



HAL
open science

Synthèse de motifs 1,3-diols syn alpha éthyléniques Vers la synthèse du tricycle ABC de l'acide hexacyclique

Raphaël Oriez

► **To cite this version:**

Raphaël Oriez. Synthèse de motifs 1,3-diols syn alpha éthyléniques Vers la synthèse du tricycle ABC de l'acide hexacyclique. Chemical Sciences. Ecole Polytechnique X, 2009. English. NNT: . pastel-00006014

HAL Id: pastel-00006014

<https://pastel.hal.science/pastel-00006014>

Submitted on 20 May 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 titre de
DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

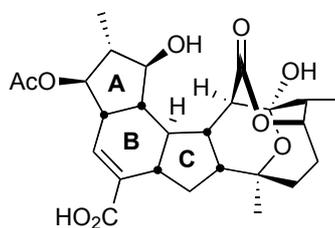
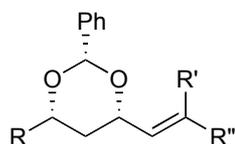
Spécialité : **Chimie Organique**

Par

Raphaël ORIEZ

Synthèse de motifs 1,3-diols *syn* α -éthyléniques

Vers la synthèse du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique



Soutenue le 21 décembre 2009 devant le jury composé de :

Jean SUFFERT

Rapporteur

Laurent MICOUIN

Rapporteur

Cyrille KOUKLOVSKY

Président

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 mille fois pour m'avoir fait confiance pendant toutes ces années, pour ses conseils avisés, pour l'autonomie dans la réalisation de ces travaux et pour sa bonne humeur.

J'adresse également mes remerciements les plus sincères à Jean Suffert, Laurent Micouin et Cyrille Kouklovsky d'avoir accepté et pris le temps de juger ce travail.

Je remercie également le Dr Jean-Pierre Férézou de sa disponibilité, de ses conseils, des discussions de chimie etc,..., et également de la relecture et des corrections de ce manuscrit.

Je remercie le Pr Samir Zard pour son accueil.

Je remercie tous les membres du DCSO que j'ai pu rencontrer durant ces 4 années au laboratoire.

A ma famille,

A mes amis

Table des matières

Avant-propos	15
Partie I : Synthèse de motifs diols-1,3 <i>syn</i> α-éthyléniques	17
I- Introduction	19
1- 1,3-diols <i>syn</i> : bibliographie.....	19
2- L'addition conjuguée d'Evans-Prunet.....	26
3- Préparation de 1,3-diols <i>syn</i> α -éthyléniques : précédents au laboratoire	28
4- Présentation du travail : nouvelle stratégie	32
II- Préparation des précurseurs pour l'addition conjuguée .	34
1- Premiers essais : métathèse croisée	34
2- Addition radicalaire de thiols	37
3- Autre méthode basée sur une réaction SN_2	38
4- Par couplage croisé.....	41
5- En utilisant un intermédiaire dianionique.....	43
6- Une dernière méthode basée sur une réaction d'Hosomi-Sakurai	46
7- Synthèse des précurseurs pyridinyl vinyl sulfones par allylation	48
8- Synthèse des précurseurs pyridinyl vinyl sulfones méthylés	52
a. Homoaldolisation de Hoppe.....	52
b. Crotylation asymétrique.....	54
III- Addition conjuguée et aménagements fonctionnels	60

1- L'addition conjuguée sur accepteurs de type benzothiazolyl vinyl sulfone.....	60
a. Premiers essais et optimisations.....	60
b. Les limites de cette addition conjuguée	62
2- L'addition conjuguée sur accepteurs de type pyridinyl vinyl sulfone	63
a. Sur des précurseurs pyridinyl vinyl sulfones.....	63
b. Sur un précurseur pyridinyl vinyl sulfone méthylé en position allylique	65
3- Aménagements fonctionnels	65
a. Déprotections des 1,3-diols <i>syn</i> par réduction régiosélective.....	66
b. Déprotections des 1,3-diols <i>syn</i> par hydrogénation ou en conditions acides et protection sous forme de diéther silylé.....	67

IV-Oléfination de Julia modifiée70

1- Oléfination de Julia modifiée : Introduction	70
a. Historique et généralités.....	70
b. Rationalisation mécanistique et conséquences sur la stéréochimie... 74	
2- Oléfination de Julia : Résultats obtenus.....	79
a. Oléfination en vue d'obtenir des doubles liaisons disubstituées	79
1) En utilisant les BT sulfones.....	79
2) En utilisant les PYR sulfones	83
b. Oléfination en vue d'obtenir des doubles liaisons trisubstituées	87

V- Conclusion et perspectives88

Partie II : Vers la synthèse du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique91

I- L'acide hexacyclinique.....	93
II- Quelques approches de synthèse de l'acide hexacyclinique	96
1- Le tricycle 4-desméthyl DEF par P. A. Clarke et ses collaborateurs	96
2- Le tricycle ABC par P. A. Clarke et ses collaborateurs	100
3- L'approche de Y. Landais concernant le tricycle ABC	112
4- L'approche de Kalesse et ses collaborateurs pour le tricycle ABC	117
III- Précédents effectués au laboratoire	121
IV- Présentation du travail.....	127
V- Synthèse des précurseurs de la réaction de Michael...128	
1- Synthèse du double accepteur Michael	128
a. Rétrosynthèse	128
b. Synthèse de la copule <i>N</i> -propionylthiazolidinethione	128
c. Réaction d'aldolisation de Crimmins	129
d. Préparation du β -cétoester II-98	134
e. Métathèse cyclisante.....	135
f. Voie alternative par une réaction de Baylis-Hillman	136
2- Synthèse du donneur de Michael : éther d'énol silylé.....	138
a. Préparation de la cétone α,β -insaturée II-106	138
b. Addition conjuguée sur la cyclopenténone acétonide II-108 et sur la cyclopenténone II-109	140
VI- Réaction de Michael entre les deux partenaires étantiopurs.....	142

VII- Cyclisation radicalaire 6-<i>endo</i>-trig : formation du cycle B	145
.....	
1- Réaction radicalaire initiée par Mn(III) et Cu (II)	145
a. Mécanisme	145
b. Quelques applications en synthèse	146
2- Application à la formation du cycle B de l'acide hexacyclinique .	147
VIII- Fonctionnalisations ultérieures	148
IX- Conclusion et Perspectives	152
Partie expérimentale.....	155

ABREVIATIONS

AIBN	azobisisobutyronitrile
APTS	acide <i>p</i> -toluenesulfonique
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
BT	benzothiazol-2-yl
BTFP	3,5-bis(trifluorométhyl)phényl
cat.	catalytique
<i>m</i> -CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
CSA	acide camphresulfonique
Cy	cyclohexyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
1,2-DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMPU	<i>N,N</i> -diméthylpropylèneurée
DMSO	diméthylsulfoxyde
d.r.	rapport diastéréomérique
e.e.	excès énantiomérique
éq	équivalent
équiv.	équivalent
EWG	groupe électroattracteur
HMPA	hexaméthylphosphoramide

Hex	hexyl
Im.	imidazole
<i>i</i> -Pr	isopropyl
K/Li/NaHMDS	<i>bis</i> (triméthylsilyl)amidure de potassium/lithium/sodium
LDA	diisopropylamidure de lithium
litt.	littérature
MOM	méthoxyméthyl
M.S.	tamis moléculaire
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
P	groupe protecteur
PG	groupe protecteur
PPTS	Pyridinium de <i>p</i> -toluènesulfonyle
PT	1-phényl-1 <i>H</i> -tétrazol-5-yl
Pyr	pyridine
Py	pyridine
PYR	pyridin-2-yl
quant.	quantitatif
RCM	métathèse cyclisante
TA	température ambiante
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylamonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylesilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylesilyl
TES	Triéthylesilyl
Tf	trifluorométhanesulfonyl

TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
Tol	tolyl
Tol.	toluène
TPT	1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -tétrazol-5-yl
TMS	triméthylsilyl

Avant-propos

Deux sujets distincts ont été traités au cours de cette thèse.

Au laboratoire, des travaux sont actuellement entrepris en vue de synthétiser des macrolactones polyhydroxylées, notamment le dolabélide C. Cette molécule naturelle possède dans sa partie sud, au niveau du fragment C21-C25, un motif 1,3-diol *syn* fonctionnalisé en position α par une double liaison (Figure 1).¹

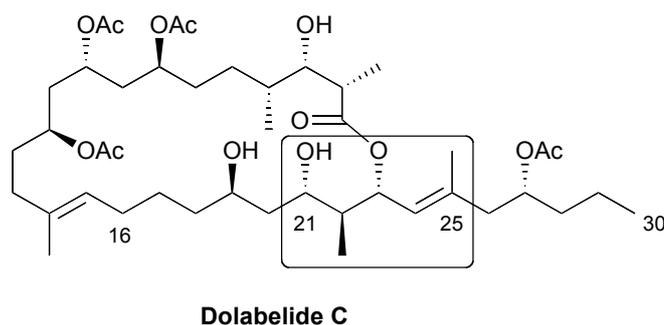


Figure 1

On peut constater, en consultant la littérature, que ce motif 1,3 diol *syn* en position α d'une double liaison est également présent dans de nombreux produits polyhydroxylés d'origine naturelle (Figure 2) et certains présentent une activité biologique intéressante. Ceci justifie les efforts entrepris par les chimistes pour développer des méthodes efficaces pour accéder à ce type de motif.²

¹ a) Isolement : Ojika, M.; Nagoya, T.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7491-7491. b) Suenaga, K.; Nagoya, T.; Shibata, T.; Kigoshi, H.; Yamada, K. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 155-157. c) Synthèse totale : Park, P. K.; O'Malley, S. J.; Schmidt, D. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2796-2797.

² Rychnovsky, S. D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2021-2040.

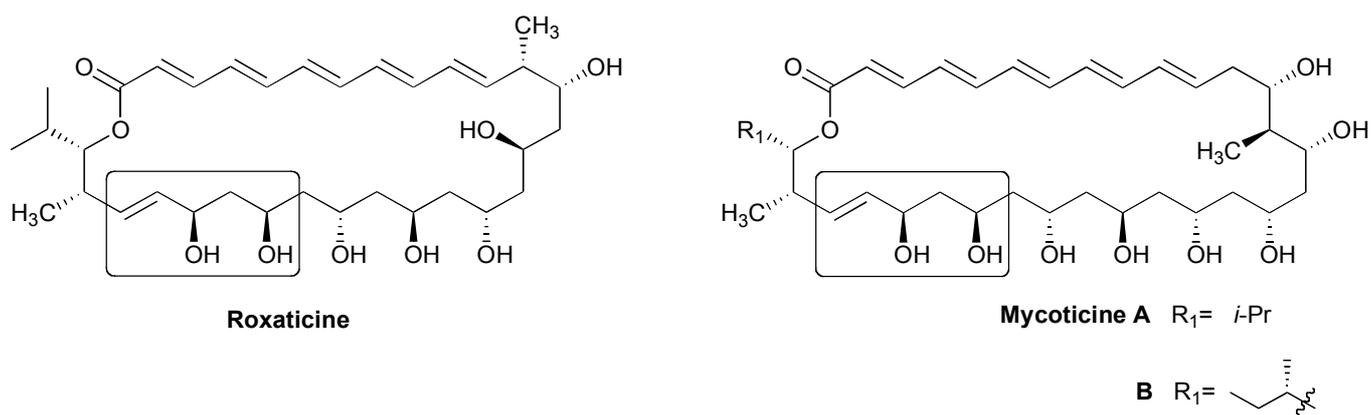


Figure 2

Dans la continuité des études déjà effectuées au laboratoire, le travail présenté dans la première partie de cette thèse concerne la construction de composés comportant le motif 1,3-diol *syn* fonctionnalisé en position α par une double liaison (**III**) – obtenus par une réaction d'oléfination de Julia modifiée à partir des sulfones hétéroaromatiques **II** – possédant également dans leur structure le diol 1,3-*syn* protégé sous forme de benzylidène acétal obtenu par une réaction d'addition conjuguée intramoléculaire à partir des précurseurs **I**.

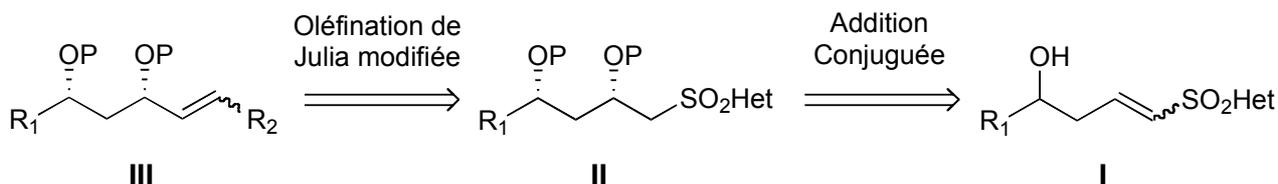


Figure 3

Dans une deuxième partie, l'objet de notre travail a consisté à continuer la synthèse du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique initialement entreprise au laboratoire en utilisant une approche originale (figure 4).

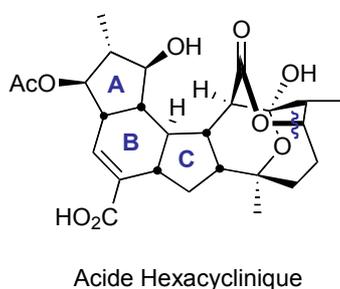


Figure 4

**Partie I : Synthèse de motifs 1,3-diols *syn* α -
éthyléniques**

I- Introduction

1- 1,3-diols *syn* : bibliographie

De nombreux produits naturels biologiquement actifs appartenant, par exemple, à des classes de produits de types macrolides oxopolyéniques antibiotiques possèdent des fragments polyol-1,3,5,... ainsi que des fragments polyéniques conjugués. La nature utilise une méthode de biosynthèse flexible et itérative pour préparer les motifs 1,3-polyols eux-mêmes composés d'unités *anti*- ou *syn*-1,3-diol et il en résulte une grande diversité structurale.

A ce jour, s'il n'existe pas de méthode générale et flexible pour préparer ce motif, il existe néanmoins une pléthore de méthodes sélectives pour la synthèse de 1,3-diols particuliers. Pendant ces 15 dernières années plus de 1000 publications ont traité des aspects stéréosélectifs des synthèses de ces diols.³

Dans cette partie bibliographique, nous décrirons seulement les méthodes les plus récentes ainsi que les plus importantes en nous focalisant sur la préparation sélective de diols 1,3-*syn*.

Parmi les développements rapportés à ce jour concernant les réactions permettant de former des liaisons carbone-carbone, Rychnovsky a décrit une méthode de lithiation réductrice du thioacétal **I-1** pour fournir l'intermédiaire 4-lithio-1,3-dioxane **I-2**. Ce dernier est le précurseur qui va pouvoir ainsi permettre d'accéder au produit 1,3-diol *syn* ou *anti*. L'intermédiaire alkylolithié axial **I-2a** est formé cinétiquement, et peu après atteinte de l'équilibre, donne l'intermédiaire alkylolithié équatorial **I-2b** (Schéma 1).⁴ Une des limites de cette méthode est que le mélange à l'équilibre dépend de l'encombrement stérique au niveau de l'acétal. Les électrophiles utilisés pour piéger l'anion lithié constituent un autre facteur limitant important. En effet, sur le schéma 1, en piégeant les anions lithiés par de l'acétone, des rendements acceptables accompagnés de bons rapports diastéréomériques sont obtenus. En revanche, d'après la littérature, les halogénures d'alkyle donnent des rendements faibles ainsi que des diastéréosélectivités variables.^{4a)} Il a également été démontré qu'en présence d'additifs cuivrés ou de zinc, une rétention de configuration a été obtenue ainsi qu'une tolérance pour une plus grande gamme d'électrophiles.^{4a)}

³ a) Bode, S. E.; Wolberg, M.; Müller, M. *Synthesis* **2006**, 557-588. b) Schneider, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1375-1378.

⁴ a) Rychnovsky, S. D.; Buckmelter, A. J.; Dahanukar, V. H.; Skalitzky, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6849-6860. b) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4336-4339. c) Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4982-4984.

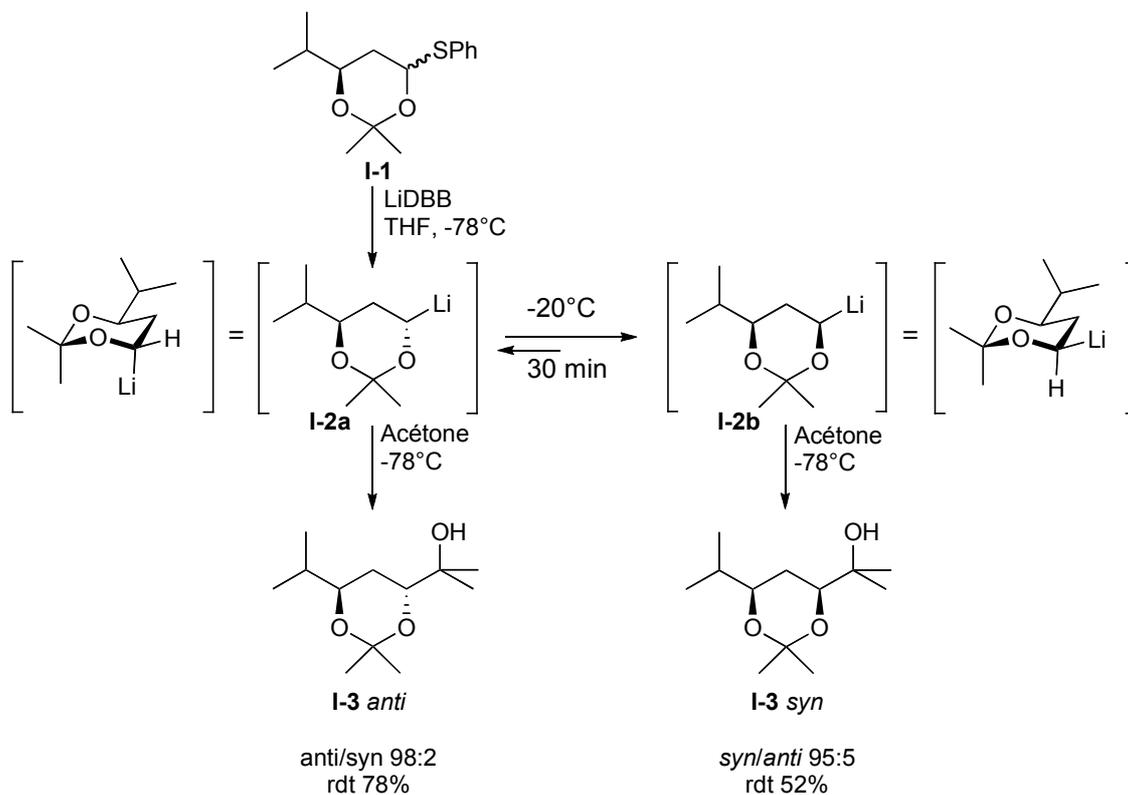


Schéma 1

Bouzouz et Cossy ont développé une méthode versatile d'allylation de β -hydroxyaldéhydes **I-4** non protégés, pour construire des 1,3-diols de manière énantiosélective en utilisant le complexe cyclopentadiényldialkoxyallyltitane **I-6** qui a été développé par Duthaler-Hafner. Par cette méthode, il est possible d'obtenir sans aucune protection soit le diol *syn* **I-5** soit le diol *anti* **I-5** majoritaire, avec des excès diastéréomériques de 93% pour les deux cas.⁵

⁵ Bouzouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2000**, *4*, 501-504.

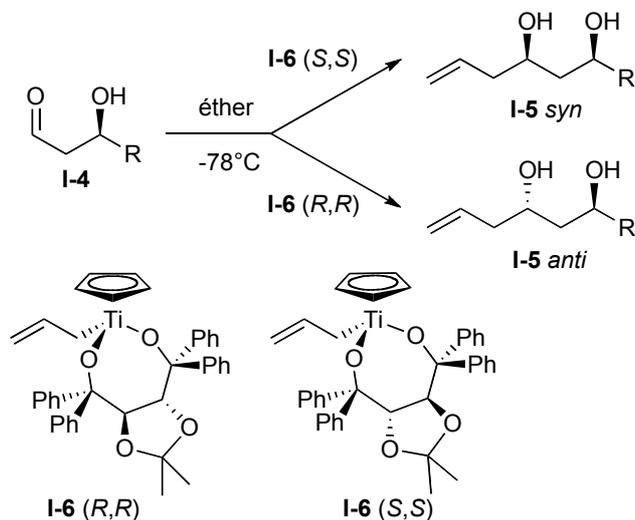


Schéma 2

En 2005, Leighton et Kubota ont élaboré une nouvelle gamme de réactifs chiraux pour effectuer des allylations sur des aldéhydes. Il s'agit de systèmes diaminosilanes cycliques parmi lesquels le composé **I-9** s'est avéré être le plus intéressant puisque d'excellentes diastéréosélectivités ont été également obtenues.⁶

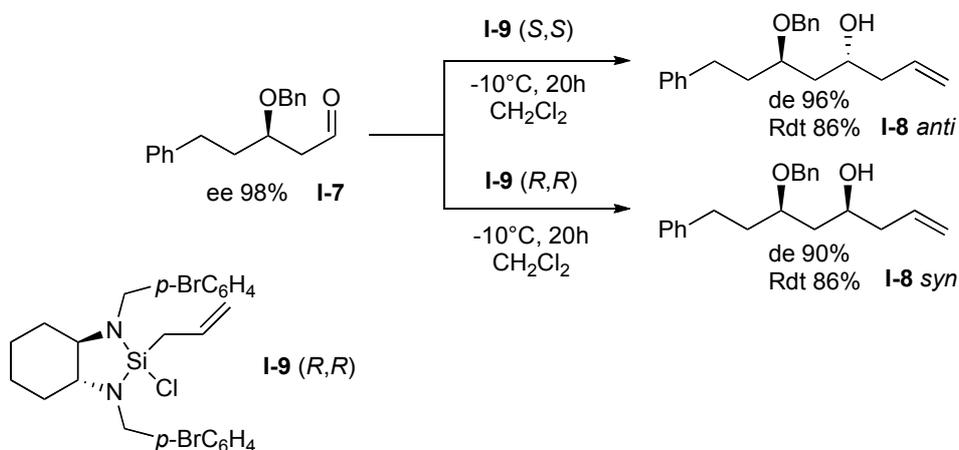
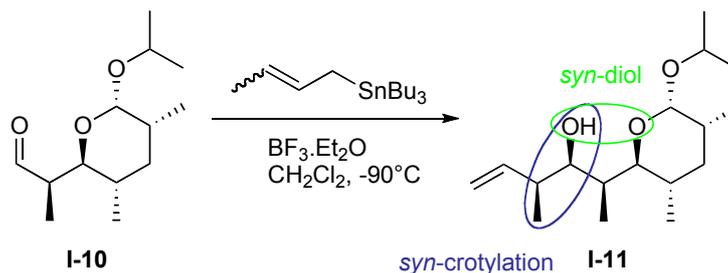


Schéma 3

Dans la continuité de l'allylation, la crotylation quand à elle permet d'introduire simultanément 2 centres stéréogènes. Pendant ces trois dernières décennies, de nombreux groupes de recherche, que ce soit dans l'objectif méthodologique ou de synthèse totale, s'y sont intéressés.

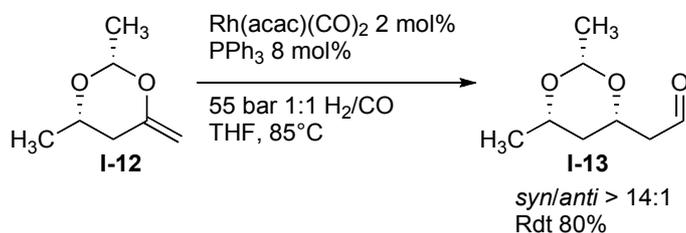
⁶ Kubota, K.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 946-948.

Dans ce domaine, Yonemitsu et ses collaborateurs se sont largement illustrés dans la synthèse du pikronolide. Le motif 1,3-diol *syn* a été obtenu par réaction diastéréosélective d'un crotyltributylstannane sur un aldéhyde (schéma 4).⁷



Leighton et ses collaborateurs ont mis en place plusieurs approches élégantes de formation de 1,3-diols *syn* ou *anti* via des carbonylations d'oléfines, et ces méthodologies ont par la suite été étendues à la préparation stéréocontrôlée de polyols de manière itérative.

L'hydroformylation fortement diastéréosélective de dérivés acétals d'énol **I-12** par catalyse au rhodium ouvre l'accès à des dérivés *syn*-3,5-dihydroxylaldéhydes protégés **I-13**. Cette méthode demeure limitée par la possibilité de préparer l'acétal d'énol de départ sur grande échelle (schéma 5).⁸



En réponse à ce problème, une alternative a été proposée mettant en jeu cette fois-ci une oxymercuration d'alcool homoallylique suivie par une formylation catalysée au rhodium (schéma 6).⁹

⁷ Nakajima, N.; Hamada, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4645-4647.

⁸ a) Leighton, J. L.; O'Neil, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11118-11119. b) Sarraf, S. T.; Leighton, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6423-6426.

⁹ Sarraf, S. T.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3205-3208.

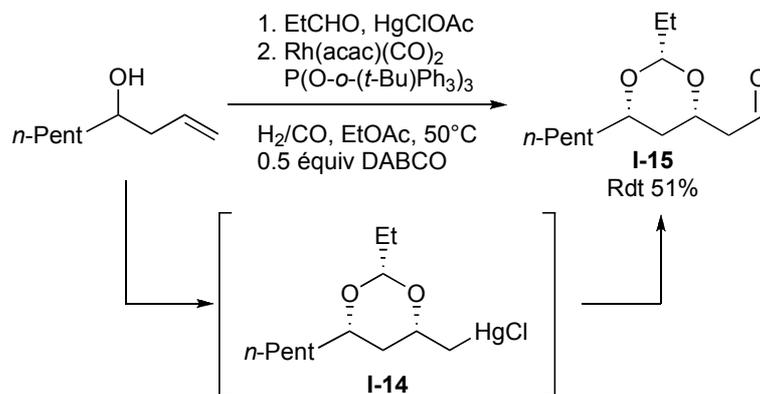


Schéma 6

Quelques années plus tard, Leighton a introduit une réaction tandem d'aldolisation-allylation faisant intervenir l'allylénolsilane **I-16** et un aldéhyde. Cette méthode permet d'obtenir le 1,3-diol *syn* allylique **I-17** rapidement avec des rendements et des rapports diastéréomériques satisfaisants. Si nous comparons cette méthode avec la réaction classique d'un énolate avec un aldéhyde pour une réaction d'aldolisation, les problèmes de sous-produits issus de polymérisation peuvent être évités par cette stratégie aldolisation-allylation en tandem. Le problème ici est la formation d'un sous-produit de type alcool homoallylique, due à l'allylation directe de **I-16** de l'aldéhyde.¹⁰

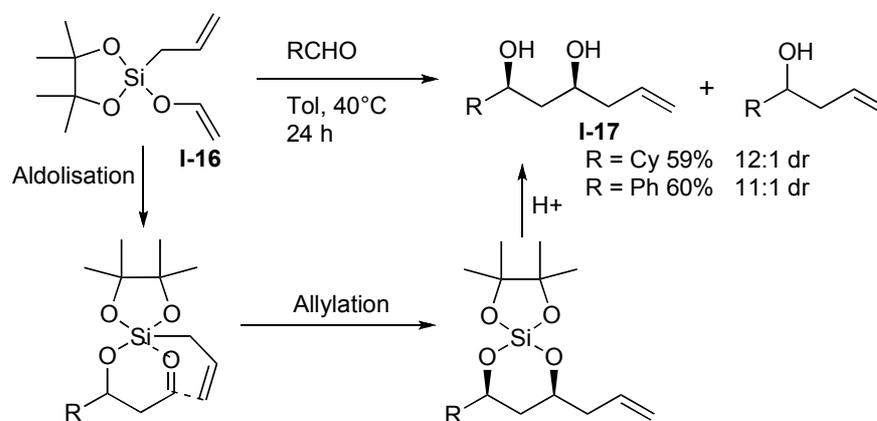


Schéma 7

Plus récemment, le groupe de Sugimoto s'est intéressé à une nouvelle réactivité des silylboranes ainsi qu'à son éventuelle application en synthèse. La première étape consiste en une réaction de silaboration d'alcènes catalysée par le platine. Les réactions issues de cette méthode se sont avérées être contrôlées à la fois régio- et stéréosélectivement. A partir du composé **I-18**, cette

¹⁰ a) Wang, X.; Meng, Q.; Nation, A. J.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10672-10673. b) Meng, Q. PhD Thesis, **2006**, Columbia University.

réaction fournit le produit **I-19** *anti* ou *syn*, ce contrôle de diastéréosélectivité étant régi par le ligand utilisé. Ensuite, une réaction d'homologation sur les composés **I-19** *anti* ou *syn* permet l'obtention des intermédiaires **I-20**. Enfin dans les conditions d'oxydation de Tamao, les liaisons C-Si ainsi que C-B sont oxydées pour donner le triol **I-21** *anti* ou *syn*.¹¹

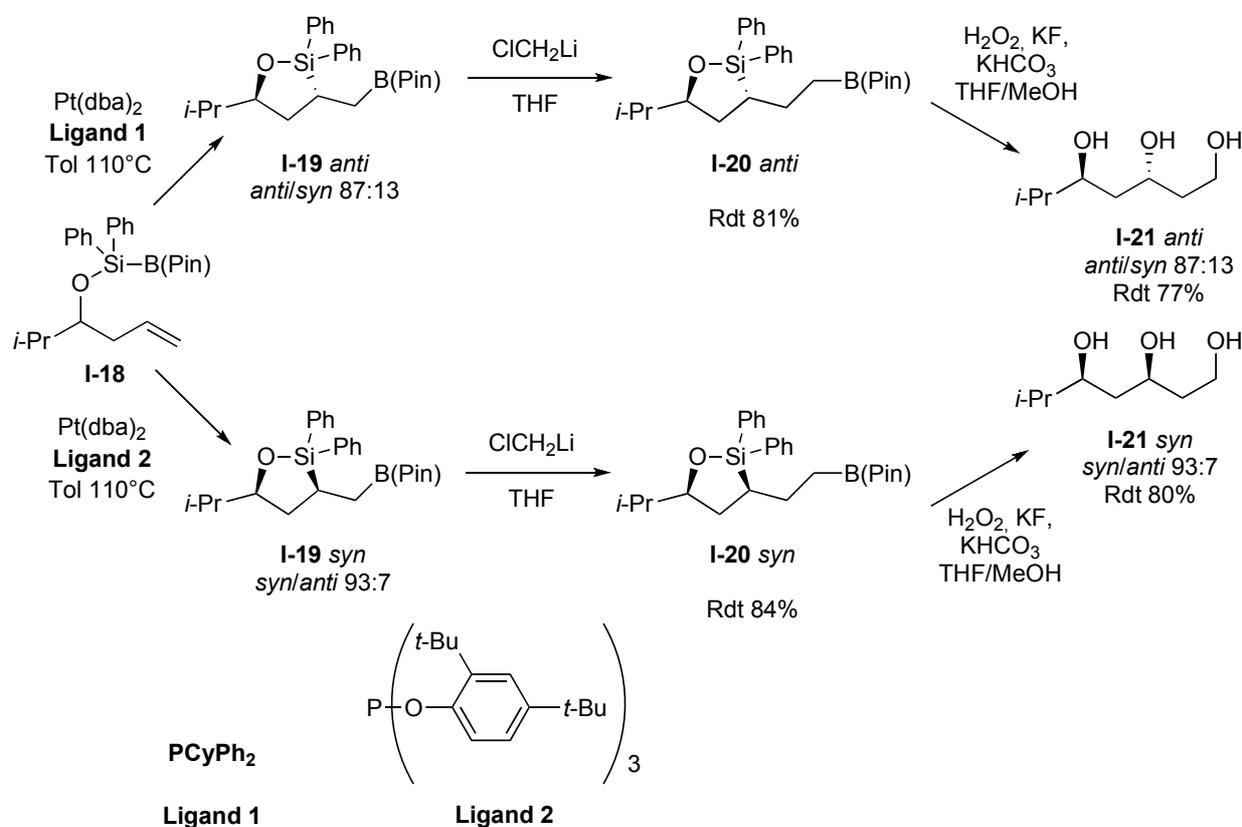


Schéma 8

Depuis quelques années, les chimistes organiciens s'intéressent à de petites molécules organiques pour catalyser des réactions chimiques de façon asymétrique. De ce concept a émergé un domaine entier de la synthèse asymétrique appelé l'organocatalyse. Les motifs 1,3-diol *syn* ou *anti* peuvent également être préparés par une telle stratégie. Bartoli et Melchiorre ont développé une méthode relativement efficace mettant en jeu un accepteur de Michael de type cétone α,β -insaturé **I-22**, une oxime aromatique **I-23** et un catalyseur **A** (Schéma 9).¹² Le produit d'addition 1,4 énantiopur **I-24** est obtenu avec un rendement modéré et un excès énantiomérique de 90%. Après

¹¹ a) Ohmura, T.; Furukawa, H.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13366-13367. b) Ohmura, T.; Sugimoto, M. *Bull. Chem. Jpn.* **2009**, *82*, 29-49.

¹² Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett* **2008**, *12*, 1759-1772.

un clivage réductif de **I-24**, le produit **I-25** est récupéré. Le 1,3-diol *syn* **I-26** est obtenu après une réduction contrôlée par le centre stéréogène créé lors de la formation de **I-25**.¹²

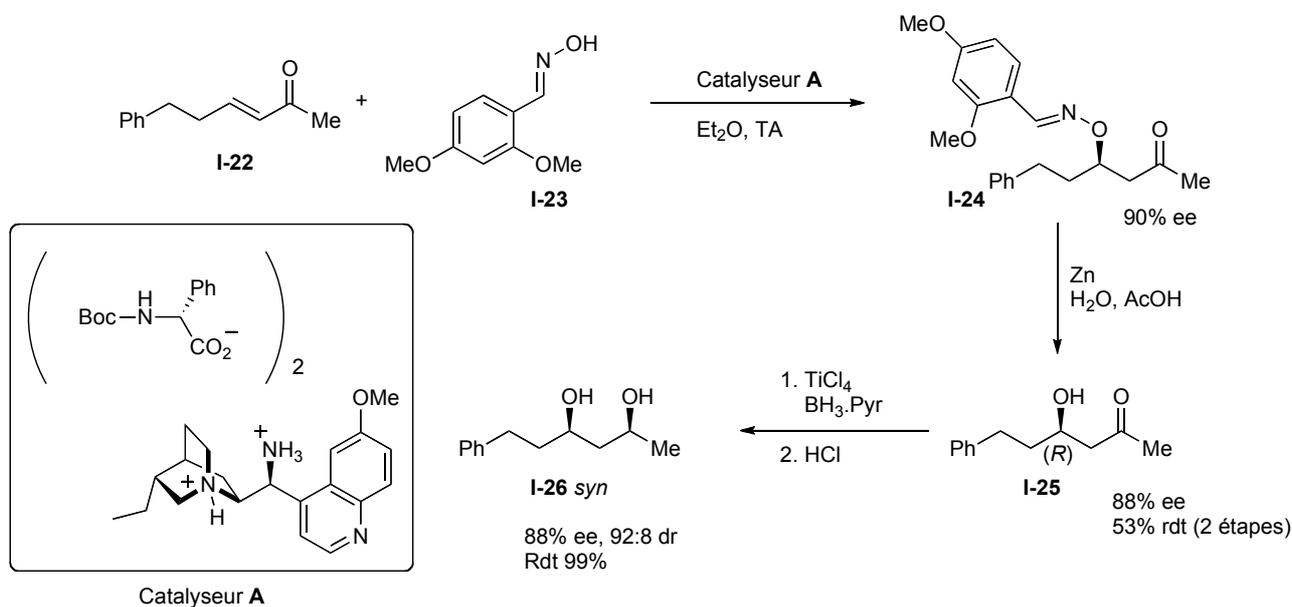
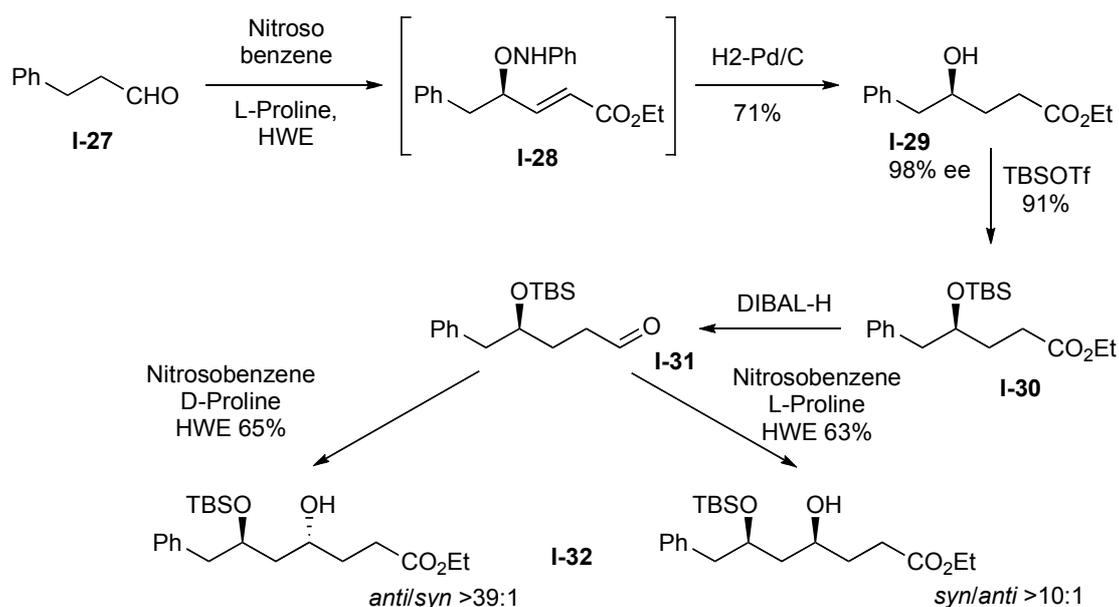


Schéma 9

Il y a quelques mois, une méthode itérative très prometteuse d' α -aminoxylation et oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons en tandem a été développée pour la préparation de dérivés γ -hydroxy ester **I-32**.¹³ A partir de l'aldéhyde **I-27**, une réaction d' α -aminoxylation et une oléfination d'Horner Wadsworth Emmons s'effectuent séquentiellement dans un seul pot. Le brut réactionnel est ensuite directement mis en réaction d'hydrogénation en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon; il en résulte un γ -hydroxy ester **I-29** obtenu avec un rendement de 71% à partir de l'aldéhyde **I-27** et un excès enantiomérique de 98%. Le premier cycle itératif peut ainsi être réalisé, l'ester est réduit avec du DIBAL-H en aldéhyde **I-31**; ensuite, deux possibilités sont envisageables en fonction de la stéréochimie désirée lors de la réaction d' α -aminoxylation visant à obtenir le composé **I-32** : si la stéréochimie *anti* est désirée, la D-proline est utilisée et un rapport diastéréomérique *anti/syn* >39:1 est obtenu. En revanche, pour obtenir la stéréochimie *syn*, la L-proline est utilisée et un rapport diastéréomérique *syn/anti* >10:1 est cette fois-ci observé. Cette

¹³ Kondekar, N. B.; Kumar, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2611-2614.

méthode présente l'avantage de s'effectuer dans des conditions douces; les produits de départ sont bon marché, rendant ainsi les motifs polyols aisément accessibles.¹³



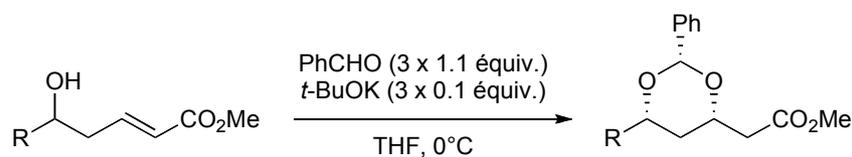
2- L'addition conjuguée d'Evans-Prunet

La méthode développée par D. A. Evans et J. Prunet pour la préparation de 1,3-diols *syn* s'effectue par addition conjuguée intramoléculaire d'une espèce hémiacétalate sur un accepteur de Michael α,β -insaturé carbonyle.^{14,15} Cette réaction s'effectue dans des conditions douces; elle est donc compatible avec bon nombre de fonctionnalités et de nombreux groupes de recherche l'ont appliqué à la synthèse totale de différentes molécules complexes.

Le 1,3-diol *syn* est obtenu dans les conditions décrites sur le schéma 11 ci-dessous.

¹⁴ Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446-2453.

¹⁵ a) Nerenberg, J. B.; Hsung, D. T.; Somers, P. K.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621-12622. b) Evans, D. A.; Nagorny, P.; Reynolds, D. J.; Mc Rae, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 541-544.



	R	Rdt	<i>syn/anti</i>
I-33	Et	79%	>95:5
I-34	<i>i</i> -Pr	71%	>95:5
I-35	Ph(CH ₂) ₂	73%	>95:5

Schéma 11

Il a été montré que pour avoir une conversion optimale, il fallait opérer en additionnant 1,1 équivalents de benzaldéhyde suivi de 0,1 équivalent de base, ces deux opérations étant effectuées trois fois. Il s'ensuit alors la formation du 1,3-diol *syn* protégé sous forme de benzylidène acétal avec de bons rendements ainsi qu'une diastéréosélectivité excellente (>95:5).

Le mécanisme présenté figure 4 peut être proposé. L'addition de l'alcoolate secondaire **II** sur l'aldéhyde est réversible et l'hémiacétalate **III** formé s'additionne également de manière réversible sur l'accepteur de Michael pour donner l'énolate **IV**. Ce dernier est suffisamment basique pour arracher un proton de l'alcool secondaire homoallylique **I** de départ, et c'est cette propriété qui permet de travailler en quantité substoechimétrique de base (figure 4).

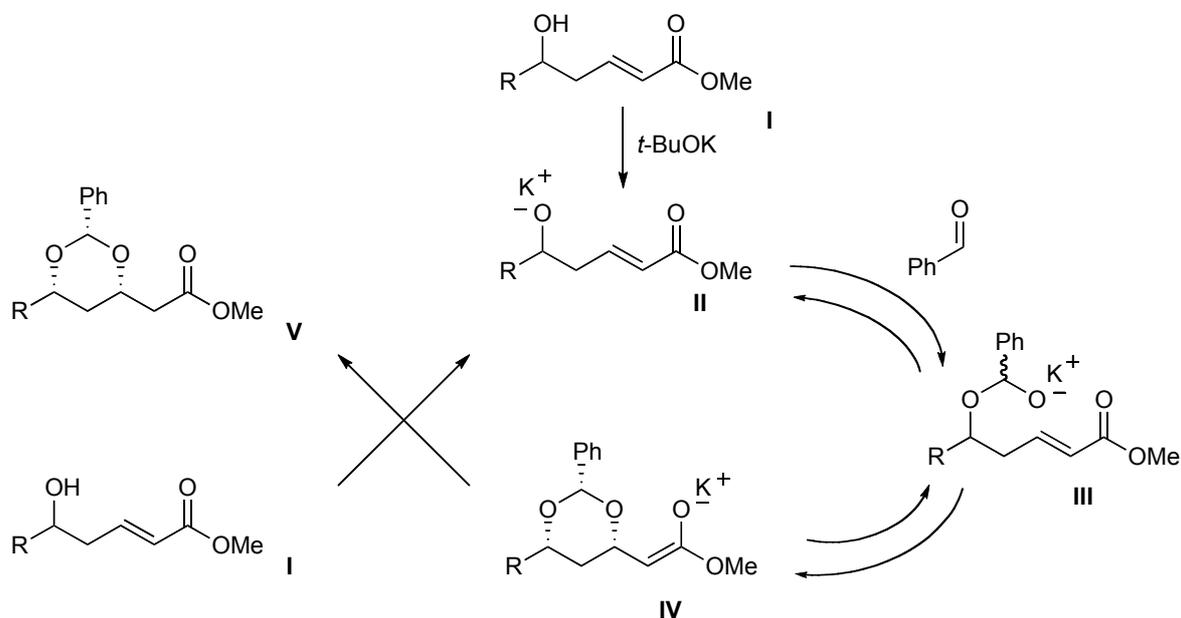


Figure 4

Etant sous contrôle thermodynamique, la réaction fournit un produit très majoritaire le 1,3-diol *syn* protégé sous forme de benzylidène acétal ayant tous ses substituants en position équatoriale. Des effets nOe ont été observés entre les trois protons axiaux, confirmant ainsi la configuration du diol majoritaire (figure 5).

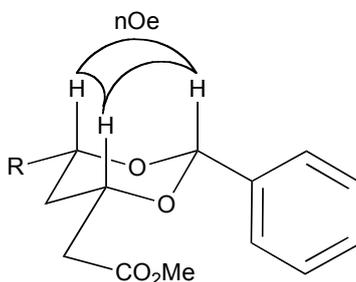


Figure 5

Cette réaction a également été étudiée sur des substrats possédant un méthyle en position allylique; des rendements comparables aux exemples précédents ont été obtenus (schéma 12). Si le méthyle est positionné en *anti* par rapport au groupement hydroxyle, le 1,3-diol *syn* est récupéré avec un rapport de diastéréomères supérieur à 95:5 (le diastéréomère *anti* est en si faible quantité qu'il n'est pas détectable par RMN ^1H).

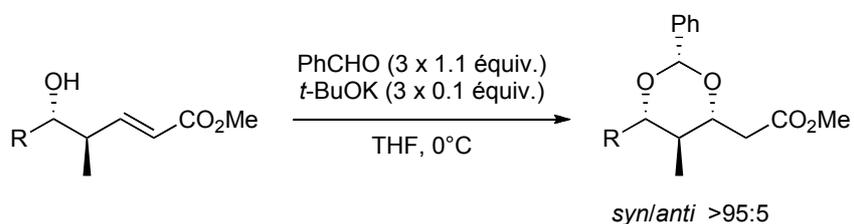


Schéma 12

Après ce bref aperçu des différentes méthodes récentes répertoriées dans la littérature pour préparer ces motifs polyols, nous allons maintenant présenter les différents travaux déjà effectués au laboratoire par le docteur Rotulo-Sims pour construire le motif 1,3-diol *syn*.

3- Préparation de 1,3 diols *syn* α -éthyléniques : précédents au laboratoire

Il y a quelques années au laboratoire, D. Rotulo-Sims a développé une méthode originale de synthèse diastéréosélective de 1,3,5-triols (1,3,5-triols *syn,syn/syn,anti* 7:3 à 8:2) ou de 1,3-diols *syn* α -éthyléniques à partir de précurseurs communs aisément accessibles, les vinyl sulfones **I-36** à **I-38** (schéma 13).¹⁶

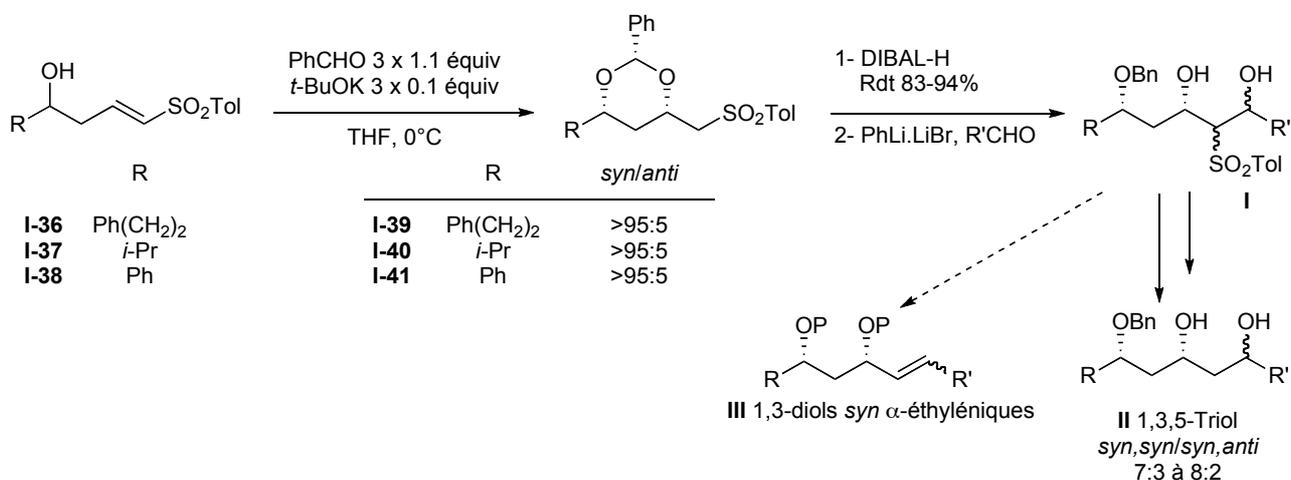


Schéma 13

En présence d'un excès de benzaldéhyde, ainsi qu'une quantité substoechiométrique de *tert*-butylate de potassium, des rapports excellents (>95:5) en faveur du diastéromère *syn* ont été observés. Cette réaction a fourni les composés **I-39** à **I-41** possédant tous leurs substituants en position équatoriale (figure 6).

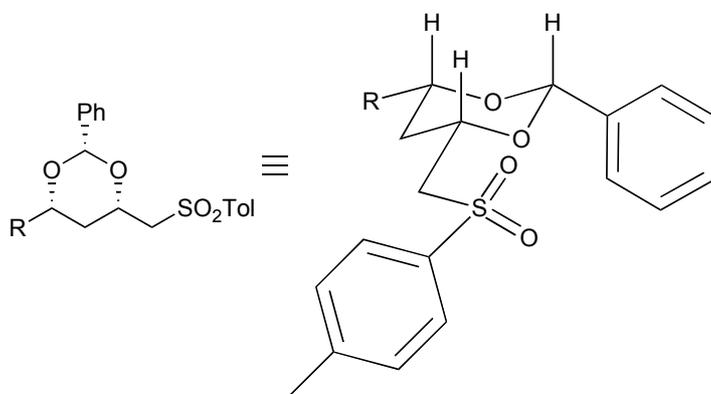


Figure 6

¹⁶ Rotulo-Sims, D. Thèse de doctorat, 2005, Ecole Polytechnique.

Un mécanisme analogue à celui proposé plus haut pour les esters est résumé sur la figure 7. Un intermédiaire hémiacétalate **II** est formé par addition de l'alcoolate secondaire **I** sur le benzaldéhyde, ensuite l'hémiacétalate **II** s'additionne en position 1,4 de la sulfone vinylique. Ici encore, l'anion α sulfoné **III** est suffisamment basique pour déprotoner l'alcool secondaire de départ, ce qui permet d'effectuer cette réaction en quantité substoechiométrique de base.

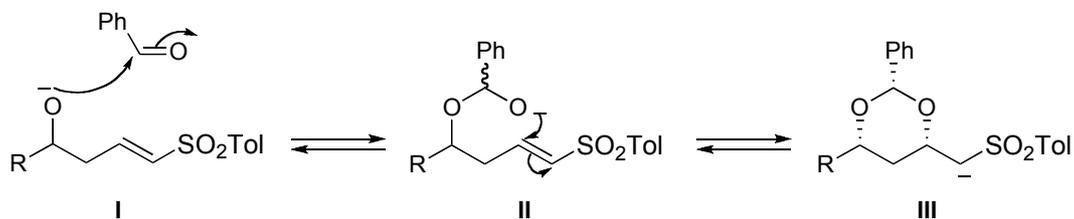


Figure 7

L'application de cette méthode pour préparer des motifs 1,3-diols *syn* α -éthyléniques s'est avérée difficile à mettre en place d'une part : parce que la différenciation des alcools **I** (schéma 13) est difficile à effectuer et d'autre part, la condensation sur des aldéhydes pour obtenir les composés **I** n'était pas évidente à réaliser. D. Rotulo-Sims avait envisagé la possibilité d'effectuer des condensations de vinyl sulfones de type II, dérivées des composés **I-36** à **I-38** sur des aldéhydes ou des cétones avant la réalisation de l'addition conjuguée en vue de synthétiser les motifs 1,3-diols *syn* α -éthyléniques **VI** (figure 8).^{16,17}

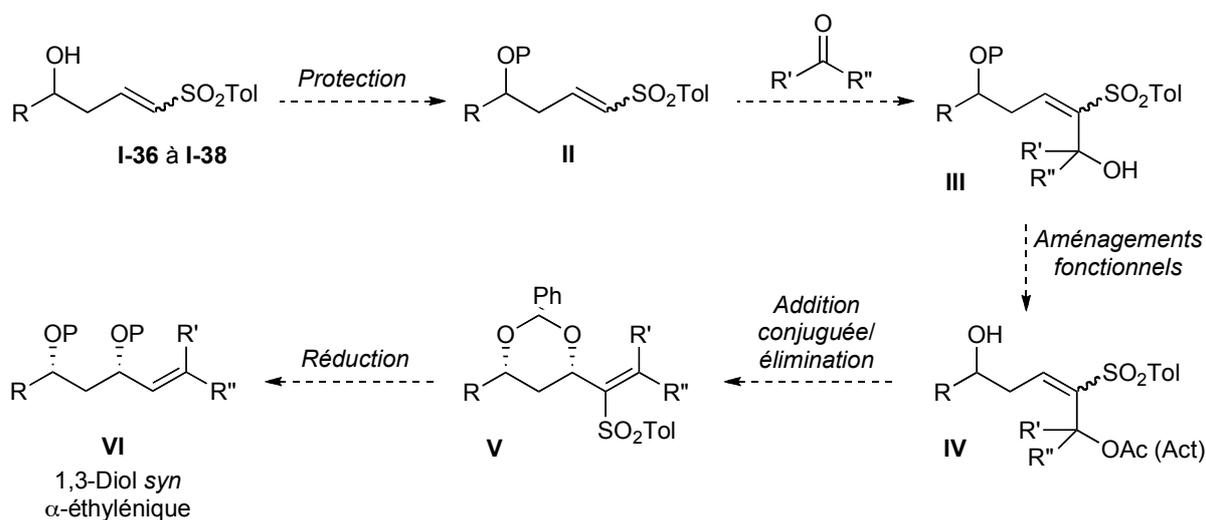


Figure 8

¹⁷ Rotulo-sims, D.; Prunet, J. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4147-4150.

Il avait été envisagé d'effectuer la construction du squelette carboné par une réaction de condensation d'une vinylsulfone protégée **II** sur un réactif carbonyle. Après différents aménagements fonctionnels permettant d'obtenir le composé **IV**, une réaction d'addition conjuguée intramoléculaire avait été imaginée pour introduire le 1,3-diol *syn* protégé sous forme de benzylidène acétal; ensuite l'élimination du groupement acétate donne lieu au composé **V**. De cette manière, en une seule étape, serait introduit d'une part le 1,3-diol *syn* masqué et d'autre part la double liaison en α . Enfin, après une réaction de réduction, le produit **VI** serait obtenu.^{16,17}

Nous pouvons constater que lorsque, cette réaction tandem est effectuée, des résultats comparables au niveau des rendements et des rapports diastéréomériques sont obtenus avec les produits **I-42** à **I-47** substitués par un nucléofuge de type acétate ou benzoate (Schéma 14). Les diastéréosélectivités au niveau du diol sont excellentes, par contre, au niveau de la double liaison, elles restent pour l'instant variables. Il a été déduit de ces résultats que par l'obtention de diol 1,3-*syn* très majoritaire, l'équilibre thermodynamique s'établit avant l'élimination de l'acétate.

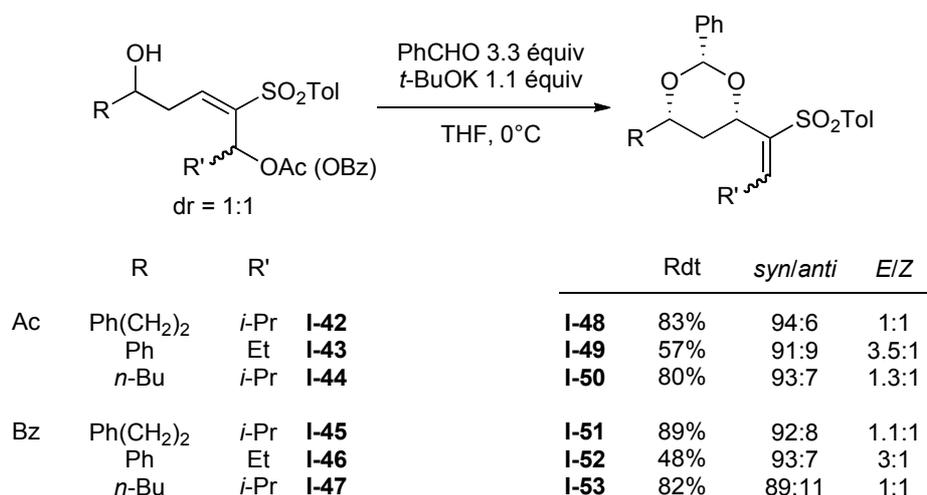


Schéma 14

Il restait à effectuer la désulfonylation réductrice de la sulfone vinylique **I-54** (Schéma 15). Après traitement par l'amalgame de sodium fraîchement préparé, le diol protégé allylique **I-55** a été obtenu avec un rendement de 67% et une stéréosélectivité *E/Z* supérieure à 9:1. La réaction s'effectue sous contrôle thermodynamique, l'oléfine *E* thermodynamiquement plus stable étant obtenue majoritairement.¹⁷

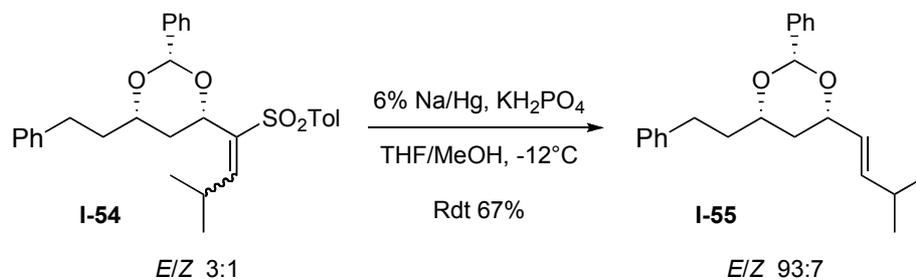


Schéma 15

L'addition conjuguée sur le benzoate tertiaire **I-56** a été également étudiée. Ce type de précurseur ouvre un accès à la préparation d'oléfines trisubstituées. Un rendement ainsi qu'un rapport diastéréomérique intéressants ont été obtenus (Schéma 15).¹⁷

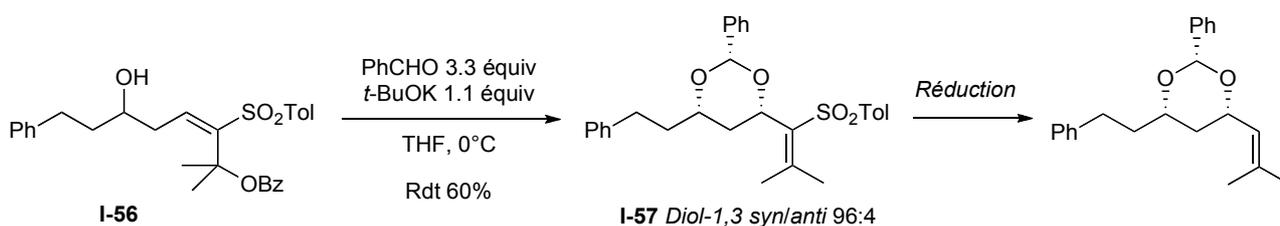


Schéma 16

Enfin, cette méthode d'obtention des motifs 1,3-diol *syn* α -éthyléniques a fourni des résultats satisfaisants bien que six étapes soient nécessaires à partir l'hydroxyl vinylsulfone aromatique.

4- Présentation du travail : nouvelle stratégie

Dans la continuité des études menées au laboratoire, une autre séquence réactionnelle basée sur une oléfination de Julia modifiée permettrait d'obtenir le motif diol 1,3-*syn* α -éthylénique **III** en seulement deux étapes à partir de l'hydroxyl vinylsulfone hétéroaromatique **I** (Figure 9).

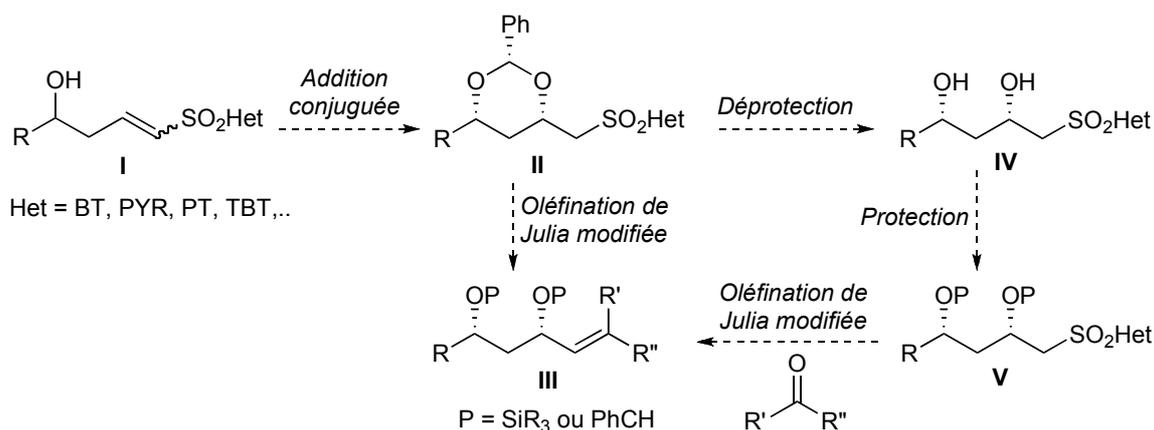


Figure 9

Le diol **II** protégé sous forme de benzylidène acétal serait obtenu en effectuant la réaction d'addition conjuguée intramoléculaire sur les accepteurs de Michael de type **I**, où le groupement électroattracteur est cette fois-ci une vinyl sulfone hétéroaromatique. Le diol 1,3-*syn* **III** serait ensuite obtenu après la réaction de Julia modifiée. En cas de réaction parasite de rétro-Michael durant cette réaction de Julia modifiée, le benzylidène acétal dans les composés **II** serait remplacé par des groupes protecteurs silylés via les diols **IV**, et l'oléfination serait effectuée sur les composés silylés **V**.

Une des difficultés anticipées était en effet la possibilité de β -élimination lors des essais de condensation de la BT sulfone. En effet, Lebel avait montré qu'en présence de KHMDS et d'hydrocinnamaldéhyde dans le toluène à -78°C , le produit de β -élimination **I-59** de la β -hydroxysulfone protégée par un ester pivalique **I-58** a été observé comme seul produit de la réaction (Schéma 17).¹⁸

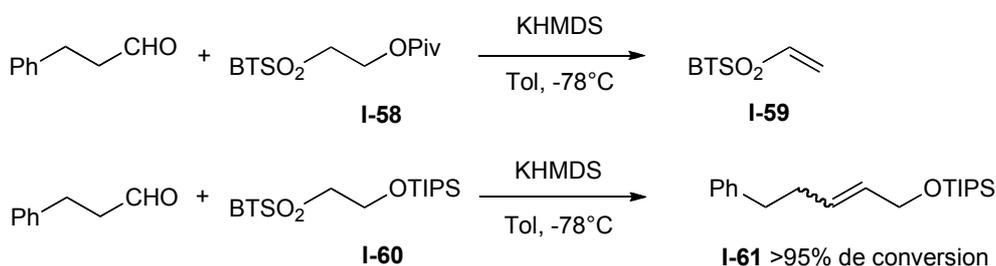


Schéma 17

¹⁸ Lebel, H. Thèse de doctorat, 1998, Université de Montréal.

En revanche, en utilisant la β -hydroxysulfone protégée sous forme de β -triisopropylsilyléther **I-60**, l'oléfine issue du couplage **I-61** est obtenue. Même si les groupements pivaloyles sont connus pour être de meilleurs groupes que les acétals, il était raisonnable de penser que dans notre cas également, une β -élimination aurait lieu dans les conditions de la réaction de Julia modifiée, provoquant ainsi un rétroaddition de Michael. Et la conséquence en serait la perte de la stéréochimie au niveau du centre en position β (figure 10).

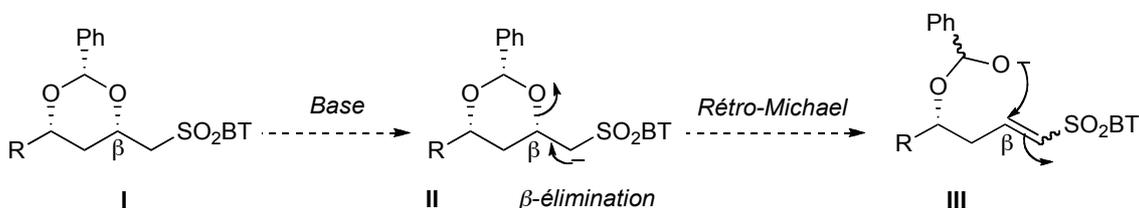


Figure 10

II- Préparation des précurseurs pour l'addition conjuguée

1- Premiers essais : par métathèse croisée

Dans la littérature il n'existait pas de méthode directement applicable pour préparer les sulfones vinyliques de départ **III**. Il a été envisagé de les préparer par métathèse croisée, à partir de l'alcool homoallylique **I** et de la vinyl sulfone hétéroaromatique **II-a** ou du vinyl sulfure hétéroaromatique **II-b** (figure 11).

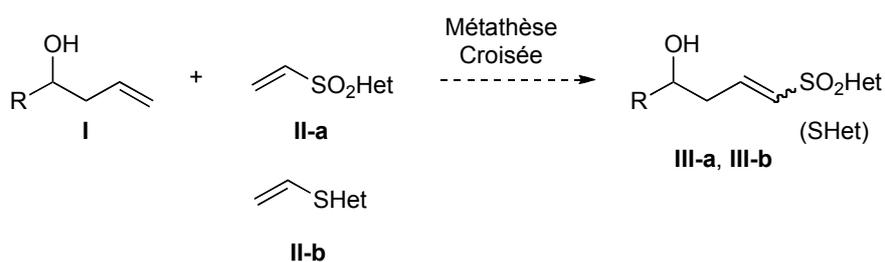


Figure 11

Comme décrite dans la littérature¹⁹ et effectuée au laboratoire, la métathèse croisée entre la phényl vinyl sulfone **I-63** et l'alcool homoallylique **I-62** conduit à des résultats satisfaisants (Schéma 18).

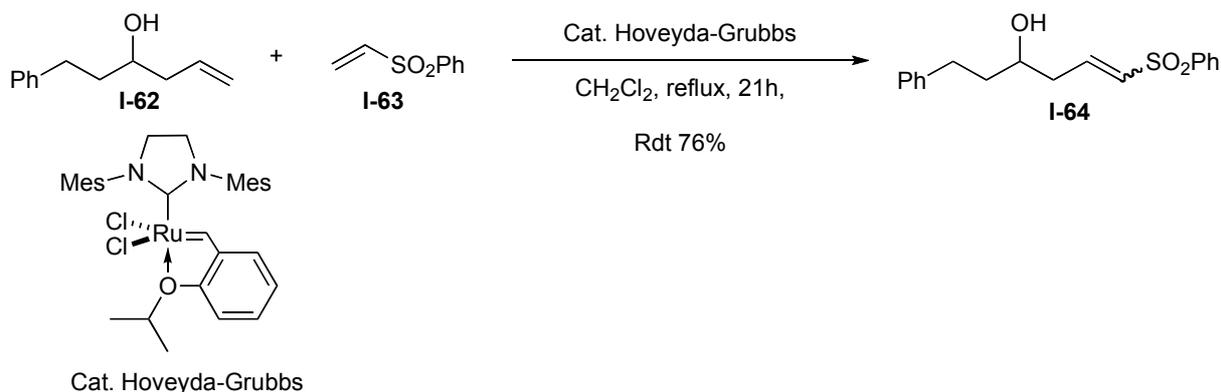


Schéma 18

Avec les vinyl sulfones de type benzothiazolyle, pyridinyle ou phényl tétrazole, nos premiers essais de métathèse croisée n'ont pas été concluants. En effet, plusieurs conditions réactionnelles ont été testées avec du dichlorométhane ou du 1,2-dichloroéthane comme solvant à reflux avec des temps de réaction allant jusqu'à 48h. Seul le produit d'homodimérisation a été obtenu ainsi que du produit de départ (schéma 19).

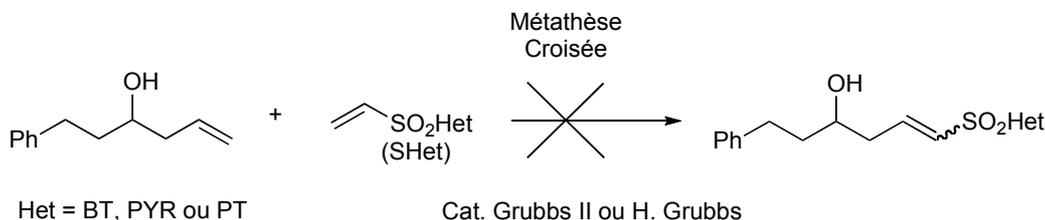


Schéma 19

Nous avons pensé que la présence d'atome azote possédant un doublet libre pourrait inhiber par complexation l'activité catalytique du catalyseur. En consultant la littérature, nous avons pu constater que ce problème n'est pas unique. Il a apparemment été rencontré un certain nombre de

¹⁹ La métathèse croisée sur des phénylvinyln sulfones a été décrite : a) Grela, K.; Bieniek, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6425-6428. b) Grela, K.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038-4040. c) Michrowska, A.; Bieniek, M.; Kim, M.; Klajin, R.; Grela, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4525-4531. d) Grela, K.; Kim, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 963-966.

fois : par exemple lors de la présence d'amines libres ou de pyridines.²⁰ Malgré la tolérance d'un grand nombre de groupements fonctionnels non protégés (alcools, acides carboxyliques, amides.....), la présence de fonctions amines en positions particulières semble rédhibitoire.

Il avait été montré par Fürstner que pour éviter une éventuelle complexation de l'atome d'azote sur le ruthénocarbène,²¹ de l'isopropylate de titane peut être préalablement ajouté pour neutraliser le doublet libre de l'atome d'azote et ensuite effectuer la réaction de métathèse. Cette méthode n'a rien donné dans notre cas.

Nous avons ensuite essayé différentes possibilités pour « désactiver » l'atome d'azote. Il est décrit sur le schéma 20 une méthode, développée par F.-X. Felpin au cours de ses travaux de thèse, permettant précisément de neutraliser les doublets d'azote pyridiniques. Pour **I-65** possédant un groupe phényle, la métathèse s'effectue sans aucun problème avec un rendement de 95%. Par contre, la cyclisation du composé **I-66** possédant un substituant pyridinique se révèle infructueuse. Ces résultats n'étaient pas totalement surprenants puisque R. H. Grubbs et ses collaborateurs avaient déjà décrit une cyclisation de ce type sur une amine diéthylénique protonée par de l'HCl gazeux.²² Effectivement en effectuant la métathèse sur le produit protégé sous forme de chlorhydrate de pyridinium par barbotage d'HCl gazeux **I-67**, le produit cyclisé a été obtenu avec un bon rendement de 79%.²⁰

²⁰ a) Felpin, F. -X. Thèse de doctorat, **2003**, Université de Nantes. b) Felpin, F. -X.; Vo-Thanh, G.; Robins, R. J.; Villieras, J.; Lebreton, J. *Synlett* **2000**, 1646-1648. c) Felpin, F. -X.; Girard, S.; Vo-Thanh, G.; Robins, R. J.; Villieras, J.; Lebreton, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6305-6312. d) Felpin, F. -X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712. e) Fürstner, A.; Grabowski, J.; Lehmann, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8275-8280

²¹ Fürstner, A.; Langermann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.

²² Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857.

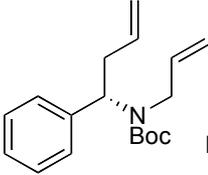
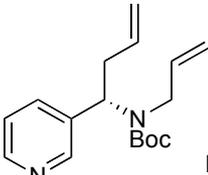
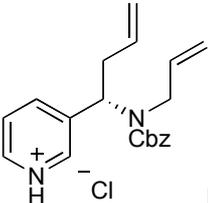
Substrat	Solvant	T	Catalyseur	Rdt
 I-65	CH ₂ Cl ₂	40°C	10 mol%, GrubbsI	95%
 I-66	CH ₂ Cl ₂	40°C		Traces de produit cyclisé
	Benzène	80°C		Dégradation
 I-67	CH ₂ Cl ₂	40°C	5 mol% GrubbsI	79%

Schéma 20

Nous avons donc tenté dans le cas de la PYR vinylsulfone de reproduire ces conditions réactionnelles. Le chlorhydrate semble s'être formé au vu de la RMN du proton du brut réactionnel, mais malheureusement aucun produit de métathèse croisée n'a été observé.

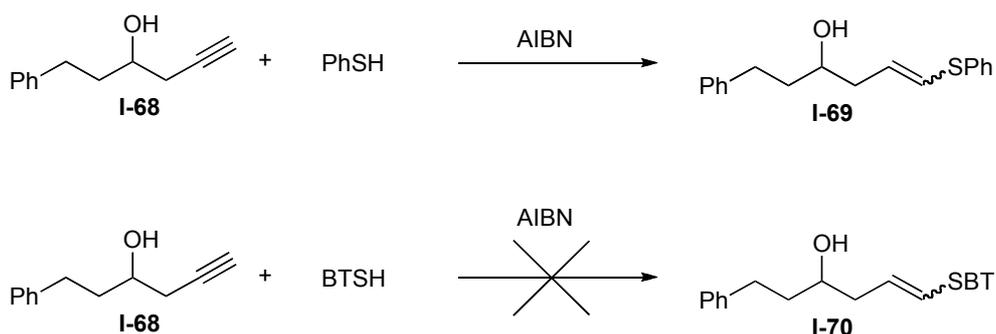
Un essai effectué avec un allyl benzothiazolyl sulfure n'a pas non plus conduit à la réaction attendue. Après ces échecs, une toute autre stratégie a été envisagée.

2- Addition radicalaire de thiols

En utilisant la chimie radicalaire (schéma 21), il est possible de former le phénylthioéther **I-69** à partir de l'alcool homoallylique **I-68** et de thiophénol en présence d'AIBN.²³ Nous avons appliqué cette méthode en utilisant cette fois-ci du 2-mercaptobenzothiazole à la place du thiophénol. Malheureusement, aucune réaction n'a eu lieu, probablement à cause de la trop grande stabilité du

²³ Gamba-Sanchez, D. A.; Thèse de doctorat, 2009, Ecole Polytechnique, Palaiseau.

radical thiobenzothiazol **II** comparé au radical thiophénol **I**, comme il a déjà été décrit dans la littérature (figure 12).²⁴



3- Autre méthode basée sur une réaction SN_2

Une toute autre stratégie a ensuite été envisagée, basée sur une réaction de substitution d'un halogène par un thiolate (figure 13).

²⁴ Ueno, Y.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1893-1894.

