



HAL
open science

Vers la synthèse du tricycle ABC du Taxol

Rémi Aouzal

► **To cite this version:**

Rémi Aouzal. Vers la synthèse du tricycle ABC du Taxol. Chimie organique. Ecole Polytechnique X, 2010. Français. NNT: . pastel-00516141

HAL Id: pastel-00516141

<https://pastel.hal.science/pastel-00516141>

Submitted on 8 Sep 2010

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

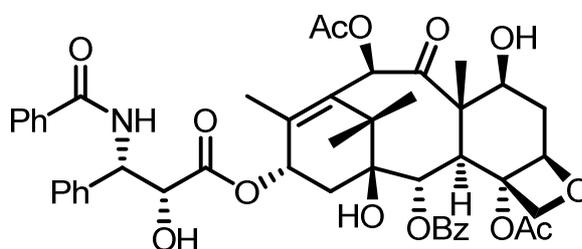
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

présentée pour obtenir le grade de
DOCTEUR de l'ÉCOLE POLYTECHNIQUE
spécialité : Chimie Organique

par
Rémi AOUZAL

Vers la synthèse du tricycle ABC du Taxol



Soutenue le 22 juillet 2010 devant le jury composé de :

Bastien NAY	Rapporteur
Emmanuel ROULLAND	Rapporteur
François COUTY	Examinateur
Laurent EL KAÏM	Examinateur
Joëlle PRUNET	Directrice de thèse

Remerciements

Ces travaux ont été réalisés au laboratoire DCSO de l'Ecole Polytechnique sous la direction du Dr Joëlle Prunet, que je remercie chaleureusement. Merci de m'avoir accepté en master en plein mois d'août alors que j'étais un peu à la bourre. Ça m'a permis de passer quatre années fantastiques au laboratoire. Et merci également de m'avoir laissé une grande liberté pour la conduite de ces travaux.

Je tiens également à remercier les professeurs François Couty et Laurent El Kaïm, et les docteurs Bastien Nay et Emmanuel Roulland pour avoir accepté de juger mon travail, ainsi que pour leurs remarques pertinentes sur ce manuscrit.

Je remercie également les différents permanents du laboratoire, à commencer par le professeur Samir Zard, qui m'a accueilli au sein de son laboratoire, ainsi que les docteurs Jean-Pierre Férézou, Fabien Gagosz, Issam Hanna et Béatrice Sire.

Un grand merci à Brigitte Oisline pour tout ce qu'elle apporte au labo, notamment quelques gâteaux de temps en temps.

Au cours de ces quatre années au laboratoire, j'ai rencontré pas mal de gens que j'aimerais tout particulièrement remercier ici :

Un grand merci donc à Alice, ma pote de RER et de boule de feu, à Aurélie et ses « à table » quotidiens, à Aurélien et ses bons petits plats, à Benoît (mais qui mangera tous tes dragibus après mon départ ?), à Bernhard (quel poète !!), à Bill (comme quoi un kangourou ça sait skier), à Colombe (la future chef du labo ?), à Cong, pour tous ses conseils de bons films, à Cristina et ses hihhi, à Fred, le belge magnifique, à Guillaume, le roi de la gonflette, à Igor, qui alternait entre à l'ouest et dans la lune, à Julie, qui nous a tous défoncés au badminton au moins une fois, à Laurent, l'artiste de l'imitation, à Marie-Gabrielle (Rah-ah-ah-ah ! Roma-roma-ma-ah ! Ga-ga-oooh-la-la !), à Mathieu, un des seuls à avoir des blagues plus pourries que les miennes, à Mehdi, forcément quatre ans côte-à-côte dans le labo 4 ça laisse des traces indélébiles, surtout au niveau de l'évier ;-), à Nicolas, même si les chants grégoriens tôt le matin, c'est un peu dur, à Rama, qui aime tant réveiller les gens à quatre heures du matin, à petit Raphaël, lui aussi un véritable challenger au niveau des blagues pourries, à grand Raphaël, le recordman du nombre de ballons qui servent à rien dans le frigo, à Sébastien, qui saura un jour j'en suis sûr jouer au Time's up, à Thomas, l'agrégé de Mario Kart, à grand Yann, mister 95%, à petit Yann (t'as récupéré l'orbe spectrale du chaos pour pouvoir soutenir ?), et enfin à Zhibo (t'as compris ?).

Avant Propos

Ce manuscrit présente les travaux réalisés à l'École Polytechnique sous la direction du Dr Joëlle Prunet dans le laboratoire de Synthèse Organique dirigé par le Pr Samir Zard. Ces travaux ont été effectués entre septembre 2006 et juillet 2010.

Ce manuscrit est divisé en deux parties distinctes. Les trois premiers chapitres traitent de la synthèse du tricycle ABC du taxol. Dans le premier chapitre, nous présenterons tout d'abord quelques généralités sur le taxol, puis nous détaillerons quelques stratégies précédemment utilisées pour la synthèse du tricycle. Nous présenterons enfin la métathèse cyclisante, l'outil principal de notre approche de synthèse du taxol. Dans le deuxième chapitre, nous aborderons une première voie de synthèse utilisant la métathèse relais cyclisante. Après avoir présenté quelques travaux précédemment réalisés au laboratoire, nous expliquerons les particularités de cette métathèse, et nous détaillerons la synthèse de plusieurs précurseurs de métathèse, avec pour étapes-clé des couplages de Stille et de Sonogashira ainsi qu'une réaction de Shapiro. Le troisième chapitre quant à lui traitera d'une seconde voie de synthèse du tricycle au moyen d'une métathèse tandem ène-yne-ène. Une fois encore, nous présenterons les travaux précédemment réalisés au laboratoire avant de détailler la synthèse de précurseurs de métathèse dont l'étape-clé est cette fois-ci la crotylation sélective d'un aldéhyde. Nous détaillerons ensuite quelques caractéristiques de la métathèse ène-yne, puis nous soumettrons nos précurseurs aux conditions de métathèse.

Le quatrième chapitre aborde lui la synthèse de composés comportant un motif 1,3-diol *syn* fonctionnalisé en α par une double liaison. Nous décrirons dans un premier temps des composés présentant une double liaison terminale, composés obtenus après des réactions de métathèse croisée et d'addition conjuguée. Nous évoquerons ensuite une approche pour synthétiser des composés munis d'une double liaison substituée.

Les protocoles expérimentaux ainsi que la description des produits synthétisés sont présentés dans la partie expérimentale (rédigée en anglais).

Le quatrième chapitre a fait l'objet d'une publication :
Synthesis of functionalized Morita–Baylis–Hillman adducts by a conjugate addition-elimination sequence

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

Sommaire

CHAPITRE I: INTRODUCTION

I. GENERALITES SUR LE TAXOL	17
1. Historique	17
2. Structure et nomenclature	19
3. Biosynthèse	21
4. Mécanisme d'action biologique	23
5. Relations structure-activité	26
II. APPROCHES DE SYNTHÈSE DU TAXOL	28
1. Hémisynthèses	28
2. Approches de synthèse totale	30
a. Approches par ouverture de cycle	30
b. Approches par réaction de Diels-Alder	34
c. Approches par couplage A+C	37
d. Autres exemples d'approches	43
III. SYNTHÈSE DE CYCLOOCTÈNES PAR MÉTATHÈSE CYCLISANTE	45
1. La métathèse cyclisante	45
2. Synthèse de cyclooctènes	48
IV. PRÉSENTATION DU TRAVAIL	51

CHAPITRE II: FERMETURE DU CYCLE B PAR MÉTATHÈSE RELAIS CYCLISANTE

I. TRAVAUX PRÉCÉDEMMENT EFFECTUÉS AU LABORATOIRE	55
1. Rétrosynthèse	55
2. Travaux de Benoît Muller	56
a. Synthèse de cycles A	56
b. Premiers couplages A+C	58
c. Essais de fermeture du cycle B	59
3. Travaux de Damien Bourgeois	61
a. Synthèse d'un nouveau cycle C	61
b. Couplage avec le cycle A et essais de métathèse	62
II. LA MÉTATHÈSE RELAIS CYCLISANTE	64

III. SYNTHÈSE DE PRECURSEURS MUNIS D'UNE CHAÎNE CARBONÉE	68
1. Rétrosynthèse	68
2. Synthèse du cycle A	69
a. Synthèse du vinylstannane	69
b. Couplage de Stille	71
c. Premier essai de silylcyanation	74
d. Se passer de triflate?	75
e. Passage par l'alcool libre	78
3. Couplage A+C	83
IV. SYNTHÈSE DE PRECURSEURS MUNIS D'UNE CHAÎNE OXYGÈNEE	86
1. Mise en place de la chaîne par couplage de Stille	86
2. Mise en place de la chaîne par couplage de Sonogashira	89
a. Le couplage de Sonogashira	89
b. Suite de la synthèse	92
V. ESSAIS DE METATHÈSE	95
1. Précurseurs à chaîne carbonée	95
2. Précurseur à chaîne oxygénée	97
VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	100

CHAPITRE III: SYNTHÈSE DU TRICYCLE ABC PAR METATHÈSE TANDEM ENE-YNE-ENE

I. TRAVAUX PRÉCÉDEMMENT EFFECTUÉS AU LABORATOIRE	109
1. Retour sur les travaux de Damien Bourgeois	109
2. Travaux de Stéphanie Schiltz	114
3. Travaux de Cong Ma	119
a. Optimisation de la métathèse	119
b. Synthèse énantiosélective d'un cycle C	122
c. Synthèse du fragment A	126
d. Nouvelle rétrosynthèse	129
e. Vers le 7-désoxytaxol	131
II. RETROSYNTHÈSE	134

III. SYNTHÈSE DES PRÉCURSEURS DE MÉTATHÈSE	135
1. Synthèse du fragment A	135
a. Synthèse de l'aldéhyde de départ	135
b. Crotylation de l'aldéhyde 305	138
c. Synthèse du fragment A	145
2. Synthèse du cycle C	146
d. Une nouvelle hydrazone ?	146
e. Synthèse d'une hydrazone racémique	147
3. Synthèse des précurseurs de métathèse	148
IV. MÉTATHÈSE ENE-YNE-ENE	150
1. Présentation	150
2. Application à nos substrats	153
V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	155

CHAPITRE IV: SYNTHÈSE DE MOTIFS 1,3-DIOL *SYN* FONCTIONNALISÉS EN ALPHA PAR UNE DOUBLE LIAISON

I. LA RÉACTION DE BAYLIS-HILLMAN	162
1. Présentation	162
a. Origines de la réaction	162
b. Mécanisme	164
c. Développements	164
2. Variantes asymétriques	167
a. Electrophile chiral	167
b. Oléfine chirale	167
c. Catalyseur chiral	168
d. Acide de Lewis chiral	170
e. Déracémisation	171
II. PRÉPARATION DES SUBSTRATS D'ADDITION CONJUGUÉE PAR MÉTATHÈSE CROISÉE	172
1. La réaction de métathèse croisée	172
2. Préparation des substrats	177
a. Synthèse des précurseurs de métathèse et premiers essais	177
b. Changement de groupe – Protection de l'alcool	180
c. Nouveaux essais de métathèse croisée	181
d. Synthèse du précurseur de l'addition conjuguée	185

III. PREPARATION DES SUBSTRATS D'ADDITION CONJUGUEE : DEUXIEME	
APPROCHE	187
1. Nouvelle voie	188
a. Synthèse du précurseur bromé	188
b. Synthèse du précurseur acétylé	190
2. Retour sur la métathèse croisée	191
IV. ADDITION CONJUGUEE	193
1. Présentation	193
a. Sur des esters et des amides de Weinreb α,β insaturés	193
b. Sur des sulfones vinyliques	196
c. Sur des sulfoxydes vinyliques	197
d. Réaction tandem addition conjuguée/élimination	198
2. Groupe partant acétylé	199
a. Essais d'addition conjuguée	199
b. Sélectivité	201
3. Groupe partant bromé	202
V. SYNTHÈSE D'UNE DOUBLE LIAISON TRISUBSTITUEE	204
1. Essais de métathèse croisée	204
2. Addition conjuguée	207
3. Conclusion et perspectives	208
PARTIE EXPERIMENTALE	
I. FERMETURE DU CYCLE B PAR METATHESE RELAIS CYCLISANTE	215
II. SYNTHÈSE DU TRICYCLE ABC PAR METATHESE ENE-YNE-ENE	262
III. SYNTHÈSE DE MOTIFS 1,3-DIOL SYN FONCTIONNALISES EN ALPHA PAR UNE	
DOUBLE LIAISON	300

Abbréviations

Molécules Chimiques

AIBN	2,2'-Azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
APTS (PTSA)	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
CSA	Acide camphresulfonique
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DEAD	Diethyl azodicarboxylate
(DHQD) ₂ AQN	Hydroquinidine (anthraquinone-1,4-diyl) diether
DIBALH	Hydruure de diisopropylaluminium
DIPA	Diisopropylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMP	Periodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPC	Di-2-pyridyl carbonate
HMPT (HMPA)	Hexaméthylphosphoramide
IBX	Acide iodoxybenzoïque
KHMDS	<i>bis</i> (Triméthylsilyl)amidure de potassium
LiHMDS	<i>bis</i> (Triméthylsilyl)amidure de lithium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
PMHS	Polyméthylhydrogénosiloxane
PPTS	<i>para</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
Pyr	Pyridine
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAHS	Hydrogénosulfate de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane

Groupements Chimiques

Ac	Acétyle
Bn	Benzyle
BOM	Benzyloxyméthyle
BT	Benzothiazole
Cy	Cyclohexyle
EE	Ethoxyéthyle
Et	Ethyle
GEA	Groupe ElectroAttracteur
GP	Groupe Partant
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyle
Me	Méthyle
MEM	β -Méthoxyéthoxyméthyle
MOM	Méthoxyméthyle
Ms	Méthanesulfonyle
P	Groupe protecteur
Ph	Phényle
PMB	<i>para</i> -Méthoxybenzyle
Pr	Propyle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyle
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TIPS	Triisopropylsilyle
Tol	Toluyle
Troc	Trichloroéthyle carbamate
Ts	Toluènesulfonyle

Divers

aq.	Aqueux
conv	Conversion
<i>de</i>	Excès diastéréoisomérique
<i>dr</i>	Rapport diastéréoisomérique
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
equiv.	Equivalent
M	mol.l ⁻¹
MS	Tamis moléculaire
quant.	Quantitatif
ta (rt)	Température ambiante

Unités

cm	Centimètre
g	Gramme
Hz	Herz
L	Litre
min	Minute
mol	Mole
ppm	Partie par million
°C	Degré Celcius

Chapitre I

Introduction

De tout temps les plantes ont été source d'actifs pharmaceutiques, mais aucun composé naturel n'a atteint la notoriété du taxol¹, tant sur le plan scientifique que sur celui de la reconnaissance publique. Depuis la détermination de sa structure en 1971 (Schéma 1), de nombreuses applications lui ont été découvertes, notamment pour la lutte contre de nombreux cancers. Le taxol et ses dérivés forment aujourd'hui les médicaments anticancéreux les plus vendus au monde et génèrent un chiffre d'affaire de plus de trois milliards de dollars par an².

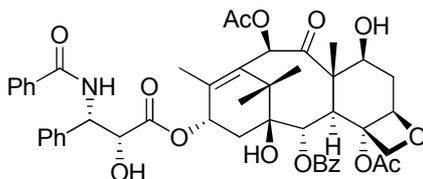


Schéma 1 : Structure du taxol

I. Généralités sur le taxol

1. Historique³

La grande histoire du taxol a débuté en 1962 lors d'une campagne menée aux Etats-Unis par le *National Cancer Institute* et le *US Department of Agriculture* visant à découvrir de nouveaux extraits naturels de plantes potentiellement actifs contre des cellules cancéreuses. C'est ainsi que l'if de l'ouest (*Taxus brevifolia*) a été testé et que des extraits présents dans son écorce se sont révélés cytotoxiques contre les cellules KB. De nouveaux échantillons d'écorce ont été recueillis en 1965 et ont été testés par Monroe Wall et Mansukh Wani au *Research Triangle Institute*. Ces extraits ont alors été reconnus actifs chez la souris contre la leucémie en 1966, et en 1969 un nouveau diterpène a pu être isolé avec un rendement de 0.01% : le taxol. Sa structure a pu être élucidée en 1971 grâce à des études RMN du proton, et à l'analyse par diffraction des rayons X des deux produits obtenus après traitement basique de la molécule : la 10-désacétylbaccatine III (10-DAB) et l'ester méthylique de la *N*-benzoylphényllysosérine⁴ (Schéma 2).

¹ Taxol® est une marque déposée par la société Bristol-Myers Squibb. Son nom générique est paclitaxel. Nous garderons néanmoins le nom taxol dans ce manuscrit pour plus de clarté.

² Mitchell, S. *Health Business – Analysis*, 27 mars 2007.

³ Pour une revue sur l'histoire du taxol, voir : Kingston, D. G. I. *Phytochemistry*, **2007**, *68*, 1844-1854.

⁴ Wani, M. C.; Taylor, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.

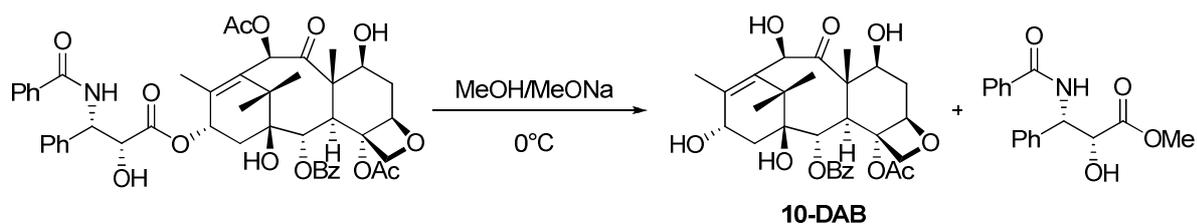


Schéma 2 : Clivage de la chaîne latérale du taxol

Les premières études cliniques du taxol n'ont pas été très encourageantes : celui-ci ne présentait qu'une faible activité vis-à-vis de plusieurs leucémies et du carcinosarcome de Walker 256, était extrêmement insoluble dans l'eau, et ne pouvait être isolé que de l'écorce d'un if à croissance lente (les branches et les aiguilles étant beaucoup moins riches en taxol). Les recherches ont néanmoins été poursuivies au *National Cancer Institute*, et au début des années 1970 il s'est révélé actif chez la souris contre un modèle du mélanome B16. L'intérêt pour le taxol a fortement augmenté avec la découverte de son mécanisme d'action en 1979 par Susan Horwitz⁵ : il empêche la réplication des cellules cancéreuses en agissant sur les microtubules, une première à l'époque. Les études précliniques et toxicologiques se sont terminées en 1982, et les essais cliniques ont commencé en 1984. La *Food and Drug Administration* (FDA) a ensuite donné son accord en 1992 pour l'utilisation du taxol contre le cancer des ovaires⁶, puis contre celui du sein⁷ en 1994. Son utilisation clinique a ensuite été étendue au sarcome de Kaposi et à certains cancers du poumon, parfois en association avec d'autres molécules comme le cisplatine.

Bien qu'extrêmement efficace, le taxol souffre d'un inconvénient majeur : sa disponibilité. Il faut en effet pas moins de 1000 arbres pour produire un kilogramme de taxol. Et un if met environ 200 ans à atteindre sa taille adulte... Une forte polémique s'est d'ailleurs installée entre les écologistes et les industriels quant au danger de l'exploitation des forêts d'ifs de l'ouest aux Etats-Unis⁸. D'autres sources de taxol ont alors été explorées. C'est ainsi qu'à la suite d'une collaboration entre Rhône-Poulenc Santé et l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette a été découvert le taxotère⁹.

En analysant les aiguilles de l'if commun (*Taxus baccata*), Pierre Potier a découvert que celles-ci étaient riches en 10-DAB¹⁰, et qu'il ne manquait que l'adjonction d'une chaîne latérale

⁵ Horwitz, S. B. *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 136-138.

⁶ McGuire, W. P.; Rowinsky, E. K.; Rosenhein, N. B.; Grumbine, F. C.; Ettinger, D. S.; Armstrong, D. K.; Donehower, R. C. *Ann. Intern. Med.* **1989**, *111*, 273-279.

⁷ Holmes, F. A.; Walters, R. S.; Thierault, R. L.; Forman, A. D.; Newton, L. K.; Raber, M. N.; Buzdar, A. U.; Frye, D. K.; Hortobagyi, G. N. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1991**, *83*, 1797-1805.

⁸ Chase, M. *Wall Street J.*, 9 avril 1991.

⁹ Taxotère® est une marque déposée de sanofi-aventis. Son nom générique est docetaxel.

¹⁰ Chauvière, G.; Guénard, D.; Picot, G.; Senilh, V.; Potier, P. *C. R. Acad. Sc. Paris, Série II* **1981**, *293*, 501-503.

ainsi qu'une acétylation en C10 pour obtenir le taxol. Celle-ci a rapidement été effectuée, et Potier a publié la première hémisynthèse du taxol en 1988¹¹. Et c'est au cours de cette hémisynthèse qu'a été isolé un intermédiaire qui s'est révélé plus actif que le taxol lui-même : le taxotère¹² (Schéma 3). L'une des principales différences entre ces deux taxanes se situe au niveau du carbone 10 : l'acétate du taxol est remplacé par un hydroxyle, ce qui rend le taxotère beaucoup plus soluble dans l'eau. Le benzoate de la chaîne latérale est en outre remplacé par un groupement *tert*-butylcarbonate. Les premiers essais cliniques de phase I ont alors débuté en 1990. La FDA l'a ensuite approuvé en 1996, et il est commercialisé depuis lors par sanofi-aventis.

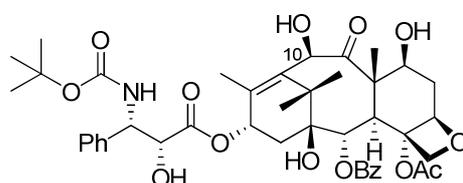


Schéma 3 : Structure du taxotère

2. Structure et nomenclature

Le taxol fait partie de la grande famille des taxanes. Celle-ci regroupe plus de 300 composés¹³. Les taxanes présentent pour la grande majorité un squelette diterpénique tricyclo[9.3.1.0^{3,8}]pentadec-11(12)-énique (Schéma 4).

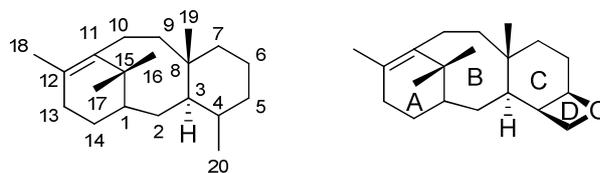


Schéma 4 : Squelette des taxanes

¹¹ Denis, J.-N.; Greene, A. E.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Mangatal, L.; Potier, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917-5919.

¹² Guéritte-Voegelein, F.; Guénard, D.; Lavelle, F.; Le Goff, M. T.; Mangatal, L.; Potier, P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 992-998.

Ringel, I.; Horwitz, S. B. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 288-292.

Lavelle, F.; Fizames, C.; Guéritte-Voegelein, F.; Guénard, D.; Potier, P. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1989**, *30*, 2254.

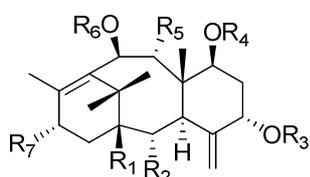
Bissery, M.-C.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Lavelle, F. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 4845-4852.

¹³ Balolu, E.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1448-1472.

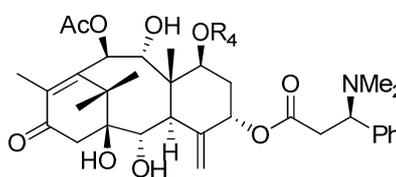
Les taxanes possèdent un cycle A de conformation bateau déformé, possédant une double liaison en tête de pont, un cycle B à huit chaînons de conformation chaise-bateau portant deux groupement méthyles en position pseudo-axiale et faisant partie d'un système bicyclo[5.3.1]undécène, et un cycle C de conformation demi-chaise possédant une jonction *trans* avec le cycle B. Ces composés comportent quatre centres quaternaires, douze centres asymétriques, et dix fonctions oxygénées.

Malgré leur grand nombre, les taxanes ont pu être classés en quatre grands groupes, notamment selon la nature des fonctions oxygénée en C4-C20¹⁴ :

- **Groupe A** : Il comprend les taxanes possédant une double liaison exocyclique en C4. On peut citer dans ce groupe la taxine B, un des alcaloïdes responsables de la toxicité de l'if commun.

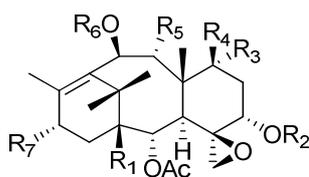


Groupe A

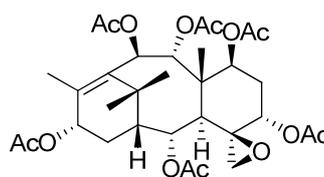


Taxine B

- **Groupe B** : Il regroupe les taxanes présentant un époxyde en position C4-C20. La baccatine I fait partie de ce groupe.



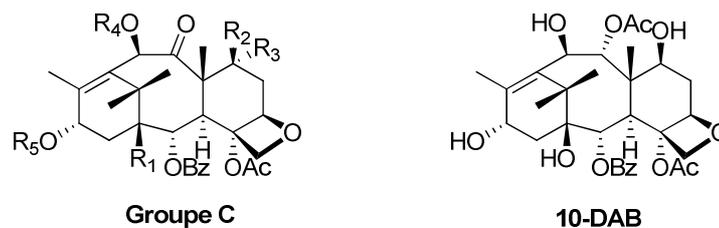
Groupe B



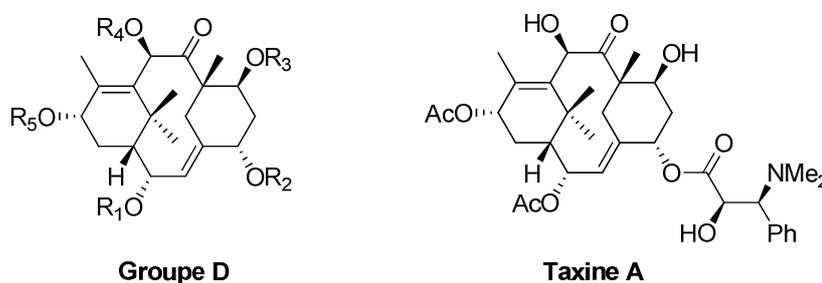
Baccatine I

- **Groupe C** : Ce groupe est composé des taxanes qui possèdent un oxétane, comme le taxol ou la 10-DAB.

¹⁴ Kingston, D. G. I.; Molinero, A. A.; Rimoldi, J. M *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, in *Forschritte des Chemie Organischer Naturstoffe*, Springer-Verlag ed., **1993**, 61.



- **Groupe D** : Ce dernier groupe est celui qui compte le moins de représentants. Ces taxanes ne présentent pas le système tricyclique habituel, mais deux cycles à six chaînons et un à dix. Y figure notamment la taxine A qui, à l'instar de la taxine B, constitue un poison violent issu de l'if commun.



3. Biosynthèse

Les études sur la biosynthèse du taxol ont connu de grandes avancées ces dernières années¹⁵. La connaissance des mécanismes de biosynthèses pourrait en effet permettre l'augmentation de la production de taxol, par culture cellulaire par exemple. Si les premières hypothèses ont été émises dès les années 1960¹⁶, les premières étapes ont réellement été élucidées par Croteau en 1995¹⁷. La formation du squelette résulterait d'une cyclisation du pyrophosphate de géranylgeranyle sous l'effet d'une enzyme : la Taxadiène Synthase (TS) (Schéma 5).

¹⁵ Pour une revue sur la biosynthèse du taxol, voir : Croteau, R.; Ketchum, R. E. B.; Long, R. M.; Kaspera, R.; Wildung, M. R. *Phytochem. Rev.* **2006**, *5*, 75-97.

¹⁶ Harrison, J. W.; Scrowston, R. M.; Lythgoe, B. J. *Chem. Soc. C* **1966**, 1933-1944.

¹⁷ Koeppe, A. E.; Hezari, M.; Zajicek, J.; Vogel, B. S.; LaFever, R. R.; Lewis, N. G.; Croteau, R. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 8686-8690.

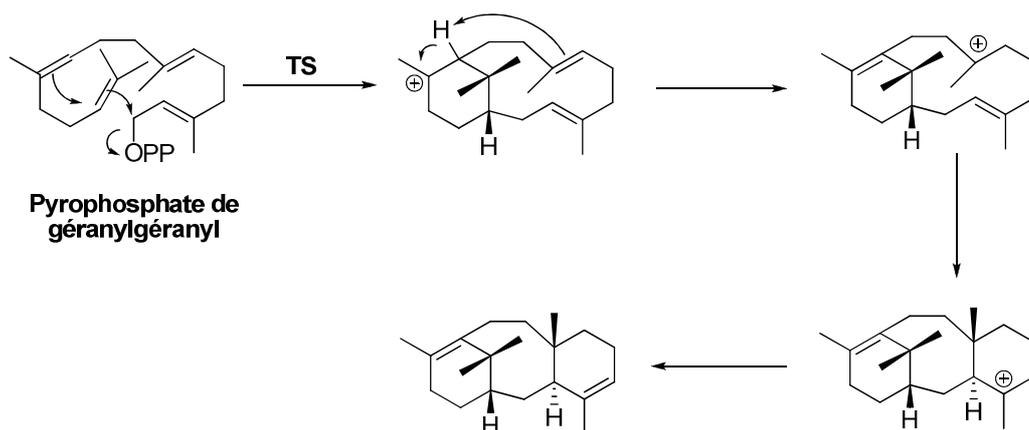


Schéma 5 : Formation du squelette du taxol

La transformation du diène obtenu en taxol nécessiterait ensuite l'oxygénation de huit carbones différents. Le fait que tous les taxanes possèdent un oxygène en C5 suggère que ce carbone serait le premier site d'oxygénation. Ces oxygénations seraient réalisées par une oxygénase du cytochrome P450 (Schéma 6).

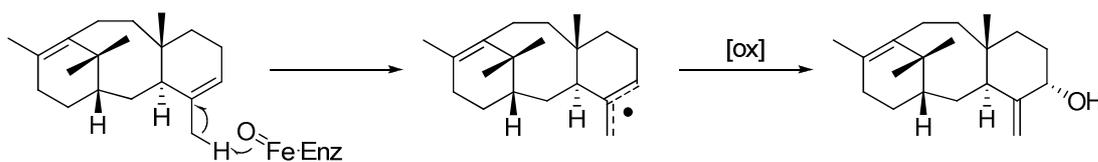


Schéma 6 : Oxydation en C5

Une succession d'oxydation/acétylation conduirait alors à l'obtention de la 2 α ,7 β -dihydroxytaxusine. L'oxétane serait ensuite mis en place par un échange intramoléculaire entre l'acétoxy en C5 et un époxyde issu de l'*exo*-méthylène (Schéma 7).

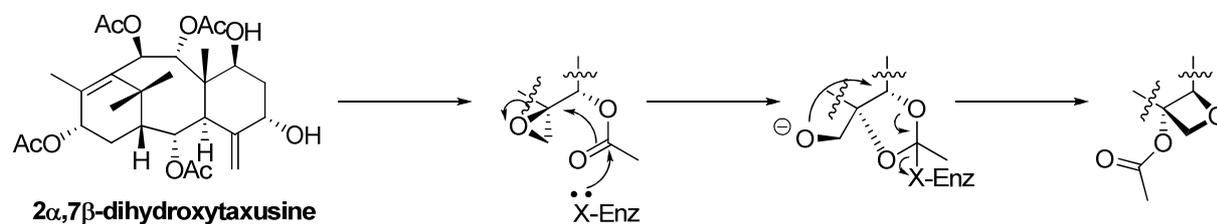


Schéma 7 : Formation de l'oxétane

Ne resterait alors plus que l'assemblage de la chaîne latérale. Celle-ci serait issue de la β -phénylalanine qui, après couplage avec le coenzyme A, serait transférée sur la baccatine III. La β -phénylalanine serait elle-même issue de l' α -phénylalanine naturelle, par réaction avec la Peptidylglycine Alpha-amidating Monooxygenase (PAM). Une hydroxylation en C2' et une benzoylation de l'amine permettraient enfin d'obtenir le taxol (Schéma 8).

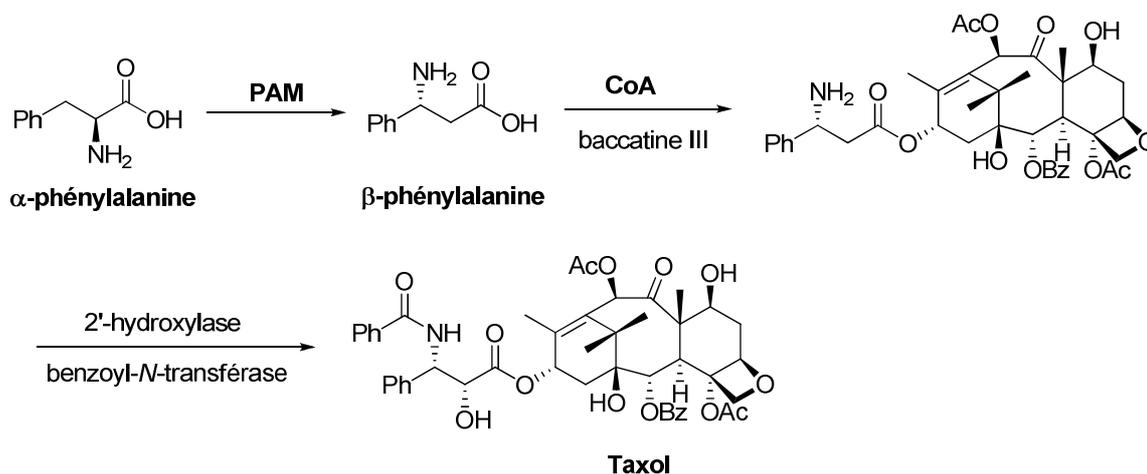


Schéma 8 : Biosynthèse de la chaîne latérale du taxol

4. Mécanisme d'action biologique

Le taxol fait partie de la famille des poisons du fuseau mitotique, comme la colchicine (anti-goutte), la vincristine, ou la vinblastine (des anti-cancéreux). Mais son mode d'action, mis en évidence par Horwitz en 1979¹⁸, est tout à fait original.

Les poisons du fuseau mitotique agissent sur le cycle cellulaire, en bloquant la division cellulaire au niveau de la mitose, provoquant ainsi la mort de la cellule. Les cellules à fort taux de division, dont font partie les cellules cancéreuses, seront les plus touchées par de tels poisons. Plus particulièrement, ces poisons agissent sur les microtubules, les rails qui guident le matériel génétique de la cellule mère vers les deux cellules filles lors de la mitose.

Les microtubules sont des fibres constitutives du cytosquelette. Ce sont des tubes creux de 25 nm de diamètre dont les parois sont elles-mêmes constituées de plusieurs protofilaments de tubuline. On en compte en général treize par microtubule. Ces protofilaments sont issus de la polymérisation de la tubuline, une protéine à deux sous-unités α et β (Schéma 9)¹⁹.

¹⁸ Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B. *Nature*, **1979**, 277, 665-667.

¹⁹ Gaskin, F.; Cantor, C. R.; Shelanski, M. L. *J. Molec. Biol.* **1974**, 89, 737-740.

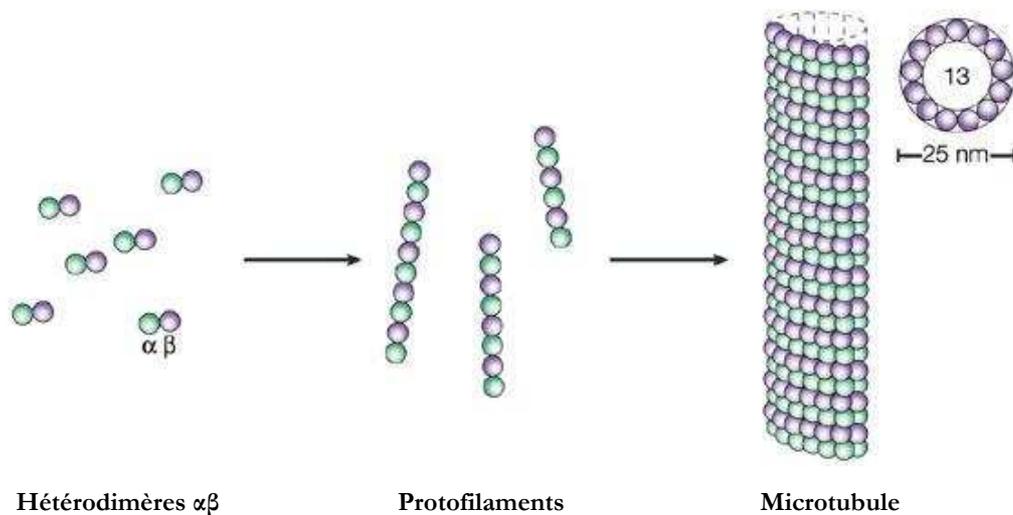


Schéma 9 : Structure des microtubules

Les deux espèces, tubuline libre et microtubule, sont en équilibre permanent dans la cellule. Cet équilibre est appelé instabilité dynamique. La polymérisation dépend notamment de la température (37°C), et de la concentration du milieu cellulaire en guanosine triphosphate (GTP). C'est en effet la fixation d'une molécule de GTP sur la sous-unité β qui permet l'assemblage de la tubuline en protofilaments. La dépolymérisation quant à elle est provoquée par une baisse de la température et par la présence d'ions calcium.

Les poisons du fuseau traditionnels agissent sur cet équilibre en se liant à la tubuline, empêchant ainsi la polymérisation²⁰. La mitose ne peut avoir lieu. Le mode d'action du taxol est totalement différent. Il n'empêche pas la polymérisation : il la favorise et empêche la dépolymérisation²¹. En effet, il favorise l'assemblage de la tubuline même en l'absence de GTP, en éliminant le temps de latence avant assemblage et en abaissant la concentration limite de tubuline nécessaire à la formation des microtubules. De plus, une fois les microtubules formés, il les stabilise en empêchant leur dépolymérisation, même dans les conditions qui provoquent habituellement leur désassemblage (à basse température ou en présence d'ions calcium) (Schéma 10).

Lee, J. C.; Timasheff, S. N. *Biochemistry* **1975**, *14*, 5183-5187.

Johnson, K. A. ; Borisy, G. G. *J. Molec. Biol.* **1977**, *117*, 1-31.

²⁰ Rowinsky, E. K.; Donehower, R. C. *Pharm. Ther.* **1991**, *52*, 35-84.

²¹ Xiao, H.; Verdier-Pinard, P.; Fernandez-Fuentes, N.; Burd, B.; Angeletti, R.; Fiser, A.; Horwitz, S. B.; Orr, G. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 10166-10173.

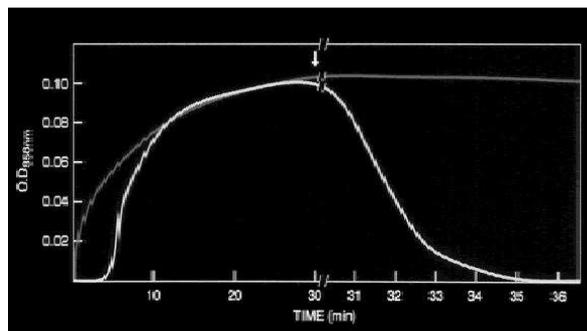


Schéma 10 : Stabilisation de la polymérisation

En blanc : en l'absence de taxol. En gris : en présence de taxol (10 μ M). Après 30 min, ajout de CaCl_2 (4 nM). On voit nettement qu'en présence de taxol, l'ajout d'ions calcium n'induit pas de dépolymérisation.

(Schéma tiré de *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 136-138.)

En outre, les microtubules formés en présence de taxol sont plus étroits (22 nm de diamètre), et ne sont composés que de douze protofilaments. Ceux-ci se disposent alors de façon anarchique, et ne forment pas un fuseau. Ils se concentrent vers la paroi cytoplasmique. La cellule est alors incapable de se diviser, tandis que le matériel génétique subit la réplication. Elle meurt (Schéma 11).

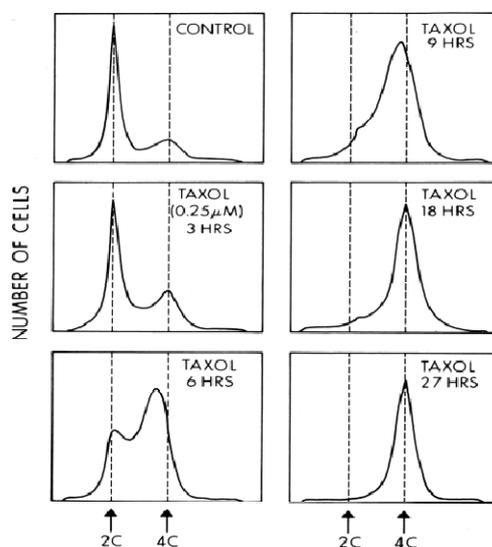


Schéma 11 : Blocage de la mitose par le taxol

Cellules présentant des ADN diploïdes (2C) et tetraploïdes (4C) après traitement au taxol. On observe une augmentation de l'ADN tetraploïde, ce qui montre l'absence de réplication cellulaire.

(Schéma tiré de *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 136-138.)

5. Relations structure-activité

De nombreuses études sur les relations structure-activité du taxol ont été réalisées afin de mieux comprendre son activité biologique et de synthétiser de nouveaux analogues. Les principaux résultats sont résumés dans le schéma ci-dessous. De façon générale, des modifications sur la partie nord de la molécule n'induisent que peu d'effets sur l'activité, alors que des modifications sur la partie sud entraînent une grande perte d'activité (Schéma 12).

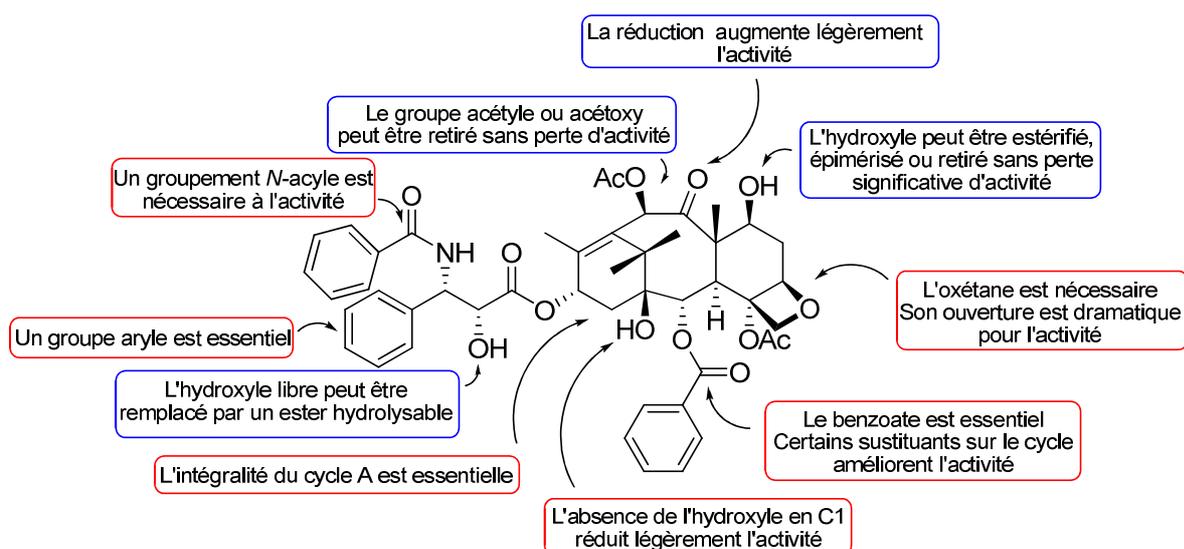
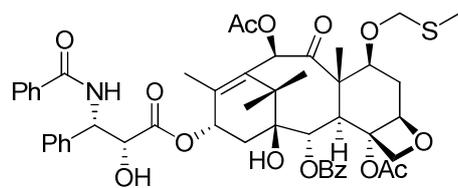


Schéma 12 : Relations structure-activité du taxol

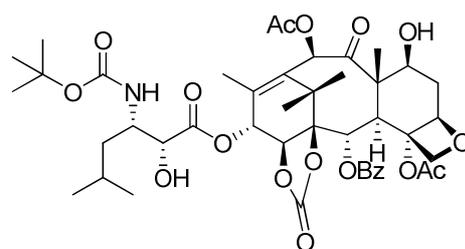
Il est à noter que lors de ces études il a été montré que le 7-désoxytaxol (obtenu par désoxygénation de Barton) présentait une cytotoxicité tout à fait comparable à celle du taxol²². Cette molécule, plus simple, sera notre cible lors de notre étude sur le tricycle ABC du taxol.

Ces études ont également permis la synthèse d'analogues qui, à l'instar du taxotère, pourraient connaître des applications médicales dans les années à venir. Certains sont d'ailleurs en phase II d'essais cliniques (Schéma 13).

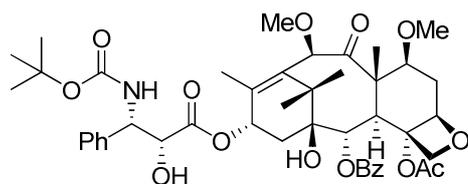
²² Chaudary, A. G.; Gharpure, M. M.; Rimoldi, J. M.; Chordia, M. D.; Gunatilaka, A. A. L.; Kingston, D. G. I.; Grover, S.; Lin, C. M.; Hamel, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4097-4098.
Chen, S.-H.; Huang, S.; Kant, J.; Fairchild, C.; Wei, J.; Farina, V. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5028-5029.



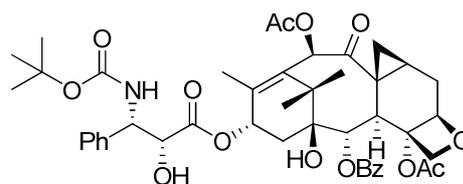
BMS-184476
(Bristol-Myers Squibb)



BAY-59-8862
(Bayer)



TXD-258
(sanofi-aventis)



RPR-109881
(sanofi-aventis)

Schéma 13 : Quelques analogues du taxol en essais cliniques

II. Approches de synthèse du taxol

Par la complexité de sa structure, le taxol a depuis longtemps été une cible de choix pour nombre de chimistes organiciens. Aussi une grande variété d'approches a-t-elle été tentée, et certaines d'entre elles ont abouti à des synthèses totales (six à ce jour), ainsi qu'à une synthèse formelle. L'intérêt de tous ces travaux n'est pas de produire *in fine* une voie de synthèse industrielle, mais de développer de nouvelles méthodes pouvant permettre la préparation de nouveaux analogues qui pourraient, à l'instar du taxotère, présenter une activité différente voire supérieure.

1. Hémisynthèses

Plusieurs groupes se sont intéressés à la synthèse du taxol à partir de taxanes plus disponibles et provenant de sources renouvelables, comme la 10-DAB. Comme nous l'avons déjà évoqué, c'est cette dernière qui a servi de point de départ à Potier et Greene¹¹ pour la première hémisynthèse du taxol en 1988. La 10-DAB est sélectivement protégée en 7'-TES-baccatine III, puis est couplée à la chaîne latérale au moyen de DPC. Une hydrolyse permet ensuite l'obtention du taxol (Schéma 14).

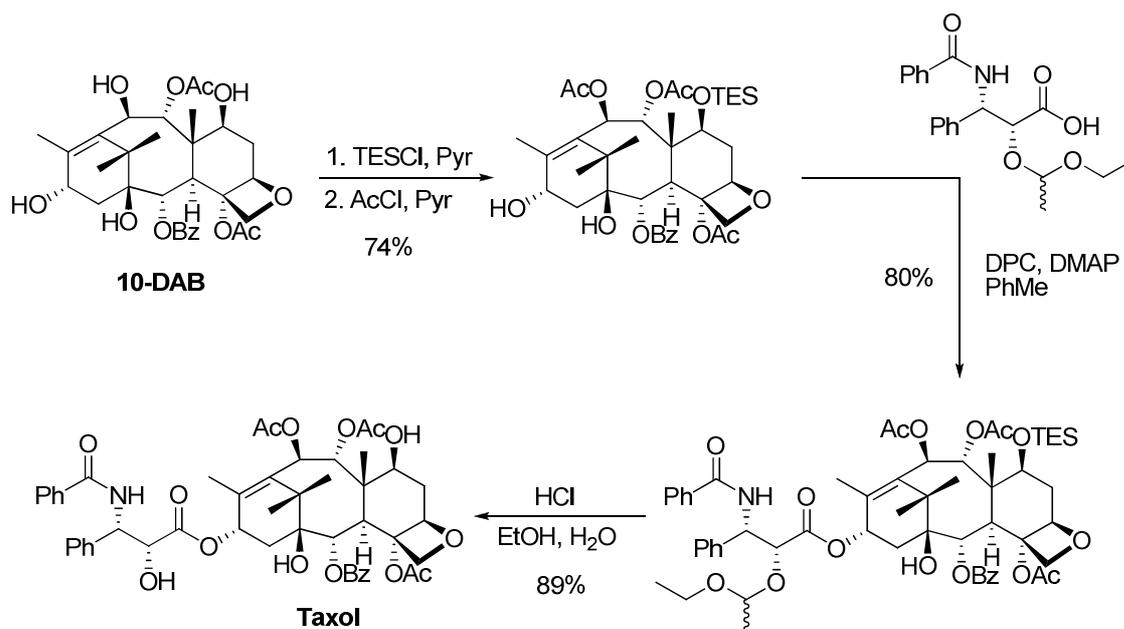


Schéma 14 : Hémisynthèse du taxol par Potier et Greene

C'est en utilisant cette même stratégie que Potier a synthétisé le taxotère.²³ Après avoir formé un ester cinnamique, celui-ci subit une hydroxyamination de Sharpless pour fournir la chaîne latérale avec une bonne diastéréosélectivité. Une simple déprotection des trichloroéthylcarbamates permet alors d'obtenir le taxotère (Schéma 15).

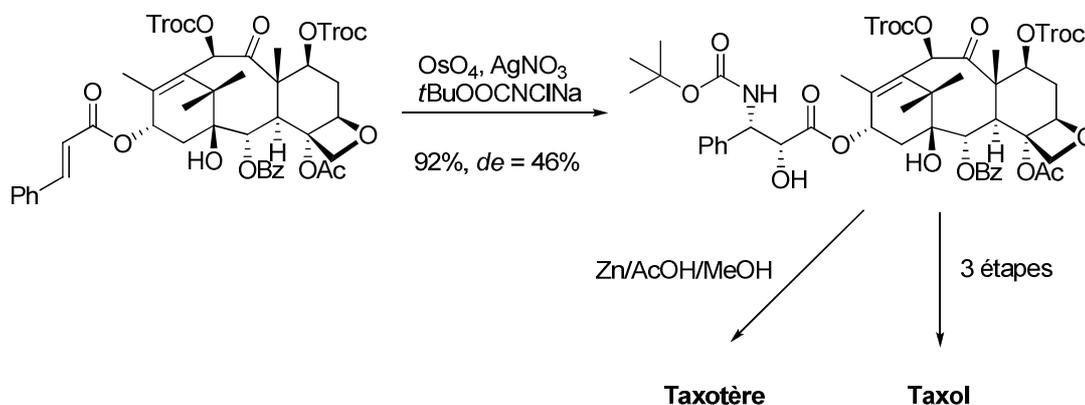


Schéma 15 : Hémisynthèse du taxotère par Potier

Une autre méthode particulièrement efficace a été mise au point parallèlement par Holton²⁴ et Ojima²⁵ : la chaîne latérale est mise en place par ouverture d'un β -lactame optiquement pur (Schéma 16).

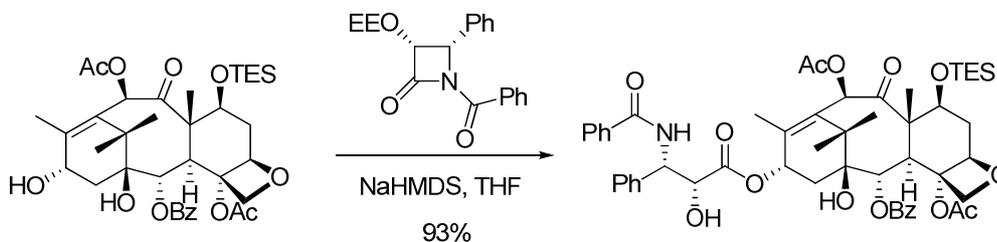


Schéma 16 : Hémisynthèse d'Holton et d'Ojima

²³ Colin, M.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P. Eur. Pat. Appl. EP 253,738 (Cl.C07D305/14), 20 Jan. 1988, FR Appl. 86/10,400, 17 Jul. 1986; *Chem. Abstr.* **1988**, 109, 22762w.

Colin, M.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P. Eur. Pat. Appl. EP 253,739 (Cl.C07D305/14), 20 Jan. 1988, FR Appl. 86/10,401, 17 Jul. 1986; *Chem. Abstr.* **1988**, 109, 22763x.

Mangatal, L.; Adeline, M.-T.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Tetrahedron* **1989**, 45, 4177-4190.

Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 160-167.

²⁴ Holton, R. A. Eur. Pat. Appl. EP 400,971, 1990; *Chem. Abstr.* **1990**, 114, 164568q.

²⁵ Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Georg, G. I.; Jayasinha, L. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1681-1683.

Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Zucco, M.; Park, Y.-H.; Sun, C.-M.; Brigaud, T. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6985-7012.

Ojima, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 383-389.

2. Approches de synthèse totale

Comme nous l'avons dit, six synthèses totales ont à ce jour été publiées. Mais bien d'autres approches ont été envisagées. La plupart de celles-ci se concentrent sur la formation du cycle B, et un grand nombre de méthodes différentes ont été testées. Nous évoquerons ici les plus intéressantes.

a. Approches par ouverture de cycle

La formation du cycle B par ouverture de cycle a été tentée très tôt. En effet ce cycle à huit chaînons peut facilement être obtenu à partir de bicycles fusionnés, comme des bicyclo [4.2.0] et [3.3.0] octanes, auxquels on romprait la liaison C-C commune. C'est ainsi que dès le début des années 1980, Trost a obtenu des modèles très simple du bicycle AB par fragmentation²⁶ et par coupure oxydante.²⁷ Blechert lui a emboîté le pas en synthétisant un tricycle ABC par rétroaldolisation²⁸ (Schéma 17).

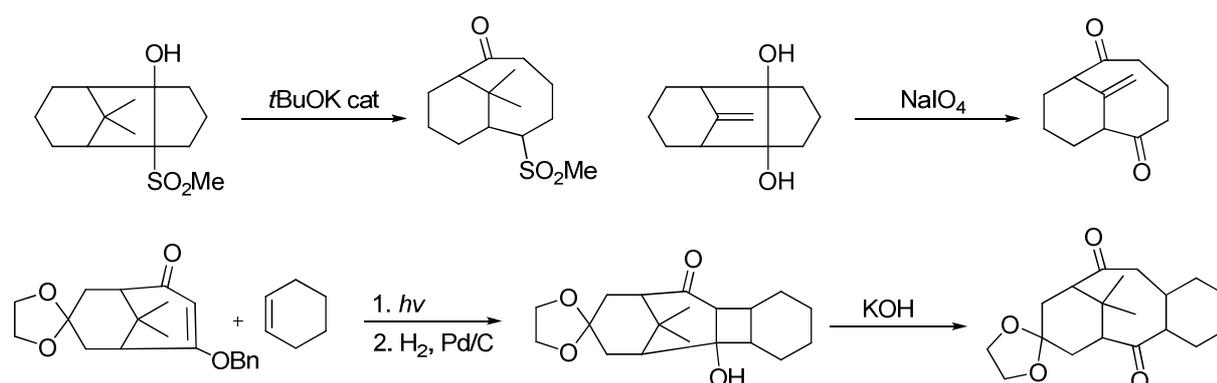


Schéma 17 : Fragmentations par Trost et Blechert

Mais la première véritable percée a été obtenue par Holton en 1984 : il a obtenu un bicycle AB par fragmentation d'un époxyde dérivé de l'oxyde de β -patchoulène.²⁹ Il a ensuite pu appliquer cette méthodologie quatre ans plus tard à la synthèse de la (-)-taxusine.³⁰ L'énantiomère naturel de l'oxyde de β -patchoulène est convertit en quatorze étapes en l'alcool homoallylique **RH01**. Celui-ci est alors transformé en époxyde qui, sous l'effet de tétrachlorure de titane, se fragmente pour donner **RH02**. Cette méthode permet non seulement de mettre en

²⁶ Trost, B. M.; Hiemstra, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 886-887.

²⁷ Trost, B. M.; Fray, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4605-4698.

²⁸ Neh, H.; Blechert, S.; Schnick, W.; Jansen, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *96*, 905-906.

²⁹ Holton, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5731-5732.

³⁰ Holton, R. A.; Juo, R. R.; Kim, H. B.; Williams, A. D.; Harusawa, S.; Lowenthal, R. E.; Yogai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6558-6560.

place le bicyclic AB, mais aussi pas moins de cinq centres asymétriques. Le cycle C est ensuite ajouté par substitution nucléophile intramoléculaire du tosylate issu de **RH03** en milieu basique. Cinq étapes sont enfin nécessaires pour obtenir la (-)-taxusine (Schéma 18).

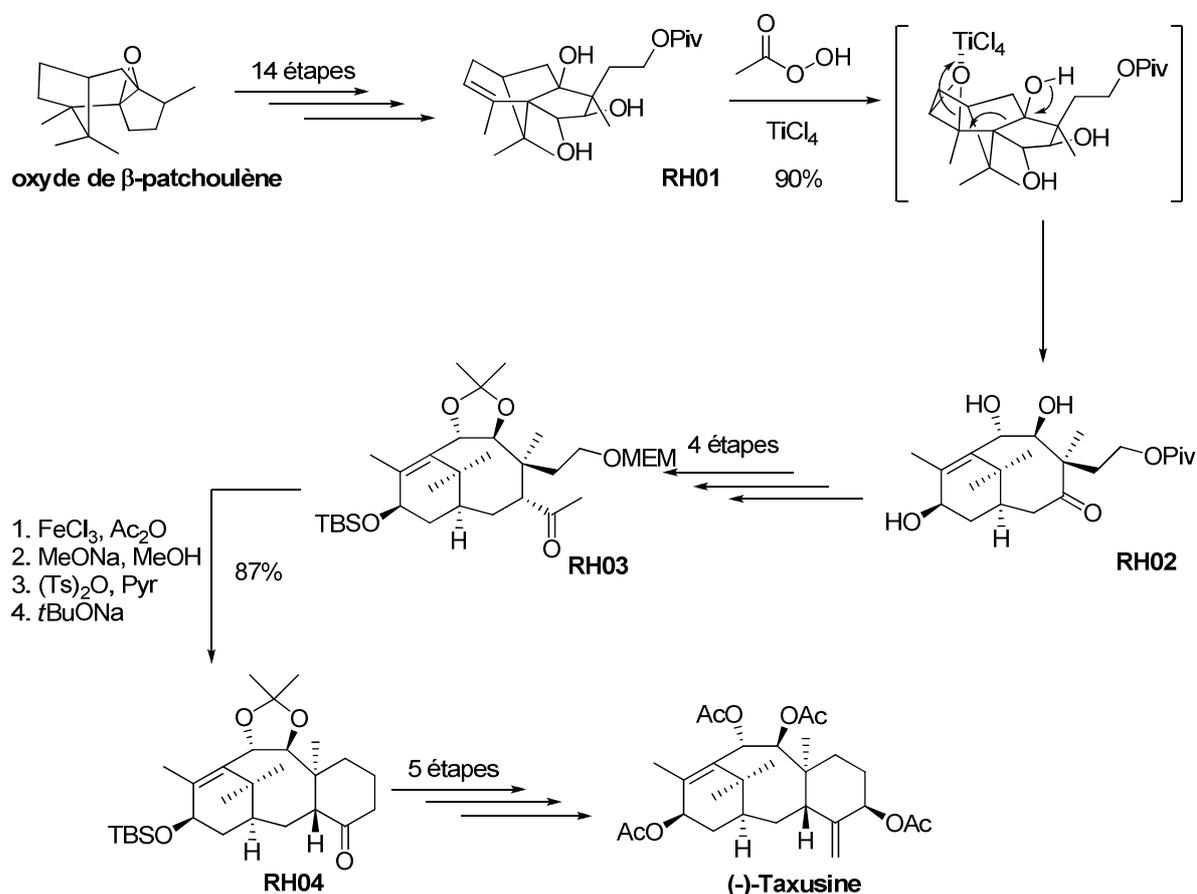


Schéma 18 : Synthèse de la (-)-taxusine par Holton

Holton a une nouvelle fois utilisé cette méthode pour la première synthèse totale du taxol en 1994³¹. Il part cette fois-ci de l'énantiomère non naturel de l'oxyde de β -patchoulène, synthétisé en douze étapes à partir du (-)-bornéol³². Cet époxyde est transformé en quatre étapes en l'alcool homoallylique **RH05** qui subit la même fragmentation que précédemment. La cétone **RH06** obtenue est alors transformée pour fournir le carbonate **RH07**. Sous l'action du 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium (LTMP), celui-ci subit alors un réarrangement de

³¹ Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597-1598.

Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599-1600.

³² Büchi, G.; Macleod, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3205-3206.

Chan³³. L'hydroxylactone obtenue est ensuite transformée en l'ester **RH09**. Une aldolisation permet alors de fermer le cycle C, et vingt étapes sont enfin nécessaires pour obtenir le taxol (Schéma 19).

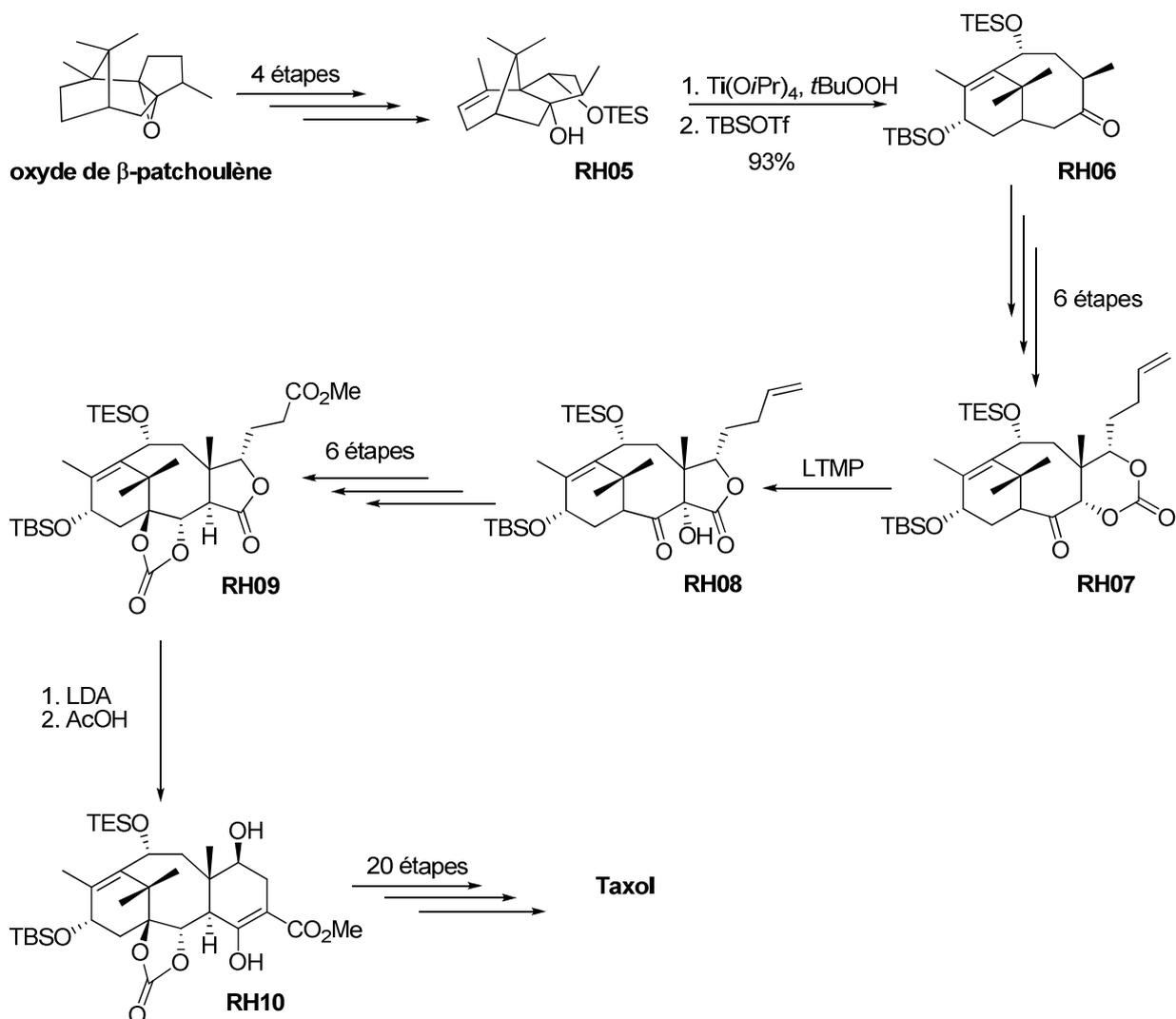
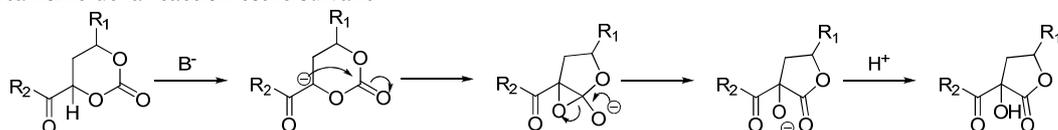


Schéma 19 : Synthèse du taxol par Holton

³³ Lee, S. D.; Chan, T.; Kwon, K. S. *Tetrahedron Lett* **1984**, 25, 3399-3402.

Le mécanisme de la réaction est le suivant :



Cette stratégie a été reprise par Wender lors de sa synthèse totale du taxol³⁴. Il a effectué la fragmentation de Grob en milieu basique de l'époxyde **PW03** dérivé de la verbénone, produit naturel d'oxydation du pinène. Wender obtient alors un composé **PW04** plus fonctionnalisé que celui d'Holton, avec notamment les oxygènes en C2 et C9. Celui-ci est ensuite transformé en céto-aldéhyde **PW05** en douze étapes. La fermeture du cycle C est alors obtenue par aldolisation intramoléculaire, qui en outre met en place le centre en C7 avec la bonne stéréochimie (sans doute à la suite d'une séquence aldolisation-rétroaldolisation). Huit étapes sont enfin nécessaires pour obtenir le taxol (Schéma 20).

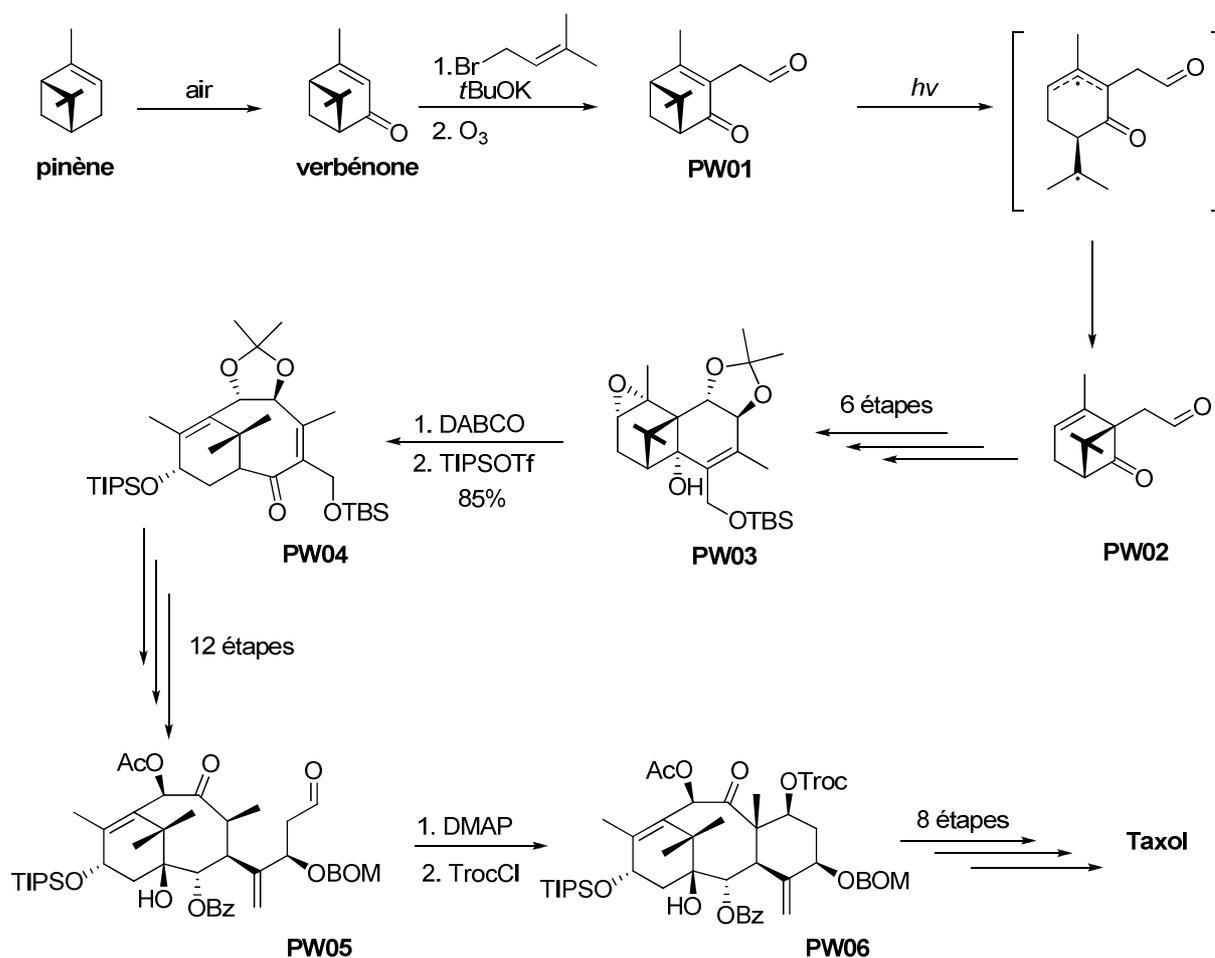


Schéma 20 : Synthèse du taxol par Wender

³⁴ Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Gränicher, C.; Houze, J. B.; Jänichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Mucciario, T. P.; Mühlebach, M.; Natchus, M. G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R.E.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755-2756.

Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Krauss, N. E.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757-2758.

Cette fragmentation a donc conduit à deux synthèses totales du taxol. Mais d'autres types d'ouverture de cycle ont été étudiés. Par exemple, en travaillant sur la taxinine, Swindell a utilisé une fragmentation de Grob au zinc³⁵ pour mettre en place le bicyclic BC³⁶ (Schéma 21).

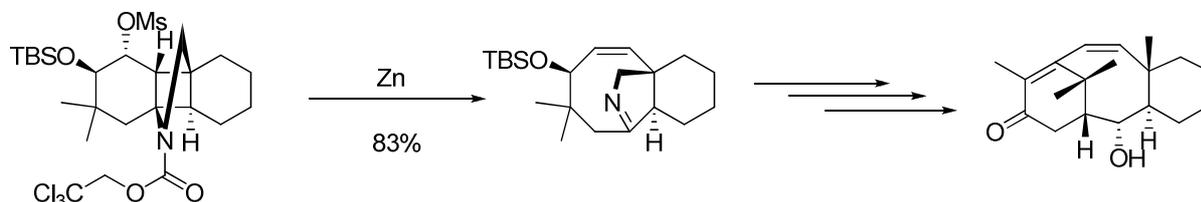


Schéma 21 : Synthèse du bicyclic BC par Swindell

D'autres exemples d'ouverture de cycle ont été tentés. Nous citerons juste un dernier exemple récent d'ouverture par fragmentation de Grob publié en 2005 par Arseniyadis.³⁷ La fragmentation se fait en milieu basique et permet d'obtenir un bicyclic BC particulièrement bien fonctionnalisé, mais possédant la mauvaise jonction de cycle en C3. La fermeture du cycle A se fera ensuite au moyen d'iodure de samarium (Schéma 22).

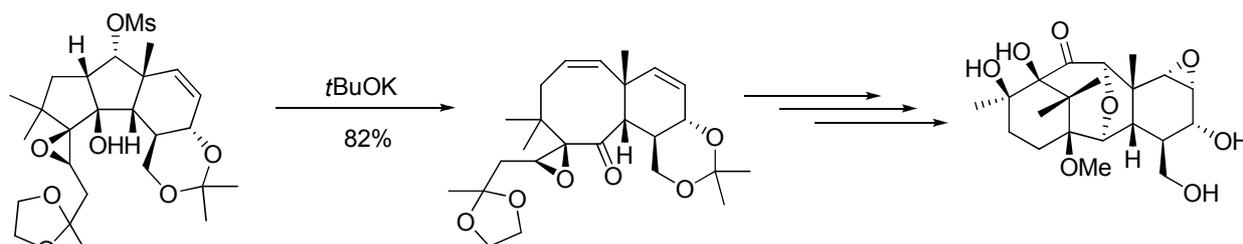


Schéma 22 : Synthèse du cycle BC par Arseniyadis

b. Approches par réaction de Diels-Alder

Très souvent utilisée pour la synthèse de composés polycycliques complexes, la réaction de Diels-Alder intra moléculaire (IMDA)³⁸ a très tôt été appliquée à la synthèse du squelette des taxanes. Ainsi, dès 1983, Sakan³⁹ et Shea⁴⁰ se sont attelés à synthétiser le tricyclic ABC. Il en est

³⁵ Just, G. ; Grozinger, K. *Synthesis* **1976**, 457-458

³⁶ Swindell, C. S.; Patel, B. P.; Desolms, S. J.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2346-2355.

Swindell, C. S.; Patel *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3-5.

³⁷ Hamon, S.; Birlirakis, N.; Toupet, L.; Arseniyadis, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *19*, 4082-4092.

³⁸ Pour une revue sur la réaction de Diels-Alder intramoléculaire, voir : Bear, B. R.; Sparks, S. M.; Shea, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *40*, 820-849.

³⁹ Sakan, K.; Craven, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3732-3734.

⁴⁰ Shea, K. J. ; Davis, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 419-420.

ressorti que la meilleure option est de former le bicyclic AB au niveau des liaisons C1-C15 et C13-C14, et dans le même temps de mettre en place la double liaison C11-C12 (Schéma 23).

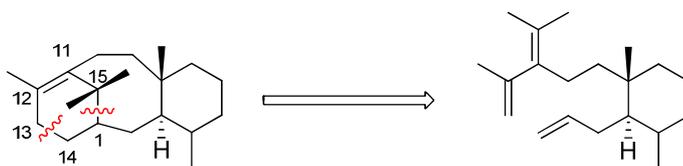


Schéma 23 : Synthèse du squelette par Diels-Alder

Plusieurs groupes ont alors étudié cette stratégie, et les principales différences entre les travaux se sont situées au niveau de la synthèse du cycle C préalable à la réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Winkler a ainsi pu synthétiser le cycle C par une première Diels-Alder intermoléculaire. Il a ensuite obtenu le tricyclic par IMDA de façon stéréosélective⁴¹ (Schéma 24). Celui-ci n'est que peu fonctionnalisé, mais Winkler a également pu synthétiser d'autres tricyclics, notamment munis d'un cyclopropane en C7-C8, permettant l'introduction ultérieure du méthyle en C8.⁴²

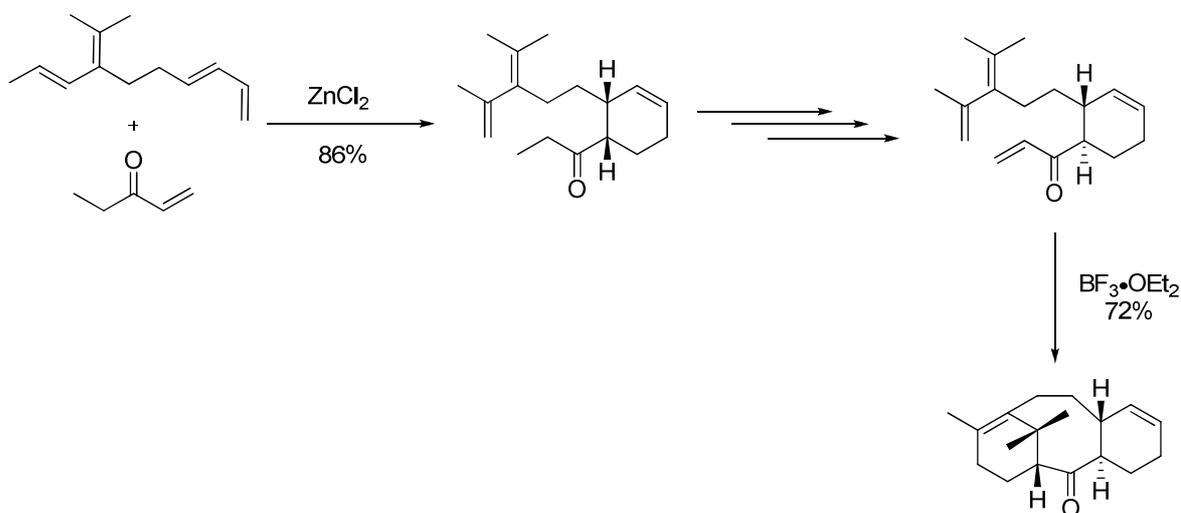


Schéma 24 : Synthèse d'un tricyclic par Winkler

⁴¹ Winkler, J. D.; Kim, H. S.; Kim, S.; Ando, K.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2957-2962.

⁴² Winkler, J. D.; Holland, J. M.; Peters, D. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9074-9075.

Plus récemment, une autre stratégie originale de synthèse du cycle C a été imaginée par Malacria et Aubert,⁴³ qui ont mis au point une cyclotrimérisation au cobalt d'un polyényne muni d'une épingle à silicium permettant l'obtention d'un cycle C aromatique. Une IMDA permet ensuite d'obtenir un squelette de taxane (Schéma 25).

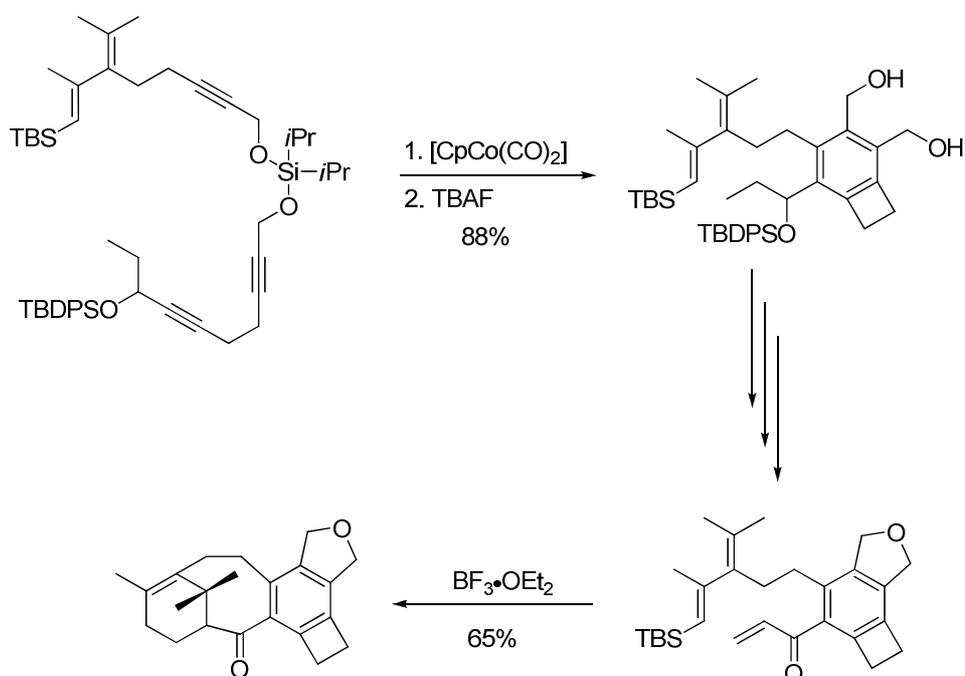


Schéma 25 : Synthèse d'un tricycle par Malacria

Ces exemples ne permettent toutefois d'obtenir des squelettes que peu fonctionnalisés. Shea a néanmoins pu synthétiser dernièrement un tricycle beaucoup plus fonctionnalisé, présentant à la fois le méthyle en C8, un diol en C9-C10 et un oxygène en C2.⁴⁴ Pour ce faire, il a suivi une stratégie proche de celle de Winkler, en formant le cycle C par une première cycloaddition, suivie de la IMDA (Schéma 26).

⁴³ Chouraqui G.; Petit, M.; Phansavath, P.; Aubert, C.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1413-1421.

⁴⁴ Stec, M. M.; Gwaltney, S. L.; Burke, L. D.; Nguyen, H.; Shea, K. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9379-9382.

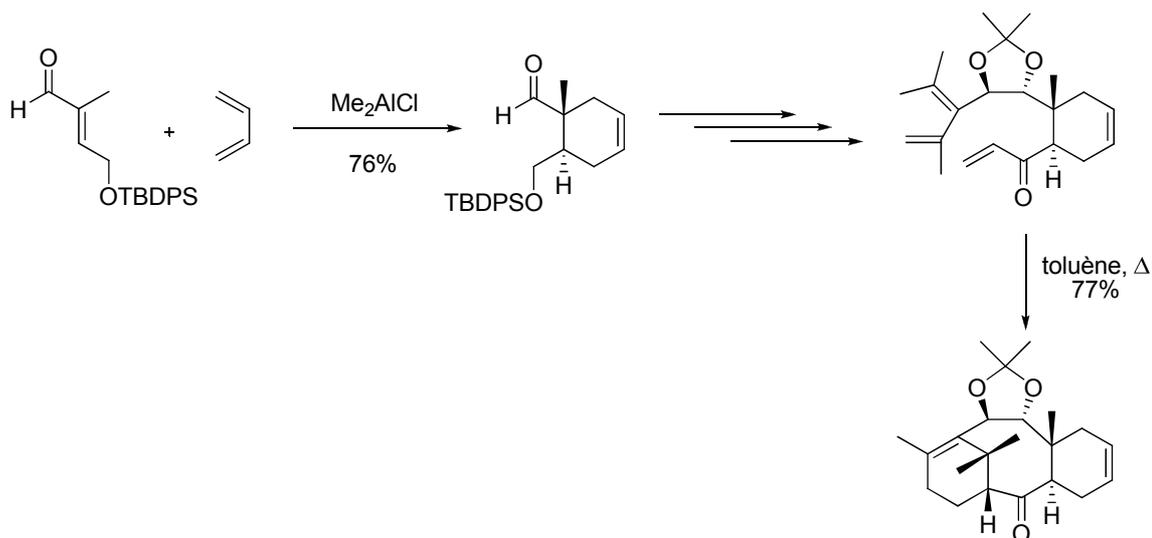


Schéma 26 : Synthèse d'un tricycle par Shea

c. Approches par couplage A+C

Comme nous l'avons vu, ces dernières méthodes sont particulièrement efficaces pour mettre en place le squelette des taxanes en un nombre limité d'étapes. Mais les produits obtenus sont en général peu fonctionnalisés, et il faut souvent rajouter un grand nombre d'étapes linéaires pour obtenir un composé abouti. De ce fait, de nombreuses stratégies ont été développées pour proposer une approche plus convergente : synthétiser des cycles A et C fonctionnalisés pour ensuite les coupler et ainsi former le cycle B. La majorité des approches présente une fermeture du cycle B par la partie nord, au niveau des liaisons C9-C10 ou C10-C11.

➤ Fermeture C9-C10

La fermeture du cycle B au niveau des carbones C9 et C10 a été explorée très tôt. Ainsi, dès 1986, Kende a proposé une fermeture du cycle B de la taxusine par un couplage de McMurry.⁴⁵ Cette stratégie a été reprise quelques années plus tard par Nicolaou lors de sa synthèse totale du taxol.⁴⁶ Dans un premier temps, il utilise une réaction de Shapiro entre

⁴⁵ Kende, A. S.; Johnson, S.; Sanfilippo, P.; Hodges, J. C.; Jungheim, L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3513-3515.

⁴⁶ Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630-634.

l'hydrazone **KN01** et l'aldéhyde **KN02** pour effectuer le couplage entre les cycles A et C. L'adduit obtenu est ensuite transformé en dialdéhyde **KN04** qui subit une cyclisation de McMurry pour obtenir le tricycle ABC. Le rendement de cette réaction est néanmoins assez faible du fait de l'obtention de nombreux produits secondaires. Il ne lui a plus resté qu'à mettre en place l'oxygène en C13 par une oxydation allylique au PCC (déjà proposée par Kende), et celui en C5 par hydroboration de la double liaison C5-C6, et à accrocher la chaîne latérale par la méthode d'Holton et d'Ojima pour obtenir le taxol (Schéma 27).

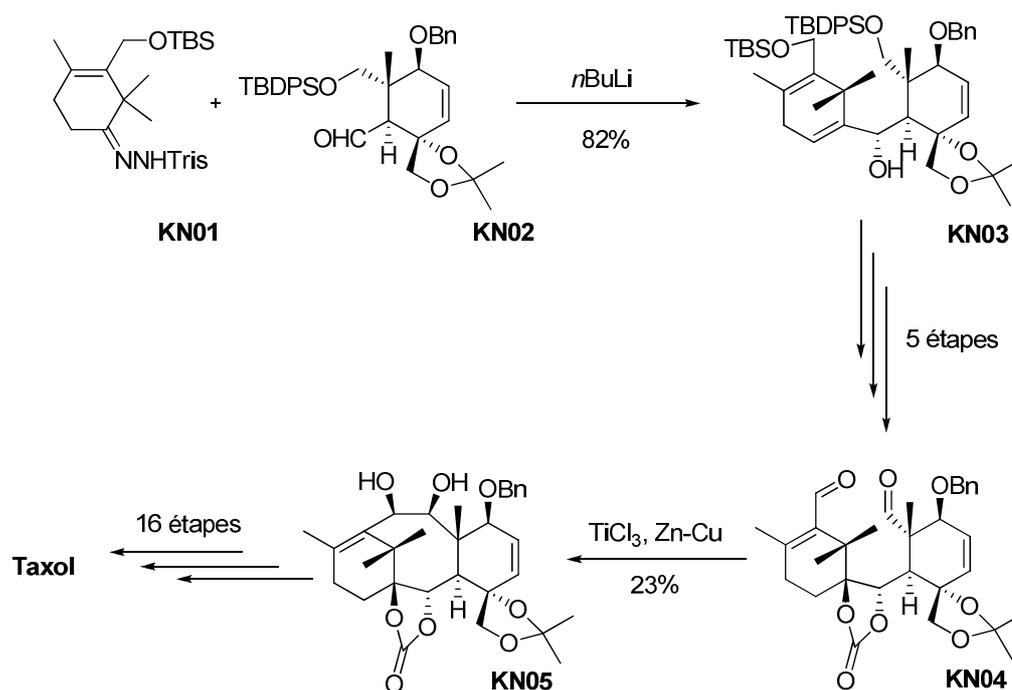


Schéma 27 : Synthèse du taxol par Nicolaou

Un autre exemple de couplage C9-C10 a été proposé par Kuwajima : une aldolisation de type Mukaiyama entre un vinylsulfure et un acétal catalysée par un acide de Lewis. Cette stratégie lui a permis de synthétiser la taxusine⁴⁷ et le taxol.⁴⁸ Pour la synthèse de ce dernier, il a

Nicolaou, K. C.; Nantermet, P. G.; Ueno, H.; Guy, R. K.; Couladouros, E. A.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624-633.

Nicolaou, K. C.; Liu, J. J.; Yang, Z.; Ueno, H.; Sorensen, E. J.; Claiborne, C. F.; Guy, R. K.; Hwang, C. K.; Nakada, M.; Nantermet, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634-644.

Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Nantermet, P. G.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Guy, R. K.; Shibayama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645-652.

Nicolaou, K. C.; Ueno, H.; Liu, J. J.; Nantermet, P. G.; Yang, Z.; Renaud, J.; Paulvannan, K.; Chadha, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653-659.

⁴⁷ Hara, R.; Furukawa, T.; Kashima, H.; Kusama, H.; Horigushi, Y.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3072-3082.

⁴⁸ Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, M.; Morihita, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811-3820.

commencé par additionner le lithien issu de **IK02** sur **IK01**. Il a ensuite effectué l'aldolisation de Mukaiyama pour obtenir un tricycle muni d'un cycle C aromatique. Une réduction de Birch et une réaction avec de l'oxygène singulet a permis d'introduire le centre en C7. Le méthyle en C8 a judicieusement pu être obtenu par l'ouverture au diiodure de samarium d'un cyclopropane. Un long enchaînement d'étapes a enfin permis la synthèse totale du taxol (Schéma 28).

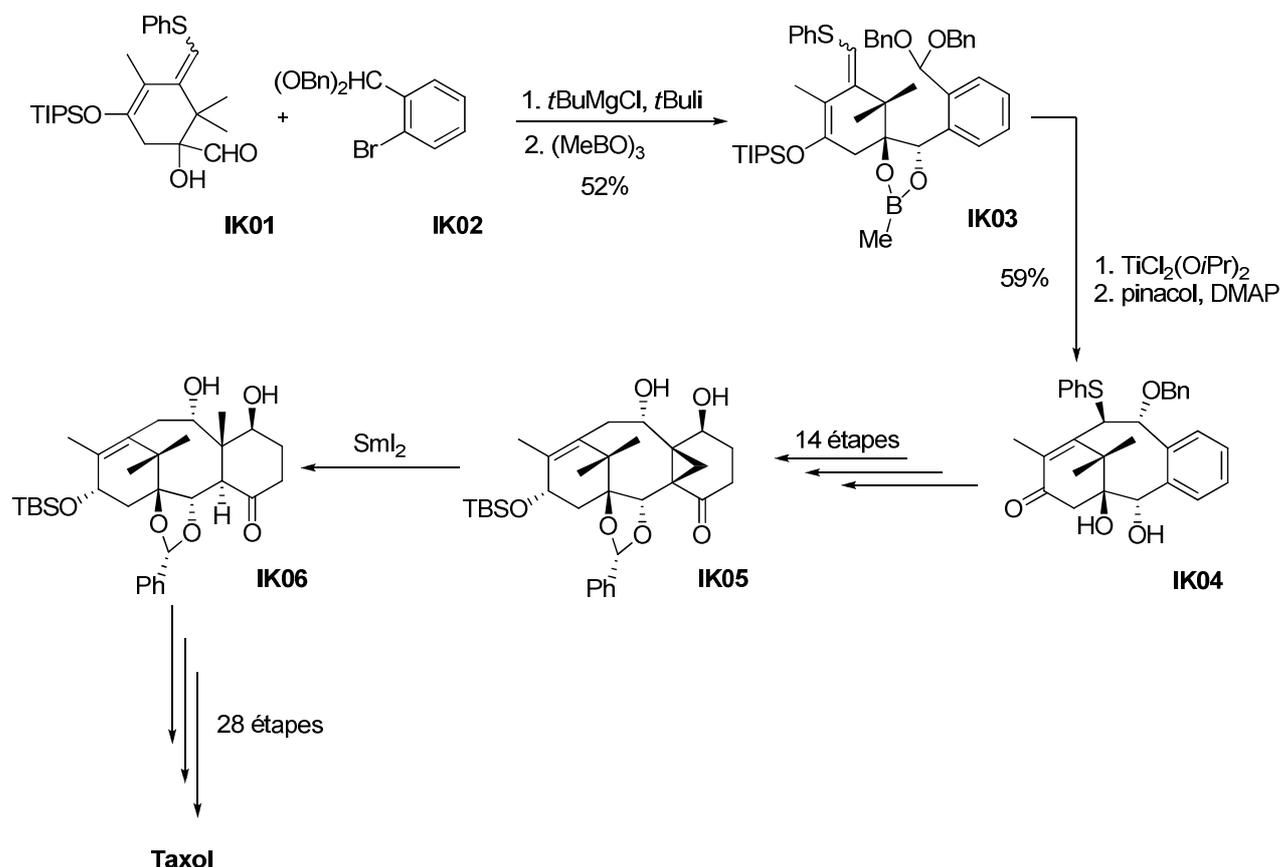


Schéma 28 : Synthèse du taxol par Kumajima

La fermeture du cycle B entre C9 et C10 a également été utilisée lors de la synthèse totale du taxol la plus récente (synthèse formelle racémique). Elle est l'œuvre de Takahashi en 2006.⁴⁹ Pour la fermeture du cycle B, il a effectué une substitution nucléophile intramoléculaire d'un anion formé au pied d'une cyanhydrine sur un tosylate. Il a alors obtenu un tricycle qu'il a pu transformer en baccatine III en s'inspirant des synthèses d'Holton et de Nicolaou (Schéma 29).

⁴⁹ Doi, T.; Fuse, S.; Miyamoto, S.; Nakai, K.; Sasuga, D.; Takahashi, T. *Chem. Asian. J.* **2006**, *1*, 370-383.

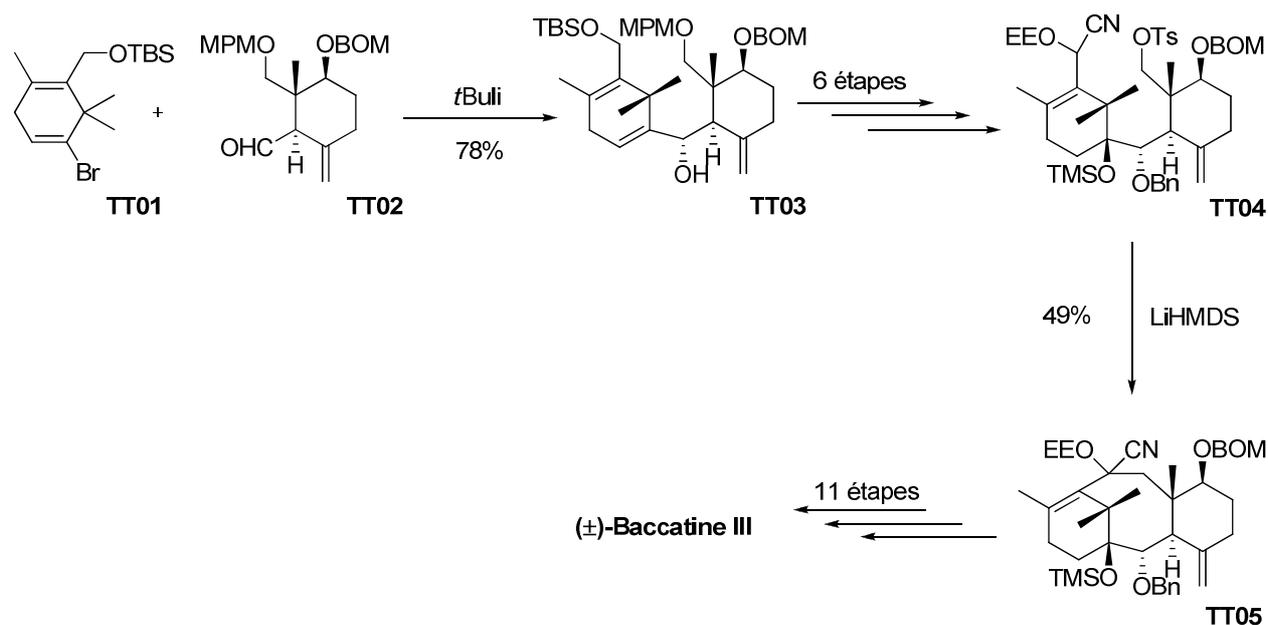


Schéma 29 : Synthèse de la baccatine III par Takahashi

➤ Fermeture C10-C11

La présence de la double liaison en C11-C12 a permis l'utilisation de métaux de transition pour effectuer la fermeture du cycle B. Kishi a ainsi proposé un couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi entre un vinyl iodé en C11-C12 et un aldéhyde en C10.⁵⁰ Il a obtenu un assez bon rendement de cyclisation, mais dans son cas, le cycle C n'est pas fonctionnalisé (Schéma 30).

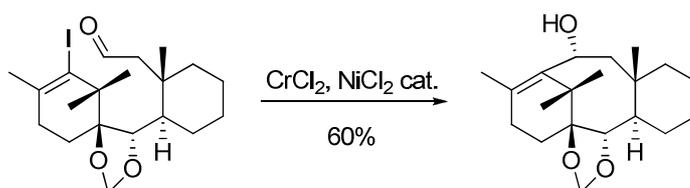


Schéma 30 : Fermeture du cycle B par Kishi

⁵⁰ Kress, M. H.; Ruel, R.; Miller, W. H.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 5999-6002.
Kress, M. H.; Ruel, R.; Miller, W. H.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 6003-6006.

Danishefsky a utilisé une approche similaire lors de sa synthèse totale du taxol en 1995.⁵¹ Après avoir couplé le vinyl iodé **SD02** préfigurant le cycle A sur un cycle C **SD01** dérivé de la cétone de Wieland-Mischer (un grand nombre d'étapes étant néanmoins nécessaire), il utilise un couplage de Heck sur le vinyl triflate **SD04** pour fermer le cycle B avec un excellent rendement. Il obtient alors le composé **SD05** qui possède un *exo*-méthylène en C10 et qu'il transforme pour avoir les deux oxygènes en C9 et C10. Treize étapes lui sont ensuite nécessaires pour synthétiser la baccatine III, puis le taxol (Schéma 31).

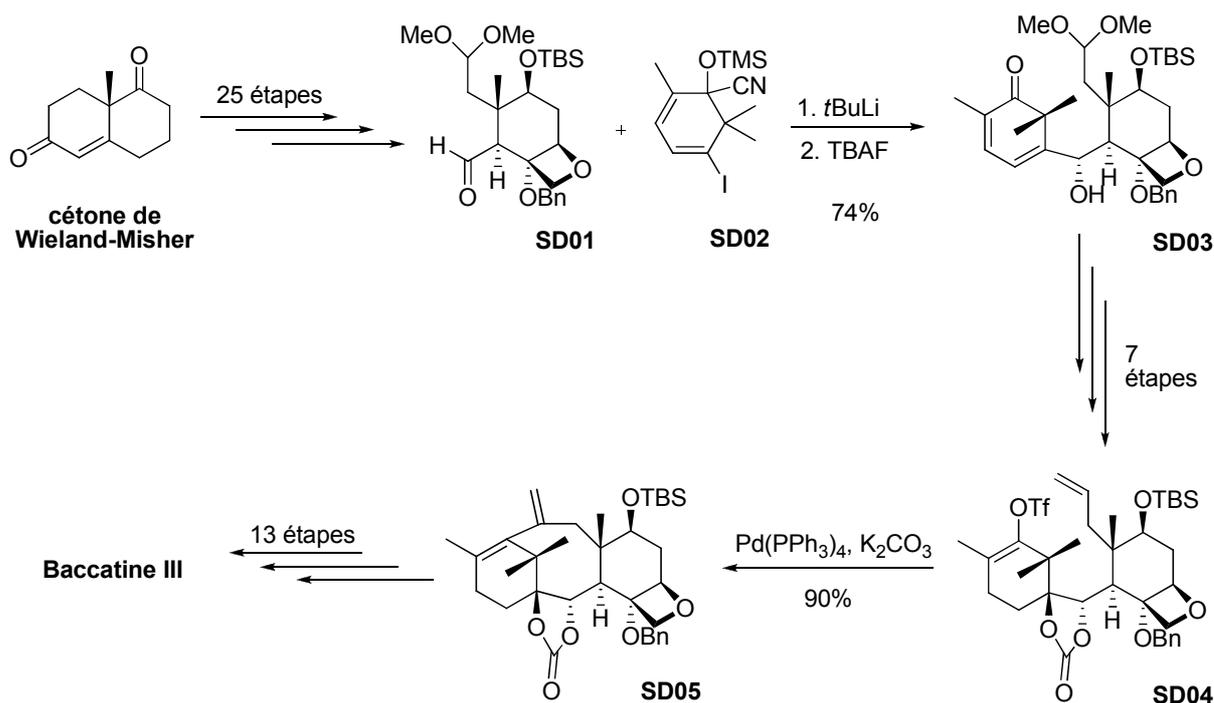


Schéma 31 : Synthèse du taxol par Danishefsky

Enfin, Nakada a récemment utilisé la chimie du palladium pour fermer le cycle B.⁵² Il a réalisé une α -alkénylation entre un vinyl iodé en C11-C12 et une cétone en C9 avec un rendement quasi quantitatif. Mais il ne s'agit là que d'un modèle avec un cycle C aromatique (Schéma 32).

⁵¹ Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 1723-1726.

Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859.

⁵² Utsugi, M.; Kamada, Y.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4754-4757.

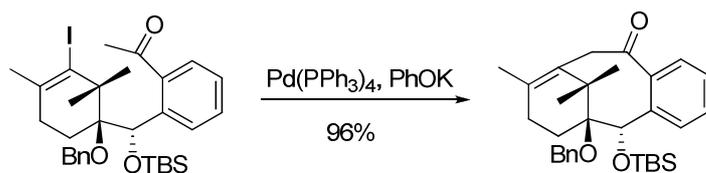


Schéma 32 : Fermeture du cycle B par Nakada

➤ Fermeture C1-C2

La fermeture selon les carbones C1 et C2 se trouve être plus délicate. En effet, elle pose le problème de la création du centre quaternaire en C1. Pour ce faire, Swindell a proposé un couplage pinacolique au diiodure de samarium entre une cétone en C1 et un aldéhyde en C2, couplage qu'il a pu appliquer sur un système auquel ne manque que l'oxygène en C7⁵³ (Schéma 33).

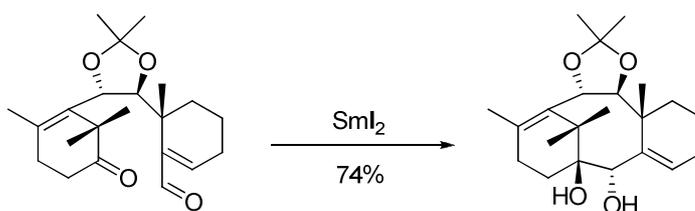


Schéma 33 : Fermeture du cycle B par couplage pinacolique

Un dernier exemple a été apporté par Arseniyadis : il a effectué une aldolisation entre une cétone en C14 et un aldéhyde en C2 et est parvenu à synthétiser un tricycle, auquel manque néanmoins l'oxygène en C1, et qui présente la mauvaise jonction de cycle en C3⁵⁴ (Schéma 34).

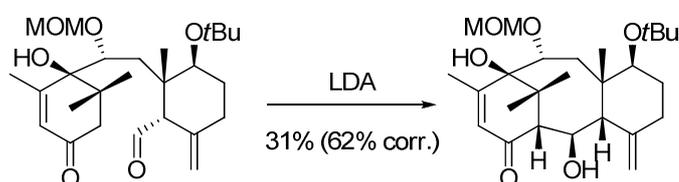


Schéma 34 : Fermeture du cycle B par aldolisation

⁵³ Swindell, C. S.; Fan, W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2321-2324.

