THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité

Chimie Organique
(ED 406)

Présentée par

M. Damien BRANDT

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

Synthèse de triènes conjugués – Approche synthétique de la wortmannilactone C et d'analogues

soutenue le 05 novembre 2014

devant le jury composé de :

Mme	J. COSSY	Directeur de thèse
Mme	E. SCHULZ	Rapporteur
M.	B. FIGADÈRE	Rapporteur
Mme	A.-L. DHIMANE	Examinateur
M.	J.-F. BETZER	Examinateur
Mme	V. BELLOSTA	Examinateur

Remerciements

Je tiens à remercier en premier lieu le professeur Janine Cossy qui m'a accueilli au sein de son laboratoire et qui m'a accordé sa confiance pour réaliser cette thèse. Je la remercie pour ses conseils et ses suggestions tout au long de ces trois années de travail ainsi que pour la grande liberté avec laquelle elle m'a laissé mener mes recherches.

Je souhaite également remercier chaleureusement le professeur Véronique Bellosta pour m'avoir encadré au quotidien pendant presque quatre ans maintenant. Vous avez toujours été disponible pour répondre à mes questions et me fournir des explications, des conseils et des encouragements à chaque fois que cela était nécessaire. Merci pour tout.

Je remercie aussi le Dr Emmanuelle Schulz et le Dr Bruno Figadère, de l'université Paris-sud, pour avoir accepté de juger ce travail de thèse et d'en être les rapporteurs ainsi que le Dr Anne lise Dhimane de l'université Pierre et Marie Curie et le Dr Jean-Francois Betzer de l'ICSN qui ont accepté de faire partie du jury qui évaluera cette thèse.

Un grand merci aussi à messieurs Serge Sablé, Fréderic Herman, et Eric Brohan pour m'avoir accueilli sur le site de Sanofi-Aventis à Vitry-sur-Seine et pour m'avoir aidé lors de la purification et de l'analyse du composé final de ma synthèse.

Je tiens aussi à adresser tous mes remerciements à l'ensemble des chercheurs permanents qui contribuent au bon fonctionnement du laboratoire, dans la bonne humeur. Merci à Stellios Arsenyadis qui m'a accueilli pour mon « projet 3A » et m'a fait faire mes premiers pas au laboratoire. Merci aussi à Domingo Gomez-Pardo, Sébastien Reymond, Arthur Duprat, Andrei Corbu et Amandine Guérinot pour leur accueil et leurs conseils tout au long de cette thèse. Enfin je tiens à adresser un remerciement spécial à Christophe Meyer qui a toujours pris le temps de répondre à mes nombreuses questions de chimie et parfois d'anglais.

Un grand merci aussi aux responsables de la RMN, Claude Chassagnard et Thomas Aubineau, pour les nombreux spectres passés, les nombreuses questions répondues et pour m'avoir accordé leur confiance en m'apprenant à me servir de leur appareil.

Je souhaite aussi remercier l'ensemble des gens avec qui j'ai travaillé dans l'équipe des « Bellos ». Merci aux anciens, Claire et Thomas C., pour leur accueil, leurs conseils et leur constante bonne humeur. Un grand merci à Elodie, ma voisine de hotte pendant presque trois ans, nos nombreuses discussions, que ce soit de chimie ou d'autres choses, ont été très agréables et ont souvent aidé à faire passer la vaisselle du soir un peu plus vite. Merci aussi à Julien qui prend la suite et assurera la relève. Un grand merci aussi aux différents post-docs qui sont passés dans l'équipe : Michael, Thomas S. (thank you for all the long discussions while working under the same hood) et dernièrement Romain. Je pense aussi aux différents stagiaires que j'ai pu croiser (William, Thomas C. (bis) et Alexandre) et plus particulièrement au « mien », Arnaud, à qui j'espère avoir transmis ma passion pour la chimie.