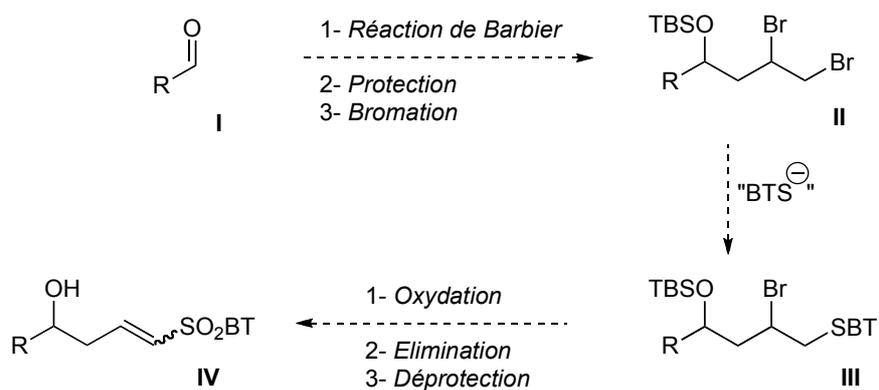


Figure 13

L'alcool homoallylique secondaire, obtenu après une réaction de Barbier, serait protégé sous forme d'éther silylé puis, une bromation de la double liaison permettrait d'accéder au produit **II** dibromé. Ensuite une réaction S_N2 serait effectuée par addition d'un anion de 2-mercaptobenzothiazole et celui-ci devrait réagir cinétiquement en position terminale. Le composé **III** serait ensuite oxydé, la sulfone obtenue subirait une élimination d'acide bromhydrique et enfin une déprotection de l'alcool secondaire permettrait d'obtenir le précurseur de type **IV**.

Les trois premières étapes n'ont posé aucun problème. En fonction des substituants utilisés, les rendements globaux vont de 75 à 90% pour les trois étapes, sans purification intermédiaire (schéma 22).

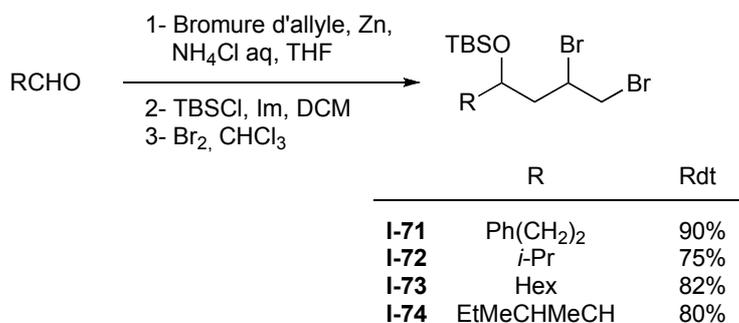


Schéma 22

La réaction S_N2 a ensuite été testée sur ces substrats dibromés. L'anion de mercaptobenzothiazole est formé après déprotonation par de l'hydrure de sodium dans le DMF. En présence d'iodure de tétrabutylammonium, l'anion formé est additionné sur le substrat dibromé à une température de 0°C. Les rendements en produit substitué sont acceptables puisqu'ils vont de 60

à 77% en fonction du substituant R (schéma 23). Ensuite il restait trois étapes pour obtenir le précurseur de l'addition conjuguée.

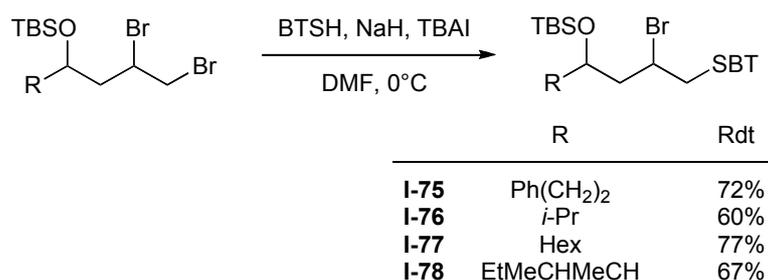


Schéma 23

Les trois étapes suivantes, composées d'une oxydation du sulfure en sulfone à l'aide de *m*-CPBA, d'une réaction d'élimination de type E₂ pour construire la double liaison, et d'une déprotection de l'éther silylé par un mélange acide fluorhydrique et acétonitrile, sont ensuite effectuées. On peut constater encore une fois que ces étapes réalisées sans purification intermédiaire donnent des rendements globaux satisfaisants allant de 86 à 90% (Schéma 24). Les rapports diastéréomériques au niveau de la double liaison sont de 9:1 en faveur de l'isomère *E* pour les produits **I-79** et **I-82**. En revanche, pour les produits **I-80** et **I-81**, les isomères de géométrie *Z* ne sont pas détectables par RMN du proton, donc les rapports de diastéréomères sont supérieurs à 95:5 en faveur de l'isomère *E*.

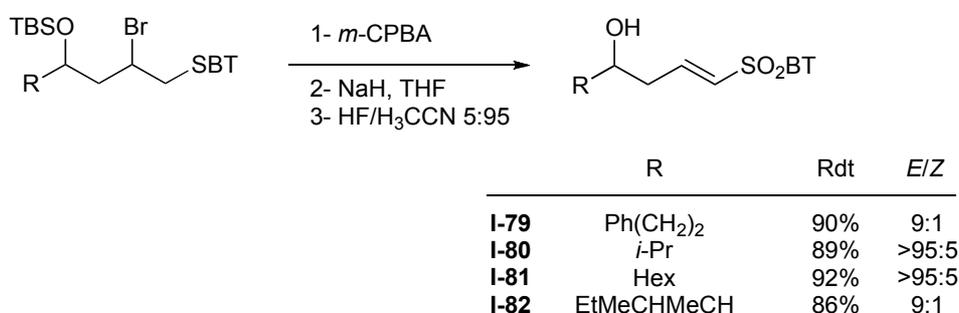


Schéma 24

Cette voie de synthèse, mettant en jeu des réactifs faciles d'accès et peu chers, a été choisie pour préparer les précurseurs benzothiazolylylvinyl sulfones. Nous avons néanmoins testé d'autres chemins pour accéder à ces précurseurs en espérant réduire le nombre d'étapes.

4- Par couplage croisé

Nous avons imaginé la voie de synthèse de la figure 14 dont l'étape clef est une étape de couplage croisé entre un dérivé vinyl iodé **II** et du 2-mercaptobenzothiazole;²⁵ il en résulte le dérivé **III** benzothiazolyl vinyl sulfure. Cette méthode nécessiterait seulement 4 étapes.

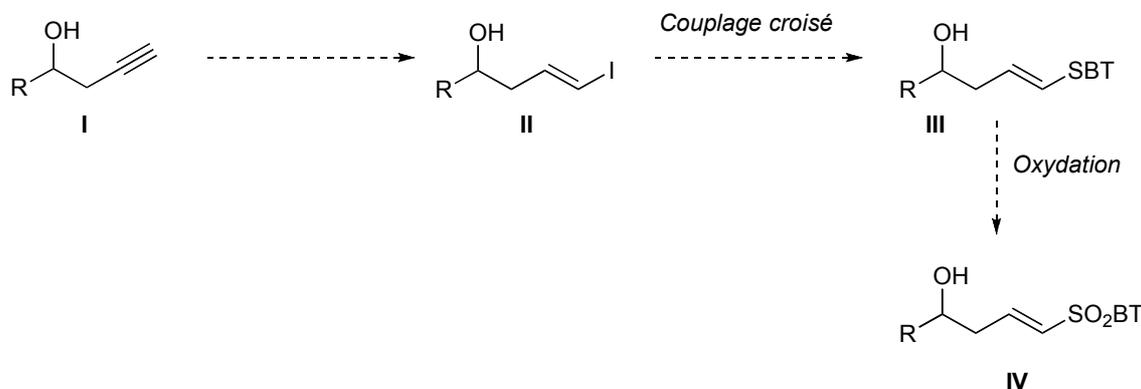


Figure 14

L'alcool homopropargylique secondaire **I** serait préparé par une réaction de Barbier comme précédemment à partir du bromure de propargyle, d'aldéhyde, de zinc métal, et d'un système biphasique d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl et THF. Pour accéder au composé **II**, plusieurs possibilités s'offrent à nous : par exemple effectuer une hydrozirconation de Negishi et ensuite piéger l'intermédiaire vinylzirconium par de l'iode à basse température; il serait envisageable également d'effectuer une hydrostannylation avec AIBN comme initiateur de radicaux. En ce qui concerne l'étape clef de couplage croisé,²⁵ on peut constater sur le schéma 28, que cet exemple décrit dans la littérature fonctionne très bien puisqu'un rendement de 98% a été reporté dans le cas du couplage d'un vinyl iodé aliphatique **I-83** et précisément le 2-mercaptobenzothiazole pour fournir le produit benzathiazolyl vinyl sulfone. Pour cette méthode il est nécessaire d'utiliser un catalyseur de cuivre(I) : $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$ disponible commercialement à un prix tout à fait abordable. Il est également intéressant de noter qu'il y a rétention de la configuration de la double liaison lors de la réaction et il a été également montré que la présence de fonctions hydroxyles libres ne pose pas de problème pour cette réaction.²⁵

²⁵ Bates, C. G.; Saejueng, P.; Doherty, M. Q.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 5005-5008

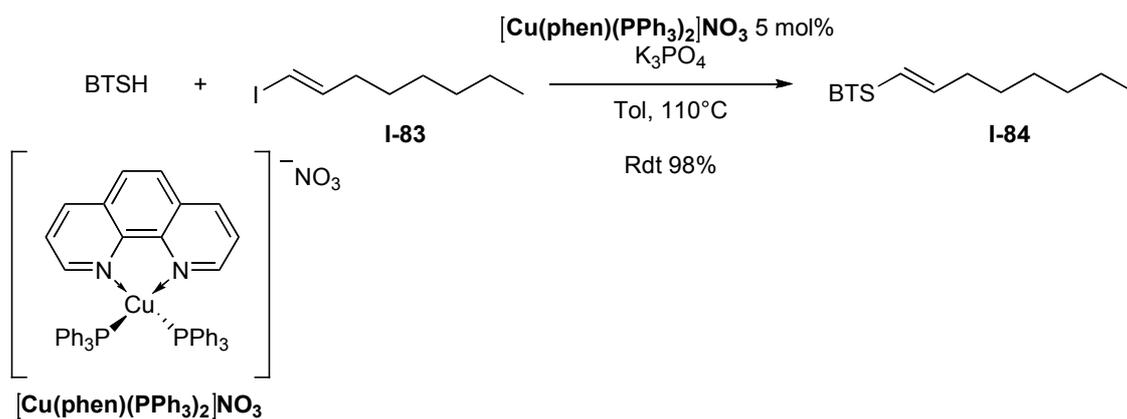


Schéma 25

Pour avoir le précurseur **IV** (figure 14) il resterait à effectuer une oxydation du sulfure en sulfone.

L'alcool homopropargylique secondaire **I-68** a été obtenu sans aucun problème avec un rendement de 91%. L'étape de préparation du vinyl iodé a demandé plus de temps à mettre en place. L'hydrostannylation, suivie d'un piégeage à basse température par de l'iode, a fonctionné sans problème, cependant le produit s'est avéré difficile à purifier à cause des sels d'étain dont il est difficile de se débarrasser même par chromatographie sur silice.²⁶ Donc finalement, nous nous sommes rabattus sur la réaction d'hydrozirconation de Negishi décrite sur des substrats possédant un alcool primaire libre (schéma 26).²⁷

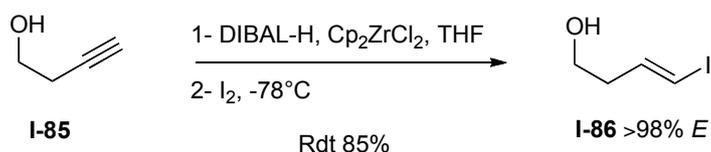


Schéma 26

²⁶ Betzer, J.- F.; Delaloue, F.; Muller, B.; Pancrazi, A.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768-7780.

²⁷ Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675-3678.

De nombreux essais ont été effectués pour reproduire cette réaction sur l'alcool homopropargylique **I-68** (schéma 27) et le produit vinyl iodé **I-87** a été obtenu avec des rendements allant de 0 à 75%. Un essai a également été mené sur l'alcool homopropargylique protégé sous forme d'éther silylé TES (**I-89**) et aucune trace de produit vinyl iodé n'a été obtenue. Le produit vinyl iodé **I-87** a ensuite été directement engagé dans la réaction de couplage croisé, avec succès puisque le produit issu du couplage **I-88** a été isolé avec un bon rendement. Enfin après oxydation avec du *m*-CPBA, l'accepteur de Michael **I-79** a été obtenu.

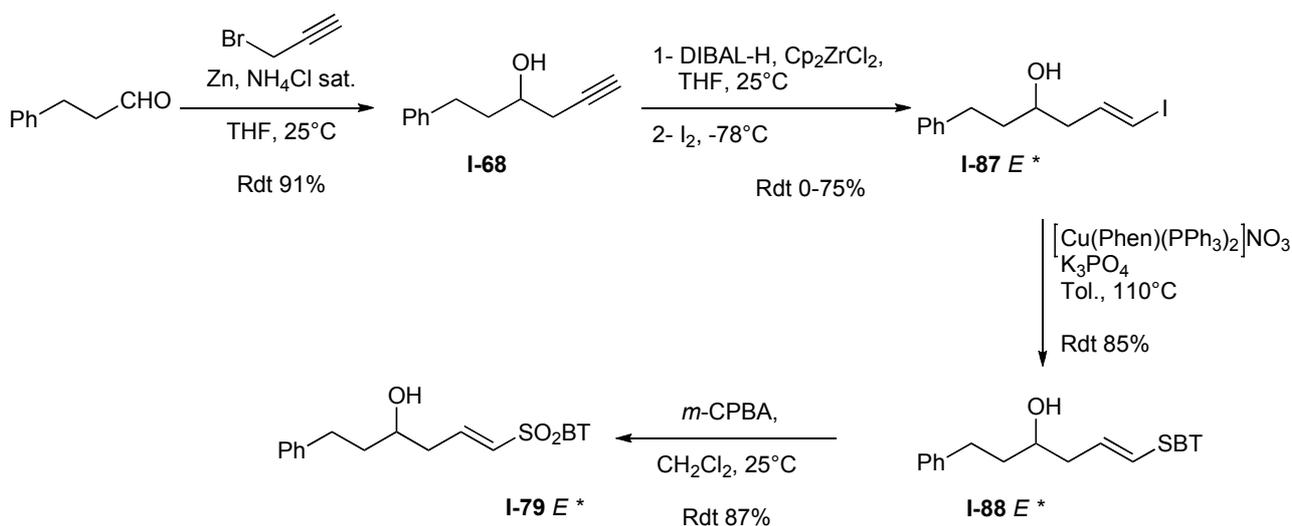


Schéma 27

Cette méthode, constituée uniquement de quatre étapes, n'a pas été retenue en raison de la faible reproductibilité de l'étape d'hydrozirconation de Negishi. Dans de nombreux essais, aucun produit iodé n'a été obtenu.

5- En utilisant un intermédiaire dianionique

La méthode suivante est basée sur la formation d'une espèce dianionique de type **II** à partir d'allylthiol **I** déprotoné par du *n*-BuLi (schéma 28).²⁸ Ensuite ce dianion **II** peut être piégé par un premier électrophile E_1 en position γ pour donner **III**. Un deuxième électrophile E_2 réagit en position α pour donner le produit **IV**.

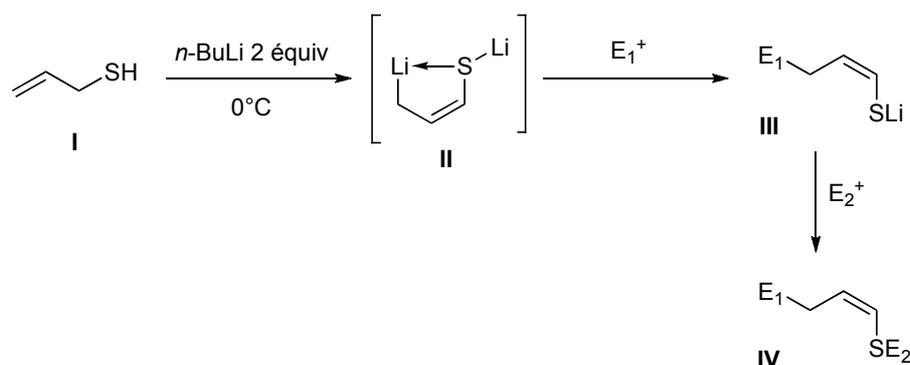
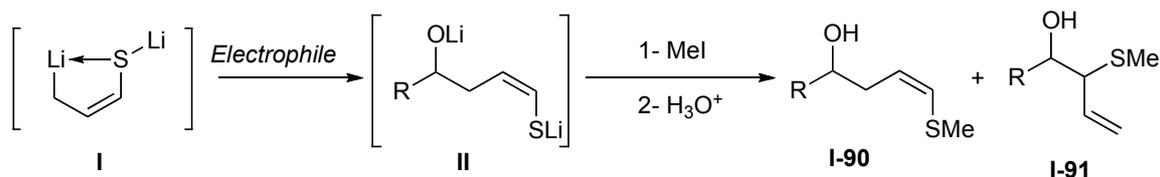


Schéma 28

Seebach et coll. avaient testé différents types de dérivés carbonylés comme premier électrophile pour former les dianions mixtes alcoolate-vinylsulfure lithiés de type **II** sur lesquels des halogénures d'alkyle (par exemple l'iodure de méthyle) ont été additionnés. En présence d'un seul équivalent d'iodure de méthyle, le mélange de méthyl thioéthers **I-90** et **I-91** est obtenu après hydrolyse avec des rendements allant de 69 à 89% en fonction du type d'électrophile carbonylé utilisé. En ce qui concerne le rapport de régioisomères **I-90/I-91**, sans aucun additif mais en effectuant la réaction à -80°C ou à -100°C , un rapport de 74:26 a été obtenu. Il a été montré qu'il est possible d'augmenter ce rapport en utilisant des additifs comme HMPA, TMEDA et *t*-BuOK. Une seule étape est donc nécessaire pour accéder à l'alcool homoallylique **I-90**.²⁸ Pour avoir notre précurseur nous avons pensé remplacer l'iodure de méthyle par l'électrophile hétéroaromatique qui nous intéresse substitué par un groupe partant.

²⁸ a) Geiss, K.; Seebach, D.; Seuring, B. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1833-1851. b) Geiss, K.; Seuring, B.; Pieter, R.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 479-480. b) Hartmann, J.; Muthukrishnan, R.; Schlosser, M. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2261-2275.



<i>Electrophile</i>	T	Rdt	I-90/I-91
PhCHO	-100°C	89%	67:33
	-100°C	73%	72:28
	-80°C	69%	74:26

Schéma 29²⁸

S. Julia et coll. ont montré qu'il était possible d'effectuer une réaction bimoléculaire de substitution nucléophile aromatique sur une benzothiazolyl alkyl sulfone (schéma 30).²⁹

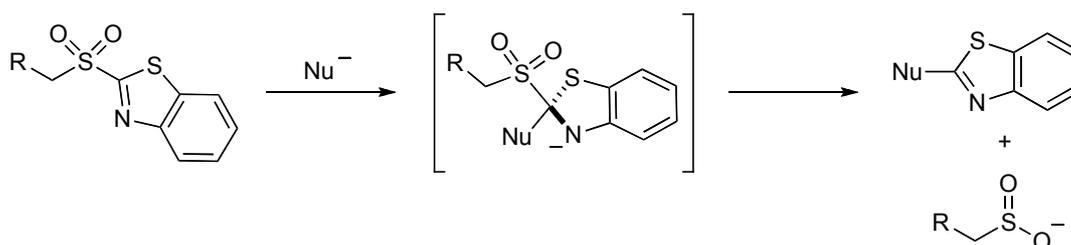


Schéma 30

Nous avons envisagé d'utiliser un deuxième électrophile, la benzothiazolyl méthyl sulfone. Nous avons dans un premier temps effectué une réaction de substitution nucléophile aromatique avec un monoanion sulfure de manière à confirmer le choix du groupe partant méthyl sulfone (schéma 31). L'allyl mercaptan est mis en présence d'un équivalent de *n*-BuLi et TMEDA à 0°C dans le THF. A -78°C, la benzothiazolyl méthyl sulfone dans le THF est additionnée goutte à goutte au milieu réactionnel. Cette réaction est très propre et le rendement en produit isolé est de 95%. Le choix de la benzothiazolylméthylsulfone comme électrophile semblait donc raisonnable.

²⁹ Baudin, J.-B.; Hareau, G.; Ruel, O.; Julia, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175-1178.

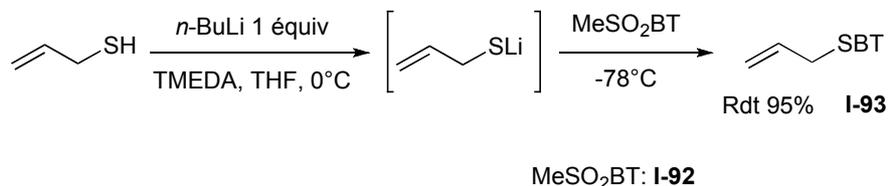


Schéma 31

Nous avons essayé d'appliquer la stratégie de double addition de Seebach en piégeant d'abord le dianion par l'hydrocinnamaldéhyde puis en additionnant la méthylsulfone précédente. Ce dianion, d'après les publications, est formé après 4h à 0°C en présence de *n*-BuLi et TMEDA. Après addition de la benzothiazolyl méthyl sulfone nous n'avons récupéré que du produit de dégradation. En effectuant une expérience analogue avec l'iodure de méthyle comme deuxième électrophile, 52% d'adduit **I-94** γ et 26% d'adduit **I-95** α sont obtenus (schéma 32).

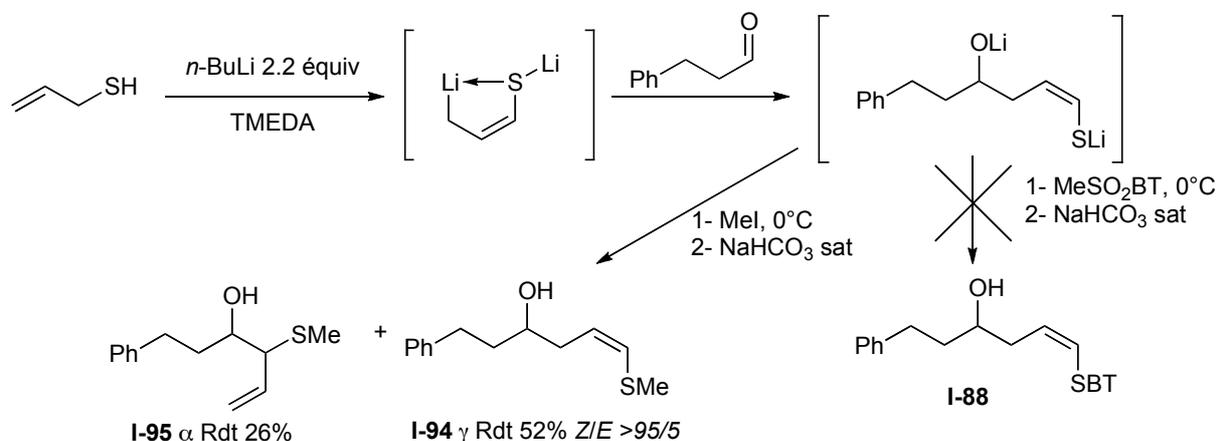


Schéma 32

Devant les difficultés rencontrées nous avons préféré nous focaliser sur une autre stratégie basée cette fois ci sur une réaction d'Hosomi-Sakurai.

6- Méthode basée sur une réaction d'Hosomi-Sakurai

Cette réaction permet d'effectuer une allylation sur un composé carbonylé en présence d'un acide de Lewis généralement assez fort (schéma 33).

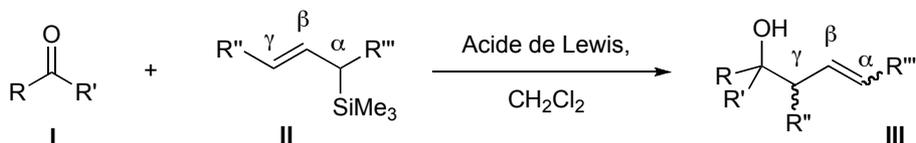


Schéma 33

Traditionnellement le chlorure de titane est utilisé, mais dans la littérature d'autres acides de Lewis ont été employés, par exemple $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, ou encore SnCl_4 . Des versions énantiopures de cette réaction ont été également décrites, la chiralité pouvant être par exemple induite par un acide de Lewis énantiopur.³⁰

Notre idée était d'utiliser cette réaction avec un substituant sulfure hétéroaromatique en position α (figure 15). Une oxydation en sulfone fournirait le précurseur désiré en trois étapes à partir des produits commerciaux.

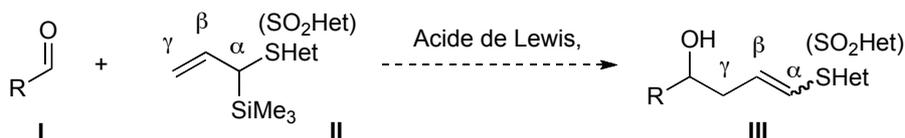


Figure 15

Dans un premier temps, il s'agissait de préparer le composé de type **II**. Dans le cas des pyridinyl sulfures, la préparation de ce type de composés avait déjà été décrite dans la littérature.³¹ A partir de la 2-mercaptopyridine, une réaction d'allylation effectuée après déprotonation du thiol avec de l'hydruide de sodium et mise en présence de bromure d'allyle donne l'allyl pyridinyl sulfure **I-96** avec un rendement de 96%. L'intermédiaire π -allyllithium est obtenu après déprotonation au *n*-BuLi à -78°C , puis cet anion est piégé par du chlorure de triméthylsilyle pour fournir le produit **I-97** de manière régiosélective avec un rendement de 85% (schéma 34).

³⁰ a) Hosomi, A.; Endo, M.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1976**, 941-942. b) utilisation en synthèse totale : Wender, P. A.; Hegde, S. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4956-4957.

³¹ Biddle, M. M.; Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4031-4039.

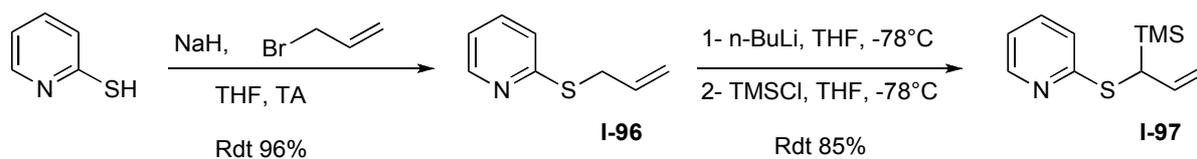


Schéma 34

Par la suite, la réaction d'Hosomi-Sakurai a été testée sur le produit silylé **I-97**, avec de l'hydrocinnamaldéhyde et du tétrachlorure de titane comme acide de Lewis (Schéma 35). Aucun adduit n'a été obtenu, même en ajoutant du fluorure de tétrabutylammonium pour désilyler et ainsi favoriser la formation de l'anion allylique. Nous avons également testé la sulfone **I-98** correspondante de manière à voir si un groupement électroattracteur ne serait pas plus favorable, puisque dans la littérature cette réaction est décrite avec un groupement ester en position α .¹⁴ Malheureusement avec une sulfone, aucun produit de couplage n'a été observé.

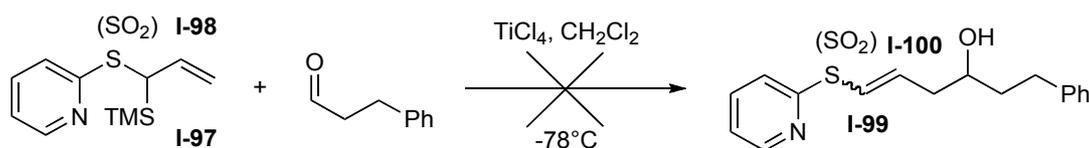


Schéma 35

7- Synthèse des précurseurs pyridinyl vinyl sulfones par allylation

Nous nous sommes ensuite posé la question suivante : pourquoi ne pas tenter de piéger l'anion allylique **II** directement par un aldéhyde et ainsi voir si cette réaction d'allylation est régiosélective (figure 16).

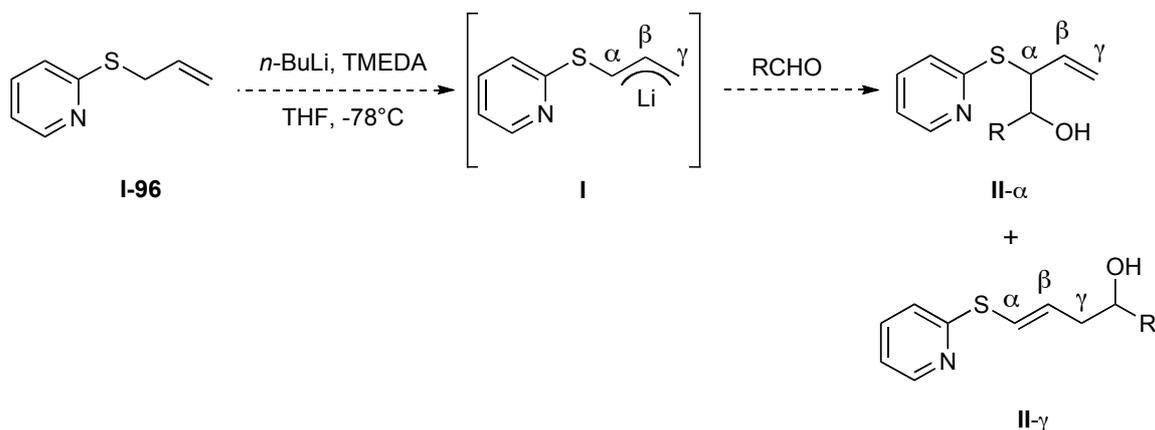


Figure 16

La régiosélectivité des réactions des carbanions allyliques hétérosubstitués dépend de nombreux facteurs : la nature de l'électrophile, le type de contre-ion utilisé, les solvants ainsi que les additifs ajoutés dans le milieu réactionnel. Une tendance générale a néanmoins été dégagée dans les années 80 : les anions lithiés d'éthers allyliques **I** s'additionnent majoritairement en position α sur les espèces carbonylées et en position γ pour les halogénures d'alkyle; en revanche la tendance inverse a été observée pour les anions lithiés de thioéthers allyliques **II** (figure 17).³²



Figure 17

Si le groupement R est une espèce qui stabilise l'allyllithium, comme le pyridin-2-yle, que va-t'il se passer ? Sur le schéma 36 est représentée la réaction effectuée en piégeant l'anion allylique par un halogénure d'alkyle.^{32a)d)} Dans ce cas, la réaction d'allylation est totalement régiosélective pour la position α ; une complexation efficace entre le doublet de l'atome d'azote de la pyridine et le lithium localisé en position α favorise la réaction en position α en stabilisant l'organolithium dans cette position. Nous pensons également que le contrôle de cette régiosélectivité peut être expliqué par la théorie HSAB (Hard Soft Acid Base) : de manière générale un halogénure d'alkyle est plutôt

³² a) Katritzky, A. R.; Piffel, M.; Lang, H.; Anders, E. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 665-722. b) Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Maruyama, K. *Chem. Lett.* **1979**, 385-386. c) Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 195-196. d) Clayden, J.; Creeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Chimie Organique*, de boeck, 1256-1257. e) Evans, D. A.; Andrews, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147-155.

dur comparé à un aldéhyde qui est plutôt mou, donc une réactivité différente doit avoir lieu en présence d'un aldéhyde.

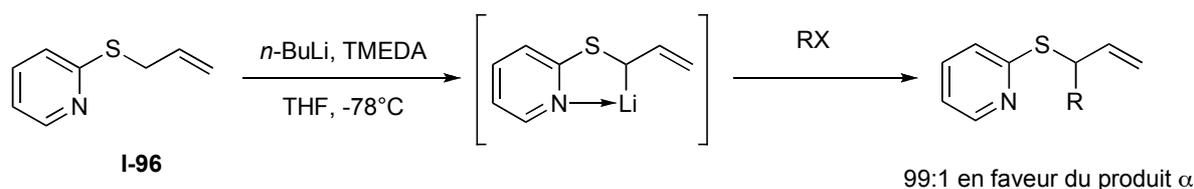


Schéma 36^{32a)d)}

Nous avons d'abord testé l'allyl phényl sulfure **I-102**, en présence de *n*-BuLi à -78°C , dans le THF, suivi de l'addition d'hydrocinnamaldéhyde. L'adduit est obtenu avec un rendement de 37% en faveur du régioisomère γ (**I-103**) et 28% du régioisomère α (**I-104**). En effectuant la même réaction avec cette fois-ci l'allyl pyridin-2-yl sulfure **I-96**, l'adduit est obtenu avec 62% du régioisomère γ (**I-99**) et 8% du régioisomère α (**I-101**). On peut donc constater que le doublet d'azote de la pyridine, en complexant l'organolithium, joue un rôle significatif sur la régiosélectivité de la réaction (schéma 37).

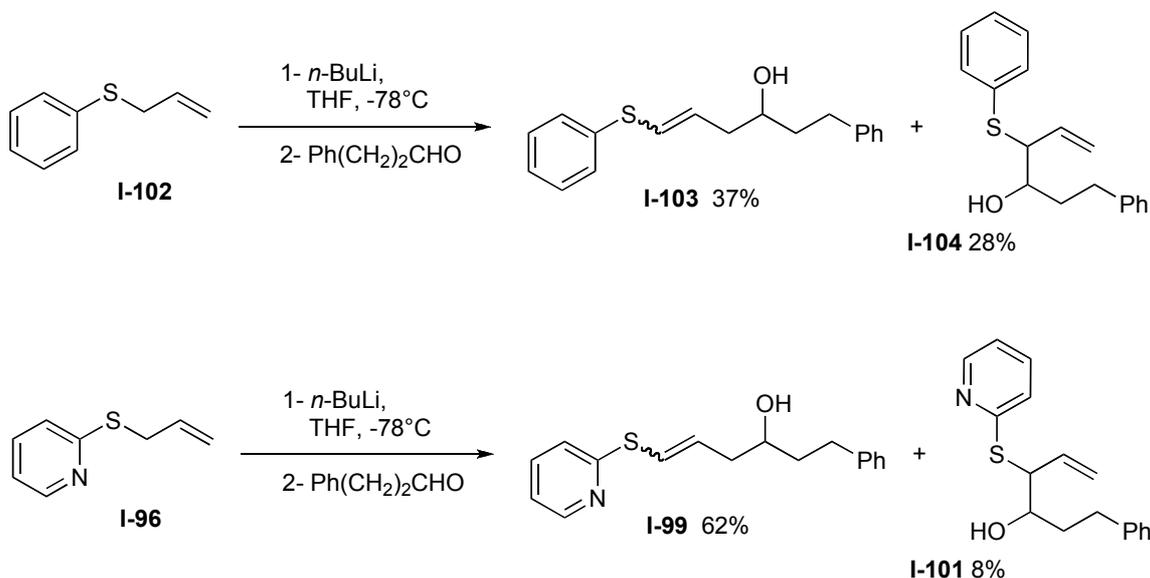


Schéma 37

Nous nous sommes ensuite focalisés sur l'optimisation de cette réaction à partir de l'allyl pyridin-2-yl sulfure **I-96**, et nous avons pensé ajouter un agent dissociant organique de type

TMEDA ou HMPA. Une légère amélioration est observée en présence de TMEDA (Schéma 38), en revanche avec HMPA on observe une multitude de sous-produits qui n'ont pas été identifiés. En ajoutant de l'iodure de cuivre,³³ aucune amélioration significative n'a été observée.

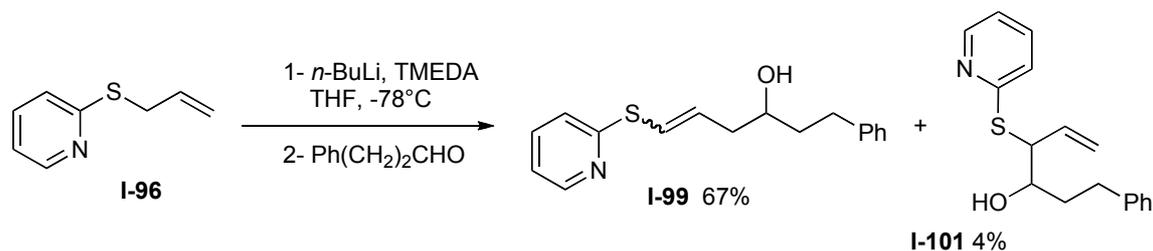


Schéma 38

Nous avons testé ensuite différents aldéhydes comme l'isobutyraldéhyde et l'heptanal (schéma 39). On peut constater que les rendements sont à peu près du même ordre de grandeur. En ce qui concerne la diastéréosélectivité de la double liaison, aucune tendance particulière ne peut être déduite de ces résultats.

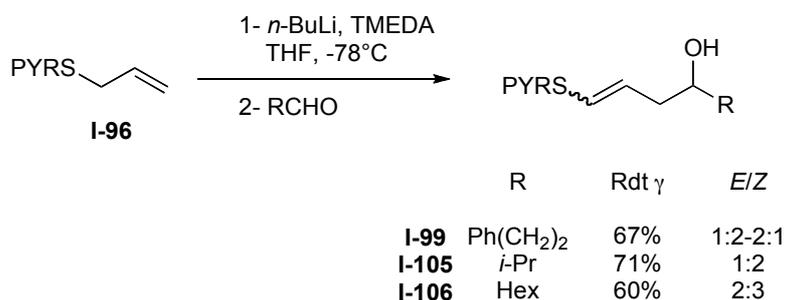


Schéma 39

Il a fallu ensuite oxyder le sulfure en sulfone comme dans les méthodes précédemment décrites. Nous avons opté pour l'utilisation du *m*-CPBA et d'excellents rendements ainsi qu'une rétention de configuration au niveau de la double liaison ont été observés (schéma 40).

³³ a) Oshima, K.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7926-7928. b) Mordini, A.; Pecchi, S.; Capozzi, G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6029-6036.

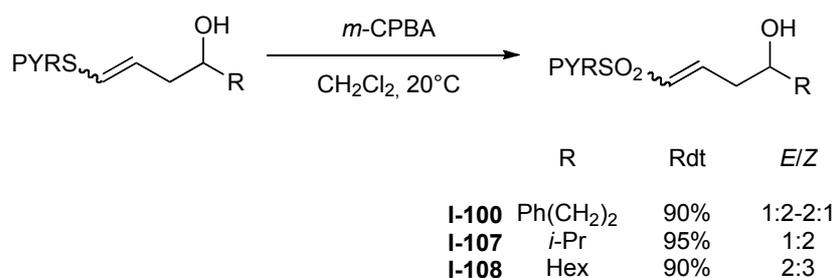


Schéma 40

Nous nous sommes ensuite demandé s'il était possible d'effectuer cette même réaction en utilisant comme substrats des dérivés allyliques substitués par d'autres sulfures hétéroaromatiques que le pyridinyl sulfure, par exemple l'allyl benzothiazolyl sulfure.

Sur le schéma 41, on peut constater que la réaction semble avoir fonctionné mais il nous a été impossible d'isoler les produits **I-88** et **I-109** en raison de la présence d'une multitude de sous-produits. Cette méthode ne semble pas exploitable pour les groupements benzothiazolyles.

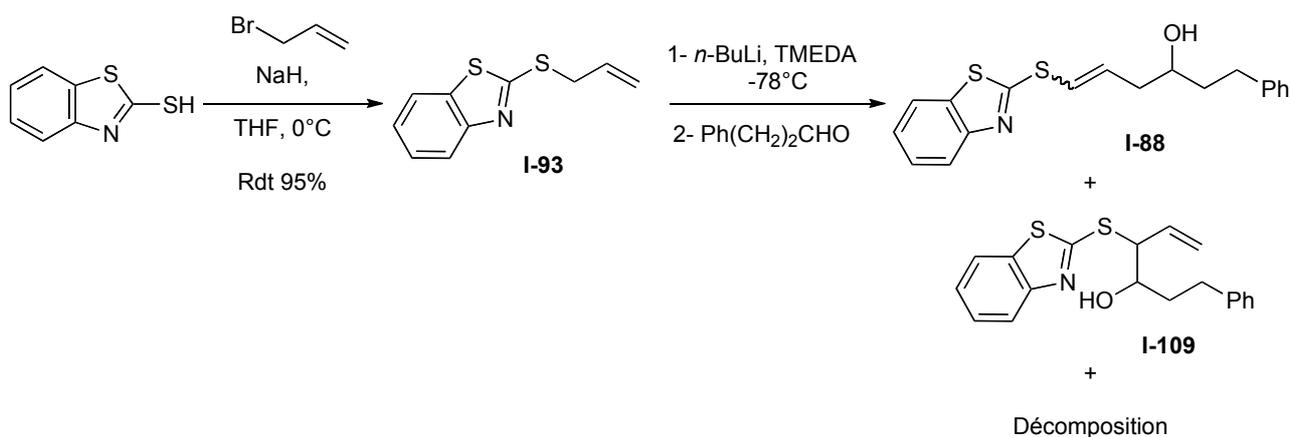


Schéma 41

8- Synthèse des précurseurs pyridinyl sulfones méthylés

a. Homoaldolisation de Hoppe

Une nouvelle idée a émergé pour construire des précurseurs alcools secondaires homoallyliques méthylés en position allylique **I**. Une réaction bien connue au laboratoire permet de

construire les composés **II** de manière diastéréosélective. Dans le cas où R' est un carbamate (figure 18), cette réaction est connue sous le nom d'homoaldolisation de Hoppe.³⁴

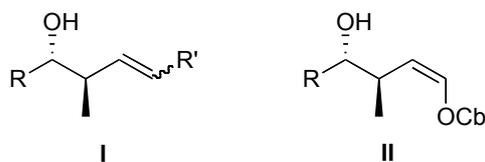


Figure 18

Cette réaction est réalisable de manière énantio- ou diastéréosélective en utilisant de la spartéine ou de la TMEDA. Sur le schéma 42, une explication rationnelle quant à la diastéréosélectivité a été représentée. Le crotyl carbamate **I**, mis en présence de *n*-butyllithium est déprotoné en position α , formant ainsi l'espèce π -crotyllithium **II**. Par la suite, une transmétallation en présence de tétraisopropylate de titane fournit l'intermédiaire **IV**, sur lequel est ensuite additionné l'aldéhyde. L'addition a lieu en position γ du crotyle selon l'état de transition de type Zimmermann-Traxler **V**.

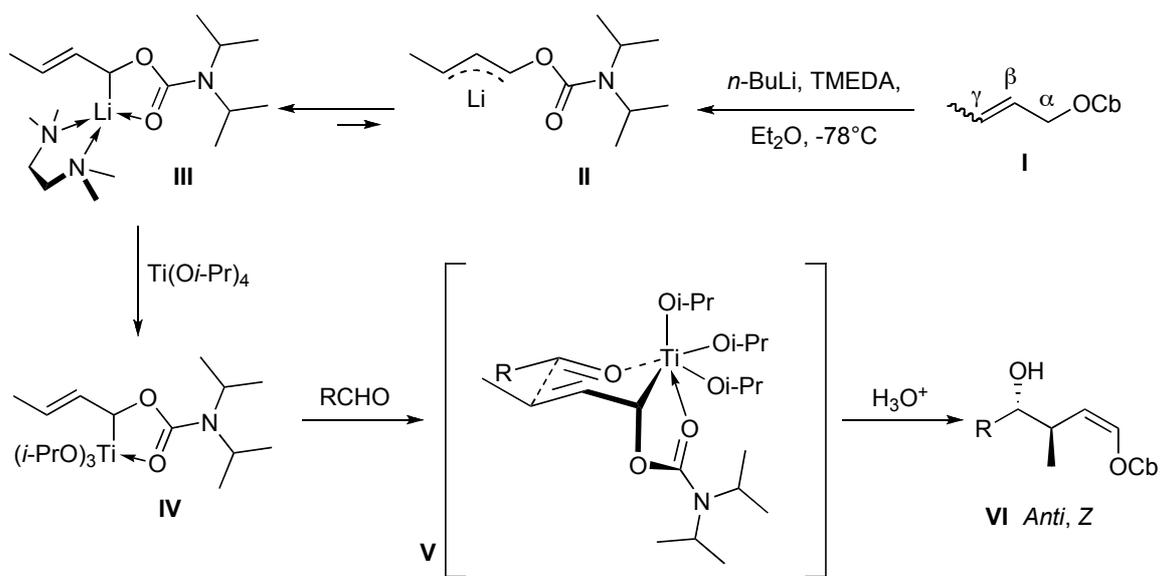


Schéma 42

³⁴ a) Hoppe, D.; Zschage, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 69-71. b) Zschage, O.; Hoppe, D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5657-5666.

Le substituant R et le méthyle du crotyle sont en position pseudo-équatoriale de manière à réduire les interactions stériques donnant ainsi le produit *anti*. La géométrie *Z* de la double liaison peut être obtenue uniquement si le substituant carbamate est en position pseudo-axiale dans l'état de transition. Cet état de transition n'est pas contrôlé uniquement par les contraintes stériques; si c'était le cas, la double liaison serait plutôt de géométrie *E*.

Des effets électroniques pourraient expliquer la position axiale du groupement OCb dans l'état de transition Zimmermann-Traxler. En effet, K. N. Houk a montré que le substituant OCb en position axiale conduit à la conformation la plus réactive du crotyltitanate dans l'état de transition et ceci peut-être justifié par « l'effet alcoxy interne ». Sur la figure 19 sont représentés les états de transition Zimmermann-Traxler **I** et **III**. Si l'on observe uniquement la partie crotyle **II**, on constate un recouvrement maximal entre l'orbitale σ_{C-Ti} HO et l'orbitale π HO de la double liaison; il en résulte une augmentation du niveau d'énergie de la HO du système et donc une augmentation de la nucléophilie. Si le substituant OCb est en position pseudo-équatoriale **III**, on constate en **IV** un recouvrement orbitalaire entre l'orbitale σ^*_{C-O} et l'orbitale π HO de la double liaison; ce recouvrement en revanche a tendance à stabiliser la HO du système et ainsi diminue sa réactivité. La combinaison de ces deux effets fait que la conformation comportant le substituant en pseudo-axiale est la plus réactive.

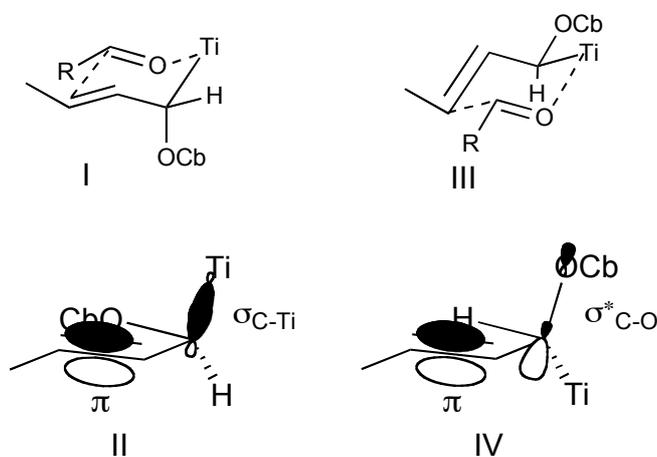


Figure 19

b. Crotylation asymétrique

L'idée était donc d'effectuer cette réaction en remplaçant simplement le groupement OCb par un groupement SHet (figure 20). Pour notre étude, nous étions uniquement intéressés par la

diastéréosélectivité *syn/anti* de l'alcool secondaire par rapport au méthyle vicinal. Pour les premiers tests, quel groupement hétéroaromatique utiliser ?

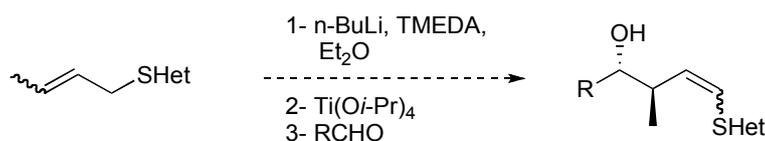


Figure 20

Le substituant pyridinyl sulfure paraissait le plus adéquat, puisqu'il avait déjà été montré maintes fois dans la littérature que ce dernier pouvait stabiliser efficacement des espèces métallées de manière intramoléculaire par complexation du doublet d'azote et ceci paraissait favorable pour l'opération de transmétallation suivante.

Le crotyl pyridin-2-yl sulfure **I-110** est obtenu par la même méthode que précédemment pour les substrats allyliques. A partir de bromure de crotyle de géométrie *E* à 85%, le produit **I-110** est obtenu avec 95% de rendement et un rapport *E/Z* de 4:1 (schéma 43).

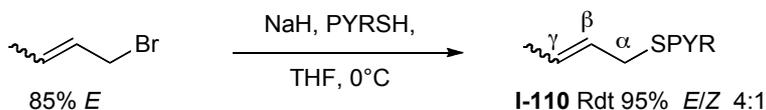


Schéma 43

La première fois, nous avons utilisé directement les conditions réactionnelles décrites par Hoppe. En utilisant **I-110** comme substrat, au bout de 15 minutes de réaction, une conversion de 14% ainsi qu'un rendement de 11% pour le produit **I-111** qui nous intéressait a été obtenu. Le rapport diastéréosélectif *anti/syn* est supérieur à 8:1 avec un rapport supérieur à 18:1 en faveur du diastéréomère *Z*. Il était nécessaire d'optimiser cette réaction (schéma 44).

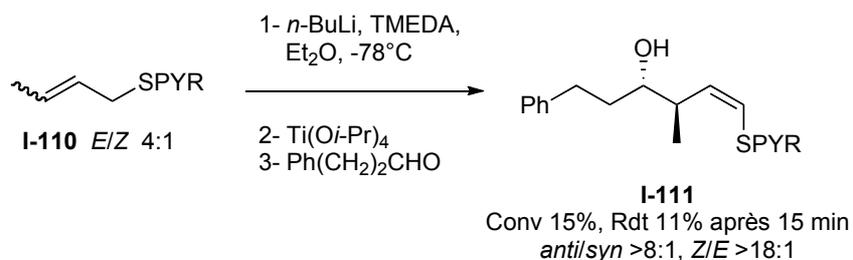


Schéma 44

Dans un premier temps, nous avons fait varier le nombre d'équivalents de tétraisopropylate de titane (schéma 45). En reprenant les conditions précédentes, soit 2,8 équivalents de tétraisopropylate de titane, mais en allongeant le temps de réaction jusqu'à 2h, nous avons obtenu au maximum un rendement de 20% ; en augmentant jusqu'à 4 équivalents, le rendement est du même ordre de grandeur. Par contre, en diminuant à 1,3 équivalents, le rendement est quasiment doublé (41%).³⁵

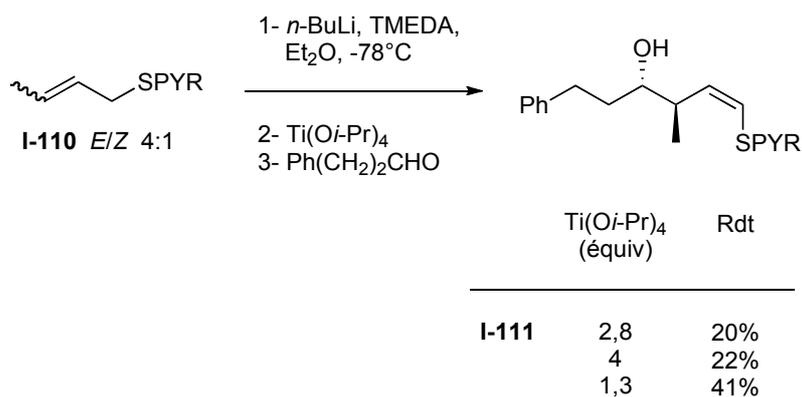


Schéma 45

Plusieurs solvants ont été utilisés pour cette réaction. En présence de THF, dans les conditions décrites par Yamamoto,³⁵ cette réaction n'est pas sélective. Dans le pentane, l'état de transition devrait être plus resserré et donc une meilleure discrimination pourrait avoir lieu, malheureusement aucune réaction ne s'est produite dans ce solvant. Finalement, l'éther éthylique est pour l'instant le meilleur solvant pour cette réaction.

Avec un autre aldéhyde, plus encombré en position α comme le cyclohexylcarbaldéhyde, dans les mêmes conditions que précédemment, on peut constater une augmentation de la conversion, du rendement ainsi que du rapport diastéréomérique en faveur du diastéréomère *anti* **I-112**. En revanche, pour la double liaison, une diminution du rapport diastéréomérique est observée (schéma 46).

³⁵ a) Ikeda, Y.; Furuta, K.; Meguriya, N.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7663-7665.
 b) Furuta, K.; Ikeda, Y.; Meguriya, N.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2781-2790.
 c) Gamba-Sanchez, D.; Oriez, R.; Prunet, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 883-885.

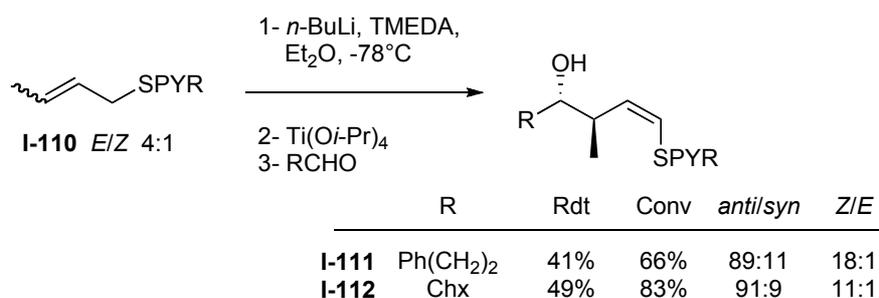


Schéma 46

Au laboratoire, ces conditions réactionnelles ont été reproduites sur le crotyl phényl sulfure **I-113** (schéma 47).³⁵ On peut constater que plus le solvant est apolaire, plus la diastéréosélectivité *anti/syn* est importante, avec 88:12 dans le pentane en présence de TMEDA.

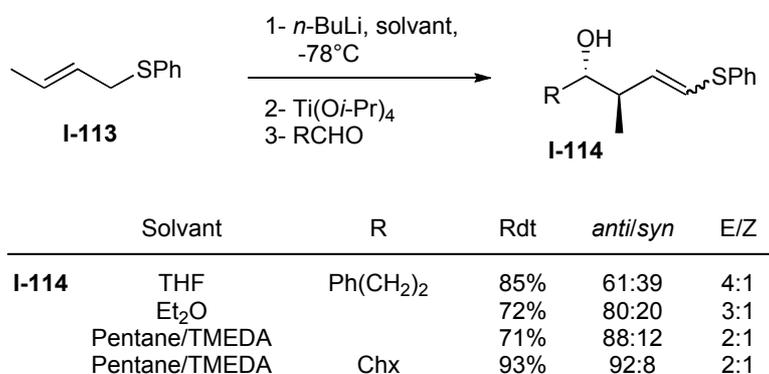


Schéma 47

La diastéréosélectivité observée en fonction du type de solvant utilisé peut-être expliquée par le fait que très certainement l'état de transition de Zimmermann-Traxler **II** est plus compact, c'est-à-dire que le partenaire aldéhyde est plus proche du partenaire crotyle dans des solvants apolaires puisque les complexations sont plus efficaces. Il en résulte que les discriminations entre substituants sont plus importantes et mènent à des sélectivités plus importantes (figure 21).

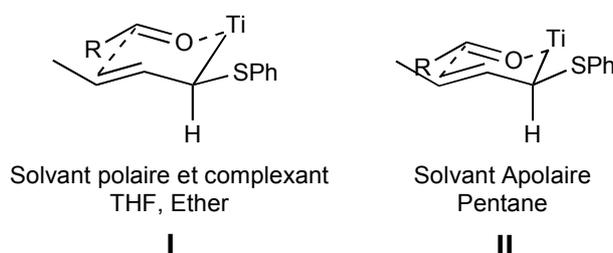


Figure 21

En revanche, les rapports de diastéréosélectivité au niveau de la double liaison ne sont pas très élevés et la double liaison a majoritairement une géométrie *E* (schéma 47),^{35c)} contrairement aux pyridinyl sulfures qui comme nous l'avons vu sur le schéma 46, possèdent une géométrie *Z* très majoritaire. Par rapport à **I-110** l'azote de la pyridine en position 2 est la seule différence. Comment cet azote pourrait avoir une telle influence sur la géométrie de la double liaison ? Une complexation de l'azote sur le titane doit probablement avoir lieu,^{35c)} mais cela n'explique pas la formation très majoritaire de la double liaison *Z* puisque la complexation peut avoir lieu aussi bien si le substituant SPYR est positionné de manière pseudo équatoriale ou pseudo axiale. Il manque donc un facteur qui pourrait expliquer la position pseudo-axiale préférentielle.

En perspective, il pourrait être intéressant d'effectuer cette réaction avec différentes positions de l'azote sur le substituant SPYR et ainsi voir si les rapports diastéréomériques de la double liaison seraient du même ordre de grandeur, ce qui pourrait justifier un effet électronique de la pyridine comme pour la réaction de Hoppe.

Nous nous sommes évidemment également posé la question de savoir s'il était possible de passer en revue d'autres substituants hétéroaromatiques pour cette réaction de crotylation. En restant sur les substituants hétéroaromatiques qui sont nécessaires pour la réaction de Julia modifiée, les crotyl benzothiazolyl sulfures ont été employés (figure 22).

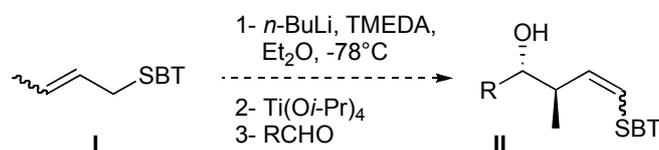


Figure 22

Le produit **I** a été préparé de la même manière que le dérivé pyridinyle. Le 2-mercaptobenzothiazole est déprotoné avec de l'hydruure de sodium dans le THF anhydre à 0°C et additionné sur du bromure de crotyle. Un rendement de 95% est obtenu.

La réaction de crotylation d'aldéhydes dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment n'a donné aucun résultat exploitable. En effet, il nous a été impossible d'isoler un produit en particulier. Donc pour ce type de réaction le groupement pyridinyle semble primordial.

Trois types de précurseurs ont finalement été préparés, substitués différemment. Les structures sont résumées sur la figure 23. Il s'agissait maintenant d'effectuer sur ceux-ci les premiers essais d'addition conjuguée intramoléculaire.

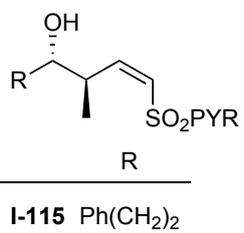
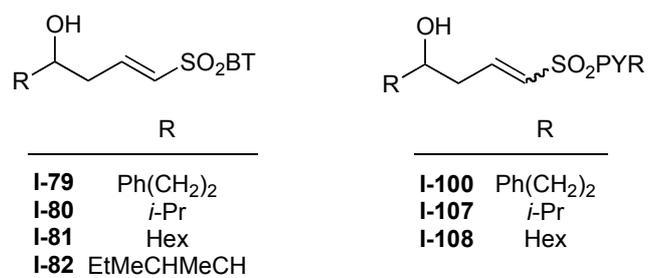


Figure 23

III- Addition conjuguée et aménagements fonctionnels

1- L'addition conjuguée sur accepteurs de type benzothiazolyl vinyl sulfone

a. Premiers essais et optimisations

Les mêmes conditions réactionnelles mises en place précédemment au laboratoire pour les accepteurs de Michael de type phényl vinyl sulfones ont été appliquées à des accepteurs de Michael de type benzothiazolyl vinyl sulfone (Schéma 48).^{16,17}

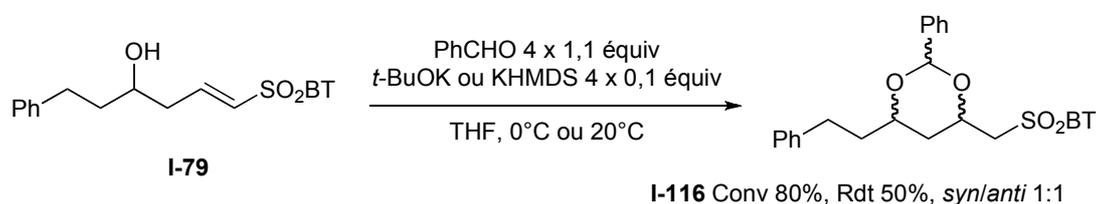


Schéma 48

Ces premiers résultats se sont avérés peu encourageants. En effet, en reprenant les mêmes conditions que précédemment et même en effectuant une addition supplémentaire de réactifs, la conversion reste médiocre, le rendement n'est que de 50% et de manière plus importante aucune diastéréosélectivité n'est observée. Nous avons également testé l'hexaméthylidisilylamidure de potassium (KHMDS) en solution. Malheureusement, des résultats similaires ont été obtenus. Ces résultats nous sont apparus étranges, surtout le fait de n'obtenir aucune diastéréosélectivité simplement en remplaçant un groupement aryl sulfone par un groupement hétéroaryl sulfone. Certainement des effets électroniques peuvent influencer également le rapport de diastéréomères. De là, une étude plus approfondie a été menée.

Comment améliorer à la fois la conversion et le rendement ? Nous avons pensé utiliser une base munie d'un contre-ion lithium, par exemple le sel de lithium de l'hexaméthylidisilazane (LiHMDS) en solution dans le THF (schéma 49).

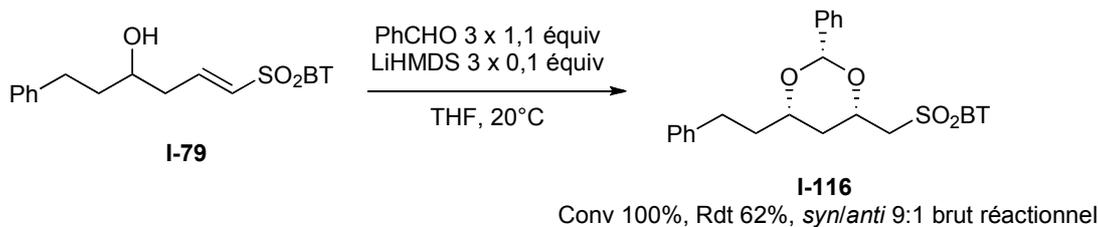


Schéma 49

Le premier essai sur petite échelle (0,27 mmol) nous a permis d'obtenir une conversion de 100% et un rendement de 62% ; le plus étonnant a été d'obtenir un bon rapport diastéréomérique de 9:1 en faveur du diastéréomère *syn* déterminé par RMN du proton sur le brut de réaction. Un sous produit sous forme de traces, issu de l'oléfination de Julia modifiée entre le produit d'addition conjuguée et le benzaldéhyde, a également été observé dans le brut réactionnel. Pour limiter la formation de ce sous-produit et ainsi augmenter le rendement en produit **I-116**, nous avons effectué la réaction à plus basse température (0°C).

Sur petite échelle, à des températures différentes un rendement de 66% a été obtenu à 0°C, et à 40°C, un rendement de 60%. Sur plus grosse échelle (1,8 mmol), à 0°C, le rendement est passé à 80%. Après recristallisation, le rapport *syn/anti* passe à 13:1 (Schéma 50).

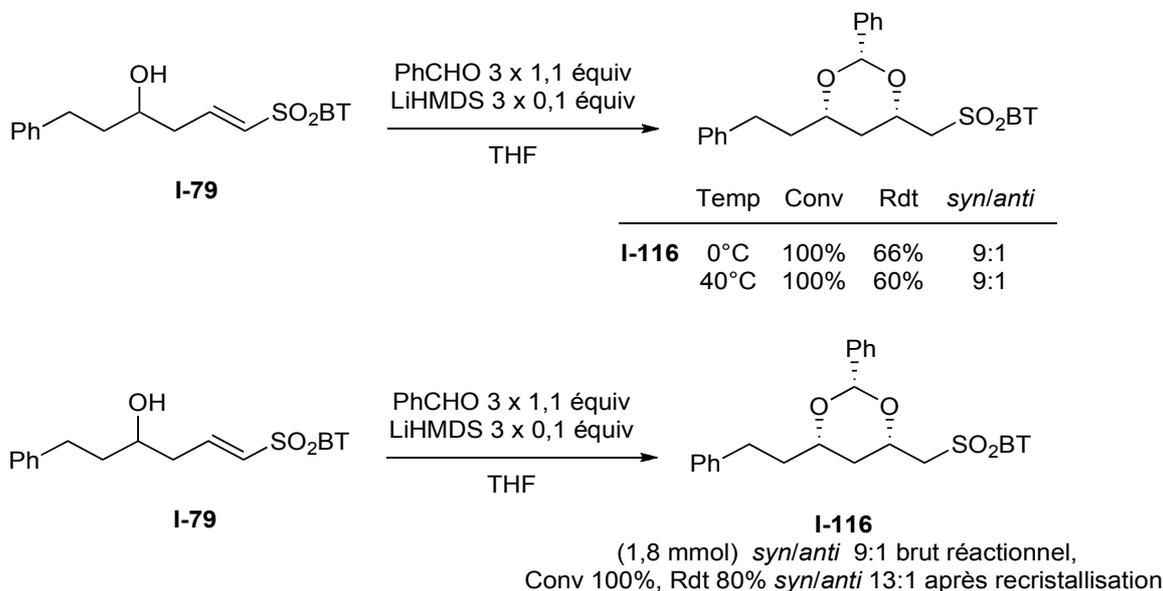


Schéma 50

Nous n'avons pas été en mesure de fournir une explication quant à l'amélioration significative du rapport diastéréomérique simplement en utilisant une base avec un contre-ion lithié. Par contre la

nette amélioration de la conversion et du rendement peut être expliquée par l'existence d'une complexation du doublet de l'azote sur le lithium après l'addition conjuguée, stabilisant ainsi l'adduit d'addition conjuguée (figure 24). Cependant cette complexation doit également permettre la réversibilité de la réaction, nécessaire pour avoir une bonne diastéréosélectivité.

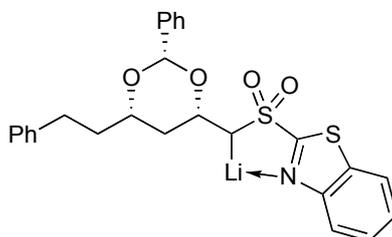


Figure 24

b. Limites de cette addition conjuguée

Nous avons par la suite testé plusieurs alcools homoallyliques pour essayer de mesurer l'étendue de cette réaction (Schéma 51). Deux substrats linéaires **I-79** et **I-81** ainsi que deux substrats avec substituant R ramifiés **I-80** et **I-82** ont été testés.

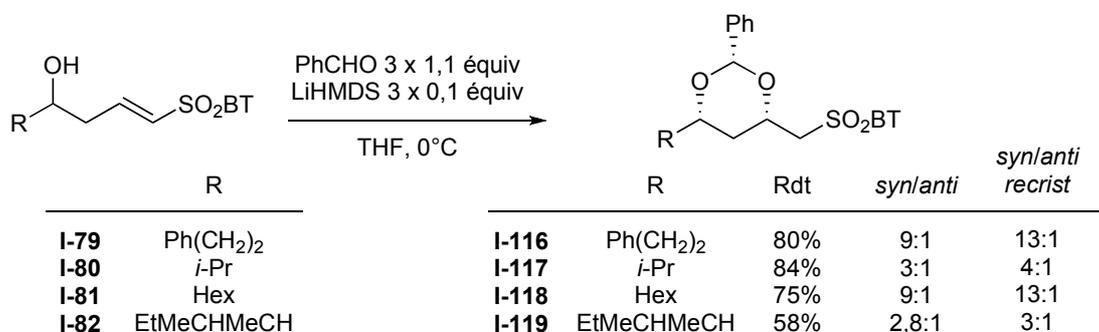


Schéma 51

Les produits **I-116** à **I-118** sont obtenus avec des rendements satisfaisants. En revanche, quand R est encombré, c'est à dire substitué en deux positions comme dans **I-117**, le rendement chute à 58%. En ce qui concerne la diastéréosélectivité, on peut constater une diminution du rapport diastéromérique quand R est encombré stériquement, c'est à dire substitué par un méthyle (**I-117** et **I-119**).

Dans le cas des aryl vinyl sulfones possédant un isopropyle comme **I-40** (Schéma 13), D. Rotulo-Sims n'avait pas noté de chute du rapport diastéréomérique pour un substituant R ramifié.¹⁶ Au contraire, compte tenu de ce qui avait été postulé pour expliquer le contrôle de la diastéréosélectivité, à savoir les substituants en position équatoriale sur le cycle à six chaînons, une plus grande discrimination devrait avoir lieu, d'où une meilleure diastéréosélectivité (Figure 6). Ceci laisse penser qu'il existe d'autres facteurs contribuant à contrôler la diastéréosélectivité de cette réaction.

2- Addition conjuguée sur accepteurs de type pyridinyl vinyl sulfones

a. Sur précurseurs pyridinyl vinyl sulfones

Nous nous sommes ensuite intéressés aux accepteurs de type pyridin-2-yl vinyl sulfone. Nous avons logiquement repris les conditions optimisées précédemment, à savoir température de 0°C et LiHMDS comme base (schéma 52).

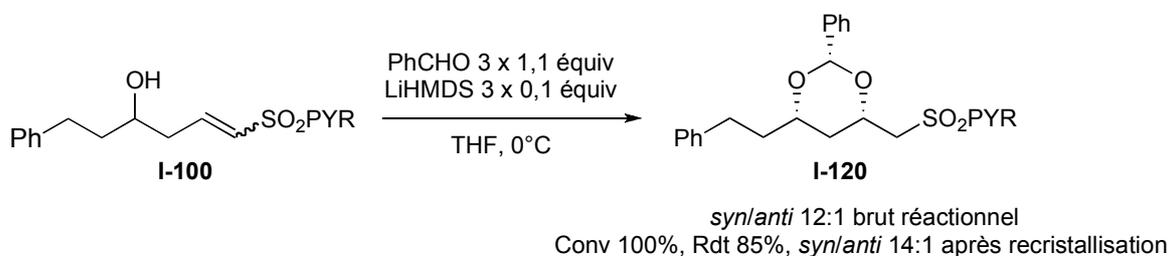


Schéma 52

On constate que le résultat est meilleur qu'avec les accepteurs BT vinyl sulfone. Le rendement de 85% est très bon et le rapport diastéréomérique déterminé par RMN du proton sur le brut réactionnel est de 12:1 en faveur du diastéréomère *syn* et de 14:1 après recristallisation. Les groupements PYR sulfones sont moins susceptibles au réarrangement de Smiles comme mentionné dans la partie bibliographique; du coup il ne devrait pas y avoir formation de sous-produit dû à une oléfination de Julia modifiée avec le benzaldéhyde. Nous avons décidé d'étudier l'effet de la température (schéma 53).

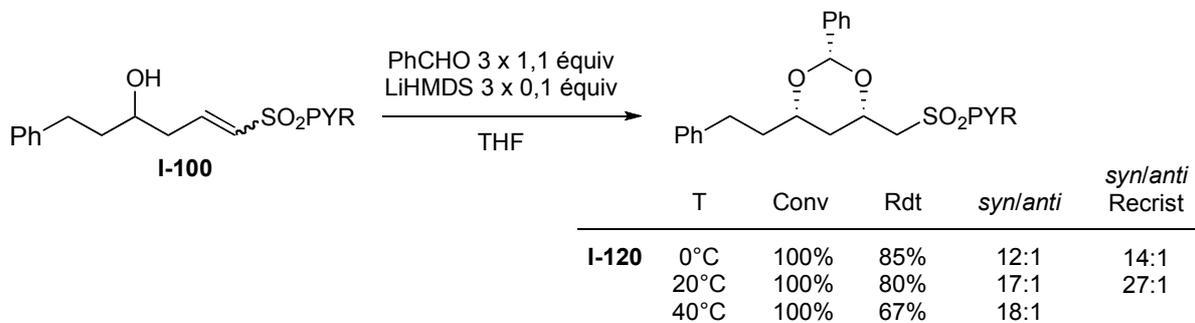


Schéma 53

Nous constatons qu'à température ambiante, un rendement de 80% pour un rapport *syn/anti* de 17:1, puis 27:1 après recristallisation est obtenu. En passant à 40°C, le rendement est moins bon (67%) et le rapport diastéréomérique pour le brut est légèrement meilleur (18:1). Il est raisonnable de penser qu'une température plus élevée favorise la réversibilité de la réaction et permet ainsi d'obtenir de meilleurs rapports diastéréomériques. Nous avons ensuite testé le KHMDS (schéma 54).

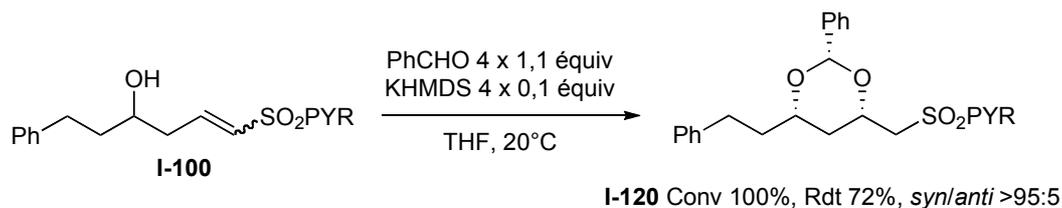


Schéma 54

Nous avons été surpris de constater que les résultats sont encore meilleurs avec un contre ion potassium puisque le diastéréomère *anti* n'est pas détecté en RMN du proton. Le rapport diastéréomérique est >95:5. Le rendement de 72% est un peu moins bon que pour un contre ion lithium mais quand même très acceptable. Plusieurs substrats ont été testés (schéma 55).

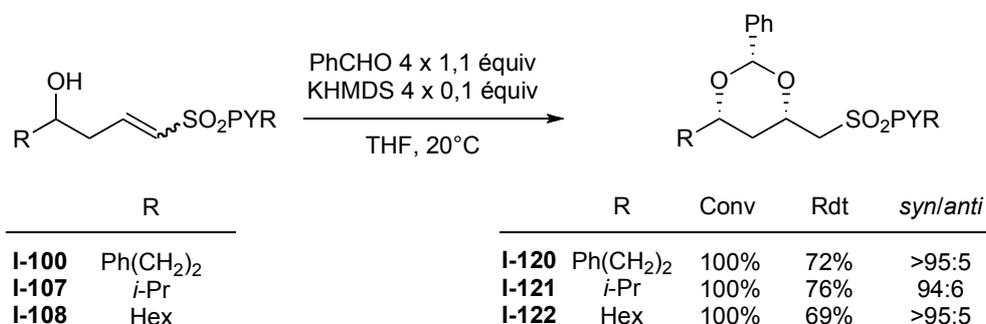


Schéma 55

On constate que les rendements sont tous du même ordre de grandeur. En ce qui concerne la diastéréosélectivité, il semblerait qu'avec un groupement R branché **I-121**, il y ait cette fois-ci une légère baisse du rapport de diastéréosélectivité.

Comment rationaliser ces résultats ? Si l'on compare la réactivité des trois types de sulfones aromatiques vis-à-vis de l'addition conjuguée, on peut constater que la réactivité des phényl sulfones s'apparente d'avantage, comme attendu, à celle des PYR sulfones qu'à celle des BT sulfones.

b. Sur un précurseur pyridinyl vinyl sulfone méthylé en position allylique

Enfin, il nous restait à tester l'addition conjuguée intramoléculaire sur les précurseurs possédant un méthyle en position γ , *anti* par rapport à l'alcool secondaire homoallylique. Nous avons repris les conditions optimisées pour les accepteurs pyridinyl vinyl sulfone, c'est à dire, effectuer la réaction à température ambiante et utiliser du KHMDS comme base.

