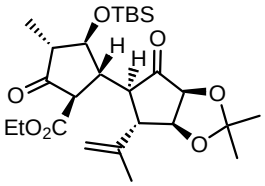
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 0.2 (Si-CH_3), 21.3 (CH_3), 25.9 (C(CH_3)$_2$), 27.6 (C(CH_3)$_2$), 54.5 (C^6), 81.5 (C^{3a}), 83.0 (C^{6a}), 105.9 (C^5), 110.7 (*C*=CH_2), 111.1 (C=CH_2), 146.8 (C(Me)$_2$), 153.6 (C^4).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1646, 1436, 1373, 1280, 1266, 1250, 1204, 1157, 1080, 1050, 1016.

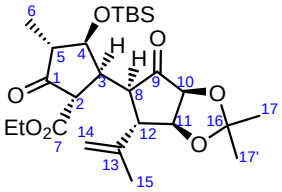
MS (CI, NH_3) *m/z* 269 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{14}H_{24}O_3Si$: 268.1495, found: 268.1490.

Ethyl (*1R/S,2R/S,3S,4R*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-((*3aS,4S,5R,6aS*)-4-isopropenyl-2,2-dimethyl-6-oxotetrahydrocyclopenta[1,3]dioxol-5-yl)-4-methyl-5-oxocyclopentane-1-carboxylate (IV-2 & IV-2a)



IV-2



IV-2a

$C_{26}H_{42}O_7Si$
Mol. Wt.: 494.69

To a solution of 3.46 g (13 mmol, 2.5 equiv) of **IV-3** in THF (50 mL) at 0°C under an argon atmosphere was added 10.7 mL (14 mmol, 2.7 equiv) of a 1.3 M hexane solution of *n*-BuLi. The reaction mixture was allowed to stir at 0°C for 1.5 h. It was then added dropwise at -78 °C *via* cannula to a solution of 1.53 g (5.2 mmol) of **I-12** and 774 mg of $ZnCl_2$ (5.7 mmol, 1.1 equiv) in THF (50 mL), and the flask was rinsed with toluene (25mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C, gradually warmed up to 0°C over 3 h, and then stirred at 0°C for an additional 2 h. It was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl and extracted with ether three times. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/Et_2O 8:2) gave 586 mg (2.2 mmol, **17%**) of **IV-11** and 1.621 g (3.3 mmol, **64%**) of a separable 2.5:1 mixture of **IV-2/IV-2a** (very viscous brown oil).

R_f 0.4 (8:2 PE/Et_2O)

Diastereomer (*1R,2R*) IV-2:

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.09 (s, 3H, Si-CH_3), 0.10 (s, 3H, Si-CH_3), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.18 (d, J^3 = 7.0 Hz, 3H, H^6), 1.28 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.35 (s, 3H, H^{17}), 1.49 (s, 3H, $H^{17'}$), 1.87 (s, H^{15}), 2.44 (qd, J^3 = 7.0 Hz, J^3 = 14.0 Hz, 1H, H^5), 2.85 (dd, J^3 = 10.0Hz, J^3 = 2.9Hz, 1H, H^{12}), 2.94-3.00 (m, 1H, H^8), 3.14-3.22 (m, 1H, H^3), 3.26 (d, J^3 = 10.4 Hz, 1H, H^2), 3.87 (t, J^3 = 8.5 Hz, 1H, H^4), 4.13-4.25 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.45 (dd, J^3 = 6.3 Hz, J^3 = 3.0 Hz, 1H, H^{11}), 4.57 (dd, J^3 = 6.3 Hz, J^4 = 1.1 Hz, 1H, H^{10}), 4.96 (s, 1H, H^{14}), 5.0 (s, 1H, $H^{14'}$).

NOE effects: H^8 : H^{14}, H^{15}, H^{10}, H^{11}.

H^3 : H^5.

H^4 : H^6.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -3.7 (Si-CH_3), -3.4 (Si-CH_3), 12.6 (C^6), 14.2 (OCH_2CH_3), 18.2 (Si-Cq), 20.4 (C^{15}), 25.3 (C^{17}), 26.0 (C(CH_3)$_3$), 26.8 ($C^{17'}$), 45.5 (C^3), 49.3 (C^{12}), 49.6 (C^8), 52.7 (C^5), 56.5 (C^2), 62.0 (OCH_2CH_3), 77.5 (C^4), 79.3 (C^{10} or C^{11}), 79.5 (C^{10} or C^{11}), 113.2 (C^{14}), 114.1 (C^{13} or C(Me)$_2$), 143.8 (C^{13} or C(Me)$_2$), 168.7 (C^7), 208.5 (C^1 or C^9), 211.7 (C^1 or C^9).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2934, 2859, 1756, 1727, 1657, 1462, 1378, 1325, 1254, 1215, 1149, 1115, 1060, 1026.

MS (CI, NH_3) *m/z* 438 (M-^{t}BuH+), 496 (MH+), 513 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{22}H_{33}O_5Si$: 437.1996, found: 437.1989.

Diastereomer (*1S,2S*) IV-2a:

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.02 (s, 3H, Si-CH_3), 0.06 (s, 3H, Si-CH_3), 0.81 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.11 (d, J^3 = 7.8 Hz, 3H, H^6), 1.32-1.37 (m, 6H, H^{17} & OCH_2CH_3), 1.59 (s, 3H, $H^{17'}$), 1.88 (d, 3H, H^{15}), 2.51 (q, J^3 = 7.8 Hz, 1H, H^5), 2.82-2.88 (m, 1H, H^8), 2.88-2.92 (m, 1H, H^{12}), 3.19 (dt, J^3 = 10.4 Hz, J^3 = 3.9 Hz, 1H, H^3), 3.55 (d, J^3 = 10.6 Hz, 1H, H^2), 4.16-4.22 (m, 3H, H^4 & OCH_2CH_3), 4.28-4.32 (m, 1H, H^{11}),4.59 (d, J^3 = 5.5 Hz, 1H, H^{10}), 4.74 (s, 1H, H^{14}), 4.91 (s, 1H, $H^{14'}$).

NOE effects: H^8 : H^{14}, H^{15}.

H^3 : H^6.

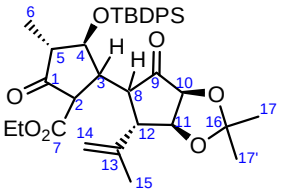
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.7 (Si-CH_3), -3.9 (Si-CH_3), 13.3 (C^6), 14.4 (OCH_2*CH_3*), 18.0 (Si-Cq), 22.4 (C^{15}), 24.7 (C^{17}), 25.9 (C(*CH_3*)$_3$), 26.0 ($C^{17'}$), 46.1 (C^3), 47.6 (C^{12}), 49.4 (C^8), 52.6 (C^5), 57.0 (C^2), 61.7 (O*CH_2*CH_3), 75.5 (C^4), 78.9 (C^{10} or C^{11}), 80.5 (C^{10} or C^{11}), 112.9 (C^{14}), 113.3 (C^{13} or C(Me)$_2$), 144.4 (C^{13} or C(Me)$_2$), 169.0 (C^7), 212.4 (C^1 or C^9), 215.3 (C^1 or C^9).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2934, 2859, 1756, 1727, 1657, 1462, 1378, 1325, 1254, 1215, 1149, 1115, 1060, 1026.

MS (CI, NH_3) *m/z* 438 (M-^{t}BuH+), 496 (MH+), 513 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{26}H_{42}O_5Si$: 494.2700, found: 494.2703.

Ethyl (*3S,4R*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-2-((*3aS,4S,6aS*)-4-isopropenyl-2,2-dimethyl-6-oxotetrahydrocyclopenta[1,3]dioxol-5-yl)-4-methyl-5-oxocyclopentane-1-carboxylate (IV-12)



$C_{36}H_{46}O_7Si$
Mol. Wt.: 618.83

To a solution of 146 mg (0.62 mmol, 2 equiv) of **IV-3** in THF (2 mL) at 0°C under an argon atmosphere was added 0.48 mL (0.68 mmol, 2.2 equiv) of a 1.4 M hexane solution of *n*-BuLi. The reaction mixture was allowed to stir at 0°C for 1.5 h. It was then added dropwise at -78 °C *via* cannula to a solution of 131 mg (0.31 mmol) of **II-22** and 82 mg of $ZnCl_2$ (0.62 mmol, 2.2 equiv) in THF (2 mL), and the flask was rinsed with toluene (1 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C, gradually warmed up to 0°C over 3 h, and then stirred at 0°C overnight. It was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl and extracted three times with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/AcOEt 95:5 then 9:1) gave 27 mg (2.2 mmol, **17%**) of **II-22** and 83 mg (0.13 mmol, **43%**, **53% b.r.s.m.**) of an inseparable 1:1 mixture of 2 isomers of **IV-12** as a slightly impure white foam.

R_f 0.25 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.69-0.74 (m, 3H, H^6), 0.99 (s, 4.5H, C(CH_3)$_3$), 1.01 (s, 4.5H, C(CH_3)$_3$), 1.24-1.37 (m, 7.5 H, OCH_2*CH_3* & 3H^{17} & 1.5 $H^{17'}$), 1.44 (s, 1.5H, 1.5 $H^{17'}$), 1.54 (s, 1.5H, 1.5 H^{15}), 1.76 (s, 1.5H, 1.5 H^{15}), 2.47-2.57 (m, 1H, H^5), 2.62-2.72 (m, 0.5H, 0.5 H^8 or 0.5 H^{12}), 2.81-2.84 (m, 0.5H, 0.5 H^8 or 0.5 H^{12}), 2.91-2.97 (m, 0.5H, 0.5 H^8 or 0.5 H^{12}), 2.97-3.03 (m, 0.5 H, 0.5H^8 or 0.5 H^{12}), 3.07-3.15 (m, 1H, 0.5 H^2 & 0.5 H^3), 3.45-3.52 (m, 0.5H, 0.5 H^3), 3.77-3.82 (m, 0.5H, 0.5 H^2), 3.84-3.90 (m, 0.5H, 0.5 H^4), 4.14-4.24 (m, 2.5H, O*CH_2*CH_3 & 0.5 H^4), 4.29-4.34 (m, 1H, H^{10} or H^{11}), 4.42-4.47 (m, 0.5H, 0.5 H^{10} or 0.5 H^{11}), 4.52-4.56 (m, 0.5H, 0.5 H^{10} or 0.5 H^{11}), 4.65 (s, 0.5H, 0.5 H^{14}), 4.68 (s, 0.5H, 0.5 H^{14}), 4.75 (s, 0.5H, 0.5 $H^{14'}$), 4.87 (s, 0.5H, 0.5 $H^{14'}$), 7.33-7.53 (m, 6H, 6H^{Ar}), 7.59-7.73 (m, 4H, 4H^{Ar}).

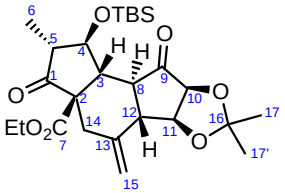
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 12.1 (0.5 C^6), 13.4 (0.5 C^6), 14.2 (0.5 OCH_2CH_3), 14.4 (0.5 OCH_2CH_3), 19.3 (0.5 C^{15}), 19.4 (0.5 Si-Cq), 20.4 (0.5 Si-Cq), 22.1 (0.5 C^{15}), 24.7 (0.5 C^{17}), 25.4 (0.5 C^{17}), 26.0 (0.5 $C^{17'}$), 26.9 (0.5 $C(CH_3)_3$), 36.9 (0.5 $C^{17'}$), 27.1 (0.5 $C(CH_3)_3$), 45.6 (0.5 CH), 45.6 (0.5 CH), 48.2 (0.5 CH), 49.2 (0.5 CH), 49.4 (0.5 CH), 49.6 (0.5 CH), 52.0 (0.5 CH), 52.4 (0.5 CH), 56.2 (0.5 CH), 57.2 (0.5 CH), 61.7 (0.5 OCH_2CH_3), 62.0 (0.5 OCH_2CH_3), 78.5 (0.5 CHOR), 78.9 (0.5 CHOR), 79.3 (0.5 CHOR), 79.5 (0.5 CHOR), 80.5 (CHOR), 112.9 (0.5 $C(CH_3)_2$), 113.1 (0.5 $C(CH_3)_2$), 113.6 (0.5 C^{14}), 113.9 (0.5 C^{14}), 127.8 (2x0.5 CH^{Ar}), 127.9 (2x0.5 CH^{Ar}), 128.1 (2 CH^{Ar}), 130.1 (0.5 CH^{Ar}), 130.2 (0.5 CH^{Ar}), 130.3 (CH^{Ar}), 132.6 (0.5 Cq^{Ar}), 133.5 (0.5 Cq^{Ar}), 133.5 (0.5 Cq^{Ar}), 133.6 (0.5 Cq^{Ar}), 135.8 (2x0.5 CH^{Ar}), 135.9 (2x0.5 CH^{Ar}), 135.9 (2x0.5 CH^{Ar}), 136.1 (2x0.5 CH^{Ar})143.8 (0.5 C^{13}), 144.2 (0.5 C^{13}), 168.6 (0.5 C^7), 169.1 (0.5 C^7), 208.2 (0.5 C=O), 211.2 (0.5 C=O), 212.4 (0.5 C=O), 214.7 (0.5 C=O).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2936, 2861, 1754, 1726, 1651, 1461, 1427, 1378, 1326, 1276, 1253, 1215, 1152, 1111, 1056, 1020.

MS (CI, NH_3) *m/z* 561 (M-^{t}BuH+), 619 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{36}H_{46}O_7Si$: 618.3013, found: 618.2987.

Ethyl (*1S,2R,3aR,5aS,5bS,8aS,9aS,9bR*)-1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2,7,7-trimethyl-5-methylene-3,9-dioxodecahydro-6,8-dioxacyclopenta[b]-*as*-indacene-3a-carboxylate (IV-1)



$C_{26}H_{40}O_7Si$
Mol. Wt.: 492.68

To a solution of 1.429g (2.9 mmol) of a 2.5:1 mixture of **IV-2/IV-2a** in 30 mL of a degassed 10:1 mixture of 2,2,2-trifluoroethanol/acetic acid was added 1.15 g (5.78 mmol, 2 equiv) of $Cu(OAc)_2.H_2O$ at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred 30 min (until $Cu(OAc)_2$ was partially dissolved) and $Mn(OAc)_3.4H_2O$ (1.55 g, 5.8 mmol, 2 equiv) was added. The reaction mixture was stirred for 3 h. It was then dissolved in water and ether, and K_2CO_3 was carefully added to neutralise the acetic acid. When the reaction mixture stopped bubbling (indicating that all the acetic acid had been neutralised), it was extracted three times with ether. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (PE/Et_2O 8:2) gave 509 mg (36%, **50% from IV-2**) of **IV-1** as a white foam.

R_f 0.4 (7:3 PE:Et_2O)

$[\alpha]_D^{25}$ -20.0 (*c* 1.1 , $CHCl_3$)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.14 (s, 3H, Si-CH_3), 0.18 (s, 3H, Si-CH_3), 0.89 (s, 9H, Si-$C(CH_3)_3$), 1.11 (d, J^3 = 7.9 Hz, 3H, H^6), 1.23 (t, J^3 = 7.2 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.37 (s, J^3 = 8.3 Hz, 3H, H^{17}), 1.52 (s, J^3 = 8.3 Hz, 3H, $H^{17'}$), 1.54-1.64 (m, 1H, H^8), 2.33 (dd, J^3 = 15.1 Hz, J^3 = 7.5 Hz, 1H, H^{12}), 2.42-2.56 (m, 2H, H^5 & H^{14}), 2.95-3.05 (m, 2H, H^3 & $H^{14'}$), 4.08-4.10 (m,

1H, H^4), 4.10-4.17 (m, 2H, O*CH*$_2$CH$_3$), 4.57 (d, J^3 = 7.8 Hz, 1H, H^{10}), 4.75-4.84 (m, 1H, H^{11}), 5.02-5.09 (m, 2H, H^{15} & $H^{15'}$).

NOE effects: H^8 : H^6, H^{10}, H^{11}.

H^3 : H^{12}, H^5.

H^{12} : H^3, H^5.

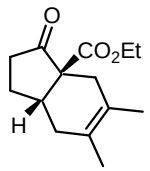
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -3.7 (Si-CH$_3$), -4.6 (Si-CH$_3$), 14.0 (OCH$_2$*CH$_3$*), 15.1 (C^6), 17.0 (Si-Cq), 25.2 (C^{17}), 25.8 (C(*CH$_3$)$_3$*), 27.1 ($C^{17'}$), 36.8 (C^{14}), 48.3 (C^3), 49.8 (C^{12}), 50.5 (C^5), 52.9 (C^8), 61.4 (C^2), 62.0 (O*CH$_2$*CH$_3$), 76.4 (C^4), 75.3 (C^{10} or C^{11}), 78.9 (C^{10} or C^{11}), 108.9 (C^{15}), 115.5 (C^{13}), 140.8 (C^{16}), 171.8 (C^7), 205.4 (C^1 or C^9), 212.5 (C^1 or C^9).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2933, 2857, 1756, 1729, 1656, 1606, 1460, 1408, 1386, 1328, 1286, 1268, 1235, 1157, 1119, 1064, 1012.