Merci aussi à toutes les autres personnes que j'ai pu croiser au sein du laboratoire et en particulier les autres thésards de mon année : Amandine, Johan et Laurent pour tous les bons moments que nous avons pu passer ensemble pendant ces quatre années. Merci aussi à toutes les autres personnes avec qui j'ai eu la chance d'échanger pendant ces quelques années : Fred, Benoit, Alexis, Jean-Philippe, Simon, Julien, Guillaume(s), Florence, Aurélie, Gael, Thomas H., Sarah, Aude, Jeremy, Marine, William, Audrey, Adrien, Baba, Kevin, Baptiste… C'est grâce à vous tous qu'il a été possible de travailler dans une très bonne ambiance.

Enfin je voudrais remercier ma famille et plus particulièrement mes parents pour m'avoir transmis le goût des sciences et m'avoir toujours encouragé et soutenu tout au long de mes études.

Mes derniers remerciements sont pour Hélène qui a partagé ma vie pendant ces trois années. Du fond du cœur, merci pour ton amour et ton soutien sans faille.

Table des matières

Remerciements **3**

Table des matières **5**

Liste des abréviations **9**

Introduction générale **13**

Partie I Bibliographie - Préparation de triènes par réactions de couplage et utilisation en synthèse totale **17**

I. Introduction **19**

II. Couplages catalysés par du palladium **22**

II.1. Introduction 22

II.2. Mécanisme général 22

II.3. Couplage de Stille 23

II.3.1. Présentation du couplage 23

II.3.2. Couplages intermoléculaires 24

II.3.3. Couplages intramoléculaires 25

II.4. Couplage de Suzuki-Miyaura 27

II.4.1. Présentation du couplage 27

II.4.2. Mécanisme d'activation du bore 27

II.4.3. Couplages intermoléculaires 28

II.4.4. Couplage intramoléculaire 31

II.5. Couplage de Negishi 32

II.5.1. Présentation du couplage 32

II.5.2. Couplages intermoléculaires 33

II.6. Couplage de Hiyama 35

II.6.1. Présentation du couplage 35

II.6.2. Méthodes d'activation du silicium 36

II.6.3. Couplage intermoléculaire 37

II.7. Couplage de Heck 37

II.7.1. Présentation du couplage 37

II.7.2. Mécanisme 38

II.7.3. Couplage intermoléculaire 39

III. Couplages catalysés par d'autres métaux de transition **40**

III.1. Catalyse par du cuivre 40

III.1.1. Couplage de Liebeskind 40

III.1.1.1. Présentation du couplage ... *40*
III.1.1.2. Mécanisme ... *41*
III.1.1.3. Couplage intermoléculaire ... *42*
III.1.2. Couplage réducteur d'ényne intramoléculaire ... 43
III.2. Catalyse par le ruthénium ... 44
III.2.1. Présentation de la réaction de métathèse d'oléfines ... 44
III.2.2. Mécanisme ... 46
III.2.3. Formation de triène par métathèse cyclisante ... 47
IV. Conclusion ... 48
Partie II Préparation de triénols par couplage de type Heck ... 49
I. Introduction et état de l'art ... 51
II. Couplage entre un iodure vinylique et un alcool diénique ... 53
II.1. Préparation des iodures vinyliques R3 ... 53
II.2. Préparation de l'alcool diénique ... 54
II.3. Essai de couplage ... 54
III. Couplage entre un iodure diénique et un alcool allylique ... 55
III.1. Préparation des iodures diéniques de configuration (*E*,*E*) ... 55
III.1.1. Hydrozirconation/iodation d'un ényne ... 55
III.1.2. Réaction de Heck avec un vinylboronate ... 56
III.2. Réaction de couplage entre des iodures diéniques (*E*,*E*) et des alcools allyliques ... 59
III.2.1. Mise au point des conditions ... 59
III.2.2. Compatibilité de différents groupes protecteurs aux conditions de couplage ... 60
III.2.3. Exemplification du couplage avec une variété d'alcools allyliques ... 61
III.3. Réaction de couplage entre un iodure diénique (*E*,*Z*) et des alcools allyliques ... 64
III.3.1. Préparation de l'iodure diénique de configuration (*E*,*Z*) ... 64
III.3.2. Réactions de couplage avec l'iodure diénique de configuration (*E*,*Z*) ... 65
IV. Limites du couplage entre un iodure diénique et un alcool allylique ... 66
V. Couplage iodure diénique/alcool allylique : proposition de mécanisme ... 67
VI. Conclusion ... 68
Partie III Synthèse totale d'un diastéréoisomère de la wortmannilactone C . 71
I. Introduction et état de l'art ... 73
I.1. Isolement, structure et propriétés ... 73
I.1.1. Isolement et structure ... 73
I.1.2. Propriétés biologiques ... 74
I.2. État de l'art ... 75
II. Analyse rétrosynthétique ... 76