Il a été nécessaire d'effectuer quatre additions successives pour avoir une conversion complète. Nous avons finalement obtenu un rendement de 66% et un rapport diastéréosélectif *syn/anti* >95:5 (schéma 56).

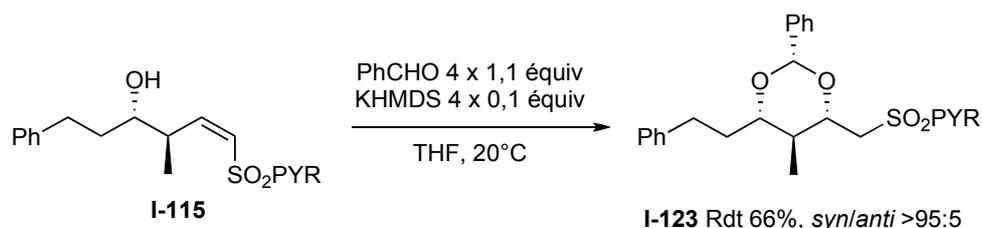


Schéma 56

Nous verrons plus loin dans le cas des PYR sulfones **I-120** à **I-122**, l'oléfination de Julia modifiée ne donne pas des rendements optima. Nous nous sommes donc tournés vers l'étude de différents aménagements fonctionnels au niveau du diol *syn*.

3- Aménagements fonctionnels

a. Déprotections des 1,3-diols *syn* par réduction régiosélective

Il a été montré par Takano et ses collaborateurs qu'il était possible de réduire régiosélectivement les benzylidène acétals à proximité d'un alcool protégé par un benzyle (schéma 56).³⁶

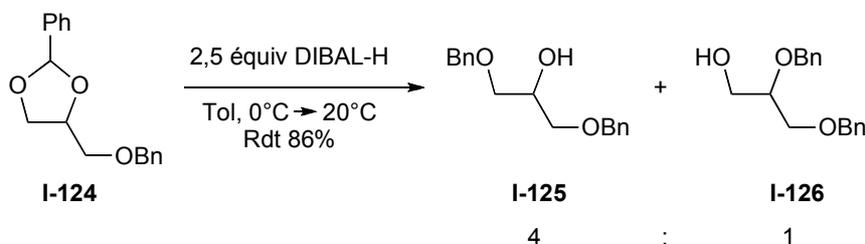


Schéma 56

En s'inspirant de ces résultats, D. Rotulo-Sims, au laboratoire, a montré qu'il était possible de réduire les benzylidène β tolyl sulfones de manière totalement régiosélective en utilisant un excès de DIBAL-H (Schéma 57). La réaction s'effectue avec totale rétention de configuration.¹⁶

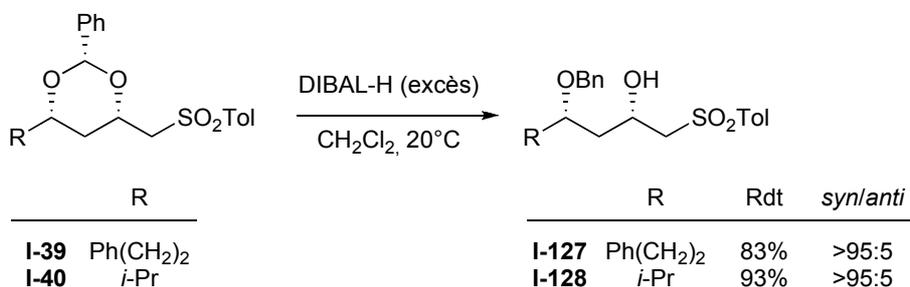


Schéma 57

Il nous est donc paru très intéressant de voir si cette méthode était applicable aux PYR sulfones (Figure 25). On pourrait ensuite envisager diverses protections de l'alcool secondaire libéré.

³⁶ a) Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1983**, 1593-1596. b) Takano, S.; Kurotaki, A.; Sekiguchi, Y.; Satoh, S.; Hiram, M.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1986**, 811-817.

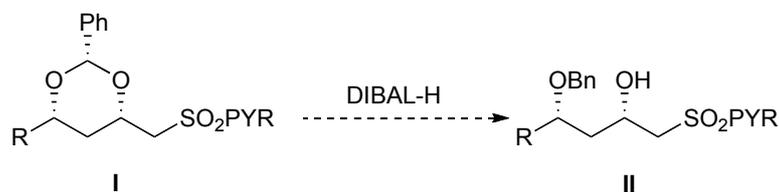


Figure 25

Malheureusement, les tentatives de réduction par le DIBAL-H à température ambiante n'ont pas, dans le cas des pyridinyl sulfones **I-120** conduit au produit espéré. En revanche, l'alcool homoallylique protégé par un benzyle **I-129** issu de l'oléfination intramoléculaire est obtenu au bout de 2h de réaction avec 45% de rendement (schéma 58).

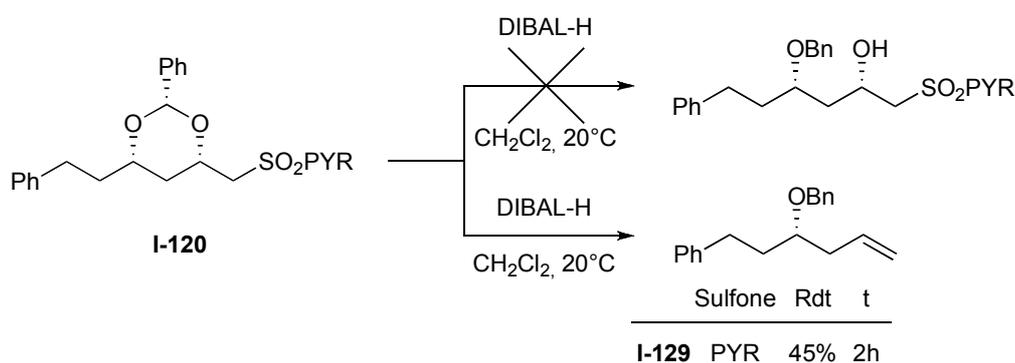


Schéma 58

Il semble raisonnable de penser que le problème vienne de l'addition de l'alcoolate en position *ipso* sur la pyridine. Nous en sommes restés là en ce qui concerne cette déprotection régiosélective.

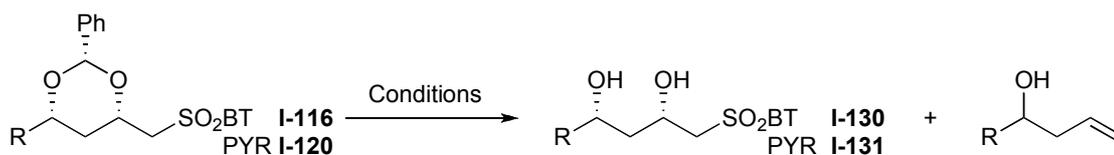
Il nous est donc paru intéressant d'effectuer la déprotection du 1,3-diol *syn* en conditions acides.

b. Déprotections des 1,3-diols *syn* par hydrogénation ou en conditions acides et protection sous forme de diéther silylé

Nous avons pensé effectuer cette déprotection en évitant le passage par un alcoolate, pour éviter un réarrangement de Smiles, soit en utilisant des acides de Brønsted, soit en effectuant une réduction du benzylidène acétal par hydrogénation catalysée par du palladium sur charbon.

Sur le schéma 59 sont reportés les différents essais que nous avons effectués pour accéder aux diols **I-130** et **I-131**. Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux substrats de type BT sulfone **I-**

116, sur lesquels nous avons effectué une hydrogénation catalysée au palladium sur charbon; malheureusement, après 15h, le produit de départ a été retrouvé intact. Ensuite, nous avons utilisé de l'acide camphresulfonique (CSA) dans un mélange méthanol/THF 4:1 pendant 12h, à 20°C : une conversion de 73% a été observée, 27% de diol **I-130** et 45% d'alcool homoallylique ont été obtenus. En utilisant un acide moins fort comme l'acide trifluoroacétique, 60% de conversion ont été obtenus, 18% de diol **I-130** et 39% d'alcool homoallylique ont été obtenus. Enfin, en présence d'un mélange acide acétique/eau 4:1 à 60°C pendant 4h, 90% de conversion ont été obtenus, 42% de diol **I-130** et 43% d'alcool homoallylique ont été obtenus.



	R	Conditions	Solvant	Temp	t	Conv	Rdt	Rdt
I-130	Ph(CH ₂) ₂	H ₂ , 10% Pd/C	MeOH	20°C	15h	0%	0%	0%
		CSA	MeOH/THF 4:1	20°C	12h	73%	27%	45%
		TFA/H ₂ O 4:1	CH ₂ Cl ₂	0°C → 20°C	12h	60%	18%	39%
		AcOH/H ₂ O 4:1	CH ₂ Cl ₂	60°C	4h	90%	42%	43%
I-131	Ph(CH ₂) ₂	CSA	MeOH/CH ₂ Cl ₂ 4:1	20°C	12h	31%	25%	0%
		TFA/H ₂ O 4:1	CH ₂ Cl ₂	0°C → 20°C	14h	25%	19%	0%
		AcOH/H ₂ O 4:1		70°C	6h	100%	57%	37%

Schéma 59

En conclusion, dans le cas des sulfones benzothiazoliques **I-116** il nous paraît difficile de contrôler cette réaction de déprotection et ainsi d'éviter la réaction d'oléfination et la formation de l'alcool homoallylique. En utilisant des acides de type CSA, TFA ou même l'acide acétique, des quantités non négligeables d'alcool homoallylique sont obtenues. Encore une fois, l'origine du problème vient de l'électrophilie trop importante en position *ipso* des sulfones benzothiazoliques **I-116**.

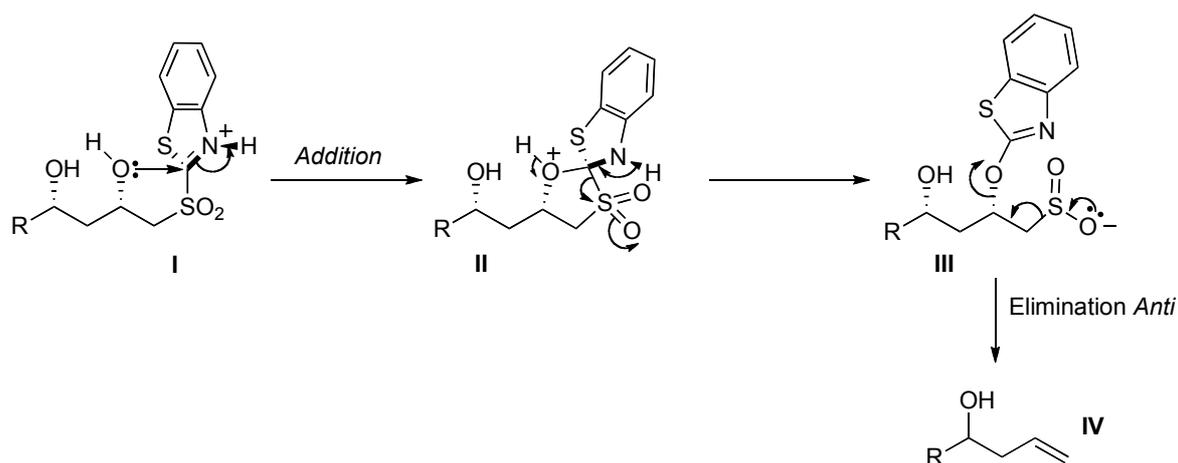


Figure 26

Ayant décelé l'origine du problème, que se passerait-il en effectuant ces réactions sur les dérivés PYR sulfones **I-120** ? En utilisant des conditions similaires, il est effectivement possible de limiter la formation d'alcool homoallylique mais au détriment de la conversion et du rendement, en utilisant du CSA dans un mélange méthanol/dichlorométhane 4:1 et aussi en utilisant un mélange TFA/MeOH 4:1 dans le dichlorométhane. Dans ces deux cas, aucune formation d'alcool homoallylique n'a été détectée après une nuit de réaction. En revanche, en utilisant un mélange acide acétique/eau 4:1 à 70°C, nous obtenons une conversion complète et un rendement de 57% en diol **I-131** et 37% d'alcool homoallylique. Les résultats les plus prometteurs sont donc obtenus avec des précurseurs de pyridinyl sulfones **I-120** en raison principalement d'une électrophilie en *ipso* moindre. Un mécanisme simple peut être proposé pour expliquer la formation d'alcool homoallylique (figure 26).

Le 1,3-diol *syn* déprotégé **I-132** a été obtenu et ici nous l'avons disilylé pour obtenir **I-133** avec un rendement de 90% dans des conditions classiques de protection (schéma 60).

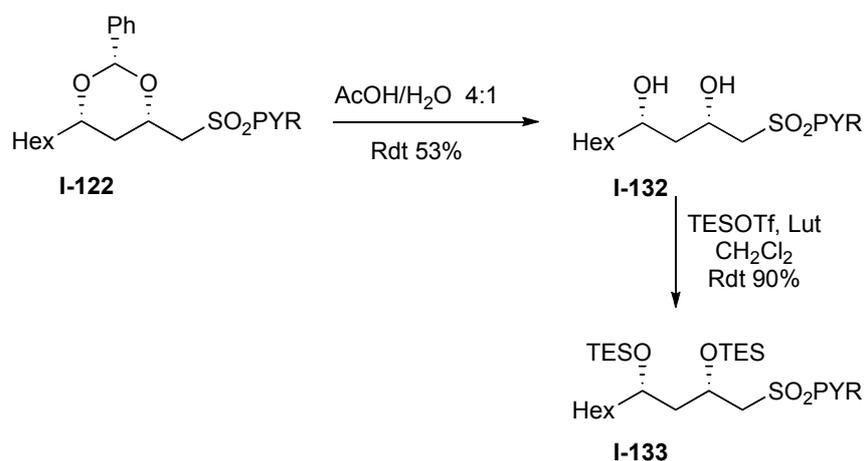


Schéma 60

IV-Oléfination de Julia modifiée

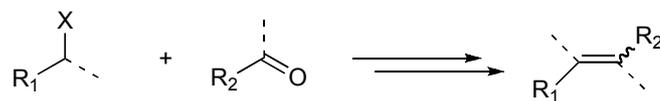
1- Oléfination de Julia modifiée : introduction

a. Historique et généralités

Le chimiste organicien a à sa disposition un panel d'outils lui permettant de construire des doubles liaisons à partir de composés carbonylés. La réaction la plus représentative est bien évidemment la réaction de Wittig, mais il existe également les réactions d'oléfination de Wittig-Horner, Horner-Wadsworth-Emmons, Peterson, Johnson et enfin, la réaction de Julia classique (Figure 27). Deux frères ont donné leur nom à deux réactions de Julia différentes.^{37,38}

³⁷ Revues sur la réaction de Julia modifiée : a) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2002**, 2563-2585. b) Aïssa, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1831-1844.

³⁸ a) Paris, J.-M.; Julia, M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833-4836. b) Julia, M. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 763-768.



X	Réaction	X	Réaction
R ₃ P+	<i>Wittig</i>	R ₃ Si	<i>Peterson</i>
R ₂ P(=O)	<i>Wittig-Horner</i>	ArS(=O)(=NMe)	<i>Johnson</i>
(RO) ₂ P(=O)	<i>Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)</i>	ArS(=O)	<i>Julia classique</i>
		HetS(=O) ₂	<i>Julia Modifiée</i>

Figure 27

La réaction de Julia dite classique a été découverte en 1973 par Marc Julia et est généralement effectuée en plusieurs opérations séquentielles : 1) une addition nucléophile d'une sulfone aromatique α -métallée **II** sur un dérivé carbonylé; 2) une acylation de la β -hydroxy sulfone résultante; et 3) une élimination réductrice de la β -acyloxysulfone **IV** qui permet d'obtenir l'oléfine **V** (figure 28).³⁸

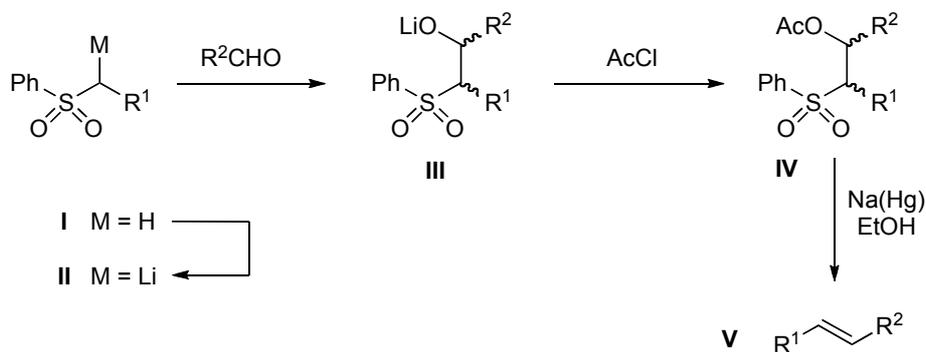


Figure 28

Une première modification par Kende qui a introduit l'utilisation des 1-méthylimidazol-2-yl sulfones, a permis de s'affranchir de l'étape d'acylation habituellement nécessaire pour les réactions de Julia classiques et d'effectuer directement l'étape d'élimination réductrice à l'aide d'iodure de samarium (Schéma 61).³⁹

³⁹ Kende, A. S.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7105-7108.



Schéma 61

En 1991, un changement fondamental décrit par Sylvestre Julia a permis d'effectuer cette oléfination en un seul pot à partir d'un aldéhyde et d'une BT sulfone α -méthallée **II** (figure 29).⁴⁰ L'alcoolate de lithium **III** va subir un réarrangement de Smiles par l'intermédiaire spirocyclique **IV** et il en résulte un transfert du groupe benzothiazole du soufre à l'oxygène pour donner le sel de sulfinate **V** qui va subir une élimination spontanée de dioxyde de soufre et de benzothiazolone de lithium pour donner l'oléfine désirée. Cette réaction est connue sous le nom de réaction Julia modifiée. En fait, le caractère électrophile de la BT sulfone permet la formation de l'oléfine en une seule étape.

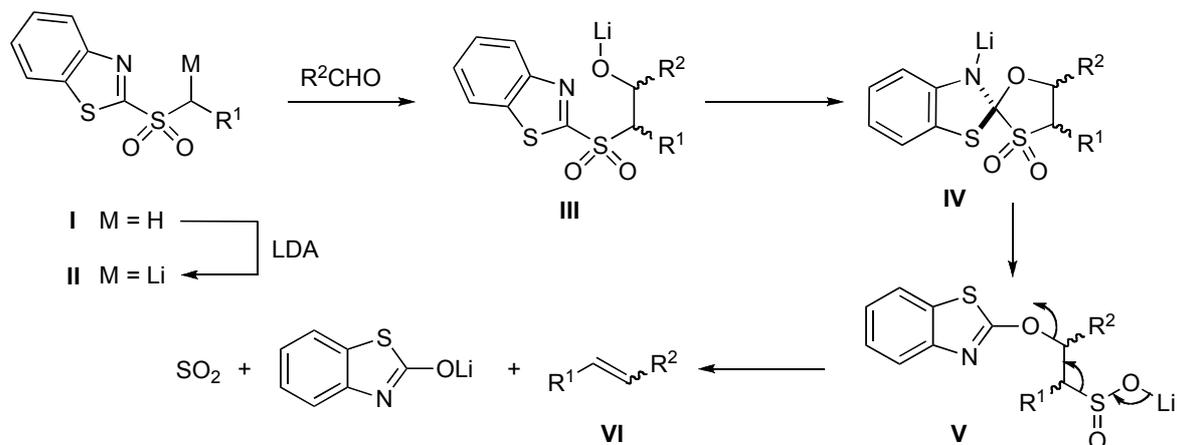
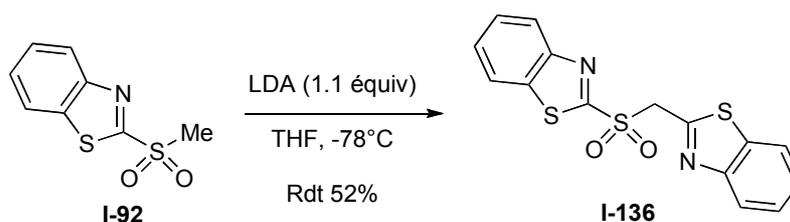


Figure 29

Ce caractère électrophile fait aussi que ces BT sulfones sont susceptibles à l'auto-condensation pour donner **I-136** sous conditions basiques et à basses températures (Schéma 62).

⁴⁰ a) Baudin, J.- B.; Hareau, G.; Ruel, O.; Julia, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175-1178. b) Baudin, J.- B.; Hareau, G.; Ruel, O.; Julia, S. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 336-357. c) Baudin, J.- B.; Hareau, G.; Ruel, O.; Julia, S. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 856-878.

Sylvestre Julia a également travaillé sur les pyridin-2-yl sulfones (PYR sulfones) et les pyrimidin-2-yl sulfones.⁴⁰



Sch\u00e9ma 62

Plus r\u00e9cemment, la r\u00e9action de Julia modifi\u00e9e a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e par Kocienski, qui a introduit les 1-ph\u00e9nyl-1*H*-tétrazol-5-yl sulfones (PT sulfones), et 1-*tert*-butyl-1*H*-tétrazol-5-yl sulfones (TPT sulfones). Cette variation est connue sous le nom de r\u00e9action de Julia-Kocienski. Le probl\u00e8me de l'auto-condensation a \u00e9t\u00e9 contourn\u00e9 par l'utilisation de ces TPT et PT sulfones; en effet, celles-ci sont moins susceptibles \u00e0 l'auto-condensation que les BT sulfones. Les BT et PT sulfones sont les sulfones les plus utilis\u00e9es pour les r\u00e9actions de Julia modifi\u00e9e en synth\u00e8se totale.⁴¹

Sur la figure 30, une liste des diff\u00e9rentes sulfones r\u00e9actives pour la r\u00e9action de Julia modifi\u00e9e a \u00e9t\u00e9 \u00e9tablie. Il existe une autre classe de sulfones r\u00e9actives ; celle des aryl sulfones d\u00e9fici\u00e8ntes en \u00e9lectrons. En 2004, Najera a d\u00e9montr\u00e9 que les 3,5-bis(trifluorom\u00e9thyl)ph\u00e9nyl sulfones (BTFP) peuvent \u00eatre utilis\u00e9es.⁴² Deux ann\u00e9es plus tard, Zhu a d\u00e9velopp\u00e9 une m\u00e9thodologie d\u00e9crivant l'utilisation des *para*-nitroph\u00e9nyl sulfones.⁴³ Enfin, en 2008, Makosza a d\u00e9crit l'utilisation des pentachloroph\u00e9nyl sulfones pour pr\u00e9parer des d\u00e9riv\u00e9s benzylid\u00e8necyclopropanes.⁴⁴ Pour le reste de cette pr\u00e9sentation, nous nous concentrerons sur les sulfones h\u00e9t\u00e9roaromatiques qui ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9es pour notre \u00e9tude, c'est \u00e0 dire les BT et les PYR sulfones.

⁴¹ a) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Morley, A.; Kocienski, P. J. *Synlett*, **1998**, 26-28. b) Kocienski, P. J.; Bell, A.; Blakemore, P. R. *Synlett*, **2000**, 365-366.

⁴² a) Alonso, D. A.; Najera, C.; Varea, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 573-577. b) Alonso, D. A.; Fuensanta, M.; Najera, C.; Varea, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6404-6416.

⁴³ Mirk, D.; Grassot, J.-M.; Zhu, J. *Synlett*, **2006**, 1255-1259.

⁴⁴ Makosza, M.; Bujok, R. *Synlett*, **2008**, 586-888.

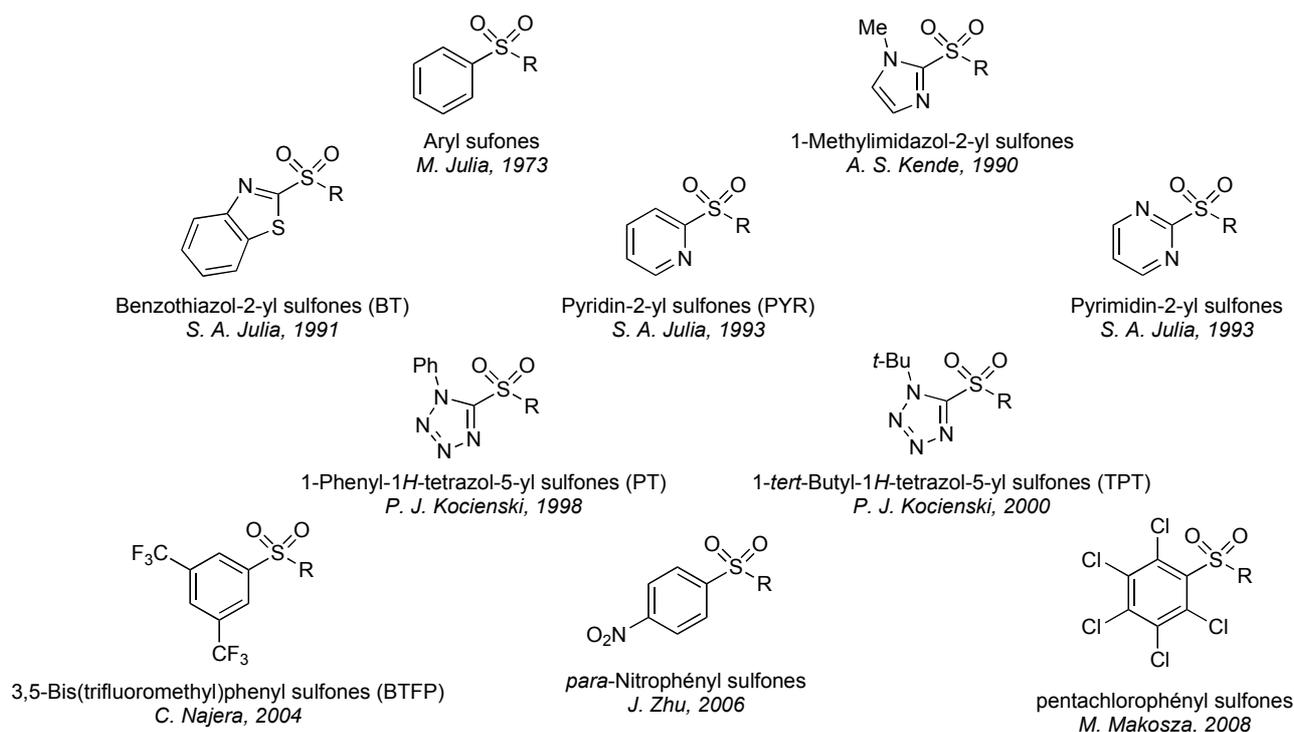


Figure 30

Généralement, ces réactions de Julia modifiées s'effectuent sur des dérivés carbonylés de type aldéhydes. Les cétones, sauf dans des cas bien particuliers, ne sont pas utilisées pour l'instant dans cette réaction.

b. Rationalisation mécanistique et conséquences sur la stéréochimie

Mise à part celle effectuée par le groupe de Sylvestre Julia en 1991 et 1993,⁴⁰ aucune étude approfondie n'a jusqu'à présent été menée concernant la rationalisation du mécanisme ainsi que la stéréochimie observée suivant les conditions réactionnelles, les substituants présents sur le substrat ainsi que le type d'électrophile carbonylé considéré.

Le mécanisme communément admis est représenté sur la figure 31. Ce mécanisme devrait s'appliquer aux sulfones hétéroaromatiques utilisées pour la réaction de Julia modifiée, mais il existe des différences notables entre ces différents groupements hétéroaromatiques.

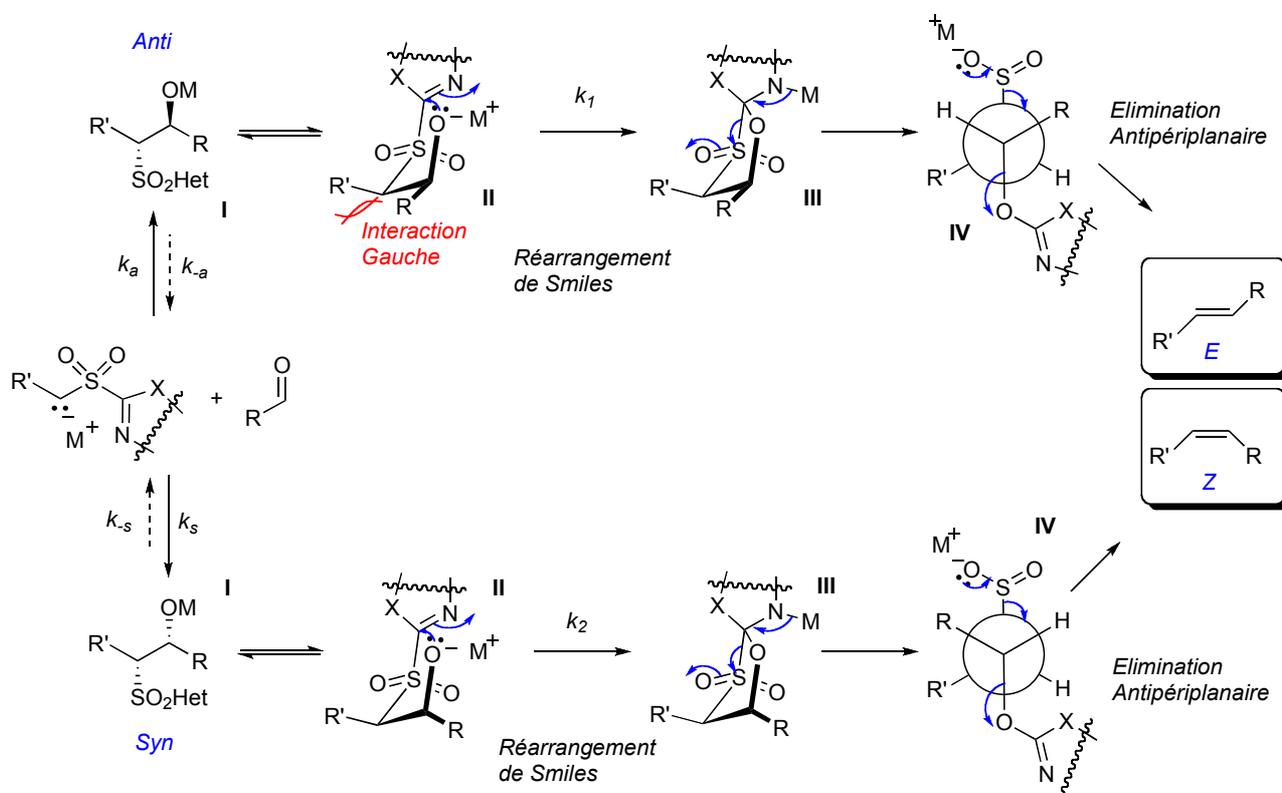


Figure 31

En accord avec le mécanisme général proposé ci-dessus, la sulfone hétéroaromatique α -métaillée va s'additionner sur l'aldéhyde pour former les intermédiaires alcoolates **I** *anti* ou **I** *syn*. La réversibilité de cette addition a été démontrée sans ambiguïté dans le cas des BT sulfones aromatiques. Ensuite l'acoolate **I** *syn* ou *anti* va subir un réarrangement de Smiles en passant par un intermédiaire spirocyclique **III** et donner l'intermédiaire **IV** *syn* ou *anti*. La discrimination entre ces deux voies est donnée par l'interaction stérique *gauche* qui a lieu lors de la formation de **III** *anti* à partir de l'acoolate **II** *anti*. Il en résulte une différence de cinétique entre ces deux formes ($k_2 > k_1$). Cette différence de cinétique du réarrangement a été clairement établie dans le cas des PYR sulfones en observant indépendamment la réactivité des intermédiaires β -hydroxy sulfone *syn* et *anti*. Il a également été démontré que l'élimination, pour les intermédiaires **IV**, s'effectue généralement de manière antipériplanaire.

Dans le cas d'une addition irréversible d'une sulfone hétéroaromatique α -métallée sur un aldéhyde, le rapport E/Z des oléfines finales dépendra des cinétiques k_s et k_a pour la formation des alcoolates I *anti* ou I *syn*. Si en revanche cette addition est réversible, le rapport E/Z des oléfines finales devrait être dicté par les constantes cinétiques $k_s, k_a, k_{-s}, k_{-a}, k_1$, et k_2 . Simplement, si $(k_1, k_2) \ll (k_s, k_a, k_{-s}, k_{-a})$, la diastéréosélectivité doit être contrôlée uniquement par la cinétique relative du réarrangement de Smiles et donc puisque $k_2 > k_1$ l'oléfine Z devrait être majoritaire.^{37,40}

Cependant, ces considérations mécanistiques ne sont pas suffisantes pour expliquer certains résultats décrits dans la littérature et aussi pour prédire la géométrie de la double liaison dans tous les cas.

En effet, Sylvestre Julia et coll., ont montré que lors de l'utilisation d'un aldéhyde aromatique de type benzaldéhyde par exemple, un rapport diastéréomérique 94:6 en faveur du diastéréomère E **I-138** est obtenu (schéma 63).⁴⁰ Quand le benzaldéhyde est substitué en position *para* par un groupement mésomère donneur, comme par exemple un groupement méthoxy **I-137**, on peut constater une amélioration de ce rapport diastéréomérique jusqu'à 99:1, toujours en faveur du diastéréomère E . En revanche, en utilisant du *para*-chlorobenzaldéhyde **I-139**, une diminution du rapport E/Z 77:23 a été notée. Ces résultats ne peuvent pas être expliqués par le mécanisme proposé à la figure 32 puisque en considérant les interactions *gauche*, le diastéréomère Z devrait être obtenu majoritairement.

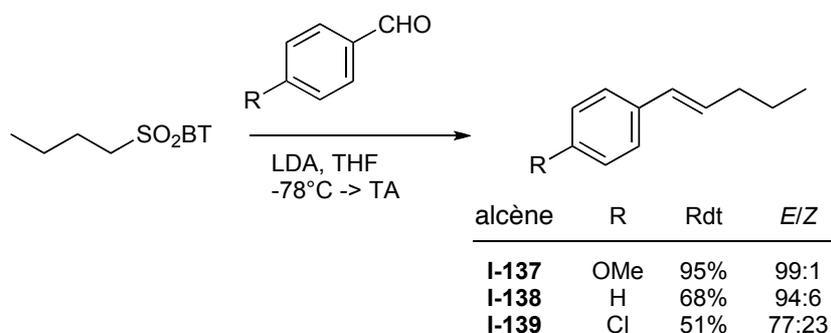


Schéma 63

Une hypothèse plausible a été formulée par les auteurs. Une élimination de métallobenzothiazolone à partir des intermédiaires **Ia** et **Ib** conduit aux conformères **IIa** et **IIb** (Figure 32).⁴⁰ Un équilibre conformationnel de ces intermédiaires va favoriser **IIb** qui va donner l'alcène E en perdant du dioxyde de soufre. Les résidus R insaturés vont stabiliser le carbocation et un substituant mésomère donneur va le stabiliser davantage.

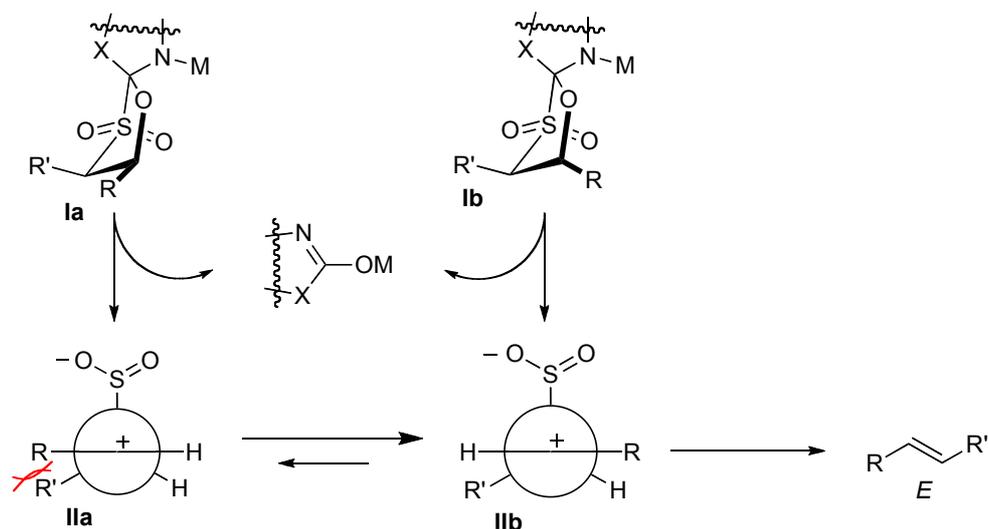


Figure 32

Charette et al se sont intéressés aux PYR sulfones et ont décrit une méthode de préparation des diènes-*E,Z*. Après optimisation, les auteurs ont découvert que les meilleures conditions réactionnelles étaient d'effectuer la réaction dans le toluène avec du KHMDS comme base à température ambiante. Les PYR sulfones sont connues pour être moins électrophiles que les BT sulfones; par conséquent, le réarrangement de Smiles s'effectue plus difficilement. C'est pourquoi les rapports de diastéréomères en faveur des géométries *Z* sont favorisés dans le cas des PYR sulfones. En plus le passage par un intermédiaire zwitterionique est défavorisé dans un solvant apolaire comme le toluène.⁴⁵

Sur le schéma 64, les résultats en faveur de la géométrie *Z* pour la double liaison tendent à prouver qu'il est possible suivant des conditions réactionnelles particulières, de court-circuiter le passage par l'intermédiaire zwitterionique, si l'addition initiale du carbanion sulfonyle sur l'aldéhyde est plus rapide que le réarrangement de Smiles.^{45,37b)}

⁴⁵ Charette, A. B.; Berthelette, C.; St-Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5149-5153

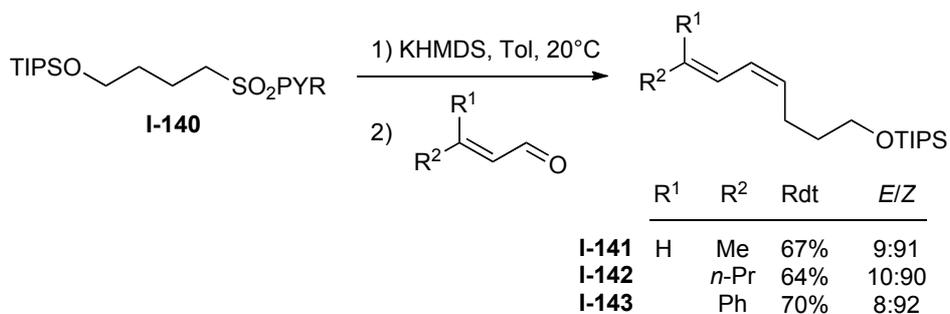


Schéma 64

Kocienski⁴¹ et Jacobsen⁴⁶ ont montré que la nature des contre-ions des bases ainsi que la polarité et la coordination des solvants utilisés pouvaient avoir une forte influence sur la stéréochimie de la double liaison pour une réaction entre une PT sulfone aliphatique et un aldéhyde. Les résultats obtenus ne peuvent pas être directement calqués sur les BT sulfone aliphatiques. Effectivement, Kocienski a montré que dans ce cas la stéréosélectivité ne dépend pas clairement de la nature du contre ion de la base. Par contre, il existe des exceptions. Charette et Lebel, lors de la synthèse totale de la (+)-U-106305, ont démontré une forte influence du solvant utilisé (schéma 65).⁴⁷

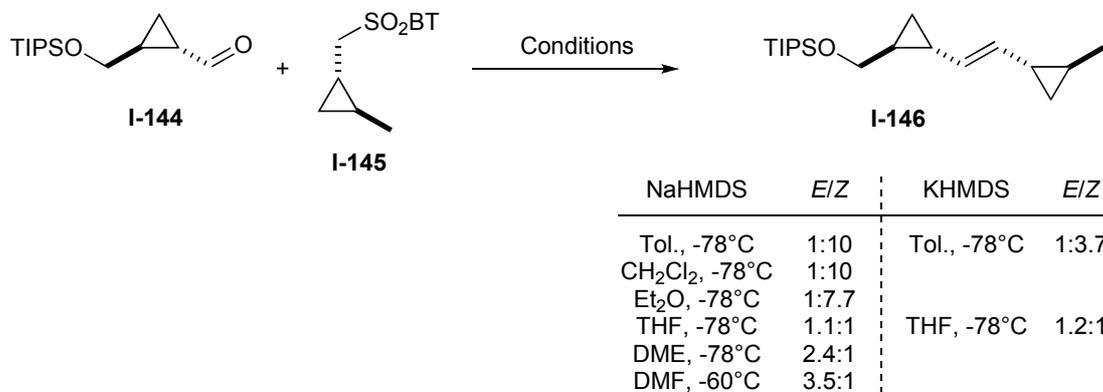


Schéma 65

Il a été établi que le rapport diastéréomérique *E/Z* est inversé en passant du toluène au THF; lorsque le DMF est utilisé, le rapport augmente jusqu'à 3,5:1. Cette sélectivité pour le diastéréomère *E* est d'autant plus améliorée en passant du NaHMDS au KHMDS dans un solvant

⁴⁶ Liu, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772-10773.

⁴⁷ Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327-10328.

apolaire comme le toluène mais reste comparable dans le THF. Dans tous ces cas, les rendements sont supérieurs à 90%.⁴⁷

2- Oléfination de Julia : Résultats obtenus

a. Oléfination en vue d'obtenir des doubles liaisons disubstituées

Les dérivés benzylidène acétals β hétérosulfonylés en main, nous avons engagé directement la réaction d'oléfination de Julia modifiée (figure 33). En partant de la sulfone hétéroaromatique **I** en présence de base, l'anion **II** se forme en α de la sulfone et plusieurs possibilités s'offrent à lui. Comme vu précédemment, l'anion s'additionne sur un aldéhyde, formant l'alcoolate et le réarrangement de Smiles s'effectue donnant lieu au produit **III**. L'anion **II** peut aussi subir une rétroaddition de Michael donnant l'intermédiaire **IV**, peut-être pourrait t'il y avoir une élimination de benzaldéhyde donnant l'alcoolate **V**. Cette addition conjuguée est sous contrôle thermodynamique.

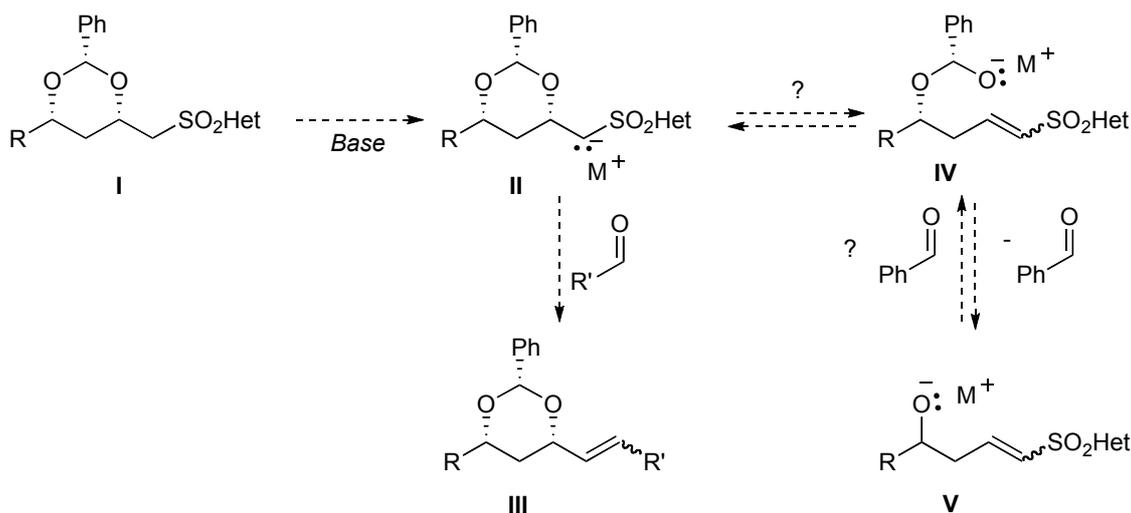


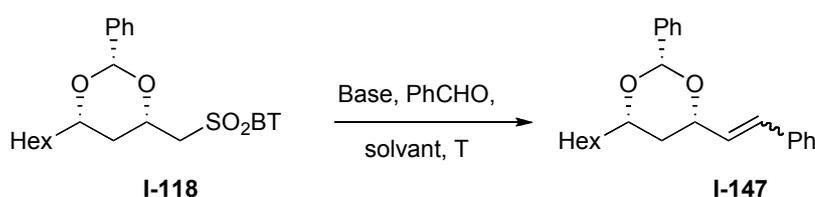
Figure 33

Comme il a été mentionné précédemment, il reste difficile de prédire la géométrie de la double liaison formée en effectuant l'oléfination de Julia modifiée. Donc, il a fallu une certaine optimisation des conditions réactionnelles pour obtenir une diastéréosélectivité acceptable. Réputées plus réactives, les BT sulfones ont été testées dans un premier temps.

1) En utilisant les BT sulfones

Nous nous sommes heurtés tout d'abord à des problèmes de concentration et ensuite au choix de la base à utiliser. Les bases de type amidure ont été sélectionnées, en raison de leur encombrement stérique. En ce qui concerne les aldéhydes, nous avons d'abord utilisé des aldéhydes non-énolisables, comme par exemple le benzaldéhyde.

Sur le schéma 66 sont résumés les premiers résultats de réactions d'oléfine. Les conditions dites de Barbier ont été employées : il s'agit en fait de mettre en solution le substrat et l'aldéhyde et d'ajouter la base à la fin. En ce qui concerne les résultats, on peut noter que le contre-ion de la base semble avoir une importance primordiale, que ce soit au niveau de la conversion, du rendement ou encore au niveau de la diastéréosélectivité. On constate donc qu'avec l'ion lithium, la conversion ainsi que le rendement sont pauvres, alors que pour le sodium ou potassium, ils sont bons. Au niveau du rapport diastéréomérique, l'amidure de sodium donne les meilleurs résultats avec un rapport supérieur à 5:1 en faveur du diastéréomère *E*. Ensuite, il s'agissait de changer de solvant et de déceler d'éventuelles améliorations. Dans le toluène, on constate une baisse du rapport de diastéréomères; en revanche en passant à un solvant dissociant comme le DMF, le rapport diastéréomérique est supérieur à 7:1 avec un rendement de 78% .



	Base	Solvant	T	Conv	Rdt	<i>E/Z</i>
I-147	NaHMDS	THF	-78°C → 20°C	89%	75%	>5:1
	LiHMDS		-78°C → 20°C	48%	41%	>5:1
	KHMDS		-78°C	100%	81%	>3:1
	NaHMDS	Tol	-78°C	73%	67%	2:1
	KHMDS	DMF	-60°C	93%	78%	>7:1

Schéma 66

D'après ce qui a été mentionné précédemment, concernant le passage par un intermédiaire zwitterionique lors de l'utilisation des aldéhydes aromatiques pour la réaction de Julia modifiée, il nous est apparu tout à fait raisonnable d'obtenir le diastéréomère *E* majoritaire. A priori, plus on laisse de temps à l'équilibre conformationnel pour s'établir au niveau de l'intermédiaire zwitterionique avant l'élimination de dioxyde de soufre, plus la diastéréosélectivité est importante.

De ce fait, nous nous sommes ensuite orientés vers un autre type de base, l'hydrure de sodium qui est moins basique que les bases de type amidure, ce qui devrait diminuer la cinétique de réaction et ainsi peut-être permettre un accroissement du rapport diastéréomérique (schéma 67).

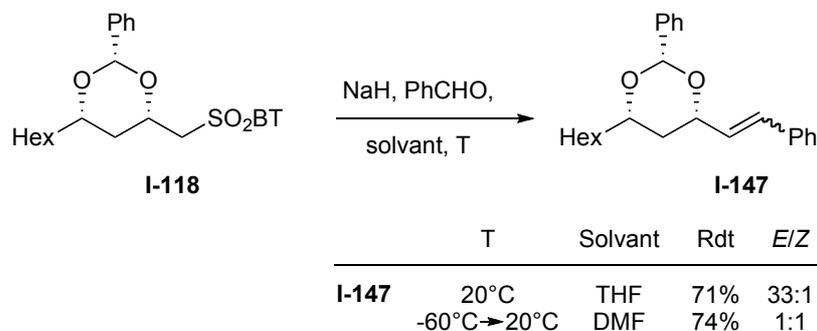


Schéma 67

En changeant simplement de solvant on observe sur le schéma 67 une différence de diastéréosélectivité énorme. Si l'on sépare préalablement l'huile minérale de l'hydrure de sodium, aucune amélioration n'a été observée pour cette réaction. Après cet excellent résultat en terme de rendement et de rapport diastéréomérique, nous avons porté notre intérêt sur les aldéhydes énolisables, en gardant des conditions réactionnelles identiques de base, de solvant et de température.

Sur le schéma 68, les résultats ont été classés : des aldéhydes non-énolisables aux aldéhydes énolisables, on passe d'une diastéréosélectivité de 33:1 en faveur du diastéréomère *E* pour le benzaldéhyde (**I-147**) à une diastéréosélectivité de 1:3 pour le diastéréomère *Z* pour des aldéhydes énolisables (**I-149** et **I-150**). Ces résultats corroborent les tendances décrites précédemment pour les réactions de Julia modifiées. Cependant, pour le cas du cinnamaldéhyde, nous pensons obtenir en diastéréosélectivité de l'ordre de celle obtenue avec le benzaldéhyde puisque dans la littérature, généralement en utilisant des aldéhydes aromatiques ou α,β -insaturés, l'intermédiaire zwitterionique est envisagé et des rapports diastéréomériques très élevés sont généralement observés.

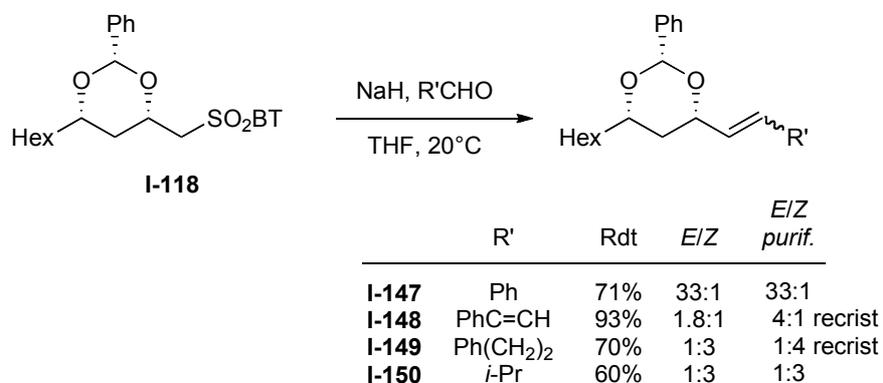


Schéma 68

Nous avons ensuite testé des bases de type amidure pour tenter une amélioration des résultats dans le cas des aldéhydes aliphatiques et α,β -insaturés.

Sur le schéma 69, on constate également une variation des rendements en fonction du type d'aldéhyde de départ utilisé. En effet, les aldéhydes α,β -insaturés, indépendamment du type de base, fournissent des rendements élevés aux alentours de 90%. En revanche, pour les aldéhydes aliphatiques, des rendements plus faibles aux alentours de 60% sont obtenus; cette réaction s'effectue probablement en compétition avec la formation de l'énolate à partir de l'aldéhyde, ce qui diminue le rendement. Nous avons également testé le toluène comme solvant et NaHMDS comme base, sans succès puisque uniquement du produit de départ a été récupéré. Il serait envisageable de limiter l'énolisation en lançant ces réactions dans les conditions de prémétallation. Le premier problème est la réaction secondaire de rétro-Michael, pouvant conduire à de la dégradation de produit et donc de la perte de matériel. Il est possible de détecter la formation de benzaldéhyde en chromatographie sur couche mince indiquant ainsi la réversibilité de la réaction.

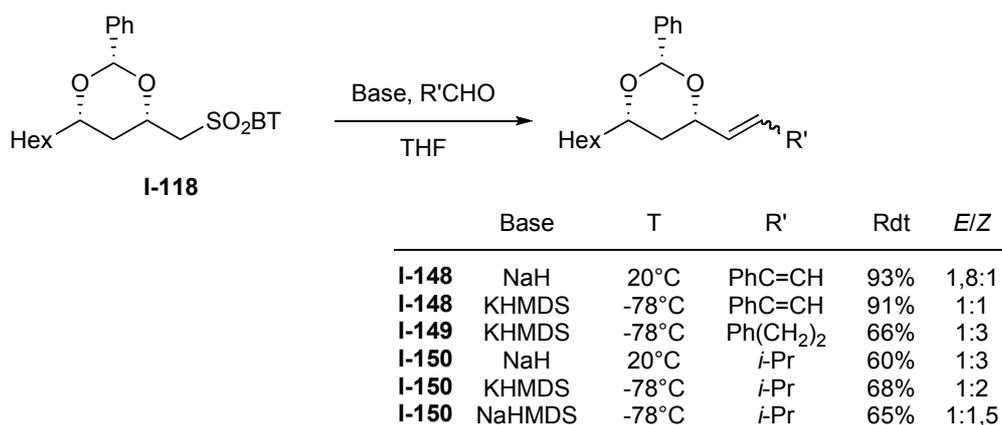
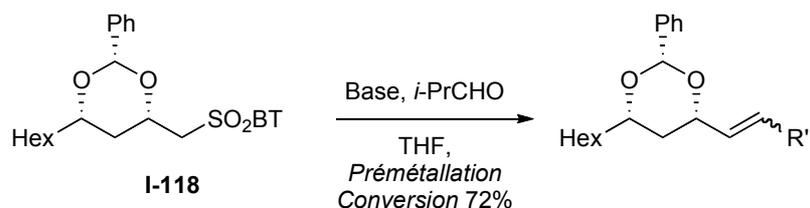


Schéma 69

Sur le schéma 70, on peut retenir, d'après les résultats, qu'effectivement après déprotonation en position α de la sulfone **I-118**, du benzaldéhyde apparaît après 10 minutes. On constate que dans ces conditions du produit **I-147** issu de l'oléfination de Julia modifiée avec du benzaldéhyde se forme comme sous-produit en quantité non négligeable ainsi qu'une multitude d'autres produits non identifiés. Cette observation nous permet d'emblée de bannir la prémétallation.



	Base	T	R'	Rdt	E/Z
I-150	NaH	20°C	<i>i</i> -Pr	30%	1:2
I-147			Ph	16%	-

Schéma 70

2) En utilisant les PYR sulfones

Qu'en est-il des pyridinyl sulfones ? Dans un premier temps, nous avons repris les conditions qui ont fourni les meilleurs résultats avec les BT sulfones. Sur le schéma 71, on observe que dans les mêmes conditions de réaction, avec de l'hydrure de sodium dans du THF, on récupère uniquement le produit de départ **I-120**. En effectuant la réaction dans le DMF, un rendement de 50% est obtenu; on remarque également la formation de produits très polaires. Pensant qu'il s'agissait d'intermédiaires de la réaction qui se décomposaient sur silice, nous avons essayé d'identifier ces intermédiaires mais sans succès. En effectuant une purification par chromatographie flash, aucun produit isolé n'a pu être identifié. Compte tenu du mécanisme réactionnel proposé, nous avons tenté de piéger l'intermédiaire anionique par du TMSCl, en espérant silyler l'alcoolate pour ensuite peut-être l'isoler; malheureusement sans succès.

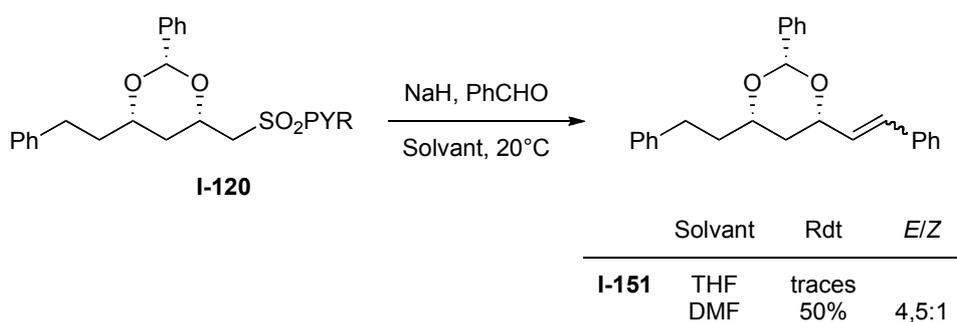


Schéma 71

Encore une fois, ce manque de réactivité est très certainement dû à la moins importante électrophilie de la PYR sulfone comparée à la BT sulfone. Si on consulte la littérature, les

rendements observés pour une oléfination de Julia modifiée avec une PYR sulfone sont effectivement du même ordre de grandeur que ceux obtenus dans notre cas.

Néanmoins nous avons testé différentes conditions avec l'amidure de potassium comme base et nous constatons que pour des solvants apolaires comme le dichlorométhane ou le toluène, les rapports diastéréomériques vont jusqu'à 16:1 en faveur du diastéréomère *E* (schéma 72). Les rendements modestes sont dûs à la formation de produits secondaires issus de la réaction parasite de rétro-addition de Michael comme vu précédemment. Pour prouver ceci, nous avons protégé la fonction 1,3-diol *syn* sous forme d'éther silylé, mais avant cela quelques essais de déprotection régiosélective du benzyldène acétal ont été menés.

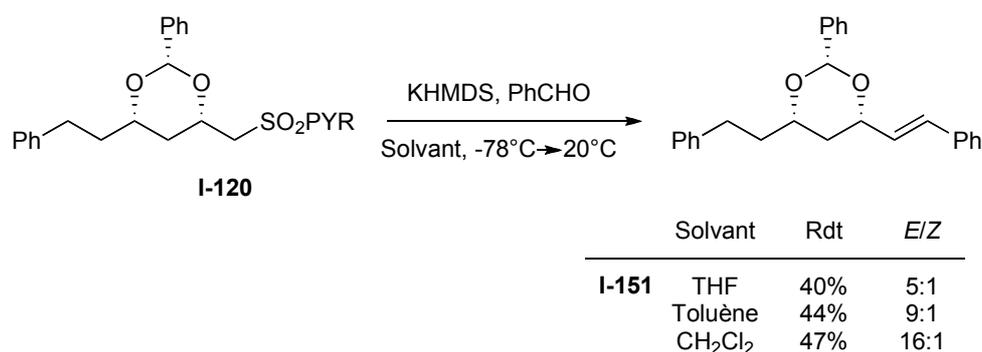


Schéma 72

Nous nous sommes finalement penchés sur ce problème de manque d'électrophilie de la PYR sulfone et finalement avons décidé de contourner le problème en augmentant la nucléophilie de l'anion alcoolate issu de l'addition de l'anion sulfone sur l'aldéhyde. Evidemment dans ce cas, une perte de diastéréosélectivité au niveau de la double liaison risquerait de se produire, néanmoins nous voulions simplement augmenter le rendement de cette oléfination à partir de pyridinyl sulfones.

Dans l'exemple du schéma 73 tiré de la littérature, on constate pour cette réaction d'aldolisation une nette amélioration du rendement lors de la condensation de l'énolate de cérium sur la cyclohexanone.⁴⁸

⁴⁸ a) Liu, H.-J.; Shia, K.-S.; Shang, X.; Zhu, B.-Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3803-3830. b) Dimitrov, V.; Kostova, K.; Genov, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787-6790. c) Badioli, M.; Ballini, R.; Bartolacci, M.; Bosica, G.; Torregiani, E.; Marcantoni, E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8938-8942.

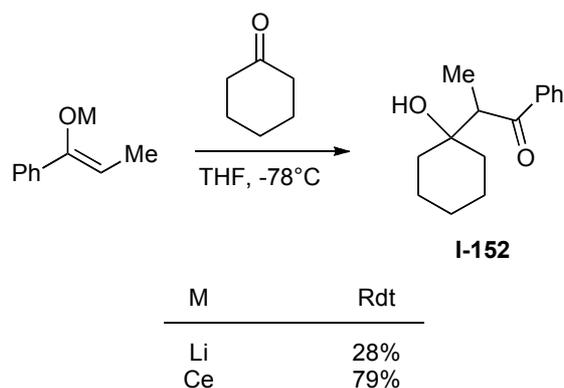


Schéma 73

Il semblerait d'après notre étude précédente que les anions lithiés de nos substrats soient plus stables que les anions sodés ou potassés : donc nous avons choisi d'effectuer la déprotonation avec LiHMDS et ensuite effectuer une transmétallation avec du chlorure de cérium (schéma 74). Le chlorure de cérium étant particulièrement hygroscopique, un séchage sous vide accompagné d'une augmentation de la température graduellement de 90°C jusqu'à 120°C pendant 12h a été pratiqué avant son utilisation pour cette réaction. Malheureusement, après plusieurs essais aucun produit d'oléfination **I-151** n'a été observé; en revanche du produit de la réaction de rétro-Michael a été isolé.

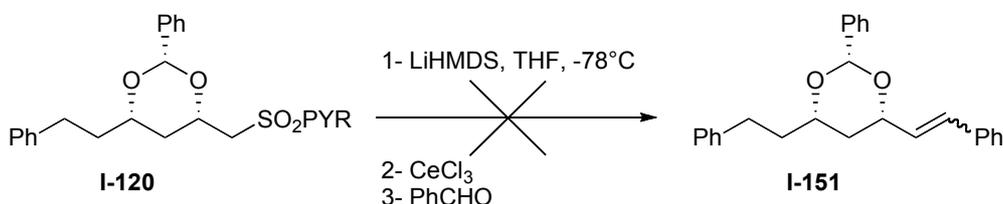


Schéma 74

Nous pensons que l'oxophilie du cérium pose problème dans notre cas.

Précédemment, nous avons décrit la formation du diol protégé sous forme de diéther silylé **I-133**. Nous l'avons mis en réaction d'oléfination de Julia modifiée pour éventuellement obtenir de meilleurs rendements pour les diols protégés sous forme de benzylidène acétals en position β des PYR sulfones.

Charette et ses collaborateurs ont décrit des conditions d'oléfination de Julia modifiée en utilisant une pyridinyl sulfone, ce qui a permis l'obtention d'oléfines de géométrie *Z* avec de bons rendements.⁴⁵ Sur le schéma 75 sont reportés ces différents résultats. On constate que les meilleurs

rendements ainsi que les meilleures diastéréosélectivités sont obtenus à une température de 20°C; en revanche il ne semble pas y avoir de grosses différences en utilisant du KHMDS ou du NaHMDS. Ces auteurs ont stipulé que l'anion en α de la sulfone est stable pendant 5 min si bien qu'il est laissé pendant 3 min et ensuite l'aldéhyde est additionné lentement.

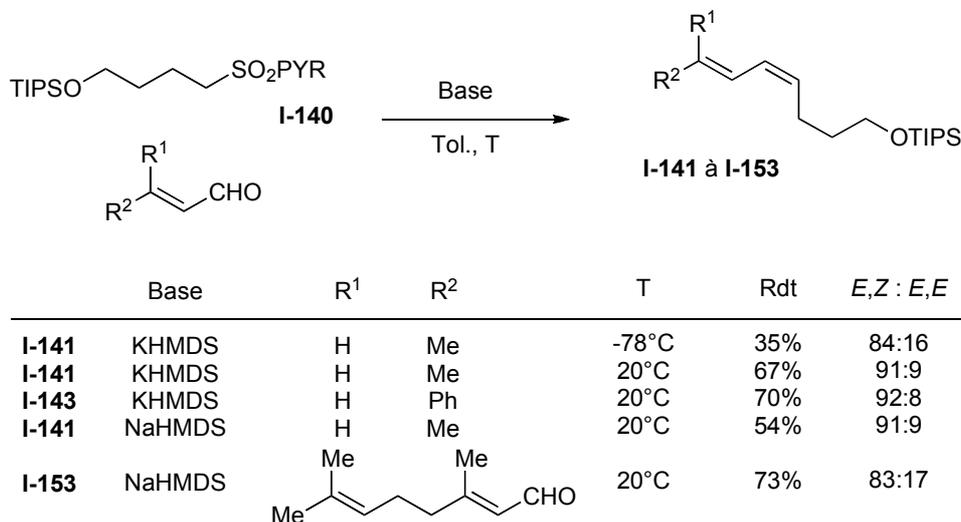


Schéma 75

Nous avons donc utilisé ces conditions pour notre substrat, et uniquement de la dégradation a été observée (schéma 76).

Sur le deuxième essai du schéma 76 nous sommes revenus à des conditions qui avaient porté leur fruit précédemment. Encore une fois, la sulfone de départ se dégrade et aucun produit n'a pu être isolé.

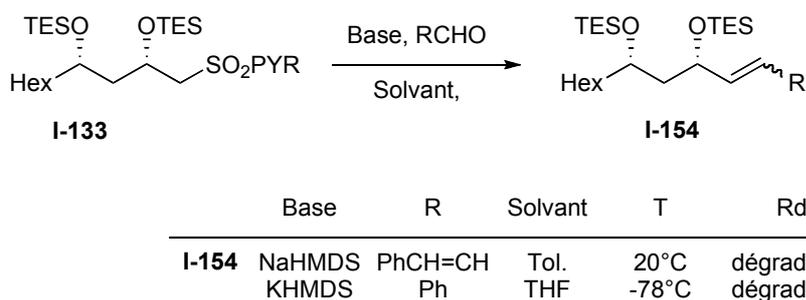


Schéma 76

En ce qui concerne les 1,3-diols *syn* protégés par des groupements silylés nous nous sommes arrêtés là et ensuite nous nous sommes orientés vers la formation de doubles liaisons trisubstituées par oléfaction de Julia modifiée.

b. Oléfaction en vue d'obtenir des doubles liaisons trisubstituées

Au vu de la réactivité intéressante obtenue avec les BT sulfones, nous nous sommes interrogés sur la possibilité d'effectuer cette même réaction d'oléfaction avec des carbonyles de type cétone ce qui nous permettrait d'obtenir des doubles liaisons trisubstituées (figure 34).

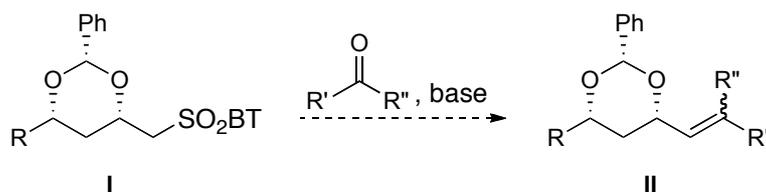


Figure 34

Dans la littérature, il n'y a pas beaucoup d'exemples de réaction de Julia modifiée sur des cétones. La plupart du temps, il s'agit de réactions ayant pour but de former des doubles liaisons méthyléniques,⁴⁹ et certainement le manque d'électrophilie des cétones est compensé par un encombrement stérique moindre des sulfones. Sur le schéma 77 ci-dessous, deux exemples montrent qu'il est effectivement possible d'oléfiner une cétone par une réaction de Julia modifiée avec les BT sulfones. Le premier exemple est un cas particulier puisqu'il s'agit de la benzophénone, et la BT méthyl sulfone est employée. Un rendement de 55% en oléfine **I-155** avait été obtenu. Dans le deuxième exemple, une prémétallation est effectuée en raison de l'utilisation d'acétone énolisable. De plus l'anion de la sulfone **I-156** bénéficie d'une stabilisation puisqu'il est en position allylique. Le système polyconjugué **I-157** est obtenu avec un rendement de 51%.

⁴⁹ a) Surprenant, S.; Chan, W. Y.; Berthelette, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4851-4854. b) Aïssa, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 360-363.

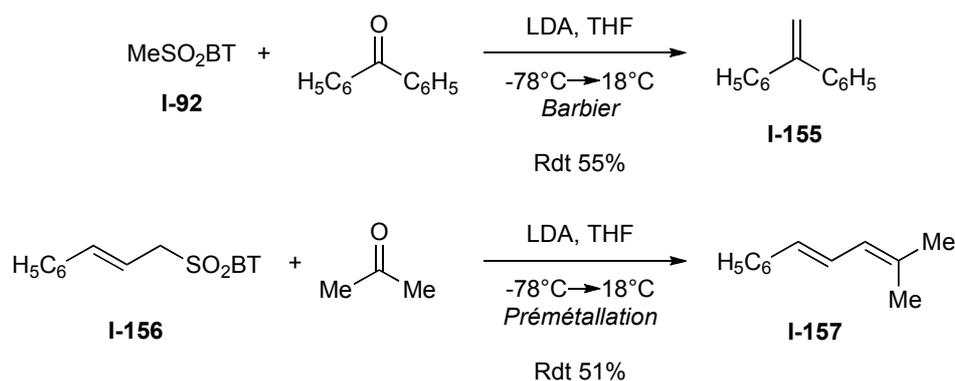
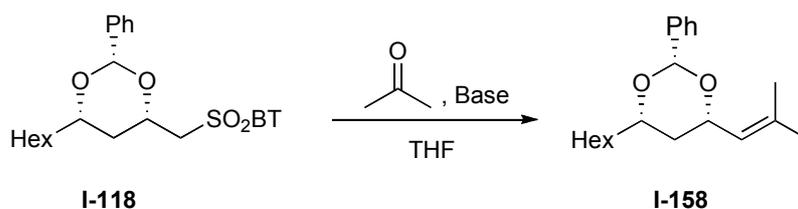


Schéma 77

Nous constatons que d'après ce qui est décrit dans la littérature, uniquement des cas particuliers ont été reportés pour l'oléfination de Julia modifiée sur des cétones. Nous avons quand même effectué deux essais avec nos précurseurs BT sulfones (schéma 78).



Condition	Base	T	Rdt
Barbier	KHMDS	-78°C → 20°C	dégradation
Prémétallation	KHMDS	-78°C → 20°C	dégradation
Barbier	NaH	20°C	dégradation

Schéma 78

Ces deux réactions ont été effectuées dans des conditions de type Barbier mais il semblerait que la formation d'énolate s'effectue plus rapidement que la déprotonation de la sulfone et on observe la formation de benzaldéhyde ainsi que l'alcool homoallylique de départ. En jouant sur un équilibre thermodynamique de réaction de rétro-Michael il paraît difficile d'effectuer l'addition nucléophile sur une cétone.

V- Conclusion et perspectives

Au cours de ce travail, une réaction de crotylation diastéréosélective du crotylpyridinylsulfure sur un aldéhyde en présence de tétraisopropylate de titane (IV) a permis d'échafauder, après oxydation, des accepteurs pyridinyl vinylsulfones intéressants puisque munis de méthyle en γ *anti* par rapport à l'alcool secondaire (schéma 79).

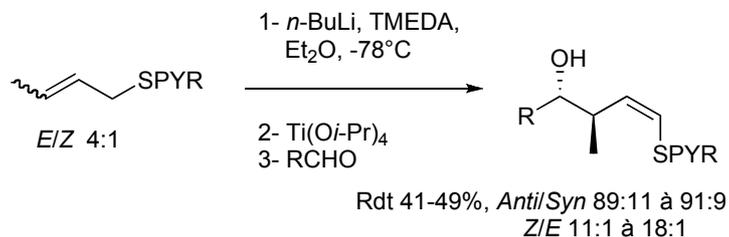
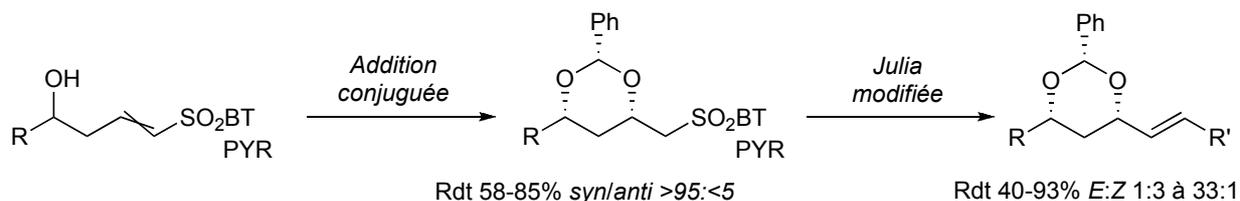


Schéma 79

L'addition conjuguée a été menée sur deux types d'accepteurs de Michael. Les accepteurs de type pyridinyl vinyl sulfone ont donné de meilleurs résultats en terme de rendement et de diastéréosélectivité que les benzothiazolyl vinylsulfones; à l'inverse pour l'oléfination de Julia modifiée de meilleurs résultats ont été relevés pour des benzothiazolylsulfones.

-1,3-diols simples



-1,3-diols méthylés

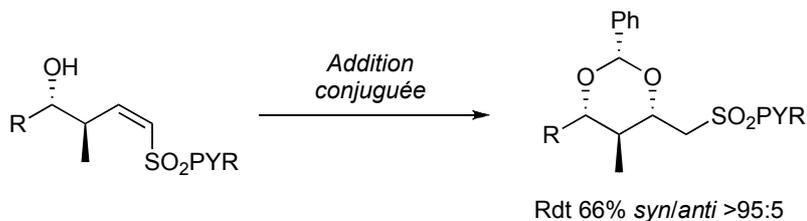


Schéma 80

Un meilleur contrôle de la géométrie de la double liaison pourrait peut être envisagé en utilisant par exemple des PT sulfones ou TPT sulfones⁴¹ qui ont été largement étudiées par le groupe de Kocienski. Ces auteurs ont obtenu avec ces sulfones un meilleur contrôle de la diastéréosélectivité comparé au PYR et BT sulfones. Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant du 1,2-diméthoxyéthane (DME); ce solvant serait également à tester.^{41a}

Il serait également intéressant d'étudier les sulfones non hétéoaromatiques mentionnées précédemment, comme par exemple, les BTFP sulfones ou les *p*-nitrophénylsulfones.^{42,43}

Partie II : Vers la synthèse du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique

I- L'acide hexacyclinique

Isolé en 2000 de la lignée *Streptomyces cellulosa* subsp. *Griseorubiginosus* S1013, par l'équipe de A. Zeeck,^{50,51} l'acide hexacyclinique possède une structure originale comprenant un système tricyclique ABC 5:6:5 accolé à un tricycle cette fois-ci ponté DEF composé d'une δ -lactone ainsi qu'un hémiacétal cyclique (figure 35).

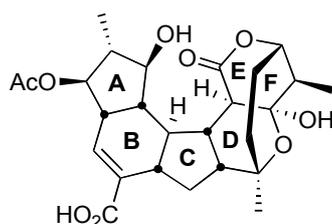


Figure 35

Des expériences de diffraction aux rayons X ainsi que des expériences de RMN en 1 et 2 dimensions ont permis la détermination de la configuration absolue des centres asymétriques par les différences de déplacements chimiques en RMN des deux esters de Mosher.

A. Zeeck a proposé une biosynthèse hypothétique reposant sur une réaction de Diels-Alder Intramoléculaire (IMDA) donnant accès au bicyclic AB, suivie d'une réaction de Prins vinylogue permettant la mise en place du cycle C. Il a été montré par la suite qu'une molécule d'eau interviendrait pour former l'hémiacétal cyclique (figure 36).⁵²

⁵⁰ a) Fuschser, J.; Zeeck, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 87-95. b) Schiewe, H.-J. *J. Antibiot.* **1999**, 52, 635-642.

⁵¹ Höfs, R.; Walker, M.; Zeeck, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 18, 3258-3261.