MS (CI, NH$_3$) *m/z* 435 (M-^{t}BuH+), 493 (MH+), 510 (MNH$_4$+).

HRMS (EI) calculated for $C_{26}H_{40}O_7Si$: 492.2543, found: 492.2522.

Ethyl (*3aR*,7aR)-5,6-Dimethyl-3-oxo-1,2,3,4,7,7a-hexahydroindene-3a-carboxyate (IV-18)**



$C_{14}H_{20}O_3$
Mol. Wt.: 236.31

To a solution of 1.45 g of **IV-17**[169] (7.4 mmol) in 250 mL of DCM under an argon atmosphere was added 63 mg of Grubbs II catalyst (0.07 mmol, 1 mol%). The reaction mixture was refluxed for 30 min. The solvents were removed *in vacuo*, and this crude material was dissolved in 15 mL of Et_2O. Then 4.2 mL (37.1 mmol, 5 equiv) of 2,3-dimethyl-1,3-butadiene and 1.11 g (8.2 mmol, 1.1 equiv) of zinc chloride was added. The reaction mixture was stirred for 48 h under an argon atmosphere. It was then diluted with water, extracted with ether and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (PE/AcOEt 95:5 then 9:1) afforded 1.27 g (5.34 mmol, **72%**) of **IV-18** as a colourless oil.

R$_f$ 0.96 (8:2 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.25 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH$_2$*CH$_3$*), 1.63 (s, 3H, CH$_3$), 1.64-1.73 (m, 4H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.31-2.53 (m, 3H), 2.85-2.94 (m, 1H), 4.11- 4.23 (m, 2H, O*CH$_2$*CH$_3$).

[169] voir partie III de la partie expérimentale synthèse du composé **V-2a** (= **IV-17**).

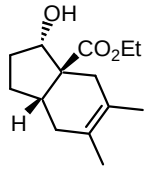
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3 (CH_3), 19.0 (CH_3), 19.3 (CH_3), 25.9 (CH_2), 30.2 (CH_2), 32.4 (CH_2), 36.5 (CH_2), 38.3 (C^{7a}), 59.8 (C^{3a}), 61.5 (O*CH*$_2$CH$_3$), 122.2 (C^5 or C^6), 123.7 (C^5 or C^6), 171.7 (CO_2Et), 213.9 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1750, 1727, 1278, 1233, 1202, 1154, 1041.

MS (CI, NH_3) *m/z* 237 (MH+), 254 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{14}H_{20}O_3$: 236.1413, found: 236.1416.

Ethyl (*3R*,3aR*,7aR)-3-Hydroxy-5,6-dimethyl-1,2,3,4,7,7a-hexahydroindene-3a-carboxylate**



$C_{14}H_{22}O_3$
Mol. Wt.: 238.33

A solution of 924 mg of **IV-18** (3.9 mmol) and 2.9 g of $CeCl_3.7H_2O$ (7.8 mmol, 2 equiv) in 20 mL of MeOH was stirred at 0°C until the solid was dissolved. The reaction mixture was then cooled down to -78°C and 177 mg (4.7 mmol, 1.2 equiv) of sodium borohydride was added. After 1 h at -78°C, the reaction was quenched by slow addition of saturated aqueous NH_4Cl. This mixture was extracted three times with ether, the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (PE/AcOEt 8:2) afforded 789 mg (3.3 mmol, **85%**) of ethyl (*3R*,3aR*,7aR**)-3-hydroxy-5,6-dimethyl-1,2,3,4,7,7a-hexahydroindene-3a-carboxylate as a colourless oil.

R_f 0.3 (8:2 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.25 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH$_2$*CH$_3$*), 1.41-1.53 (m, 1H), 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.64-1.78 (m, 5H), 2.08-2.14 (m, 2H), 2.15-2.22 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 1H), 4.16 (q, J^3 = 7.1 Hz, 2H, O*CH$_2$*CH$_3$), 4.36 (dt, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H, C*H*OH).

NOE effects: H^3 : H^{7a}.

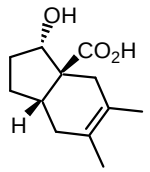
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.4 (CH_3), 19.2 (CH_3), 19.4 (CH_3), 26.0 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.4 (CH_2), 33.1 (CH_2), 37.4 (CH), 53.4 (C^{3a}), 60.7 (O*CH$_2$*CH$_3$), 73.1 (CHOH), 122.0 (Cq_{sp2}), 123.2 (Cq_{sp2}), 176.9 (CO_2Et).

IR (NaCl, cm^{-1}) 3466, 2957, 2911, 1720, 1469, 1443, 1373, 1328, 1286, 1210, 1175, 1103, 1055.

MS (CI, NH_3) *m/z* 239 (MH+), 256 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{14}H_{22}O_3$: 238.1569, found: 238.1575.

(*3R*,3aR*,7aR)-3-Hydroxy-5,6-dimethyl-1,2,3,4,7,7a-hexahydroindene-3a-carboxylic acid**



$C_{12}H_{18}O_3$
Mol. Wt.: 240.27

789 mg (3.3 mmol) of ethyl (*3R*,3aR*,7aR**)-3-hydroxy-5,6-dimethyl-1,2,3,4,7,7a-hexahydroindene-3a-carboxylate was dissolved in 17 mL of a 1:1 mixture of THF/MeOH. Then 16.5 mL of a 1 M aqueous LiOH solution was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 days. It was then diluted with water, and extracted with ether. The aqueous phase was acidified until pH = 1 and extracted three times with ether. The combined organic extracts dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. 543 mg (2.6 mmol, **78%**) of a white solid was obtained, which was pure enough to be engaged in the next reaction without further purification.

R_f 0.2 (1:1 PE/AcOEt)

m.p. 125°C

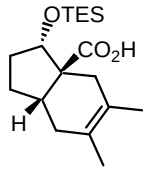
^{1}H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 1.42-1.53 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 4H), 1.64-1.77 (m, 5H), 1.96-2.21 (m, 3H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.41-2.51 (m, 1H), 4.45 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, C*H*OH).

^{13}C NMR (MeOD, 100 MHz) δ 19.2 (CH_3), 19.4 (CH_3), 28.2 (CH_2), 29.5 (CH_2), 31.3 (CH_2), 35.6 (CH_2), 40.4 (CH), 55.3 (C^{3a}), 80.7 (CHOH), 123.1 (Cq_{sp2}), 124.2 (Cq_{sp2}), 180.3 (CO_2H).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2914, 1697, 1384, 1343, 1306, 1276, 1258, 1242, 1166, 1135, 1103, 1061.

MS (CI, NH_3) *m/z* 211 (MH+), 228 (MNH_4+).

(*3R*,3aR*,7aR)-5,6-Dimethyl-3-triethylsiloxy-1,2,3,4,7,7a-hexahydroindene-3a-carboxylic acid (IV-19)**



$C_{18}H_{32}O_3Si$
Mol. Wt.: 324.53

To a solution of 225 mg (1.07 mmol) of (*3R*,3aR*,7aR**)-3-Hydroxy-5,6-dimethyl-1,2,3,4,7,7a-hexahydroindene-3a-carboxylic acid in 5 mL of DCM under an argon atmosphere at -78°C were successively added 0.45 mL (3.2 mmol, 3 equiv) of Et_3N and 0.36 mL (1.6 mmol, 1.5 equiv) of triethylsilyl triflate. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h. It was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2h. It was then extracted three times with DCM, the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (PE/AcOEt 95:5 then 7:3) afforded 203 mg (0.63 mmol, **58%**) of **IV-19** as a white solid.

R_f 0.66 (9:1 PE/Et_20)

m.p. 98°C

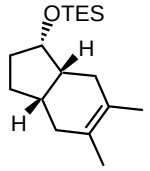
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.50-0.64 (m, 6H, Si(CH_2CH_3)$_3$), 0.87-1.00 (m, 9H, Si(CH_2CH_3)$_3$), 1.46-1.57 (m, 1H), 1.57-1.65 (m, 4H), 1.65-1.77 (m, 5H), 2.01-2.25 (m, 3H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 1H), 4.52 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, C*H*OTES).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 4.9 (SiCH_2CH$_3$), 6.9 (SiCH$_2$$CH_3$), 19.3 ($CH_3$), 19.4 ($CH_3$), 27.6 ($CH_2$), 28.6 ($CH_2$), 31.8 ($CH_2$), 32.9 ($CH_2$), 38.8 (CH), 54.5 ($C^{3a}$), 80.1 (CHOTES), 122.4 (Cq_{sp2}), 123.1 (Cq_{sp2}), 180.7 (CO_2H).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1957, 2878, 1694, 1605, 1427, 1265, 1118, 1009.

MS (CI, NH_3) *m/z* 325 (MH+), 342 (MNH_4+).

((*1R*,3aR*,7aS)-5,6-Dimethyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-inden-1-yloxy)-triethylsilane (IV-20)**



$C_{17}H_{32}OSi$
Mol. Wt.: 280.52

To a solution of 50 mg of **IV-19** (0.15 mmol) in 1 mL of DCM under an argon atmosphere at room temperature and shielded from light were successively added 44 mg of EDC.HCl (0.23 mmol, 1.5 equiv) and 35 mg (0.23 mmol, 1.5 equiv) of the sodium salt of *N*-hydroxypyridine-2-thione. The reaction mixture was stirred overnight, still shielded from light. Then 0.24 mL (0.77 mmol, 5 equiv) of tris(trimethylsilyl)silane was added, and the reaction mixture was irradiated for 2 h. It was then diluted with water and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (PE) afforded 12 mg (0.043 mmol, **28%**) of **IV-20** as a colourless oil.

R_f 0.85 (99:1 PE/Et_2O)

m.p. 125°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.50-0.64 (m, 6H, Si(CH_2CH_3)$_3$), 0.87-1.04 (m, 9H, Si(CH_2CH_3)$_3$), 1.37-1.51 (m, 1H), 1.51-1.69 (m, 9H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.80-2.06 (m, 4H), 2.09-2.21 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H, C*H*OTES).

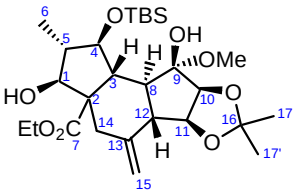
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 5.0 (SiCH_2CH$_3$), 7.0 (SiCH$_2$$CH_3$), 19.3 ($CH_3$), 19.5 ($CH_3$), 27.8 ($CH_2$), 28.0 ($CH_2$), 32.1 ($CH_2$), 34.8 ($CH_2$), 34.9 (CH), 41.4 (CH), 76.8 (CHOTES), 123.5 (Cq_{sp2}), 124.5 (Cq_{sp2}).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2953, 2911, 2878, 1245, 1110, 1057, 1012.

MS (CI, NH_3) *m/z* 281 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{17}H_{32}OSi$: 280.2223, found: 280.2228.

Ethyl (*1S,2S,3S,3aR,5aS,5bS,8aS,9S,9aS,9bR*)-1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-3,9-dihydroxy-9-methoxy-2,7,7-trimethyl-5-methylenedecahydro-6,8-dioxacyclopenta[b]-*as*-indacene-3a-carboxylate (IV-21)



$C_{27}H_{46}O_8Si$
Mol. Wt.: 526.73

A solution of 94 mg of **IV-1** (0.19 mmol) and 142 mg of $CeCl_3.7H_2O$ (0.38 mmol, 2 equiv) in 2 mL of MeOH was stirred at 0°C for 1 h. The reaction mixture was then cooled down to -78°C and 9 mg (0.23 mmol, 1.2 equiv) of sodium borohydride was added. After 5 h at -78°C, the reaction was quenched by slow addition of saturated aqueous NH_4Cl. This mixture was extracted three times with ether, the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (PE/Et_2O 8:2) afforded 38 mg (0.07 mmol, **38%**) of hemiketal **IV-16** and 39 mg (0.074 mmol, **40%**, **62% b.r.s.m.**) of **IV-21** (together with traces of the diol) as white foams.

IV-21

R_f 0.45 (7:3 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.03 (s, 3H, Si-CH_3), 0.09 (s, 3H, Si-CH_3), 0.85 (s, 9H, Si-C$(CH_3)_3$), 1.04 (d, J^3 = 7.6 Hz, 3H, H^6), 1.25 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.40 (s, 3H, H^{17}), 1.56 (s, 3H, $H^{17'}$), 2.07-2.18 (m, 2H, H^5 & H^8), 2.39 (dd, J^3 = 14.1 Hz, J^3 = 7.2 Hz, 1H, H^{12}), 2.56 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H^{14}), 2.71 (d, J = 15.4 Hz, 1H, $H^{14'}$), 2.98-3.04 (m,1H, H^3), 3.27 (s, 3H, OCH_3), 4.01-4.12 (m, 1H, OCH_2CH_3), 4.13 (s, 1H, OH), 4.14-4.23 (m, 1H, OCH_2CH_3), 4.26 (d, J^3 = 3.1 Hz, 1H, H^1), 4.38 (d, J^3 = 8.1 Hz, 1H, H^{10}), 4.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H^{11}), 4.64-4.68 (m, 1H, H^4), 4.87-4.89 (m, 1H, H^{15}), 4.89-4.92 (m, 1H, $H^{15'}$).

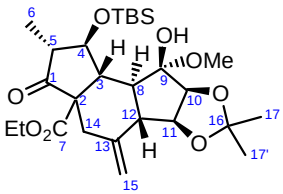
NOE effects: H^1 : H^6.
OMe : H^{10}
OH : H^{12}, H^3

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -5.0 (Si-CH_3), -4.7 (Si-CH_3), 13.1 (C^6), 14.2 (OCH_2CH_3), 18.1 (Si-Cq), 25.4 (C^{17}), 25.9 ($C(CH_3)_3$), 26.9 ($C^{17'}$), 38.9 (C^{14}), 48.3 (C^5), 49.7 (C^3), 50.0 (C^5), 50.0 (C^{12}), 50.1 (OCH_3), 50.8 (C^8), 58.3 (C^2), 61.0 (OCH_2CH_3), 78.7 (C^{11}), 81.1 (C^4), 82.5 (C^{10}), 82.6 (C^1), 101.5 (C^9), 106.1 (C^{15}), 115.2 (C^{16}), 146.6 (C^{13}), 176.1 (C^7).

MS (CI, NH_3) *m/z* 439 (M-MeO-^{t}Bu+), 470 (M-MeO+).

HRMS (EI) calculated for $C_{22}H_{33}O_7Si$: 437.1996, found: 437.2008.

Ethyl (*1S,2R,3aR,5aS,5bS,8aS,9S,9aS,9bR*)-1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-9-hydroxy-9-methoxy-2,7,7-trimethyl-5-methylene-3-oxodecahydro-6,8-dioxacyclopenta[b]-*as*-indacene-3a-carboxylate (IV-16)



$C_{27}H_{44}O_8Si$
Mol. Wt.: 524.72

R_f 0.8 (7:3 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.10 (s, 3H, Si-CH_3), 0.11 (s, 3H, Si-CH_3), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 1.04 (dd, J^3 = 13.5 Hz, J^3 = 12.6 Hz, 1H, H^8), 1.14 (d, J^3 = 8.0 Hz, 3H, H^6), 1.22 (t, J^3 = 7.2 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.38 (d, 3H, H^{17}), 1.55 (d, 3H, $H^{17'}$), 2.26 (dd, J^3 = 13.6 Hz, J^3 = 7.2 Hz, 1H, H^{12}), 2.36-2.49 (m, 2H, H^5 & H^{14}), 2.98 (d, J = 14.3 Hz, 1H, $H^{14'}$), 3.14 (dd, J = 2.0Hz, J = 12.3Hz, 1H, H^3), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 4.04-4.17 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.23 (s, 1H, OH), 4.31 (d, J^3 = 8.1 Hz, 1H, H^{10}), 4.57-4.63 (m, 2H, H^{11} & H^4), 4.86-4.89 (m, 1H, H^{15}), 4.95 (m, 1H, $H^{15'}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -5.1 (Si-CH_3), -4.7 (Si-CH_3), 14.0 (OCH_2CH_3), 15.1 (C^6), 18.2 (Si-Cq), 25.5 (C^{17}), 25.9 (C(CH_3)$_3$), 27.0 ($C^{17'}$), 36.9 (C^{14}), 48.5 (C^3), 49.7 (C^{12}), 50.0 (C^5), 50.3 (OCH_3), 51.0 (C^8), 61.6 (OCH_2CH_3), 61.8 (C^2), 75.2 (C^{11}), 77.6 (C^4), 82.2 (C^{10}), 101.7 (C^9), 107.4 (C^{15}), 115.5 (C^{16}), 142.1 (C^{13}), 172.7 (C^7), 214.4 (C^1).