III. Synthèse du fragment C3-C24 de type R9 78

III.1. Formation de la liaison C14-C15 78

III.1.1. Synthèse de l'iodure vinylique C3-C16 de type R10 78

III.1.1.1. Rétrosynthèse 78

III.1.1.2. Synthèse 80

III.1.2. Synthèse du fragment C15-C24 de type R11 – Utilisation de MIDA-Boronates 83

III.1.2.1. Couplage de Suzuki avec le bromovinyl-MIDA-boronate 83

III.1.2.2. Couplage de Stille avec le bromovinyl-MIDA-boronate 88

III.1.3. Synthèse du fragment C15-C24 (R11) – Couplage de Heck avec un vinylboronate 92

III.1.3.1. Analyse rétrosynthétique 92

III.1.3.2. Préparation de l'iodure vinylique R26 93

III.1.3.3. Couplage de Heck entre l'iodure vinylique 74 et le vinylboronate 4 93

III.1.4. Synthèse du fragment C15-C24 (composé de type R11) – Introduction d'une triple liaison par un couplage de Sonogashira 93

III.1.4.1. Analyse rétrosynthétique 94

III.1.4.2. Couplage de Sonogashira entre l'iodure vinylique 74 et le triméthylsilylacétylène 9 94

III.1.5. Synthèse du fragment C15-C24 (composé de type R11) – Couplages de Stille successifs avec une agrafe bis-stannylée 94

III.1.5.1. Analyse rétrosynthétique 94

III.1.5.2. Couplage de Stille entre 74 et 36 95

III.1.5.3. Couplage de Stille entre 78 et l'iodure vinylique 51 95

III.1.6. Synthèse du fragment C15-C24 (composé de type R11) – Allongement de la chaîne carbonée par métathèse 96

III.1.6.1. Analyse rétrosynthétique 96

III.1.6.2. Métathèse croisée entre un alcool allylique protégé et l'acroléine 96

III.1.6.3. Métathèse croisée entre un alcool allylique non protégé et l'acroléine 97

III.2. Construction du triénol conjugué par formation de la liaison C16-C17 100

III.2.1. Formation de la liaison C16-C17 par couplage de Heck 100

III.2.1.1. Synthèse de l'iodure diénique par hydrozirconation-iodation d'un ényne 100

III.2.1.2. Formation de l'iodure diénique à partir d'un ester boronique diénique 102

III.2.2. Formation du fragment C3-C24 par couplage de Heck des composés 91 et 84 104

III.2.3. Couplages de Stille successifs avec l'agrafe stannylée 36 104

III.2.4. Formation de la liaison C16-C17 par couplage avec une triple liaison 105