⁵² Stellfeld, T.; Bhatt, U.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3889-3892

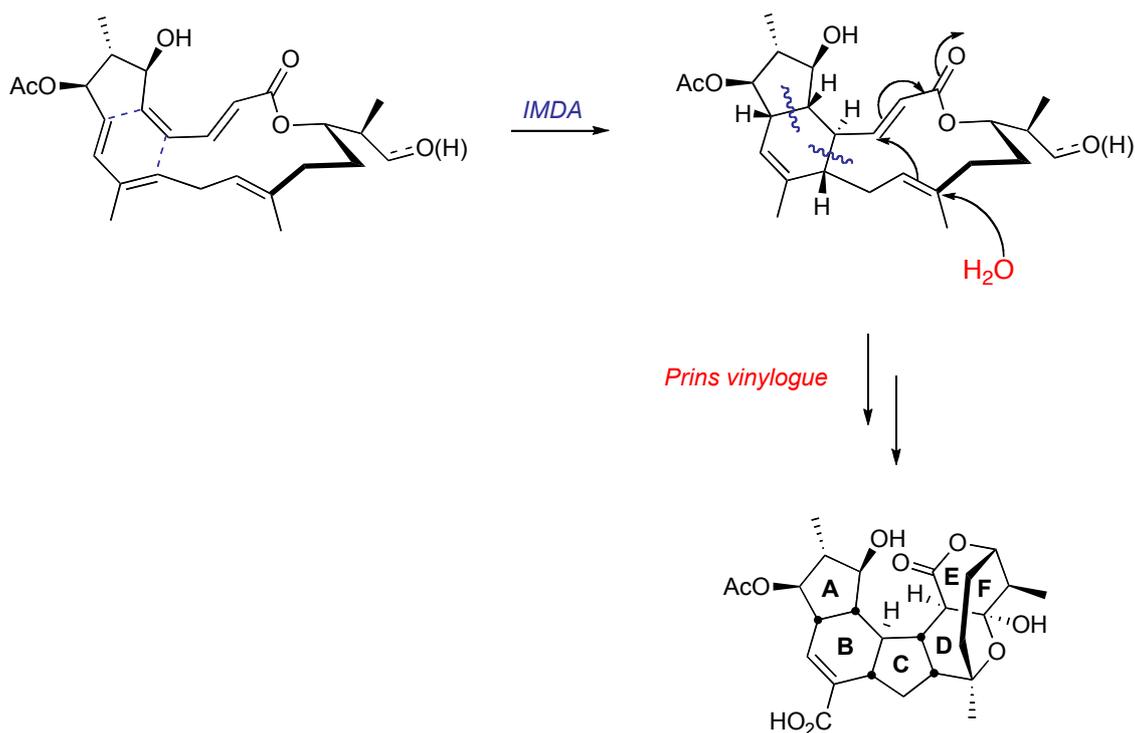


Figure 36

L'acide hexacyclinique possède des similitudes structurales frappantes avec le FR182877 ; ce dernier composé a également été isolé d'une souche de *Streptomyces* (*Streptomyces* sp. No9885) par l'industrie pharmaceutique Fujisawa Pharmaceutical Company en 1998.⁵³ Les seules différences structurales notables résident dans l'inversion de configuration de deux centres entourés en rouge et en jaune sur la figure 37, les degrés d'oxydation différents au niveau du carbone C25, l'alcool en C14 protégé sous forme d'acétate, et enfin l'hydratation de la liaison C5-C20 entourée en vert dans l'acide hexacyclinique.

Au vu de ces petites différences, l'équipe de D. A. Evans a proposé un accès à ces deux stéréochimies au niveau du cycle B à partir d'un précurseur commun, en effectuant une réaction de

⁵³ a) Muramatsu, H.; Miyauchi, M.; Sato, B.; Yoshimura, S. *40th Symposium on the Chemistry of Natural Products*, Fukuoka, Japan, **1998**, Paper #83, 487-492. b) Sato, B.; Muramatsu, H.; Miyauchi, 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.

Diels-Alder intramoléculaire. Bien qu'une étude approfondie ait été menée, uniquement le diastéréomère menant au FR182877 a été obtenu.⁵⁴

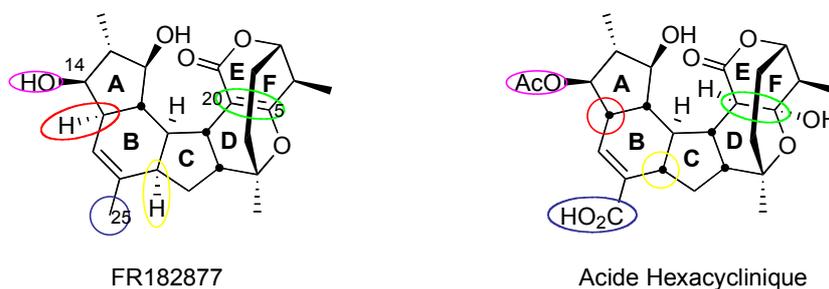


Figure 37

A. Zeeck et ses collaborateurs ont montré que l'acide hexacyclinique possédait une activité cytotoxique modeste avec un IC_{50} de $14 \mu\text{mol.L}^{-1}$ sur trois lignées cellulaires (HM02, HEP G2 et MCF7).²

Le FR182877 en revanche est un agent antimittotique puissant qui agit avec une efficacité *in vitro* comparable à celle du taxol⁵⁵ sur la stabilisation de 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}).⁵³ Une étude *in vivo* a d'ailleurs montré que l'administration de ce composé prolonge l'espérance de vie des souris atteintes de tumeurs en inhibant la croissance de ces dernières selon un profil dépendant de la concentration.

Il a été montré que l'activité cytotoxique du FR-182877 est peut-être liée à la présence de la double liaison pontée qui s'avère être, de par l'environnement structural qui l'entoure, un excellent accepteur de Michael. Celle-ci réagit 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.⁵⁶ De même, l'oléfine pontée est sensible à l'oxygène moléculaire, en présence duquel un époxyde se forme, isolé sous forme du diacétate correspondant. Or cet époxyde est

⁵⁴ 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.

⁵⁵ Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.

⁵⁶ Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393-5407.

dépourvu d'activité antitumorale.⁵⁷ 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 pas non plus être totalement négligée pour justifier une telle différence d'activité.⁵⁸

II- Quelques approches de synthèse de l'acide hexacyclinique

Malgré le fait que son activité cytotoxique soit moindre que celle du FR182877, la synthèse de l'acide hexacyclinique reste un challenge et également un enjeu important pour réaliser une évaluation biologique complète et de plus, à ce jour, sa synthèse totale n'a jamais été achevée. Par ailleurs, l'obtention d'une voie de synthèse efficace permettrait l'accès à toute une gamme d'analogues dont le profil biologique pourrait être optimisé. Quatre groupes de recherche se sont intéressés à la synthèse de fragments de cette molécule, le tricycle ABC ou par exemple le tricycle DEF. Nous allons examiner les plus importants travaux effectués au sujet de ces synthèses.

1. Le tricycle 4-desméthyl-DEF par P. A. Clarke et ses collaborateurs

Une stratégie polyvalente puisque permettant d'accéder au tricyclique DEF du FR182877 ou à celui de l'acide hexacyclinique, à partir d'un intermédiaire unique a été développée par l'équipe de P. A. Clarke (figure 38).

⁵⁷ a) Ichihara, A.; Oikawa, H. *Comprehensive Natural Product Chemistry*; Sankawa, U., Ed.; Barton, D. H. R.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O.; Series Eds.; Elsevier: Oxford, **1999**, *1*, 367-408. b) Stocking, E. M.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078-3115.

⁵⁸ Auclair, K.; Sutherland, A.; Kennedy, J.; Witter, D. J.; Vandern Heever, J.P.; Hutchinson, C. R.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11519-11520.

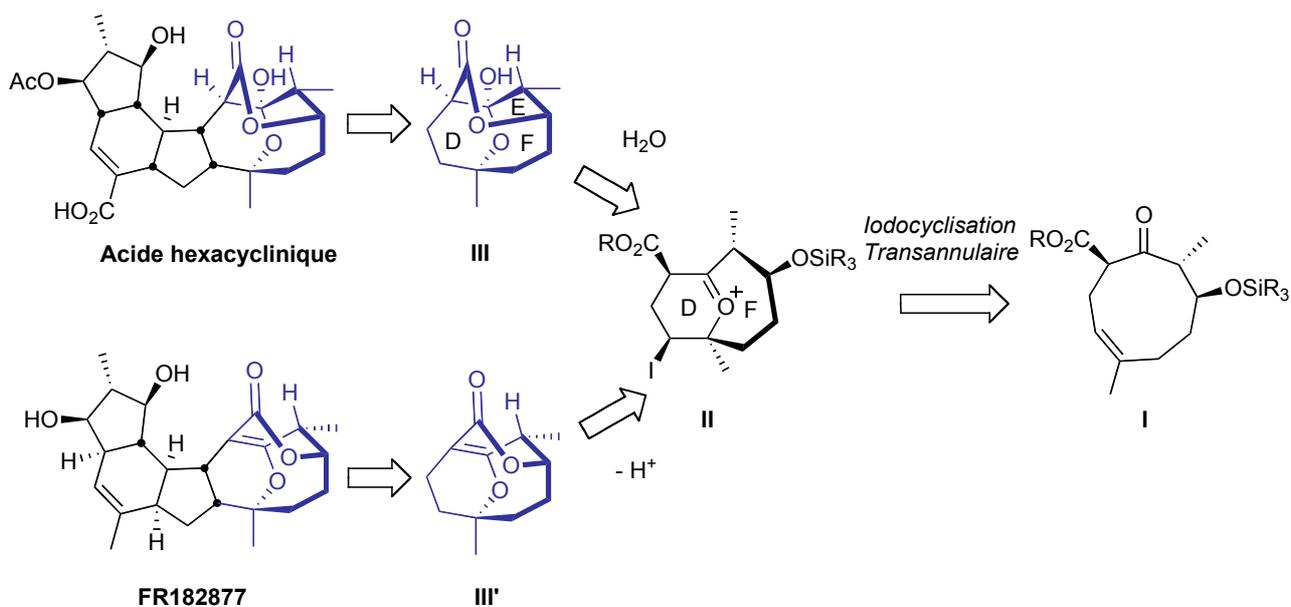


Figure 38

Le tricycle DEF possède une structure à la fois très originale et très intéressante, et les groupes de recherche comme ceux de D. A. Evans ou E. J. Sorensen, qui ont accompli la synthèse totale du FR182877, ont utilisé une réaction d'hétéro Diels-Alder transannulaire. L'approche de P. A. Clarke pour accéder à ce tricycle DEF repose sur une cyclisation cationique transannulaire.⁵⁹ Ce type de cyclisation est connu dans la biosynthèse d'autres produits naturels, et cette approche synthétique constitue une hypothèse alternative pour la biosynthèse du tricycle DEF. Cette stratégie repose sur le piégeage nucléophile conduisant au composé **III** ou à la perte d'un proton menant au composé **III'** d'un ion oxonium **II** intermédiaire (figure 38). Ce dernier serait obtenu par iodocyclisation transannulaire de la partie cétonique d'un β -cétoester sur une espèce carbocationique formée à partir d'une double liaison de manière intramoléculaire sur un cycle à neuf chaîons **I**.

Plusieurs problèmes ont été envisagés. Le premier est d'origine stéréochimique et concerne la cyclisation cationique transannulaire : la face d'approche α ou β va être privilégiée au niveau de la double liaison trisubstituée ? Des études de modélisation moléculaire ont pu donner des indications

⁵⁹ 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.

et le produit issu de l'approche α serait plus stable thermodynamiquement; considérant la réaction d'iodocyclisation réversible, le produit désiré serait favorisé.

Après ces calculs encourageants, il s'agissait de préparer le cycle à neuf chaînons desméthylé en position C4 **II-4** par une réaction de cyclisation intramoléculaire selon une substitution allylique de Tsuji-Trost (schéma 81).

Le précurseur linéaire **II-3** est obtenu de manière efficace en cinq étapes à partir du nérol commercial (schéma 81).

Le cycle à neuf chaînons modèle **II-4** est ainsi obtenu à partir de l'intermédiaire linéaire **II-3** issu d'une aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde **II-2** et le *bis*-silyl énoléther du tertbutylacétoacétate.

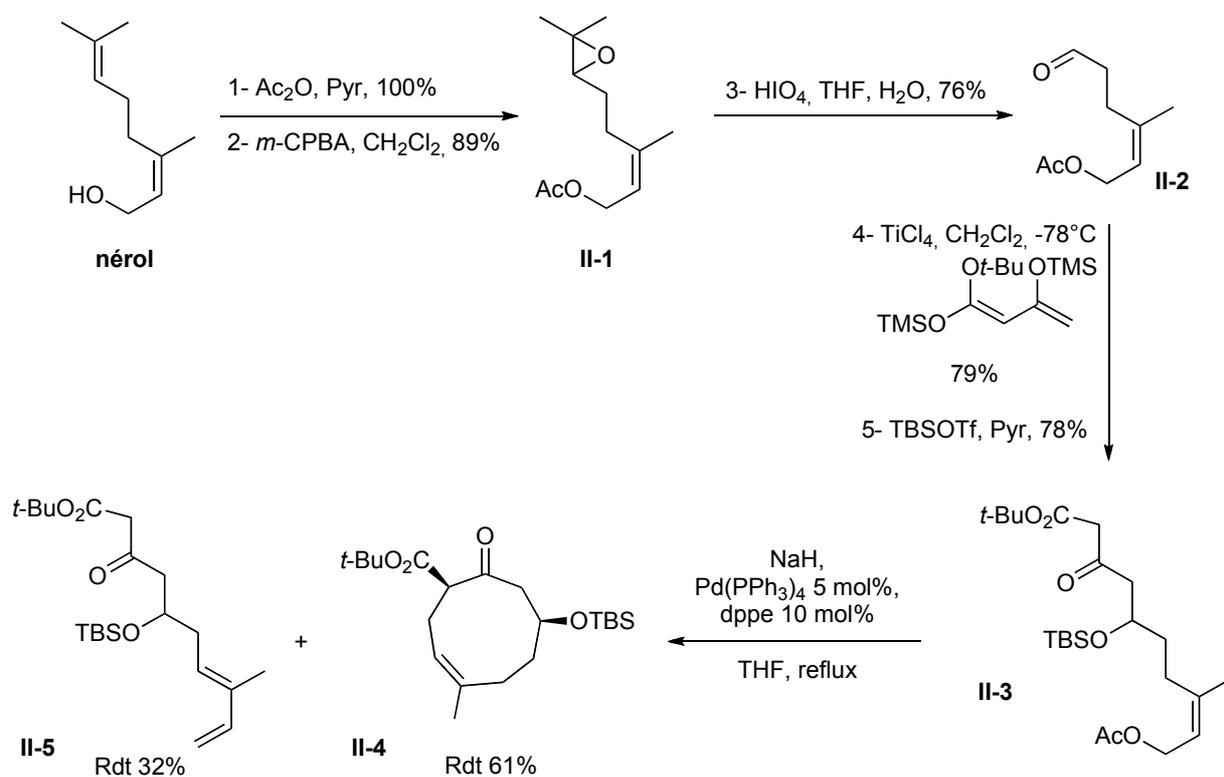


Schéma 81

Les auteurs se basent sur les travaux de B. M. Trost pour montrer qu'il y a effectivement une compétition entre la formation d'un cycle à 7 et un cycle à 9 chaînons.⁶⁰ Après optimisation des conditions réactionnelles le produit à 9 chaînons est récupéré sous forme d'un unique diastéréomère **II-4** avec un rendement de 61% ainsi que 32% du sous-produit **II-5** mais uniquement des traces du produit de cyclisation à 7 chaînons (schéma 81).

Le composé **II-4** a pu alors être engagé dans la réaction d'iodocyclisation transannulaire en présence d'hypoiodite d'acétyle formé *in situ* à partir d'iode et l'acétate d'argent dans l'acide acétique glacial, pour donner un nouveau composé **II-6** issu du piégeage de l'oxonium cyclique intermédiaire par un acétate (schéma 82).

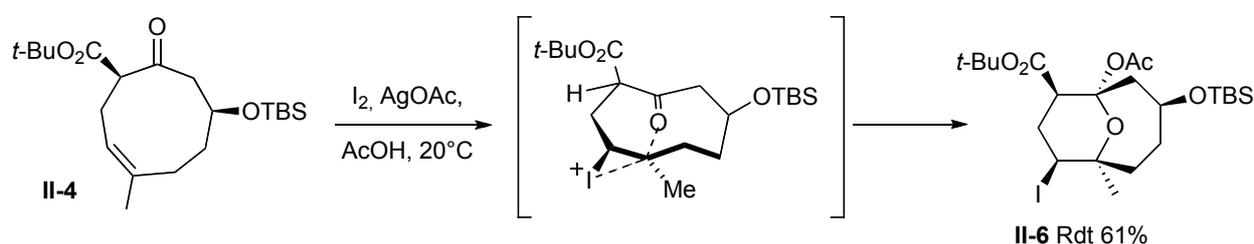


Schéma 82

A partir du composé acétal **II-6** mis en présence de HF dans l'acétonitrile, la déprotection de la fonction acétate ainsi que l'éther silylé ont lieu simultanément, donnant le diol **II-7**. Sur ce dernier, la lactonisation en condition acide conduit au tricycle 4-desméthyl-DEF **II-8** de l'acide hexacyclinique avec un rendement quantitatif. Parallèlement, toujours à partir du composé acétal **II-6**, l'intermédiaire **II-9** est obtenu par réduction de l'iode; puis en présence de DBU, l'acétate est éliminé et le composé **II-10** va ensuite donner le produit tricyclique 4-desméthyl-DEF du FR182877, après comme précédemment une déprotection et une lactonisation (schéma 83).

⁶⁰ 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.

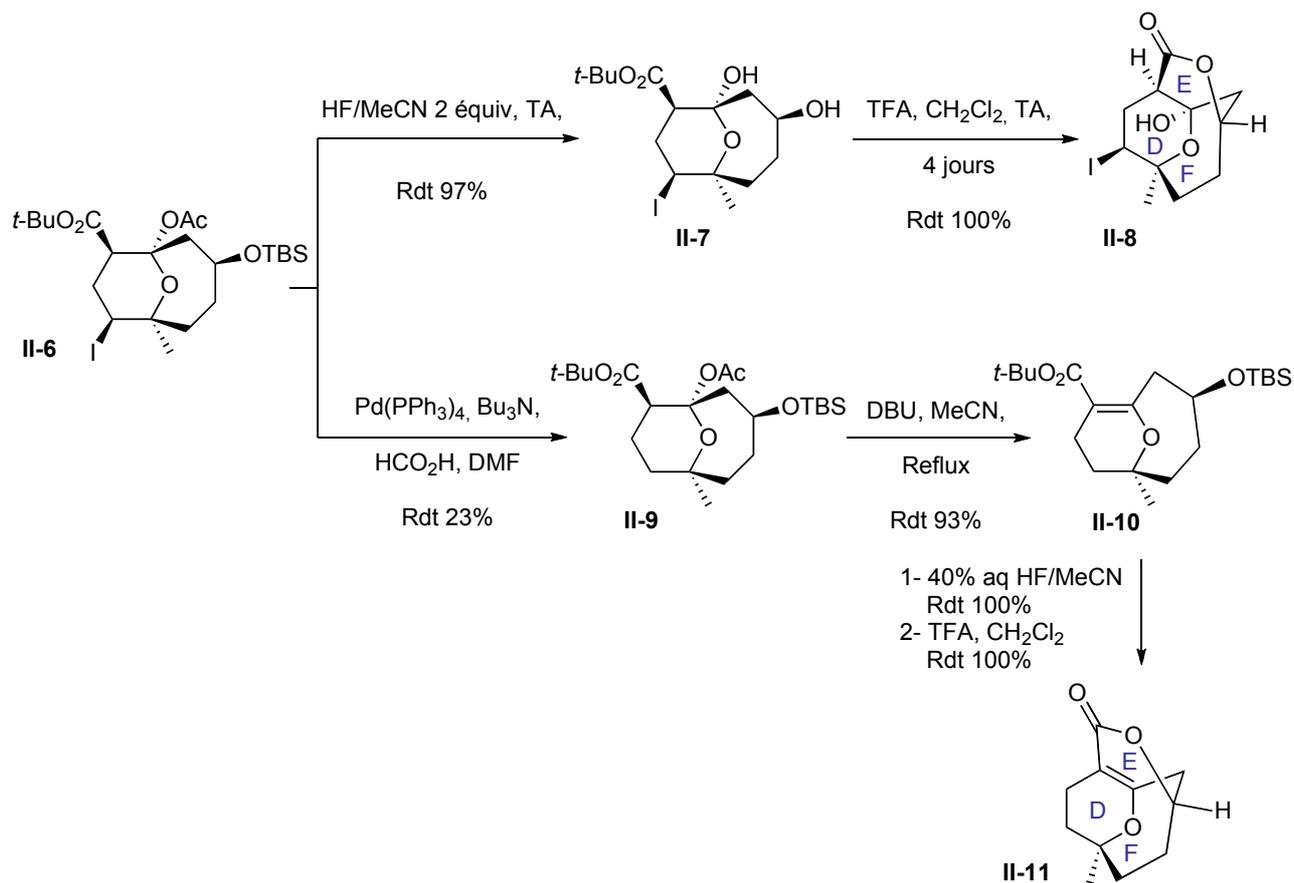


Schéma 83

Cette étude a permis de démontrer sur un modèle desméthylé la viabilité de cette voie comme alternative aux réactions d'hétéro Diels-Alder transannulaires pour accéder au tricyclone DEF du FR182877 mais également au tricyclone DEF de l'acide hexacyclinique.

2. Le tricyclone ABC par P. A. Clarke et ses collaborateurs

P. A. Clarke et son groupe de recherche se sont également intéressés au développement d'une méthodologie permettant l'accès au tricyclone ABC de l'acide hexacyclinique en série racémique.⁶¹

Le Tricyclone DEF obtenu, il s'agissait bien évidemment de développer une méthodologie de préparation du tricyclone ABC en accord avec cette méthode déjà développée. C'est pourquoi une déconnection au niveau de la lactone située dans le tricyclone DEF donne le précurseur **I** possédant un cycle à 9 chaînons. En enlevant de manière rétrosynthétique six maillons du cycle à neuf, la sous-unité tricyclone ABC **II** est révélée. Une autre déconnection au niveau de la double liaison du

⁶¹ Clarke, P. A.; Cridland, A. P.; Rolla, G. A.; Iqbal, M.; Brainbridge, N. P.; Whitwood, A. C.; Wilson, C. J. *Org. Chem.* **2009**, *74*, 7812-7821.

cycle C permet de voir la structure du bicyclic AB fonctionnalisé **III**. Le cycle A serait fermé par cyclisation réductrice 5-*exo*-trig d'un radical cétyl sur une double liaison (**IV**). Suivant les deux déconnexions sur la figure 40 appliquées au cyclohexène **V**, un simple diène/diènophile lié par un espaceur serait nécessaire comme substrat de départ. Les auteurs ont désiré se laisser plusieurs choix concernant le type de partenaire diènophile, alcyne ou alcène, liés à un diène par un espaceur ester ou hydroxamate **VI**. Une déconnexion évidente au niveau de l'espaceur nous amène aux précurseurs de la réaction de Diels-Alder **VII** et **VIII** (figure 39).⁶²

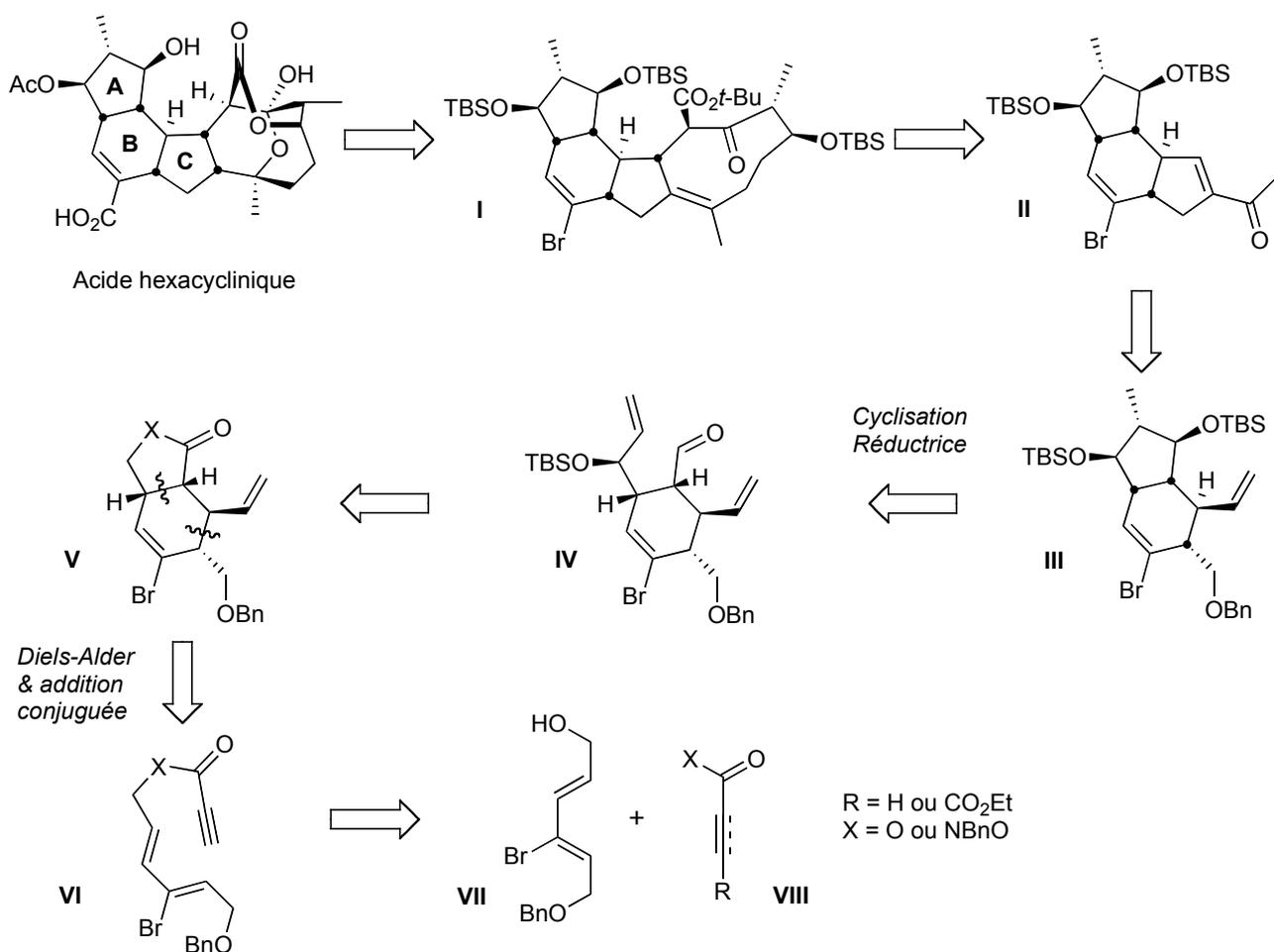


Figure 39

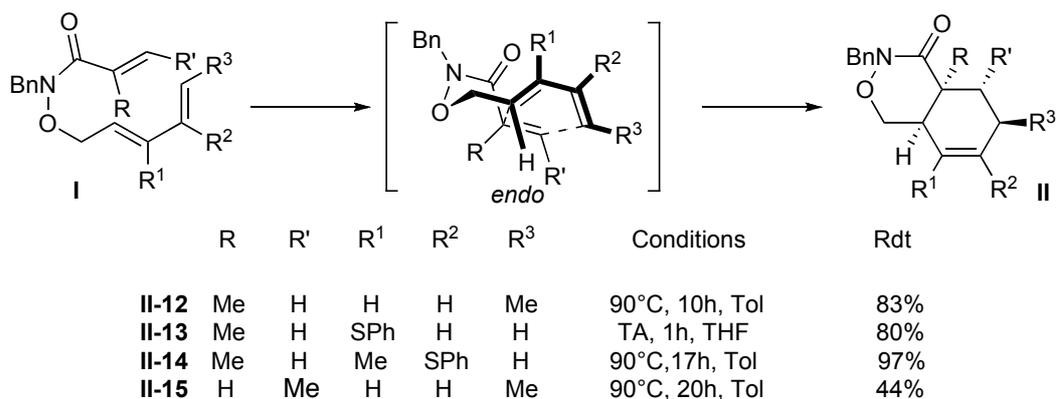
Les réactions de Diels-Alder intramoléculaires, sur des substrats comprenant des espaces esters fumarates avaient montré précédemment une faible sélectivité *endo/exo*. De plus une compétition avec des réarrangements sigmatropiques avait été problématique.⁶³ Les auteurs se sont donc orientés vers le choix de liens hydroxamates. En effet, le groupe de T. Ishikawa a montré que

⁶² Clarke, P. A.; Rolla, G. A.; Cridland, A. P.; Gill, A. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9124-9128.

⁶³ Clarke, P. A.; Davie, R. L.; Peace, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2335-2351.

l'utilisation du *N*-benzyl hydroxamate comme espaceur permet d'avoir un contrôle donnant exclusivement l'adduit de Diels-Alder *endo*, requis pour la synthèse du cycle B (schéma 84).⁶⁴

Méthodologie d'Ishikawa



Essai de Clarke

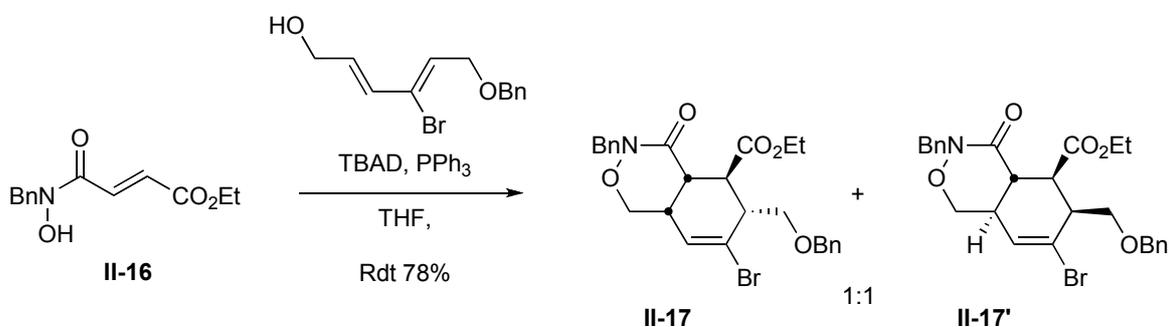


Schéma 84

En effectuant la réaction de Mitsunobu nécessaire à la préparation du précurseur diène/diènophile de type **I** de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire, Clarke et coll. ont obtenu directement un mélange 1:1 de produit *endo* et *exo* de l'adduit de Diels-Alder avec un rendement de 78% (schéma 84). Cette perte de diastéréosélectivité est probablement due à un environnement électronique différent dû aux substituants particuliers présents sur le diène ainsi que sur le diènophile. Au vu de ces résultats, et puisque les deux diastéréomères sont séparables par chromatographie, il a été décidé d'élargir la synthèse au FR182877, puisque le diastéréomère **II-17** possède la configuration de l'acide hexacyclinique et le diastéréomère **II-17'** possède quant à lui la configuration du FR182877.

⁶⁴ Ishikawa, T.; Senzaki, M.; Kadoya, R.; Marimoto, T.; Miyake, M.; Izawa, M.; Saito, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4607-4608.

L'étape suivante consistait en un clivage réducteur de la liaison N-O de l'hydroxamate. De nombreuses conditions réactionnelles ont été testées et les seules conditions qui ont permis d'isoler proprement des produits issus du clivage de la liaison N-O sont l'iodure de samarium dans le THF avec des rendements faibles de 47% et 26%, non acceptables pour la suite de la synthèse.

Les espaceurs de type ester, bien qu'ils se soient déjà avérés problématiques dans le cas de cyclisations de Diels-Alder sur des triènes, ont donc été repris par les auteurs mais cette fois-ci avec un groupement propiolate comme diénophile. La jonction de cycles A et B *cis* serait obtenue après une addition conjuguée lors d'une étape ultérieure (schéma 85).

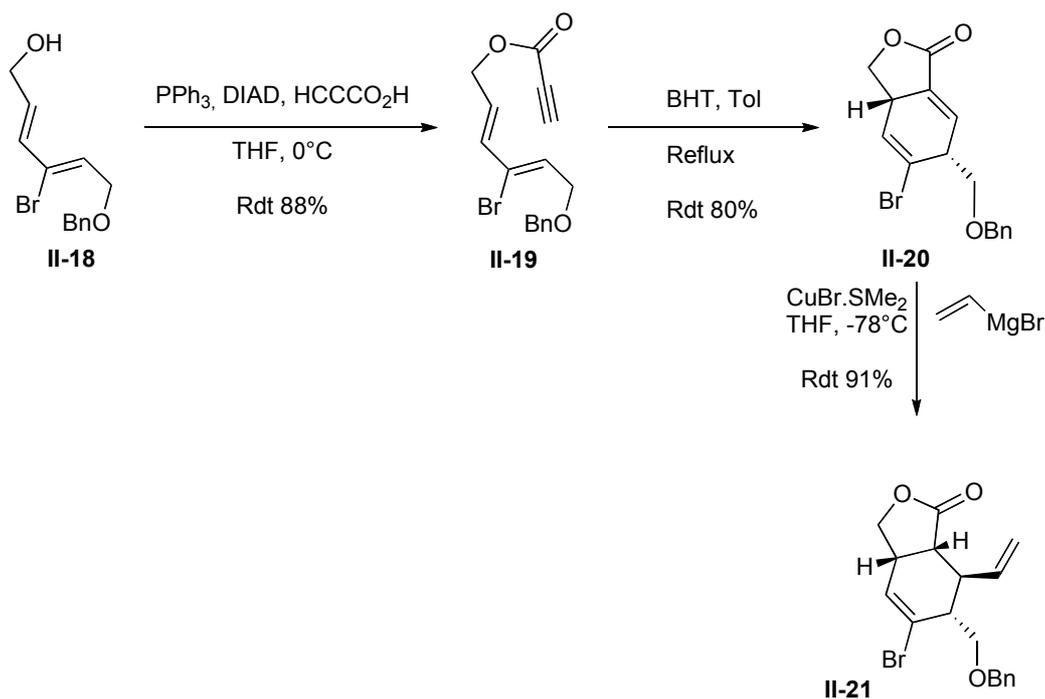


Schéma 85

Le produit **II-18** en présence d'acide propiolique, dans les conditions de Mitsunobu donne le diényne **II-19** avec un rendement de 88%. Ce dernier mis dans des conditions de cyclisation thermique permet d'obtenir l'adduit de Diels-Alder **II-20** avec un rendement de 80%. Puis, le substituant vinylique est introduit *via* l'addition de bromure de vinylmagnésium catalysée par des sels de cuivre (I) pour fournir le produit **II-21**. Les deux nouveaux centres stéréogènes sont générés avec une grande diastéréosélectivité probablement du fait que l'addition conjuguée et la protonation de l'énolate s'effectuent sur la face convexe β qui est la face la moins encombrée de la molécule (figure 40).

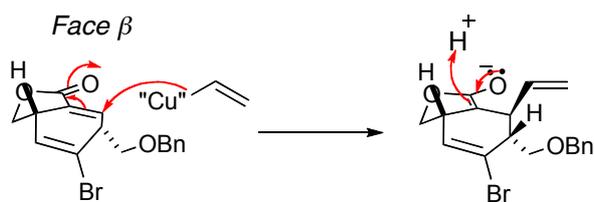


Figure 40

Le produit vinylique **II-21** est débénylé par un complexe chlorure de bore-sulfure de diméthyle, puis l'alcool primaire obtenu est oxydé en aldéhyde **II-22** avec du periodinane de Dess-Martin; aucun signe de migration de double liaison dans un système conjugué avec le groupement carbonyle n'a été détecté. L'aldéhyde est mis en réaction avec du bromure de vinylmagnésium de manière à générer un mélange d'alcools diastéréomères **II-23** qui est engagé directement dans une réaction de fermeture de cycle par métathèse pour donner **II-24** avec un rendement de 69%. A ce stade, comme le produit cyclisé **II-24** manque de fonctionnalités pour effectuer une élaboration efficace du tricycle DEF, une métathèse ènyne a été imaginée comme alternative (schéma 86).

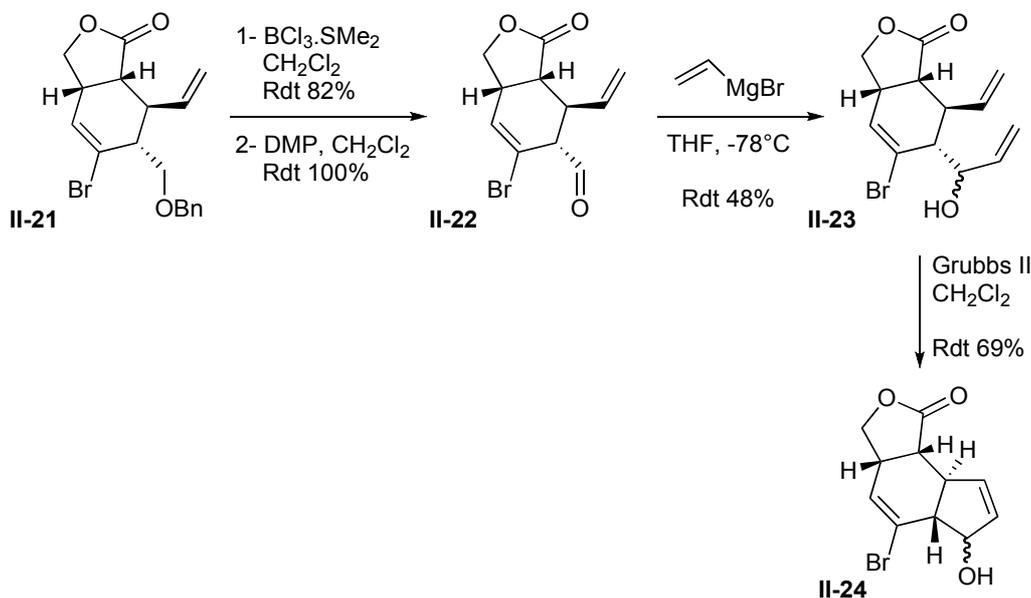


Schéma 86

L'aldéhyde **II-22** a été traité par bromure de propynylmagnésium pour générer l'alcool propargylique **II-25** avec un rapport de diastéréomères 2,5:1 et un rendement de 76% (schéma 87). Quantitativement, l'alcool est protégé sous forme d'éther silylé **II-26**, qui est ensuite engagé dans

une réaction de métathèse enyne dans le toluène à reflux, en présence du catalyseur de Grubbs II pour donner le bicycle BC **II-27**.

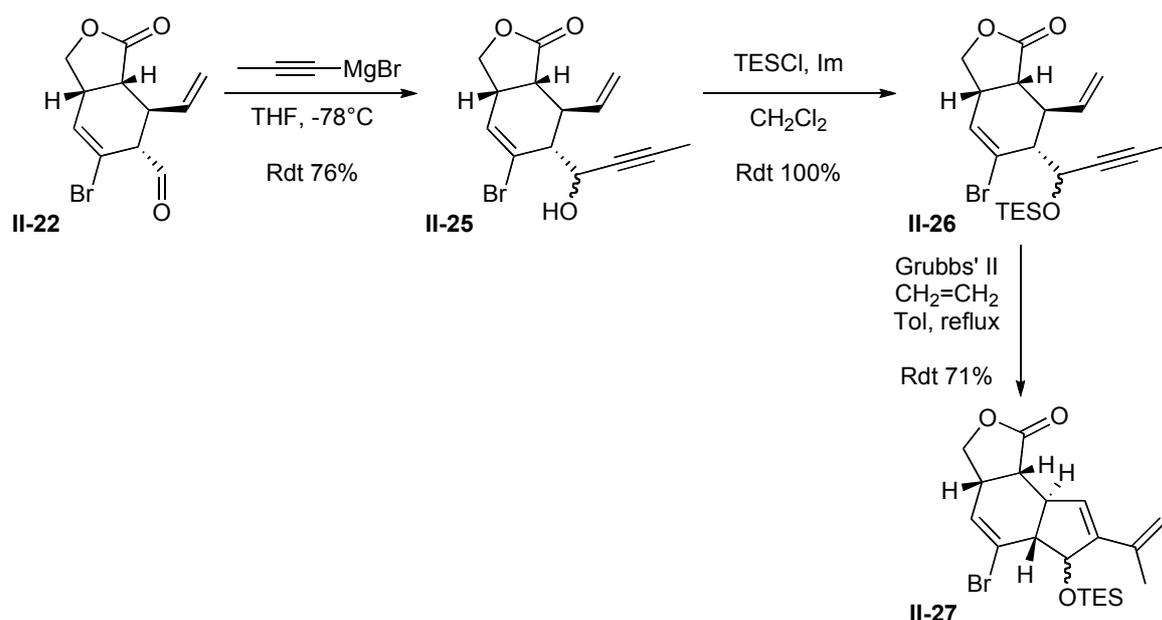


Schéma 87

Le cycle C de l'acide hexacyclinique étant dépourvu de groupement hydroxyle secondaire, donc des études ont été menées en vue de déshydroxyler ce précurseur de cycle C. Les auteurs se sont orientés vers une étude à un stade préliminaire, c'est à dire sur l'intermédiaire **II-25** et non pas sur le produit **II-27** déjà cyclisé par métathèse enyne : celui-ci trop fonctionnalisé présenterait des incompatibilités au vu des méthodes envisagées pour cette déshydroxylation. Une complexation par du $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ dans les conditions de Nicholas permet de masquer la triple liaison et ainsi éviter toute réaction secondaire avec la triple liaison lors de la déshydroxylation. Un traitement au TFA puis une réduction avec du borohydure de sodium permet d'avoir le produit méthylénique réduit (schéma 88). Il restait ensuite à décomplexer la triple liaison par une oxydation au $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ et finalement, le produit acétylénique **II-28** est récupéré avec 37% de rendement global. La réaction de métathèse enyne a néanmoins été testée et le produit **II-29** escompté a été récupéré accompagné par un sous-produit **II-30**.

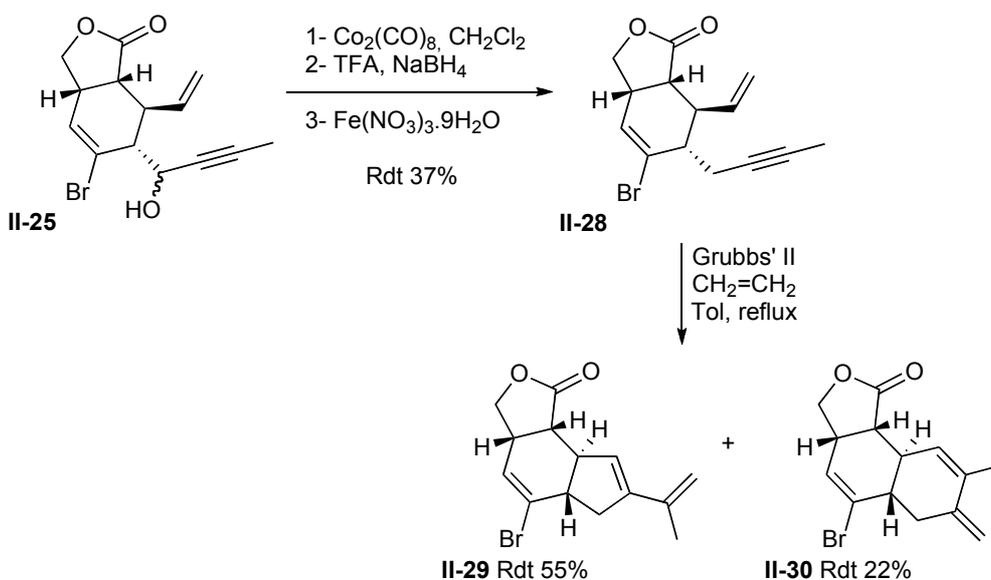


Schéma 88

La formation du produit **II-29** est issue de l'une des deux possibilités reportées sur la figure 41. Dans la première possibilité, le carbène se forme d'abord sur la double liaison pour donner **IIb** et il s'ensuit une cyclisation sur la triple liaison qui conduit à **IIIb**. Alternativement, le catalyseur réagit avec la triple liaison pour conduire à **IIc** de manière régiosélective vers le milieu du cycle avant la cyclisation avec la double liaison qui donne **IIIc**. Egalement, deux autres mécanismes sont plausibles pour expliquer la formation du sous-produit **II-30**. La première voie commence par réaction du catalyseur sur la double liaison puis sur la triple liaison pour donner l'intermédiaire métallocycle **IIIa** très tendu,⁶⁵ c'est pour cela que cette possibilité ne semble pas très plausible. Dans la quatrième possibilité, le catalyseur réagit préférentiellement avec la triple liaison et de manière régiosélective donnant **IIId**, le ruthénium se plaçant proche du méthyle avant de réagir avec la double liaison pour fournir **IIIId**.

⁶⁵ Sashuk, V.; Grela, K. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *257*, 59-66.

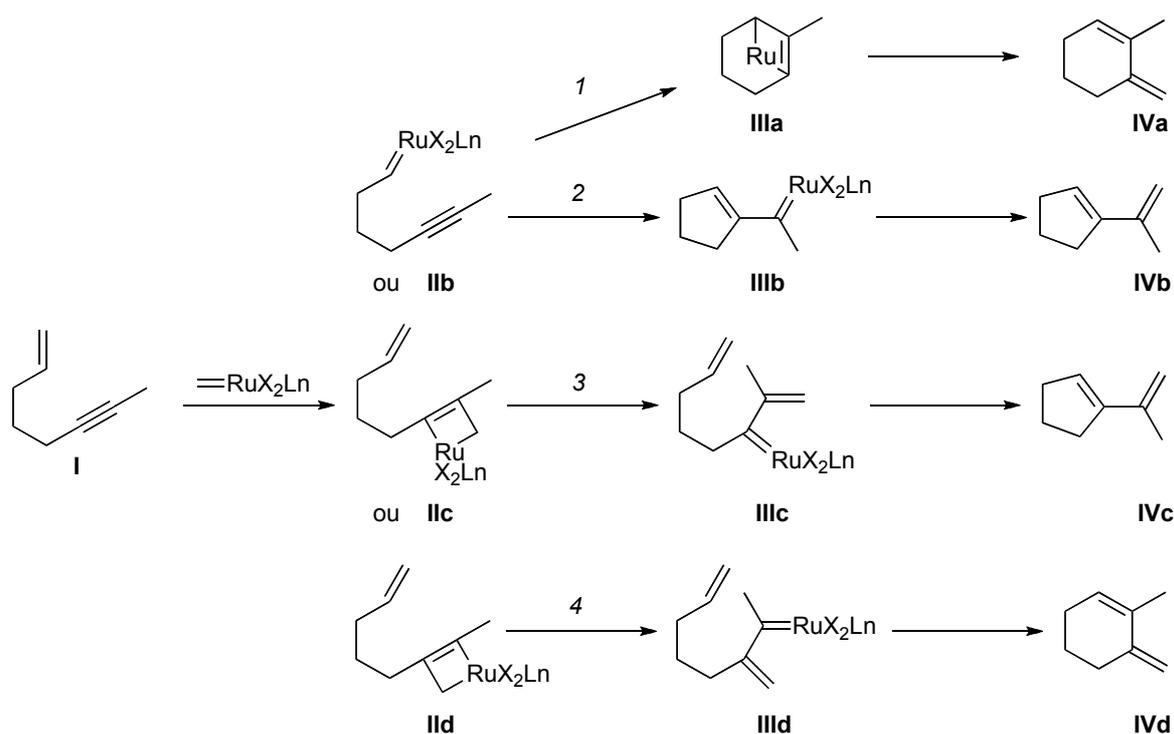


Figure 41

Il est possible que le produit unique **II-27** provenant de la cyclisation par métathèse de **II-26** soit encombré stériquement par le groupement silyléther et ainsi force le catalyseur à réagir selon un mode ène-puis-yne. Si le substituant silyléther n'est pas là, un mode yne-puis-ène semble entrer en compétition et ainsi **II-29** et **II-30** sont formés. Une autre explication peut-être proposée par une complexation de l'atome d'oxygène du groupement silyléther sur le ruthénium, ce qui conduirait à une formation régiosélective de l'intermédiaire **IIIc** puis au produit **II-27**.⁶⁶ Ainsi sans le substituant silyléther, il n'y aurait aucun contrôle et un mélange des deux produits serait obtenu.

A cause du faible rendement obtenu lors de la déshydroxylation lors de la réaction de Nicholas et également du mélange obtenu lors de la métathèse ènyne, les auteurs ont préféré travailler sur la formation du cycle A en partant du composé **II-21** (schéma 89).

La synthèse commence par une réduction au DIBAL-H de la lactone **II-21** pour donner le lactol **II-31** sous forme d'un seul diastéréomère dont la configuration fut confirmée par diffraction des rayons X. Par action de 1,2-éthanedithiol en présence du tétrachlorure de titane, le produit **II-32** est isolé avec un rendement de 79% puis engagé dans une réaction d'oxydation de l'alcool primaire pour donner l'aldéhyde **II-33**. Il est intéressant de noter que ces conditions ont permis d'oxyder

⁶⁶ Niethé A.; Fischer, D.; Blechert, S. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 3088-3093.

l'alcool sans isomérisation de la double liaison en système conjugué. L'alcool secondaire **II-34** est isolé après addition de bromure de vinylmagnésium sur l'aldéhyde et cette addition est diastéréosélective avec un rapport 30:1 en faveur du produit Felkin-Ahn (schéma 89). La configuration du centre créé par cette addition est celle requise pour la poursuite de la synthèse.

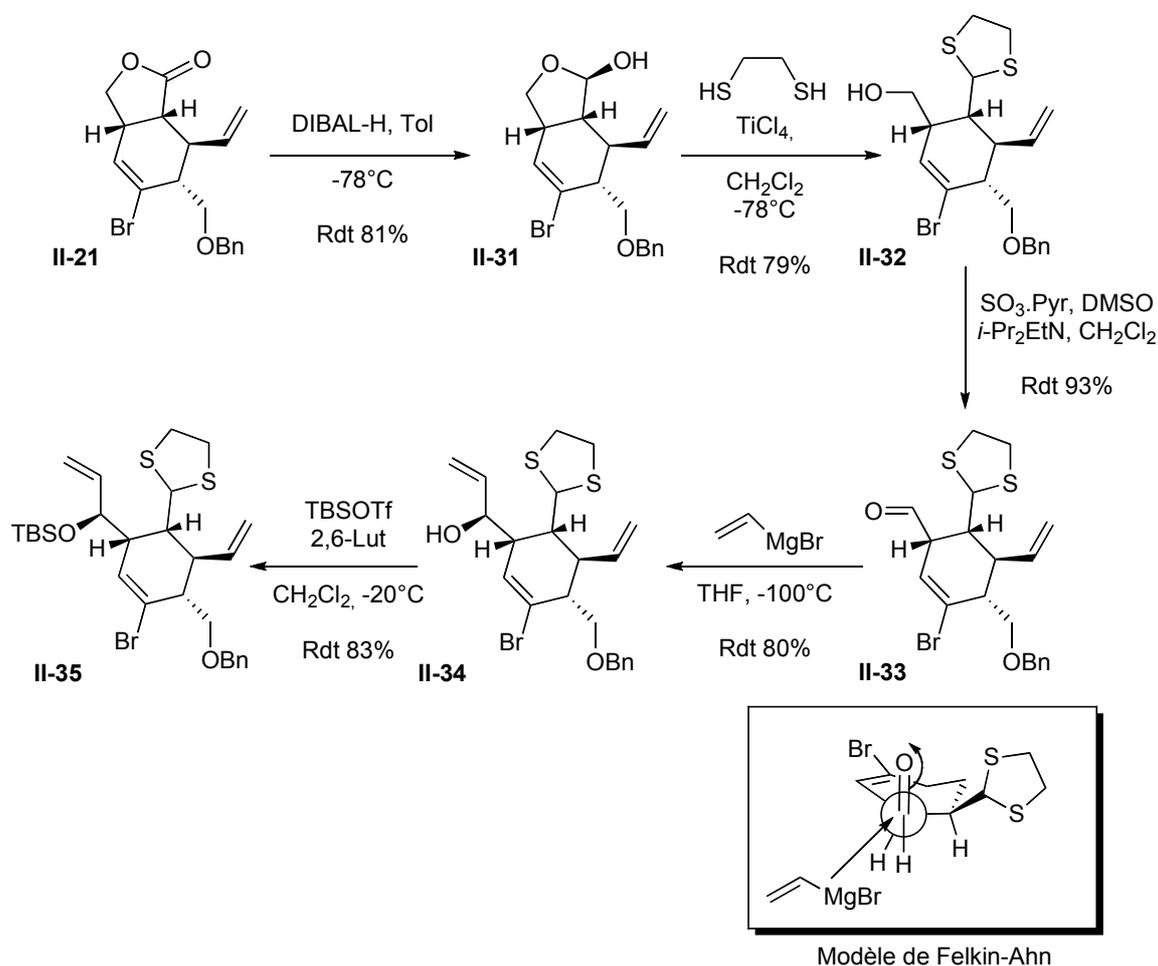


Schéma 89

Après protection de l'alcool secondaire **II-34** sous forme d'éther silylé **II-35**, plusieurs agents oxydants ont été testés pour transformer la fonction dithiolane en aldéhyde **II-36** et finalement la combinaison MeI, Ag₂CO₃, MeCN/H₂O a été retenue. L'aldéhyde **II-36** obtenu, il ne restait plus qu'à effectuer la cyclisation du cycle A. Après optimisation des conditions réactionnelles, l'iodure de samarium et un mélange HMPA/H₂O ont été retenus, et un rendement de 59% en produit **II-37** a été obtenu ainsi que 6% de dimère.^{67,68} L'alcool **II-37** formé a ensuite été protégé (schéma 90).

⁶⁷ a) Grové, J. J.; Holzapfel, C. W.; Williams, D. B. G. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1305-1308. b) Grové, J. J.; Holzapfel, C. W.; Williams, D. B. G. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5817-5820.

⁶⁸ Hasegawa, E.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5008-5010.

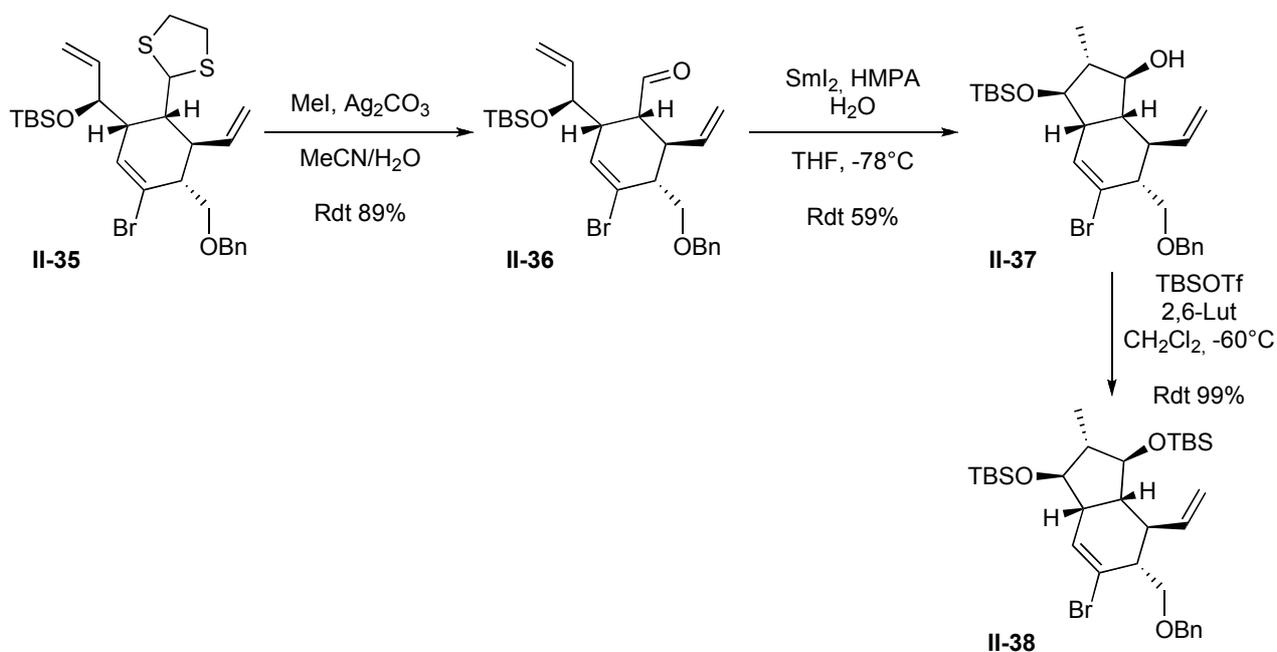


Schéma 90

Après formation du bicyclic AB et confirmation de la structure par diffraction aux rayons X, l'étude de la formation du cycle C a pu être envisagée. Après débenzylation du composé **II-38**, une oxydation quantitative au moyen de périodinate de Dess-Martin permet d'avoir l'aldéhyde **II-39** qui est directement engagé dans la réaction d'addition de bromure de propynylmagnésium. Le mélange 4:1 de deux diastéréomères **II-40** et **II-40'** a été séparé (schéma 91).

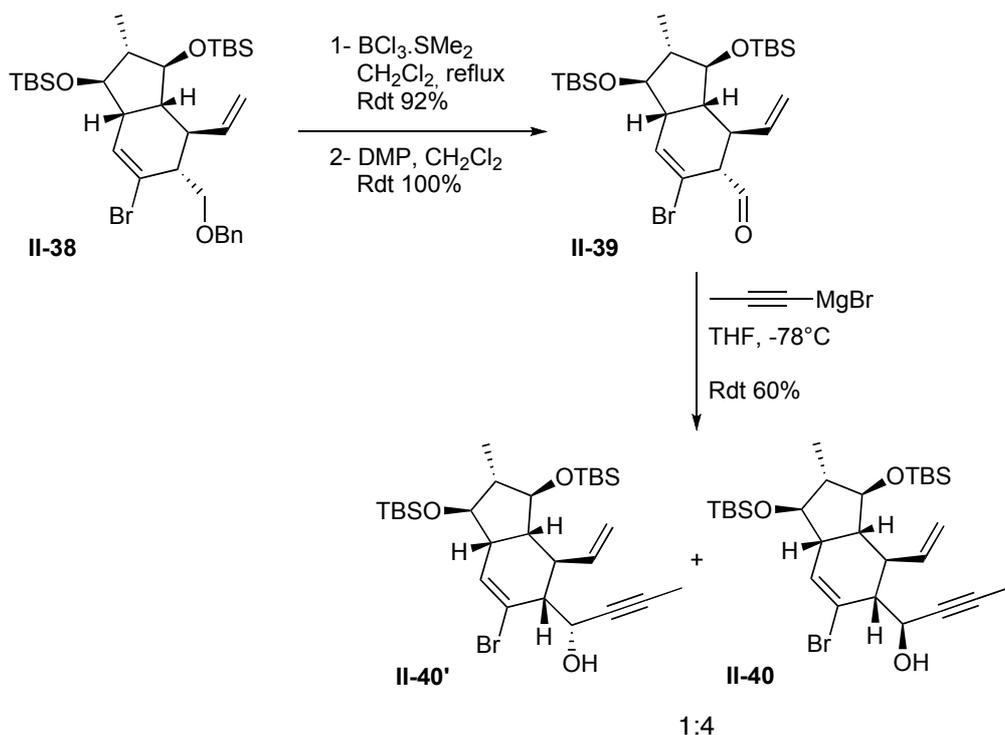


Schéma 91

L'alcool diastéréomère majoritaire **II-40** est protégé par un TMS pour donner **II-41** qui est mis en réaction de métathèse ènyne (schéma 92). Malheureusement, le cycle à six chaînons **II-42** a été isolé, cycle analogue à celui obtenu auparavant (**II-30**). Ceci prouve bien que ce n'est pas l'éther silylé qui rend la réaction régiosélective quand au positionnement du ruthénium et la formation du cycle à cinq chaînons comme il avait été suggéré auparavant. A ce stade aucune proposition n'a pu être émise pour expliquer ce résultat.

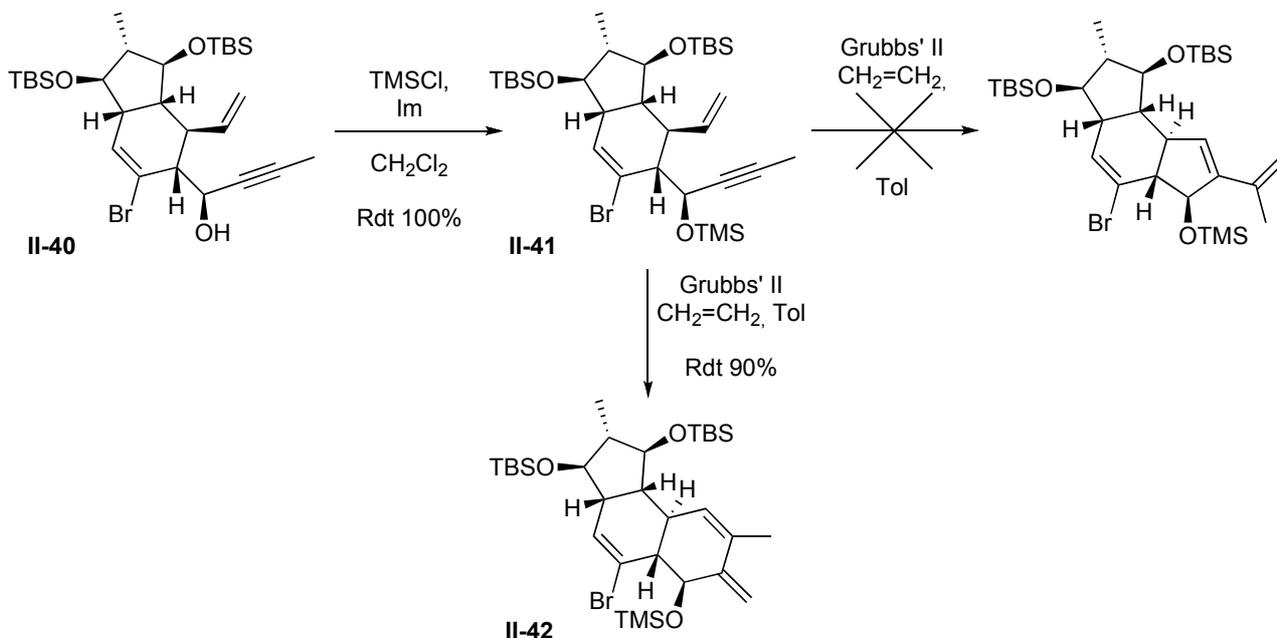


Schéma 92

Après cet échec, une ultime tentative a quand même été entreprise, utilisant une simple fermeture de cycle par métathèse qui avait déjà fonctionné pour la préparation du produit **II-24** (schéma 93).

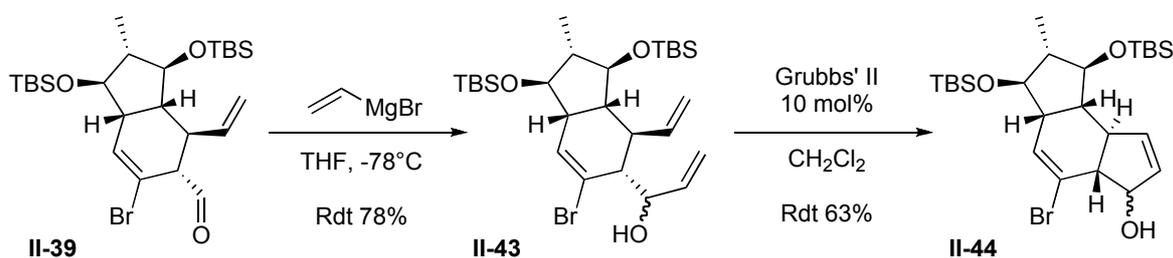


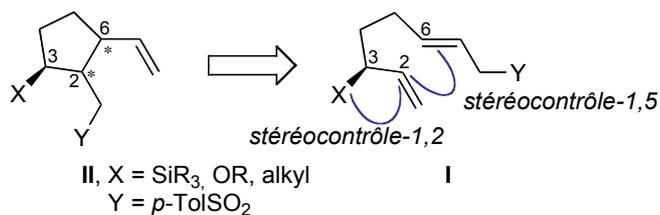
Schéma 93

Le composé **II-39** est donc mis en présence de bromure de vinylmagnésium; il en résulte l'alcool secondaire **II-43** sous forme d'un mélange de diastéréomères qui n'ont pas été séparés. Puis la réaction de métathèse cyclisante a cette fois-ci permit d'isoler le tricyclic **II-44**.

Après toutes ces péripéties, Clarke et son équipe ont pu obtenir le tricyclic ABC de l'acide hexacyclinique en série racémique, avec tous les centres stéréogènes stéréocontrôlés.

3. L'approche de Y. Landais concernant le tricycle ABC

Les cycles à 5 chaînons polysubstitués de manière énantio- ou diastéréosélective constituent des blocs de construction présents dans de nombreux produits naturels comme par exemple les cycles A du FR182877 et de l'acide hexacyclinique. Le groupe de Y. Landais a développé une méthodologie qui pourrait permettre la construction de cycles à 5 chaînons par cyclisation radicalaire 5-*exo*-trig de manière stéréocontrôlée.⁶⁹



Cyclisation 5-*exo*-trig de 1,6-heptadiènes chiraux

Figure 42

Dans la littérature, des cycles à 5 chaînons polysubstitués de type **II** ont été générés par cyclisation radicalaire 5-*exo*-trig de dérivés 1,6-diènes **I**. L'idée était basée sur la formation d'un radical tosylé qui va s'additionner sur une double liaison terminale, suivie d'une cyclisation 5-*exo*-trig puis d'une β -fragmentation qui permet la formation d'une oléfine terminale et ainsi la régénération d'un radical tosylé qui pourra propager la séquence radicalaire. Cette approche mène dans des conditions douces, à des motifs de cycles à 5 chaînons avec création de deux centres stéréogènes contigus. Généralement, un excellent degré de stéréocontrôle-1,2 est observé avec des systèmes munis de substituants en position allylique C3 comme pour le composé **I** sur la figure 42. Il a également été montré dans le groupe de Y. Landais et dans d'autres groupes que la présence d'un substituant silylé encombré stériquement sur un centre stéréogène peut générer un haut niveau de stéréocontrôle. La présence d'un groupement silylé encombré sur une chaîne va diminuer le nombre de conformations réactives à l'état de transition ce qui pourra induire un contrôle-1,2 et 1,5, conduisant à un haut degré de transfert de chiralité.

Les cyclisations 5-*exo*-trig de dérivés allylsilanes ont été menées en utilisant des précurseurs de type **II-45** et **II-47** ayant respectivement un ou deux centres stéréogènes. Finalement, les

⁶⁹ 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.

meilleurs résultats ont été obtenus en initiant les radicaux par irradiation, conditions reportées dans le schéma 94, avec deux centres stéréogènes créés de manière totalement contrôlée.

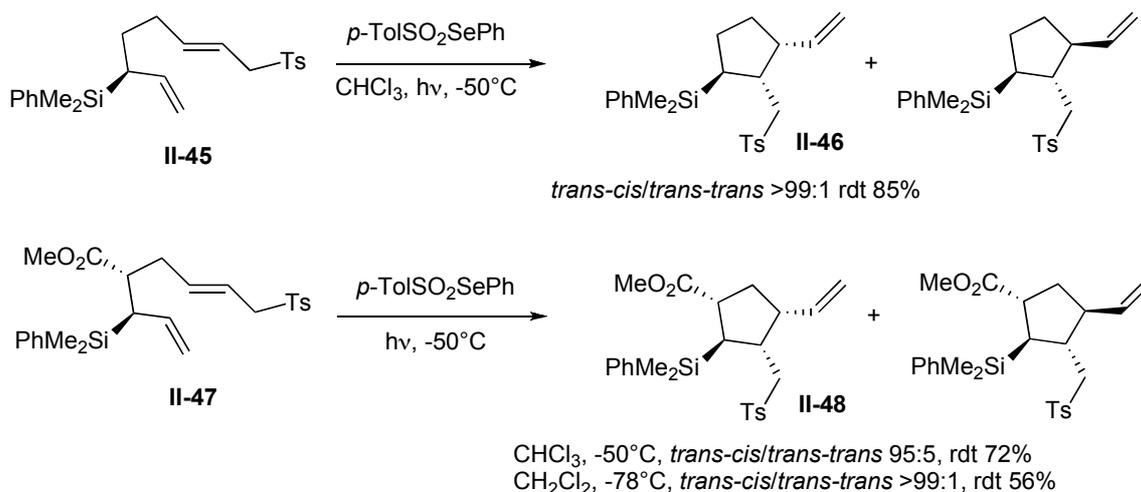


Schéma 94

Ensuite, des cyclisations 5-*exo*-trig de dérivés différemment substitués en position allylique ont été menées et il est aisé de comprendre qu'au vu de ces résultats, plus l'encombrement stérique est important en position allylique, par exemple avec un *tert*-butyle, plus le contrôle 1,2 semble prédominer et d'excellents rapports diastéréomériques sont observés (schéma 95).

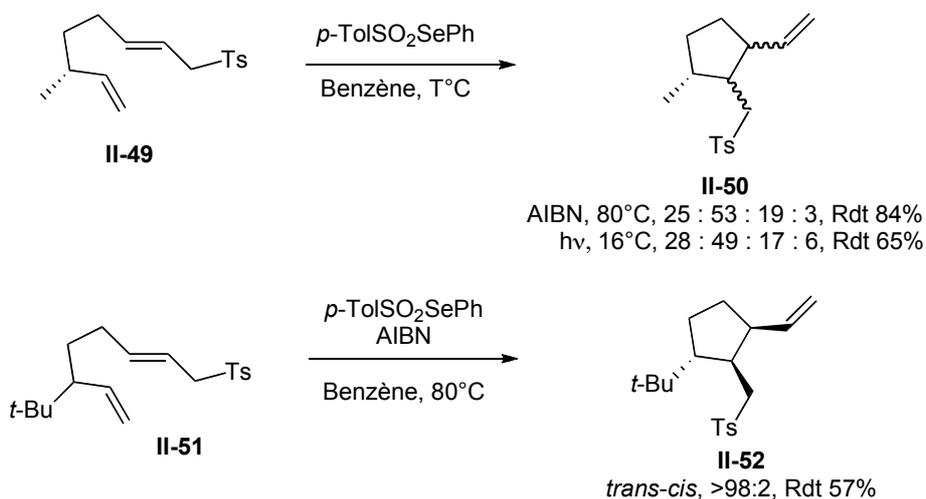


Schéma 95

Cette réaction a également été étudiée avec la position allylique substituée par des fonctions oxygénées. Une diastéréosélectivité modeste de 73:27 a été relevée dans le cas d'un alcool allylique et curieusement ici le diastéréomère *cis-cis* II-54 est majoritaire. L'alcool allylique est maintenant

muni d'un groupement protecteur silylé **II-55**, il fournit le produit cyclisé **II-56** avec cette fois-ci un rapport diastéréomérique excellent >95:5 en faveur toujours du diastéréomère *cis-cis* (schéma 96).

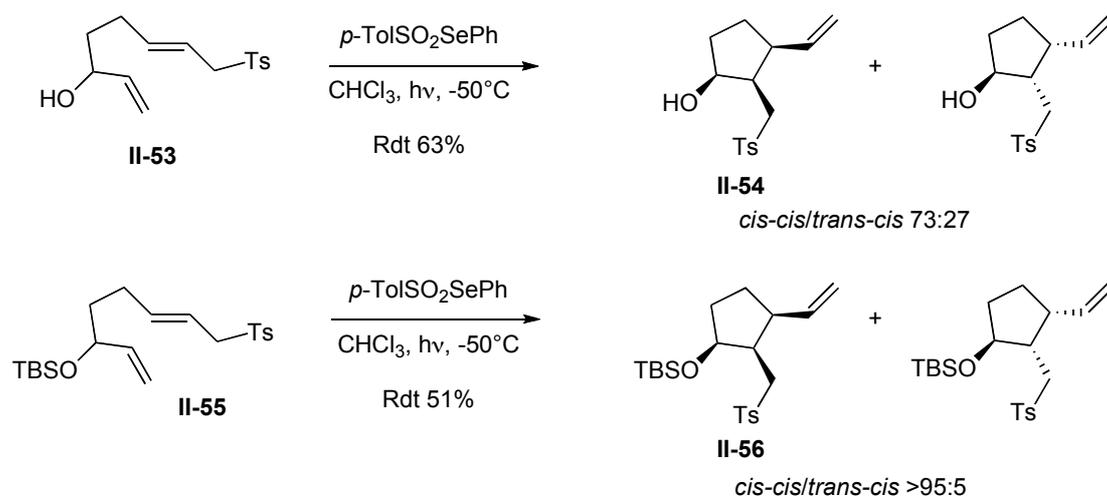


Schéma 96

Ces résultats en série alkoxy sont intéressants puisque la stéréochimie obtenue est complémentaire de celle observée en série silylé.

Après donc avoir montré la faisabilité d'une cyclisation 5-*exo*-trig radicalaire avec obtention d'un dérivé cyclopentène trisubstitué possédant la géométrie *trans-cis* dans le cas des précurseurs silylés en position allylique **II-45** et **II-47**, la synthèse du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique, qui possède ce motif à la jonction des cycles A et B, a été entreprise. La figure 43 ci-dessous représente le schéma de rétrosynthèse envisagé pour cette synthèse.

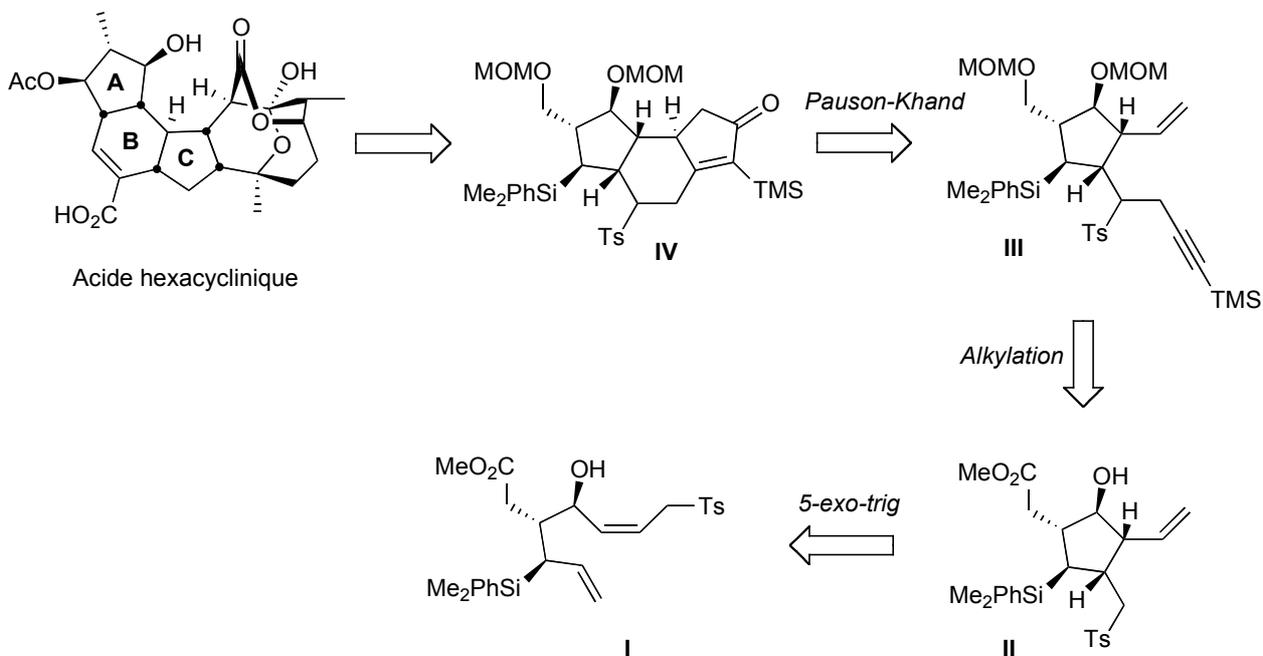


Figure 43

La réaction de Pauson-Khand permettrait de fermer le cycle B et par la même occasion de générer une cyclopenténone précurseur du cycle C. L'ène-yne **III** serait à priori aisément obtenue par une réaction d'alkylation de l'intermédiaire **II**. Ce dernier résulterait d'une cyclisation radicalaire 5-*exo-trig* effectuée sur le 1,6-diène **I**.