⁵⁴ Martin Hernando, J. I.; Quilez del Moral, J.; del Rosario Rico Ferreira, M.; Candela Lena, J. I.; Arseniyadis, S. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, 10, 783-797.

d. Autres exemples d'approches

Nous avons déjà vu plusieurs approches intéressantes pour la formation du tricycle ABC. Mais bien d'autres encore ont été étudiées. Nous exposerons ici deux autres approches qui n'entrent pas dans les catégories précédemment citées.

Pattenden est ainsi parvenu à synthétiser tout récemment ce tricycle par cyclisation radicalaire d'un dérivé iodé au moyen d'hydruire de tributylétain⁵⁵ (Schéma 35). Le composé obtenu ne possède certes pas de méthyle en C8 ni d'oxygène en C7, mais cette voie de synthèse semble tout du moins assez prometteuse.

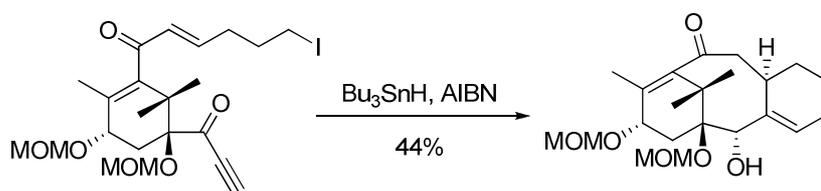


Schéma 35 : Synthèse du tricycle ABC par cyclisation radicalaire

Un dernier exemple ne rentrant pas dans les catégories précédentes est la synthèse totale du taxol par Mukaiyama, une synthèse linéaire.⁵⁶ L'aldéhyde **TM01** est synthétisé à partir de la *L*-sérine par une série d'aldolisations de Mukaiyama. Le cycle B est ensuite obtenu par une réaction de Reformatsky au diiodure de samarium, puis est transformé en **TM03**, précurseur d'une aldolisation permettant de former le cycle C. Après quelques étapes de fonctionnalisation, un couplage pinacolique sur **TM05** permet de mettre en place le cycle A. De nombreuses étapes sont encore nécessaires pour obtenir le taxol (Schéma 36).

⁵⁵ Goldring, W. P. D.; Pattenden, G.; Rimmington, S. L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6670-6681.

⁵⁶ Mukaiyama, T.; Shiia, I.; Iwadare, H.; Saitoh, H.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121-161.

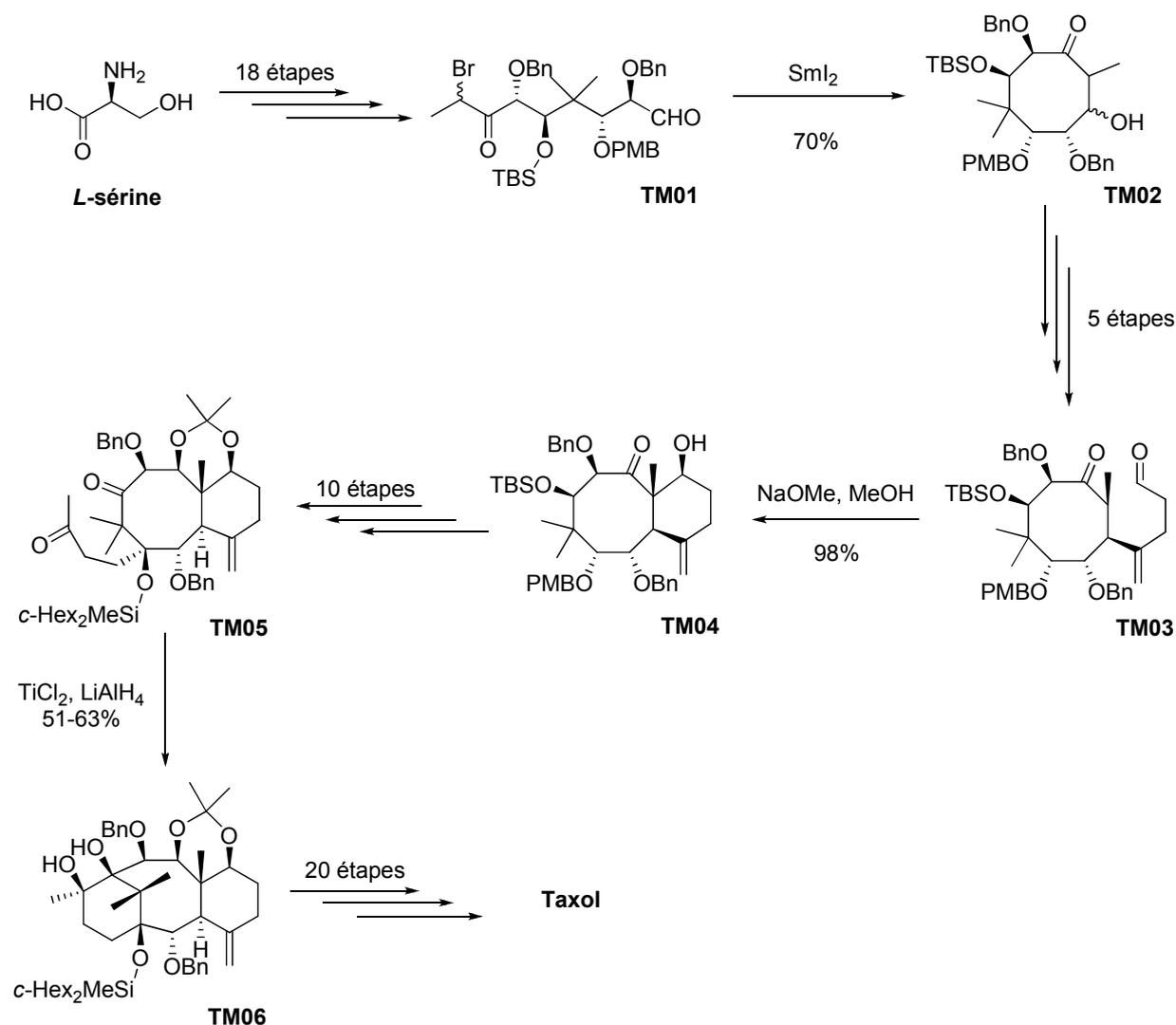


Schéma 36 : Synthèse totale du taxol par Mukaiyama

Comme nous venons de le voir, un très grand nombre de réactions différentes ont permis la synthèse du tricycle ABC des taxanes. Or, malgré tous les exemples que nous venons de citer, une réaction développée ces vingt dernières années et qui permet de former des cycles complexes n'a que peu été étudiée pour cette synthèse : la métathèse cyclisante des oléfines. C'est cette réaction que l'on a tenté de mettre en œuvre dans le laboratoire depuis plusieurs années pour pouvoir former le cycle B du taxol.

III. Synthèse de cyclooctènes par métathèse cyclisante

1. La métathèse cyclisante⁵⁷

Connue depuis plus de quarante ans dans la chimie des polymères, cela ne fait qu'une vingtaine d'années que la métathèse des oléfines est réellement utilisée comme un puissant outil de synthèse en chimie organique. Cela est en grande partie dû à trois chercheurs, qui ont reçu le prix Nobel de Chimie en 2006 pour leurs travaux⁵⁸: Yves Chauvin, pour ses études sur le mécanisme de la réaction, Richard Schrock et Robert Grubbs, tous deux pour le développement de catalyseurs efficaces.

La métathèse des oléfines consiste en un échange statistique de doubles liaisons carbone-carbone entre différents alcènes, catalysé par des carbènes de métaux de transition. La réaction peut s'effectuer de manière intermoléculaire et permettre le couplage de deux oléfines. On parle alors de métathèse croisée.⁵⁹ Elle peut également s'effectuer de manière intramoléculaire : c'est la métathèse cyclisante (RCM = Ring Closing Metathesis). La RCM permet d'accéder à des cycles hautement fonctionnalisés à partir de composés diéniques.

Le mécanisme de cette réaction a été proposé par Chauvin au début des années 1970.⁶⁰ Il comporte une séquence de cycloadditions/cycloréversions [2+2] mettant en jeu des alcènes, des carbènes métalliques ainsi que des intermédiaires de type metallacyclobutane (Schéma 37). Bien que chaque étape de ce mécanisme soit réversible, l'équilibre est déplacé dans le sens de la formation des produits grâce à la production d'une molécule volatile : l'éthylène. La réaction est donc entropiquement favorisée.

⁵⁷ Pour des revues sur la métathèse, voir :

Handbook of Metathesis, Grubbs, R. H. **2003**, Wiley, 3 volumes.

Nicolaou, K. C. N.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.

Metathesis in Natural Product Synthesis : Strategies, Substrates and Catalysts, Cossy J.; Arseniyadis, S.; Meyer, C.; Grubbs, R. H. **2010**, Wiley.

⁵⁸ Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740-3747.

Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748-3759.

Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760-3765.

⁵⁹ Les spécificités de la métathèse croisée seront abordées en détail dans le quatrième chapitre.

⁶⁰ Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176.

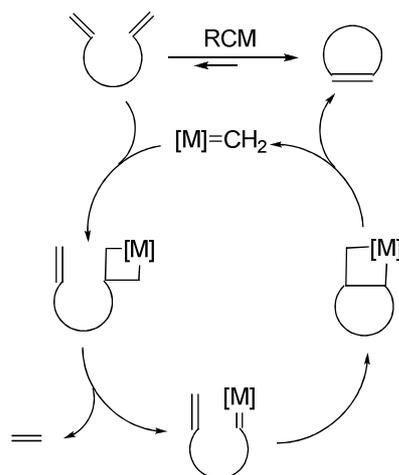


Schéma 37 : Cycle catalytique de la RCM

Depuis la découverte de ce mécanisme, un certain nombre de catalyseurs a été développé. Les premiers catalyseurs, à base de molybdène et de tungstène, ont été mis au point par Schrock dès les années 1980⁶¹. Mais ces catalyseurs possédaient des inconvénients majeurs pour la synthèse organique : une grande sensibilité à l'air et à l'humidité, ainsi qu'une trop grande réactivité vis-à-vis de certaines fonctions chimiques. Grubbs a alors développé une autre série de catalyseurs, à base de ruthénium, qui se sont révélés beaucoup plus commodes à utiliser (Schéma 38).

⁶¹ Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592-4633.

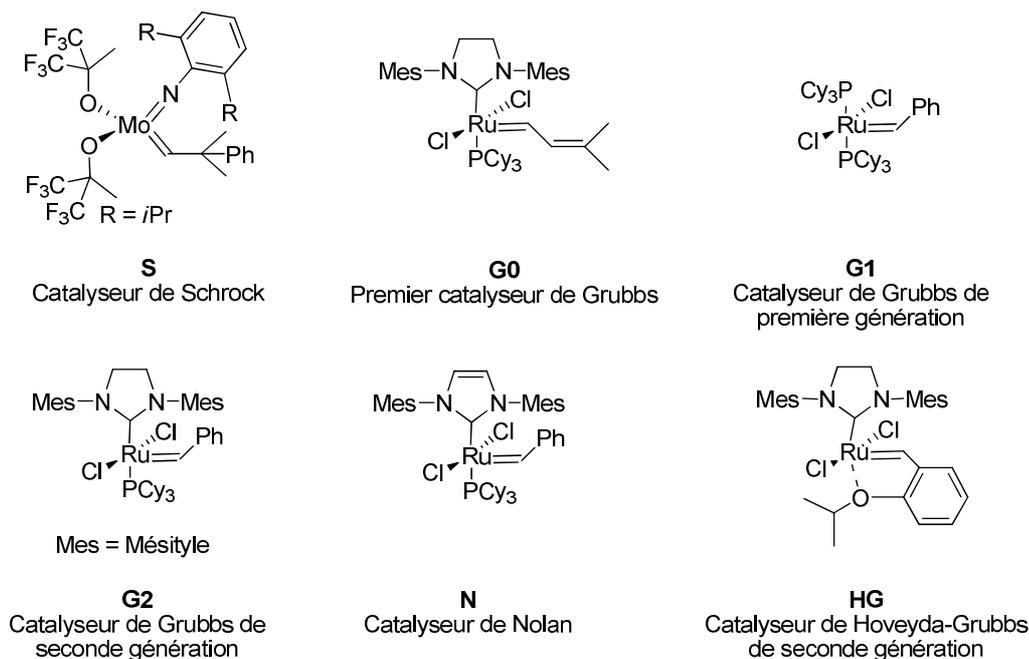


Schéma 38 : Catalyseurs de métathèse

Les catalyseurs de type Grubbs comportent tous un atome de ruthénium à l'état d'oxydation (+II) à seize électrons. Il est généralement coordonné à une ou plusieurs phosphines riches en électrons (PCy_3). Même si le mécanisme décrit par Chauvin est largement accepté, des études mécanistiques ont permis de révéler certains détails. Ainsi, la première étape du mécanisme est la dissociation d'un ligand phosphino, qui permet la génération de l'espèce carbénique active à quatorze électrons. Ce complexe métallique entre alors dans le cycle catalytique et forme un adduit à seize électrons avec l'oléfine. Le métallacyclobutane résultant est de nouveau une espèce active à quatorze électrons, et sa dissociation permet ensuite la libération des produits de métathèse (Schéma 39).

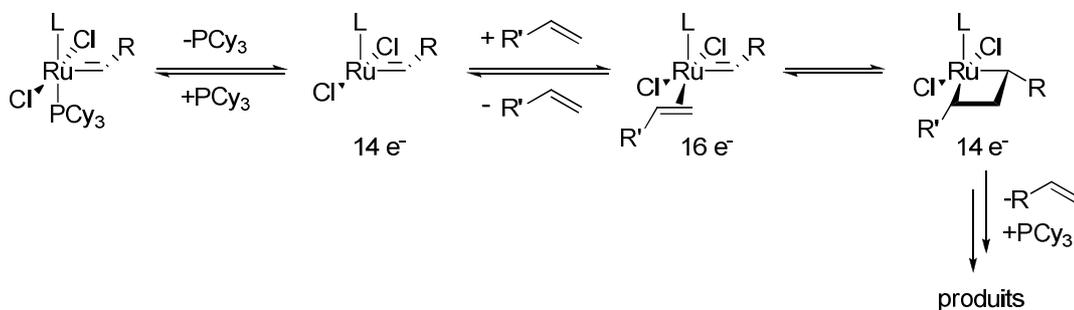


Schéma 39 : Mécanisme de la métathèse pour les catalyseurs de type Grubbs

Mais malgré les nombreuses études mécanistiques, certains détails de la réaction de métathèse par les catalyseurs au ruthénium ne sont pas encore complètement élucidés.

2. Synthèse de cyclooctènes⁶²

Synthétiser des cycles à huit chaînons à partir de précurseurs acycliques constitue un vrai défi pour les chimistes organiciens, en raison des tensions de cycle et des interactions transannulaires qui sont défavorables tant sur le plan entropique qu'enthalpique.

Ces cycles ont été étudiés sur le plan conformationnel, et il a été montré qu'il existe trois grandes familles de conformation⁶³: bateau-chaise, couronne, et bateau-bateau (Schéma 40). Si l'interconversion entre ces conformations dépend grandement des substituants, celle réputée la plus stable est néanmoins la conformation bateau-chaise, pour laquelle les interactions transannulaires et la tension de cycle sont les plus faibles.



Schéma 40 : Conformations de cycles à huit chaînons

Pour la synthèse de ces cycles, de nombreuses méthodes ont été utilisées, comme l'attestent les nombreux exemples que nous avons présentés pour la fermeture du cycle B du taxol. Assez tôt, des métathèses ont été testées pour la synthèse de tels cycles, et les premiers résultats en ont montré la difficulté. Les premières tentatives de Grubbs en 1995 se sont révélées infructueuses et n'ont conduit qu'à des produits de dimérisation, ceci malgré une très forte dilution⁶⁴ (Schéma 41).

⁶² Pour une revue sur la synthèse de cyclooctènes par métathèse, voir : Michaut, A.; Rodriguez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5740-5750.

⁶³ Anet, F. A. L.; Anet, R. *Top. Curr. Chem.* **1974**, *45*, 169-220.

Still, W. C.; Galynker, I. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3981-3996.

⁶⁴ Miller, S. J.; Kim, S.-H.; Chen, Z.-R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108-2109.



R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Catalyseur	Rendement
Me	OTES	H	H	H	G0	0%
H	H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	H	S, G1	0%
H	H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	Me	S, G1	0%

Schéma 41 : Premiers essais de Grubbs

Il a néanmoins été prouvé qu'en augmentant la contrainte conformationnelle, la cyclisation pouvait avoir lieu. Grubbs a ainsi montré qu'en adjoignant un cycle à six chaînons au précurseur il pouvait obtenir des résultats intéressants (Schéma 42). Il a par la même démontré que les précurseurs munis d'une jonction de cycle *cis* étaient moins bons que ceux présentant une jonction *trans* : de mauvaises conversions et des produits de dimérisation ont été obtenus.

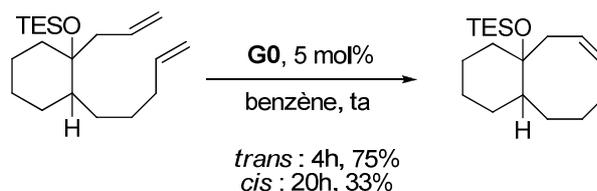


Schéma 42 : Influence de la contrainte conformationnelle

Ce résultat a pu être directement appliqué par Fürstner lors de la synthèse du dactylo.⁶⁵ Dans cet exemple, la contrainte est donnée par un cycle à cinq chaînons et par un groupement *gem*-diméthyle, qui rigidifient tous deux la conformation du substrat. La réaction de métathèse s'est alors effectuée en présence de catalyseur de Schrock avec un excellent rendement (Schéma 43).

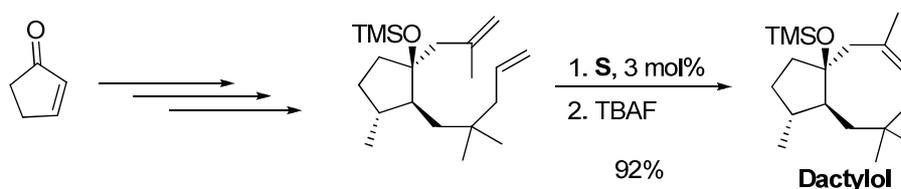


Schéma 43 : Synthèse du dactylo par Fürstner

⁶⁵ Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8746-8749.

Le problème de la configuration adéquate pour la cyclisation a récemment été illustré par Tori lors d'une étude sur la synthèse totale de YW3699⁶⁶ (Schéma 44). Dans cet exemple, quatre diastéréoisomères (au niveau de l'époxyde et d'un hydrogène homoallylique) ont été soumis aux mêmes conditions de réaction. Un seul diastéréoisomère a cyclisé (et heureusement pour Tori, celui-ci correspond au bon isomère, nécessaire à la poursuite de la synthèse). Tout cela montre l'importance de la conformation de la molécule, et illustre un peu plus la difficulté de ce type de cyclisation.

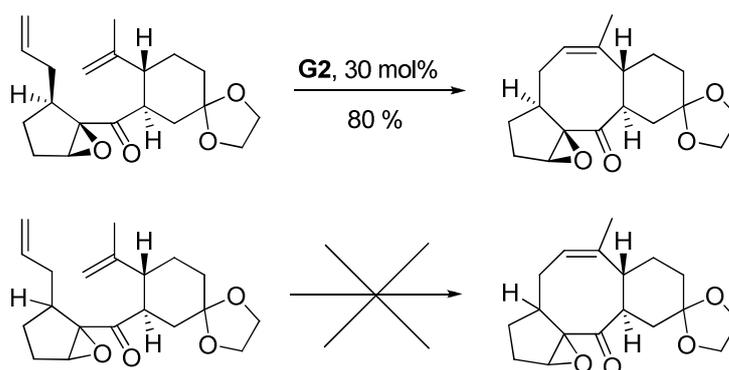


Schéma 44 : Tentatives de cyclisation par Tori

De nombreux autres exemples sont venus illustrer ce type de métathèse cyclisante. Nous allons seulement en montrer deux autres qui nous touchent particulièrement, car elles participent à la synthèse du cycle B du taxol.⁶⁷

Le premier exemple concerne des travaux de Blechert sur la synthèse d'un modèle du bicyclic AB⁶⁸. Le précurseur de métathèse a pu être facilement obtenu à partir du β -pinène sous la forme de deux diastéréoisomères. Et mis en présence de catalyseur de Grubbs de première génération, seul un de ces isomères a cyclisé, l'autre conduisant à un produit de dimérisation, sans doute à cause d'une gêne stérique entre l'acétate et un méthyle du cycle A.

Enfin, Srikrishna est parvenu à former un cycle BC avec un excellent rendement⁶⁹, cycle auquel il manque néanmoins le *gem*-diméthyle ainsi que le diol en C1-C2 (Schéma 45).

⁶⁶ Mizutani, R.; Nakashima, K.; Saito, Y.; Sono, M.; Tori, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2225-2227.

⁶⁷ Un troisième exemple publié par Juan Granja en 2008 sera étudié en détail dans le troisième chapitre.

⁶⁸ Wenz, M.; Großbach, D.; Beitzel, M.; Blechert, S. *Synthesis* **1999**, 607-614.

⁶⁹ Srikrishna, A.; Dattatraya, H. D.; Kumar, P.R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2939-2942.

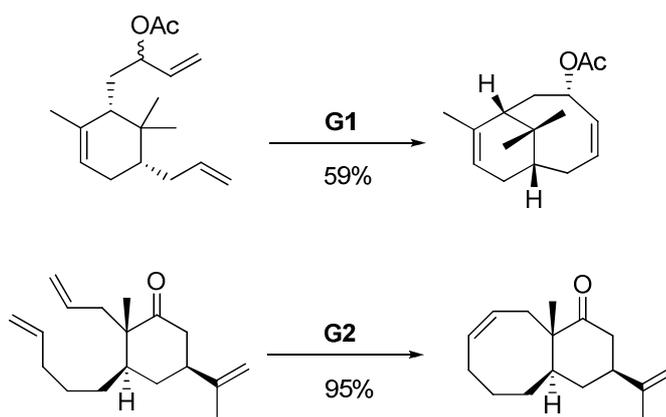


Schéma 45 : Synthèses de cycles AB et BC par Blechert et Srikrishna

Ces deux exemples nous montrent qu'il est possible d'appliquer la métathèse des oléfines à des molécules comme le taxol. Cependant, la simplicité de ces substrats nous montre également que former un tricycle ABC dans son intégralité reste un défi et qu'il reste encore un long chemin à parcourir.

IV. Présentation du travail

Notre étude sur la synthèse du tricycle ABC du taxol se découpe en deux parties distinctes, chacune étant le prolongement de travaux précédemment entrepris au laboratoire. Nous nous concentrerons sur la synthèse du tricycle du 7-désoxytaxol qui est a priori plus simple à mettre en place, et qui, comme nous l'avons dit plus tôt, possède une cytotoxicité comparable à celle du taxol.

Dans un premier temps, nous étudierons la fermeture du cycle B selon les carbones C10 et C11. Après avoir couplé les cycles A et C par une réaction de Shapiro, nous utiliserons une métathèse relais cyclisante pour tenter de coupler ces deux carbones (Schéma 46).

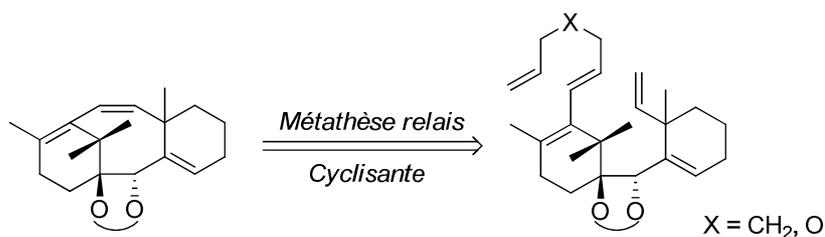


Schéma 46 : Première approche : métathèse relais cyclisante

Dans un second temps, nous utiliserons une métathèse ène-yne-ène pour former en une seule étape les cycles A et B, en partant d'une chaîne linéaire faisant office de précurseur du cycle A (Schéma 47).

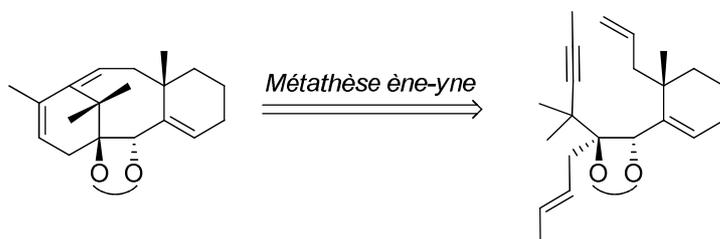


Schéma 47 : Deuxième approche : métathèse ène-yne-ène

Chapitre II

Fermeture du cycle B par métathèse relais cyclisante

Cela fait de nombreuses années que notre stratégie de fermeture de cycle B du taxol au niveau des carbones C9 et C10 a été mise en place. A l'époque, aucune synthèse totale n'avait encore été publiée. Cette voie a déjà fait l'objet de deux thèses, par Benoît Muller⁷⁰ et Damien Bourgeois.⁷¹

I. Travaux précédemment effectués au laboratoire

1. Rétrosynthèse

La stratégie envisagée était de synthétiser un tricycle ABC ressemblant à un intermédiaire rencontré par Wender lors de sa synthèse du taxol (Schéma 48). C'est en outre une stratégie convergente: les cycles A et C seraient préparés séparément puis couplés avant d'effectuer une fermeture du cycle B.

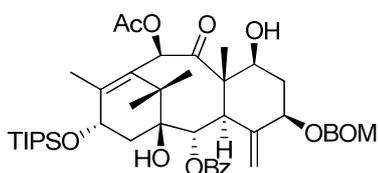


Schéma 48 : Intermédiaire de Wender

Dans cette voie, le tricycle ABC serait donc obtenu par une réaction de métathèse cyclisante entre les carbones C9 et C10. Le précurseur de métathèse quant à lui serait obtenu par addition d'un vinylolithien préfigurant le cycle C sur un cycle A. Des aménagements fonctionnels seraient ensuite nécessaires pour mettre en place les fonctions oxygénées, en particulier une dihydroxylation pour le diol en C9-C10, et une hydroboration pour l'oxygène en C4 (Schéma 49).

⁷⁰ Muller, B. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, 1996.

⁷¹ Bourgeois, D. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, 2000.

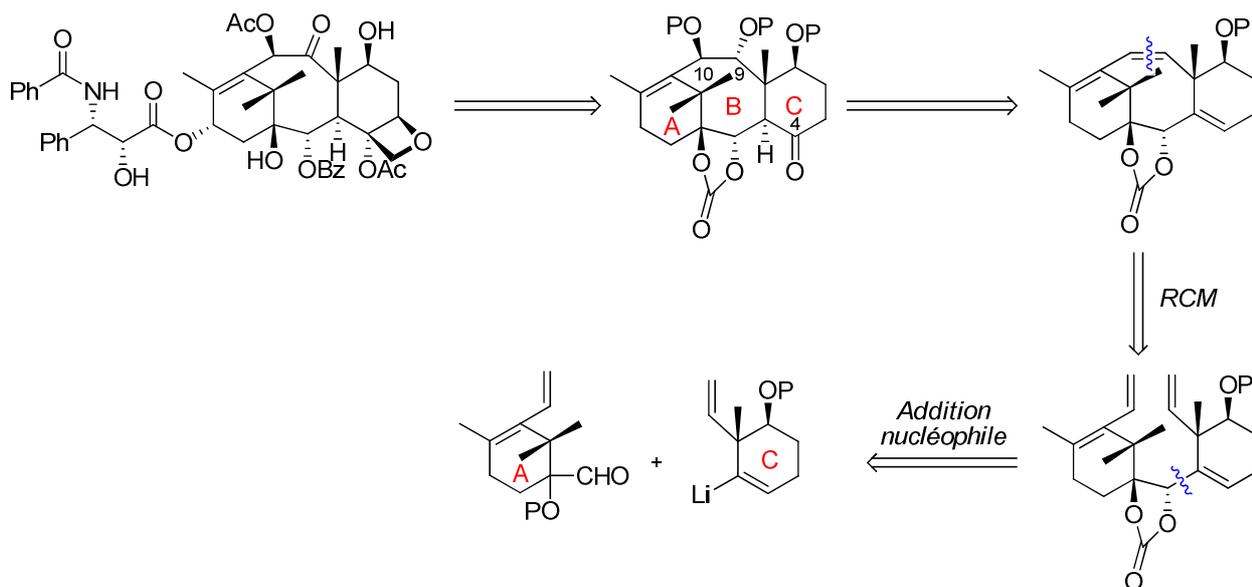


Schéma 49 : Rétrosynthèse proposée

2. Travaux de Benoît Muller

a. Synthèse de cycles A

Les premiers essais ont été réalisés en série racémique.⁷² Deux cycles A modèles ont notamment été préparés, munis chacun d'une double ou d'une triple liaison. Dans un premier temps, la cyclohexadione est diméthylée puis protégée pour obtenir la cétone **BM02**. Une nouvelle méthylation et une triflation permettent d'obtenir le vinyltriflate **BM04**, précurseur commun de ces deux cycles A (Schéma 50).

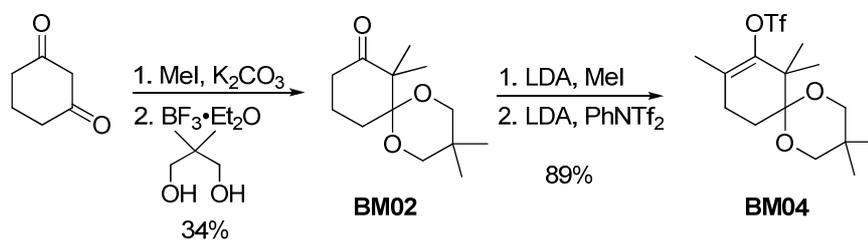


Schéma 50 : Synthèse du vinyltriflate **BM04**

⁷² Muller, B.; Delalogue, F.; den Hartog, M.; Férézou, J.-P.; Pancrazi, A.; Prunet, J.; Lallemand, J.-Y.; Neuman, A.; Prangé, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3313-3316.

BM04 subit ensuite des couplages de Stille avec un acétylénique stannylé et le vinyltributylstannane pour donner, après déprotection des spirocétals, les cétones **BM05a** et **BM05b** (Schéma 51).

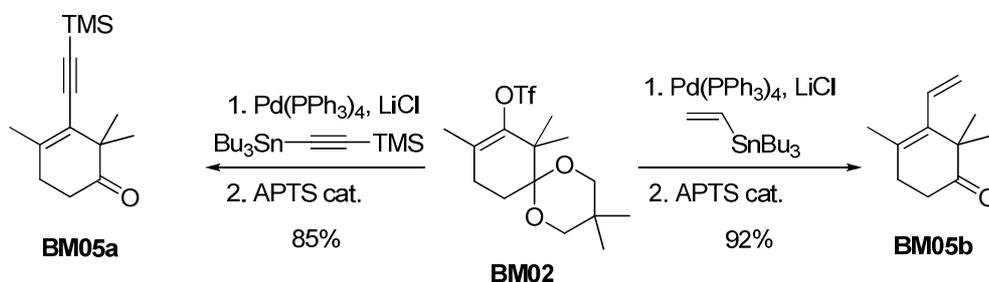


Schéma 51 : Synthèse des cétones **BM05a/b**

Les deux cétones **BM05a** et **BM05b** sont ensuite mises en réaction avec du cyanure de triméthylesilyle en présence d'une quantité catalytique d'iodure de zinc. Les cyanhydrines protégées ainsi obtenues sont alors réduites en aldéhyde par de l'hydrure de diisobutylaluminium (Schéma 52).

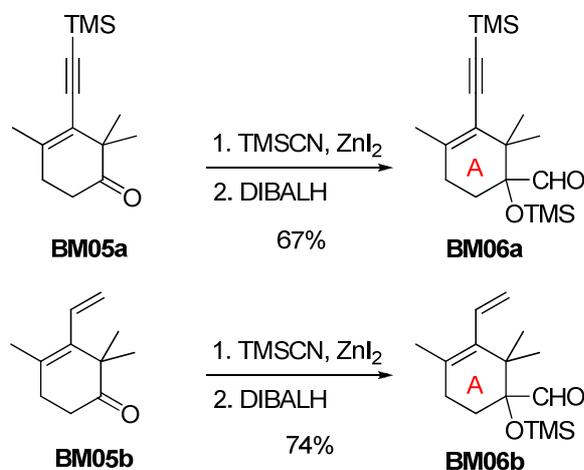
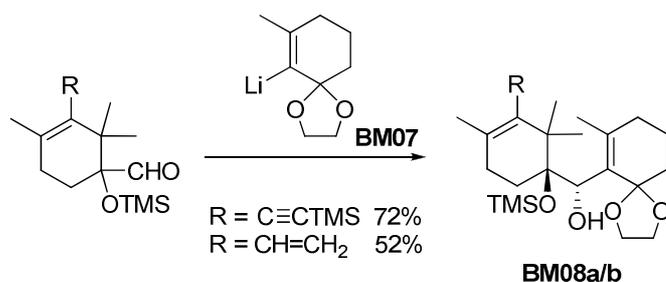


Schéma 52 : Préparation des aldéhydes **BM06a/b**

Une fois les deux cycles A **BM06a** et **BM06b** préparés, ceux-ci ont pu être couplés à des cycles C.

b. Premiers couplages A+C

Les premières additions ont été effectuées avec le vinyllithien **BM07**. Celui-ci ne possède pas encore le groupement vinylique en C8 nécessaire à la métathèse, mais peut être obtenu très facilement à partir de 3-méthylcyclohexénone.⁷³ A chaque fois, l'addition sur les aldéhydes **BM06a** et **BM06b** ne conduit qu'à un seul diastéréoisomère, le *trans*⁷⁴ (Schéma 53).

Schéma 53 : Synthèse des adduits de couplage **BM08a/b**

Après déprotection de l'éther de triméthylsilyle, le diol obtenu est protégé en carbonate. Le spirocétal est à son tour déprotégé pour révéler une énone. La stratégie était ensuite d'ajouter le groupement vinylique nécessaire à la métathèse par une addition de Michael sur cette énone. Cependant, quelque soit le cuprate utilisé, aucune addition n'a eu lieu, probablement à cause de l'encombrement stérique dû au cycle A (Schéma 54).

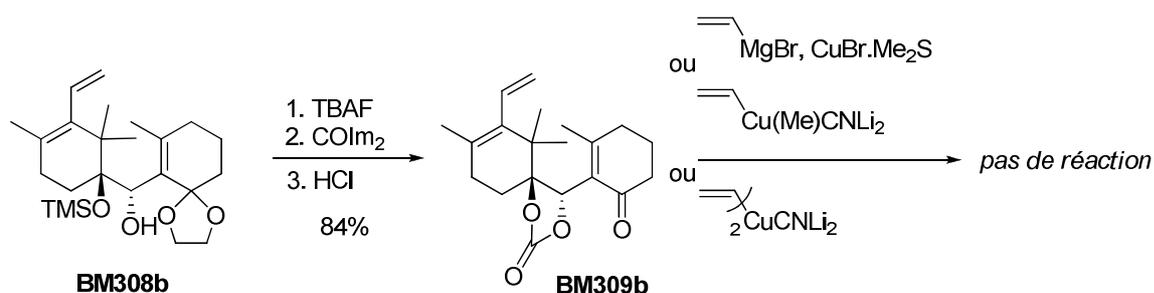


Schéma 54 : Tentatives d'addition de Michael

⁷³ Smith, III, A. B.; Branca, S. J.; Pilla, N. N.; Guaciaro, M. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1855-1859.

⁷⁴ Nous dénommerons *trans* l'isomère pour lequel le diol sera effectivement *trans* une fois le cycle B formé. La sélectivité de cette addition sera discutée plus en détails ultérieurement.

Un modèle plus simple a dû alors être mis en place pour pouvoir tester la métathèse cyclisante. Pour cela, le lithien dérivé du 2-bromostyrène a été additionné à **BM06b** (Schéma 55). Mais la sélectivité de la réaction est cette fois ci beaucoup moins bonne : un rapport de deux pour un en faveur du composé *cis*. En revanche, en utilisant l'hydroxy-aldéhyde, le *trans* redevient ultra-majoritaire.

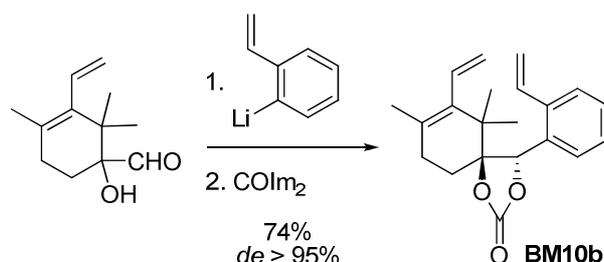


Schéma 55 : Synthèse d'un précurseur de métathèse

c. Essais de fermeture du cycle B

Une fois ce précurseur obtenu, les premiers essais de métathèse ont été effectués. Et quelque soit le catalyseur (Schrock ou Grubbs de première génération) ou la température (de 20°C jusqu'au reflux du toluène), aucune cyclisation n'a été observée (Schéma 56) . A chaque fois, seul le produit de départ a été récupéré. Cette absence de réactivité de **BM10b** peut être due à une trop grande désactivation des doubles liaisons à cause de la conjugaison. Elle peut également avoir pour origine une trop grande tension du cycle B, ou encore à une gêne stérique trop importante du *gem*-diméthyle.

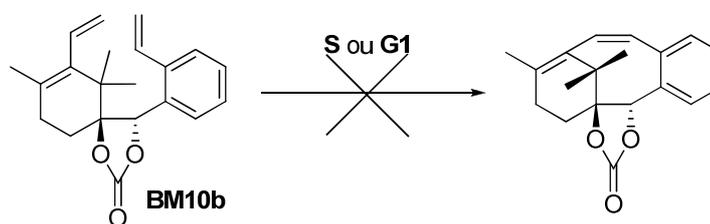


Schéma 56 : Essais de métathèse

Profitant d'intermédiaires déjà assez avancés, d'autres voies de cyclisation ont été explorées⁷⁵. Ainsi, un couplage au diiodure de samarium entre une triple liaison et un aldéhyde a tout d'abord été tenté. Cet aldéhyde a pu être obtenu par dihydroxylation au tétraoxyde d'osmium de la double liaison en C9 suivie d'une coupure oxydante. Après traitement par le diiodure de samarium, un mélange complexe de produit a été formé, mais aucun produit de cyclisation n'a pu être isolé (Schéma 57).

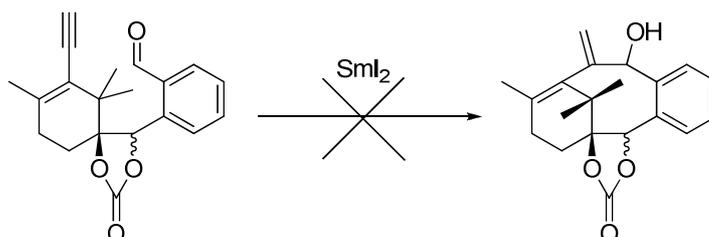


Schéma 57 : Tentative de cyclisation au SmI_2

Cet essai ayant échoué, une dernière stratégie a été tentée. Celle-ci met en jeu une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi. Dans un premier temps, un vinyl iodé a pu être synthétisé par une hydrostannylation de la triple liaison, suivie d'un échange de l'étain par un iode. Le composé *trans* a alors été mis en réaction avec du chlorure de chrome (+II) en présence d'une quantité catalytique de chlorure de nickel. Mais le seul produit isolé est le dérivé allénique **BM09**, qui ne présente pas le squelette taxane⁷⁶ (Schéma 58).

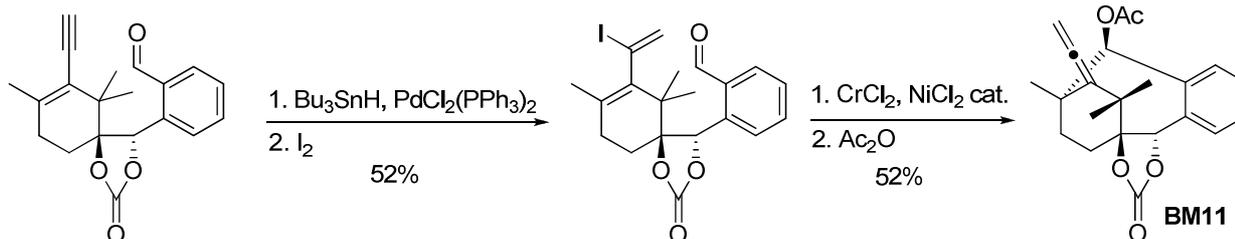


Schéma 58 : Cyclisation par réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

⁷⁵ Muller, B.; Férézou, J.-P.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A.; Prunet, J.; Prangé, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 279-282.

⁷⁶ Le composé *cis* conduit quant à lui uniquement au produit de réduction du vinyl iodé.

Même si ces différents essais se sont avérés peu concluants, une synthèse efficace du cycle A a été mise au point. Il a alors été décidé d'adopter une stratégie encore plus convergente, en préparant un cycle C muni du groupement vinylique en C8 avant son addition sur le cycle A. La métathèse aurait alors plus de chances d'aboutir.

3. Travaux de Damien Bourgeois

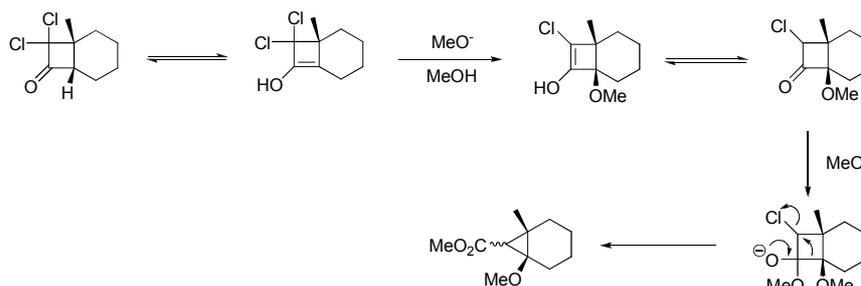
d. Synthèse d'un nouveau cycle C

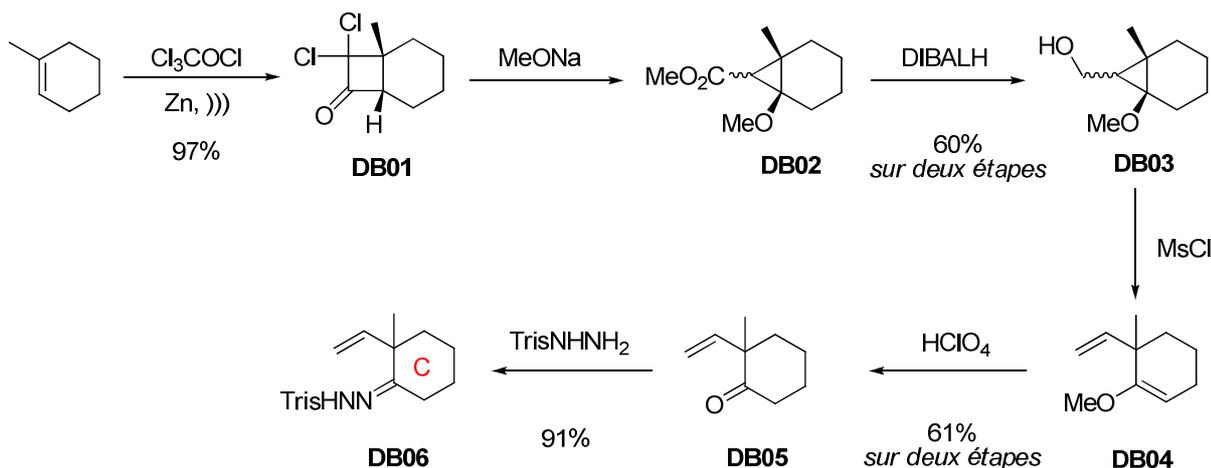
Il a donc été décidé de synthétiser un nouveau cycle C pour explorer plus avant la métathèse. Dans un premier temps, c'est un 7-désoxy-cycle C qui a été préparé. De plus, il a été décidé d'introduire le vinylithien nécessaire à l'addition par une réaction de Shapiro, ce qui a permis de se baser sur une molécule décrite dans la littérature.⁷⁷

Le 1-méthylcyclohex-1-ène a été mis en présence de chlorure de trichloroacétyle et de zinc sous ultrasons pour former la cétone **DB01**. Celle-ci subit alors en milieu basique un réarrangement de type Favorskii⁷⁸ pour donner l'ester **DB02** qui est à son tour réduit en l'alcool **DB03**. Une ouverture du bicyclic puis une déprotection d'un méthoxy permettent d'obtenir la cétone **DB05**, qui est ensuite facilement transformée en l'hydrazone **DB06**, le précurseur du cycle C (Schéma 59).

⁷⁷ Fletcher, V. R.; Hassner, A. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *13*, 1071-1074.

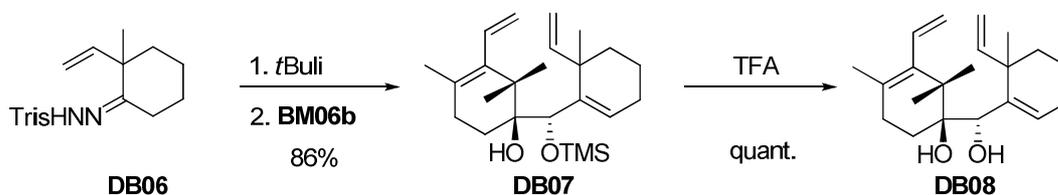
⁷⁸ Le mécanisme proposé pour ce réarrangement est le suivant :



Schéma 59 : Préparation de l'hydrazone **DB06**

e. Couplage avec le cycle A et essais de métathèse

Une fois le cycle C synthétisé, celui-ci a été mis en présence de *tert*-butyllithium pour former le vinyl lithien.⁷⁹ Il a ensuite été additionné sur le cycle A pour former l'adduit **DB07** avec un très bon rendement.⁸⁰ L'éther de triméthylsilyle a ensuite été clivé pour obtenir le diol **DB08** (Schéma 60).

Schéma 60 : Synthèse du diol **DB08** par réaction de Shapiro

Le diol **DB08** a ensuite pu être transformé en divers précurseurs de métathèse, en protégeant le diol par divers groupements (Schéma 61).

⁷⁹ Le mécanisme de la réaction de Shapiro sera expliqué ultérieurement.

⁸⁰ Ce couplage s'accompagne d'une migration du groupement triméthylsilyle dont le mécanisme sera également expliqué ultérieurement.

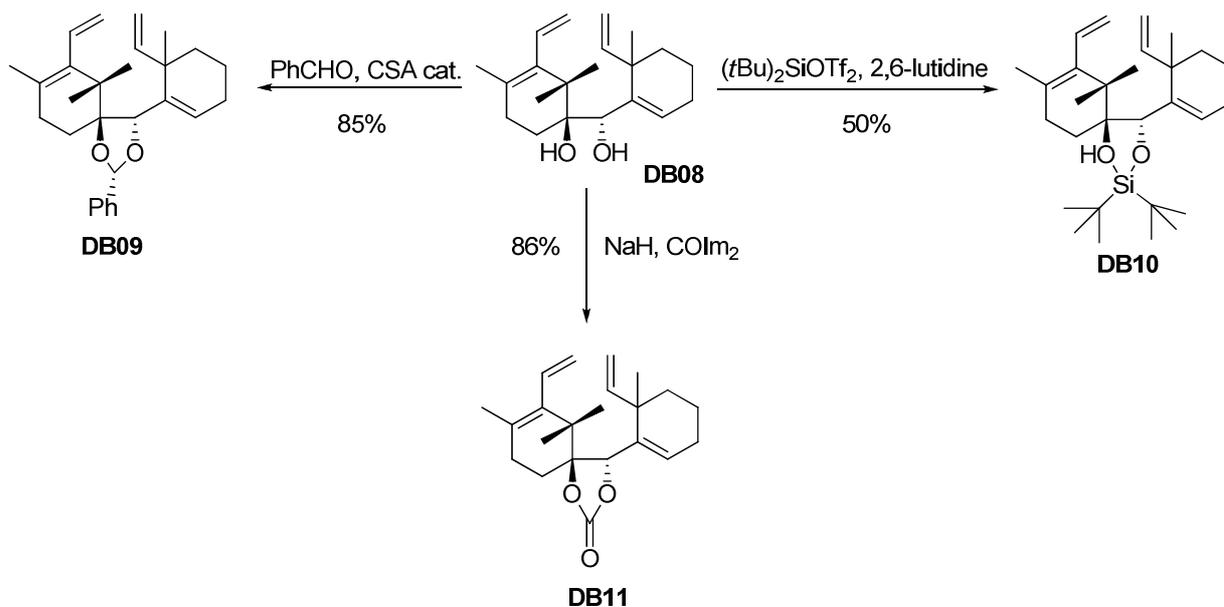


Schéma 61 : Préparation de précurseurs de métathèse

Ces divers composés ont ensuite été testés en métathèse. Mais à chaque fois, aucune réaction n'a eu lieu, quelque soit le catalyseur utilisé (Schrock ou Grubbs), et même dans des quantités substœchiométriques (jusqu'à 50%). Le produit de départ est intégralement récupéré. Cela laisse à penser que le catalyseur ne réagit avec aucune des deux doubles liaisons, même avec celle en C9, qui n'est pourtant plus conjuguée comme auparavant. Cependant, cette double liaison se trouve en position néo-pentylique, et la gêne stérique pourrait expliquer son absence de réactivité (Schéma 62). Pour que la métathèse ait lieu, il faut donc forcer le catalyseur à réagir avec une de ces deux doubles liaisons, et ainsi obtenir le premier carbène qui pourrait ensuite provoquer la cyclisation. Pour cela, nous nous sommes tournés vers un nouveau type de métathèse développé récemment : la métathèse relais cyclisante (RRCM).

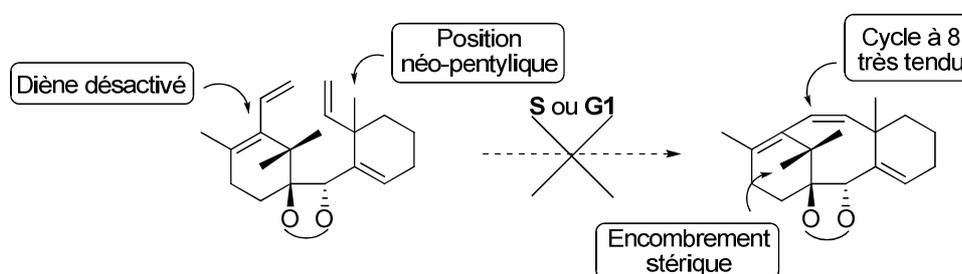


Schéma 62 : Echec de la métathèse

II. La métathèse relais cyclisante⁸¹

La métathèse relais cyclisante a été pour la première fois observée par Parrain et Santelli en 1998,⁸² mais n'a commencé à être réellement étudiée qu'à partir de 2004 et les travaux de Hoye.⁸³ Cette stratégie permet d'activer une oléfine qui dans des conditions classiques ne réagit pas en métathèse. Pour cela, il propose d'adjoindre à cette oléfine une chaîne latérale munie d'une double liaison terminale moins désactivée (d'un point de vue électronique ou stérique). Celle-ci va alors pouvoir réagir avec le catalyseur. Une première métathèse a alors lieu, avec formation d'un premier cycle généralement volatile. C'est le moteur de la réaction. Le métal se retrouve ainsi au niveau de la première double liaison qui ne réagissait pas auparavant, et la métathèse cyclisante peut enfin avoir lieu. Hoye a pu appliquer cette méthodologie sur un composé muni de deux oléfines terminales *gem*-disubstituées. En présence de catalyseur de Grubbs de première génération, celles-ci sont trop encombrées pour permettre au carbène métallique de se former et aucune réaction n'a lieu. En revanche, avec la chaîne latérale, la cyclisation s'effectue avec un assez bon rendement (Schéma 63).

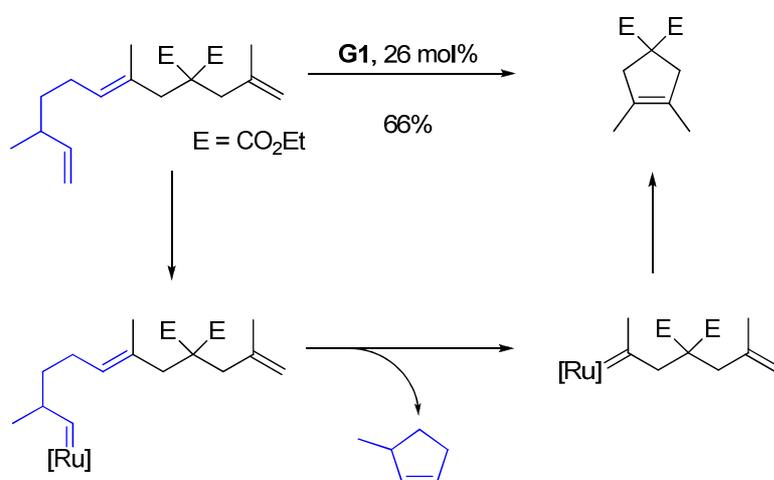


Schéma 63 : Premier exemple de métathèse relais cyclisante par Hoye

⁸¹ Pour une mini revue sur la métathèse relais cyclisante, voir : Wallace, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1912-1915.

⁸² Michaut, M.; Parrain, J. L.; Santelli, M. *Chem. Comm.* **1998**, 2567-2568.

⁸³ Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Tennakoon, M. A.; Wang, J.; Zhai, H. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210-10211.

La métathèse relais a rapidement été appliquée à la synthèse totale de molécules naturelles. Porco a ainsi utilisé cette méthodologie pour la synthèse de l'oximidine III.⁸⁴ Pour cette synthèse, la présence de la chaîne latérale permet d'augmenter significativement la cyclisation, avec un rendement de 71% là où il n'obtenait que 15% sans (Schéma 64).

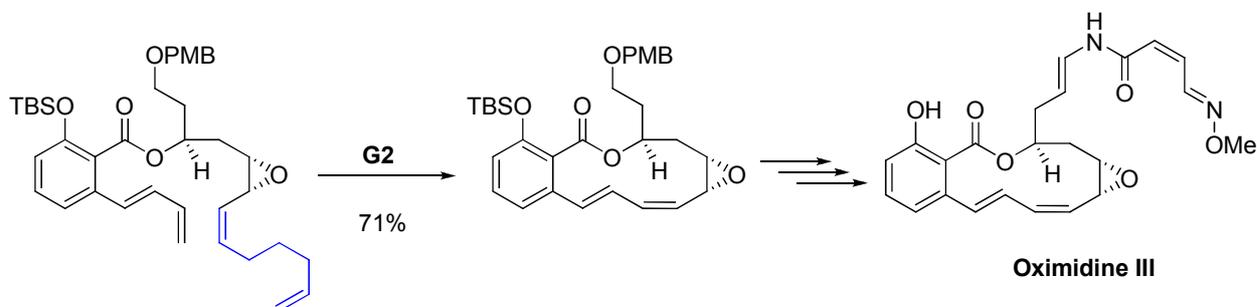


Schéma 64 : Utilisation de la métathèse relais cyclisante par Porco

De façon encore plus ambitieuse, la métathèse relais a pu être appliquée par Trauner à la dernière étape de sa synthèse de la (-)-archalozide B.⁸⁵ Dans cet exemple, la chaîne sert à transférer le carbène sur un diène conjugué qui autrement ne réagirait pas. Le rendement obtenu est assez faible (27%), mais peut néanmoins être considéré satisfaisant compte tenu de la complexité et de la taille du cycle (Schéma 65).

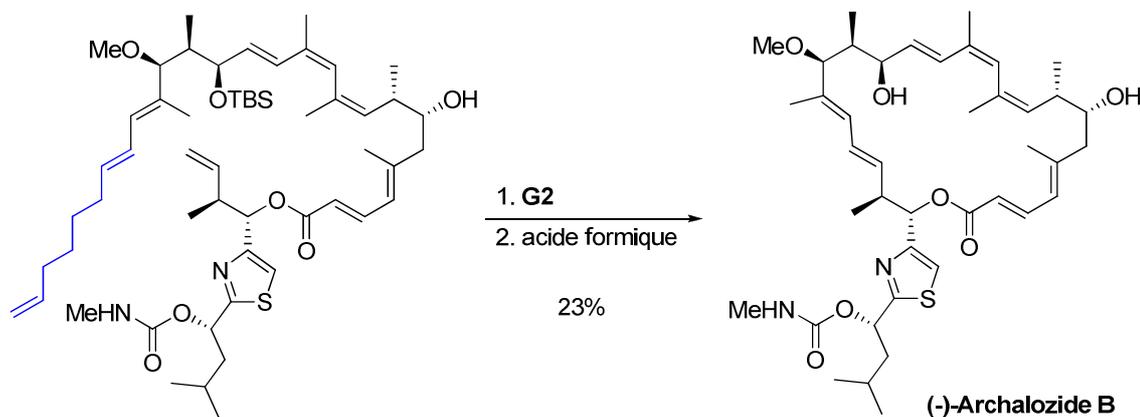


Schéma 65 : Utilisation de la RRCM par Trauner

⁸⁴ Wang, X. Bowman, E. J. ; Bowman, B. J. ; Porco Jr, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3601-3605.

⁸⁵ Roethle, P. A. ; Chen, I. T. ; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8960-8961.

La métathèse relais a également pu être appliquée à la synthèse de cyclooctènes, ce qui rejoint la stratégie que nous avons envisagée. Comme nous l'avons montré précédemment, il est particulièrement difficile d'obtenir des cyclooctènes à partir de composés linéaires.⁸⁶ Néanmoins, Percy est récemment parvenu à synthétiser un cyclooctène trisubstitué par cette méthode⁸⁷ (Schéma 66).

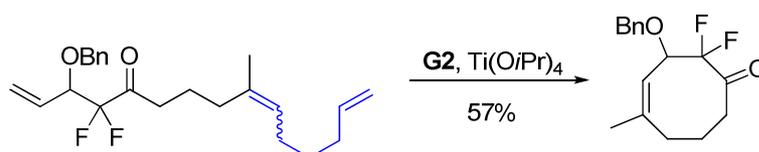


Schéma 66 : Synthèse d'un cyclooctène par RRCM

D'autres types de chaîne latérale ont également été utilisés. Ainsi, du fait de la facilité de sa mise en place, de nombreux groupes ont effectué des métathèses relais cyclisantes sur des substrats munis d'une chaîne latérale oxygénée. Au cours du relais, c'est alors du dihydrofurane volatil qui est libéré. Une telle chaîne a par exemple été utilisée par Crimmins lors de la synthèse de la pyranicine.⁸⁸ La métathèse relais permet alors d'obtenir une furanone avec un bon rendement (Schéma 67).

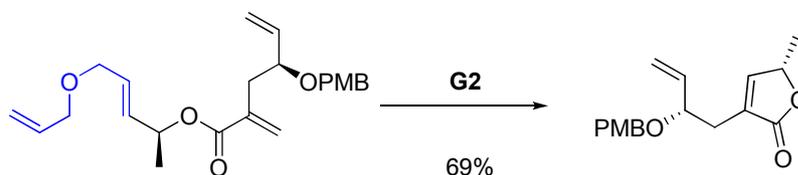


Schéma 67 : Utilisation de la RRCM par Crimmins

A de rares occasions, d'autres types de chaînes beaucoup plus exotiques ont été utilisés. Burke a ainsi utilisé un allylfluorophényle comme chaîne relais lors de sa synthèse de la (+)-didemniserinolipide B,⁸⁹ ce qui lui a permis d'obtenir une cyclisation avec un bon rendement, et surtout propre, là où l'absence de relais entraîne des problèmes de dégradation. La métathèse relais a pu également être utilisée de façon judicieuse par Fujiwara, qui est parvenu à effectuer

⁸⁶ Cf. schéma 41.

⁸⁷ Ashworth, I. W.; Miles, J. A. L.; Nelson, D. J.; Percy, J. M.; Singh, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9637-9646.

⁸⁸ Crimmins, M. T.; Jacobs, D. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2695-2698.

⁸⁹ Marvin, C. C.; Voight, E. A.; Suh, J. M.; Paradise, C. L.; Burke, S. D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8452-8457.

une cyclisation tout en clivant une copule chirale qui lui avait permis de mettre en place plusieurs centres asymétriques⁹⁰ (Schéma 68).

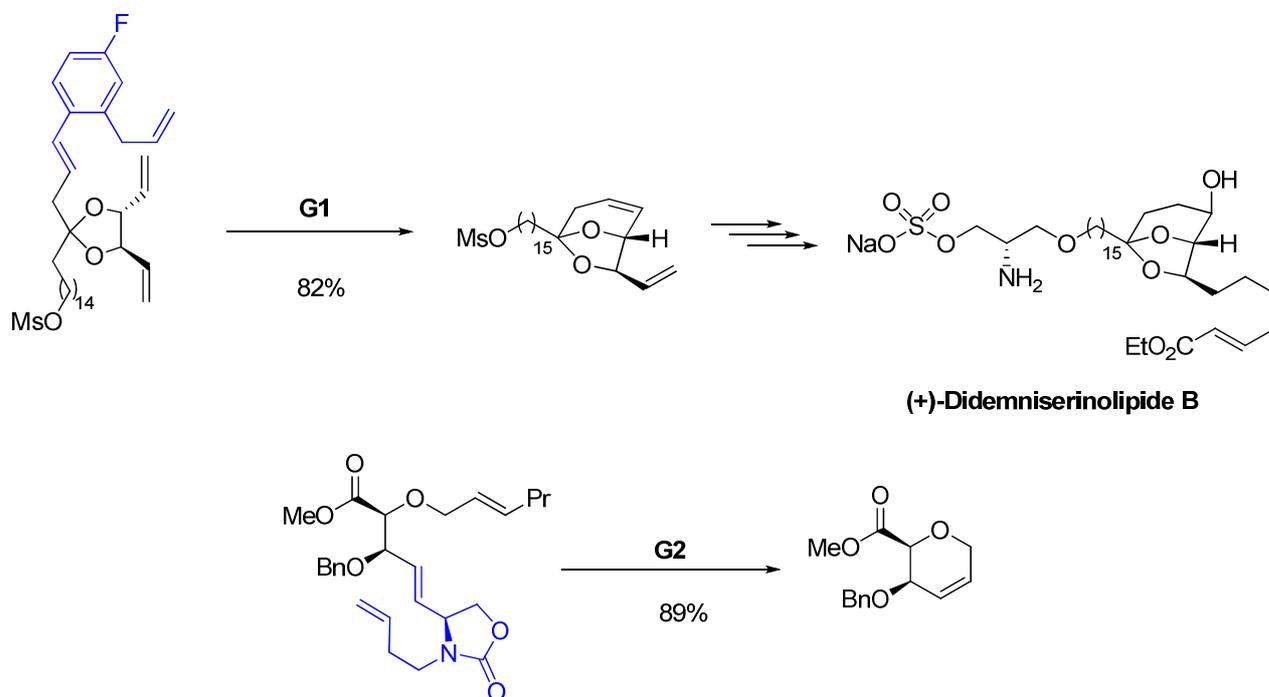


Schéma 68 : RRCM avec des chaînes exotiques

Comme nous venons de le voir, deux principaux types de chaîne latérale sont en général utilisés. Nous avons développé en parallèle la synthèse de substrats de métathèse relais possédant des chaînes carbonnée et oxygénée.

⁹⁰ Sato, D.; Fujiwara, K.; Kawai, H.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1514-1517.

III. Synthèse de précurseurs de métathèse munis d'une chaîne carbonée

1. Rétrosynthèse

La principale différence avec la synthèse du précurseur de métathèse de Bourgeois réside dans la chaîne relais. Celle-ci pourrait être introduite par un couplage de Stille entre le triflate **BM04** et un vinylstannane issu de l'hydrostannylation d'un alcyne vrai. La double liaison terminale pourrait être préfigurée par un alcool protégé. Après déprotection du spirocétal, hydrocyanation, et réduction de la subséquente cyanhydrine, l'aldéhyde obtenu pourrait être couplé au désoxycycle C par réaction de Shapiro. Il ne suffirait plus alors qu'à régénérer la double liaison terminale pour obtenir le substrat désiré pour la métathèse relais cyclisante (Schéma 69).

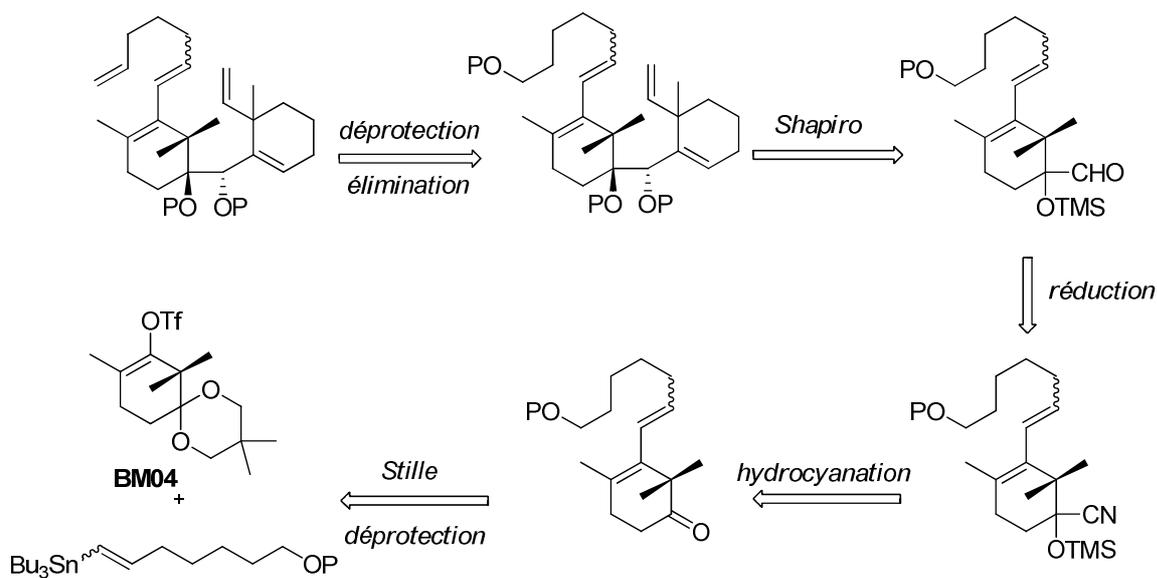


Schéma 69 : Rétrosynthèse envisagée

2. Synthèse du cycle A

a. Synthèse du vinylstannane

Pour préfigurer la double liaison terminale, nous avons dans un premier temps décidé d'utiliser un alcool protégé en ester de *para*-méthoxybenzyle. Cela nous a permis de synthétiser très facilement l'alcyne nécessaire à l'hydrostannylation.

Le 1,5-dibromopentane a été mis en réaction avec de l'alcool *para*-méthoxybenzylique et de la soude en présence d'une quantité catalytique d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (TBAHS)⁹¹. Le bromoéther **201** a alors été obtenu avec un rendement de 83%. Un traitement à l'acétylure de lithium dans le diméthylsulfoxyde conduit alors à l'alcyne **202** avec un rendement de 80% (Schéma 70).

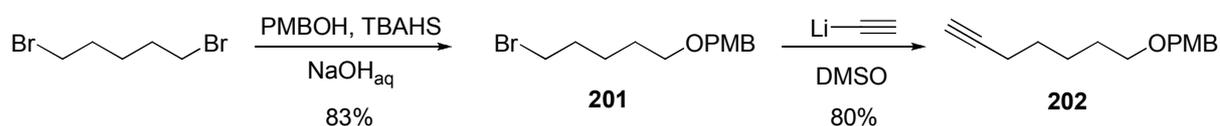


Schéma 70 : Synthèse de l'alcyne **202**

Il existe de nombreuses méthodes d'hydrostannylation d'acétyléniques terminaux. Celles-ci peuvent être classées en deux catégories:

✦ L'hydrostannylation catalysée par des métaux.

Si l'addition est toujours *cis*, la régiosélectivité dépend notamment des groupements présents sur l'alcyne de départ. De nombreux métaux ont été étudiés, mais le cuivre⁹² et le palladium⁹³ restent les plus employés (Schéma 71).

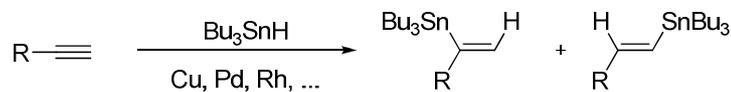


Schéma 71 : Hydrostannylation par des métaux

⁹¹ Comins, D. L.; LaMunyon, D. H.; Chen, Y. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 8182-8187.

⁹² Barbero, A.; Pulido, F. J. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 913-920.

⁹³ Ichinose, Y.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3468-3470.

➤ L'hydrostannylation radicalaire.

C'est la méthode la plus classique d'hydrostannylation.⁹⁴ Elle conduit le plus souvent à des mélanges d'isomères *cis*, *trans* et *gem* (Schéma 72).

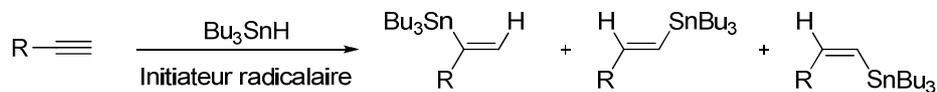


Schéma 72 : Hydrostannylation radicalaire

La plupart du temps, la réaction se déroule en présence de 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN) qui sert d'initiateur radicalaire à la génération d'un radical tributylstannyle. Ce radical va ensuite s'additionner sur l'alcyne pour former un nouveau radical qui est ensuite réduit par une molécule d'hydrure de tributylétain (Schéma 73).

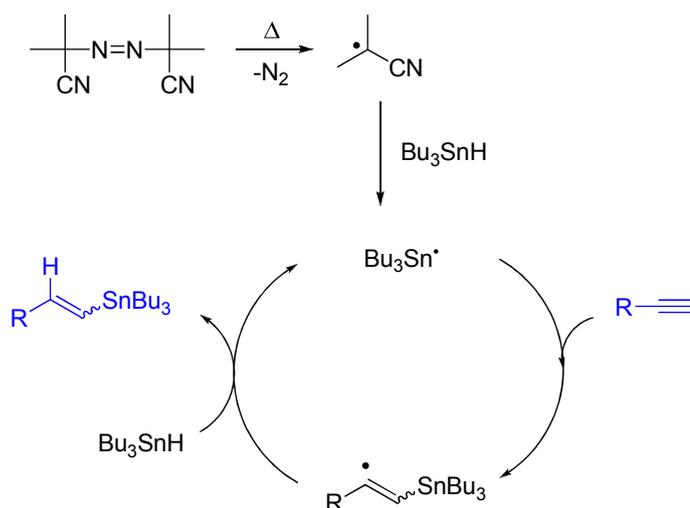


Schéma 73 : Mécanisme de l'hydrostannylation radicalaire.

Pour notre hydrostannylation, c'est une variante de cette méthode qui a été utilisée. A l'hydrure de tributylétain, nous avons substitué le couple oxyde de bis(tributylétain)/polyméthylhydrosiloxane (PMHS).⁹⁵ Cela confère l'avantage de dissocier les sources d'étain et d'hydrogène, ce qui rend la réaction beaucoup plus facile à mettre en œuvre. Nous avons alors obtenu le vinylstannane **203** avec un rendement de 80% sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (*E/Z* = 3:1). La formation de l'isomère *gem* n'a pas été observée (Schéma 74).

⁹⁴ Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3851-3854.

⁹⁵ Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2265-2266.
Hayashi, K.; Iyoda, J.; Shiihara, I. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 10, 81-94.

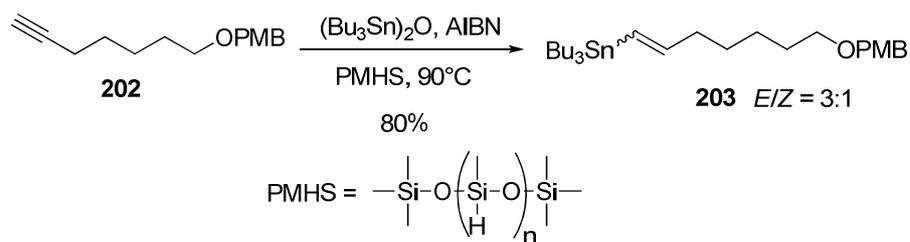


Schéma 74 : Synthèse du vinylstannane 203

Le vinylstannane obtenu a ensuite pu être engagé dans un couplage de Stille.

b. Couplage de Stille

A l'instar d'autres couplages palladocatalysés,⁹⁶ la réaction de Stille constitue un puissant outil pour la formation de liaisons carbone-carbone. Mise au point au milieu des années 1980,⁹⁷ elle permet de coupler une grande variété de vinylstannanes avec des dérivés halogénés aromatiques ou vinyliques, ainsi qu'avec des vinyltriflates (Schéma 75).

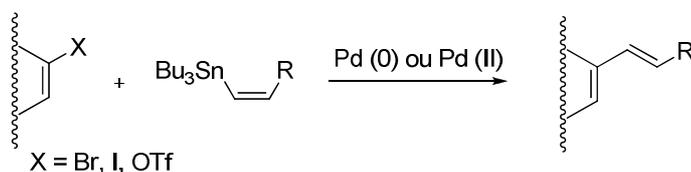


Schéma 75 : Principe du couplage de Stille

De nombreuses études mécanistiques ont été menées,⁹⁸ et il a été montré que le couplage comprend trois étapes (Schéma 76):

- **Insertion** du palladium (0) dans la liaison carbone-halogène conduisant à une espèce de degré d'oxydation +II
- **Transmétallation** avec le vinylstannane
- **Élimination réductrice** avec libération du palladium (0) qui peut continuer le cycle catalytique.

⁹⁶ Pour des revues sur les couplages palladocatalysés, voir : Hillier, A. C.; Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Lee, H. M.; Yang, C.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 69-82. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.

Pour une revue sur le couplage de Stille en particulier, voir : Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1998**, *50*, 1-633.

⁹⁷ Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-524.

⁹⁸ Pour une étude détaillée du mécanisme du couplage de Stille, voir: Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.

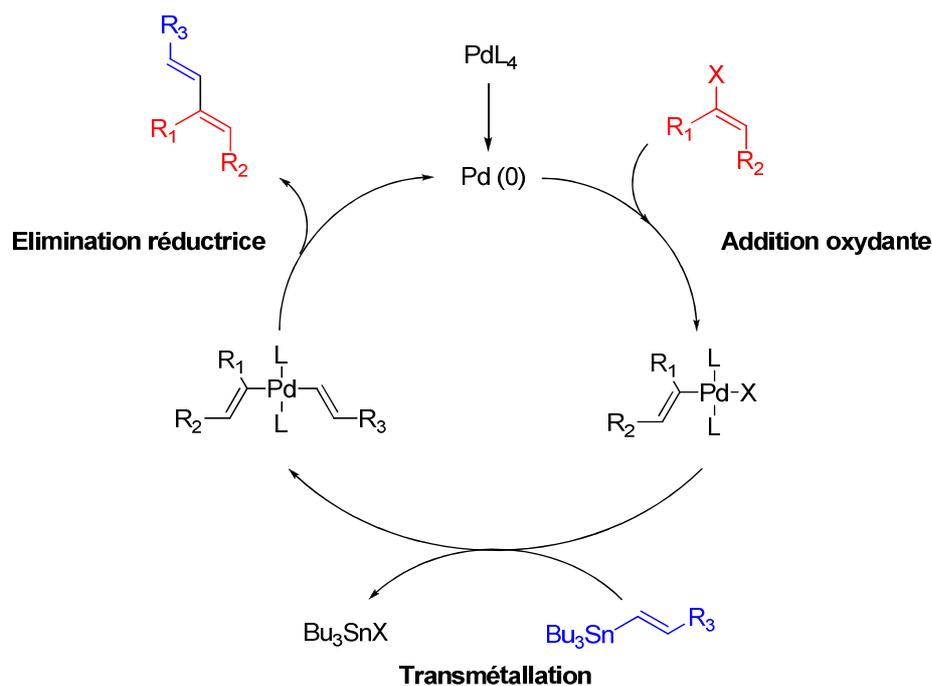


Schéma 76 : Mécanisme du couplage de Stille

Dans le cas d'un vinyl triflate, il est nécessaire d'ajouter du chlorure de lithium.⁹⁹ En effet, l'espèce Pd(II)OTf est incapable de poursuivre le cycle catalytique. L'ajout de chlorure de lithium permet alors, par échange avec le triflate, la formation de chlorure de vinylpalladium. Le chlorure de lithium est ajouté en quantité stœchiométrique, car un équivalent est nécessaire pour chaque molécule de triflate. Il a néanmoins été montré que l'utilisation d'au moins trois équivalents permet d'obtenir de meilleurs rendements.

La réaction de Stille est très utilisée en synthèse totale, les motifs vinyliques iodés et vinyliques triflates étant souvent assez aisés à obtenir. Elle connaît notamment de nombreuses applications pour la fermeture de macrocycles. Nicolaou est par exemple parvenu à synthétiser la rapamycine grâce à un double couplage de Stille entre un bis-vinyle iodé et un distannane¹⁰⁰ (Schéma 77).

⁹⁹ Casado, A. L. ; Espinet, P. ; Gallego, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771-11782.

¹⁰⁰ Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K ; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419-4420.

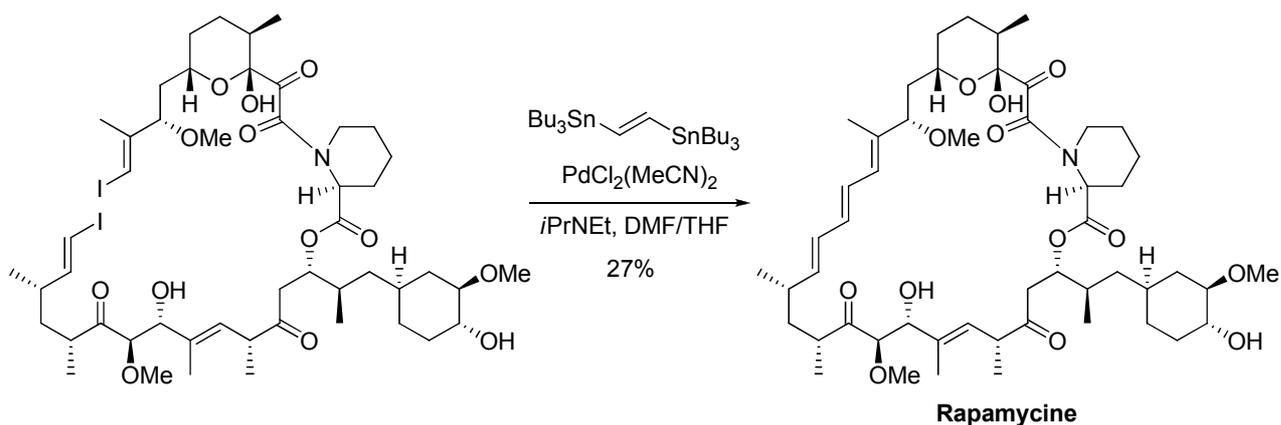
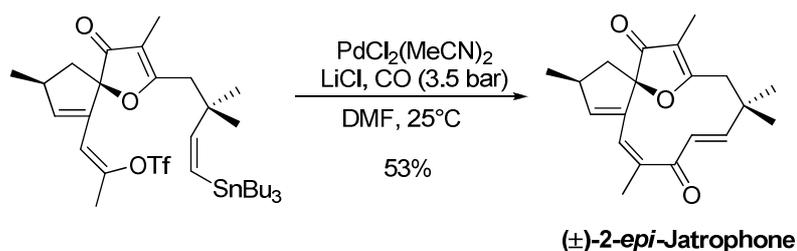


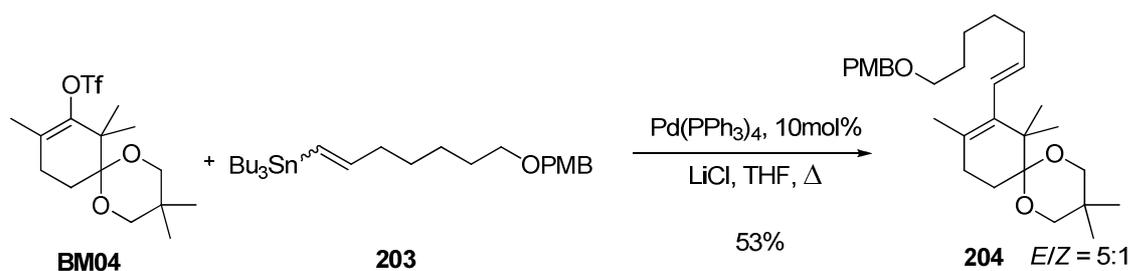
Schéma 77 : Synthèse de la rapamycine par Nicolaou

De manière encore plus spectaculaire, Stille a profité d'un intermédiaire carbopalladé pour effectuer une insertion de monoxyde de carbone. Cela lui a permis de fermer le cycle de la 2-*epi*-jatrophone tout en mettant en place un motif bis-énone¹⁰¹ (Schéma 78).


 Schéma 78 : Synthèse de la (±)-2-*epi*-jatrophone par Stille

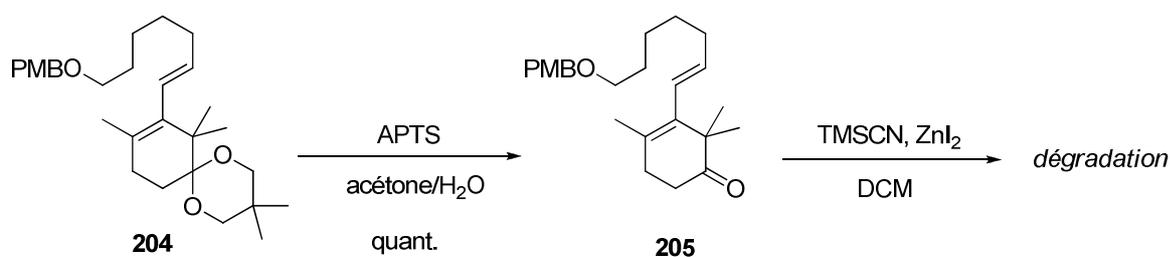
Nous avons donc appliqué le couplage de Stille entre le vinyl triflate **BM04** et le vinylstannane **203**, en présence de chlorure de lithium et d'une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄. Nous avons eu besoin de trois équivalents de stannane pour obtenir une conversion totale, et un rendement de 53% (Schéma 79). Il est à noter que nous sommes partis d'un mélange 3:1 en faveur de l'isomère *E*, mais que nous avons obtenu un mélange 5:1, toujours en faveur du *E*. Il se peut que l'isomère *E* réagisse de manière préférentielle lors du couplage de Stille, ou qu'une isomérisation de la double liaison intervienne lors de la réaction.

¹⁰¹ Gyorkos, A. C.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8465-8472.

Schéma 79 : Synthèse du composé **204**

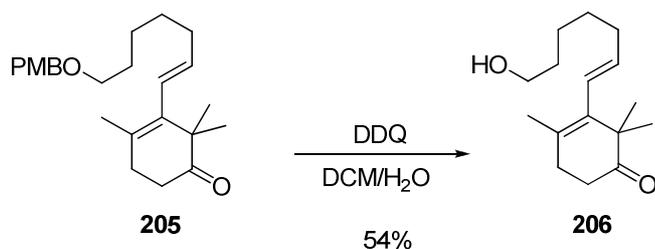
c. Premier essai de silylcyanation

Nous avons ensuite poursuivi la synthèse par la déprotection du spirocétal qui s'est révélée quantitative. Nous avons pour cela employé une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans un mélange acétone/eau. Nous avons ensuite tenté de mettre en place la cyanhydrine protégée en faisant réagir la cétone **205** obtenue avec du cyanure de triméthylsilyle en présence d'une quantité catalytique d'iodure de zinc, qui joue le rôle d'acide de Lewis. Mais nous n'avons obtenu que des produits de dégradation (Schéma 80). Cela provient sûrement de l'éther de *para*-méthoxybenzyle qui doit être clivé dans ces conditions et qui par là même révèle un alcool qui vient perturber la cyanation.

Schéma 80 : Synthèse du composé **205** et échec de la cyanation

Pour continuer la synthèse, il nous faudrait donc déprotéger l'éther de *para*-méthoxybenzyle, puis éliminer l'alcool obtenu pour révéler la double liaison. La cyanation devrait alors pouvoir être effectuée sans problème. Nous avons donc déprotégé **205** à l'aide de 2,3-dichloro-5,6-dichlorobenzoquinone (DDQ) en présence d'eau avec un rendement de 54%¹⁰² (Schéma 81).

¹⁰² Trost, B.M.; Grese, T.A.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7350-7362.

Schéma 81 : Synthèse de l'alcool **206**

Il nous est alors apparu que l'alcool **206** obtenu pourrait être directement synthétisé à partir d'un vinylstannane présentant un alcool libre en lieu et place de l'éther de *para*-méthoxybenzyle. Nous avons donc mis en place une nouvelle rétrosynthèse, plus directe, afin d'obtenir un substrat permettant la silylcyanation.

Mais dans un premier temps, nous avons tenté de modifier le couplage entre le cycle A et la chaîne latérale.

d. *Se passer de triflate?*

Nous avons utilisé un vinyl triflate pour effectuer le couplage de Stille. Mais cette voie à un énorme inconvénient : son coût. Pour mettre en place ce motif, nous avons en effet eu besoin de *N*-phényl-bis(trifluorométhanesulfonimide), réactif qui coûte près de deux cents euros les vingt-cinq grammes. Nous avons donc décidé de passer par des vinyl halogénés, des composés nécessitant des réactifs bien moins onéreux.

Et il se trouve qu'un vinyl iodé très similaire avait déjà été synthétisé par Danishefsky.¹⁰³ Pour ce faire, il est parti d'une cétone qu'il a transformée en hydrazone. Une dégradation de Barton¹⁰⁴ lui a ensuite permis d'obtenir le vinyl iodé correspondant (Schéma 82).

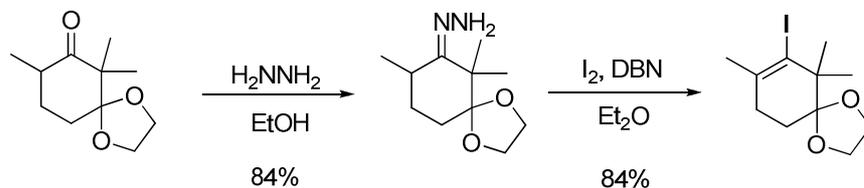


Schéma 82 : Synthèse d'un vinyl iodé par Danishefsky

¹⁰³ Di Grandi, M. J.; Jung, D. K.; Krol, W. J.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4989-4992.

¹⁰⁴ Barton, D. H. R.; O'Brien, R.E.; Sternhell, S. J. *Chem. Soc.* **1962**, 470-476.

Cependant, Danishefsky a utilisé pour cette réaction de l'hydrazine anhydre. Or il se trouve que pour des raisons de sécurité celle-ci n'est plus commercialisée. Et lorsqu'on essaie avec de l'hydrazine monohydrate, la réaction est beaucoup plus lente, trop lente pour pouvoir être appliquée à notre étude.

Nous nous sommes alors tournés vers la synthèse du vinyl bromé. Une nouvelle méthode pour obtenir de tels composés vient en effet d'être mise au point.¹⁰⁵ Très facile à mettre en œuvre, elle utilise du dibrome et de la triphénylphosphite. Appliquée à la 2-méthylcyclohexanone cette méthode a permis d'obtenir le vinyl bromé correspondant sous la forme de deux régioisomères avec un bon rendement (Schéma 83).

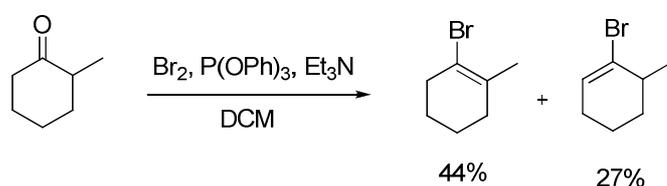


Schéma 83 : Synthèse de vinyls bromés à partir d'une cétone

Dans un premier temps, la triphénylphosphite réagit avec le dibrome pour former le sel de bromure de bromotriphénoxyphosphonium. Ce sel, très oxophile, va ensuite attaquer la cétone pour former un nouveau sel d'oxyphosphonium qui évolue rapidement en *gem*-dibromé. Une base permet ensuite d'éliminer un brome formant par là même le vinyl bromé (Schéma 84).

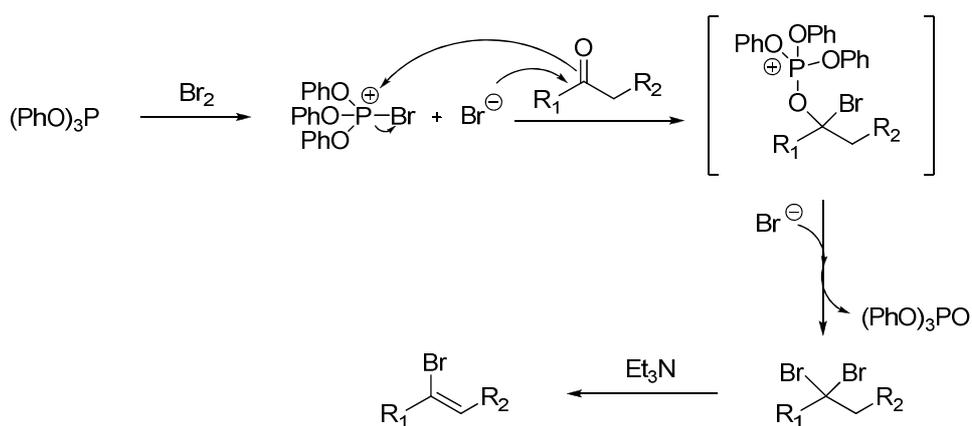


Schéma 84 : Mécanisme de la bromation

¹⁰⁵ Sapaggiari, A.; Vaccari, D.; Davoli, P.; Torre, G.; Prati, F. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2216-2219.

Dans notre cas, la présence du *gem*-diméthyle devrait assurer la formation d'un seul régioisomère. Hélas, il semble que ce *gem*-diméthyle constitue surtout une gêne stérique trop importante. En effet, lorsque nous avons utilisé la 2,6,6-triméthylcyclohexanone modèle, nous avons obtenu un mélange complexe de produits parmi lesquels le vinyl bromé n'a pas pu être identifié (Schéma 85).

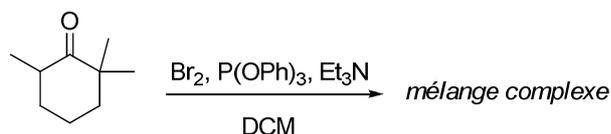


Schéma 85 : Echec de la formation du vinyl bromé

N'ayant pas été en mesure d'obtenir de vinyl halogénés, nous avons repris une stratégie déjà tentée par Francette Delalogue lors de sa thèse au laboratoire.¹⁰⁶ Nous avons directement additionné l'acétylénure issu de **202** sur la 2,6,6-triméthylcyclohexanone. Nous avons alors obtenu un alcool tertiaire avec un rendement de 93% (Schéma 86). L'élimination de cet alcool permettrait alors de mettre en place la double liaison tétrasubstituée. Il ne nous resterait ensuite plus qu'à hydrogéner la triple liaison pour obtenir la chaîne latérale. Cette voie permettrait donc de s'affranchir à la fois de la triflation et du couplage de Stille, ce qui éviterait en outre l'utilisation d'étain, un métal très toxique.

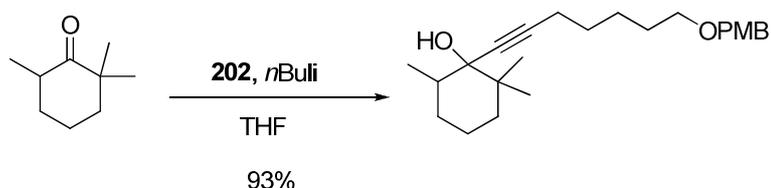


Schéma 86 : Addition de **202** sur une cyclohexanone

Cependant, quelque soit la méthode de déshydratation utilisée (trichlorure de phosphore dans la pyridine, mésylation, traitement à l'acide sulfurique,...), nous avons à chaque fois obtenu le produit de départ inchangé. Ces résultats sont en accord avec les tentatives de Delalogue, mais restent surprenants car une telle déshydratation avait déjà été décrite sur une molécule ressemblant très fortement à la nôtre¹⁰⁷ (Schéma 87).

¹⁰⁶ Delalogue, F. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, 1995.

¹⁰⁷ Ito, M.; Masahara, R.; Tsukida, K. *Tetrahedron Lett.* 1977, 32, 2767-2770.

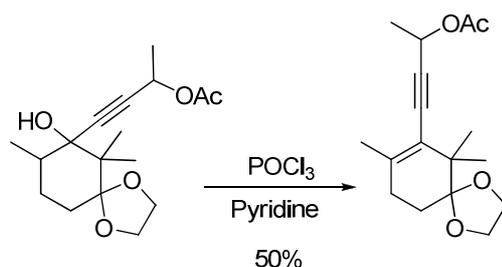


Schéma 87 : Exemple de déshydratation

La seule trace d'élimination que nous avons pu obtenir l'a été lorsque nous avons directement traité l'alcoolate issu de l'addition de **202** par un large excès de chlorure de mésyle.¹⁰⁸ Mais le rendement a été si faible que nous avons abandonné cette voie et avons continué le couplage de Stille avec le vinyl triflate.

e. Passage par l'alcool libre

Pour synthétiser l'alcyne muni d'un alcool libre, nous aurions pu déprotéger l'ester de *para*-méthoxybenzyle de **202**. Nous avons cependant choisi une autre approche beaucoup plus directe. Nous avons décidé de synthétiser cet alcool en faisant migrer la triple liaison de l'hept-3-yn-1-ol commercial. Pour cela, nous avons utilisé un mélange hydrure de sodium/éthylènediamine.¹⁰⁹

Le mélange entre l'hydrure de sodium et l'éthylènediamine forme une superbasse qui permet de faire migrer la triple liaison.¹¹⁰ Or il a été montré que, d'un point de vue thermodynamique, les alcynes internes sont favorisés par rapport aux alcynes terminaux.¹¹¹ Ce qui rend cette migration contra-thermodynamique, c'est qu'il se forme un acétylure de sodium qui précipite dans le milieu. Une acidification permet ensuite de récupérer l'alcyne terminal.

Nous avons donc fait subir ces conditions à l'hept-3-yn-1-ol pour obtenir l'alcool **207** avec un rendement de 57%¹¹² (Schéma 88).

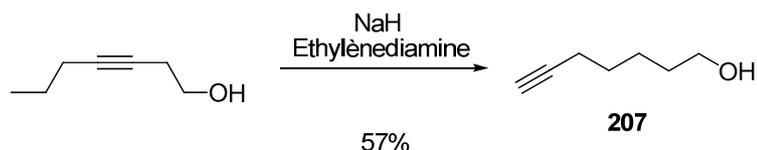
¹⁰⁸ Nous aurions pu essayer l'utilisation d'anhydride triflique pour former un meilleur groupe partant, mais ce n'aurait pas été en accord avec notre ambition première de réduction des coûts.

¹⁰⁹ Denmark, S. E. ; Yang, S.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2102-2104.

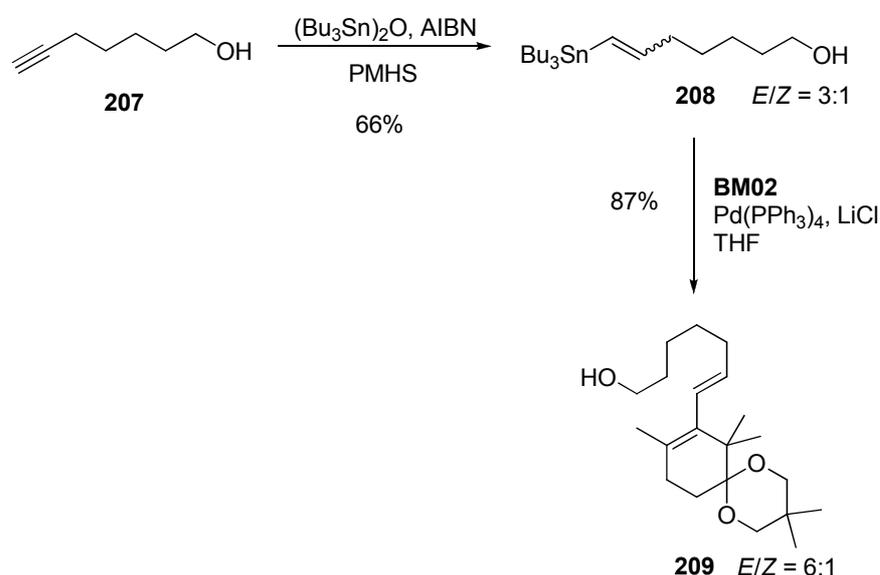
¹¹⁰ Brown, C. A. ; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 891-892.

¹¹¹ Moore, W. R. ; Ward, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 86-89.

¹¹² Ce modeste rendement est dû à la volatilité de **107**.

Schéma 88 : Synthèse de l'alcool **207**

207 a ensuite été transformé en vinyl stannane **208** avec un rendement de 66% en suivant la même procédure qu'auparavant. Celui-ci a ensuite été mis en jeu dans un couplage de Stille pour obtenir l'adduit **209** avec un rendement de 87%, sous la forme d'un mélange 6:1 en faveur de l'isomère *E* (Schéma 89).

Schéma 89 : Synthèse de l'alcool **209**

Comme nous l'avons vu, avant de mettre en place la cyanhydrine protégée, il nous fallait éliminer l'alcool. Pour cela, nous nous sommes dans un premier temps tournés vers une élimination de Grieco.¹¹³

Cette méthode permet l'élimination d'un hydroxyle primaire pour obtenir l'oléfine correspondante. Dans un premier temps, la tributylphosphine se combine à l'*ortho*-nitrophenylsélénocyanate pour former un sel de sélénophosphonium. Le phosphore se déplace ensuite sur l'alcool primaire pour former un oxaphosphonium, qui est alors attaqué par l'anion sélénate, ce qui libère de l'oxyde de tributylphosphine. Dans le même temps s'est formé un alkylsélénure. Un traitement par du peroxyde d'hydrogène fournit le sélénosénoxyde correspondant,

¹¹³ Grieco, P. A.; Gilman S.; Nishiwara, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485-1486.

qui s'élimine spontanément suivant une sigmatropie [1,5] pour fournir l'oléfine désirée (Schéma 90).

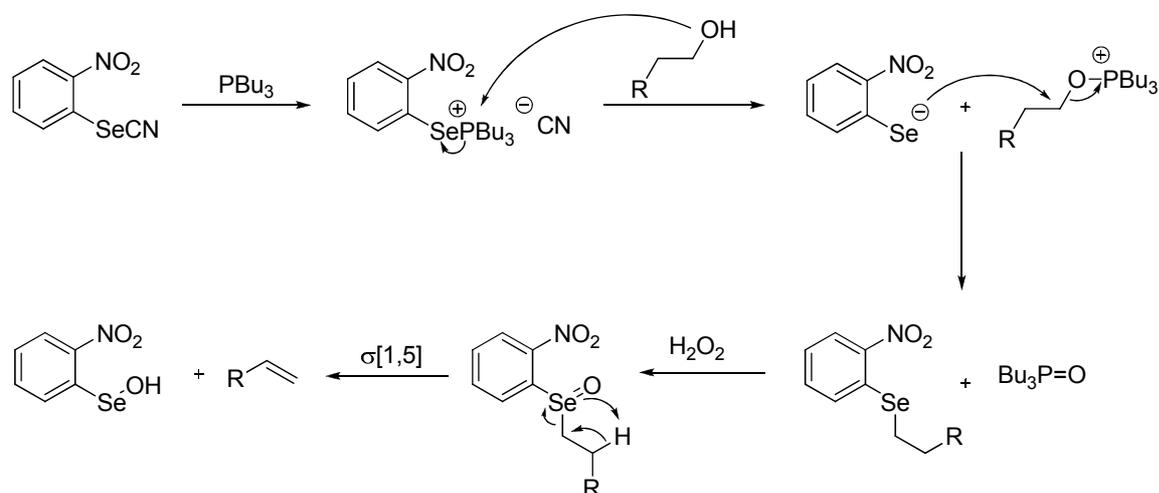


Schéma 90 : Mécanisme de l'élimination de Grieco

Nous avons donc utilisé cette méthodologie pour éliminer l'alcool primaire. Cependant, le composé **109** possède un diène conjugué pauvre en électrons, et donc susceptible d'être oxydé par le peroxyde d'hydrogène. Pour éviter cela, nous avons ajouté du molybdate d'ammonium lors de l'étape d'oxydation. La présence de molybdate permet en effet de former un peroxomolybdate qui est souvent utilisé pour oxyder sélectivement des sulfures en sulfoxydes en limitant la formation de sulfone en jouant sur la température de la réaction.¹¹⁴ Malheureusement, l'utilisation de molybdate n'a pas été suffisante et nous avons obtenu deux produits : le produit d'élimination désiré avec un rendement de 20%, et un produit majoritaire où l'élimination a bien eu lieu mais où en plus le diène a été oxydé (Schéma 91).

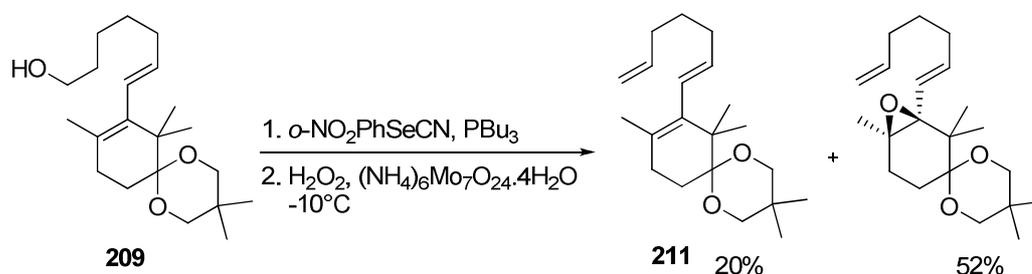


Schéma 91 : Élimination de Grieco sur l'alcool **209**

¹¹⁴ Wagner, G. W.; Procell, L. R.; Yang, Y.-C.; Bunton, C. A. *Langmuir* **2001**, *17*, 4809-4811.

Pour contourner ce problème d'époxydation, nous avons choisi une méthode plus classique. Nous avons commencé par ioder l'alcool **209** à l'aide de diiode, de triphénylphosphine et d'imidazole, puis nous avons éliminé l'iode grâce à du *tert*-butanolate de potassium, le tout avec un rendement cumulé de 73% (Schéma 92).