III.2.4.1. Rétrosynthèse 106

III.2.4.2. Couplage de Sonogashira 106

III.2.4.3. Couplage de Cadiot-Chodkiewicz 107

III.2.5. Couplage de Liebeskind 108

III.2.5.1. Rétrosynthèse du fragment C3-C24 par un couplage de Liebeskind 108

III.2.5.2. Étude préliminaire du couplage de Liebeskind sur un modèle 109
III.2.5.3. Synthèse du partenaire iodure diénique C3-C16 109
III.2.5.4. Couplage de Liebeskind entre 108 et 71 113
IV. Accès à la macrolactone 28 115
IV.1. Tentative de coupure de l'éther de PMB du composé 109 115
IV.2. Déprotection de l'iodure diénique avant couplage 116
IV.2.1. Déprotection de l'iodure diénique et couplage de l'aldéhyde 116
IV.2.2. Assemblage des composés 113 et 71 par réaction de HWE intermoléculaire 117
IV.2.2.1. Rétrosynthèse 117
IV.2.2.2. Synthèse 118
IV.2.3. Couplage de Liebeskind avec un alcool 119
IV.3. Cyclisation et fin de synthèse 120
V. Conclusion 121
Conclusion générale 125
Annexe 129
Partie expérimentale 133
General experimental methods 135
Preparation of trienols *via* a Heck-type coupling 136
Total synthesis of a diastereomer of wortmannilactone C 180

Liste des abréviations

Å	angström
Ac	acétyle
AcOEt	acétate d'éthyle
app	apparent
aq.	aqueux
BDMS	benzyldiméthylsilyle
Bn	benzyle
Boc	*tert*-butoxycarbonyle
BOM	benzyloxyméthyle
Bu	butyle
c	concentration
cat.	Catalytique
CM	métathèse croisée (cross metathesis)
cod	1,5-cyclooctadiène
Cp	cyclopentadiényle
Cp*	pentaméthylcyclopentadiényle
CSA	acide 10-camphresulfonique
CuTC	thiophènecarboxylate de cuivre
Cy	cyclohexyle
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	*N*,*N*-dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone
DIAD	diisopropylazodicarboxylate
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMAP	4-(*N*,*N*-diméthylamino)pyridine
DMF	diméthylformamide
DMP	periodinane de Dess-Martin
DMSO	diméthylsulfoxyde
ed	excès diastéréoisomérique
ee	excès énantiomérique

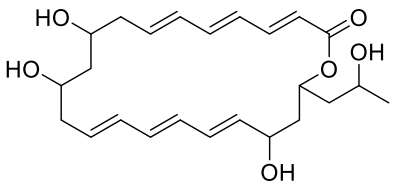
EI	impact électronique (electronic impact)
équiv	équivalent
éq	équation
Et	éthyle
h	heure
HMPT	hexaméthylphosphorotriamide
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution (high resolution mass spectroscopy)
HWE	oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons
IC_{50}	concentration molaire inhibant 50% de l'effet observé
i-Pr	isopropyle
IR	infrarouge (infrared)
LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
Me	méthyle
min	minute
MOM	méthoxyméthyle
mp	point de fusion (melting point)
MPA	acide méthoxyphénylacétique
MS	spectrométrie de masse (mass spectroscopy)
µW	micro-ondes
NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NBS	*N*-bromosuccinimide
NIS	*N*-iodosuccinimide
NMP	1-méthyl-2-pyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
o-Tol	*ortho*-tolyle
PCC	chlorochromate de pyridinium
PEPPSI™-*i*Pr	dichlorure de [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene] (3-chloropyridyl)palladium(II)
Ph	phényle
PMB	*para*-méthoxybenzyle
ppm	partie par million
PPTS	*para*-toluènesulfonate de pyridinium
Py	pyridine
quant.	quantitatif

RCM	métathèse de fermeture de cycle (ring closing metathesis)
rd	rapport diastéréoisomérique
rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
ROM	ouvertures de cycles par métathèse (ring opening metathesis)
Sia	siamyle
rt	room temperature
t.a.	température ambiante
TBADPP	diphénylphosphinate de tétrabutylamonium
TC	thiophènecarboxylate
TADDOL	2,2-diméthyl-*α*,*α*,*α'*,*α'*-tétraphényl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol
TBAF	fluorure de tétra-*n*-butylammonium
TBDPS	*tert*-butyldiphénylsilyle
TBS	*tert*-butyldiméthylsilyle
t-Bu	*tert*-butyle
TES	triéthylsilyle
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TM	tamis moléculaire
TMS	triméthylsilyle
Ts	*para*-toluènesulfonyle (tosyle)

Introduction générale

Les motifs polyéniques conjugués se retrouvent dans de nombreuses molécules naturelles biologiquement actives et leur obtention par des méthodes efficaces, stéréosélectives et dans des conditions les plus douces possibles représente un défi pour les chimistes organiciens.