La synthèse du diène précurseur commence par une aldolisation entre le β -silanoester **II-57** et l'aldéhyde **II-58**, obtenu après trois étapes linéaires à partir du butyn-1,4-diol. Malgré la faible diastéréosélectivité de la réaction, une quantité suffisante de dérivé **II-59** a pu être isolée et a permis de poursuivre la synthèse (schéma 97).

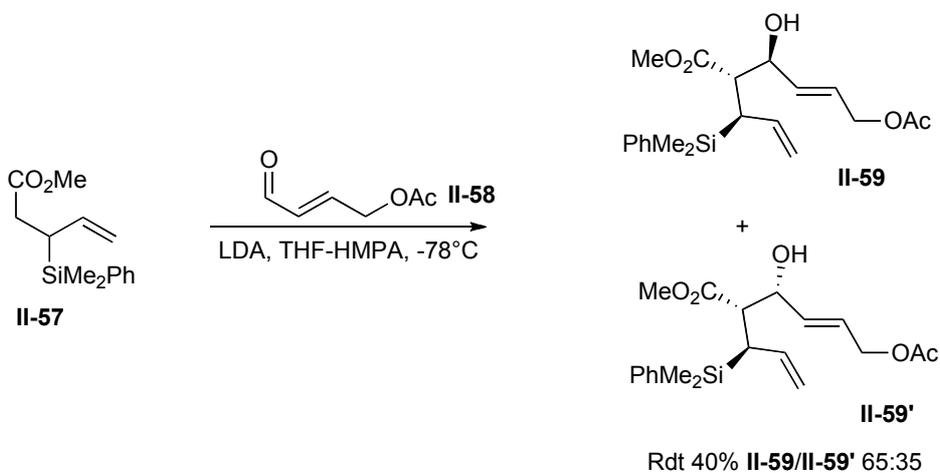


Schéma 97

L'acétate allylique **II-59** est ensuite mis en réaction de substitution allylique catalysée par $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ pour former la sulfone **II-60** avec un rendement de 94% (schéma 98). Le diène ainsi formé est engagé dans une réaction de cyclisation radicalaire 5-*exo*-trig pour conduire au composé **II-61** avec un rendement de 77% et de manière totalement stéréocontrôlée.

L'ester méthylique a été réduit en alcool primaire avec du DIBAL-H et l'alcool primaire généré ainsi que l'alcool secondaire ont été protégés sous forme d'éther de méthoxyméthyle. Enfin, une réaction d'alkylation permet d'installer la triple liaison nécessaire à la réaction de Pauson-Khand, qui conduit à l'intermédiaire tricycle ABC **II-63** avec un rendement de 74% pour la dernière étape (schéma 98).

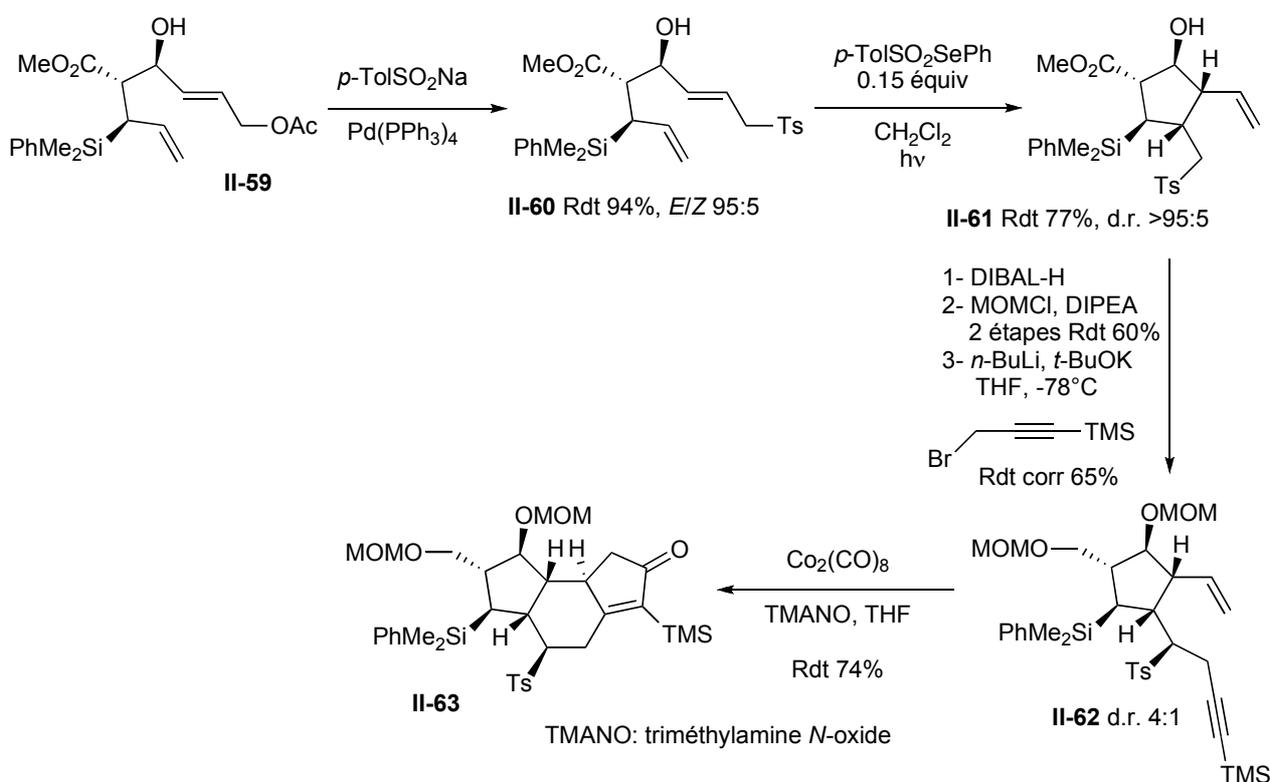


Schéma 98

Une synthèse racémique efficace d'un tricycle ABC a ainsi été élaborée. La cyclisation radicalaire 5-*exo*-trig s'est avérée très performante et a permis d'introduire les deux centres en jonction des cycle A et B caractéristiques de l'acide hexacyclinique. Cependant ce tricycle ne constitue qu'une ébauche du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique. En effet, quelques étapes seraient nécessaires pour fonctionnaliser totalement ce tricycle. Il resterait à former la double liaison trisubstituée du cycle B, et à générer le centre asymétrique manquant à la jonction des cycles B et C.

4. L'approche de Kalesse et ses collaborateurs pour le tricycle ABC

M. Kalesse et son groupe de recherche se sont orientés vers une analyse rétrosynthétique plutôt biomimétique.⁵² En effet, bien que la biosynthèse n'ait pas été prouvée, D. A. Evans et E. Sorensen ont suspecté une réaction de Diels-Alder intramoléculaire ainsi qu'une réaction d'hétéro-Diels-Alder comme faisant partie des étapes clés de cette biosynthèse. Cependant, il a déjà été montré qu'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire sur un triène ne donnait pas la stéréochimie désirée au niveau de la jonction des cycles A et B.

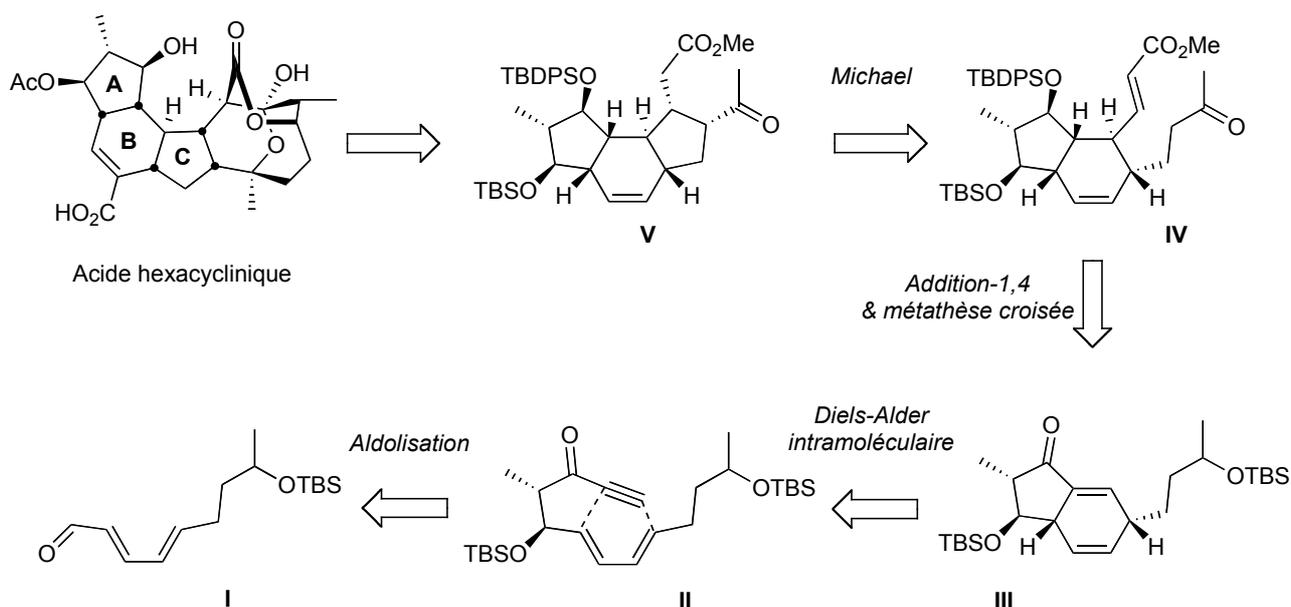


Figure 44

L'idée serait d'obtenir le tricycle **V** par une addition de Michael intramoléculaire sur le bicyclic **IV** muni de tous les centres asymétriques des cycles A et B de l'acide hexacyclique. La stéréochimie de la partie supérieure du bicyclic **IV** serait introduite par une addition-1,4 du bromure de vinyl magnésium catalysé par des sels de cuivre sur la cétone α,β -insaturée **III**, suivie d'une métathèse croisée sur ce substituant vinylique ainsi installé. L'intermédiaire **III** quant à lui serait préparé par réaction de Diels-Alder intramoléculaire sur la diényne **II** obtenue après une aldolisation d'Evans effectuée sur l'aldéhyde insaturé **I** (figure 44).

Cette synthèse commence donc par la protection de l'alcool secondaire racémique **II-64** sous forme d'éther silylé, puis une ozonolyse fournit l'aldéhyde **II-65** qui va ensuite subir une homologation par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons suivie d'une réduction de l'ester en

alcool primaire avec de l'hydrure de diisobutylaluminium, puis une oxydation en aldéhyde par MnO_2 . L'aldéhyde insaturé **II-66** ainsi produit est engagé dans une réaction d'aldolisation d'Evans avec la (*S*)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone en présence de triflate de dibutylbore. L'aldol obtenu est transformé en amide de Weinreb **II-67**, et l'alcool secondaire est protégé, puis l'amide de Weinreb est réduit en aldéhyde. Du bromure d'éthynylmagnésium est ensuite additionné sur l'aldéhyde, puis l'adduit alcool secondaire est oxydé en diénynone **II-68** avec du periodinane de Dess-Martin (schéma 99).

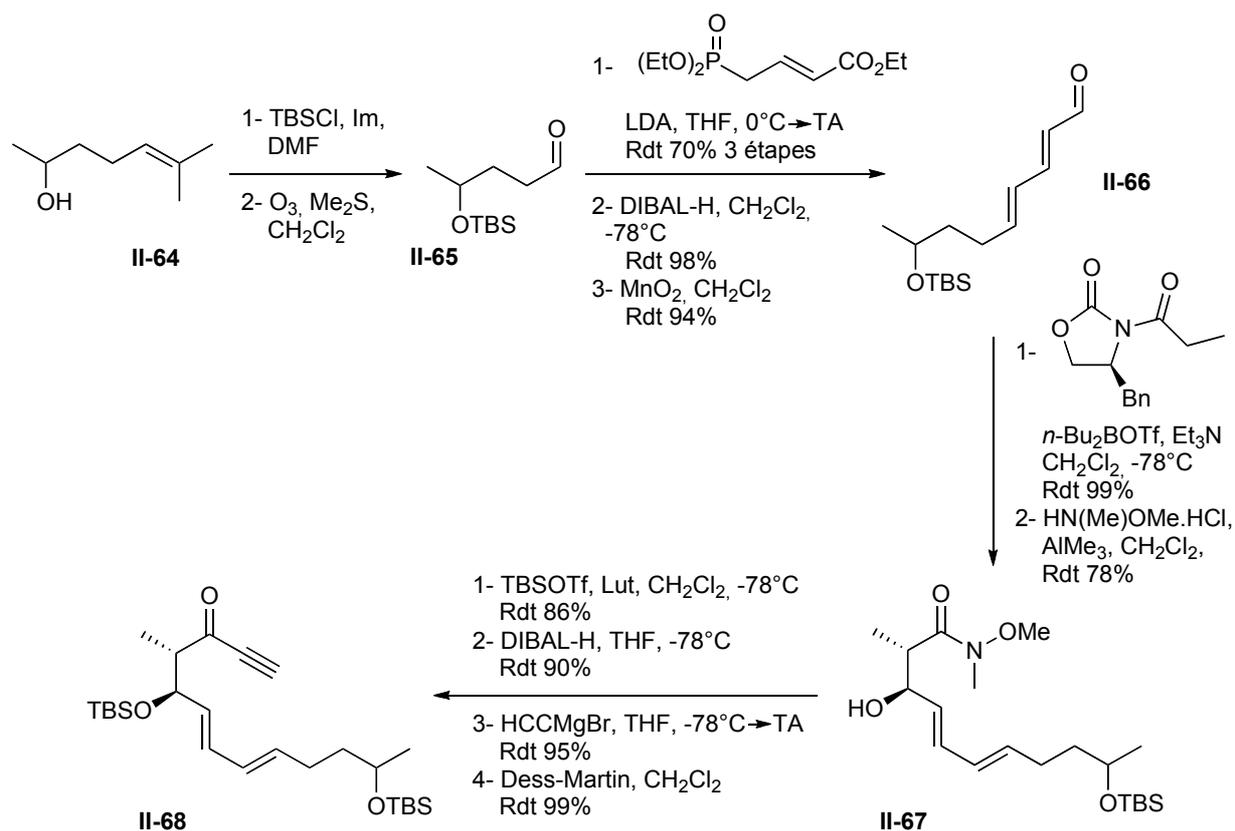


Schéma 99

Le précurseur pour la réaction de Diels-Alder intramoléculaire est ainsi disponible. L'adduit attendu **II-69** est obtenu avec un rendement de 78% avec la stéréochimie requise (figure 45). Deux conformations réactives du diène par rapport à l'acétylène sont possibles. En fait un contrôle a lieu à cause d'une contrainte allylique-1,3 entre le groupement OTBS et le diène, ce qui est visible aisément en représentation de Newman et défavorise l'état de transition menant au diastéréomère **II-69'**.

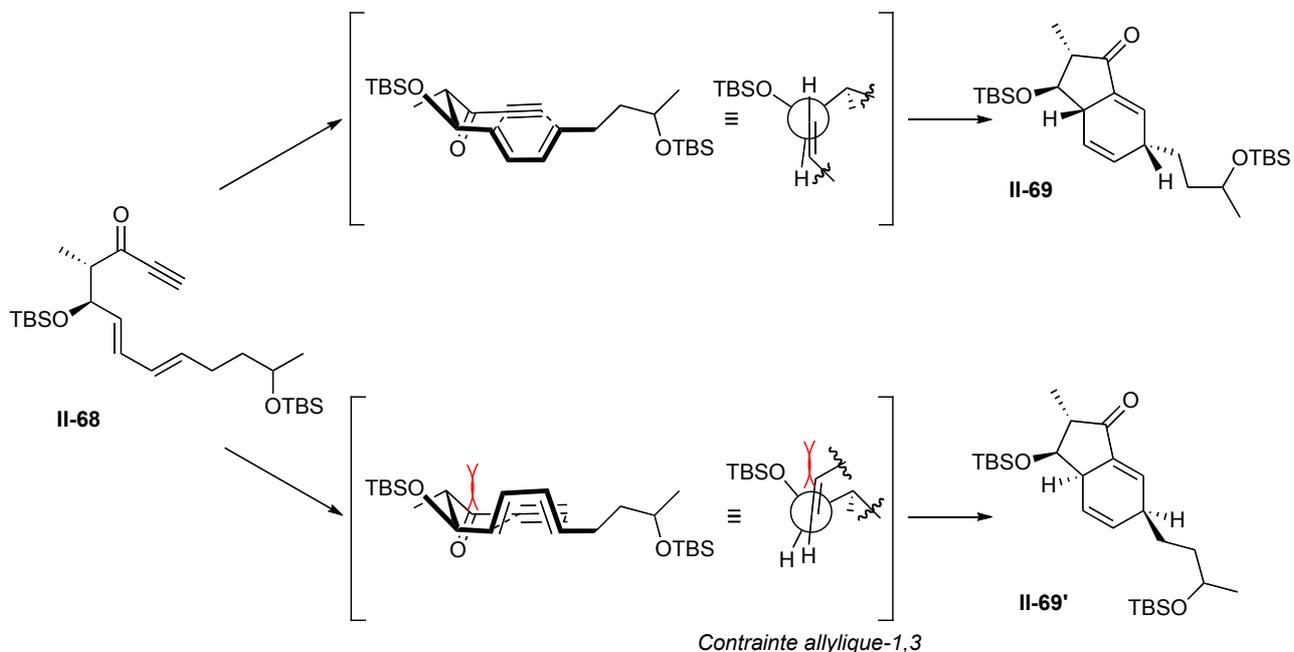


Figure 45

La cétone α,β -insaturée **II-69** est soumise à une addition-1,4 d'un groupement vinyle catalysée par des sels de cuivre. L'addition en position-1,4 s'effectue sur la face convexe de la molécule comme dans le cas de la synthèse de P. A. Clarke pour conduire après traitement au produit **II-70** (schéma 100).

La synthèse se poursuit avec la réduction de la cétone **II-70** avec de l'hydruide de lithium aluminium à -100°C , et de par l'architecture de cet intermédiaire, cette réduction est diastéréosélective avec un rapport $>20:1$. L'oléfine terminale **II-71** est ensuite engagée dans une métathèse croisée avec de l'acrylate de méthyle, puis l'alcool secondaire est protégé sous forme d'éther silylé TBDPS. Ensuite, une déprotection sélective en milieu acide a lieu sur l'éther silylé de la chaîne latérale, et l'alcool résultant est ensuite oxydé pour conduire à la cétone **II-72**.

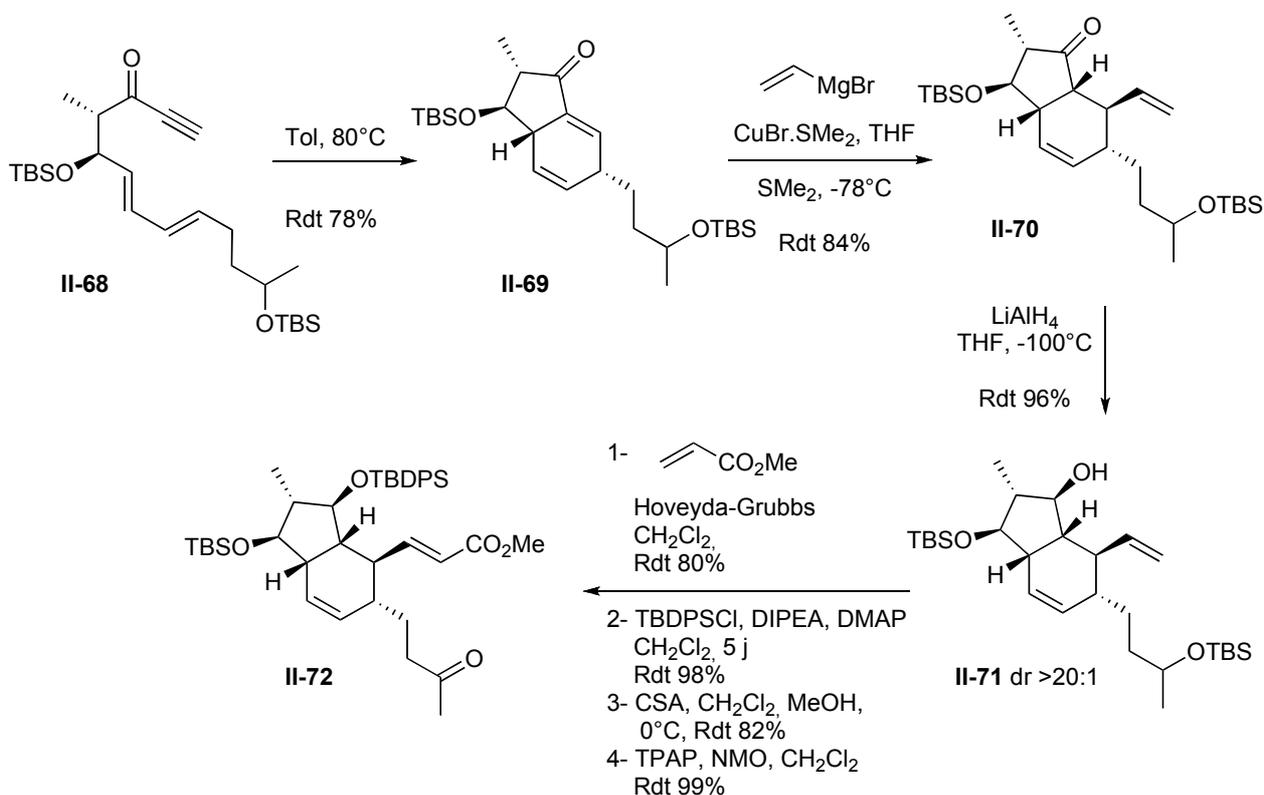


Schéma 100

Le bicyclic **II-72** est finalement engagé en réaction avec du iodotriméthylsilane et de l'héxaméthylsilazane (schéma 101). La réaction étant ainsi sous contrôle thermodynamique, l'éther d'énol silylé interne est généré et spontanément l'adduit cyclobutane **II-73** se forme. Quatre diastéréomères sont présents au niveau du cyclobutane; cependant ils possèdent tous la stéréochimie attendue au niveau de la jonction avec le cycle C et ceci peut-être justifié par l'état de transition proposé pour cette réaction de Michael (schéma 101). L'intermédiaire cyclobutane **II-73**, possédant toujours son éther silylé, est ensuite mis en réaction avec du TBAF dans du THF pour finalement établir le tricycle ABC de l'acide hexacyclinique en série optiquement active.⁷⁰ Il comporte les fonctionnalités présentes sur le produit naturel hormis la double liaison trisubstituée par une fonction acide carboxylique au niveau du cycle B. Cette synthèse est donc la plus aboutie actuellement décrite avec un rendement globale de 9.9%.

⁷⁰ Stelmakh, A.; Stellfeld, T.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3485-3488.

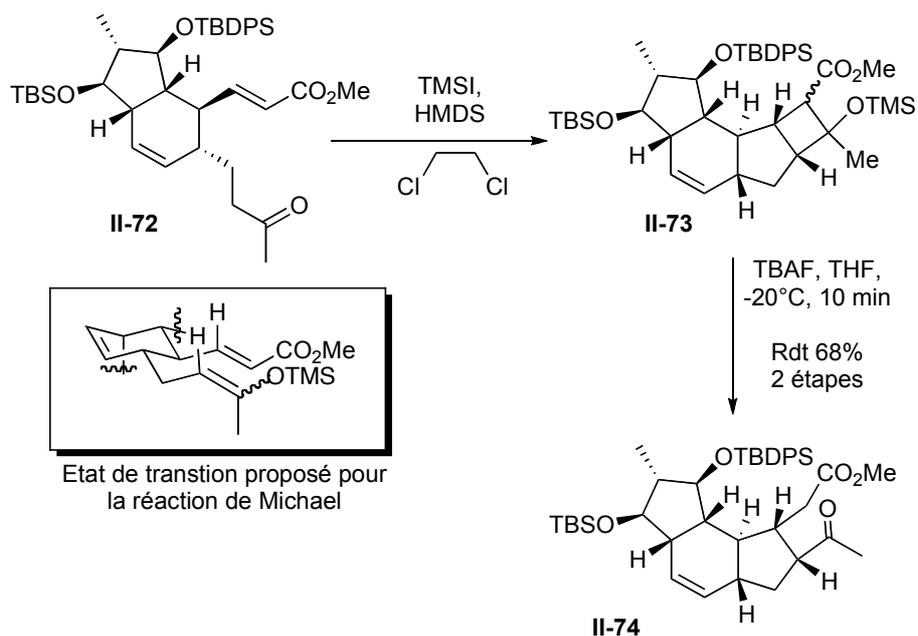


Schéma 101

III- Précédents effectués au laboratoire

Sur la figure 46 est représentée la rétrosynthèse imaginée au laboratoire pour accéder à l'acide hexacyclinique. Il est envisagé de former le tricycle DEF à partir d'un précurseur de tricycle ABC évolué. Cette stratégie serait similaire à celle proposée par Clarke pour sa synthèse totale. Effectivement deux déconnexions sont d'emblée envisagées, la première au niveau de la lactone du cycle E, et la seconde au niveau de l'éther à la jonction des cycles D et F pour donner un cycle à 9 chaînons **II**. A ce stade-là, deux autres déconnexions sont envisagables entre le cycle à 9 chaînons et le tricycle ABC, pour fournir le β -cétoester **VI** et le tricycle **V**. Ce dernier serait obtenu à partir du tricycle **VII**.

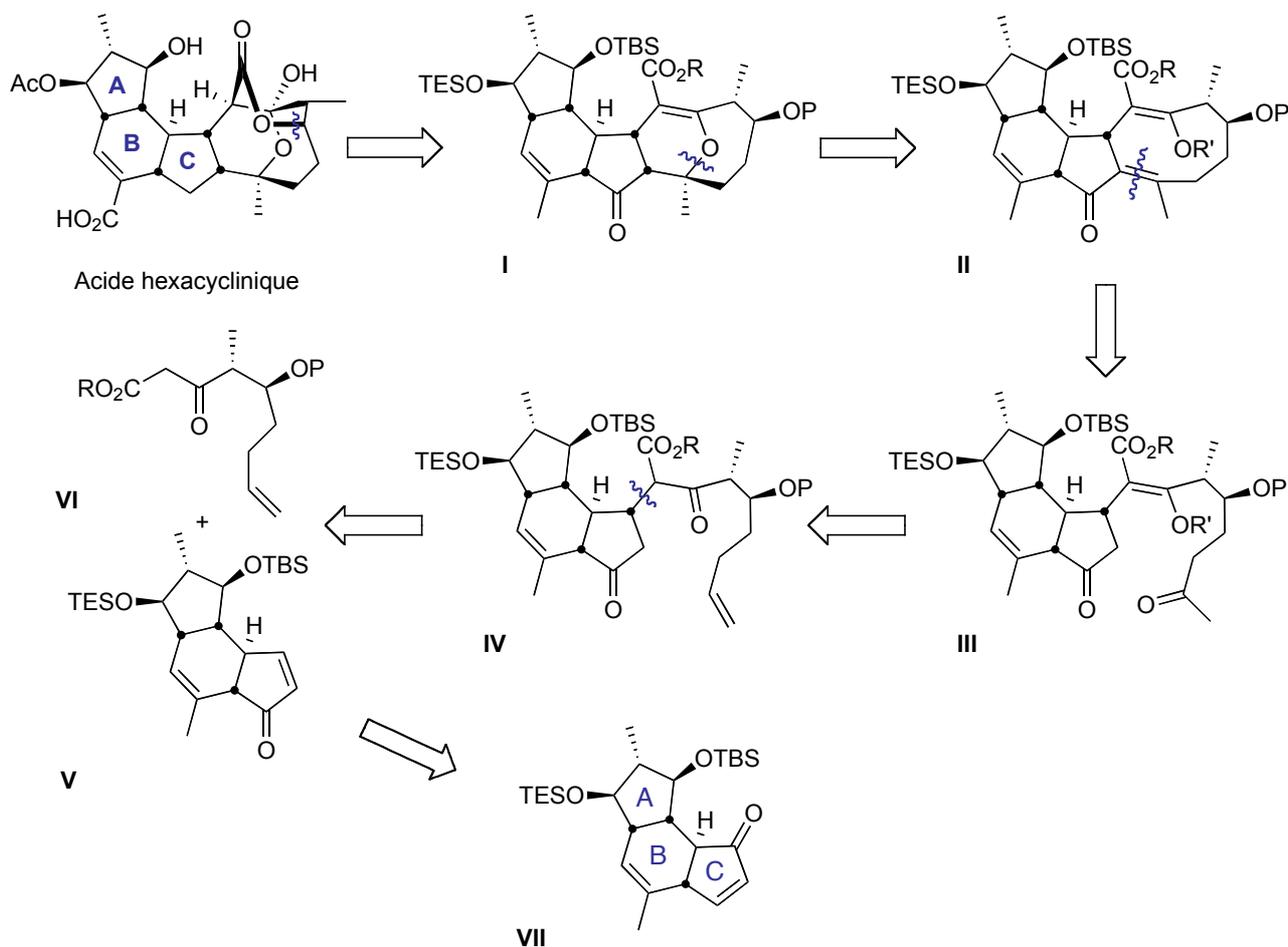


Figure 46

La rétrosynthèse de la figure 47, qui a été imaginée pour préparer le précurseur tricyclique **VII**, est convergente et repose sur une réaction de Michael diastéréosélective qui permettrait d'assembler les deux synthons précurseurs des cycles A et C.⁷¹

Quelques aménagements fonctionnels permettraient d'accéder au tricycle ABC cible à partir de la dicétone **I**. Celle-ci serait obtenue par décarboxylation du β -cétoester **II**, lui même résultat d'une rétro Diels-Alder et d'une isomérisation de la double liaison exométhylène du composé **III**. Le cycle B pourrait être fermé par une cyclisation radicalaire 6-*endo*-trig du β -cétoester du composé **IV** sur l'oléfine trisubstituée. Enfin, une réaction d'addition conjuguée intermoléculaire entre le double accepteur de Michael **VI** et l'énolate **V** permettrait l'accès au précurseur **IV**. Cette étape est déterminante pour la synthèse puisque trois centres stéréogènes sont formés lors de cette réaction. Il avait été envisagé que l'addition de l'énolate devait se faire en *anti* de l'isopropényle.

⁷¹ Funel, J. -A. Thèse de doctorat, **2004**, Ecole Polytechnique, Palaiseau.

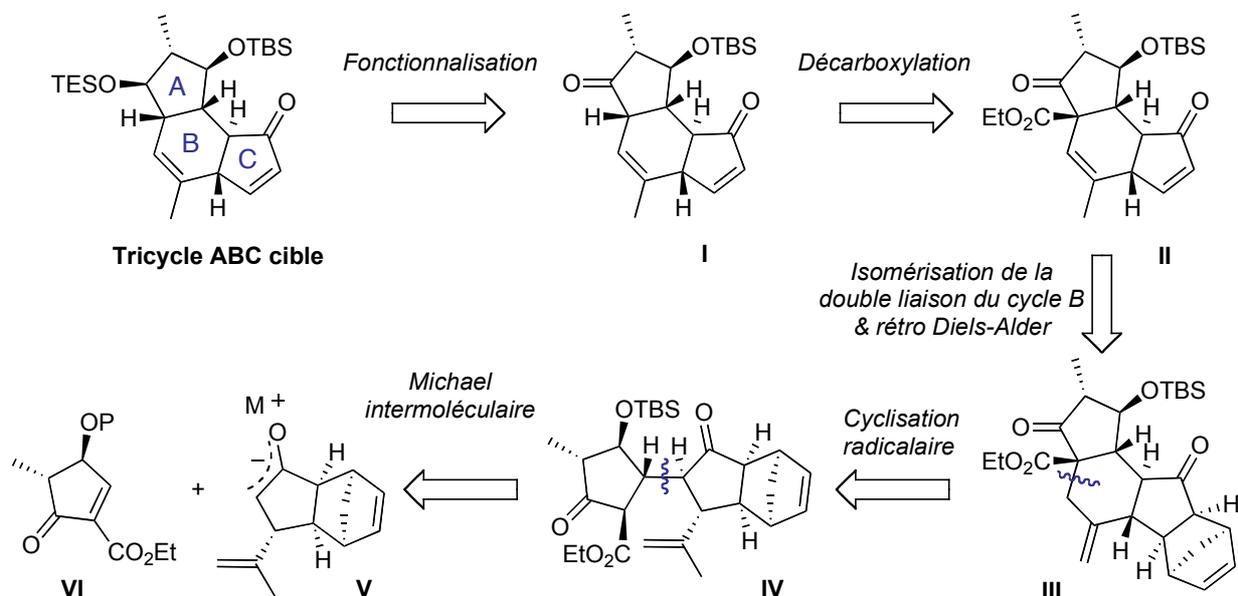


Figure 47

J. Toueg, au laboratoire, a commencé cette étude par la mise au point des conditions réactionnelles sur un modèle de double accepteur de Michael racémique désméthylé ; notamment l'acide de Lewis le plus adapté à ce système a été déterminé. Cependant, le contrôle de la sélectivité n'a pas été concluant.⁷²

L'application des conditions optimisées au système nécessaire à la synthèse a donné des résultats contrastés puisque malgré des rendements trop faibles, un seul produit, l'adduit **II-77**, a été isolé possédant la bonne stéréochimie pour deux des centres sur les trois centres stéréogènes créés. Même en utilisant cinq équivalents d'énolate **II-76**, le rendement n'a pas excédé 27%, ce qui s'est avéré insuffisant pour une étape déterminante (schéma 102).

⁷² Toueg, J. Thèse de doctorat, 2007, Ecole Polytechnique, Palaiseau.

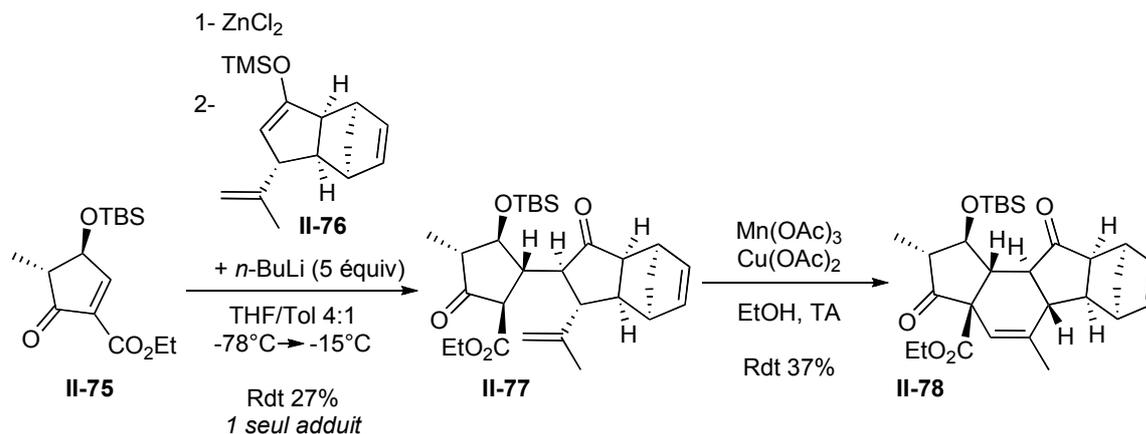


Schéma 102

L'étape suivante de cyclisation radicalaire employant de l'acétate de manganèse et de l'acétate de cuivre a été réalisée avec un rendement de 37% en produit désiré **II-78** dans des conditions non optimisées. A ce stade le Dr. Toueg a jugé que le faible rendement obtenu était dû au manque de réactivité du partenaire énolate à cause du fort encombrement stérique généré par la copule chirale. Il était donc raisonnable d'utiliser une copule chirale moins encombrée stériquement : un acétonide précurseur optiquement actif a été choisi.

Les étapes clés de la synthèse n'ont pas été remises en question. Le tricyclic ABC serait obtenu par réaction de décarboxylation de l'ester, puis une réaction d'oléfination de Corey-Winter permettrait d'obtenir la cétone α,β -insaturée sur ce cycle C. La double liaison du cycle B serait isomérisée en double liaison intracyclique et la cétone du cycle A serait réduite de manière diastéréosélective (**I**). L'intermédiaire **I** pourrait être obtenu par cyclisation radicalaire 6-endo-trig du composé **II** précurseur du bicyclic AC. Le composé **II** pourrait être obtenu par réaction d'addition conjuguée entre le double accepteur de Michael **II-75** et l'énolate énantiopur formé *in situ* par addition de *n*-BuLi sur l'éther d'énol silylé **III** (figure 48).

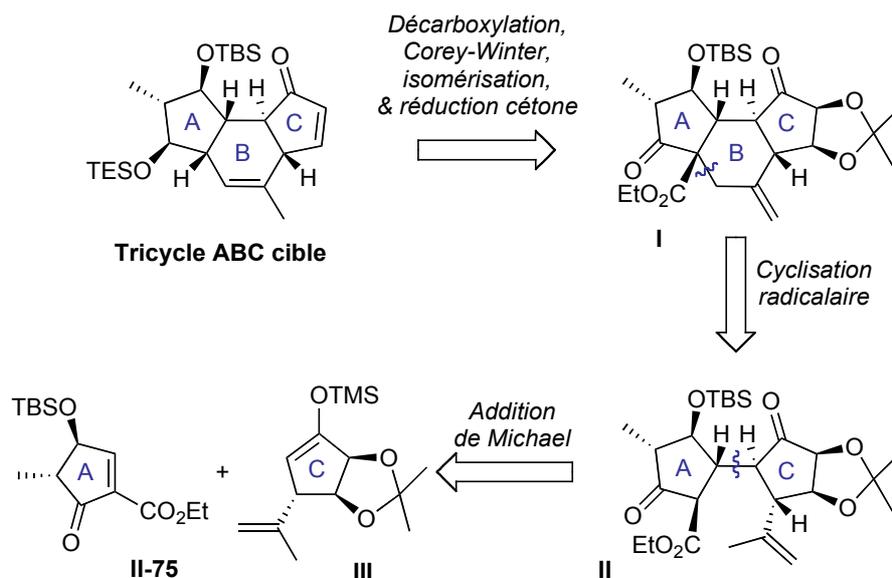


Figure 48

Les précurseurs optiquement purs obtenus, une étude a été menée par J. Toueg pour la réaction d'addition de Michael. En faisant varier les combinaisons de solvants, une tendance importante a été notée à savoir, dans l'éther éthylique comme solvant, le diastéréomère **II-80'** est majoritaire avec un rapport 7:1, alors que dans un mélange DMF/THF 4:1, le diastéréomère **II-80** nécessaire à la synthèse est majoritaire dans un rapport non reproductible de 5:1 à 7:1 (schéma 103). Ces conditions, étant les meilleures obtenues, ont été retenues et la synthèse a été ainsi poursuivie.^{72,73}

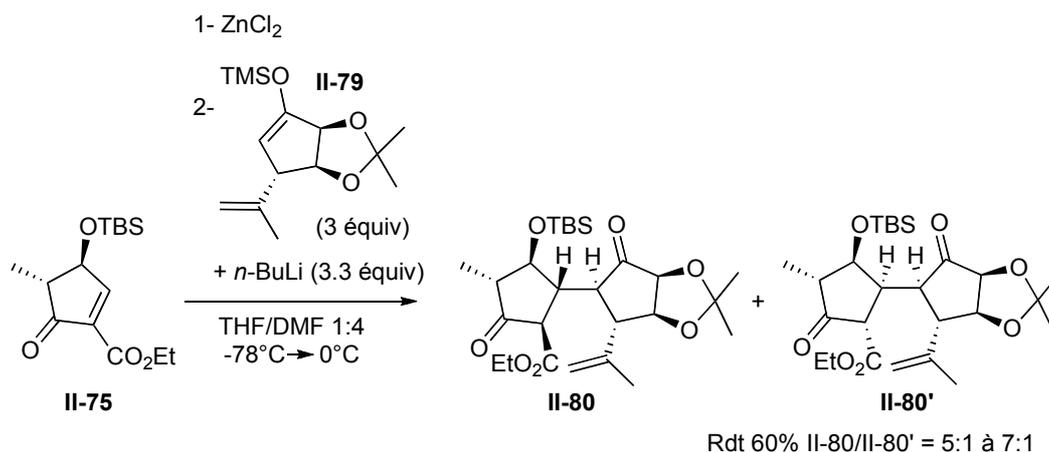


Schéma 103

⁷³ Toueg, J.; Prunet, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 45-48.

La cyclisation radicalaire optimisée permet l'accès au tricyclic **II-81** avec un rendement de 50% (schéma 104). Initiée par de l'acétate de manganèse (III), cette cyclisation radicalaire a été effectuée dans un mélange très particulier 2,2,2-trifluoréthanol/acide acétique. Le composé cyclisé **II-81** est engagé dans une réduction diastéréosélective contrôlée par la géométrie du tricyclic pour obtenir le produit réduit **II-82**.⁷²

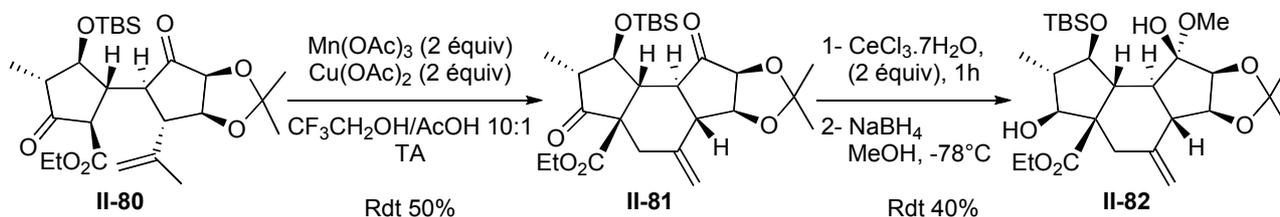


Schéma 104

La stéréochimie en α de l'ester **II-81** a été déterminée ultérieurement après réduction de l'ester en alcool primaire **II-83** et par effet nOe il a été prouvé que ce substituant est dirigé vers la face β (figure 49).⁷²

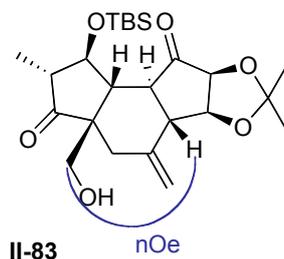


Figure 49

Plusieurs essais de décarboxylation dans différentes conditions ont été effectués et finalement cette réaction s'est avérée plus compliquée que prévu sur un ester éthylique, puisque les fonctions présentes sur la molécule ne tolèrent pas les conditions testées.

IV- Présentation du travail

Nos objectifs étaient de reprendre les résultats acquis au laboratoire, de les améliorer, étudier de manière plus approfondie l'addition de Michael et poursuivre la synthèse en accord avec la figure 50.

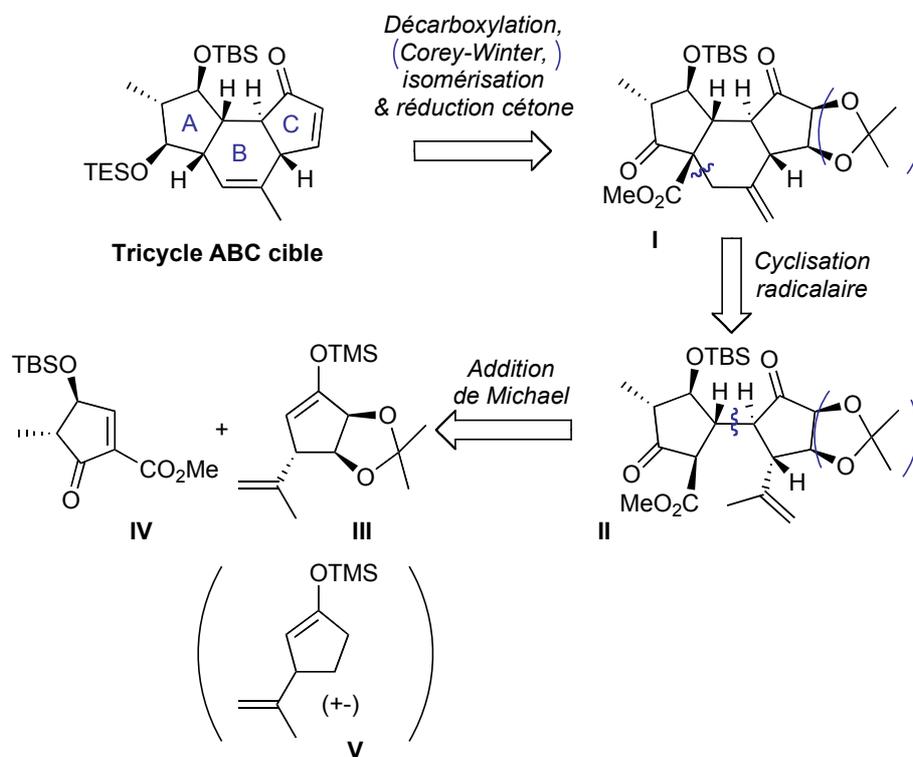


Figure 50

Plusieurs modifications dans la rétrosynthèse concernant les deux partenaires de la réaction d'addition de Michael ont été envisagées. Il est connu dans la littérature qu'il est généralement plus aisé de décarboxyler un ester méthylique par rapport à un ester éthylique, ou tout au moins de l'hydrolyser dans des conditions douces (figure 50).

Dans une première partie, nous passerons en revue les différentes étapes de préparation des deux partenaires de la réaction d'addition Michael et les améliorations que nous avons apportées.

Nous avons également testé la réaction de Michael avec le précurseur du cycle C dépourvu de copule chirale et racémique au niveau du centre en α de l'isopropényle.

V- Synthèse des précurseurs de la réaction de Michael

1- Synthèse du double accepteur Michael

a. Rétrosynthèse

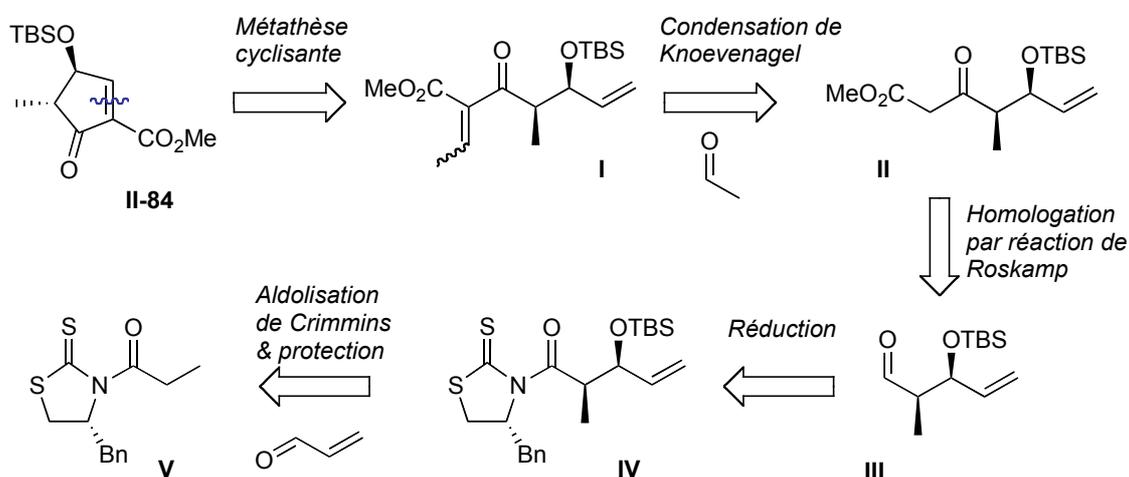


Figure 51

Nous avons repris globalement les conditions développées par J. Toueg pour préparer le précurseur de cycle A **II-84**, avec cependant quelques améliorations (figure 51).

Ce précurseur du cycle A **II-84** pourrait être obtenu par métathèse cyclisante sur le diène **I** lui-même préparé par condensation de Knoevenagel sur le β -cétoester chiral **II**.⁷⁴ Ce dernier serait synthétisé par une homologation de Roskamp à partir de l'aldéhyde chiral **III**.⁷⁵ Ce dernier serait obtenu après avoir enlevé la copule chirale thiazolidinethione par réduction de l'intermédiaire **IV** issu de d'une protection de l'alcool secondaire et d'une réaction d'aldolisation *syn* de Crimmins entre le composé chiral **V** et l'acroléine.

b. Synthèse de la copule *N*-propionylthiazolidinethione

⁷⁴ 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) Toueg, J.; Prunet, J. *Synlett* **2006**, 2807-2811.

⁷⁵ Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258-3260.

La copule issue de la D-phénylalanine non naturelle a été choisie car d'après les publications de Crimmins,⁷⁶ les rendements sont légèrement meilleurs pour accéder à l'aldol de type Evans. Cette réaction sera détaillée ultérieurement.

A partir de la D-phénylalanine, une réduction de la fonction acide carboxylique est entreprise avec de l'hydruire de lithium aluminium pour fournir la β -hydroxyphénylalanine qui après recristallisation va subir une cyclisation en présence de CS₂ et de potasse pour donner la copule thiazolidinethione. Il reste encore à effectuer une acylation pour accéder au précurseur *N*-propionylthiazolidinethione **II-85** de la réaction de Crimmins. Ces trois étapes sont effectuées avec un rendement global de 58% (schéma 105).

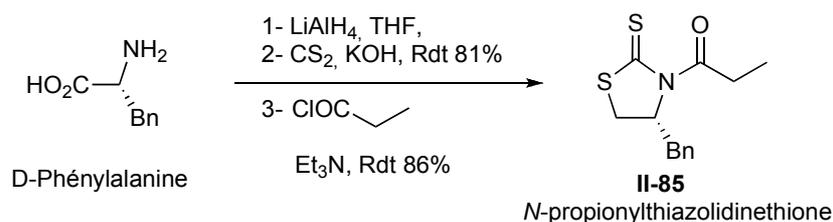


Schéma 105

c. Réaction d'aldolisation de Crimmins

L'utilité de l'aldolisation asymétrique contrôlée par des auxiliaires chiraux a été amplement démontrée à travers une multitude d'applications en synthèse. D. A. Evans est pionnier dans ce domaine avec les énoles de dibutylbore de *N*-acyl oxazolidinones pour former des aldols chiraux. Cette méthode s'est avérée également très utile dans la préparation de β -hydroxy acides et leurs dérivés avec une haute pureté optique (généralement une diastéréosélectivité >250:1 et des excès énantiomériques >99%). Les énoles de titane de *N*-acyl oxazolidinone d'Evans ont aussi été examinés, mais se sont avérées moins sélectifs que les énoles de bore. Typiquement, les diastéréosélectivités se situent entre 88 et 96% d.e., et de plus faibles sélectivités ont été observées avec des aldéhydes α,β -insaturés (60:40 *syn A:syn B* + *anti* pour le crotonaldéhyde). Egalement, pour avoir des conversions acceptables, des excès d'aldéhyde (de 2 à 5 équiv) devaient être ajoutés, ce qui excluait l'utilisation d'aldéhydes trop évolués. Cette baisse de sélectivité est probablement le résultat d'opérations ayant lieu simultanément durant le processus. L'état de transition de type Zimmerman-traxler **I** a été proposé pour les énoles de bore (et les énoles de titane) pour donner l'adduit *syn* aldol d'Evans. Si un ion chlorure est perdu par le titane, l'énoate de titane peut

⁷⁶ 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.

également procéder selon **II** avec l'énolate de *N*-acyl oxazolidinone donnant cette fois-ci l'adduit *syn* aldol non-Evans puisqu'un changement de sélectivité π -faciale a eu lieu avec la coordination à la fois de l'aldéhyde et de l'auxiliaire chiral sur le titane (schéma 106). Crimmins et ses collaborateurs, dans un souci d'amélioration et de complémentarité du protocole d'Evans, ont pensé utiliser les énolates de titane *N*-acyl oxazolidinethione et *N*-acyl thiazolidinethione. En effet, il est connu que l'affinité soufre-titane est plus grande que l'affinité oxygène-titane, du coup, cette aldolisation devrait s'effectuer selon l'état de transition « chélaté » **III** ou **IV** plus rigide.

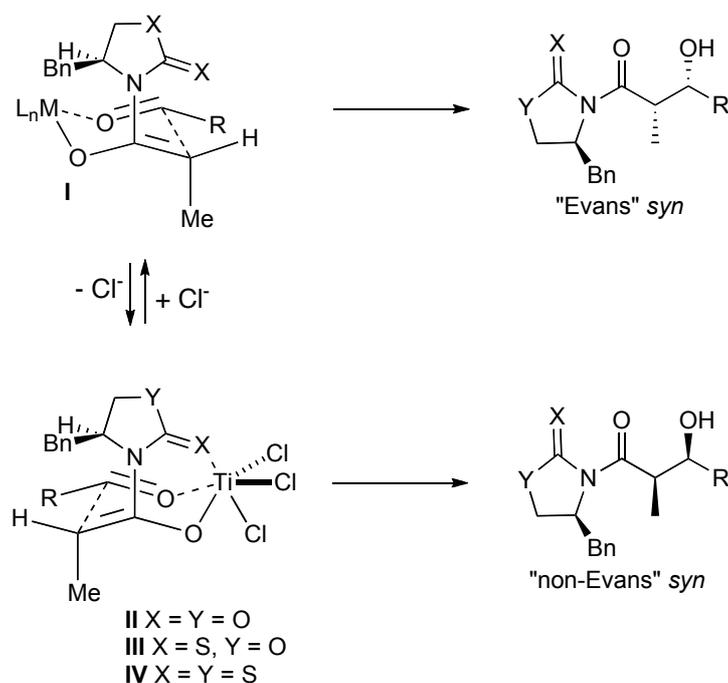


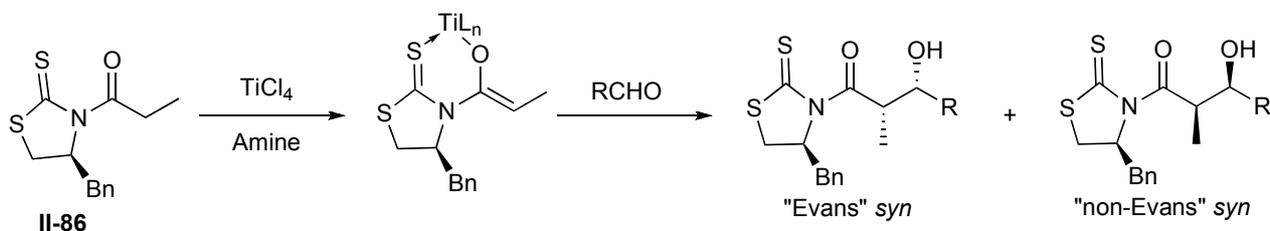
Schéma 106

Les énolates de titane de *N*-acyloxazolidinethiones ont été testés dans différentes conditions et avec différents aldéhydes. Les conversions, cinétiques et diastéréosélectivités se sont avérées très dépendantes de la nature de la base aminée et de la quantité de tétrachlorure de titane utilisée pour générer l'énolate de titane. Finalement, les auteurs ont montré que l'utilisation de 2,5 équivalents de TMEDA contrairement à la diisopropyléthylamine permettait d'obtenir des diastéréosélectivités importantes (>98:2 Evans : non-Evans). En contrepartie, il est nécessaire d'utiliser plusieurs équivalents d'aldéhyde pour avoir des conversions complètes même en allongeant les temps de réaction, ce qui constitue une grande limitation pour cette réaction. En testant différentes bases aminées aucune amélioration ne fut notée, sauf pour la tétraméthylpropylènediamine (TMPDA) et la (-)-spartéine. En effet, en utilisant la (-)-spartéine comme base pour générer l'énolate de titane de la *N*-propionyloxazolidinethione, une accélération de la réaction d'aldolisation a été notée avec une réaction complète après 30 secondes à 1 minute, même avec 1,1 équivalent d'aldéhyde et les

diastéréosélectivités exceptionnelles (>98:2 Evans *syn*/non-Evans *syn* et >99:1) *syn/anti*. La raison d'une telle variation de réactivité n'est pour l'instant pas claire ; les auteurs pensent cependant que cette cinétique accrue est probablement en relation avec les propriétés de coordination bidentée de la (-)-spartéine sur le métal. A cause de son coût, l'utilisation de 2,5 équivalents de (-)-spartéine est devenue un réel problème pour les auteurs; à ce moment là, l'idée a émergé d'utiliser un additif supplémentaire ayant une basicité de Lewis supérieure aux aldéhydes pour combler la sphère de coordination du titane et ainsi diminuer le nombre d'équivalents de (-)-spartéine et également diminuer le nombre d'équivalents d'aldéhyde. Et finalement, l'utilisation de 1,05 équivalents de tétrachlorure de titane, 1,0 équivalent de (-)-spartéine, et 1,0 équivalent de *N*-méthyl-2-pyrrolidinone ont permis d'atteindre des résultats similaires à ceux obtenus lors de l'utilisation de 2,5 équivalents de (-)-spartéine.

Il a été également confirmé que la (-)-spartéine n'a qu'une très faible influence sur le contrôle de la diastéréosélectivité, celle-ci étant quasi exclusivement gouvernée par la copule chirale.

Crimmins et coll. se sont également penchés sur les énoates de titane de *N*-acylthiazolidinethiones puisque les thiazolidinethiones étaient suspectées être encore de meilleurs ligands complexant le titane et ainsi donner l'adduit *syn* non-Evans préférentiellement (schéma 107). En plus les thiazolidinethiones étaient connues pour être plus facilement clivées par addition nucléophile que les autres ligands vus précédemment, et ceci a son importance pour l'utilisation de cette méthode en synthèse. Dans les conditions reportées précédemment dans le cas des oxazolidinethiones, d'excellentes diastéréosélectivités ont également été reportées pour les thiazolidinethiones même dans les dernières conditions optimisées avec la NMP comme additif.⁷⁵



	Conditions	R	Rdt	Evans/non-Evans
II-87	1.0 équiv TiCl ₄	PhCH=CH	66%	92:8
II-88	2.5 équiv (-)-spartéine	MeCH=CH	64%	>99:<1
II-89		CH ₂ =CH	77%	>99:<1
II-90		Me ₂ CH	75%	97:3
II-91		Me ₂ CHCH ₂	71%	98:2
	1.05 équiv TiCl ₄	PhCH=CH	77%	98.6:1.4
	1.0 équiv (-)-spartéine	MeCH=CH	84%	98.1:1.9
	1.0 équiv NMP	CH ₂ =CH	84%	94.2:5.8
		Me ₂ CH	79%	98.2:1.8
		Me ₂ CHCH ₂	74%	96.1:3.9

Schéma 107

Il est également intéressant de noter que des sélectivités excellentes pour l'adduit *syn* non-Evans ont été reportées avec 2,0 équivalents de tétrachlorure de titane et 1,1 équivalents de (-)-spartéine pour les copules oxazolidinethiones et avec en revanche 1,0 équivalent de tétrachlorure de titane et 1,1 équivalents de (-)-spartéine pour les copules thiazolidinethiones.

La copule chirale thiazolidinethione permet donc en fonction du nombre d'équivalents en diamine et NMP, sans modifier le nombre d'équivalents de tétrachlorure de titane, d'obtenir à volonté soit l'adduit *syn* d'Evans soit l'adduit *syn* non-Evans (schéma 108). L'adduit *syn* non-Evans résulte de l'état de transition où l'auxiliaire chirale se coordine au titane, et d'après les études de ces auteurs, c'est bien la copule chirale thiazolidinethione qui se complexe le plus efficacement au titane et ainsi induit une plus grande sélectivité pour les adduits *syn* non-Evans.⁷⁵

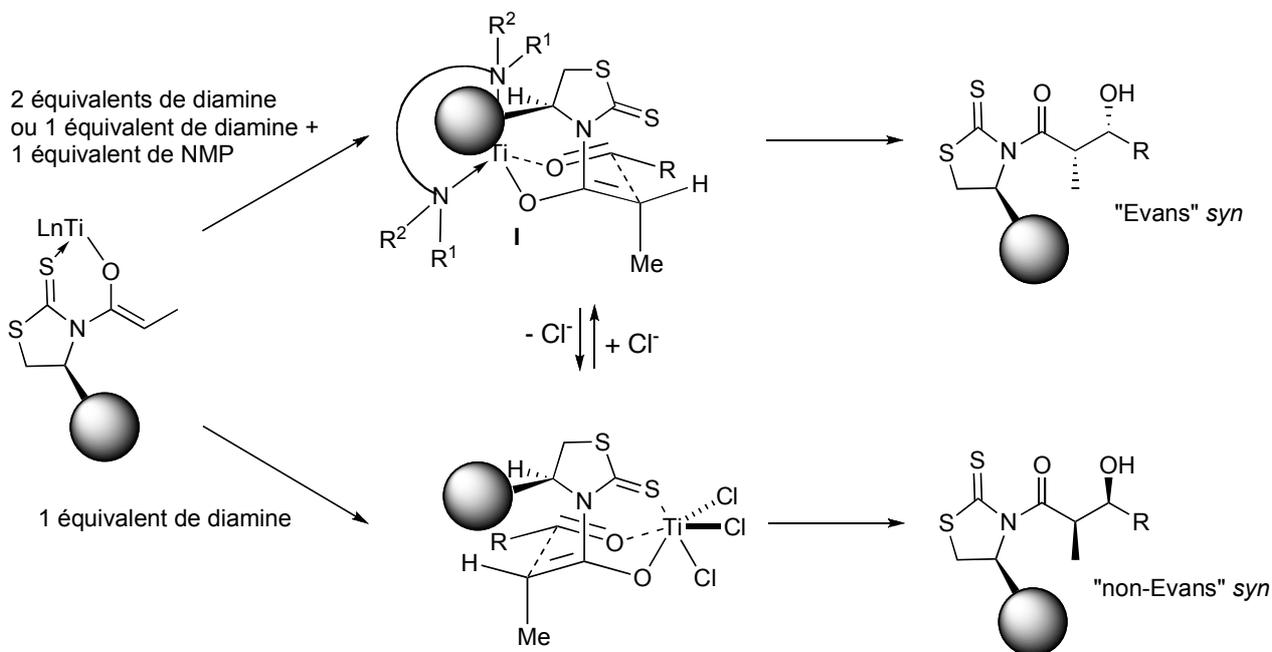


Schéma 108

Concernant l'application en synthèse de ces copules chirales, dans tous les cas, les auxiliaires thiazolidinethione se clivent dans des conditions plus douces que les oxazolidinethione et peuvent être récupérés lors de l'hydrolyse.

De nombreux types de transformations sont possibles comme résumé sur le schéma 109.

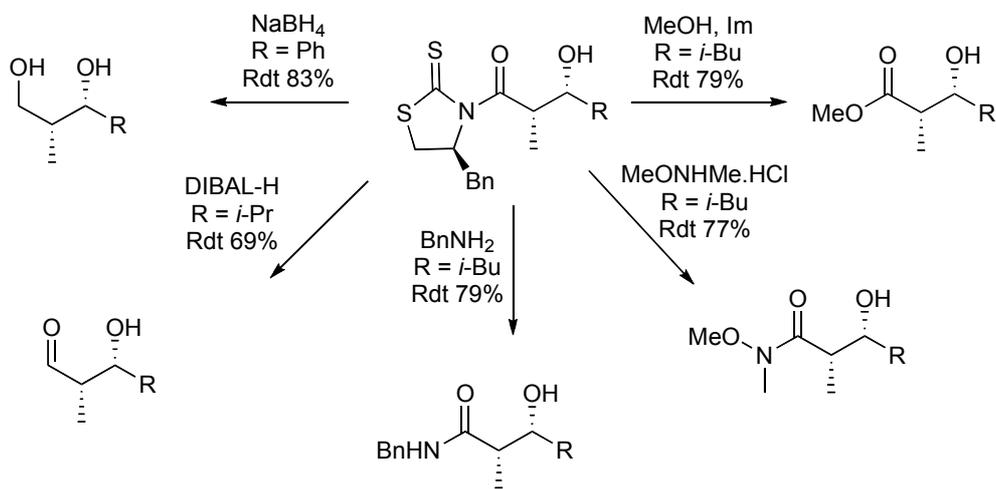


Schéma 109

Comme annoncé précédemment, pour notre synthèse l'aldol *syn* d'Evans est nécessaire. Nous avons choisi d'utiliser la thiazolidinethione issue de la D-phénylalanine non naturelle puisque les rendements obtenus par Crimmins sont légèrement meilleurs pour l'aldol *syn* d'Evans. Nous nous sommes refusés d'utiliser la (-)-spartéine en raison de son coût et avons préféré un mode opératoire alternatif utilisant 1,0 équivalent de TMEDA et 1 équivalent de *N*-méthylpyrrolidinone, comme décrit également par Crimmins. Au laboratoire, des résultats préliminaires encourageants : un rendement de 45% (rendement corrigé de 82%) ainsi qu'un rapport diastéréosélectif >95:5 avaient été obtenus pour l'aldolisation.

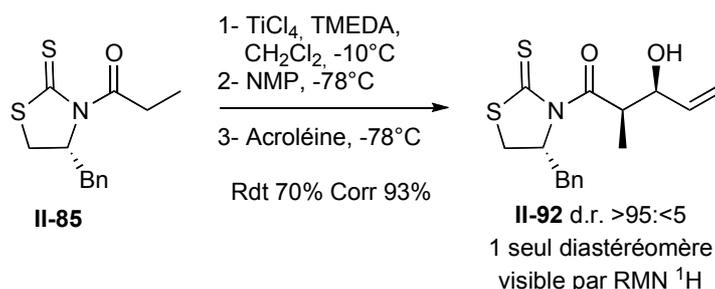


Schéma 110

Cette réaction a été reproduite tout d'abord dans les conditions précédemment décrites au laboratoire avec un rendement de 45% et un rendement corrigé de 95%. En passant à 2 équivalents d'aldéhyde, le rendement atteint 53% mais le rendement corrigé est moins bon (82%). Il était donc préférable de n'ajouter qu'un seul équivalent d'aldéhyde pour perdre un minimum de matériel. Finalement ayant suspecté la présence d'eau dans le NMP, ce dernier a été préalablement séché avant de le distiller. Egalement, lors de la mise en place de cette réaction, après addition du NMP sur le tétrachlorure de titane complexé au substrat, le mélange a été agité 1h à -78°C au lieu de 10 minutes. Avec ces petites variations, un rendement de 70% a finalement été obtenu. Cependant les raisons réelles de l'augmentation de ce rendement restent obscures.

d. Préparation du β-cétoester **II-84**

Le produit d'aldolisation de Crimmins en main, il a été directement engagé dans la protection de l'alcool secondaire sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle suivie d'une réduction à l'hydruure de diisobutylaluminium et ainsi l'aldéhyde chiral **II-94** a été obtenu avec un rendement de 81% sur deux étapes (schéma 111).

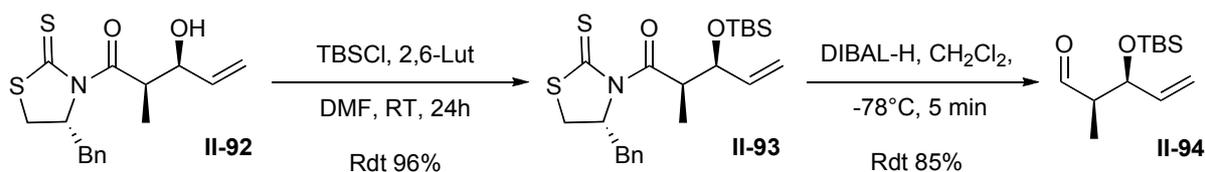


Schéma 111

Pour effectuer la réaction d'homologation développée par Roskamp, il était nécessaire de préparer de l' α -diazocétate de méthyle **II-95** à partir de l'acétoacétate de méthyle en une seule étape dans un milieu biphasique avec du bromure de tétrabutylammonium comme catalyseur de transfert de phase, 4 équivalents de soude aqueuse 3N et du pentane (schéma 112).

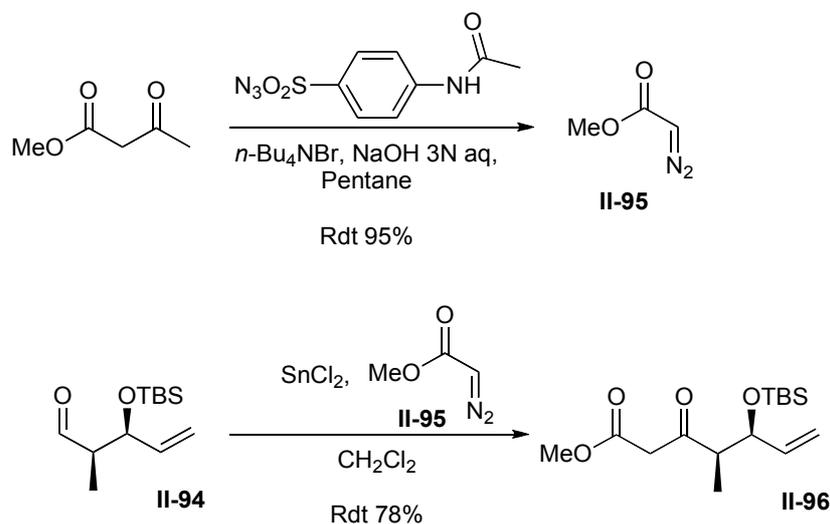


Schéma 112

Cette réaction de Roskamp est ensuite entreprise avec du chlorure d'étain dans du dichlorométhane; un rendement de 78% est obtenu et 18% de produit de départ sont récupérés. A ce stade aucune optimisation supplémentaire n'a été entreprise et le β -cétoster **II-96** a finalement été obtenu avec un rendement de 59% sur 4 étapes à partir de la *N*-propionylthiazolidinethione **II-85**.

e. Métathèse cyclisante

Il ne restait plus qu'à effectuer une condensation de Knoevenagel pour former le diène **II-97** précurseur de métathèse cyclisante. Cette réaction s'effectue en présence d'acétaldéhyde, de

tétrachlorure de titane et de pyridine, et conduit au diène **II-97** sous forme d'un mélange 1:1 de diastéréomères *E* et *Z* avec 89% de rendement (schéma 113).

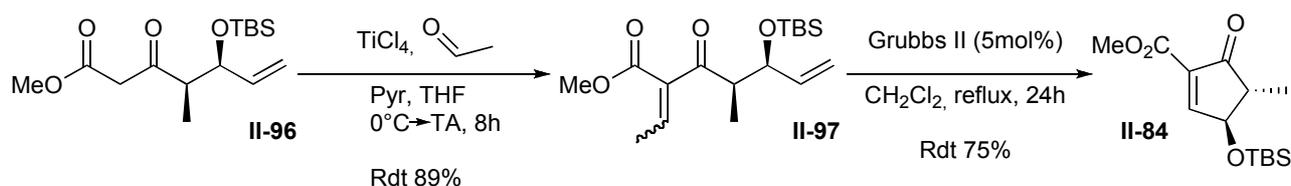


Schéma 113

Le diène **II-97** est ensuite engagé dans la réaction de métathèse cyclisante en présence de 5 mol% de catalyseur de Grubbs de seconde génération,⁷⁷ au reflux du dichlorométhane pendant 24h, et la cyclopenténone **II-84** est ainsi isolée avec un rendement satisfaisant de 75%.

Pourvu d'un ester méthylique, ce nouveau double accepteur de Michael est obtenu avec une séquence réactionnelle tout à fait viable.

f. Voie alternative par une réaction de Baylis-Hillman

Lors de la préparation de l'aldéhyde énantio pur **II-94**, une autre possibilité s'est présentée à nous pour obtenir le diène **I** (figure 52) précurseur de métathèse en utilisant une réaction de Baylis-Hillman.⁷⁸ Cette réaction pourrait nous permettre d'économiser une étape sur la préparation du diène **I** (figure 52), et également une simplification opérationnelle pour obtenir le diène **I**; en effet généralement un des avantages de ces réactions est qu'elles sont faciles à mettre en place expérimentalement. En plus, le rendement de la métathèse cyclisante aurait peut-être pu être amélioré, puisque l'oléfine méthylénique résultante n'est pas substituée comme auparavant.

⁷⁷ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 589-592.

⁷⁸ a) Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1521-1522. b) Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513-15525.

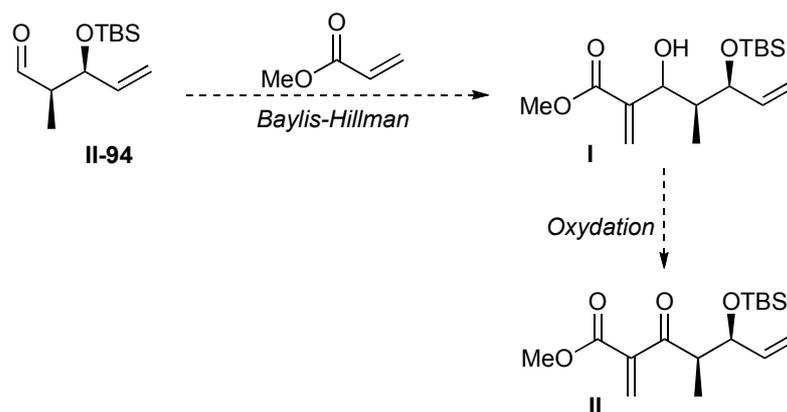


Figure 52

Au laboratoire, une réaction de Baylis-Hillman analogue avait été entreprise sur l'aldéhyde β -hydroxylé protégé sous forme d'éther silylé **II-99**, pour fournir le β -hydroxylester **II-100** (schéma 114).⁷⁹

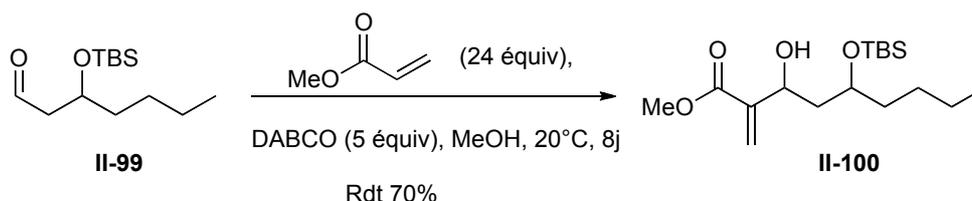


Schéma 114

Ces mêmes conditions réactionnelles ont donc été reproduites sur l'aldéhyde optiquement actif **II-94** et dans ce cas là, un suivi en CCM montre qu'au bout de 2 jours, le produit de départ est consommé et un nouveau produit plus polaire est apparu (schéma 115). Il s'est avéré qu'il ne s'agissait pas du produit escompté mais du triène **II-101**. Peut-être que la réaction s'est déroulée plus rapidement à cause de la β -élimination préliminaire au niveau de l'aldéhyde, produisant l'aldéhyde conjugué donc activé et ensuite la réaction de Baylis-Hillman s'est effectuée sur cet aldéhyde diinsaturé, ce qui pourrait expliquer le temps de réaction plus court observé. Dans tous les cas, aucune trace du produit espéré n'a été observée.