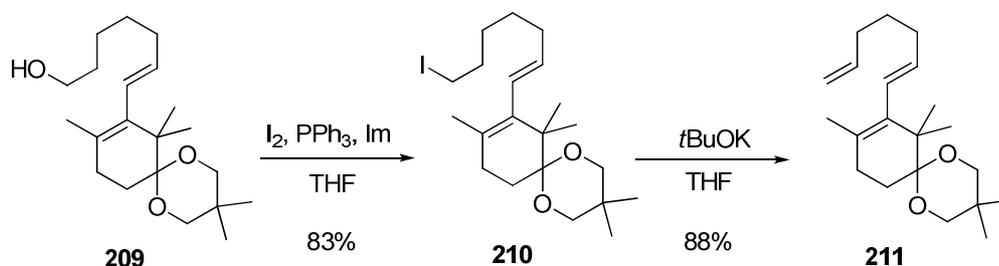


Schéma 92 : Synthèse du triène **211**

Le spirocétal du triène **211** a ensuite été déprotégé avec un rendement quantitatif, toujours au moyen d'acide *para*-toluènesulfonique. Nous avons enfin pu transformer la cétone obtenue en cyanhydrine. La réaction a cette fois été très propre et nous a permis d'obtenir le triène **213** avec un rendement de 93% (Schéma 93).

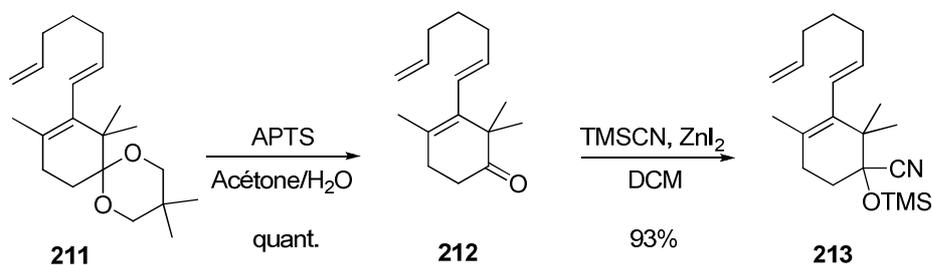


Schéma 93 : Synthèse de la cyanhydrine **213**

Nous nous sommes ensuite tournés vers la réduction de la cyanhydrine en aldéhyde. Lorsque Benoît Muller l'a effectuée sur une cyanhydrine proche de la nôtre, il n'a pas connu de grandes difficultés. Il a pour cela utilisé une solution de DIBALH dans le toluène et de l'éther comme solvant, obtenant une réaction assez propre avec un bon rendement de 70% (Schéma 94).

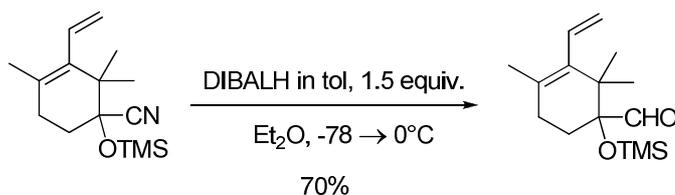
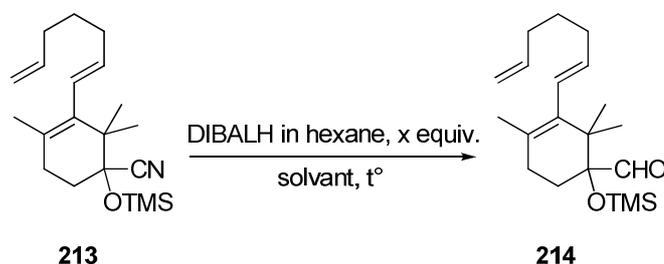


Schéma 94 : Réduction d'une cyanhydrine par Benoît Muller

Dans notre cas, la réduction a été beaucoup plus dure à mettre en œuvre. En effet, la chaîne latérale rend notre cyanhydrine beaucoup plus apolaire. Et lorsque nous avons utilisé des solvants comme l'éther ou le dichlorométhane, nous n'avons obtenu que de faibles conversions. Nous avons alors opté pour un solvant moins polaire comme le toluène, avec lequel nous avons bien obtenu une conversion totale. Mais nous avons eu besoin de trois équivalents de DIBALH, et nous avons constaté la formation de produits de dégradation, dont un produit ayant perdu le groupement OTMS. Nous avons alors modifié la température de la réaction, en restant toujours à -78°C , ce qui nous a permis d'isoler l'aldéhyde désiré avec un rendement de 35%. Finalement, lorsque nous avons utilisé l'hexane comme solvant, nous avons obtenu l'aldéhyde **214** avec un rendement de 47% (Tableau 1).



<i>Equivalents</i>	<i>Température</i>	<i>Solvant</i>	<i>Conversion</i>	<i>Rendement</i>
1.5	$-78 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$	Et_2O	Faible	-
2.5	$-78 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$	DCM	Faible	-
3	$-78 \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$	Toluène	100%	Produit + dégradation
2 x 1.5	-78°C	Toluène	100%	35%
1.9	-78°C	Hexane	100%	47%

Tableau 1 : Réduction de la cyanhydrine

Ayant finalement obtenu l'aldéhyde **214**, nous nous sommes ensuite tournés vers le couplage de ce cycle A avec l'hydrazone **DB06**.

3. Couplage A+C

Pour coupler les cycles A et C, nous avons utilisé une réaction de Shapiro qui permet de transformer une cétone en vinyllithien.¹¹⁵ A l'origine, cette réaction a été conçue pour transformer des cétones en alcène,¹¹⁶ mais elle a ensuite été utilisée avec divers nucléophiles pour la synthèse de liaisons doubles *gem*-substituées¹¹⁷ (Schéma 95).

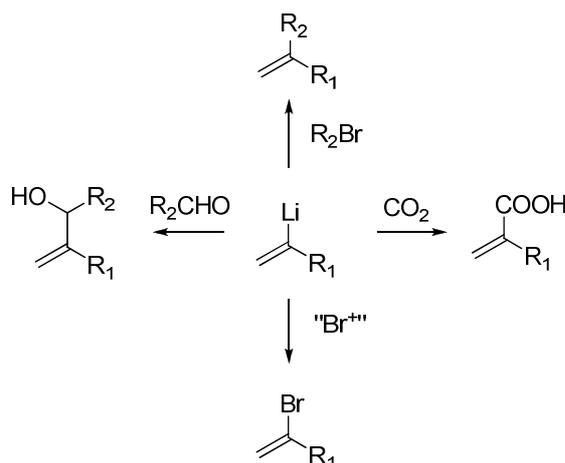


Schéma 95 : Diverses applications à la réaction de Shapiro

Dans un premier temps, un premier équivalent de *tert*-butyllithium à -78°C va déprotoner l'hydrazone. Un deuxième équivalent va ensuite arracher un proton en α de l'hydrazone pour former un dianion reconnaissable à sa couleur rouge sombre. Il est important que cette deuxième déprotonation soit complète, car l'anion vinylique formé est également une base forte capable d'arracher un proton. Il est donc primordial d'évoluer en milieu parfaitement anhydre. Pour cela, il est nécessaire de placer la base lithiée en léger excès. Une remontée en température permet ensuite un réarrangement pour obtenir le vinyllithien, avec dégagement de diazote gazeux. Ce vinyllithien peut enfin réagir avec un aldéhyde pour former un alcool allylique (Schéma 96).

¹¹⁵ Pour une revue sur la réaction de Shapiro, voir:

Chamberlin, A. R.; Bloom, S. H. *Org. React.* **1990**, *39*, 1-83.

¹¹⁶ Shapiro, R. H.; Hornamoan, E. J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2303-2303.

¹¹⁷ Chamberlin, A. R.; Stemke, J. E.; Bonf, F. T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 147-154.

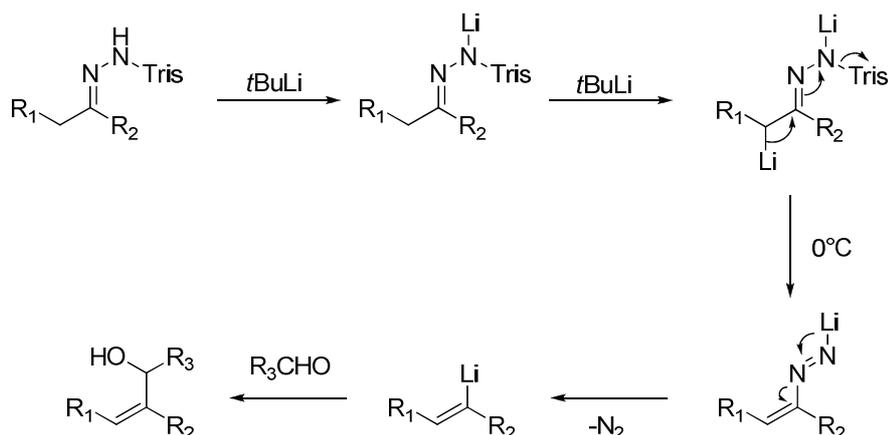
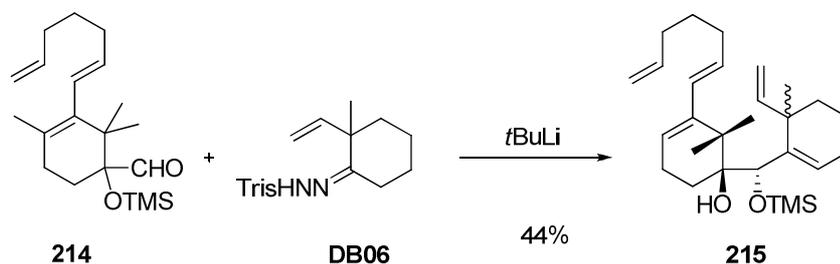


Schéma 96 : Mécanisme de la réaction de Shapiro

Nous avons donc appliqué cette réaction de Shapiro à nos cycles A et C, et nous avons obtenu l'adduit correspondant **215** avec un rendement non-optimisé de 44% sous la forme d'un mélange d'épimères en C8 du fait de l'utilisation de deux partenaires racémiques. De plus, nous n'avons observé la formation que du seul diastéréoisomère *anti* au niveau du diol en C1-C2, avec migration du groupement silylé sur l'oxygène secondaire¹¹⁸ (Schéma 97).

Schéma 97 : Réaction de Shapiro entre l'aldéhyde **214** et l'hydrazone **DB06**

Cette sélectivité pourrait être expliquée par un état de transition de type Cram-chelate dans lequel l'atome de silicium jouerait le rôle d'acide de Lewis et migrerait de façon concomitante sur l'oxygène secondaire¹¹⁹ (Schéma 98). Cette migration a pu être prouvée par traitement de **DB07** par le réactif de Burgess conduisant à un éther de triméthylsilyle secondaire (Schéma 99).

¹¹⁸ La stéréochimie de **215** a été attribuée par analogies RMN avec des composés synthétisés par Benoît Muller et Damien Bourgeois dont les structures ont pu être élucidées par étude des effets nucléaires Overhauser et par diffraction des rayons X.

¹¹⁹ Bourgeois, D.; Maiti, G.; Pancrazi, A.; Prunet, J. *Synlett* **2000**, 323-326.

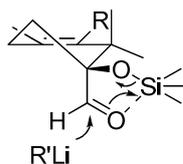


Schéma 98 : Etat de transition Cram-chelate

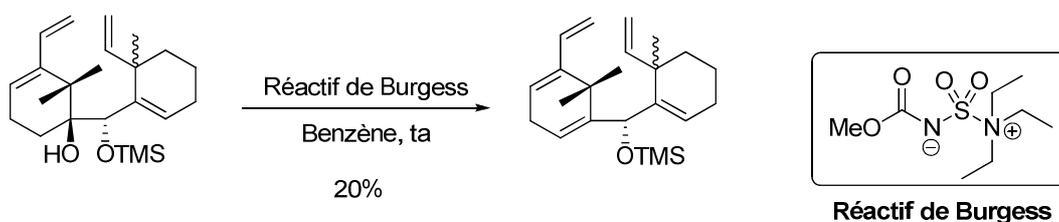
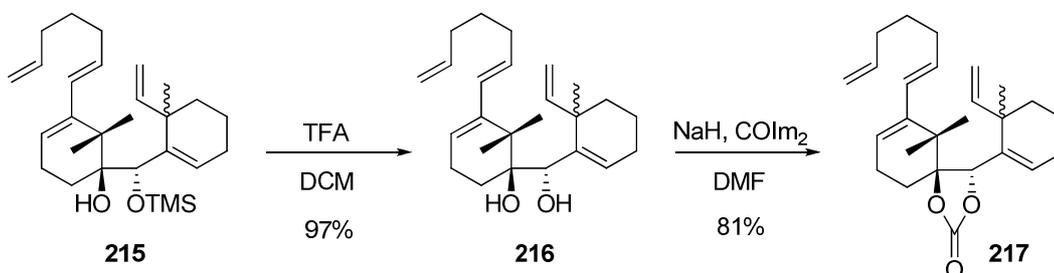


Schéma 99 : Mise en évidence de la migration du triméthylsilyyle

Nous avons ensuite facilement déprotégé l'éther de triméthylsilyle au moyen d'acide trifluoroacétique pour obtenir le diol **216**. Ce diol a enfin pu être protégé en carbonate cyclique **217** par traitement à l'hydrure de sodium et au carbonyle diimidazole avec un rendement de 81% (Schéma 100).


 Schéma 100 : Synthèse du carbonate **217**

Nous sommes donc parvenus à synthétiser un précurseur de métathèse muni d'une chaîne latérale carbonée. Mais en parallèle, nous nous sommes également intéressés à des précurseurs munis d'une chaîne oxygénée.

IV. Synthèse de précurseurs de métathèse munis d'une chaîne oxygénée

1. Mise en place de la chaîne par couplage de Stille

Pour mettre en place la chaîne latérale oxygénée, nous avons décidé dans un premier temps de suivre la même voie que pour la chaîne oxygénée. Nous avons donc soumis l'alcool propargylique à nos conditions d'hydrostannylation. Mais cette fois-ci, le rendement a été assez médiocre, notamment à cause de la formation en parallèle du produit désiré d'un stannane *gem* (Schéma 101).

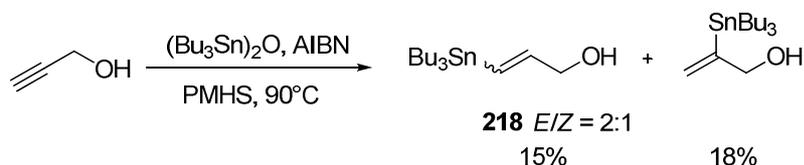


Schéma 101 : Hydrostannylation de l'alcool propargylique

Pour palier ce mauvais résultat, nous avons décidé de protéger l'alcool propargylique par un groupement encombré. Notre choix s'est porté sur un éther de triisopropylsilyle qui a pu être mis en place avec un excellent rendement. L'alcool protégé **219** a ensuite été stannylé avec un rendement de 71% (Schéma 102).

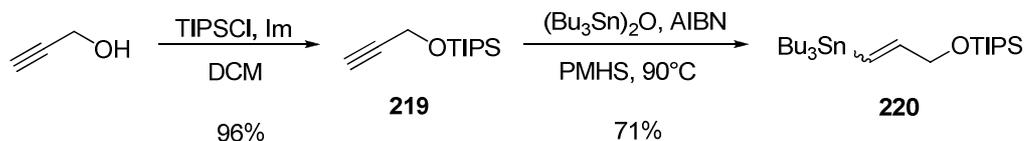


Schéma 102 : Synthèse du stannane **220**

Nous avons alors engagé nos deux stannanes dans un couplage de Stille, et nous avons obtenu des résultats bien différents. En effet, si le couplage avec **220** permet d'obtenir, après déprotection de l'éther silylé, l'alcool **221** avec l'isomère *E* majoritaire, le couplage avec l'alcool libre donne au contraire l'isomère *Z* de façon majoritaire (Schéma 103). Il y a donc eu

isomérisation pendant le couplage de Stille. De telles isomérisations ont fréquemment été décrites¹²⁰, mais le mécanisme n'a jamais pu être clairement identifié.

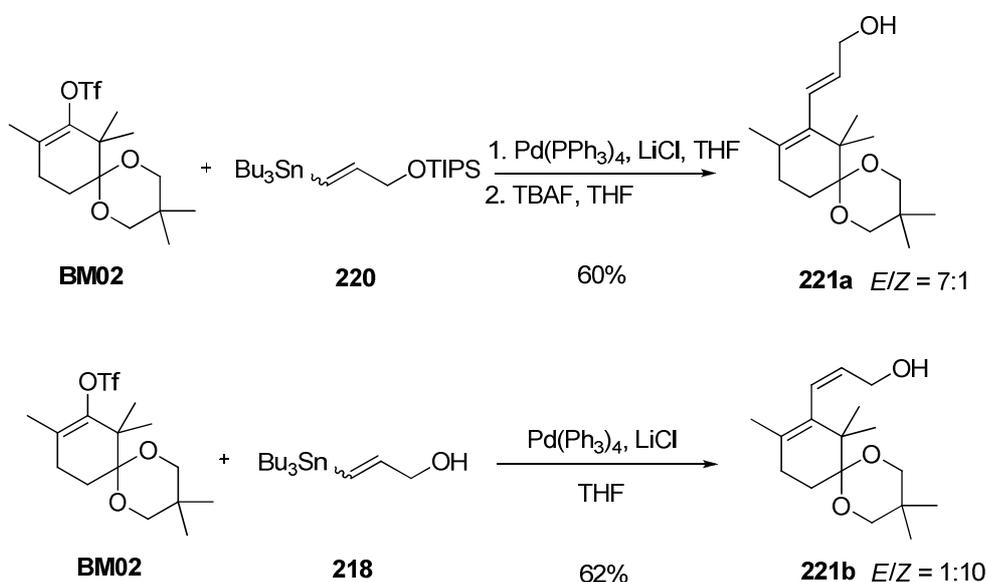


Schéma 103 : Couplages de Stille avec les stannanes **218** et **220**

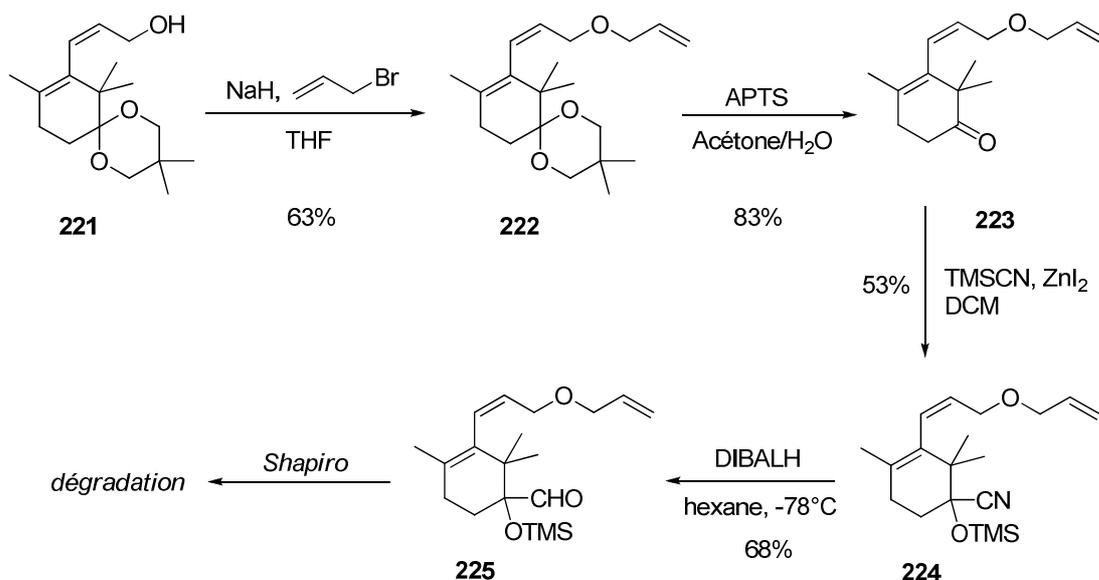
Nous sommes donc parvenus à synthétiser l'alcool **221** sous deux formes différentes. Nous avons continué l'étude en se focalisant sur l'isomère *Z*, car il nous a alors semblé intéressant de tester une configuration de double liaison différente par rapport à celle de la chaîne latérale carbonée.

Nous avons donc continué notre synthèse en terminant la chaîne latérale. Pour cela, nous avons mis en place l'éther allylique en faisant réagir l'alcool **221** avec de l'hydrure de sodium et du bromure d'allyle. Le spirocétal a ensuite été déprotégé, et la cétone obtenue a été convertie en cyanhydrine. Cette dernière a été obtenue avec un mauvais rendement de 53%, sans doute à cause de l'iodure de zinc qui a pu interférer avec l'éther allylique, induisant peut-être une déprotection qui aurait entraîné de la dégradation. La cyanhydrine **224** est ensuite réduite en aldéhyde en utilisant les conditions que nous avons optimisées auparavant. Cet aldéhyde a alors été obtenu avec un bon rendement de 68% (Schéma 104).

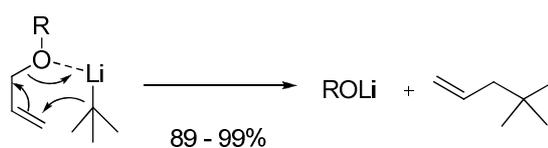
¹²⁰ Stille, J.K.; Groh, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *103*, 813-817.

Pearson, W. H.; Postich, M. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5662-5671.

Maleczka Jr., R. E.; Lavis, J. M.; Clark, D. H.; Gallagher, W. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3655-3658.

Schéma 104 : Synthèse de l'aldéhyde **225**

Une fois l'aldéhyde **225** synthétisé, nous lui avons fait subir la réaction de Shapiro. Mais nous n'avons obtenu que quelques traces de produit de couplage, au milieu de divers produits de dégradation. Cela est sans doute dû à la présence de l'éther allylique. En effet, de tels éthers sont très facilement déprotonables, même à basses températures.¹²¹ L'espèce organométallique formée est alors particulièrement sensible à la présence d'électrophiles. Il a également été montré que le *tert*-butyllithium peut être utilisé pour cliver des éthers allyliques avec de très bons rendements¹²² (Schéma 105).

Schéma 105 : Déprotection d'éthers allyliques par le *tert*-butyllithium

Devant un tel résultat, nous avons décidé qu'il fallait mieux terminer la chaîne latérale après le couplage avec le cycle C. De plus, cette voie avec la double liaison *Z* souffre du rendement de l'hydrostannylation de l'alcool propargylique qui nous oblige à utiliser de grandes quantités d'étain. Nous nous sommes donc tournés vers un couplage nécessitant des composés beaucoup moins toxiques : le couplage de Sonogashira.

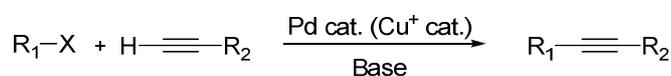
¹²¹ Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, 1.

¹²² Bailey, W. F.; England, M. D.; Mealy, M. J.; Thongsornkleeb, C.; Teng, L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 489-491.

2. Mise en place de la chaîne par couplage de Sonogashira

a. Le couplage de Sonogashira¹²³

A l'instar de la réaction de Stille, le couplage de Sonogashira est très utilisé pour former des liaisons carbone-carbone. Décrite au milieu des années 1970,¹²⁴ cette réaction permet le couplage entre un composé halogéné (ou triflé) et un alcyne terminal, à l'aide d'une base, de palladium et de cuivre (I), même si comme nous le verrons plus tard l'utilisation de cuivre peut être facultative (Schéma 106).



R₁ = aryle, hétéryle, vinyle
 R₂ = aryle, hétéryle, alkenyle, alkyle
 X = I, Br, Cl, OTf

Schéma 106 : Principe du couplage de Sonogashira

Le mécanisme exact du couplage de Sonogashira n'est toujours pas totalement élucidé, mais de nombreuses études ont permis d'éclairer quelque peu ce mécanisme. Il est généralement accepté que le couplage découle de deux cycles catalytiques indépendants, une amine tertiaire faisant office de base. La première étape est une addition oxydante de l'espèce halogénée sur le palladium (0) pour former un complexe carbopalladé. Une transmétallation avec un acétylure de cuivre issu du deuxième cycle catalytique permettrait alors d'obtenir une espèce R₁Pd(-C≡CR₂)L₂ qui, après élimination réductrice, libérerait le produit de couplage et régénérerait le catalyseur. Le second cycle catalytique quant à lui est moins connu. Cependant, l'amine utilisée n'est en général pas assez basique pour déprotoner l'alcyne. Une complexation du cuivre permettrait alors d'activer la liaison carbone-hydrogène, rendant la déprotonation plus facile. Il se formerait alors un acétylure de cuivre qui rentrerait dans le premier cycle catalytique (Schéma 107).

¹²³ Pour une revue récente sur le couplage de Sonogashira, voir: Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.

¹²⁴ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.

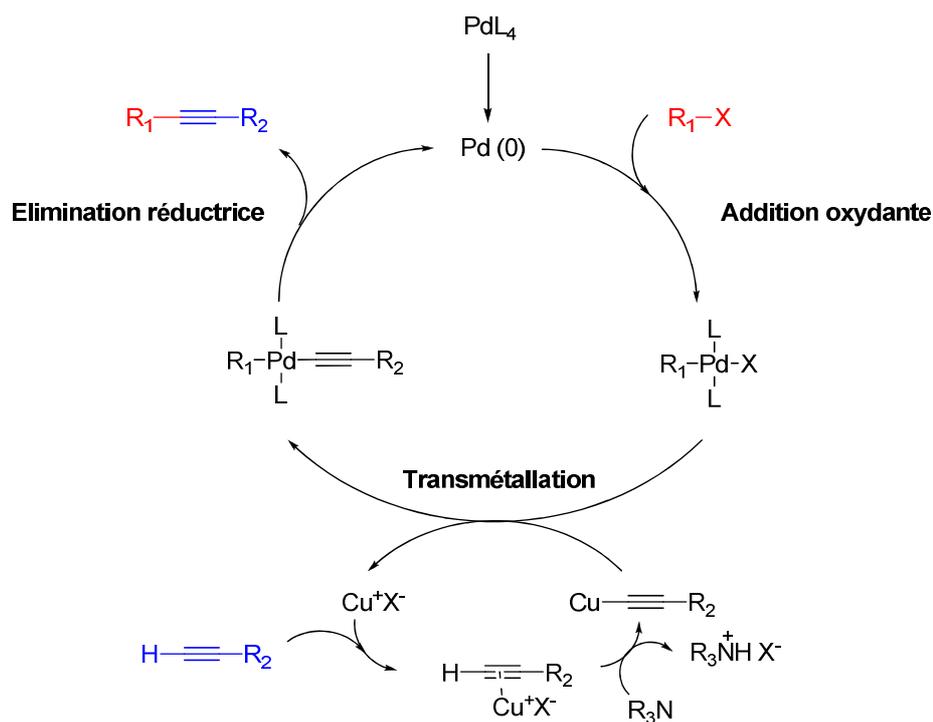


Schéma 107 : Mécanisme du couplage de Sonogashira cupra-catalysé

Nous avons alors tenté un couplage de Sonogashira entre **BM04** et de l'alcool propargylique en utilisant des conditions classiques.¹²⁵ Mais nous n'avons obtenu que des produits de dégradation (Schéma 108).

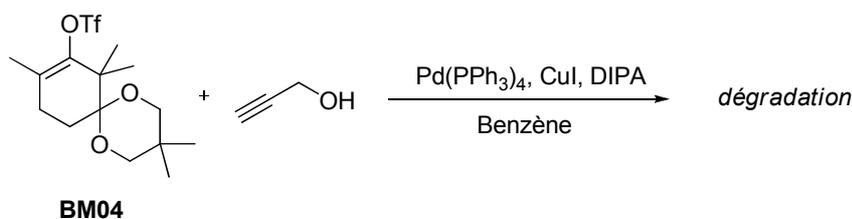


Schéma 108 : Echec du couplage de Sonogashira cupra-catalysé

Devant cet échec, nous nous sommes tournés vers un couplage de Sonogashira sans cuivre (connu aussi sous le nom d'alcynylation de Heck¹²⁶). Cette méthodologie a en effet été utilisée avec succès entre des substrats ressemblant fortement aux nôtres¹²⁷ (Schéma 109).

¹²⁵ Wada, A.; Ieki, Y.; Nakamura, S.; Ito, M. *Synthesis* **2005**, *10*, 1581-1588.

¹²⁶ Dieck, H. A.; Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259-263.

¹²⁷ Vaz, B.; Domínguez, M.; Álvarez, R.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5914-5920.

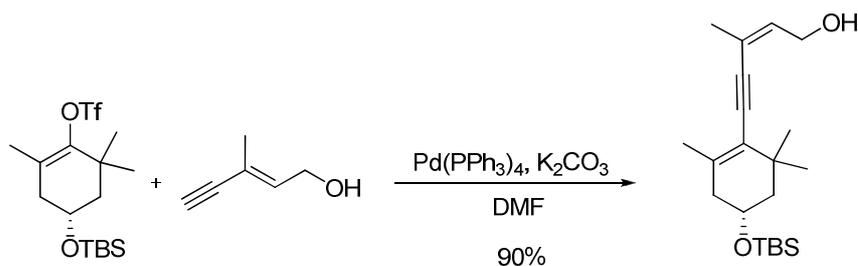


Schéma 109 : Exemple de couplage de Sonogashira sans cuivre

Le mécanisme proposé de ce couplage est assez proche du Sonogashira classique.¹²⁸ Dans un premier temps, une addition oxydante de l'espèce halogénée sur le palladium (0) forme un complexe de palladium (II) qui va ensuite se coordonner sur l'alcyne. Cette coordination rend le proton acétylénique plus acide, et une base peut alors l'arracher pour former un complexe palladium-acétylure. Une élimination réductrice libère enfin le produit de couplage et régénère le catalyseur (Schéma 110).

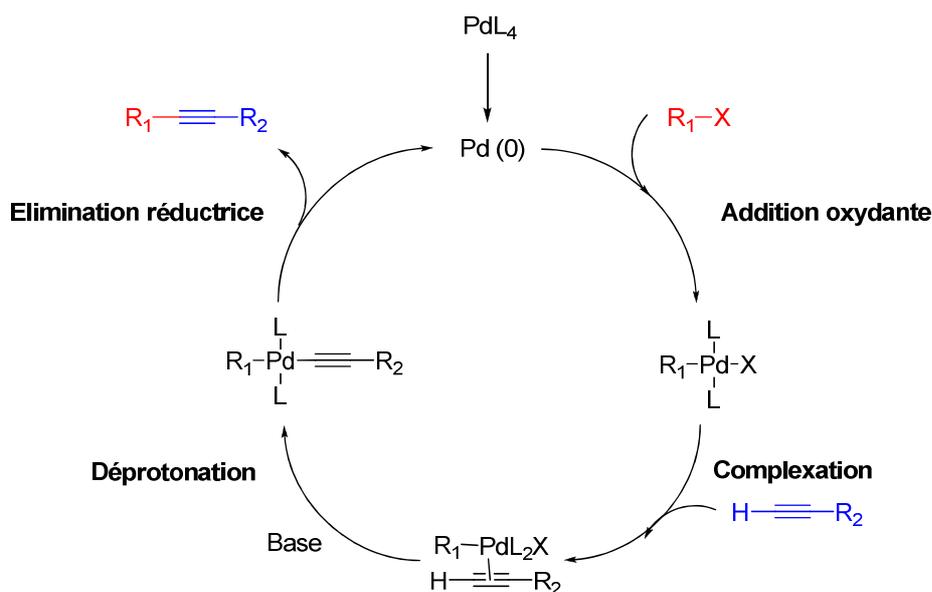
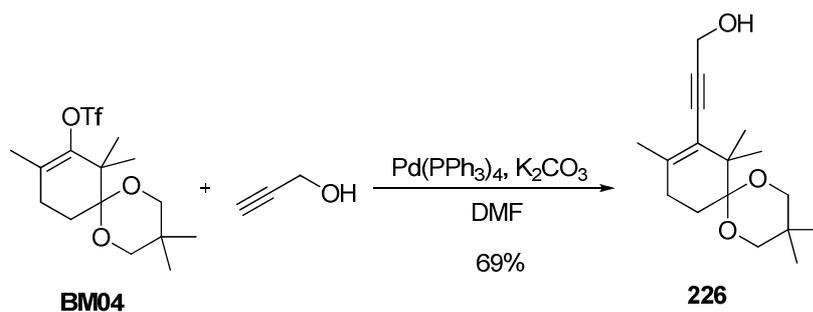


Schéma 110 : Mécanisme du couplage de Sonogashira sans cuivre

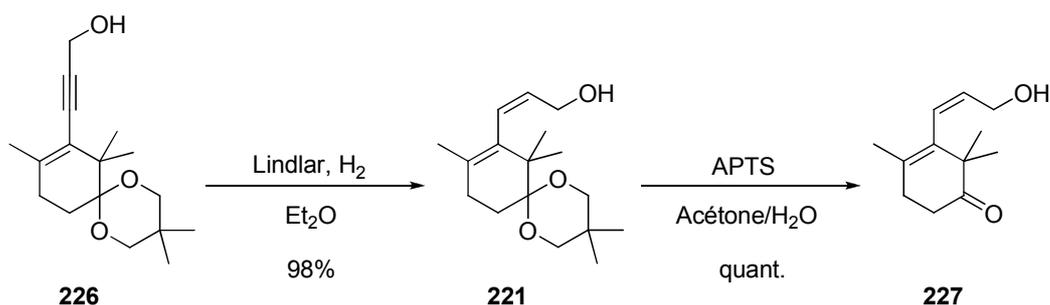
Nous avons donc utilisé ces conditions pour réaliser notre couplage de Sonogashira, et les résultats ont été beaucoup plus concluants. Nous avons en effet isolé le produit de couplage avec un rendement de 69% (Schéma 111).

¹²⁸ Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191-4194.

Schéma 111 : Synthèse de l'alcool **226**

b. Suite de la synthèse

Nous avons poursuivi la synthèse en hydrogénant la triple liaison de **226** en utilisant le catalyseur de Lindlar. Nous avons alors obtenu l'alcool **221** sous la forme du seul isomère *Z* avec un rendement de 98%. Le spirocétal a ensuite été déprotégé avec un rendement quantitatif (Schéma 112).

Schéma 112 : Synthèse de l'alcool **227**

Comme nous l'avons vu, il ne fallait surtout pas mettre en place l'éther allylique à ce niveau, car il ne supporterait pas la réaction de Shapiro. Nous ne pouvions pas non plus laisser l'alcool libre, car il interférerait avec la silylcyanation. Nous l'avons donc protégé en éther de *tert*-butyldiméthylsilyle qui présente l'avantage de pouvoir être clivé en même temps que l'éther de triméthylsilyle plus loin dans la synthèse. La cétone **228** obtenue a ensuite été convertie en la cyanhydrine **229** avec un très bon rendement. Celle-ci a enfin été réduite en l'aldéhyde **230** qui a ensuite pu être utilisé pour une réaction de Shapiro (Schéma 113).

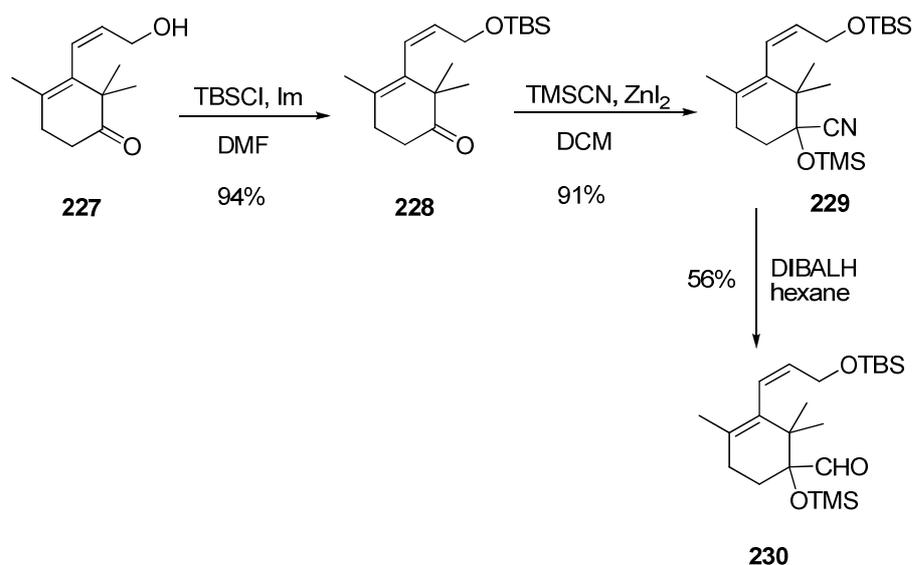


Schéma 113 : Synthèse de l'aldéhyde 230

La réaction de Shapiro entre l'aldéhyde **230** et l'hydrazone **DB06** a permis de synthétiser l'adduit **231** avec un excellent rendement de 88% (Schéma 114). Il est à noter que cette augmentation de rendement par rapport aux autres Shapiro précédemment menées est essentiellement due à un effet d'échelle. Comme nous l'avons déjà expliqué, la réaction de Shapiro est particulièrement sensible à toute trace d'humidité, et il est donc plus facile de la mettre en œuvre sur large échelle, comme cela a été le cas pour cette étape.

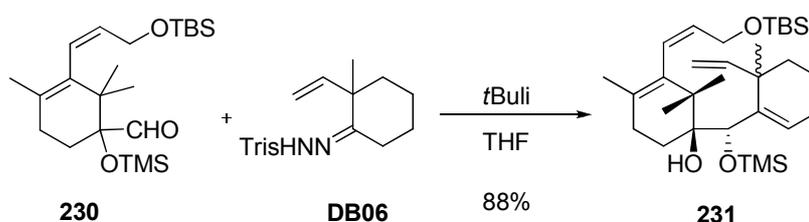


Schéma 114 : Réaction de Shapiro avec l'aldéhyde 230

Le composé **231** a ensuite été déprotégé au moyen de fluorure de tétrabutylammonium pour donner le triol **232**. Puis, nous voulions protéger le diol au niveau des carbones C1 et C2 par un carbonate. Cela a été réalisé grâce à du carbonyle diimidazole, mais l'alcool primaire a également été touché. Le carbamate a alors été quantitativement hydrolysé par l'action d'acide chlorhydrique¹²⁹ pour fournir l'alcool **234**. Celui-ci a enfin été mis en réaction avec du bromure

¹²⁹ Kende, A. S.; Liu, K.; Kaldor, I.; Dorey, G.; Koch, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8258-8270.

d'allyle pour fournir le précurseur de métathèse recherché **235** avec un rendement de 83% (Schéma 115).

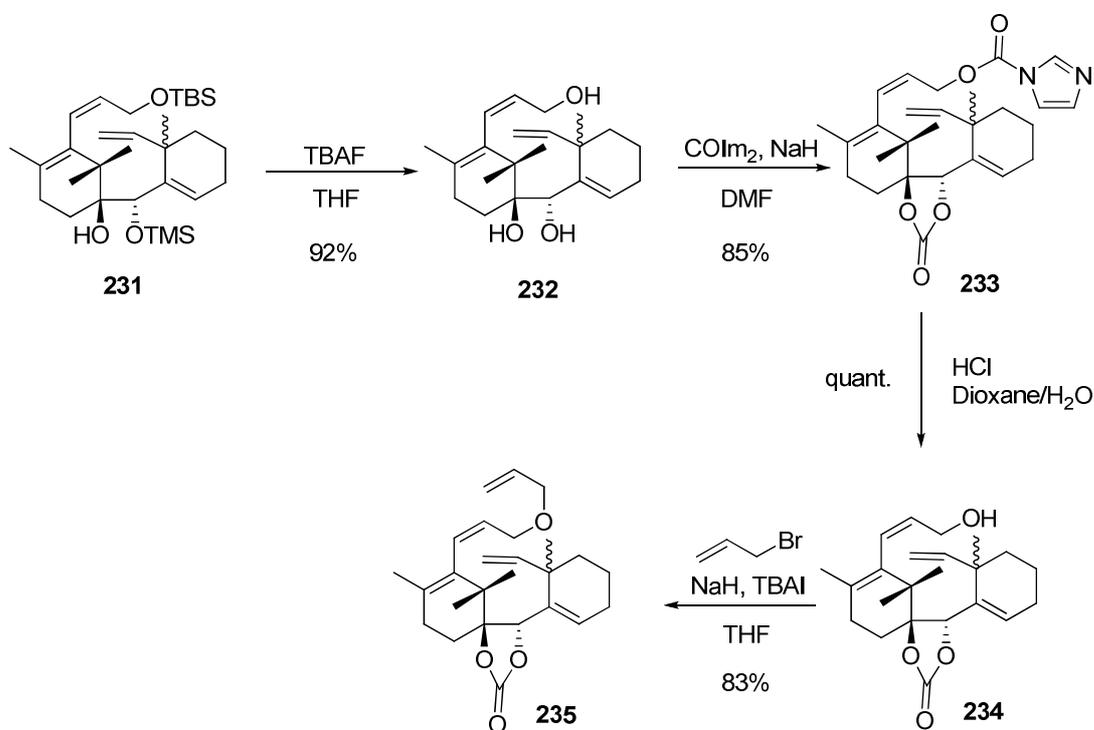


Schéma 115 : Synthèse du composé **235**

Nous sommes donc parvenus à synthétiser plusieurs précurseurs de métathèse, que nous avons ensuite pu tester.

V. Essais de métathèse

1. Précurseurs à chaîne carbonée

Nous avons commencé par tester le carbonate **217** en métathèse. Nous avons mené celle-ci en présence de catalyseur de Grubbs de deuxième génération au reflux du dichlorométhane, et en milieu particulièrement dilué pour éviter la formation de dimères. Mais nous n'avons obtenu majoritairement qu'un dimère (Schéma 116).

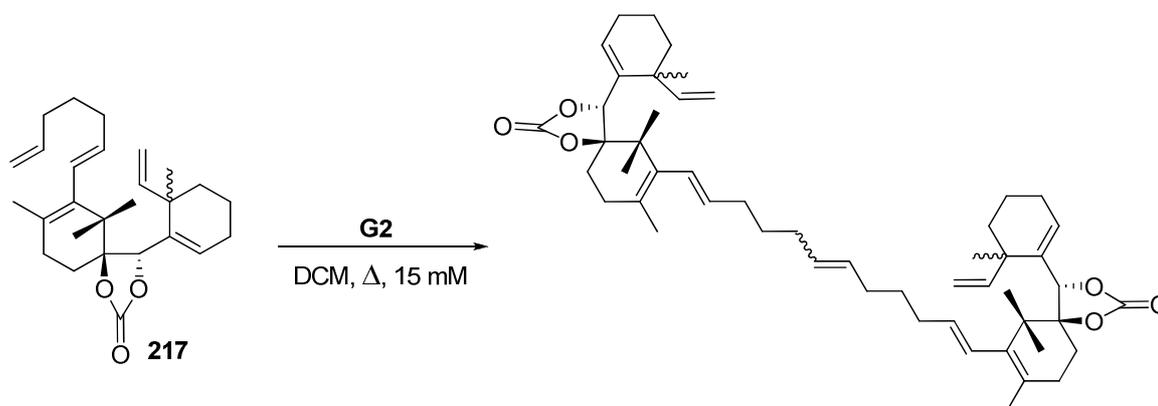


Schéma 116 : Premier essai de métathèse avec **217**

L'absence en RMN des protons oléfiniques terminaux de la chaîne laisse en effet à penser à la formation de dimères, mais cela n'a pu être montré par analyse de la masse des produits obtenus (Schéma 117).

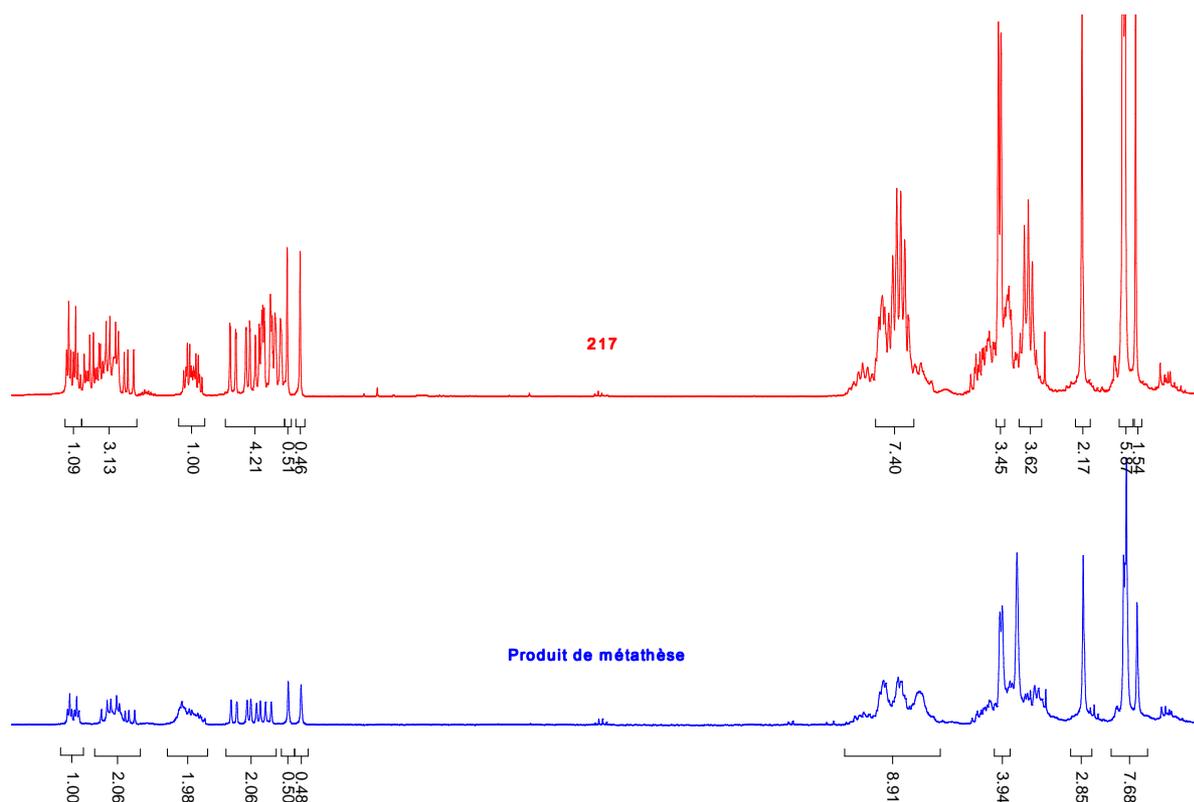


Schéma 117 : Comparaison entre départ et arrivée

Nous nous sommes alors placés à une concentration encore inférieure pour limiter encore plus la formation de dimère, et nous avons utilisé le toluène comme solvant pour pouvoir effectuer la réaction à plus haute température afin de faciliter le relais. Mais cette fois encore, seul le dimère a été obtenu (Schéma 118).

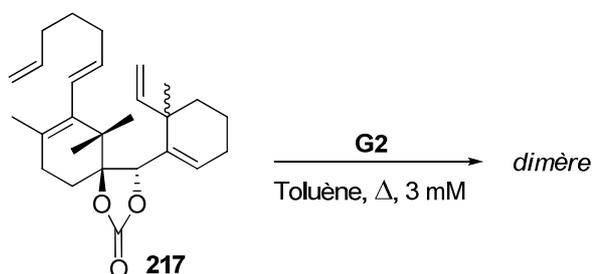


Schéma 118 : Deuxième essais de métathèse

Face à ces résultats, nous avons utilisé le composé **215** pour la métathèse. En effet, avec un groupe protecteur non cyclique, la structure du substrat serait moins rigide, ce qui pourrait influencer sur une éventuelle cyclisation. Nous n'avons malheureusement pas été en mesure d'identifier les produits obtenus (Schéma 119).

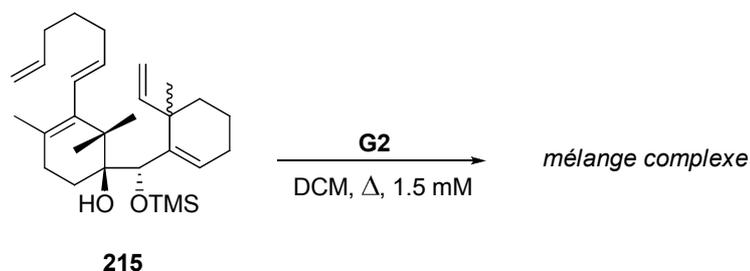


Schéma 119 : Essais de métathèse avec **215**

Nos tentatives de métathèse relais avec des précurseurs à chaîne carbonée se sont donc révélées infructueuses. Nous nous sommes alors tournés vers le substrat oxygéné.

2. Précurseur à chaîne oxygénée

Nous avons donc testé **235** en métathèse. Mais une fois encore, nous n'avons pas été en mesure d'identifier un produit de métathèse relais (Schéma 120).

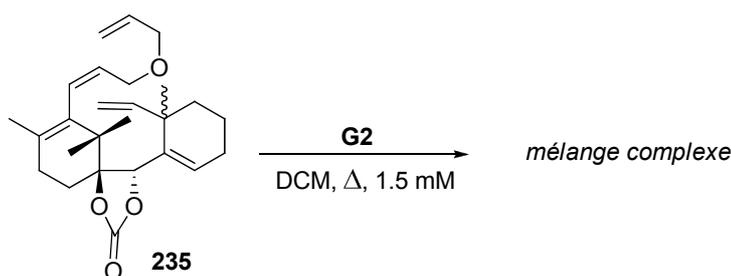


Schéma 120 : Essais de métathèse avec **235**

Nous avons donc essayé de modifier le groupe protecteur du diol, toujours dans le but d'augmenter les degrés de liberté du substrat.

Dans un premier temps, nous avons tenté de transformer le carbonate en benzoate, comme cela a été fait par exemple par Danishefsky (Schéma 120).

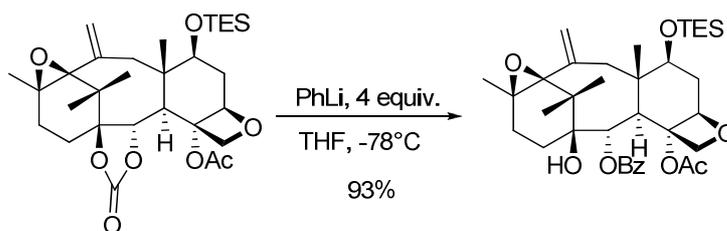
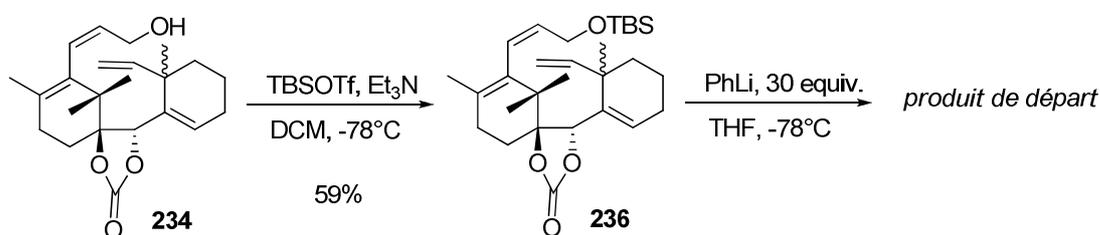


Schéma 121 : Benzoylation par Danishefsky

L'alcool **234** a alors été protégé en éther de *tert*-butyltriméthylsilyle, et nous avons ensuite essayé d'ouvrir le carbonate. Mais dans notre cas, même l'utilisation de trente équivalents de phényllithium ne nous a laissé que le produit de départ inchangé (Schéma 121).

Schéma 122 : Echec de la benzoylation de **235**

Nous avons ensuite essayé d'hydrolyser le carbonate pour obtenir le diol correspondant. Un traitement de **235** à l'acide chlorhydrique dilué nous a laissé le produit de départ inchangé. En revanche, un traitement basique, même assez doux, ne nous a mené qu'à des produits de dégradation (Schéma 123).

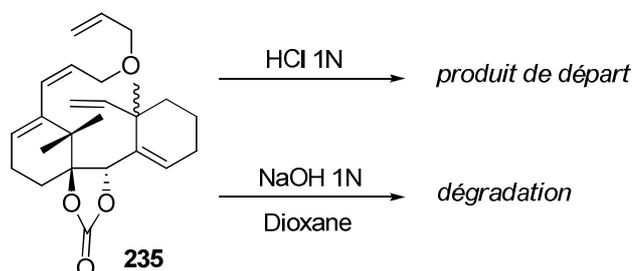


Schéma 123 : Echec de l'hydrolyse du carbonate

Nous avons mené une dernière tentative pour obtenir ce même diol. En partant du triol **232**, nous avons essayé de monoprotéger l'alcool primaire, a priori plus réactif, par du bromure d'allyle. Mais une fois encore, nous n'avons obtenu qu'un mélange complexe de composés, sûrement issus d'une protection non sélective (Schéma 124).

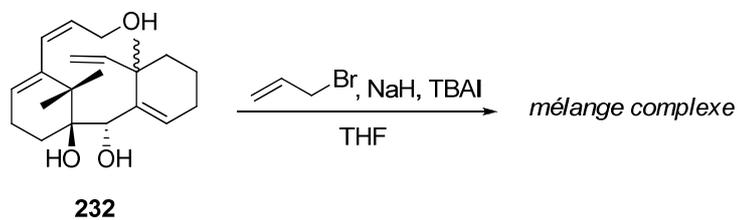


Schéma 124 : Echec de la monoprotection de **232**

VI. Conclusion et perspectives

Nous sommes donc parvenus à synthétiser des précurseurs de métathèse relais cyclisante munis d'une chaîne latérale carbonée et oxygénée. Ces précurseurs ont été obtenus à partir d'un vinyl triflate par des couplages de Stille et de Sonogashira.

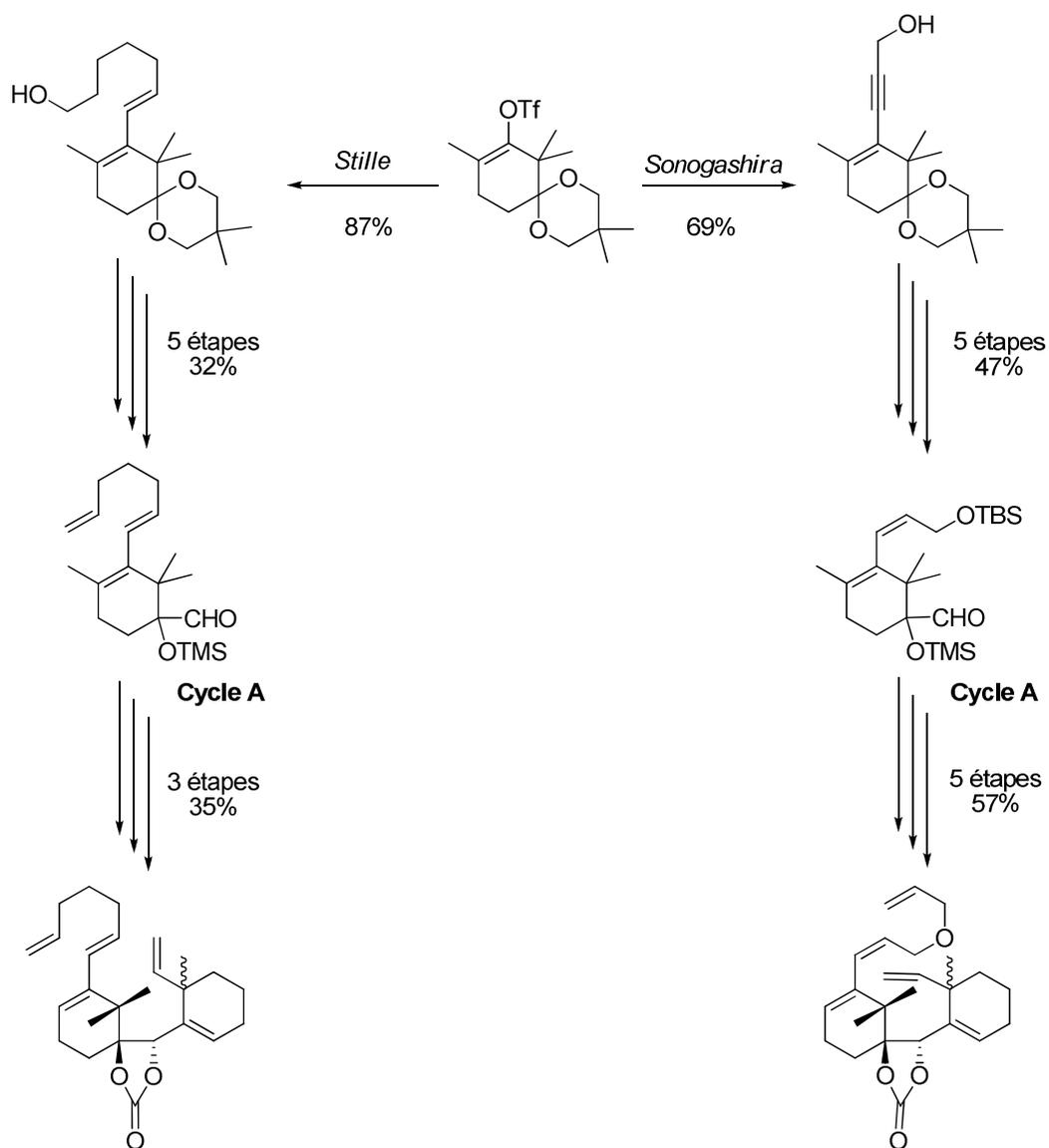


Schéma 125 : Synthèse de précurseurs de métathèse

Mais les essais de métathèse relais cyclisante se sont révélés infructueux quelque soit la chaîne latérale utilisée. L'ouverture du carbonate en série carbonée n'a pas non plus permis la cyclisation du cycle B.

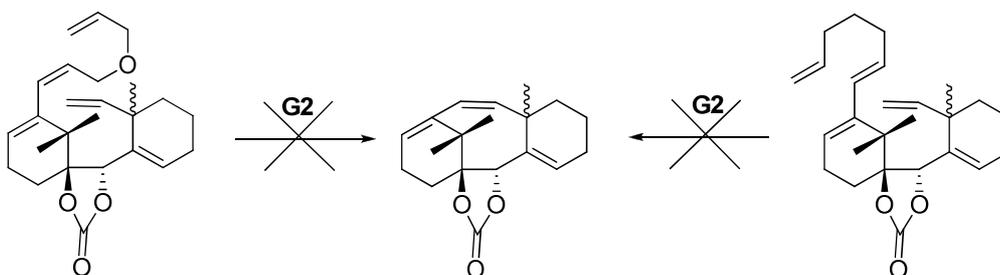


Schéma 126 : Echec des métathèses

Cependant, il resterait plusieurs pistes à suivre avant d'avoir fait le tour de cette voie :

➤ Groupe protecteur non cyclique en série oxygénée

Lors de nos tentatives de protection du triol **232** en carbonate, nous avons sans le vouloir réussi à protéger uniquement l'alcool primaire en carbamate par action du carbonyle diimidazole dans le tétrahydrofurane. Il suffirait ensuite de protéger sélectivement l'alcool secondaire¹³⁰, d'hydrolyser le carbamate, et de protéger l'alcool primaire obtenu par du bromure d'allyle pour obtenir le substrat désiré.

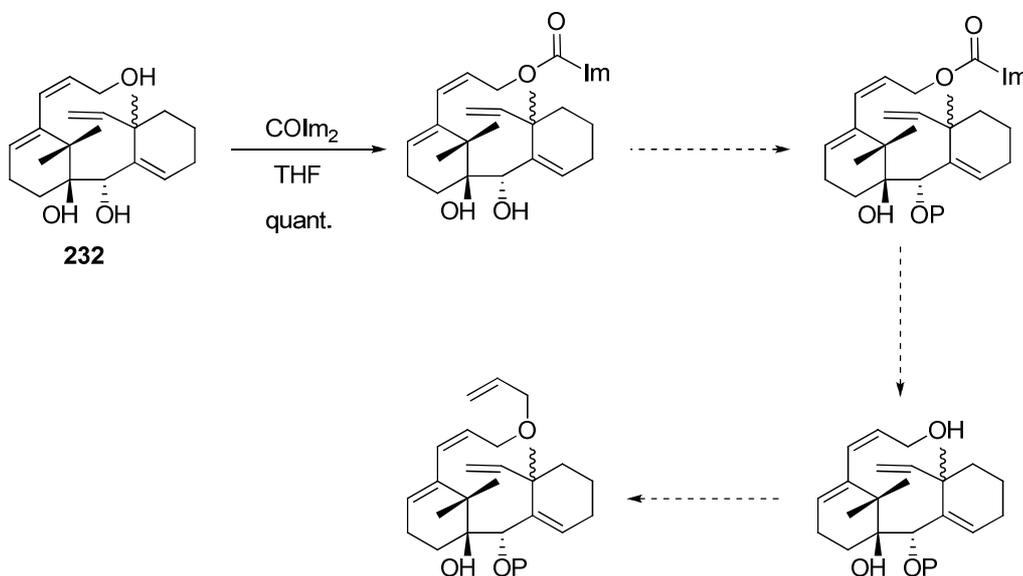


Schéma 127 : Mise en place d'un groupe protecteur non cyclique

¹³⁰ Comme nous le verrons dans le chapitre suivant, Damien Bourgeois est parvenu à protéger sélectivement l'alcool secondaire grâce à du trifluorométhanesulfonate de triéthylsilyle.

➤ Etude des autres configurations

Pour chaque série, nous n'avons testé qu'une seule configuration au niveau de la double liaison. Il serait donc intéressant de synthétiser des substrats munis de l'autre configuration.

Pour la série oxygénée, nous avons déjà synthétisé la double liaison *E* par couplage de Stille entre le vinyl triflate **BM02** et le stannane **220**. Une synthèse similaire permettrait ensuite d'obtenir un substrat de métathèse muni de la liaison *E*.

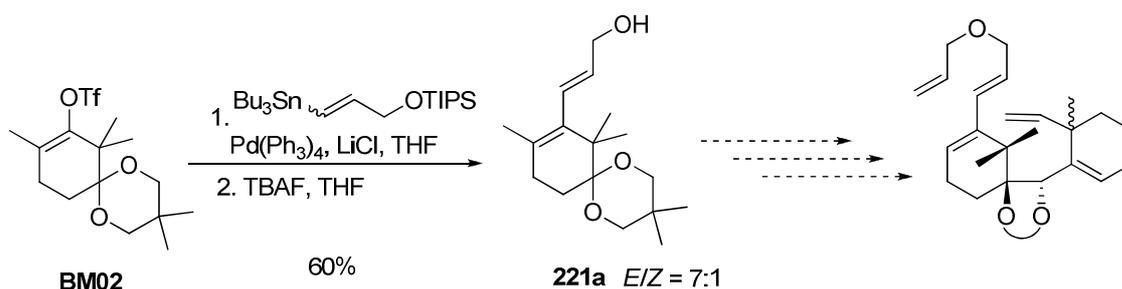


Schéma 128 : Voie de synthèse d'un substrat oxygéné *E*

Pour ce qui est de la série carbonée, la double liaison *Z* pourrait être obtenue par un couplage de Sonogashira entre le vinyl triflate **BM02** et l'alcool **207**, suivi d'une hydrogénation de la triple liaison. Une séquence réactionnelle identique permettrait alors de synthétiser le substrat *Z*.

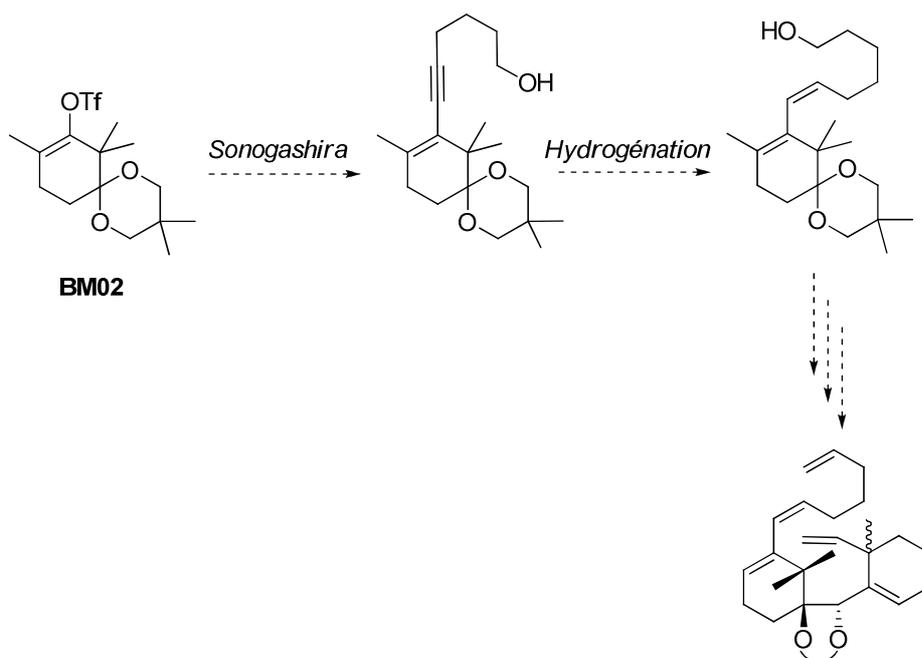


Schéma 129 : Voie de synthèse d'un substrat carboné E

➤ Substitution de la chaîne carbonée

La métathèse avec le composé **217** a conduit à un produit de dimérisation, ce qui montre que le relais a du mal à se faire. Pour l'aider, on pourrait imaginer de substituer la chaîne latérale par un groupement *gem*-diméthyle, ce qui permettrait de profiter d'un effet Thorpe-Ingold qui rapprocherait les deux doubles liaisons, facilitant alors la métathèse relais.

Il faudrait donc synthétiser un nouvel alcyne précurseur de la chaîne latérale. Pour cela, on pourrait utiliser un bromo-alcool décrit dans la littérature¹³¹. L'alcool pourrait être protégé, puis le brome pourrait être substitué par de l'acétylure de lithium pour obtenir l'alcyne désiré.

Cette chaîne pourrait ensuite être rattachée soit par couplage de Stille, soit par couplage de Sonogashira afin d'obtenir des substrats de métathèse *E* ou *Z* (Schéma 130).

¹³¹ Anderson, R. J.; Ashwell, S.; Dixon, R. M.; Golding, B. T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1990**, 1, 90-92.

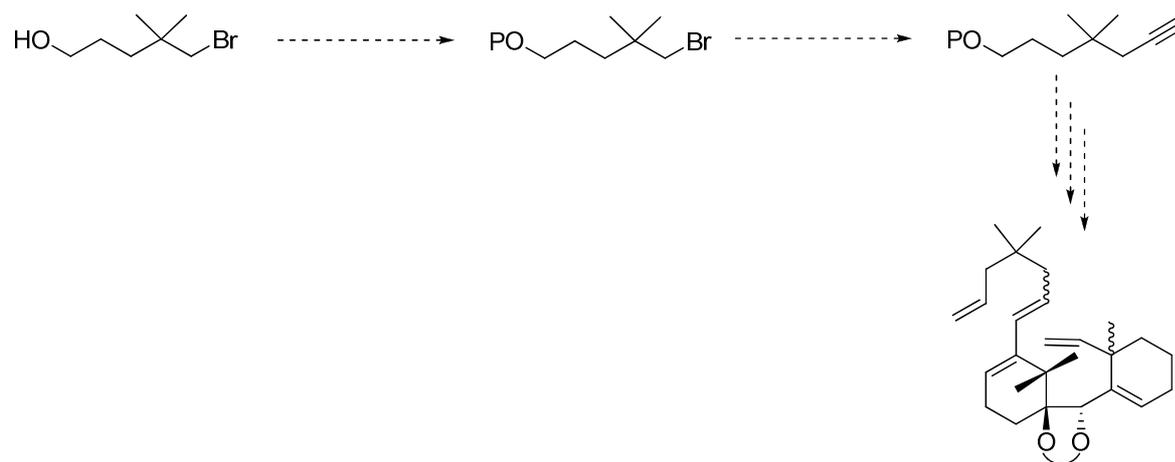


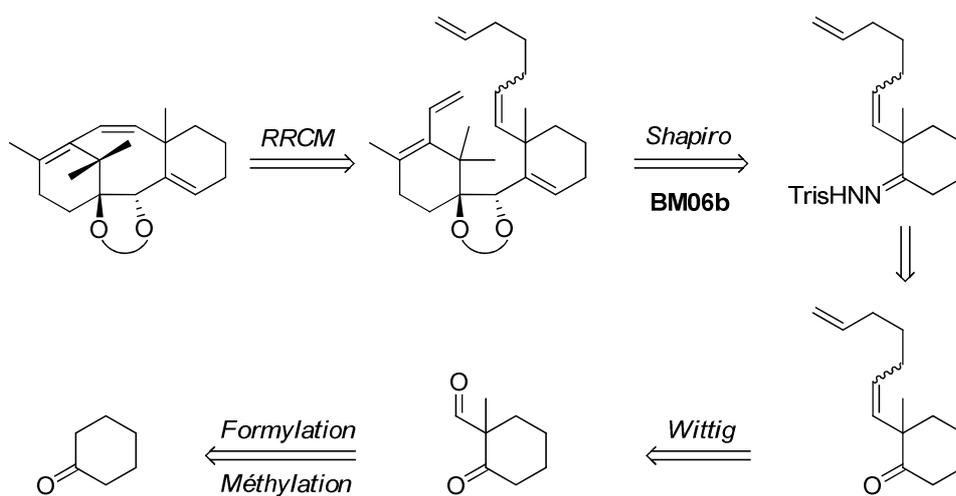
Schéma 130 : Voie de synthèse pour une chaîne *gem*-diméthylée

➤ Chaîne latérale en C9

Une autre possibilité serait de non plus mettre en place la chaîne relais en C10, mais en C9. Cela permettrait de former le premier carbène au niveau de la double liaison néopentylique, là où il ne se formait pas auparavant.

Pour obtenir le précurseur de métathèse nécessaire, il faudrait tout d'abord synthétiser un nouveau cycle C muni de la chaîne latérale. Pour cela, il serait possible de formyler dans un premier temps de la cyclohexanone avant de méthyler le β -cétoaldéhyde obtenu.¹³² Une réaction de Wittig sélective au niveau de l'aldéhyde permettrait ensuite de mettre en place la chaîne latérale désirée. La cétone ainsi obtenue pourrait ensuite être transformé en l'hydrazone correspondante qui serait enfin couplée avec l'aldéhyde **BM06b** pour obtenir un précurseur de métathèse relais cyclisante.

¹³² Tsuboi, S.; Ono, T.; Takeda, A. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2007-2014.



Rétrosynthèse pour une chaîne relais en C9

Chapitre III

Synthèse du tricycle ABC par métathèse tandem ène-yne-ène

Devant le relatif échec de notre approche par métathèse relais cyclisante, nous avons poursuivi une autre voie développée au laboratoire. Celle-ci consiste en la fermeture du cycle B par métathèse au niveau des carbones C10 et C11. Cette voie a déjà fait l'objet de deux thèses, par Stéphanie Schiltz¹³³ et Cong Ma.¹³⁴

I. Travaux précédemment effectués au laboratoire

1. Retour sur les travaux de Damien Bourgeois

Après l'échec de sa fermeture du cycle B, Damien Bourgeois s'est tourné vers une approche moins convergente. Il a décidé de fermer le cycle B avant le cycle A. Après la métathèse, une oxydation allylique permettrait d'obtenir une cétone en C11, et une aldolisation-crotonisation pourrait alors fermer le cycle A (Schéma 131).

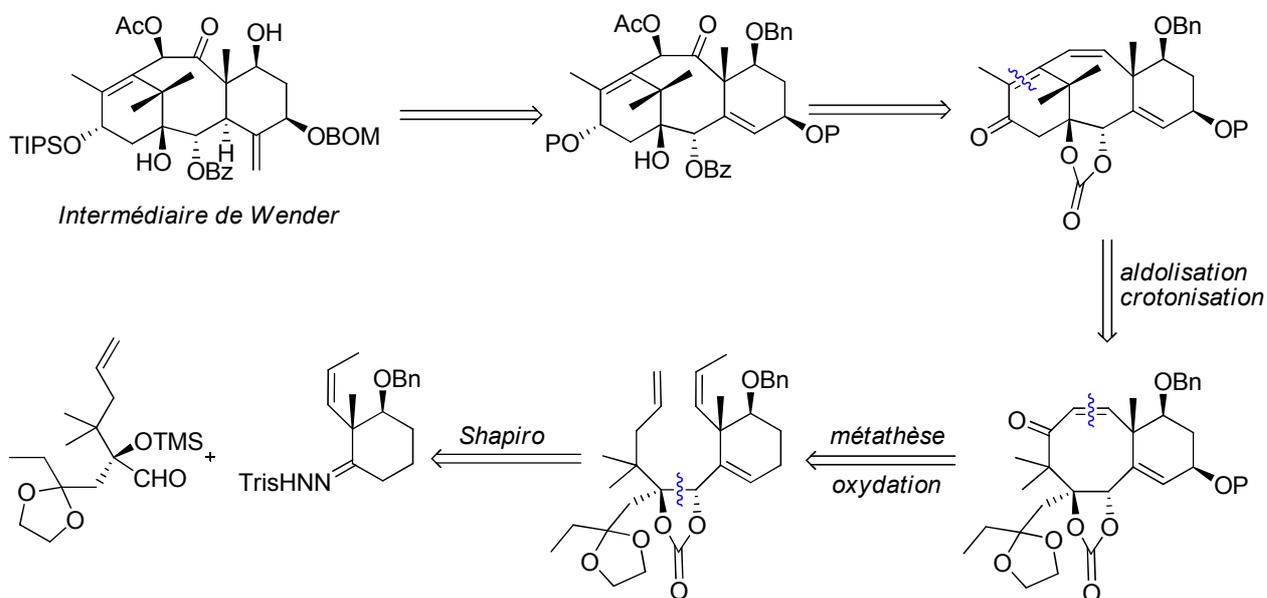


Schéma 131 : Rétrosynthèse semi-convergente

Damien Bourgeois a dans un premier temps testé la métathèse sur un triène modèle. Il a commencé par ajouter du butyllithium sur le 2,2-diméthylpent-4-ène commercial, suivi d'une oxydation au réactif de Jones pour obtenir la cétone **DB12**. Celle-ci a ensuite été cyanylée, et la

¹³³ Schiltz, S. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, 2005.

¹³⁴ Ma, C. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, 2008.

cyanhydrine **DB12** obtenue a été réduite en l'aldéhyde **DB13**. Cet aldéhyde a ensuite été mis en jeu dans une réaction de Shapiro avec l'hydrazone **DB06**. Après déprotection de l'éther de triméthysyle, le diol **DB14** a été obtenu avec un bon rendement (Schéma 132).

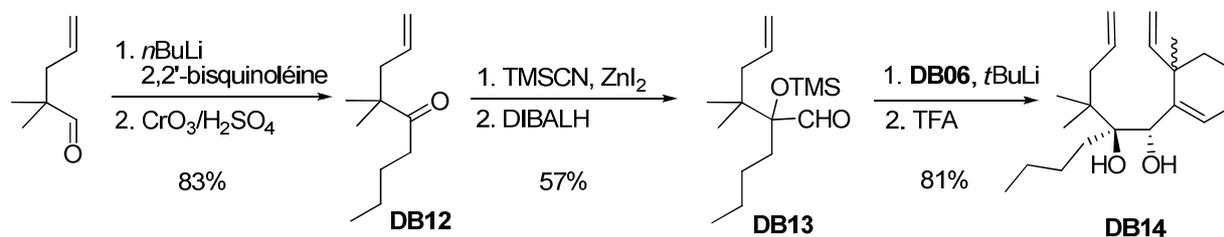


Schéma 132 : Synthèse du diol **DB14**

Pour tester la métathèse cyclisante, plusieurs précurseurs ont ensuite été synthétisés en protégeant le diol par différents groupements (Schéma 133).

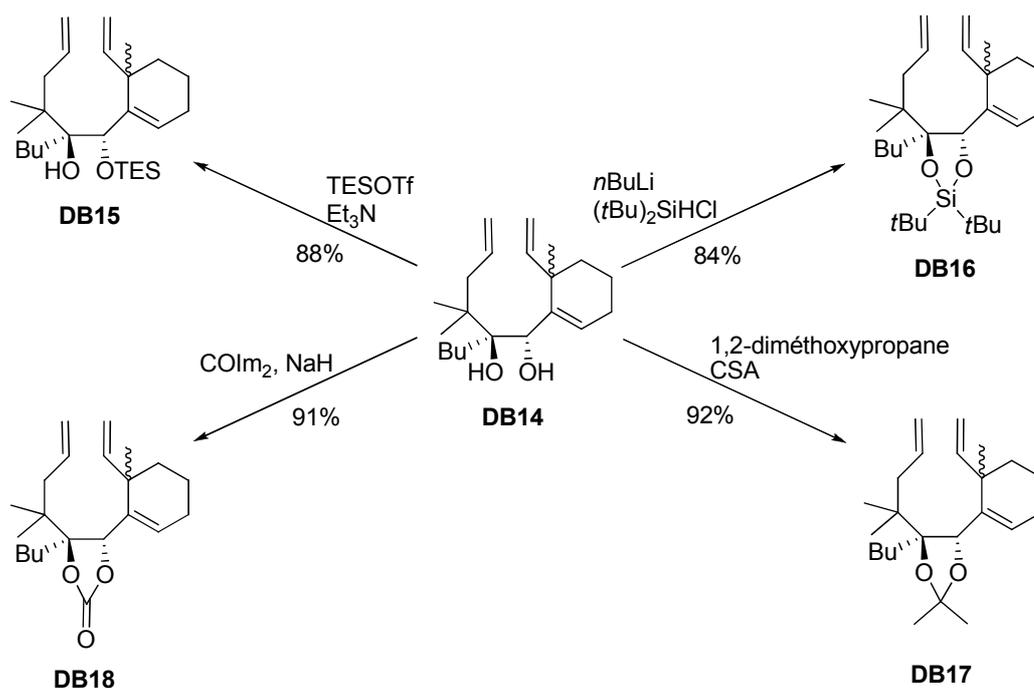


Schéma 133 : Synthèse de différents précurseurs de métathèse

Ces différents substrats ont ensuite été testés en métathèse. Le diol monoprotégé **DB15** a tout d'abord été testé. Avec le catalyseur de Grubbs de première génération, seul un isomère cyclise pour former le bicycle attendu ainsi qu'un produit chez lequel la double liaison a migré en C10-C11. Ce dernier est en effet thermodynamiquement plus stable ($\Delta G^\circ \approx 3 \text{ kcal.M}^{-1}$). Mais pour chacun de ces produits le rendement est extrêmement modeste. Curieusement,

lorsque le catalyseur de Nolan est utilisé, c'est l'autre isomère qui cyclise, toujours avec un rendement assez faible (Schéma 134). Cette différence de comportement n'a pu être expliquée.¹³⁵

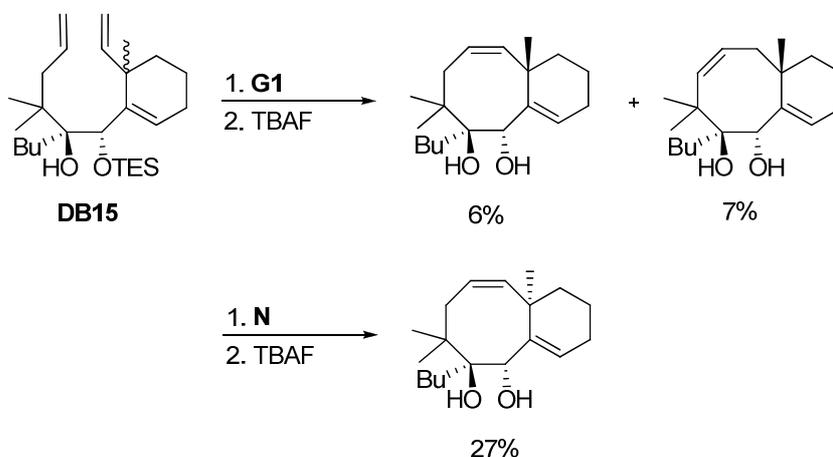


Schéma 134 : Métathèse avec le diol monoprotégé **DB15**

En revanche, les résultats se sont révélés bien meilleurs avec le silylène **DB16** et l'acétonide **DB17**. Ceux-ci cyclisent en effet avec de très bons rendements, que ce soit avec le catalyseur de Schrock ou celui de Nolan. Le catalyseur de Grubbs de première génération n'a en revanche donné aucun résultat (Schéma 135).

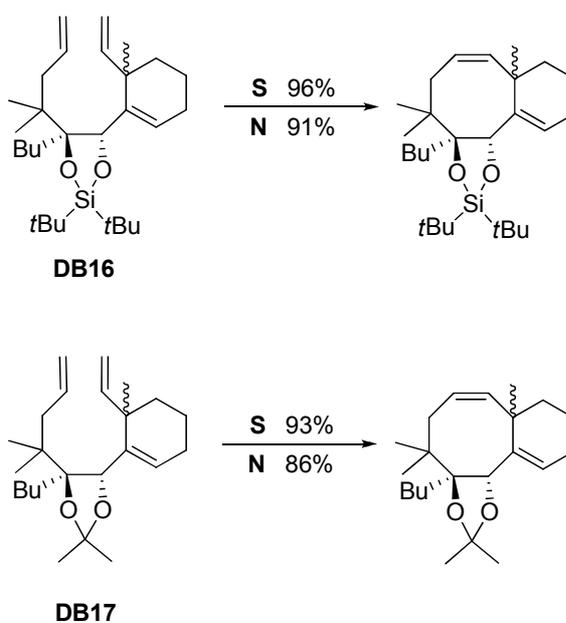


Schéma 135 : Métathèses avec le silylène **DB16** et l'acétonide **DB17**

¹³⁵ Bourgeois, D.; Mahuteau, J.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. *Synthesis* **2000**, 869-882.

Avec le carbonate **DB18**, en présence du catalyseur de Grubbs de première génération ou de celui de Schrock, seul un isomère cyclise. Mais le cycle B ainsi constitué s'est révélé être de géométrie *trans*. C'est le premier exemple de formation d'un cyclooctène *trans* par métathèse cyclisante.¹³⁶ La réaction de **DB18** avec le catalyseur de Nolan a en revanche conduit au cyclooctène *cis*. Ce catalyseur a de surcroît été efficace pour isomériser la double liaison *trans* en présence de bis-allyl éther (Schéma 136).

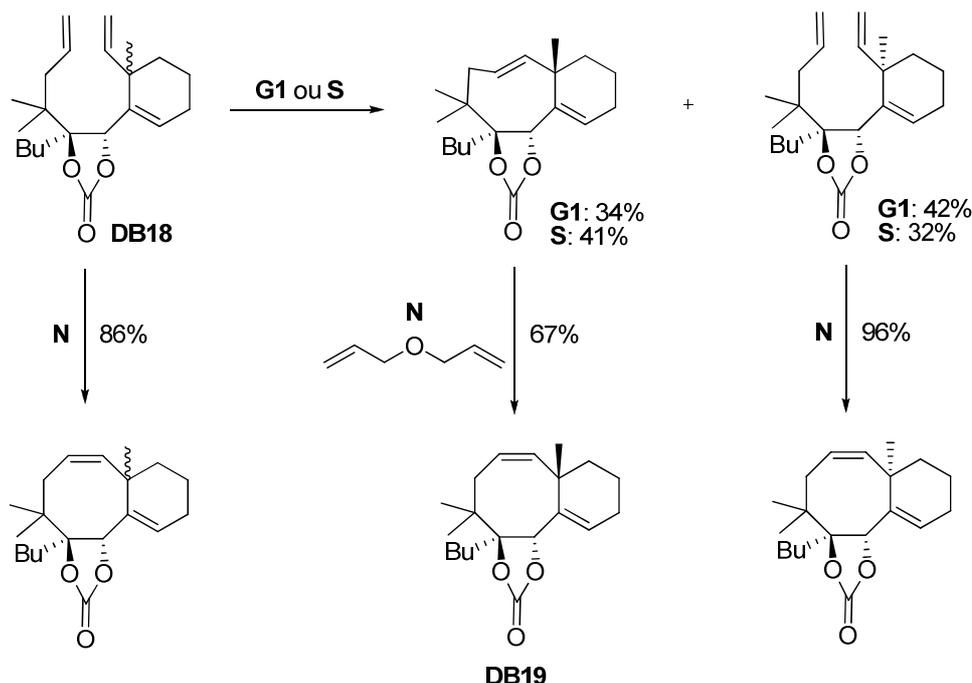


Schéma 136 : Métathèses avec le carbonate **DB18**

Le bicyclic **DB19** ainsi obtenu a ensuite été sujet à une oxydation au dioxyde de sélénium afin d'introduire les fonctions oxygénées en C5 et C11. L'oxydation en C11 s'est malheureusement révélée impossible, sans doute du fait d'une gêne stérique du *gem*-diméthyle (Schéma 137).

¹³⁶ Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Ricard, L.; Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 37, 725-728.

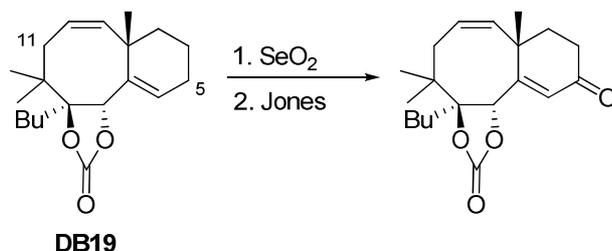


Schéma 137 : Oxydation en C5

Mais pour installer l'oxygène en C11, il serait possible de tirer parti de la plus grande stabilité du bicyclic muni de la double liaison en C10-C11. Le bicyclic **DB19** a ainsi pu être isomérisé avec du chlorure de rhodium (III). Une dihydroxylation, une monoprotection du diol suivie d'une oxydation permettrait alors de mettre en place la cétone nécessaire à l'annélation du cycle A (Schéma 138).

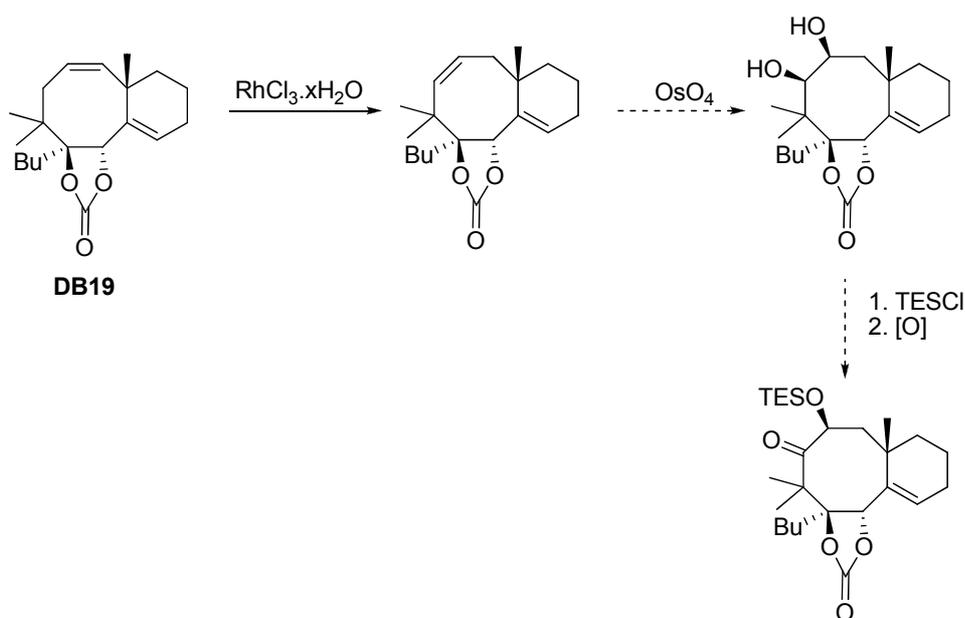


Schéma 138 : Fonctionnalisation possible en C11

Il existerait néanmoins une alternative à cette voie : utiliser la métathèse cyclisante pour former directement la double liaison en C10-C11.

Cette nouvelle voie permettrait alors d'accéder à un intermédiaire décrit par Holton. Le cycle A serait fermé par une aldolisation-crotonisation. Le cycle B quant à lui serait fermé par une nouvelle métathèse cyclisante. Le précurseur de métathèse serait enfin obtenu par une réaction de Shapiro entre un nouveau cycle C et un nouvel aldéhyde préfigurant le cycle A (Schéma 139).

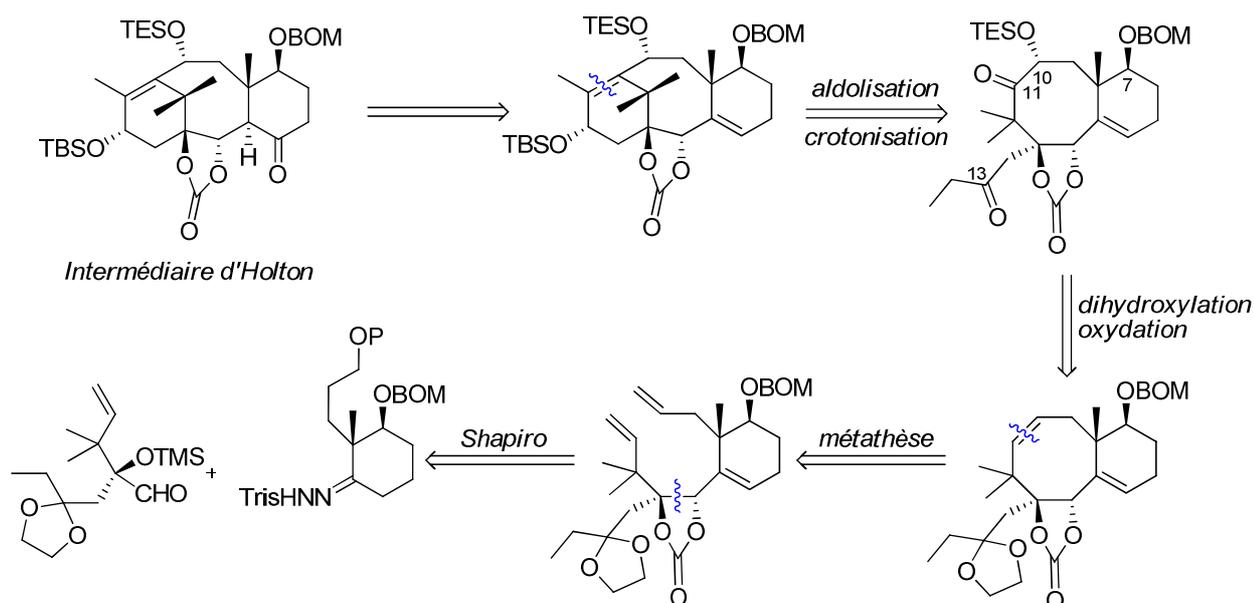


Schéma 139 : Rétrosynthèse pour une fermeture C10-C11

2. Travaux de Stéphanie Schiltz

Au cours de sa thèse, Stéphanie Schiltz a surtout testé la faisabilité de la métathèse cyclisante entre les carbones C10 et C11. Pour cela, elle a utilisé un modèle racémique dépourvu des fonctions oxygénées en C7 et en C13. Il lui a alors fallu synthétiser de nouveaux précurseurs pour les cycles A et C.

Pour synthétiser le fragment A, le valéraldéhyde a été mis en réaction avec du 1-bromo-méthylbut-2-ène et du zinc dans les conditions de Barbier¹³⁷ pour donner l'alcool homoallylique **SS01** qui a facilement été oxydé par l'acide iodoxybenzoïque en la cétone **SS02**. Une cyanation a ensuite permis d'obtenir la cyanhydrine **SS03** qui a enfin été réduite pour fournir l'aldéhyde **SS04**, précurseur du cycle A (Schéma 140).

¹³⁷ Coqueret, X.; Bourelle-Wargnier, F.; Chucho, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910-912.

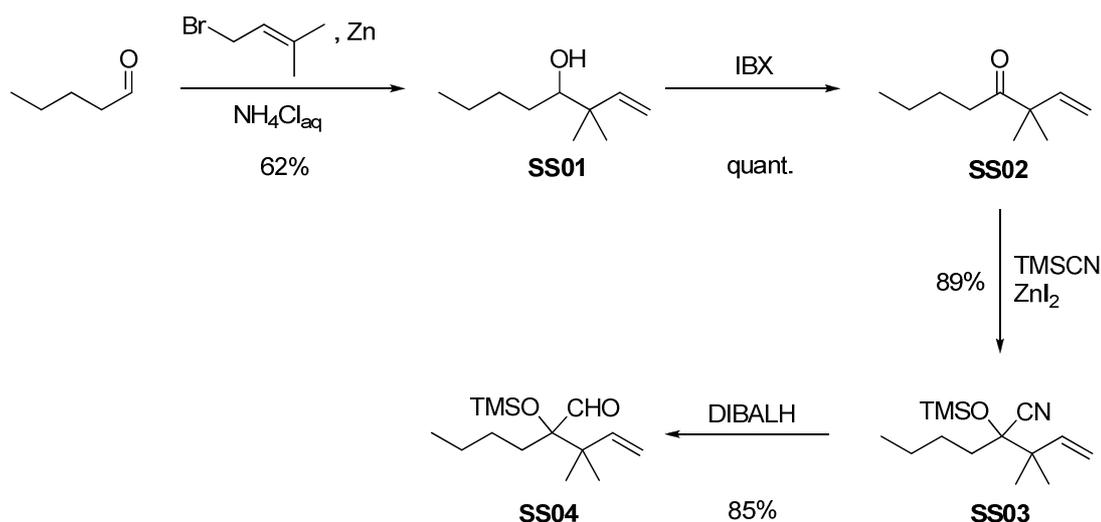
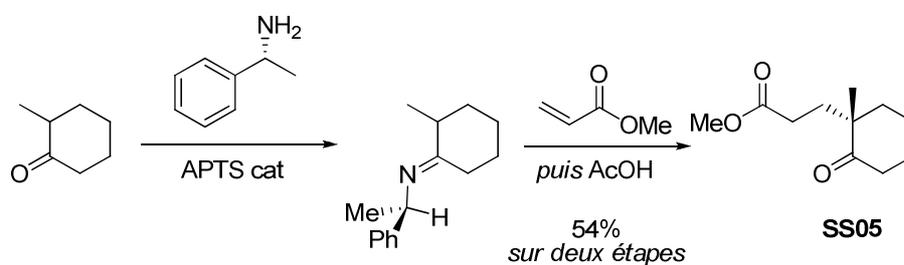


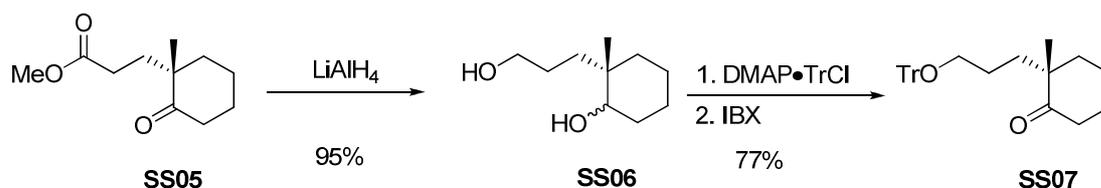
Schéma 140 : Synthèse du précurseur du cycle A

Le cycle C quant à lui a pu être synthétisé en utilisant une méthodologie mise au point par d'Angelo.¹³⁸ La 2-méthylcyclohexanone est dans un premier temps transformée en une imine chirale par réaction avec la (*R*)-méthylbenzylamine. Celle-ci s'additionne ensuite sur l'acrylate de méthyle via l'énamine correspondante suivant un mécanisme de type Michael. Une hydrolyse acide permet ensuite de récupérer la cétone énantiopure **SS05** (Schéma 141).

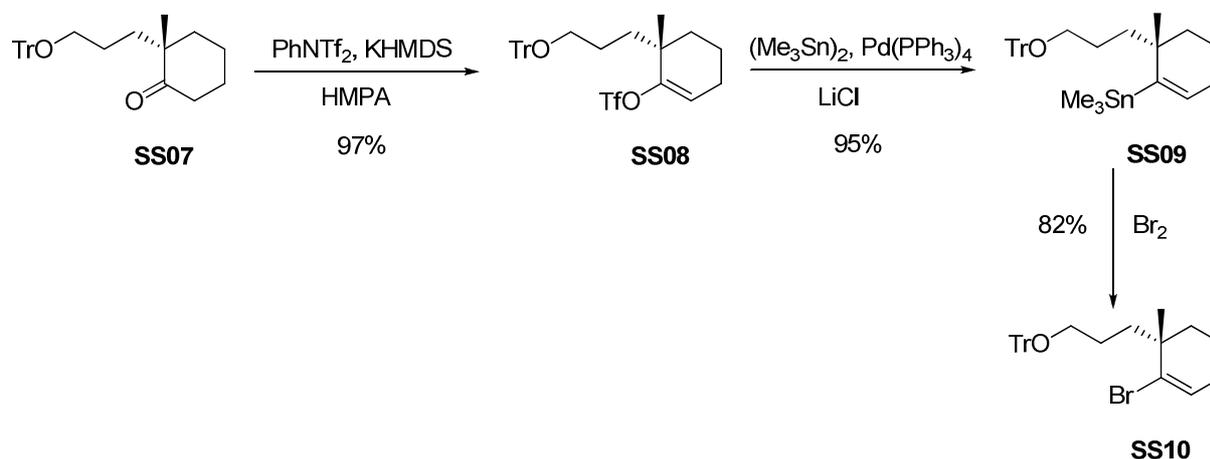
Schéma 141 : Synthèse de la cétone **SS05**

Le composé **SS05** est ensuite réduit par du tétrahydroaluminat de lithium pour donner le diol **SS06**. L'alcool primaire est alors protégé par un groupement trityle, et une oxydation à l'acide iodoxybenzoïque permet de régénérer la cétone (Schéma 142).

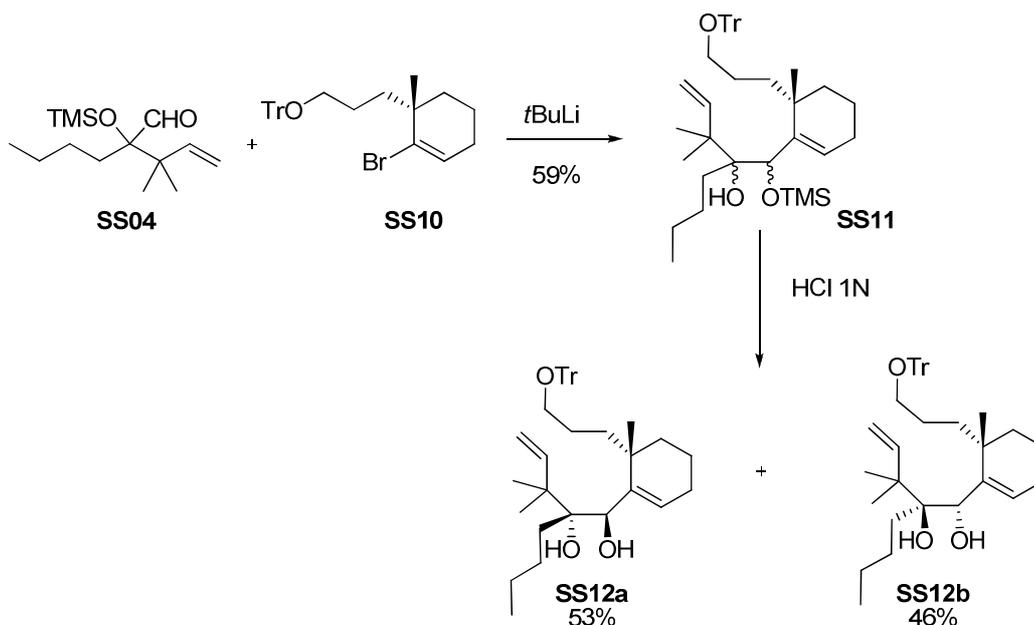
¹³⁸ d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 459-505.
Cavé, C.; Desmaële, D.; d'Angelo, J.; Riche, C.; Chiaroni, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4361-4368.

Schéma 142 : Synthèse de la cétone **SS07**

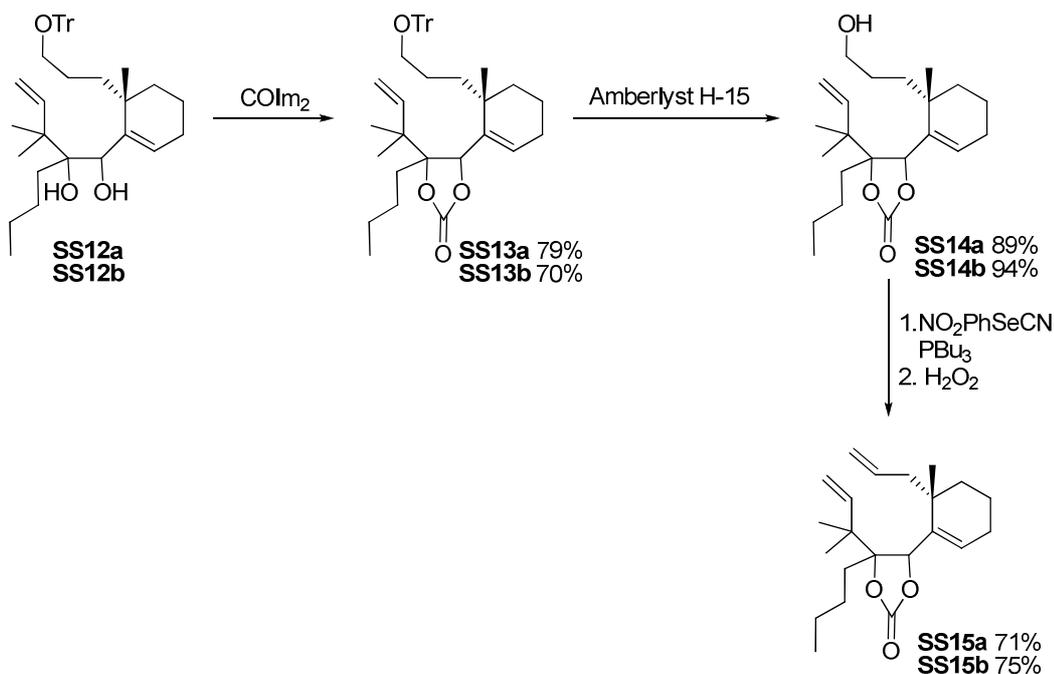
La réaction de Shapiro étant à cette époque difficilement reproductible, une autre stratégie a été mise en place. La cétone **SS07** a dans un premier temps été transformée en vinyltriflate, puis un couplage de Stille avec l'hexaméthyl-distannane a permis d'obtenir le vinylstannane **SS09**. Le vinyl bromé **SS10** a ensuite pu être synthétisé par un échange étain-brome (Schéma 143).

Schéma 143 : Synthèse du vinyl bromé **SS10**

Ce vinyl bromé a ensuite pu être couplé à l'aldéhyde **SS04** par l'action de *tert*-butyllithium pour former l'adduit **SS11** sous la forme d'un mélange 1:1 d'épimères avec un rendement de 59%. Un traitement acide conduit aux deux diols **SS12a** et **SS12b**, séparables par chromatographie (Schéma 144). Des analyses par diffraction des rayons X ont montré que le composé **SS12b** présente la stéréochimie requise pour le taxol.