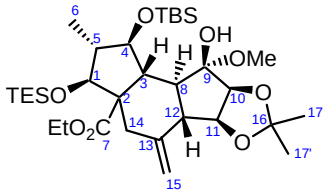
IR (NaCl, cm^{-1}) 2932, 2862, 1750, 1727, 1656, 1604, 1450, 1382, 1291, 1266, 1254, 1215, 1157, 1114, 1072.

MS (CI, NH_3) *m/z* 494 (M-MeO+), 508 (M-HO+), 526 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{27}H_{44}O_8Si$: 524.2805, found: 524.2806.

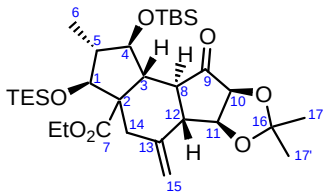
Ethyl (*1S,2R,3S,3aR,5aS,5bS,8aS,9S,9aS,9bR*)-1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-9-hydroxy-9-methoxy-2,7,7-trimethyl-5-methylene-3-triethylsiloxydecahydro-6,8-dioxacyclopenta[b]-*as*-indacene-3a-carboxylate (IV-22a)

Ethyl (*1S,2R,3S,3aR,5aS,5bS,8aS,9aS,9bR*)-1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2,7,7-trimethyl-5-methylene-9-oxo-3-triethylsiloxydecahydro-6,8-dioxacyclopenta[b]-*as*-indacene-3a-carboxylate (IV-22b)



IV-22a

$C_{33}H_{60}O_8Si_2$
Mol. Wt.: 641.00



IV-22b

$C_{32}H_{56}O_7Si_2$
Mol. Wt.: 608.95

To a solution of 47 mg of **IV-21** (0.09 mmol) in 0.5 mL of DCM under an argon atmosphere at -78°C were successively added 26 µL (0.18 mmol, 2 equiv) of triethylamine and 31 µL (0.14 mmol, 1.5 equiv) of triethylsilyl triflate. The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min and allowed to warm up to -40°C. It was then quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted three times with DCM. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (PE/Et_2O 95:5) afforded 21 mg (0.033 mmol, **36%**) of **IV-22a** and 21 mg (0.035 mmol, **38%**) of **IV-22b** as pale yellow oils.

IV-22a

R_f 0.7 (9:1 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.04 (s, 3H, Si-CH_3), 0.09 (s, 3H, Si-CH_3), 0.55-0.66 (m, 6H, Si-(CH_2CH_3)$_3$), 0.87 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 0.92-0.99 (m, 12H, Si-(CH_2CH_3)$_3$ & 3H^6), 1.23 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.38 (s, 3H, H^{17}), 1.56 (s, 3H, H$^{17'}$), 1.98 (dd, J = 14.2 Hz, J = 12.4 Hz, 1H, H^8), 2.02-2.12 (m, 1H, H^5), 2.32-2.42 (m, 1H, H^{12}), 2.50-2.56 (m, 2H, 2H^{14}), 2.92 (d, J = 12.2 Hz, 1H, H^3), 3.26 (s, 3H, OMe), 4.07 (s, 1H, OH), 4.07-4.15 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.24-4.27 (m, 1H, H^1 or H^4), 4.36 (d, J^3 = 8.1 Hz, 1H, H^{10}), 4.47 (dd, J^3 = 7.9 Hz, J^3 = 7.0 Hz, 1H, H^{11}), 4.84-4.92 (m, 3H, H^4 or H^1 & 2H^{15}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.9 (Si-CH_3), -4.7 (Si-CH_3), 5.1 (Si(CH_2CH_3)$_3$), 7.1 (Si(CH_2CH_3)$_3$), 13.4 (C^6), 14.3 (OCH_2CH_3), 18.0 (Si-Cq), 25.3 (C^{17}), 25.9 (C(CH_3)$_3$), 26.9 (C$^{17'}$), 35.8 (C^{14}), 49.1 (CH), 49.2 (CH), 49.5 (CH), 50.0 (CH), 50.3 (OCH_3), 57.1 (C^2), 60.7 (OCH_2CH_3), 79.0 (CHOR), 80.3 (CHOR), 81.4 (CHOR), 83.2 (CHOR), 101.2 (C^9), 107.7 (C^{15}), 115.1 (C^{16}), 145.9 (C^{13}), 177.8 (C^7).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2934, 2882, 1716, 1465, 1380, 1276, 1211, 1095, 1068, 1004.

HRMS (EI) calculated for $C_{33}H_{60}O_8Si_2$: 640.3827, found: 640.3824.

IV-22b

R$_f$ 0.3 (9:1 PE/Et_2O)

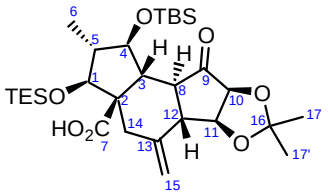
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.01-0.08 (m, 6H, Si-CH_3), 0.55-0.68 (m, 6H, Si-(CH_2CH_3)$_3$), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 0.91-1.00 (m, 12H, Si-(CH_2CH_3)$_3$ & 3H^6), 1.22 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.37 (s, 3H, H^{17}), 1.49 (s, 3H, H$^{17'}$), 1.94-2.09 (m, 1H, H^5), 2.33-2.45 (m, 1H, H^{12}), 2.49-2.64 (m, 3H, H^8 & 2H^{14}), 2.84 (dd, J = 10.7 Hz, J = 3.3 Hz, 1H, H^3), 3.73-3.78 (m, 1H, H^4), 4.06-4.16 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H^1), 4.61 (d, J^3 = 8.1 Hz, 1H, H^{10}), 4.68-4.74 (m, 1H, H^{11}), 4.96-5.00 (m, 1H, H^{15}), 5.07-5.11 (m, 1H, H$^{15'}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.6 (Si-CH_3), -4.2 (Si-CH_3), 5.1 (Si(CH_2CH_3)$_3$), 7.2 (Si(CH_2CH_3)$_3$), 13.4 (C^6), 14.2 (OCH_2CH_3), 18.0 (Si-Cq), 25.3 (C^{17}), 25.9 (C(CH_3)$_3$), 27.1 (C$^{17'}$), 36.4 (C^{14}), 48.1 (CH), 48.6 (CH), 49.5 (CH), 51.9 (CH), 56.8 (C^2), 61.2 (OCH_2CH_3), 78.2 (CHOR), 79.3 (CHOR), 79.7 (CHOR), 81.7 (CHOR), 109.0 (C^{15}), 115.1 (C^{16}), 144.1 (C^{13}), 176.1 (C^7), 209.4 (C^9).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2881, 2254, 1761, 1719, 1465, 1380, 1255, 1213, 1097, 1008.

HRMS (EI) calculated for $C_{32}H_{56}O_7Si$: 608.3565, found: 608.3578.

(*1S,2R,3S,3aR,5aS,5bS,8aS,9aS,9bR*)-1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2,7,7-trimethyl-5-methylene-9-oxo-3-triethylsiloxydecahydro-6,8-dioxacyclopenta[b]-*as*-indacene-3a-carboxylic acid (IV-23)



$C_{30}H_{52}O_7Si_2$
Mol. Wt.: 580,90

IV-23 was prepared following the procedure described Nicolaou *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378-1382.
To a solution of 43 mg of (0.07 mmol) **IV-22a** in 1,2-DCE (0.5 mL) was added 126 mg (0.7 mmol, 10 equiv) of trimethyltin hydroxide. The reaction mixture was refluxed for 48 h. The volatiles were then removed in vacuo. Purification by column chromatography afforded 37 mg (0.06 mmol, **86%**) of starting **IV-22a** and 1 mg (0.002 mmol, **3%**) of acid **IV-23** as a pale yellow oil.

R_f 0.3 (9:1 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.12 (s, 3H, Si-CH_3), 0.15 (s, 3H, Si-CH_3), 0.64 (q, J^3 = 8.0 Hz, 6H, Si-(CH_2CH_3)$_3$), 0.90 (s, 9H, Si-C(CH_3)$_3$), 0.93-1.00 (m, 12H, Si-(CH_2CH_3)$_3$ & 3H^6), 1.38 (s, 3H, H^{17}), 1.50 (s, 3H, H$^{17'}$), 2.10-2.20 (m, 1H, H^5), 2.34-2.44 (m, 1H, H^{12}), 2.56-2.74 (m, 4H, H^3 &H^8 & 2H^{14}), 3.97-4.02 (m, 1H, H^4), 4.59-4.65 (m, 2H, H^1 & H^{10}), 4.72 (dd, J^3 = 7.8 Hz, J^3 = 7.3 Hz,1H, H^{11}), 5.04-5.07 (m, 1H, H^{15}), 5.11-5.13 (m, 1H, H$^{15'}$).

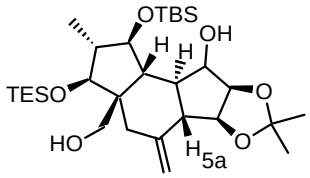
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.7 (Si-CH_3), -4.4 (Si-CH_3), 5.1 (Si(CH_2CH_3)$_3$), 7.1 (Si(CH_2CH_3)$_3$), 13.5 (C^6), 14.2 (OCH_2CH_3), 17.9 (Si-Cq), 25.3 (C^{17}), 25.8 (C(CH_3)$_3$), 27.1 (C$^{17'}$), 36.1 (C^{14}), 48.5 (CH), 49.6 (CH), 49.8 (CH), 51.4 (CH), 57.4 (C^2), 78.2 (CHOR), 79.7 (CHOR), 79.8 (CHOR), 81.6 (CHOR), 109.6 (C^{15}), 115.3 (C^{16}), 143.3 (C^{13}), 206.6 (C^9). Missing CO_2H.

IR (NaCl, cm^{-1}) 2931, 2881, 1756, 1735, 1648, 1605, 1462, 1429, 1408, 1380, 1274, 1255, 1212, 1126, 1098, 1026, 1007.

MS (CI, NH_3) *m/z* 524 (M-*t*Bu+), 582 (MH+), 598 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{26}H_{43}O_7Si_2$: 523.2547, found: 523.2556.

Trimethyl-5-methylene-3-triethylsiloxydodecahydro-6,8-dioxacyclopenta[b]-as-indacen-9-ol (IV-24)



$C_{30}H_{56}O_6Si_2$
Mol. Wt.: 568.9

To a solution of 10 mg (0.033) of the ketone **IV-22b** in THF (0.3 mL) at -78°C under an argon atmosphere was added 10 mg of $LiAlH_4$ (0.26 mmol, 8 equiv). The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature over 2 h and stirred overnight. It was then quenched by slow addition of AcOEt. Then a 10% aqueous Na,K-tartrate solution was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. It was then extracted three times with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (7:3 PE/Et_2O) afforded 9 mg (0.016, 49%) of **IV-24** as a single diastereomer and as a pale yellow oil.

R_f 0.3 (7:3 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.62 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H), 0.85-1.00 (m, 21H), 1.39 (S, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.69-1.78 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 1H), 2.42-2.53 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.79 (dd, *J* = 3.9 Hz, 3.1 Hz, 1H),

4.06-4.11 (m, 1H), 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 4.51-4.56 (m, 1H), 4.88-4.95 (m, 1H).

NOE effects: CH_2OH : H^{5a}.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ -4.4, -4.1, 5.2, 7.2, 14.0, 18.0, 25.1, 25.9, 26.6, 35.4, 48.0, 48.2, 48.4, 48.9, 50.9, 67.8, 70.0, 78.4, 81.1, 82.3, 83.1, 108.6, 114.9, 146.6.

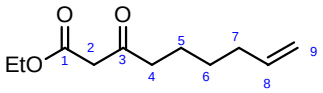
IR (NaCl, cm^{-1}) 2956, 2932, 2873, 1461, 1378, 1276, 1102, 1064, 1035, 1011.

MS (CI, NH_3) *m/z* 512 (M-^{t}Bu+), 570 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{26}H_{47}O_6Si_2$: 511.2911, found: 511.2921.

IV. Métathèse cyclisante d'énones substituées en α par un groupe électroattracteur

Ethyl 3-Oxonon-8-enoate (V-1d)



$C_{11}H_{18}O_3$
Mol. Wt.: 198.26

To a solution of diisopropylamine (3 mL, 21 mmol, 2.1 equiv) in dry THF (50 mL) under argon at 0°C was added a 1 M solution of *n*-BuLi in hexane (24 mL, 24 mmol, 2.4 equiv), and the solution was stirred for 20 min. Then ethyl acetoacetate (1.3 mL, 10 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 2 h at 0°C. 5-bromo-1-pentene (1.5 mL, 1.3 mmol, 1.3 equiv) was then added dropwise, and the solution was stirred at 0°C for another 3h. The solution was then quenched by slow addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted with ether. The conbined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 8:2) to afford 586 mg (3.0 mmol, **30%**) of **V-1d** as a pale yellow oil.

R_f 0.6 (8:2 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.27 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.34-1.46 (m, 2H, H^6), 1.55-1.66 (m, 2H, H^5), 2.02-2.09 (m, 2H, H^7), 2.54 (t, J^3 = 7.3 Hz, 2H, H^4), 3.43 (s, 2H, H^2), 4.19 (q, J^3 = 7.2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.92-5.04 (m, 2H, H^9), 5.78 (ddd, J^{trans} =16.9 Hz, J^{cis} = 10.2 Hz, J^3 = 6.7 Hz, 1H, H^8).

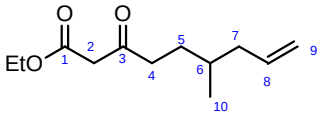
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ.14.3 (OCH_2CH_3), 23.0 (C^5), 28.3 (C^6), 33.6 (C^7), 43.0 (C^4), 49.5 (C^2), 61.5 (OCH_2CH_3), 114.9 (C^9), 138.5 (C^8), 167.4 (C^1), 202.9 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2980, 2934, 1743, 1718, 1642, 1443, 1412, 1368, 1314, 1239, 1180, 1157, 1096, 1032.

MS (CI, NH_3) *m/z* 199 (MH+), 216 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{11}H_{14}O_3$: 198.1256, found: 198.1259.

Ethyl 6-Methyl-3-oxonon-8-enoate (V-1e)



$C_{12}H_{20}O_3$
Mol. Wt.: 212.29

Ethyl acetoacetate (1.28 mL, 10 mmol) was added dropwise to a suspension of NaH (50% in oil, 580 mg, 12 mmol, 1.2 equiv) in dry THF (20 mL) under argon at 0°C, and the reaction mixture was stirred for 10 min. Then a 1.2 M solution of *n*-BuLi in hexanes (10 mL, 12 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise at 0°C, and the solution was stirred for 10 min. Then 4-

methyl-5-iodo-1-pentene[170] (2.1 g, 10 mmol, 1 equiv) was added dropwise, and the solution was allowed to warm to room temperature, and stirred until completion. The solution was then quenched with slow addition of saturated aqueous NH_4Cl and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 95:5) to afford 728 mg (3.4 mmol, **34%**) of **V-1e** as a pale yellow oil.

R_f 0.4 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.89 (d, J^3 = 6.6 Hz, 3H, H^{10}), 1.29 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.36-1.48 (m, 1H, H^5), 1.48-1.57 (m, 1H, H^6), 1.60-1.73 (m, 1H, $H^{5'}$), 1.88-1.97 (m, 1H, H^7), 2.02-2.11 (m, 1H, $H^{7'}$), 2.52-2.60 (m, 2H, H^4), 3.44 (s, 2H, H^2), 4.20 (q, J^3 = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.97-5.06 (m, 2H, H^9), 5.70-5.83 (m, 1H, H^8).

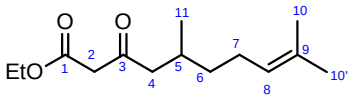
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3 (OCH_2CH_3), 19.3 (C^{10}), 30.0 (C^6), 32.3 (C^5), 40.9 (C^7), 41.2 (C^4), 49.5 (C^2), 61.5 (OCH_2CH_3), 116.2 (C^9), 137.0 (C^8), 167.9 (C^1), 203.1 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2962, 2928, 2876, 1743, 1719, 1641, 1455, 1412, 1371, 1314, 1238, 1157, 1095, 1032.