Au cours de nos travaux, nous nous sommes intéressés aux motifs triéniques conjugués comme ceux présents dans la wortmannilactone C, dont la synthèse totale constitue le sujet principal de cette thèse. La wortmannilactone C est une macrolactone naturelle à 22 chaînons possédant deux motifs triéniques conjugués et ayant montré une activité cytotoxique vis-à-vis de certaines lignées cellulaires cancéreuses (Figure 1).



Wortmannilactone C

Figure 1

Le premier chapitre de ce manuscrit sera consacré aux méthodes décrites dans la bibliographie pour accéder à des motifs triéniques conjugués, mettant en jeu des couplages métallo-catalysés, avec des exemples d'application en synthèse totale de molécules naturelles.

Le deuxième chapitre sera consacré à la mise au point d'une méthode d'accès facile, chimio-, régio- et stéréosélective, à des triénols conjugués grâce à un couplage de type Heck, entre un iodure diénique conjugué et un alcool allylique. La mise au point de cette méthode a été motivée par notre intérêt pour la synthèse totale de la wortmannilactone C dont aucune synthèse n'a été décrite dans la bibliographie et dont la configuration des cinq centres stéréogènes n'a pas été déterminée.

Le troisième chapitre rappellera les résultats précédemment obtenus au laboratoire sur la synthèse de la wortmannilactone C et rendra compte des travaux nous ayant permis de synthétiser, de manière convergente et stéréocontrôlée, un diastéréoisomère de ce produit naturel.

Partie I
Bibliographie - Préparation de triènes par réactions de couplage et utilisation en synthèse totale

I. Introduction

Les motifs polyéniques sont présents dans un grand nombre de molécules naturelles biologiquement actives provenant de sources variées telles que des bactéries, des champignons ou encore des plantes.[1] Un grand nombre de ces molécules possèdent des propriétés biologiques intéressantes. C'est le cas par exemple de la vitamine A qui est un rétinoïde[2] qui possède un motif pentaénique et qui joue un rôle essentiel dans la croissance des os et la synthèse des pigments de l'œil,[3] ou encore de la manumycine A, extraite de la bactérie *Streptomyces parvulus* et qui possède des propriétés antifongiques, antibactériennes et antitumorales contre des cellules souches de la leucémie.[4] Bien que les doubles liaisons de configuration (*E*) soient les plus couramment rencontrées, certaines molécules naturelles présentent des doubles liaisons (*Z*) comme la viridénomycine (isolée de *Streptomyces viridochromogenes* et possédant des propriétés antifongiques, antibactériennes and anti-tumorales) qui possède une double liaison (*Z*) dans un motif tétraénique et deux doubles liaisons (*Z*) dans le deuxième motif tétraénique.[5] Signalons que la longueur des chaînes polyéniques conjuguées est variable et peut être relativement longue, comme dans l'amphotéricine B qui est un antifongique isolé d'une bactérie et qui possède un motif heptaénique dont toutes les doubles liaisons sont de configuration (*E*) (Figure 2).[6]

---

[1] Thirsk, C.; Whiting, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 999–1023.
[2] (a) Sporn, M. B.; Roberts, A. B.; Goodman, D. S. *The Retinoids*; Academic Press Inc, 1984. (b) Sporn, M. B.; Roberts, A. B. *The Retinoids: biology, chemistry, and medicine*; Raven Press, 1994. (c) Dawson, M. I.; Okamura, W. H. *Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids*; CRC Press, 1990.
[3] La vitamine A ou rétinol est le précurseur biochimique d'une molécule essentielle dans la chimie de la vision : le rétinal. L'isomérisation du rétinal est à la base du mécanisme de la vision.
[4] (a) Sattler, I.; Thiericke, R.; Zeeck, A. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 221–240. (b) Alcaraz, L.; Macdonald, G.; Ragot, J.; Lewis, N. J.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3707–3716.
[5] (a) Hasegawa, T.; Kamiya, T.; Henmi, T.; Iwasaki, H.; Yamatodani, S. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 167–175. (b) Nakagawa, M.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 659–662.
[6] (a) Mechlinski, W.; Schaffner, C. P.; Ganis, P.; Avitabile, G. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3873–3876. (b) Ganis, P.; Avitabile, G.; Mechlinski, W.; Schaffner, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4560–4564.