 Schéma 144 : Synthèse des diols **SS12a/b**

Ces deux diols ont ensuite été transformés séparément en précurseurs de métathèse. Pour cela, ils ont tout d'abord été protégés en carbonate au moyen de carbonyle diimidazole. Les groupements trityle ont ensuite été hydrolysés par l'emploi d'Amberlyst H-15 pour fournir les alcools **SS14a** et **SS14b**. Les alcools ont enfin été éliminés par une réaction de Grieco pour obtenir les triènes **SS15a** et **SS15b** (Schéma 145).


 Schéma 145 : Synthèse des triènes **SS15a/b**

Ces précurseurs ont été engagés dans une réaction de métathèse. Lorsque l'isomère **SS15a**, qui présente la mauvaise stéréochimie par rapport au taxol, a été mis en réaction avec le catalyseur de Grubbs de deuxième génération, aucun produit de cyclisation n'a pu être observé (Schéma 146).

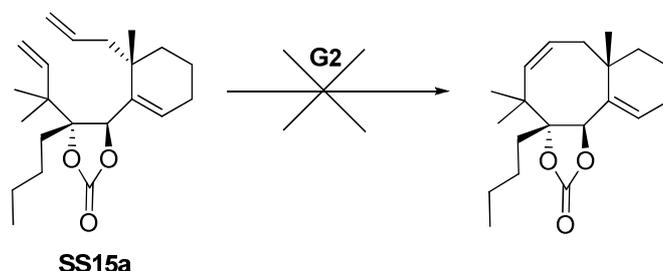
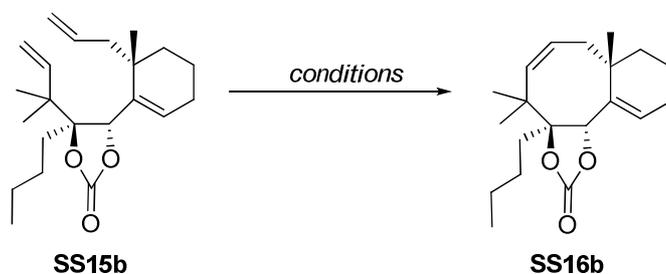


Schéma 146 : Echec de la métathèse avec **SS15a**

En revanche, en faisant réagir l'autre isomère **SS15b** avec 30% de catalyseur de Grubbs de première génération pendant plusieurs jours dans le 1,2-dichloroéthane, celui-ci a cyclisé pour fournir le bicyclic **SS16b** sous la forme du seul isomère *Z* avec un rendement de 65%. L'utilisation de catalyseur de Grubbs de deuxième génération ou de catalyseur de Nolan conduit également au produit de cyclisation, mais avec des temps de réaction raccourcis (Tableau 2).



<i>Catalyseur</i>	<i>Quantité</i>	<i>Solvant</i>	<i>Température</i>	<i>Durée</i>	<i>Rendement</i>
G1	30 mol%	DCE	20°C	5j	65%
G2	10 mol%	DCE	80°C	1h	69%
N	5 mol%	DCE	80°C	1h	72%

Tableau 2 : Métathèse avec **SS15b**

Ces premiers résultats de métathèse cyclisante entre les carbones C10 et C11 s'étant révélés fructueux, Cong Ma a continué ces travaux pour pouvoir les appliquer aux fragments A et C nécessaires à la synthèse du taxol.

3. Travaux de Cong Ma

a. Optimisation de la métathèse¹³⁹

Cong Ma a tout d'abord essayé d'améliorer la cyclisation. Pour cela, il a étudié l'influence de différents groupes protecteurs du diol. Mais avant cela, il a opté pour une réaction de Shapiro pour coupler le fragment A et le cycle C.¹⁴⁰ Il a donc transformé la cétone **SS07** en hydrazone, puis effectué la réaction de Shapiro pour obtenir l'adduit **SS11** avec un rendement de 80% (Schéma 147).

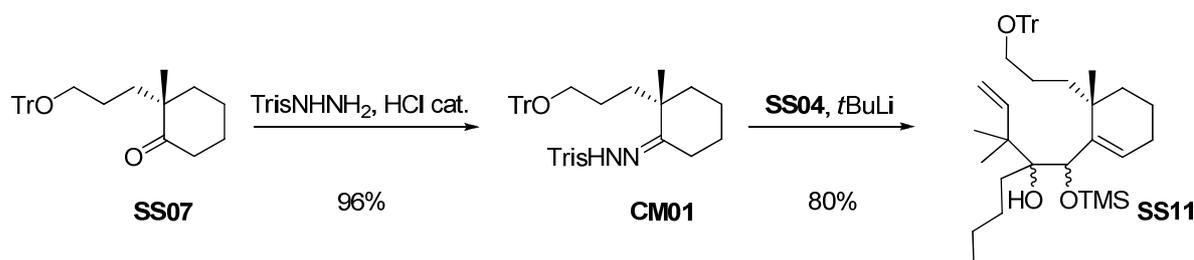


Schéma 147 : Synthèse de **SS11** par réaction de Shapiro

Les groupements trityles de **SS12a** et **SS12b** ont ensuite été déprotégés par de l'Amberlyst H-15 pour former les triols **CM02a** et **CM02b**. A partir de ceux-ci, il a été possible de former les triènes **CM03a** et **CM03b** en protégeant le diol par un acétonide, ainsi que les triènes **CM04a** et **CM04b** en éliminant directement l'alcool primaire. Il est à noter que pour ces composés, il a été nécessaire d'utiliser du molybdate d'ammonium pour la réaction de Grieco afin d'empêcher une oxydation de la double liaison C3-C4. Les carbonates **SS15a** et **SS15b** ont également été ouverts par du phényllithium pour obtenir les benzoates **CM05a** et **CM05b** (Schéma 148).

¹³⁹ Ces résultats, et ceux de Stéphanie Schiltz sont présentés dans la publication suivante : Ma, C.; Schiltz, S.; Le Goff, X. F.; Prunet, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7314-7323.

¹⁴⁰ Cong Ma est en effet parvenu à rendre la réaction de Shapiro parfaitement reproductible.

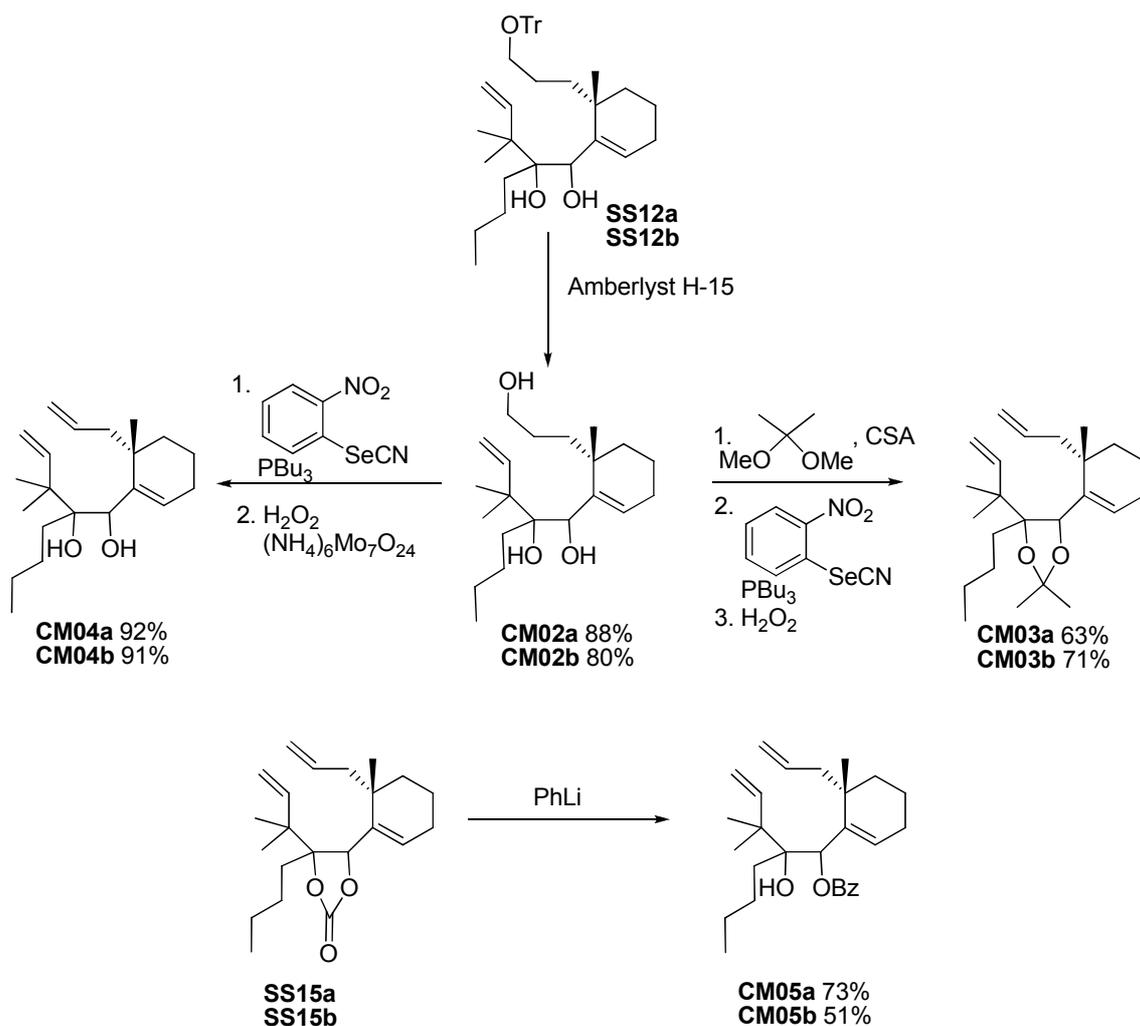
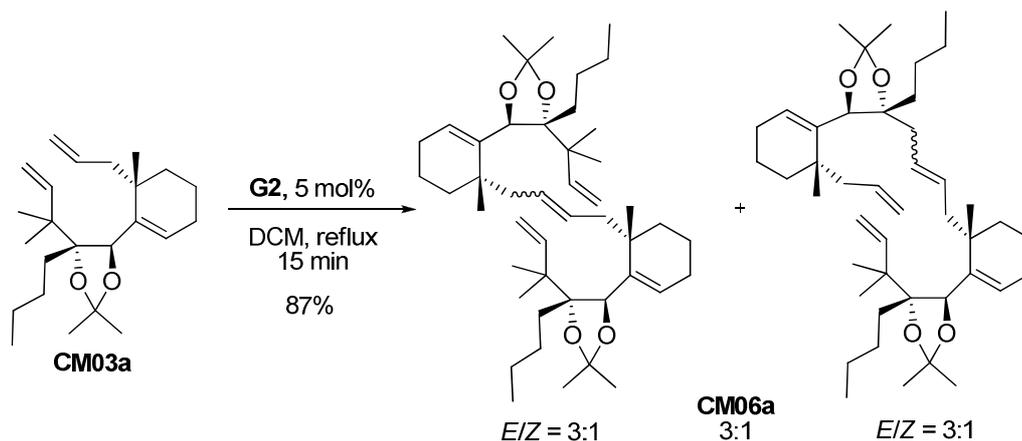
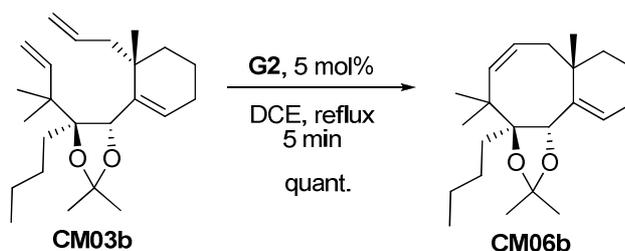


Schéma 148 : Synthèse de plusieurs précurseurs de métathèse

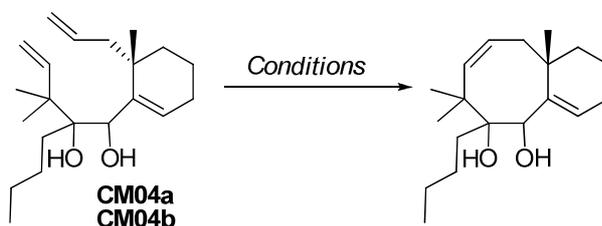
Ces différents précurseurs ont ensuite été engagés dans des réactions de métathèse. Les acétonides ont ainsi été mis en réaction avec du catalyseur de Grubbs de deuxième génération. Après quinze minutes au reflux du dichlorométhane, l'isomère **CM03a** a conduit à la formation de dimères tête-tête et tête-queue (Schéma 149). Ce résultat montre que le premier carbène se forme au niveau du carbone C10, moins encombré. Une exposition prolongée au catalyseur ne permet pas d'observer un produit de cyclisation.


 Schéma 149 : Métathèse avec **CM03a**

En revanche, l'autre isomère **CM03b** cyclise dans les mêmes conditions. Le bicyclic **CM06b** est ainsi obtenu quantitativement (Schéma 150).


 Schéma 150 : Métathèse avec **CM03b**

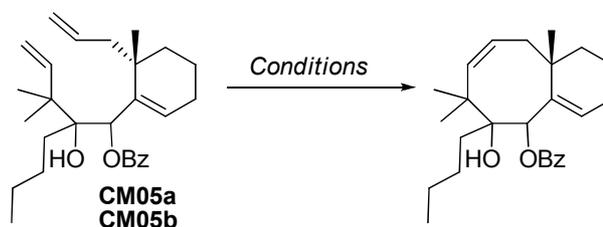
En ce qui concerne les diols, seul l'isomère **CM04b** cyclise en présence de catalyseur de Grubbs de deuxième génération. L'autre ne conduit qu'à de la dégradation (Tableau 3).



Isomère	Catalyseur	Solvant	Température	Rendement
a	G2	Toluène	110°C	dégradation
b	G1	Toluène	110°C	dégradation
b	G2	DCM	40°C	quant.

 Tableau 3 : Métathèses avec **CM04a/b**

Pour les benzoates enfin, les deux isomères cyclisent, que ce soit avec le catalyseur de Grubbs de première ou de deuxième génération (Tableau 4). Ce dernier s'avère néanmoins beaucoup plus efficace puisqu'il permet la cyclisation de **CM05b** à température ambiante en quinze minutes seulement !



<i>Isomère</i>	<i>Catalyseur</i>	<i>Solvant</i>	<i>Température</i>	<i>Durée</i>	<i>Rendement</i>
a	G1	DCE	80°C	36 h	71%
a	G2	DCM	40°C	18 h	84%
b	G1	DCM	40°C	12 h	78%
b	G2	DCM	20°C	15 min	quant.

Tableau 4 : Métathèses avec **CM05a/b**

Après ces différents essais de métathèse, Cong Ma s'est penché sur la synthèse énantiosélective des fragments A et C nécessaires à la synthèse du tricycle ABC du taxol.

b. Synthèse énantiosélective d'un cycle C

La synthèse énantiosélective du cycle C s'inspire de celle du 7-désoxycycle C précédemment évoquée. Pour mettre en place la fonction oxygénée en C-7, Cong Ma a décidé d'utiliser la cétone de Wieland-Miescher comme point de départ. Une réduction sélective permettrait de mettre en place l'alcool en C-7 avec la stéréochimie désirée. Par une ozonolyse de l'énone, on obtiendrait un céto-ester très semblable à **SS05**. Une réduction de l'ester, une protection de l'alcool primaire ainsi obtenu sous la forme d'un éther de trityle et une hydrazination conduiraient alors au cycle C désiré (Schéma 151).

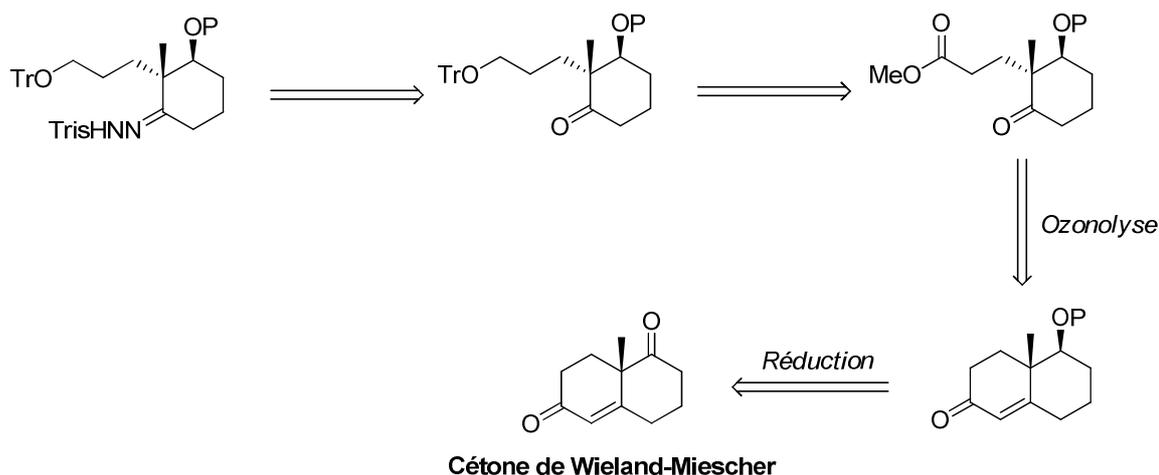
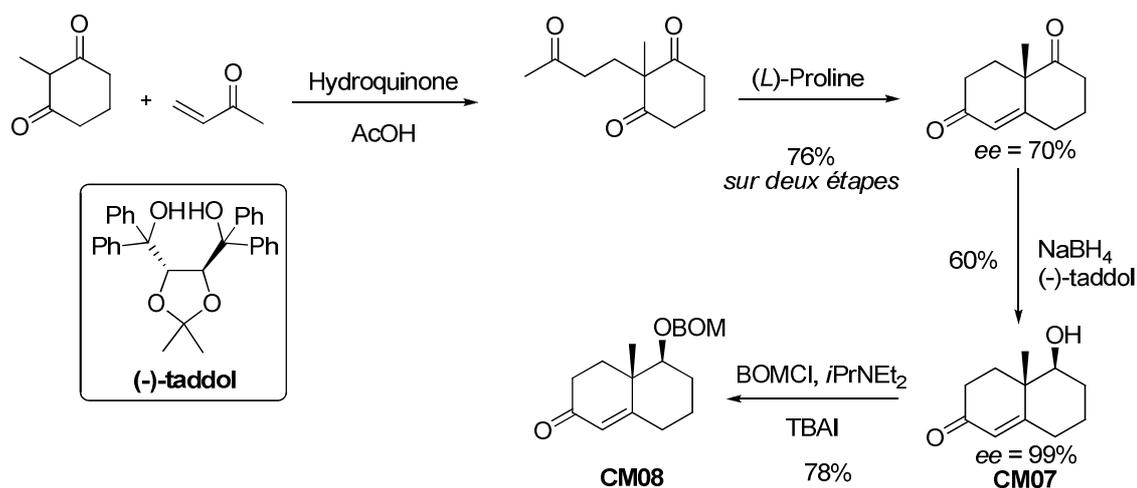


Schéma 151 : Rétrosynthèse du cycle C

La cétone de Wieland-Miescher n'étant pas commerciale, elle a tout d'abord pu être synthétisée en deux étapes à partir de la 2-méthyl-1,3-cyclohexanedione et de la méthylvinylcétone avec un excès énantiomérique de 70%. La cétone a ensuite été réduite par du borohydrure de sodium en présence de (-)-taddol pour conduire à l'alcool énantiopur **CM07** avec un rendement de 60%. Il est à noter qu'au cours de la réduction, le mauvais énantiomère se décompose, ce qui permet d'obtenir l'alcool **CM07** avec un excès énantiomérique de 99%. Cet alcool a ensuite été protégé sous la forme d'un éther de benzyloxyméthyle, groupement protecteur présent dans l'intermédiaire de Holton (Schéma 152).


 Schéma 152 : Synthèse de l'énone **CM08**

Une ozonolyse de l'énone dans le méthanol a ensuite permis d'ouvrir le cycle et de former l'acide carboxylique **CM09**. Celui-ci a ensuite été réduit au tétrahydroaluminat de lithium pour fournir le diol **CM10**. Une monoprotection de l'alcool primaire en éther de trityle, suivie d'une oxydation à l'acide iodoxybenzoïque de l'alcool restant a conduit à la cétone **CM12** (Schéma 153).

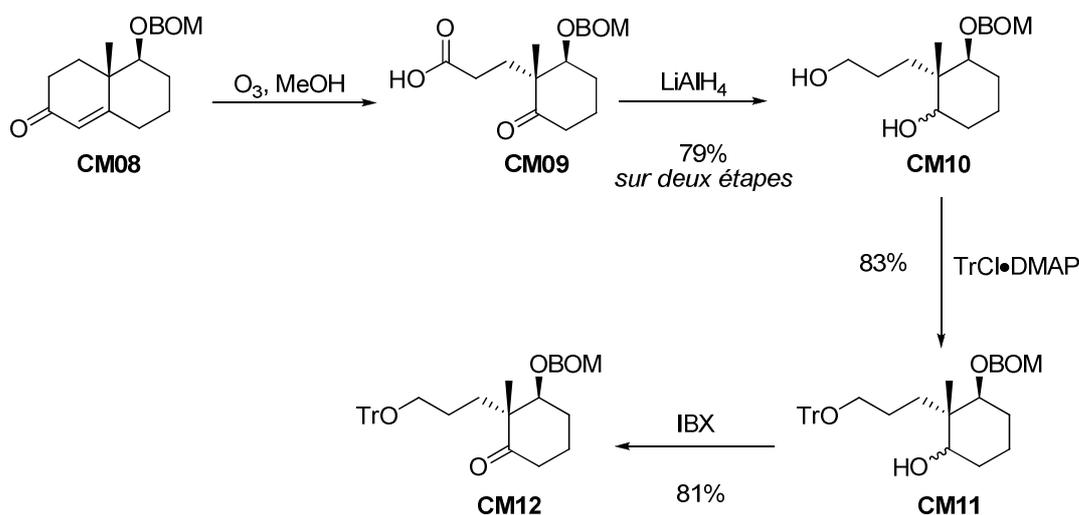


Schéma 153 : Synthèse de la cétone **CM12**

Cong Ma a ensuite essayé de mettre en place l'hydrazone. Mais la réaction n'a conduit qu'à une déprotection du trityle, qui n'avait jamais été observée avec le 7-désoxycycle (Schéma 154).

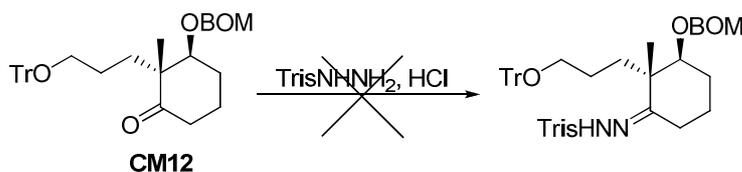


Schéma 154 : Echec de l'hydrazonation de **CM12**

Il a alors fallu se tourner vers une nouvelle voie pour laquelle l'hydrazonation aurait lieu avant la protection de l'alcool primaire en éther de trityle. Pour cela, l'alcool **CM07** a tout d'abord été protégé en benzoate. Ce groupement pourra en effet être clivé lors de la réduction conduisant à l'alcool primaire. Ce benzoate a été sujet à une ozonolyse pour former l'acide carboxylique **CM14** qui a ensuite été converti en le céto-ester **CM15**. La cétone a ensuite

facilement pu être transformée en l'hydrazone **CM16**. Malheureusement, la réduction de l'ester par de l'hydrure de diisobutylaluminium n'a pas conduit au diol escompté (Schéma 155).

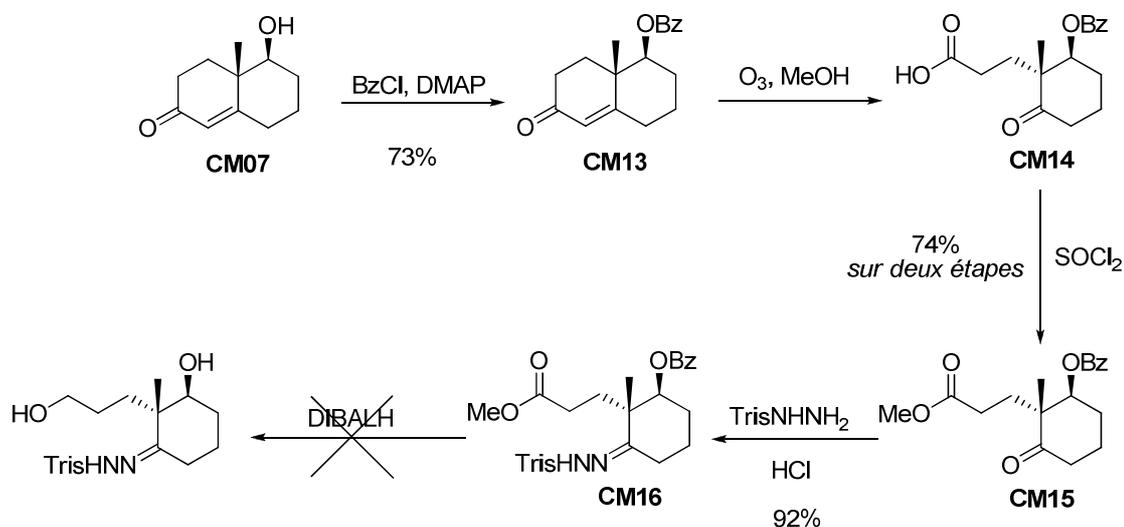


Schéma 155 : Echec de la réduction de **CM16**

A la place, c'est l'hémiacétal **CM17** qui a été obtenu. Sa formation résulte de la cyclisation de l'hydroxy-aldéhyde intermédiaire issu de la réduction du diester (Schéma 156).

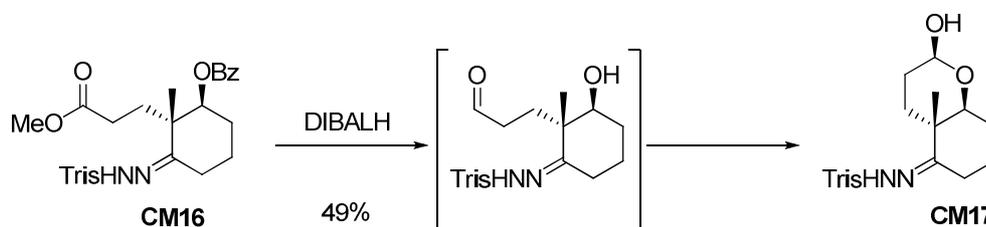


Schéma 156 : Formation de l'hémiacétal **CM17**

Or, une fois protégé, cet hémiacétal pourrait très bien servir comme précurseur du cycle C. Sa synthèse a alors été optimisée. L'alcool **CM07** a alors été protégé sous la forme d'un éther de triéthylsilyle qui a à son tour été l'objet d'une ozonolyse. L'acide carboxylique obtenu a ensuite été mis en réaction avec le réactif de Vielsmeier-Haack¹⁴¹ pour former l'aldéhyde correspondant. Par un simple traitement acide, celui-ci cyclise pour produire l'hémiacétal **CM20** sous la forme d'un mélange d'épimères. Une méthylation à l'oxyde d'argent¹⁴² permet d'obtenir

¹⁴¹ Felpin, F.-X.; Bertrand, M.-J.; Lebreton, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7381-7389.

¹⁴² Paquette, L. A.; Sturino, C. F.; Wang, X.; Prodger, J.C.; Koh, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5620-5633.

le cétal **CM21** énantiomériquement pur qui est enfin converti en l'hydrazone **CM22**, précurseur du cycle C (Schéma 157).

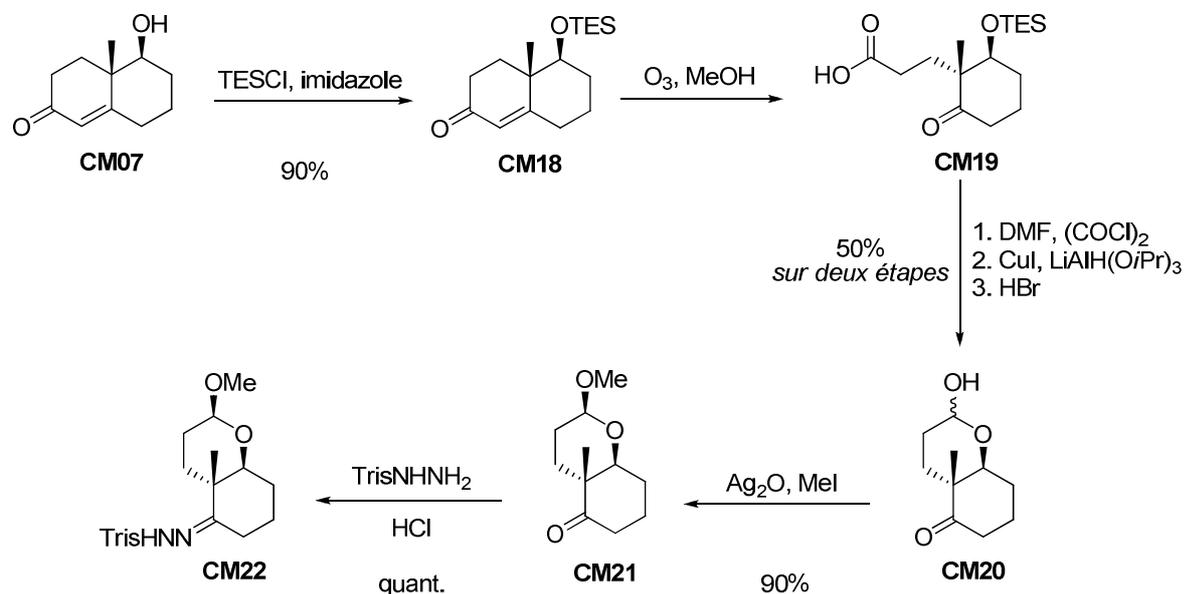


Schéma 157 : Synthèse de l'hydrazone **CM22**

Le cycle C synthétisé, Cong Ma s'est ensuite penché sur la synthèse énantiosélective du fragment A.

c. Synthèse du fragment A

Pour la synthèse du fragment A, Cong Ma a dans un premier temps choisi de masquer la cétone nécessaire en C13 par un alcool secondaire protégé, l'acétal initialement prévu s'étant avéré trop encombrant. Ce fragment pourrait être obtenu par la réduction d'une cyanhydrine obtenue par cyanation diastéréosélective d'une cétone. Cette cétone elle-même pourrait découler de la réduction énantiosélective d'un β -cétone-ester (Schéma 158).

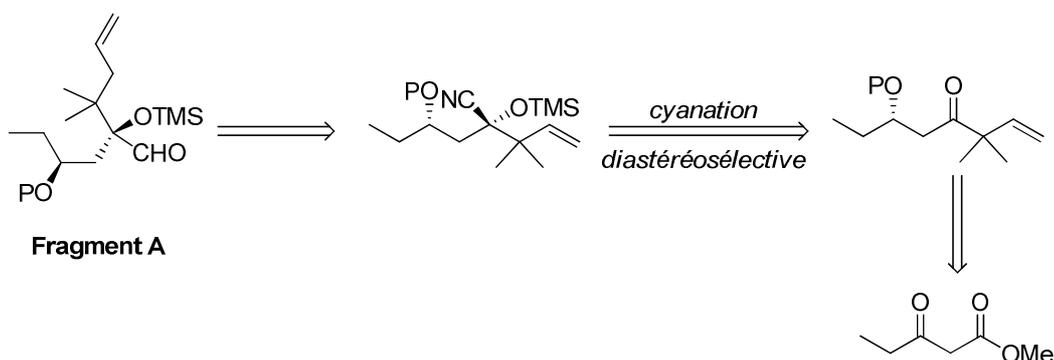
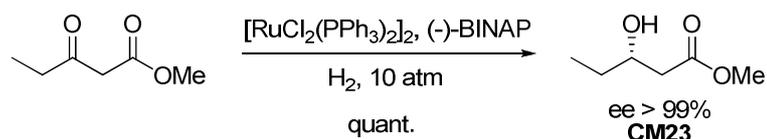


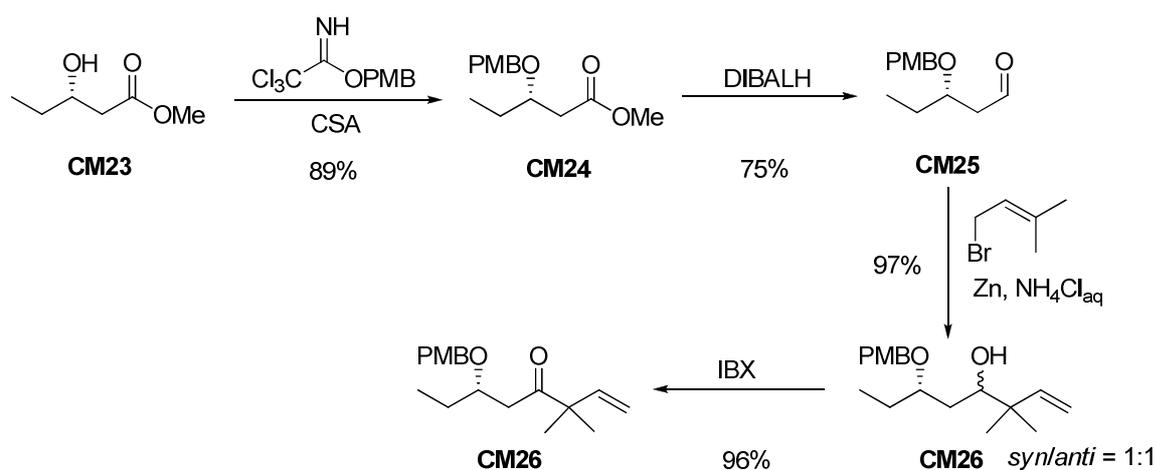
Schéma 158 : Rétrosynthèse du fragment A

Cong Ma a donc commencé par réduire le 3-oxovalérate de méthyle par de l'hydrogène sous pression (dix bars), en présence d'un catalyseur au ruthénium et de (-)-BINAP¹⁴³. L'alcool **CM23** a alors été obtenu avec un excellent excès énantiomérique (Schéma 159).

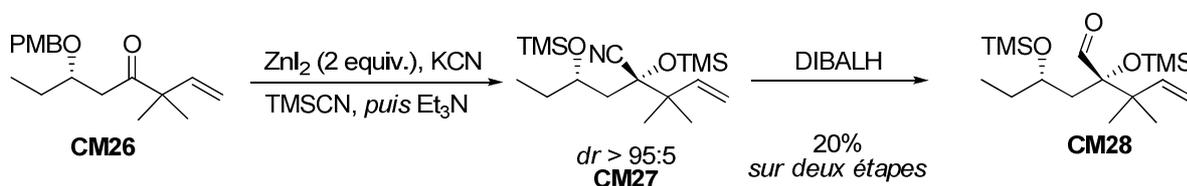
Schéma 159 : Synthèse de l'hydroxy-ester **CM23**

L'alcool a ensuite été protégé sous la forme d'un éther de *para*-méthoxybenzyle. Ce groupe protecteur s'est en effet révélé être le seul qui permet la poursuite de la synthèse. L'ester a ensuite été réduit en aldéhyde par de l'hydruire de diisobutylaluminium. Celui-ci a alors été soumis à une allylation de type Barbier pour fournir l'alcool homoallylique sous la forme d'un mélange 1:1 de deux diastéréoisomères. Ce mélange a enfin été oxydé pour conduire à la cétone **CM26** (Schéma 160).

¹⁴³ Hoppen, S.; Bäurle, S.; Koert, U. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2382-2396.

Schéma 160 : Synthèse de la cétone **CM26**

La cétone **CM26** a ensuite été soumise à la silylcyanation. Deux équivalents d'iodure de zinc ont dû être employés pour déprotéger *in situ* l'éther de *para*-méthoxybenzyle et former la cyanhydrine **CM27** sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Celui-ci n'a pas été isolé et a directement été réduit en l'aldéhyde **CM28** avec un mauvais rendement de 20% dû à une rétrocyanation parasite lors de la formation de **CM27** (Schéma 161).

Schéma 161 : Synthèse de l'aldéhyde **CM28**

L'aldéhyde **CM28** pourrait très bien être utilisé pour la suite de la synthèse, mais le rendement de cette dernière étape a rendu cette voie de synthèse rédhibitoire. Cong Ma a alors légèrement modifié la rétrosynthèse.

d. Nouvelle rétrosynthèse

Au lieu de masquer la cétone en C-13 par un alcool protégé, Cong Ma a décidé de la camoufler par une triple liaison. Celle-ci pourrait en effet facilement révéler une cétone à la suite d'une hydroboration¹⁴⁴ ou d'un traitement par un catalyseur à l'or.¹⁴⁵

Ce nouveau fragment A pourrait être obtenu comme précédemment, mais en partant cette fois-ci du pent-3-ynal (Schéma 162). Il est à noter que cette fois-ci Cong Ma a voulu procéder à une synthèse énantiosélective du fragment A.

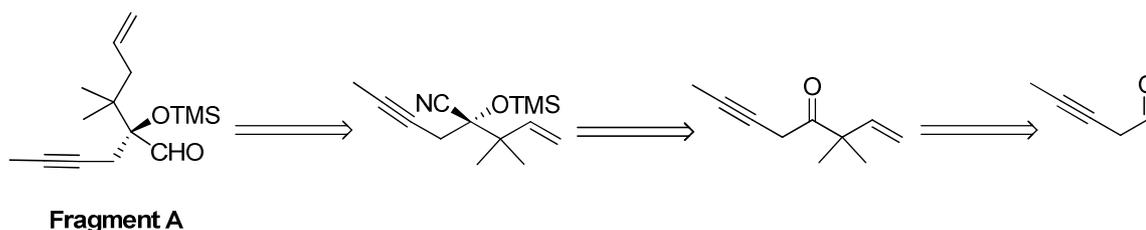
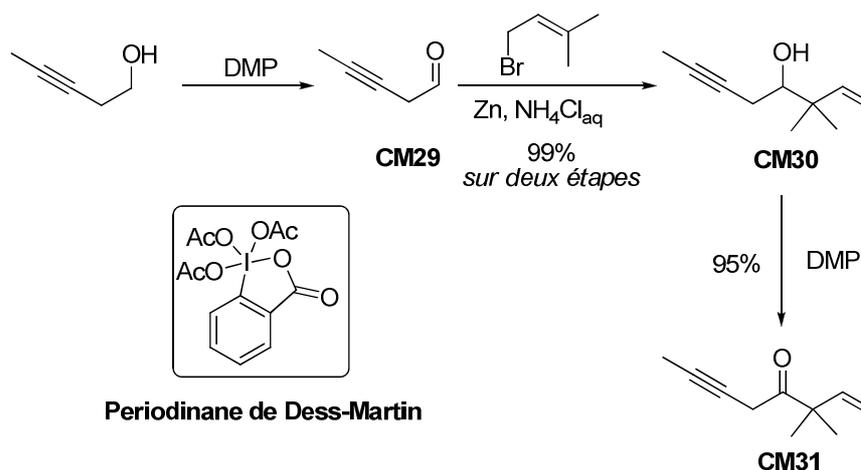


Schéma 162 : Nouvelle rétrosynthèse du fragment A

Le pent-3-yn-1-ol a tout d'abord été oxydé par le periodinane de Dess-Martin pour conduire à l'aldéhyde **CM29** qui a ensuite été soumis à une allylation de type Barbier pour fournir l'alcool homallylique **CM30**. Cet alcool a à son tour été oxydé avec du periodinane de Dess-Martin pour obtenir la cétone **CM31** (Schéma 163).

Schéma 163 : Synthèse de la cétone **CM31**

¹⁴⁴ Kabalka, G. W.; Slayden, S. J. *Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 33-38.

¹⁴⁵ Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563-4565.

Cong Ma s'est ensuite attaché à la cyanation asymétrique de cette cétone. Pour cela, il s'est basé sur des travaux de Deng sur la cyanation de cétones à l'aide d'amines tertiaires chirales.¹⁴⁶ Il est alors parvenu à synthétiser la cyanhydrine **CM32** de manière énantiométrique et avec un très bon rendement par un traitement de la cétone au cyanofomate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique de (DHQD)₂AQN (Schéma 164).

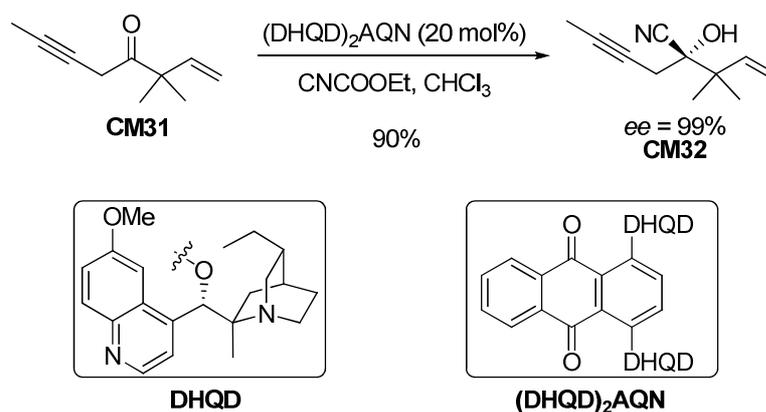


Schéma 164 : Synthèse énantiométrique de la cyanhydrine **CM32**

Cette cyanhydrine a enfin été réduite en aldéhyde, puis l'alcool a été protégé sous la forme d'un éther de triméthylsilyle pour obtenir le composé **CM34**, le fragment A qui a ensuite pu être utilisé dans la suite de la synthèse (Schéma 165).

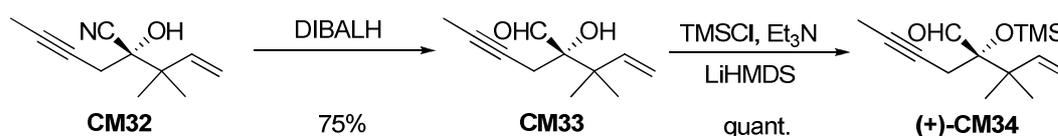
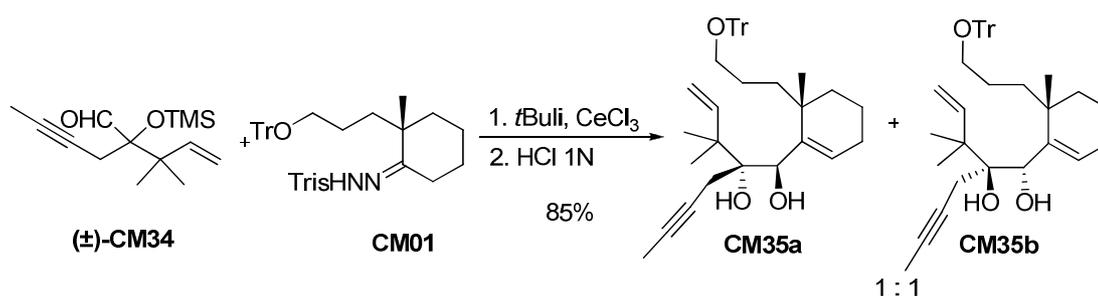


Schéma 165 : Synthèse de l'aldéhyde **CM34**

¹⁴⁶ Tian, S.-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195-6196.

e. Vers le 7-désoxytaxol

Le fragment A racémique a ensuite été mis en jeu dans une réaction de Shapiro avec l'hydrazone **CM01**. Mais dans ce cas, il a fallu transmétaller le vinyllithien intermédiaire par du cérium¹⁴⁷ pour obtenir un bon rendement. Le vinylcérien ainsi obtenu est en effet moins basique et plus nucléophile que le vinyllithien correspondant. Après hydrolyse de l'éther de triméthylsilyle, les adduits **CM35a** et **CM35b** ont pu être isolés avec un rendement global de 85% (Schéma 166).

Schéma 166 : Synthèse des diols **CM35a/b**

Ces deux adduits ont ensuite été transformés en précurseurs de métathèse comme précédemment : déprotection du trityle, protection du diol en carbonate, et élimination de Grieco du diol primaire. Deux précurseurs de métathèse ont alors été obtenus avec de très bons rendements (Schéma 167).

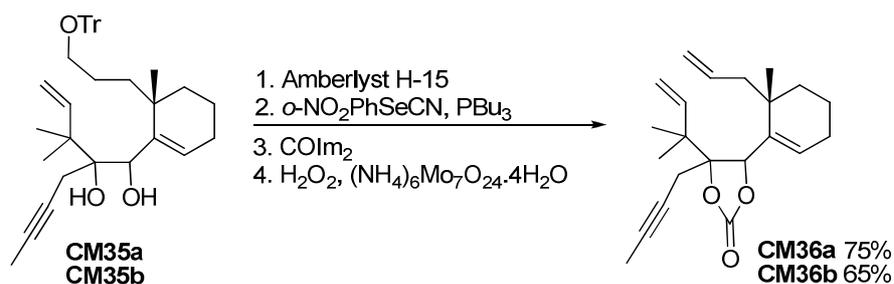


Schéma 167 : Synthèse des précurseurs de métathèse

¹⁴⁷ Paquette, L. A.; Huber, S. K.; Thompson, R. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6874-6882.

La réaction de ces deux précurseurs avec du catalyseur de Grubbs de deuxième génération n'a pas abouti au produit de cyclisation escompté. En effet, au lieu d'une simple métathèse cyclisante, c'est une métathèse ène-yne-ène qui s'est produite. C'est donc directement un tricycle ABC qui a été obtenu dans les deux cas ! (Schéma 168)

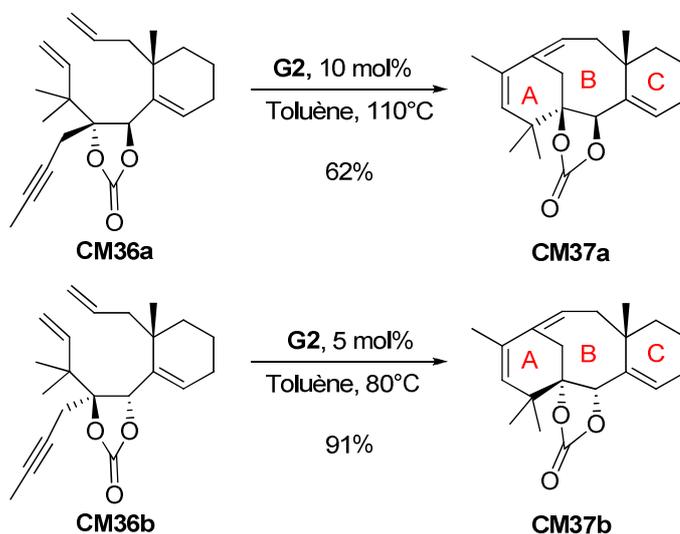


Schéma 168 : Métathèses ène-yne-ène

Comme l'a montré la dimérisation de **CM03a**, le premier carbène se forme vraisemblablement au niveau de la double liaison en C10. Une métathèse ène-yne permet alors de fermer le cycle B, et une métathèse ène-ène ferme enfin le cycle A (Schéma 169).

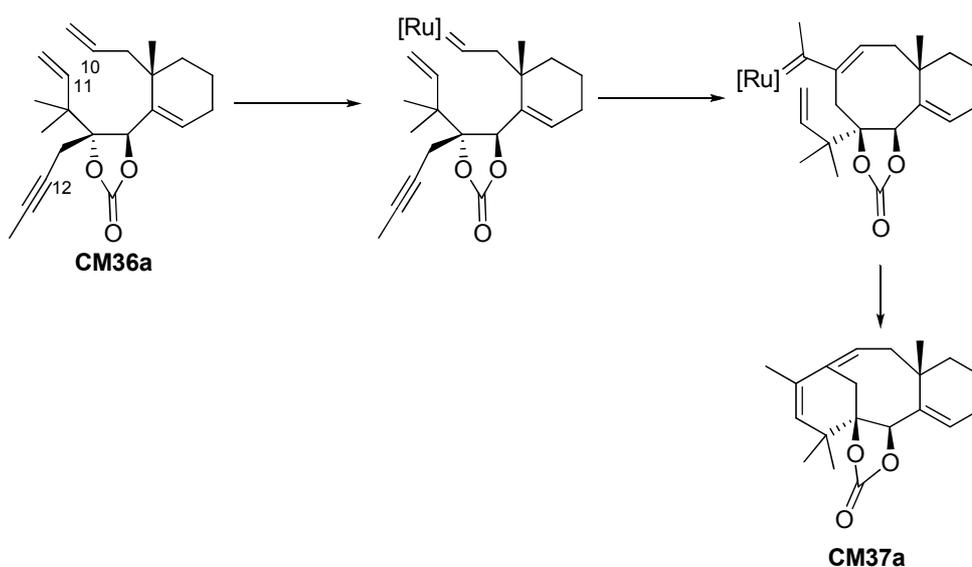


Schéma 169 : Mécanisme de la cyclisation

Le tricycle ABC du taxol a donc été formé en une seule étape à partir du triène **CM35b** avec un excellent rendement. Seul le *gem*-diméthyle se trouve en mauvaise position.

Ce résultat est à mettre en perspective avec d'autres publiés à la même époque. En effet, en 2008, Granja a également utilisé cette métathèse ène-yne-ène pour synthétiser des tricycles ABC du taxol¹⁴⁸. Les cyclisations se font avec de bons rendements, mais les tricycles obtenus ne sont que peu fonctionnalisés : il leur manque en particulier le *gem*-diméthyle, le méthyle en C8 ainsi que l'oxygène en C1. La jonction de cycle AB présente en outre la mauvaise stéréochimie (Schéma 170).

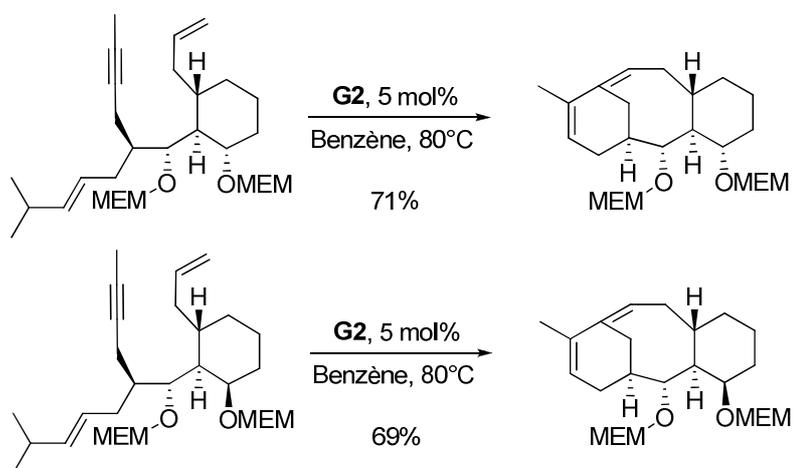


Schéma 170 : Synthèse de tricycles ABC par Granja

Réussir à synthétiser un tricycle correctement fonctionnalisé constituerait donc une réelle avancée. En se basant sur les résultats de Cong Ma, il suffirait en fait d'invertir sur le fragment A la double et la triple liaison. Cela permettrait alors d'obtenir le *gem*-diméthyle à la bonne position après la métathèse ène-yne-ène.

¹⁴⁸ Aldegunde, M. J.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3789-3792.

II. Rétrosynthèse

Pour pouvoir arriver au bon tricycle par métathèse ène-yne-ène, il nous faut donc un nouveau fragment A muni d'une double et d'une triple liaison inversées. Nous nous sommes alors proposés de synthétiser la cétone précurseur de ce fragment par un couplage métallique entre un aldéhyde et du bromure de crotyle (Schéma 171).

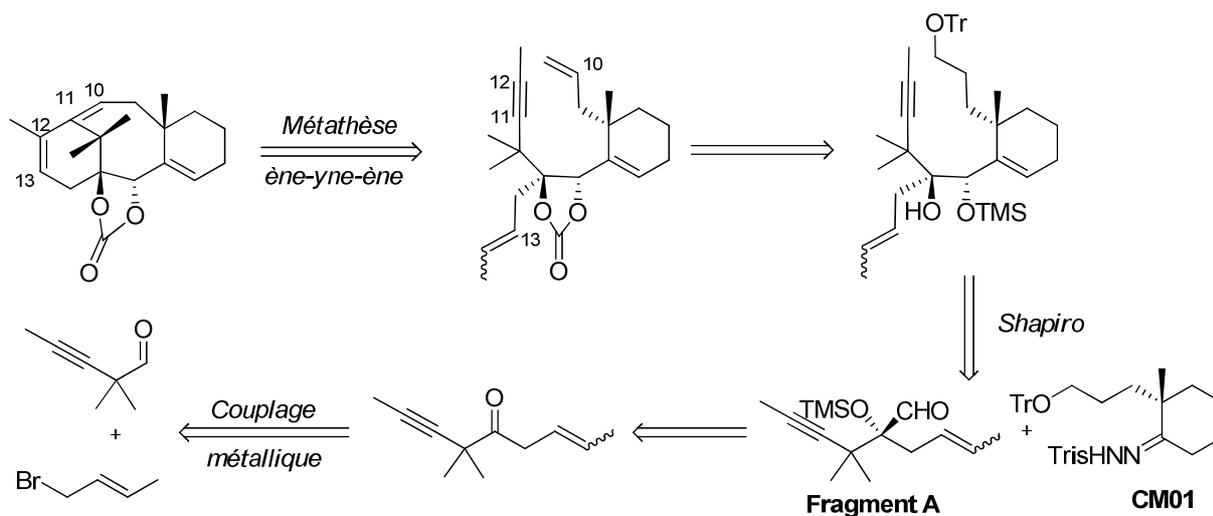


Schéma 171 : Nouvelle rétrosynthèse

De plus, pour éviter toute compétition entre les deux oléfines lors de la première métathèse ène-yne, nous avons décidé de substituer la double liaison en C13 par un méthyle. En effet, dans le cas de Cong Ma, cette double liaison était néopentylique, ce qui amenait le premier carbène à se former en C10. Ici, il faut ajouter le méthyle pour discriminer les deux oléfines afin que le premier carbène se fasse sur le bon alcène.

III. Synthèse des précurseurs de métathèse

1. Synthèse du fragment A

a. Synthèse de l'aldéhyde de départ

➤ Première approche

Pour synthétiser l'aldéhyde portant le *gem*-diméthyle, nous avons tout d'abord pensé former le squelette par un réarrangement de Claisen permettant de former un allène, qu'un traitement basique transformerait en alcyne¹⁴⁹ (Schéma 172).

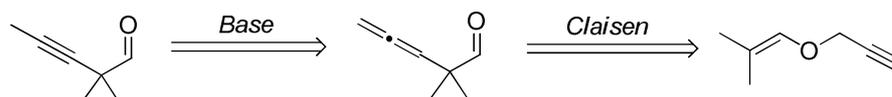


Schéma 172 : Première rétrosynthèse de l'aldéhyde

La synthèse de l'allène est décrite dans la littérature.¹⁵⁰ Le réarrangement de Claisen se fait *in situ* après condensation d'alcool propargylique sur de l'isobutyraldéhyde. Mais cette méthode souffre d'un handicap majeur qui nous a fait abandonner cette voie : la réaction se fait dans le toluène, et le point d'ébullition de l'aldéhyde obtenu (~75°C) le rend difficilement séparable du solvant. Nous avons bien réussi à l'isoler après distillation, mais avec un très mauvais rendement. Nous aurions pu essayer un solvant moins volatil comme le xylène, mais nous avons préféré nous tourner vers une nouvelle voie.

¹⁴⁹ Wilson, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3238-3243.

¹⁵⁰ Bly, R. S.; Kooock, S. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3292-3298.

➤ Deuxième approche

Dans cette deuxième voie, l'aldéhyde résulterait de la migration de la triple liaison initialement en position terminale. Le squelette serait quant à lui obtenu par réaction de l'isobutyrate d'éthyle sur du bromure de propargyle (Schéma 173).

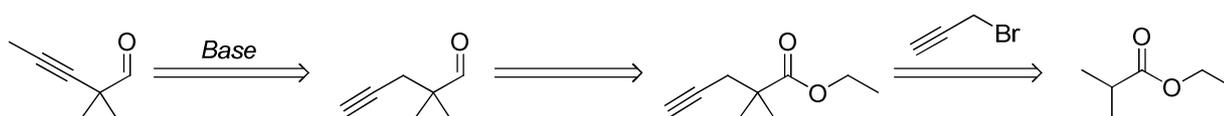


Schéma 173 : Nouvelle rétrosynthèse de l'aldéhyde

Du bromure de propargyle a donc été ajouté à l'énolate issu de la réaction entre de l'isobutyrate d'éthyle et du diisopropylamidure de lithium pour former l'éther **301** avec un rendement de 87%.¹⁵¹ Nous avons ensuite tenté de réduire directement cet éther par de l'hydrure de diisobutylaluminium, mais nous n'avons obtenu que des produits de dégradation. Nous avons alors transformé **301** en l'alcool correspondant au moyen de tétrahydruroaluminiate de lithium, puis effectué une oxydation de Swern¹⁵² pour obtenir l'aldéhyde **302** avec un rendement de 73% (Schéma 174).

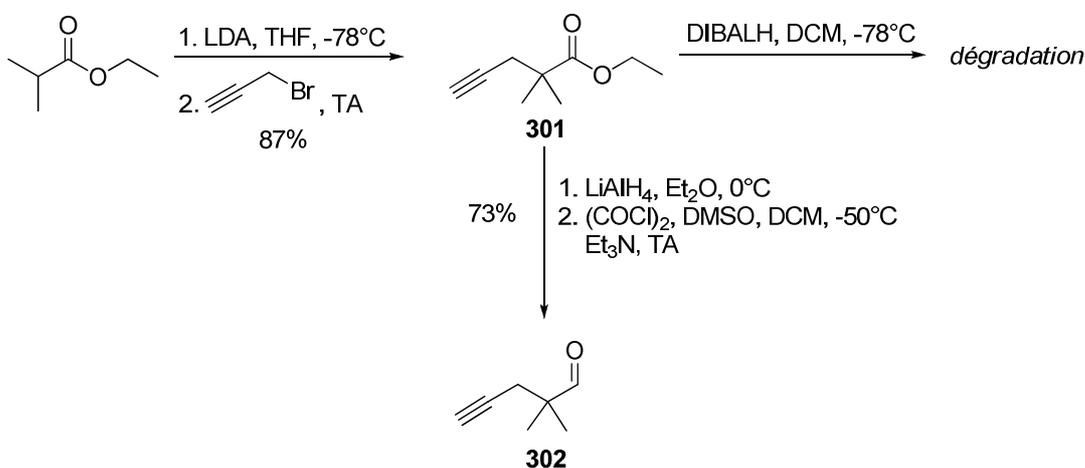
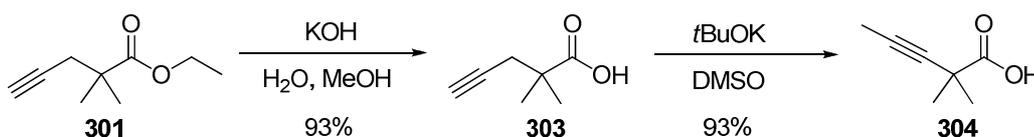


Schéma 174 : Synthèse de l'aldéhyde **303**

¹⁵¹ Magnus, P.; Slater, M. J.; Principe, L. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5148-5153.

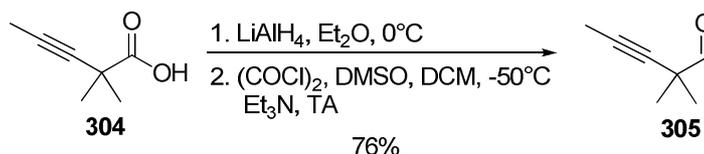
¹⁵² Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1651-1660.

Nous avons ensuite essayé de faire migrer la triple liaison grâce à du *tert*-butanolate de potassium dans le diméthylsulfoxyde. Mais nous n'avons obtenu que des produits de dégradation. Nous avons répété cette réaction avec l'ester **301**, mais nous sommes parvenus au même résultat. Nous avons alors hydrolysé l'ester **301** grâce à une solution d'hydroxyde de potassium dans un mélange eau-méthanol pour obtenir l'acide **303**. La migration de la triple liaison a alors fonctionné et nous avons formé l'acide **304** avec un très bon rendement pour chacune de ces étapes (Schéma 175).

Schéma 175 : Synthèse de l'acide **304**

D'un point de vue mécanistique, contrairement à ce qu'il s'était passé lorsque nous avons traité l'alcool **207** avec un mélange hydrure de sodium – éthylène diamine, il n'y a pas précipitation de l'acétylure terminal. L'alcyne interne, thermodynamiquement favorisé, est donc obtenu.

Une réduction de l'acide **304** suivie d'une oxydation de Swern permet enfin d'obtenir l'aldéhyde désiré **305** avec un rendement de 76% (Schéma 176).

Schéma 176 : Synthèse de l'aldéhyde **305**

Une fois l'aldéhyde **305** obtenu, nous avons essayé de lui attacher un motif α -crotylique afin d'obtenir le squelette du fragment A.

b. Crotylation de l'aldéhyde 305

✦ Par couplage métallique

L' α -crotylation d'un aldéhyde n'est pas chose facile. En effet, la réaction entre un carbonyle et une espèce allylique organométallique conduit dans l'extrême majorité des cas au produit de γ -crotylation, et ceci avec la plupart des métaux usuels.¹⁵³ Cependant, plusieurs méthodes ont été décrites pour obtenir majoritairement sinon exclusivement le produit d' α -crotylation.

Nous avons commencé notre étude par une publication relatant l'obtention majoritaire (85:15) du produit d' α -crotylation lors de l'addition de chlorure de crotylmagnésium sur du pivalaldéhyde en présence de trichlorure d'aluminium¹⁵⁴ (Schéma 177). Les auteurs expliquent ce résultat par deux mécanismes possibles : la formation d'un organoaluminien intermédiaire ou la présence d'un état de transition à six centres consécutif à la complexation de l'acide de Lewis sur l'organomagnésien.

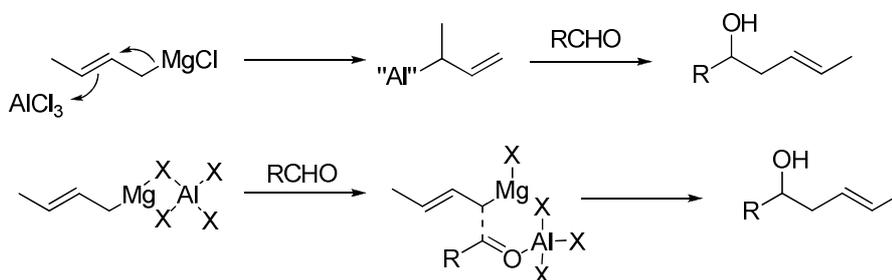


Schéma 177 : Mécanismes proposés pour la formation de l' α -crotyle

Mais lorsque nous avons appliqué cette méthodologie à l'aldéhyde **302** modèle, nous avons obtenu un mélange 1:1.5 des deux adduits α et γ (Schéma 178).

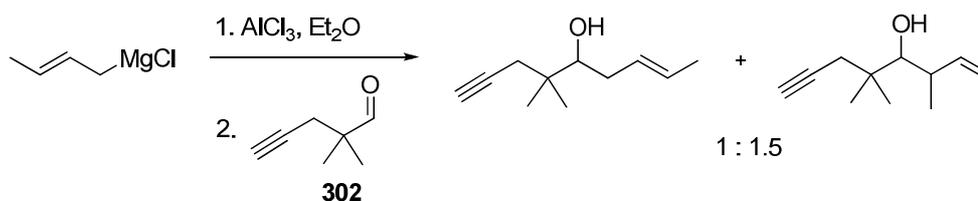


Schéma 178 : Echec de cette méthode

¹⁵³ Courtois, G.; Miginiac, L. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *69*, 1-44.

¹⁵⁴ Kim, Y. H.; Chung, B. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1564-1565.

Malgré l'échec de cette méthode, ce résultat nous a appris une chose importante : ces deux alcools se sont révélés inséparables par chromatographie sur gel de silice. Pour la suite de la synthèse, nous avons donc besoin d'une méthodologie fournissant exclusivement le crotyle α .

Nous nous sommes alors tournés vers des résultats plus récents décrivant la formation exclusive de ce crotyle par réaction entre un aldéhyde, du bromure de crotyle et de l'étain en présence de tétrafluoroborate de sodium.¹⁵⁵ Le tétrafluoroborate stabilise dans un premier temps l'étain en position terminale, et permet ensuite la formation d'un état de transition à six centres donnant le produit d'addition α (Schéma 179).

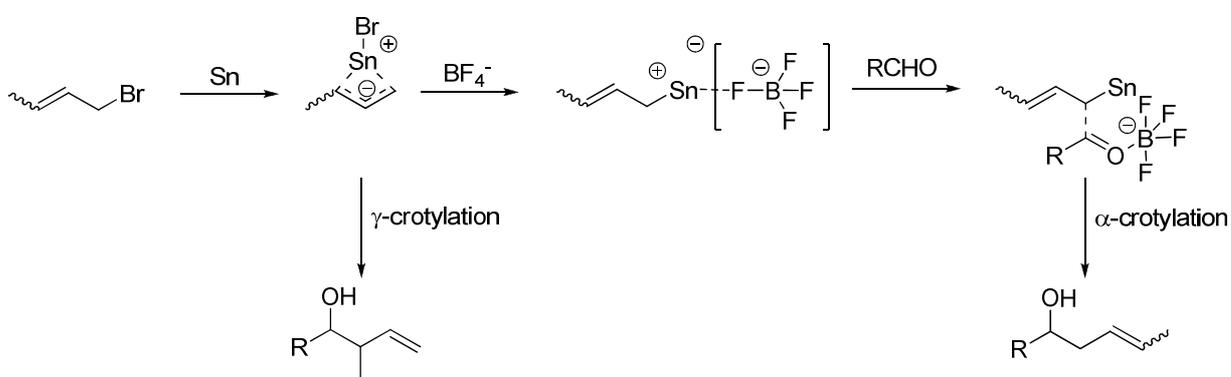


Schéma 179 : Mécanismes de crotylations

Mais lorsque nous avons testé cette méthode sur le pivaldéhyde, nous avons obtenu un mélange 1:1 des deux crotyles (Schéma 180).

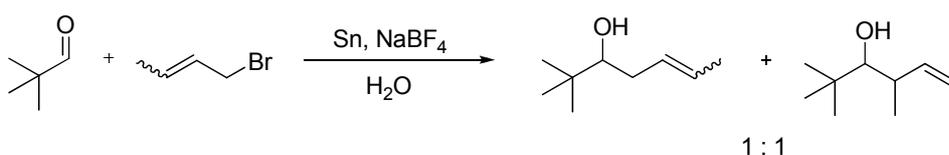


Schéma 180 : Echec de cette méthode

Nous avons ensuite essayé une troisième méthode sensée nous fournir le bon crotyle. Celle-ci utilise de l'indium ou de l'étain en présence d'une quantité stœchiométrique d'eau pour coupler un aldéhyde et du bromure de crotyle.¹⁵⁶

¹⁵⁵ Zha, Z.; Xie, Z.; Zhou, C.; Chang, M.; Wang, Z. *New J. Chem.* **2003**, 27, 1297-1300.

¹⁵⁶ Tan, K.-T.; Chng, S.-S.; Cheng, H.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2958-2963.

Mais en utilisant de l'indium, nous n'avons observé que la formation du produit de γ -crotylation. Et pour ce qui est de l'étain, nous n'avons obtenu que des produits de dégradation¹⁵⁷ (Schéma 181).

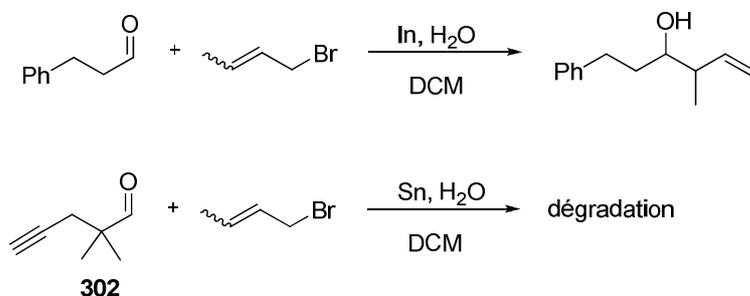


Schéma 181 : Echec de cette méthode

Nous nous sommes alors tournés vers une quatrième méthode quelque peu différente. Il a en effet été décrit un couplage au cadmium entre un chlorure d'acide et le bromure de crotyle pour obtenir directement la cétone,¹⁵⁸ ce qui nous éviterait en plus une étape d'oxydation.

Mais une fois encore, nous n'avons pas été en mesure d'observer un quelconque produit d' α -crotylation. Nous n'avons en effet obtenu que des produits de dégradation (Schéma 182).

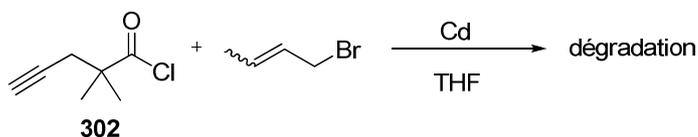


Schéma 182 : Echec de cette voie

Bien qu'il existe d'autres méthodes de couplage métallique décrites pour la formation d' α -crotyles (au barium¹⁵⁹, par addition d'allylstannanes¹⁶⁰...), échaudés que nous étions par cette série d'exemples non reproductibles, nous avons décidé de regarder des méthodologies assez différentes.

¹⁵⁷ Nous n'expliquerons pas ici le mécanisme proposé par les auteurs car nous n'avons pas pu constater la formation du crotyle α .

¹⁵⁸ Baruah, B.; Boruah, A.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9087-9088.

¹⁵⁹ Hazzard, J. T.; Tollin, G. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8956-8957.

¹⁶⁰ Denmark, S. E.; Weber, E. J.; Wilson, T. M.; Willson, T. M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1053-1066.

➤ Par migration d'une oléfine

Une méthode particulièrement originale pour obtenir un α -crotyle a été publiée au début des années 1980 par Seebach.¹⁶¹ Pour ce faire, il fait migrer la double liaison d'une cétone γ,δ -insaturée vers une position interne grâce à du diisopropylamidure de lithium. En effet, sous l'action de deux équivalents de base, il va se former d'une part un énolate de lithium, et d'autre part un anion allyle. Un traitement acide permet ensuite d'obtenir la double liaison interne, thermodynamiquement stabilisée car conjuguée avec l'énol (Schéma 183).

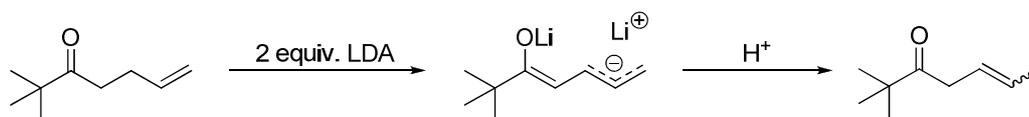


Schéma 183 : Mécanisme de la migration

Nous avons tout d'abord préparé le précurseur de cette migration par attaque d'un réactif de Grignard sur le chlorure d'acide issu de **304**. Pour synthétiser ce chlorure, nous avons fait réagir l'acide carboxylique avec du chlorure d'oxalyle et une quantité catalytique de diméthylformamide. L'ajout de bromure de buténylmagnésium en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre permet ensuite d'obtenir la cétone **307** avec un rendement de 63% (Schéma 184).

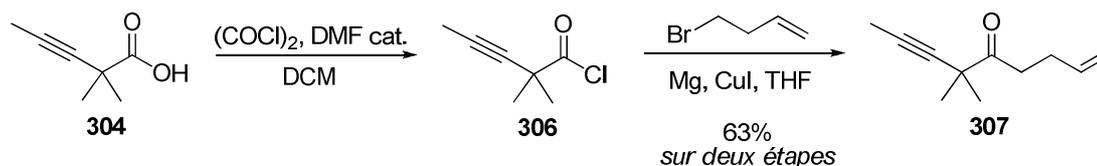


Schéma 184 : Synthèse de la cétone **307**

Nous avons ensuite essayé la réaction d'isomérisation. Avec deux équivalents de base, nous avons obtenu un mélange complexe dans lequel nous avons pu reconnaître du produit de départ. Nous sommes alors passés à trois équivalents, et nous avons été en mesure d'isoler un produit de migration de la double liaison avec un rendement de 74%. Mais malheureusement, ce n'est pas le produit escompté : la triple liaison a elle aussi migré pour s'installer en position terminale ! (Schéma 185)

¹⁶¹ Seebach, D.; Pomakotr, M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4047-4058.

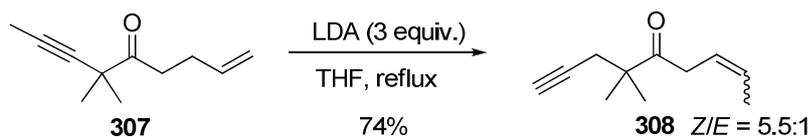


Schéma 185 : Synthèse de 308

Pour éviter la migration de la triple liaison, nous avons répété cette réaction à plus basse température (-78°C, 0°C, 20°C), mais à chaque fois nous avons récupéré le produit de départ inchangé. Le reflux semble donc être nécessaire à la migration de la double liaison. Nous avons ensuite essayé de protéger la triple liaison par un complexe de dicobalt hexacarbonyle, mais le traitement basique ne nous a donné que des produits de dégradation (Schéma 186).

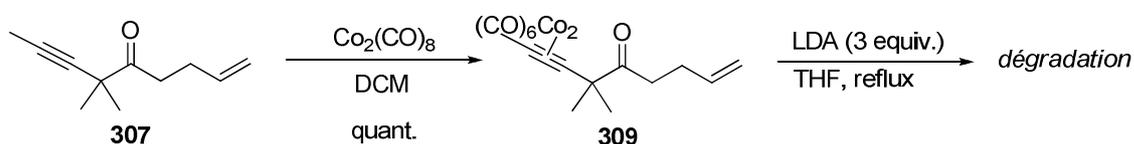


Schéma 186 : Echec de la protection de la triple liaison

Finalement, nous avons décidé de tirer parti de la formation de 308, en refaisant migrer la triple liaison. Il faut tout d'abord protéger la cétone car, comme l'a montré Seebach dans le même article, un nouveau traitement basique ferait à nouveau migrer la double liaison pour former la cétone α,β -insaturée.

Nous avons dans un premier temps tenté de protéger la cétone en diméthoxy. Mais le traitement de 308 par du triméthylorthoformate dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique provoque une isomérisation partielle de la double liaison. Il en va de même pour une protection par de l'éthylène glycol dans le toluène (Schéma 187).

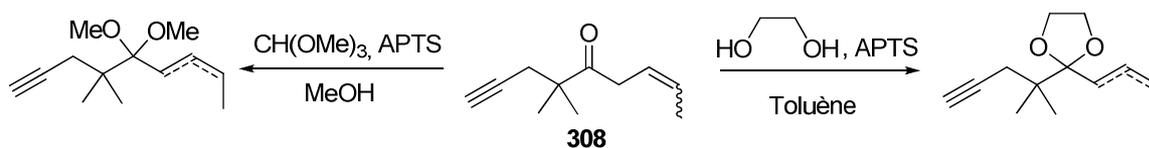


Schéma 187 : Echec de la protection de la cétone en cétal

Nous avons enfin protégé la cétone **308** en cyanhydrine par la méthode usuelle, puis nous avons tenté de faire migrer la double liaison par un traitement au *tert*-butanolate de potassium. Mais nous avons obtenu un produit que nous n'avons pas été en mesure d'identifier, sûrement un produit de polymérisation (Schéma 188).

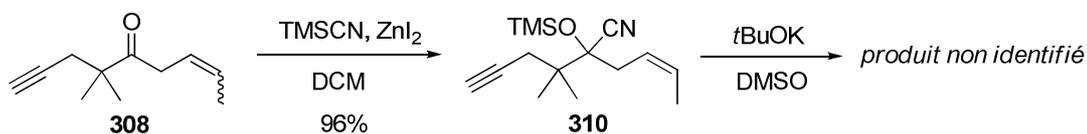
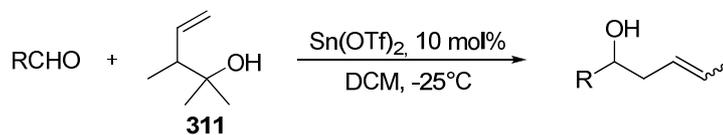


Schéma 188 : Echec de la protection en cyanhydrine

Nous n'avons donc pas été en mesure de profiter de cette isomérisation mise au point par Seebach. Nous avons alors essayé une autre méthode qui, heureusement, s'est avérée fructueuse.

✦ Par transfert d'allyle

A la fin des années 1990, une nouvelle méthode pour obtenir des crotyles α a été mise au point, par le transfert catalysé par un acide de Lewis de la partie allylique d'un alcool homoallylique sur un aldéhyde.¹⁶² L'allylation s'est avérée optimale en utilisant du triflate d'étain et l'alcool **311**, obtenu facilement par allylation de type Barbier du bromure de crotyle sur l'acétone. Il a ainsi été possible d'obtenir exclusivement des crotyles α à partir d'une grande variété d'aldéhydes avec de bons rendements. De plus, une sélectivité en faveur de l'isomère *E* a été observée (Tableau 5).



<i>R</i>	Durée	Rendement	<i>E/Z</i>
Ph	8h	94%	11:1
Ph(CH ₂) ₂	6h	95%	12:1
<i>n</i> C ₅ H ₁₂	2h	86%	9:1
<i>t</i> Bu	6h	70%	10:1

Tableau 5 : Crotylation de différents aldéhydes

¹⁶² Nokami, J.; Yoshizane, K.; Matsuura, H.; Sumida, S.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6609-6610.

Le mécanisme de cette réaction découlerait de la formation d'un hémiacétal entre l'aldéhyde et l'alcool homoallylique avec l'aide du triflate d'étain. Cet hémiacétal se déshydraterait pour donner un ion oxonium qui subirait un réarrangement. Le nouvel ion oxonium, plus stable, réagirait ensuite avec un hydroxyle généré *in situ* pour former un hémiacétal. Celui-ci s'hydrolyserait enfin pour fournir le produit ainsi que de l'acétone (Schéma 189).

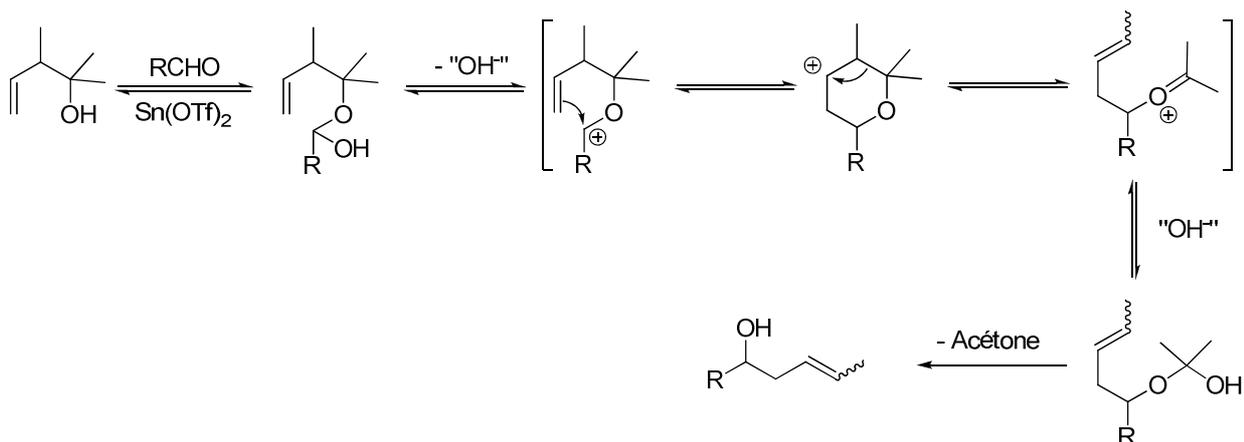


Schéma 189 : Mécanisme

La sélectivité en faveur de l'isomère *E* peut quant à elle être expliquée par un état de transition de type Zimmerman-Traxler dans lequel le méthyle de l'alcool homoallylique se mettrait préférentiellement en position équatoriale pour éviter une gêne stérique avec un proton oléfinique (Schéma 190).

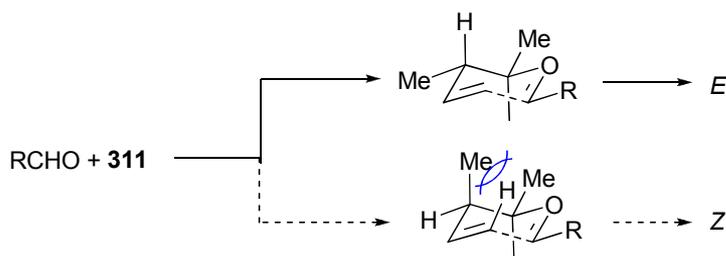


Schéma 190 : Etats de transition

Nous avons donc appliqué cette méthodologie à l'aldéhyde **305**, et nous avons obtenu après sept heures de réaction à -25°C l'alcool **312** avec un rendement de 38% et un rendement corrigé de 78%. Nous avons alors décidé d'augmenter la température et de laisser la réaction se poursuivre pendant deux jours, tout en diminuant la quantité de triflate d'étain engagée.

Finalement, nous avons obtenu **312** avec un rendement de 76% et un rapport *E/Z* de 3:1 (moins bon car la réaction a été effectuée à plus haute température) (Schéma 191). Ce rapport n'est a priori pas très important car le méthyle terminal est censé disparaître lors de la réaction de métathèse.

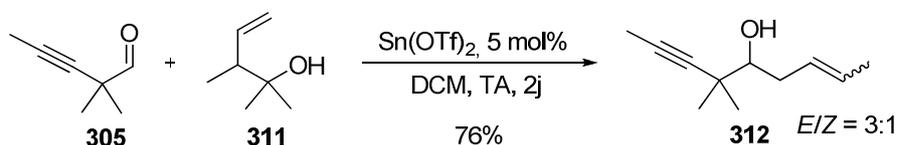


Schéma 191 : Synthèse de l'alcool **312**

Après tous ces différents essais, nous avons enfin été en mesure de synthétiser l'alcool **312**, et nous avons pu continuer la synthèse.

c. Synthèse du fragment A

Pour continuer la synthèse, nous avons commencé par oxyder l'alcool **312** par de l'acide iodoxybenzoïque pour obtenir la cétone **313** avec un rendement de 93%. Cette cétone a ensuite été transformée en cyanhydrine protégée, puis réduite en l'aldéhyde **315**, précurseur de la réaction de Shapiro (Schéma 192).

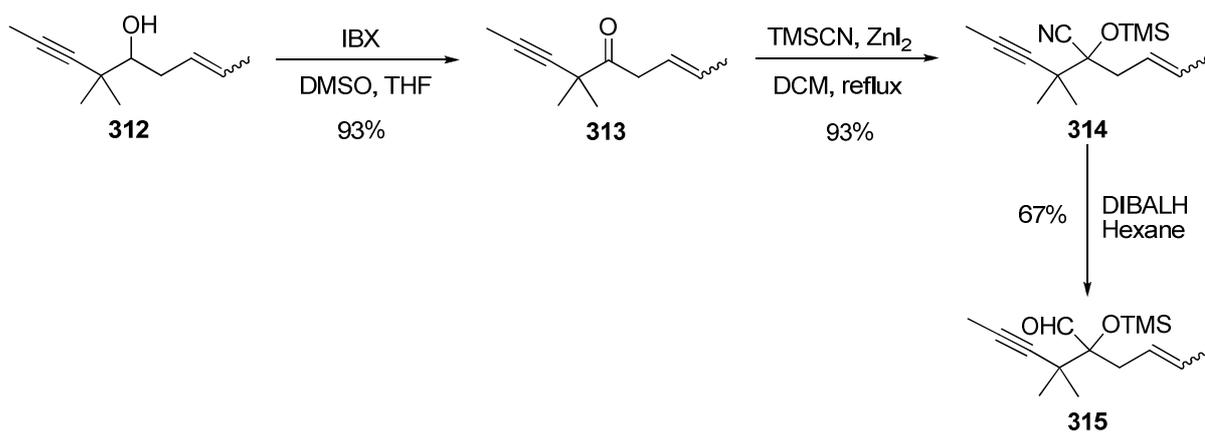


Schéma 192 : Synthèse de l'aldéhyde **315**

2. Synthèse du cycle C

a. Une nouvelle hydrazone ?

Nous avons dans un premier temps synthétisé une nouvelle hydrazone munie directement de la double liaison terminale, et non plus d'un alcool protégé comme pour **CM01**. Cela nous permettrait d'obtenir un précurseur de métathèse directement après la réaction de Shapiro.

La synthèse de la cétone correspondante a été décrite dans la littérature.¹⁶³ L'acide pimélique est tout d'abord estérifié par de l'alcool allylique en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique. Le diester **316** obtenu subit alors une réaction de Dickmann méthylyante pour donner le céto-ester **317** avec un rendement de 78% (Schéma 193).

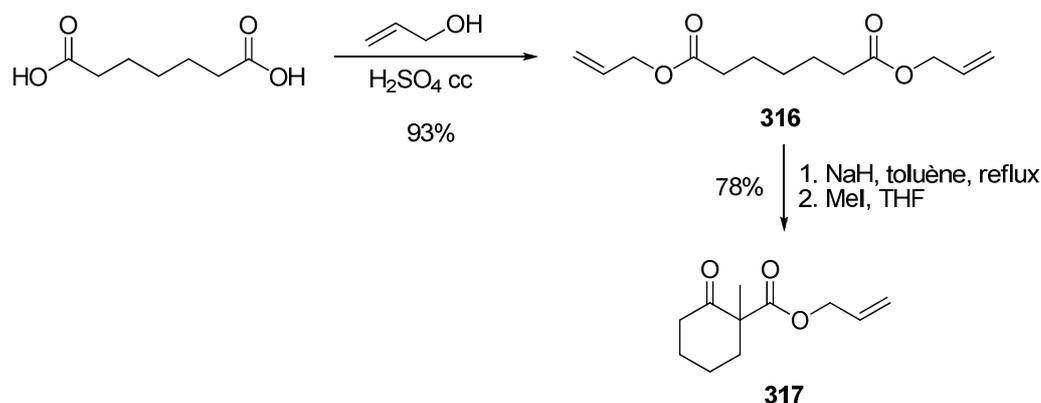


Schéma 193 : Synthèse du céto-ester **317**

Le céto-ester **317** subit ensuite une allylation de Tsuji en présence d'un catalyseur au palladium pour fournir la cétone **318** qui est ensuite convertie en l'hydrazone **319** (Schéma 194).

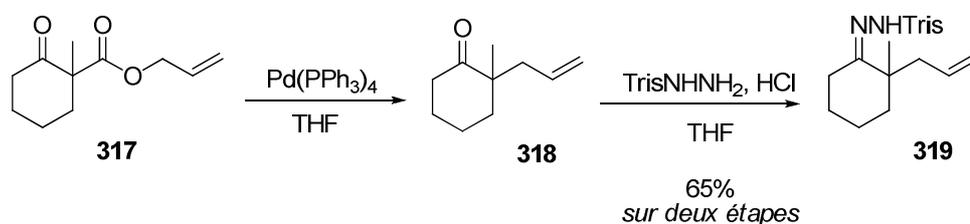


Schéma 194 : Synthèse de l'hydrazone **319**

¹⁶³ Shimizu, I.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5844-5846.

Il est à noter que cette allylation de Tsuji pourrait être effectuée de manière énantiosélective à l'aide d'un catalyseur chiral¹⁶⁴ (Schéma 195).

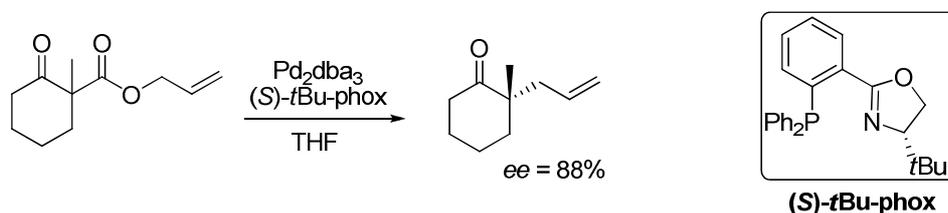


Schéma 195 : Allylation de Tsuji énantiosélective

Nous avons alors testé cette hydrazone **319** dans une réaction de Shapiro avec de l'hydrocynamaldéhyde. Malheureusement, nous n'avons obtenus que des produits de dégradation. Les protons allyliques doivent être trop acides, et donc peuvent être déprotonés par le *tert*-butyllithium, engendrant cette dégradation (Schéma 196).

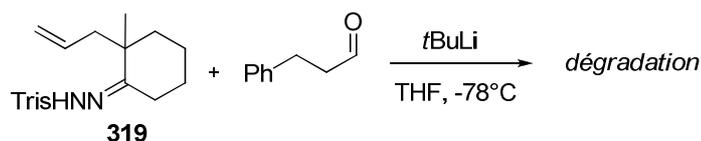


Schéma 196 : Echec de la réaction de Shapiro avec **319**

b. Synthèse d'une hydrazone racémique

L'hydrazone **319** ne supportant pas la réaction de Shapiro, nous avons donc dû continuer la synthèse avec l'hydrazone **CM01**. Mais comme nous sommes nous avons synthétisé l'aldéhyde **315** correspondant au fragment A sous sa forme racémique, nous nous sommes contentés de synthétiser une hydrazone racémique, en utilisant la benzylamine pour obtenir (\pm)-**SS05**. Les mêmes étapes ont ensuite été répétées pour obtenir (\pm)-**CM01** (Schéma 197).

¹⁶⁴ Mohr, J. T.; Behenna, D. C.; Harned, A. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924-6927.

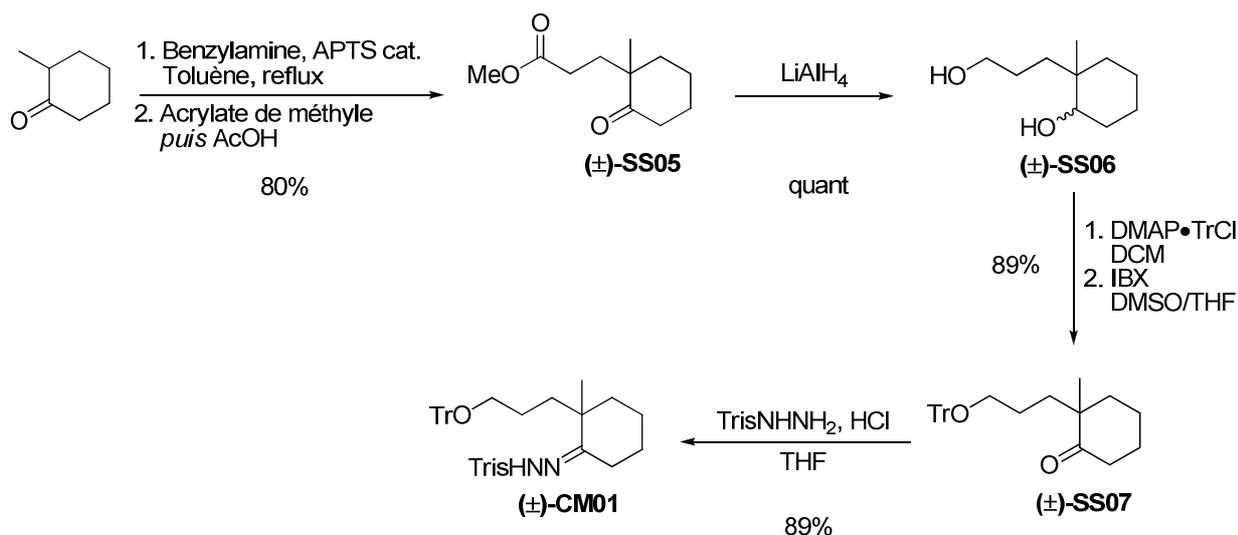
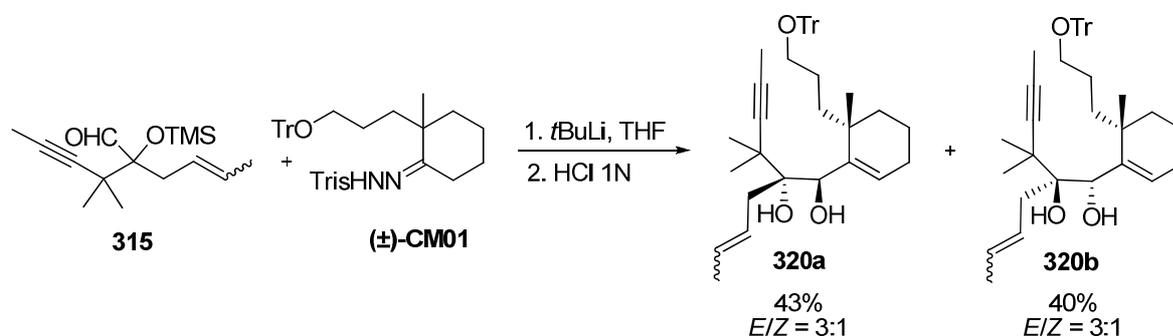


Schéma 197 : Synthèse de (±)-CM01

3. Synthèse des précurseurs de métathèse

L'aldéhyde **315** a été couplé à l'hydrazone (±)-**CM01** par une réaction de Shapiro. Contrairement à Cong Ma, nous n'avons pas eu besoin d'une transmétallation du vinylthien par le chlorure de cérium pour obtenir une bonne conversion. L'utilisation d'un léger excès d'hydrazone et un plus long temps de réaction suffisent. Deux isomères ont alors été obtenus, et ils ont pu être séparés après un traitement acide clivant l'éther de triméthylsilyle, avec des rendements de 43% pour l'isomère **320a** qui comporte la mauvaise stéréochimie relative par rapport au taxol, et de 40% pour l'isomère **320b**, qui lui présente la stéréochimie relative désirée (Schéma 198).

Schéma 198 : Synthèse des diols **320a/b**

Les deux diols **320a** et **320b** ont ensuite été protégés en carbonate avec des rendements de 95% et de 73% respectivement. Les groupements trityles ont ensuite été hydrolysés par un traitement acide à l'Amberlyst H-15 (Schéma 199).

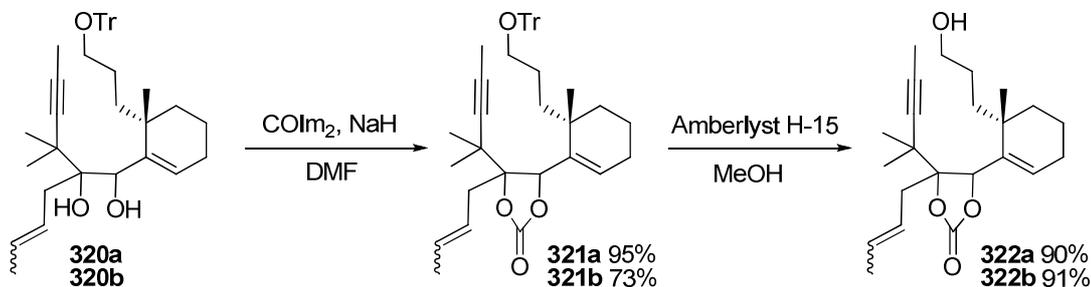


Schéma 199 : Synthèse des alcools **322a/b**

Ces alcools **322a** et **322b** ont ensuite été soumis à une élimination de Grieco, en présence de molybdate d'ammonium, pour fournir les triènes **323a** et **323b** avec des rendements de 84% et 86% respectivement (Schéma 200).

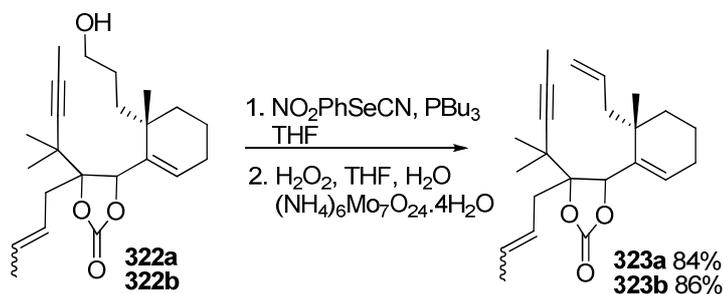


Schéma 200 : Synthèse des précurseurs de métathèse **323a/b**

Nous sommes donc parvenus à synthétiser deux précurseurs que nous avons ensuite soumis à une réaction de métathèse.

IV. Métathèse ène-yne-ène

1. Présentation¹⁶⁵

Le premier exemple de métathèse ène-yne a été décrit par Katz au milieu des années 1980. Il a en effet décrit la cyclisation d'un alcényne sous l'effet d'un catalyseur au tungstène¹⁶⁶ (Schéma 201).

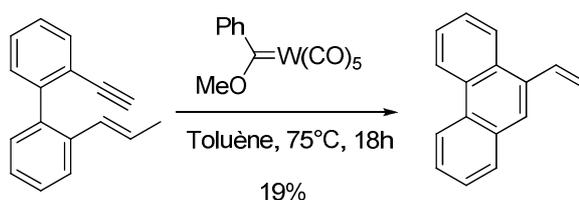


Schéma 201 : Métathèse ène-yne par Katz

Mais Mori a été la première à réaliser une telle métathèse avec un catalyseur de Grubbs,¹⁶⁷ ce qui a permis à cette réaction d'être étudiée plus en détail (Schéma 202).

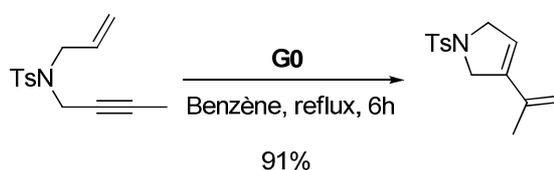


Schéma 202 : Métathèse ène-yne par Mori

Des études mécanistiques¹⁶⁸ ont montré que deux types de mécanisme sont possibles pour obtenir le produit de cyclisation. Le premier carbène peut se former au niveau de l'oléfine terminale. S'ensuit la formation d'un métallacyclobutène qui se fragmente pour fournir un diène. Alternativement, le catalyseur peut dans un premier temps réagir au niveau de la triple

¹⁶⁵ Pour des revues sur la métathèse ène-yne, voir :
Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382.

Storm Poulsen, C.; Madsen, R. *Synthesis* **2003**, 1-18.

Maifield, S.V.; Lee, D. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6118-6126.

¹⁶⁶ Katz, T. J.; Sivavec, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737-738.

¹⁶⁷ Kinoshita, M.; Mori, M. *Synlett* **1994**, *12*, 1020-1022.

¹⁶⁸ Hoge, T. R.; Donaldson, S. M.; Vos, T. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 277-279.

Lippstreu, J. J. ; Straub, B.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7444-7457.

liaison pour former après fragmentation un nouveau carbène qui va s'engager dans une métathèse ène-ène pour fournir le même diène (Schéma 203).

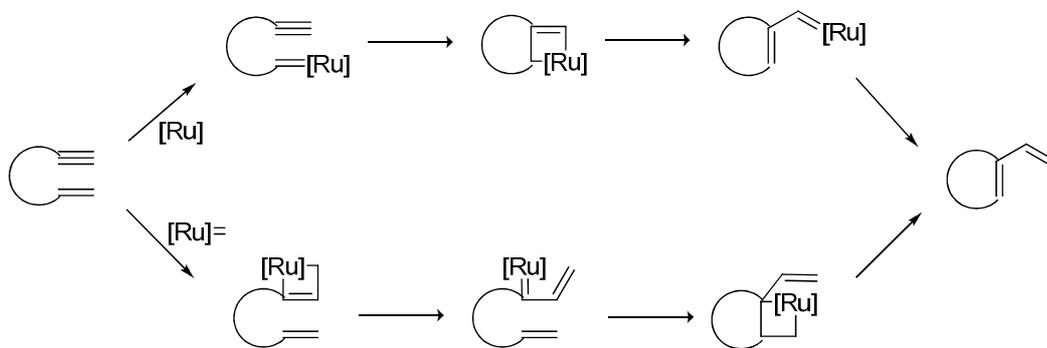


Schéma 203 : Mécanismes possibles de la métathèse ène-yne

Pour ce qui est de la métathèse ène-yne-ène, le mécanisme suit vraisemblablement la première voie. Le carbène obtenu après fragmentation réagit avec une autre oléfine pour une métathèse ène-ène. Au cours de la réaction, il se dégage alors une molécule d'éthylène, ce qui constitue un moteur de la réaction.

Les premières études sur cette métathèse tandem ont été menées par Grubbs,¹⁶⁹ et ont notamment montré l'importance de différencier les deux oléfines pour pouvoir contrôler la formation du premier carbène (Schéma 204).

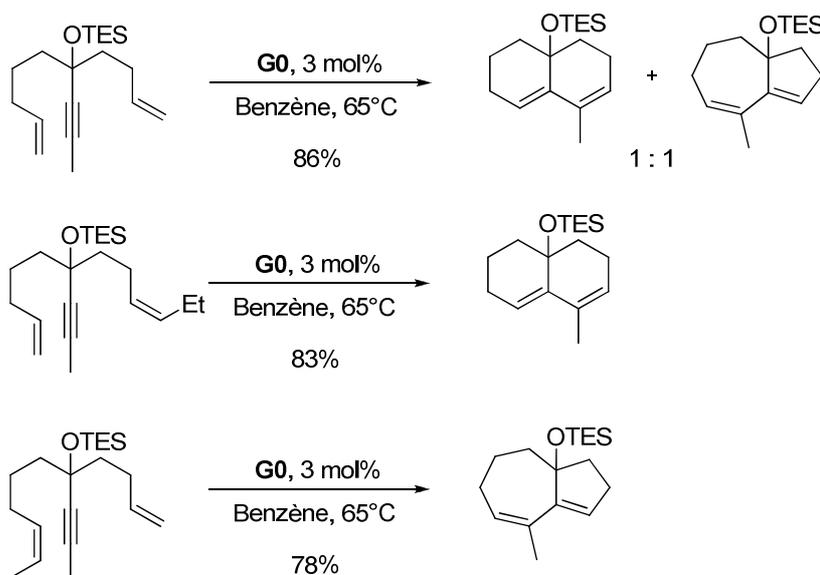


Schéma 204 : Différenciation des oléfines

¹⁶⁹ Kim, S.-H.; Bowden, N.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10801-10802.

La métathèse ène-yne-ène a ensuite été utilisée pour de nombreuses synthèses totales. Outre l'étude de Granja que nous avons déjà évoquée, cette métathèse a par exemple été utilisée par Hatakeyama pour la dernière étape de la synthèse de la (+)- β -erythroidine, pour former deux cycles en une seule étape¹⁷⁰ (Schéma 205).

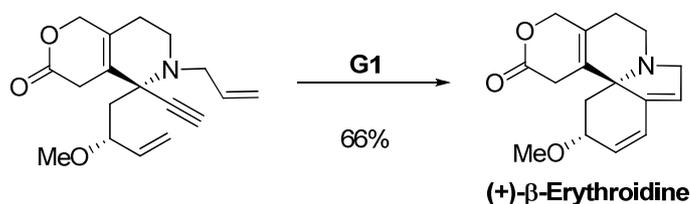


Schéma 205 : Synthèse de la (+)- β -érythroidine par Hatakeyama

Un autre exemple particulièrement judicieux de la métathèse ène-yne-ène pour mettre en place un diène a tout récemment été publié par Lee.¹⁷¹ Il a en effet utilisé une épingle au silicium à laquelle il a fait subir une telle métathèse pour obtenir un diène *trans* pour une synthèse formelle de la (-)-cochléamycine A¹⁷² (Schéma 206).