MS (CI, NH_3) *m/z* 213 (MH+), 230 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{12}H_{20}O_3$: 212.1413, found: 212.1412.

Ethyl 5-Methyl-3-oxodec-8-enoate (V-1f)



$C_{14}H_{24}O_3$
Mol. Wt.: 240.34

To a suspension of 95 mg of $SnCl_2$ (0.5 mmol, 0.1 equiv) in 10 mL of DCM was added 740 µL (7 mmol, 1.4 equiv) of ethyl diazoacetate at room temperature under an argon atmosphere. A solution of 906 µL (5 mmol) of (-)-citronellal in 4 mL of DCM was then added dropwise *via* cannula. The reaction mixture was stirred for 1 h. The solvents were then removed *in vacuo* and this crude material was purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et_2O 9:1) to yield 1.03 g (4.3 mmol, **86%**) of **V-1f** as a yellow oil.

R_f 0.7 (9:1 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) (β-ketoester form) δ 0.90-0.95 (m, 3H, H^{11}), 1.15-1.39 (m, 5H, OCH_2CH_3 & $2H^7$), 1.61 (s, 3H, H^{10}), 1.69 (s, 3H, $H^{10'}$), 1.89-2.09 (m, 3H, $2H^6$ & H^5), 2.36 (dd, J = 16.5 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, H^4), 2.54 (dd, J = 16.5 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, $H^{4'}$), 3.42 (s, 2H, H^2), 4.15-4.24 (m, 2H, OCH_2CH_3), 5.04-5.12 (m, 1H, H^8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3 (OCH_2CH_3), 17.8 (C^{10}), 19.8 (C^{11}), 25.6 (C^7), 25.9 ($C^{10'}$), 28.8 (C^5), 37.0 (C^6), 49.9 (C^2), 50.5 (C^4), 61.5 (OCH_2CH_3), 124.3 (C^8), 131.8 (C^9), 167.4 (C^1), 202.8 (C^3).

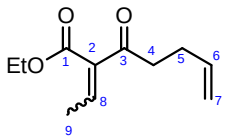
[170] Smith III, A. B.; Adams, C. M.; Kozmin, S. A.; Panoe, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925-5927.

IR (NaCl, cm^{-1}) 2965, 2921, 1745, 1719, 1645, 1449, 1430, 1376, 1311, 1235, 1152, 1098, 1037.

MS (CI, NH_3) *m/z* 241 (MH+), 258 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{14}H_{24}O_3$: 240.1726, found: 240.1724.

Ethyl 2-Ethylidene-3-oxohept-6-enoate (V-2a & IV-17)



$C_{11}H_{16}O_3$
Mol. Wt.: 196.24

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (680 µL, 6.2 mmol, 1.8 equiv THF (12 mL) under argon at 0°C were added acetaldehyde (250 µL, 4.5 mmol, 1.3 equiv), a solution of ethyl 3-oxohept-6-enoate[171] (585 mg, 3.4 mmol) in THF (5 mL), and pyridine (0.98 mL, 12 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was then allowed to reach room temperature and stirred for 8 h. It was then quenched by slow addition of water and extracted with ether. The organic extracts were dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 85:15) to yield 470 mg (2.4 mmol, **69%**) of a separable 1:1 mixture of *E* and *Z* diastereomers of **V-2a** (or **IV-17**) as a pale yellow oil. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

Diastereomer A

R_f 0.6 (8:2 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.30 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.88 (d, J^3 = 7.3 Hz, 3H, H^9), 2.36-2.44 (m, 2H, H^5), 2.76 (t, J^3 = 7.4 Hz, 2H, H^4), 4.24 (q, J^3 = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.00 (dd, J^{cis} = 10.2 Hz, J^{gem} = 1.4 Hz, 1H, H^{7cis}), 5.06 (dd, J^{trans} = 17.1 Hz, J^{gem} = 1.6 Hz, 1H, H^{7trans}), 5.84 (ddd, J^{trans} = 16.8 Hz, J^{cis} = 10.2 Hz, J^3 = 6.4 Hz, 1H, H^6), 7.03 (q, J^3 = 7.3 Hz,1H, H^8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3 (OCH_2CH_3), 15.5 (C^9), 27.8 (C^5), 42.6 (C^4), 61.3 (OCH_2CH_3), 115.4 (C^7), 136.6 (C^2), 137.1 (C^6), 144.0 (C^8), 164.5 (C^1), 203.1 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2981, 2935, 1706, 1641, 1442, 1377, 1272, 1250, 1180, 1146, 1093, 1049.

MS (CI, NH_3) *m/z* 197 (MH+), 214 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{11}H_{16}O_3$: 196.1100, found: 196.1099.

Diastereomer B

R_f 0.5 (8:2 PE/Et_2O)

[171] Chartterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.36 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.99 (d, J^3 = 7.2 Hz, 3H, H^9), 2.34-2.42 (m, 2H, H^5), 2.73 (t, J^3 = 7.4 Hz, 2H, H^4), 4.33(q, J^3 = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.99 (dd, J^{cis} = 10.2 Hz , J^{gem} = 1.3 Hz, 1H, H^{7cis}), 5.04 (dd, J^{trans} = 17.1 Hz, J^{gem} = 1.6 Hz, 1H, H^{7trans}), 5.82 (tdd, J^{trans} = 16.8 Hz, J^{cis} = 10.2 Hz, J^3 = 6.5 Hz, 1H, H^6), 6.96 (q, J^3 = 7.2 Hz,1H, H^8).

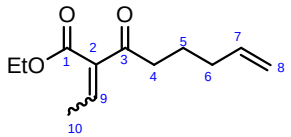
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3 (OCH_2CH_3), 15.9 (C^9), 28.0 (C^5), 38.6 (C^4), 61.4 (OCH_2CH_3), 115. 5 (C^7), 137.1 (C^6), 137.9 (C^2), 143.4 (C^8), 166.6 (C^1), 196.8 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2982, 2933, 1730, 1695, 1678, 1629, 1442, 1382, 1347, 1241, 1194, 1121, 1096, 1026.

MS (CI, NH_3) *m/z* 197 (MH+), 214 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{11}H_{16}O_3$: 196.1100, found: 196.1098.

Ethyl 2-Ethylidene-3-oxooct-7-enoate (V-2b)



$C_{12}H_{18}O_3$
Mol. Wt.: 210.27

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (260 µL, 2.3 mmol, 1.8 equiv) in THF (6 mL) under argon at 0°C were added acetaldehyde (410 µL, 7.3 mmol, 4 equiv), a solution of ethyl 3-oxooct-7-enoate[171] (340 mg, 1.8 mmol) in THF (3 mL), and pyridine (0.5 mL, 6.4 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was then allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was then quenched by slow addition of water and extracted with ether. The organic extracts were dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 95:5) to yield 260 mg (1.24 mmol, **68%**) of an inseparable 1:1 mixture of *E* and *Z* diastereomers of **V-2b** as a pale yellow oil. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

R_f 0.7 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.30 (t, J^3 = 7.2 Hz, 1.5H, OCH_2CH_3, A), 1.35 (t, J^3 = 7.2 Hz, 1.5H, OCH_2CH_3, B), 1.70-1.79 (m, 2H, H^5), 1.87 (d, J^3 = 7.3 Hz, 1.5H, H^{10}, A), 1.98 (d, J^3 = 7.2 Hz, 1.5H, H^{10}, B), 2.05-2.14 (m, 2H, H^6), 2.61-2.69 (m, 2H, H^4), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 0.5 2H, OCH_2CH_3, A), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 0.5 2H, OCH_2CH_3, B), 4.96-5.07 (m, 2H, H^{8cis} & H^{8trans}), 5.72-5.85 (m, 1H, H^7), 6.94 (q, J^3 = 7.2 Hz, 0.5H, H^9, B), 7.01 (q, J^3 = 7.3 Hz, 0.5H, H^9, A).

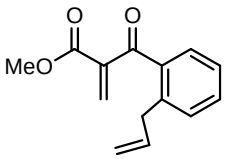
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3 & 14.3 (OCH_2CH_3), 15.4 & 15.9 (C^{10}), 22.9 & 23.2 (C^5), 33.1 & 33.2 (C^6), 38.5 & 42.8 (C^4), 61.2 & 61.3 (OCH_2CH_3), 115.4 & 115.4 (C^8), 136.8 (C^2), 138.1 & 138.1 (C^7), 143.0 & 143.5 (C^9), 164.6 & 166. 7 (C^1), 197.5 & 203.8 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2980, 2938, 1726, 1706, 1640, 1444, 1380, 1249, 1191, 1120, 1096, 1041, 1000.

MS (CI, NH_3) *m/z* 211 (MH+), 228 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{12}H_{18}O_3$: 210.1256, found: 210.1256.

Methyl 2-(2-Allylbenzoyl)-acrylate (V-2c)



$C_{14}H_{14}O_3$
Mol. Wt.: 230.26

To a solution of known *o*-allylbenzaldehyde[172] (730 mg, 5 mmol) in methyl acrylate (0.9 mL, 10 mmol, 2 equiv) was added DABCO (280 mg, 2.5 mmol, 0.5 equiv), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 7 days. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to afford 453 mg of starting *o*-allylbenzaldehyde (3.1 mmol) and 240 mg of the Baylis-Hillman adduct (1.0 mmol, **20%**, **52% b.r.s.m.**) as a pale yellow oil. This adduct was then diluted in DCM (5 mL) under argon, and Dess-Martin periodinane (640 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv) was added. After 2 h of stirring at room temperature, the reaction was complete according to TLC and the solvents were removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 95:5) to afford 40 mg of **V-2c** (0.17 mmol, **17%**) as a pale yellow oil.

R_f 0.53 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.64 (d, J^3 = 6.5 Hz, 2H, $CH_2CH{=}CH_2$), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 5.03 (dd, J^{cis} = 8.2 Hz, J^{gem} = 1.5 Hz, 1H, $CH_2CH{=}CH_2$), 5.05-5.08 (m, 1H, $CH_2CH{=}CH_2$), 5.92-6.04 (m, 1H, $CH_2CH{=}CH_2$), 6.11 (s, 1H, $C(CO)_2{=}CH_2$), 6.67 (s, 1H, $C(CO)_2{=}CH_2$), 7.23-7.29 (m, 1H, H^{Ar}), 7.31-7.35 (m, 1H, H^{Ar}), 7.42-7.48 (m, 2H, H^{Ar}).

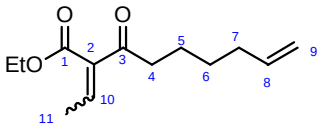
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 37.7 ($CH_2CH{=}CH_2$), 52.6 (OCH_3), 116.2 ($CH_2CH{=}CH_2$), 126.0 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 133.6 ($C(CO)_2{=}CH_2$), 136.7 (Cq), 137.2 ($CH_2CH{=}CH_2$), 140.7 (Cq), 142.7 (Cq), 165.2 (CO_2Me), 195.0 (C=O).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1731, 1675, 1439, 1399, 1329, 1283, 1236, 1194, 1153.

MS (CI, NH_3) *m/z* 231 (MH+), 248 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{14}H_{14}O_3$: 230.0943, found: 230.0941.

Ethyl 2-Ethylidene-3-oxonon-8-enoate (V-2d)



$C_{13}H_{20}O_3$
Mol. Wt.: 224.30

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (590 µL, 5.4 mmol, 1.8 equiv) in THF (12 mL) under argon at 0°C were added acetaldehyde (670 µL, 12 mmol, 4 equiv), a solution of **V-1d** (586

[172] Semmelhack, M. P.; Zask, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2034-2043.

mg, 3.0 mmol) in THF (3 mL), and pyridine (0.85 mL, 10.5 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was then allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was then quenched by slow addition of water, extracted with ether. The organic extracts were dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography (PE/AcOEt 95:5) to yield 366 mg (1.63 mmol, **55%**) of a separable 1:1 mixture of *E* and *Z* diastereomers of **V-2d** as pale yellow oils. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

Diastereomer A

R_f 0.7 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.30 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.38-1.48 (m, 2H, H^6), 1.61-1.70 (m, 2H, H^5), 1.87 (d, J^3 = 7.3 Hz, 3H, H^{11}), 2.04-2.11 (m, 2H, H^7), 2.65 (t, J^3 = 7.4 Hz, 2H, H^4), 4.24 (q, J^3 = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.96 (tdd, J^{cis} = 10.2 Hz, J = 2.2 Hz, J^{gem} = 1.2 Hz, 1H, H^{9cis}), 5.01 (ddd, J^{trans} = 17.1 Hz, J = 3.5 Hz, J^{gem} = 1.6 Hz, 1H, H^{9trans}), 5.80 (tdd, J^{trans} = 16.9 Hz, J^{cis} = 10.2 Hz, J^3 = 6.7 Hz, 1H, H^8), 7.01 (q, J^3 = 7.3 Hz, 1H, H^{10}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3 (OCH_2CH_3), 15.4 (C^{11}), 23.5 (C^5), 28.5 (C^6), 33.7 (C^7), 43.4 (C^4), 61.2 (OCH_2CH_3), 114.8 (C^9), 136.9 (C^2), 138.6 (C^8), 143.5 (C^{10}), 164.6 (C^1), 203.9 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2980, 2933, 2962, 1706, 1642, 1444, 1379, 1270, 1249, 1177, 1095, 1046.

MS (EI+) *m/z* 163, 179, 209, 224 (M+).

HRMS (EI) calculated for $C_{13}H_{20}O_3$: 224.1413, found: 224.1410.

Diastereomer B

R_f 0.6 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.35 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.38-1.46 (m, 2H, H^6), 1.59-1.68 (m, 2H, H^5), 1.98 (d, J^3 = 7.2 Hz, 3H, H^{11}), 2.03-2.11 (m, 2H, H^7), 2.63 (t, J^3 = 7.4 Hz, 2H, H^4), 4.32 (q, J^3 = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.95 (dd, J^{cis} = 10.1 Hz, J^{gem} = 1.1 Hz, 1H, H^{9cis}), 5.01 (ddd, J^{trans} = 17.1 Hz, J^{gem} = 1.8 Hz, 1H, H^{9trans}), 5.80 (ddd, J^{trans} = 16.9 Hz, J^{cis} = 10.1 Hz, J^3 = 6.6 Hz, 1H, H^8), 6.94 (q, J^3 = 7.2 Hz, 1H, H^{10}).

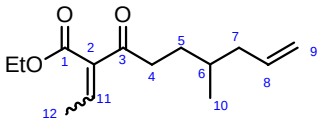
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.4 (OCH_2CH_3), 15.9 (C^{11}), 23.6 (C^5), 28.5 (C^6), 33.7 (C^7), 39.2 (C^4), 61.3 (OCH_2CH_3), 114.8 (C^9), 138.1 (C^2), 138.6 (C^8), 143.0 (C^{10}), 166.7 (C^1), 197.6 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2979, 2933, 2861, 1728, 1699, 1640, 1446, 1382, 1349, 1246, 1216, 1122, 1098, 1029.

MS (EI+) *m/z* 163, 179, 209, 224 (M+).

HRMS (EI) calculated for $C_{13}H_{20}O_3$: 224.1413, found: 224.1323.

Ethyl 2-Ethylidene-6-methyl-3-oxonon-8-enoate (V-2e)



$C_{14}H_{22}O_3$
Mol. Wt.: 238.33

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (1.2 mL, 6.1 mmol, 1.8 equiv) in THF (12 mL) under argon at 0°C were added acetaldehyde (690 µL, 15 mmol, 4.5 equiv), a solution of **V-1e** (720 mg, 3.4 mmol) in THF (5 mL), and pyridine (1.1 mL, 12 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 4 h. It was then quenched by slow addition of water and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to yield 544 mg (2.3 mmol, **67%**) of an inseparable 1:1 mixture of *E* and *Z* diastereomers of **V-2e** as a pale yellow oil. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

R_f 0.4 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.85-0.93 (m, 3H, H^{10}), 1.30 (t, J^3 = 6.9 Hz, 1.5H, OCH_2CH_3), 1.35 (t, J^3 = 7.1 Hz, 1.5H, OCH_2CH_3), 1.38-1.78 (m, 3H, H^5 & $H^{5'}$ & H^6), 1.87 (d, J^3 = 7.4 Hz, 1.5H, H^{12}), 1.88-1.97 (m, 1H, H^7), 1.98 (d, J^3 = 7.2 Hz, 1.5H, H^{12}), 2.02-2.12 (m, 1H, $H^{7'}$), 2.55-2.74 (m, 2H, H^4), 4.24 (q, J^3 = 6.9 Hz, 0.5 2H, OCH_2CH_3), 4.32 (q, J^3 = 7.1 Hz, 0.5 2H, OCH_2CH_3), 4.96-5.05 (m, 2H, H^9), 5.70-5.84 (m, 1H, H^8), 6.94 (q, J^3 = 7.2 Hz, 0.5H, H^{11}), 7.01 (q, J^3 = 7.3 Hz, 0.5H, H^{11}).