⁷⁹ Aouzal, R.; Prunet, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3594–3598.

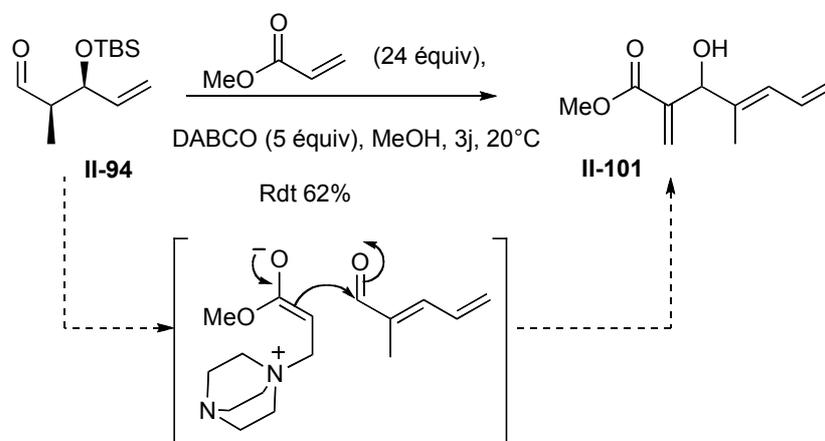


Schéma 115

Nous avons pensé remplacer le DABCO par une phosphine qui en théorie est supposée plus nucléophile mais moins basique. Nous avons testé la tributylphosphine ainsi que la triphénylphosphine, sans succès puisque dans ces deux cas le produit de départ a été récupéré. Bref, nous nous sommes arrêtés là et avons préféré nous concentrer sur la suite de la synthèse.

2- Synthèse du donneur de Michael : éther d'énol silylé

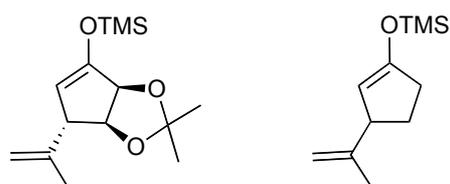


Figure 53

a. Préparation de la cétone α,β -insaturée **II-106**

Parmi les voies déjà testées au laboratoire, nous avons repris la suivante qui s'est avérée être la plus économique à partir du D-ribose.

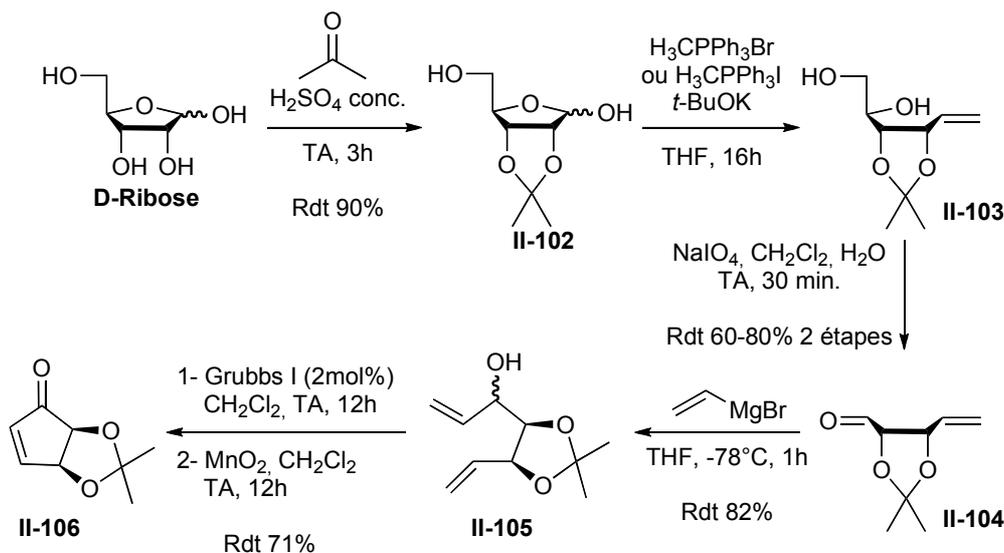


Schéma 116

Cette synthèse commence par la protection du diol *cis* en position 2 et 3 sur le D-ribose sous forme d'acétonide **II-102** (schéma 116). Cette réaction s'effectue dans l'acétone à la fois solvant et réactif en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique. Après une purification par chromatographie sur silice, l'acétonide **II-102** est engagé dans une oléfination de Wittig qui permet de former une double liaison terminale et également d'ouvrir le cycle en libérant sur l'autre extrémité la fonction 1,2-diol de **II-103**. La purification de l'oléfine formée est assez difficile parce que lors de la formation de l'oléfine terminale de manière concomitante est libérée dans le milieu réactionnel de l'oxyde de triphénylphosphine dont il est très difficile de se débarrasser. En effet, après recristallisation de l'oxyde de triphénylphosphine à partir d'éther de pétrole, une bonne partie de l'oléfine reste piégée avec lui. Egalement lors d'une chromatographie sur silice, une partie de l'oléfine est perdue avec cet oxyde. Finalement la meilleure méthode de purification reste la recristallisation à partir d'un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole. Généralement pour ne pas perdre de matériel, la réaction suivante est effectuée avec un peu d'oxyde de triphénylphosphine, ainsi une coupure oxydante est engagée sur la fonction 1,2-diol à l'aide de periodate de sodium qui conduit à l'énal **II-104** très volatil. Sur ce dernier est effectuée une addition de réactif de Grignard, le bromure ou le chlorure de vinylmagnésium (les deux donnent des résultats similaires). Enfin, le diénol **II-105** nouvellement formé va subir une métathèse cyclisante catalysée par du Grubbs I,

suivie par une oxydation allylique dans le même pot donnant ainsi la cétone α,β -insaturée chirale **II-106**.^{72,80}

L'énone a donc été préparée en 6 étapes à partir de D-ribose avec un rendement global variant de 31% à 42% selon le rendement de la réaction de Wittig et de la coupure oxydante. Cette synthèse une fois bien maîtrisée peut être effectuée à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes.

b. Addition conjuguée sur la cyclopenténone acétonide énantiopure **II-106** et sur la cyclopenténone **II-109**

Cette méthode a été inspirée de la chimie des prostaglandines. Johnson et son groupe de recherche ont développé une méthode d'addition 1,4 de cuprates sur des cyclopenténones utilisant une quantité catalytique de cuivre activé par la diamine TMEDA.⁸¹ Johnson affirme 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 totalement convertir la portion d'énol silylé en cétone. D'excellents rendements sont obtenus aussi bien lors de l'addition-1,4 d'un vinyle que d'un isopropyle.

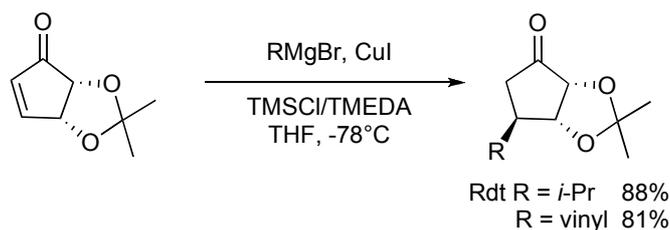


Schéma 117

Cette méthode avait déjà été employée au laboratoire pour préparer l'éther d'énol silylé optiquement pur **II-108** (Schéma 118). Les résultats obtenus se sont avérés peu reproductibles; dans tous les cas l'éther d'énol silylé **II-108** est récupéré à hauteur de 15-20%, mais le rendement en cétone **II-107** varie entre 30 et 68%. Sur grande échelle, les rendements étaient meilleurs. La cétone **II-107** n'était évidemment pas perdue puisque qu'il y a toujours possibilité de la convertir

⁸⁰ 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. c) Jin, Y. H.; Wang, J.; Baker, R.; Huggings, J.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9012-9018.

⁸¹ 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.

facilement en éther d'énol silylé **II-108** par déprotonation en présence de LDA ou en présence de LiHMDS avec un mélange Et₃N/TMSCl (schéma 118).

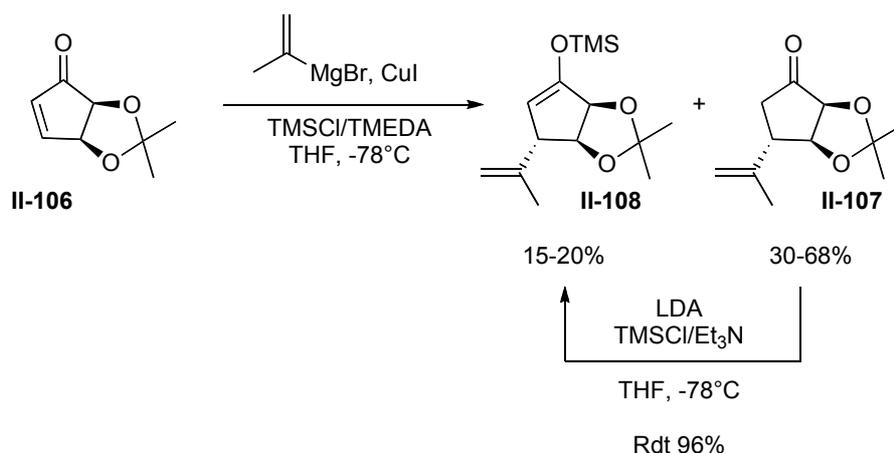


Schéma 118 (J. Toueg)

En reprenant ces conditions opératoires, nous nous sommes rendu compte qu'il était possible d'améliorer le rendement en éther d'énol silylé **II-108** lors de l'addition conjuguée. En effet, le TMSCl a deux rôles dans la réaction : au début lors de l'addition conjuguée du cuprate, il sert d'acide de Lewis pour activer la cétone α,β -insaturée et il sert ensuite à piéger l'énolate formé. L'idée était donc au début d'ajouter le même nombre d'équivalent qu'auparavant et ensuite, une fois toute la cyclopenténone consommée, ajouter un large excès en triéthylamine puis à nouveau du TMSCl. Ainsi des rendements acceptables en produit silylé **II-108** ont pu être obtenus.

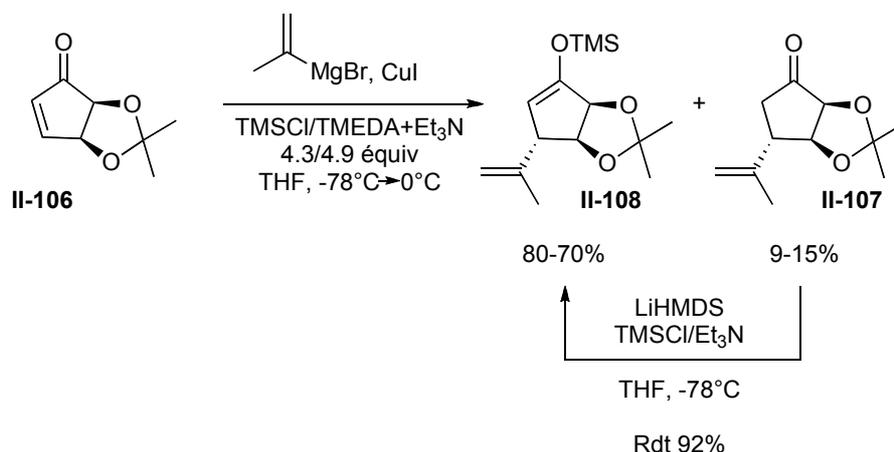


Schéma 119

Le reste de cétone **II-107** a pu être déprotoné puis *O*-silylé comme précédemment ; cependant la réaction utilisant LiHMDS comme base s'est avérée plus lente mais plus propre en RMN ¹H que

celle avec du LDA. Il a été nécessaire de purifier l'éther d'énol silylé obtenu par une chromatographie flash rapide, opération délicate à réaliser. En effet, ce produit est très sensible et se désilyle sur silice. Même en neutralisant la silice avec un prétraitement en triéthylamine, ou en utilisant de la silice neutralisée par du bicarbonate de sodium, un mélange de produit silylé et de cétone est récupéré alors que le brut réactionnel contenait presque exclusivement de l'éther d'énol silylé. Finalement, la solution est venue en traitant la silice pendant une nuit à l'étuve à 130°C, avant son utilisation. Effectivement la silice étant hygroscopique, une hydrolyse de l'éther d'énol silylé avait probablement lieu.

En parallèle, l'addition conjuguée sur la cyclopenténone a également été réalisée par addition d'un cuprate de Lipshutz avec également un piégeage de l'anion formé sous forme d'éther silylé racémique **II-109**.⁸²

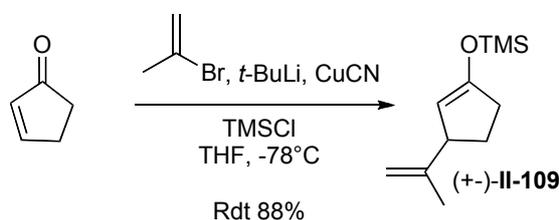


Schéma 120

VI- Réaction de Michael entre les deux partenaires énantiopurs

Les deux précurseurs chiraux en main, la condensation de Michael a été effectuée.

Comme mentionné précédemment sur le schéma 103, lors de l'addition conjuguée bimoléculaire, dans un mélange DMF/THF 4:1, le diastéréomère **II-80** nécessaire à la synthèse est majoritaire dans un rapport variable de 5:1 à 7:1 alors que lors de l'utilisation d'un mélange moins polaire et coordinant comme l'éther donne un rapport 7:1 en faveur du diastéréomère **II-80'**.

⁸² Snider, B. M.; Yang, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3615-3626.

Conformément à une hypothèse déjà avancée au laboratoire, il existe deux approches possibles des deux partenaires de la réaction menant aux deux diastéréomères **II-80** ou **II-80'** (figure 54);^{72,73} on constate que pour le précurseur du cycle C l'addition s'effectue en *anti* par rapport au substituant isopropényle, autrement dit par sa face supérieure sur la représentation. L'apparition de deux diastéréomères vient du fait que l'approche peut se faire sur les deux faces du double accepteur de Michael, précurseur du cycle A. Dans un solvant DMF/THF, l'approche **I** serait favorisée avec un rapport 5:1 à 7:1, en revanche, l'approche **II** peut être favorisée dans un solvant moins polaire et moins complexant, et peut-être ces conditions favorisent-elles une complexation de l'énolate de lithium ou de zinc par l'oxygène du groupement OTBS même si ce dernier est réputé peu complexant.

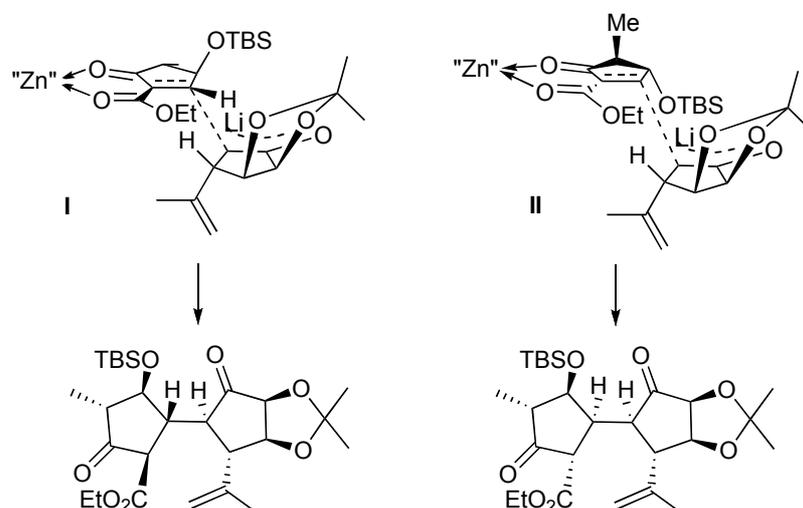


Figure 54

Nous avons donc tenté de diminuer cette hypothétique complexation, en échangeant le DMF contre des solvants plus complexants comme HMPA, TMEDA etc et ainsi augmenter le rapport en faveur du diastéréomère issu de l'addition en *anti* du groupement OTBS. Nous avons choisi pour ces essais le précurseur éther d'énol silylé **II-109** racémique. On peut constater qu'un mélange de 4 diastéréomères inséparables avec un rendement de 57% sans aucune diastéréosélectivité est obtenu en utilisant les conditions précédemment décrites au laboratoire (schéma 121). La présence de HMPA ou TMEDA n'a pas apporté d'amélioration.

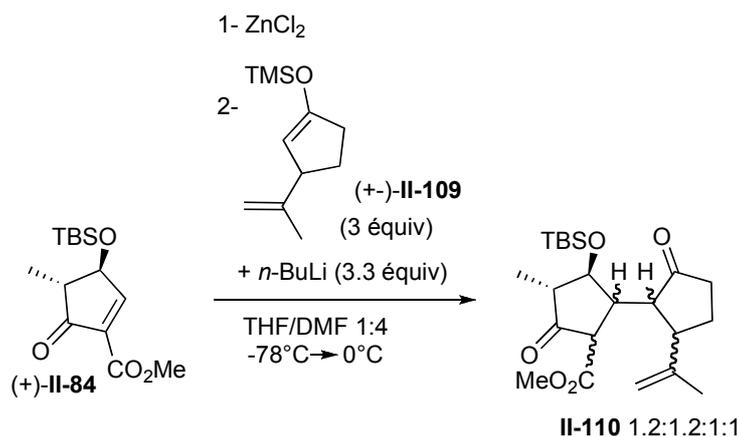


Schéma 121

Au vu de ces résultats décevants nous ne nous sommes pas attardés et nous pensons donc que la partie auxiliaire chiral sur l'énolate précurseur de cycle C est nécessaire pour atteindre des sélectivités acceptables.

Cette fois-ci nous avons gardé les mêmes conditions réactionnelles qui avaient donné des résultats satisfaisants précédemment, à la seule différence que l'ester du double accepteur de Michael est méthylique (schéma 122).

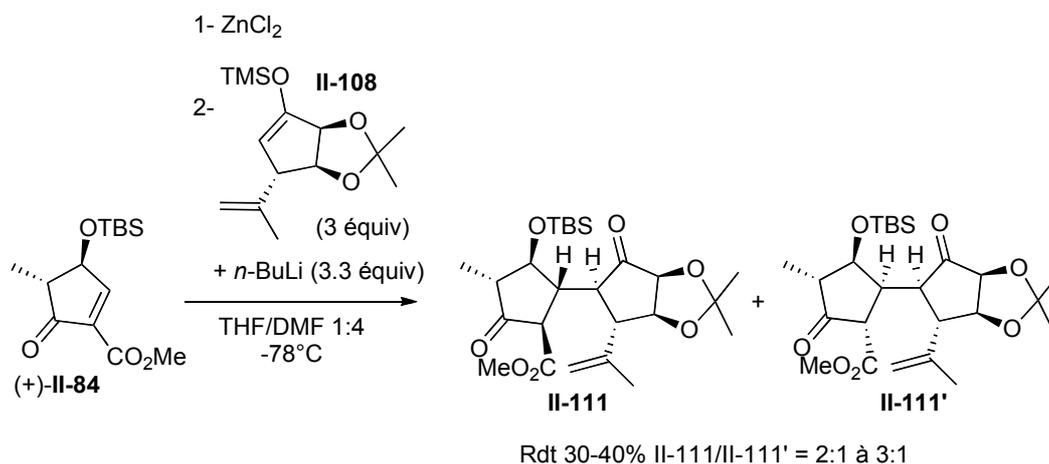


Schéma 122

Après de nombreux essais, en faisant varier entre autres les gradients de température, les rapports diastéréomériques n'ont jamais excédé 3:1 en faveur du diastéréomère attendu II-111. Les

structures ont été confirmées par comparaison avec les données RMN de J. Toueg et par mesure d'effets nOe (figure 55).⁷² Il a été noté que les essais sur l'ester éthylique demandaient des temps de réaction de 3h à -78°C suivi de 2h à 20°C, alors qu'avec un ester méthylique, après 30 minutes à -78°C, sur CCM il n'y a plus de produit de départ : ceci traduit une réactivité accrue et pourrait expliquer la chute de sélectivité observée. En effet, avec une réactivité accrue, les deux partenaires pourraient ne pas avoir le temps de se positionner l'un par rapport à l'autre et ainsi réagir et donner une proportion significative du diastéréomère non désiré **II-111'**.

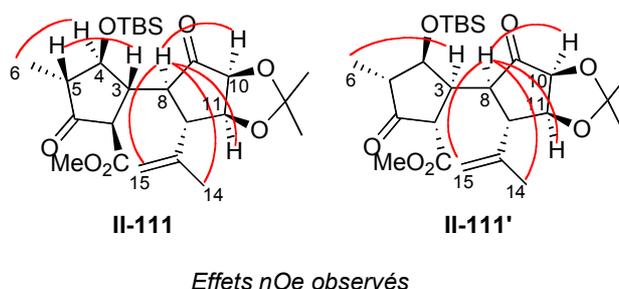


Figure 55

VII- Cyclisation radicalaire 6-*endo*-trig : formation du cycle **B**

La cyclisation radicalaire a été directement effectuée sur le mélange 3:1 des deux diastéréomères en reprenant les conditions décrites au laboratoire. Après une brève précision des conditions utilisées, notre application sera détaillée.

1- Réaction radicalaire initiée par oxydation avec Mn(III) et Cu(II)

Les réactions radicalaires initiées par oxydation d'espèces énolisables en utilisant du manganèse (III)⁸³ sont très intéressantes puisqu'aucun dérivé halogéné ni dérivé de l'étain n'est nécessaire et de plus les précurseurs 1,3-dicarbonylés sont généralement faciles d'accès.

a. Mécanisme (figure 56)

⁸³ a) Snider, B. M. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339-363. b) Melikyan, G. G. *Org. React.* **1997**, 49, 427-675.

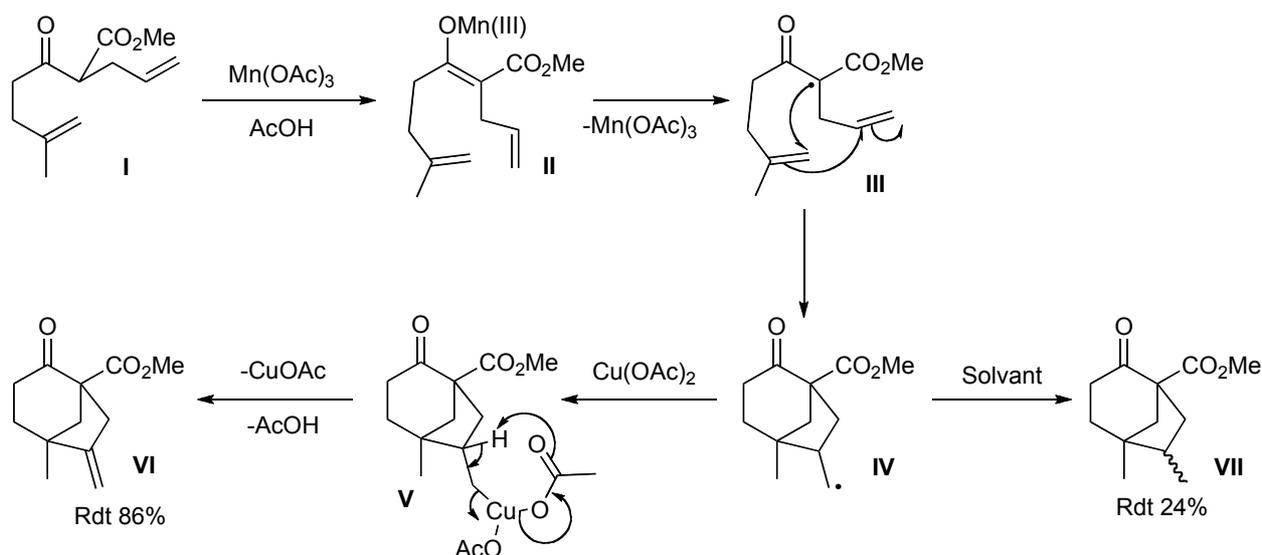


Figure 56

Généralement, l'acétate de manganèse (III), $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, est employé comme oxydant, comme par exemple la réaction radicalaire cyclisante en tandem représentée sur la figure 56. Un énolate de manganèse (III) **II** est formé intermédiairement à partir du β -cétoster **I**. Un radical **III** se forme, va d'abord cycliser sur la double liaison trisubstituée donnant lieu à un radical tertiaire stabilisé; celui-ci va ensuite cycliser sur la double liaison terminale et générer un radical primaire instable **IV**. Sans acétate de cuivre (II) dans le milieu réactionnel, puisqu'une oxydation du radical primaire par du Mn(III) est lente, une abstraction d'un proton d'une molécule de solvant sera plus rapide (généralement de l'acide acétique) mais inefficace puisque un rendement de 24% est obtenu en produit **VII**. En revanche, si de l'acétate de cuivre (II) est présent dans le milieu, le radical primaire instable **IV** va être piégé en intermédiaire de cuivre (III) **V** puis une élimination d'acide acétique et d'acétate de cuivre va donner la double liaison méthylénique de **VI**.⁸⁴ Le rapide piégeage de radicaux et l'oxydation finale de l'adduit radicalaire par des espèces cuivre (II) assurent un contrôle cinétique de la réaction et généralement, il en résulte des réactions plus propres.⁸⁵

b. Quelques applications en synthèse

⁸⁴ Zard, S. Z. *Radical reactions inorganic synthesis*, **2003**, p 198.

⁸⁵ 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.

Cette réaction de cyclisation radicalaire a montré son utilité dans l'édification de structures complexes par son utilisation en réaction tandem. Par exemple Zoretic et ses collaborateurs lors de leur synthèse du spongiadiol, une réaction spectaculaire en cascade permet en une seule étape d'accéder de manière diastéréosélective diterpène tricyclique **II-113** à partir du produit de départ linéaire **II-112**.⁸⁶ L'addition d'acétate de cuivre (II) dans le milieu réactionnel permet le contrôle de la formation régiosélective de la double liaison.

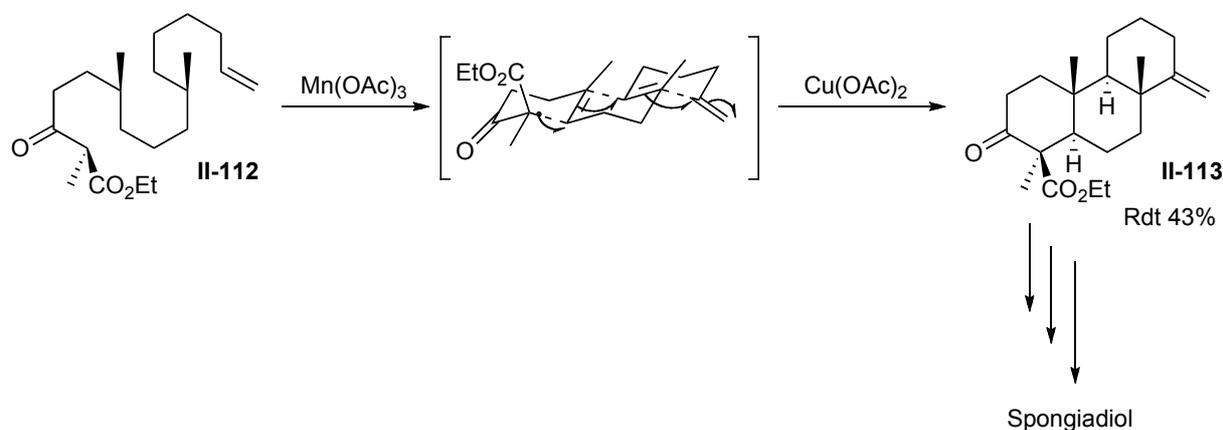


Schéma 123

Il est également possible d'engendrer des cyclisations sur des triples liaisons. L'équipe de Sha utilise cette cyclisation radicalaire oxydante dans sa synthèse du (-)-Bakkénolide III (schéma 124).⁸⁷

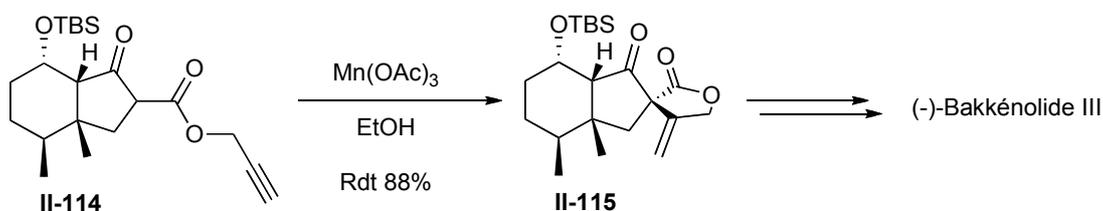


Schéma 124

2- Application à la formation du cycle B de l'acide hexacyclinique

L'influence du solvant avait été étudiée au laboratoire,⁷² et apparemment, plus le solvant est acide, meilleur est le rendement en produit cyclisé. En effet, dans le méthanol un rendement de 10% en produit cyclisé est obtenu alors qu'il est de 20 à 40% dans l'acide acétique. Ces rendements ne

⁸⁶ 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.

⁸⁷ Jiang, C.-H.; Bhattacharyya, A.; Sha, C.-K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3241-3243.

sont pas reproductibles probablement à cause du groupement acétonide sensible aux conditions acides. Finalement c'est avec un mélange de 2,2,2-trifluoroéthanol/acide acétique 10:1 que le rendement est le meilleur (50%). Il a été nécessaire de conserver un cosolvant pour solubiliser correctement l'acétate de cuivre (II). Plusieurs cosolvants avaient été testés comme le *tert*-butanol et le méthanol et finalement les meilleurs rendements restent ceux obtenus avec l'acide acétique.

Dans notre cas, avec l'ester méthylique, le mélange de diastéréomères **II-111/II-111'** a été dissout directement, dans un mélange 10:1 F₃CCH₂OH/AcOH puis 2 équivalents d'acétate de manganèse (III) et 2 équivalents d'acétate de cuivre (II) ont été ajoutés. Après 1h30 de réaction, un rendement isolé de 54% calculé sur la quantité du diastéréomère **II-111** a été obtenu. Nous avons également tenté d'allonger le temps de réaction sans succès puisqu'après 3h30 le rendement est de 44%. Aucune trace de produits issus du diastéréomère **II-111'** n'a été détectée; il se dégrade probablement dans ces conditions réactionnelles.

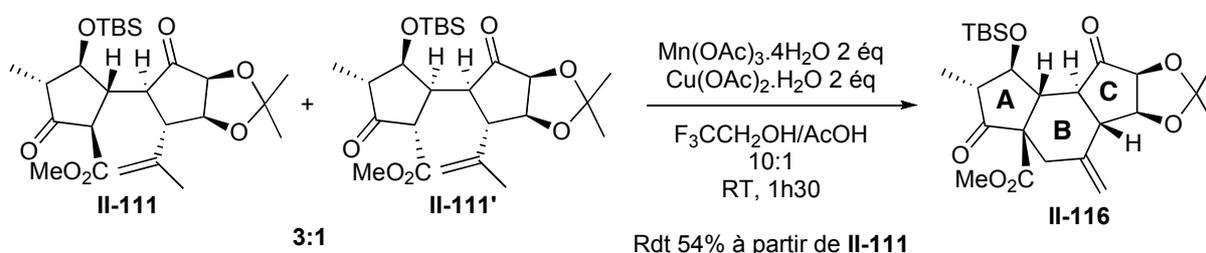


Schéma 125

A ce stade un précurseur avancé du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique a été obtenu.

VIII- Fonctionnalisations ultérieures

Pour la suite de la synthèse, il restait à effectuer quelques étapes dont l'ordre d'exécution reste à déterminer (figure 57).

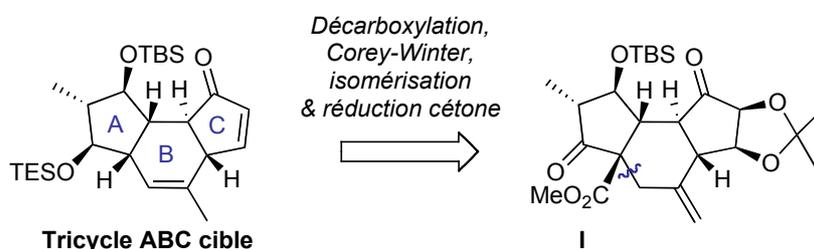


Figure 57

Dans tous les cas, nous avons pensé d'abord terminer cette séquence par l'oléfination de Corey-Winter. Compte tenu des essais préliminaires effectués par le Dr. Toueg il a été intéressant de noter que le chlorure de Rh (III) dans l'éthanol sont les seules conditions testées qui ont permis une isomérisation de la double liaison méthylénique en double liaison intracyclique (schéma 126). Malheureusement, cette isomérisation s'est accompagnée d'une élimination du OTBS donnant une cétone α,β -insaturée, ainsi que l'hydrolyse de l'acétone protégeant le 1,2-diol.⁷²

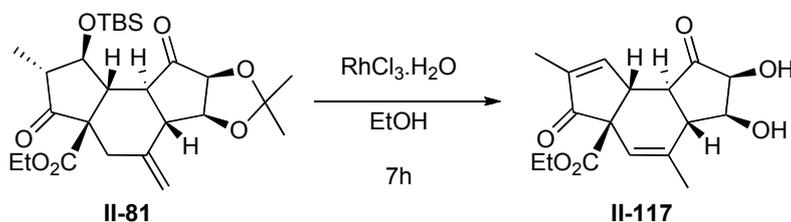


Schéma 126 (J. Toueg)

Donc cette isomérisation doit être effectuée avant l'oléfination de Corey-Winter et pour éviter la formation de cétone α,β -insaturée, il serait judicieux de réduire la cétone avant d'effectuer cette migration.

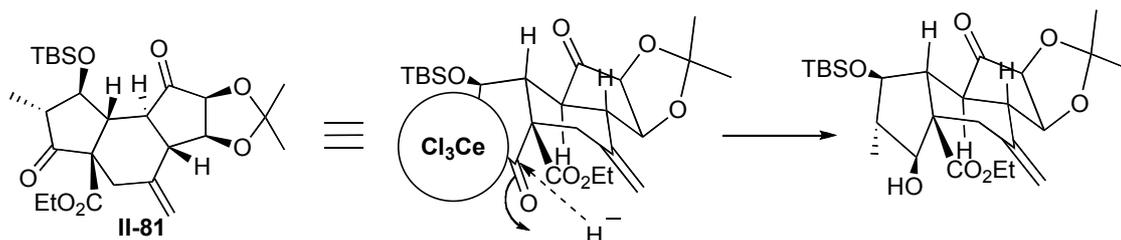


Figure 58

J. Toueg a repris les conditions de réduction développées par Luche car le cérium étant très oxophile, il devrait se complexer sur la face β plus oxygénée. Le substrat en présence de chlorure de cérium (III) est agité pendant une heure à 0°C pour une complexation efficace, puis le borohydrure de sodium est additionné à -78°C. Deux produits ont ainsi été isolés : le produit réduit **II-118** (40%) et également l'hémiacétal **II-119** (38%).⁷² Le chlorure de cérium (III) a apparemment tout d'abord un rôle d'acide de Lewis sur la cétone du précurseur du cycle C et un hémiacétal est aussi formé et puis uniquement le cycle A est réduit diastéréosélectivement (figure 58) : ce qui est intéressant puisque aucune réduction de la cétone du précurseur de cycle C n'a été observée donc cet

hémiacétal a un rôle de groupement protecteur de cette cétone. Une étude nOe a confirmé ces structures.

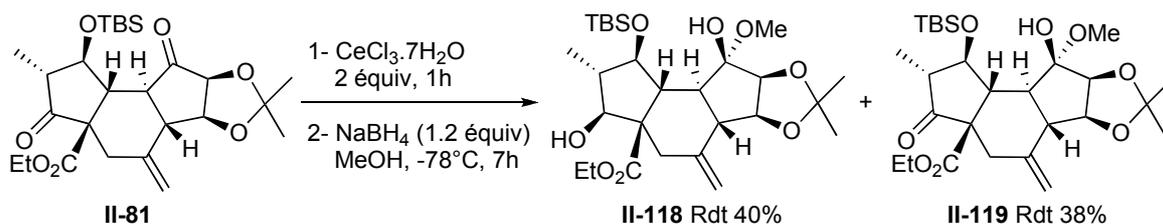


Schéma 127 (J. Toueg)

Ces conditions reproduites sur l'ester méthylique **II-116** nous ont permis d'obtenir un seul produit, le diol **II-120**. Ici apparemment la formation de l'hémiacétal n'a pas été observée.

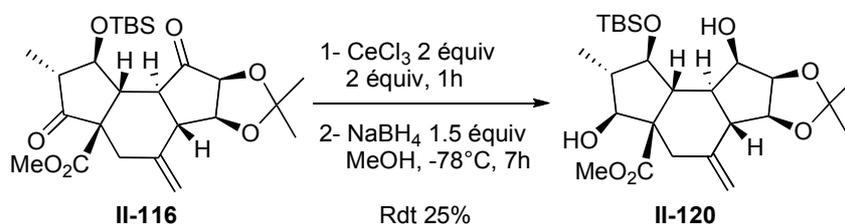


Schéma 128

Une étude des effets nOe a confirmé la stéréochimie du diol **II-120** (figure 59).

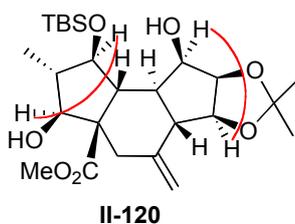


Figure 59

Le temps nous a manqué pour poursuivre cette synthèse. Nous avons effectué un essai de décarboxylation de Krapcho et un produit a été isolé dans lequel une élimination du OTBS a été observée pour donner la cétone α,β -insaturée et aucune trace de décarboxylation. Cette

décarboxylation de Krapcho nécessite des conditions trop drastiques pour être effectuée sur ce type de substrat trop fonctionnalisé.⁸⁸

⁸⁸ 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.

IX- Conclusion et Perspectives

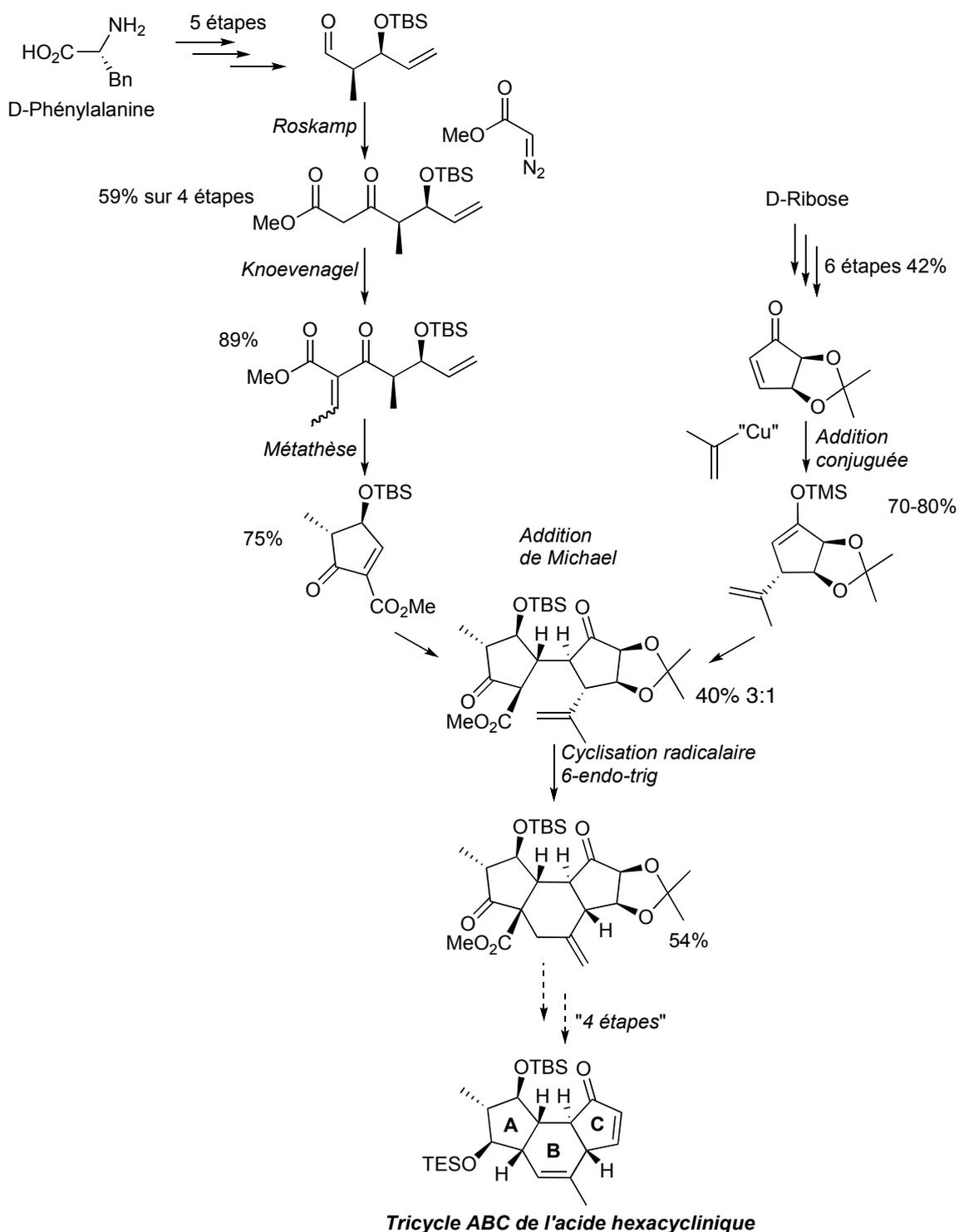


Schéma 129

La stratégie développée auparavant au laboratoire a été reprise en modifiant le double accepteur de Michael en passant à un ester méthylique sur le précurseur de cycle A. Au cours de cette synthèse l'aldolisation de Crimmins a été améliorée puisqu'un rendement de 70% a été atteint. Sur l'autre partie de la synthèse du précurseur de cycle C, l'addition conjuguée suivie du piégeage sous forme d'éther d'énol silylé a également été améliorée puisque désormais, il n'est plus nécessaire d'isoler la cétone issue de l'addition conjuguée : le produit issu de l'addition conjuguée suivie de la formation de l'éther d'énol silylé est accessible dans le même pot.

Les deux précurseurs des cycles A et B mis en réaction d'addition de Michael n'ayant pas donné les résultats escomptés, il est nécessaire d'optimiser d'avantage ces conditions de réaction.

En revanche, la cyclisation 6-*endo*-trig radicalaire nous a fourni un rendement de 54% du même ordre de grandeur que celui noté auparavant.

Nous n'avons malheureusement pas pu tester le bénéfice de la mise en place de cet ester méthylique sur la réaction de décarboxylation.

Après des problèmes de réactivité de l'addition de Michael sur le double accepteur ester méthylique dont il reste encore à optimiser les conditions, la cyclisation radicalaire a mené ensuite à la dicétone **II-116** précurseur du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique. Après une mise au point plus approfondie de la réduction diastéréosélective dans les conditions de Luche, deux possibilités s'offrent à nous : soit l'alcool libre **I** est directement engagé dans une saponification développée par Nicolaou⁸⁹ suivie d'une décarboxylation de Barton,⁹⁰ soit une protection mènerait à l'intermédiaire **II** qui après la séquence saponification et décarboxylation donnerait le produit protégé **III**. Il resterait à effectuer l'isomérisation de la double liaison en double liaison intracyclique en concomitance avec la déprotection de l'acétonide en diol-1,2 à l'aide de chlorure de rhodium (III) dans l'éthanol, donnant l'intermédiaire **IV** et enfin l'oléfination de Corey-Winter donnant le tricycle ABC **V** attendu (figure 60).

⁸⁹ a) Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Lee, S. H.; Safina, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378-1382. b) Peltier, H. M.; McMahon, J. P.; Patterson, A. W.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16018-16019. c) Hanessian, S.; Del Valle, J. R.; Xue, Y.; Blomberg, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10491-10495.

⁹⁰ 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.

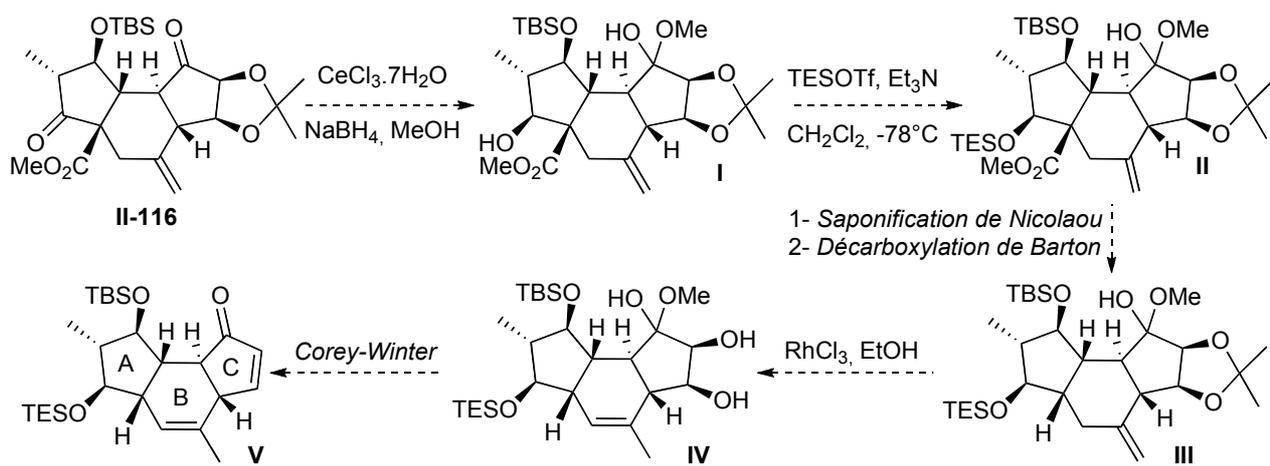


Figure 60

Partie expérimentale

GENERAL

Physical Data and Spectroscopic Measurement

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 salt plates (solution of the product in CCl_4).

^1H NMR spectra were recorded on a BRUKER AM 400 (400 MHz) or BRUKER Avance 400 (400 MHz) instruments. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform (7.26 ppm). Data are reported as follows: δ , chemical shift; multiplicity (recorded as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet and m, multiplet), coupling constants (J in Hertz, Hz), and integration and assignment (heteroaromatic, heteroar ; 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 deuteriochloroform (77.16 ppm). J-Modulated spin echo technique (J-Mod) experiments were used for evaluating C-H multiplicities.

Mass spectra (MS) were obtained on a HEWLETT-PACKARD HP 5989B spectrometer *via* either direct introduction or GC/MS coupling with a HEWLETT-PACKARD HP 5890 chromatograph. Ionization was obtained either by electronic impact (EI) or chemical ionisation with ammonia (CI, NH_3) or methane (IC, CH_4). Mass spectral data are reported as m/z .

Optical rotations were determined on a Perkin-Elmer 241 instrument operating at the D-line of Na and are reported as follows : $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: (g/100 mL, solvent).

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were performed on JEOL JMS-Gcmate II, GC/MS system spectrometer (EI).

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. Flash chromatography was performed on silica gel 60, 40-63 mesh. Visualisation was accomplished with UV light then KMnO₄ solution, phosphomolybdic acid solution, anisaldehyde solution, ceric ammonium molybdate solution or vanillin/sulfuric 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 sulfuric acid (35.5 mL) and stored at 4°C.
- Ceric ammonium molybdate solution was prepared in water (900 mL) with Ce(SO₄).4H₂O (4 g), MoNH₄ (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.
- KMnO₄ solution was prepared in water (300 mL) with KMnO₄ (3 g), K₂CO₃ (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 solvents and reagents

- **Tetrahydrofuran (THF)** and **diethyl ether (Et₂O)** 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 tetramethylethylenediamine) were distilled over calcium hydride.
- Water from ***N*-methylpyrrolidinone** was removed by azeotropic evaporation with benzene (3 times) followed by distillation.
- **Chlorotrimethylsilane (TMSCl)** was distilled over calcium hydride.

Other reagents were used as purchased provided by chemical companies.

General procedures

All air and/or water sensitive reactions were carried out under a nitrogen atmosphere with dry, and freshly distilled solvents using standard syringe-cannula/septa techniques. The corresponding glassware was carefully dried under vacuum with a flameless heat gun.

Yields refer to chromatographically and spectroscopically homogeneous materials.

Nomenclature

IUPAC nomenclature was used for all compounds (determined by Autonom Beilstein).

ABREVIATIONS

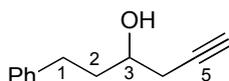
c	concentration
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
DCM	dichloromethane
BT	benzothiazol-2-yl
cat.	catalytique
<i>m</i> -CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
CSA	acide camphresulfonique
Cy	cyclohexyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
1,2-DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMPU	<i>N,N</i> -diméthylpropylèneurée
DMSO	diméthylsulfoxyde
d.r.	rapport diastéréomérique
e.e.	excès énantiomérique
éq	équivalent
equiv.	équivalent
HMPA	hexaméthylphosphoramide
Im.	imidazole
<i>i</i> -Pr	isopropyl
M	mol.L ⁻¹
Mol. Wt.	Molecular Weight
nOe	nuclear Overhauser effect
PE	petroleum ether

R_f	Retention factor
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl

1-phenylhex-5-yn-3-ol (I-68)

C₁₂H₁₄O

Mol. Wt.: 174.24



To a solution of 9.8 mL of hydrocinnamaldehyde (70 mmol), 5.8 g of activated zinc dust (90 mmol, 1.2 equiv), 7.7 mL of propargylbromide (90 mmol, 1.2 equiv) in 96 mL of THF and 24 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution was added dropwise over a period of 30 min. at 0°C. After vigorous stirring for 12 h at 20°C, the mixture was filtered through a pad of celite. The filtrate was partitioned and the aqueous layer was extracted 3 times with Et₂O. All the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. After concentration *in vacuo*, the crude was purified on silica gel by column chromatography (Et₂O/Petroleum ether 40:60) to yield 10.9 g of **I-68** (64 mmol, 91%) as a clear oil.

R_f 0.30 (6:4 PE/Et₂O).

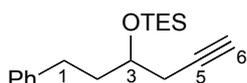
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31-7.19 (m, 5H, **H**-ar), 3.82-3.74 (m, 1H, **H**-3), 2.85-2.66 (m, 2H, **H**-1), 2.48-2.32 (m, 2H, **H**-4), 2.06 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, **H**-6), 1.89-1.84 (m, 2H, **H**-2), 1.58 (brs, 1H, **OH**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 141.6 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 125.9 (C-Ar), 80.6 (C-5), 71.0 (C-3), 69.1 (C-6), 37.8 (C-2), 31.9 (C-4), 27.5 (C-1).

IR (NaCl) : 3584 (OH), 3302 (≡C-H), 2937, 2112, 1953, 1712, 1495 cm⁻¹.

MS (DI, CI, NH₃) 156, 174 (M⁺), 192 (M+NH₄⁺).

Triethyl(1-phenylhex-5-yn-3-yloxy)silane (**I-89**)



C₁₈H₂₈OSi

Mol. Wt.: 288.49

To a mixture of 2.6 g of **I-68** (15.2 mmol) and 3.1 g of imidazole (45.6 mmol, 3.0 equiv) in 3.8 mL of CH₂Cl₂, at 0°C was added portionwise 2.8 mL of TESCl (16.7 mmol, 1.1 equiv). The mixture was then stirred for 30 min. at 20°C, a saturated aqueous NaHCO₃ solution was added dropwise. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, the combined organic layers were then washed with brine, dried over MgSO₄. After concentration *in vacuo*, the crude was purified on silica gel by column chromatography (Et₂O/Petroleum ether 10:90) to yield 3.6 g of **I-89** (12.4 mmol, 82%) as a clear oil.

R_f 0.70 (6:4 PE/Et₂O).

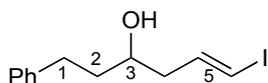
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31-7.19 (m, 5H, **H-Ar**), 3.92-3.86 (m, 1H, **H-3**), 2.78-2.64 (m, 2H, **H-1**), 2.42-2.39 (m, 2H, **H-4**), 2.02 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, **H-6**), 1.90-1.86 (m, 2H, **H-2**), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.65 (q, *J* = 7.6 Hz, 6H, SiCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 143.0 (C-5), 141.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 125.9 (C-Ar), 78.2 (C-6), 70.1 (C-3), 40.5 (C-4), 38.5 (C-2), 32.6 (C-1), 7.1 (SiCH₂CH₃), 5.2 (SiCH₂CH₃).

IR (NaCl) : 3310, 2940, 2930, 2110, 1950, 1720 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₈H₂₈OSi: 288.1909. **Found**: 288.1926.

(E)-6-iodo-1-phenylhex-5-en-3-ol (I-87)



C₁₂H₁₅IO

Mol. Wt.: 302.15

In a solution of 4.6 g zirconocene dichloride (16 mmol, 1.1 equiv.) in 27 mL of anhydrous THF was slowly added 16 mL of DIBAL-H in THF (1M) at 0°C. After 1h of stirring, a solution of 2.6 g of **I-68** (15 mmol) in 7.5 mL of anhydrous THF was added dropwise to the mixture. After 1.5h, the mixture was a homogenous yellow solution and was cooled down to -78°C. A solution of 4.9 g of Iodine in 21 mL of THF was then slowly added. After 30 min. the reaction was completed on TLC. The mixture was then quenched with 1N HCl, extracted with Et₂O, washed successively with saturated Na₂S₂O₃, NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/Petroleum ether 50:50) afforded 3.4 g of the compound **I-87** (11.2 mmol, 75%) as one diastereomer.

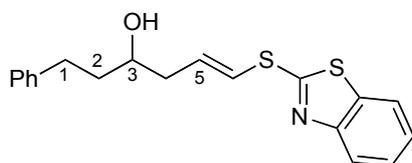
R_f 0.60 (6:4 PE/Et₂O).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31-7.19 (m, 5H, **H-Ar**), 6.55 (dt, *J* = 7.2, 14.4 Hz, 1H, **H-5**), 6.14 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, **H-6**), 3.72-3.65 (m, 1H, **H-3**), 2.83-2.64 (m, 2H, **H-1**), 2.30-2.16 (m, 2H, **H-4**), 1.80-1.75 (m, 2H, **H-2**), 1.55 (brs, 1H, **OH**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 144.0 (C-5), 142.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 125.9 (C-Ar), 80.2 (C-6), 70.1 (C-3), 41.5 (C-4), 38.5 (C-2), 32.6 (C-1).

HRMS Calcd for C₁₂H₁₅OI: 302.0168. **Found:** 302.0176.

(E)-6-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-1-phenylhex-5-en-3-ol (I-88)



C₁₉H₁₉NOS₂

Mol. Wt.: 341.49

A heat-gun dried round bottom flask under argon atmosphere, equipped with a stir bar, was charged with 104 mg of K₃PO₄ (0.49 mmol, 1.5 equiv.), 17 mg of [Cu(phen)(PPh₃)₂]₂NO₃ (0.02 mmol, 5 mol%), 55 mg of 2-mercaptobenzothiazol (0.33 mmol) and 0.5 mL of anhydrous toluene. The mixture was stirred at 20°C, and 100 mg of **I-87** (0.33 mmol) was injected with 0.2 mL of anhydrous toluene. The contents was then stirred at reflux (oil bath 130°C) for 12h. The mixture was then filtered through a pad of celite, the filtrate was concentrated *in vacuo*, the crude was then purified on silica gel by column chromatography (Et₂O/Petroleum ether 40:60) to yield 96 mg of **I-88** (0.28 mmol, 85%) as one diastereomer.

R_f 0.30 (6:4 PE/Et₂O)

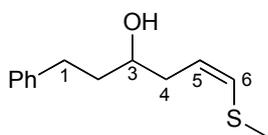
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.50-7.39 (m, 2H, **H-Hetar**), 7.38-7.17 (m, 5H, **H-Ar**), 6.61 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, **H-6**), 6.32 (dt, *J* = 7.2, 14.8 Hz, 1H, **H-5**), 3.84-3.77 (m, 1H, **H-3**), 2.90-2.71 (m, 2H, **H-1**), 2.55-2.39 (m, 2H, **H-4**), 1.94-1.81 (m, 3H, **H-2**, **OH**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 164.7 (C-Hetar), 153.5 (C-Hetar), 142.6 (C-ar), 135.1 (C-Hetar), 129.4 (C-6), 129.4 (C-5), 128.5 (C-ar), 128.1 (C-ar), 125.3 (C-ar), 124.5 (C-Hetar), 121.9 (C-Hetar), 121.4 (C-Hetar), 120.5 (C-Hetar), 70.6 (C-3), 41.5 (C-4), 39.0 (C-2), 32.6 (C-1).

IR (NaCl) 4332, 4100, 3864, 3620, 3365, 3190, 3054, 2969, 2877, 2731, 2663, 2470, 2370, 2211, 1900, 1668, 1576, 1463, 1378, 1265, 1139, 1069, 1020, 909 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₉H₁₉NOS₂: 341.0908. **Found**: 341.0917.

(Z)-6-(methylthio)-1-phenylhex-5-en-3-ol (I-94)



C₁₃H₁₈OS

Mol. Wt.: 222.34

To a solution of 230 μ L of allylmercaptan (2.7 mmol) and 820 μ L of TMEDA (5.4 mmol, 2 equiv) in 7.5 mL of anhydrous THF was added 4 mL of titrated *n*-BuLi (6 mmol, 2.2 equiv, 1.5 M) at -78°C. After 5 min of stirring, the mixture was heated up to 0°C and was stirred for 4h. After cooling down to -78°C, 360 μ L of hydrocinnamaldehyde (2.7 mmol, 1 equiv.) was added dropwise to the mixture, after 45 min of stirring at -78°C, methyl iodide was then added dropwise to the mixture. The reaction was followed by TLC and a saturated solution of ammonium chloride was added to the mixture and warm to room temperature. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted three times with Et₂O, the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography afforded 310 mg of the γ -adduct **I-94** (1.4 mmol, 52%) as one diastereomer and 155 mg of the α -adduct **I-95** (0.7 mmol, 26%) as a mixture of diastereomers.⁹¹

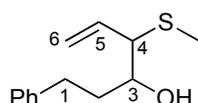
γ -adduct **I-94**

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40-7.18 (m, 5H, **H-Ar**), 6.05 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, **H-6**), 5.65 (m, 1H, **H-5**), 3.79-3.71 (m, 1H, **H-3**), 2.95-2.70 (m, 2H, **H-1**), 2.27 (s, 3H, SCH₃), 1.92-1.80 (m, 3H, **H-4**, OH), 1.54-1.28 (m, 2H, **H-2**).

HRMS Calcd for C₁₃H₁₈OS: 222.1078. **Found:** 222.1084.

α -adduct **I-95**

4-(methylthio)-1-phenylhex-5-en-3-ol (I-95)



C₁₃H₁₈OS

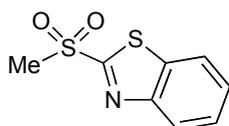
Mol. Wt.: 222.34

⁹¹ For the original methodology : *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1833-1851.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40-7.18 (m, 5H, **H-Ar**), 5.85 (m, 1H, **H-5**), 5.24-5.06 (m, 2H, **H-6**), 3.67-3.60 (m, 1H, **OH**), 3.52-3.46 (m, 1H, **H-3**), 3.19-3.16 (m, 1H, **H-4**), 2.66-2.50 (m, 2H, **H-1**), 2.03 (s, 3H, **SCH₃**), 1.65-1.55 (m, 2H, **H-2**).

HRMS Calcd for C₁₃H₁₈OS: 222.1078. **Found:** 222.1069.

2-(methylsulfonyl)benzo[d]thiazole (**I-92**)



C₈H₇NO₂S₂

Mol. Wt.: 213.27

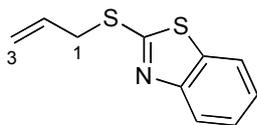
To a solution of 5 g of 2-mercaptobenzothiazole (29 mmol) in 50 mL of anhydrous THF at 0°C was added 1.3 g of sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (31 mmol, 1.1 equiv), the solution was stirred at 0°C for 1h. 1.8 mL of methyl iodide (29 mmol, 1 equiv) was then added dropwise directly to the mixture at 0°C and was stirred for further 30 min. and then was quenched by addition of a saturated solution of ammonium chloride and warm to room temperature. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted three times with Et₂O, the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*, the crude was then used without further purifications for the next step.

To a mixture of crude in 250 mL of CH₂Cl₂ well stirred at 20°C, was added in one portion 15 g of *m*-CPBA (87 mmol, 3 equiv). The mixture was then stirred for 12h and followed by TLC. The organic layer was washed 3 times with a saturated solution of Na₂S₂O₃, 2 times with a saturated solution of NaHCO₃, one time with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by recrystallisation from ethanol 95% afforded 5.7 g of **I-92** (27 mmol, 93%) as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.23 (dm, 1H, **H-Hetar**), 8.03 (dm, 1H, **H-Hetar**), 7.68-7.59 (m, 2H, **H-Hetar**), 3.43 (s, 3H, **CH₃SO₂**).

HRMS Calcd for C₈H₇NO₂S₂: 212.9918. **Found:** 212.9907.

2-(allylthio)benzo[d]thiazole (I-93)



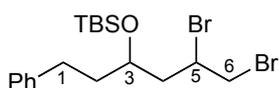
C₁₀H₉NS₂

Mol. Wt.: 207.31

To a solution of 48 μ L of allylmercaptan (0.47 mmol, 80% v/v) and 78 μ L of TMEDA (0.52 mmol, 1.1 equiv) in 1 mL of anhydrous THF was added 350 μ L of titrated *n*-BuLi (0.52 mmol, 1.1 equiv, 1.5 M) at -78°C . after 30 min of stirring, a solution of 100 mg of MeSO₂BT (0.47 mmol, 1 equiv) in 500 μ L of THF was added dropwise to the mixture at -78°C . After 1h of stirring at -78°C , the reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted 3 times with Et₂O, and was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *under vacuo*. Purification by flash chromatography afforded 91 mg of **I-93** (0.44 mmol, 95%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.44-7.40 (m, 1H, **H-Hetar**), 7.32-7.28 (m, 1H, **H-Hetar**), 6.09-5.99 (m, 1H, **H-2**), 5.39 (d, J = 16.8 Hz, 1H, **H-3**), 5.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H, **H-3**), 4.01 (d, J = 6.8 Hz, 2H, **H-1**).

tert-Butyl(5,6-dibromo-1-phenylhexan-3-yloxy)dimethylsilane (I-71)



C₁₈H₃₀Br₂OSi

Mol. Wt.: 450.32

To a solution of 9.8 mL of hydrocinnamaldehyde (70 mmol), 7.7 mL of allylbromide (90 mmol, 1.2 equiv) in 96 mL of THF and 24 mL of saturated aqueous NH₄Cl solution was added 5.8 g of activated Zinc (90 mmol, 1.2 equiv) in one portion at 0°C . After vigorous stirring for 12 h at 20°C , the mixture was filtrated trough a pad of celite. The filtrate was partitioned and the aqueous layer was extracted three times with Et₂O. All the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. After concentration *in vacuo*, the crude was used without further purifications for the next step.

To a mixture of crude and 14.2 g of imidazole (0.21 mol, 3 equiv) in 132 mL of CH₂Cl₂, at 0°C was added portionwise 10.5 g of TBSCl (70 mmol, 1.1 equiv). The mixture was then stirred for 12 h at 20°C , a saturated aqueous NaHCO₃ solution was added dropwise. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, the combined organic layers were then washed with brine, dried over

MgSO₄. After concentration *in vacuo*, the crude was engaged for the next step without further purifications.

To a solution of the crude silylether in 87 mL of chloroform at 20°C, was added dropwise 4 mL of a solution of dibromide (70 mmol, 1.1 equiv) in 47 mL of chloroform. The mixture was then stirred at room temperature for 2 h. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ was added dropwise to the mixture at the end of the reaction. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. After concentration *in vacuo*, the crude was purified on silica gel by column chromatography (Et₂O/Petroleum ether 10:90) to yield 28.4 g of **I-71** (63 mmol, 90% for 3 steps) as a 3:2 mixture of diastereomers.

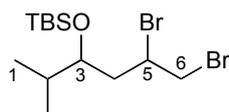
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31-7.28 (m, 2H, **H-Ar**), 7.21-7.18 (m, 3H, **H-Ar**), 4.36-4.29 (m, 0.4H, **H-5**), 4.17-4.10 (m, 0.6H, **H-5**), 4.03-3.98 (m, 1H, **H-3**), 3.91 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 0.6H, **H-6**), 3.83 (dd, *J* = 10.4, 4.8 Hz, 0.4H, **H-6**), 3.69-3.64 (m, 1H, **H-6**), 2.79-2.55 (m, 2H, **H-1**), 2.40 (ddd, *J* = 14.8, 8.0, 4.0 Hz, 0.4H, **H-4**), 2.34 (ddd, *J* = 14.0, 10.0, 1.3 Hz, 0.6H, **H-4**), 2.01 (ddd, *J* = 14.4, 9.6, 4.8 Hz, 0.6H, **H-4**), 1.90-1.79 (m, 2H, **H-2**), 1.74 (m, 0.4H, **H-4**), 0.97 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.16 (s, 3H, SiCH₃), 0.14 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 142.1 (C-Ar), 142.0 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 125.8 (C-Ar), 125.7 (C-Ar), 70.1 (C-3), 69.5 (C-3), 50.7 (C-5), 48.9 (C-5), 43.8 (C-4), 43.7 (C-4), 39.6 (C-2), 37.7 (C-2), 37.1 (C-6), 36.9 (C-6), 31.1 (C-1), 30.9 (C-1), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), -4.0 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃).

IR (NaCl) 3087, 3065, 3029, 2955, 2930, 2886, 2858, 1741, 1604, 1496, 1471, 1462, 1437, 1361, 1256, 1086 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₈H₃₀Br₂OSi: 448.0433. Found: 448.0437.

***tert*-butyl(5,6-dibromo-2-methylhexan-3-yloxy)dimethylsilane (I-72)**



C₁₃H₂₈Br₂OSi

Mol. Wt.: 388.25

To a solution of 12.6 mL of isobutyraldehyde (138 mmol), 13 mL of allylbromide (165 mmol, 1.2 equiv) in 180 mL of THF and 45 mL of saturated aqueous NH₄Cl solution was added 10 g of activated Zinc (151 mmol, 1.2 equiv) in one portion at 0°C. After vigorous stirring for 12 h at 20°C,

the mixture was filtered through a pad of celite. The filtrate was partitioned and the aqueous layer was extracted three times with diethyl ether. All the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. After concentration *in vacuo*, the crude was used without further purifications for the next step.

To a mixture of crude and 28.2 g of imidazole (414 mmol, 3 equiv) in 1 L of DCM, at 0°C was added portionwise 23 g of TBSCl (152 mmol, 1.1 equiv). The mixture was then stirred for 12 h at room temperature, a saturated aqueous NaHCO₃ solution was added dropwise. The aqueous layer was extracted three times with DCM, the combined organic layers were then washed with brine, dried over MgSO₄. After concentration *in vacuo*, the crude was engaged for the next step without further purifications.

To a solution of the crude silylether in 172 mL of chloroform at 20°C, was added dropwise 7.7 mL of a solution of dibromide (152 mmol, 1.1 equiv) in 93 mL of chloroform. The mixture was then stirred at 20°C for 2 h. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ was added dropwise to the mixture at the end of the reaction. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. After concentration *in vacuo*, the crude was purified on silica gel by column chromatography (Et₂O/Petroleum ether 10:90) to yield 39.9 g of **I-72** (103 mmol, 75% for 3 steps) as a 2.3:1 mixture of diastereomers .

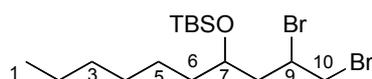
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.31-4.25 (m, 0.3H, **H-5**), 4.12 (ddd, *J* = 13.2, 8.8, 4.4 Hz, 0.7H, **H-5**), 3.90 (dd, *J* = 10 Hz, 4 Hz, 0.3H, **H-6**), 3.83 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 0.7H, **H-6**), 3.83-3.79 (m, 0.3H, **H-3**), 3.76 (ddd, *J* = 8, 5.6, 3.2 Hz, 0.7H, **H-3**), 3.67 (dd, 10.4, 8.4 Hz, 0.7H, **H-6**), 3.68-3.62 (m, 0.3H, **H-6**), 2.34 (ddd, *J* = 14.4, 7.2, 4.4 Hz, 0.7H, **H-4**), 2.17 (ddd, *J* = 14.4, 10, 2 Hz, 0.3H, **H-4**), 1.87 (ddd, *J* = 14.8, 9.6, 5.6 Hz, 0.7H, **H-4**), 1.83-1.79 (m, 0.3H, **H-2**), 1.75 (heptd, *J* = 7.2, 3.2 Hz, 0.7H, **H-2**), 1.64 (ddd, *J* = 14.4, 11.2, 2 Hz, 0.3H, **H-4**), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, **H-1** or **CH₃-2**), 0.90-0.89 (m, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H-1** or **CH₃-2**), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H-1** or **CH₃-2**), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, **H-1** or **CH₃-2**), 0.12-0.06 (m, 6H, SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 74.2 (C-3), 74.2 (C-3), 51.5 (C-5), 49.3 (C-5), 40.8 (C-4), 38.6 (C-4), 37.4 (C-6), 37.1 (C-6), 33.7 (C-2), 31.1 (C-2), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.9 (C-1 or CH₃-2), 18.2 (C-1 or CH₃-2), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 16.0 (C-1 or CH₃-2), 15.5 (C-1 or CH₃-2), -4.1 (SiCH₃), -4.2 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃).

IR (NaCl) 2959, 2930, 2894, 2858, 2710, 1471, 1463, 1436, 1388, 1370, 1361, 1284, 1253, 1225, 1186, 1144, 1110, 1052 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₃H₂₈Br₂OSi: 386.0276. **Found:** 386.0279.

***tert*-Butyl(1,2-dibromodecan-4-yloxy)dimethylsilane (I-73)**



C₁₆H₃₄Br₂OSi

Mol. Wt.: 430.33

To a solution of 12.2 mL of heptanal (87 mmol), 9.0 mL of allylbromide (104 mmol, 1.2 equiv) in 111 mL of THF and 28 mL of saturated aqueous NH₄Cl solution was added 6.8 g of activated Zinc (104 mmol, 1.2 equiv) in one portion at 0°C. After vigorous stirring for 12 h at 20°C, the mixture was filtered through a pad of celite. The filtrate was partitioned and the aqueous layer was extracted three times with diethyl ether. All the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. After concentration *in vacuo*, the crude was used without further purifications for the next step.

To a mixture of crude and 17.7 g of imidazole (0.26 mol, 3 equiv) in 130 mL of DCM, at 0°C was added portionwise 13.1 g of TBSCl (95 mmol, 1.1 equiv). The mixture was then stirred for 12 h at room temperature, a saturated aqueous NaHCO₃ solution was added dropwise. The aqueous layer was extracted three times with DCM, the combined organic layers were then washed with brine, dried over MgSO₄. After concentration *in vacuo*, the crude was engaged for the next step without further purifications.

To a solution of the crude silylether in 108 mL of chloroform at 20°C, was added dropwise 4.8 mL of a solution of dibromide (95 mmol, 1.1 equiv) in 58 mL of chloroform. The mixture was then stirred at 20°C for 2 h. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ was added dropwise to the mixture at the end of the reaction. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. After concentration *in vacuo*, the crude was purified on silica gel by column chromatography (Et₂O/Petroleum ether 10:90) to yield 30.6 g of **I-73** (71 mmol, 82% for 3 steps) as a 1:1 mixture of diastereomers.

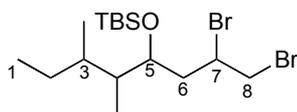
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 4.31 (m, 0.5H, **H**-9), 4.14 (ddd, *J* = 13.4, 9.2, 4.4 Hz, 0.5H, **H**-9), 3.95-3.89 (m, 1H, **H**-7), 3.88 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 0.5H, **H**-10), 3.83 (dd, 10.4, 4.4 Hz, 0.5H, **H**-10), 3.67 (dd, *J* = 10.4, 8 Hz, 0.5H, **H**-10) 3.64 (dd, *J* = 10.4, 9.6 Hz, 0.5H, **H**-10), 2.30 (ddd, *J* = 14.4, 7.2, 4.4 Hz, 0.5H, **H**-8), 2.20 (ddd, *J* = 14.4, 10, 2 Hz, 0.5H, **H**-8), 1.95 (ddd, *J* = 14.4, 9.6, 5.2 Hz, 0.5H, **H**-8), 1.75 (ddd, *J* = 14.4, 11.2, 2 Hz, 0.5H, **H**-8), 1.53-1.41 (m, 2H, **H**-6), 1.35-1.25 (m, 8H, **H**-5, **H**-4, **H**-3, **H**-2), 0.91-0.87 (m, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88-0.86 (m, 3H, **H**-1), 0.11, 0.09, 0.08, 0.07 (4s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 70.4 (C-7), 70.0 (C-7), 51.0 (C-9), 49.3 (C-9), 43.8 (C-8), 43.8 (C-8), 37.8 (C-6), 37.2 (C-10), 37.1 (C-10), 35.9 (C-6), 31.8 (2xC-5), 29.4 (C-4), 29.3(C-4), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 24.6 (C-3), 24.5 (C-3), 22.6 (C-2), 22.5 (C-2), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 14.1 (C-1), 14.0 (C-1), -3.9 (Si(CH₃)), -4.3 (Si(CH₃)), -4.4 (Si(CH₃)), -4.5 (Si(CH₃)).

IR (NaCl) 2930, 2858, 2710, 1471, 1463, 1436, 1378, 1361, 1256, 1220, 1188, 1144, 1131, 1081 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₆H₃₄Br₂OSi: 428.0746. **Found:** 428.0743.

***tert*-Butyl(1,2-dibromo-5,6-dimethyloctan-4-yloxy)dimethylsilane (I-74)**



C₁₆H₃₄Br₂OSi

Mol. Wt.: 430.33

To a solution of 10 mL of 2,3-dimethylpentanal (87 mmol), 9.0 mL of allylbromide (104 mmol, 1.2 equiv) in 112 mL of THF and 28 mL of saturated aqueous NH₄Cl solution was added 6.8 g of activated Zinc (104 mmol, 1.2 equiv) in one portion at 0°C. After vigorous stirring for 12 h at 20°C, the mixture was filtrated trough a pad of celite. The filtrate was partitioned and the aqueous layer was extracted three times with diethyl ether. All the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. After concentration *in vacuo*, the crude was used without further purifications for the next step.