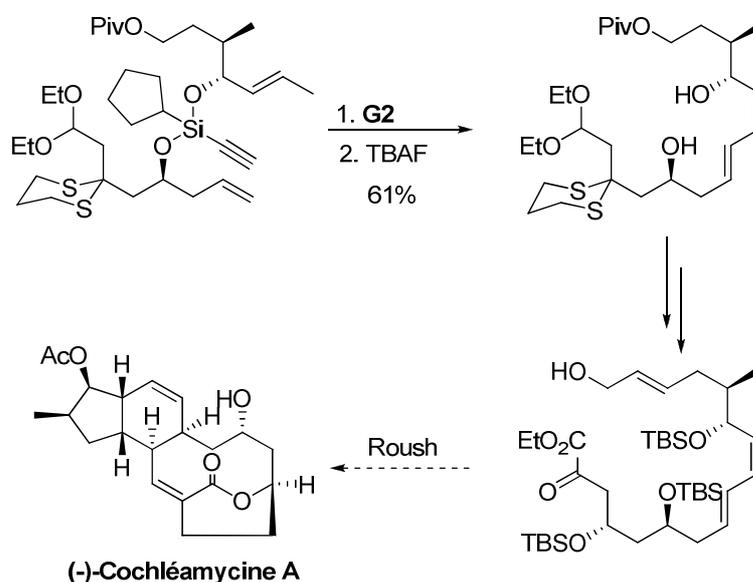


Schéma 206 : Synthèse formelle de la (-)-cochléamycine A par Lee

Nous avons ensuite tenté d'appliquer cette métathèse ène-yne-ène à nos substrats.

¹⁷⁰ Fukumoto, H.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2731-2734.

¹⁷¹ Lee, D.; Mukherjee, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2916-2919.

¹⁷² Cette synthèse fait référence à celle de Roush dont nous parlerons également au chapitre IV. Cf. réf. 229.

2. Application à nos substrats

Nous avons donc testé nos deux substrats de métathèse. Mais contrairement à ce qui s'est passé pour Granja et pour Cong Ma, nous n'avons pas observé la formation d'un tricycle. La métathèse ène-yne n'a pas lieu, et seule une métathèse ène-ène se produit! Quelque soit l'isomère utilisé, nous n'avons obtenu qu'un bicyclic. La formation du tricycle n'a pas été observée (Schéma 207).

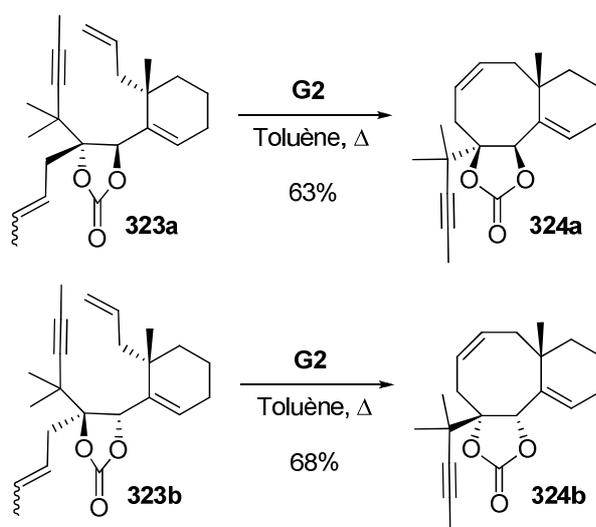
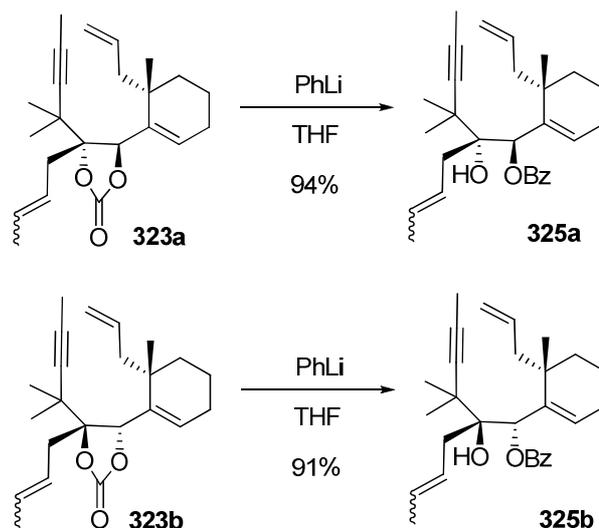


Schéma 207 : Echec de la métathèse ène-yne-ène

Devant ce résultat décevant, nous avons déprotégé le carbonate pour essayer d'offrir un plus grand degré de liberté à la molécule et ainsi faciliter la cyclisation.¹⁷³ Pour cela, les carbonates **323a** et **323b** ont été traités par du phényllithium et nous avons obtenu les benzoates correspondants avec d'excellents rendements (Schéma 208).

¹⁷³ A l'heure de la rédaction de ce manuscrit, seul l'isomère ne présentant pas la bonne stéréochimie pour le taxol a pu être testé.

Schéma 208 : Synthèse des benzoates **325a/b**

Ces benzoates ont, à leurs tours, été testés en métathèse, mais une fois encore c'est à chaque fois le bicyclic qui a été obtenu (Schéma 209).

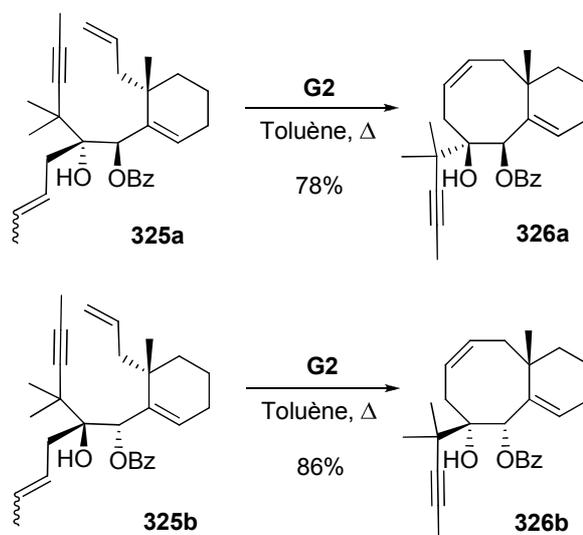


Schéma 209 : Echec de la métathèse ène-yne-ène avec des benzoates

La différence de comportement entre nos substrats et ceux précédemment décrits provient probablement de la présence du motif *gem*-diméthyle en α de la triple liaison. Après la formation du carbène en C10, celui-ci doit induire une gêne stérique qui empêche la première métathèse ène-yne de se produire. Le carbène va alors réagir avec l'oléfine en C13, et donner naissance au bicyclic (Schéma 210).

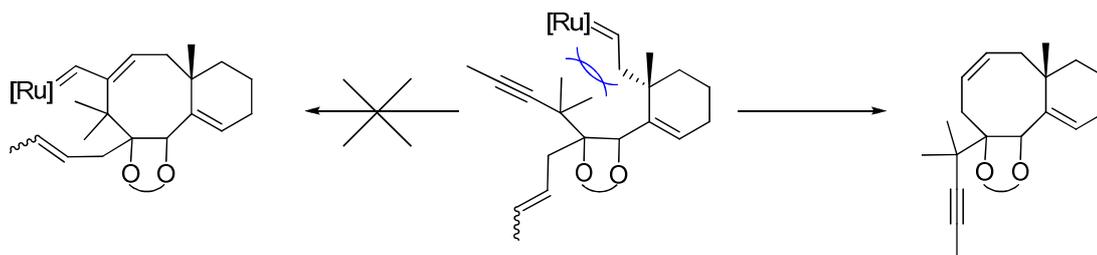


Schéma 210 : Gène induite par le gem-diméthyle

V. Conclusion et perspectives

Nous avons donc réussi à synthétiser un fragment A racémique en neuf étapes à partir de l'isobutyrate d'éthyle, avec un rendement global de 26%. L'étape clé de cette synthèse a été un transfert d'allyle catalysé au triflate d'étain pour former un motif α -crotyle (Schéma 211).

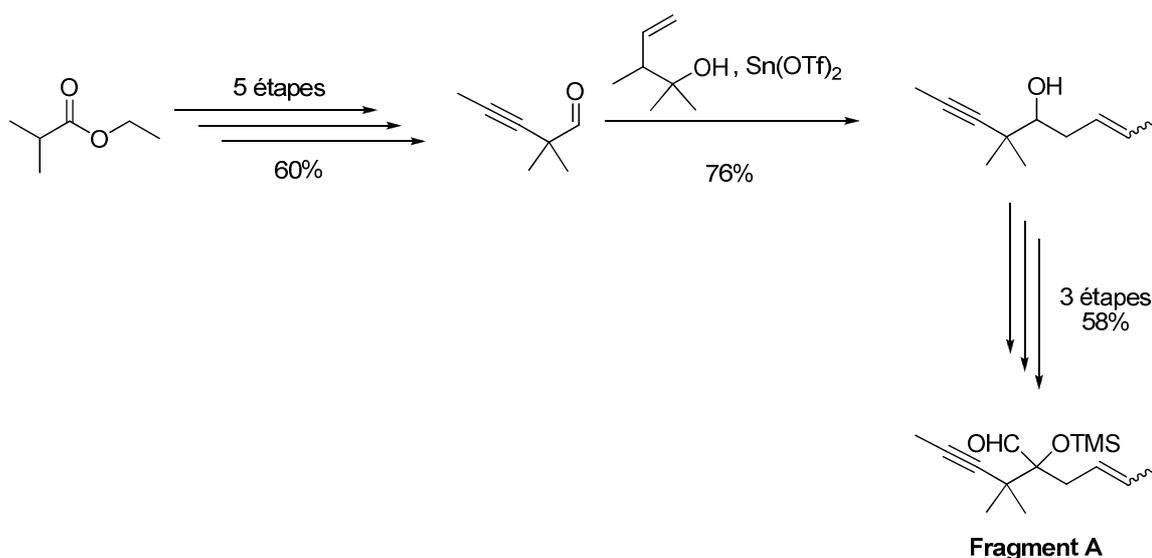


Schéma 211 : Synthèse du fragment A

Ce fragment A a ensuite pu être couplé avec succès avec le 7-désoxycycle C par une réaction de Shapiro pour former exclusivement le diol *trans*. Plusieurs précurseurs de métathèse ont ensuite pu être synthétisés (Schéma 212).

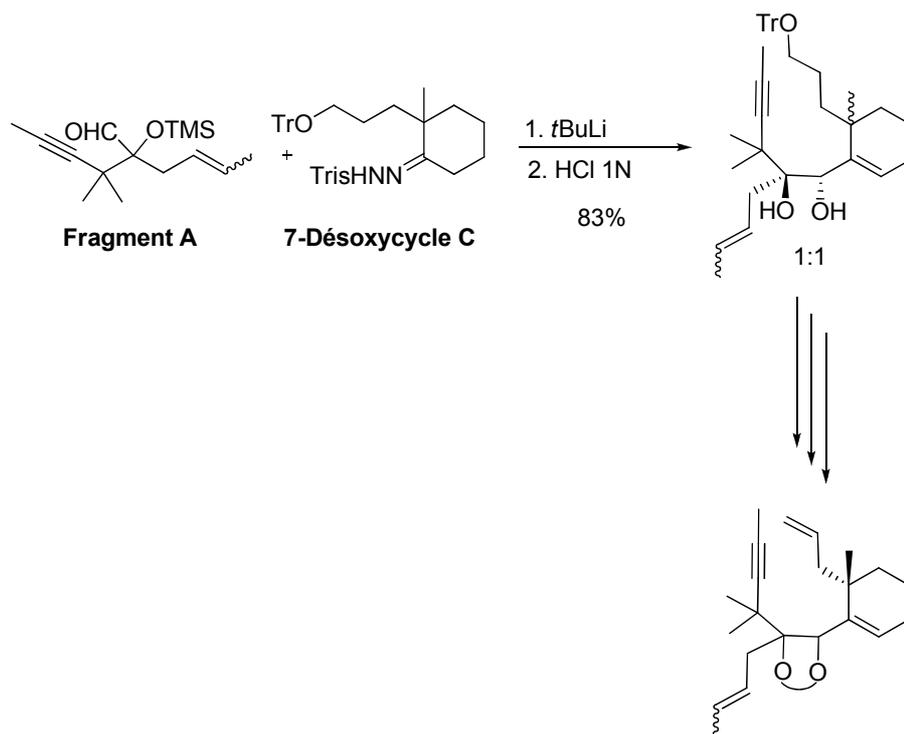


Schéma 212 : Synthèse de précurseurs de métathèse

Mais contrairement aux exemples de Granja et de Cong Ma, nos substrats n'ont pas conduit aux tricycles désirés. Nous n'avons à chaque obtenu que des bicycles issus d'une simple métathèse ène-ène (Schéma 213).

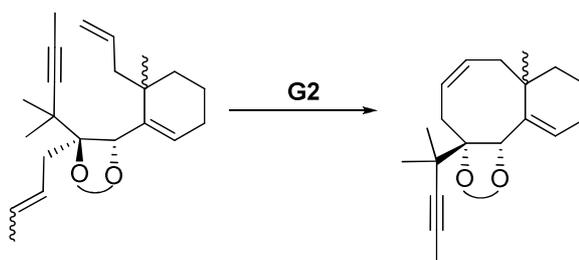


Schéma 213 : Echec des métathèses ène-yne-ène

Ces échecs sont sûrement dus à l'encombrement stérique généré par le *gem*-diméthyle. Il n'y a pas grand-chose que nous pourrions faire pour empêcher cette gêne. Cependant, nous pourrions essayer de défavoriser la métathèse ène-ène pour éventuellement laisser le temps à la première métathèse ène-yne de se produire. Et cela pourrait être possible en encombrant la double liaison en C13 par un *gem*-diméthyle. Pour cela, il nous faudrait un nouveau fragment A muni d'un motif prényle. Or, la prénylation d'aldéhydes s'avère beaucoup plus aisée que l' α -

crotylation, et de nombreux exemples ont été décrits avec divers métaux comme le lithium¹⁷⁴, l'indium¹⁷⁵, ou encore le titane¹⁷⁶ (Schéma 214).

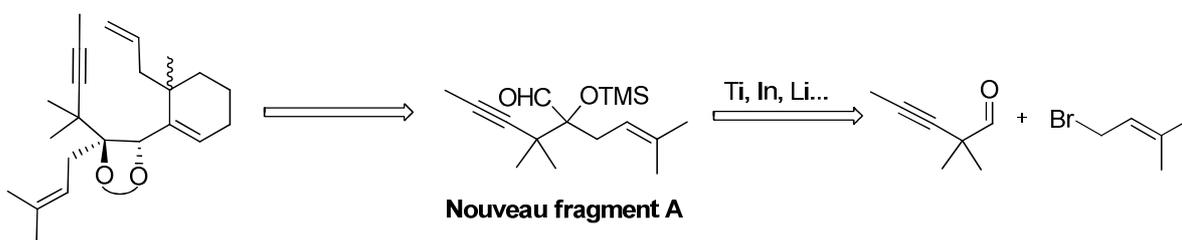
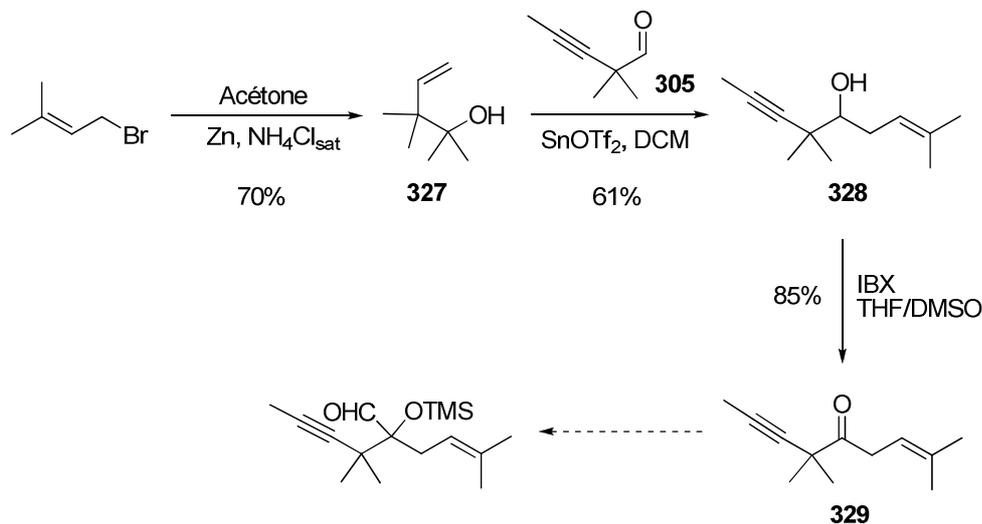


Schéma 214 : Nouvelle rétrosynthèse

Nous avons d'ailleurs commencé à explorer cette voie, et nous avons décidé d'utiliser la même méthodologie de transfert d'allyle que précédemment pour synthétiser le nouveau fragment A.

L'alcool nécessaire au transfert d'allyle a facilement été obtenu par réaction du bromure de prényle sur de l'acétone dans des conditions de Barbier. Nous l'avons ensuite fait réagir avec l'aldéhyde **305** pour obtenir l'alcool **328** avec un rendement de 61%. Cet alcool a ensuite été oxydé en la cétone **329** par de l'acide iodoxybenzoïque. Deux étapes seraient encore nécessaires pour obtenir l'aldéhyde représentant le nouveau fragment A.



Vers la synthèse d'un nouveau fragment A

¹⁷⁴ Uchida, M.; Nakagawa, K.; Negishi, T.; Asano, S.; Mori, K. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 369-362.

¹⁷⁵ Loh, T.-P.; Hu, Q.-Y.; Vittal, J. J. *Synlett* **2000**, *4*, 523-525.

¹⁷⁶ Estévez, R. E.; Justicie, J.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Paradas, M.; Choquezillo-Lazarte, D.; García-Ruiz, J. M.; Robles, R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Enrique Oltra, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2774-2791.

Chapitre IV

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

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

Synthesis of functionalized Morita–Baylis–Hillman adducts by a conjugate addition-elimination sequence

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

En parallèle de notre étude sur la synthèse du taxol et en prolongement des travaux effectués pendant le stage de Master 2, nous avons étudié la synthèse de diols-1,3 *syn* fonctionnalisés en α par une double liaison. De tels diols pourraient être formés par une réaction tandem d'addition conjuguée/élimination d'un hémiacétalate sur un ester α,β -insaturé (Schéma 215).

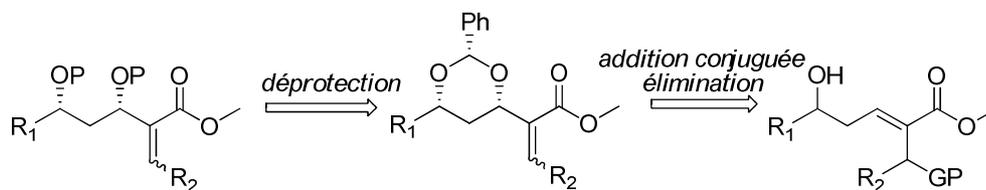


Schéma 215 : Rétrosynthèse proposée

Dans un premier temps, pour pouvoir juger de la faisabilité d'une telle réaction, nous avons étudié le cas $R_2 = H$, pour lequel le produit correspondrait à un adduit de Baylis-Hillman l'acrylate de méthyle et un α -alkoxy aldéhyde entre. Nous aurions ainsi développé une nouvelle méthode diastéréosélective pour former de tels adduits. De plus, pour la synthèse des substrats de la réaction d'addition conjuguée, nous proposons une réaction originale de métathèse croisée conduisant à une oléfine trisubstituée particulièrement encombrée (Schéma 216).

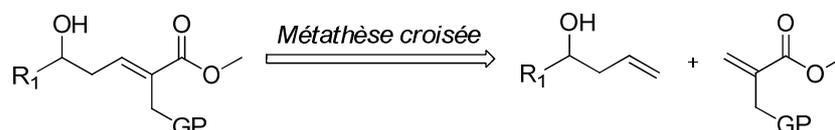


Schéma 216 : Rétrosynthèse proposée pour des substrats d'addition conjuguée

Dans un second temps, nous avons également étudié le cas plus général $R_2 \neq H$, dans l'optique de former une double liaison trisubstituée. Un tel motif peut en effet souvent être retrouvé dans des molécules naturelles d'intérêt biologique, comme par exemple le dolabélide C, une molécule également étudiée au laboratoire (Schéma 217).

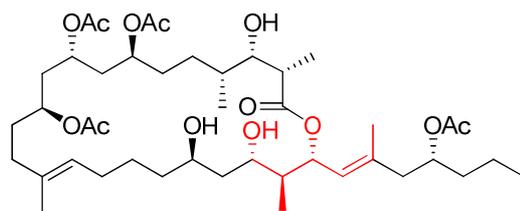


Schéma 217 : Structure du Dolabélide C

I. La réaction de Baylis-Hillman

Nous avons donc commencé par étudier le cas $R_2 = H$. Le produit obtenu correspondrait alors à un adduit asymétrique de Baylis-Hillman entre l'acrylate de méthyle et un β -alkoxy aldéhyde (Schéma 218).

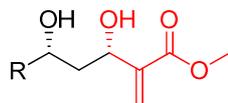


Schéma 218 : Adduit de Baylis-Hillman

1. Présentation¹⁷⁷

a. Origines de la réaction

Cette réaction a été découverte pour la première fois en 1968 par Kenichi Morita, qui l'a alors nommée « Carbinol Addition ».¹⁷⁸ Il a rapporté la réaction entre l'acrylate de méthyle ou l'acrylonitrile avec un aldéhyde en présence d'une phosphine pour former ce type d'adduit. Le rendement de la réaction reste néanmoins assez faible (Schéma 219).

¹⁷⁷ Pour des revues sur la réaction de Baylis-Hillman, voir:

Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891; Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *26*, 1481-1490.

Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Reddy, R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581-1588.

¹⁷⁸ Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.

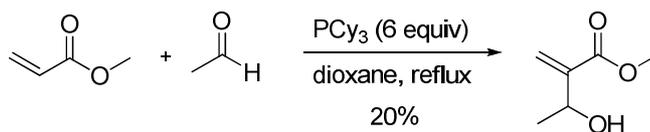


Schéma 219 : Premier exemple reporté par Morita

En 1972, cette réaction a été brevetée par Anthony Baylis et Melville Hillman.¹⁷⁹ Ils ont alors réussi à produire de tels adduits par réaction entre une oléfine activée d'une part (un ester, un amide, un nitrile ou une cétone α,β -insaturé) et un aldéhyde d'autre part, en remplaçant la tricyclohexylphosphine par une amine tertiaire (comme le DABCO, l'indolizine, ou encore la quinuclidine) (Schéma 220).

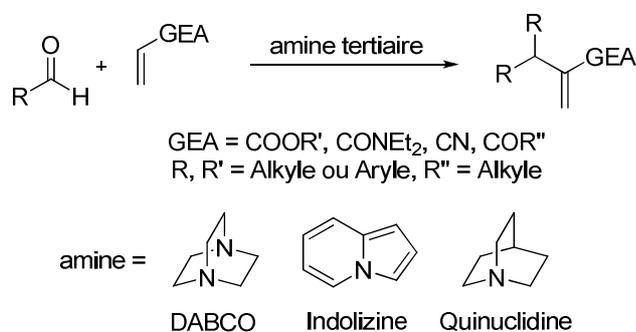


Schéma 220 : Brevet original de la réaction de Baylis-Hillman

Mais ce n'a été que dix années plus tard que cette réaction a réellement commencé à être utilisée en synthèse organique, avec les synthèses des acides intergerrinécique¹⁸⁰ et mikanécique¹⁸¹ (Schéma 221).

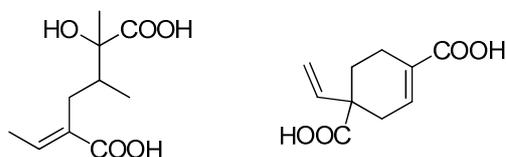


Schéma 221 : Acides intergerrinécique et mikanécique

¹⁷⁹ Baylis, A. B.; Hillmann, M. E. D. *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 34174q (*German patent* 2155113, 1972).

¹⁸⁰ Drewes, S. E.; Emslie, N. D. *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 1*, **1982**, 2009.

¹⁸¹ Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 795.

b. Mécanisme

La réaction de Baylis-Hillman découle vraisemblablement d'une réaction tandem addition/élimination de l'amine tertiaire.¹⁸² Dans un premier temps, l'acrylate subit une addition conjuguée de la part du DABCO pour former un énolate zwitterionique. Celui-ci attaque alors l'aldéhyde pour former un nouveau zwitterion. Après prototropie, le DABCO s'élimine enfin pour libérer alcool allylique (Schéma 222).

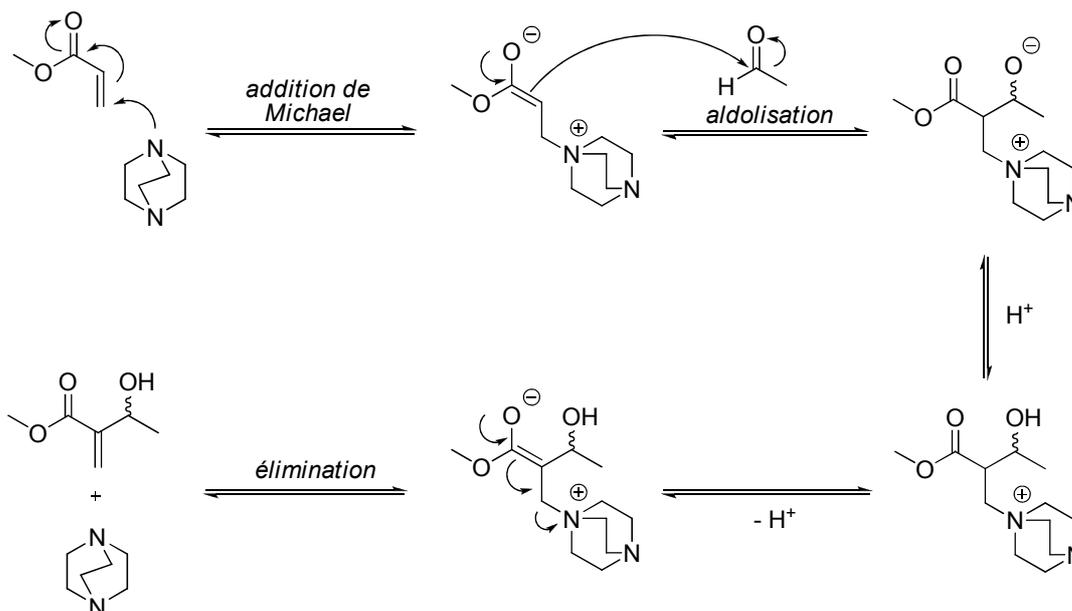


Schéma 222 : Mécanisme de la réaction de Baylis-Hillman

c. Développements

A partir du milieu des années 1980, la réaction de Baylis-Hillman a notamment été élargie à de nouveaux électrophiles et oléfines. Ainsi, l'acrylate a pu par exemple être remplacé avec succès par des vinyl sulfones,¹⁸³ des vinyl sulfonates,¹⁸⁴ des vinyl phosphonates,¹⁸⁵ des nitroalcènes vinyliques,¹⁸⁶ ou encore des esters alléniques¹⁸⁷ (Schéma 223).

¹⁸² Hill, J.S.; Isaacs, N.S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285-288.

¹⁸³ Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Fulford, S. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692-700.

¹⁸⁴ Wang, S.-Z.; Yamamoto, K.; Yamada, H.; Takahashi, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2333-2348.

¹⁸⁵ Amri, H.; El Gaied, M. M.; Villieras, J. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 659.

¹⁸⁶ Rastogi, N.; Namboothiri, I. N. N.; Cojocar, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4745-4748.

¹⁸⁷ Tsuboi, S.; Kuroda, H.; Takatsuka, S.; Fukava, T.; Sakai, T.; Utaka, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5952.

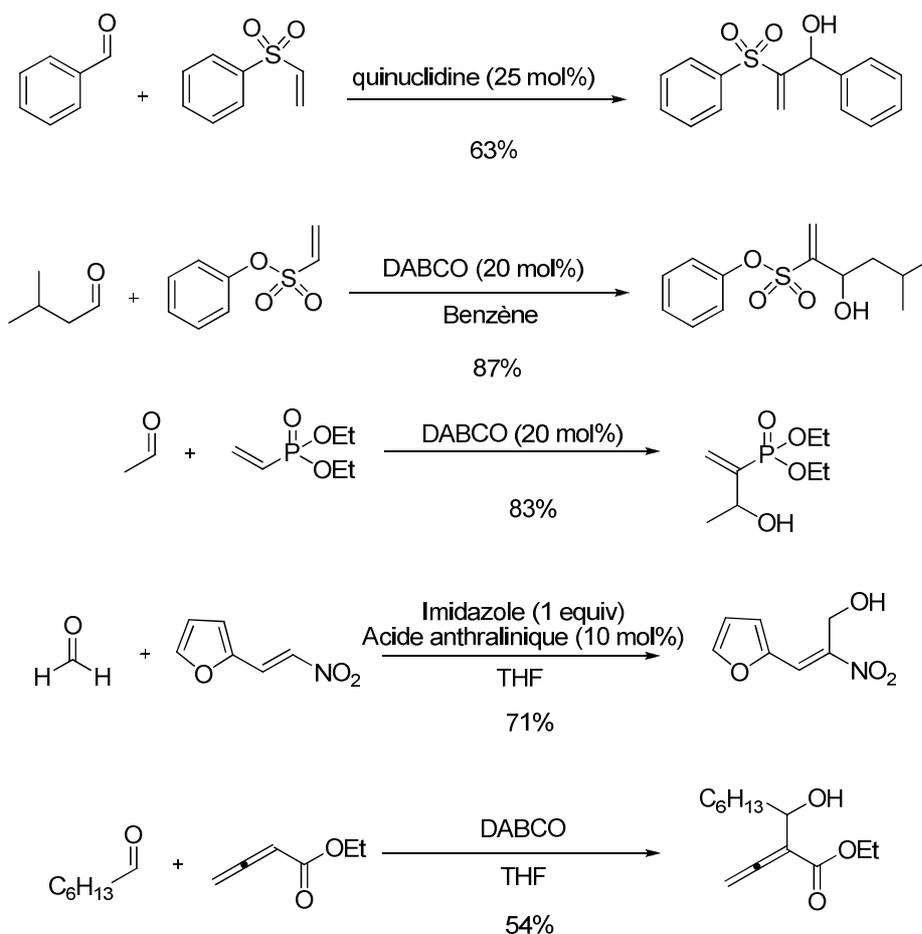


Schéma 223 : Applications de la réaction de Baylis-Hillman à diverses oléfines

Des variations du côté du partenaire nucléophile ont également été étudiées. Ainsi, l'aldéhyde a pu être remplacé par un β -céto ester,¹⁸⁸ une imine,¹⁸⁹ ou encore un bromure d'allyle¹⁹⁰ (Schéma 224).

¹⁸⁸ Basavaiah, D.; Bharathi, T. K.; Gowriswari, V. V. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4351-4352.

¹⁸⁹ Yamamoto, K.; Takagi, M.; Tsuji, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 319-321.

¹⁹⁰ Basavaiah, D.; Sharada, D. S.; Kumaragurubaran, N.; Mallikarjuna Reddy, R. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 7135-7137.

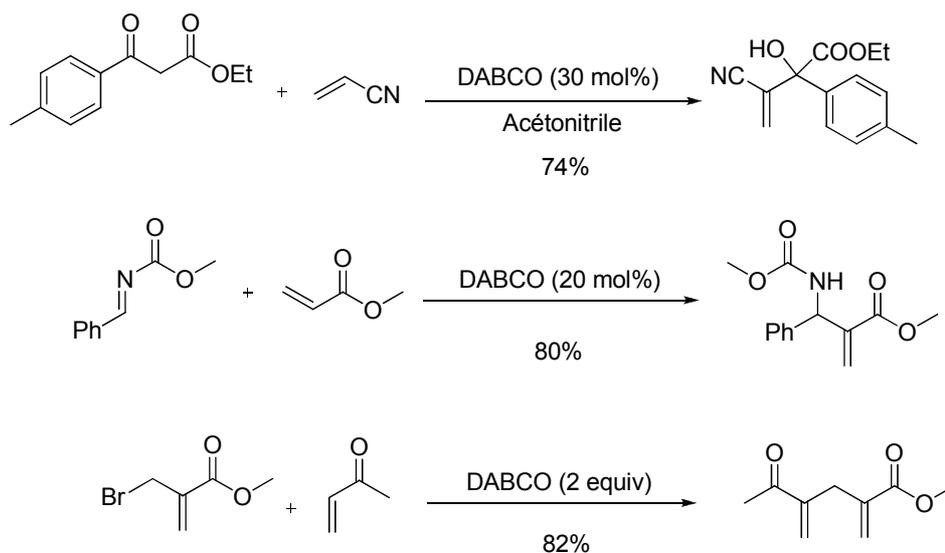


Schéma 224 : Applications de la réaction de Baylis-Hillman à divers nucléophiles

Enfin, l'inconvénient majeur de la réaction de Baylis-Hillman se trouve au niveau de la cinétique, assez lente, qui fait que la réaction peut très bien durer plus d'une semaine. De nombreux efforts ont donc été tournés vers l'amélioration de cette cinétique. Cela a conduit au développement de nouveaux systèmes catalytiques, et notamment à l'adjonction d'acides de Lewis pour activer l'aldéhyde. Aggarwal a ainsi développé un système DABCO/La(OTf)₃/triéthanolamine permettant d'augmenter la vitesse de réaction d'un facteur 30 par rapport au DABCO seul.¹⁹¹ Dans le même ordre d'idée, Kataoka a remplacé l'amine tertiaire traditionnelle par un système TiCl₄/chalcogénure¹⁹² beaucoup plus rapide, avec des réactions d'une durée de l'ordre de l'heure (Schéma 225).

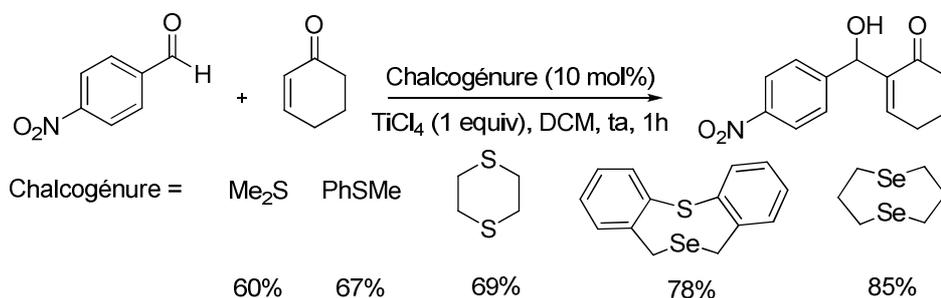


Schéma 225 : Exemple d'utilisation de chalcogénures

¹⁹¹ Aggarwal, V. K.; Mereu, A.; Tarver, G.J.; McCague, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7183-7189.

¹⁹² Kataoka, T.; Iwama, T.; Tsujiyama, S-I.; Iwamura, T.; Watanabe, S-I. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11813-11824.

Mais le plus grand défi pour la réaction de Baylis-Hillman concerne le développement de versions asymétriques permettant de contrôler la stéréochimie du centre créé en α de l'alcool.

2. Variantes asymétriques

La réaction de Baylis-Hillman est une réaction tricomposante: un électrophile, une oléfine activée et un catalyseur nucléophile. Chacun de ces composants peut influencer la stéréochimie du carbone en α de l'alcool. Mais d'autres stratégies ont également été étudiées, comme l'utilisation d'acides de Lewis chiraux ou encore des déracémisations.

a. *Electrophile chiral*

L'utilisation d'un électrophile optiquement actif n'a pour l'instant eu que peu de succès en ce qui concerne la sélectivité de la réaction. Nous pouvons néanmoins citer l'utilisation de glyoxylates chiraux dans les conditions de Kataoka qui permet d'atteindre une excellente diastéréosélectivité¹⁹³ (Schéma 226).

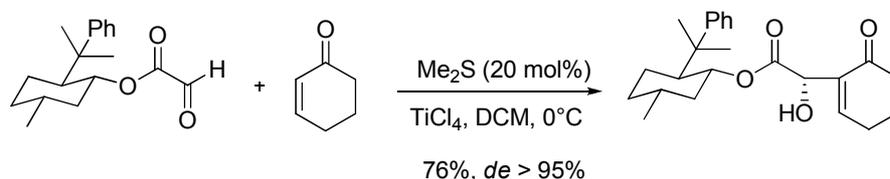


Schéma 226 : Exemple d'utilisation d'un électrophile chiral

b. *Oléfine chirale*

L'utilisation d'une oléfine chirale a eu beaucoup plus de succès que la stratégie précédente. L'exemple le plus notable a été développé par Leahy,¹⁹⁴ avec l'utilisation d'un sultame chiral dérivé du camphre. Les aldéhydes linéaires permettent alors d'obtenir de bons rendements et d'excellentes sélectivités, mais les aldéhydes aromatiques ne sont pas réactifs

¹⁹³ Bauer, T.; Tarasiuk, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1741-1745.

¹⁹⁴ Brzezinski, L.J.; Rafel, S.; Leahy, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4317-4318.

(Schéma 227). De plus, c'est un hémiacétal qui est obtenu, et deux équivalents d'aldéhyde sont donc nécessaires pour la réaction.

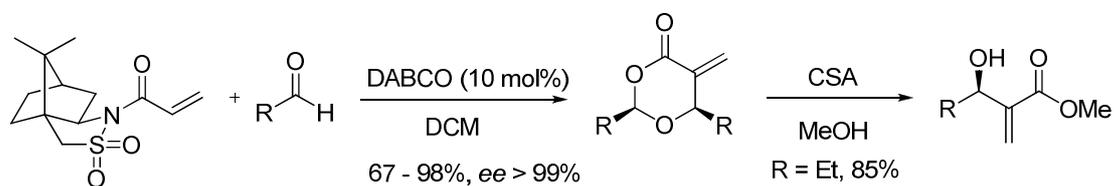


Schéma 227 : Exemple d'utilisation d'une oléfine chirale

c. Catalyseur chiral

La mise au point de catalyseurs chiraux représente le graal de la réaction de Baylis-Hillman asymétrique. A ce jour, plusieurs de ces catalyseurs ont été synthétisés. Mais la plupart s'est révélé être extrêmement substrat-dépendant et ne parvient pas à fournir à la fois de bons rendements et de bonnes sélectivités. Hatakeyama a ainsi développé un dérivé chiral de la quinidine qui offre une très bonne énantiosélectivité lorsqu'il est utilisé avec l'hexafluoroisopropylacrylate¹⁹⁵ (Schéma 228).

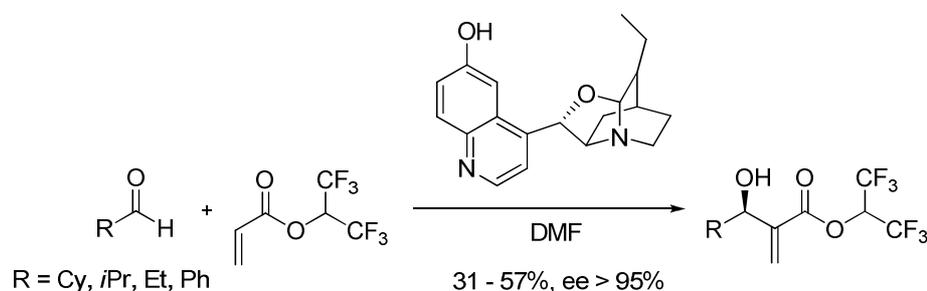


Schéma 228 : Catalyseur d'Hatakeyama

Hatakeyama a pu appliquer ce catalyseur lors de la synthèse de la (-) mycestérine E¹⁹⁶ (Schéma 229).

¹⁹⁵ Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219-10220.

¹⁹⁶ Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2001**, 2030.

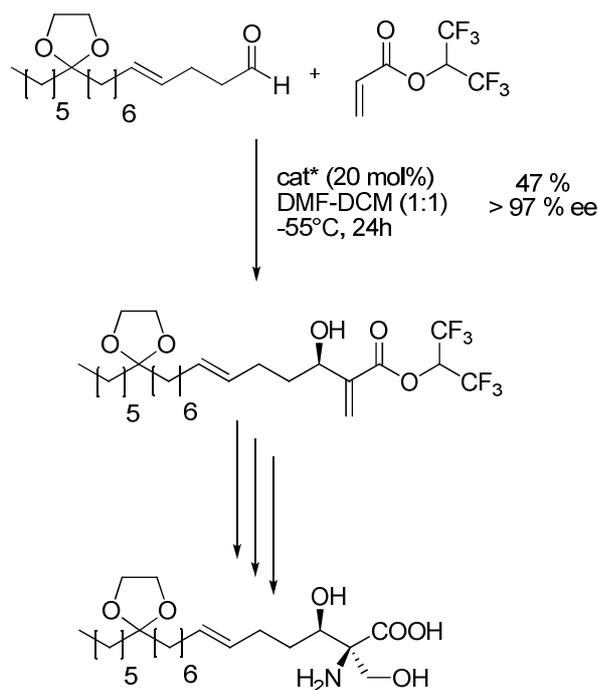


Schéma 229 : Synthèse de la (-) mycostérine E

D'autres types de catalyseurs ont également été mis au point. Wang a ainsi synthétisé une thiourée permettant d'atteindre de meilleurs rendements, mais avec une sélectivité plus faible¹⁹⁷ (Schéma 230).

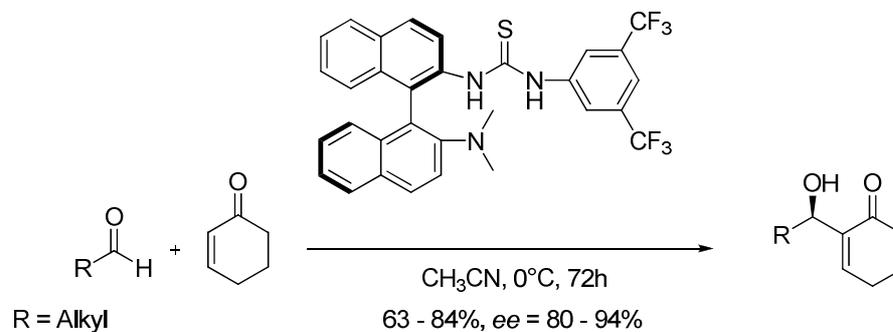


Schéma 230 : Catalyseur de Wang

¹⁹⁷ Wang, J.; Li, H.; Yu, X.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4293-4296.

d. Acide de Lewis chiral

En s'inspirant des travaux d'Aggarwal, Chen a développé des ligands chiraux pour induire une sélectivité et est parvenu à des rendements et excès énantiomériques pouvant être satisfaisants pour des aldéhydes et des acrylates encombrés¹⁹⁸ (Schéma 231).

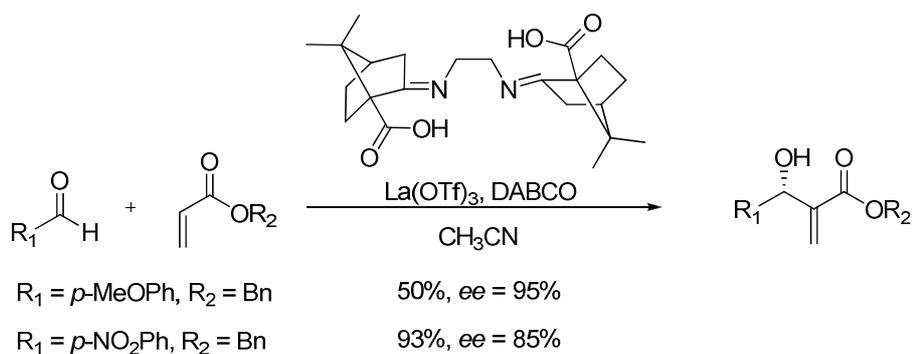


Schéma 231 : Utilisation d'un ligand chiral

Un autre exemple notable est l'utilisation par Schaus de dérivés chiraux de binaphtols pour des réactions de Baylis-Hillman sur des cyclohexénones.¹⁹⁹ Il obtient cette fois-ci à la fois de bons rendements et de très bons excès énantiomériques (Schéma 232).

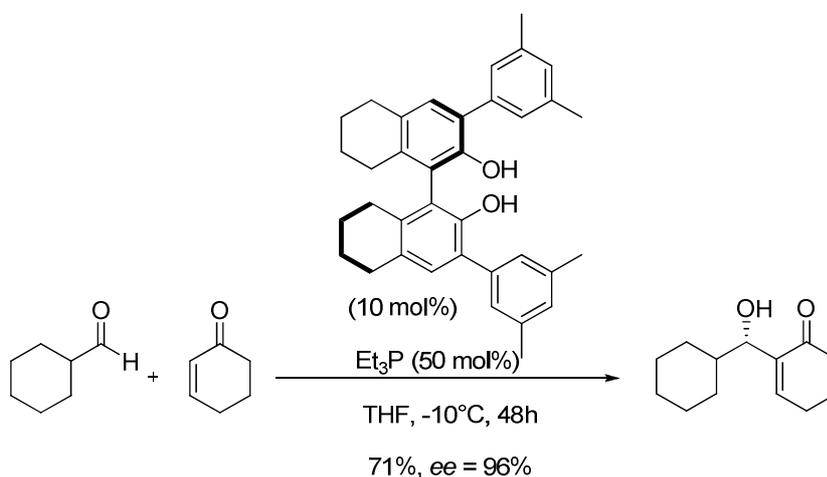


Schéma 232 : Utilisation de dérivés de binaphtol

¹⁹⁸ Chen, K-Y.; Lee, W-D.; Pan, J-F.; Chen, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 915-919.

¹⁹⁹ McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12094 - 12095.

e. Déracémisation

La dernière stratégie employée pour obtenir des adduits de Baylis-Hillman asymétriques a été développée par Trost.²⁰⁰ Il est parvenu à obtenir un seul énantiomère à partir d'un mélange racémique en formant un complexe π -allyl asymétrique au moyen de palladium et d'un ligand chiral (Schéma 233).

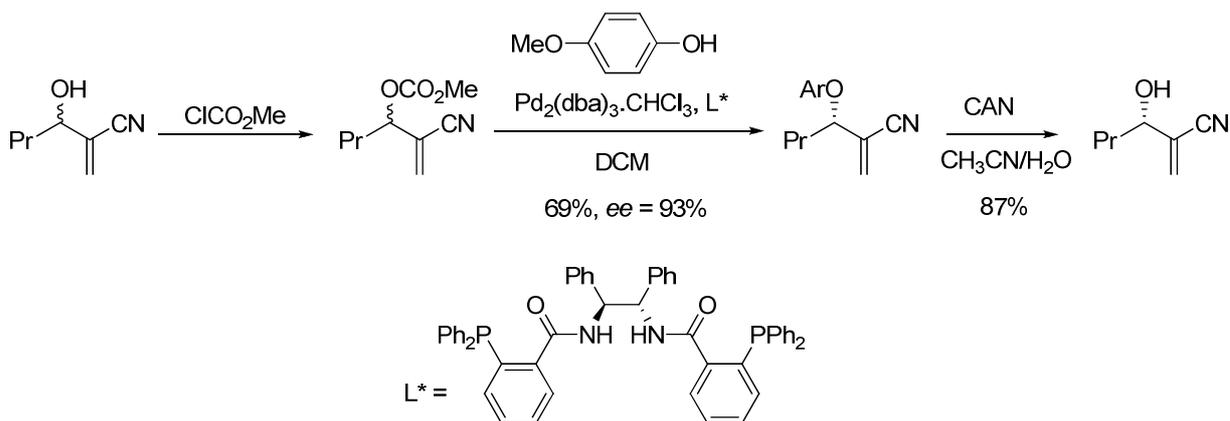


Schéma 233 : Déracémisation d'adduits de Baylis-Hillman

La stratégie que nous nous proposons de développer serait donc particulièrement originale : utiliser un alcool homoallylique pour induire une sélectivité et ainsi obtenir un adduit de Baylis-Hillman asymétrique.

²⁰⁰ Trost, B.M.; Tsui, H-C.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3534-3535.

II. Préparation des substrats d'addition conjuguée par métathèse croisée

Nous désirons donc synthétiser des substrats d'addition conjuguée par métathèse croisée entre un alcool homoallylique et un dérivé d'acrylate.²⁰¹ L'alcool homoallylique pourrait être obtenu par une allylation entre un aldéhyde et du bromure d'allyle. L'autre partenaire pourrait quant à lui être obtenu dans un premier temps par une réaction de Baylis-Hillman entre du méthacrylate de méthyle et du formaldéhyde. L'alcool obtenu pourrait ensuite être transformé en groupe partant adéquat pour l'addition conjuguée (Schéma 234).

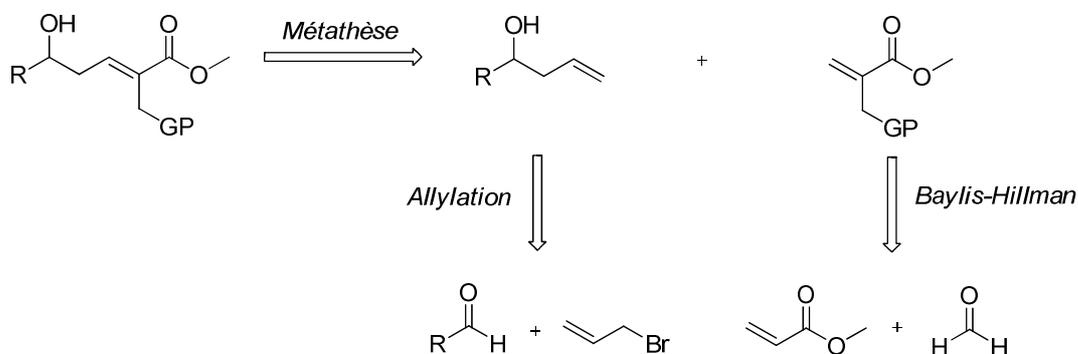


Schéma 234 : Rétrosynthèse des substrats d'addition conjuguée par métathèse croisée

1. La réaction de métathèse croisée

La réaction de métathèse croisée repose sur les mêmes principes que la métathèse cyclisante²⁰². La différence majeure réside dans des problèmes de sélectivités, tant au niveau du produit obtenu que de la géométrie de la nouvelle double liaison formée. On peut en effet a priori obtenir six oléfines différentes : les deux produits d'homodimérisation et le produit de métathèse croisée, chacun pouvant présenter deux configurations au niveau de la double liaison (Schéma 235).

²⁰¹ Toutes les réactions suivantes ont été testées sur des substrats racémiques.

²⁰² Cf. chapitre I.



Schéma 235 : Principe de la métathèse croisée

Grubbs a mis en place un modèle empirique permettant de prédire une sélectivité lors de la métathèse croisée en fonction du type d'oléfine utilisée.²⁰³ Ce classement s'effectue selon deux critères principaux : la faculté d'une oléfine à dimériser, et la réactivité de cet homodimère vis-à-vis d'une nouvelle métathèse. Quatre types d'oléfines ont alors été proposés (Tableau 6).

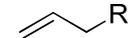
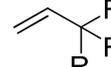
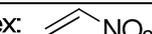
Type I	dimérisation rapide dimères réactifs	ex:  R = OH, X, Ph, alkyl, SiR' ₂ , NR' ₂ ...
Type II	dimérisation lente dimères peu réactifs	ex:  R = COOR', CHO, COR', CONR' ₂ , CH(OH)R'...
Type III	pas de dimérisation	ex:   
Type IV	oléfines inertes en métathèse	ex: 

Tableau 6 : Classement des oléfines

Ces oléfines s'échelonnent alors des plus aux moins réactives en métathèse. Les oléfines riches en électrons (nucléophiles) ou très peu encombrées appartiennent au type I, tandis que les pauvres en électrons (électrophiles) ou encombrées appartiennent aux types II-IV.

Pour obtenir une métathèse croisée sélective, il faut minimiser la formation de produits indésirables (dimères). Pour cela deux options se présentent : empêcher leur formation initiale, ou s'assurer de leur consommation lors d'une métathèse secondaire. De plus, il faut éviter que le produit désiré ne soit retransformé en un mélange statistique par cette même métathèse secondaire. Cela se produit lorsque deux oléfines de réactivité équivalente (typiquement de type I) sont mises en réaction. La répartition statistique ne peut alors être modifiée que par l'utilisation d'un large excès d'un des deux réactifs.

D'un autre côté, la métathèse secondaire permet l'isomérisation de la double liaison conduisant à l'isomère *trans* thermodynamiquement le plus stable, ce qui augmente la stéréosélectivité de la réaction.

²⁰³ Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.

Il y a donc un compromis à trouver entre une bonne sélectivité, due à la stabilité du produit vis-à-vis d'une redistribution statistique par métathèse secondaire, et une mauvaise stéréosélectivité si le produit ne peut pas subir d'isomérisation *cis/trans* par ce même procédé. Pour cela, on utilise la plupart du temps en métathèse croisée des oléfines de types différents (Tableau 7).

	<i>Type I</i>	<i>Type II</i>	<i>Type III</i>
<i>Type I</i>	mélange statistique		
<i>Type II</i>	sélectif	non sélectif	
<i>Type III</i>	sélectif	sélectif	non sélectif

Tableau 7 : Sélectivité de la métathèse croisée

En général, des réactions entre des oléfines de type I et des oléfines de type II comme des carbonyles α,β -insaturés²⁰⁴ (acrylates, acrylamides, acides acryliques, vinylcétones...) conduisent aux produits de métathèse croisée avec d'excellentes sélectivités et de bonnes stéréosélectivités en faveur de la double liaison *trans* (Schéma 236).

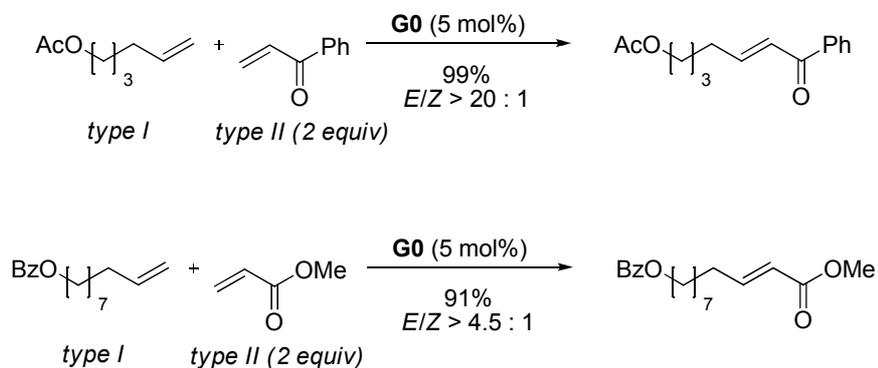


Schéma 236 : Métathèse croisée entre une oléfine de type I et des carbonyles α,β -insaturés

La stéréosélectivité en faveur des composés *E* peut ici être expliquée par l'encombrement stérique, la chaîne alkyle et le groupement carbonyle se mettant en *trans* lors des intermédiaires de métathèse.

Les alcools allyliques secondaires peuvent être utilisés protégés ou non. Cependant, il a été remarqué que des groupements protecteurs trop gros pouvaient provoquer une diminution

²⁰⁴ Chatterjee, A.K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3783-3784.

de la stéréosélectivité, certainement à cause d'une isomérisation moins efficace du produit par métathèse secondaire²⁰⁵ (Schéma 237).

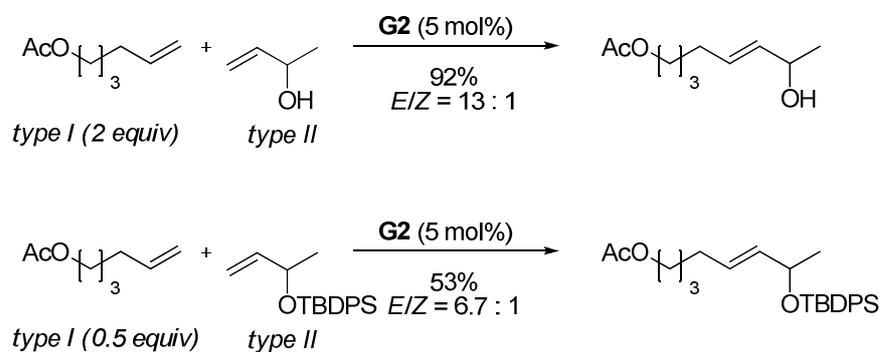


Schéma 237 : Métathèse croisée entre une oléfine de type I et des alcools allyliques secondaires

En revanche, lorsqu'on utilise des oléfines allyliques quaternaires (type III), la métathèse croisée conduit exclusivement à l'isomère *trans*, en raison du fort encombrement stérique (Schéma 238).

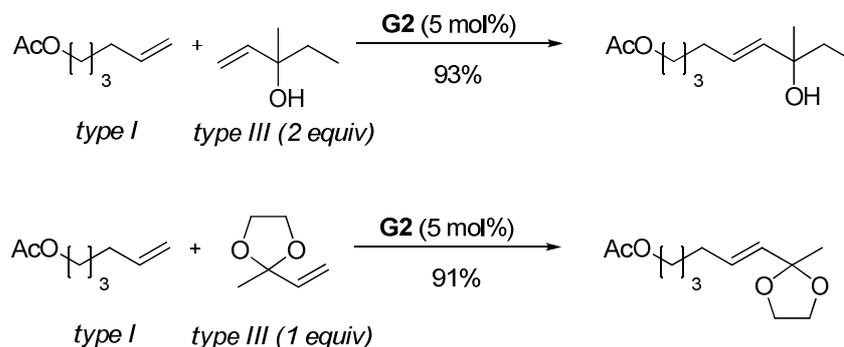


Schéma 238 : Métathèse croisée avec des oléfines allyliques quaternaires

Lorsqu'on fait réagir une oléfine de type II avec une de type III, comme une oléfine 1,1-disubstituée,²⁰⁶ on obtient en général de moins bons rendements. Cela est dû d'une part à la faible réactivité des oléfines de type III, et d'autre part à l'inactivité des dimères des oléfines de type II. Pour obtenir de meilleurs rendements, deux stratégies sont alors employées : utiliser un large excès de l'oléfine de type III, ou maintenir une faible concentration de l'oléfine de type II au moyen d'une addition lente de celle-ci (Schéma 239).

²⁰⁵ Blackwell, H. E.; O'Leary, D. J.; Chatterjee, A. K.; Washenfelder, R. A.; Bussman, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 58-71.

²⁰⁶ Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1751-1753.

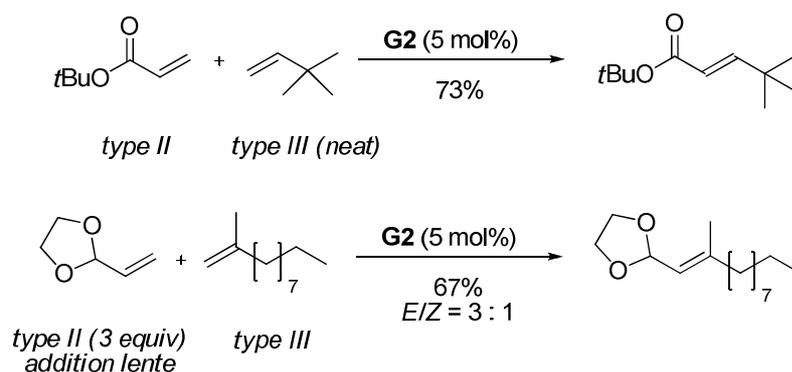


Schéma 239 : Métathèse croisée entre une oléfine de type II et une de type III

Ainsi, ce modèle empirique est un bon point de départ pour prévoir la sélectivité de la métathèse croisée. Il nous donne les clés pour mieux maîtriser les facteurs mis en jeu lors de cette réaction, notamment la suppression de la dimérisation et le contrôle de la métathèse secondaire sur le produit désiré, tous deux dépendant des propriétés stériques et électroniques des oléfines mises en réaction.

Nous pouvons alors utiliser ce modèle pour essayer de prévoir l'issue de la métathèse que nous allons mettre en place. Nous avons donc d'un côté un alcool homoallylique de type I. L'autre partenaire est un dérivé d'acrylate et devrait donc appartenir au type III. Notre métathèse devrait donc a priori s'effectuer dans de bonnes conditions. Mais il ne faut préjuger de rien, car la métathèse croisée reste avant tout une réaction capricieuse, et de petits changements par rapport à des molécules modèles peuvent grandement changer leur réactivité. Cette versatilité a été illustrée au laboratoire lors de la synthèse de la partie basse du Dolabélide C par Marie-Gabrielle Braun. Ainsi, pour une métathèse entre une cétone α,β -insaturée et une oléfine 1,1-disubstituée, là où Grubbs obtient 68% de rendement en 3 heures et avec 5 mol% de catalyseur,²⁰⁷ il a fallu pour des partenaires plus complexes utiliser pas moins de 45 mol% de catalyseur et 4 jours de réaction pour obtenir un rendement proche (Schéma 240).

²⁰⁷ Choi, T.-L. ; Lee, C. W. ; Chatterjee, A. K. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10417-10418.

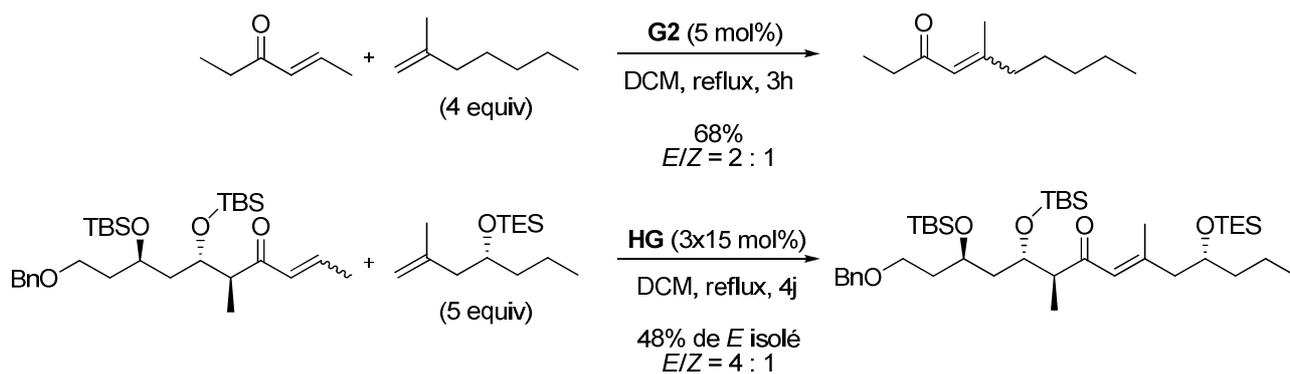


Schéma 240 : Synthèse de la partie basse du Dolabélide C

2. Préparation des substrats

a. Synthèse des précurseurs de métathèse et premiers essais

Nous avons donc décidé de préparer les substrats d'addition conjuguée par métathèse croisée entre un alcool homoallylique et un ester α,β -insaturé.

L'alcool homoallylique a pu être obtenu facilement par une allylation de type Barbier²⁰⁸ entre un aldéhyde et le bromure d'allyle (Schéma 241).

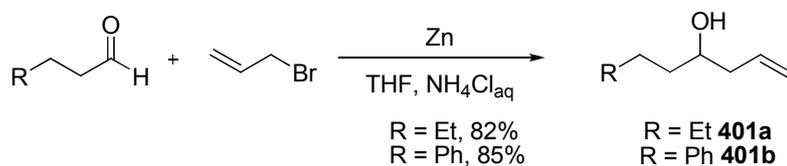
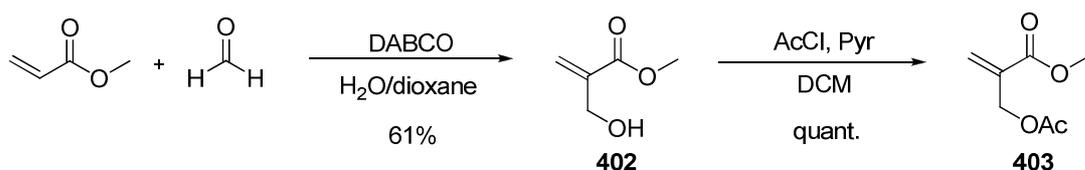


Schéma 241 : Synthèse des alcools **401a/b**

L'ester α,β -insaturé a quant à lui pu être synthétisé par une réaction de Baylis-Hillman entre de l'acrylate de méthyle et du formaldéhyde aqueux,²⁰⁹ suivi d'une protection de l'alcool obtenu en acétate (Schéma 242).

²⁰⁸ Pétrier, C ; Luche, J.L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 910-912.

²⁰⁹ Yu, C. ; Liu, B. ; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5413-5418.

Schéma 242 : Synthèse de l'ester α,β -insaturé **403**

Muni de ces deux précurseurs, nous avons ensuite pu les tester en métathèse. Mais nous n'avons pas obtenu le produit escompté. Nous avons en effet pu constater la formation de l'homodimère de l'alcool homoallylique, sans aucune trace du produit de métathèse croisée (Schéma 243). En outre, bien que nous ayons laissé la réaction tourner pendant seize heures, une faible conversion (52%) a été obtenue.

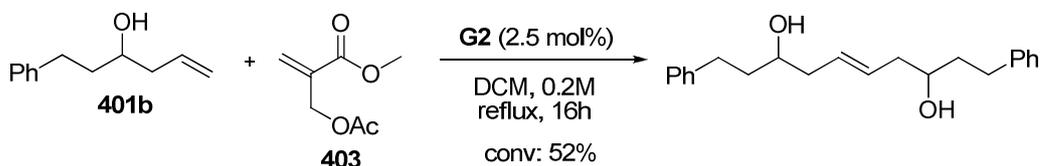
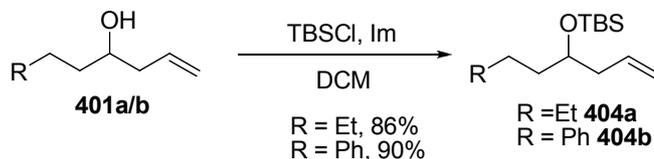


Schéma 243 : Premier essais de métathèse

Les alcools homoallyliques primaires, de type I, sont en effet connus pour dimériser facilement, mais ces dimères sont en général réactifs en métathèse et peuvent réagir avec la seconde oléfine pour conduire au produit désiré. Il semblerait que, dans le cas des alcools secondaires, la réaction s'arrête au dimère et qu'il n'y ait pas de réaction avec l'ester α,β -insaturé. Nous avons alors envisagé de protéger l'alcool homoallylique, dans l'espoir d'une formation plus lente du dimère afin d'obtenir le produit désiré. Nous avons alors opté pour un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (Schéma 244).

Schéma 244 : Protection des l'alcool homoallylique **401a/b**

La réaction de métathèse croisée a donc une nouvelle fois été tentée, cette fois-ci avec l'alcool protégé. Mais une nouvelle fois, seul le produit d'homodimérisation de l'alcool protégé a été obtenu. De plus, cette réaction a été menée avec une plus forte concentration (0.5M contre 0.2M), mais on observe une encore moins bonne conversion (7%), malgré un temps de réaction supérieur (Schéma 245).

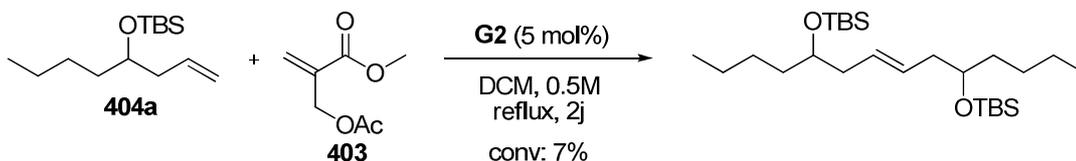


Schéma 245 : Essai de métathèse avec l'alcool homoallylique protégé 404a

Ces résultats peuvent être expliqués par la formation d'un intermédiaire non réactif issu de la complexation du ruthénium du catalyseur avec l'acétate. Un tel intermédiaire a déjà été mis en avant par Cossy pour expliquer la sélectivité d'une métathèse sur un diène²¹⁰ (Schéma 246).

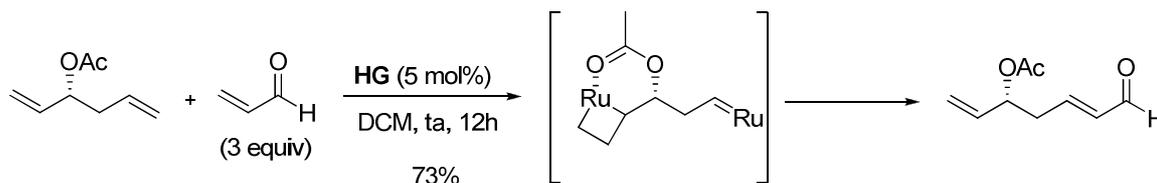


Schéma 246 : Méta-thèse sélective par Cossy

Dans notre cas, ce même type de complexation peut avoir lieu. Cela expliquerait alors les mauvaises conversions obtenues, conversions d'autant plus faibles que la concentration est élevée. La formation d'un tel complexe serait favorisée et il y aurait donc moins de catalyseur disponible pour la réaction (Schéma 247).

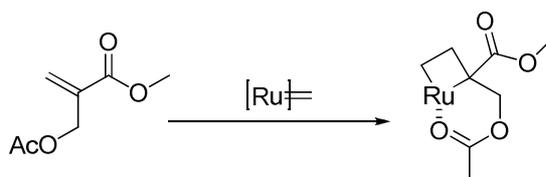


Schéma 247 : Formation d'un métalacyclobutène non réactif

²¹⁰ BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, *10*, 1451-1454.

Vu que la réaction de métathèse croisée semble être défavorisée par la présence du groupement acétate, nous avons décidé d'utiliser d'autres groupes pour effectuer cette réaction.

b. Changement de groupe – Protection de l'alcool

Nous avons considéré différentes stratégies quant au changement de groupe. Dans un premier temps, une simple protection de l'alcool **402** sous forme d'éther de triéthylsilyle a été envisagée (Schéma 248).

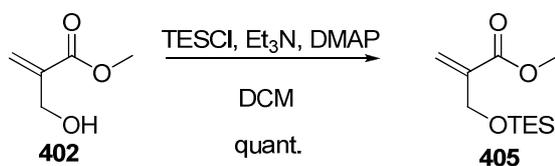


Schéma 248 : Synthèse de l'éther silylé **405**

Ce groupe protecteur pourra facilement être clivé, et l'alcool obtenu pourra être ensuite transformé en acétate. Mais, cette stratégie possède néanmoins l'inconvénient d'introduire des étapes supplémentaires pour parvenir au groupe partant nécessaire à l'étape d'addition conjuguée. Nous avons donc décidé d'essayer d'introduire d'autres types de groupes partants dès cette étape.

Nous sommes ainsi parvenus à introduire un brome à la place de l'alcool en faisant réagir l'alcool **402** avec de la tribromophosphine²¹¹ (Schéma 249).

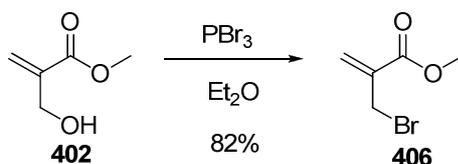


Schéma 249 : Synthèse du bromure **406**

Nous avons ensuite essayé de protéger l'alcool par des groupements sulfonyles qui pourraient également jouer le rôle de groupe partant. Nous n'avons néanmoins pas pu en introduire, que ce soit pour des groupements mésylate²¹² ou tosylate²¹³ (Schéma 250).

²¹¹ Borell, J. I.; Teixidó, J.; Martínez-Teipel, B.; Matallana, J. L.; Copete, M. T.; Llimargas, A.; García, E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3539-3545.

²¹² Plamondon, L.; Wuest, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2076-2081.

Pour voir si ces résultats étaient dus à la présence des groupes allyliques de l'ester α,β -insaturé, nous avons mis en place une expérience contrôle en utilisant du méthacrylate de méthyle, connu pour être un bon partenaire de métathèse croisée.²¹⁴ Une fois encore, seul le produit de dimérisation a été obtenu (Schéma 252).

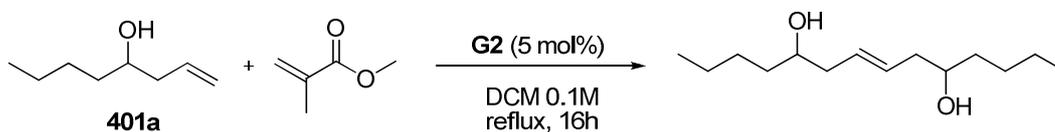


Schéma 252 : Essai de métathèse croisée entre l'alcool libre et le méthacrylate de méthyle

Devant un tel résultat, il ne nous restait plus qu'une seule chose à faire : réessayer cette réaction contrôle avec l'alcool homoallylique protégé **404** pour voir si notre problème ne venait pas de l'alcool libre. Et à notre grande joie, le résultat a été totalement différent. Nous avons obtenu le produit de métathèse croisée avec un rendement quantitatif (Schéma 253). Cela nous a montré la nécessité de protéger cet alcool pour pouvoir mener à bien notre étude.

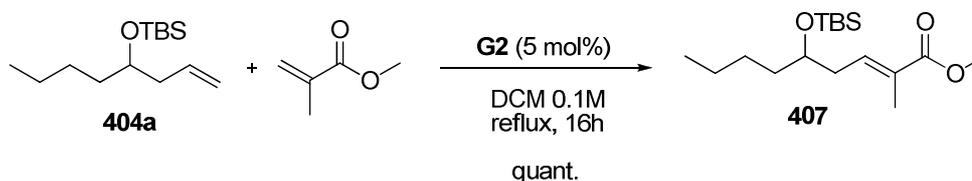


Schéma 253 : Métathèse croisée entre l'alcool protégé et le méthacrylate de méthyle

Profitant de cet excellent rendement avec le méthacrylate de méthyle, nous avons ensuite essayé de bromer le méthyle en α de la double liaison au moyen de N-bromosuccinimide²¹⁵ pour obtenir directement un bon groupe partant. Malheureusement, le produit désiré n'a pu être isolé (obtention de plusieurs produits différents, sans doute issus d'une bromation non sélective) (Schéma 254).

²¹⁴ Chatterjee, A. K. ; Morgan, J. P. ; Scholl, M. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784.

²¹⁵ Kar, A.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7131-7134.

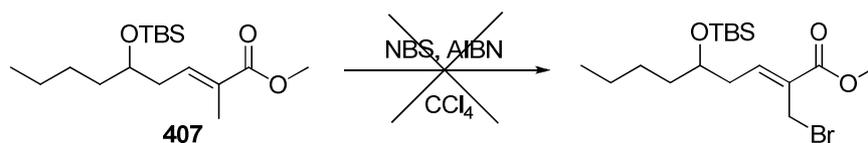
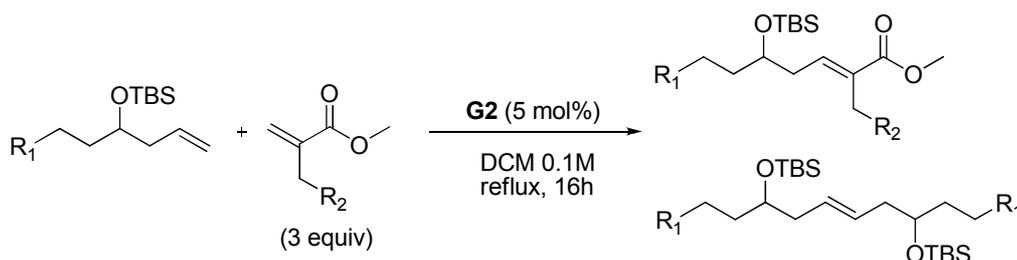


Schéma 254 : Tentative de bromation du méthacrylate 407

Néanmoins, forts de ce premier résultat en métathèse, nous avons appliqué les mêmes conditions aux autres esters α,β -insaturés synthétisés, à savoir à l'alcool libre, à l'alcool protégé et au bromé (Tableau 8).



<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>Conversion</i>		<i>Rendement</i>
		<i>Produit</i>	<i>Dimère</i>	
Ph	OTES	traces	> 95%	-
Et	Br	traces	> 95%	-
Et	OH	~15%	~85%	11%

Tableau 8 : Essais de métathèse croisée à 0.1M

On observe ici une forte influence du groupe allylique sur la réaction de métathèse croisée. En effet, on passe d'un rendement quantitatif avec un hydrogène à au mieux 11% avec un groupe hydroxyle, et ceci dans les mêmes conditions. Ce résultat n'a pas encore pu être expliqué.

Nous avons ensuite essayé d'opérer cette réaction à une concentration plus élevée, pour augmenter les rendements obtenus. Nous nous sommes fixés à une concentration de 0.5M (par rapport à l'alcool homoallylique protégé). Au-delà, on peut en effet observer une isomérisation de la double liaison de l'ester α,β -insaturé, ce qui a pour conséquence de diminuer la quantité d'ester disponible pour la métathèse (Schéma 255).

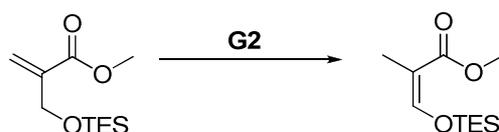


Schéma 255 : Isomérisation de la double liaison

Deux mécanismes ont été proposés pour une telle isomérisation.²¹⁶ Elle peut être expliquée par la formation d'un complexe π -allyle résultant de la migration d'un hydruve allylique de l'alcène sur le centre métallique. Une élimination réductrice forme alors un complexe η^2 qui va alors fournir la double liaison isomérisée et régénérer le catalyseur. Alternativement, l'oléfine peut se coordiner à un hydruve de ruthénium. L'insertion de la liaison métal-hydruve engendre alors une liaison carbone-métal. Une β -élimination libère ensuite la double liaison isomérisée et régénère l'hydruve métallique (Schéma 256).

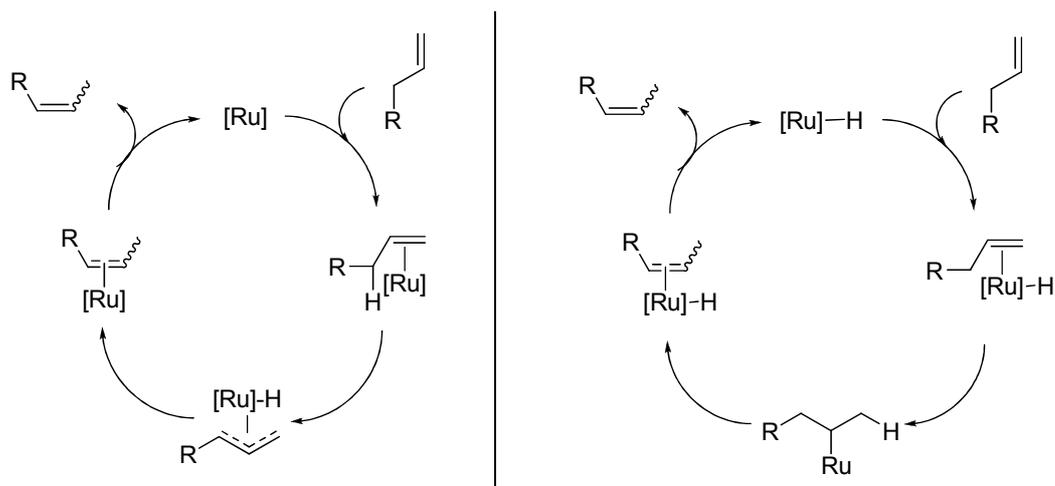
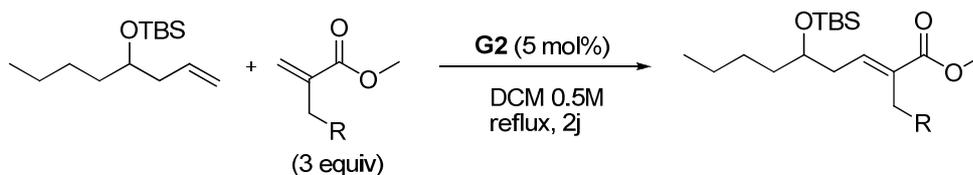


Schéma 256 : Mécanismes proposés pour l'isomérisation d'une double liaison

En se plaçant à une concentration de 0.5M, nous avons pu éviter une telle isomérisation, et nous avons alors obtenu les résultats suivants (Tableau 9) :

²¹⁶ McGrath, D. V.; Grubbs, R. H. *Organometallics*, **1994**, *13*, 224-235.



<i>Adduit de métathèse</i>	<i>Conversion</i>		<i>Rendement</i>
	<i>produit</i>	<i>dimère</i>	
 408	~15%	~85%	non isolé ²¹⁷
 409	~20%	~80%	18%
 410	~65%	~35%	non isolé ²¹⁷

Tableau 9 : Essais de métathèse croisée à 0.5M

Nous sommes donc parvenus à optimiser cette réaction de métathèse, en utilisant comme partenaires l'alcool homoallylique protégé et l'ester α,β -insaturé protégé sous forme d'éther de triéthylsilyle. Nous avons ainsi obtenu le produit désiré avec une bonne conversion.

Mais cet adduit ne comporte pas de bon groupe partant. Il a donc fallu en mettre un en place.

d. Synthèse du précurseur de l'addition conjuguée

Pour obtenir l'accepteur de l'addition conjuguée à partir de **410**, nous avons dans un premier temps déprotégé sélectivement l'éther de triéthylsilyle sans toucher à l'éther de tert-butyl-diméthylsilyle. Nous avons pour cela utilisé un mélange classique HF•pyridine/pyridine/THF qui est généralement employé pour de telles déprotections. Malheureusement dans notre cas, cette déprotection s'est effectuée avec un très mauvais rendement : on traite un mélange avec environ 65% de produit et on n'obtient qu'un rendement de 22% sur deux étapes. L'alcool obtenu a ensuite été acétylé, puis un mélange HF/acétonitrile a permis de déprotéger l'éther de *tert*-butyl-diméthylsilyle (Schéma 257).

²¹⁷ **408** et **410** ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice du dimère et de **406** et **405** respectivement.

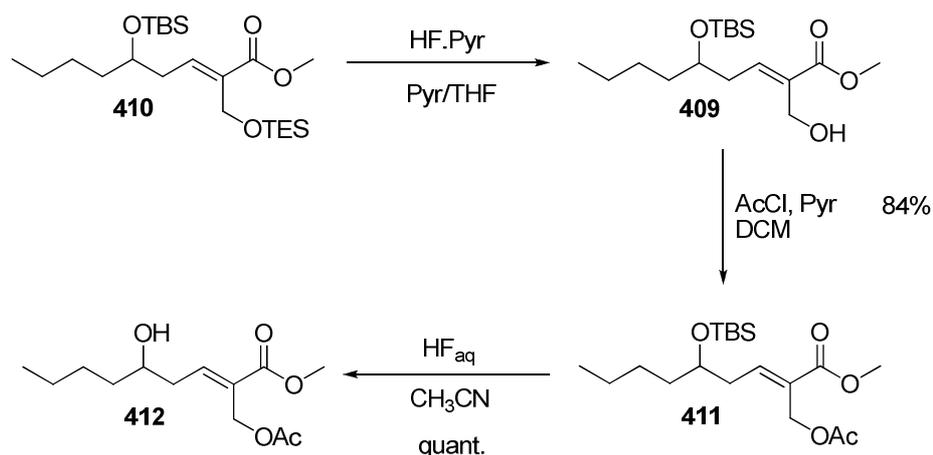


Schéma 257 : Synthèse du précurseur acétylé d'addition conjuguée

De la même manière, nous avons déprotégé l'éther silylé de **408** par un mélange HF/acétonitrile pour obtenir le précurseur bromé, avec un rendement de 15% à partir de l'oléfine **404a** (Schéma 258).

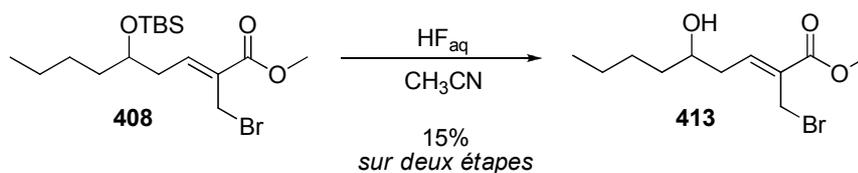


Schéma 258 : Synthèse du précurseur bromé d'addition conjuguée

Nous avons donc réussi à synthétiser deux précurseurs pour la réaction d'addition conjuguée. Cependant, les rendements globaux souffrent à chaque fois soit de l'étape de métathèse croisée pour le bromé **413**, soit de l'étape de déprotection de l'éther silylé pour l'acétylé **412**. Nous nous sommes alors penchés vers une nouvelle voie pour essayer d'obtenir ces précurseurs avec de meilleurs rendements.

III. Préparation des substrats d'addition conjuguée : deuxième approche

Nous avons imaginé une voie se rapprochant de la déracémisation mise au point par Trost. La réaction d'addition conjuguée nous permettrait en effet de transformer un adduit de Baylis-Hillman présent sous la forme de deux diastéréoisomères en un seul (Schéma 259).

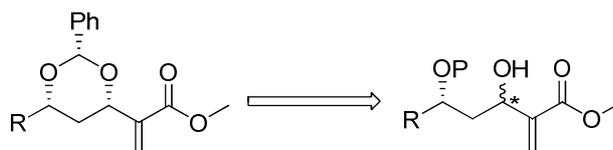


Schéma 259 : Epimérisation

Comme précédemment, les réactions ont été testées en série racémique. Le squelette du précurseur d'addition conjuguée pourrait être mis en place par une réaction de Baylis-Hillman entre un β -hydroxyaldéhyde protégé et de l'acrylate de méthyle. L'alcool obtenu pourrait être transformé en groupe partant. Une réaction de S_N2' permettrait alors d'obtenir le précurseur d'addition conjuguée (Schéma 260).

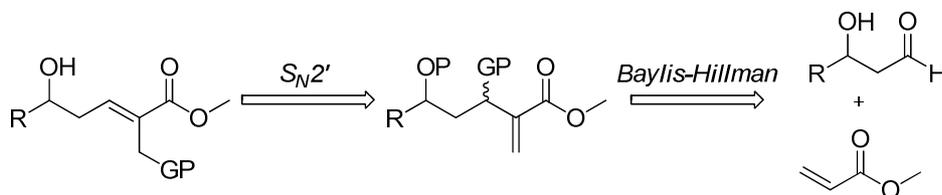


Schéma 260 : Rétrosynthèse envisagée

1. Nouvelle voie

a. Synthèse du précurseur bromé

Le squelette carboné a pu être facilement mis en place à partir de l'alcool homoallylique protégé **404a**. Celui-ci a en effet été soumis à une ozonolyse réductrice pour obtenir l'aldéhyde correspondant avec un rendement de 89%. Cet aldéhyde a ensuite subi une réaction de Baylis-Hillman dans le méthanol²¹⁸ pour fournir l'adduit attendu avec un rendement de 71% (Schéma 261).

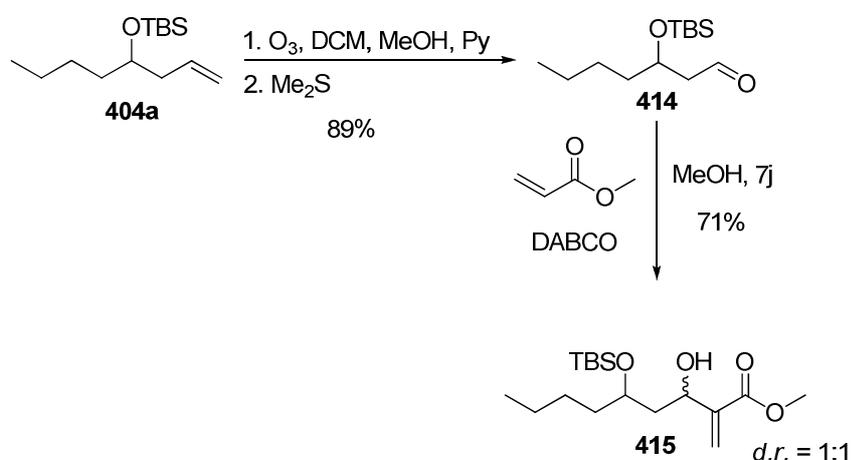


Schéma 261 : Synthèse du squelette carboné

Nous avons ensuite essayé de bromer l'alcool **415** selon des méthodes de la littérature. Des tentatives de bromation à la tribromophosphine²¹⁹ et au *N*-bromosuccinimide²²⁰ se sont révélées infructueuses (Schéma 262).

²¹⁸ Raju, R.; Howell, A. *Org. Lett.* **2006**, 2139-2141.

²¹⁹ Borell, J. I.; Teixidó, J.; Martínez-Teipel, B.; Matallana, J. L.; Copete, M. T.; Llimargas, A.; García, E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3539-3545.

²²⁰ Motozaki, T.; Sawamura, K.; Suzuki, A.; Yoshida, K.; Ueki, T.; Ohara, A.; Munakata, R.; Takao, K.; Tadano, K. *Org. Lett.* **2005**, 2265-2267.

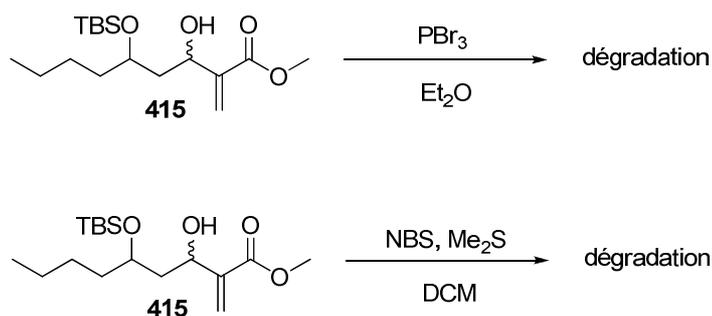


Schéma 262 : Tentatives de bromation de **415**

Nous avons finalement réussi à mettre en œuvre cette bromation, mais il nous a d'abord fallu transformer l'alcool en l'acétate **416** pour obtenir un meilleur groupe partant. Le traitement de **416** par du bromure de magnésium étherate²²¹ nous a permis d'obtenir le dérivé bromé **408** avec un rendement quantitatif (Schéma 263).

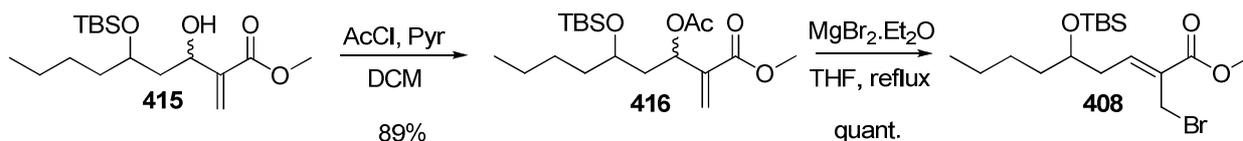


Schéma 263 : Synthèse de **408**

L'éther silylé **408** a ensuite pu être quantitativement déprotégé par une solution d'acide fluorhydrique aqueux dans l'acétonitrile pour fournir le précurseur de métathèse désiré **413** (Schéma 264).

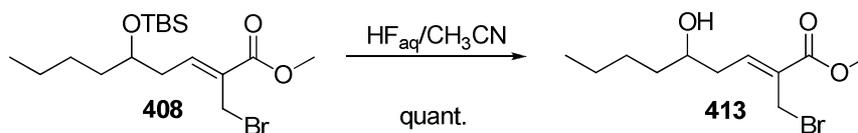


Schéma 264 : Synthèse du précurseur bromé d'addition conjuguée

²²¹ Overman, L. E.; Rosen, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 4596-4599.

b. Synthèse du précurseur acétylé

En s'inspirant de cette méthode, nous avons essayé de synthétiser le précurseur acétylé. Nous avons alors essayé de remplacer le bromure de magnésium par de l'acétate de magnésium, mais nous n'avons obtenu que le produit de départ. En regardant la littérature, nous avons vu qu'employer du DABCO²²² ou un système fluorure de césium/chlorure de triéthylbenzylammonium²²³ pourrait nous fournir le produit désiré. Las, nous n'avons obtenu que des produits de dégradation (Schéma 265).

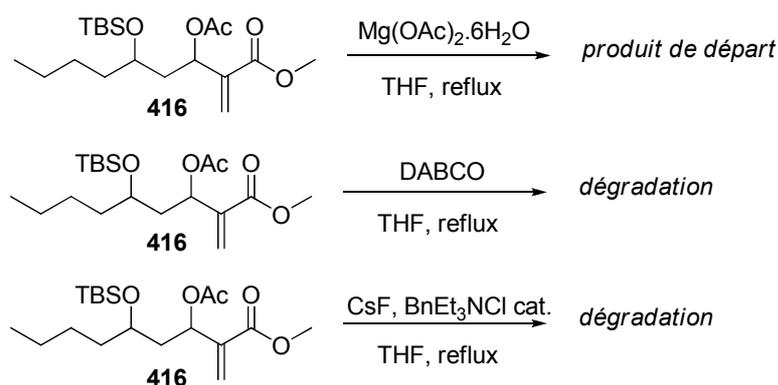


Schéma 265 : Tentatives d'acétylation de **416**

Nous avons ensuite essayé d'introduire un benzoate comme groupe partant grâce à une réaction de Mitsunobu entre l'alcool **415** et l'acide *para*-nitrobenzoïque.²²⁴ Mais nous n'avons obtenu que le produit de départ (Schéma 266).

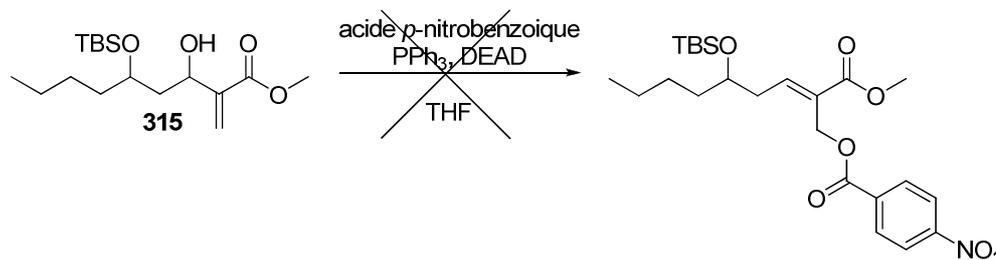


Schéma 266 : Tentative de réaction de Mitsunobu

²²² Foucaud, A.; El Guemmout, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 403-408.

²²³ Bear, B. R.; Parnes, J. S.; Shea, K. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1613-1616.

²²⁴ Charette, A. B.; Côté, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6833-6836.

Finalement, nous nous sommes tournés vers une substitution nucléophile du brome de **408** par de l'acétate de sodium. Cette réaction est assez lente, mais après quatre jours nous obtenons une conversion de 73% et un rendement corrigé de 85% (Schéma 267).

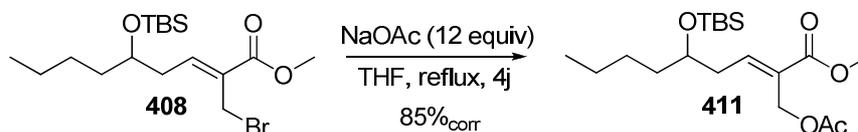


Schéma 267 : Synthèse de **411** par S_N2

Nous avons donc réussi par une méthode totalement différente à synthétiser des précurseurs bromés et acétylés pour la réaction d'addition conjuguée. Cette méthode, grâce à ses bons rendements, nous a permis d'obtenir des quantités relativement importantes de produit. Cela nous a donné l'opportunité d'investiguer un peu plus la réaction de métathèse croisée, notamment en ce qui concerne la réaction de déprotection sélective de l'éther de triéthylsilyle par rapport à celui de tert-butyldiméthylsilyle.

2. Retour sur la métathèse croisée

Nous avons donc synthétisé **410** en prolongement de la voie précédente. Pour cela, nous avons saponifié **411** au moyen de carbonate de potassium dans le méthanol, puis l'alcool obtenu a été protégé en éther de triéthylsilyle (Schéma 268).

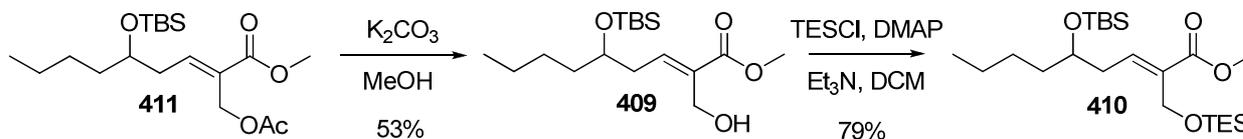


Schéma 268 : Synthèse de **410**

Une fois le composé disilylé obtenu, nous nous sommes penchés sur la déprotection sélective. Le mélange acide fluorhydrique/pyridine n'ayant pas donné de bon résultats la première fois, nous avons tenté d'autres méthodes.

Nous avons commencé par essayer l'acide trifluoroacétique qui est également connu pour de telles monodéprotections.²²⁵ Celui-ci fut efficace, mais nous n'avons obtenu qu'un rendement moyen de 60%.

Nous nous sommes alors tournés vers le *p*-toluènesulfonate de pyridinium qui a notamment été utilisé par Marshall pour monodéprotéger un éther de triéthylsilyle en présence d'éthers de *tert*-butylsilyle primaires et secondaires avec un bon rendement²²⁶ (Schéma 269).

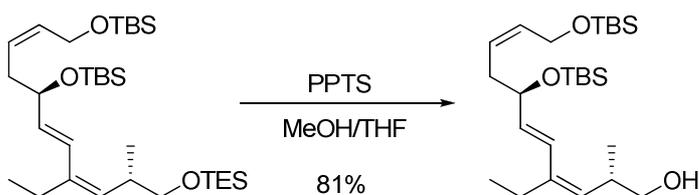


Schéma 269 : Déprotection sélective d'un éther de triéthylsilyle par Marshall

Nous avons alors traité **410** par du *p*-toluènesulfonate de pyridinium, et nous avons obtenu le produit monodéprotégé désiré avec un rendement de 90% (Schéma 270).

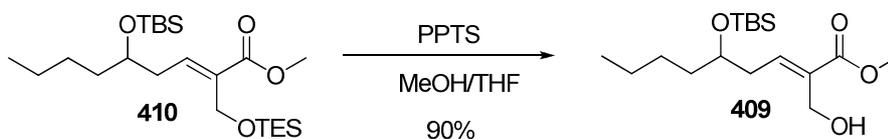


Schéma 270 : Déprotection sélective de **410**

Nous avons ensuite appliqué ces conditions au brut issu de la métathèse croisée entre **404a** et **405**. Nous avons alors obtenu un rendement plus convenable de 58% (Schéma 271).

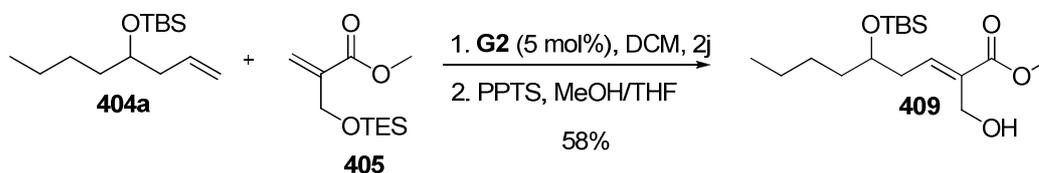


Schéma 271 : Synthèse one-pot de **409**

²²⁵ Crouch, D. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5833-5871.

²²⁶ Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2751-2754.

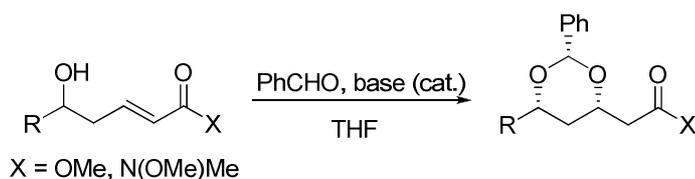
Finalement, nous sommes parvenus à synthétiser les produits désirés avec de bons rendements. Nous étions alors fins prêts pour tester la réaction d'addition conjuguée.

IV. Addition conjuguée

1. Présentation

a. Sur des esters et des amides de Weinreb α,β insaturés

David Evans et Joëlle Prunet ont mis au point l'addition conjuguée intramoléculaire d'un hémiacétalate sur un accepteur de Michael pour synthétiser des motifs diols-1,3 *syn* protégés.²²⁷ Cette réaction, facile à mettre en œuvre, est compatible avec de nombreux groupes fonctionnels car elle nécessite des conditions très douces. Elle a dans un premier temps été étudiée sur des esters et des amides de Weinreb α,β -insaturés (Tableau 10).



X	R	Rendement	<i>syn/anti</i>
OMe	Et	79%	> 95 : 5
OMe	<i>i</i> Pr	71%	> 95 : 5
OMe	PhCH ₂ CH ₂	73%	96 : 4
N(OMe)Me	PhCH ₂ CH ₂	79%	> 95 : 5

Tableau 10 : Addition conjuguée sur des esters et des amides de Weinreb

Le mécanisme proposé comporte la formation intermédiaire d'un hémiacétalate qui s'additionne de manière réversible sur l'accepteur de Michael pour former un énolate du dioxane. Cet énolate est alors suffisamment basique pour arracher le proton de l'alcool homoallylique de départ, ce qui permet de n'utiliser qu'une quantité catalytique de base. Lors d'une réaction classique, on ajoute au substrat à 0°C 1.1 équivalent de benzaldéhyde et 0.1 équivalent de *tert*-butylate de potassium à trois reprises pour maintenir dans le milieu une concentration assez élevée en benzaldéhyde, celui-ci étant consommé en parallèle par une réaction de Cannizzaro. D'autres bases, comme le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium, peuvent être utilisées sans changement notable de réactivité (Schéma 272).

²²⁷ Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446-2453.

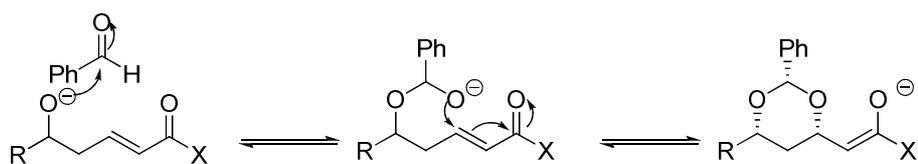
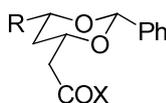


Schéma 272 : Mécanisme de l'addition conjuguée

Quatre isomères peuvent a priori être produits: deux diols protégés *syn* et deux *anti*, le groupement phényle pouvant à chaque fois adopter deux positions. Mais la sélectivité provient du fait que la seconde étape est réversible et que la réaction conduit au produit thermodynamique *syn* pour lequel tous les substituants sont en position équatoriale. Il a été montré que les benzylidènes acétals *anti*, formés dans le milieu, s'isomérisent dans les conditions réactionnelles via une rétroaddition de Michael pour donner le diastéréoisomère *syn* plus stable (Schéma 273).