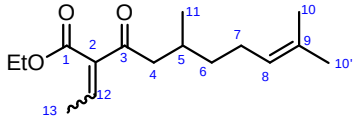
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3 & 14.4 (OCH_2CH_3), 15.4 & 15.9 (C^{12}), 19.4 & 19.4 (C^{10}), 30.2 & 30.7 (C^5), 32.5 & 32.5 (C^6), 37.1 & 41.3 (C^4), 41.3 & 41.3 (C^7), 61.2 & 61.3 (OCH_2CH_3), 116.1 (C^9), 136.9 & 138.1 (C^2), 137.2 (C^8), 143.0 & 143.5 (C^{11}), 164.6 & 166.7 (C^1), 197.8 & 204.1 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2961, 2925, 2875, 1706, 1640, 1446, 1378, 1269, 1250, 1175, 1119, 1094, 1046.

MS (CI, NH_3) *m/z* 239 (MH+), 256 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{14}H_{22}O_3$: 238.1569, found: 238.1568.

Ethyl 2-Ethylidene-5-methyl-3-oxodec-8-enoate (V-2f)



$C_{16}H_{26}O_3$
Mol. Wt.: 266.38

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (0.85 mL, 7.7 mmol, 1.8 equiv) in THF (17 mL) under argon at 0°C were added acetaldehyde (870 µL, 19 mmol, 4.5 equiv), a solution of **V-1f** (1.03 g, 4.3 mmol) in THF (5 mL), and pyridine (1.5 mL, 15 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was then quenched by slow addition of water and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 9:1) to yield 1.07 g (4.02 mmol, **93%**) of an

inseparable 1:1 mixture of *E* and *Z* diastereomers of **V-2f** as a pale yellow oil. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

R_f 0.7 (9:1 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.84-0.96 (m, 3H, H^{11}), 1.12-1.42 (m, 5H, OCH_2CH_3 & $2H^6$), 1.60 (s, 3H, H^{10}), 1.68 (s, 3H, $H^{10'}$), 1.85-2.14 (m, 6H, $2H^7$ & H^5 & $3H^{13}$), 2.35-2.52 (m, 1H, H^4), 2.55-2.69 (m, 1H, $H^{4'}$), 4.16-4.37 (m, 2H, OCH_2CH_3), 5.03-5.13 (m, 1H, H^8), 6.91 (q, J^3 = 7.2 Hz, 0.5H, H^{12}), 7.01 (q, J^3 = 7.2 Hz, 0.5H, H^{12}).

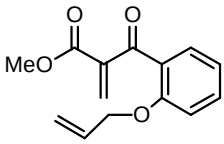
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3 & 14.4 (OCH_2CH_3), 15.4 & 15.9 (C^{11}), 15.9 & 17.8 ($C^{10'}$), 19.9 & 19.9 (C^{13}), 25.6 (C^7), 25.9 (C^{10}), 28.8 & 29.3 (C^5), 37.1 & 37.2 (C^6), 46.6 & 50.9 (C^4), 61.2 & 61.3 (OCH_2CH_3), 124.5 (C^9), 131.7 (C^8), 137.0 & 138.5 (C^2), 142.6 & 143.6 (C^{12}), 164.7 & 166.7 (C^1), 197.7 & 203.7 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2965, 2920, 1726, 1706, 1639, 1447, 1378, 1267, 1243, 1214, 1118, 1040.

MS (CI, NH_3) *m/z* 267 (MH+), 284 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{16}H_{26}O_3$: 266.1882, found: 266.1881.

Methyl 2-(2-Allyloxybenzoyl)-acrylate (V-2g)



$C_{14}H_{14}O_4$
Mol. Wt.: 246.26

To a solution of *o*-allyloxybenzylaldehyde (1.62 g, 10 mmol) in methyl acrylate (1.8 mL, 20 mmol, 2 equiv) was added DABCO (560 mg, 5 mmol, 0.5 equiv), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 days. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to afford 900 mg of the Baylis-Hillman adduct (3.66 mmol, **37%**) as a pale yellow oil. This adduct was then diluted in THF (20 mL) under argon, and a solution of IBX (1.55 g, 5.5 mmol, 1.5 equiv) in DMSO (5 mL) was added. After 2 h of stirring at room temperature, the reaction was complete according to TLC and was quenched by slow addition of water and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 8:2) to afford 360 mg of **V-2g** (1.5 mmol, **40%**) as a pale yellow oil.

R_f 0.3 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.54 (ddd, J^3 = 5.3 Hz, J^2 = 1.5 Hz, 2H, $CH_2CH{=}CH_2$), 5.28 (dd, J^{cis} = 10.5 Hz, J^{gem} = 3.0 Hz, 1H, $CH_2CH{=}CH_2$), 5.35 (dd, J^{trans} = 17.3 Hz, J^{gem} = 3.0 Hz, 1H, $CH_2CH{=}CH_2$), 5.98 (tdd, J^{trans} = 17.3 Hz, J^{cis} = 10.5 Hz, J^3 = 5.3 Hz, 1H, $CH_2CH{=}CH_2$), 6.20 (d, J^{gem} = 1.1 Hz, 1H, $C(CO)_2{=}CH_2$), 6.45 (d, J^{gem} = 1.1 Hz, 1H, $C(CO)_2{=}CH_2$), 6.90 (d, J^3 = 8.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.05 (dt, J^3 = 7.6 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.48 (ddd, J^3 = 8.4 Hz, J^3 = 7.6 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.81 (dd, J^3 = 7.7 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, H^{Ar}).

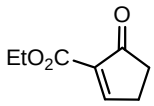
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 52.0 (O*C*H$_3$), 69.7 (O*CH$_2$*CH=CH$_2$), 112.6 (CH$_{Ar}$), 118.0 (CH$_2$CH=*CH$_2$*), 121.2 (CH$_{Ar}$), 127.5 (Cq), 130.4 (CH$_{Ar}$), 131.1 (C(CO)$_2$=*CH$_2$*), 132.4 (CH$_2$*CH*=CH$_2$), 134.3 (CH$_{Ar}$), 144.2 (Cq), 157.9 (Cq), 165.3 (*C*O$_2$Me), 191.7 (C=O).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1727, 1661, 1597, 1483, 1449, 1394, 1332, 1279, 1229, 1195, 1154, 1116.

MS (CI, NH_3) *m/z* 247 (MH+), 264 (MNH$_4$+).

HRMS (EI) calculated for $C_{14}H_{14}O_4$: 246.0892, found: 246.0887.

2-Carbethoxy-2-cyclopenten-1-one (V-3a)



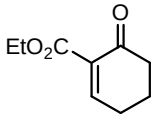
$C_8H_{10}O_3$
Mol. Wt.: 154.16

Diene **V-2a** (60 mg, 0.3 mmol) was dissolved in 10 ml (0.03M) of DCM. Then Grubbs II catalyst was added (2.6 mg, 1 mol%). The solution was refluxed for 30 min under argon. The mixture was then concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (PE/AcOEt 1:1) afforded 38 mg (0.25 mmol, **82%**) of **V-3a** as a yellow oil.

R$_f$ 0.3 (1:1 PE/AcOEt)

All analytical data were identical to those previously described in the litterature.[173]

2-Carbethoxy-2-cyclohexen-1-one (V-3b)



$C_9H_{12}O_3$
Mol. Wt.: 168.19

Diene **V-2b** (88 mg, 0.42 mmol) was dissolved in 14 ml (0.03M) of DCM. Then Grubbs II catalyst was added (3.5 mg, 1 mol%). The solution was refluxed under argon for 4 h. The mixture was then concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (PE/AcOEt 7:3) afforded 44 mg (0.26 mmol, **62%**) of **V-3b** as a yellow oil.

R$_f$ 0.2 (7:3 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.32 (t, J^3 = 7.2 Hz, 3H, OCH$_2$*CH$_3$*), 2.01-2.10 (m, 2H, H^4), 2.48-2.57 (m, 4H, H^5 and H^6), 4.27 (q, J^3 = 7.2 Hz, 2H, O*CH$_2$*CH$_3$), 7.66 (t, J^3 = 4.4 Hz, 1H, H^3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3 (OCH$_2$*CH$_3$*) 22.3 (C^4), 26.3 (C^5), 38.9 (C^6), 61.3 (O*CH$_2$*CH$_3$), 133.5 (C^2), 155.8 (C^3), 164.9 (CO$_2$Et), 194.6 (C^1).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1737, 1687, 1372, 1269, 1223, 1058.

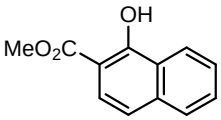
---

[173] Funk, R. L.; Fitzgerald, J. F.; Olmstead, T. A.; Para, K. S.; Wos, J. A. *J. Am. Chem.Soc.* **1993**, *115*, 8849.

MS (CI, NH_3) *m/z* 169 (MH+), 186 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_9H_{12}O_3$: 168.0787, found: 168.0788.

Methyl 1-Hydroxy-2-naphthoate (V-3c)



$C_{12}H_{10}O_3$
Mol. Wt.: 202.21

Diene **V-2c** (38 mg, 0.16 mmol) was dissolved in 5 ml (0.03M) of dry DCM. Then Grubbs II catalyst was added (1.4 mg, 1 mol%). The solution was refluxed under argon for 3 h. The mixture was then concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (PE/AcOEt 8:2) afforded 32 mg (0.16 mmol, **99%**) of **V-3c** as a white solid.

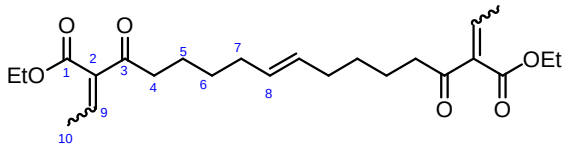
R_f 0.8 (7:3 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.00 (s, 3H, OCH_3), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.54 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH), 7.62 (ddd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH), 8.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CH), 11.99 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 52.4 (OMe), 105.7 (Cq), 118.7 (CH), 124.0 (CH), 124.4 (CH), 124.9 (Cq), 125.9 (CH), 127.6 (CH), 129.5 (CH), 137.3 (Cq), 161.1 (Cq), 171.6 (Cq).

All other analytical data were identical to those previously described in the literature.[174]

Byproduct V-3d



$C_{24}H_{36}O_6$
Mol. Wt.: 420.54

Diene **V-2d** (88 mg, 0.2 mmol) was dissolved in 7 ml (0.03M) of DCM. Then Grubbs II catalyst was added (2 mg, 1 mol%). The solution was refluxed under argon for 24 h. The mixture was then concentrated in vacuo. Purification on silica gel (PE/AcOEt 8:2) afforded 36 mg (0.09 mmol, **43%**) of a mixture of dimers **V-3d** as a yellow oil.

R_f 0.15 (9:1 PE/ AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.24-1.42 (m, 10H, 2 OCH_2CH_3 & $2CH_2$), 1.54-1.67 (m, 4H, 2 CH_2), 1.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, $3H^{10}$), 1.94-2.05 (m, 7H, $3H^{10'}$ & 2 CH_2), 2.58-2.67 (m, 4H, 2 CH_2), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 5.31-5.46 (m, 2H, H^8 and $H^{8'}$), 6.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, H^9), 7.00 (q, J = 7.2 Hz, 1H, $H^{9'}$).

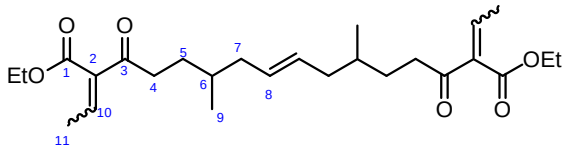
[174] Chakraborti, A. K.; Basak, A.; Grover, V. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8014-8017.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3 & 14.4 (2 OCH_2CH_3), 15.4 & 15.9 (C^{10} & $C^{10'}$), 23.3 (CH_2), 23.7 (CH_2), 29.2 (CH_2), 32.5 (CH_2), 39.2 (CH_2), 43.5 (CH_2), 61.2 & 61.3 (2 OCH_2CH_3), 130.3 (CH), 136.9 & 138.1 (C^2 & $C^{2'}$), 143.0 (CH), 143.4 (CH), 164.6 & 166.7 (C^1 & $C^{1'}$), 197.7 & 204.1 (C^3 & $C^{3'}$).

MS (CI, NH_3) *m/z* 421 (MH+), 438 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{24}H_{36}O_6$: 420.2512, found: 420.2511.

Byproduct V-3e



$C_{26}H_{40}O_6$
Mol. Wt.: 448.59

Diene **V-2e** (60 mg, 0.25 mmol) was dissolved in 8 ml (0.03M) of DCM. Then Grubbs II catalyst was added (2 mg, 1 mol%). The solution was refluxed under argon for 24 h. The mixture was then concentrated *in vacuo*. The crude mixture of dimers **V-3e** was used without further purification for analysis.

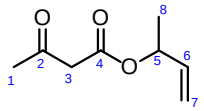
R_f 0.15 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.81-0.95 (m, 6H, H^9 & $H^{9'}$), 1.26-1.38 (m, 6H, 2 OCH_2CH_3), 1.38-1.55 (m, 4H), 1.55-1.74 (m, 6H), 1.87 (d, J = 7.3 Hz, 3H, H^{11}), 1.98 (d, J = 7.2 Hz, 3H, $H^{11'}$), 2.55-2.72 (m, 4H), 4.14-4.38 (m, 4H, 2 OCH_2CH_3), 5.31-5.43 (m, 2H, H^8 & $H^{8'}$), 6.88-7.07 (m, 2H, H^{10} & $H^{10'}$).

MS (CI, NH_3) *m/z* 449 (MH+), 466 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{26}H_{40}O_6$: 448.2825, found: 448.2842.

1-Methylallyl 3-Oxobutyrate (V-4b)



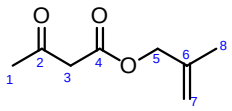
$C_8H_{12}O_3$
Mol. Wt.: 156.18

To a solution of 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (1.3 mL, 10 mmol, 1 equiv) in xylene (2 mL) was added 1-methallyl alcohol (870 µL, 10 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was then placed into an oil bath previously heated at 150°C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min, while acetone was distilled from the reaction mixture. The flask was then removed from the oil bath. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to yield 1.22 g (7.8 mmol, **78%**) of **V-4b** as a pale yellow oil.

R_f 0.7 (8:2 PE/AcOEt)

All analytical data were identical to those previously described in the literature.[175]

2-Methylallyl 3-Oxobutyrate (V-4c)



$C_8H_{12}O_3$
Mol. Wt.: 156.18

To a solution of 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (1.3 mL, 10 mmol, 1 equiv) in xylene (2 mL) was added methallyl alcohol (840 µL, 10 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was then placed into an oil bath previously heated at 150°C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min, while acetone was distilled from the reaction mixture. The flask was then removed from the oil bath. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 8:2) to yield 1.26 g (8.1 mmol, **81%**) of **V-4c** as a pale yellow oil.

R_f 0.5 (8:2 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.77 (s, 3H, H^8), 2.29 (s, 3H, H^1), 3.51 (s, 2H, H^3), 4.57 (s, 2H, H^5), 4.96 (s, 1H, H^7), 5.00 (s, 1H, $H^{7'}$).

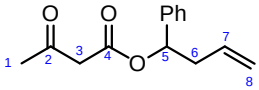
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 19.6 (C^8), 30.3 (C^1), 50.2 (C^3), 68.8 (C^5), 113.8 (C^7), 139.5(C^6), 166.9 (C^4), 200.5 (C^2).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1744, 1722, 1653, 1446, 1414, 1362, 1317, 1267, 1236, 1151, 1033, 1002.

MS (CI, NH_3) *m/z* 157 (MH+), 174 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_8H_{12}O_3$: 156.0787, found: 156.0792.

1-Phenylbut-3-enyl 3-Oxobutyrate (V-4d)



$C_{14}H_{16}O_3$
Mol. Wt.: 232.28

To a solution of 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (0.65 mL, 5 mmol, 1 equiv) in xylene (1 mL) was added 1-phenylbut-3-enol (740 mg, 5 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was then placed into an oil bath previously heated at 150°C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min, while acetone was distilled from the reaction mixture. The flask was then removed from the oil bath. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to yield 1.07 g (4.6 mmol, **92%**) of **V-4d** as a pale yellow oil.