To a mixture of crude and 17.7 g of imidazole (0.26 mol, 3 equiv) in 132 mL of CH₂Cl₂, at 0°C was added portionwise 13.1 g of TBSCl (95 mmol, 1.1 equiv). The mixture was then stirred for 12 h at 20°C, a saturated aqueous NaHCO₃ solution was added dropwise. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, the combined organic layers were then washed with brine, dried over MgSO₄. After concentration *in vacuo*, the crude was engaged for the next step without further purifications.

To a solution of the crude silylether in 108 mL of chloroform at room temperature, was added dropwise 4.8 mL of a solution of dibromide (95 mmol, 1.1 equiv) in 58 mL of chloroform. The mixture was then stirred at room temperature for 2 h. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ was added dropwise to the mixture at the end of the reaction. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. After concentration *in vacuo*, the crude was purified on silica gel by column chromatography (Et₂O/Petroleum ether 10:90) to yield 29.7 g of **I-74** (69 mmol, 80% for 3 steps) as a 1:1 mixture of diastereomers.

R_f 0.9 (7.5 : 2.5 PE/EtOAc).

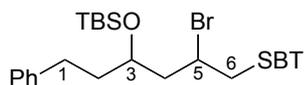
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 4.31-4.25 (m, 0.5H, **H-7**), 4.14-4.10 (m, 0.5H, **H-7**), 3.95-3.83 (m, 2H, **H-8**, **H-5**), 3.67-3.60 (m, 1H, **H-8**), 2.48-2.41 (m, 0.5H, **H-6**), 2.37-2.26 (m, 0.5H, **H-6**), 1.88-1.72 (m, 1H, **H-6**), 1.54-1.10 (m, 4H, **H-4**, **H-3**, **H-2**), 0.93-0.80 (m, 18H, SiC(CH₃)₃, CH₃-3, CH₃-4, **H-1**), 0.12, 0.09, 0.08, 0.06 (4s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 73.6 (C-5), 73.5 (C-5), 73.0 (C-5), 71.9 (C-5), 71.2 (C-5), 51.5 (C-7), 49.7 (C-7), 49.2 (C-7), 44.1 (C-4), 42.9 (C-4), 42.1 (C-4), 41.9 (C-6), 41.8 (C-6), 40.5 (C-6), 40.4 (C-6), 40.1 (C-6), 39.4 (C-3), 37.6 (C-8), 37.2 (C-8), 37.0 (C-8), 35.7 (C-4), 34.7 (C-4), 34.4 (C-4), 33.9 (C-4), 28.9 (C-3), 28.1 (C-3), 27.6 (SiC(CH₃)₃), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 17.2 & 16.1 & 12.4 & 11.7 & 11.4, 11.2 & 11.0 & 10.9 & 9.9 & 9.6 (CH₃-3 & CH₃-4 & C-1), -2.9 (SiCH₃), -3.7 (SiCH₃), -4.0 (SiCH₃), -4.1 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃).

IR (NaCl) 2930, 2858, 2710, 1471, 1463, 1436, 1378, 1361, 1256, 1220, 1188, 1144, 1131, 1081 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₆H₃₄Br₂OSi: 428.0746. Found: 428.0749.

2-(2-Bromo-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-phenylhexylthio)benzo[*d*]thiazole (I-75)



C₂₅H₃₄NBrOS₂Si

Mol. Wt.: 536.66

A solution of 4.4 g of 2-mercaptobenzothiazole (26 mmol, 1.5 equiv) in 43 mL of anhydrous DMF was treated with 1 g of sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (41 mmol, 2.5 equiv) at 20°C, after 40 min of stirring, 0.98 g of TBAI (2.65 mmol, 0.15 equiv) was then added in one portion. This solution was again stirred for 15 min before a dropwise addition by cannulation to 8 g of a solution of **I-71** (17 mmol) in 22 mL anhydrous DMF at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 12 h. The reaction was quenched by a dropwise addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl at 0°C. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O, the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution. After dried over MgSO₄, concentration *in vacuo*, the crude material was purified on silica gel by column chromatography (Et₂O/Petroleum ether 1:99, 2.5:97.5) to yield 6.6 g of **I-75** (12.3 mmol, 72% yield) as a 3:2 mixture of diastereomers.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.87 (d, *J* = 8.4Hz, 0.6H, **H**-Hetar), 7.80 (d, *J* = 8.2Hz, 0.4H, **H**-Hetar), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, **H**-Hetar), 7.41 (m, 1H, **H**-Hetar), 7.32-7.26 (m, 2H, **H**-Hetar or **H**-Ar), 7.21-7.13 (m, 3H, **H**-Ar), 7.07-7.06 (m, 1H, **H**-Ar), 4.62-4.55 (m, 0.6H, **H**-5), 4.47-4.40 (m, 0.4H, **H**-5), 4.07 (dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 0.6H, **H**-6), 4.05 (m, 1H, **H**-3), 3.99 (dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 0.4H, **H**-6), 3.86 (dd, *J* = 14.0, 6.8 Hz, 0.4H, **H**-6), 3.75 (dd, *J* = 14.0, 8.0 Hz, 0.6H, **H**-6), 2.72-2.53 (m, 2H, **H**-1), 2.34 (ddd, *J* = 14.4, 7.6, 4.4 Hz, 0.4H, **H**-4), 2.29 (ddd, *J* = 14.4, 9.6, 2 Hz, 0.6H, **H**-4), 2.15 (ddd, *J* = 14.8, 9.6, 5.2 Hz, 0.4H, **H**-4), 1.96 (ddd, *J* = 14.4, 11.2, 2.0 Hz, 0.6H, **H**-4), 1.88-1.69 (m, 2H, **H**-2), 0.91 (brs, 3.6H, SiC(CH₃)₃), 0.74 (brs, 5.4H, SiC(CH₃)₃), 0.11, 0.10, 0.04, 0.02 (4brs, 6H, SiCH₃).

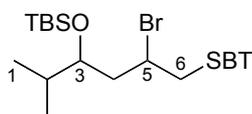
¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ 165.3 (C-Hetar), 165.1 (C-Hetar), 153.1 (C-Hetar), 153.0 (C-Hetar), 142.2 (C-Ar), 142.1 (C-Ar), 135.6 (C-Hetar), 135.5 (C-Hetar), 135.4 (C-Ar), 135.3 (C-Ar),

128.4 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 126.1 (C-Hetar), 126.0 (C-Hetar), 125.8 (C-Ar), 125.7 (C-Ar), 124.5 (C-Hetar), 124.4 (C-Hetar), 121.7 (C-Hetar), 121.0 (C-Hetar), 120.8 (C-Hetar), 120.4 (C-Hetar), 70.3 (C-3), 69.7 (C-3), 51.4 (C-5), 50.0 (C-5), 44.6 (C-4), 44.5 (C-4), 41.6 (C-6), 41.5 (C-6), 39.7 (C-2), 37.8 (C-2), 31.0 (2xC-1), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 17.9 (SiC(CH₃)₃), -4.0 (SiCH₃), -4.2 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃).

IR (NaCl) 3066, 3029, 2955, 2930, 2895, 2858, 2738, 2710, 1940, 1604, 1496, 1463, 1429, 1376, 1309, 1256, 1240, 1186, 1157, 1089 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₂₅H₃₄NBrOS₂Si: 535.1034. **Found:** 535.1038.

2-(2-bromo-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-methylhexylthio)benzo[*d*]thiazole (**I-76**)



C₂₀H₃₂NBrOS₂Si

Mol. Wt.: 474.59

A solution of 2.7 g of 2-mercaptobenzothiazole (16 mmol, 1.5 equiv) in 27 mL of anhydrous DMF was treated with 0.62 g of sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (25 mmol, 2.3 equiv) at 20°C, after 40 min of stirring, 0.61 g of TBAI (1.6 mmol, 0.15 equiv) was then added in one portion. This solution was again stirred for 15 min before a dropwise addition by cannulation to 4.3 g of a solution of **I-72** (11 mmol, 1 equiv) in 10 mL anhydrous DMF at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 12 h. The reaction was quenched by a dropwise addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl at 0°C. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether, the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution. After dried over MgSO₄, concentration *in vacuo*, the crude material was purified on silica gel by column chromatography (Et₂O/Petroleum ether 1:99, 2.5:97.5) to yield 3.3 g of **I-76** (6.9 mmol, 63% yield) as a 3:2 mixture of diastereomers.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.91 (dm, *J* = 7.2 Hz, 0.4H, **H**-Hetar), 7.89 (dm, *J* = 7.2 Hz, 0.6H, **H**-Hetar), 7.80 (dm, *J* = 7.2 Hz, 0.6H, **H**-Hetar), 7.79 (dm, *J* = 7.2 Hz, 0.4H, **H**-Hetar), 7.49-7.44 (m, 1H, **H**-Hetar), 7.37-7.32 (m, 1H, **H**-Hetar), 4.62-4.55 (m, 0.4H, **H**-5), 4.45 (ddd, *J* = 8.8, 6.4, 4.8 Hz, 0.6H, **H**-5), 4.10 (dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 0.4H, **H**-6), 4.01 (dd, *J* = 14, 6.4 Hz, 0.6H, **H**-6), 3.95 (dd, *J* = 14, 6.4 Hz, 0.6H, **H**-6), 3.91-3.85 (m, 1H, **H**-3), 3.79 (dd, *J* = 13.6, 7.6 Hz, 0.4H, **H**-6), 2.30 (ddd, *J* = 14.8, 7.2, 5.2 Hz, 0.6 H, **H**-4), 2.17 (ddd, *J* = 14.4, 9.6, 2 Hz, 0.4H, **H**-4), 2.07 (ddd, *J* = 14.8, 9.2, 6 Hz, 0.6H, **H**-4), 1.88-1.78 (m, 1.4H, **H**-4 & **H**-2), 0.97, 0.93, 0.90, 0.84 (4d, *J* = 6.8 Hz, 6H, **H**-1 & CH₃-2), 0.93 (bs, 5.4H, SiC(CH₃)₃), 0.78 (bs, 3.6H, SiC(CH₃)₃), 0.13, 0.12, 0.08, 0.07 (4bs, 6H, SiCH₃).

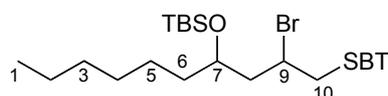
¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 165.4 (C-Hetar), 165.1 (C-Hetar), 153.0 (C-Hetar), 152.9 (C-Hetar), 135.3 (C-Hetar), 135.3 (C-Hetar), 126.0 (C-Hetar), 125.9 (C-Hetar), 124.3 (C-Hetar), 124.3 (C-Hetar), 121.6 (C-Hetar), 121.5 (C-Hetar), 121.0 (C-Hetar), 120.9 (C-Hetar), 74.3 (C-3), 74.2 (C-3),

52.1 (C-5), 50.4 (C-5), 41.8 (C-6), 41.7 (C-6), 41.5 (C-4), 39.6 (C-4), 33.7 (C-2), 31.1 (C-2), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 18.9 (CH₃-2 or C-1), 18.2 (CH₃-2 or C-1), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 16.1 (CH₃-2 or C-1), 15.5 (CH₃-2 or C-1), -4.2 (SiCH₃), -4.2 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃).

IR (NaCl) 3177, 2959, 2930, 2894, 2858, 2738, 2710, 1543, 1471, 1463, 1436, 1406, 1388, 1370, 1361, 1252, 1225, 1186, 1144, 1110, 1053 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₂₀H₃₂NBrOS₂Si: 473.0878. **Found:** 473.0880.

2-(2-bromo-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)decylthio)benzo[*d*]thiazole (**I-77**)



C₂₃H₃₈NBrOS₂Si

Mol. Wt.: 516.67

A solution of 9 g of 2-mercaptobenzothiazole (54 mmol, 1.5 equiv) in 90 mL of anhydrous DMF was treated with 1.9 g of sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (83 mmol, 2.3 equiv) at 20°C, after 40 min of stirring, 2 g of TBAI (5.4 mmol, 0.15 equiv) was then added in one portion. This solution was again stirred for 15 min before a dropwise addition by cannulation to 15.5 g of a solution of **I-73** (36 mmol) in 40 mL of anhydrous DMF at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 12 h. The reaction was quenched by a dropwise addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl at 0°C. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O, the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution. After dried over MgSO₄, concentration *in vacuo*, the crude material was purified on silica gel by column chromatography (Et₂O/Petroleum ether 1:99, 2.5:97.5) to yield 14.3 g of **I-77** (12.3 mmol, 77% yield) as a 3:2 mixture of diastereomers.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.86 (dm, *J* = 8.4 Hz, 0.6H, **H**-Hetar), 7.85 (dm, *J* = 8.4 Hz, 0.4H, **H**-Hetar), 7.75 (dm, *J* = 8 Hz, 0.4H, **H**-Hetar), 7.74 (dm, *J* = 8 Hz, 0.6H, **H**-Hetar), 7.43-7.39 (m, 1H, **H**-Hetar), 7.32-7.27 (m, 1H, **H**-Hetar), 4.60-4.53 (m, 0.6H, **H**-9), 4.42 (ddd, *J* = 8.8, 6.4, 4.8 Hz, 0.4H, **H**-9), 4.04 (dd, *J* = 14, 6 Hz, 0.6H, **H**-10), 3.98 (dd, *J* = 14, 6.4 Hz, 0.4H, **H**-10), 3.99-3.92 (m, 1H, **H**-7), 3.88 (dd, *J* = 14, 6.8 Hz, 0.4H, **H**-10), 3.72 (dd, *J* = 14, 8 Hz, 0.6H, **H**-10), 2.24 (ddd, *J* = 14.8, 7.2, 5.2 Hz, 0.4H, **H**-8), 2.15 (ddd, *J* = 14.4, 9.6, 2 Hz, 0.6H, **H**-8), 2.09 (ddd, *J* = 14.4, 8.8, 5.2 Hz, 0.4H, **H**-8), 1.88 (ddd, *J* = 14.4, 13.2, 2 Hz, 0.6H, **H**-8), 1.51-1.35 (m, 2H, **H**-6), 1.32-1.18 (m, 8H, **H**-5, **H**-4, **H**-3, **H**-2), 0.88 (bt, *J* = 6.8 Hz, 1.8H, **H**-1), 0.87 (bm, 3.6H, SiC(CH₃)₃), 0.83 (bt, *J* = 6.8 Hz, 1.2, **H**-1), 0.72 (bs, 5.4H, SiC(CH₃)₃), 0.09, 0.08 (2s, 2.4H, SiCH₃), 0.04, 0.03 (2s, 3.6H, SiCH₃).

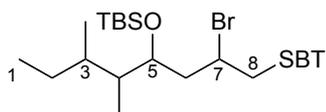
¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 165.4 (C-Hetar), 165.2 (C-Hetar), 153.1 (C-Hetar), 153.0 (C-Hetar), 136.0 (C-Hetar), 135.4 (C-Hetar), 126.1 (C-Hetar), 126.0 (C-Hetar), 124.4 (C-Hetar), 124.3 (C-

Hetar), 121.7 (C-Hetar), 121.6 (C-Hetar), 121.0 (C-Hetar), 120.9 (C-Hetar), 70.6 (C-7), 70.1 (C-7), 51.7 (C-9), 50.3 (C-9), 44.8 (C-8), 44.7 (C-8), 41.7 (C-10), 41.5 (C-10), 37.9 (C-6), 35.9 (C-6), 31.8 (C-5), 29.5 (C-4), 29.4 (C-4), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 24.6 (C-3), 22.6 (C-2), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 14.1 (C-1), -3.9 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), 4.3 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃).

IR (NaCl) 3068, 2957, 2930, 2858, 1782, 1561, 1463, 1429, 1377, 1361, 1309, 1277, 1254, 1127, 1079 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₂₃H₃₈NBrOS₂Si: 515.1347. **Found:** 515.1349.

2-(2-bromo-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5,6-dimethyloctylthio)benzo[*d*]thiazole (**I-78**)



C₂₃H₃₈BrNOS₂Si

Mol. Wt.: 516.67

A solution of 1.2 g of 2-mercaptobenzothiazole (7.5 mmol, 1.5 equiv) in 12.5 mL of anhydrous DMF was treated with 0.28 g of sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (7.0 mmol, 1.4 equiv) at 20°C, after 40 min of stirring, 2 g of TBAI (0.75 mmol, 0.15 equiv) was then added in one portion. This solution was again stirred for 15 min before a dropwise addition by cannulation to 2.1 g of a solution of **I-74** (5 mmol) in 5 mL of anhydrous DMF at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 12 h. The reaction was quenched by a dropwise addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl at 0°C. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether, the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution. After dried over MgSO₄, concentration *in vacuo*, the crude material was purified on silica gel by column chromatography (Et₂O/Petroleum ether 1:99, 2.5:97.5) to yield 1.7 g of **I-78** (3.3 mmol, 67% yield) as a mixture of diastereomers.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.5H, **H**-Hetar), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.5H, **H**-Hetar), 7.76 (brd, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H**-Hetar), 7.47-7.40 (m, 1H, **H**-Hetar), 7.35-7.27 (m, 1H, **H**-Hetar), 4.57-4.50 (m, 0.5H, **H**-7), 4.36-4.25 (m, 0.5H, **H**-7), 4.18-4.14 (m, 0.5H, **H**-8), 4.11-4.05 (m, 1H, **H**-8), 4.01-3.97 (m, 0.5H, **H**-8), 3.95-3.89 (m, 1H, **H**-5), 2.38-2.20 (m, 1H, **H**-6), 2.07-1.87 (m, 1H, **H**-6), 1.50-1.05 (m, 4H, **H**-4, **H**-3, **H**-2), 0.96-0.68 (m, 18H, SiC(CH₃)₃, CH₃-4, CH₃-3, **H**-1), 0.13-0.04 (m, 6H, SiCH₃).

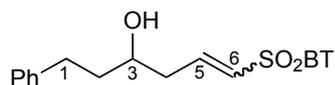
¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 165.4 (C-Hetar), 165.1 (C-Hetar), 153.3 (C-Hetar), 153.1 (C-Hetar), 153.0 (C-Hetar), 135.4 (C-Hetar), 126.2 (C-Hetar), 125.0 (C-Hetar), 124.7 (C-Hetar), 124.4 (C-Hetar), 124.3 (C-Hetar), 121.7 (C-Hetar), 121.6 (C-Hetar), 121.5 (C-Hetar), 121.2 (C-Hetar), 121.0

(C-Hetar), 120.9 (C-Hetar), 70.6 (C-5), 70.4 (C-5), 70.1 (C-5), 51.7 (C-7), 51.5 (C-7), 50.3 (C-7), 44.5 (C-6), 44.4 (C-6), 41.7 (C-8), 41.5 (C-8), 37.9 (C-4), 31.8 (C-3), 29.5 (C-2), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), (SiC(CH₃)₃), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 16.1 (CH₃-4), 15.5 (CH₃-4), 15.1 (CH₃-3), 13.5 (C-1), -3.9 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃), -4.4 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃).

IR (NaCl) 3068, 2957, 2930, 2858, 1782, 1561, 1463, 1429, 1377, 1361, 1309, 1277, 1254, 1127, 1079 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₂₃H₃₈NBrOS₂Si: 515.1347. **Found:** 515.1350.

(E)-6-(benzo[d]thiazol-2-ylsulfonyl)-1-phenylhex-5-en-3-ol (**I-79**)



C₁₉H₁₉NO₃S₂

Mol. Wt.: 373.48

To a solution of 3.4 g of **I-75** (6.3 mmol) in 126 mL of CH₂Cl₂ at 20°C was added in one portion 3.5 g of *m*-CPBA (20.2 mmol, 2.3 equiv). After 12 h of stirring, a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ was added to the mixture. The aqueous layer was extracted three times with 30 mL of DCM. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO₃, a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. The crude product obtained was engaged to the next step without further purification.

To a solution of in 31 mL of anhydrous THF was added in one portion 0.37 g of sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (9.4 mmol, 1.5 equiv) at room temperature. After 15 min of stirring, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl at 0°C. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether then, the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. The crude product obtained was engaged to the next step without further purification.

To the crude product was added 126 mL of a solution of HF/H₃CCN 5:95, the mixture was stirred at room temperature for 12 h. At the end of the reaction, 50 mL of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added dropwise to the solution and was stirred for 15 min. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (Et₂O/Petroleum ether 50:50) to afford 2.2 g of **I-79** (5.8 mmol, 92%) as a 9:1 mixture of diastereomers.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.15 (dm, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H**-Hetar), 7.97 (dm, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H**-Hetar), 7.62-7.54 (m, 2H, **H**-Hetar), 7.35-7.11 (m, 5.9H, **H**-ar, **H**-5), 6.82-6.75 (m, 0.1H, **H**-5),

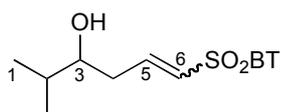
6.70 (dm, $J = 15.2$ Hz, 0.9H, **H-6**), 6.62 (dm, $J = 11.2$ Hz, 0.1H, **H-6**), 3.85 (brm, 1H, **H-3**), 3.19-3.11 (m, 0.1H, **H-4**), 3.01 (dddd, $J = 1.6, 3.6, 6.8, 14.8$ Hz, 0.1H, **H-4**), 2.82-2.73 (m, 0.9H, **H-4**), 2.70-2.63 (m, 0.9H, **H-4**), 2.57-2.43 (m, 2H, **H-1**), 2.28 (brd, 1H, **OH**), 1.89-1.78 (m, 2H, **H-2**).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ 167.0 (C-Hetar), 152.5 (C-Hetar), 148.9 (C-5), 141.2 (C-Hetar), 136.7 (C-ar), 129.6 (C-6), 128.4 (C-ar), 128.3 (C-ar), 127.8 (C-Hetar), 127.5 (C-Hetar), 125.9 (C-ar), 125.2 (C-Hetar), 122.2 (C-Hetar), 69.1 (C-3), 39.7 (C-4), 38.6 (C-1), 36.0 (C-2).

IR (NaCl) 2929, 1474, 1343, 1149 cm^{-1} .

HRMS Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2$: 373.0806. Found: 373.0809.

(*E*)-6-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)-2-methylhex-5-en-3-ol (**I-80**)



$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2$

Mol. Wt.: 311.42

To a solution of 2.8 g of **I-76** (5.9 mmol) in 118 mL of DCM at room temperature was added in one portion 3.2 g of *m*-CPBA (18.4 mmol, 2.5 equiv). After 12 h of stirring, a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was added to the mixture. The aqueous layer was extracted three times with 30 mL of CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO_3 , a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO_4 . The crude product obtained was engaged to the next step without further purification.

To a solution of in 30 mL of anhydrous THF was added in one portion 0.35 g of sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (8.8 mmol, 1.5 equiv) at 20°C. After 15 min of stirring, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl at 0°C. The aqueous layer was extracted three times with Et_2O then, the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO_4 . The crude product obtained was engaged to the next step without further purification.

To the crude product was added 132 mL of a solution of $\text{HF}/\text{H}_3\text{CCN}$ 5:95, the mixture was stirred at 20°C for 12 h. At the end of the reaction, 50 mL of a saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added dropwise to the solution and was stirred for 15 min. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (Et_2O /Petroleum ether 50:50) to afford 1.6 g of pure product **I-80** (5.8 mmol, 91%) as one diastereomer.

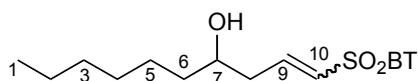
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.18 (dm, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.98 (dm, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.61 (dt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.56 (dt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.32 (td, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 1H, **H-5**), 6.73 (dt, *J* = 15.2, 1.6 Hz, 1H, **H-6**), 3.60-3.56 (m, 1H, **H-3**), 2.52 (dddd, *J* = 14.8, 6.8, 3.2, 1.2 Hz, 1H, **H-4**), 2.43 (m, 1H, **H-4**), 1.93 (brd, *J* = 3.6 Hz, 1H, **OH**), 1.75-1.67 (m, 1H, **H-2**), 0.94 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H, **CH₃-5**, **H-6**), 0.92 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H, **CH₃-5**, **H-6**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 167.1 (C-Hetar), 152.6 (C-Hetar), 149.8 (C-5), 136.7 (C-Hetar), 129.3 (C-6), 127.8 (C-Hetar), 127.5 (C-Hetar), 125.3 (C-Hetar), 122.2 (C-Hetar), 74.7 (C-3), 36.6 (C-4), 33.6 (C-2), 18.5 (**CH₃-2** or **C-1**), 17.2 (**CH₃-2** or **C-1**).

IR (NaCl) 3632, 2964, 1631, 1474, 1426, 1343, 1316, 1237, 1149, 1025 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₄H₁₇NO₃S₂: 311.0650. Found: 311.0654.

(*E*)-1-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)dec-1-en-4-ol (**I-81**)



C₁₇H₂₃NO₃S₂

Mol. Wt.: 353.49

To a solution of 14.3 g of **I-77** (27 mmol) in 500 mL of CH₂Cl₂ at 20°C was added in one portion 15 g of *m*-CPBA (86 mmol, 2.5 equiv). After 12 h of stirring, a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ was added to the mixture. The aqueous layer was extracted three times with 30 mL of CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO₃, a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. The crude product obtained was engaged to the next step without further purification.

To a solution of in 135 mL of anhydrous THF was added in one portion 0.96 g of sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (40 mmol, 1.5 equiv) at room temperature. After 15 min of stirring, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl at 0°C. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether then, the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. The crude product obtained was engaged to the next step without further purification.

To the crude product was added 540 mL of a solution of HF/H₃CCN 5:95, the mixture was stirred at room temperature for 12 h. At the end of the reaction, 100 mL of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added dropwise to the solution and was stirred for 15 min. The layers were separated and the organic layer was washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash

chromatography (Et₂O/Petroleum ether 50:50) to afford 8.8 g of pure product **I-81** (25 mmol, 92%) as one diastereomer.

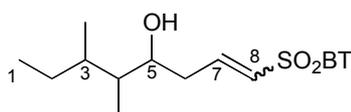
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.17 (dm, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.98 (dm, *J* = 8 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.61 (dtd, *J* = 18.4, 7.2, 1.6 Hz, 2H, **H-Hetar**), 7.34-7.24 (m, 1H, **H-9**), 6.72 (dt, *J* = 15.2, 1.2 Hz, 1H, **H-10**), 3.85-3.79 (m, 1H, **H-7**), 2.53 (dddd, *J* = 14.8, 7.2, 4.4, 1.6 Hz, 1H, **H-8**), 2.43 (dtd, *J* = 15.2, 7.6, 1.2 Hz, 1H, **H-8**), 1.95 (brs, 1H, **OH**), 1.54-1.46 (m, 2H, **H-6**), 1.45-1.20 (m, 8H, **H-5**, **H-4**, **H-3**, **H-2**), 0.87-0.84 (m, 3H, **H-1**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 167.1 (C-Hetar), 152.6 (C-Hetar), 149.2 (C-9), 136.7 (C-Hetar), 129.5 (C-10), 127.9 (C-Hetar), 127.5 (C-Hetar), 125.3 (C-Hetar), 122.2 (C-Hetar), 69.9 (C-7), 39.6 (C-8), 37.2 (C-6), 31.6 (C-5), 29.0 (C-4), 25.4 (C-3), 22.5 (C-2), 14.0 (C-1).

IR (NaCl) 3627, 3457, 3068, 2958, 2930, 2859, 1629, 1474, 1458, 1426, 1343, 1316, 1237, 1149, 1126, 1086 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₇H₂₃NO₃S₂: 353.1119. **Found**: 353.1118.

1-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)-5,6-dimethyloct-1-en-4-ol (**I-82**)



C₁₇H₂₃NO₃S₂

Mol. Wt.: 353.49

To a solution of 13.0 g of **I-78** (25 mmol) in 500 mL of CH₂Cl₂ at 20°C was added in one portion 13.5 g of *m*-CPBA (80%, 63 mmol, 2.5 equiv). After 12 h of stirring, a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ was added to the mixture. The aqueous layer was extracted three times with 30 mL of DCM. The combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO₃, a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. The crude product obtained was engaged to the next step without further purification.

To a solution of in 125 mL of anhydrous THF was added in one portion 1.5 g of sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (37 mmol, 1.5 equiv) at room temperature. After 15 min of stirring, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl at 0°C. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether then, the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution and dried over MgSO₄. The crude product obtained was engaged to the next step without further purification.

To the crude product was added 500 mL of a solution of HF/H₃CCN 5:95, the mixture was stirred at room temperature for 12 h. At the end of the reaction, 100 mL of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added dropwise to the solution and was stirred for 15 min. The layers were separated and the organic layer was washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (Et₂O/Petroleum ether 50:50) to afford 7.6 g of product **I-82** (21 mmol, 86%) as a mixture of diastereomers.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.61 (dtd, *J* = 15.0, 7.2, 1.2 Hz, 2H, **H-Hetar**), 7.37-7.27 (m, 1H, **H-7**), 6.73 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, **H-8**), 3.85-3.90-3.86 (m, 0.5H, **H-5**), 3.77-3.72 (m, 0.5H, **H-5**), 2.55-2.36 (m, 2H, **H-6**), 1.79 (brs, 1H, **OH**), 1.44-1.27 (m, 1H, **H-4**), 1.25-1.04 (m, 3H, **H-3**, **H-2**), 0.87-0.69 (m, 9H, **CH₃-4**, **CH₃-3**, **H-1**).

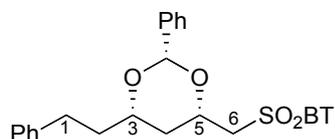
¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 167.1 (C-Hetar), 152.6 (C-Hetar), 150.0 (C-Hetar), 149.8 (C-7), 149.7 (C-7), 136.8 (C-Hetar), 129.5 (C-8), 129.4 (C-8), 127.8 (C-Hetar), 125.3 (C-Hetar), 122.2 (C-Hetar), 72.4 (C-5), 71.2 (C-5), 42.9 (C-4), 41.7 (C-4), 38.2 (C-6), 37.8 (C-6), 36.6 (C-3), 35.9 (C-3), 27.8 (C-2), 25.4 (C-2), 17.1 (**CH₃-3** or **CH₃-4**), 14.5 (**CH₃-3** or **CH₃-4**), 11.7 (**CH₃-3** or **CH₃-4**), 11.5 (**CH₃-3** or **CH₃-4**), 10.2 (C-1), 9.2 (C-1).

IR (NaCl) 3627, 3457, 3068, 2958, 2930, 2859, 1629, 1474, 1458, 1426, 1343, 1316, 1237, 1149, 1126, 1086 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₇H₂₃NO₃S₂: 353.1119. Found: 353.1123.

2-(((2*S*,4*S*,6*S*)-6-phenethyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)methylsulfonyl)benzo[*d*]thiazole (**I-116**)

C₂₆H₂₅NO₄S₂



Mol. Wt.: 479.61

To a solution of 700 mg of vinyl sulfone **I-79** (1.87 mmol) in 18.7 mL of anhydrous THF at 0°C, was added 207 μL of freshly distilled benzaldehyde (2.06 mmol, 1.1 equiv) followed by 187 μL of LiHMDS in THF 1M (0.187 mmol, 0.1 equiv) and the resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. A second portion of benzaldehyde and LiHMDS in THF 1M was added and after 15 min, a third portion was added. The mixture was then stirred for 1 h and then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted three times with 15 mL of Et₂O and the combined organic phases were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried

over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated. The resulting white solid was recrystallised from Et_2O /petroleum ether 20% to give 700 mg (1.46 mmol, 80% yield) of the desired ketal **I-116** as a 13:1 mixture of diastereomers (cotton-like white solid). Only the major diastereomer is described.

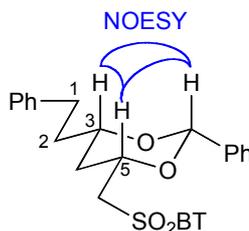
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.18 (dm, $J = 8.0$ Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.84 (dm, $J = 8.4$ Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.61 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.2$ Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.54 (ddd, $J = 8.4, 7.6, 1.2$ Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.30-7.26 (m, 2H, **H-ar**), 7.22-7.16 (m, 3H, **H-ar**), 7.12-7.06 (m, 1H, **H-ar**), 6.96-6.90 (m, 4H, **H-ar**), 5.39 (s, 1H, **PhCH**), 4.55 (m, 1H, **H-5**), 4.12 (dd, $J = 14.8, 8.8$ Hz, 1H, **H-6**), 3.81 (m, 1H, **H-3**), 3.53 (dd, $J = 14.8, 3.2$ Hz, 1H, **H-6**), 2.76 (m, 2H, **H-1**), 2.01-1.92 (m, 1H, **H-2**), 1.85-1.77 (m, 1H, **H-2**), 1.74 (td, $J = 13.2, 2.8$ Hz, 1H, **H-4**), 1.64-1.58 (m, 1H, **H-4**).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ 166.3 (C-Hetar), 152.6 (C-Hetar), 141.3 (C-ar), 137.2 (C-ar), 136.8 (C-Hetar), 128.5 (C-ar), 128.4 (C-ar), 128.4 (C-ar), 127.7 (C-Hetar), 127.6 (C-Hetar), 127.4 (C-ar), 125.9 (C-ar), 125.5 (C-ar), 125.3 (C-Hetar), 122.2 (C-Hetar), 100.3 (**PhCH**), 75.2 (C-4), 71.1 (C-2), 59.7 (C-1), 37.0 (C-3), 35.7 (C-5), 30.9 (C-6).

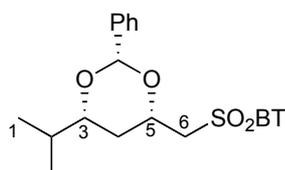
IR (NaCl) 2926, 2810, 1470, 1450, 1400, 1380, 1330, 1315, 1240, 1154, 1105, 1069, 1021 cm^{-1} .

HRMS Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}_2$: 479.1225. **Found**: 479.1228.

NOESY : **PhCH** : **H-5**, **H-3**



2-(((2*S*,4*S*,6*R*)-6-isopropyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)methylsulfonyl)benzo[*d*]thiazole (**I-117**)



$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}_2$

Mol. Wt.: 417.54

To a solution of 1 g of vinyl sulfone **I-80** (3.2 mmol) in 32 mL of anhydrous THF at 0°C , was added 350 μL of freshly distilled benzaldehyde (3.5 mmol, 1.1 equiv) followed by 320 μL of LiHMDS in THF 1M (0.32 mmol, 0.1 equiv) and the resulting solution was stirred for 15 min at 0°C . A second portion of benzaldehyde and LiHMDS in THF 1M was added and after 15 min, a

third portion was added. The mixture was then stirred for 1h and then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted three times with 15 mL of Et₂O and the combined organic phases were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated. The resulting white solid was recrystallised from Et₂O/petroleum ether 20% to give 1.1 g (2.63 mmol, 82% yield) of the desired ketal **I-117** as a 4:1 mixture of diastereomers (cotton-like white solid).

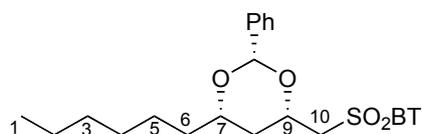
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.18 (dm, *J* = 8.0 Hz, 0.8H, **H-Hetar**), 8.08 (dm, *J* = 8.0 Hz, 0.2H, **H-Hetar**), 7.85 (dm, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.63-7.52 (m, 2H, **H-Hetar**), 7.13-7.04 (m, 2H, **H-ar**), 6.92-6.86 (m, 3H, **H-ar**), 5.58 (s, 0.2H, PhCH_{anti}), 5.37 (s, 0.8H, PhCH_{syn}), 5.08-5.03 (m, 0.2H, **H-5**), 4.63-4.54 (m, 0.8H, **H-5**), 4.11 (dd, *J* = 8.8, 15.2 Hz, 0.8H, **H-6**), 3.67 (dd, *J* = 14.8, 4.8 Hz, 0.2H, **H-6**), 3.55-3.51 (m, 2H, **H-6**, **H-3**), 2.15-2.07 (m, 0.2H, **H-2**), 1.81-1.49 (m, 2.8H, **H-2**, **H-4**), 0.97, 0.91 (2brd, *J* = 6.4 Hz, 6H, **H-1**, CH₃-2).

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 166.3 (C-Hetar), 152.6 (C-Hetar), 137.6 (C-Hetar), 137.3 (C-Hetar), 134.5 (C-Hetar), 133.3 (C-Hetar), 128.5 (C-ar), 128.3 (C-ar), 127.9 (C-Hetar and C-ar), 127.7 (C-Hetar and C-ar), 127.6 (C-Hetar and C-ar), 127.5 (C-Hetar and C-ar), 127.4 (C-ar), 125.5 (C-ar and C-Hetar), 125.4 (C-Hetar), 122.3 (C-Hetar), 122.2 (C-Hetar), 100.2 (PhCH_{syn}), 94.8 (PhCH_{anti}), 81.4 (C-3), 77.5 (C-3), 71.3 (C-5), 67.5 (C-5), 59.9 (C-6), 55.2 (C-6), 33.0 (C-2), 32.9 (C-4 and C-2), 30.5 (C-4), 18.2 (CH₃-2 or C-1), 18.1 (CH₃-2 or C-1), 17.8 (CH₃-2 or C-1), 17.7 (CH₃-2 or C-1).

IR (NaCl) 3069, 2963, 2875, 1476, 1458, 1426, 1403, 1386, 1339, 1316, 1239, 1151, 1109, 1060, 1023 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₂₁H₂₃NO₄S₂: 417.1065. Found: 417.1070.

2-(((2*S*,4*S*,6*S*)-6-hexyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)methylsulfonyl)benzo[*d*]thiazole (**I-118**)



C₂₄H₂₉NO₄S₂

Mol. Wt.: 459.62

To a solution of 3.2 g of vinyl sulfone **I-81** (9.0 mmol) in 90 mL of anhydrous THF at 0°C, was added 1 mL of freshly distilled benzaldehyde (9.9 mmol, 1.1 equiv) followed by 900 μ L of LiHMDS in THF 1M (0.9 mmol, 0.1 equiv) and the resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. A second portion of benzaldehyde and LiHMDS in THF 1M was added and after 15 min, a third portion was added. The mixture was then stirred for 1h and then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted three times with 15 mL of Et₂O and the combined organic phases were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting white solid was recrystallised from Et₂O/Petroleum ether 20% to give 3.1 g (6.74 mmol, 75% yield) of the desired ketal **I-118** as a 13:1 mixture of diastereomers (cotton-like white solid). Only the major diastereomer is described.

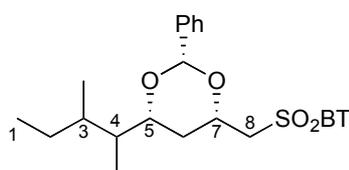
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.18 (dm, *J* = 8.8 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.83 (dm, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.61 (m, 1H, **H-Hetar**), 7.53 (m, 1H **H-Hetar**), 7.09-7.03 (m, 1H, **H-ar**), 6.92-6.86 (m, 4H, **H-ar**), 5.38 (s, 1H, PhCH), 4.57 (m, 1H, **H-9**), 4.11 (dd, *J* = 14.8, 8.8 Hz, 1H, **H-10**), 3.81 (m, 1H, **H-7**), 3.52 (dd, *J* = 15.2, 3.2 Hz, 1H, **H-10**), 1.74 (td, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H, **H-8**), 1.66-1.59 (m, 1H, **H-6**), 1.57-1.49 (m, 1H, **H-8**), 1.50-1.40 (m, 1H, **H-6**), 1.34-1.23 (m, 8H, **H-5**, **H-4**, **H-3**, **H-2**), 0.86 (m, 3H, **H-1**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 166.3 (C-Hetar), 152.6 (C-Hetar), 137.3 (C-Hetar), 136.9 (C-ar), 128.4 (C-ar), 127.8 (C-ar), 127.7 (C-Hetar), 127.5 (C-Hetar), 125.6 (C-ar), 125.4 (C-Hetar), 122.3 (C-Hetar), 100.4 (PhCH), 76.6 (C-9), 71.4 (C-7), 59.9 (C-10), 35.7 (C-8 or C-6), 35.6 (C-8 or C-6), 31.7 (C-5), 29.2 (C-4), 24.8 (C-3), 22.6 (C-2), 14.1 (C-1).

IR (NaCl) 3069, 2930, 2858, 1715, 1477, 1458, 1426, 1404, 1339, 1240, 1215, 1151, 1111, 1086, 1027 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₂₄H₂₉NO₄S₂: 459.1538. Found: 459.1535.

2-(((2*S*,4*S*,6*R*)-6-(3-methylpentan-2-yl)-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)methylsulfonyl)benzo[*d*]thiazole (I-119**)**



C₂₄H₂₉NO₄S₂
Mol. Wt.: 459.62

To a solution of 80 mg of vinyl sulfone **I-82** (0.2 mmol) in 2.3 mL of anhydrous THF at 0°C, was added 25 µL of freshly distilled benzaldehyde (0.25 mmol, 1.1 equiv) followed by 22.6 µL of LiHMDS in THF 1M (0.02 mmol, 0.1 equiv) and the resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. A second portion of benzaldehyde and LiHMDS in THF 1M was added and after 15 min, a third portion was added, and then two further additions. The mixture was then stirred for 12h and then quenched with 1 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted three times with 5 mL of Et₂O and the combined organic phases were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting white solid was recrystallised from Et₂O/Petroleum ether 20% to give 55 mg (0.12 mmol, 58% yield) of the desired ketal **I-119** as a 3:1 mixture of diastereomers.

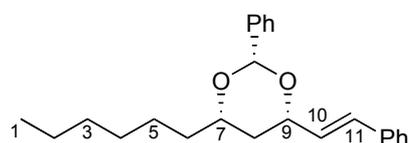
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.61 (m, 1H, **H-Hetar**), 7.54 (m, 1H **H-Hetar**), 7.13-7.03 (m, 2H, **H-ar**), 6.92-6.84 (m, 3H, **H-ar**), 5.59 (s, 0.26H, Ph**CHanti**), 5.38 (s, 0.74H, Ph**CHsyn**), 4.66-4.55 (m, 1H, **H-7**), 4.11 (dd, *J* = 14.8, 8.4 Hz, 1H, **H-8**), 3.82-3.63 (m, 1H, **H-5**), 3.54 (dt, *J* = 14.8, 2.8 Hz, 1H, **H-8**), 1.66-1.59 (m, 2H, **H-6**), 1.81-1.21 (m, 4H, **H-4**, **H-3**, **H-2**), 0.94-0.72 (m, 9H, **CH₃-4**, **CH₃-3**, **H-1**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 166.3 (C-Hetar), 152.6 (C-Hetar), 137.4 (C-Hetar), 136.9 (C-ar), 128.4 (C-ar), 127.8 (C-ar), 127.7 (C-Hetar), 127.5 (C-Hetar), 125.6 (C-ar), 125.4 (C-Hetar), 122.3 (C-Hetar), 100.2 (Ph**CHsyn**), 94.9 (Ph**CHanti**), 79.6 (C-5), 78.5 (C-5), 71.4 (C-7), 71.3 (C-7), 59.9 (C-8), 42.8 (C-4), 42.7 (C-4), 40.9 (C-6), 40.8 (C-3), 35.8 (C-3), 35.7 (C-3), 34.7 (C-6), 34.0 (C-6), 33.9 (C-6), 28.0 (C-2), 27.9 (C-2), 27.7 (C-2), 17.3 (**CH₃-3** or **CH₃-4**), 17.2 (**CH₃-3** or **CH₃-4**), 14.1 (**CH₃-3** or **CH₃-4**), 13.9 (**CH₃-3** or **CH₃-4**), 13.4 (**CH₃-3** or **CH₃-4**), 12.0 (**CH₃-3** or **CH₃-4**), 11.9 (**CH₃-3** or **CH₃-4**), 10.8 (**CH₃-3** or **CH₃-4**), 10.6 (**CH₃-3** or **CH₃-4**), 9.2 (C-1), 9.1 (C-1), 9.0 (C-1).

IR (NaCl) 3069, 2930, 2858, 1715, 1477, 1458, 1426, 1404, 1339, 1240, 1215, 1151, 1111, 1086, 1027 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₂₄H₂₉NO₄S₂: 459.1538. Found: 459.1535.

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-hexyl-2-phenyl-6-styryl-1,3-dioxane (**I-147**)



C₂₄H₃₀O₂

185

To a solution of 50 mg of **I-118** (0.108 mmol) and 17 μ L of freshly distilled benzaldehyde (0.162 mmol, 1.5 equiv) in 0.4 mL of anhydrous THF at room temperature, was added 11 mg of sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (0.45 mmol, 2.5 equiv) in one portion. The reaction was monitored by TLC, and after 5 h, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted three times with Et_2O , and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The resulting white solid was purified by flash chromatography (Et_2O /Petroleum ether 20:80) to give 27 mg (0.077 mmol, 71% yield) of the pure product **I-147** as a 33:1 mixture of diastereomer. Only the major diastereomer is described.

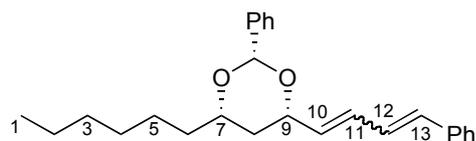
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.63-7.61 (m, 2H, **H-ar**), 7.45-7.24 (m, 8H, **H-ar**), 6.67 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H, **H-11**), 6.35 (dd, $J = 6.0, 16.0\text{ Hz}$, 1H, **H-10**), 5.69 (s, 1H, **PhCH**), 4.60-4.56 (m, 1H, **H-9**), 3.97-3.87 (m, 1H, **H-7**), 1.80-1.51 (m, 4H, **H-8, H-6**), 1.48-1.31 (m, 8H, **H-5, H-4, H-3, H-2**), 0.95 (t, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H, **H-1**).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ 138.8 (C-ar), 136.6 (C-ar), 130.6 (C-11), 129.2 (C-10), 128.7 (C-ar), 128.6 (C-ar), 128.2 (C-ar), 127.6 (C-ar), 126.5 (C-ar), 126.2 (C-ar), 100.7 (**PhCH**), 77.2 (C-9), 76.8 (C-7), 37.1 (C-8), 35.9 (C-6), 31.7 (C-5), 29.2 (C-4), 24.9 (C-3), 22.6 (C-2), 14.0 (C-1).

IR (NaCl) 3048, 2984, 2957, 2930, 2858, 2685, 2305, 1946, 1737, 1600, 1495, 1451, 1423, 1402, 1335, 1310, 1270, 1214, 1144, 1105, 1027 cm^{-1} .

HRMS Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_2$: 350.2246. **Found**: 350.2245.

(2S,4S,6S)-4-hexyl-2-phenyl-6-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dienyl)-1,3-dioxane (I-148)



C₂₆H₃₂O₂

Mol. Wt.: 376.53

To a solution of 50 mg of **I-118** (0.108 mmol) and 21 μ L of freshly distilled cinnamaldehyde (0.162 mmol, 1.5 equiv.) in 0.36 mL of anhydrous THF at 20°C, was added 8 mg of sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (0.36 mmol, 2 equiv) in one portion. The reaction was monitored by TLC, and after 12 h, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting white solid was purified by flash chromatography (Et₂O/Petroleum ether 20:80) to give 38 mg (0.101 mmol, 93% yield) of the product **I-148** as a 1.8:1 mixture of diastereomers. This mixture was purified by recrystallisation to give 26 mg (0.07 mmol, 64%) of the product **I-148** as a 4:1 mixture of diastereomers.

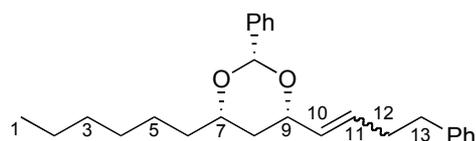
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.56-7.55 (m, 2H, **H-ar**), 7.44-7.21 (m, 8H, **H-ar**), 7.16 (dd, $J = 11.2, 15.2$ Hz, 0.2H, **H-12**), 6.78 (dd, $J = 10.8, 15.6$ Hz, 0.8H, **H-12**), 6.63-6.55 (m, 1H, **H-13**), 6.49 (dd, $J = 10.4, 15.6$ Hz, 0.8H, **H-11**), 6.26 (dd, $J = 11.2, 11.2$ Hz, 0.2H, **H-11**), 5.90 (dd, $J = 15.2$ Hz, 0.8H, **H-10**), 5.67 (s, 0.2H, **PhCH**), 5.61 (s, 0.8H, **PhCH**), 5.59 (dd, $J = 7.6, 10.8$ Hz, 0.2H, **H-10**), 4.94-4.89 (m, 0.2H, **H-9**), 4.48-4.44 (m, 0.8H, **H-9**), 3.95-3.83 (m, 1H, **H-7**), 1.74-1.70 (m, 1H, **H-8**), 1.62-1.53 (m, 1H, **H-8**), 1.67-1.46 (m, 2H, **H-6**), 1.35-1.27 (m, 8H, **H-5, H-4, H-3, H-2**), 0.9 (m, 3H, **H-1**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 138.7 (C-ar), 137.1 (C-ar), 134.4 (C-13), 133.1 (C-10), 132.9 (C-13), 131.0 (C-10), 130.8 (C-11), 130.2 (C-11), 128.5 (C-ar), 128.2, 128.1 (C-ar), 127.8 (C-ar), 127.5 (C-12), 126.5 (C-ar), 126.3 (C-ar), 126.2 (C-ar), 123.9 (C-12), 100.6 (PhCH), 76.9 (C-9), 76.8 (C-7), 73.9 (C-9), 37.2 (C-8), 37.0 (C-8), 35.9 (C-6), 31.7 (C-5), 29.2 (C-4), 24.9 (C-3), 22.6 (C-2), 14.0 (C-1).

IR (NaCl) 3065, 3030, 2956, 2930, 2858, 1742, 1596, 1495, 1452, 1400, 1379, 1333, 1311, 1213, 1137, 1100, 1027 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₂₆H₃₂O₂: 376.2402. **Found**: 376.2404.

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-hexyl-2-phenyl-6-((*E*)-4-phenylbut-1-enyl)-1,3-dioxane (I-149)



C₂₆H₃₄O₂

Mol. Wt.: 378.55

To a solution of 50 mg of **I-118** (0.108 mmol) and 22 μ L of freshly distilled hydrocinnamaldehyde (0.162 mmol, 1.5 equiv) in 0.36 mL of anhydrous THF at 20°C, was added 0.323 mL of KHMDS 0.4 M (0.129 mmol, 1.2 equiv) in one portion. The reaction was monitored by TLC, and after 6 h, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting white solid was purified by flash chromatography (Et₂O/Petroleum ether 20:80) and recrystallisation to give 27 mg (0.071 mmol, 66% yield) of the product **I-149** as a 4:1 mixture of diastereomers.

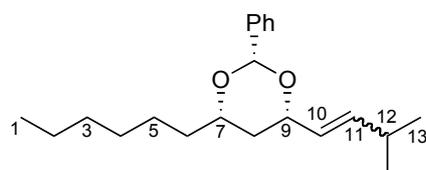
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.50-7.18 (m, 10H, **H**-ar), 5.60-5.47 (m, 3H, PhCH, **H**-10, **H**-11), 4.50 (ddd, *J* = 2.4, 8, 10.4 Hz, 0.8H, **H**-9), 4.31-4.26 (m, 0.2H, **H**-9), 3.85-3.78 (m, 0.2H, **H**-7), 3.76-3.70 (m, 0.8H, **H**-7), 2.77 (ddd, *J* = 6.4, 8.4, 14 Hz, 0.4H, **H**-13), 2.71-2.62 (m, 1.6H, **H**-13), 2.54-2.35 (m, 2H, **H**-12), 1.66-1.20 (m, 12H, **H**-8, **H**-6, **H**-5, **H**-4, **H**-3, **H**-2), 0.89-0.87 (m, 3H, **H**-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 141.7 (C-ar), 141.5 (C-ar), 138.8 (C-ar), 138.8 (C-ar), 131.5 (C-10), 131.2 (C-10), 130.5 (C-11), 130.4 (C-11), 128.5 (C-ar), 128.5 (C-ar), 128.4 (C-ar), 128.3 (C-ar), 128.2 (C-ar), 128.1 (C-ar), 128.1 (C-ar), 126.2 (C-ar), 126.1 (C-ar), 125.9 (C-ar), 100.6 (PhCH), 100.5 (PhCH), 77.2 (C-9), 76.7 (C-7), 76.7 (C-7), 73.3 (C-9), 37.1 (C-8), 36.8 (C-8), 35.9 (C-6), 35.8 (C-6), 35.7 (C-13), 35.4 (C-13), 34.1 (C-12), 31.7 (C-5), 30.0 (C-12), 29.2 (C-4), 24.9 (C-3), 22.6 (C-2), 14.0 (C-1).

IR (NaCl) 3065, 3030, 2956, 2930, 2858, 1596, 1495, 1452, 1400, 1379, 1333, 1311, 1213, 1137, 1100, 1027 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₂₆H₃₄O₂: 378.2559. Found: 378.2556.

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-hexyl-6-((*E*)-3-methylbut-1-enyl)-2-phenyl-1,3-dioxane (I-150)



C₂₁H₃₂O₂

Mol. Wt.: 316.48

To a suspension of 5.2 mg of sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (0.129 mmol, 1.2 equiv) in 0.4 mL anhydrous THF at 20°C was added 50 mg of **I-118** (0.108 mmol). 12 μL of freshly distilled isobutyraldehyde (0.129 mmol, 1.1 equiv) was added to the mixture. The reaction was monitored by TLC, and after 6 h was quenched by addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting white solid was purified by flash chromatography (Et₂O/Petroleum ether 20:80) to give 21 mg (0.066 mmol, 60% yield) of product **I-150** as a 3:1 mixture of diastereomers.

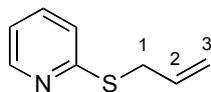
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.53-7.50 (dm, 2H, **H-ar**), 7.37-7.30 (m, 3H, **H-ar**), 5.85-5.76 (ddd, *J* = 15.6, 6.4, 1.0 Hz, 0.25H, **H-11**), 5.64 (s, 0.75H, **PhCH**), 5.62 (s, 0.25H, **PhCH**), 5.60-5.54 (ddd, *J* = 15.6, 6.4, 1.0 Hz, 0.25H, **H-10**), 5.46-5.38 (m, 1.5H, **H-11**, **H-10**), 4.76-4.69 (m, 0.75H, **H-9**), 4.37-4.32 (m, 0.25H, **H-9**), 3.96-3.86 (m, 1H, **H-7**), 2.79-2.70 (m, 0.75H, **H-12**), 2.42-2.30 (m, 0.25H, **H-12**), 1.82-1.32 (m, 12H, **H-8**, **H-6**, **H-5**, **H-4**, **H-3**, **H-2**), 1.08, 1.04 (2d, *J* = 6.8, 6.4 Hz, 6H, **H-13**), 0.97-0.93 (m, 3H, **H-1**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 139.9 (C-11), 138.8 (C-11), 128.6 (C-ar), 128.4 (C-ar), 128.2 (C-ar), 128.1 (C-ar), 127.2 (C-10), 127.0 (C-10), 126.4 (C-ar), 126.2 (C-ar), 126.1 (C-ar), 126.0 (C-ar), 100.6 (PhCH), 100.5 (PhCH), 77.6 (C-9), 76.6 (C-7), 73.4 (C-9), 37.5 (C-8), 37.3 (C-8), 35.9 (C-6), 31.7 (C-5), 30.6 (C-12), 29.2 (C-4), 27.4 (C-12), 24.9 (C-3), 23.4 (C-2), 23.0 (CH₃-12 or C-13), 22.6 (C-13 or CH₃-12), 22.1 (C-2), 14.0 (C-1).

IR (NaCl) 2958, 2930, 1466, 1396, 1378, 1335, 1213, 1127, 1110, 1086, 1026 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₂₁H₃₂O₂: 316.2402. **Found**: 316.2404.

2-(allylthio)pyridine (I-96)



C₈H₉NS

Mol. Wt.: 151.22

To a 0°C solution of 3 g of 2-mercaptopyridine (27 mmol) in 45 mL of THF, was added in one portion 1.3 g of sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (32 mmol, 1.2 equiv). After 30 min, the solution was stirred at 20°C and 2.4 mL of allylbromide (27 mmol) was added dropwise to the mixture. The reaction was monitored by TLC, and after 1 h, was quenched at 0°C by careful addition of saturated aqueous NH₄Cl solution. After decantation and separation, the aqueous mixture was extracted three times with 15 mL of Et₂O. The combined organic layers were washed with 15 mL of a saturated aqueous NaCl solution, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography on silica gel (Et₂O/Petroleum ether 2.5:97.5 to 5:95) gave 3.7 g (24.4 mmol, 90%) of pure product **I-96** as a colorless oil.

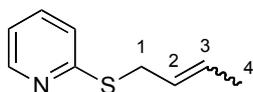
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.44 (dm, 1H, **H-Hetar**), 7.48 (td, *J* = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 6.98 (ddd, *J* = 7.6 Hz, 5.2 Hz, 1.2 Hz, 1H **H-Hetar**), 5.98 (m, 1H, **H-2**), 5.30 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.4 Hz, 1H, **H-3**), 5.11 (dm, *J* = 10.0 Hz, 1H, **H-3**), 3.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, **H-1**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 158.5 (C-Hetar), 149.4 (C-Hetar), 135.8 (C-Hetar), 133.8 (C-2), 122.2 (C-Hetar), 119.4 (C-Hetar), 117.4 (C-3), 33.0 (C-1).

IR (NaCl) 4332, 4100, 3864, 3623, 3365, 3190, 3053, 2969, 2894, 2731, 2663, 2616, 2470, 2210, 2029, 1900, 1668, 1576, 1463, 1378, 1257, 1139, 1070, 1021, 909 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₈H₉NS: 151.0456. **Found**: 151.0449.

2-(but-2-enylthio)pyridine (**I-110**)



C₉H₁₁NS

Mol. Wt.: 165.25

To a 0°C solution of 2-mercaptopyridine (1 g, 8.9 mmol) in THF (15 mL), was added in one portion 427 mg of sodium hydride 60% dispersion in mineral oil (10.7 mmol). After 30 min, the solution was stirred at 20°C and crotylbromide (85% *trans*, 1.8 mL, 17.8 mmol) was added dropwise to the mixture. The reaction was monitored by TLC, and after 1 h, was quenched at 0°C by careful addition of saturated aqueous NH₄Cl solution. After decantation and separation, the aqueous mixture was extracted three times with 5 mL of Et₂O. The combined organic phases were washed with 5 mL of brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 2.5:97.5 to 5:95) gave 1.4 g (95%) of product **I-110** as a 4:1 mixture of diastereomers (colorless oil).

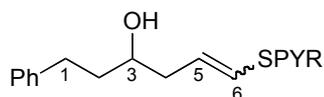
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.42 (dm, 1H, **H**-Hetar), 7.45 (ddd, *J* = 8 Hz, 8 Hz, 2Hz, 1H, **H**-Hetar), 7.15 (d, *J* = 8 Hz, 1H, **H**-Hetar), 6.96 (ddd, *J* = 7.2 Hz, 5.2 Hz, 0.8 Hz, 1H, **H**-Hetar), 5.76-5.67 (m, 1H, **H**-3), 5.63-5.55 (m, 1H, **H**-2), 3.85 (dm, 0.4H, **H**-1), 3.78 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1.6H, **H**-1), 1.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.6H, **H**-4), 1.67 (dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 2.4H, **H**-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 159.0 (C-Hetar), 149.3 (C-Hetar), 135.7 (C-Hetar), 128.8 (C-3), 127.7 (C-3), 126.1 (C-2), 125.3 (C-2), 122.1 (C-Hetar), 119.2 (C-Hetar), 32.4 (C-1), 26.9 (C-1), 17.7 (C-4), 12.8 (C-4).

IR (NaCl) 4331, 4100, 3864, 3620, 3191, 2969, 2908, 2731, 2662, 2615, 2471, 2210, 2029, 1900, 1668, 1576, 1461, 1378, 1273, 1140, 1070, 1021, 909 cm⁻¹.

HRMS (EI) calcd for C₉H₁₁NS: 165.0612, found 165.0609.

(E)-1-phenyl-6-(pyridin-2-ylthio)hex-5-en-3-ol (I-99)



C₁₇H₁₉NOS

Mol. Wt.: 285.40

To a solution of 4.0 g of allylpyridinylsulfide (26 mmol, 1.5 equiv) in 70 mL of anhydrous THF, 3.6 mL of freshly distilled TMEDA (24 mmol, 1.4 equiv) was added dropwise followed by *n*-BuLi (1.5 M in hexane) 15.5 mL (24 mmol, 1.4 equiv) at -78°C. After 20 min, this mixture was added slowly to 2.3 mL of a solution of hydrocinnamaldehyde (17 mmol) in 16 mL of THF at -78°C. The reaction was followed by TLC and after almost 2 h, was quenched by addition of a mixture of THF/saturated aqueous NH₄Cl solution mixture (2:1). After decantation and separation, the aqueous layer was extracted three times with 30 mL of Et₂O. The combined organic phases were washed with 30 mL of water, 30 mL of brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (Et₂O/Petroleum ether 40:60 to 60:40) gave 3.2 g (12 mmol, 67%) of **I-99** as a 1:1 mixture of diastereomers of pyridinyl sulfide⁹² as a colorless oil and gave 200 mg (0.7 mmol, 4%) of **I-101** as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.47-8.44 (m, 1H, **H-Hetar**), 7.56-7.50 (m, 1H, **H-Hetar**), 7.30-7.16 (m, 6H **H-ar**, **H-Hetar**), 7.08-6.98 (m, 1H, **H-Hetar**), 6.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 0.5H, **H-6_Z**), 6.64 (d, *J* = 15.2 Hz, 0.5H, **H-6_E**), 6.08 (ddd, *J* = 15.2, 8.0, 6.8 Hz, 0.5H, **H-5_E**), 6.01 (ddd, *J* = 9.6, 7.6, 7.6 Hz, 0.5H, **H-5_Z**), 3.82-3.76 (m, 1H, **H-3**), 2.88-2.67 (m, 2H, **H-1**), 2.51-2.42 (m, 2H, **H-4**), 1.87-1.81 (m, 2H, **H-2**), 1.67 (brs, 1H, **OH**).

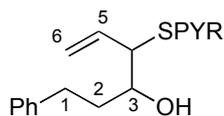
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.8 (C-Hetar), 157.5 (C-Hetar), 149.8 (C-Hetar), 149.7 (C-Hetar), 136.6 (C-Hetar), 136.5 (C-Hetar), 134.2 (C-5), 130.6 (C-5), 129.0 (C-ar), 128.9 (C-ar), 128.5 (C-ar), 128.4 (C-ar), 125.8 (C-ar), 125.8 (C-ar), 122.6 (C-Hetar), 122.5 (C-Hetar), 122.1 (C-ar), 121.8 (C-6), 121.7 (C-6), 121.5 (C-ar), 120.5 (C-Hetar), 120.2 (C-Hetar), 70.5 (C-3), 69.8 (C-3), 38.6 (C-2), 38.5 (C-2), 37.8 (C-4), 37.7 (C-4), 32.1 (C-1), 32.0 (C-1).

IR (NaCl) 4332, 4100, 3864, 3620, 3365, 3190, 3054, 2969, 2877, 2731, 2663, 2470, 2370, 2211, 1900, 1668, 1576, 1463, 1378, 1265, 1139, 1069, 1020, 909 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₇H₁₉NOS: 285.1187. **Found**: 285.1192.

⁹² This reaction was reproduced many times and the diastereomer ratio is variable *E/Z* 2:1 to 1:2

1-phenyl-4-(pyridin-2-ylthio)hex-5-en-3-ol (I-101)



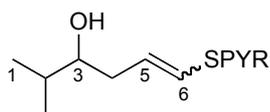
C₁₇H₁₉NOS

Mol. Wt.: 285,40

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.41-8.38 (m, 1H, **H**-Hetar), 7.55-7.51 (m, 1H, **H**-Hetar), 7.31-7.17 (m, 6H, **H**-ar & **H**-Hetar), 7.07-7.04 (m, 1H, **H**-Hetar), 6.01-5.91 (m, 1H, **H**-5), 5.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.6H, **H**-6), 5.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.4H, **H**-6), 5.21 (d, *J* = 10.4 Hz, 0.4H, **H**-6), 5.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 0.6H, **H**-6), 4.41 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 0.4H, **H**-4), 4.23 (dd, *J* = 7.6, 8.4 Hz, 0.6H, **H**-4), 4.05 (dt, *J* = 3.2, 9.6 Hz, 0.4H, **H**-3), 3.89-3.85 (m, 0.6H, **H**-3), 2.98-2.68 (m, 2H, **H**-1), 2.01-1.78 (m, 2H, **H**-2), 1.71 (brs, 1H, **OH**).

HRMS Calcd for C₁₇H₁₉NOS: 285.1187. **Found**: 285.1179.

(*E*)-2-methyl-6-(pyridin-2-ylthio)hex-5-en-3-ol (I-105)



C₁₂H₁₇NOS

Mol. Wt.: 223.33

The above procedure was applied to 1.5 mL of isobutyraldehyde (17 mmol) to yield 2.7 g (13 mmol, 71%) of compound **I-105** as a 2:1 mixture of diastereomers.

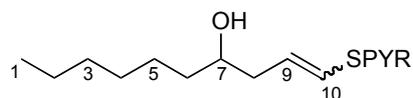
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.45-8.42 (m, 1H, **H**-Hetar), 7.54-7.48 (m, 1H, **H**-Hetar), 7.26-7.17 (dd, *J* = 16.8 Hz, 8.0 Hz, 1H, **H**-Hetar), 7.04-6.99 (m, 1H, **H**-Hetar), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.66H, **H**-6_Z), 6.63 (d, *J* = 15.2 Hz, 0.33H, **H**-6_E), 6.13-6.07 (m, 0.33H, **H**-5_E), 6.06-5.99 (ddd, *J* = 9.2, 7.6, 7.6 Hz, 0.66H, **H**-5_Z), 3.52-3.41 (m, 1H, **H**-3), 2.47-2.40 (m, 1H, **H**-4), 2.36-2.28 (m, 1H, **H**-4), 1.79 (brs, 1H, **OH**), 1.72 (septd, *J* = 6.8, 6.4 Hz, 1H, **H**-2), 0.95 (2d, *J* = 6.4, 5.6 Hz, 6H, **H**-1, **CH**₃-2).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.8 (C-Hetar), 157.6 (C-Hetar), 149.6 (C-Hetar), 137.3 (C-Hetar), 136.4 (C-Hetar), 135.0 (C-5), 130.0 (C-5), 122.4 (C-Hetar), 121.7 (C-6), 121.5 (C-6), 121.0 (C-Hetar), 120.8 (C-Hetar), 119.8 (C-Hetar), 119.6 (C-Hetar), 75.9 (C-3), 75.2 (C-3), 38.2 (C-4), 34.7 (C-4), 33.3 (C-2), 33.1 (C-2), 18.8 (C-1 or **CH**₃-2), 18.7 (C-1 or **CH**₃-2), 17.6 (C-1 or **CH**₃-2), 17.4 (C-1 or **CH**₃-2).

IR (NaCl) 4331, 4100, 3864, 3616, 3191, 3054, 2969, 2878, 2731, 2662, 2471, 2210, 2029, 1577, 1460, 1378, 1272, 1139, 1070, 1020 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₂H₁₇NOS: 223.1031. **Found**: 223.1034.

(E)-1-(pyridin-2-ylthio)dec-1-en-4-ol (I-106)



C₁₅H₂₃NOS

Mol. Wt.: 265.41

The above procedure was applied to 2.3 mL of heptanal (17 mmol) to yield 2.9 g (11 mmol, 64%) of compound **I-106** as a 3:2 mixture of diastereomers.

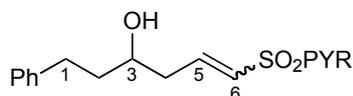
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.48-8.43 (m, 1H, **H-Hetar**), 7.55-7.48 (m, 1H, **H-Hetar**), 7.21 (dd, *J* = 15.2, 8.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.04-7.00 (m, 1H, **H-Hetar**), 6.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 0.6H, **H-10_Z**), 6.64 (d, *J* = 15.2 Hz, 0.4H, **H-10_E**), 6.09 (ddd, *J* = 15.2, 8.0, 7.2 Hz, 0.4H, **H-9_E**), 6.02 (ddd, *J* = 9.2, 7.4, 7.4 Hz, 0.6H, **H-9_Z**), 3.78-3.72 (m, 0.6H, **H-7**), 3.72-3.66 (m, 0.4H, **H-7**), 2.49-2.27 (m, 2H, **H-8**), 1.97 (brs, 1H, **OH**), 1.52-1.26 (m, 10H, **H-6**, **H-5**, **H-4**, **H-3**, **H-2**), 0.89-0.86 (m, 3H, **H-1**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.8 (C-Hetar), 157.6 (C-Hetar), 149.7 (C-Hetar), 149.6 (C-Hetar), 137.4 (C-Hetar), 136.4 (C-Hetar), 134.5 (C-Hetar), 129.4 (C-9), 129.3 (C-9), 122.5 (C-Hetar), 121.8 (C-10), 121.1 (C-10), 119.9 (C-Hetar), 119.7 (C-Hetar), 71.2 (C-7), 70.6 (C-7), 41.3 (C-8), 37.7 (C-8), 37.1 (C-6), 36.9 (C-6), 31.8 (C-5), 31.6 (C-5), 29.7 (C-4), 29.3 (C-4), 25.7 (C-3), 25.6 (C-3), 22.6 (C-2), 22.4 (C-2), 14.3 (C-1), 14.1 (C-1).

IR (NaCl) 4332, 4100, 3865, 3627, 3365, 3189, 3002, 2847, 2732, 2663, 2468, 2366, 2211, 2029, 1900, 1668, 1572, 1476, 1377, 1256, 1139, 1069, 1021, 910 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₅H₂₃NOS: 265.1500. **Found**: 265.1493.

(E)-1-phenyl-6-(pyridin-2-ylsulfonyl)hex-5-en-3-ol (I-100)



C₁₇H₁₉NO₃S

Mol. Wt.: 317.40

To a solution of 2.3 g of **I-99** (8.06 mmol) in 161 mL of CH₂Cl₂ was added 4.4 g of *m*-CPBA (20.1 mmol, 2.5 equiv) in one portion. After 12 h of stirring, a saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution was added and the mixture was stirred for 10 min. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, then brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 60:40) gave 2.3 g (7.2 mmol, 90% yield) of **I-100** as a 3:2 mixture of diastereomers as a white solid.

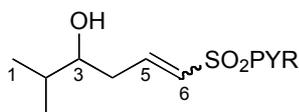
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.65- 8.64 (dm, *J* = 4.4 Hz, 1H, **H-Hetar**), 8.07 (dt, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.94-7.89 (m, 1H **H-Hetar**), 7.51-7.47 (m, 1H **H-Hetar**), 7.28-7.23 (m, 2H, **H-ar**), 7.18-7.12 (m, 3.4H, **H-ar**, **H-5_E**), 6.65 (ddd, *J* = 11.2, 8.8, 7.6 Hz, 0.6H, **H-5_Z**), 6.57 (d, *J* = 15.2 Hz, 0.4H, **H-6_E**), 6.47 (d, *J* = 11.2 Hz, 0.6H, **H-6_Z**), 3.79 (brm, 1H, **OH**), 3.12-3.04 (m, 1H, **H-3**), 2.92-2.86 (dddd, *J* = 14.8, 7.2, 4.0, 1.6 Hz, 0.6H, **H-4**), 2.83-2.73 (m, 1.4H, **H-4**), 2.71-2.60 (m, 1H, **H-1**), 2.51-2.37 (m, 1H, **H-1**), 1.83-1.74 (m, 2H, **H-2**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.5 (C-Hetar), 158.2 (C-Hetar), 157.9 (C-ar), 157.6 (C-ar) 150.0 (C-Hetar), 147.3 (C-5), 146.9 (C-5), 141.6 (C-ar), 141.3 (C-ar), 138.3 (C-Hetar), 138.2 (C-Hetar), 130.1 (C-Hetar), 129.4 (C-6), 129.1 (C-6), 128.3 (C-ar), 128.2 (C-ar), 127.2 (C-Hetar), 127.1 (C-Hetar), 125.7 (C-ar), 125.6 (C-ar), 121.7 (C-Hetar), 121.6 (C-Hetar), 69.6 (C-3), 69.0 (C-3), 39.6 (C-4), 39.0 (C-4), 38.5 (C-1), 35.6 (C-1), 31.7 (2xC-2).

IR (NaCl) 2927, 1627, 1579, 1455, 1428, 1328, 1264, 1165, 1115, 1083 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₇H₁₉NO₃S: 317.1086. **Found**: 317.1080.

(E)-2-methyl-6-(pyridin-2-ylsulfonyl)hex-5-en-3-ol (I-107)



C₁₂H₁₇NO₃S

Mol. Wt.: 255.33

The above procedure was applied to 2.1 g of **I-105** (9.4 mmol) to yield 2.3 g (9 mmol, 95%) of compound **I-107** as a 2:1 mixture of diastereomers.

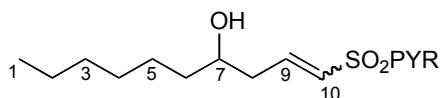
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.72-8.71 (m, 1H, **H-Hetar**), 8.13 (dm, 1H, **H-Hetar**), 7.99-7.94 (m, 1H, **H-Hetar**), 7.54-7.50 (m, 1H, **H-Hetar**), 7.17 (ddd, *J* = 14.8, 8.0, 6.8 Hz, Hz, 0.33H, **H-5_E**), 6.70 (ddd, *J* = 10.8, 9.6, 7.0 Hz, 0.66H, **H-5_Z**), 6.47 (dt, *J* = 15.2, 1.6 Hz, 0.33H, **H-6_E**), 6.47 (dt, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 0.66H, **H-6_Z**), 3.55-3.53 (m, 1H, **H-3**), 3.18 (dtd, *J* = 14.8, 9.2, 1.2 Hz, 0.66H, **H-4_Z**), 2.81 (dddd, *J* = 14.8, 6.8, 3.2, 1.6 Hz, 0.66H, **H-4_E**), 2.50 (dddd, *J* = 14.4, 6.8, 3.6, 1.6 Hz, 0.33H, **H-4_E**), 2.43-2.35 (m, 0.33H, **H-4_E**), 1.78-1.68 (m, 1H, **H-2**), 0.97, 0.95 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6.8 Hz, 5H, **CH₃-2**, **H-1**, **OH**), 0.94-0.91 (m, 2H, **CH₃-2**, **H-1**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.5 (C-Hetar), 158.4 (C-Hetar), 150.1 (C-Hetar), 148.7 (C-5), 147.7 (C-5), 138.3 (C-Hetar), 138.2 (C-Hetar), 129.7 (C-Hetar), 129.4 (C-Hetar), 128.9 (C-6), 128.1 (C-6), 127.2 (C-Hetar), 127.0 (C-Hetar), 121.7 (C-Hetar), 75.5 (C-3), 74.7 (C-3), 36.6 (C-4), 34.1 (C-2), 33.5 (C-2), 32.8 (C-4), 18.5 (C-1 or **CH₃-2**), 18.4 (C-1 or **CH₃-2**), 17.5 (C-1 or **CH₃-2**), 17.3 (C-1 or **CH₃-2**).

IR (NaCl) 2963, 1702, 1626, 1578, 1428, 1327, 1166, 1115, 1083 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₂H₁₇NO₃S: 255.0929. Found: 255.0934.