Schéma 273 : Stabilité accrue du composé *syn*

Au fil des années, cette réaction d'addition conjuguée a pu être appliquée en synthèse totale. Elle a ainsi pu être utilisée au laboratoire lors de la synthèse de la partie C1-C15 du Dolabélide C par Aurélie Vincent pour mettre en place le motif 1,3-diol *syn* au niveau des carbones 9 et 11²²⁸ (Schéma 274).

²²⁸ Vincent, A.; Prunet, J. *Synlett* **2006**, 2269-2271.

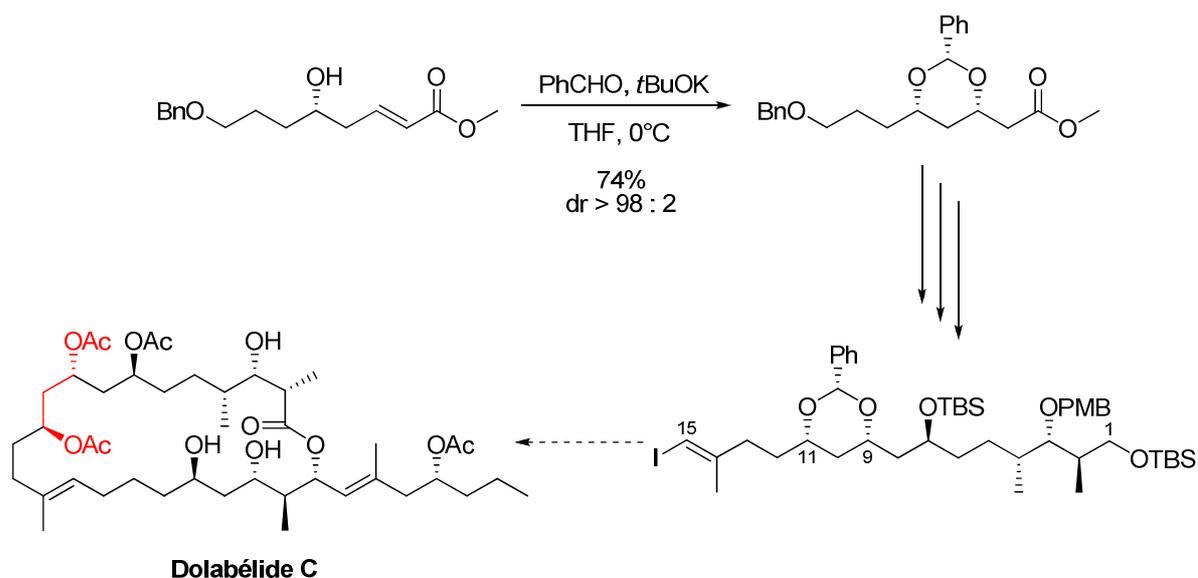


Schéma 274 : Synthèse de la partie haute du Dolabélide C

Roush a également utilisé cette réaction pour mettre en place un motif 1,3-diol lors de la synthèse totale de la (+)-cochléamycine A²²⁹ (Schéma 275).

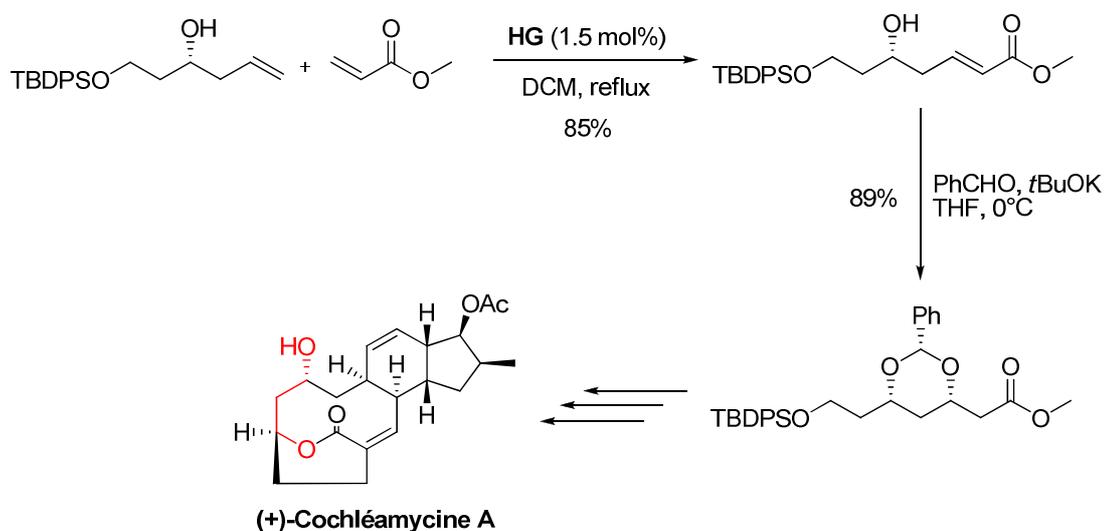


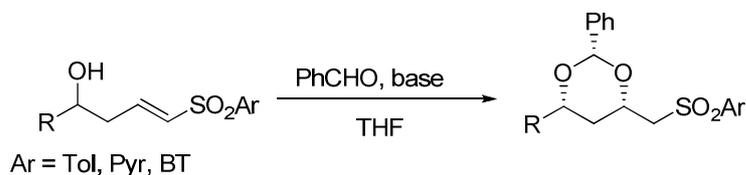
Schéma 275 : Synthèse de la Cochléamycine A par Roush

La réaction d'addition conjuguée a ensuite été étendue à d'autres accepteurs de Michael, à savoir des sulfones et des sulfoxydes vinyliques.

²²⁹ Dineen, T. A.; Roush, W.R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2043-2046.

b. Sur des sulfones vinyliques

La réaction d'addition conjuguée a été étudiée au laboratoire sur des sulfones vinyliques munies de groupements aromatiques ou hétéroaromatiques par Delphine Rotulo-Sims²³⁰ et Raphael Oriez.²³¹ Elle permet alors d'obtenir de bons rendements et d'excellentes sélectivités (Tableau 11).

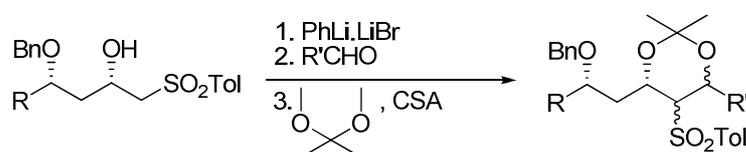


<i>Ar</i>	<i>Base</i>	<i>R</i>	<i>Rendement</i>	<i>Syn/anti</i>
Tol	<i>t</i> BuOK	PMBO(CH ₂) ₃	60%	> 95 : 5
Tol	<i>t</i> BuOK	<i>i</i> Pr	80%	> 95 : 5
Tol	<i>t</i> BuOK	PhCH ₂ CH ₂	75%	> 95 : 5
Pyr	KHMDS	PhCH ₂ CH ₂	72%	> 95 : 5
Pyr	KHMDS	<i>i</i> Pr	76%	94 : 6
BT	LiHMDS	PhCH ₂ CH ₂	80%	13 : 1
BT	LiHMDS	<i>i</i> Pr	84%	4 : 1

Tableau 11 : Addition conjuguée sur des sulfones vinyliques

Le principal intérêt des sulfones est qu'elles peuvent facilement être transformées pour obtenir des molécules plus complexes. Les composés obtenus par addition conjuguée ont ainsi pu être utilisés pour des réactions de Julia.

Dans un premier temps, le benzylidène acétal a pu être réduit sélectivement, et il a ensuite été possible de synthétiser des triols-1,3,5 avec de bons rendements corrigés et une certaine sélectivité en faveur du triol entièrement *syn* (Tableau 12).



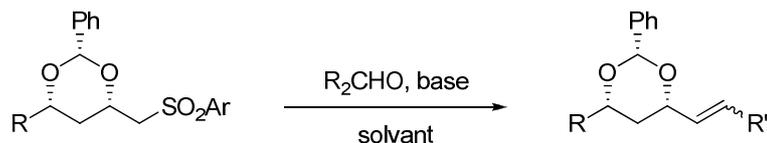
<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>Rendement corr.</i>	<i>syn,syn/syn,anti</i>
PhCH ₂ CH ₂	Et	84%	68 : 32
PhCH ₂ CH ₂	<i>i</i> Pr	90%	70 : 30
PhCH ₂ CH ₂	Ph	83%	81 : 19
<i>i</i> Pr	Ph	92%	79 : 21

Tableau 12 : Formation de triols-1,3,5

²³⁰ Grimaud, L.; Rotulo, D.; Ros-Perez, R.; Guitry-Azam, L.; Prunet, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7477-7479.

²³¹ Oriez, R.; Prunet, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 256-258.

De même, les composés hétéroaromatiques ont pu être utilisés dans des réactions de Julia modifiées pour obtenir des diols fonctionnalisés en α par une double liaison. En ce qui concerne les benzothiazolylsulfones, différents aldéhydes ont été utilisés, mais seul le benzaldéhyde présente une bonne sélectivité en faveur de l'isomère *E*. Pour ce qui est des pyridinylsulfones, les rendements sont plus modestes, mais là encore on observe une bonne sélectivité en faveur d'une double liaison *E* (Tableau 13).

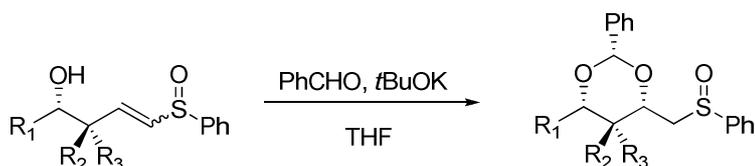


<i>Ar</i>	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>Solvant</i>	<i>Base</i>	<i>Rendement</i>	<i>E/Z</i>
BT	CH ₃ (CH ₂) ₅	Ph	THF	NaH	71%	33 : 1
BT	CH ₃ (CH ₂) ₅	PhC=CH	THF	NaH	93%	4 : 1
BT	CH ₃ (CH ₂) ₅	PhCH ₂ CH ₂	THF	NaH	70%	1 : 4
Pyr	PhCH ₂ CH ₂	Ph	DCM	KHMDS	47%	16 : 1

Tableau 13 : Réactions de Julia modifiées

c. Sur des sulfoxydes vinyliques

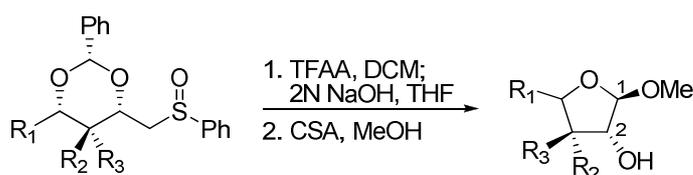
La réaction d'addition conjuguée a également été appliquée à des sulfoxydes vinyliques. Là encore, les rendements sont corrects, et la sélectivité est en général excellente en faveur du diol protégé *syn* (Tableau 14).



<i>R₁</i>	<i>R₂</i>	<i>R₃</i>	<i>Rendement</i>	<i>syn/anti</i>
PhCH ₂ CH ₂	H	H	70%	> 95 : 5
BnO	H	H	72%	> 95 : 5
BnO	Me	H	56%	> 95 : 5
BnO	H	Me	60%	90 : 10

Tableau 14 : Addition conjuguée sur des sulfoxydes vinyliques

Mais le principal intérêt de ces sulfoxydes, c'est qu'ils ont pu être transformés en analogues de 3-désoxyribose.²³² Pour cela, ils ont d'abord été soumis à une réaction de Pummerer en présence d'anhydride trifluoroacétique puis d'hydroxyde de sodium pour obtenir l'aldéhyde correspondant. Un traitement à l'acide camphresulfonique permet ensuite la déprotection du benzyldène acétal et une subséquente cyclisation pour fournir le désoxyribose attendu avec des rendements modestes à bon, et avec en général une bonne sélectivité en faveur de l'isomère *trans* vis-à-vis des carbonnes C1 et C2 (Tableau 15).



R_1	R_2	R_3	Rendement	1,2- <i>trans</i> /1,2- <i>cis</i>
PhCH ₂ CH ₂	H	H	80%	89 : 11
BnO	H	H	64%	> 95 : 5
BnO	Me	H	69%	95 : 5
BnO	H	Me	57%	50 : 50

Tableau 15 : Synthèse d'analogues du 3-désoxyribose

d. Réaction tandem addition conjuguée/élimination

Au-delà de l'addition conjuguée, en plaçant un bon groupe partant en β du groupe électroattracteur, il a été possible de réaliser une réaction tandem addition/élimination. En effet, l'énolate issu de l'addition de l'hémiacétalate peut entraîner le départ d'un groupe partant et on obtiendrait un diol substitué en α par une double liaison (Schéma 276).

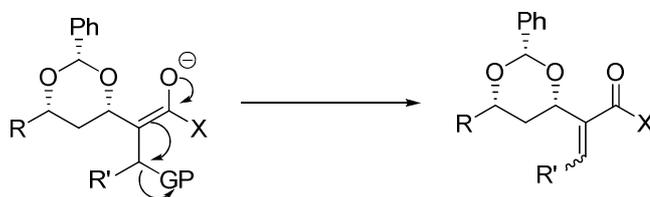


Schéma 276 : Principe de la réaction tandem

²³² Gamba-Sanchez, D. ; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3129-3132.

Cette réaction a dans un premier temps été étudiée sur des sulfones vinyliques.²³³ Contrairement à l'addition conjuguée classique, cette réaction tandem nécessite une quantité stœchiométrique de base. On obtient alors une très bonne sélectivité en faveur du diol *syn*, mais une sélectivité *E/Z* moyenne à nulle. Cependant, une réduction de la sulfone par l'amalgame de sodium-mercure fournit l'isomère *E* majoritairement (Tableau 16).

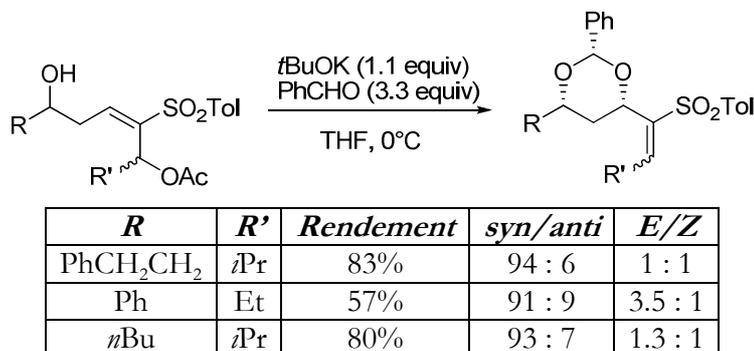


Tableau 16 : Réaction tandem addition conjuguée/élimination sur des sulfones vinyliques

Nous avons alors tenté d'appliquer cette réaction tandem addition conjuguée/élimination à nos deux substrats acétylé et bromé.

2. Groupe partant acétylé

a. Essais d'addition conjuguée

Nous avons dans un premier temps essayé les conditions optimisées pour les sulfones vinyliques. Nous avons alors obtenu des résultats prometteurs avec un bon rendement et une sélectivité en faveur de l'isomère *syn*. L'isomère *anti* quant à lui n'a été observé que sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 277).

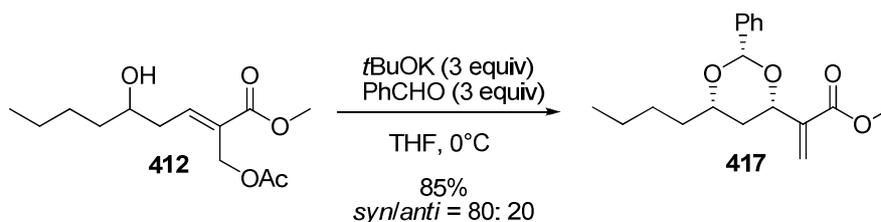
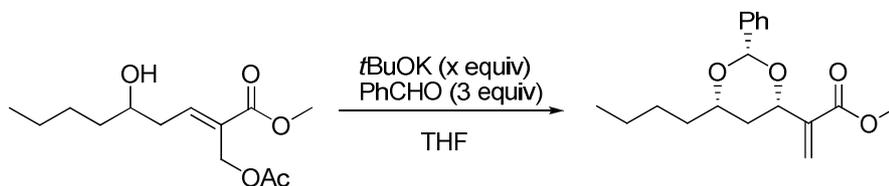


Schéma 277 : Premier essai d'addition

²³³ Rotulo-Sims, D.; Prunet, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4147-4150.

Nous avons ensuite décidé de jouer sur la température de la réaction. En effet, celle-ci est cruciale pour permettre à l'équilibre thermodynamique de se mettre en place avant la réaction d'élimination, et donc pour pouvoir favoriser la formation de l'isomère *syn*. Nous avons également essayé de diminuer le nombre d'équivalents de base utilisés (Tableau 17).



Température	Temps de réaction	<i>x</i>	Conversion	Rendement	<i>syn/anti</i>
20°C	45 min	3 equiv	dégradation	-	-
0°C	15 min	3 equiv	100%	85%	80 : 20
-20°C	45 min	3 equiv	pas de réaction	-	-
-40 → 20°C	15 min	3 equiv	100%	71%	90 : 10
-78 → 20°C	15 min	2 equiv	100%	92%	90 : 10

Tableau 17 : Optimisation de l'addition conjuguée

La température semble donc influencer non seulement sur la sélectivité de la réaction, mais également sur le taux de conversion. Ces essais nous apportent ainsi trois enseignements majeurs :

- Si la réaction est effectuée à trop haute température, on n'observe pas la formation du produit d'addition conjuguée.
- Si la réaction est effectuée à trop basse température, il n'y a pas de réaction.
- Pour que la réaction soit optimale tant sur le plan du rendement que sur celui de la sélectivité, l'addition de benzaldéhyde et de base à basse température suivie d'une remontée à température ambiante semble être la meilleure voie. Lors de la remontée, on doit en effet passer par une température optimale (située entre -20°C et 0°C) à laquelle l'élimination de l'acétate peut s'effectuer et est assez lente pour permettre l'équilibre thermodynamique. De plus, une baisse de la quantité de base semble influencer sur le rendement de la réaction.

Nous avons donc mis au point des conditions permettant d'obtenir notre diol protégé à partir du composé acétylé avec un excellent rendement et une très bonne sélectivité.

b. Sélectivité

Nous avons donc obtenu deux diastéréoisomères : le *syn* pour lequel tous les substituants sont en position équatoriale, et un des deux isomères *anti* (la configuration du carbone acétalique n'a pas été déterminée). La stéréochimie de ces isomères a pu être déterminée par RMN du proton. Le proton au pied du benzylidène acétal est en effet plus déblindé pour un diol-1,3 *anti* que pour un diol-1,3 *syn*. Nous n'avons pas d'explication à ce phénomène, mais cela a déjà été observé sur d'autres benzylidènes acétals²³⁴ (Schéma 278).

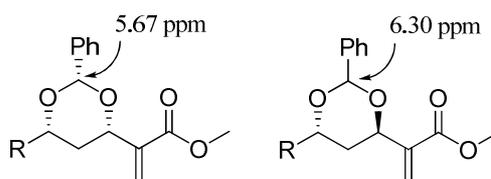


Schéma 278 : Déplacements chimiques du proton du benzylidène acétal

De plus, la configuration de l'isomère *syn* a pu être montrée par étude des effets nucléaires Overhauser (Schéma 279).

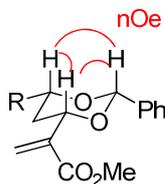
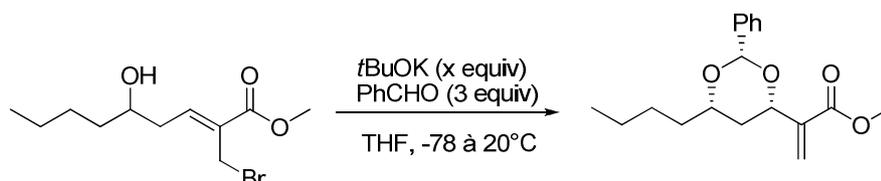


Schéma 279 : Effets nucléaires Overhauser sur le composé *syn*

²³⁴ Gauchet-Prunet, J. *Ph. D.*, Harvard University, **1993**.

3. Groupe partant bromé

Nous avons ensuite appliqué les mêmes conditions de température au substrat bromé. Nous avons alors obtenu une excellente sélectivité en faveur du composé *syn*, mais avec un rendement modéré (Tableau 18).



<i>x</i>	<i>Temps de réaction</i>	<i>Rendement</i>	<i>syn/anti</i>
3 equiv	10 min	41%	> 95 : 5
1.5 equiv	10 min	50%	> 95 : 5
3 x 0.4 equiv	3 x 15 min	50%	89 : 11

Tableau 18 : Addition conjuguée sur le composé bromé

Le meilleur résultat a été obtenu en réduisant la quantité de *tert*-butanolate de potassium jusqu'à 1.5 équivalent. Nous avons même tenté de fractionner l'addition de la base en 3 ajouts, mais cela n'a pas amélioré le rendement.

Nous n'avons pas d'explication pour ces différences de réactivité entre les substrats acétylé et bromé. Néanmoins, dans les deux cas, nous sommes parvenus à synthétiser des adduits de Baylis-Hillman avec de bonnes sélectivités.

De plus la voie développée pour synthétiser le composé bromé nous permet une comparaison directe avec la stratégie de déracémisation développée par Trost (Schéma 280). On peut alors constater que notre réaction tandem addition conjuguée/élimination présente une alternative crédible. Elle possède en outre l'avantage de présenter un motif diol-1,3 *syn*.

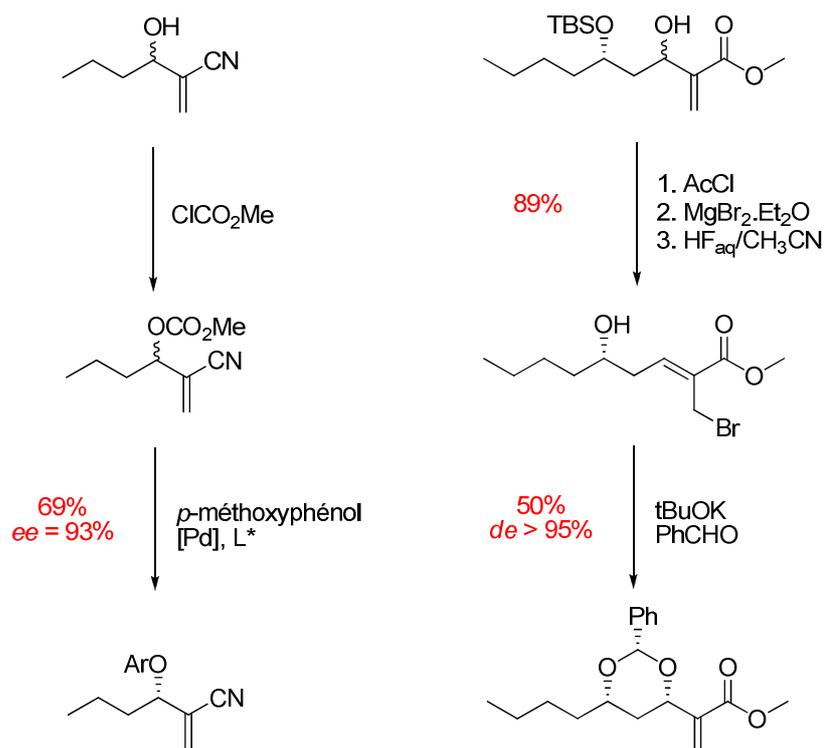


Schéma 280 : Comparaison entre notre stratégie et celle de Trost

Nous avons ensuite tenté d'utiliser cette même stratégie de réaction tandem non plus pour former une oléfine terminale, mais pour synthétiser une double liaison trisubstituée.

V. Synthèse d'une double liaison trisubstituée

1. Essais de métathèse croisée

Comme pour le cas précédent, nous avons essayé de synthétiser le substrat d'addition conjuguée par une réaction de métathèse croisée. Mais, au vu des difficultés rencontrées lors de nos précédentes métathèses, nous n'avions que peu d'espoir pour cette stratégie. Il fallait néanmoins la tenter, car nous n'étions pas à l'abri d'une surprise. Nous avons alors synthétisé l'ester α,β -insaturé par une réaction de Baylis-Hillman entre l'acétaldéhyde et l'acrylate de méthyle. L'adduit ainsi obtenu a ensuite été protégé sous la forme d'éther de triéthylsilyle (Schéma 281).

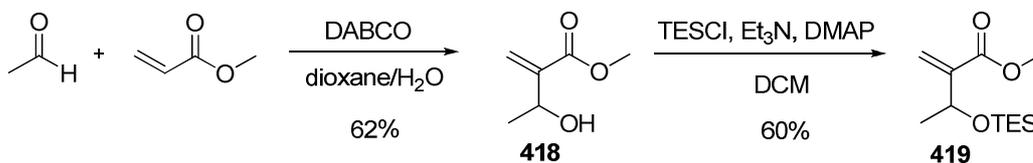


Schéma 281 : Synthèse de 418 et 419

Nous avons ensuite testé ces deux composés dans la réaction de métathèse, mais comme nous le pensions, ces essais se sont révélés infructueux. Nous n'avons obtenu que le produit d'homodimérisation (Schéma 282).

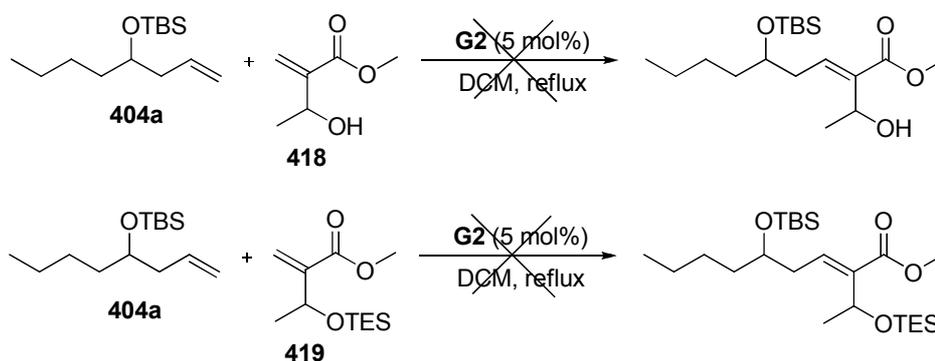
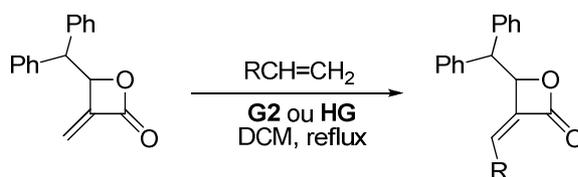


Schéma 282 : Essais de métathèse avec 418 et 419

Malgré ces échecs, nous avons persévéré sur la voie de la métathèse croisée, et nous nous sommes tournés vers l'utilisation de β -lactones. En effet, des travaux menés par Howell ont montré la faisabilité de métathèse entre des oléfines terminales et des lactones.²³⁵ Elle a ainsi commencé par étudier les β -lactones, et a obtenu de très bons rendements et de bonnes sélectivités en faveur d'une double liaison Z (Tableau 19).



<i>R</i>	<i>Rendement</i>	<i>Z/E</i>
Ph	55%	> 20 : 1
(CH ₂) ₂ OAc	84%	> 20 : 1
(CH ₂) ₂ OTBS	88%	11 : 1
(CH ₂) ₂ CH ₃	94%	9 : 1

Tableau 19 : Métathèse croisée avec des β -lactones

La métathèse croisée avec des γ et des δ -lactones a également été étudiée. Dans ce premier cas, la réaction est inhibée par une isomérisation de la lactone en furanone. L'addition de 2,6-dichlorobenzoquinone²³⁶ ou de chlorocatécholborane²³⁷ permet de limiter grandement cette isomérisation, et le produit de métathèse croisée est alors obtenu avec un bon rendement. Cette adjonction se révèle en revanche inefficace pour des δ -lactones pour lesquelles seules des dihydropyranones sont obtenues.

Nous nous sommes alors tournés vers cette méthodologie. Nous obtiendrions alors un adduit de métathèse lactonique, qui pourrait directement faire office de substrat d'addition conjuguée, la lactone elle-même pouvant faire office de groupe partant (Schéma 283).

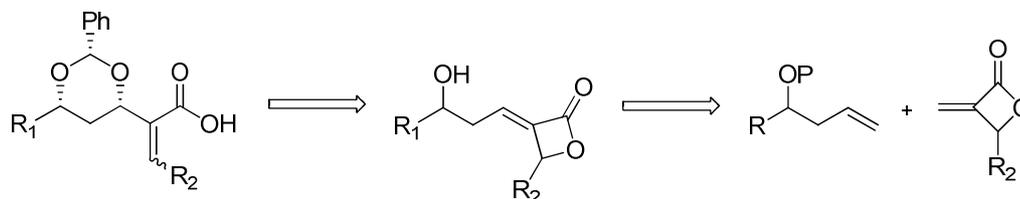


Schéma 283 : Rétrosynthèse de la voie lactonique

²³⁵ Raju, R.; Howell, A. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2139-2141.

²³⁶ Raju, R.; Allen, L. J.; Tri, L.; Taylor, C. D.; Howell, A. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1699-1701.

²³⁷ Moïse, J. ; Arseniyadis, S. ; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1695-1698.

Nous avons alors facilement synthétisé des β -lactones en suivant la méthodologie de Howell. De l'hydrocynamaldéhyde a subi une réaction de Baylis-Hillman avec de l'acrylate de méthyle. L'adduit obtenu a ensuite été saponifié par une solution de potasse dans du méthanol avec un très bon rendement (Schéma 284).

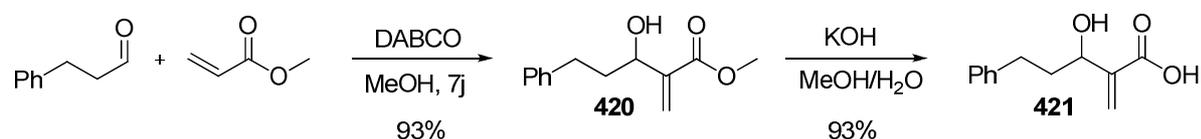


Schéma 284 : Synthèse de l'hydroxy-acide 421

L'hydroxy-acide 421 a ensuite été lactonisé au moyen de chlorure de tosyile et de carbonate de potassium. Cette réaction s'est avérée très longue, et le rendement obtenu est faible (Schéma 285). Néanmoins, nous sommes parvenus à synthétiser une lactone permettant de tester la métathèse croisée.

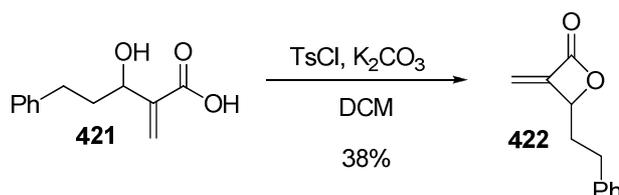


Schéma 285 : Synthèse de la lactone 422

Nous avons ensuite réalisé une métathèse entre cette lactone et l'oléfine 404a. Nous avons alors obtenu un rendement de 85%. En accord avec les résultats de Howell, nous avons obtenu majoritairement l'oléfine Z. Il est à noter que les deux isomères obtenus se sont révélés séparables par chromatographie sur gel de silice (Schéma 286).

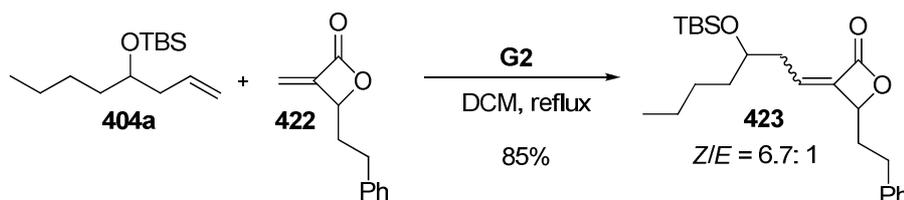


Schéma 286 : Métathèse croisée entre 404a et 422

Une fois la lactone synthétisée, nous avons pu procéder à des tests d'addition conjuguée.

2. Addition conjuguée

Nous avons commencé par déprotéger l'éther de *tert*-butyldiméthylsilyl de chaque isomère de **423**. Nous n'avons rencontré aucune difficulté avec l'isomère *Z*. Celui-ci a pu être très facilement déprotégé par de l'acide fluorhydrique avec un rendement de 93% (Schéma 287). En revanche, nous ne sommes pas parvenus à déprotéger l'isomère *E*. Des traitements à l'acide fluorhydrique ou au fluorure de tetrabutylammonium ont tous deux conduits à une dégradation du produit de départ.

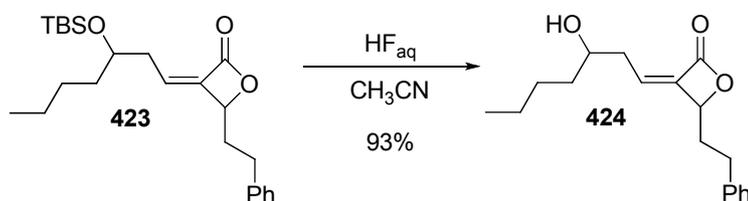


Schéma 287 : Synthèse de **424**

Nous avons ensuite tenté l'addition conjuguée avec **424**. Malheureusement, cette réaction a conduit à des produits de dégradation (Schéma 288). En effet, il est tout à fait possible que, sous l'action de la base, l'alcoolate formé puisse réagir de façon intramoléculaire et effectuer une translactonisation.

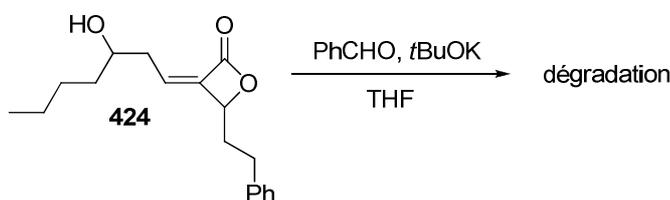


Schéma 288 : Tentative d'addition conjuguée sur **424**

3. Conclusion et perspectives

Nous ne sommes donc pas parvenus à synthétiser de double liaison trisubstituée par notre voie lactonique. Nous pouvons néanmoins imaginer une nouvelle voie qui permettrait d'obtenir le précurseur d'addition conjuguée.

Ainsi, l'alcool **409** pourrait être oxydé pour obtenir l'aldéhyde correspondant. Celui-ci pourrait ensuite être sélectivement attaqué par un réactif de Grignard (ou un autre composé organométallique), et on obtiendrait le squelette adéquat. Après acétylation de l'alcool libre et déprotection de l'éther silylé, rien ne viendrait a priori s'opposer à l'addition conjuguée, et on pourrait obtenir la double liaison trisubstituée (Schéma 289).

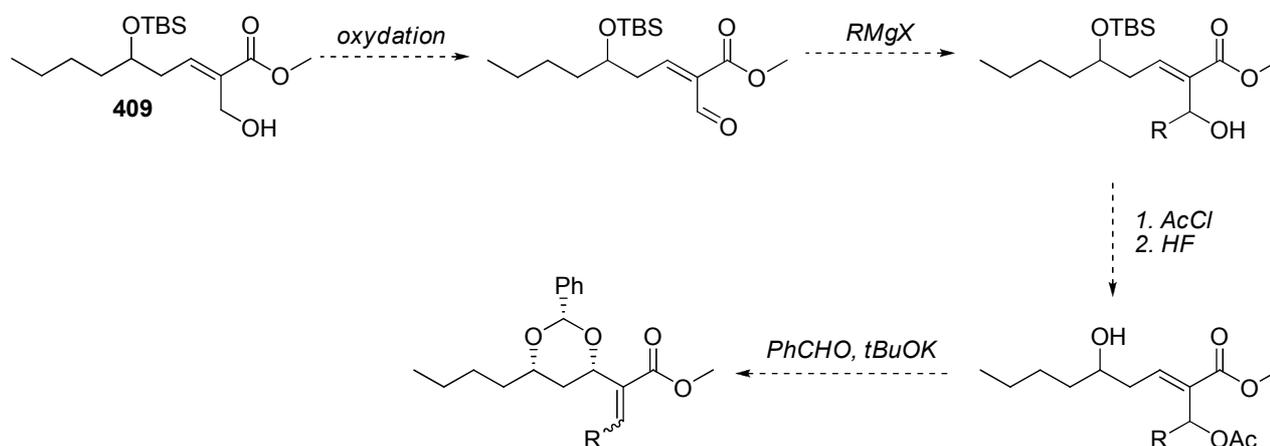


Schéma 289 : Nouvelle voie envisagée

Partie Expérimentale

General

Physical Data and Spectroscopical Measurements

¹H NMR spectra were recorded on a BRUKER AM 400 (400 MHz) or on a BRUKER Avance 400 (400 MHz) instrument. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform (7.27 ppm). Data are reported as follows: δ , chemical shift; multiplicity (recorded as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; quint., quintuplet and m, multiplet), coupling constants (J in Hertz, Hz), integration and assignement (Ar, aromatic).

¹³C 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 (77.13 ppm). Assignements were obtained using J-mod experiments, and when necessary, COSY and HSQC experiments.

Infrared spectra (IR) were obtained on a PERKIN-ELMER FT 1600 instrument and are reported in terms of frequency of absorption (ν , cm^{-1}) using CaF_2 cells (solution of the product in CDCl_3 , CCl_4 or CH_2Cl_2).

Mass spectra (MS) were obtained on a HEWLETT-PACKARD HP 5989B spectrometer via direct injection. Ionization was obtained either by electron impact (EI) or chemical ionisation with ammonia (CI, NH_3). Mass spectrum data are reported as m/z .

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

Chromatography

Flash chromatography was performed using silica gel 60, 40-63 mesh.

Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on precoated plates of silica gel 60F 254. Visualisation was performed with a UV light, then anisaldehyde solution, potassium

permanganate solution, ceric ammonium molybdate solution or vanilin/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 was prepared in water (900 mL) with Ce(SO₄)·4H₂O (4.0 g), MoNH₄ (100 g), and concentrated sulfuric acid (100 mL).
- Vanilin solution was prepared in 95% ethanol (960 mL) with vanillin (15.2 g), concentrated sulphuric acid (12 mL) and stored at 4°C.
- KMnO₄ solution was prepared in water (300 mL) with KMnO₄ (3.0 g), K₂CO₃ (20 g), and acetic acid (0.25 mL).

Purification of solvents and reagents

- Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et₂O) were distilled over sodium-benzophenone.
- Dichloromethane (DCM) was distilled over calcium hydride.
- Amines (triethylamine, pyridine...) were distilled over calcium hydride.

Titration of organometallic bases

To a solution of di-*tert*-butyl-*para*-cresol (375 mg, 1.70 mmol) and a catalytic pinch of fluorene in THF (6.8 mL) at -78°C was added the solution to be titrated with a syringe (1 mL = 1.7 M). The addition was stopped after the colorless solution turned orange.

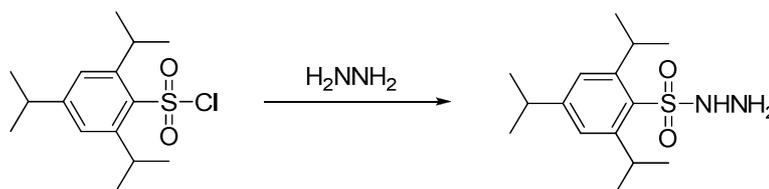
Nomenclature

- **IUPAC nomenclature** was used for all compounds (determined by Autonom Beilstein).
- For the description of NMR spectra, the numbering used follows the chain extension, not the IUPAC numbering.

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

Preparation of Pd(PPh₃)₄²³⁸

PdCl₂ (0.5 g, 2.8 mmol) and PPh₃ (3.7 g, 14.0 mmol, 5.0 equiv) were placed in a 50 mL schlenk under argon and dissolved in freshly distilled DMSO (33 mL). The mixture was then heated for 30 min at 150-160°C, and turned from yellow to dark red. The oil bath was then removed, and hydrazine hydrate (0.6 mL, 11.0 mmol, 4.0 equiv) was rapidly added. The solution became bright yellow, and was allowed to cool to room temperature. The yellow solid was filtered on dry glassware, washed with absolute ethanol (50 mL) and distilled diethyl ether (50 mL). It was then dried under vacuum for 2 h. The palladium catalyst could be stored under argon at -20°C for months without significant loss of activity.

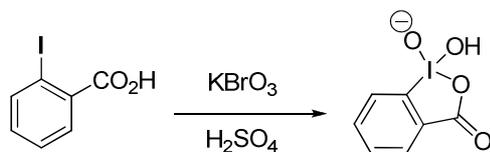
Preparation of triisopropylbenzenesulfonohydrazine²³⁹

Hydrazine hydrate (0.68 g, 14.7 mmol) was added dropwise over 15 min to a solution of 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl chloride (2.00 g, 6.70 mmol) in THF (10 mL) at -10 °C. The reaction mixture was warmed to 0 °C and stirred for 3 h where upon a white precipitate formed.

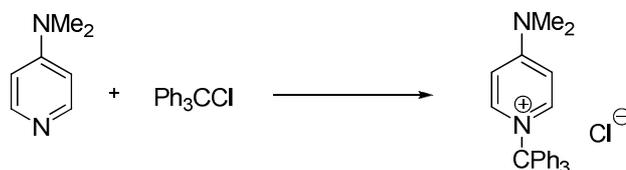
Water was added dropwise until all the precipitate was dissolved. Et₂O (50 mL) was added to the mixture and the aqueous layer was removed. The organic layer was washed with brine (3 x 10 mL), dried over magnesium sulfate and filtered through Celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* at T < 20 °C. Petroleum ether (30 mL) was added and the precipitate formed was collected by filtration and washed thoroughly with petroleum ether. Trituration with ice-cold H₂O followed by filtration and drying *in vacuo* afforded the desired hydrazine as a white solid (1.60 g, 80%).

²³⁸ Coulson, D.R.; Satek, L. C.; Grim, S. O. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-124

²³⁹ Pattabiraman, V. R.; Stymiest, J. L.; Derksen, D. J.; Martin, N. I.; Vederas, J. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 699-702.

Preparation of 2-iodoxybenzoic acid²⁴⁰

Potassium bromate (90 g, 0.54 mol, 1.3 equiv) was added over 30 min to a vigorously stirred mixture of 2-iodobenzoic acid (100 g, 0.40 mol) and sulphuric acid (0.73 M, 860 mL, 39 mL of concentrated sulfuric acid diluted to 1 L, 0.63 mol, 1.6 equiv). During the addition the temperature was kept below 55°C. The mixture was then warmed to 65°C and stirred for 4 h. It was then cooled to 0°C, filtered and the white solid was washed with water (1 L) and twice with absolute ethanol (50 mL). It was then dried under vacuum overnight.

Preparation of 4-dimethylamino-*N*-triphenylmethylpyridinium chloride²⁴¹

Freshly recrystallized trityl chloride (3.0 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv) and DMAP (1.2 g, 10.0 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) were stirred for 30 min at rt. Addition of Et₂O precipitated the product which was filtered, washed with Et₂O and dried under vacuum for 2h.

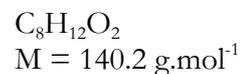
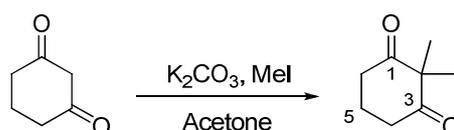
²⁴⁰ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

²⁴¹ Hernandez, O.; Chaudhary, S.K.; Cox, R.H.; Porter, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1491-1494.

I. Fermeture du cycle B par métathèse relais cyclisante

BM01

2,2-Dimethylcyclohexane-1,3-dione



Reference *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3313-3316

To a solution of cyclohexan-1,3-dione (106 g, 0.95 mol) in acetone (700 mL) was added potassium carbonate (261 g, 1.9 mol, 2.0 equiv) and methyl iodide (131 mL, 2.1 mol, 2.2 equiv). The mixture was stirred at reflux overnight.

Chloroform was then added, and the mixture was filtered. The solvent was removed *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) to afford **BM01** (66 g, 50%) as a white solid.

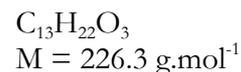
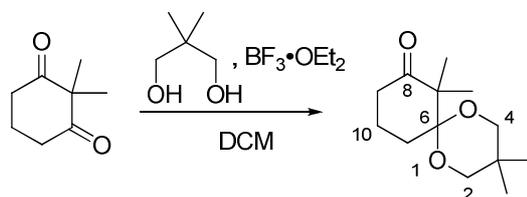
¹H NMR (δ, ppm) 2.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H, **H-4**, **H-6**), 1.86 (quint., *J* = 6.9 Hz, 2H, **H-5**),
(CDCl₃, 400 MHz) 1.20 (s, 6H, **CH**₃)

¹³C NMR (δ, ppm) 210.2 (**C-1**, **C-3**), 61.5 (**C-2**), 37.2 (**C-4**, **C-6**), 22.1 (**CH**₃), 17.9 (**C-2**)
(CDCl₃, 100 MHz)

IR (ν, cm⁻¹, KBr) 2971, 2930, 1727, 1698, 1463, 1316, 1134, 1028

BM02

3,3,7,7-Tetramethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-one



Reference *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3313-3316

To a solution of **BM01** (59 g, 0.42 mol) in CH_2Cl_2 (1.4 L) at 0°C was added 2,2-dipropyl-1,3-diol (53g, 0.51 mol, 1.2 equiv) and $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (5.3 mL, 42 mmol, 0.1 equiv). The mixture was stirred for 2h at rt.

The mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 , and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 10/90 to 40/60) to afford **BM02** (65 g, 68%) as a white solid along with some remaining starting material (18 g, 31%).

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 3.60 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H, **H-2**, **H-4**), 3.31 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H, **H-2**, **H-4**), 2.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, **H-9**), 2.19 (dd, $J = 6.4, 6.3$ Hz, 2H, **H-11**), 1.65 (quint., $J = 6.9$ Hz, 2H, **H-10**), 1.18 (s, 6H, **CH**₃-7), 1.14 (s, 3H, **CH**₃-3), 0.70 (s, 3H, **CH**₃-3)

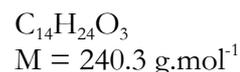
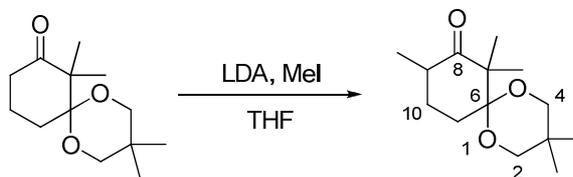
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 213.1 (**C-8**), 101.9 (**C-6**), 70.2 (**C-2**, **C-4**), 55.5 (**C-7**), 36.5 (**C-9**), 29.8 (**C-3**), 23.3 (**CH**₃-3), 22.3 (**CH**₃-3), 20.7 (**C-10**), 19.4 (2**CH**₃-7), 18.7 (**C-11**)

IR (ν , cm^{-1} , KBr) 2988, 2957, 2872, 1703, 1661, 1470, 1122, 1083, 1058

MS (DI, CI, NH_3) 141, 155, 156, 198, 211, 227 ($\text{M}+\text{H}^+$), 244 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

BM03

3,3,7,7,9-Pentamethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-one



Reference *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3313-3316

To a solution of diisopropylamine (33 mL, 253 mmol, 1.2 equiv) in THF (500 mL) at -78°C was added *n*BuLi (150 mL, 1.6 M in hexanes, 240 mmol, 1.1 equiv). The resulting solution was stirred at this temperature for 30 min, and a solution of **BM02** (49 g, 218 mmol) in THF (150 mL) was then added. The yellow solution was stirred at rt for 15 min, cooled to -78°C , and quenched with methyl iodide (20.5 mL, 327 mmol, 1.5 equiv).

The resulting mixture was warmed to rt, and saturated aqueous NH_4Cl was added. The aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was washed with petroleum ether to crystallize **BM03** (32 g, 62%). The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 5/95 to 20/80) to afford **BM02** (16.2 g, 32%, 94% overall) as a white solid.

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 3.73 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, **H-2**), 3.52 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, **H-4**), 3.37 (dd, $J = 11.4, 2.6$ Hz, 1H, **H-2**), 3.28 (dd, $J = 11.3, 2.6$ Hz, 1H, **H-4**), 2.74 (m, 1H, **H-10** or **H-11**), 2.66 (m, 1H, **H-9**), 1.85 (m, 1H, **H-10**), 1.78 (dd, $J = 14.0, 4.3$ Hz, 1H, **H-11**), 1.24 (m, 1H, **H-10** or **H-11**), 1.21 (s, 3H, **CH₃**), 1.19 (s, 3H, **CH₃**), 1.15 (s, 3H, **CH₃**), 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, **CH₃-9**), 0.72 (s, 3H, **CH₃**)

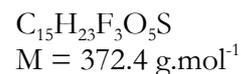
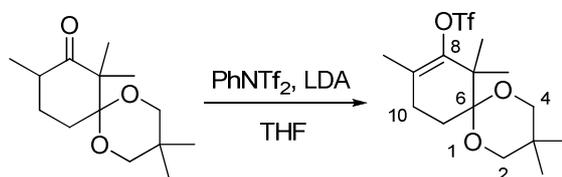
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 213.9 (**C-8**), 102.2 (**C-6**), 70.6, 69.7 (**C-2**, **C-4**), 55.1 (**C-7**), 39.2 (**C-9**), 29.7 (**C-3**), 27.6 (**C-10**), 23.3 (2**CH₃**-3), 22.3 (**CH₃**-9), 21.2 (**C-11**), 16.4, 14.9 (2 **CH₃**-7)

IR (ν , cm⁻¹, KBr) 2958, 2866, 1713, 1474, 1453, 1156, 1126, 1085, 1028, 980

MS (DI, CI, NH₃) 241 (M+H⁺), 258 (M+NH₄⁺)

BM04

**3,3,7,7,9-Pentamethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl
trifluoromethanesulfonate**



Reference *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3313-3316

To a solution of diisopropylamine (10.3 mL, 79 mmol, 2.3 equiv) in THF (200 mL) at -78°C was added *n*BuLi (350 mL, 1.5 M in hexanes, 53 mmol, 1.5 equiv). The resulting solution was stirred at this temperature for 30 min, and a solution of **BM03** (8.4 g, 35 mmol) in THF (150 mL) and HMPA (16 mL) was then added. The yellow solution was stirred at rt for 15 min, cooled to -78°C , and quenched with a solution of *N*-phenyltrifluoromethanesulfonamide (20 mL, 56 mmol, 1.6 equiv) in THF (40 mL).

The resulting mixture was warmed to rt overnight, and water was added. The aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 2:98) to afford **BM04** (12.4 g, 95%) as a white solid.

¹H NMR (δ, ppm) 3.63 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H, *H*-2, *H*-4), 3.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H, *H*-2, *H*-4) (CDCl₃, 400 MHz), 2.06 (brs, 4H, *H*-10, *H*-11), 1.74 (s, 3H, CH₃-9), 1.20 (s, 6H, CH₃-7), 1.16 (s, 3H, CH₃-3), 0.72 (s, 3H, CH₃-3)

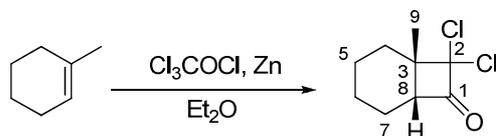
¹³C NMR (δ, ppm) 147.6 (*C*-8), 124.4 (*C*-9), 119.1 (q, *J* = 315 Hz, CF₃), 100.2 (*C*-6), 70.8 (*C*-2, *C*-4), 45.7 (*C*-7), 30.0 (*C*-3), 28.0 (*C*-10), 23.3 (CH₃), 22.3 (CH₃), 20.8 (2CH₃), 18.5 (*C*-11), 17.5 (*C*-9)

IR (ν, cm⁻¹, CH₂Cl₂) 2964, 2875, 1692, 1472, 1396, 1215, 1124, 1063,

MS (DI, CI, NH₃) 223, 239, 269, 373 (M+H⁺), 390 (M+NH₄⁺)

DB01

8,8-Dichloro-1-methylbicyclo[4.2.0]octan-7-one



C₉H₁₂Cl₂O
M = 207.1 g.mol⁻¹

Spect. Reference *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3871-3875

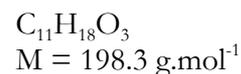
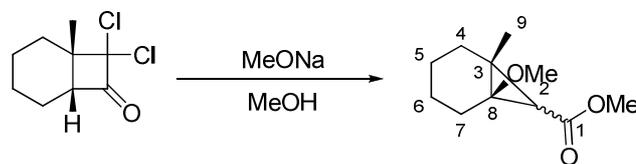
To a solution of 1-methylcyclohexene (4.0 g, 41.6 mmol) and zinc dust (5.4 g, 83 mmol, 2.0 equiv) in Et₂O (200 mL) under sonication in an ice-water bath, was added dropwise over 2 h a solution of trichloro acetylchloride (7.0 mL, 62 mmol, 1.5 equiv) in Et₂O (80 mL), keeping the temperature below 15°C. Once the addition was complete, the sonication was continued for another 30 min.

The zinc was filtered off over celite. The filtrate was then diluted with Et₂O, washed with water, saturated aqueous NaHCO₃, and brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 5:95) to afford **DB01** (4.4 g, 97%) as a white solid.

¹ H NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	3.53 (dt, <i>J</i> = 7.2, 1.8 Hz, 1H, H-8), 2.06 (dtd, <i>J</i> = 16.6, 4.1, 2.0 Hz, 1H, H-7), 1.79 (dtd, <i>J</i> = 14.1, 3.9, 2.0 Hz, 1H, H-7), 1.65 (m, 3H), 1.50 (s, 3H, H-9), 1.20-1.52 (m, 1H), 1.06-1.32 (m, 2H)
¹³ C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	195.4 (C-1), 92.3 (C-2), 58.0 (C-8), 43.9 (C-3), 33.9 (C-4), 22.2, 21.3, 20.1 (C-5 , C-6 , C-7), 19.7 (C-9)
IR (ν, cm ⁻¹ , CH ₂ Cl ₂)	2941, 2864, 1799, 1450, 1299, 1266, 910
HRMS (EI)	Calcd. for C ₉ H ₁₂ Cl ₂ O: 206.0265 Found: 206.0269

DB02

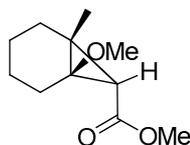
Methyl 1-Methoxy-6-methylbicyclo[4.1.0]heptane-7-carboxylate



To a solution of **DB01** (0.50 g, 2.4 mmol) in methanol (10 mL) was added a freshly prepared solution of sodium methoxide (prepared from sodium (220 mg, 9.6 mmol, 4.0 equiv) in methanol (10 mL)). The resulting mixture was stirred at reflux for 30 min.

The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 5/95) to afford **DB02a** (252 mg, 52%) and **DB02b** (168 mg, 35%) as colorless oils

DB02b



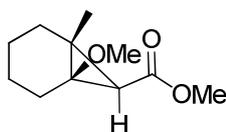
$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 3.67 (s, 3H, *H*-OMe), 3.31 (s, 3H, *H*-CO₂Me), 2.15 (m, 1H, *H*-2), 1.89 (m, 2H, *H*-4 or *H*-7), 1.35-1.62 (m, 6H, *H*-5, *H*-6, *H*-7 or *H*-4), 1.29 (s, 3H, *H*-9)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 171.2 (*C*-1), 70.0 (*C*-8), 54.3 (CO₂CH₃), 51.3 (OCH₃), 35.4 (*C*-3), 31.9 (*C*-4), 27.5 (*C*-7), 24.1 (*C*-2), 22.5, 21.9 (*C*-5, *C*-6), 21.3 (*C*-9)

IR (ν , cm⁻¹, CH₂Cl₂) 2942, 2255, 1723, 1449, 1341, 1263, 1210, 1158, 1014

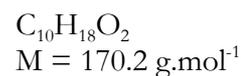
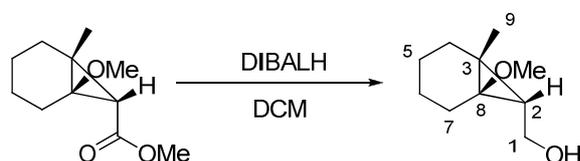
HRMS (EI) Calcd. for C₁₁H₁₈O₃: 198.1256 Found: 198.1254

DB02a



$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 3.66 (s, 3H, *H*-OMe), 3.28 (s, 3H, *H*-CO₂Me), 2.05 (m, 2H, *H*-4 or *H*-7), 1.72 (m, 2H, *H*-7 or *H*-4), 1.44 (s, 3H, *H*-9), 1.26-1.46 (m, 4H, *H*-5, *H*-6), 1.17 (m, 1H, *H*-2)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	170.4 (C-1), 70.3 (C-8), 54.4 (CO_2CH_3), 51.3 (OCH_3), 33.7 (C-3), 32.4 (C-4), 31.8 (C-2), 28.2 (C-7), 22.1, 20.8 (C-5 , C-6), 15.6 (C-9)
IR (ν , cm^{-1} , CH_2Cl_2)	2936, 2860, 2250, 1726, 1443, 1401, 1347, 1315, 1194, 1023, 986
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 198.1256 Found: 198.1266

DB03a**((1R,6R,7R)-1-Methoxy-6-methylbicyclo[4.1.0]heptan-7-yl)methanol**

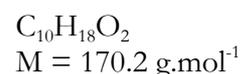
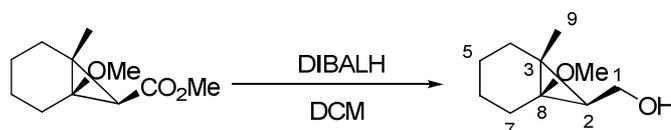
To a solution of **DB02a** (39 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (16 mL) at -78°C was added diisobutylaluminium hydride (0.4 mL, 1.2M in toluene, 2.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78°C for 2 h.

The reaction was quenched with ethyl acetate and with a saturated aqueous NH_4Cl solution. A saturated aqueous potassium tartrate solution was then added and the mixture was stirred for 2 h. The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 30/70) to afford **DB03a** (25 mg, 74%) as a colorless oil.

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	3.80 (m, 2H, H-1), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 2.07 (m, 1H, H-4 or H-7), 1.90 (m, 1H, H-4 or H-7), 1.75 (bs, 1H, OH), 1.54-1.70 (m, 2H, H-7 or H-4), 1.35 (m, 4H, H-5 , H-6), 1.18 (s, 3H, H-9), 0.88 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H, H-2)
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	66.2 (C-8), 59.4 (C-1), 54.5 (OCH_3), 34.0, 32.3 (C-4 , C-7), 27.7 (C-2), 25.6 (C-3), 22.8, 21.4 (C-5 , C-6), 16.0 (C-9)
IR (ν , cm^{-1} , CH_2Cl_2)	2941, 2864, 1799, 1450, 1299, 1266, 910
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}$ (M - OMe): 139.1123 Found: 139.1121

DB03b

((1R,6R,7S)-1-Methoxy-6-methylbicyclo[4.1.0]heptan-7-yl)methanol



To a solution of **DB02b** (640 mg, 3.2 mmol) in CH_2Cl_2 (16 mL) at -78°C was added diisobutylaluminium hydride (5.4 mL, 1.2M in toluene, 2.0 equiv). The reaction mixture was stirred at -78°C for 2 h.

The reaction was quenched with ethyl acetate and with a saturated aqueous NH_4Cl solution. A saturated aqueous potassium tartrate solution was then added and the mixture was stirred for 2 h. The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 30/70) to afford **DB03b** (366 mg, 67%) as a colorless oil.

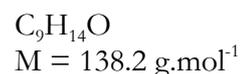
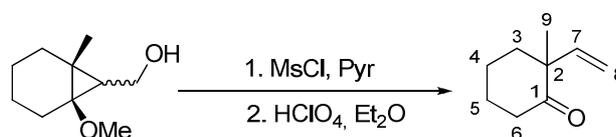
$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 3.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, **H-1**), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 2.00 (m, 1H, **H-4** or **H-7**), 1.89 (m, 1H, **OH**), 1.82 (m, 1H, **H-4** or **H-7**), 1.58 (t, 2H, **H-7** or **H-4**), 1.30-1.47 (m, 4H, **H-5**, **H-6**), 1.23 (s, 3H, **H-9**), 0.90 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H, **H-2**)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 66.7 (**C-8**), 59.1 (**C-1**), 54.2 (OCH_3), 35.2, 28.0 (**C-4**, **C-7**), 25.8 (**C-3**), 24.4 (**C-2**), 23.0, 22.8 (**C-5**, **C-6**), 22.4 (**C-9**)

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}$ ($\text{M}^+ - \text{OMe}$): 139.1123 Found: 139.1121

DB05

2-Methyl-2-vinylcyclohexanone



To a solution of **DB03** (1.0 g, 5.9 mmol) in dry pyridine (6 mL) at 0°C was added methanesulfonyl chloride (0.6 mL, 7.6 mmol, 1.3 equiv). The mixture was stirred for 40 min at this temperature.

The reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*.

The crude mixture was dissolved in Et₂O (15 mL), and treated with perchloric acid (5 mL, 70% in water) at 0°C.

The reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 30/70) to afford **DB05** (0.51 g, 61%) as a colorless oil.

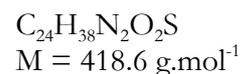
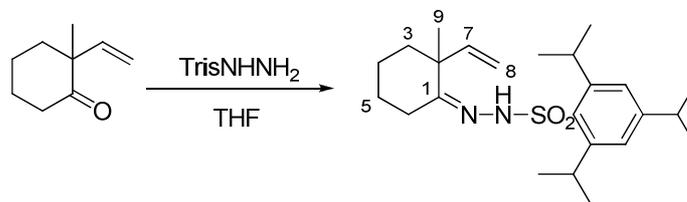
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.97 (dd, *J* = 17.7, 10.8 Hz, 1H, **H-7**), 5.12 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, **H-8**), 4.98 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, **H-8**), 2.48-2.61 (m, 1H, **H-6**), 2.28-2.40 (m, 1H, **H-6**), 1.90-2.05 (m, 2H, **H-3**), 1.55-1.80 (m, 4H, **H-4**, **H-5**), 1.15 (s, 3H, **H-9**)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 213.5 (**C-5**), 142.7 (**C-7**), 114.9 (**C-8**), 52.2 (**C-2**), 39.9 (**C-3** or **C-6**), 39.3 (**C-6** or **C-3**), 27.7 (**C-5**), 24.0 (**C-9**), 21.8 (**C-4**)

IR (ν, cm⁻¹, CH₂Cl₂) 2936, 2865, 1702, 1634, 1454, 1422, 1265, 1122, 1092, 990

MS (DI, CI, NH₃) 139 (M + H⁺), 156 (M + NH₄⁺)

DB06

(Z)-2,4,6-Triisopropyl-N'-(2-methyl-2-vinylcyclohexylidene)benzenesulfonohydrazide

To a solution of **DB05** (1.1 g, 7.9 mmol) in THF (20 mL) were added triisopropylbenzenesulfonyl hydrazine (2.8 g, 9.5 mmol, 1.2 equiv) and two drops of concentrated hydrochloric acid. The resulting solution was stirred at room temperature overnight.

The reaction was quenched with aqueous sodium hydrogencarbonate. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 1/9) to afford **DB06** (3.0 g, 88%) as a white solid.

¹H NMR (δ, ppm) 7.31 (bs, 1H, **NH**), 7.16 (s, 2H, **H-Ar**), 5.73 (dd, *J* = 17.6, 10.7 Hz, 1H, **H-7**), 4.88 (dd, *J* = 10.8, 0.9 Hz, 1H, **H-8**), 4.57 (dd, *J* = 17.6, 0.9 Hz, 1H, **H-8**), 4.19 (sept, *J* = 6.7 Hz, 2H, **CH(CH₃)₂**), 2.91 (sept., *J* = 6.9 Hz, 1H, **CH(CH₃)₂**), 2.41 (dt, *J* = 14.5, 4.3 Hz, 1H, **CH₂**), 1.97 (ddd, *J* = 14.4, 12.0, 5.3 Hz, 1H, **CH₂**), 1.79 (dt, *J* = 13.1, 3.8 Hz, 2H, **CH₂**), 1.57 (m, 2H, **CH₂**), 1.42 (m, 2H, **CH₂**), 1.26 (m, 18H, **CH(CH₃)₂**), 1.02 (s, 3H, **H-9**)

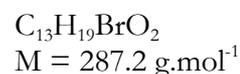
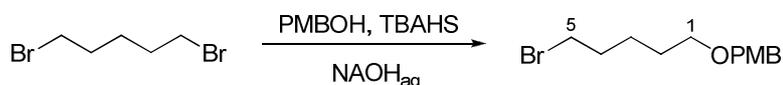
¹³C NMR (δ, ppm) 161.7 (**C-1**), 153.8 (**C-Ar**), 151.2 (**C-Ar**), 145.0 (**C-7**), 131.5 (**C-Ar**), 123.4 (**C-Ar**), 113.5 (**C-8**), 45.7 (**C-6**), 39.3 (**CH₂**), 34.3 (**ArCH(CH₃)₂**), 29.9 (**ArCH(CH₃)₂**), 26.2 (**CH₂**), 25.9 (**CH₂**), 25.0 (**CH₂**), 24.9 (**CH₂**), 23.6 (**ArCH(CH₃)₂**), 21.6 (**ArCH(CH₃)₂**)

IR (ν, cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3362, 3054, 2960, 2864, 1601, 1460, 1382, 1330, 1165, 1105, 990

HRMS (EI) Calcd. for C₂₄H₃₈N₂O₂S: 418.2654 Found: 418.2659

201

1-((5-Bromopentyloxy)methyl)-4-methoxybenzene



Spect. Reference *Org. Lett.* **2005**, 7, 5115-5118

To a solution of sodium hydroxide (15 g, 375 mmol, 5.0 equiv) in water (30 mL) were added *p*-methoxybenzyl alcohol (10.5 g, 76 mmol), 1,5-dibromopentane (30 mL, 230 mmol, 3.0 equiv) and tetrabutylammonium hydrogensulfate (1.0 g, 3 mmol, 0.05 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 days.

The solution was quenched with a saturated solution of ammonium chloride and extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo to give a yellow oil. Excess dibromopentane was removed by distillation, and the resulting mixture was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 10/90) to afford **201** (16.5 g, 76%) as a colorless oil.

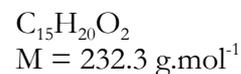
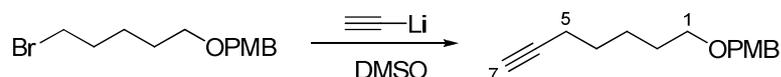
^1H NMR (δ , ppm) 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, **H-Ar**), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, **H-Ar**), 4.44 (s, 2H, OCH_2Ar), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.46 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, **H-1**), 3.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, **H-5**), 1.88 (dt, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 2H, **H-4**), 1.64 (m, 2H, **H-2**), 1.52 (m, 2H, **H-3**)

^{13}C NMR (δ , ppm) 159.2 (**C-Ar**), 130.7 (**C-Ar**), 129.4 (**C-Ar**), 113.9 (**C-Ar**), 72.7 (OCH_2Ar), 69.8 (**C-1**), 55.4 (OCH_3), 33.9 (**C-5**), 32.7 (**C-4**), 29.0 (**C-2**), 25.1 (**C-3**)

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{Br}$ (M - PMBO): 148.9966 Found: 148.9965

202

1-((Hept-6-ynyloxy)methyl)-4-methoxybenzene



To a solution of lithium acetylide-ethylene diamine complex (1.9 g, 21 mmol, 2.0 equiv) in DMSO (10 mL) at 0°C was added **201** (3.00 g, 10.5 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight.

The solution was quenched with 6N HCl and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with water and with brine, and dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 10/90) to afford **202** (1.96 g, 80%) as a pale yellow oil.

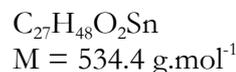
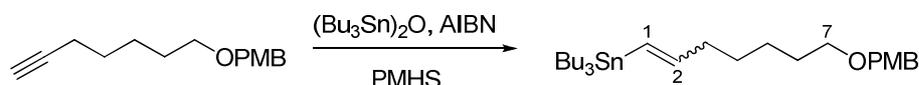
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, **H**-Ar), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, **H**-Ar), 4.44 (s, 2H, OCH₂Ar), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, **H**-1), 2.20 (td, *J* = 6.9, 2.6 Hz, 2H, **H**-5), 1.95 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**-7), 1.63 (m, 2H, **H**-2), 1.52 (m, 4H, **H**-3, **H**-4)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 159.2 (**C**-Ar), 130.8 (**C**-Ar), 129.3 (**C**-Ar), 113.9 (**C**-Ar), 84.7 (**C**-6), 72.7 (OCH₂Ar), 70.0 (**C**-1), 68.3 (**C**-7), 55.4 (OCH₃), 29.4 (**C**-2), 28.4 (**C**-4), 22.5 (**C**-3), 18.5 (**C**-7)

IR (ν, cm⁻¹, CCl₄) 3314, 3002, 2939, 2860, 2120, 1879, 1702, 1613, 1587, 1513, 1464, 1441, 1361, 1302, 1248, 1172, 1099, 1041

HRMS (EI) Calcd. for C₁₅H₂₄O₂Si: 212.1597 Found: 212.1602

Tributyl(7-(4-methoxybenzyloxy)hept-1-enyl)stannane



Bis-(tributyltin) oxide (2.4 mL, 5 mmol, 0.7 equiv) and polymethylhydrogensiloxane (0.6 g) were heated at 100°C for 30 min. Compound **202** (1.1 g, 4.8 mmol) and a few milligrams of AIBN were then added. The mixture was stirred at 100°C for 6h. Occasionnaly, a few more milligrams of AIBN were added during the process.

The resulting mixture was then directly purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 5/95) to afford **203** (2.0 g, 80%, *E/Z* = 3:1) as a colorless oil.

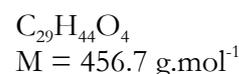
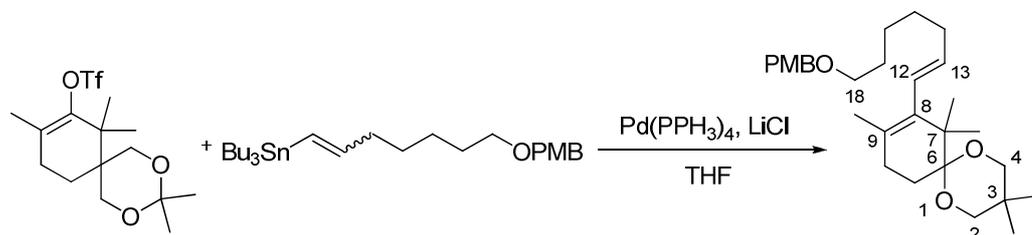
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*-Ar), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-Ar), 6.50 (m, 0.25H, *H*-2_Z), 5.77-6.00 (m, 1.75H, *H*-1, *H*-2_E), 4.44 (s, 2H, *CH*₂Ar), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, *H*-7), 2.14 (dd, *J* = 12.7, 6.3 Hz, 1.5H, *H*-3_E), 2.03 (m, 0.5H, *H*-3_Z), 1.26-1.66 (m, 18H, *H*-4, *H*-5, *H*-6, *H*-Bu), 0.89 (m, 15H, *H*-Bu)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 159.2 (*C*-Ar), 149.7 (*C*-2), 149.2 (*C*-2), 130.9 (*C*-Ar), 129.3 (*C*-Ar), 128.0 (*C*-1), 127.3 (*C*-1), 113.9 (*C*-Ar), 72.6 (*CH*₂Ar), 70.3 (*C*-7), 55.3 (OCH₃), 37.9 (*C*-3), 37.2 (*C*-3), 29.8 (*CH*₂), 29.3 (*CH*₂), 29.2 (*CH*₂-Bu), 28.9 (*CH*₂), 27.5 (*CH*₂), 27.4 (*CH*₂-Bu), 25.8 (*CH*₂), 13.8 (*CH*₃-Bu), 10.3 (*CH*₂-Bu), 9.5 (*CH*₂-Bu)

IR (ν, cm⁻¹, CH₂Cl₂) 2959, 2930, 2859, 1716, 1642, 1607, 1511, 1464, 1405, 1377, 175, 1256, 1168, 1102, 1036

MS (DI, CI, NH₃) 249, 266, 308, 539

(*E*)-8-(7-(4-Methoxybenzyloxy)hept-1-enyl)-3,3,7,7,9-pentamethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-8-ene



To a slurry of LiCl (20 mg, 0.4 mmol, 3.0 equiv) and Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.013 mmol, 0.1 equiv) in THF (2 mL) was added the vinyltriflate **BM04** (48 mg, 0.13 mmol) and the stannane **203** (105 mg, 0.2 mmol, 1.5 equiv). The resulting mixture was heated to reflux under argon for 4 days, with extra addition of *ca.* 0.1 equiv of Pd(PPh₃)₄ every day.

The resulting solution was washed with water, with a 5% aqueous ammonium hydroxide solution, and with brine, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 2/98 to 5/95) to afford **205** (31 mg, 53%, *E/Z* = 5:1) as a sticky yellow oil.

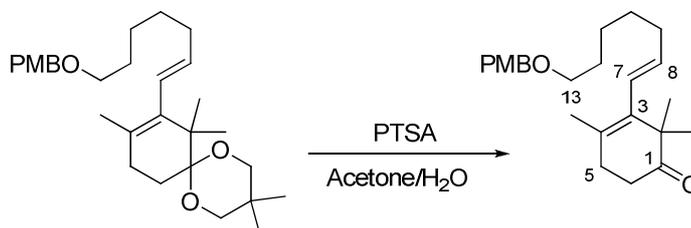
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-Ar), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-Ar), 5.79 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, *H*-12), 5.37 (td, *J* = 15.7, 6.9 Hz, 1H, *H*-13), 4.44 (s, 2H, OCH₂Ar), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H, *H*-2, *H*-4), 3.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, *H*-18), 3.38 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H, *H*-2, *H*-4), 2.08 (m, 4H, *H*-14, *H*-10 or *H*-11), 2.02 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, *H*-11 or *H*-10), 1.67 (s, 3H, CH₃-9), 1.62 (m, 2H, *H*-17), 1.42 (m, 4H, *H*-15, *H*-16), 1.20 (s, 3H, CH₃-7), 1.09 (s, 6H, CH₃), 0.74 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 159.2 (*C*-Ar), 136.6 (*C*-8), 135.3 (*C*-13), 130.9 (*C*-Ar), 129.3 (*C*-Ar), 127.4 (*C*-12), 125.9 (*C*-9), 113.8 (*C*-Ar), 100.4 (*C*-6), 72.6 (OCH₂Ar), 70.3 (*C*-2, *C*-4), 70.2 (*C*-18), 55.4 (OCH₃), 43.5 (*C*-7), 33.1 (*C*-14), 30.0 (*C*-3), 29.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 25.8 (CH₂), 23.3 (CH₃), 22.7 (2CH₃), 22.4 (CH₃), 21.2 (CH₃), 18.5 (*C*-11)

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2932, 2863, 1612, 1512, 1465, 1366, 1300, 1247, 1098, 1036

HRMS (EI) Calcd. for C₂₉H₄₄O₄: 456.3240 Found: 456.3244

205

(E)-3-(7-(4-Methoxybenzyloxy)hept-1-enyl)-2,2,4-trimethylcyclohex-3-enone

$$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3$$

$$M = 370.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

To a solution of **204** (31 mg, 0.07 mmol) in acetone (0.9 mL) and water (0.1 mL) was added a catalytic amount of *para*-toluenesulfonic acid at 20°C. The resulting mixture was stirred overnight at rt.

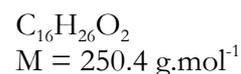
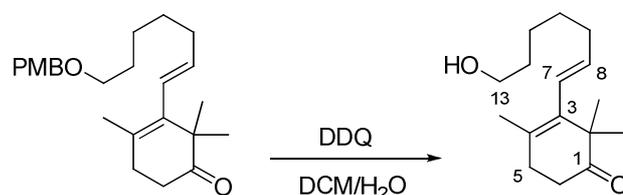
The mixture was then partitioned with diethyl ether and a saturated aqueous NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 30/70) to afford **205** (25 mg, quant.) as a colorless oil.

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, **H**-Ar), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, **H**-Ar), 5.77 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **H**-7), 5.48 (dt, *J* = 15.8, 6.9 Hz, 1H, **H**-8), 4.44 (s, 2H, OCH₂Ar), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, **H**-13), 2.55 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**-5 or **H**-6), 2.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, **H**-6 or **H**-5), 2.14 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, **H**-9), 1.77 (s, 3H, CH₃-4), 1.63 (m, 2H, **H**-12), 1.26-1.47 (m, 4H, **H**-10, **H**-11), 1.15 (s, 6H, CH₃-2)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 215.7 (**C**-1), 159.2 (**C**-Ar), 137.0 (**C**-3), 136.5 (**C**-8), 130.9 (**C**-Ar), 129.3 (**C**-Ar), 127.9 (**C**-7), 126.2 (**C**-4), 113.9 (**C**-Ar), 72.6 (OCH₂Ar), 70.2 (**C**-13), 55.4 (OCH₃), 47.1 (**C**-2), 36.1 (**C**-5 or **C**-6), 33.2 (**C**-9), 31.9 (**C**-6 or **C**-5), 29.7, 29.4, 25.9 (**C**-10, **C**-11, **C**-12), 25.0 (2CH₃-2), 21.3 (CH₃-4)

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2931, 2858, 1707, 1612, 1512, 1462, 1363, 1299, 1247, 1179, 1094, 1034, 971

HRMS (EI) Calcd. for C₂₄H₃₄O₃: 370.2508 Found: 370.2515

(E)-3-(7-Hydroxyhept-1-enyl)-2,2,4-trimethylcyclohex-3-enone

To a solution of **205** (50 mg, 0.14 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) and water (50 μL) was added 2,3-dichloro-5,6-dichlorobenzoquinone (40 mg, 0.15 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred for 2 h.

Ether and water were then added. The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with a 37% aqueous NaHSO_3 solution and with ethanol, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 40/60) to afford **206** (19 mg, 54%) as a colorless oil.

^1H NMR (δ , ppm) 5.78 (dd, $J = 15.8, 1.1$ Hz, 1H, **H-7**), 5.49 (dt, $J = 15.8, 6.9$ Hz, 1H, **H-8**), 3.66 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, **H-13**), 2.55 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, **H-5** or **H-6**), 2.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, **H-6** or **H-5**), 2.15 (m, 2H, **H-9**), 1.77 (s, 3H, **CH₃-4**), 1.56-1.63 (m, 2H, **H-12**), 1.38-1.41 (m, 4H, **H-10, H-11**), 1.15 (s, 6H, **CH₃-2**)

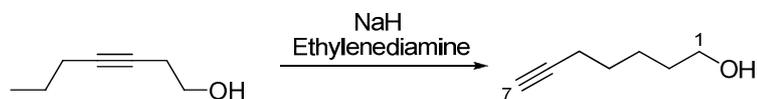
^{13}C NMR (δ , ppm) 215.6 (**C-1**), 137.0 (**C-3**), 136.3 (**C-8**), 128.0 (**C-7**), 126.3 (**C-4**), 63.1 (**C-13**), 47.1 (**C-2**), 36.0 (**C-5** or **C-6**), 33.2 (**C-9**), 32.7 (**C-12**), 31.9 (**C-6** or **C-5**), 29.4, 25.9 (**C-10, C-11**), 25.0 (2**CH₃**), 21.3 (**CH₃-4**)

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 3622, 2930, 1707, 1459, 1362, 1237, 1042, 970

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 250.1933 Found: 250.1938

207

Hept-6-yn-1-ol



$C_7H_{12}O$
 $M = 112.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

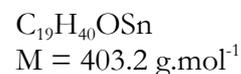
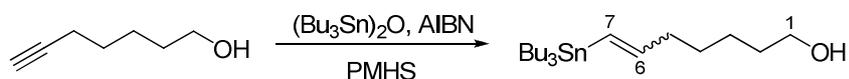
Spect. Reference *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2102-2104

To a solution of hept-3-yn-1-ol (1.0 g, 8.9 mmol) in ethylene diamine (20 mL) was added sodium hydride (1.8 g, 60% in mineral oil, 45 mmol, 5.0 equiv). The resulting mixture was stirred at 60°C for 1 h, and then cooled down to 0°C.

Water was then added, followed by 1 N HCl. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic extracts were washed with a 1N HCl solution and with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 30/70) to afford **207** (0.57 g, 57%) as a colorless oil.

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 3.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, **H-1**), 2.21 (dt, *J* = 6.9, 2.6 Hz, 2H, **H-5**), 1.95 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H-7**), 1.53-1.63 (m, 4H, **H-2**, **H-4**), 1.46-1.52 (m, 2H, **H-3**), 1.33 (bs, 1H, **OH**)

7-(Tributylstannyl)hept-6-en-1-ol



Bis-(tributyltin) oxide (3.2 mL, 6 mmol, 0.7 equiv) and polymethylhydrogensiloxane (0.8 g) were heated at 100°C for 30 min. Compound **207** (1.0 g, 8.9 mmol) and a few milligrams of AIBN were then added. The mixture was stirred at 100°C for 6h. Occasionally, a few milligrams of AIBN were added during the process.

The resulting mixture was then directly purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 30/70) to afford **208** (2.4 g, 66%, *E/Z* = 3:1) as a colorless oil.

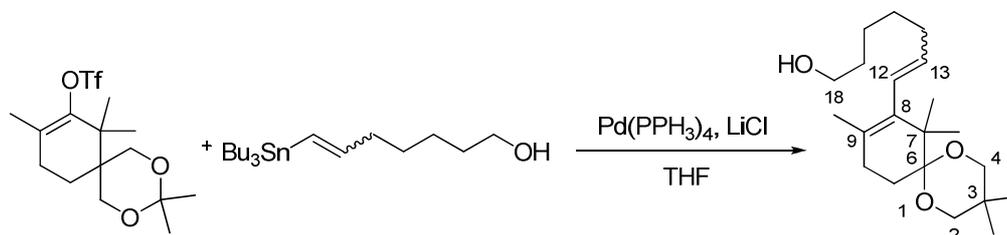
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.52 (m, 0.25H, *H*-6_Z), 5.92 (m, 1.75H, *H*-7, *H*-6_E), 3.65 (m, 2H, *H*-1), 2.17 (m, 1.5 H, *H*-5_E), 2.04 (m, 0.5H, *H*-5_Z), 1.25-1.65 (m, 18H, *H*-2, *H*-3, *H*-4, *H*-Bu), 0.89 (m, 15H, *H*-Bu)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 149.5 (*C*-6), 149.0 (*C*-6), 128.1 (*C*-7), 127.5 (*C*-7), 63.2 (*C*-1), 63.1 (*C*-1), 37.9 (*C*-5), 37.2 (*C*-5), 32.9 (*C*-2), 32.8 (*C*-2), 29.3 (*CH*₂), 29.2 (*CH*₂-Bu), 27.5 (*CH*₂), 27.4 (*CH*₂-Bu), 27.4 (*CH*₂), 25.7 (*CH*₂), 25.3 (*CH*₂), 13.8 (*CH*₃-Bu), 10.3 (*CH*₂), 10.2 (*CH*₂), 10.0 (*CH*₂), 9.5 (*CH*₂-Bu)

IR (ν, cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3280, 2958, 2927, 2872, 2857, 2336, 1720, 1651, 1591, 1518, 1464, 1417, 1368, 1348, 1256, 1178, 1149, 1077, 1042, 947

MS (DI, CI, NH₃) 308, 345, 387, 404 (M+H⁺), 425, 625

209

(E)-7-(3,3,7,7,9-Pentamethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl)hept-6-en-1-ol

$C_{21}H_{36}O_3$
 $M = 336.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a slurry of LiCl (170 mg, 3.9 mmol, 3.0 equiv) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (160 mg, 0.13 mmol, 0.1 equiv) in THF (20 mL) was added the vinyltriflate **BM04** (498 mg, 1.3 mmol) and the stannane **208** (2.1 g, 5.3 mmol, 4.0 equiv). The resulting mixture was heated to reflux under argon for 4 days, with extra addition of *ca.* 0.1 equiv of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ every day.

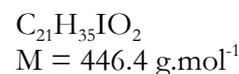
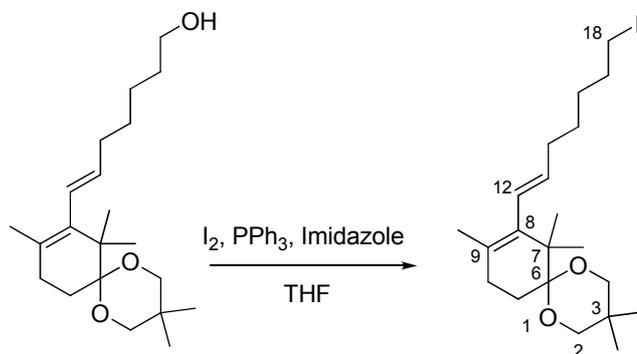
The resulting solution was washed with water, with a 5% aqueous ammonium hydroxide solution, and with brine, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 20/80 to 30/70) to afford **209** (380 mg, 87%, *E/Z* = 6:1) as a sticky yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 5.80 (dd, $J = 15.8, 0.9$ Hz, 1H, **H-12**), 5.38 (dt, $J = 15.7, 6.9$ Hz, 1H, **H-13**), 3.71 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H, **H-2, H-4**), 3.65 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H, **H-18**), 3.38 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H, **H-2, H-4**), 2.11 (m, 4H, **H-14, H-10** or **H-11**), 2.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, **H-11** or **H-10**), 1.68 (s, 3H, **CH₃**), 1.57 (m, 2H, **H-17**), 1.43 (m, 4H, **H-15, H-16**), 1.20 (s, 3H, **CH₃-7**), 1.09 (s, 6H, **CH₃**), 0.74 (s, 3H, **CH₃**)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 136.6 (**C-8**), 135.1 (**C-13**), 127.6 (**C-12**), 126.0 (**C-9**), 100.4 (**C-6**), 70.3 (**C-2, C-4**), 63.2 (**C-18**), 43.6 (**C-7**), 33.1 (**C-14**), 32.8 (**C-17**), 30.0 (**C-3**), 29.9, 29.5, 25.4 (**C-10, C-15, C-16**), 23.3 (**CH₃**), 22.7 (**CH₃**), 22.4 (**CH₃**), 21.1 (**CH₃**), 18.6 (**C-11**)

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 3622, 2931, 2866, 1467, 1385, 1210, 1115, 1065, 1039, 991

HRMS (EI) Calcd. for $C_{21}H_{36}O_3$: 336.2265 Found: 336.2264

(E)-8-(7-Iodohept-1-enyl)-3,3,7,7,9-pentamethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-8-ene

To a solution of **209** (1.3 g, 3.8 mmol) in THF (25 mL) was added imidazole (0.51 g, 7.6 mmol, 2 equiv), triphenylphosphine (1.8 g, 6.8 mmol, 1.8 equiv) and iodine (1.8 g, 7.2 mmol, 1.9 equiv). The resulting mixture was stirred at rt for 1h.

The solution was diluted with Et₂O, washed with water and brine, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 5/95) to afford **210** (1.4 g, 83%) as a pale yellow oil.

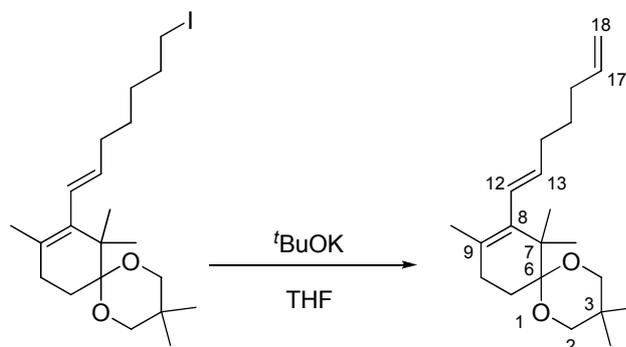
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.80 (dd, *J* = 15.8, 0.9 Hz, 1H, **H-12**), 5.36 (dt, *J* = 15.7, 6.9 Hz, 1H, **H-13**), 3.71 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H, **H-2**, **H-4**), 3.38 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H, **H-2**, **H-4**), 3.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H-18**), 2.07 (m, 6H, **H-10**, **H-11**, **H-14** or **H-17**), 1.85 (m, 2H, **H-17** or **H-14**), 1.68 (s, 3H, **CH**₃), 1.44 (m, 4H, **H-15**, **H-16**), 1.20 (s, 3H, **CH**₃-7), 1.09 (s, 6H, **CH**₃), 0.74 (s, 3H, **CH**₃)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 136.5 (**C-8**), 134.9 (**C-13**), 127.8 (**C-12**), 126.1 (**C-9**), 100.4 (**C-6**), 70.3 (**C-2**, **C-4**), 43.6 (**C-7**), 33.6 (**C-14**), 33.0 (**C-17**), 30.2 (**C-3**), 30.0, 29.9, 28.6 (**C-10**, **C-15**, **C-16**), 23.3 (**CH**₃), 22.8 (**CH**₃), 22.5 (**CH**₃), 21.2 (**CH**₃), 18.5(**C-11**), 7.2 (**C-18**)

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2954, 2933, 2867, 1722, 1463, 1380, 1286, 1166, 1124, 1043

HRMS (EI) Calcd. for C₂₁H₃₅IO₂: 446.4059 Found: 446.4064

211

(E)-8-(Hepta-1,6-dienyl)-3,3,7,7,9-pentamethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-8-ene

$C_{21}H_{34}O_2$
 $M = 318.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of **210** (1.4 g, 3.1 mmol) in THF (25 mL) was added potassium *tert*-butoxide (0.53 g, 4.7 mmol, 1.5 equiv). The resulting mixture was stirred at rt for 30 min.

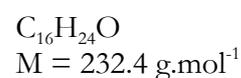
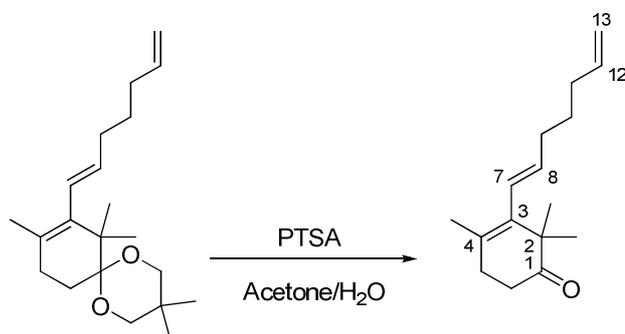
The reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 2/98) to afford **211** (0.87 g, 88%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.82 (m, 2H, **H-12**, **H-17**), 5.38 (dt, $J = 15.7, 6.9$ Hz, 1H, **H-13**), 5.02 (dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H, **H-18**), 4.96 (dd, $J = 10.2, 1.1$ Hz, 1H, **H-18**), 3.71 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H, **H-2**, **H-4**), 3.38 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H, **H-2**, **H-4**), 2.08 (m, 8H, **H-10**, **H-11**, **H-14**, **H-16**), 1.68 (s, 3H, **CH₃**), 1.51 (m, 2H, **H-15**), 1.20 (s, 3H, **CH₃-7**), 1.09 (s, 6H, **CH₃**), 0.74 (s, 3H, **CH₃**)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 139.0 (**C-17**), 136.6 (**C-8**), 135.0 (**C-13**), 127.8 (**C-12**), 126.0 (**C-9**), 114.6 (**C-18**), 100.4 (**C-6**), 70.4 (**C-2**, **C-4**), 43.6 (**C-7**), 33.4 (**C-14**), 32.6 (**C-16**), 30.0 (**C-3**), 29.9 (**C-10**, **C-15**), 23.3 (**CH₃**), 22.8 (**CH₃**), 22.5 (**CH₃**), 21.2 (**CH₃**), 18.5(**C-11**)

IR (ν , cm⁻¹, CH₂Cl₂) 2957, 2932, 2868, 2336, 1717, 1465, 1380, 1261, 1115, 1036

HRMS (EI) Calcd. for $C_{21}H_{34}O_2$: 318.2559 Found: 318.2563

(E)-3-(Hepta-1,6-dienyl)-2,2,4-trimethylcyclohex-3-enone

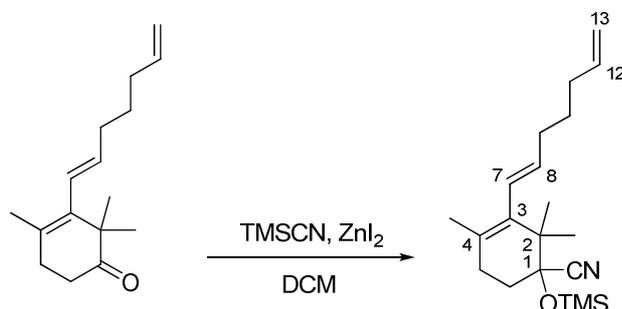
To a solution of **211** (850 mg, 2.7 mmol) in acetone (20 mL) and water (2 mL) was added a catalytic amount of *para*-toluenesulfonic acid. The resulting mixture was stirred overnight at rt. The mixture was then partitioned with diethyl ether and a saturated aqueous NaHCO_3 solution. The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 5/95) to afford **212** (620 mg, 99%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.82 (m, 2H, **H-7**, **H-12**), 5.49 (dt, $J = 15.8, 6.9$ Hz, 1H, **H-8**), 5.03 (ddd, $J = 17.1, 3.5, 1.6$ Hz, 1H, **H-13**), 4.98 (dtd, $J = 10.1, 2.2, 1.2$ Hz, 1H, **H-13**), 2.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, **H-5** or **H-6**), 2.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, **H-6** or **H-5**), 2.13 (m, 4H, **H-9**, **H-11**), 1.77 (s, 3H, **CH**₃-4), 1.54 (m, 2H, **H-10**), 1.16 (s, 6H, **CH**₃-2)

IR (ν , cm⁻¹, CH₂Cl₂) 2973, 2931, 2868, 2336, 1716, 1459, 1377, 1263, 1102, 1041

HRMS (EI) Calcd. for C₁₆H₂₄O: 232.1827 Found: 232.1830

213

(E)-3-(Hepta-1,6-dienyl)-2,2,4-trimethyl-1-(trimethylsilyloxy)cyclohex-3-enecarbonitrile

$C_{20}H_{33}NOSi$
 $M = 331.6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of **212** (55 mg, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added a catalytic amount of zinc iodide and trimethylsilylcyanide (50 μ l, 0.32 mmol, 1.3 equiv).

The mixture was stirred at rt for 2h, and the solvent was removed *in vacuo* to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 1/99) to afford **213** (73 mg, 93%) as a colorless oil.

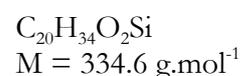
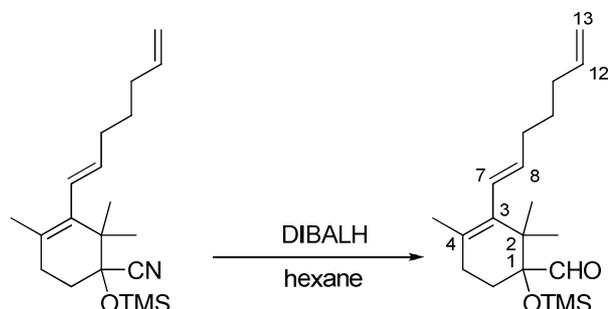
1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.81 (m, 2H, **H-7**, **H-12**), 5.39 (dt, $J = 15.8, 6.9$ Hz, 1H, **H-8**), 5.03 (ddd, $J = 17.1, 3.3, 1.6$ Hz, 1H, **H-13**), 4.97 (dd, $J = 10.1, 0.9$ Hz, 1H, **H-13**), 2.34 (m, 2H, **H-6**), 2.13 (m, 6H, **H-5**, **H-9**, **H-11**), 1.67 (s, 3H, **CH₃-7**), 1.52 (m, 2H, **H-10**), 1.19 (s, 3H, **CH₃-2**), 1.01 (s, 3H, **CH₃-2**), 0.26 (s, 9H, Si(**CH₃**)₃)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 138.9 (**C-12**), 135.8 (**C-8**), 135.2 (**C-3**), 127.0 (**C-7**), 126.4 (**C-4**), 121.6 (**C-1**), 114.7 (**C-13**), 76.4 (**CN**), 42.7 (**C-2**), 33.4 (**C-9**), 32.6 (**C-11**), 31.0 (**C-5**), 29.6 (**C-6**), 28.9 (**C-10**), 23.8 (**CH₃**), 22.5 (**CH₃**), 21.1 (**CH₃**), 1.4 (Si(**CH₃**)₃)

IR (ν , cm⁻¹, CH₂Cl₂) 2973, 2927, 2360, 1641, 1444, 1255, 1123, 1088, 1034, 972

HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₂₄ON (M⁺ - TMS): 258.1858 Found: 258.1845

(*E*)-3-(hepta-1,6-dienyl)-2,2,4-trimethyl-1-(trimethylsilyloxy)cyclohex-3-enecarbaldehyde



To a solution of **213** (0.86 g, 2.6 mmol) in hexane (50 mL) at -78°C was added DIBALH (5 mL, 1M in hexane, 5 mmol, 1.9 equiv). The mixture was stirred at this temperature for 7 h.

Et_2O and SiO_2 were then added, and the mixture was allowed to warm up to rt overnight. Silica was filtered off, and the solvent was removed *in vacuo* to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 1/99) to afford **213** (0.41 g, 47%) as a colorless oil.

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 9.79 (s, 1H, CHO), 5.81 (m, 2H, H-7, H-12), 5.39 (dt, $J = 15.7, 6.9$ Hz, 1H, H-8), 5.02 (ddd, $J = 17.1, 3.5, 1.6$ Hz, 1H, H-13), 4.97 (ddd, $J = 10.1, 2.2, 1.2$ Hz, 1H, H-13), 2.13 (m, 6H, H-5 or H-6, H-9, H-11), 1.90 (ddd, $J = 8.1, 7.2, 3.9$ Hz, 2H, H-6 or H-5), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.53 (m, 2H, H-10), 1.03 (s, 3H, CH₃), 0.95 (s, 3H, CH₃), 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃)

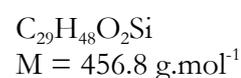
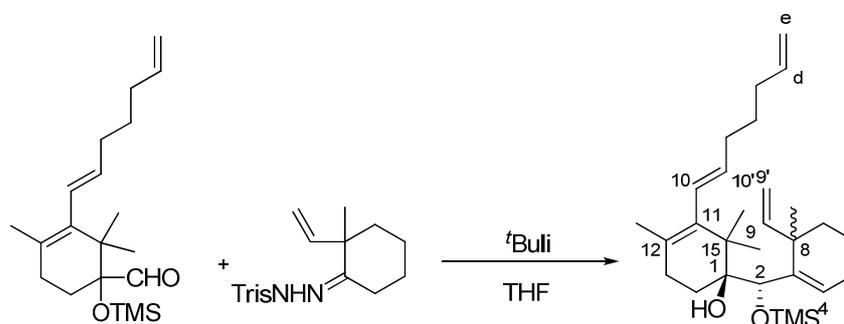
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 205.3 (CHO), 138.9 (C-12), 136.4 (C-3), 135.6 (C-8), 127.2 (C-7), 126.7 (C-4), 114.7 (C-13), 83.3 (C-1), 41.0 (C-2), 33.4 (C-9), 32.6 (C-11), 29.8 (C-5), 28.9 (C-10), 28.1 (C-6), 24.1 (CH₃), 22.5 (CH₃), 21.1 (CH₃), 2.6 (Si(CH₃)₃)

IR (ν , cm⁻¹, CH₂Cl₂) 2966, 2930, 1728, 1640, 1603, 1446, 1381, 1252, 1175, 1133, 1097, 1038, 972, 956

HRMS (EI) Calcd. for C₂₀H₃₄O₂Si: 334.2328 Found: 334.2331

215

(*R*^{*})-3-((*E*)-Hepta-1,6-dienyl)-2,2,4-trimethyl-1-((*R*^{*})-((6*R*^{*}*S*^{*})-methyl-6-vinylcyclohex-1-enyl)(trimethylsilyloxy)methyl)cyclohex-3-enol



To a solution of hydrazine **DB06** (0.84 g, 2.0 mmol, 2 equiv) in THF (6 mL) at -78°C was added dropwise *t*BuLi (3.1 mL, 1.6M in pentane, 5 mmol, 5 equiv). The solution turned orange and nitrogen bubbles appeared. The solution was stirred at this temperature for 30 min, warmed for a few minutes to room temperature, and cooled down to -78°C . A solution of aldehyde **214** (0.35 g, 1.0 mmol) in THF (1 mL) was then added *via* cannula. The resulting mixture became yellow and was stirred at -78°C for 30 min.

The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 1/99) to afford **215** (0.20 g, 44%, 1:1 mixture of diastereoisomers) as a colorless oil.