R_f 0.6 (8:2 PE/AcOEt)

[175] Gilbert, J. C.; Kelly, T. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 449-450.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.24 (s, 3H, H^1), 2.53-2.64 (m, 1H, H^6), 2.64-2.75 (m, 1H, $H^{6'}$), 3.47 (s, 2H, H^3), 5.04-5.15 (m, 2H, H^8), 5.71 (m, 1H, H^7), 5.86 (dd, J = 7.8 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, H^5), 7.28-7.41 (m, 5H, H^{Ar}).

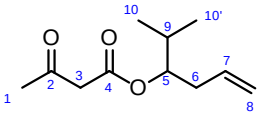
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 30.3 (C^1), 40.7 (C^6), 50.5 (C^3), 75.0 (C^5), 118.5 (C^8), 126.5 (Cq^{Ar}), 126.7 ($2C^{Ar}$), 128.4 (C^{Ar}), 128.7 ($2C^{Ar}$), 133.3 (C^7), 166.4 (C^4), 200.5 (C^2).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1741, 1719, 1643, 1442, 1413, 1359, 1312, 1262, 1238, 1182, 1151, 1030.

MS (CI, NH_3) *m/z* 233 (MH+), 250 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{14}H_{16}O_3$: 232.1100, found: 232.1093.

1-Isopropylbut-3-enyl 3-Oxobutyrate (V-4e)



$C_{11}H_{18}O_3$
Mol. Wt.: 198.26

To a solution of 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (1.3 mL, 10 mmol, 1 equiv) in xylene (2 mL) was added 1-isopropylbut-3-enol (1.44 g, 10 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was then placed into an oil bath previously heated at 150°C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min, while acetone was distilled from the reaction mixture. The flask was then removed from the oil bath. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 8:2) to yield 1.695 g (8.6 mmol, **86%**) of **V-4e** as a pale yellow oil.

R_f 0.65 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.92 (d, J^3 = 2.9 Hz, 3H, H^{10}), 0.93 (d, J^3 = 3.0 Hz, 3H, $H^{10'}$), 1.83-1.92 (m, 1H, H^9), 2.27 (s, 3H, H^1), 2.27-2.41 (m, 2H, H^6), 3.44 (s, 2H, H^3), 4.84 (td, J^3 = 7.8 Hz, J^3 = 5.2 Hz, 1H, H^5), 5.02-5.12 (m, 2H, H^8), 5.69-5.81 (m, 1H, H^7).

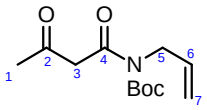
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 17.7 (C^{10}), 18.7 ($C^{10'}$), 30.3 (C^1), 31.1 (C^9), 36.0 (C^6), 50.5 (C^3), 79.0 (C^5), 117.8 (C^8), 134.0 (C^7), 166.9 (C^4), 200.7 (C^2).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2967, 1738, 1721, 1645, 1465, 1414, 1362, 1315, 12423, 1184, 1154, 1029.

MS (CI, NH_3) *m/z* 199 (MH+), 216 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{11}H_{18}O_3$: 198.1256, found: 198.1256.

tert-Butyl Allyl(3-oxobutyryl)carbamate (V-4f)



$C_{12}H_{19}NO_4$
Mol. Wt.: 241.28

To a solution of 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (0.65 mL, 5 mmol, 1 equiv) in xylene (1 mL) was added *N*-Boc-allylamine (780 mg, 5 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was then

placed into an oil bath previously heated at 150°C, and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min, while acetone was distilled from the reaction mixture. The flask was then removed from the oil bath. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 8:2) to yield 430 mg (1.8 mmol, **37%**) of **V-4f** as a white solid.

R_f 0.4 (8:2 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.48 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.52 (s, 3H, H^1), 4.00 (s, 2H, H^3), 4.33 (d, J^3 = 5.3 Hz, 2H, H^5), 5.14 (dd, J^{cis} = 10.3 Hz, J^{gem} = 1.1 Hz, 1H, H^{7cis}), 5.20 (dd, J^{trans} = 17.3 Hz, J^{gem} = 1.2 Hz, 1H, H^{7trans}), 5.81 (ddd, J^{trans} = 17.4 Hz, J^{cis} = 10.7 Hz, J^3 = 5.4 Hz, 1H, H^8).

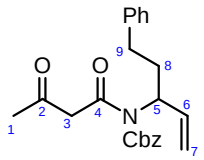
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 28.0 ($OC(CH_3)_3$), 30.1 (C^1), 46.3 (C^5), 54.0 (C^3), 83.6 ($OC(CH_3)_3$), 116.6 (C^7), 133.0 (C^6), 153.1 (NC(O)O), 169.1 (C^4), 201.6 (C^2).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1731, 1698, 1431, 1363, 1241, 1149, 1110, 1081.

MS (CI, NH_3) *m/z* 242 (MH+), 259 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{12}H_{19}NO_4$: 241.1314, found: 241.1317.

Benzyl *N*-(3-Oxobutyryl), *N*-(1-phenethylallyl)carbamate (V-4g)



$C_{23}H_{25}NO_4$
Mol. Wt.: 379.45

To a solution of 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (450 µL, 3.4 mmol, 2 equiv) in toluene (2 mL) was added known benzyl *N*-(1-phenethylallyl)carbamate[176] (505 mg, 1.7 mmol). The reaction mixture was refluxed overnight. The volatiles were then removed *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 92:8) to yield 426 mg (1.1 mmol, **66%**) of **V-4g** as a pale yellow oil.

R_f 0.5 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.01-2.29 (m, 2H, $2H^8$ or $2H^9$), 2.19 (s, 3H, H^1), 2.55-2.61 (m, 2H, $2H^8$ or $2H^9$), 3.95 (s, 2H, H^3), 5.06-5.27 (m, 5H, H^{7cis} & H^{7trans} & H^5, OCH_2Ph), 6.01 (ddd, J^{trans} = 17.0 Hz, J^{cis} = 10.3 Hz, J^3 = 6.4 Hz, 1H, H^6), 7.05-7.45 (m, 10H, H^{Ar}).

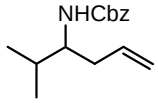
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 20.9 (C^1), 32.7 (C^3 or C^8), 34.0 (C^3 or C^8), 54.5 (C^9), 69.0 (OCH_2Ph), 77.4 (C^5), 117.3 (C^7), 128.5 ($4CH_{Ar}$), 128.6 (CH_{Ar}), 128.7 ($2CH_{Ar}$), 128.8 (CH^{Ar}), 128.9 ($2CH^{Ar}$), 129.0 (Cq^{Ar}), 137.2 (C^6), 141.6 (Cq^{Ar}), 154.8 (NC(O)O), 169.3 (C^4), 201.4 (C^2).

MS (CI, NH_3) *m/z* 380 (MH+), 397 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{23}H_{25}NO_4$: 379.1784, found: 379.1776.

[176] Petrini, M.; Mecozzi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970-8972.

Benzyl *N*-(1-Isopropylbut-3-enyl)carbamate



$C_{15}H_{21}NO_2$
Mol. Wt.: 247.33

benzyl *N*-(1-isopropylbut-3-enyl)carbamate was prepared following the procedure described by Petrini et al *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4530-4535.
To a solution of benzyl carbamate (2.28 g, 15 mmol, 1 equiv) in THF (6 mL) were added water (15 mL), sodium sulfinate (2.46 g, 15 mmol, 1 equiv) and isobutyraldehyde (1.5 mL, 16.5 mmol, 1.1 equiv). Then formic acid (3.6 mL) was added, and the solution turned clear. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. On the following day, a precipitate was formed, which was filtered. This crude precipitate was purified by column chromatography (PE/AcOEt 7:3) to yield 2.58 g (7.4 mmol, **49%**) of benzyl (1-benzenesulfonyl-2-methylpropyl)carbamate as a white solid.

R_f 0.55 (7:3 PE/AcOEt)

m.p. 104°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.10 (d, J^3 = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 1.15 (d, J^3 = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.53-1.58 (m, 1H, NH), 2.80 (m, 1H, CH), 4.78 (dd, *J* = 11.2 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, CHN), 4.84 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH_2Ph), 4.91 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH_2Ph), 7.17-7.24 (m, 2H, H^{Ar}), 7.33-7.39 (m, 3H, H^{Ar}), 7.39-7.51 (m, 2H, H^{Ar}), 7.54-7.63 (m, 1H, H^{Ar}), 7.82-7.89 (m, 2H, H^{Ar}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 17.0 (CH_3), 20.9 (CH_3), 27.0 (CH), 67.6 (CH_2), 75.0 (CHN), 128.4 ($2CH^{Ar}$), 128.6 (CH^{Ar}), 128.7 ($2CH^{Ar}$), 129.0 ($2CH^{Ar}$), 129.2 ($2CH^{Ar}$), 134.0 (CH^{Ar}), 135.7 (Cq^{Ar}), 137.9 (Cq^{Ar}), 155.3 (C=O).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1732, 1605, 1504, 1449, 1396, 1373, 1310, 1281, 1265, 1218, 1147, 1083, 1019.

MS (CI, NH_3) *m/z* 169, 347 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{18}H_{21}NO_4S$: 347.1191, found: 347.1183.

Allyl bromide (490 µL, 6 mmol, 1.5 equiv) was added to a suspension of activated zinc powder (654 mg, 10 mmol, 2.5 equiv) in THF (20 mL) under argon at room temperature. The reaction mixture was stirred for 45 minutes. Then a solution of benzyl (1-benzenesulfonyl-2-methylpropyl)carbamate (1.39 g, 4 mmol) in THF (16 mL) was added *via* cannula and the reaction mixture was stirred for another 3 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl (16 mL) and extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography (PE/AcOEt 9:1) to yield 802 mg (3.2 mmol, **81%**) of benzyl *N*-(1-isopropylbut-3-enyl)carbamate as a pale yellow oil.

R_f 0.7 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.94 (d, J^3 = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 0.98 (d, J^3 = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.71-1.82 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.12-2.23 (m, 1H, CH_2), 2.28-2.37 (m, 1H, CH_2), 3.59-3.68 (m, 1H, CHN), 4.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH), 5.04-5.22 (m, 4H, CH_2Ph & $CH{=}CH_2$), 5.71-5.89 (m, 1H, $CH{=}CH_2$), 7.32-7.47 (m, 5H, H^{Ar}).

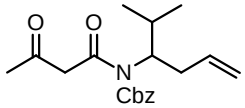
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 17.8 (CH_3), 19.4 (CH_3), 31.5 (*CH*(CH_3)$_2$), 37.0 (CH_2), 55.9 (CHN), 66.7 (CH_2Ph), 117.6 (CH=*CH$_2$*), 128.1 (2CH^{Ar}), 128.2 (*CH*=CH_2), 128.6 (2CH^{Ar}), 134.9 (CH^{Ar}), 136.8 (Cq^{Ar}), 156.4 (C=O).

IR (NaCl, cm^{-1}) 3326, 2961, 1698, 1534, 1458, 1344, 1309, 1250, 1225, 1096, 1028.

MS (CI, NH_3) *m/z* 248 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{15}H_{21}NO_2$: 247.1572, found: 247.1573.

Benzyl *N*-(1-Isopropylbut-3-enyl), *N*-(3-oxobutyryl)carbamate (V-4h)



$C_{19}H_{25}NO_4$
Mol. Wt.: 331.41

A solution of benzyl *N*-(1-isopropylbut-3-enyl)carbamate (802 mg, 3.2 mmol) and 2,2,6-trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one (640 µL, 4.9 mmol, 1.5 equiv) in dry toluene (8 mL) was heated to reflux for 24 h. Then the volatiles were removed *in vacuo* and the crude material was purified by column chromatography (PE/ AcOEt 9:1) to yield 515 mg (2.1 mmol, 65%) of starting amine and 254 mg (0.77 mmol, **24%**, **68% b.r.s.m.**) of **V-4h** as a white solid.

R$_f$ 0.6 (8:2 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.84 (d, J^3 = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 0.95 (d, J^3 = 6.6 Hz, 3H, CH_3), 2.09-2.25 (m, 4H, *CH$_3$*CO & *CH*(CH_3)$_2$), 2.40-2.64 (m, 2H, *CH$_2$*CH=CH_2), 3.75-4.05 (m, 2H, CO*CH$_2$*CO), 4.78-4.97 (m, 2H, CH=*CH$_2$*), 5.19 (s, 2H, *CH$_2$*Ph), 5.56-5.70 (m, 1H, *CH*=CH_2), 7.31-7.45 (m, 5H, H^{Ar}). missing : CHN.

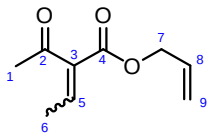
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 20.1 (CH_3), 21.1 (CH_3), 29.9 (*CH$_3$*CO), 31.0 (*CH*(CH_3)$_2$), 35.4 (*CH$_2$*CH=CH_2), 54.7 (CO*CH$_2$*CO), 68.9 (CH_2Ph), 77.4 (CHN), 117.2 (CH=*CH$_2$*), 128.8 (CH^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 134.8 (Cq^{Ar}), 135.5 (*CH*=CH_2), 161.4 (OC(O)N), 181.2 (C(O)N), 201.3 (CH_3*CO*).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2966, 1728, 1694, 1629, 1452, 1408, 1358, 1322, 1281, 1251, 1217, 1151, 1051.

MS (CI, NH_3) *m/z* 332 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{19}H_{25}NO_4$: 331.1784, found: 331.1786.

Allyl 2-Acetylbut-2-enoate (V-5a)



$C_9H_{12}O_3$
Mol. Wt.: 168.19

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (990 µL, 9 mmol, 1.8 equiv) in THF (20 mL) under argon at 0°C were added acetaldehyde (1.0 mL, 22.5 mmol, 4.5 equiv), a solution of allyl acetoacetate (690 µL, 5 mmol) in THF (5 mL), and pyridine (1.8 mL, 17.5 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was then quenched by slow addition of water and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to yield 685 mg (4.1 mmol, **81%**) of a separable 1:1 mixture of *E* and *Z* diastereomers of **V-5a** as a pale yellow oil. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

Diastereomer A

R_f 0.6 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.93 (d, J^3 = 7.4Hz, 3H, H^6), 2.39 (s, 3H, H^1), 4.69 (dd, J^3 = 5.7Hz, J^2 = 1.4Hz, 2H, H^7), 5.27 (ddd, J^{cis} = 10.4 Hz, J = 2.4 Hz, J^{gem} = 1.1Hz, 1H, H^{9cis}), 5.34 (ddd, J^{trans} = 17.2 Hz, J = 2.9 Hz, J^{gem} = 1.5 Hz, 1H, H^{9trans}), 5.94 (tdd, J^{trans} = 16.1 Hz, J^{cis} = 10.4 Hz, J^3 = 5.7 Hz, 1H, H^8), 7.08 (q, J^3 = 7.4 Hz, 1H, H^5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 15.6 (C^6), 31.2 (C^1), 65.8 (C^7), 118.9 (C^9), 131.8 (C^8), 136.45 (C^3), 144.9 (C^5), 164.24 (C^4), 200.9 (C^2).

Diastereomer B

R_f 0.4 (9:1 PE/ AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.00 (d, J^3 = 7.2 Hz, 3H, H^6), 2.32 (s, 3H, H^1), 4.76 (dd, J^3 = 5.9 Hz, J^2 = 1.3 Hz, 2H, H^7), 5.29 (ddd, J^{cis} = 10.5 Hz, J = 2.4 Hz, J^{gem} = 1.2 Hz, 1H, H^{9cis}), 5.40 (ddd, J^{trans} = 17.2 Hz, J = 2.9 Hz, J^{gem} = 1.4 Hz, 1H, H^{9trans}), 5.98 (ddd, J^{trans} = 16.3 Hz, J^{cis} = 10.4 Hz, J^3 = 5.9 Hz, 1H, H^8), 6.98 (q, J^3 = 7.2 Hz, 1H, H^5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 16.0 (C^6), 27.1 (C^1), 66.0 (C^7), 119.3 (C^9), 131.7 (C^8), 138.12 (C^3), 144.4 (C^5), 166.2 (C^4), 195.1 (C^2).

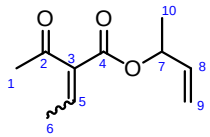
Mixture

IR (NaCl, cm^{-1}) 2986, 2948, 1708, 1643, 1437, 1382, 1362, 1268, 1245, 1199, 1123, 1050.

MS (CI, NH_3) *m/z* 169 (MH+), 186 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_9H_{12}O_3$: 168.0787, found: 168.0781.