(E)-1-(pyridin-2-ylsulfonyl)dec-1-en-4-ol (I-108)



C₁₅H₂₃NO₃S

Mol. Wt.: 297.41

The above procedure was applied to 2.9 g of **I-106** (11 mmol) to yield 3.0 g (10 mmol, 91%) of compound **I-108** as a 3:2 mixture of diastereomers.

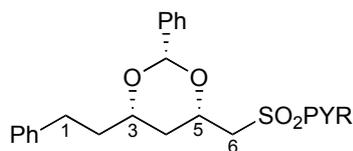
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.71-8.69 (m, 1H, **H-Hetar**), 8.12-8.08 (m, 1H, **H-Hetar**), 7.95 (ddd, *J* = 16.0, 8.0, 2.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.52 (dddd, *J* = 9.6, 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.15 (ddd, *J* = 14.8, 7.2, 7.2 Hz, 0.4H, **H-9_E**), 6.68 (ddd, *J* = 11.2, 8.8, 7.2 Hz, 0.6H, **H-9_Z**), 6.60 (td, *J* = 15.2, 1.0 Hz, 0.4H, **H-10_E**), 6.48 (td, *J* = 11.2, 1.2 Hz, 0.6H, **H-10_Z**), 3.78 (brm, 1H, **H-7**), 3.02-2.95 (m, 0.6H, **H-8_Z**), 2.84 (dddd, *J* = 14.8, 7.2, 3.6, 1.6 Hz, 0.6H, **H-8_Z**), 2.47 (dddd, *J* = 14.4, 6.8, 4.0, 1.6 Hz, 0.4H, **H-8_E**), 2.37 (dtd, *J* = 15.6, 8.0, 1.2 Hz, 0.4H, **H-8_E**), 2.01 (brs, 1H, OH), 1.54-1.42 (m, 2H, **H-6**), 1.34-1.26 (m, 8H, **H-5**, **H-4**, **H-3**, **H-2**), 0.83 (m, 3H, **H-1**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.5 (C-Hetar), 158.3 (C-Hetar), 150.1 (C-Hetar), 150.0 (C-Hetar), 147.8 (C-9), 147.0 (C-9), 138.3 (C-Hetar), 138.2 (C-Hetar), 129.5 (C-10), 129.1 (C-10), 127.2 (C-Hetar), 127.0 (C-Hetar), 121.7 (C-Hetar), 121.7 (C-Hetar), 70.6 (C-7), 70.0 (C-7), 39.6 (C-8), 37.6 (C-6), 37.1 (C-6), 35.6 (C-8), 31.7 (C-5), 31.6 (C-5), 29.2 (C-4), 29.1 (C-4), 25.5 (C-3), 25.4 (C-3), 22.5 (C-2), 22.5 (C-2), 14.0 (C-1), 14.0 (C-1).

IR (NaCl) 3024, 2930, 2858, 1579, 1428, 1327, 1166, 1115, 1083 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₅H₂₃NO₃S: 297.1399. Found: 297.1390.

2-(((2*S*,4*S*,6*S*)-6-Phenethyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)methylsulfonyl)pyridine (**I-120**)



C₂₄H₂₅NO₄S

Mol. Wt.: 423.52

To a solution of 1.0 g of vinyl sulfone **I-100** (3.1 mmol) in 31 mL of anhydrous THF at 20°C was added 350 μ L of freshly distilled benzaldehyde (3.5 mmol, 1.1 equiv) followed by 0.63 mL of 0.5 M KHMDS in toluene (0.32 mmol, 0.1 equiv) and the resulting solution was stirred for 15 min at 20°C. A second portion of benzaldehyde and KHMDS (0.5 M) was added and after 15 min, a third portion and after 15 min a fourth portion was added. The mixture was then stirred for 1 h and then quenched with 25 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted three times with 20 mL of Et₂O and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting white solid was recrystallised from 1:4 Et₂O/Petroleum ether to give 930 mg (2.2 mmol, 70% yield) of the desired ketal **I-120** as a 33:1 mixture of diastereomers. Only the major diastereomer is described.

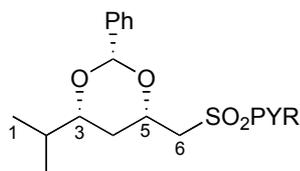
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.72 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, **H-Hetar**), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.79 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.44 (dd, *J* = 4.4, 3.2 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.35-7.21 (m, 8H, **H-ar**), 7.11-7.09 (m, 2H, **H-ar**), 5.42 (s, 1H, PhCH), 4.55-4.49 (m, 1H, **H-5**), 4.09 (dd, *J* = 14.8, 8.4 Hz, 1H, **H-1**), 3.88-3.81 (m, 1H, **H-3**), 3.42 (dd, *J* = 14.8, 3.6 Hz, 1H, **H-6**), 2.89-2.73 (m, 2H, **H-1**), 2.06-1.97 (m, 1H, **H-2**), 1.90-1.81 (m, 1H, **H-2**), 1.77 (ddd, *J* = 13.2, 2.4, 2.4 Hz, Hz, 1H, **H-4**), 1.65-1.56 (m, 1H, **H-4**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 157.9 (C-Hetar), 149.9 (C-ar), 141.5 (C-Hetar), 137.8 (C-Hetar), 137.7 (C-Hetar), 128.6 (C-ar), 128.5 (C-ar), 128.5 (C-ar), 127.9 (C-ar), 127.0 (C-ar), 126.0 (C-ar), 125.9 (C-ar), 121.9 (C-Hetar), 100.3 (PhCH), 75.4 (C-3), 71.4 (C-5), 56.9 (C-6), 37.1 (C-2), 35.9 (C-4), 31.0 (C-1).

IR (NaCl) 3030, 2918, 1579, 1496, 1454, 1428, 1405, 1323, 1167, 1115, 1082, 1061, 1016 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₂₄H₂₅NO₄S: 423.1504. Found: 423.1510.

2-(((2*S*,4*S*,6*R*)-6-Isopropyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)methylsulfonyl)pyridine (**I-121**)



C₁₉H₂₃NO₄S

Mol. Wt.: 361.45

The above procedure was applied to 2.1 g of **I-107** (8.4 mmol) to yield 2.3 g (6.3 mmol, 75%) of compound **I-121** as a 17:1 mixture of diastereomers. Only the major diastereomer is described.

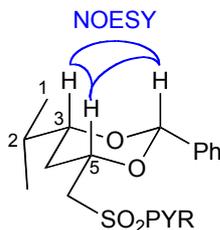
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.70 (dm, *J* = 4.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.78 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.42 (ddd, *J* = 8.0, 4.8, 1.2 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.30-7.22 (m, 3H, **H-ar**), 7.08-7.05 (m, 2H, **H-ar**), 5.41 (s, 1H, **PhCH**), 4.55-4.49 (m, 1H, **H-5**), 4.09 (dd, *J* = 14.4, 8.4 Hz, 1H, **H-6**), 3.56 (ddd, *J* = 11.2, 6.8, 2.4 Hz, 1H, **H-3**), 3.42 (dd, *J* = 14.8, 3.6 Hz, 1H, **H-6**), 1.80 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H-2**), 1.76 (dt, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 1H, **H-4**), 1.54 (dd, *J* = 12.8, 11.2 Hz, 1H, **H-4**), 1.01, 0.96 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H, **CH₃-2**, **H-1**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 157.8 (C-Hetar), 149.8 (C-Hetar), 137.8 (C-Hetar), 137.6 (C-Hetar), 128.4 (C-ar), 127.7 (C-ar), 126.8 (C-ar), 125.7 (C-ar), 121.7 (C-Hetar), 100.1 (PhCH), 81.3 (C-3), 71.4 (C-5), 57.0 (C-6), 32.8 (C-4), 32.6 (C-2), 18.1 (C-1 or CH₃-2), 17.7 (C-1 or CH₃-2).

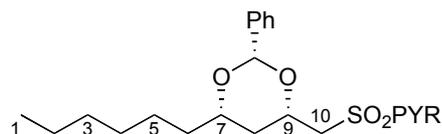
IR (NaCl) 2962, 1579, 1454, 1428, 1386, 1322, 1165, 1148, 1110, 1082, 1022 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₉H₂₃NO₄S: 361.1348. Found: 361.1355.

NOESY : PhCH : **H-5**, **H-3**



2-(((2*S*,4*S*,6*S*)-6-Hexyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)methylsulfonyl)pyridine (**I-122**)



C₂₂H₂₉NO₄S

Mol. Wt.: 403.53

The above procedure was applied to 1.6 g of **I-108** (5.4 mmol) to yield 1.4 g (3.4 mmol, 65%) of compound **I-122** as a 27:1 mixture of diastereomers. Only the major diastereomer is described.

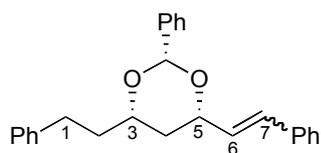
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.69 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.77-7.73 (m, 1H, **H-Hetar**), 7.41-7.38 (m, 1H, **H-Hetar**), 7.30-7.22 (m, 3H, **H-ar**), 7.07-7.05 (m, 2H, **H-ar**), 5.41 (s, 1H, **PhCH**), 4.56-4.50 (m, 1H, **H-9**), 4.08 (dd, *J* = 14.8, 8.8 Hz, 1H, **H-10**), 3.87-3.81 (m, 1H, **H-7**), 3.41 (dd, *J* = 14.8, 3.6 Hz, 1H, **H-10**), 1.77-1.63 (m, 2H, **H-8**), 1.57-1.25 (m, 10H, **H-6**, **H-5**, **H-4**, **H-3**, **H-2**), 0.93-0.89 (m, 3H, **H-1**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 157.9 (C-Hetar), 149.9 (C-Hetar), 137.8 (C-Hetar), 137.5 (C-Hetar), 128.6 (C-ar), 127.8 (C-ar), 127.0 (C-ar), 125.9 (C-ar), 121.9 (C-Hetar), 100.4 (PhCH), 76.6 (C-9), 71.5 (C-7), 57.0 (C-10), 35.9 (C-8), 35.7 (C-6), 31.7 (C-5), 29.2 (C-4), 24.8 (C-3), 22.6 (C-2), 14.1 (C-1).

IR (NaCl) 3062, 2956, 2931, 2859, 1579, 1567, 1454, 1428, 1405, 1322, 1241, 1215, 1166, 1146, 1113, 1082, 1062, 1015 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₂₂H₂₉NO₄S: 403.1817. Found: 403.1810

(2S,4S,6S)-4-Phenethyl-2-phenyl-6-styryl-1,3-dioxane (I-151)



C₂₆H₂₆O₂

Mol. Wt.: 370.48

To a solution of 100 mg of **I-120** (0.24 mmol) in 4.7 mL of anhydrous CH₂Cl₂ at -78°C was added dropwise 710 μL of 0.4M KHMDS in toluene (0.28 mmol, 1.2 equiv). After 15 min of stirring at -78°C, 30 μL of benzaldehyde (0.28 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise to the mixture which was slowly warmed up to 20°C. After 12 h of stirring, the reaction was quenched with 3 mL of brine. The aqueous phase was extracted three times with 4 mL of Et₂O and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (Et₂O/Petroleum ether 95:5) gave 41 mg (0.11 mmol, 47%) of compound **I-151** as a 16:1 mixture of diastereomers. Only the major diastereomer is described.

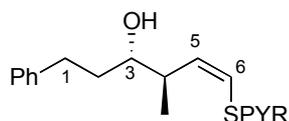
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.66-7.63 (m, 2H, **H-ar**), 7.47-7.36 (m, 5H, **H-ar**), 7.34-7.30 (m, 4H, **H-ar**), 7.26-7.20 (m, 4H, **H-ar**), 6.72 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H-7**), 6.34 (dd, *J* = 16.0, 6.0 Hz, 1H, **H-6**), 5.68 (s, 1H, PhCH), 4.52 (m, 1H, **H-5**), 3.97-3.91 (m, 1H, **H-3**), 2.96-2.81 (m, 2H, **H-1**), 2.16-2.06 (m, 1H, **H-2**), 1.96-1.88 (m, 1H, **H-2**), 1.78-1.65 (m, 2H, **H-4**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 141.8 (C-ar), 138.7 (C-ar), 136.6 (C-ar), 130.7 (C-7), 129.0 (C-6), 128.6 (C-ar), 128.5 (C-ar), 128.3 (C-ar), 128.2 (C-ar), 127.7 (C-ar), 127.6 (C-ar), 126.5 (C-ar), 126.2 (C-ar), 125.8 (C-ar), 100.6 (PhCH), 77.2 (C-5), 75.5 (C-3), 37.3 (C-2), 37.1 (C-4), 31.1 (C-1).

IR (NaCl) 3029, 2952, 2857, 1603, 1496, 1453, 1335, 1140, 1111, 1014 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₂₆H₂₆O₂: 370.1933. Found: 370.1939.

(3*S*,4*R*,*Z*)-4-Methyl-1-phenyl-6-(pyridin-2-ylthio)hex-5-en-3-ol (I-111)



C₁₈H₂₁NOS

Mol. Wt.: 299.43

To a solution of 400 mg of crotyl pyridinyl sulfide **I-110** (2.4 mmol) in 8 mL of anhydrous Et₂O at -78°C, was added 0.39 mL of freshly distilled TMEDA (2.6 mmol, 1.1 equiv), followed by 2.6 mL of *n*-BuLi (1M in hexane) (2.6 mmol, 1.1equiv) added dropwise to the mixture. After 45 min under stirring, 770 μL of freshly distilled titanium tetrakisopropoxide (2.6 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise and the mixture became black. After 15 min, 340 μL of hydrocinnamaldehyde (2.6 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The mixture became red after 5 min. The reaction was monitored by TLC. After 1.5 h at -78°C, 10 mL of 1N aqueous HCl was added, followed by 10 mL of Et₂O. After decantation and separation, the aqueous mixture was extracted three times with 4 mL of Et₂O. The combined organic phases were washed with 4 mL of water, 4 mL of brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (Et₂O/Petroleum ether 20:80 to 30:70) gave 296 mg (0.98 mmol, 41%) of a mixture of diastereomers (*anti/syn* 89/11), (*Z/E* 18/1) of pyridinyl sulfide **I-111** as a colorless oil and 150 mg (0.91 mmol, 38%) of recovered crotylpyridinylsulfide. Only the major diastereomer is described.

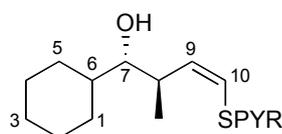
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.51 (dm, 1H, **H**-Hetar), 7.57-7.53 (m, 1H, **H**-Hetar), 7.34-7.21 (m, 6H, **H**-Hetar, **H**-ar), 7.08-7.05 (m, 1H, **H**-Hetar), 6.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, **H**-6), 5.94 (dd, *J* = 9.6, 9.6 Hz, 1H, **H**-5), 3.62-3.58 (m, 1H, **H**-3), 2.95-2.71 (m, 1H, **H**-4), 2.84-2.72 (m, 2H, **H**-1), 1.95-1.77 (m, 2H, **H**-2), 1.34 (s, 1H, **OH**), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **CH**₃-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 157.4 (C-Hetar), 149.4 (C-Hetar), 142.0 (C-Hetar), 136.3 (C-Hetar), 134.8 (C-5), 128.3 (C-ar), 128.1 (C-ar), 125.5 (C-ar), 122.2 (C-ar), 120.2 (C-Hetar), 120.0 (C-6), 74.3 (C-3), 40.6 (C-2), 36.3 (C-4), 31.9 (C-1), 16.6 (**CH**₃-4).

IR (NaCl) 3941, 3685, 3605, 3061, 3049, 2985, 2932, 2870, 2683, 2359, 2332, 2305, 1745, 1604, 1578, 1494, 1447, 1422, 1389, 1345, 1292, 1258, 1124, 1085, 1039, 930, 906 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₈H₂₁NOS: 299.1344, **Found**: 299.1332.

(1*S*,2*R*,*Z*)-1-cyclohexyl-2-methyl-4-(pyridin-2-ylthio)but-3-en-1-ol (I-112)



C₁₆H₂₃NOS

Mol. Wt.: 277.42

To a solution of crotyl pyridinyl sulfide **I-110** (400 mg, 2.4 mmol) in anhydrous Et₂O at -78°C, was added freshly distilled TMEDA (0.39 mL, 2.6 mmol), followed by *n*-BuLi (1M, 2.6 mmol) added dropwise to the mixture. After 45 min under stirring, titanium tetrakisopropoxide (771 μL, 2.6 mmol) freshly distilled was added dropwise, the mixture becomes black. After 15 min, cyclohexylcarbaldehyde was added dropwise. The mixture, after 5 min became red. The reaction was followed by TLC. After 1.5 h at -78°C, 10 mL of 1N aqueous HCl was added, followed by 10 mL of Et₂O. After decantation, and separation, the aqueous mixture was extracted three times with 4 mL of Et₂O. The combined organic phases were washed with 4 mL of water, 4 mL of brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography on silica gel (ether/petroleum ether 20:80 to 30:70) gave 325 mg (49%) of a mixture of diastereomers (*anti/syn* 91:9), (*Z/E* 11/1) of pyridinyl sulfide **I-112** as a colorless oil and 161 mg (0.97 mmol, 40%) of crotylpyridinylsulfide. Only the major diastereomer is described.

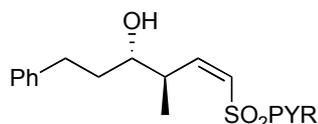
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.46-8.45 (dm, 1H, **H-Hetar**), 7.54-7.50 (m, 1H, **H-Hetar**), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, **H-10**), 5.93 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, **H-9**), 3.22 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, **H-7**), 2.91-2.82 (m, 1H, **H-8**), 1.40-1.36 (m, 1H, **H-6**), 2.04-1.44, 1.27-1.01 (m, 11H, **H-5**, **H-4**, **H-3**, **H-2**, **H-1**, **OH**), 1.05 (d, *J* = 19.2 Hz, 3H, **CH₃-8**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 157.8 (C-Hetar), 149.5 (C-Hetar), 136.4 (C-Hetar), 135.5 (C-9), 122.2 (C-Hetar), 120.0 (C-Hetar), 119.6 (C-10), 79.6 (C-7), 40.7 (C-6), 37.4 (C-8), 29.9 (C-5), 27.2 (C-1), 26.5 (C-4), 26.4 (C-2), 26.3 (C-3), 17.3 (**CH₃-8**).

IR (NaCl) 3682, 3617, 3498, 3059, 2929, 2855, 2665, 1735, 1578, 1448, 1420, 1375, 1279, 1252, 1124, 1045, 981, 907, 875 cm⁻¹.

HRMS (EI) calcd for C₁₆H₂₃NOS: 277.1500, found 277.1501.

(3*S*,4*R*,*Z*)-4-Methyl-1-phenyl-6-(pyridin-2-ylsulfonyl)hex-5-en-3-ol (I-115)



C₁₈H₂₁NO₃S

Mol. Wt.: 331.42

To a solution of 0.21 g of **I-111** (0.7 mmol) in 14 mL of CH₂Cl₂ was added 0.431g of *m*-CPBA (1.75 mmol, 2.5 equiv) in one portion. After 12 h of stirring, a saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution was added and the mixture was stirred for 10 min. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, then brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (Et₂O/Petroleum ether 60:40) gave 220 mg (0.66 mmol, 95%) of compound **I-115** as a white solid. Only one diastereomer was detectable by NMR.

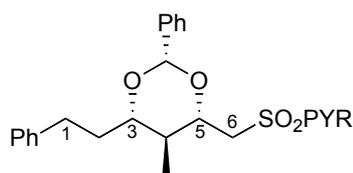
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.66 (dm, *J* = 4.8 Hz, 1H, **H-Hetar**), 8.11 (dm, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.94 (dt, *J* = 7.6, 1.6, Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.50 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.30-7.26 (m, 2H, **H-ar**), 7.20-7.17 (m, 3H, **H-ar**), 6.51 (dd, *J* = 11.2, 11.2 Hz, 1H, **H-5**), 6.42 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, **H-6**), 3.86-3.77 (m, 1H, **H-4**), 3.48 (m, 1H, **H-3**), 2.86 (ddd, *J* = 14.0, 10.4, 5.2 Hz, 1H, **H-1**), 2.74-2.66 (m, 1H, **H-1**), 1.91-1.82 (m, 1H, **H-2**), 1.71-1.61 (m, 2H, **H-2**, **OH**), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, **CH₃-4**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.4 (C-Hetar), 153.0 (C-5), 150.0 (C-Hetar), 141.9 (C-ar), 138.3 (C-Hetar), 128.3 (C-ar), 128.2 (C-ar), 127.6 (C-6), 127.2 (C-Hetar), 125.7 (C-ar), 121.6 (C-Hetar), 74.1 (C-3), 38.6 (C-4), 37.0 (C-2), 31.6 (C-1), 16.9 (CH₃-4).

IR (NaCl) 3410, 3029, 2931, 1625, 1579, 1496, 1455, 1428, 1324, 1165, 1149, 1115, 1083, 1031 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₈H₂₁NO₃S: 331.1242. **Found:** 331.1250.

2-(((2*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-Methyl-6-phenethyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)methylsulfonyl)pyridine (I-123)



C₂₅H₂₇NO₄S

Mol. Wt.: 437.55

To a solution of 214 mg of vinyl sulfone **I-115** (0.64 mmol) in 6.4 mL of anhydrous THF at 0°C was added 72 μL of freshly distilled benzaldehyde (0.7 mmol, 1.1 equiv) followed by 160 μL of 0.4 M KHMDS in toluene (0.064 mmol, 0.1 equiv) and the resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. A second portion of benzaldehyde and KHMDS (0.4 M) was added and after 15 min, a third portion and after 15 min a fourth portion was added. After a fifth addition, the mixture was then stirred for 1 h and then quenched with 5 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted three times with 5 mL of Et₂O and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting white solid was recrystallised from 1:4 Et₂O/Petroleum ether to give 184 mg (0.42 mmol, 66%) of the desired ketal **I-123** as a cotton-like white solid. After purification, a 20:1 ratio of diastereomers was obtained. Only the major diastereomer is described.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64-8.63 (dm, *J* = 4.8 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.93-7.91 (dm, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.64 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.29-7.25 (m, 5H, **H-ar**), 7.21-7.15 (m, 4H, **H-ar**), 6.94-6.93 (m, 1H, **H-ar**), 5.35 (s, 1H, PhCH), 4.11-3.98 (m, 2H, **H-5**, **H-6**), 3.51 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, **H-6**), 3.42 (td, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H, **H-3**), 2.85 (ddd, *J* = 14.0, 9.6, 4.8 Hz, 1H, **H-1**), 2.67 (ddd, *J* = 14.0, 9.2, 7.6 Hz, 1H, **H-1**), 2.03-1.96 (m, 1H, **H-2**), 1.84-1.74 (m, 1H, **H-2**), 1.65-1.55 (m, 1H, **H-4**), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃-4).

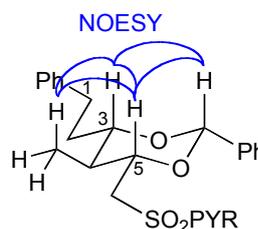
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.1 (C-Hetar), 149.7 (C-Hetar), 141.7 (C-ar), 137.6 (C-ar), 137.5 (C-Hetar), 128.5 (C-ar), 128.4 (C-ar), 128.3 (C-ar), 127.7 (C-Hetar), 126.7 (C-ar), 125.8 (C-ar), 125.7 (C-ar), 121.8 (C-Hetar), 99.9 (PhCH), 80.7 (C-3), 77.1 (C-5), 54.8 (C-6), 37.4 (C-4), 34.3 (C-2), 31.0 (C-1), 11.9 (CH₃-4).

IR (NaCl) 3065, 3030, 2927, 2857, 1580, 1496, 1455, 1428, 1406, 1323, 1249, 1214, 1167, 1136, 1115, 1083, 1057, 1028 cm⁻¹.

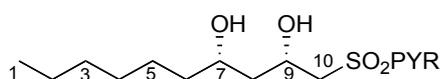
HRMS Calcd for C₂₅H₂₇NO₄S: 437.1661. Found: 437.1655.

NOESY : PhCH : **H-3**, **H-5**

CH₃-4 : **H-3**, **H-5**



(2*S*,4*S*)-1-(pyridin-2-ylsulfonyl)decane-2,4-diol (I-132)



C₁₅H₂₅NO₄S

Mol. Wt.: 315.42

A solution of 400 mg of **I-122** (0.99 mmol) in 17 mL of AcOH/H₂O 4:1 was heated up to 70°C for 6h. The mixture was then cooled to 20°C and a saturated aqueous NaHCO₃ solution was added dropwise. The reaction mixture was then diluted with Et₂O. The aqueous layer was extracted 5 times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE 90:10 to 100:0) gave 166 mg of **I-132** (0.53 mmol, 53%) and 50 mg of decen-4-ol (0.31 mmol, 32%).

R_f 0.2 (EtOAc).

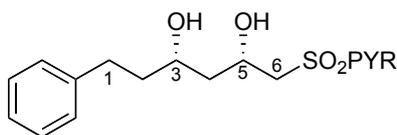
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.74-8.72 (dm, 1H, **H-Hetar**), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 8.01 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.59 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H, **H-Hetar**), 4.61 (brs, 1H, **OH**), 4.56-4.51 (m, 1H, **H-9**), 3.91-3.84 (m, 1H, **H-7**), 3.57 (dd, *J* = 14.8, 8.4 Hz, 1H, **H-10**), 3.50 (dd, *J* = 14.8, 2.8 Hz, 1H, **H-10**), 3.23 (brs, 1H, **OH**), 1.69-1.59 (m, 2H, **H-8**), 1.48-1.26 (m, 10H, **H-6**, **H-5**, **H-4**, **H-3**, **H-2**), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, **H-1**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 157.8 (C-Hetar), 149.9 (C-Hetar), 138.7 (C-Hetar), 127.7 (C-Hetar), 122.0 (C-Hetar), 71.7 (C-7), 67.0 (C-9), 59.7 (C-10), 42.3 (C-8), 37.8 (C-6), 31.8 (C-5), 29.3 (C-4), 25.3 (C-3), 22.6 (C-2), 14.1 (C-1).

IR (NaCl) 4326, 4275, 4100, 4072, 3866, 3784, 3629, 3365, 3188, 3003, 2823, 2732, 2663, 2616, 2462, 2367, 2211, 2029, 1899, 1737, 1668, 1571, 1477, 1376, 1140, 1069, 1021 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₅H₂₅NO₄S: 315.1504. **Found**: 315.1490.

(2*S*,4*S*)-6-phenyl-1-(pyridin-2-ylsulfonyl)hexane-2,4-diol (I-131)



C₁₇H₂₁NO₄S

Mol. Wt.: 335.41

The above procedure was applied to 50 mg of **I-120** (0.12 mmol) to yield 24 mg (0.071 mmol, 57%) of compound **I-131** and 8 mg of phenylhex-5-en-3-ol (0.046 mmol, 37%).

R_f 0.2 (EtOAc).

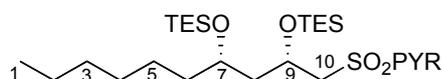
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, **H-Hetar**), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-Hetar**), 8.02 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.61 (dd, *J* = 4.8, 7.6 Hz, 1H, **H-Hetar**), 7.29-7.16 (m, 5H, **H-ar**), 4.64 (brs, 1H, **OH**), 4.57-4.51 (m, 1H, **H-5**), 3.95-3.89 (m, 1H, **H-3**), 3.58-3.49 (m, 2H, **H-1**), 3.33 (brs, 1H, **OH**), 2.81-2.64 (m, 2H, **H-1**), 1.86-1.63 (m, 4H, **H-4**, **H-2**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 157.9 (C-Hetar), 149.8 (C-Hetar), 138.7 (C-Hetar), 128.3 (C-ar), 128.1 (C-ar), 127.7 (C-Hetar), 125.5 (C-ar), 122.2 (C-ar), 122.1 (C-Hetar), 71.7 (C-3), 67.0 (C-5), 59.7 (C-6), 42.3 (C-4), 37.8 (C-2), 31.5 (C-1).

IR (NaCl) 4326, 4275, 4103, 4076, 3864, 3790, 3785, 3629, 3365, 3188, 3003, 2823, 2730, 2670, 2615, 2462, 2367, 2212, 2029, 1899, 1737, 1668, 1571, 1477, 1376, 1140, 1069, 1021 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₇H₂₁NO₄S: 335.1191. **Found**: 335.1181.

2-((2*S*,4*S*)-2,4-bis(triethylsilyloxy)decylsulfonyl)pyridine (**I-133**)



C₂₇H₅₃NO₄SSi₂

Mol. Wt.: 543.95

To a solution of 105 mg of the diol **I-132** (0.33 mmol) in 1.2 mL of CH₂Cl₂ at -78°C were added dropwise 145 μL of 2,6-lutidine (1.25 mmol, 3.8 equiv) and 181 μL of TESOTf (0.79 mmol, 2.4 equiv). The resulting mixture was stirred for 2 h at -78°C. After 1 h at 0°C, 0.5 mL of MeOH was added. After 15 min of stirring, a saturated aqueous NH₄Cl solution was added. The aqueous layer was separated, extracted 3 times with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified by flash chromatography on silica gel (EtOAc/PE 10:90 to 20:90) to afford 163 mg of **I-133** (0.30 mmol, 90%) as a colorless oil.

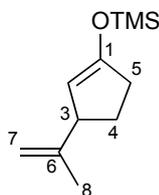
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.72-8.71 (dm, 1H, **H**-Hetar), 8.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H**-Hetar), 7.93 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, **H**-Hetar), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 5.6 Hz, 1H, **H**-Hetar), 4.47-4.41 (m, 1H, **H**-9), 3.84-3.78 (m, 1H, **H**-7), 3.74-3.71 (m, 2H, **H**-10), 1.82 (ddd, *J* = 14.0, 7.2, 4.8 Hz, 1H, **H**-8), 1.70 (ddd, *J* = 14.0, 6.8, 5.6 Hz, 1H, **H**-8), 1.44-1.41 (m, 2H, **H**-6), 1.35-1.25 (m, 8H, **H**-5, **H**-4, **H**-3, **H**-2), 0.94, 0.87 (2t, *J* = 7.0 Hz, 18H, SiCH₂CH₃), 0.93-0.87 (m, 3H, **H**-1), 0.58, 0.48 (2q, 7.2 Hz, 12H, SiCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 158.7 (C-Hetar), 149.9 (C-Hetar), 137.9 (C-Hetar), 126.9 (C-Hetar), 121.4 (C-Hetar), 69.1 (C-7), 65.0 (C-9), 58.0 (C-10), 44.3 (C-8), 37.4 (C-6), 31.8 (C-5), 29.5 (C-4), 25.0 (C-3), 22.6 (C-2), 14.1 (C-1), 6.97 (3xSiCH₂CH₃), 6.80 (3xSiCH₂CH₃), 5.19 (3xSiCH₂CH₃), 4.90 (3xSiCH₂CH₃).

IR (NaCl) 2956, 2941, 2874, 1636, 1597, 1494, 1460, 1380, 1320, 1304, 1290, 1240, 1182, 1147, 1089, 1007 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₂₇H₅₃NO₄SSi₂: 543.3234. Found: 543.3240.

Trimethyl(3-(prop-1-en-2-yl)cyclopent-1-enyloxy)silane (**II-109**)



C₁₁H₂₀OSi

Mol. Wt.: 196.36

To a solution of 0.88 mL of isopropenylbromide (10 mmol, 2 equiv) in 10 mL of anhydrous THF at -78°C was added dropwise 12.5 mL of a 1.6 M solution *t*-BuLi in pentane (20 mmol, 4 equiv). After 30 min of stirring at -78°C, 0.448 g of copper cyanide (5 mmol) was added portionwise. The reaction mixture was then warmed up to 0°C and stirred for 1 h until complete dissolution of copper cyanide. After cooling down to -78°C, 0.42 mL of cyclopentenone (5 mmol) in 2 mL of anhydrous THF was added slowly. The reaction mixture became bright red and yellow. The reaction was followed by TLC and after 1 h, 0.95 mL of chlorotrimethylsilane (7.5 mmol, 1.5 equiv) was slowly added to the mixture. The reaction mixture was then warmed up to 0°C. After 1 h at 0°C, the reaction was quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution. After return to room temperature, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted three times with ethylether. The combined organic extracts were washed ten times with brine to remove the copper salt from the organic layer, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by a fast and short flash chromatography (PE/Et₂O 95:5), with freshly activated silica gel, afforded 0.864 g of pure **II-109** (4.4 mmol, **88%**) as a white yellow oil.⁹³

R_f 0.90 (PE/Et₂O 9:1).

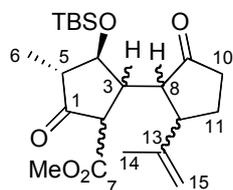
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 4.74 (brs, 1H, **H-7**), 4.64 (brs, 1H, **H-7**), 4.56 (brs, 1H, **H-2**), 3.34-3.23 (m, 1H, **H-3**), 2.32-2.25 (m, 1H, **H-5**), 2.17-2.03 (m, 1H, **H-5**), 1.69 (brs, 3H, **H-8**), 1.65-1.53 (m, 1H, **H-4**), 0.95-0.82 (m, 1H, **H-4**), 0.22 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 155.6 (C-1), 150.0 (C-6), 108.3 (C-7), 105.3 (C-2), 49.3 (C-3), 33.4 (C-5), 27.6 (C-4), 19.9 (C-8), 0.1 (Si(CH₃)₃).

IR (NaCl) 3082, 2960, 2853, 2850, 1651, 1250, 920, 860, 845 cm⁻¹

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

(4*R*,5*S*)-methyl 5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-2',3-dioxo-5'-(prop-1-en-2-yl)bi(cyclopentane)-2-carboxylate (II-110)



C₂₂H₃₆O₅Si

Mol. Wt.: 408.60

In a round bottom flask was melted 21 mg of ZnCl₂ (0.15 mmol, 1.1 equiv) with a heat gun *in vacuo*. After recovering room temperature, under nitrogen atmosphere, a solution of 40 mg of **II-98** (0.14 mmol) in anhydrous degazed DMF was cannuled to ZnCl₂. After solubilization of all the ZnCl₂ at room temperature, this mixture was cooled down to -78°C. In an another flask, a mixture of 83 mg of silylenol ether **II-109** (0.42 mmol, 3 equiv) in 840 μL of anhydrous THF at 0°C, was added dropwise 240 μL of 1.46 M titrated *n*-BuLi (0.35 mmol, 3 equiv), the resulting was then stirred for 1.5 h at 0°C and was then stirred at -78°C for 20 min before cannulation to the first flask containing ZnCl₂. After a very slow dropwised cannulation, at -78°C and stirred for 1 h, the reaction then was allowed to warm until 0°C very slowly. After stirring for 1 h, the reaction was quenched at 0°C using a saturated solution of ammonium chloride, the 2 layers were then partitioned, the aqueous layer was extracted three times with Et₂O. The combined organic layers were then washed one times with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *under vacuo*. The crude product finally obtained was purified by silica gel flash chromatography (PE/Et₂O 95:5) afforded 18 mg of **II-110** (0.043 mmol, 30%) as an inseparable mixture of 2 diastereomers and 15 mg of **II-110'** (0.036 mmol, 25%) as an inseparable mixture of 2 diastereomers. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

R_f 0.4 (PE/Et₂O 3:1).

II-110

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.91 (s, 1H, **H-15**), 4.80 (s, 1H, **H-15**), 4.44 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, **H-4**), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.02 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, **H-2**), 2.64-2.58 (m, 1H, **H-3**), 2.46-2.39 (m, 3H, **H-8** & **H-10**), 2.32-2.26 (m, 1H, **H-5**), 2.19-2.05 (m, 2H, **H-11**), 1.74 (s, 3H, **H-14**), 1.70-1.64 (m, 1H, **H-12**), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **H-6**), 0.91 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 218.3 (C-1), 207.9 (C-9), 170.4 (C-7), 143.6 (C-13), 112.8 (C-15), 77.2 (OCH₃), 75.7 (C-5), 55.4 (C-2), 52.8 & 49.8 & 48.8 & 45.4 (C-3 & C-5 & C-8 & C-12), 38.7 (C-10 or C-11), 26.7 (C-10 or C-11), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 18.8 (C-13), 17.8 (SiC(CH₃)₃), 11.6 (C-14), -3.9 (SiCH₃), -3.9 (SiCH₃).

IR (NaCl) 2957, 2934, 2859, 1755, 1733, 1570, 1462, 1378, 1319, 1256, 1199, 1132, 1116, 1106, 1026 cm^{-1} .

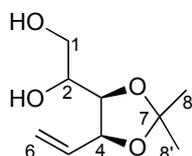
HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$: 408.2332. **Found**: 408.2326.

II-110'

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.49 (m, 2H, **H-15**), 3.92 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, **H-4**), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.40 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, **H-2**), 3.01-2.80 (m, 1H, **H-3**), 2.50-2.39 (m, 3H, **H-8** & **H-10**), 2.33-2.29 (m, 1H, **H-5**), 2.20-2.12 (m, 2H, **H-11**), 1.77 (s, 3H, **H-14**), 1.74-1.69 (m, 1H, **H-12**), 1.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, **H-6**), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.11 (s, 3H, SiCH_3), 0.08 (s, 3H, SiCH_3).

HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$: 408.2332. **Found**: 408.2340.

1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethane-1,2-diol (**II-103**)



$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$

Mol. Wt.: 188.22

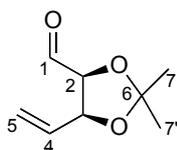
To a stirred suspension of 41 g of methyl triphenylphosphonium bromide (114 mmol, 2.85 equiv) in 500 mL of anhydrous THF was added 14 g of potassium *t*-butoxide (125 mmol, 3.15 equiv) at 0°C . The reaction mixture was stirred at 0°C for 20 min and then at 20°C for 1 h. After the mixture was allowed to cool down to 0°C , a solution of 7.6 g of 2,3-*O*-isopropylidene-*D*-ribose (40 mmol) in 100 mL of anhydrous THF was added, and the mixture was stirred at room temperature for 12 h.⁹³ To this mixture was carefully added water and the mixture was extracted with ethyl acetate, dried, filtered and evaporated under reduce pressure to give a yellow syrup. This syrup was purified by recrystallisation of the triphenylphosphine oxide contaminant from PE/EtOAc⁹⁴ and then the product was purified by a silica gel flash chromatography to afforded 7.5 g of **II-103** with triphenylphosphine oxide contamination, which was used for next step without further purification.

R_f 0.3 (PE/Et₂O 3:7)

⁹⁴ Procedure for preparation of 2,3-*O*-isopropylidene-*D*-ribose is describe in *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1189-1193.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.00 (ddd, *J* = 17.6, 10.4, 6.8 Hz, 1H, **H-5**), 5.45 (td, *J* = 17.6, 1.6 Hz, 1H, **H-6**), 5.33 (td, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H, **H-6**), 4.69 (brt, *J* = 6.4 Hz, 1H, **H-4**), 4.09 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H, **H-3**), 3.83-3.68 (m, 3H, **H-1**, **H-2**), 1.88 (brs, 2H, 2OH), 1.45 (s, 3H, **H-8** or **H-8'**), 1.35 (s, 3H, **H-8** or **H-8'**).

(4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde (II-104)



C₈H₁₂O₃

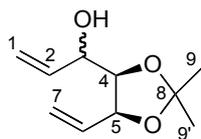
Mol. Wt.: 156.18

To a solution of 7.5 g of **II-103** contaminated by triphenylphosphine oxide in 160 mL of CH₂Cl₂ was added 12.8 g NaIO₄ (59.7 mmol, 1.5 equiv) in 92 mL of distilled H₂O at 20°C and the reaction mixture was stirred at 20°C for 30 min, CH₂Cl₂ and water were added, the organic layer was filtered, dried with MgSO₄ and carefully evaporated under reduced pressure at below 5°C until the expected volume of the mixture was obtained. The mixture was then directly purified by a short column silica gel flash chromatography using a PE/ethyl ether 5:5 eluant to give 5 g of **II-104** (32 mmol, 80% from 2,3-*O*-isopropylidene-*D*-ribose) as a colorless oil.⁹⁵

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.56 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, **H-1**), 5.74 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.8 Hz, 1H, **H-4**), 5.44 (td, *J* = 16.0, 1.2 Hz, 1H, **H-5**), 5.30 (td, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H, **H-5**), 4.84 (m, 1H, **H-3**), 4.39 (dd, *J* = 7.2, 3.2 Hz, 1H, **H-2**), 1.60 (s, 3H, **H-7** or **H-7'**), 1.42 (s, 3H, **H-7** or **H-7'**).

⁹⁵ The reaction must be stirred at room temperature for a maximum of 1h otherwise significant decomposition was observed. This reaction is not totally reproducible, 80-60% for two steps. Ether should be evaporated carefully under a little reduced pressure at below 5°C because of the high volatility of the product **II-104**.

1-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-en-1-ol (**II-105**)



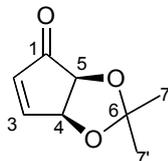
C₁₀H₁₆O₃

Mol. Wt.: 184.23

To a solution of 5 g of aldehyde **II-104** (32 mmol) in 128 mL of anhydrous THF at -78°C was added dropwise 45 mL of vinyl magnesium bromide⁹⁶ (1M in THF, 45 mmol, 1.4 equiv). The reaction was stirred for 1 h at -78°C and further 2 h at 20°C. The reaction was then quenched with a saturated solution of NH₄Cl. After extraction with Et₂O, the organic layer was washed with brine, dried with MgSO₄ and evaporated under reduce pressure to give the crude which was purified by a column silica gel flash chromatography using ethyl ether/PE 3:7 as eluant to give 4.8 g of **II-105** (26 mmol, 82%) as a 2:3 diastereomer ratio.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.06-6.00, 5.90-5.82 (m, 2H, **H-2**, **H-6**), 5.48-5.23 (m, 4H, **H-1**, **H-4**), 4.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.4H, **H-3**), 4.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 0.6H, **H-3**), 4.20-4.03 (m, 2H, **H-4**, **H-5**), 1.80 (brm, 1H, **OH**), 1.55, 1.51, 1.41, 1.38 (4s, 6H, **H-9** and **H-9'**).

(3*aS*,6*aS*)-2,2-dimethyl-3*aH*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4(6*aH*)-one (**II-106**)⁹⁴



C₈H₁₀O₃

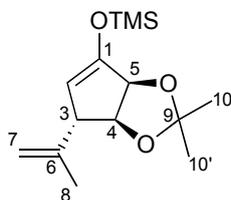
Mol. Wt.: 154.16

To a degazed solution of 6.6 g of the diene **II-105** (36 mmol) in 143 mL of distilled CH₂Cl₂ at 20°C was added in one portion 294 mg of Grubbs I catalyst (0.36 mmol, 1 mol%). After 12 h the reaction was complete by TLC and 32 g of manganese oxide (358 mmol, 10 equiv) was added in one portion. After further 12 h of stirring at 20°C the reaction was complete by TLC checking. The mixture was filtered through a pad of celite, the filtrate was concentrated under reduce pressure and the obtained crude was purified by a column silica gel flash chromatography using PE/ethyl ether 4:1 as eluant to give 4 g of **II-106** (26 mmol, 71%) as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.94 (dd, *J* = 6.0, 2.2 Hz, 1H, **H-3**), 6.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, **H-2**), 5.61 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H, **H-4**), 4.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, **H-5**), 1.75, 1.74 (2s, 6H, **H-7** and **H-7'**).

⁹⁶ vinyl magnesium bromide is efficient as well

((3a*S*,6*S*,6a*S*)-2,2-Dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-6,6a-dihydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl)oxy)trimethylsilane (II-108**)**



C₁₄H₂₄O₃Si

Mol. Wt.: 268.42

To a solution of 1.25 g of CuI (6.6 mmol, 0.25 equiv) in 94 mL of anhydrous THF at 0°C was added 9.6 mL of freshly distilled TMEDA (64 mmol, 2.4 equiv) after 20 min of stirring at -78°C, 58.5 mL of isopropenylmagnesium bromide (29.3 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to the mixture. After 1 h of stirring at -78°C, 6.04 mL of freshly distilled chlorotrimethylsilane (47.8 mmol, 1.8 equiv) and 4.1 g of **II-106** (26.5 mmol) in 44.3 mL of THF. After 20 min of stirring at -78°C, 9.27 mL of freshly distilled triethylamine (66.5 mmol, 2.5 equiv) followed by 8.4 mL of freshly distilled chlorotrimethylsilane (66.5 mmol, 2.5 equiv) was added. After 4 h of stirring at -78°C, the reaction was heated up to 0°C and stirred for 30 min, the reaction was followed by TLC and quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution. After return to 20°C, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted three times with Et₂O. The combined organic extracts were washed 10 times with brine to remove the copper salt from the organic layer, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by a fast and short flash chromatography (PE/Et₂O 95:5), with dried silica gel, afforded 6.0 g of pure **II-108** (22.3 mmol, **84%**) as a white yellow oil and 467 mg of pure **II-107** (2.38 mmol, 9%).

R_f 0.90 (PE/Et₂O 8:2).

[α]_D²⁵ -35.5 (*c* 1.34, CHCl₃).

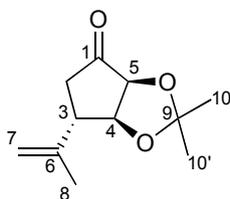
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.80 (dd, *J* = 6.1, 1.6 Hz, 1H, **H-5**), 4.77-4.74 (m, 2H, C=CH₂), 4.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, **H-2**), 4.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, **H-4**), 3.20 (s, 1H, **H-3**), 1.75 (s, 3H, **H-8**), 1.46 (s, 3H, **H-10** or **H-10'**), 1.35 (s, 3H, **H-10** or **H-10'**), 0.26 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 153.8 (C-4), 146.7 (C-9), 111.0 (C-7), 110.6 (C-6), 105.9 (C-2), 83.0 (C-5), 81.2 (C-4), 54.3 (C-3), 27.6 (C-10 or C-10'), 25.9 (C-10 or C-10'), 21.2 (C-8), 0.2 (Si(CH₃)₃).

IR (NaCl) 3052, 2966, 2934, 1646, 1436, 1372, 1280, 1266, 1250, 1204, 1156, 1079, 1049, 873, 853 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₄H₂₄NO₃Si: 268.1495. **Found**: 268.1490.

(3a*S*,6*S*,6a*S*)-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)dihydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4(5*H*)-one (II-107)⁹⁷



C₁₁H₁₆O₃

Mol. Wt.: 196.24

R_f 0.60 (9:1 PE/Et₂O).

[α]_D²⁵ +185 (*c* 2.2, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.87-4.84 (m, 1H, **H-7**), 4.68 (d, *J* = Hz, 1H, **H-5**), 4.64 (s, 1H, **H-7**), 4.24 (d, *J* = Hz, 1H, **H-4**), 2.97 (d, *J* = Hz, 1H, **H-2**), 2.86 (dd, *J* = Hz, 1H, **H-3**), 2.32 (d, *J* = Hz, 1H, **H-2**), 1.83 (s, 3H, **H-8**), 1.47 (s, 3H, **H-10** or **H-10'**), 1.37 (s, 3H, **H-10** or **H-10'**).

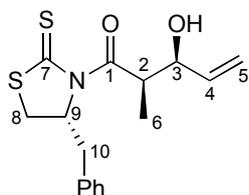
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 213.6 (C-1), 145.0 (C-9 or C-6), 112.5 (C-9 or C-6), 111.8 (C-7), 80.9 (C-5), 78.2 (C-4), 43.7 (C-3), 39.2 (C-2), 27.0 (C-10 or C-10'), 25.0 (C-10 or C-10'), 22.4 (C-8).

IR (NaCl) 2985, 2934, 1756, 1647, 1450, 1378, 1241, 1214, 1154, 1075, 1050, 970, 903, 830, 733 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₁H₁₆O₃: 196.1100. **Found**: 196.1101.

⁹⁷ Characterized : Toueg, J. *Thèse de doctarat*, Ecole Polytechnique, 2007, p 207

(2R,3S)-1-((R)-4-benzyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)-3-hydroxy-2-methylpent-4-en-1-one (II-92)



C₁₆H₁₉NO₂S₂

Mol. Wt.: 321.45

A solution of 10.2 g of (*R*)-4-Benzyl-3-propionylthiazolidin-2-thione⁹⁸ (38.6 mmol) in 386 mL of anhydrous CH₂Cl₂ was cooled to 0°C. 4.23 mL of TiCl₄ (38.6 mmol) was slowly added and the mixture was stirred for 5 min, 5.82 mL of TMEDA (38.6 mmol) was then added slowly to the reaction mixture. After 20 min at 0°C, The mixture was cooled to -78°C, and 3.7 mL of freshly distilled *N*-methyl-2-pyrrolidinone (38.6 mmol) was added. The mixture was stirred for 10 min, follow by dropwise addition of freshly distilled acrolein (2.82 mL, 42.4 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C, gradually warmed to 0°C, and stirred for 1 h. The reaction was then quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution and heated up to room temperature. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted two times with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (PE/AcOEt 8:2) afforded 8.8 g of pure **II-92** (27 mmol, 70%) as a bright yellow solid.⁹⁹

This compound was already fully characterised.⁹⁷

R_f 0.3 (PE/AcOEt 8:2)

[α]_D²⁵ -180 (*c* 1.4, CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36-7.28 (m, 5H, **H-Ar**), 5.84 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 5.2 Hz, 1H, **H-4**), 5.33-5.28 (m, 2H, **H-9** & **H-5trans**), 5.21 (dt, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H, **H-5cis**), 4.57 (dq, *J* = 7.0, 4.0 Hz, 1H, **H-2**), 4.50-4.45 (m, 1H, **H-3**), 3.40 (ddd, *J* = 11.6, 7.2, 0.6 Hz, 1H, **H-10** or **H-8**), 3.23 (dd, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H, **H-10** or **H-8**), 3.04 (dd, *J* = 13.2, 10.8 Hz, 1H, **H-10** or **H-8**), 2.91 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, **H-10** or **H-8**), 2.60 (brs, 1H, **OH**), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **H-6**).

⁹⁸ For a synthesis of 4-Benzyl-3-propionylthiazolidin-2-thione : a) *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4351-4361. b) *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6604-6607.

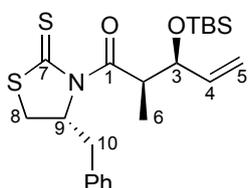
⁹⁹ H₂O was removed from NMP by azeotropic evaporation of benzene. TMEDA was distilled under CaH₂. Acrolein was distilled without any additive. a) Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 775-777. b) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 894-902.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 201.4 (C-1), 177.5 (C-7), 137.5 (C-4), 136.2 (Cq-Ar), 129.5 (2xC-Ar), 129.0 (2xC-Ar), 127.2 (C-Ar), 116.5 (C-5), 73.4 (C-3), 69.0 (C-9), 43.7 (C-2), 36.8 (C-8 or C-10), 32.2 (C-8 or C-10), 11.2 (C-6).

IR (NaCl) 1695, 1604, 1494, 1448, 1427, 1345, 1285, 1255, 1193, 1165, 1140, 1038 cm^{-1} .

HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2$: 321.0857. Found: 321.0860.

(2R,3S)-1-((R)-4-benzyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)-3-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-2-methylpent-4-en-1-one (II-93)



$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{S}_2\text{Si}$

Mol. Wt.: 435.72

To a solution of 8.8 g of **I-92** (27 mmol) in 86 mL of distilled DMF was added 8.3 g of TBSCl (55 mmol, 2 equiv). At 0°C , 16 mL of freshly distilled 2,6-lutidine (138 mmol, 5 equiv) was added dropwise to the mixture and then stirred at 20°C for 24 h. The reaction was followed by TLC, and after completion of the reaction, the mixture was diluted with ice-water and extracted three times with Et_2O . The combined organic layers were washed two times with a saturated solution of CuSO_4 to remove 2,6-lutidine and then washed with brine. The organic layer was dried with MgSO_4 , filtered and concentrated *under vacuo*. The crude was then purified by column silica gel flash chromatography (PE/EtOAc 8:2) yielded 11.3 g of **II-93** (26 mmol, 96%) as a bright yellow oil.

R_f 0.85 (PE/AcOEt 8:2).

$[\alpha]_D^{25}$ -181 (c 1.1, CHCl_3).

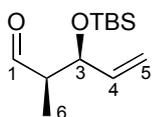
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.39-7.25 (m, 5H, **H-ar**), 5.86 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.8$ Hz, 1H, **H-4**), 5.18 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, **H-5**), 5.14-5.07 (m, 2H, **H-9** and **H-5**), 4.62-4.55 (m, 1H, **H-2**), 4.34-4.30 (m, 1H, **H-3**), 3.35-3.24 (m, 2H, **H-10** or and **H-8**), 3.05 (dd, $J = 13.1, 10.8$ Hz, 1H, **H-10** or **H-8**), 2.89 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, **H-10** or **H-8**), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, **H-6**), 0.90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.04, 0.02 (2s, 6H, SiCH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 201.3 (C-7), 176.4 (C-1), 139.4 (C-4), 136.8 (C-ar), 129.6 (2xC-ar), 129.0 (2xC-ar), 127.3 (C-ar), 115.9 (C-5), 76.5 (C-3), 69.7 (C-9), 46.0 (C-2), 36.6 (C-8 or C-10), 32.4 (C-8 or C-10), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 12.7 (C-6), -4.2 (SiCH_3), -4.9 (SiCH_3).

IR (NaCl) 2957, 2858, 1699, 1459, 1345, 1287, 1265, 1254, 1192, 1140, 1084, 1030 cm^{-1} .

HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{S}_2\text{Si}$: 435.1722. Found: 435.1730.

(2R,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-4-enal (II-94)



$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$

Mol. Wt.: 228.40

50.5 mL of a 1M solution of DIBAL-H (50 mmol, 2 equiv) in hexanes was added to a solution of 11.0 g of **II-93** (25 mmol) in 257 mL of anhydrous CH_2Cl_2 at -78°C under nitrogen atmosphere. After 5 min of stirring, the bright yellow solution turned white and the reaction was stopped by addition of EtOAc at -78°C . Then a 10% aqueous solution of Rochelle's salts was added and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred until the organic layer was clear. It was then diluted with Et_2O and extracted 3 times. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was then purified by column silica gel flash chromatography (PE/EtOAc 98:2) afforded 4.8 g of **II-94** (22 mmol, **85%**) as a clear oil.

R_f 0.65 (PE/ Et_2O 95:5).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.77 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, **H-1**), 5.83 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.1$ Hz, 1H, **H-4**), 5.26 (dt, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H, **H-5_{trans}**), 5.18 (td, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H, **H-5_{cis}**), 4.54 (tdd, $J = 5.6, 4.3, 1.3$ Hz, 1H, **H-3**), 2.48 (ddq, $J = 7.0, 4.3, 1.3$ Hz, 1H, **H-2**), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, **H-6**), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.06, 0.04 (2s, 6H, SiCH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 204.8 (C-1), 138.4 (C-4), 116.1 (C-5), 76.7 (C-3), 52.7 (C-2), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 8.5 (C-6), -4.1 (SiCH_3), -4.9 (SiCH_3).

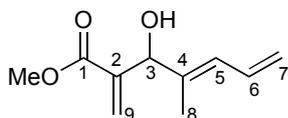
IR (NaCl) 2932, 1728, 1255, 1151, 1084, 1030, 1002 cm^{-1} .

HRMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$: 171.0841. Found: 171.0845.

(E)-methyl 3-hydroxy-4-methyl-2-methylenehepta-4,6-dienoate (II-101)

C₁₀H₁₄O₃

Mol. Wt.: 182.21



To a solution of 200 mg of aldehyde **II-94** (0.875 mmol) and 1.81 g of methylacrylate (21 mmol, 24 equiv) was added 493 mg of DABCO (4.4 mmol, 5 equiv) in 0.486 mL of MeOH in one portion. After 3 days of stirring, the reaction mixture was concentrated *under vacuo*. The crude was then purified by flash chromatography (PE/Et₂O 97:3 to 95:5) afforded 99 mg of **II-101** (0.542 mmol, **62%**) as a clear oil.

R_f 0.3 (PE/Et₂O 95:5).

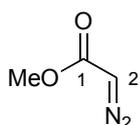
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.58 (dt, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H, **H-6**), 6.31 (s, 1H, **H-9**), 6.19 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, **H-5**), 5.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, **H-9**), 5.25 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, **H-7**), 5.14 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, **H-7**), 4.95 (s, 1H, **H-3**), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.70 (brs, 1H, OH), 1.72 (s, 3H, **H-8**).

HRMS Calcd for C₁₀H₁₄O₃: 182.0943. **Found**: 182.0951.

Methyl 2-diazoacetate (II-95)

C₃H₄N₂O₂

Mol. Wt.: 100.07

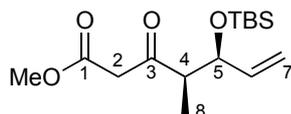


To a vigorously stirred solution of 11.0 g of methyl 3-oxobutanoate (94 mmol), 24.8 g of *p*-acetamidobenzenesulfonyl azide (103 mmol, 1.1 equiv) and 12.1 g of tetrabutylammoniumbromide (37.6 mmol, 0.4 equiv) in 723 mL of pentane was slowly added 125 mL of an aqueous solution of NaOH 3N (376 mmol, 4 equiv) at 20°C. After 1 h of vigorously stirring, The mixture was then diluted with Et₂O and H₂O and partitioned. The aqueous layer was extracted 3 times with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ filtered and concentrated. The crude was characterized and engaged for the next step without further purifications.

R_f 0.2 (PE/Et₂O 95:5).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.75 (brs, 1H, **H-2**), 3.74 (s, 3H, OCH_3).

(4*R*,5*S*)-methyl 5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-3-oxohept-6-enoate (II-96**)**



$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$

Mol. Wt.: 300.46

To a suspension of 870 mg of SnCl_2 (4.6 mmol, 0.5 equiv) in 28 mL of CH_2Cl_2 was added 1.8 g (18.4 mmol, 2 equiv) of methyl diazoacetate (**II-95**) at 20°C under nitrogen atmosphere. A solution of 2.1 g (9.2 mmol) of **II-94** in 9.2 mL of CH_2Cl_2 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 2.2 g of **II-96** (7.3 mmol, **79%**) as a yellow oil.

R_f 0.43 (95:5 PE/ Et_2O).

$[\alpha]_D^{25}$ -45.5 (c 1.02, CHCl_3).

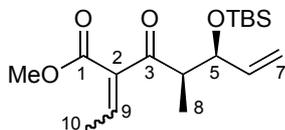
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) (β -ketoester form) δ 5.75 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.8$ Hz, 1H, **H-6**), 5.17 (dt, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H, **H-7trans**), 5.13 (dt, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H, **H-7cis**), 4.27-4.25 (m, 1H, **H-5**), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.60 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, **H-2**), 3.53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, **H-2**), 2.87 (dq, $J = 7.0, 5.6$ Hz, 1H, **H-4**), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, **H-8**), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 3H, SiCH_3), 0.03 (s, 3H, SiCH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) (β -ketoester form) δ 204.7 (C-3), 167.7 (C-1), 137.7 (C-6), 116.2 (C-7), 75.5 (C-5), 52.7 (C-4), 52.0 (OCH_3), 49.8 (C-2), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 12.1 (C-8), -4.4 (SiCH_3), -5.1 (SiCH_3).

IR (NaCl) 2957, 2931, 2858, 1749, 1716, 1648, 1625, 1472, 1422, 1366, 1307, 1258, 1225, 1154, 1073, 1029 cm^{-1} .

HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$: 300.4659. **Found**: 300.4665.

(4*R*,5*S*)-methyl 5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-ethylidene-4-methyl-3-oxohept-6-enoate (II-97)



C₁₇H₃₀O₄Si

Mol. Wt.: 326.50

To a vigorously stirred solution of TiCl₄ (1.39 mL, 12.7 mmol, 1.8 equiv) in THF (25 mL) under nitrogen atmosphere at 0°C were successively added freshly distilled acetaldehyde (1.8 mL, 31.7 mmol, 4.5 equiv), a solution of **II-96** (2.12 g, 7.05 mmol) in THF (10 mL), and pyridine (1.98 mL, 24.6 mmol, 3.5 equiv). The reaction mixture was allowed to reach 20°C and stirred for 2 h. It was then quenched with a slow addition of water, extracted with ethylether, dried under MgSO₄, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was then purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O 95:5) to yield 2.13 g of **II-97** (6.5 mmol, **92%**) as an inseparable 1:1 mixture of 2 diastereomers as a pale yellow oil. The stereochemistry of these diastereomers was not assigned.

R_f 0.25 (PE/Et₂O 95:5).

Diastereomer A

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.05 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H, **H-9**), 5.82 (ddd, *J* = 17.3, 10.4, 6.8 Hz, 1H, **H-6**), 5.19 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H, **H-7trans**), 5.08 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H, **H-7cis**), 4.34-4.31 (m, 1H, **H-5**), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.14-3.06 (m, 1H, **H-4**), 1.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, **H-8**), 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, **H-10**), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃).

Diastereomer B

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.89 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, **H-9**), 5.84-5.69 (m, 1H, **H-6**), 5.15 (dd, *J* = 17.6, 1.2 Hz, 1H, **H-7trans**), 5.10 (m, 1H, **H-7cis**), 4.27-4.24 (m, 1H, **H-5**), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.14-3.06 (m, 1H, **H-4**), 1.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, **H-8**), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **H-10**), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.01 (s, 3H, SiCH₃), -0.00 (s, 3H, SiCH₃).

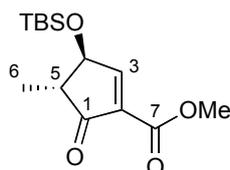
Mixture

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 205.2 (C-3), 200.2 (C-3), 166.5 (C-1), 164.9 (C-1), 145.5 (C-9), 143.9 (C-9), 139.4 (C-6), 139.2 (C-6), 138.5 (C-2), 136.8 (C-2), 115.8 (C-7), 115.8 (C-7), 75.6 (C-5), 75.5 (C-5), 53.0 (OCH₃), 52.9 (OCH₃), 52.5 (C-4), 49.2 (C-4), 26.0 (2xSiC(CH₃)₃), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 16.0 (C-10), 15.8 (C-10), 13.7 (C-8), 13.2 (C-8), -4.1 (2xSiCH₃), -5.0 (2xSiCH₃).

IR (NaCl) 2966, 2935, 2858, 1725, 1702, 1464, 1381, 1252, 1193, 1134, 1068, 1029 cm⁻¹

HRMS Calcd for C₁₇H₃₀O₄Si: 326.1913. Found: 326.1920.

(3*S*,4*R*)-methyl 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-oxocyclopent-1-enecarboxylate (**II-84**)



C₁₄H₂₄O₄Si

Mol. Wt.: 284.42

Diene **II-97** (2.1 g, 6.4 mmol) was dissolved in 128 mL (0.05 M) of dry and degazed CH₂Cl₂, Then Grubbs II catalyst was added (272 mg, 5 mol%). The solution was refluxed for 24 h. The mixture was then concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O 9:1) affording 1.36 g (4.8 mmol, **75%**) of **II-84** as a dark yellow oil.

R_f 0.7 (PE/EtOAc 8:2).

[α]_D²⁵ + 79.0 (*c* 1.22, CHCl₃).

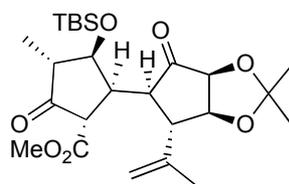
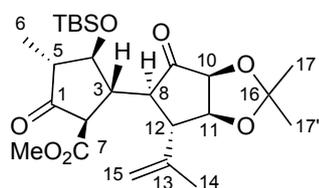
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H-3**), 4.49 (dd, *J* = Hz, 1H, **H-4**), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.43 (qd, *J* = 7.2, 2.8 Hz, 1H, **H-5**), 1.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, **H-6**), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.14 (s, 3H, SiCH₃), 0.13 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 201.5 (C-1), 167.7 (C-7), 162.2 (C-3), 136.4 (C-2), 67.3 (OCH₃), 61.7 (C-4), 53.7 (C-5), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 12.6 (C-6), -4.5 (SiCH₃, SiCH₃).

IR (NaCl) 2958, 2890, 2857, 1760, 1733, 1628, 1475, 1463, 1393, 1370, 1330, 1307, 1258, 1217, 1160, 1110, 1074, 1054, 1023, 1003 cm⁻¹.

HRMS Calcd for C₁₄H₂₄O₄Si: 284.1444. Found: 284.1450.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-Methyl 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-((3*aS*,5*R*,6*S*,6*aS*)-2,2-dimethyl-4-oxo-6-(prop-1-en-2-yl)tetrahydro-3*aH*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-4-methyl-5-oxocyclopentanecarboxylate (II-111 & II-111')



C₂₅H₄₀O₇Si

Mol. Wt.: 480.66

To a solution of 563 mg of **II-108** (2.1 mmol, 3 equiv) in 1.4 mL of THF at 0°C under nitrogen atmosphere was added 4.7 mL of a 1.4 M hexane solution of *n*-BuLi (6.6 mmol, 3.15 equiv). The solution was then stirred at 0°C for 1.5 h. This reaction solution was cooled down to -78°C and was then cannuled dropwise to a solution of 200 mg of **II-84** (0.70 mmol) and 105.3 mg of dried ZnCl₂ (0.77 mmol, 1.1 equiv) in 5.6 mL of distilled DMF at -60°C. The reaction was followed by TLC and after 45 min at -78°C, all the starting material was consumed. It was quenched by addition of a mixture of THF/saturated aqueous NH₄Cl 5:1 at -78°C and was then allowed to warm until room temperature. The aqueous layers was extracted with Et₂O three times. The combined organic layers extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (PE/Et₂O 8:2) gave 101 mg of an inseparable 3:1 mixture of **II-111/II-111'** (0.21 mmol, 30%) as a viscous brown oil.

R_f 0.4 (PE/Et₂O 1:1).

Diastereomer (1*R*,2*R*) II-111 :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.99 (s, 1H, **H-15**), 4.95 (s, 1H, **H-15**), 4.55 (dd, *J* = 6.0, 0.8 Hz, 1H, **H-10**), 4.44 (dd, *J* = 6.2, 3.2 Hz, 1H, **H-11**), 3.86 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H-4**), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.27 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, **H-2**), 3.16 (ddd, *J* = 11.6, 8.4, 3.2 Hz, 1H, **H-3**), 2.96 (m, 1H, **H-8**), 2.85 (dd, *J* = 12.8, 3.2 Hz, 1H, **H-12**), 2.42 (dq, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1H, **H-5**), 1.86 (s, 3H, **H-14**), 1.47 (s, 3H, **H-17**), 1.34 (s, 3H, **H-17'**), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **H-6**), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃).

nOe effects: **H-8** : **H-10**, **H-11**, **H-14**, **H-15**

H-3 : **H-5**

H-4 : **H-6**

HRMS (EI) calculated for C₂₅H₄₀O₇Si: 480.2543, found: 480.2531.

Diastereomer (*1S,2S*) II-111' :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.92 (s, 1H, **H-15**), 4.88 (s, 1H, **H-15**), 4.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, **H-10**), 4.29-4.27 (m, 1H, **H-11**), 4.17-4.15 (m, 1H, **H-4**), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, **H-2**), 3.19-3.12 (m, 1H, **H-3**), 2.89- 2.86 (m, 1H, **H-12**), 2.83-2.78 (m, 1H, **H-8**), 2.48 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H, **H-5**), 1.85 (s, 3H, **H-14**), 1.55 (s, 3H, **H-17**), 1.31 (s, 3H, **H-17'**), 1.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, **H-6**), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃).

nOe effects: **H-8** : **H-10**, **H-11**, **H-14**, **H-15**

H-3 : **H-6**

HRMS (EI) calculated for C₂₅H₄₀O₇Si: 480.2543, found: 480.2554.

Mixture

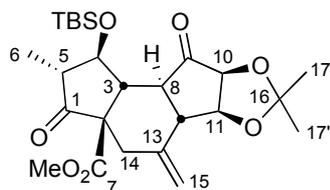
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 215.3 (C-1 or C-9), 212.4 (C-1 or C-9), 211.7 (C-1 or C-9), 208.5 (C-1 or C-9), 169.0 (C-7), 168.7 (C-7), 144.4 (C-13 or C(CH₃)₂), 143.8 (C-13 or C(CH₃)₂), 114.1 (C-13 or C(CH₃)₂), 113.3 (C-13 or C(CH₃)₂), 113.2 (C-14), 112.9 (C-14), 80.5 (C-10 or C-11), 79.5 (C-10 or C-11), 79.3 (C-10 or C-11), 78.9 (C-10 or C-11), 77.5 (C-4), 75.5 (C-4), 57.5 (OCH₃), 57.2 (OCH₃), 57.0 (C-2), 56.5 (C-2), 52.7 (C-5), 52.6 (C-5), 49.6 (C-8), 49.4 (C-8), 49.3 (C-12), 47.6 (C-12), 46.1 (C-3), 45.5 (C-3), 26.8 (C-17'), 26.0 (C-17 and SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.3 (C-17), 24.7 (C-17), 22.4 (C-15), 20.4 (C-15), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 13.3 (C-6), 12.6 (C-6), -3.4 (SiCH₃), -3.7 (SiCH₃), -3.9 (SiCH₃), -4.7 (SiCH₃).

IR (NaCl) 2935, 2934, 2859, 1756, 1727, 1657, 1463, 1378, 1325, 1254, 1220, 1150, 1115, 1060, 1025 cm⁻¹.

(1*S*,2*R*,3*aR*,5*aS*,5*bS*,8*aS*,9*aS*,9*bR*)-methyl 1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,7,7-trimethyl-5-methylene-3,9-dioxododecahydroas-indaceno[2,3-*d*][1,3]dioxole-3*a*-carboxylate (**II-116**)

C₂₅H₃₈O₇Si

Mol. Wt.: 478.65



To a solution of 112 mg (0.23 mmol) of a 3:1 mixture of **II-111**/**II-111'** in 2.4 mL of degassed 10:1 mixture of 2,2,2-trifluoroethanol/acetic acid was added 93 mg (0.46 mmol, 2 equiv) of Cu(OAc)₂·H₂O at 20°C under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred 30 min (until Cu(OAc)₂ was partially dissolved) and Mn(OAc)₃·4H₂O (125 mg, 0.46 mmol, 2 equiv) was added. The reaction mixture was stirred for 1.5 h, it was then dissolved in water and Et₂O, and K₂CO₃ was carefully added to neutralise the acetic acid. When the reaction mixture stopped bubbling, it was extracted three times with Et₂O. The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (PE/Et₂O 8:2) gave 45 mg of **II-116** (0.094 mmol, 54% from **II-111**) as a yellow viscous oil.

R_f 0.6 (PE/Et₂O 50:50).

[α]_D²⁵ -28.0 (*c* 1.1, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.06-5.04 (m, 2H, **H-15**), 4.79 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H, **H-11**), 4.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H-10**), 4.10 (m, 1H, **H-4**), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.02-2.98 (m, 2H, **H-3** & **H-14**), 2.53-2.43 (m, 2H, **H-5** & **H-14**), 2.31 (dd, *J* = 14.8, 7.6 Hz, 1H, **H-12**), 1.62-1.53 (m, 1H, **H-8**), 1.50 (s, 3H, **H-17**), 1.35 (s, 3H, **H-17'**), 1.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H, **H-6**), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.12 (s, 3H, SiCH₃).

NOESY : H-12 : H-3, H-14

H-8 : H-10, H-11

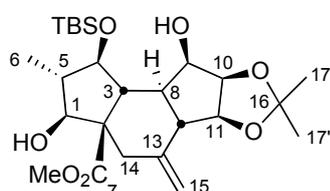
H-4 : H-6

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 212.2 (C-1), 205.1 (C-9), 172.1 (C-7), 140.6 (C-16), 115.3 (C-13), 108.8 (C-15), 78.8 (C-10), 76.0 (C-4), 75.1 (C-11), 61.1 (C-2), 52.8 (CO₂CH₃), 52.7 (C-8), 50.3 (C-5), 49.6 (C-12), 48.3 (C-3), 36.7 (C-14), 26.9 (C-17), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 24.9 (C-17'), 17.8 (SiC(CH₃)₃), 15.0 (C-6), -4.80 (SiCH₃), -5.10 (SiCH₃).

IR (NaCl) 2954, 2931, 2858, 1759, 1737, 1659, 1472, 1462, 1433, 1383, 1375, 1361, 1251, 1234, 1211, 1158, 1119, 1063 cm^{-1} .

HRMS (EI) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{Si}$: 478.2387, found: 478.2374.

(1*S*,2*S*,3*S*,3*aR*,5*aS*,5*bS*,8*aR*,9*R*,9*aS*,9*bR*)-methyl 1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,9-dihydroxy-2,7,7-trimethyl-5-methylenedodecahydroas-indaceno[2,3-*d*][1,3]dioxole-3*a*-carboxylate (II-120)



$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Si}$

Mol. Wt.: 482.68

A solution of 40 mg of **II-116** (0.083 mmol) and 62 mg of $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.16 mmol, 2 equiv) in 0.873 mL of MeOH was stirred at 0°C for 1 h. The reaction was then cooled down to -78°C and 5 mg (0.125 mmol, 1.5 equiv) of sodium borohydride was added. After 5 h at -78°C , the reaction was quenched by slow addition of saturated aqueous NH_4Cl solution. This mixture was extracted three times with Et_2O , the combined organic extracts were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (PE/ Et_2O 8:2) afforded 10 mg (0.02 mmol, 25%) of diol **II-120**.

R_f 0.4 (PE/ Et_2O 7/3).

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.92 (m, 2H, **H-15**), 4.60 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H, **H-11**), 4.55-4.52 (m, 2H, **H-1** & **H-10**), 4.10-4.08 (m, 1H, **H-9**), 3.71 (dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz, 1H, **H-4**), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.06-3.03 (m, 1H, **H-3**), 2.73-2.69 (m, 1H, **H-14**), (dd, $J = 14.0, 6.4$ Hz, 1H, **H-12**), 2.60-2.54 (m, 1H, **H-14**), 2.11-2.04 (m, 1H, **H-5**), 1.82 (ddd, $J = 14.4, 12.4, 2.8$ Hz, 1H, **H-8**), 1.54 (s, 3H, **H-17**), 1.39 (s, 3H, **H-17'**), 1.28-1.24 (m, 2H, 2OH), 1.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, **H-6**), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 3H, SiCH_3).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 176.3 (C-7), 146.7 (C-13), 114.8 (C-16), 106.2 (C-15), 83.9 (C-4), 81.2 (C-1), 80.4 (C-10), 80.3 (C-11), 67.7 (C-9), 57.6 (C-2), 52.1 (CO_2CH_3), 49.7 (C-8), 48.8 (C-3), 48.6 (C-12), 47.7 (C-5), 38.2 (C-14), 26.4 (C-17'), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 24.9 (C-17), 17.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 12.8 (C-6), -4.49 (SiCH_3), -4.74 (SiCH_3).

IR (NaCl) 3602, 3538, 3081, 2954, 2929, 2856, 2709, 1731, 1650, 1471, 1461, 1434, 1382, 1373, 1319, 1301, 1254, 1234, 1209, 1158, 1139, 1093, 1075, 1046, 1021 cm^{-1} .

HRMS (EI) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Si}$: 482.2700, found: 482.2717.