^1H NMR (δ , ppm) 6.00 (m, 2H, *H*-4, *H*-9), 5.82 (m, 2H, *H*-10, *H*-d), 5.31 (m, 1H, *H*-10'), 4.95-5.14 (m, 4H, *H*-9', *H*-e), 4.43 (s, 0.5H, *H*-4), 4.41 (s, 0.5H, *H*-4), 3.92 (s, 0.5H, OH), 3.72 (s, 0.5H, OH), 1.82-2.39 (m, 8H, *H*-5, *H*-13, *H*-a, *H*-c), 1.68 (s, 1.5H, CH_3 -12), 1.67 (s, 1.5H, CH_3 -12), 1.49-1.68 (m, 8H, *H*-6, *H*-7, *H*-14, *H*-b), 1.28, 1.16, 1.10, 1.04, 1.02, 0.98 (6s, 9H, CH_3), 0.14 (s, 4.5H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 4.5H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)

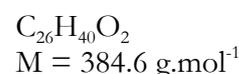
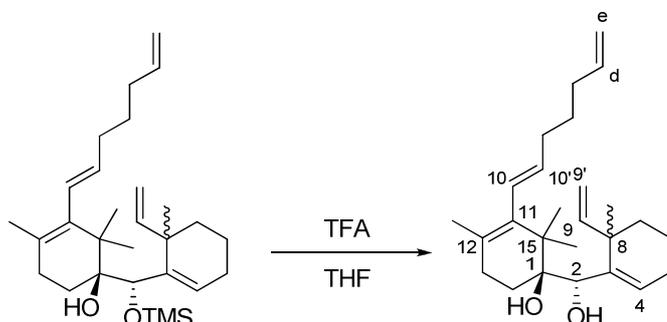
^{13}C NMR (δ , ppm) 147.5 (*C*-9), 141.4 (*C*-3), 139.0 (*C*-d), 136.7 (*C*-11), 134.7 (*C*-10), 129.6 (*C*-4), 128.8 (*C*-10'), 127.5 (*C*-12), 127.4 (*C*-12), 114.5 (*C*-e), 112.7 (*C*-9'), 76.1 (*C*-1), 44.1 (*C*-15), 44.0 (*C*-15), 40.6 (*C*-8), 40.3 (*C*-8), 38.8 (*C*-7), 38.4 (*C*-7), 32.6 (CH_2), 32.6 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.1 (CH_2), 26.3 (CH_3), 25.9 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.5 (CH_3), 24.4 (CH_3), 21.8 (CH_3), 21.5 (CH_3), 21.5 (CH_3), 18.6 (*C*-6), 18.3 (*C*-6), 1.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)

IR (ν , cm^{-1} , CHCl_3) 3524, 3082, 2930, 1712, 1640, 1558, 1454, 1413, 1374, 1301, 1251, 1095, 1061, 997, 914

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{Si}$: 456.3424 Found: 456.3413

216

(*R)-3-((*E*)-hepta-1,6-dienyl)-1-((*R**)-hydroxy((6*R***S**)-methyl-6-vinylcyclohex-1-enyl)methyl)-2,2,4-trimethylcyclohex-3-enol**



To a solution of **215** (37 mg, 0.08 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) were added 3 drops of TFA. The resulting solution was stirred at rt for 5 min, and then concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) to afford **216** (30 mg, 97%, 1:1 mixture of diastereoisomers) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) *Taxol numbering*
 6.32 (t, $J = 4.1$ Hz, 0.5H, **H-4**), 6.30 (t, $J = 4.1$ Hz, 0.5H, **H-4**), 5.72-5.95 (m, 3H, **H-9**, **H-10**, **H-d**), 5.30 (ddd, $J = 15.6, 12.0, 6.8$ Hz, 1H, **H-10'**), 4.95-5.13 (m, 4H, **H-9'**, **H-e**), 4.18 (s, 0.5H, **H-2**), 4.16 (s, 0.5H, **H-2**), 2.82 (s, 0.5H, **OH-1**), 2.73 (s, 0.5H, **OH-1**), 2.02-2.28 (m, 8H, **H-5**, **H-13**, **H-a**, **H-c**), 1.94 (m, 2H, **H-14**), 1.78 (m, 1H, **OH-2**), 1.68 (s, 1.5H, **CH₃-12**), 1.66 (s, 1.5H, **CH₃-12**), 1.50-1.60 (m, 6H, **H-6**, **H-7**, **H-b**), 1.27, 1.17, 1.10, 1.05, 1.00 (5s, 9H, **CH₃-8**, **CH₃-15**)

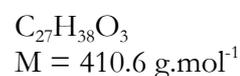
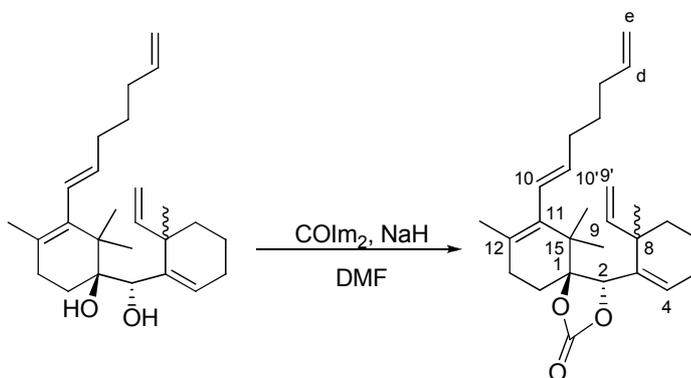
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) *Taxol numbering*
 146.9 (**C-9**), 146.8 (**C-9**), 145.9 (**C-3**), 145.5 (**C-3**), 139.0 (**C-d**), 136.9 (**C-11**), 136.9 (**C-11**), 135.0 (**C-10**), 134.9 (**C-10**), 128.3 (**C-10'**), 128.2 (**C-4**), 127.5 (**C-12**), 127.3 (**C-12**), 127.2 (**C-12**), 114.6 (**C-e**), 114.4 (**C-e**), 112.8 (**C-9'**), 112.5 (**C-9'**), 76.5 (**C-1**), 76.4 (**C-1**), 71.0 (**C-2**), 70.7 (**C-2**), 44.2 (**C-15**), 44.1 (**C-15**), 41.3 (**C-8**), 41.2 (**C-8**), 37.9 (**C-7**), 37.6 (**C-7**), 33.4 (**CH₂**), 32.6 (**CH₂**), 29.0 (**CH₂**), 28.8 (**CH₂**), 28.7 (**CH₂**), 28.0 (**CH₂**), 28.0 (**CH₂**), 25.9 (**CH₂**), 25.8 (**CH₂**), 25.7 (**CH₃**), 24.5 (**CH₃**), 24.0 (**CH₃**), 23.0 (**CH₃**), 22.7 (**CH₃**), 21.5 (**CH₃**), 18.6 (**C-6**), 18.5 (**C-6**)

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3614, 3558, 3082, 2974, 2930, 1640, 1455, 1373, 1315, 1249, 1219, 1192, 1118, 1087, 1022, 1004, 971

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_2$: 384.3028 Found: 384.3027

217

(4*R**,5*R**)-7-((*E*)-hepta-1,6-dienyl)-6,6,8-trimethyl-4-((6*R**5*S**)-methyl-6-vinylcyclohex-1-enyl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-2-one



To a solution of **216** (30 mg, 0.08 mmol) in DMF (0.5 mL) were added NaH (60% in mineral oil, 7.5 mg, 0.18 mmol, 2.2 equiv) and 1,2-diimidazocarbonyl (65 mg, 0.4 mmol, 5 equiv). The resulting solution was stirred at rt for 1.5 h, and then diluted with Et₂O, washed with saturated aqueous NH₄Cl and brine, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 5/95) to afford **217** (26 mg, 81%, 1:1 mixture of diastereoisomers) as a pale yellow oil.

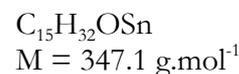
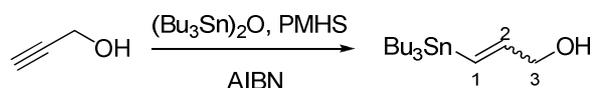
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz)
Taxol numbering
 5.93 (t, *J* = 4.0 Hz, 0.5H, **H-4**), 5.90 (t, *J* = 4.0 Hz, 0.5H, **H-4**), 5.63-5.86 (m, 3H, **H-9**, **H-10**, **H-d**), 5.36 (dtd, *J* = 15.7, 6.9, 4.4 Hz, 1H, **H-10'**), 4.95-5.19 (m, 4H, **H-9'**, **H-e**), 4.92 (s, 0.5H, **H-2**), 4.86 (s, 0.5H, **H-2**), 2.12 (m, 10H, **H-5**, **H-13**, **H-14**, **H-a**, **H-c**), 1.65 (s, 1.5H, **CH₃-12**), 1.64 (s, 1.5H, **CH₃-12**), 1.60 (m, 2H), 1.51 (m, 4H, **H-6**, **H-7**, **H-b**), 1.27, 1.08, 1.07, 1.07, 1.02 (5s, 9H, **CH₃-8**, **CH₃-15**)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz)
Taxol numbering
 155.6 (**C=O**), 155.6 (**C=O**), 145.6 (**C-9**), 145.2 (**C-9**), 138.8, 138.4 (**C-3**), 137.5 (**C-3**), 136.1 (**C-11**), 135.9 (**C-11**), 134.7 (**C-10**), 134.4 (**C-10**), 132.4 (**C-4**), 131.3 (**C-4**), 127.6 (**C-10'**), 127.4 (**C-10'**), 127.2 (**C-12**), 127.1 (**C-12**), 114.7, 113.8 (**C-e**, **C-9'**), 90.1 (**C-1**), 79.0 (**C-2**), 78.2 (**C-2**), 43.5 (**C-15**), 43.3 (**C-15**), 41.0 (**C-8**), 40.5 (**C-8**), 38.0 (**C-7**), 37.6 (**C-7**), 33.4 (**CH₂**), 32.5 (**CH₂**), 29.2 (**CH₂**), 29.2 (**CH₂**), 28.9 (**CH₂**), 25.8 (**CH₃**), 25.5 (**CH₂**), 25.4 (**CH₂**), 25.2 (**CH₂**), 25.1 (**CH₂**), 24.6 (**CH₃**), 23.4 (**CH₃**), 21.4 (**CH₃**), 21.2 (**CH₃**), 21.1 (**CH₃**), 20.8 (**CH₃**), 18.1 (**C-6**)

IR (ν, cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3083, 2980, 2931, 1802, 1640, 1455, 1372, 1344, 1264, 1223, 1175, 1142, 1127, 1070, 1052, 1014, 973

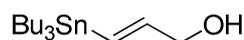
HRMS (EI) Calcd. for C₂₇H₃₈O₃; 410.2821 Found: 428.2810

3-(Tributylstannyl)prop-2-en-1-ol



Bis-(tributyltin) oxide (6.1 mL, 12 mmol, 0.7 equiv) and polymethylhydrogensiloxane (1.7 g) were heated at 100°C for 30 min. Propargyl alcohol (1 mL, 17.2 mmol) and a few milligrams of AIBN were then added. The mixture was stirred at 100°C for 6h. Occasionnaly, a few milligrams of AIBN were added during the process.

The resulting mixture was then directly purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) to afford **218** (0.9 g, *E/Z* = 2:1, 15%) along with the *gem* adduct (1.1 g, 18%), both as a colorless oils.

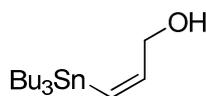


¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.70 (dt, *J* = 12.9, 5.8 Hz, 1H, **H**-2), 6.09 (dt, *J* = 12.9, 1.1 Hz, 1H, **H**-1), 4.12 (td, *J* = 5.7, 1.1 Hz, 2H, **H**-3), 1.50 (m, 6H, **CH**₂-Bu), 1.32 (m, 6H, **CH**₂-Bu), 0.91 (m, 15H, **CH**₃Bu, **CH**₂-Bu)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 146.3 (**C**-2), 123.1 (**C**-1), 66.3 (**C**-3), 29.3 (**CH**₂-Bu), 27.4 (**CH**₂-Bu), 13.8 (**CH**₃-Bu), 10.8 (**CH**₂-Bu)

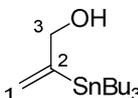
IR (ν, cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3618, 2959, 2926, 2873, 2846, 2336, 1741, 1651, 1589, 1464, 1417, 1377, 1305, 1250, 1076, 1022, 961

MS (DI, CI, NH₃) 291, 308, 347 (M + H⁺), 364 (M + NH₄⁺)



¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.89 (dd, *J* = 4.1, 2.0 Hz, 1H, **H**-2), 5.25 (dd, *J* = 4.0, 1.7 Hz, 1H, **H**-1), 4.29 (dt, *J* = 6.0, 1.8 Hz, 2H, **H**-3), 1.50 (m, 6H, **CH**₂-Bu), 1.32 (m, 6H, **CH**₂-Bu), 0.91 (m, 15H, **CH**₃Bu, **CH**₂-Bu)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 154.9 (**C**-2), 131.9 (**C**-1), 69.8 (**C**-3), 29.2 (**CH**₂-Bu), 27.5 (**CH**₂-Bu), 13.8 (**CH**₃-Bu), 9.6 (**CH**₂-Bu)

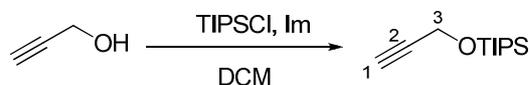


$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.20 (s, 1H, **H-1**), 6.19 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, **H-1**), 4.18 (dd, $J = 5.9, 3.4$ Hz, 2H, **H-3**), 1.50 (m, 6H, **CH₂-Bu**), 1.32 (dq, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 6H, **CH₂-Bu**), 0.91 (m, 15H, **CH₃Bu**, **CH₂-Bu**)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 147.1 (**C-2**), 128.5 (**C-1**), 66.5 (**C-3**), 29.2 (**CH₂-Bu**), 27.4 (**CH₂-Bu**), 13.8 (**CH₃-Bu**), 9.6 (**CH₂-Bu**)

219

Triisopropyl(prop-2-ynoxy)silane



C₁₂H₂₄OSi
M = 212.4 g.mol⁻¹

Spect. Reference *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 5547

To a solution of propargylic alcohol (1.12 g, 20 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) were added triisopropylsilyl chloride (4.2 mL, 20 mmol, 1 equiv) and imidazole (1.6 g, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight.

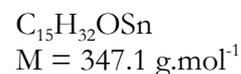
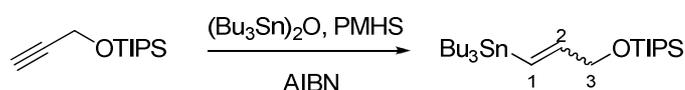
The solution was diluted with CH₂Cl₂ and washed with water and brine, and then dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to afford **219** (4.07 g, 96%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, **H-3**), 2.40 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, **H-1**), 1.09 (m, 21H, **H-TIPS**)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 82.6 (**C-2**), 72.7 (**C-1**), 51.9 (**C-3**), 18.0 (**CH₃**), 12.1 (Si**CH**)

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3313, 2945, 2893, 2867, 1464, 1384, 1370, 1262, 1103, 1070, 1014, 1000, 921

HRMS (EI) Calcd. for C₁₅H₂₀O₂: 232.1463 Found: 232.1568

(3-(Tributylstannyl)allyloxy)triisopropylsilane

Bis-(tributyltin) oxide (1.8 mL, 3.6 mmol, 0.7 equiv) and polymethylhydrogensiloxane (0.5 g) were heated at 100°C for 30 min. Compound **219** (0.95 g, 4.8 mmol) and a few milligrams of AIBN were then added. The mixture was stirred at 100°C for 6h. Occasionnaly, a few milligrams of AIBN were added during the process.

The resulting mixture was then directly purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 2/98) to afford **220** (1.7 g, 71%) as a colorless oil. CH_2Cl_2

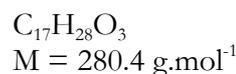
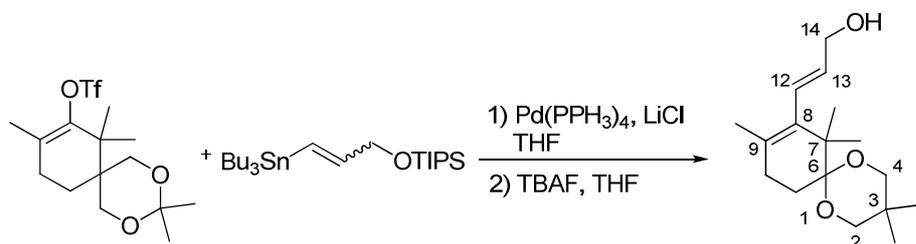
^1H NMR (δ , ppm) 5.94-6.34 (m, 2H, **H-1**, **H-2**), 4.29 (m, 2H, **H-3**), 1.51 (m, 6H, **CH**₂-Bu), 1.32 (dq, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 6H, **CH**₂-Bu),

^{13}C NMR (δ , ppm) 147.4 (**C-2**), 126.4 (**C-1**), 66.8 (**C-3**), 29.3 (**CH**₂-Bu), 27.5 (**CH**₂-Bu), 18.1 (**CH**₃), 13.8 (**CH**₂-Bu), 12.2 (Si**CH**), 9.6 (**CH**₂-Bu), 1.09 (m, 21H, **H-TIPS**), 0.89 (m, 15H, **CH**₃Bu, **CH**₂-Bu)

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 2958, 2847, 2727, 1603, 1464, 1418, 1377, 1367, 1340, 1249, 1172, 1123, 1096, 1071, 1013, 995, 939, 882

MS (DI, CI, NH_3) 253, 291, 308, 348 ($\text{M}+\text{H}^+$), 365 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 424, 447, 464

221a

(E)-3-(3,3,7,7,9-Pentamethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl)prop-2-en-1-ol

To a slurry of LiCl (150 mg, 3.6 mmol, 6 equiv) and Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0.06 mmol, 0.1 equiv) in THF (15 mL) was added vinyltriflate **BM06** (220 mg, 0.6 mmol) and stannane **220** (1.2 g, 2.4 mmol, 4 equiv). The resulting mixture was heated to reflux under argon for 2 days, with extra addition of *ca.* 0.1 equiv of Pd(PPh₃)₄ after one day.

The resulting solution was washed with water, with a 5% aqueous ammonium hydroxide solution, and with brine, filtered and concentrated *in vacuo*.

The crude mixture was diluted in THF (30 mL), and a tetrabutylammonium fluoride solution (2.4 mL, 1M in THF, 2.4 mmol, 1 equiv) was then added at 0°C. The resulting mixture was stirred at rt for 1h.

The mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl, and extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with water and with brine, and dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 30/70) to afford **221a** (100 mg, 60%, *E/Z* = 7:1) as a colorless oil.

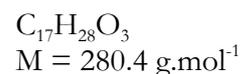
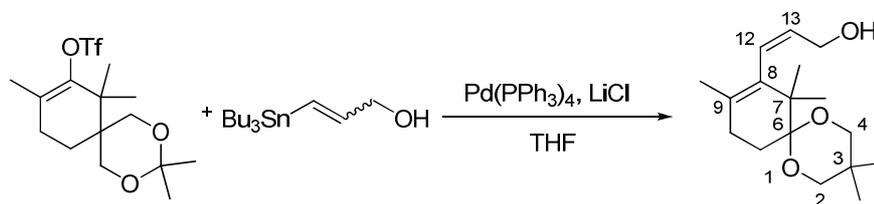
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.04 (dd, *J* = 15.8, 0.9 Hz, 1H, **H-12**), 5.60 (dt, *J* = 15.9, 5.9 Hz, 1H, **H-13**), 4.17 (dd, *J* = 5.9, 1.4 Hz, 2H, **H-14**), 3.69 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H, **H-2**, **H-4**), 3.36 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H, **H-2**, **H-4**), 2.04 (m, 5H, **H-10**, **H-11**, **OH**), 1.67 (s, 3H, **CH₃-9**), 1.17 (s, 3H, **CH₃**), 1.08 (s, 6H, 2**CH₃**), 0.71 (s, 3H, **CH₃**)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 135.5 (**C-8**), 133.6 (**C-13**), 129.3 (**C-12**), 127.0 (**C-9**), 100.2 (**C-6**), 70.2 (**C-2**, **C-4**), 64.0 (**C-14**), 43.4 (**C-7**), 30.0 (**C-3**), 29.9 (**C-10**), 23.3 (**CH₃**), 22.7 (**CH₃**), 22.3 (**CH₃**), 21.0 (**CH₃**), 18.4 (**C-11**)

IR (ν, cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3612, 3466, 2954, 1646, 1607, 1468, 1381, 1329, 1302, 1210, 1112

HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₂₈O₃: 280.2039 Found: 280.2050

221b

(Z)-3-(3,3,7,7,9-Pentamethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl)prop-2-en-1-ol

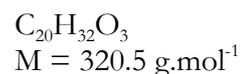
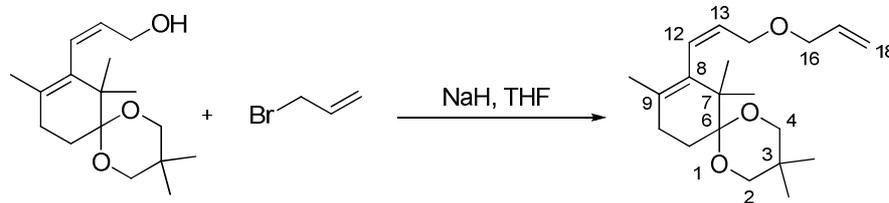
To a slurry of LiCl (330 mg, 8 mmol, 6 equiv) and Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0.13 mmol, 0.1 equiv) in THF (20 mL) was added vinyl triflate **BM06** (469 mg, 1.3 mmol) and stannane **218** (1.3 g, 3.7 mmol, 2.8 equiv). The resulting mixture was heated to reflux under argon for 2 days, with extra addition of *ca.* 0.1 equiv of Pd(PPh₃)₄ after one day.

The resulting solution was washed with water, with a 5% aqueous ammonium hydroxide solution, and with brine, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 30/70) to afford **221b** (218 mg, 62%, *E/Z* = 1:10) as a colorless oil.

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.96 (dd, *J* = 11.3, 1.1 Hz, 1H, **H-12**), 5.74 (dt, *J* = 11.4, 6.3 Hz, 1H, **H-13**), 4.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, **H-14**), 3.69 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H, **H-2**, **H-4**), 3.36 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H, **H-2**, **H-4**), 2.06 (m, 4H, **H-10**, **H-11**), 1.52 (s, 3H, **CH**₃-9), 1.18 (s, 3H, **CH**₃), 1.07 (s, 6H, 2**CH**₃), 0.72 (s, 3H, **CH**₃)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 133.7 (**C-8**), 131.2 (**C-13**), 129.0 (**C-12**), 127.6 (**C-9**), 100.1 (**C-6**), 70.3 (**C-2**, **C-4**), 60.6 (**C-14**), 43.5 (**C-7**), 30.0 (**C-3**), 29.4 (**C-10**), 23.3 (**CH**₃), 22.3 (**CH**₃), 20.8 (**CH**₃), 18.4 (**C-11**)

HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₂₈O₃: 280.2039 Found: 280.2035

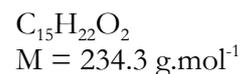
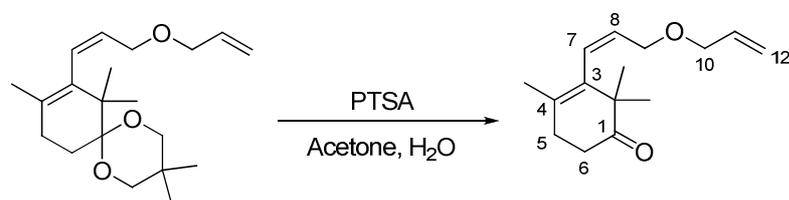
(Z)-8-(3-(Allyloxy)prop-1-enyl)-3,3,7,7,9-pentamethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-8-ene

To a solution of **221** (218 mg, 0.8 mmol) in THF (5 mL) was added sodium hydride, 60% in mineral oil, (65 mg, 1.6 mmol, 2 equiv) at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 30 min, and allyl bromide (90 μl , 1.0 mmol, 1.3 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at reflux overnight.

The reaction was quenched with water, and extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with water and with brine, and dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 5/95) to afford **222** (156 mg, 63%) as a colorless oil.

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.0 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, **H-12**), 5.92 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.6$ Hz, 1H, **H-17**), 5.75 (dt, $J = 11.5, 6.2$ Hz, 1H, **H-13**), 5.27 (ddd, $J = 17.3, 3.3, 1.6$ Hz, 1H, **H-18_{trans}**), 5.17 (ddd, $J = 10.4, 2.9, 1.3$ Hz, 1H, **H-18_{cis}**), 3.96 (dt, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 2H, **H-14**), 3.87 (dd, $J = 6.2, 1.5$ Hz, 2H, **H-16**), 3.71 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H, **H-2, H-4**), 3.38 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H, **H-2, H-4**), 2.03-2.22 (m, 4H, **H-10, H-11**), 1.51 (s, 3H, **CH₃-9**), 1.20 (s, 3H, **CH₃**), 1.09 (s, 6H, **CH₃**), 0.74 (s, 3H, **CH₃**)

223

(Z)-3-(3-(Allyloxy)prop-1-enyl)-2,2,4-trimethylcyclohex-3-enone

To a solution of **222** (140 mg, 0.44 mmol) in a 10:1 mixture of acetone/water (11 mL) was added a catalytic amount of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate.

The mixture was stirred at 20°C for 2 h, concentrated, diluted in a saturated aqueous NaHCO₃ solution, and extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 10/90) to afford **223** (85 mg, 83%) as a pale yellow oil.

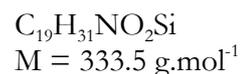
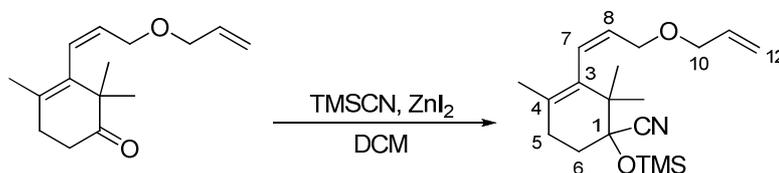
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.96 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, **H-7**), 5.85 (m, 2H, **H-8**, **H-11**), 5.24 (dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, **H-12_{trans}**), 5.15 (dd, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H, **H-12_{cis}**), 3.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, **H-9**), 3.87 (dd, *J* = 6.2, 1.5 Hz, 2H, **H-10**), 2.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, **H-5** or **H-6**), 2.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, **H-6** or **H-5**), 1.60 (s, 3H, **CH₃-4**), 1.13 (s, 6H, **CH₃-2**)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 214.8 (**C-1**), 134.8 (**C-8**), 134.3 (**C-3**), 130.7 (**C-7**), 129.6 (**C-11**), 128.0 (**C-4**), 117.0 (**C-12**), 71.6 (**C-10**), 67.6 (**C-9**), 47.0 (**C-2**), 35.9 (**C-6**), 31.4 (**C-5**), 24.6 (**CH₃-2**), 21.0 (**CH₃-4**)

IR (ν, cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3401, 2975, 2927, 2853, 2733, 1856, 1709, 1453, 1359, 1260, 1081, 1004

HRMS (EI) Calcd. for C₁₅H₂₂O₂: 234.1620 Found: 234.1620

(*Z*)-3-(3-(Allyloxy)prop-1-enyl)-2,2,4-trimethyl-1-(trimethylsilyloxy)cyclohex-3-enecarbonitrile



To a solution of **223** (42 mg, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added a catalytic amount of zinc iodide and trimethylsilylcyanide (40 μl , 0.3 mmol, 1.5 equiv)

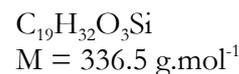
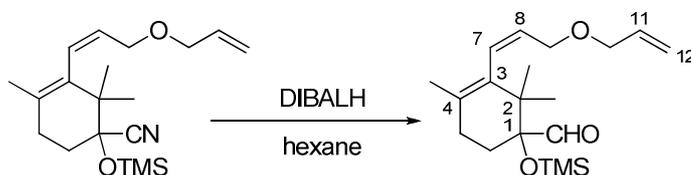
The mixture was stirred at 20°C for 2 h, and the solvent was removed *in vacuo* to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 2/98) to afford **224** (41 mg, 68%) as a pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.93 (m, 2H, **H-7**, **H-11**), 5.79 (dt, $J = 11.4, 6.3$ Hz, 1H, **H-8**), 5.27 (ddd, $J = 17.2, 3.2, 1.6$ Hz, 1H, **H-12**), 5.17 (ddd, $J = 10.4, 2.8, 1.2$ Hz, 1H, **H-12**), 3.96 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, **H-10**), 3.85 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, **H-9**), 2.34 (m, 1H, **H-6**), 2.19 (m, 1H, **H-6**), 2.05 (dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 2H, **H-5**), 1.53 (s, 3H, **CH₃-4**), 1.20 (s, 3H, **CH₃-2**), 1.02 (s, 3H, **CH₃-2**), 0.26 (s, 9H, Si**CH₃**)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 134.9 (**C-8**), 132.4 (**C-3**), 130.4 (**C-7**), 128.7 (**C-11**), 128.0 (**C-4**), 121.4 (**CN**), 117.1 (**C-12**), 76.1 (**C-1**), 71.8 (**C-10**), 68.0 (**C-9**), 42.7 (**C-2**), 30.9 (**C-6**), 29.8 (**CH₃-2**), 29.1 (**CH₃-2**), 22.4 (**C-5**), 20.9 (**CH₃-4**), 1.4 (Si**CH₃**)

HRMS (EI) Calcd. for $C_{19}H_{31}NO_2Si$: 333.2124 Found: 333.2139

(Z)-3-(3-(allyloxy)prop-1-enyl)-2,2,4-trimethyl-1-(trimethylsilyloxy)cyclohex-3-enecarbaldehyde



To a solution of **224** (0.16 g, 0.48 mmol) in hexane (10 mL) at -78°C was added DIBAL-H (1M in hexane, 0.9 mL, 1.9 equiv). The solution was stirred at -78°C for 7h. SiO_2 (2 g) was then added and the resulting mixture was stirred at rt overnight.

MgSO_4 was then added, and the solution was filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 2/98) to afford **225** (109 mg, 68%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 9.79 (s, 1H, **CHO**), 5.98 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, **H-7**), 5.89 (ddd, $J = 16.1$, 10.9, 5.8 Hz, 1H, **H-11**), 5.76 (td, $J = 11.4$, 6.5 Hz, 1H, **H-8**), 5.25 (dd, $J = 17.2$, 1.4 Hz, 1H, **H-12**), 5.16 (dd, $J = 10.4$, 1.1 Hz, 1H, **H-12**), 3.94 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, **H-10**), 3.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, **H-9**), 2.16 (bs, 2H, **H-6**), 1.90 (m, 2H, **H-5**), 1.52 (m, 2H, **CH₃-4**), 1.02 (s, 3H, **CH₃-2**), 0.96 (s, 3H, **CH₃-2**), 0.13 (s, 9H, **Si(CH₃)₃**),

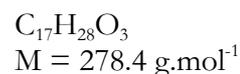
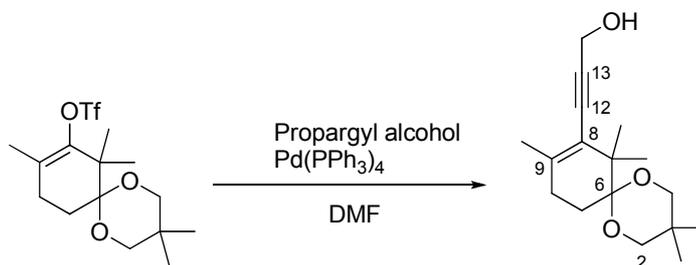
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 204.8 (**CHO**), 134.9 (**C-7**), 133.4 (**C-3**), 129.9 (**C-4**), 128.9 (**C-11**), 128.1 (**C-8**), 117.0 (**C-12**), 83.1 (**C-1**), 71.6 (**C-10**), 67.7 (**C-9**), 41.2 (**C-2**), 29.1 (**C-6**), 27.5 (**C-5**), 23.7 (**CH₃-4**), 20.9 (**CH₃-2**), 2.5 (**Si(CH₃)₃**)

IR (ν , cm^{-1} , CH_2Cl_2) 2959, 2730, 1729, 1647, 1448, 1384, 1329, 1251, 1084

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$: 336.2121 Found: 336.2123

226

3-(3,3,7,7,9-Pentamethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl)prop-2-yn-1-ol



To a solution of **BM06** (200 mg, 0.54 mmol), potassium carbonate (220 mg, 1.6 mmol, 3 equiv) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (125 mg, 0.1 mmol, 0.2 equiv) in DMF (6 mL) was added propargyl alcohol (100 μL , 1.6 mmol, 3 equiv). The resulting mixture was stirred at 60°C overnight.

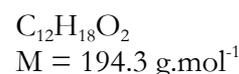
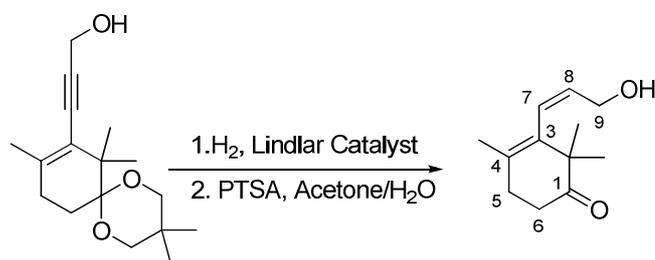
The reaction was quenched with water, and extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with water and with brine, and dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 3/7) to afford **226** (103 mg, 69%) as a colorless oil.

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 4.41 (s, 2H, **H-14**), 3.66 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H, **H-2**, **H-4**), 3.36 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H, **H-2**, **H-4**), 2.06 (s, 4H, **H-10**, **H-11**), 1.98 (bs, 1H, **OH**), 1.86 (s, 3H, **CH₃-9**), 1.19 (s, 6H, 2**CH₃**), 1.18 (s, 3H, **CH₃**), 0.72 (s, 3H, **CH₃**)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 139.8 (**C-8**), 122.6 (**C-9**), 99.6 (**C-6**), 90.5 (**C-13**), 84.1 (**C-12**), 70.3 (**C-2**, **C-4**), 51.7 (**C-14**), 43.1 (**C-7**), 29.9 (**C-3**), 29.6 (**C-10**), 23.2 (2**CH₃**), 22.3 (**CH₃**), 22.2 (**CH₃**), 18.3 (**C-11**)

IR (ν , cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3668, 3608, 2958, 2863, 2211, 1712, 1675, 1603, 1469, 1380, 1215, 1187, 1111, 1065, 1010

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$; 278.1882 Found: 278.1881

(Z)-3-(3-Hydroxyprop-1-enyl)-2,2,4-trimethylcyclohex-3-enone

A thoroughly degazed solution of **226** (428 mg, 1.5mmol) and Lindlar catalyst (100 mg) in Et₂O was stirred under H₂ atmosphere for 2 h.

The resulting mixture was then filtrated through Celite, and concentrated *in vacuo* to give a sticky colorless oil that was diluted in a 10:1 mixture of acetone/water (17 mL). To this solution was added a catalytic amount of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate.

The mixture was stirred overnight at 20°C, concentrated, diluted in a saturated aqueous NaHCO₃ solution, and extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 10/90) to afford **227** (432 mg, 99%) as a colorless oil.

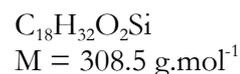
¹H NMR (δ, ppm) 5.95 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, **H-7**), 5.85 (dt, *J* = 11.3, 5.8 Hz, 1H, **H-8**), (CDCl₃, 400 MHz) 4.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, **H-9**), 2.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, **H-6**), 2.42 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, **H-5**), 1.64 (s, 3H, **CH₃-4**), 1.16 (s, 6H, **CH₃-2**)

¹³C NMR (δ, ppm) 214.7 (**C-1**), 134.4 (**C-4**), 132.6 (**C-8**), 129.7 (**C-3**), 127.6 (**C-7**), 60.5 (**C-9**), 46.9 (**C-2**), 36.0 (**C-6**), 31.4 (**C-5**), 24.6 (**CH₃-2**), 21.1 (**CH₃-4**) (CDCl₃, 100 MHz)

IR (ν, cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3683, 3610, 3525, 3064, 3048, 2973, 2932, 1710, 1606, 1464, 1376, 1267, 1090, 1014

HRMS (EI) Calcd. for C₁₂H₁₈O₂ : 194.1307 Found: 194.1307

228

(Z)-3-(3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-1-enyl)-2,2,4-trimethylcyclohex-3-enone

To a solution of **227** (0.43 g, 2.2 mmol) and imidazole (0.25 g, 3.7 mmol, 1.7 equiv) in DMF (15 mL) was added TBSCl (0.5 g, 3.3 mmol, 1.5 equiv) at 0°C. The resulting mixture was stirred overnight at rt.

The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl , and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with water and with brine, and dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 5/95) to afford **228** (0.63 mg, 94%) as a colorless oil.

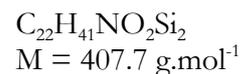
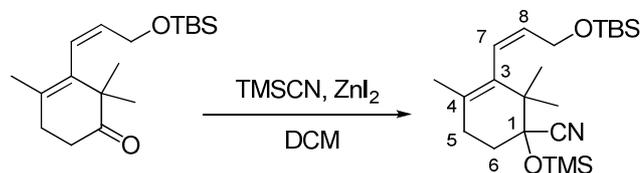
^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.87 (dd, $J = 11.5, 1.1$ Hz, 1H, **H-7**), 5.78 (dt, $J = 11.6, 5.9$ Hz, 1H, **H-8**), 4.05 (dd, $J = 5.6, 1.4$ Hz, 2H, **H-9**), 2.57 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, **H-6**), 2.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, **H-5**), 1.63 (s, 3H, **CH₃-4**), 1.16 (s, 6H, **CH₃-2**), 0.90 (s, 9H, **SiC(CH₃)₃**), 0.06 (s, 6H, **Si(CH₃)₂**)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 215.0 (**C-1**), 134.6 (**C-4**), 133.7 (**C-8**), 129.4 (**C-3**), 126.0 (**C-7**), 60.9 (**C-9**), 47.2 (**C-2**), 36.1 (**C-6**), 31.4 (**C-5**), 26.0 (TBS), 24.7 (**CH₃-2**), 21.1 (**CH₃-4**), 18.4 (TBS), -5.0 (TBS)

IR (ν , cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3048, 2955, 2931, 2857, 1714, 1464, 1384, 1168, 1075

HRMS (EI) Calcd. for C₁₈H₃₂O₂Si: 308.2172 Found: 308.2169

(Z)-3-(3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-1-enyl)-2,2,4-trimethyl-1-(trimethylsilyloxy) cyclohex-3-enecarbonitrile



To a solution of **228** (210 mg, 0.68 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added a catalytic amount of zinc iodide and trimethylsilyl cyanide (150 μl , 1.0 mmol, 1.5 equiv).

The mixture was stirred at 20°C for 2 h, and the solvent was removed *in vacuo* to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 2/98) to afford **229** (250 mg, 91%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.83 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, **H-7**), 5.72 (td, $J = 11.4, 5.9$ Hz, 1H, **H-8**), 4.02 (dd, $J = 6.0, 1.3$ Hz, 2H, **H-9**), 2.33 (m, 1H, **H-6**), 2.17 (m, 1H, **H-6**), 2.05 (dd, $J = 8.3, 5.6$ Hz, 2H, **H-5**), 1.54 (s, 3H, **CH₃-4**), 1.20 (s, 3H, **CH₃-2**), 1.02 (s, 3H, **CH₃-2**), 0.90 (s, 9H, Si(**CH₃**)₃), 0.26 (s, 9H, Si(**CH₃**)₃), 0.06 (s, 6H, Si(**CH₃**)₂)

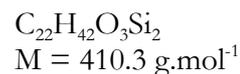
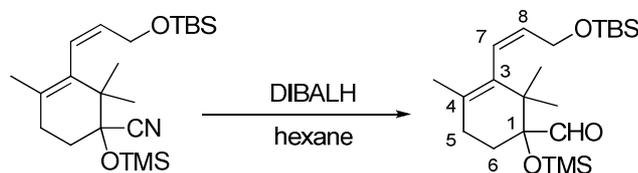
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 133.4 (**C-4**), 132.5 (**C-8**), 127.7 (**C-3**), 126.5 (**C-7**), 121.3 (**C-1**), 76.6 (**CN**), 60.8 (**C-9**), 42.8 (**C-2**), 31.0 (**C-6**), 29.1 (**C-5**), 26.1 (TBS), 22.4 (**CH₃**), 20.9 (**CH₃**), 18.4 (TBS), 1.4 (TMS), -5.0, -5.1 (TBS)

IR (ν , cm⁻¹, CH₂Cl₂) 2960, 2857, 2230, 1940, 1718, 1648, 1471, 1406, 1386, 1361, 1258, 1090

HRMS (EI) Calcd. for C₂₂H₄₁O₂NSi₂: 407.2676 Found: 407.2677

230

(*Z*)-3-(3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-1-enyl)-2,2,4-trimethyl-1-(trimethylsilyloxy)cyclohex-3-enecarbaldehyde



To a solution of **229** (0.45 g, 1.1 mmol) in hexane (22 mL) at -78°C was slowly added DIBALH (2.2 mL, 1M in hexane, 2.2 mmol, 2 equiv). The mixture was stirred at this temperature for 5h, and SiO_2 (1 g) was added. The mixture was then allowed to warm to rt overnight.

Anhydrous MgSO_4 was added and the mixture was stirred for 1h. The solids were filtered off, and the solvent was removed *in vacuo* to give an oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 1/99) to afford **230** (0.25 g, 56%) as a colorless oil.

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 9.81 (s, 1H, **CHO**), 5.86 (dd, $J = 11.4, 1.0$ Hz, 1H, **H-7**), 5.72 (dt, $J = 11.4, 6.0$ Hz, 1H, **H-8**), 4.01 (m, 2H, **H-9**), 2.17 (m, 2H, **H-6**), 1.98 – 1.84 (m, 2H, **H-5**), 1.54 (s, 3H, **CH₃-4**), 1.03 (s, 3H, **CH₃-2**), 0.97 (s, 3H, **CH₃-2**), 0.90 (s, 9H, Si(**CH₃**)₃), 0.15 (s, 9H, Si(**CH₃**)₃), 0.06 (s, 6H, Si(**CH₃**)₂)

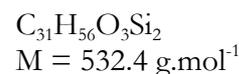
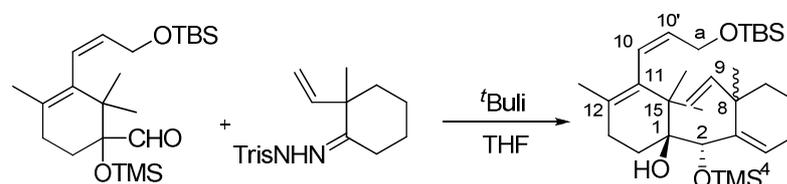
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 204.9 (**CHO**), 133.6 (**C-4**), 133.0 (**C-8**), 128.0 (**C-3**), 126.8 (**C-7**), 83.2 (**C-1**), 60.9 (**C-9**), 41.3 (**C-2**), 29.1, 27.6 (**C-5**, **C-6**), 26.1 (TBS), 23.8, 21.0 (**CH₃**), 18.5 (TBS), 2.5 (TMS), -5.0 (TBS)

IR (ν , cm⁻¹, CH₂Cl₂) 2957, 2931, 2857, 1729, 1471, 1463, 1384, 1361, 1252, 1174, 1086

HRMS (EI) Calcd. for C₂₁H₃₀O₂NSi₂ (M⁺ - Me): 395.2438 Found: 395.2463

231

**(*R*^{*})-3-((*Z*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-1-enyl)-2,2,4-trimethyl-1-
((*R*^{*})-((6*R*^{*}*S*^{*})-methyl-6-vinylcyclohex-1-
enyl)(trimethylsilyloxy)methyl)cyclohex-3-enol**



To a solution of hydrazine **DB06** (0.78 g, 1.9 mmol, 2 equiv) in THF (7 mL) at -78°C was added dropwise *t*BuLi (2.6 mL, 1.6 M in pentane, 4.2 mmol, 4.5 equiv). The solution turned orange and nitrogen bubbles appeared. The solution was stirred at this temperature for 30 min, warmed for a few minutes to room temperature, and cooled down to -78°C . A solution of aldehyde **230** (0.38 g, 0.93 mmol) in THF (1 mL) was then added *via* canula. The resulting mixture became yellow and was stirred at -78°C for 30 min.

The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 1/99) to afford **231** (0.43 g, 88%, 1:1 mixture of diastereoisomers) as a colorless oil

¹H NMR (δ , ppm) 6.02 (m, 1.5H, *H*-4, *H*-9), 5.88 (d, $J = 10.4$ Hz, 1.5H, *H*-9, *H*-10), 5.65 (td, $J = 11.4, 5.8$ Hz, 1H, *H*-10'), 5.04 (m, 2H, *H*-9'), 4.42 (s, 0.5H, *H*-2), 4.41 (s, 0.5H, *H*-2), 4.01 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H, *H*-a), 3.88 (s, 0.5H, *OH*), 3.69 (s, 0.5H, *OH*), 2.35 – 1.99 (m, 3H, *H*-5, *H*-13), 1.92 – 1.83 (m, 1H, *H*-5, *H*-13), 1.70 – 1.44 (m, 6H, *H*-6, *H*-7, *H*-14), 1.52 (s, 1.5H, CH_3 -12), 1.50 (s, 1.5H, CH_3 -12), 1.28, 1.10, 1.05, 1.04, 1.00, 0.96 (6s, 9H, CH_3), 0.96 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.14 (s, 4.5H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 4.5H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

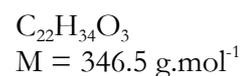
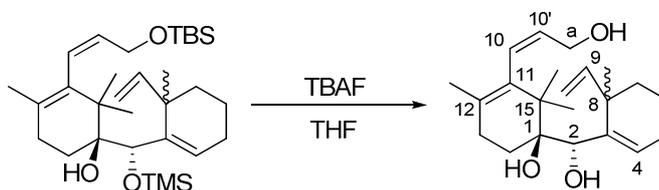
¹³C NMR (δ , ppm) 147.3 (*C*-9), 141.9 (*C*-3), 141.4 (*C*-3), 133.9 (*C*-11), 133.8 (*C*-11), 132.1 (*C*-10), 132.0 (*C*-10), 129.7 (*C*-4), 128.9 (*C*-12), 128.6 (*C*-12), 112.6 (*C*-9), 111.8 (*C*-9), 76.3 (*C*-1), 76.3 (*C*-1), 75.9 (*C*-2), 60.9 (*C*-a), 44.3 (*C*-15), 44.3 (*C*-15), 40.6 (*C*-8), 40.3 (*C*-8), 38.8 (*C*-7), 38.1 (*C*-7), 29.2 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.1 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 (CH_3), 25.5 (CH_3), 24.5 (CH_3), 24.5 (CH_3), 21.2 (CH_3), 18.6 (CH_2), 18.4 (*C*-6), 18.3 (*C*-6), 1.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -5.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 3482, 2958, 2857, 1934, 1840, 1706, 1651, 1633, 1471, 1376, 1361, 1302, 1252, 1080

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{Si}_2$: 532.3768 Found: 532.3762

232

(*R*^{*})-1-((*R*^{*})-Hydroxy((*6R*^{*}*S*^{*})-methyl-6-vinylcyclohex-1-enyl)methyl)-3-((*Z*)-3-hydroxyprop-1-enyl)-2,2,4-trimethylcyclohex-3-enol



To a solution of **231** (312 mg, 0.58 mmol) in THF (10 mL) was added tetrabutylammonium fluoride (1.8 mL, 1M in THF, 1.8 mmol, 3 equiv). The mixture was stirred overnight at rt. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ petroleum ether: 4/6) to afford **232** (193 mg, 96%) as a white solid.

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) *Taxol numbering* 6.33 (m, 1H, *H*-4), 5.88-6.01 (m, 1.5H, *H*-9, *H*-10), 5.73-5.80 (m, 1.5H, *H*-9, *H*-10'), 5.02-5.14 (m, 2H, *H*-9'), 4.19 (s, 0.5H, *H*-2), 4.18 (s, 0.5H, *H*-2), 4.05 (s, 2H, *H*-a), 2.97 (s, 0.5H, *OH*), 2.90 (s, 0.5H, *OH*), 1.75-2.26 (m, 6H, *H*-5, *H*-13, *OH*), 1.51-1.64 (m, 6H, *H*-6, *H*-7, *H*-14), 1.56 (s, 1.5H, *CH*₃-4), 1.54 (s, 1.5H, *CH*₃-4), 1.27, 1.19, 1.16, 1.11, 1.05, 1.00 (6s, 9H, *CH*₃)

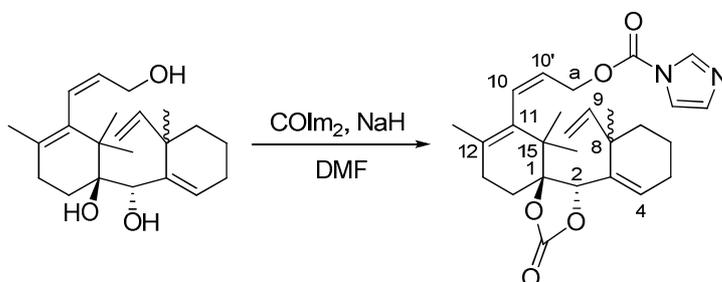
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) *Taxol numbering* 146.8 (*C*-9), 146.7 (*C*-9), 146.0 (*C*-3), 145.5 (*C*-3), 131.0 (*C*-10'), 130.9 (*C*-10'), 129.9, 128.9, 128.8 (*C*-11, *C*-12), 128.5 (*C*-10), 127.8 (*C*-4), 112.9 (*C*-9'), 112.6 (*C*-9'), 76.4 (*C*-1), 76.3 (*C*-1), 71.0 (*C*-2), 60.7(*C*-a), 44.1 (*C*-15), 41.4 (*C*-8), 41.2 (*C*-8), 38.0 (*C*-7), 37.6 (*C*-7), 28.4 (*CH*₂), 28.0 (*CH*₂), 25.9 (*CH*₂), 25.9 (*CH*₃), 25.8 (*CH*₂, *CH*₃), 24.6 (*CH*₃), 24.0 (*CH*₃), 21.1 (*CH*₃), 20.9 (*CH*₂), 18.5 (*C*-6), 18.5 (*C*-6), 14.2 (*CH*₃)

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3614, 2966, 2934, 1709, 1633, 1453, 1374, 1314, 1249, 1194, 1086, 1007

HRMS (EI) Calcd. for C₂₂H₃₄O₃: 346.2510 Found: 346.2508

233

(Z)-3-((4*R,5*R**)-6,6,8-Trimethyl-4-((6*R***S**)-methyl-6-vinylcyclohex-1-enyl)-2-oxo-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-7-yl)allyl 1*H*-imidazole-1-carboxylate**



$C_{27}H_{34}N_2O_5$
M = 466.6 g.mol⁻¹

To a solution of **232** (50 mg, 0.14 mmol) in DMF (2 mL) was added sodium hydride (20 mg, 60% in mineral oil, 0.5 mmol, 3.5 equiv) and carbonyl diimidazole (120 mg, 0.7 mmol, 5 equiv). The mixture was stirred at rt for 3h.

The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/ petroleum ether: 2/8 to 4/6) to afford **233** (55 mg, 85%) as a sticky colorless oil.

¹H NMR (δ, ppm) 8.10 (s, 1H, *H*-Im), 7.40 (s, 1H, *H*-Im), 7.05 (s, 1H, *H*-Im), 6.15 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, *H*-4), 5.87 (m, 2H, *H*-9, *H*-10), 5.68 (m, 1H, *H*-10'), 5.08 (m, 2H, *H*-9'), 4.93 (s, 0.5H, *H*-2), 4.87 (s, 0.5H, *H*-2), 4.77 (m, 2H, *H*-a), 2.30 (m, 1H, *H*-5 ou *H*-13), 2.17 (m, 3H, *H*-5, *H*-13), 1.56 (s, 1.5H, *CH*₃-4), 1.55 (s, 1.5H, *CH*₃-4), 1.47-1.70 (m, 6H, *H*-6, *H*-7, *H*-14), 1.25, 1.23, 1.21, 1.09, 1.06 (5s, 9H, *CH*₃-8, *CH*₃-15)

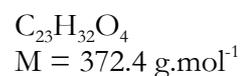
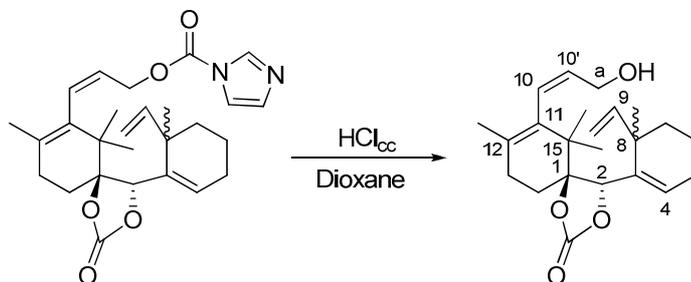
¹³C NMR (δ, ppm) 155.2 (O₂C=O), 148.7 (NOC=O), 145.5 (*C*-9), 145.2 (*C*-9), 138.2 (*C*-3), 137.3 (*C*-3), 137.2 (*C*-Im), 132.6 (*C*-10'), 131.5 (*C*-10'), 130.7 (*C*-Im), 125.5 (*C*-4), 125.4 (*C*-4), 117.2 (*C*-Im), 114.8 (*C*-9'), 114.1 (*C*-9'), 89.6 (*C*-1), 78.8 (*C*-2), 77.9 (*C*-2), 65.3 (*C*-a), 65.3 (*C*-a), 43.5 (*C*-15), 41.0 (*C*-8), 40.5 (*C*-8), 38.0 (*C*-7), 37.6 (*C*-7), 28.9 (*CH*₂), 25.7 (*CH*₃), 25.5 (*CH*₃), 24.8, 23.3, 20.8 (*CH*₃), 18.0 (*C*-6), 18.0 (*C*-6), 14.2 (*CH*₃)

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3669, 3536, 3166, 3140, 3086, 2939, 2250, 1797, 1653, 1634, 1529, 1472, 1388, 1348, 1318, 1236, 1178, 1128, 1096, 1051, 999

HRMS (EI) Calcd. for C₂₇H₃₄N₂O₅: 466.2468 Found: 466.2472

234

(4*R**,5*R**)-7-((*Z*)-3-Hydroxyprop-1-enyl)-6,6,8-trimethyl-4-((6*R***S**)-methyl-6-vinylcyclohex-1-enyl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-2-one



To a solution of **233** (0.20 g, 0.43 mmol) in dioxane (12 mL) and water (12 mL) was added concentrated hydrochloric acid (0.4 mL). The mixture was stirred overnight at rt.

The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford **234** (160 mg, quant.) as a white solid.

¹H NMR (δ, ppm) 5.60-5.91 (m, 5H, *H*-4, *H*-9, *H*-10, *H*-10'), 5.07 (m, 2H, *H*-9'), 4.91 (s, 0.5H, *H*-2), 4.86 (s, 0.5H, *H*-2), 3.90 (d, *J* = 6.11 Hz, 2H, *H*-a), 2.05-2.38 (m, 4H, *H*-5, *H*-13), 1.55-1.72 (m, 6H, *H*-6, *H*-7, *H*-14), 1.50 (s, 1.5H, *CH*₃-12), 1.49 (s, 1.5H, *CH*₃-12), 1.24, 1.23, 1.17, 1.12, 1.06, 1.05 (6s, 9H, *CH*₃-8, *CH*₃-15)

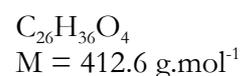
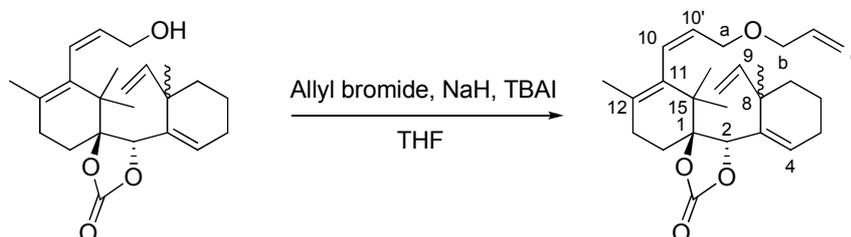
¹³C NMR (δ, ppm) 155.5 (*C*=O), 154.2 (*C*=O), 145.5 (*C*-9), 145.1 (*C*-9), 138.3 (*C*-3), 137.3 (*C*-3), 132.6 (*C*-10'), 132.5 (*C*-10'), 132.4, 132.3, 131.3 (*C*-11, *C*-12), 129.0 (*C*-10), 128.9 (*C*-10), 127.8 (*C*-4), 114.6 (*C*-9'), 114.0 (*C*-9'), 89.9 (*C*-1), 88.2 (*C*-1), 78.9 (*C*-2), 78.0 (*C*-2), 60.1 (*C*-a), 60.1 (*C*-a), 43.4 (*C*-15), 40.9 (*C*-8), 40.9 (*C*-8), 40.5 (*C*-7), 40.4 (*C*-7), 37.9 (*CH*₂), 37.6 (*CH*₂), 30.1 (*CH*₂), 29.2 (*CH*₂), 29.1 (*CH*₃), 28.8 (*CH*₂), 27.4 (*CH*₂), 25.9 (*CH*₂), 25.7 (*CH*₂), 25.5 (*CH*₂), 24.6 (*CH*₃), 23.8 (*CH*₂), 23.6 (*CH*₃), 23.3 (*CH*₃), 20.9 (*CH*₃), 20.8 (*CH*₃), 20.7 (*CH*₃), 18.0 (*C*-6), 14.2

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3610, 3094, 3045, 2982, 2935, 1788, 1466, 1423, 1347, 1227, 1177, 1048, 1011

HRMS (EI) Calcd. for C₂₃H₃₂O₄: 372.2301 Found: 372.2304

235

(4*R**,5*R**)-7-((*Z*)-3-(Allyloxy)prop-1-enyl)-6,6,8-trimethyl-4-(((6*R**5*S**)-methyl-6-vinylcyclohex-1-enyl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-2-one



To a solution of **234** (0.12 g, 0.33 mmol) in THF (10 mL) was added sodium hydride, 60% in mineral oil, (16 mg, 0.4 mmol, 1.2 equiv) and a catalytic amount of tetrabutylammonium iodide. The mixture was stirred for 30 min, and allyl bromide (50 μl , 0.6 mmol, 1.7 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at reflux overnight.

The reaction was quenched with water, and extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with water and with brine, and dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 5/95) to afford **235** (0.11 mg, 83%) as a colorless oil.

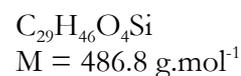
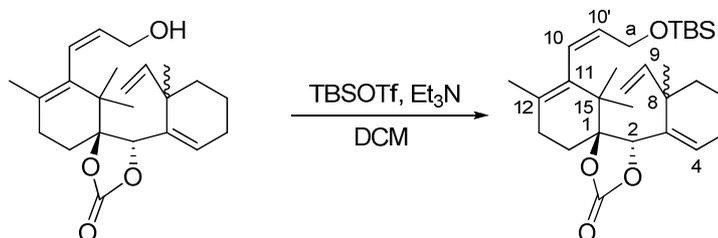
^1H NMR (δ , ppm) 5.63-5.99 (m, 5H, *H*-4, *H*-9, *H*-10, *H*-10', *H*-c), 5.00-5.29 (m, 4H, *H*-9', *H*-d), 4.93 (s, 0.5H, *H*-2), 4.88 (s, 0.5H, *H*-2), 3.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, *H*-a), 3.85 (m, 2H, *H*-b), 2.30 (m, 1H, *H*-5 ou *H*-13), 1.95-2.22 (m, 3H, *H*-5, *H*-13), 1.52 (s, 1.5H, CH_3 -12), 1.51 (s, 1.5H, CH_3 -12), 1.49-1.70 (m, 6H, *H*-6, *H*-7, *H*-14), 1.26 (s, 3H, CH_3 -8), 1.09 (s, 6H, CH_3 -15)

^{13}C NMR (δ , ppm) 155.4 ($\text{C}=\text{O}$), 145.5 (C -9), 145.2 (C -9), 138.4 (C -3), 137.5 (C -3), 134.9 (C -c), 134.9 (C -c), 132.4 (C -10), 131.4 (C -4), 130.5 (C -10'), 130.4 (C -10'), 129.0 (m, C -11, C -12), 117.0 (C -d), 114.7 (C -9'), 114.0 (C -9'), 89.9 (C -1), 88.3 (C -1), 78.9 (C -2), 78.0 (C -2), 71.8 (C -b), 71.8 (C -b), 67.6 (C -a), 43.6 (C -15), 41.0 (C -8), 40.5 (C -8), 38.1 (C -7), 37.7 (C -7), 32.0 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_3), 28.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.6 (CH_2), 24.7 (CH_2), 23.4 (CH_3), 22.7 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.8 (CH_3), 18.1 (C -6), 18.1 (C -6), 14.2 (CH_3)

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2936, 2870, 1784, 1649, 1635, 1466, 1371, 1348, 1275, 1228, 1178, 1127, 1068, 1051, 1014

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4$: 412.2614 Found: 412.2599

(4*R,5*R**)-7-((*Z*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)prop-1-enyl)-6,6,8-trimethyl-4-((6*R***S**)-methyl-6-vinylcyclohex-1-enyl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-2-one**



To a solution of **234** (13 mg, 34 μmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at -78°C was added Et_3N (14 μl , 0.1 mmol, 3 equiv) and *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (16 μl , 70 μmol , 2 equiv). The resulting mixture was stirred at this temperature for 1 h.

The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 1/9) to afford **236** (10 mg, 60%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 5.93 (t, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 0.5H, *H*-4), 5.89 (t, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 0.5H, *H*-4), 5.64–5.80 (m, 3H, *H*-9, *H*-10, *H*-10'), 5.10 (m, 2H, *H*-9'), 4.94 (s, 0.5H, *H*-2), 4.88 (s, 0.5H, *H*-2), 4.00 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 2H, *H*-a), 2.05–2.31 (m, 4H, *H*-5, *H*-13), 1.55–1.75 (m, 6H, *H*-6, *H*-7, *H*-14), 1.53 (s, 1.5H, CH_3 -12), 1.52 (s, 1.5H, CH_3 -12), 1.27 (s, 3H, CH_3 -8), 1.09 (s, 6H, CH_3 -15), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 155.5 ($\text{C}=\text{O}$), 145.6 (*C*-9), 145.3 (*C*-9), 138.5 (*C*-3), 137.6 (*C*-3), 133.5 (*C*-10), 133.3 (*C*-10), 132.4 (*C*-4), 131.4 (*C*-4), 128.9 (*C*-10'), 128.7 (*C*-10'), 126.9 (m, *C*-11, *C*-12), 114.7 (*C*-9'), 113.9 (*C*-9'), 89.9 (*C*-1), 78.9 (*C*-2), 78.1 (*C*-2), 60.7 (*C*-a), 43.7 (*C*-15), 43.6 (*C*-15), 41.0 (*C*-8), 40.5 (*C*-8), 38.1 (*C*-7), 37.7 (*C*-7), 28.9 (CH_3), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.6 (CH_2), 24.8 (CH_2), 23.5 (CH_3), 20.9 (CH_3), 20.9 (CH_3), 18.4 (*C*-6), 18.1 (*C*-6), -5.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

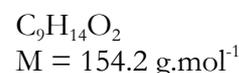
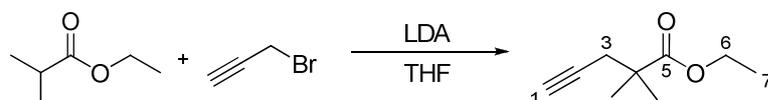
IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 2957, 2931, 2857, 1783, 1653, 1634, 1471, 1464, 1347, 1258, 1228, 1178, 1084, 1051, 1014

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$: 486.3165 Found: 486.3163

II. Synthèse du tricycle ABC par métathèse tandem ène-yne-ène

301

Ethyl 2,2-Dimethylpent-4-ynoate

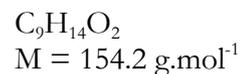
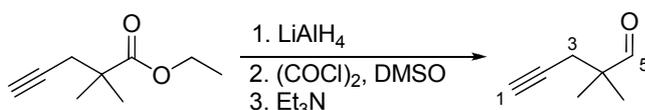


Spect. Reference *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838-5839

To a solution of DIPA (23.0 mL, 163 mmol, 1.1 equiv) in THF (400 mL) at -78°C was added *n*BuLi (71 mL, 2.2M in hexane, 156 mmol, 1.05 equiv). The mixture was stirred at this temperature for 30 min. Ethyl isobutyrate (20.0 mL, 149 mmol, 1 equiv) in THF (300 mL) was then added dropwise over 3 h. The mixture was allowed to warm to 0°C for 1 h, and was then cooled down to -78°C . A solution of propargyl bromide (17.6 mL, 80% wt in toluene, 156 mmol, 1.05 equiv) in THF (100 mL) was then added, and the mixture was stirred at rt for 3 h. The mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl , and the aqueous phase was then extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 5/95) to afford **301** (20.0 g, 87%) as a pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-6), 2.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, H-3), 2.00 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-1), 1.28 (s, 6H, CH₃-4), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-7)
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	176.7 (C-5), 81.2 (C-2), 70.4 (C-1), 60.8 (C-6), 42.1 (C-4), 29.7 (C-3), 24.6 (CH₃-4), 14.3 (C-7)
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)	3314, 2980, 2937, 2122, 1733, 1471, 1386, 1366, 1316, 1302, 1256, 1197, 1135, 1029
MS (DI, CI, NH_3)	127, 155 ($\text{M} + \text{H}^+$), 172 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$)

2,2-Dimethylpent-4-ynal



Spect. Reference *J. Organomet. Chem.* **1976**, 122, 129-137

To a suspension of lithium aluminium hydride (1.0 g, 26 mmol, 1 equiv) in Et₂O (40 mL) at 0°C was added dropwise a solution of **301** (4.0 g, 26 mmol, 1 equiv) in Et₂O (20 mL). The mixture was stirred at this temperature for 30 min.

Excess LAH was then quenched with careful addition of ice. A 1N aqueous HCl solution was then added to dissolve lithium salts. The aqueous phase was then extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with 1N aqueous HCl, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give a pale yellow oil that was directly used without further purification.

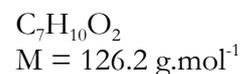
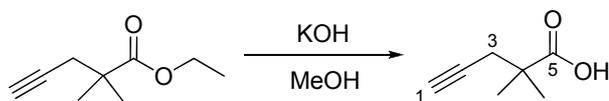
To a solution of oxalyl chloride (2.6 mL, 31 mmol, 1.2 equiv) in CH₂Cl₂ (50 mL) at -50°C was added dropwise DMSO (4.3 mL, 60 mmol, 2.3 equiv). The mixture was stirred at this temperature for 10 min, and a solution of the previous alcohol in CH₂Cl₂ (25 mL) was then added. The mixture was stirred for 30 min, and triethylamine (22 mL, 156 mmol, 6 equiv) was added. The temperature was allowed to warm to 0°C, and the mixture was stirred for 30 min.

The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/pentane: 20/80) to afford **302** (2.1 g, 73%) as a colorless oil.

¹H NMR (δ, ppm) 9.55 (s, 1H, **H-5**), 2.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, **H-3**), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, (CDCl₃, 400 MHz) 1H, **H-1**), 1.18 (s, 6H, **CH₃**)

303

2,2-Dimethylpent-4-ynoic acid



Spect. Reference *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5368-5372

To a solution of **301** (3.5 g, 22.7 mmol) in methanol (70 mL) and water (30 mL) was added potassium hydroxide (2 g, 35.7 mmol, 1.6 equiv), and the mixture was stirred overnight at rt. A 1N aqueous HCl solution was then added to adjust to pH 1, and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with 1N aqueous HCl, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 5/5) to afford **303** (2.8 g, 97%) as a pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 2.47 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, **H-3**), 2.04 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, **H-1**), 1.33 (s, 6H, **CH₃-4**)
(CDCl_3 , 400 MHz)

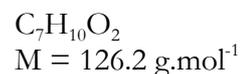
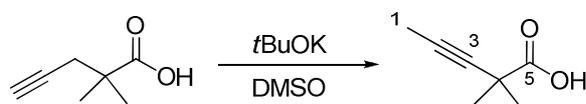
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 183.0 (**C-5**), 80.8 (**C-1**), 70.8 (**C-2**), 42.0 (**C-4**), 29.4 (**C-3**), 24.4 (2**CH₃-4**)
(CDCl_3 , 100 MHz)

IR (ν , cm^{-1} , CH_2Cl_2) 3514, 3309, 2978 (very large), 2121, 1705, 1474, 1410, 1368, 1316, 1283, 1264, 1230, 1162, 1117, 1022

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$: 126.0681 Found: 126.0684

304

2,2-Dimethylpent-3-ynoic acid



To a solution of **303** (2.8 g, 21.8 mmol) in DMSO (60 mL) was added potassium *tert*-butoxide (4.9 g, 43.7 mmol, 2.0 equiv), and the mixture was stirred at 75°C for 10 min.

A 1N aqueous HCl solution was then added to adjust to pH 1, and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with 1N aqueous HCl, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 5/5) to afford **304** (2.6 g, 93%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (δ, ppm) 1.81 (s, 3H, *H*-1), 1.46 (s, 6H, *CH*₃-4)
(CDCl₃, 400 MHz)

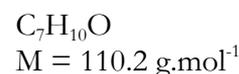
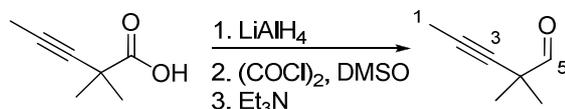
¹³C NMR (δ, ppm) 180.8 (*C*-5), 80.8, 78.1 (*C*-2, *C*-3), 38.3 (*C*-4), 27.3 (*CH*₃-4), 3.6 (*C*-1)
(CDCl₃, 100 MHz)

IR (ν, cm⁻¹, CCl₄) 3531, 2985 (very large), 2650, 2547, 1758, 1712, 1470, 1412, 1285, 1236, 1174

HRMS (EI) Calcd. for C₇H₁₀O₂: 126.0681 Found: 126.0685

305

2,2-Dimethylpent-3-ynal



To a suspension of lithium aluminium hydride (0.75 g, 19.8 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (90 mL) at 0°C was added dropwise a solution of **304** (2.5 g, 19.8 mmol, 1.0 equiv) in Et₂O (10 mL). The mixture was stirred at this temperature for 30 min.

Excess LAH was then quenched with careful addition of ice. A 1N aqueous HCl solution was then added to dissolve lithium salts. The aqueous phase was then extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with 1N aqueous HCl, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give a pale yellow oil that was directly used without further purification.

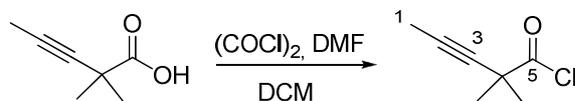
To a solution of oxalyl chloride (2.0 mL, 24 mmol, 1.2 equiv) in CH₂Cl₂ (40 mL) at -50°C was added dropwise DMSO (3.3 mL, 46 mmol, 2.3 equiv). The mixture was stirred at this temperature for 10 min, and a solution of the previous alcohol (19.8 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was then added. The mixture was stirred for 30 min, and triethylamine (17 mL, 120 mmol, 6.0 equiv) was added. The temperature was allowed to warm to 0°C, and the mixture was stirred for 30 min.

The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/pentane: 20/80) to afford **305** (1.7 g, 76%) as a colorless oil.

¹ H NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	9.45 (s, 1H, H-5), 1.84 (s, 3H, H-1), 1.29 (s, 6H, CH₃-4)
¹³ C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	199.0 (C-5), 80.9, 79.6 (C-2 , C-3), 42.7 (C-4), 23.2 (CH₃-4), 3.7 (C-1)
IR (ν, cm ⁻¹ , CDCl ₃)	2983, 2924, 2872, 2816, 2715, 1737, 1466, 1391, 1364, 1264, 1246, 1056
HRMS (EI)	Calcd. for C ₇ H ₁₀ O: 110.0732 Found: 110.0736

306

2,2-Dimethylpent-3-ynoyl chloride



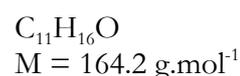
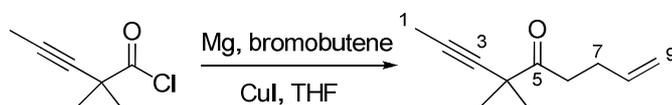
To a solution of **305** (0.1 g, 0.8 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added oxalyl chloride (0.2 mL, 2.4 mmol, 3 equiv) and a drop of DMF. Intense bubbling started and the mixture was stirred at rt for 30 min.

Solvent and excess reagent were removed *in vacuo* to afford a brown oil (quant.) that was directly used without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 1.80 (s, 3H, **H-1**), 1.50 (s, 6H, **CH**₃)
(CDCl_3 , 400 MHz)

307

6,6-Dimethylnon-1-en-7-yn-5-one



Magnesium turnings (0.2 g, 8.3 mmol, 1.05 equiv) were placed in a three-neck flask with one crystal of iodine. In a dropping funnel was placed bromobutene (0.8 mL, 7.9 mmol, 1.0 equiv) in THF (10 mL). A few drops of this solution were poured on the magnesium, and the resulting mixture was heated until disappearance of the purple color. The rest of the solution was then added dropwise in order to maintain the reflux. After the addition, the mixture was placed at reflux for 2h until no more magnesium was visible.

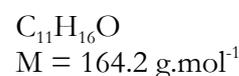
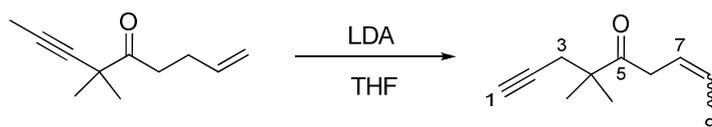
The brown solution thus obtained was added at -20°C to a solution of **306** (7.9 mmol) and CuI (75 mg, 0.4 mmol, 5 mol%) in THF (10 mL). The mixture was allowed to warm to rt and was stirred for 2 h.

A 1N aqueous HCl solution was then added and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 0/100 to 5/95) to afford **307** (0.82 g, 63 %) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	5.84 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H, H-8), 5.06 (ddd, $J = 17.1, 3.4, 1.7$ Hz, 1H, H-9), 5.06 (ddd, $J = 10.2, 3.0, 1.3$ Hz, 1H, H-9), 2.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-6), 2.34 (m, 2H, H-7), 1.83 (s, 3H, H-1), 1.32 (s, 6H, CH ₃₋₄)
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	210.1 (C-5), 137.6 (C-8), 115.1 (C-9), 82.4, 79.0 (C-2 , C-3), 43.6 (C-4), 37.1 (C-6), 28.3 (C-7), 29.4 (CH ₃₋₄), 3.7 (C-1)
IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3)	2960, 2928, 2856, 1707, 1559, 1465, 1365, 1262, 1101, 1017
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$: 164.1201 Found: 164.1209

308

4,4-Dimethylnon-7-en-1-yn-5-one



To a solution of LDA (5.0 mmol, 3.0 equiv) in THF (5 mL) at -78°C was added **307** (0.27 g, 1.6 mmol) in THF (1 mL). The resulting mixture was stirred at reflux for 2h and was then cooled to -78°C . Acetic acid (0.6 mL) was added and the mixture was warmed to rt. Water and Et_2O were then added, and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 5/95) to afford **308** (0.20 g, 74 %, $E/Z = 1/5.5$) as a colorless oil.

Z isomer

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	5.52-5.61 (m, 2H, H-7 , H-8), 3.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-6), 2.42 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, H-3), 2.02 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-1), 1.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-9), 1.27 (s, 6H, CH ₃₋₄)
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	127.1, 122.5 (C-7 , C-8), 81.3 (C-2), 70.8 (C-1), 47.3 (C-4), 35.6 (C-6), 28.9 (C-3), 24.1 (CH ₃₋₄), 13.2 (C-9)
IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3)	3308, 2973, 2933, 2119, 1707, 1468, 1388, 1367, 1321, 1264, 1055
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$: 164.1201 Found: 164.1195

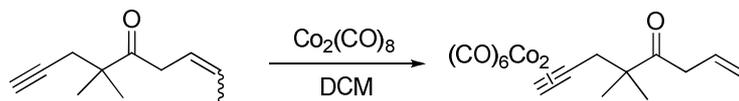
E Isomer

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.52-5.61 (m, 2H, **H-7**, **H-8**), 3.25 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, **H-6**), 2.40 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, **H-3**), 2.02 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, **H-1**), 1.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, **H-9**), 1.24 (s, 6H, **CH₃-4**)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 212.2 (**C-5**), 128.9, 123.5 (**C-7**, **C-8**), 81.2 (**C-2**), 70.8 (**C-1**), 47.2 (**C-4**), 40.8 (**C-6**), 28.7 (**C-3**), 23.9 (**CH₃-4**), 18.0 (**C-9**)

309

Dicobalt Hexacarbonyl Complex of 2-(2-Methylpent-4-yn-2-yl)-2-(trimethylsilyloxy)hex-4-enenitrile

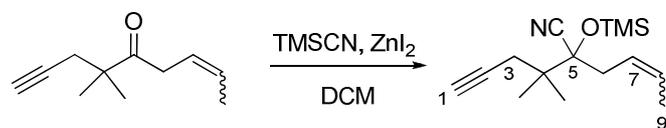


$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Co}_2\text{O}$
 $M = 465.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of **308** (50 mg, 0.3 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added dicobalt octacarbonyl (113 mg, 0.33 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred at rt overnight. The mixture was then concentrated *in vacuo* and directly purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 98:2) to afford the complex **309** (125 mg, 82%) as a red oil. NMR analysis gave no results due to the presence of cobalt residues.

310

2-(2-Methylpent-4-yn-2-yl)-2-(trimethylsilyloxy)hex-4-enitrile



$C_{15}H_{25}NOSi$
 $M = 263.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

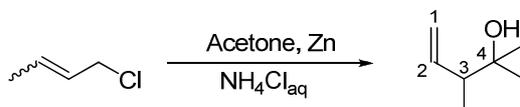
To a solution of **308** (0.1 g, 0.61 mmol, $E/Z = 1:5.5$) in CH_2Cl_2 (12 mL) was added zinc iodide (40 mg, 0.12 mmol, 0.2 equiv) and trimethylsilylcyanide (0.18 mL, 1.8 mmol, 3.0 equiv). The mixture was stirred at reflux for 2 h, and the solvent was removed *in vacuo* to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 2/98) to afford **310** (0.15 g, 96%, $E/Z = 1:5.5$) as a colorless oil.

Z Isomer

1H NMR (δ , ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.72 (m, 1H, H-7), 5.57 (m, 1H, H-8), 2.53 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-6), 2.36 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H, H-3), 2.02 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-1), 1.65 (dd, $J = 6.8, 0.9$ Hz, 3H, H-9), 1.19 (s, 3H, CH₃-4), 1.16 (s, 3H, CH₃-4), 0.22 (s, 9H, Si(CH₃) ₃)
^{13}C NMR (δ , ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	128.5, 124.2 (C-7 , C-8), 119.9 (CN), 81.4 (C-2), 79.6 (C-5), 70.8 (C-1), 42.4 (C-4), 34.1 (C-6), 27.0 (C-3), 22.6 (CH₃-4), 21.4 (CH₃-4), 13.2 (C-9), 1.7 (Si(CH₃) ₃)
IR (ν , cm^{-1} , CCl_4)	3308, 2976, 2260, 2120, 1709, 1659, 1471, 1392, 1371, 1255, 1112, 1056
HRMS (EI)	Calcd. for $C_{15}H_{25}NOSi$: 263.1705 Found: 263.1715

311

2,3-Dimethylpent-4-en-2-ol



$C_7H_{14}O$
 $M = 114.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of crotyl chloride (30 mL, 70%, 190 mmol) in acetone (1 L) and aqueous saturated NH_4Cl (100 mL) was added activated zinc dust (25 g, 380 mmol, 2.0 equiv). The resulting mixture was stirred at rt for one week.

A 1N aqueous HCl solution was then added to dissolve zinc salts, and acetone was removed *in vacuo*. The aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 20/80) to afford **311** (18 g, 83 %) as a colorless oil.

1H NMR (δ , ppm) 5.80 (m, 1H, **H-2**), 5.10 (m, 1H, **H-1**), 5.07 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, **H-1**),
 ($CDCl_3$, 400 MHz) 2.20 (dd, $J = 13.9, 6.9$ Hz, 1H, **H-3**), 1.68 (bs, 1H, **OH**), 1.18 (s, 3H,
CH₃-4), 1.15 (s, 3H, **CH₃-4**), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, **CH₃-3**)

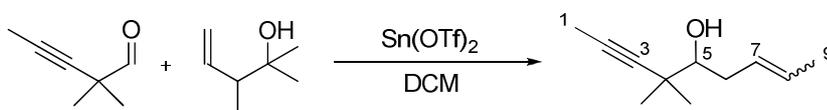
^{13}C NMR (δ , ppm) 140.6 (**C-2**), 116.3 (**C-1**), 72.3 (**C-4**), 49.4 (**C-3**), 27.2 (**CH₃-4**), 26.6
 (**CH₃-4**), 15.2 (**CH₃-3**)

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 3620, 3580, 3490, 3079, 2976, 2937, 2880, 1836, 1636, 1460, 1419,
 1371, 1339, 1217, 1173, 1118, 1040, 1001, 943, 915

MS (CI, DI, NH_3) 97, 115 ($M+H^+$), 133, ($M+NH_4^+$)

312

6,6-Dimethylnon-2-en-7-yn-5-ol



$C_{11}H_{18}O$
 $M = 166.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of **305** (3.5 g, 31.5 mmol) and **311** (5.4 g, 47.3 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (170 mL) was added 4Å molecular sieves (1.0 g) and tin trifluoromethanesulfonate (0.6 g, 1.6 mmol, 5 mol%). The mixture was stirred overnight at rt.

A 1N aqueous HCl solution was then added and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 2/98) to afford **312** (4.0 g, 76 %, *E/Z* = 3:1) as a colorless oil.

E Isomer

1H NMR (δ , ppm) 5.47-5.67 (m, 2H, **H-7**, **H-8**), 3.28 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, **H-5**), 2.40 (m, 1H, **H-6**), 2.05 (m, 1H, **H-6**), 1.85 (bs, 1H, **OH**), 1.80 (s, 3H, **H-1**), 1.69 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H, **H-9**), 1.19 (s, 3H, **CH₃-4**), 1.16 (s, 3H, **CH₃-4**)

^{13}C NMR (δ , ppm) 128.5 (**C-7**), 128.2 (**C-8**), 84.1 (**C-3**), 78.1 (**C-2**), 77.5 (**C-5**), 36.9 (**C-4**), 35.8 (**C-6**), 25.7 (**CH₃**), 25.6 (**CH₃**), 18.1 (**C-9**), 3.6 (**C-1**)

IR (ν , cm^{-1} , CH_2Cl_2) 3563, 2970, 2923, 1711, 1456, 1391, 1364, 1190, 1062, 1013, 972

HRMS (EI) Calcd. for $C_{11}H_{18}O$: 166.1358 Found: 166.1358

Z Isomer

1H NMR (δ , ppm) 5.47-5.67 (m, 2H, **H-7**, **H-8**), 3.3 (m, 1H, **H-5**), 2.40 (m, 1H, **H-6**), 2.21 (m, 1H, **H-6**), 1.85 (bs, 1H, **OH**), 1.81 (s, 3H, **H-1**), 1.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, **H-9**), 1.22 (s, 3H, **CH₃-4**), 1.18 (s, 3H, **CH₃-4**)

^{13}C NMR (δ , ppm) 127.5 (**C-7**), 126.6 (**C-8**), 84.1 (**C-3**), 77.7 (**C-2**), 77.5 (**C-5**), 37.1 (**C-4**), 30.0 (**C-6**), 25.7 (**CH₃**), 25.6 (**CH₃**), 13.0 (**C-9**), 3.6 (**C-1**)

313

6,6-Dimethylnon-2-en-7-yn-5-one



$$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$$

$$M = 164.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

To a solution of **312** (0.42 g, 2.5 mmol, *E/Z* = 3:1) in THF (10 mL) was added a solution of IBX (2.1 g, 7.5 mmol, 3.0 equiv) in DMSO (10 mL). The mixture was stirred overnight. Water was then added, and the mixture was stirred for 2 h to form a white precipitate that was filtered off on Celite. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 2/98) to afford **313** (0.38 g, 93%, *E/Z* = 3:1) as a colorless oil.

E Isomer

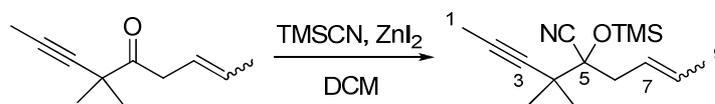
¹ H NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	5.50-5.71 (m, 2H, H-7 , H-8), 3.48 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H, H-6), 1.84 (s, 3H, H-1), 1.71 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3H, H-9), 1.32 (s, 6H, CH ₃ -4)
¹³ C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	209.4 (C-5), 129.0, 123.9 (C-7 , C-8), 82.3, 79.1 (C-2 , C-3), 43.6 (C-4), 41.6 (C-6), 26.4 (2 CH ₃ -4), 18.1 (C-9), 3.7 (C-1)
IR (ν, cm ⁻¹ , CH ₂ Cl ₂)	2982, 2923, 2857, 1715, 1455, 1381, 1363, 1252, 1113, 1079, 1038, 968
HRMS (EI)	Calcd. for C ₁₁ H ₁₆ O: 164.1201 Found: 164.1199

Z Isomer

¹ H NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz)	5.50-5.71 (m, 2H, H-7 , H-8), 3.56 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H, H-6), 1.85 (s, 3H, H-1), 1.65 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H, H-9), 1.34 (s, 6H, CH ₃ -4)
¹³ C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz)	208.9 (C-5), 127.1, 122.8 (C-7 , C-8), 82.3, 79.2 (C-2 , C-3), 43.8 (C-4), 36.2 (C-6), 26.5 (2 CH ₃ -4), 13.2 (C-9), 3.7 (C-1)

314

2-(2-Methylpent-3-yn-2-yl)-2-(trimethylsilyloxy)hex-4-enenitrile



$C_{15}H_{25}NOSi$
 $M = 263.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of **313** (1.0 g, 6.1 mmol, $E/Z = 3:1$) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added zinc iodide (0.2 g, 0.6 mmol, 0.1 equiv) and trimethylsilylcyanide (1.5 mL, 12.2 mmol, 2.0 equiv). The mixture was stirred at reflux for 2h, and the solvent was removed *in vacuo* to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/pentane: 1/99) to afford **314** (1.5 g, 93%, $E/Z = 3:1$) as a colorless oil.

E Isomer

1H NMR (δ , ppm) 5.53-5.67 (m, 2H, **H-7**, **H-8**), 2.67 (dd, $J = 13.6, 6.0$ Hz, 1H, **H-6**), 2.44 (dd, $J = 13.5, 6.9$ Hz, 1H, **H-6**), 1.81 (s, 3H, **H-1**), 1.74 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H, **H-9**), 1.34 (s, 3H, CH_3 -4), 1.23 (s, 3H, CH_3 -4), 0.22 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$)

^{13}C NMR (δ , ppm) 130.6, 125.6 (**C-7**, **C-8**), 120.2 (**CN**), 82.5, 79.7, 79.4 (**C-2**, **C-3**, **C-5**), 40.7 (**C-6**), 40.7 (**C-4**), 26.1 (CH_3 -4), 23.8 (CH_3 -4), 18.2 (**C-9**), 3.8 (**C-1**), 1.8 ($Si(CH_3)_3$)

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 2982, 2963, 2921, 2243, 1702, 1450, 1381, 1363, 1253, 1139, 1117, 1052, 971

HRMS (EI) Calcd. for $C_{15}H_{25}NOSi$: 263.1705 Found: 263.1701

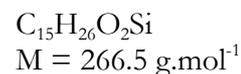
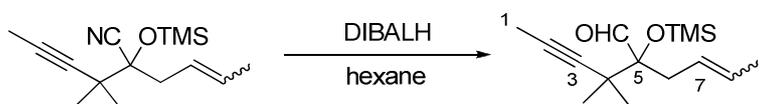
Z Isomer

1H NMR (δ , ppm) 5.75 (m, 1H, **H-7**), 5.53-5.67 (m, 1H, **H-8**), 2.80 (dd, $J = 14.5, 7.1$ Hz, 1H, **H-6**), 2.58 (dd, $J = 14.6, 7.8$ Hz, 1H, **H-6**), 1.82 (s, 3H, **H-1**), 1.68 (d, $J = 6.7$, 3H, **H-9**), 1.36 (s, 3H, CH_3 -4), 1.26 (s, 3H, CH_3 -4), 0.23 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$)

^{13}C NMR (δ , ppm) 128.6, 124.6 (**C-7**, **C-8**), 120.2 (**CN**), 82.6, 79.7, 79.5 (**C-2**, **C-3**, **C-5**), 41.0 (**C-4**), 35.1 (**C-6**), 26.1 (CH_3 -4), 23.8 (CH_3 -4), 13.3 (**C-9**), 3.7 (**C-1**), 1.78 ($Si(CH_3)_3$)

315

2-(2-Methylpent-3-yn-2-yl)-2-(trimethylsilyloxy)hex-4-enal



To a solution of **314** (0.38 g, 1.5 mmol) in hexane (10 mL) at -78°C was slowly added DIBALH (3.8 mL, 1M in hexane, 3.8 mmol, 2.5 equiv). The mixture was allowed to warm to 0°C and was stirred at this temperature for 20 min. The mixture was then cooled down to -78°C , and AcOEt was added. After stirring for 10 min, SiO₂ (~1 g) was added. The mixture was then allowed to warm to rt overnight.

Anhydrous MgSO₄ was added and the mixture was stirred for 1h. The solids were filtered off, and the solvent was removed *in vacuo* to give an oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 1/99) to afford **315** (0.26 g, 67%, *E/Z* = 3:1) as a colorless oil.

¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 9.83 (s, 1H, **CHO**), 5.46 (dt, *J* = 13.0, 6.3 Hz, 1H, **H-8**), 5.23 (dt, *J* = 14.9, 7.3 Hz, 1H, **H-7**), 2.90 (dd, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1H, **H-6**), 2.39 (dd, *J* = 14.2, 7.3 Hz, 1H, **H-6**), 1.79 (s, 3H, **H-1**), 1.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, **H-9**), 1.19 (s, 3H, **CH₃-4**), 1.06 (s, 3H, **CH₃-4**), 0.12 (s, 9H, Si(**CH₃**)₃)

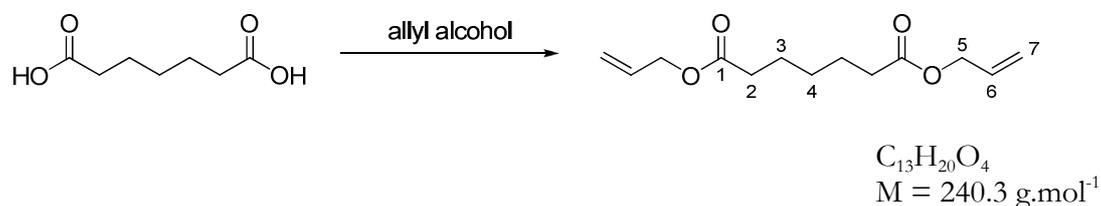
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 204.5 (**CHO**), 129.2, 125.8 (**C-7**, **C-8**), 86.9, 83.9, 78.9 (**C-2**, **C-3**, **C-5**), 37.3 (**C-4**), 36.6 (**C-6**), 25.7 (**CH₃-4**), 24.5 (**CH₃-4**), 18.1 (**C-9**), 3.7 (**C-1**), 2.9 (Si(**CH₃**)₃)

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 2977, 2958, 2856, 2722, 1738, 1450, 1379, 1361, 1249, 1168, 1121, 1049, 972

HRMS (EI) Calcd. for C₁₅H₂₆O₂Si: 266.1702 Found: 266.1706

316

Diallyl Heptanedioate



To a solution of pimelic acid (1 g, 6.3 mmol) in allyl alcohol (30 mL) was added concentrated sulfuric acid (0.5 mL). The mixture was stirred at reflux for 6h.

Et_2O and saturated aqueous NH_4Cl were then added, and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) to afford **316** (1.4 g, 93%) as a colorless oil.

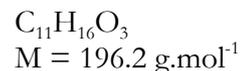
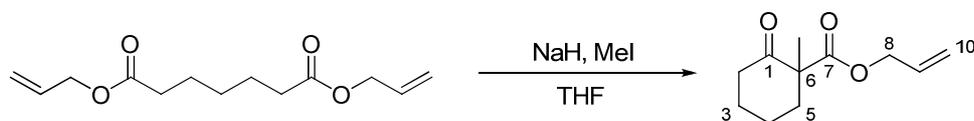
1H NMR (δ , ppm) 5.92 (ddt, $J = 16.2, 10.5, 5.7$ Hz, 2H, **H-6**), 5.32 (ddd, $J = 17.2, 3.0, 1.5$ Hz, 2H, **H-7**), 5.24 (ddd, $J = 10.4, 2.4, 1.3$ Hz, 2H, **H-7**), 4.58 (dt, $J = 5.7, 1.3$ Hz, 4H, **H-5**), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H, **H-2**), 1.67 (dt, $J = 15.2, 7.5$ Hz, 4H, **H-3**), 1.38 (m, 2H, **H-4**)

^{13}C NMR (δ , ppm) 173.3 (**C-1**), 132.4 (**C-6**), 118.2 (**C-7**), 65.1 (**C-5**), 34.1 (**C-2**), 28.7 (**C-4**), 24.7 (**C-3**)

IR (ν , cm^{-1} , $CDCl_3$) 3089, 2946, 2867, 1729, 1649, 1456, 1420, 1379, 1272, 1179, 1087

317

Allyl 1-Methyl-2-oxocyclohexanecarboxylate



Spect. Reference *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924-6927

To a solution of sodium hydride (0.7 g, 60% dispersion in mineral oil, 17.9 mmol, 1.0 equiv) in toluene (20 mL) was added allyl alcohol (0.35 mL, 5 mmol, 0.3 equiv). The mixture was stirred for 10 min and **316** (4.3 g, 17.9 mmol) was added. The mixture was then stirred at 95°C for 1 h. The solvent was removed *in vacuo* and replaced with THF (40 mL). Methyl iodide was then added, and the mixture was stirred at 50°C for 3 h.

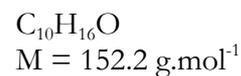
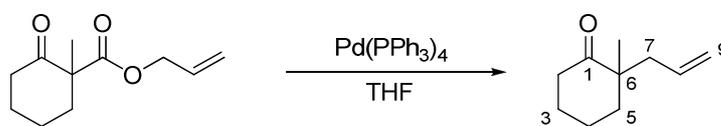
Saturated aqueous NH_4Cl and water were then added, and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 5/95 to 10/90) to afford **317** (2.7 g, 78%) as a pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 5.81 (m, 1H, **H-9**), 5.23 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, **H-10**), 5.16 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, **H-10**), 4.54 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, **H-8**), 2.33-2.46 (m, 3H, **CH**₂), 1.94 (m, 1H, **CH**₂), 1.51-1.69 (m, 3H, **CH**₂), 1.36-1.43 (m, 1H, **CH**₂), 1.22 (s, 3H, **OCH**₃)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 207.7 (**C-1**), 172.6 (**C-7**), 131.5 (**C-9**), 118.6 (**C-10**), 65.6 (**C-8**), 57.1 (**C-6**), 40.5 (**CH**₂), 38.1 (**CH**₂), 27.4 (**CH**₂), 22.5 (**CH**₂), 21.1 (**OCH**₃)

318

2-Allyl-2-methylcyclohexanone



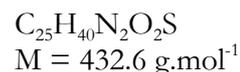
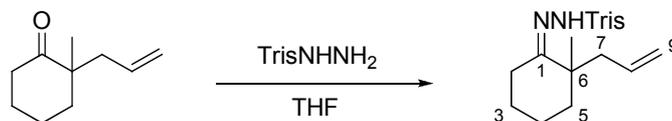
Spect. Reference *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924-6927

To a solution of **317** (0.8 g, 4.0 mmol) in THF (20 mL) was added Pd(PPh₃)₄ (0.4 mL, 0.4 mmol, 10 mol%). The mixture was stirred at rt for 7 days.

Palladium residues were then filtered off on Celite, and the solvent was removed *in vacuo*. The crude **318** was then used without further purification

¹H NMR (δ, ppm) 5.69 (ddt, *J* = 15.8, 11.3, 7.4 Hz, 1H, **H-8**), 5.06 (m, 1H, **H-9**), 5.03 (m, 1H, **H-9**), 2.33-2.40 (m, 3H, **H-2**, **H-7**), 2.23 (dd, *J* = 13.9, 7.3 Hz, 1H, **H-2**), 1.55-1.83 (m, 6H, **H-3**, **H-4**, **H-5**), 1.07 (s, 3H, OCH₃)

N'-(2-Allyl-2-methylcyclohexylidene)-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonylhydrazide



To a solution of crude **318** (4 mmol) in THF (10 mL) was added triisopropylbenzenesulfonylhydrazine (1.2 g, 4 mmol, 1.0 equiv) and two drops of concentrated hydrochloric acid. The mixture was stirred at rt for 2 h.

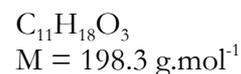
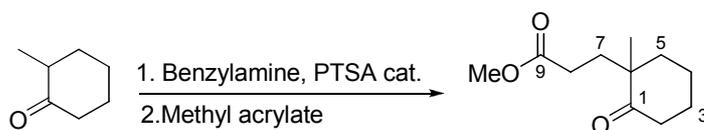
The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 5/95 to 1/9) to afford **319** (1.1 g, 65% over two steps) as a white solid.

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.61 (s, 1H, **NH**), 7.17 (s, 2H, **H-Ar**), 5.29 (m, 1H, **H-8**), 4.80 (dd, $J = 17.0, 1.2$ Hz, 1H, **H-9**), 4.71 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1H, **H-9**), 4.19 (m, 2H, **H-*i*Pr**), 2.91 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, **H-*i*Pr**), 2.28 (m, 1H, **H-2**), 2.09 (m, 3H, **H-2, H-7**), 1.49-1.65 (m, 5H, **CH₂**), 1.38 (m, 1H, **CH₂**), 1.26 (m, 18H, **H-*i*Pr**), 0.93 (s, 3H, **OCH₃**)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 162.3 (**C=N**), 153.1 (**C-Ar**), 151.1 (**C-Ar**), 134.6 (**C-8**), 131.5 (**C-Ar**), 123.6 (**CH-Ar**), 116.8 (**C-9**), 42.9 (**C-7**), 41.8 (**C-6**), 38.4 (**C-5**), 34.3 (**CH-*i*Pr**), 29.9 (**CH-*i*Pr**), 25.7 (**CH₂**), 25.0 (**CH₂**), 24.9 (**CH₃-*i*Pr**), 24.8 (**CH₃-*i*Pr**), 24.7 (**CH₃-6**), 23.7 (**CH₃-*i*Pr**), 23.0 (**CH₂**), 21.0 (**CH₂**)

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3250, 2962, 2934, 2868, 1638, 1600, 1565, 1460, 1426, 1383, 1363, 1328, 1257, 1165, 1154, 1106, 1026, 994, 914

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 432.2811 Found: 432.2815

(±)-SS05**Methyl 3-(1-methyl-2-oxocyclohexyl)propanoate**

Spect. Reference *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1994**, 14, 2039-2042

To a solution of 2-methylcyclohexanone (10 g, 89 mmol) and benzylamine (9.7 mL, 89 mmol, 1.0 equiv) in toluene (35 mL) was added a catalytic amount of PTSA. The mixture was stirred at reflux with a Dean-Stark apparatus overnight.

The solvent was then removed in vacuo, and methyl acrylate (10 mL, 107 mmol, 1.2 equiv) was added. The mixture was stirred at rt for 7 days.

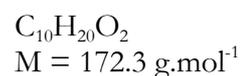
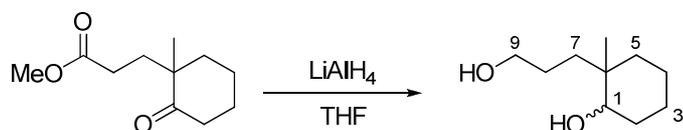
The reaction was quenched with addition of 10% aqueous acetic acid. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/petroleum ether: 1/9) to afford **(±)-SS05** (14.2 g, 80%) as a colorless oil.

¹H NMR (δ, ppm) 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.36-2.42 (m, 2H, **H-8**), 2.15 (ddd, *J* = 16.7, 11.3, 5.1 Hz, 1H, **H-2**), 2.04 (ddd, *J* = 16.7, 11.3, 5.1 Hz, 1H, **H-2**), 1.75 (m, 8H, **H-3**, **H-4**, **H-5**, **H-7**), 1.06 (s, 3H, CH₃-6)

¹³C NMR (δ, ppm) 215.1 (**C-1**), 174.0 (**C-9**), 51.5 (OCH₃), 47.8 (**C-6**), 39.2 (**C-8**), 38.6 (**C-2**), 32.4, 28.9, 27.3 (**C-3**, **C-4**, **C-5**), 22.3 (CH₃-6), 20.9 (**C-7**)

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 2936, 2865, 1741, 1702, 1438, 1378, 1305, 1172

MS (DI, CI, NH₃) 168, 199 (M + H⁺), 216 (M + NH₄⁺)

(±)-SS06**2-(3-Hydroxypropyl)-2-methylcyclohexanol**

Spect. Reference *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 228-229

To a suspension of LiAlH_4 (2.4 g, 53 mmol, 2.5 equiv) in THF (65 mL) at 0°C was added dropwise a solution of **(±)-SS05** (5 g, 25 mmol) in THF (50 mL). The resulting mixture was then allowed to warm to rt and stirred for 2 h.

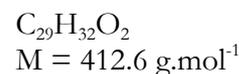
After cooling to 0°C , ice was slowly added, followed by 1N aqueous HCl to dissolve the aluminium salts. The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to afford **(±)-SS06** (4.3 g, quant., mixture of diastereoisomers) as a colorless oil.

^1H NMR (δ , ppm) 3.65 (m, 2H, **H-9**), 3.34 -3.49 (m, 3H, **H-1**, **H-2**), 2.50 (bs, 1H, **OH**),
(CDCl_3 , 400 MHz) 1.31-1.73 (m, 10H, **H-3**, **H-4**, **H-5**, **H-7**, **H-8**), 0.91 (s, 1.5H, **CH₃-6**),
0.85 (s, 1.5H, **CH₃-6**)

^{13}C NMR (δ , ppm) 77.2 (**C-1**), 75.6 (**C-1**), 67.9 (**C-9**), 63.7 (**C-9**), 37.6 (**C-6**), 37.0 (**C-6**),
(CDCl_3 , 100 MHz) 36.5 (**CH₂**), 35.1 (**CH₂**), 34.2 (**CH₂**), 30.5 (**CH₂**), 29.6 (**CH₂**), 26.3 (**CH₂**),
26.1 (**CH₂**), 25.6 (**CH₂**), 24.5 (**CH₂**), 23.7 (**CH₃-6**), 22.6 (**CH₂**), 21.2
(**CH₂**), 21.1 (**CH₂**), 17.1 (**CH₃-6**)

IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3) 3629, 3346, 2934, 2863, 2290, 2006, 2853, 1549, 1468, 1450, 1378,
1329, 1252

MS (DI, CI, NH_3) 155, 173 ($\text{M} + \text{H}^+$), 190 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$)

(±)-SS07**2-Methyl-2-(3-(trityloxy)propyl)cyclohexanone**

To a solution of **(±)-SS06** (4.3 g, 25 mmol) in DCM (70 mL) was added 4-dimethylamino-*N*-tritylmethyl pyridinium chloride (12.2 g, 30 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was refluxed overnight.

After cooling, Et₂O was added, and the resulting white salts were filtered off. The solution was then dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford 2-methyl-2-(3-trityloxypropyl)cyclohexanol (9.5 g, 92%) as a pale yellow solid.

This solid was then dissolved in THF (60 mL), and IBX (8.3g, 30 mmol, 1.2 equiv) in DMSO (60 mL) was then added. The mixture was stirred overnight.

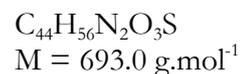
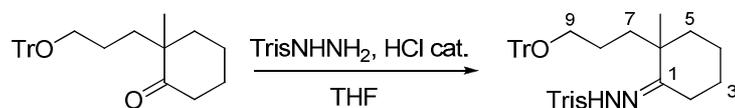
Water was then added, and the organic phase was diluted with Et₂O. The resulting white salts were filtered off, and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 1/9) to afford **(±)-SS07** (9.2 g, 89% over two steps) as a white solid.