1-Methylallyl 2-Acetylbut-2-enoate (V-5b)



$C_{10}H_{14}O_3$
Mol. Wt.: 182.22

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (1.5 mL, 14 mmol, 1.8 equiv) in THF (30 mL) under argon at 0°C were added acetaldehyde (1.6 mL, 35 mmol, 4.5 equiv), a solution of 1-

methylallylacetoacetate (1.22 g, 7.8 mmol) in THF (10 mL), and pyridine (2.8 mL, 27 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was then allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was then quenched by slow addition of water and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to yield 1.30 g (7.1 mmol, **91%**) of a separable 1:1 mixture of *E* and *Z* diastereomers of **V-5b** as a pale yellow oil. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

Diastereomer A

R_f 0.7 (8:2 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.37 (d, J^3 = 6.5 Hz, 3H, H^{10}), 1.92 (d, J^3 = 7.3 Hz, 1H, H^6), 2.38 (s, 3H, H^1), 5.17 (dd, J^{cis} = 10.6 Hz, J^{gem} = 1.1 Hz, 1H, H^{9cis}), 5.27 (dd, J^{trans} = 17.3 Hz, J^{gem} = 1.2 Hz, 1H, H^{9trans}), 5.46 (dd, J^3 = 6.4 Hz, J^3 = 6.0 Hz, 1H, H^7), 5.86 (ddd, J^{trans} = 17.1 Hz, J^{cis} = 10.6 Hz, J^3 =6.0 Hz, 1H, H^8), 7.05 (q, J^3 = 7.3 Hz, 1H, H^5).

Diastereomer B

R_f 0.4 (8:2 PE/ AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.41 (d, J^3 = 6.5 Hz, 3H, H^{10}), 1.98 (d, J^3 = 7.2 Hz, 1H, H^6), 2.32 (s, 3H, H^1), 5.20 (d, J^{cis} = 10.7 Hz, 1H, H^{9cis}), 5.34 (d, J^{trans} = 17.3 Hz, 1H, H^{9trans}), 5.55 (dd, J^3 = 6.5 Hz, J^3 = 6.1 Hz, 1H, H^7), 5.80-5.96 (m, 1H, H^8), 6.95 (q, J^3 = 7.2 Hz, 1H, H^5).

Mixture

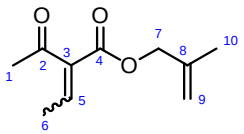
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 15.5 & 15.9 (C^6), 20.0 (C^{10}), 27.1 & 31.2 (C^1), 72.1 & 72.34 (C^7), 116.5 & 116.9 (C^9), 138.4 (C^3), 137.2 & 137.3 (C^8), 143.8 & 144.5 (C^5), 163.8 & 165.8 (C^4), 195.1 & 201.1 (C^2).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1706, 1643, 1427, 1377, 1362, 1265, 1248, 1197, 1121, 1088, 1046.

MS (CI, NH_3) *m/z* 183 (MH+), 200 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{10}H_{14}O_3$: 182.0943, found: 182.0939.

2-Methylallyl 2-Acetylbut-2-enoate (V-5c)



$C_{10}H_{14}O_3$
Mol. Wt.: 182.22

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (1.6 mL, 14.5 mmol, 1.8 equiv) in THF (30 mL) under argon at 0°C were added acetaldehyde (1.6 mL, 36 mmol, 4.5 equiv), a solution of **V-4c** (1.26 g, 8.1 mmol) in THF (10 mL), and pyridine (2.8 mL, 28 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was then allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was then quenched by slow addition of water, and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to yield 1.3 g (7.1 mmol,

85%) of **V-5c** as a separable 1:1 mixture of *E* and *Z* diastereomers as a pale yellow oil. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

Diastereomer A

R_f 0.7 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.81 (s, 3H, H^{10}), 2.01 (d, J^3 = 7.2 Hz, 3H, H^6), 2.34 (s, 3H, H^1), 4.69 (s, 2H, H^7), 4.99 (s, 1H, H^9), 5.06 (s, 1H, $H^{9'}$), 6.99 (q, J^3 = 7.2 Hz, 1H, H^5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 16.1 (C^6), 19.8 (C^{10}), 27.2 (C^1), 68.7 (C^7), 114.2 (C^9), 138.2 (C^3 or C^8), 139.5 (C^3 or C^8), 144.4 (C^5), 166.2 (C^4), 195.2 (C^2).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1733, 1699, 1674, 1641, 1440, 1389, 1349, 1267, 1202, 1125, 1120, 1020.

MS (CI, NH_3) *m/z* 183 (MH+), 200 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{10}H_{14}O_3$: 182.0943, found: 182.0940.

Diastereomer B

R_f 0.4 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.78 (s, 3H, H^{10}), 1.94 (d, J^3 = 7.4 Hz, 3H, H^6), 2.40 (s, 3H, H^1), 4.62 (s, 2H, H^7), 4.96 (s, 1H, H^9), 4.99 (s, 1H, $H^{9'}$), 7.08 (q, J^3 = 7.4 Hz, 1H, H^5).

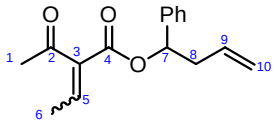
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 15.6 (C^6), 19.7 (C^{10}), 31.3 (C^1), 68.5 (C^7), 113.6 (C^9), 136.5 (C^3 or C^8), 139.6 (C^3 or C^8), 144.8 (C^5), 164.3 (C^4), 200.9 (C^2).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2979, 2943, 1709, 1658, 1442, 1380, 1362, 1267, 1242, 1196, 1122, 1052, 1010.

MS (CI, NH_3) *m/z* 183 (MH+), 200 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{10}H_{14}O_3$: 182.0943, found: 182.0944.

1-Phenylbut-3-enyl 2-Acetylbut-2-enoate (V-5d)



$C_{16}H_{18}O_3$
Mol. Wt.: 258.31

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (400 µL, 3.6 mmol, 1.8 equiv) in THF (7 mL) under argon at 0°C were added acetaldehyde (410 µL, 9 mmol, 4.5 equiv), a solution of **V-4d** (464 mg, 2 mmol) in THF (3 mL), and pyridine (0.7 mL, 7 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was then quenched by slow addition of water and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 9:1) to yield 412 mg (1.6 mmol, **80%**) of a separable 1:1 mixture of *E* and *Z* diastereomers of **V-5d** as a pale yellow oil. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

Diastereomer A

R_f 0.8 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.92 (d, J^3 = 7.4 Hz, 3H, H^6), 2.37 (s, 3H, H^1), 2.56-2.66 (m, 1H, H^8), 2.66-2.76 (m, 1H, $H^{8'}$), 5.05-5.16 (m, 2H, H^{10}), 5.71 (ddd, J^{trans} = 17.1 Hz, J^{cis} = 10.2 Hz, J^3 = 7.0 Hz, 1H, H^9), 5.91 (dd, J = 7.7 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, H^7), 7.06 (q, J^3 = 7.3 Hz, 1H, H^5), 7.28-7.43 (m, 5H, H_{Ar}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 15.6 (C^6), 31.3 (C^1), 40.9 (C^8), 76.2 (C^7), 118.5 (C^{10}), 126.55 (C^{Ar}), 128.3 ($2C^{Ar}$), 128.7 ($2C^{Ar}$), 133.2 (C^9), 136.7 (Cq), 139.7 (Cq), 144.7 (C^5), 163.7 (C^4), 201.0 (C^2).

Diastereomer B

R_f 0.5 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.90 (d, J^3 = 7.3 Hz, 3H, H^6), 2.27 (s, 3H, H^1), 2.52-2.71 (m, 1H, H^8), 2.71-2.82 (m, 1H, $H^{8'}$), 5.01-5.16 (m, 2H, H^{10}), 5.65-5.82 (m, 1H, H^9), 6.00 (dd, J = 7.8 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, H^7), 6.96 (q, J^3 = 7.3 Hz, 1H, H^5), 7.28-7.41 (m, 5H, H_{Ar}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 15.9 (C^6), 27.3 (C^1), 40.7 (C^8), 76.6 (C^7), 118.5 (C^{10}), 126.88 (C^{Ar}), 128.4 ($2C^{Ar}$), 128.7 ($2C^{Ar}$), 133.3 (C^9), 138.1 (Cq), 139.6 (Cq), 144.2 (C^5), 165.9 (C^4), 195.0 (C^2).

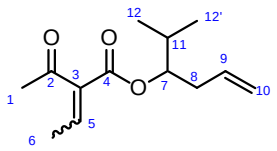
Mixture

IR (NaCl, cm^{-1}) 1726, 1702, 1641, 1433, 1385, 1361, 1265, 1244, 1207, 1123, 1046.

MS (CI, NH_3) *m/z* 259 (MH+), 276 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{16}H_{18}O_3$: 258.1256, found: 258.1260.

1-Isopropylbut-3-enyl 2-Acetylbut-2-enoate (V-5e)



$C_{13}H_{20}O_3$
Mol. Wt.: 224.30

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (1.7 mL, 15.4 mmol, 1.8 equiv) in THF (30 mL) under argon at 0°C were added acetaldehyde (1.7 mL, 38.5 mmol, 4.5 equiv), a solution of **V-4e** (1.695 g, 8.56 mmol) in THF (13 mL), and pyridine (3.2 mL, 30 mmol, 3.5 eq). The reaction mixture was then allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was then quenched by slow addition of water and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 8:2) to afford 1.45 g (6.45 mmol, **75%**) of a separable 1:1 mixture *E* and *Z* diastereomers of **V-5e** as a pale yellow oil. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

Diastereomer A

R_f 0.75 (9:1 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.96 (d, J^3 = 4.3 Hz, 3H, H^{12}), 0.98 (d, J^3 = 4.4 Hz, 3H, $H^{12'}$), 1.89-2.02 (m, 1H, H^{11}), 1.99 (d, J^3 = 7.2 Hz, 3H, H^6), 2.33 (s, 3H, H^1), 2.35-2.44 (m, 2H, H^8), 5.01 (td, J = 7.3 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, H^7), 5.05-5.15 (m, 2H, H^{10}), 5.75-5.88 (m, 1H, H^9), 6.92 (q, J^3 = 7.2 Hz, 1H, H^5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 16.0 (C^6), 17.8 (C^{12}), 18.7 ($C^{12'}$), 27.1 (C^1), 31.1 (C^{11}), 35.9 (C^8), 79.2 (C^7), 117.9 (C^{10}), 134.2 (C^9), 138.9 (C^3), 143.3 (C^5), 166.5 (C^4), 195.3 (C^2).

Diastereomer B

R_f 0.4 (9:1 PE/Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.92 (d, J^3 = 2.6 Hz, 3H, H^{12}), 0.94 (d, J^3 = 2.7 Hz, 3H, $H^{12'}$), 1.88-1.94 (m, 1H, H^{11}), 1.91 (d, J^3 = 7.4 Hz, 3H, H^6), 2.28-2.43 (m, 2H, H^8), 2.37 (s, 3H, H^1), 4.92 (td, J = 7.7 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, H^7), 5.03-5.13 (m, 2H, H^{10}), 5.69-5.82 (m, 1H, H^9), 7.02 (q, J^3 = 7.3 Hz, 1H, H^5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 16.0 (C^6), 17.7 (C^{12}), 18.8 ($C^{12'}$), 31.2 (C^1), 31.3 (C^{11}), 36.1 (C^8), 78.6 (C^7), 117.9 (C^{10}), 134.0 (C^9), 137.0 (C^3), 143.8 (C^5), 164.3 (C^4), 201.3 (C^2).

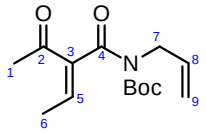
Mixture

IR (NaCl, cm^{-1}) 2966, 1728, 1676, 1642, 1461, 1435, 1384, 1361, 1265, 1216, 1123.

MS (CI, NH_3) *m/z* 225 (MH+), 242 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{13}H_{20}O_3$: 224.1413, found: 224.1405.

tert-Butyl *N*-((*E*)-2-Acetylbut-2-enoyl), *N*-allylcarbamate (V-5f)



$C_{14}H_{21}NO_4$
Mol. Wt.: 267.32

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (370 µL, 3.3 mmol, 1.8 equiv) in THF (6 mL) under argon at 0°C were added acetaldehyde (380 µL, 8.4 mmol, 4.5 equiv), a solution of **V-4f** (430 mg, 1.8 mmol) in THF (3 mL), and pyridine (660 µL, 6.5 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was then allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was then quenched by slow addition of water and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was then purified by column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 9:1) to yield 205 mg (0.8 mmol, **43%**) of **V-5f** as a white solid and as a single diastereomer, which we assumed to be *E*.

R_f 0.2 (9:1 PE/AcOEt)

m.p. 37°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.87 (d, J^3 = 7.2 Hz, 3H, H^6), 2.32 (s, 3H, H^1), 4.40 (td, J^3 = 5.5 Hz, J^2 = 1.5 Hz, 2H, H^7), 5.17 (qd, J^{cis}= 10.3 Hz, J^{gem} = 1.3 Hz, 1H, H^{9cis}), 5.27 (qd, J^{trans} = 17.2 Hz, J^{gem} = 1.5 Hz, 1H, H^{9trans}), 5.88 (ddd, J^{trans} = 17.1 Hz, J^{cis} = 10.4 Hz, J^3 = 5.5 Hz, 1H, H^8), 6.68 (q, 1H, J^3 = 7.3 Hz, 1H, H^5).

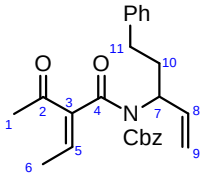
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 15.5 (C^6), 26.0 (C^1), 28.0 ($OC(CH_3)_3$), 46.1 (C^7), 83.7 ($OC(CH_3)_3$), 116.9 (C^9), 133.0 (C^8), 137.4 (C^5), 143.4 (C^3), 152.4 (NC(O)O), 168.4 (C^4), 195.4 (C^2).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1734, 1675, 1390, 1361, 1267, 1237, 1149.

MS (CI, NH_3) *m/z* 268 (MH+), 285 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{14}H_{21}NO_4$: 267.1471, found: 267.1475.

Benzyl *N*-((*E*)-2-Acetylbut-2-enoyl), *N*-(1-phenethylallyl) carbamate (V-5g)



$C_{25}H_{27}NO_4$
Mol. Wt.: 405.49

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (260 µL, 2.4 mmol, 1.8 equiv) in THF (5 mL) under argon at 0°C were added acetaldehyde (270 µL, 6 mmol, 4.5 equiv), a solution of **V-4g** (1.1 mmol) in THF (2 mL), and pyridine (470 µL, 4.7 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 3 h. It was then quenched by slow addition of water and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (PE/Et_2O 9:1) to yield 255 mg (0.63 mmol, **56%**) of **V-5g** as a single diastereoisomer (which we assumed to be *E*) as a pale yellow oil.

R_f 0.5 (8:2 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.82 (d, J^3 = 7.2 Hz, 3H, H^6), 2.08-2.18 (m, 1H, H^{10} or H^{11}), 2.19 (s, 3H, H^1), 2.22-2.35 (m, 1H, $H^{10'}$ or $H^{11'}$), 2.60-2.70 (m, 2H, H^{10} & H^{11}), 5.06-5.32 (m, 5H, H^7 & H^{9cis} & H^{9trans} & OCH_2Ph), 6.11 (ddd, J^{trans} = 17.1 Hz, J^{cis} = 10.3 Hz, J^3 = 6.7 Hz, 1H, H^8), 6.57 (q, J^3 = 7.2 Hz, 1H, H^5), 7.09-7.40 (m, 10H, H^{Ar}).

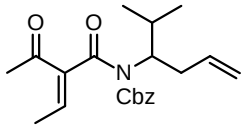
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 15.4 (C^6), 25.8 (C^1), 32.8 (C^{10} or C^{11}), 34.2 (C^{10} or C^{11}), 69.0 (OCH_2Ph), 117.7 (C^9), 126.0 (C^7), 128.5 ($2CH_{Ar}$), 128.5 ($2CH_{Ar}$), 128.8 ($2CH_{Ar}$), 128.9 ($2CH^{Ar}$), 128.9 ($2CH^{Ar}$), 134.6 (C^3), 137.1 (C^8), 137.5 (C^5), 141.6 (Cq^{Ar}), 143.4 (Cq^{Ar}), 154.1 (NC(O)O), 168.8 (C^4), 195.4 (C^2).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1734, 1674, 1451, 1393, 1299, 1265, 1231, 1177, 1129, 1029.

MS (CI, NH_3) *m/z* 406 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{25}H_{27}NO_4$: 405.1940, found: 405.1930.

Benzyl *N*-((*E*)-2-Acetylbut-2-enoyl), *N*-(1-isopropylbut-3-enyl)carbamate (V-5h)



$C_{21}H_{27}NO_4$
Mol. Wt.: 357.44

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (306 µL, 2.8 mmol, 1.8 equiv) in THF (6 mL) under argon at 0°C were added acetaldehyde (320 µL, 7 mmol, 4.5 equiv), a solution of **V-4h** (514 mg, 1.55 mmol) in THF (2 mL), and pyridine (550 µL, 5.4 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 24 h. It was then quenched by slow addition of water and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 85:15) to yield 320 mg (0.90 mmol, **58%**) of a single diastereomer (which we assumed *E*) of **V-5h** as a pale yellow oil.

R_f 0.35 (8:2 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.93 (d, J^3 = 6.7 Hz, 3H, CH(CH_3)$_2$), 0.98 (d, J^3 = 6.6 Hz, 3H, CH(CH_3)$_2$), 1.80 (d, J^3 = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 2.10-2.28 (m, 4H, CH_3CO & *CH*(CH_3)$_2$), 2.43-2.64 (m, 2H, CH_2CH=CH_2), 4.33-4.66 (m, 1H, CHN), 4.81-5.00 (m, 2H, CH=CH_2), 5.12 (s, 2H, CH_2Ph), 5.65-5.78 (m, 1H, *CH*=CH_2), 6.52 (q, J^3 = 7.2 Hz, 1H, *CH*=C), 7.27-7.42 (m, 5H, H^{Ar}).

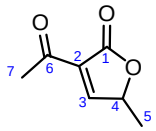
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 15.5 (CH_3), 20.2 (CH(CH_3)$_2$), 21.1 (CH(CH_3)$_2$), 25.8 (CH_3CO), 30.9 (*CH*(CH_3)$_2$), 35.4 (CH_2CH=CH_2), 60.4 (CHN), 68.8 (CH_2Ph), 117.2 (CH=CH_2), 128.7 (CH^{Ar}), 128.8 (CH^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 134.6 (*CH*=CH_2), 135.8 (*CH*=Cq), 144.1 (CH=*Cq*), 154.4 (Cq^{Ar}), 169.3 (OC(O)N), 181.2 (C(O)N), 195.5 (C=O).

IR (NaCl, cm^{-1}) 2967, 1733, 1674, 1556, 1449, 1402, 1387, 1301, 1267, 1244, 1212, 1157, 1031.

MS (CI, NH_3) *m/z* 358 (MH+).

HRMS (EI) calculated for $C_{21}H_{27}NO_4$: 357.1940, found: 357.1956.

3-Acetyl-5*H*-furan-2-one (V-6b)



$C_7H_8O_3$
Mol. Wt.: 140.14

Diene **V-5b** (50 mg, 0.27 mmol) was dissolved in 27 ml (0.01 M) of DCM. Then Grubbs II catalyst was added (2 mg, 1 mol%). The solution was refluxed under argon for 3 h. The mixture was then concentrated *in vacuo*. The crude NMR showed a conversion of 70%, but the lactone **V-6b** decomposed on silica gel so it could not be purified.

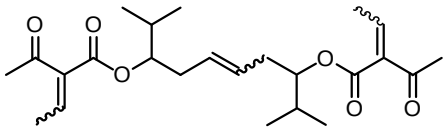
R_f 0.25 (1:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.52 (d, J^3 = 7.0 Hz, 3H, H^5), 2.58 (s, 3H, H^7), 5.17 (dq, J^3 = 7.0 Hz, J^3 = 1.3 Hz, 1H, H^4), 8.12 (d, J^3 = 1.4 Hz, 1H, H^3)

MS (CI, NH_3) *m/z* 141 (MH+), 158 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_7H_8O_3$: 140.0474, found: 140.0478

Byproducts V-6d



$C_{24}H_{36}O_6$
Mol. Wt.: 420.54

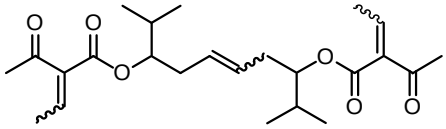
Diene **V-5d** (65 mg, 0.25 mmol) was dissolved in 8 ml (0.03 M) of DCM. Then Grubbs II catalyst was added (2 mg, 1 mol%). The solution was refluxed under argon for 24 h. The mixture was then concentrated *in vacuo*. The crude NMR showed a mixture of dimers resulting from homometathesis.

R_f 0.43 & 0.56 (7:3 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.71-1.89 (m, 6H, 2*CH_3*CH=C), 2.11-2.32 (m, 6H, 2CH_3CO), 2.36-2.68 (m, 4H, 2CH_2), 5.24-5.46 (m, 2H, 2CHOR), 5.60-5.89 (m, 2H, CH=CH), 6.79-7.06 (m, 2H, 2*CH*=C), 7.13-7.38 (m, 10H, 10H^{Ar}).

MS (CI, NH_3) *m/z* 489 (MH+), 506 (MNH_4+).

Byproducts V-6e



$C_{24}H_{36}O_6$
Mol. Wt.: 420.54

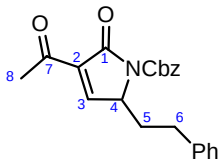
Diene **V-5e** (112 mg, 0.5 mmol) was dissolved in 15 ml (0.03 M) of DCM. Then Grubbs II catalyst was added (4 mg, 1 mol%). The solution was refluxed under argon for 5 h. The mixture was then concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography gave a 1:1 mixture of diastereoisomers of the homometathesis product.

R_f 0.35 (7:7 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.83-0.99 (m, 12H, 2CH(*CH_3*)$_2$), 1.81-2.00 (m, 8H, 2*CH_3*CH=C & 2*CH*(CH_3)$_2$), 2.24-2.39 (m, 10H, 2CH_3CO & 2CH_2), 4.80-4.99 (m, 2H, 2CHOR), 5.38-5.56 (m, 2H, CH=CH), 6.86-7.05 (m, 2H, *CH*=C).

MS (CI, NH_3) *m/z* 422 (MH+), 439 (MNH_4+).

Benzyl 3-Acetyl-2-oxo-5-phenethyl-2,5-dihydropyrrolecarboxyalte (V-6g)



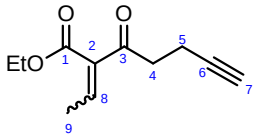
$C_{22}H_{21}NO_4$
Mol. Wt.: 363.15

Diene **V-5g** (84 mg, 0.2 mmol) was dissolved in 7 ml (0.03 M) of DCM. Then Grubbs II catalyst was added (2 mg, 1 mol%). The solution was refluxed under argon for 19 h. The mixture was then concentrated *in vacuo*. The crude NMR showed a conversion of 30%, but the lactame **V-6g** decomposed on silica gel so it could not be purified.

R_f 0.3 (1:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.00-2.35 (m, 5H, CH_2CH_2Ph & CH_3CO), 4.62-4.76 (m, 1H, CHN), 5.00-5.47 (m, 4H, $2CH_2Ph$), 7.12-7.50 (m, 10H, $10H^{Ar}$), 7.88 (d, J = Hz, 1H, *CH*=C).

Ethyl 2-Ethylidene-3-oxohept-6-ynoate (V-7)



$C_{11}H_{14}O_3$
Mol. Wt.: 194.23

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (710 µL, 6.5 mmol, 1.8 equiv) in THF (13 mL) under argon at 0°C were added acetaldehyde (730 µL, 16 mmol, 4.5 equiv), a solution of known ethyl 3-oxo-hept-6-ynoate[177] (606 mg, 3.6 mmol) in THF (5 mL), and pyridine (1.4 mL, 14 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was then quenched by slow addition of water and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and solvents were removed *in vacuo*. The crude material was then purified using column chromatography (PE/AcOEt 92:8) to yield 609 mg (3.1 mmol, **85%**) of a separable 1:1 mixture of *E* and *Z* diastereomers of **V-7** as a pale yellow oil. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

Diastereomer A

R_f 0.6 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.30 (t, J^3 = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.91 (d, J^3 = 7.4 Hz, 3H, H^9), 1.95 (t, J^4 = 2.7 Hz, 1H, H^7), 2.53 (dt, J^3 = 7.2 Hz, J^4 = 2.7 Hz, 2H, H^5), 2.92 (t, J^3 = 7.2 Hz, 2H, H^4), 4.24 (q, J^3 = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.07 (q, J^3 = 7.4 Hz, 1H, H^8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.2 (C^5), 14.3 (OCH_2CH_3), 15.5 (C^9), 42.2 (C^4), 61.3 (OCH_2CH_3), 68.9 (C^7), 83.1 (C^6), 136.1 (C^2), 145.0 (C^8), 164.4 (C^1), 201.4 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 3286, 2983, 1705, 1642, 1439, 1380, 1272, 1252, 1180, 1142, 1097, 1050, 1023.

---

[177] Hayakawa, K.; Yodo, M.; Kanematsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6735-6740.

MS (CI, NH_3) *m/z* 195 (MH+), 212 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{11}H_{14}O_3$: 194.0943, found: 194.0942.

Diastereomer B

R_f 0.45 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ1.35 (t, J^3 = 7.2 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.95 (t, J^4 = 2.7 Hz, 1H, H^7), 2.01 (d, J^3 = 7.3 Hz, 3H, H^9), 2.48-2.53 (m, 2H, H^5), 2.91 (t, J^3 = 7.4 Hz, 2H, H^4), 4.33 (q, J^3 = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.01 (q, J^3 = 7.2 Hz, 1H, H^8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.2 (C^5), 14.3 (OCH_2CH_3), 16.0 (C^9), 38.4 (C^4), 61.5 (OCH_2CH_3), 68.9 (C^7), 83.1 (C^6), 137.4 (C^2), 144.4 (C^8), 166.3 (C^1), 195.1 (C^3).

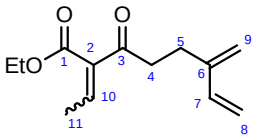
IR (NaCl, cm^{-1}) 3286, 2983, 2931, 1727, 1638, 1439, 1385, 1347, 1273, 1245, 1194, 1121, 1100, 1025.

MS (CI, NH_3) *m/z* 195 (MH+), 212 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{11}H_{14}O_3$: 194.0943, found: 194.0942.

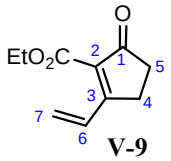
Ethyl 2-Ethylidene-6-methylene-3-oxooct-7-enoate (V-8)

Ethyl 5-Oxo-2-vinylcyclopent-1-enecarboxylate (V-9)



V-8

$C_{13}H_{18}O_3$
Mol. Wt.: 222



V-9

$C_{10}H_{12}O_3$
Mol. Wt.: 180

Enyne **V-7** (50 mg, 0.26 mmol) was dissolved in 26 ml (0.01 M) of 1,2-DCE under an argon atmosphere. Ti(O*i*Pr)$_4$ (24 µL, 0.08 mmol, 0.3 equiv) was then added, and the reaction mixture was degassed and placed under an ethylene atmosphere. Then Grubbs II catalyst was added (11 mg, 5 mol%). The solution was refluxed for 24 h. The mixture was then concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel (PE/AcOEt 8:2) afforded 11 mg (0.05 mmol, **20%**) of an inseparable mixture of *E* and *Z* diastereomers of **V-8** as a yellow oil and 2 mg (0.01 mmol, **4%**) of **V-9** as a brown oil.

Ethyl 2-Ethylidene-6-methylene-3-oxooct-7-enoate (V-8)

R_f 0.66 (9:1 PE/AcOEt)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.30 (t, J^3 = 7.1 Hz, 1.5H, OCH_2CH_3), 1.35 (t, J^3 = 7.2 Hz, 1.5H, OCH_2CH_3), 1.88 (d, J^3 = 7.4 Hz, 1.5H, H^{11}), 1.99 (d, J^3 = 7.2 Hz, 1.5H, H^{11}), 2.52-2.61 (m, 2H, CH_2), 2.81-2.89 (m, 2H, CH_2), 4.24 (q, J^3 = 7.1 Hz, 1H, OCH_2CH_3), 4.32 (q, J^3 = 7.2 Hz, 1H, OCH_2CH_3), 4.98-5.06 (m, 2H, 2CH), 5.06-5.12 (m, 1H, CH), 5.20-5.28 (m, 1H, CH), 6.32-6.42 (m, 1H, CH), 6.97 (q, J^3 = 7.2 Hz, 0.5H, H^{10}), 7.04 (q, J^3 = 7.3 Hz, 0.5H, H^{10}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.2 & 14.3 (OCH_2*CH_3*), 15.4 & 15.9 (C^{11}), 25.2 & 25.5 (CH_2), 38.0 & 42.0 (CH_2), 61.2 & 61.3 (O*CH_2*CH_3), 113.6 & 113.7 (CH_2), 116.2 & 116.3 (CH_2), 136.6 & 137.9 (C^2), 138.5 & 138.6 (C^7), 143.4 & 143.9 (C^{10}), 145.0 & 145.1 (C^6), 164.5 & 166.5 (C^1), 196.9 & 203.0 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1724, 1709, 1443, 1382, 1267, 1249, 1194, 1097, 1047, 1026.

MS (CI, NH_3) *m/z* 223 (MH+), 236 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{13}H_{18}O_3$: 222.1256, found: 222.1260.

Ethyl 5-Oxo-2-vinylcyclopent-1-enecarboxylate (V-9)

R_f 0.1 (8:2 PE/AcOEt)

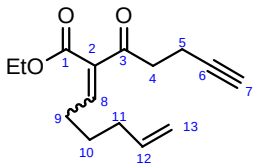
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ) 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH_2*CH_3*), 2.53-2.57 (m, 2H, CH_2), 2.82-2.87 (m, 2H, CH_2), 4.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, O*CH_2*CH_3), 4.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, O*CH_2*CH_3), 5.77 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH=*CH_2^{cis}*), 6.02 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CH=*CH_2^{trans}*), 7.45 (dd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 10.7 Hz, 1H, *CH*=CH_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.3 (OCH_2*CH_3*), 25.6 (C^4 or C^5), 34.5 (C^4 or C^5), 61.3 (O*CH_2*CH_3), 126.1 (C^7), 131.7 (C^6), 143.3 (C^2 or C^3), 173.7 (CO_2Et), 203.6 (C^1). Missing C^2 or C^3.

MS (CI, NH_3) *m/z* 181 (MH+), 198 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{10}H_{12}O_3$: 180.0787, found: 180.0790.

Ethyl 2-Pent-4-ynoylocta-2,7-dienoate (V-10)



$C_{15}H_{20}O_3$
Mol. Wt.: 248.32

To a well-stirred solution of $TiCl_4$ (730 µL, 6.7 mmol, 1.8 equiv) in THF (10 mL) under argon at 0°C was added 5-hexenal[178] (725 mg, 7.4 mmol, 2 equiv), a solution of ethyl 3-oxo-hept-6-ynoate[177] (624 mg, 3.7 mmol) in THF (8 mL), and pyridine (1.3 mL, 13 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. It was then quenched by slow addition of water and extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and solvents were removed *in vacuo*. The crude material was then purified using column chromatography (PE/AcOEt 9:1) to yield 545 mg (2.2 mmol, **60%**) of a separable 1:1 mixture of *E* and *Z* diastereomers of **V-12** as a pale yellow oil. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

R_f 0.5 (8:2 PE/AcOEt)

[178] Fraunhoffer, K. J.; Bachovchin, D. A.; White, M. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 223-226.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.24-1.38 (m, 3H, OCH_2*CH_3*), 1.53-1.66 (m, 2H, H^{10}), 1.93-1.98 (m, 1H, H^7), 2.04-2.14 (m, 2H, H^{11}), 2.21-2.29 (m, 0.5H, H^9), 2.32-2.40 (m, 0.5H, H^9), 2.47-2.56 (m, 2H, $2H^4$ or $2H^5$), 2.87-2.94 (m, 2H, $2H^4$ or $2H^5$), 4.21-4.35 (m, 2H, O*CH_2*CH_3), 4.94-5.07 (m, 2H, H^{13}), 5.68-5.85 (m, 1H, H^{12}), 6.87-6.94 (m, 0.5H, H^8), 6.94-7.00 (m, 0.5H, H^8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.2 & 13.4 (CH_2), 14.3 & 14.3 (OCH_2*CH_3*), 27.7 & 27.9 (CH_2), 29.0 & 29.5 (CH_2), 33.4 (CH_2), 38.4 & 42.3 (CH_2), 61.4 & 61.5 (O*CH_2*CH_3), 68.9 & 68.9 (C^7), 83.1 & 83.1 (C^6), 115.5 & 115.5 (C^{13}), 135.3 & 136.4 (C^2), 137.2 & 137.9 (C^{12}), 148.7 & 149.4 (C^8), 164.5 & 166.4 (C^1), 195.3 & 201.3 (C^3).

IR (NaCl, cm^{-1}) 1723, 1708, 1639, 1438, 1374, 1247, 1203, 1102, 1053, 1024.

MS (CI, NH_3) *m/z* 249 (MH+), 266 (MNH_4+).

HRMS (EI) calculated for $C_{15}H_{20}O_3$: 248.1413, found: 248.1411.