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.43 (m, 6H, ArH), 7.30 (m, 6H, ArH), 7.25 (m, 3H, ArH), 3.04 (m, 2H, H-9), 2.32 (m, 2H, H-2), 1.90 (m, 1H, CH₂), 1.79 (m, 4H, CH₂), 1.53-1.72 (m, 3H, CH₂), 1.30-1.47 (m, 2H, CH₂), 1.05 (s, 3H, CH₃-6)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 216.1 (C-1), 144.4 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 126.9 (C-Ar), 86.5 (CPh₃), 64.0 (C-9), 48.5 (C-6), 39.4 (C-2), 38.9 (CH₂), 34.0 (CH₂), 27.6 (CH₂), 24.6 (CH₂), 22.6 (CH₃-6), 21.1 (CH₂)

IR (ν, cm⁻¹, CDCl₃) 3087, 3061, 3034, 2935, 2867, 2360, 1708, 1491, 1449, 1378, 1314

HRMS (EI) Calcd. for C₂₉H₃₂O₂: 412.2402 Found: 412.2408

(±)-CM01**2-Methyl-2-(3-(trityloxy)propyl)cyclohexanone**

To a solution of **(±)-SS07** (5.0 g, 12.1 mmol) in THF (25 mL) were added triisopropylbenzenesulfonyl hydrazine (4.3 g, 14.6 mmol, 1.2 equiv) and two drops of concentrated hydrochloric acid. The resulting solution was stirred at room temperature overnight.

The reaction was quenched with aqueous sodium hydrogencarbonate. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 1/9) to afford **(±)-CM01** (7.5 g, 89%) as a white solid.

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.39-7.42 (m, 7H, **NH**, **H-Ar**), 7.22-7.31 (m, 9H, **H-Ar**), 7.11 (s, 2H, **H-Ar**), 4.19 (sept., *J* = 6.7 Hz, 2H, Ar**CH**(CH₃)₂), 2.88 dt, *J* = 6.2, 1.2 Hz, 2H, **H-9**), 2.81 (sept., *J* = 6.9 Hz, 1H, Ar**CH**(CH₃)₂), 2.38 (dt, *J* = 14.6 Hz, 1H, **H-2**), 1.93 (ddd, *J* = 14.6, 11.2, 5.1 Hz, 1H, **H-2**), 1.69-1.78 (m, 2H, CH₂), 1.49-1.68 (m, 2H, CH₂), 1.36-1.48 (m, 2H, CH₂), 1.24 (dd, *J* = 10.4, 6.7 Hz, 12H, Ar**CH**(CH₃)₂), 1.17 (dd, *J* = 10.4, 6.9 Hz, 6H, Ar**CH**(CH₃)₂), 0.90 (s, 3H, CH₃-6)

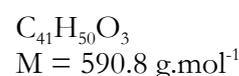
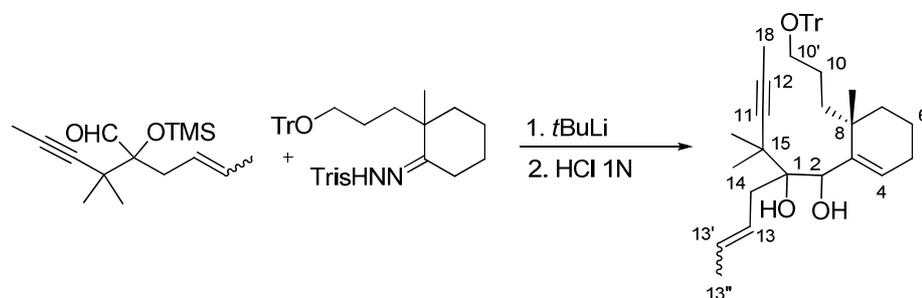
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 163.1 (**C-1**), 153.0 (**C-Ar**), 151.1 (**C-Ar**), 146.9 (**C-Ar**), 144.5 (**C-Ar**), 131.4 (**C-Ar**), 128.7 (**C-Ar**), 128.0 (**C-Ar**), 127.7 (**C-Ar**), 127.3 (**C-Ar**), 126.9 (**C-Ar**), 123.5 (**C-Ar**), 86.4 (**CPh₃**), 64.1 (**C-9**), 41.8 (**C-6**), 39.4 (CH₂), 34.3 (CH₂), 34.2 (Ar**CH**(CH₃)₂), 29.9 (Ar**CH**(CH₃)₂), 25.9 (CH₂), 25.0 (Ar**CH**(CH₃)₂), 24.4 (CH₃), 24.1 (CH₂), 23.7 (CH₃), 23.6 (CH₂), 20.1 (CH₂)

IR (ν, cm⁻¹, CCl₄) 3243, 2957, 2869, 1600, 1563, 1496, 1454, 1384, 1323, 1152, 1108, 911

MS (CI, NH₃) Calcd. for C₄₄H₅₆N₂O₃S: 692.4012 Found: 692.3997

320

1-((*R*^{*})-6-Methyl-6-(3-(trityloxy)propyl)cyclohex-1-enyl)-2-(2-methylpent-3-yn-2-yl)hex-4-ene-1,2-diol



To a solution of (\pm)-**CM01** (1.0 g, 1.5 mmol, 1.5 equiv) in THF (8 mL) at -78°C was added dropwise *t*BuLi (2.4 mL, 1.4 M in pentane, 3.3 mmol, 3.3 equiv). The solution turned dark red. The solution was stirred at this temperature for 30 min and warmed for a few minutes to room temperature and intense nitrogen bubbling appeared. The mixture was then cooled down to -78°C and a solution of aldehyde **319** (0.26 g, 1.0 mmol) in THF (2 mL) was then added. The resulting mixture was stirred at -78°C for 5 h and became yellow.

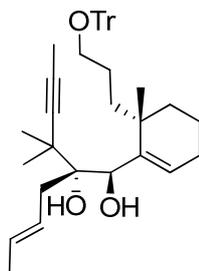
The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*.

The crude mixture was dissolved in THF (10 mL) and a 1N aqueous solution of hydrochloric acid (1.5 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) was then added. The resulting mixture was stirred at rt overnight.

The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 5/95) to afford **320a** (0.25 g, 43%, *E/Z* = 3:1) and **320b** (0.23 g, 40%, *E/Z* = 3:1), both as a white solids.

320a

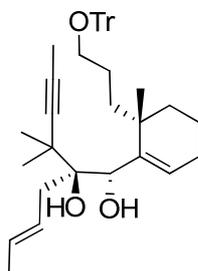
(1*R*^{*},2*R*^{*},*E*)-1-((*S*^{*})-6-methyl-6-(3-(trityloxy)propyl)cyclohex-1-enyl)-2-(2-methylpent-3-yn-2-yl)hex-4-ene-1,2-diol



¹ H NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz) Taxol numbering	7.49 (m, 6H, <i>H</i> -Ar), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 6H, <i>H</i> -Ar), 7.25 (m, 3H, <i>H</i> -Ar), 6.16 (t, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H, <i>H</i> -4), 5.65 (ddd, <i>J</i> = 14.1, 7.0, 3.5 Hz, 1H, <i>H</i> -13 ^{''}), 5.37 (m, 1H, <i>H</i> -13), 4.47 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H, <i>H</i> -2), 3.34 (s, 1H, <i>OH</i> -1), 3.10 (m, 2H, <i>H</i> -10 ^{''}), 2.89 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H, <i>OH</i> -2), 2.46 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H, <i>H</i> -5), 2.06 (dd, <i>J</i> = 10.0, 5.8 Hz, 2H, <i>H</i> -14), 1.73 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H, <i>H</i> -18), 1.71 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H, <i>H</i> -13 ^{''}), 1.47-1.63 (m, 8H, <i>H</i> -6, <i>H</i> -7, <i>H</i> -9, <i>H</i> -10), 1.32 (s, 6H, <i>CH</i> ₃ -8, <i>CH</i> ₃ -15), 1.04 (s, 3H, <i>CH</i> ₃ -15)
¹³ C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz) Taxol numbering	146.0 (<i>C</i> -3), 144.6 (<i>C</i> -Ar), 128.7 (<i>C</i> -Ar), 128.3, 128.0 (<i>C</i> -13, <i>C</i> -13 ^{''}), 127.8 (<i>C</i> -Ar), 126.9 (<i>C</i> -Ar), 126.2 (<i>C</i> -4), 86.8, 86.5, 78.4, 77.8 (<i>C</i> -1, <i>C</i> -11, <i>C</i> -12, <i>C</i> Ph ₃), 69.9 (<i>C</i> -2), 64.6 (<i>C</i> -10 ^{''}), 42.1 (<i>C</i> -8), 37.8 (<i>CH</i> ₂), 37.1 (<i>C</i> -15), 36.5 (<i>C</i> -15), 35.1 (<i>CH</i> ₂), 26.1 (<i>CH</i> ₃), 26.0 (<i>CH</i> ₃), 25.8 (<i>CH</i> ₂), 25.7 (<i>CH</i> ₃), 24.6 (<i>CH</i> ₂), 18.9 (<i>C</i> -7), 18.3 (<i>C</i> -13 ^{''}), 3.7 (<i>C</i> -18)
IR (ν, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3610, 3506, 3062, 3034, 2935, 2872, 1598, 1555, 1491, 1449, 1384, 1358, 1223, 1182, 1153, 1086, 1071, 1034, 972, 909
HRMS (EI)	Calcd. for C ₄₁ H ₅₀ O ₃ : 590.3760 Found: 590.3753

320b

(1*R**,2*R**,*E*)-1-((*R**)-6-methyl-6-(3-(trityloxy)propyl)cyclohex-1-enyl)-2-(2-methylpent-3-yn-2-yl)hex-4-ene-1,2-diol

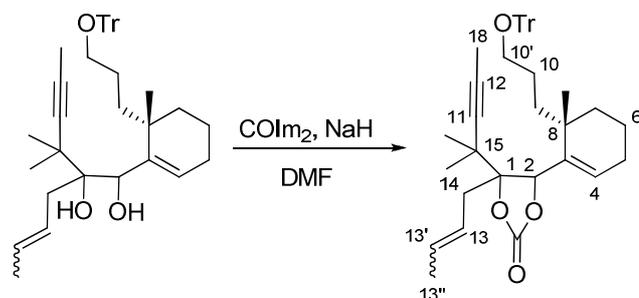


¹ H NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz) Taxol numbering	7.45 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 5H, <i>H</i> -Ar), 7.27 (m, 10H, <i>H</i> -Ar), 6.15 (t, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H, <i>H</i> -4), 5.60 (m, 1H, <i>H</i> -13 ^{''}), 5.30 (m, 1H, <i>H</i> -13), 4.44 (s, 1H, <i>H</i> -2), 3.24 (s, 1H, <i>OH</i> -1), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H, <i>H</i> -10 ^{''}), 2.79 (s, 1H, <i>OH</i> -2), 2.41 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H, <i>H</i> -5), 2.05 (dd, <i>J</i> = 9.9, 5.7 Hz, 2H, <i>H</i> -14), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H, <i>H</i> -13 ^{''}), 1.64 (s, 3H, <i>H</i> -18), 1.38-1.61 (m, 8H, <i>H</i> -6, <i>H</i> -7, <i>H</i> -9, <i>H</i> -10), 1.28 (s, 3H, <i>CH</i> ₃ -8 or <i>CH</i> ₃ -15), 1.23 (s, 3H, <i>CH</i> ₃ -15 or <i>CH</i> ₃ -8), 1.13 (s, 3H, <i>CH</i> ₃ -15)
¹³ C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz) Taxol numbering	147.0 (<i>C</i> -3), 144.5 (<i>C</i> -Ar), 128.8 (<i>C</i> -13 or <i>C</i> -13 ^{''}), 128.7 (<i>C</i> -Ar), 128.5 (<i>C</i> -13 ^{''} or <i>C</i> -13), 127.8 (<i>C</i> -Ar), 126.9 (<i>C</i> -Ar), 126.5 (<i>C</i> -4), 86.6, 86.4, 78.4, 77.8 (<i>C</i> -1, <i>C</i> -11, <i>C</i> -12, <i>C</i> Ph ₃), 70.4 (<i>C</i> -2), 64.4 (<i>C</i> -10 ^{''}), 42.1 (<i>C</i> -8), 37.8 (<i>CH</i> ₂), 36.7 (<i>C</i> -15), 35.6 (<i>CH</i> ₂), 35.0 (<i>CH</i> ₂), 26.2 (<i>CH</i> ₃), 26.1 (<i>CH</i> ₃), 25.9 (<i>CH</i> ₂), 25.0 (<i>CH</i> ₃), 24.5 (<i>CH</i> ₂), 18.8 (<i>C</i> -7), 18.3 (<i>C</i> -13 ^{''}), 3.7 (<i>C</i> -18)
IR (ν, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3610, 3512, 3062, 2933, 2857, 2736, 1955, 1899, 1819, 1598, 1491, 1449, 1384, 1358, 1222, 1182, 1153, 1073, 1034, 971

HRMS (EI) Calcd. for C₄₁H₅₀O₃: 590.3760 Found: 590.3752

321

4-(But-2-enyl)-5-((*S**)-6-methyl-6-(3-(trityloxy)propyl)cyclohex-1-enyl)-4-(2-methylpent-3-yn-2-yl)-1,3-dioxolan-2-one



C₄₂H₄₈O₄
M = 616.8 g.mol⁻¹

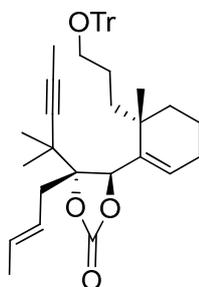
To a solution of **320a** (0.45 g, 0.68 mmol) in DMF (15 mL) was added sodium hydride (68 mg, 60% in mineral oil, 1.7 mmol, 2.5 equiv) and carbonyl diimidazole (0.55 g, 3.4 mmol, 5.0 equiv). The mixture was stirred at rt for 15 min.

The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with Et₂O, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/ petroleum ether: 10/90) to afford **321a** (0.40 g, 95%, *E/Z* = 3:1) as a white solid.

The same procedure repeated with **320b** (0.12 g, 0.20 mmol) afforded the desired carbonate **321b** (0.09 g, 73%, *E/Z* = 3:1) as a white solid.

321a

(4*R**,5*R**)-4-((*E*)-but-2-enyl)-5-((*S**)-6-methyl-6-(3-(trityloxy)propyl)cyclohex-1-enyl)-4-(2-methylpent-3-yn-2-yl)-1,3-dioxolan-2-one



¹H NMR (δ, ppm) 7.48 (m, 6H, *H*-Ar), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, *H*-Ar), 7.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, *H*-Ar), 5.82 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, *H*-4), 5.53 (dtd, *J* = 7.9, 6.8, 1.4 Hz, 1H, *H*-13'), 5.41 (m, 1H, *H*-13), 5.30 (s, 1H, *H*-2), 3.11 (dt, *J* = 8.8, 5.9

Hz, 1H, **H-10'**), 3.03 (m, 1H, **H-10'**), 2.80 (dd, $J = 15.5, 6.5$ Hz, 1H, **H-5**), 2.68 (dd, $J = 15.6, 6.9$ Hz, 1H, **H-5**), 2.12 (dd, $J = 10.1, 5.4$ Hz, 2H, **H-14**), 1.84 (m, 1H, **H-6** or **H-7** or **H-9** or **H-10**), 1.72 (s, 3H, **H-18**), 1.68 (dd, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 3H, **H-13''**), 1.56-1.69 (m, 7H, **H-6**, **H-7**, **H-9**, **H-10**), 1.36 (s, 3H, **CH₃-15**), 1.30 (s, 3H, **CH₃-15**), 1.10 (s, 3H, **CH₃-15**)

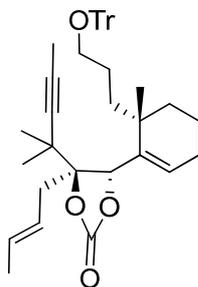
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz)
Taxol numbering
155.4 (**C=O**), 144.5 (**C-Ar**), 139.0 (**C-3**), 132.7 (**C-13** or **C-13'**), 128.7 (**C-Ar**), 127.8 (**C-Ar**), 127.6 (**C-13'** or **C-13**), 126.9 (**C-Ar**), 126.1 (**C-4**), 89.4 (**C-11** or **C-12**), 86.4 (**CPh₃**), 83.1 (**C-12** or **C-11**), 80.0 (**C-2**), 79.7 (**C-1**), 64.1 (**C-10'**), 41.8 (**C-8**), 36.9 (**C-15**), 36.8 (**CH₂**), 35.4 (**CH₂**), 35.2 (**CH₂**), 26.2 (**CH₂**), 25.9 (**CH₃**), 24.9 (**CH₃**), 24.7 (**CH₃**), 24.3 (**CH₂**), 18.6 (**C-7**), 18.2 (**C-13''**), 3.8 (**C-18**)

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3061, 3035, 2937, 2871, 1805, 1598, 1491, 1449, 1388, 1346, 1321, 1262, 1190, 1069, 1048, 970

HRMS (EI) Calcd. for C₄₂H₄₈O₄: 616.3553 Found: 616.3554

321b

(4*R,5*R**)-4-((*E*)-but-2-enyl)-5-((*R**)-6-methyl-6-(3-(trityloxy)propyl)cyclohex-1-enyl)-4-(2-methylpent-3-yn-2-yl)-1,3-dioxolan-2-one**



¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)
Taxol numbering
7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H, **H-Ar**), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, **H-Ar**), 7.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, **H-Ar**), 5.76 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, **H-4**), 5.45-5.54 (m, 1H, **H-13''**), 5.37 (dd, $J = 13.9, 7.6$ Hz, 1H, **H-13**), 5.28 (s, 1H, **H-2**), 3.06 (m, 2H, **H-10'**), 2.76 (dd, $J = 15.6, 6.6$ Hz, 1H, **H-5**), 2.61 (dd, $J = 15.6, 6.0$ Hz, 1H, **H-5**), 2.13 (dd, $J = 10.0, 6.0$ Hz, 2H, **H-14**), 1.36-1.74 (m, 8H, **H-6**, **H-7**, **H-9**, **H-10**), 1.63 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, **H-13''**), 1.55 (s, 3H, **H-18**), 1.30 (s, 6H, **CH₃-15**), 1.14 (s, 3H, **CH₃-15**)

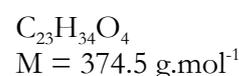
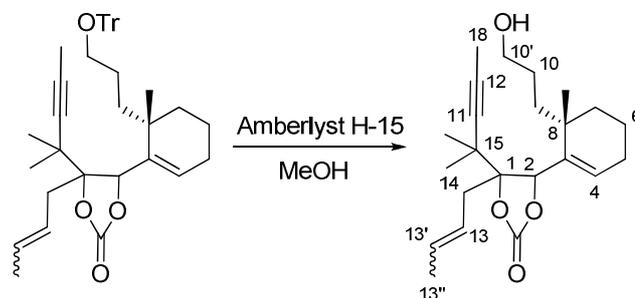
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz)
Taxol numbering
155.3 (**C=O**), 144.3 (**C-Ar**), 140.9 (**C-3**), 131.3, 128.7 (**C-13**, **C-13'**), 128.7 (**C-Ar**), 127.8 (**C-Ar**), 127.0 (**C-Ar**), 125.8 (**C-4**), 89.3 (**C-11** or **C-12**), 86.5 (**CPh₃**), 82.8 (**C-12** or **C-11**), 80.7 (**C-2**), 79.5 (**C-1**), 64.3 (**C-10'**), 41.7 (**C-8**), 36.5 (**C-15**), 35.5 (**CH₂**), 35.1 (**CH₂**), 34.6 (**CH₂**), 25.8 (**CH₂**), 25.0 (**CH₃**), 24.9 (**CH₃**), 24.8 (**CH₃**), 24.4 (**CH₂**), 18.3 (**C-7**), 18.2 (**C-13''**), 3.6 (**C-18**)

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3062, 2938, 2873, 1806, 1598, 1491, 1449, 1388, 1379, 1321, 1263, 1190, 1070, 1047, 971, 908

HRMS (EI) Calcd. for C₄₂H₄₈O₄: 616.3553 Found: 616.3546

322

4-(But-2-enyl)-5-((*S*^{*})-6-(3-hydroxypropyl)-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-(2-methylpent-3-yn-2-yl)-1,3-dioxolan-2-one



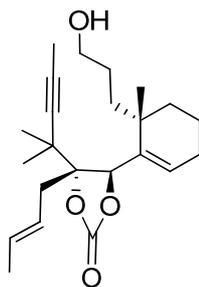
To a solution of **321a** (0.40 g, 0.65 mmol) in MeOH (20 mL) was added Amberlyst H-15 (0.2 g). The mixture was stirred at rt for 2 days.

The resin was filtered off and the solvents were removed *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/ petroleum ether: 20/80 to 50/50) to afford **322a** (0.22 g, 90%, *E/Z* = 3:1) as a colorless oil.

The same procedure repeated with **321b** (90 mg, 0.15 mmol) afforded the desired alcohol **322b** (51 mg, 91%, *E/Z* = 3:1) as a colorless oil.

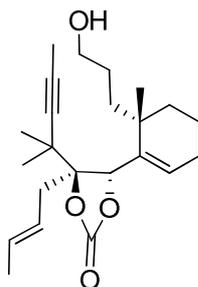
322a

(4*R*^{*},5*R*^{*})-4-((*E*)-but-2-enyl)-5-((*S*^{*})-6-(3-hydroxypropyl)-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-(2-methylpent-3-yn-2-yl)-1,3-dioxolan-2-one



¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz)
Taxol numbering
 5.80 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, **H-4**), 5.49 (dtd, *J* = 7.9, 6.7, 1.3 Hz, 1H, **H-13'**), 5.38 (m, 1H, **H-13**), 5.22 (s, 1H, **H-2**), 3.64 (m, 2H, **H-10'**), 2.75 (m, 1H, **H-5**), 2.65 (m, 1H, **H-5**), 2.10 (dd, *J* = 9.7, 5.3 Hz, 2H, **H-14**), 1.76 (s, 3H, **H-18**), 1.65 (dd, *J* = 6.2, 1.2 Hz, 3H, **H-13''**), 1.36-1.70 (m, 8H, **H-6**, **H-7**, **H-9**, **H-10**), 1.32 (s, 3H, **CH**₃-15), 1.29 (s, 3H, **CH**₃-15), 1.08 (s, 3H, **CH**₃-8)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz)
Taxol numbering
 155.4 (**C=O**), 139.0 (**C-3**), 132.9, 127.7 (**C-13**, **C-13'**), 125.9 (**C-4**), 89.4, 83.0 (**C-11**, **C-12**), 79.8 (**C-2**), 79.7 (**C-1**), 63.3 (**C-10'**), 41.7 (**C-8**), 36.9 (**CH**₂), 36.2 (**CH**₂), 35.5 (**CH**₂), 35.2 (**CH**₂), 26.0 (**CH**₂), 25.8 (**CH**₃),

24.8 (**CH**₃), 24.8 (**CH**₃), 24.6 (**CH**₂), 18.6 (**C**-7), 18.2 (**C**-13''), 3.7 (**C**-18)**IR** (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3620, 2958, 2931, 1807, 1558, 1463, 1380, 1263, 1188, 1117**HRMS** (EI) Calcd. for C₂₃H₃₄O₄: 374.2457 Found: 374.2461**322b****(4*R**,5*R**)-4-((*E*)-but-2-enyl)-5-((*R**)-6-(3-hydroxypropyl)-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-(2-methylpent-3-yn-2-yl)-1,3-dioxolan-2-one**

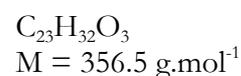
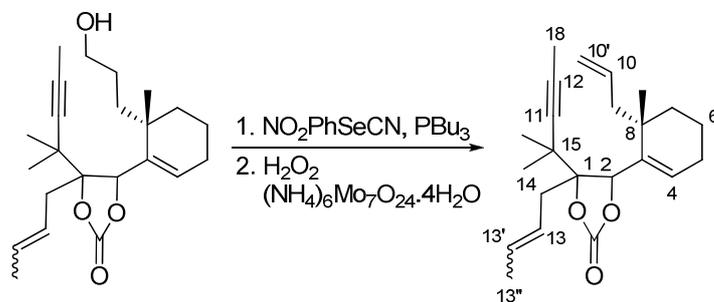
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) *Taxol numbering*
 6.10 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, **H**-4), 5.51 (m, 1H, **H**-13''), 5.40 (m, 1H, **H**-13), 5.29 (s, 1H, **H**-2), 3.62 (dt, *J* = 6.6, 1.9 Hz, 2H, **H**-10'), 2.75 (ddt, *J* = 15.6, 6.4, 1.3 Hz, 1H, **H**-5), 2.61 (dd, *J* = 15.6, 7.0 Hz, 1H, **H**-5), 2.12 (dd, *J* = 10.2, 6.1 Hz, 1H, **H**-14), 1.81 (s, 3H, **H**-18), 1.66 (dd, *J* = 6.1, 1.2 Hz, 3H, **H**-13''), 1.38-1.61 (m, 8H, **H**-6, **H**-7, **H**-9, **H**-10), 1.32 (s, 3H, **CH**₃-15), 1.30 (s, 3H, **CH**₃-15), 1.13 (s, 3H, **CH**₃-8)

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) *Taxol numbering*
 155.4 (**C**=O), 140.9 (**C**-3), 131.3, 128.0 (**C**-13, **C**-13'), 125.9 (**C**-4), 89.5, 82.8 (**C**-11, **C**-12), 81.2 (**C**-2), 79.6 (**C**-1), 63.6 (**C**-10'), 41.9 (**C**-8), 36.5 (**C**-15), 35.6 (**CH**₂), 35.0 (**CH**₂), 34.9 (**CH**₂), 27.2 (**CH**₂), 25.8 (**CH**₂), 25.0 (**CH**₃), 24.9 (**CH**₃), 18.4 (**C**-7), 18.2 (**C**-13''), 3.7 (**C**-18)

IR (ν , cm⁻¹, CCl₄) 3638, 2937, 2874, 1806, 1462, 1388, 1379, 1321, 1255, 1189, 1111, 1047, 971**HRMS** (EI) Calcd. for C₂₃H₃₄O₄: 374.2457 Found: 374.2457

323

5-((*S*^{*})-6-Allyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-(but-2-enyl)-4-(2-methylpent-3-yn-2-yl)-1,3-dioxolan-2-one



To a solution of **322a** (75 mg, 0.20 mmol) in THF (3 mL) was added *o*-nitrophenylselenocyanate (110 mg, 0.49 mmol, 2.4 equiv) and tributylphosphine (120 μL , 0.49 mmol, 2.4 equiv). The mixture was stirred at rt for 20 min.

The reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown oil that was used without further purification.

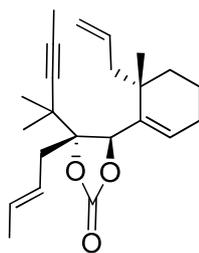
A solution of ammonium molybdate (86 mg) in water (6 mL) and aqueous hydrogen peroxide (3 mL) was then prepared. This solution (1.7 mL) was added at -10°C to a solution of the previous compound in THF (2 mL). The mixture was stirred at this temperature for 20 min.

The reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with Et_2O , and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/ petroleum ether: 5/95) to afford **323a** (60 mg, 84%, *E/Z* = 3:1) as a pale yellow oil.

The same procedure repeated with **322b** (33 mg, 88 μmol) afforded the desired triene **323b** (27 mg, 86%, *E/Z* = 3:1) as a pale yellow oil.

322a

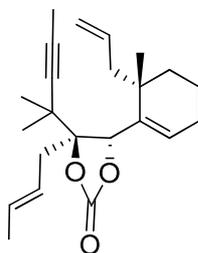
(4*R*^{*},5*R*^{*})-5-((*S*^{*})-6-allyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-((*E*)-but-2-enyl)-4-(2-methylpent-3-yn-2-yl)-1,3-dioxolan-2-one



¹ H NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz) Taxol numbering	5.79 (m, 2H, H-4 , H-10), 5.50 (dtd, <i>J</i> = 14.9, 6.8, 1.3 Hz, 1H, H-13'), 5.37 (m, 1H, H-13), 5.27 (s, 1H, H-2), 5.08 (m, 2H, H-10'), 2.76 (dd, <i>J</i> = 15.5, 6.5 Hz, 1H, H-5), 2.66 (dd, <i>J</i> = 15.6, 6.9 Hz, 1H, H-5), 2.38 (dd, <i>J</i> = 14.2, 6.7 Hz, 1H, H-9), 2.15 (dd, <i>J</i> = 12.5, 6.3 Hz, 1H, H-9), 2.10 (m, 2H, H-14), 1.77 (s, 3H, H-18), 1.65 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.1 Hz, 1H, H-13''), 1.54-1.70 (m, 4H, H-6 , H-7), 1.32 (s, 3H, CH₃-15), 1.29 (s, 3H, CH₃-15), 1.08 (s, 3H, CH₃-8)
¹³ C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz) Taxol numbering	155.4 (C=O), 139.1 (C-3), 134.2 (C-10), 132.7, 127.7 (C-13 , C-13'), 126.0 (C-4), 118.1 (C-10''), 89.4, 83.1 (C-11 , C-12), 80.0 (C-2), 79.7 (C-1), 44.9 (C-8), 41.7 (C-15), 36.9 (CH₂), 35.7 (CH₂), 35.5 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.4 (CH₃), 24.9 (CH₃), 24.7 (CH₃), 18.3 (C-7), 18.2 (C-13''), 3.7 (C-18)
IR (ν, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3075, 2979, 2936, 2856, 1805, 1638, 1516, 1430, 1389, 1378, 1323, 1237, 1190, 1173, 1133, 1311, 1048, 971, 917
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₃ H ₃₂ O ₃ ; 356.2352 Found: 356.2352

323b

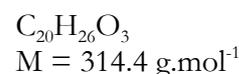
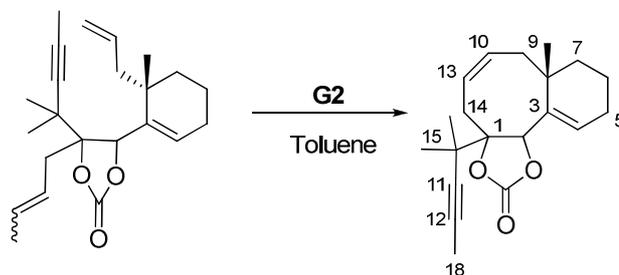
(4*R**,5*R**)-5-((*R**)-6-allyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-((*E*)-but-2-enyl)-4-(2-methylpent-3-yn-2-yl)-1,3-dioxolan-2-one



¹ H NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz) Taxol numbering	5.77 (m, 2H, H-4 , H-10), 5.51 (m, 1H, H-13'), 5.42 (m, 1H, H-13), 5.29 (s, 1H, H-2), 5.07 (m, 2H, H-10'), 2.80 (m, 1H, H-5), 2.67 (dd, <i>J</i> = 15.6, 7.0 Hz, 1H, H-5), 2.31 (dd, <i>J</i> = 15.6, 6.7 Hz, 1H, H-9), 2.13 (m, 3H, H-9 , H-14), 1.76 (s, 3H, H-18), 1.67 (dd, <i>J</i> = 6.2, 0.9 Hz, 1H, H-13''), 1.61 (m, 4H, H-6 , H-7), 1.33 (s, 3H, CH₃-15), 1.30 (s, 3H, CH₃-15), 1.13 (s, 3H, CH₃-8)
¹³ C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz) Taxol numbering	155.3 (C=O), 140.7 (C-3), 134.4 (C-10), 131.8, 128.0 (C-13 , C-13'), 125.9 (C-4), 118.0 (C-10''), 89.4, 83.1 (C-11 , C-12), 80.6 (C-2), 79.9 (C-1), 43.4 (C-8), 41.7 (C-15), 37.0 (CH₂), 35.7 (CH₂), 34.9 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.0 (CH₃), 24.7 (CH₃), 18.2 (C-7), 18.2 (C-13''), 3.7 (C-18)
IR (ν, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3077, 2936, 2857, 1813, 1698, 1638, 1591, 1522, 1462, 1389, 1378, 1347, 1330, 1255, 1189, 1146, 1111, 1046, 997, 971, 917
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₃ H ₃₂ O ₃ ; 356.2352 Found: 356.2366

324

(*Z*)-(11*R*^{*})-6-(1,1-Dimethyl-but-2-ynyl)-11-methyl-3,5-dioxatricyclo[9.4.0.0^{2,6}]pentadeca-1(15),8-dien-4-one



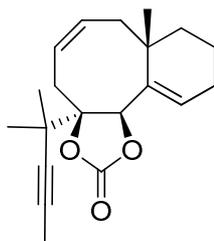
To thoroughly degassed a solution of **323a** (18 mg, 51 μmol) in toluene (5 mL) was added second generation Grubbs' catalyst (2 mg, 5 mol%), and the mixture was stirred at reflux for 1h.

After cooling, the solvent was removed *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/ petroleum ether: 5/95) to afford **324a** (10 mg, 63%) as a colorless oil.

The same procedure repeated with **323b** (20 mg, 56 μmol) afforded the triene **324b** (12 mg, 68%) as a colorless oil

324a

(*Z*)-(2*R*^{*},6*R*^{*},11*R*^{*})-6-(1,1-Dimethyl-but-2-ynyl)-11-methyl-3,5-dioxatricyclo[9.4.0.0^{2,6}]pentadeca-1(15),8-dien-4-one



¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz)
Taxol numbering 5.91 (m, 2H, *H*-4, *H*-10 or *H*-13), 5.64 (ddd, $J = 10.3, 8.3, 1.2$ Hz, 1H, *H*-13 or *H*-10), 5.57 (s, 1H, *H*-2), 2.50 (m, 3H, *H*-9, *H*-14), 2.07-2.25 (m, 2H, *H*-5), 1.90 (dd, $J = 13.6, 8.3$ Hz, 1H, *H*-9 or *H*-14), 1.79 (s, 3H, *H*-18), 1.66-1.74 (m, 2H, *H*-7), 1.53-1.64 (m, 2H, *H*-6), 1.38 (s, 3H, *CH*₃-15), 1.25 (s, 3H, *CH*₃-15), 1.19 (s, 3H, *CH*₃-8)

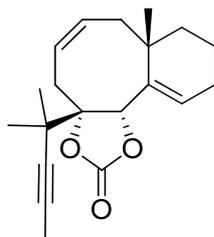
¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz)
Taxol numbering 154.1 (*C*=O), 139.6 (*C*-3), 135.4, 131.8 (*C*-10, *C*-13), 125.7 (*C*-4), 92.0 (*C*-11 or *C*-12), 90.1 (*C*-2), 82.0 (*C*-12 or *C*-11), 79.7 (*C*-1), 42.6 (*C*-6), 42.0, 40.9 (*C*-8, *C*-15), 39.5, 28.1 (*C*-9, *C*-14), 27.3 (*CH*₃), 26.5 (*C*-5), 25.1 (*CH*₃), 24.6 (*CH*₃), 17.9 (*C*-7), 3.6 (*C*-18)

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 2934, 2872, 1809, 1719, 1683, 1458, 1378, 1258, 1222, 1195, 1174, 1089, 1060, 1030

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$; 314.1882 Found: 314.1866

324b

(Z)-(2*R,6*R**,11*S**)-6-(1,1-Dimethyl-but-2-ynyl)-11-methyl-3,5-dioxatricyclo[9.4.0.0^{2,6}]pentadeca-1(15),8-dien-4-one**



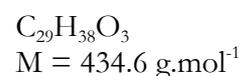
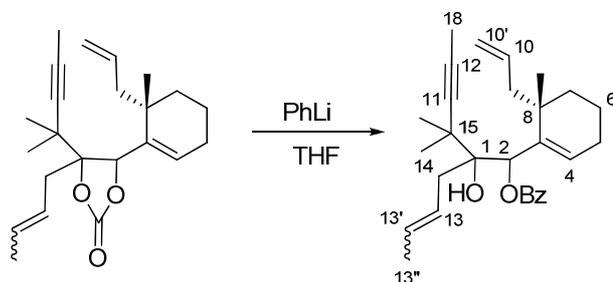
¹H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.69-5.82 (m, 3H, *H*-3, *H*-10, *H*-13), 5.39 (s, 1H, *H*-2), 2.55 (m, 3H, *H*-9, *H*-14), 2.53 (m, 2H, *H*-5), 1.85 (m, 2H, *H*-7, *H*-9 or *H*-14), 1.75 (s, 3H, *H*-18), 1.69 (m, 1H, *H*-7), 1.57 (m, 2H, *H*-6), 1.40 (s, 3H, *CH*₃-15), 1.34 (s, 3H, *CH*₃-15), 1.12 (s, 3H, *CH*₃-8)

¹³C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 155.3 (*C*=O), 139.5 (*C*-3), 129.7, 127.1 (*C*-10, *C*-13), 126.6 (*C*-4), 91.2, 83.4 (*C*-11, *C*-12), 81.0 (*C*-2), 80.9 (*C*-1), 41.8 (*C*-6), 40.1 (*C*-9 or *C*-14), 39.3, 39.3 (*C*-8, *C*-15), 31.9 (*C*-14 or *C*-9), 25.8 (*CH*₃), 25.1 (*CH*₃), 25.0 (*C*-5), 23.9 (*CH*₃), 17.4 (*C*-7), 3.8 (*C*-18)

IR (ν , cm^{-1} , CCl_4) 3032, 2937, 2875, 1807, 1458, 1388, 1327, 1273, 1260, 1170, 1052, 1037

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$; 314.1882 Found: 314.1885

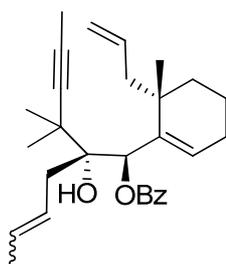
325a

1-((*S*^{*})-6-Allyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-2-hydroxy-2-(2-methylpent-3-yn-2-yl)hex-4-enyl benzoate

To a solution of **323a** (20 mg, 56 μmol) in THF (3 mL) at -78°C was added phenyllithium (330 μL , 1.5M in Et_2O , 0.5 mmol, 9.0 equiv). The mixture was stirred at this temperature for 3h. Saturated aqueous NaHCO_3 was then added, and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 5/95) to afford **325a** (23 mg, 94%, *E/Z* = 3:1) as a pale yellow oil.

The same procedure repeated with **323b** (25 mg, 80 μmol) afforded the benzoate **325b** (31 mg, 91%) as a colorless oil

325a

(1*R*^{*}, 2*R*^{*})-1-((*S*^{*})-6-Allyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-2-hydroxy-2-(2-methylpent-3-yn-2-yl)hex-4-enyl benzoate

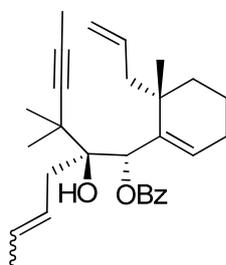
¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl_3 , 400 MHz)

Taxol numbering

8.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, *H*-Ar), 7.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, *H*-Ar), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, *H*-Ar), 6.53 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, *H*-4), 5.97 (s, 1H, *H*-2), 5.66 (m, 2H, *H*-10, *H*-13'), 5.39 (dq, $J = 12.9, 6.4$ Hz, 1H, *H*-13), 4.95 (m, 2H, *H*-10'), 2.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, *H*-14), 2.36 (m, 1H, *H*-9), 2.13 (m, 3H, *H*-5, *H*-9), 1.70 (dd, $J = 6.3, 0.9$ Hz, 3H, *H*-13''), 1.47-1.65 (m, 4H, *H*-6, *H*-7), 1.35 (s, 3H, *H*-18), 1.27 (s, 3H, CH_3 -15), 1.25 (s, 3H, CH_3 -15), 1.12 (s, 3H, CH_3 -8)

¹³ C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz) <i>Taxol numbering</i>	165.0 (C=O), 142.3 (C-3), 135.3 (C-10), 132.7 (C-Ar), 131.5 (C-4), 131.3 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 127.9 (C-13'), 126.8 (C-13), 117.1 (C-10'), 85.0 (C-11 or C-12), 78.8, 78.5 (C-1, C-12 or C-11), 72.5 (C-2), 44.1 (C-9), 42.1 (C-8), 37.1 (C-15), 36.3 (C-14), 35.1 (C-6), 27.5 (CH ₃), 25.9 (C-5), 25.4 (CH ₃), 25.2 (CH ₃), 18.3 (C-13''), 18.2 (C-7), 3.4 (C-18)
IR (ν, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3550, 3074, 2934, 2755, 1761, 1719, 1669, 1637, 1450, 1384, 1315, 1268, 1200, 1176, 1113, 1069, 1026, 998, 973, 909
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₉ H ₃₈ O ₃ : 434.2821 Found: 434.2811

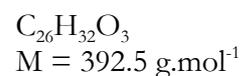
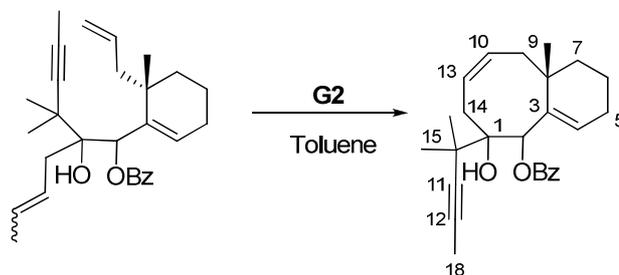
325b

(1*R, 2*R**)-1-((*R**)-6-Allyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-2-hydroxy-2-(2-methylpent-3-yn-2-yl)hex-4-enyl benzoate e**

¹ H NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz) <i>Taxol numbering</i>	8.07 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H, <i>H</i> -Ar), 7.54 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H, <i>H</i> -Ar), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H, <i>H</i> -Ar), 6.49 (t, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H, <i>H</i> -4), 5.97 (s, 1H, <i>H</i> -2), 5.78-5.89 (m, 1H, <i>H</i> -10 or <i>H</i> -13'), 5.60-5.68 (m, 1H, <i>H</i> -13' or <i>H</i> -10), 5.40 (dq, <i>J</i> = 12.9, 6.3 Hz, 1H, <i>H</i> -13), 5.05 (m, 2H, <i>H</i> -10'), 2.85 (s, 1H, OH), 2.50 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, <i>H</i> -14), 2.42 (dd, <i>J</i> = 13.2, 6.8 Hz, 1H, <i>H</i> -9), 2.19 (dd, <i>J</i> = 13.2, 7.7 Hz, 1H, <i>H</i> -9), 2.11 (m, 2H, <i>H</i> -5), 1.70 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H, <i>H</i> -13''), 1.52-1.62 (m, 4H, <i>H</i> -6, <i>H</i> -7), 1.36 (s, 3H, <i>H</i> -18), 1.31 (s, 3H, CH ₃ -15), 1.29 (s, 3H, CH ₃ -15), 1.07 (s, 3H, CH ₃ -8)
¹³ C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz) <i>Taxol numbering</i>	165.3 (C=O), 142.6 (C-3), 135.2 (C-10), 132.8 (C-Ar), 131.4 (C-4), 131.3 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 127.8 (C-13'), 127.0 (C-13), 117.5 (C-10'), 85.1 (C-11 or C-12), 78.9, 78.5 (C-1, C-12 or C-11), 73.7 (C-2), 44.2 (C-9), 42.1 (C-8), 37.0 (C-15), 35.8 (C-6), 32.0 (C-14), 27.4 (CH ₃), 26.0 (C-5), 25.7 (CH ₃), 25.4 (CH ₃), 18.3 (C-13''), 18.2 (C-7), 3.4 (C-18)
IR (ν, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3550, 2960, 2930, 2873, 1720, 1602, 1451, 1379, 1315, 1268, 1176, 1112, 1069, 1026
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₉ H ₃₈ O ₃ : 434.2821 Found: 434.2816

326a

Benzoic acid (*Z*)-(10a*R*^{*})-6-(1,1-dimethyl-but-2-ynyl)-6-hydroxy-10a-methyl-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahydro-benzocycloocten-5-yl ester



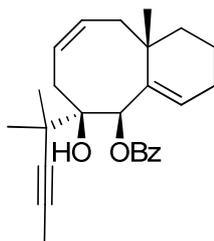
To a thoroughly degassed solution of **325a** (16 mg, 39 μmol) in toluene (5 mL) was added second generation Grubbs' catalyst (2 mg, 5 mol%), and the mixture was stirred at reflux for 10 min.

After cooling, the solvent was removed *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/ petroleum ether: 5/95) to afford **326a** (12 mg, 78%) as a colorless oil.

The same procedure repeated with **325b** (10 mg, 23 μmol) afforded the benzoate **326b** (6 mg, 83%) as a colorless oil

326a

Benzoic acid (*Z*)-(5*R*^{*},6*R*^{*},10a*R*^{*})-6-(1,1-dimethyl-but-2-ynyl)-6-hydroxy-10a-methyl-1,2,3,5,6,7,10,10a-octahydro-benzocycloocten-5-yl ester



¹H NMR (δ , ppm)
(CDCl₃, 400 MHz)

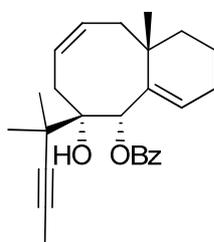
Taxol numbering

8.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, **H-Ar**), 7.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, **H-Ar**), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, **H-Ar**), 6.19 (s, 1H, **H-4**), 6.02 (s, 1H, **H-2**), 5.79 (dd, $J = 19.3, 8.0$ Hz, 1H, **H-10** or **H-13**), 5.63 (m, 1H, **H-13** or **H-10**), 3.25 (dd, $J = 13.5, 8.2$ Hz, 1H, **H-5**), 2.81 (dd, $J = 15.9, 7.8$ Hz, 1H, **H-9** or **H-14**), 2.51 (s, 1H, **OH**), 2.32 (dd, $J = 16.5, 4.8$ Hz, 1H, **H-9** or **H-14**), 2.17 (td, $J = 17.5, 5.1$ Hz, 1H, **H-14** or **H-9**), 2.00 (m, 1H, **H-14** or **H-9**), 1.79 (m, 3H, **H-5**, **H-6**), 1.71 (s, 3H, **H-18**), 1.58 (m, 2H, **H-7**), 1.34 (s, 6H, **CH**₃-15), 1.03 (s, 3H, **CH**₃-8)

¹³ C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz) <i>Taxol numbering</i>	165.9 (C=O), 140.6 (C-3), 133.2 (C-Ar), 133.1 (C-4), 130.7 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 129.8 (C-10 or C-13), 128.7 (C-Ar), 127.1 (C-13 or C-10), 84.9 (C-11 or C-12), 83.1 (C-2), 80.2, 79.3 (C-1, C-12 or C-11), 41.7, 40.2 (C-8, C-15), 38.5, 37.4 (C-5), 32.0 (C-9, C-14), 30.7 (CH ₃), 26.8 (CH ₃), 26.4 (CH ₃), 25.6 (C-6), 18.4 (C-7), 3.8 (C-18)
IR (ν, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3616, 3545, 3072, 2929, 2868, 1719, 1603, 1451, 1386, 1361, 1314, 1271, 1176, 1108, 1069, 1026
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₆ H ₃₂ O ₃ : 392.2352 Found: 392.2343

326b

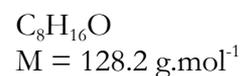
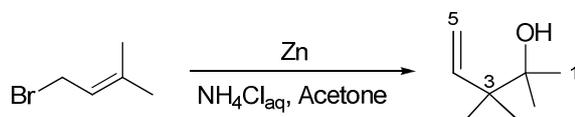
Benzoic acid (*Z*)-(5*R**,6*R**,10*aS**)-6-(1,1-dimethyl-but-2-ynyl)-6-hydroxy-10*a*-methyl-
1,2,3,5,6,7,10,10*a*-octahydro-benzocycloocten-5-yl ester



¹ H NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 400 MHz) <i>Taxol numbering</i>	8.08 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H, <i>H</i> -Ar), 7.55 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H, <i>H</i> -Ar), 7.55 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H, <i>H</i> -Ar), 6.21 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H, <i>H</i> -4), 5.99 (s, 1H, <i>H</i> -2), 5.81-5.88 (m, 1H, <i>H</i> -10 or <i>H</i> -13), 5.64-5.72 (m, 1H, <i>H</i> -13 or <i>H</i> -10), 2.65 (dd, <i>J</i> = 13.1, 6.6 Hz, 1H, <i>H</i> -9 or <i>H</i> -14), 2.55 (m, 1H, <i>H</i> -9 or <i>H</i> -14), 2.36 (s, 1H, OH), 2.28 (dd, <i>J</i> = 13.5, 6.3 Hz, 1H, <i>H</i> -9 or <i>H</i> -14), 2.00 (m, 1H, <i>H</i> -14 or <i>H</i> -9), 1.76 (m, 2H, <i>H</i> -5), 1.59 (m, 4H, <i>H</i> -6, <i>H</i> -7), 1.37 (s, 3H, CH ₃ -15), 1.37 (s, 3H, CH ₃ -15), 1.32 (s, 3H, <i>H</i> -18), 1.25 (s, 3H, CH ₃ -8)
¹³ C NMR (δ, ppm) (CDCl ₃ , 100 MHz) <i>Taxol numbering</i>	164.5 (C=O), 142.7 (C-3), 132.7 (C-Ar), 131.3 (C-4), 130.5 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 129.6 (C-10 or C-13), 129.1 (C-Ar), 127.6 (C-13 or C-10), 85.4, 79.5, 78.6 (C-1, C-12, C-11), 72.5 (C-2), 41.5, 40.6 (C-8 or C-15), 39.9, 39.3 (C-15 or C-8), 33.8 (C-5), 29.8 (C-9, C-14), 28.1 (CH ₃), 26.6 (C-6), 26.2 (CH ₃), 26.1 (CH ₃), 18.5 (C-7), 3.4 (C-18)
IR (ν, cm ⁻¹ , CCl ₄)	3548, 3070, 2931, 2868, 17209, 1603, 1451, 1384, 1360, 1313, 1270, 1176, 1110, 1070
HRMS (EI)	Calcd. for C ₂₆ H ₃₂ O ₃ : 392.2352 Found: 392.2347

327

2,3,3-Trimethylpent-4-en-2-ol



Spect. Reference *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 1791-1794

To a solution of prenyl bromide (34 g, 230 mmol) in acetone (1 L) and aqueous saturated NH_4Cl (100 mL) was added activated zinc dust (65 g, 460 mmol, 2.0 equiv). The resulting mixture was stirred at rt for one week.

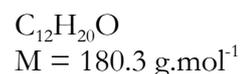
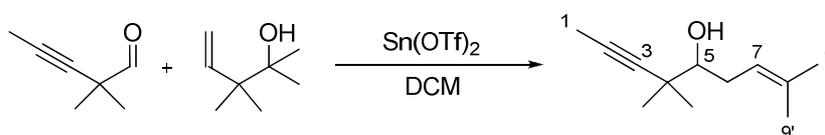
A 1N aqueous HCl solution was then added to dissolve zinc salts, and acetone was removed *in vacuo*. The aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 20/80) to afford **327** (20.5 g, 70 %) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 6.03 (dd, $J = 17.5, 10.9$ Hz, 1H, **H-4**), 5.09 (m, 2H, **H-5**), 1.19 (s, 6H, **CH₃**), 1.07 (s, 6H, **CH₃**)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 145.4 (**C-4**), 113.6 (**C-5**), 74.3 (**C-2**), 43.9 (**C-3**), 25.5 (**CH₃**), 22.4 (**CH₃**)

328

2,6,6-Trimethylnon-2-en-7-yn-5-ol



To a solution of **305** (0.27 g, 2.5 mmol) and **327** (1.0 g, 7.5 mmol, 3 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added 4Å molecular sieves (0.2 g) and tin trifluoromethanesulfonate (0.1 g, 0.25 mmol, 10 mol%). The mixture was stirred overnight at rt.

A 1N aqueous HCl solution was then added and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 2/98) to afford **312** (0.27 g, 61 %) as a colorless oil.

^1H NMR (δ , ppm) 5.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, **H-7**), 3.24 (dd, $J = 10.2, 2.6$ Hz, 1H, **H-5**), 2.31 (dd, $J = 14.6, 6.5$ Hz, 1H, **H-6**), 2.10 (m, 1H, **H-5**), 1.90 (bs, 1H, **OH**), 1.76 (s, 3H, **H-1**), 1.70 (s, 3H, **H-9**), 1.61 (s, 3H, **H-9**), 1.17 (s, 3H, **CH₃-4**), 1.13 (s, 3H, **CH₃-4**)

^{13}C NMR (δ , ppm) 134.2 (**C-8**), 121.5 (**C-7**), 84.2 (**C-3**), 78.2 (**C-5**), 77.4 (**C-2**), 36.8 (**C-4**), 31.2 (**C-6**), 25.8 (**CH₃**), 25.6 (**CH₃**), 25.4 (**CH₃**), 17.9 (**CH₃**), 3.4 (**C-1**)

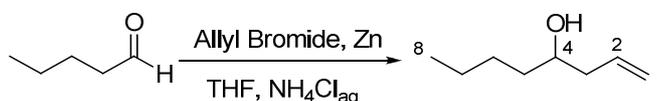
IR (ν , cm^{-1} , CH_2Cl_2) 3575, 2971, 2921, 2859, 2737, 2052, 1709, 1671, 1450, 1377, 1361, 1288, 1231, 1189, 1139, 1105, 1071, 1044

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$: 180.1514 Found: 180.1505

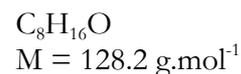
III. Synthèse de motifs 1,3-diol syn fonctionnalisés en α par une double liaison

401a

Oct-1-en-4-ol



299



Spect. Reference *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7487-7495.

To a solution of valeraldehyde (8.60 g, 99.8 mmol) and allyl bromide (11 mL, 120 mmol, 1.2 equiv) in a mixture of THF (80 mL) and saturated aqueous NH_4Cl (80 mL) at 0°C was added zinc (8 g, 120 mmol, 1.2 equiv). The mixture was allowed to warm to rt and was stirred overnight.

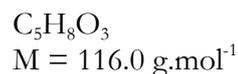
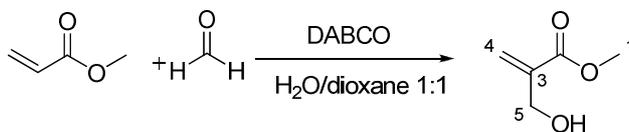
The aqueous phase was then extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 40/60) to afford **401a** (10.4 g, 82%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.79-5.89 (m, 1H, **H-2**), 5.16 (m, 1H, **H-1**), 5.12 (m, 1H, **H-1**), 3.65 (tt, $J = 7.9, 6.1$ Hz, 1H, **H-4**), 2.28-2.35 (m, 1H, **H-3**), 2.15 (dt, $J = 14.0, 7.9$, Hz, 1H, **H-3**), 1.61 (s, 1H, **OH**), 1.30-1.50 (m, 6H, **H-5**, **H-6**, **H-7**), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, **H-8**)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 135.0 (**C-2**), 118.2 (**C-1**), 70.8 (**C-4**), 42.1 (**C-3**), 36.6 (**C-5**), 28.0 (**C-6**), 22.8 (**C-7**), 14.2 (**C-8**)

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3606, 2960, 2933, 2866, 1459, 1381

Methyl 2-(Hydroxymethyl)acrylate



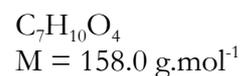
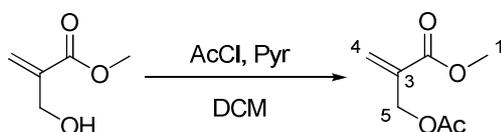
Spect. Reference *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5413-5418.

To a solution of methyl acrylate (20 mL, 220 mmol, 3.0 equiv) in a mixture of 1,4-dioxane and water (400 mL, 1:1, v/v) were added DABCO (26.0 g, 230 mmol, 3.0 equiv) and a 37 % aqueous solution of formaldehyde (6.0 g, 74 mmol). The solution was stirred overnight at rt. The mixture was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution, and the aqueous phase was then extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to afford **402** (5.34 g, 62 %) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	6.27 (m, 1H, CH -4), 5.85 (m, 1H, CH -4), 4.34 (d, 2H, CH_2 -5), 3.80 (s, 3H, CH_3 -1), 2.32 (t, 1H, OH)
$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	166.9 (C -2), 139.4 (C -3), 126.0 (C -4), 62.7 (C -5), 52.1 (C -1)
IR (ν , cm^{-1} , CH_2Cl_2)	3607, 2955, 1719, 1636, 1440, 1333, 1308, 1265, 1202, 1155, 1049, 1025
MS (DI, CI, NH_3)	100, 111, 117 ($\text{M}+\text{H}^+$), 127, 134 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

403

Methyl 2-(acetoxymethyl)acrylate



Reference *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7911-7918.

To a solution of **402** (0.21 g, 1.8 mmol) and pyridine (150 μL , 1.9 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added acetyl chloride (0.20 mL, 2.5 mmol, 1.3 equiv) at 0°C . The solution was allowed to warm to rt and was stirred overnight.

The mixture was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution, and the aqueous phase was then extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to afford **403** (0.30 g, quant.) as a yellow oil.

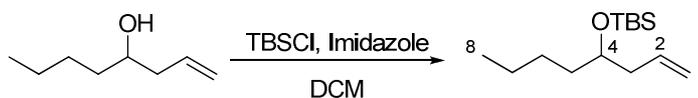
^1H NMR (δ , ppm) 6.38 (m, 1H, CH -4), 5.86 (m, 1H, CH -4), 4.82 (s, 2H, CH_2 -5), 3.80 (s, 3H, CH_3 -1), 2.11 (s, 3H, CH_3 -CO)

^{13}C NMR (δ , ppm) 170.5 (CH_3 -CO), 165.8 (C -2), 135.3 (C -3), 127.7 (C -4), 62.6 (C -5), 52.2 (C -1), 21.0 (CH_3 -CO)

IR (ν , cm^{-1} , CH_2Cl_2) 2956, 1732, 1641, 1438, 1370, 1310, 1251, 1240, 1200, 1161, 1049

MS (DI, CI, NH_3) 122, 159 ($\text{M}+\text{H}^+$), 169, 176 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

404a

4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-oct-1-ene

$C_{14}H_{30}OSi$
 $M = 242.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Reference *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5015-5022.

To a solution of **401a** (5.0 g, 39.0 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) at $0^\circ C$ were added imidazole (8.0 g, 120 mmol, 3.0 equiv) and *tert*-butylchlorodimethylsilane (9.0 g, 59.7 mmol, 1.5 equiv). The mixture was allowed to warm to rt and was stirred overnight.

The mixture was quenched with methanol, and the aqueous phase was then extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous NH_4Cl solution and with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 40/60) to afford **404a** (8.08 g, 86%) as a colorless oil.

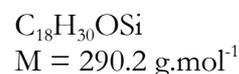
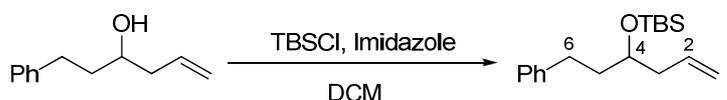
1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 5.88-5.77 (ddd, $J = 17.5, 10.4, 7.2$ Hz, 1H, **H-2**), 5.05 (m, 1H, **H-1**), 5.01 (m, 1H, **H-1**), 3.69 (quint, $J = 5.7$ Hz, 1H, **H-4**), 2.22 (m, 2H, **H-3**), 1.44 (m, 2H, **H-5**), 1.42-1.31 (m, 4H, **H-6**, **H-7**), 0.9 (m, 12H, **H-8**, SiC(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 135.7 (**C-2**), 116.6 (**C-1**), 72.1 (**C-4**), 42.1 (**C-3**), 36.6 (**C-5**), 27.7 (**C-6**), 26.0 (Si-C(CH₃)₃), 22.9 (**C-7**), 18.3 (Si-C), 14.2 (**C-8**), -4.3, -4.4 (Si(CH₃)₂)

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 3684, 3599, 3055, 2956, 2933, 2858, 1605, 1463, 1424, 1365, 1276, 1254, 1051

MS (DI, CI, NH₃) 233, 235, 243 (M+H⁺), 250 (M+NH₄⁺)

404b

1-Phenyl-3-(*tert*-butyldimethylsiloxy)hex-5-ene

Spect. Reference *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5015-5022.

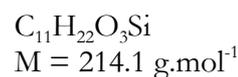
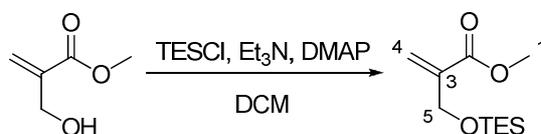
To a solution of 1-phenylhex-5-en-3-ol (3.02 g, 17.2 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) at 0°C was added imidazole (3.49 g, 51.4 mmol, 3.0 equiv) and *tert*-butylchlorodimethylsilane (3.86 g, 25.6 mmol, 1.5 equiv). The mixture was allowed to warm to rt and was stirred overnight.

The mixture was quenched with water, and the aqueous phase was then extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous NH_4Cl solution and with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 40/60) to afford **404b** (4.44 g, 90%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 7.28 (m, 3H, ArH), 7.19 (d, 2H, ArH), 5.83 (ddd, $J = 17.4, 10.3, 7.2$ Hz, 1H, H-2), 5.07 (m, 2H, H-1), 3.78 (m, 1H, H-4), 2.65 (m, 2H, H-6), 2.28 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-3), 1.77 (m, 2H, H-5), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.07, 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂)

405

Methyl 2-(Triethylsiloxymethyl)acrylate



To a solution of **402** (3.4 g, 26.7 mmol), triethylamine (3.2 g, 32.0 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (0.65 g, 5.3 mmol, 0.2 equiv) in CH_2Cl_2 at 0°C was added chlorotriethylsilane (6 mL, 32 mmol, 1.2 equiv). The mixture was allowed to warm to rt and was stirred overnight.

Methanol and a saturated aqueous NH_4Cl solution were added to quench the solution. The aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give a colorless oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 20/80) to afford **405** (6.1 g, quant.) as a colorless oil.

^1H NMR (δ , ppm) 6.27 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, CH -4), 5.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, CH -3), 4.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, CH_2 -5), 3.77 (s, 3H, CH_3 -1), 0.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.64 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$)

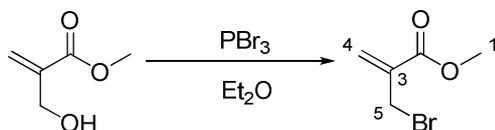
^{13}C NMR (δ , ppm) 166.5 (C -2), 139.7 (C -3), 124.1 (C -4), 61.2 (C -5), 51.8 (C -1), 6.9, 4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$)

IR (ν , cm^{-1} , CH_2Cl_2) 2958, 1718, 1638, 1452, 1308, 1265, 1096, 1009

MS (DI, CI, NH_3) 132, 201, 231 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

406

Methyl 2-(Bromomethyl)acrylate



$C_5H_7O_2Br$
 $M = 178.0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Spect. Reference *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3539-3545.

To a solution of **402** (1.0 g, 8.7 mmol) in Et_2O (10 mL) at $-5^\circ C$ was added phosphorus tribromide (0.5 mL, 5.3 mmol, 0.6 equiv) in diethyl ether (5 mL). The mixture was allowed to warm to rt and was stirred during 4 h.

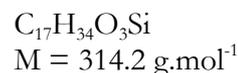
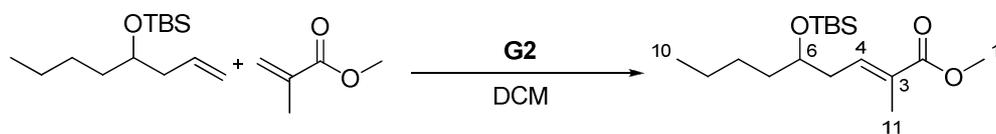
The solution was then cooled to $0^\circ C$ and quenched with water. The aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with water, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford **406** (1.272 g, 82%) as a colorless oil.

1H NMR (δ , ppm) 6.35 (m, 1H, CH -3), 5.97 (m, 1H, CH -3), 4.19 (m, 2H, CH_2 -5), 3.83 (s, 3H, CH_3 -1)

^{13}C NMR (δ , ppm) 165.4 (C -2), 137.4 (C -3), 129.4 (C -4), 52.4 (C -1), 29.4 (C -5)

IR (ν , cm^{-1} , CH_2Cl_2) 2986, 1726, 1633, 1439, 1336, 1265, 1230, 1202, 1176

407

Methyl (*E*)-5-*tert*-Butyldimethylsiloxy-2-methyl-non-2-enoate

To a thoroughly degassed solution of **404a** (0.119 g, 0.49 mmol) and methyl methacrylate (0.12 g, 1.2 mmol, 3.0 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added second-generation Grubbs' catalyst (23 mg, 0.02 mmol, 5 mol%). The reaction mixture was heated at reflux for 2 days.

The mixture was then cooled to rt, concentrated *in vacuo*, and directly purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 2/98) to afford **407** (152 mg, quant.) as a colorless oil.

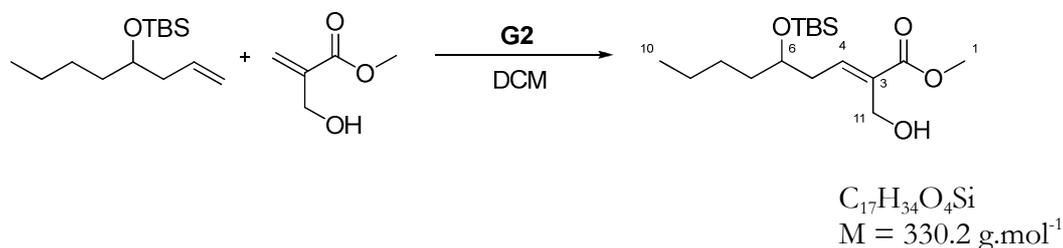
^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.83 (dt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, **H-4**), 3.77 (s, 1H, **H-6**), 3.77 (m, 3H, **H-1**), 2.33 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, **H-5**), 1.85 (s, 3H, **H-11**), 1.45 (m, 2H, **H-7**), 1.29 (m, 4H, **H-8**, **H-9**), 0.90 (m, 12H, **H-10**, SiC(CH₃)₃), 0.05, 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 168.7 (**C-2**), 139.5 (**C-4**), 128.7 (**C-3**), 71.7 (**C-6**), 51.8 (**C-1**), 37.2 (**C-7**), 36.8 (**C-5**), 27.7 (**C-8**), 26.0 (Si-C(CH₃)₃), 22.9 (**C-9**), 18.2 (Si-C), 14.2 (**C-10**), 12.8 (**C-11**), -4.5 (Si(CH₃)₂)

IR (ν , cm⁻¹, CDCl₃) 2956, 2933, 2858, 2361, 1708, 1650, 1462, 1434, 1366, 1264, 1254, 1083

MS (DI, CI, NH₃) 183, 200, 315 (M + H⁺), 332 (M + NH₄⁺)

409

Methyl (*E*)-5-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-(hydroxymethyl)-non-2-enoate

To a thoroughly degassed solution of **404a** (64 mg, 0.26 mmol) and **402** (88 mg, 0.76 mmol, 3.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.4 mL) was added second-generation Grubbs' catalyst (10 mg, 0.01 mmol, 5 mol%). The reaction mixture was heated at reflux for 2 days.

The mixture was then cooled to rt, concentrated *in vacuo*, and directly purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 20/80 then 30/70) to afford **409** (12 mg, 0.04 mmol, 14%) as a colorless oil.

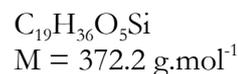
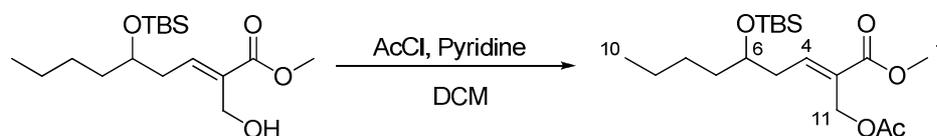
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H-4**), 4.35 (s, 2H, **H-11**), 3.80 (s, 1H, **H-6**), 3.80 (m, 3H, **H-1**), 2.44 (q, *J* = 7.8, 5.9 Hz, 2H, **H-5**), 1.45 (m, 2H, **H-7**), 1.29 (m, 4H, **H-8**, **H-9**), 0.89 (m, 12H, **H-10**, SiC(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 167.9 (**C-2**), 142.9 (**C-4**), 132.4 (**C-3**), 71.5 (**C-6**), 57.5 (**C-11**), 52.0 (**C-1**), 37.3 (**C-7**), 36.1 (**C-5**), 27.5 (**C-8**), 26.0 (Si-C(CH₃)₃), 22.9 (**C-9**), 18.2 (Si-C), 14.2 (**C-10**), -4.4 (Si(CH₃)₂)

IR (ν, cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3597, 3052, 2956, 2860, 1704, 1462, 1376, 1291, 1268, 1222, 1065, 1015

HRMS (EI) Calcd. for C₁₃H₂₅O₄Si (M⁺-*t*Bu): 273.1522 Found: 273.1522

411

Methyl (*E*)-5-*tert*-Butyldimethylsiloxy-2-(acetoxymethyl)-non-2-enoate

To a solution of **409** (36 mg, 0.1 mmol) and pyridine (10 μL , 0.11 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was added acetyl chloride (10 μL , 0.13 mmol, 1.3 equiv) at 0°C . The solution was allowed to warm to rt and was stirred for 3h.

The mixture was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution, and the aqueous phase was then extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous NH_4Cl solution and with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 20/80) to afford **411** (34 mg, 84%) as a colorless oil.

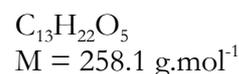
^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.15 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, **H-4**), 4.84 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, **H-11**), 3.80 (s, 1H, **H-6**), 3.80 (m, 3H, **H-1**), 2.46 (dd, $J = 7.6, 5.8$ Hz, 2H, **H-5**), 2.05 (s, 3H, (C=O)**CH**₃), 1.44 (m, 2H, **H-7**), 1.30 (m, 4H, **H-8, H-9**), 0.89 (m, 12H, **H-10**, SiC(**CH**₃)₃), 0.05, 0.04 (s, 6H, Si(**CH**₃)₂)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 170.8 ((C=O)**CH**₃), 166.9 (**C-2**), 146.7 (**C-4**), 128.1 (**C-3**), 71.3 (**C-6**), 58.3 (**C-6**), 52.0 (**C-1**), 37.3 (**C-7**), 36.5 (**C-5**), 27.5 (**C-8**), 25.9 (SiC(**CH**₃)₃), 22.8 (**C-9**), 21.0 ((C=O)**CH**₃), 18.1 (Si-**C**), 14.1 (**C-10**), -4.5, -4.5 (Si(**CH**₃)₂)

IR (ν , cm⁻¹, CH₂Cl₂) 2955, 2933, 2859, 1720, 1651, 1602, 1465, 1440, 1373, 1253, 1076, 1029

HRMS (EI) Calcd. for C₁₉H₃₆O₅Si: 372.2332 Found: 372.2349

412

Methyl (*E*)-2-(Acetoxymethyl)-5-hydroxynon-2-enoate

To the previous compound **411** (142 mg, 0.38 mmol) was added a solution of HF/acetonitrile 5:95 (20 mL). The solution was stirred for 24 h.

The solution was then quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, and the aqueous phase was then extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 50/50) to afford **412** (103 mg, quant.) as a colorless oil.

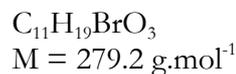
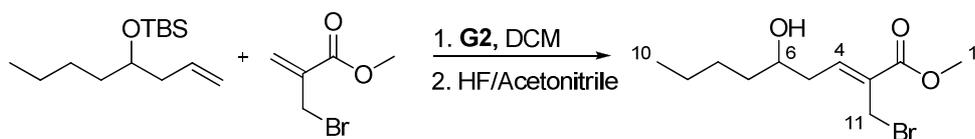
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, **H-4**), 4.86 (s, 2H, **H-11**), 3.77 (m, 4H, **H-6**, **H-7**), 2.49 (m, 2H, **H-5**), 2.04 (s, 3H, (C=O)CH₃), 1.87 (s, 1H, **OH**), 1.34 (m, 2H, **H-7**), 1.10-1.30 (m, 4H, **H-8**, **H-9**), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, **H-10**)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 171.0 ((C=O)CH₃), 166.8 (**C-2**), 145.9 (**C-4**), 128.8 (**C-3**), 70.8 (**C-6**), 58.2 (**C-6**), 52.1 (**C-1**), 37.2 (**C-7**), 36.7 (**C-5**), 27.9 (**C-8**), 22.7 (**C-9**), 21.0 ((C=O)CH₃), 14.1 (**C-10**)

IR (ν, cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3056, 2960, 2932, 2865, 1723, 1425, 1372, 1295, 1265, 1237, 1026

HRMS (EI) Calcd. for C₁₃H₂₂O₅: 258.1467 Found: 258.1467

413

Methyl (*E*)-5-Hydroxy-2-(bromomethyl)-non-2-enoate

To a thoroughly degassed solution of **404a** (0.5 g, 2.0 mmol) and **306** (1.1 g, 6.2 mmol, 3.0 equiv) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added second-generation Grubbs' catalyst (100 mg, 0.01 mmol, 5 mol%). The reaction mixture was heated at reflux for 2 days.

The mixture was then cooled to rt and concentrated *in vacuo*. A solution of HF/acetonitrile 5:95 (20 mL) was then added, and the mixture was stirred at rt for 24 h.

The solution was then quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 solution, and the aqueous phase was then extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 50/50) to afford **413** (84 mg, 15%) as a colorless oil.

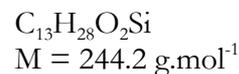
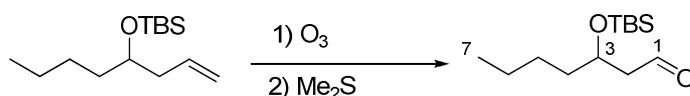
$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, **H-4**), 4.26 (s, 2H, **H-11**), 3.82 (m, 4H, **H-1**, **H-6**), 2.48 (m, 2H, **H-5**), 1.59 (s, 1H, **OH**), 1.53 (m, 2H, **H-7**), 1.35 (m, 4H, **H-8**, **H-9**), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, **H-10**)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 165.9 (**C-2**), 144.4 (**C-4**), 131.1 (**C-3**), 70.6 (**C-6**), 52.3 (**C-1**), 37.2 (**C-7**), 36.8 (**C-5**), 27.8 (**C-11**), 24.3 (**C-8**), 22.6 (**C-9**), 14.1 (**C-10**)

IR (ν , cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3054, 2958, 2932, 2864, 1718, 1425, 1383, 1276, 1224, 1160, 1113, 1075, 1044

HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3$ (M-Br): 199.1334 Found: 199.1330

414

3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-octanal

Spect. Reference *Tet. Lett.* **1983**, 24, 895-898

Through a solution of **404a** (3.0 g, 12.4 mmol) in CH_2Cl_2 (140 mL) and methanol (40 mL) in presence of some drops of pyridine, was bubbled ozone at -78°C for 30 min. Dimethyl sulfide (5 mL) was added at -78°C and the reaction was stirred overnight at room temperature.

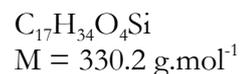
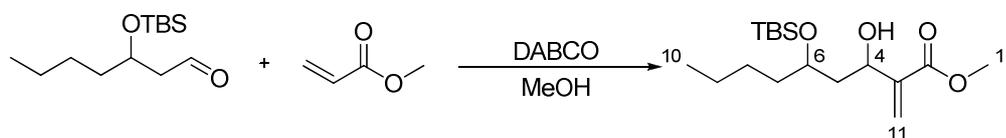
The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography (ethyl acetate/petroleum ether: 20/80) to afford **414** (2.7 g, 89%) as a colorless oil.

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 9.82 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, **H-1**), 4.19 (qt, $J = 5.6$ Hz, 1H, **H-3**), 2.52 (dd, $J = 2.5, 5.7$ Hz, 2H, **H-2**), 1.54 (m, 2H, **H-4**), 1.31 (m, 4H, **H-5**, **H-6**), 0.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, **H-7**), 0.88 (s, 9H, Si(**CH**₃)₃), 0.08 (s, 3H, Si(**CH**₃)₂), 0.07 (s, 3H, Si(**CH**₃)₂)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 202.6 (**C-1**), 68.4 (**C-3**), 50.9 (**C-2**), 37.6 (**C-4**), 27.4 (**C-5**), 25.9 (Si(**CH**₃)₃), 22.8 (**C-6**), 18.1 (Si-**C**), 14.1 (**C-7**), -4.3 (Si(**CH**₃)₂), -4.6 (Si(**CH**₃)₂)

IR (ν , cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3123, 2929, 2731, 1722, 1463, 1369, 1273, 1254, 1096

415

Methyl 3-Hydroxy-5-*tert*-butyldimethylsiloxy-2-methylenenonanoate

A solution of **414** (2.0 g, 1 equiv), methyl acrylate (17 mL, 24 equiv) and DABCO (4.7 g, 5 equiv) in methanol (5 mL) was stirred at room temperature for 7 days.

A saturated aqueous NH_4Cl solution was then added to quench the solution. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give a colorless oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 10/90) to afford a mixture of two diastereoisomers of **415** (1.96 g, 71%) as a colorless oil.

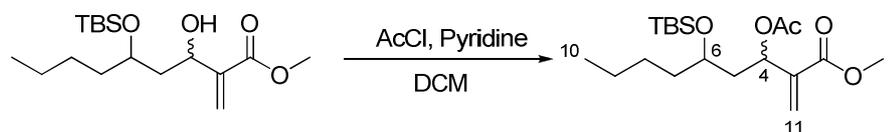
^1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.27 (m, 1H, **H**-11), 5.99 (m, 1H, **H**-11), 4.82 (d, $J = 9.9$ Hz, 0.5H, **H**-4), 4.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.5H, **H**-4), 4.00 (m, 1H, **H**-6), 3.77 (s, 1.5H, **H**-1), 3.76 (s, 1.5H, **H**-1), 1.88 (m, 1H, **H**-5), 1.64 (m, 1H, **H**-7), 1.57 (m, 1H, **H**-5), 1.51 (m, 1H, **H**-7), 1.31 (m, 4H, H-8, **H**-9), 0.91 (m, 12H, H-10, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 1.5H, Si(CH₃)₂), 0.13 (s, 1.5H, Si(CH₃)₂), 0.11 (s, 1.5H, Si(CH₃)₂), 0.10 (s, 1.5H, Si(CH₃)₂)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 166.9 (**C**-2), 143.1 (**C**-3), 142.6 (**C**-3), 124.9 (**C**-11), 124.8 (**C**-11), 73.6 (**C**-4), 71.8 (**C**-4), 70.1 (**C**-6), 67.6 (**C**-6), 51.9 (**C**-1), 51.8 (**C**-1), 43.0 (**C**-7), 41.4 (**C**-7), 37.7 (**C**-5), 35.9 (**C**-5), 27.8 (**C**-8), 26.8 (**C**-8), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 23.0 (**C**-9), 22.9 (**C**-9), 18.1 (Si-C), 18.1 (Si-C), 14.2 (**C**-10), -3.9 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.7 (Si(CH₃)₂)

IR (ν , cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3465, 2956, 2860, 1716, 1630, 1462, 1437, 1368, 1307, 1265, 1196, 1156, 1087, 1060

HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₃₄O₄Si: 330.2226 Found: 330.2226

416

Methyl 3-Acetoxy-5-*tert*-butyldimethylsiloxy-2-methylenenonanoate

$C_{19}H_{36}O_5Si$
 $M = 272.6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of **415** (1.01 g, 3.0 mmol, 1.0 equiv) and pyridine (0.3 mL, 4.5 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added acetyl chloride (0.3 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv) at 0°C. The solution was allowed to warm to rt and was stirred overnight.

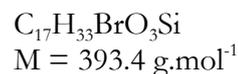
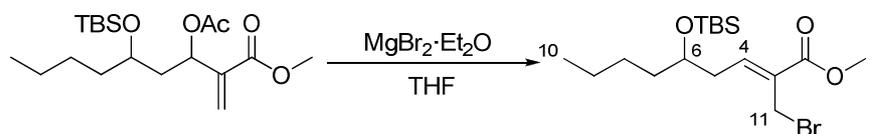
The mixture was quenched with a saturated solution of NH_4Cl , and the aqueous phase was then extracted with diethylether. The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NH_4Cl and with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 10/90) to afford **416** (820 mg, 74%) as a colorless oil.

1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.28 (m, 0.5H, **H-11**), 6.26 (m, 0.5H, **H-11**), 5.76 (m, 0.5H, **H-11**), 5.71 (m, 0.5H, **H-11**), 5.64 (m, 1H, **H-4**), 4.00 (m, 1H, **H-6**), 3.77 (s, 1.5H, **H-1**), 3.76 (s, 1.5H, **H-1**), 2.08 (s, 1.5H, **CH₃-Ac**), 2.07 (s, 1.5H, **CH₃-Ac**), 1.88 (m, 1H, **H-5**), 1.64 (m, 1H, **H-7**), 1.57 (m, 1H, **H-5**), 1.51 (m, 1H, **H-7**), 1.31 (m, 4H, **H-8**, **H-9**), 0.91 (m, 12H, **H-10**, Si(**CH₃**)₃), 0.15 (s, 1.5H, Si(**CH₃**)₂), 0.13 (s, 1.5H, Si(**CH₃**)₂), 0.11 (s, 1.5H, Si(**CH₃**)₂), 0.10 (s, 1.5H, Si(**CH₃**)₂)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 170.0 (**CH₃CO**), 165.7 (**C-2**), 141.2 (**C-3**), 140.4 (**C-3**), 125.3 (**C-11**), 124.9 (**C-11**), 70.0 (**C-4**), 70.0 (**C-4**), 69.4 (**C-6**), 68.8 (**C-6**), 52.1 (**C-1**), 42.2 (**C-7**), 42.1 (**C-7**), 37.6 (**C-5**), 36.2 (**C-5**), 27.2 (**C-8**), 26.9 (**C-8**), 26.0 (Si(**CH₃**)₃), 23.0 (**C-9**), 22.9 (**C-9**), 21.2 (**CH₃CO**), 21.2 (**CH₃CO**), 18.2 (Si-**C**), 18.1 (Si-**C**), 14.2 (**C-10**), 14.2 (**C-10**), -4.0 (Si(**CH₃**)₂), -4.4 (Si(**CH₃**)₂), -4.9 (Si(**CH₃**)₂)

IR (ν , cm⁻¹, CH_2Cl_2) 2956, 2859, 1735, 1633, 1462, 1437, 1371, 1280, 1262, 1239, 1156, 1111, 1063, 1036, 961

MS (DI, CI, NH_3) 241, 273 ($M+H^+$), 290 ($M+NH_4^+$)

(Z)-Methyl 2-(Bromomethyl)-5-tert-butyldimethylsiloxynon-2-enoate

To a solution of **416** (4.03 g, 10.8 mmol) in THF (60 mL) was added magnesium bromide etherate (6.1 g, 23.7 mmol, 2.2 equiv). The solution was stirred overnight at reflux. The mixture was quenched with water, and the aqueous phase was then extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) to afford **408** (4.17 g, 98 %) as a pale yellow oil.

¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.08 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, **H-4**), 4.24 (s, 2H, **H-11**), 3.85 (quint, *J* = 6.0 Hz, 1H, **H-6**), 3.81 (s, 3H, **H-1**), 2.44 (m, 2H, **H-5**), 1.20-1.60 (m, 6H, **H-7**, **H-8**, **H-9**), 0.89 (m, 12H, **H-10**, SiC(CH₃)₃), 0.05, 0.04 (s, 6H, Si(CH₃)₂)

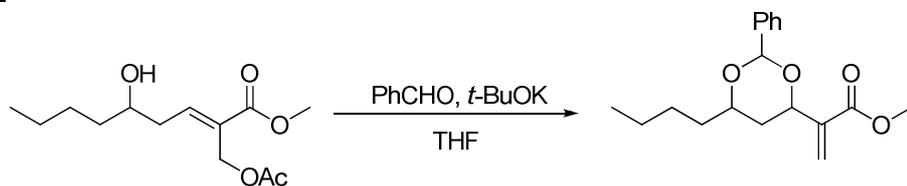
¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 166.1 (**C-2**), 145.5 (**C-4**), 130.3 (**C-3**), 71.0 (**C-6**), 52.3 (**C-1**), 37.5 (**C-7**), 36.7 (**C-5**), 27.6 (**C-8**), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 24.6 (**C-11**), 22.9 (**C-9**), 18.2 (Si-C), 14.2 (**C-10**), -4.4 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂)

IR (ν, cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3684, 3600, 2930, 2857, 1716, 1606, 1462, 1426, 1373, 1278, 1251, 1055

HRMS (EI) Calcd. for C₁₇H₃₃O₃SiBr: 392.1382 Found: 392.1379

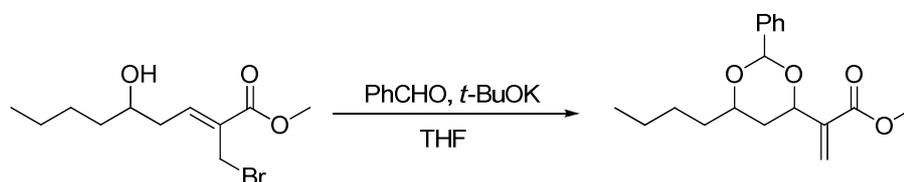
417

Methyl 2-(6-butyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)acrylate

From **412**
$$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5$$
$$M = 258.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

To the alcohol **412** (36 mg, 130 μmol) in THF (1.4 mL) was added freshly distilled benzaldehyde (100 μL , 0.4 mmol, 3.0 equiv) and *t*-BuOK (30 mg, 0.26 mmol, 2.0 equiv) at -78°C . The mixture was allowed to warm to rt and was stirred for 10 min.

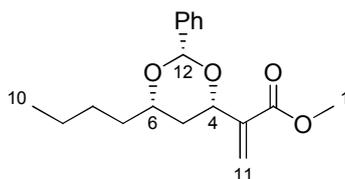
The mixture was then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl , and the aqueous phase was then extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 20/80) to afford a mixture of 2 inseparable diastereoisomers (*syn/anti*: 10:1) of **417** (37 mg, 92%) as a colorless oil.

From **413**

To the alcohol **413** (10 mg, 36 μmol) in THF (0.5 mL) was added freshly distilled benzaldehyde (20 μL , 80 μmol , 3.0 equiv) and *t*-BuOK (10 mg, 80 μmol , 3.0 equiv) at -78°C . The mixture was allowed to warm to rt and was stirred for 10 min.

The mixture was then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl , and the aqueous phase was then extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 20/80) to afford **417** (4.5 mg, 50%, *syn/anti* > 95:5) as a colorless oil.

Methyl 2-((2*R,4*R**,6*R**)-6-butyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)acrylate**



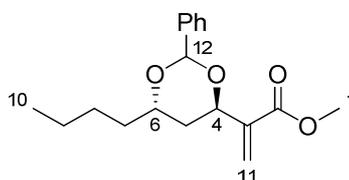
¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.55 (m, 2H, Ar*H*), 7.34-7.40 (m, 3H, Ar*H*), 6.34 (m, 1H, *H*-11), 6.08 (m, 1H, *H*-11), 5.67 (s, 1H, *H*-12), 4.76 (1H, *H*-4), 3.91 (m, 1H, *H*-6), 3.80 (s, 3H, *H*-1), 2.02 (dt, *J* = 13.0, 2.2 Hz, 1H, *H*-5), 1.67 (m, 1H, *H*-5), 1.35-1.40 (m, 6H, *H*-7, *H*-8, *H*-9), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, *H*-10)

¹³C NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 166.9 (*C*-2), 140.6 (*C*-3), 138.8, 128.8, 128.3, 126.3, 125.6 (*C*-Ar and *C*-11), 100.9 (*C*-12), 77.3 (*C*-4), 74.6 (*C*-6), 52.0 (*C*-1), 37.7 (*C*-7), 35.6 (*C*-5), 27.3 (*C*-8), 22.8 (*C*-9), 14.2 (*C*-10)

IR (ν, cm⁻¹, CH₂Cl₂) 3054, 2959, 2931, 2861, 1718, 1426, 1276, 1106, 1023

HRMS (EI) Calcd. for C₁₂H₁₉O₄ (M⁺-Ph): 227.1283 Found: 227.1291

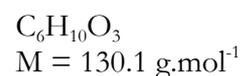
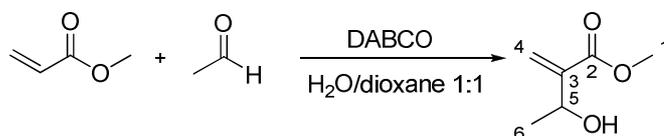
Methyl 2-((4*R,6*S**)-6-Butyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)acrylate**



¹H NMR (δ, ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.55 (m, 2H, Ar*H*), 7.34-7.40 (m, 3H, Ar*H*), 6.38 (m, 1H, *H*-11), 6.30 (s, 1H, *H*-12), 6.13 (m, 1H, *H*-11), 4.76 (1H, *H*-4), 3.91 (m, 1H, *H*-6), 3.76 (s, 3H, *H*-1), 2.02 (dt, *J* = 13.0, 2.2 Hz, 1H, *H*-5), 1.67 (m, 1H, *H*-5), 1.35-1.40 (m, 6H, *H*-7, *H*-8, *H*-9), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, *H*-10)

418

Methyl 3-hydroxy-2-methylenebutanoate



Spect. Reference *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 876-882

To a solution of methyl acrylate (27 mL, 306 mmol, 3.0 equiv) in a mixture of 1,4-dioxane and water (600 mL, 1:1, v/v) were added DABCO (35.0 g, 306 mmol, 3.0 equiv) and acetaldehyde (4.50 g, 102 mmol). The solution was stirred overnight at rt.

The mixture was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution, and the aqueous phase was then extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 10/90) to afford **418** (8.0 g, 62%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 6.23 (s, 1H, **H-4**), 5.84(s, 1H, **H-4**), 4.63 (m, 1H, **H-5**), 3.80 (s, 3H, **H-1**), 2.66 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, **OH**), 1.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, **H-6**)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 167.2 (**C-2**), 143.5 (**C-3**), 124.3 (**C-4**), 67.3 (**C-5**), 52.0 (**C-1**), 22.1 (**C-6**)

IR (ν , cm^{-1} , CH_2Cl_2) 3596, 2983, 1710, 1630, 1442, 1401, 1369, 1337, 1299, 1197, 1159, 1091, 1035, 959

419

Methyl 3-triethylsilanyloxy-2-methylenebutanoate



$C_{12}H_{24}O_3Si$
 $M = 244.1 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of **418** (1.0 g, 7.7 mmol, 1.0 equiv), triethylamine (1.2 mL, 9.2 mmol, 1.2 equiv) and DMAP (0.19 g, 1.5 mmol, 0.2 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) at $0^\circ C$ was added chlorotriethylsilane (1.5 mL, 9.2 mmol, 1.2 equiv). The mixture was allowed to warm to rt and was stirred overnight.

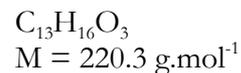
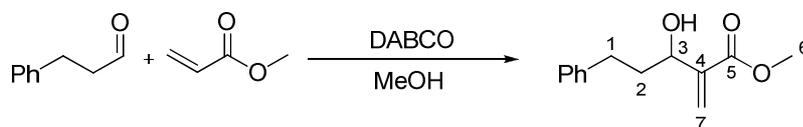
Methanol and a saturated aqueous NH_4Cl solution were added to quench the solution. The aqueous phase was extracted with diethylether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to give a colorless oil that was purified by flash chromatography on silica gel (diethylether/petroleum ether: 20/80) to afford **419** (1.05 g, 60%) as a colorless oil.

1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.20 (dd, $J = 1.7, 1.1$ Hz, 1H, **H-4**), 5.98 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, **H-4**), 4.71 (tq, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 1H, **H-5**), 3.77 (s, 3H, **H-1**), 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, **H-6**), 0.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₂), 0.61 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₂)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 166.9 (**C-2**), 145.3 (**C-3**), 123.6 (**C-4**), 66.6 (**C-5**), 51.8 (**C-1**), 24.8 (**C-6**), 6.9, 4.8 (Si(CH₂CH₃)₂)

420

Methyl 3-hydroxy-2-methylene-5-phenylpentanoate



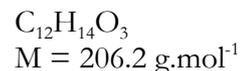
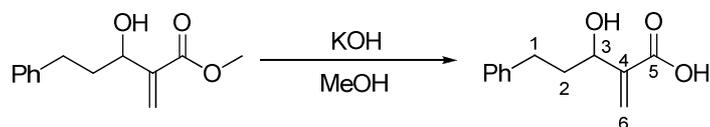
Spect. Reference *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3701-3710

To a solution of methyl acrylate (75 mL, 840 mmol, 24 equiv) in methanol (20 mL) were added DABCO (20.0 g, 175 mmol, 5.0 equiv) and hydrocinnamaldehyde (5.00 g, 35 mmol). The solution was stirred at rt for 6 days.

The mixture was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution, and the aqueous phase was then extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 20/80) to afford **420** (7.61 g, 93%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 7.30 (m, 2H, **H-Ar**), 7.21 (m, 3H, **H-Ar**), 6.26 (s, 1H, **H-7**), 5.82 (s, 1H, **H-7**), 4.43 (dd, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 1H, **H-3**), 3.79 (s, 3H, **H-6**), 2.77 (m, 2H, **H-2**), 2.63 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, **OH**), 1.99 (m, 2H, **H-1**)

421

3-Hydroxy-2-methylene-5-phenylpentanoic acid

Spect. Reference *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2139-2141

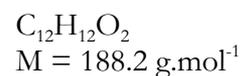
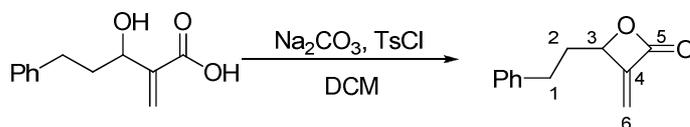
To the previous ester **420** (1.93 g, 8.7 mmol) in methanol (20 mL) was added 10 mL of a 2M aqueous solution of potassium hydroxide. The solution was stirred overnight at rt. The mixture was acidified to pH~1, and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 50/50) to afford **421** (1.66 g, 93 %) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 7.30 (m, 2H, *H*-Ar), 7.23 (m, 3H, *H*-Ar), 6.42 (s, 1H, *H*-6), 5.94 (s, 1H, *H*-6), 4.48 (dd, $J = 12.7, 6.6$ Hz, 1H, *H*-3), 2.78 (dddd, $J = 16.0, 13.9, 9.1, 6.8$ Hz, 2H, *H*-2), 2.04 (m, 2H, *H*-1)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 167.0 (*C*-5), 142.4 (*C*-Ar), 141.7 (*C*-4), 128.5 (*C*-Ar), 128.4 (*C*-Ar), 125.9 (*C*-Ar), 125.2 (*C*-6), 71.0 (*C*-3), 37.7 (*C*-2), 32.1 (*C*-1)

422

3-Methylene-4-phenethyloxetan-2-one



Spect. Reference *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2139-2141

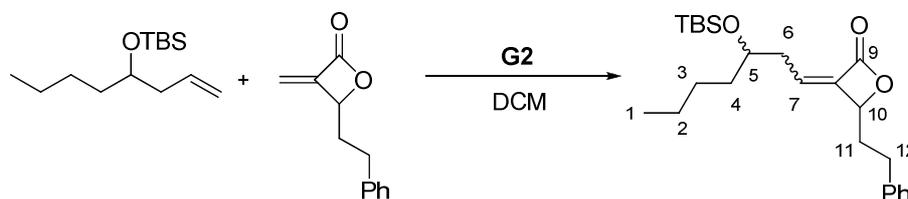
To the previous hydroxy carboxylic acid **421** (5.09 g, 24.7 mmol) in CH_2Cl_2 (125 mL) was added sodium carbonate (26.0 g, 247 mmol, 10.0 equiv). The solution was stirred at rt for 15 min, and then tosyl chloride (19.6 g, 100 mmol, 4.0 equiv) was added. The solution was stirred at rt for 7 days.

The mixture was quenched with water, and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) to afford **422** (1.73 g, 38 %) as a pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (δ , ppm) 7.33 (m, 2H, *H*-Ar), 7.24 (m, 3H, *H*-Ar), 5.91 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, *H*-6),
(CDCl_3 , 400 MHz) 5.32 (dd, $J = 1.8$ Hz, 1H, *H*-6), 4.97 (tdd, $J = 7.4, 5.7, 1.7$ Hz, 1H, *H*-3),
2.83 (m, 2H, *H*-2), 2.19 (m, 2H, *H*-1)

$^{13}\text{C NMR}$ (δ , ppm) 163.5 (*C*-5), 146.5 (*C*-4), 140.2 (*C*-Ar), 128.8 (*C*-Ar), 128.6 (*C*-Ar),
(CDCl_3 , 100 MHz) 126.6 (*C*-Ar), 115.4 (*C*-6), 78.8 (*C*-3), 35.2 (*C*-2), 31.0 (*C*-1)

423

3-(3-*tert*-Butyldimethylsiloxyheptylidene)-4-phenethoxytan-2-one

$C_{24}H_{38}O_3Si$
 $M = 402.6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a thoroughly degassed solution of **422** (1.01 g, 5.37 mmol) and **404a** (2.00 g, 8 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added second-generation Grubbs' catalyst (15 mg, 0.02 mmol, 3 mol%). The reaction mixture was heated at reflux for 16 h.

The mixture was then cooled to rt, concentrated *in vacuo*, and directly purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 1/99) to afford the *Z* isomer (1.57 g, 74%) and the *E* isomer (225 mg, 11%) of **423**, both as colorless oils.

E isomer

1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 6.41 (td, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H, **H-7**), 4.98 (m, 1H, **H-10**), 3.81 (m, 1H, **H-5**), 2.26 (m, 2H, **H-6**), 1.94 (m, 1H, **H-11**), 1.79 (m, 1H, **H-11**), 1.45 (m, 6H, **H-4**, **H-12**, **H-13**), 1.31 (m, 4H, **H-2**, **H-3**), 0.91 (m, 15H, **H-1**, **H-14**, Si(CH₃)₃), 0.05 (m, 6H, Si(CH₃)₂)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 100 MHz) 163.9 (**C-9**), 163.9 (**C-9**), 140.5 (**C-7**), 140.5 (**C-7**), 138.8 (**C-Ar**), 138.8 (**C-Ar**), 131.4 (**C-8**), 131.4 (**C-8**), 128.7 (**C-Ar**), 128.6 (**C-Ar**), 128.6 (**C-Ar**), 128.5 (**C-Ar**), 126.4 (**C-Ar**), 78.2 (**C-10**), 78.1 (**C-10**), 71.0 (**C-5**), 70.9 (**C-5**), 37.2 (**C-4**), 37.0 (**C-4**), 36.5 (**C-6**), 36.5 (**C-6**), 35.2 (**C-11**), 35.1 (**C-11**), 27.7 (**C-3**), 27.5 (**C-3**), 26.0 (Si-C(CH₃)₃), 26.0 (Si-C(CH₃)₃), 22.8, (**C-2**), 18.1 (Si-C), 18.1 (Si-C), 14.2(**C-1**), -4.3 (Si(CH₃)₂), -4.4 (Si(CH₃)₂), -4.5 (Si(CH₃)₂)

IR (ν , cm⁻¹, CH₂Cl₂) 2957, 2932, 2860, 1809, 1719, 1460, 1377, 1264, 1253, 1108, 1090

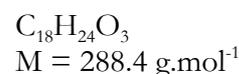
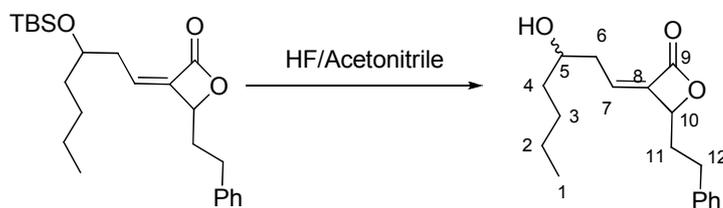
HRMS (EI) Calcd. for C₂₀H₂₉O₃Si (M - *t*Bu): 345.1886 Found: 345.1889

Z Isomer

1H NMR (δ , ppm) (CDCl₃, 400 MHz) 7.33 (m, 2H, **H-Ar**), 7.23 (m, 3H, **H-Ar**), 5.96 (m, 1H, **H-7**), 4.89 (dt, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H, **H-10**), 3.82 (m, 1H, **H-5**), 2.84 (m, 2H, **H-11**), 2.66 (m, 2H, **H-6**), 2.15 (m, 2H, **H-12**), 1.44 (m, 2H, **H-4**), 1.30 (m, 4H, **H-2**, **H-3**), 0.91 (m, 12H, **H-1**, Si(CH₃)₃), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂)

^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	164.0 (C-9), 140.4 (C-Ar), 138.5 (C-7), 138.5 (C-7), 133.4 (C-8), 128.7 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 126.4 (C-Ar), 78.0 (C-10), 77.9 (C-10), 71.3 (C-5), 71.2 (C-5), 36.8 (C-4), 36.8 (C-4), 36.2 (C-6), 36.2 (C-6), 35.6 (C-11), 35.5 (C-11), 27.5 (C-3), 25.9 (Si-C(CH ₃) ₃), 22.8 (C-2), 18.2 (Si- C), 14.1 (C-1), -4.5 (Si(CH ₃) ₂), -4.5 (Si(CH ₃) ₂)
IR (ν , cm^{-1} , CH_2Cl_2)	2956, 2933, 2859, 1805, 1712, 1461, 1372, 1278, 1254, 1086, 1066
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$: 402.2590 Found: 402.2583

424

(Z)-3-(3-Hydroxyheptylidene)-4-phenethyloxetan-2-one

To the *Z* lactone **423** (506 mg, 1.25 mmol) was added a solution of HF/acetoneitrile 5:95 (50 mL). The solution was stirred at rt for 3 days.

The mixture was quenched with a saturated aqueous solution of sodium carbonate, and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 50/50) to afford **424** (333 mg, 93%) as a yellow oil.

^1H NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 400 MHz)	7.32 (m, 2H, H-Ar), 7.22 (m, 3H, H-Ar), 5.93 (m, 1H, H-7), 4.92 (m, 1H, H-10), 3.74 (m, 1H, H-5), 2.71 (m, 4H, H-6 , H-11), 2.16 (m, 2H, H-12), 1.50 (m, 3H, H-4 , OH), 1.34 (m, 4H, H-2 , H-3), 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-1)
^{13}C NMR (δ , ppm) (CDCl_3 , 100 MHz)	164.2 (C-9), 140.4 (C-Ar), 138.9 (C-7), 133.0 (C-8), 133.0 (C-8), 128.7 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 126.5 (C-Ar), 78.2 (C-10), 78.2 (C-10), 71.1 (C-5), 71.1 (C-5), 37.2 (C-4), 37.1 (C-4), 36.6 (C-6), 36.6 (C-6), 35.5 (C-11), 35.5 (C-11), 31.0 (C-12), 27.8 (C-3), 22.7 (C-2), 14.1 (C-1)
IR (ν , cm^{-1} , CDCl_3)	3613, 2956, 2932, 2865, 2254, 1803, 1712, 1603, 1494, 1457, 1376, 1346, 1267, 1143, 1091, 1024
HRMS (EI)	Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 288.1726 Found: 288.1723