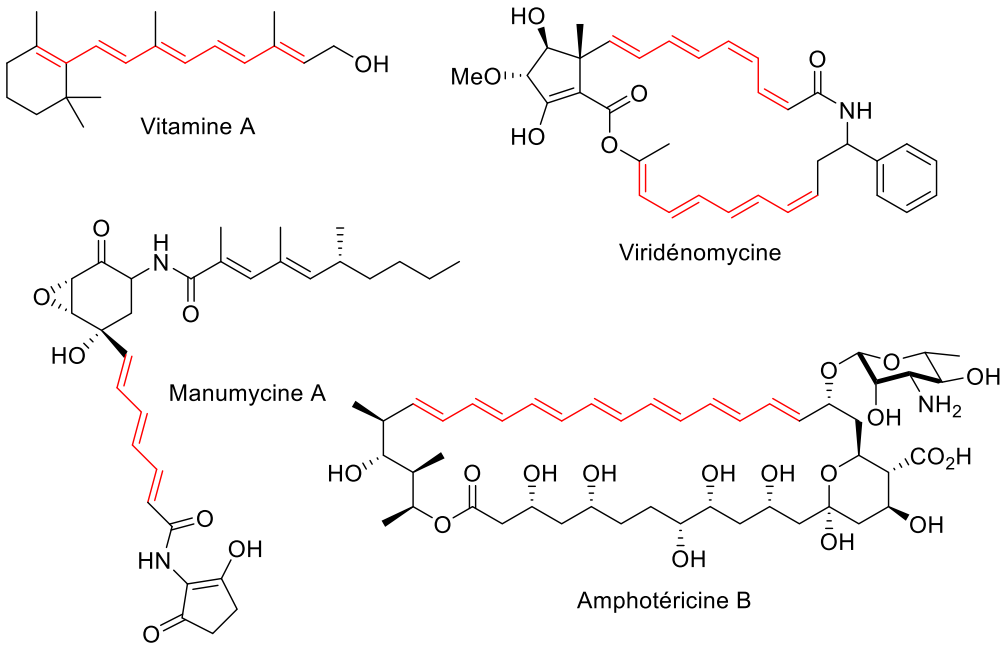


Figure 2

La diversité des chaînes polyéniques (configurations, substitutions…) et la variété des molécules dans lesquelles elles sont présentes, ont amené les chimistes organiciens à développer de nombreuses méthodes pour la synthèse de ces motifs polyéniques. Ces méthodes doivent être à la fois robustes, stéréosélectives et tolérantes vis-à-vis des groupes fonctionnels de manière à pouvoir être mises en œuvre généralement en fin de synthèse. En effet, la stabilité relativement faible des polyènes, qui peut donner lieu à des réactions indésirables (polymérisation, cycloadditions…), fait qu'il est généralement plus intéressant de les introduire le plus tard possible dans la synthèse.

Parmi les méthodes de synthèse de polyènes les plus fréquemment rencontrées, on peut citer par exemple les oléfinations d'aldéhydes insaturés conjugués (réactions de Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons, Still-Gennari, Julia-Kocienski…),[7] les éliminations de groupes partants placés en position 1,3 (voie biomimétique),[8] les couplages vinyle-vinyle métallo-catalysés (couplages de Heck, Miyaura-Suzuki, Stille…), les réactions de métathèse d'oléfines ou encore les réductions de polyynes (Schéma 1).

[7] Pour des revues voir : (a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927. (b) Wadsworth, W. S. *Org. React.* **1977**, *25*, 73–253. (c) Kelly, S. E. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, 1991; pp. 729–817.

[8] Pour des exemples en synthèse totale voir : (a) Leblanc, Y.; Fitzsimmons, B. J.; Zamboni, R.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 265–267. (b) BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3469–3472.

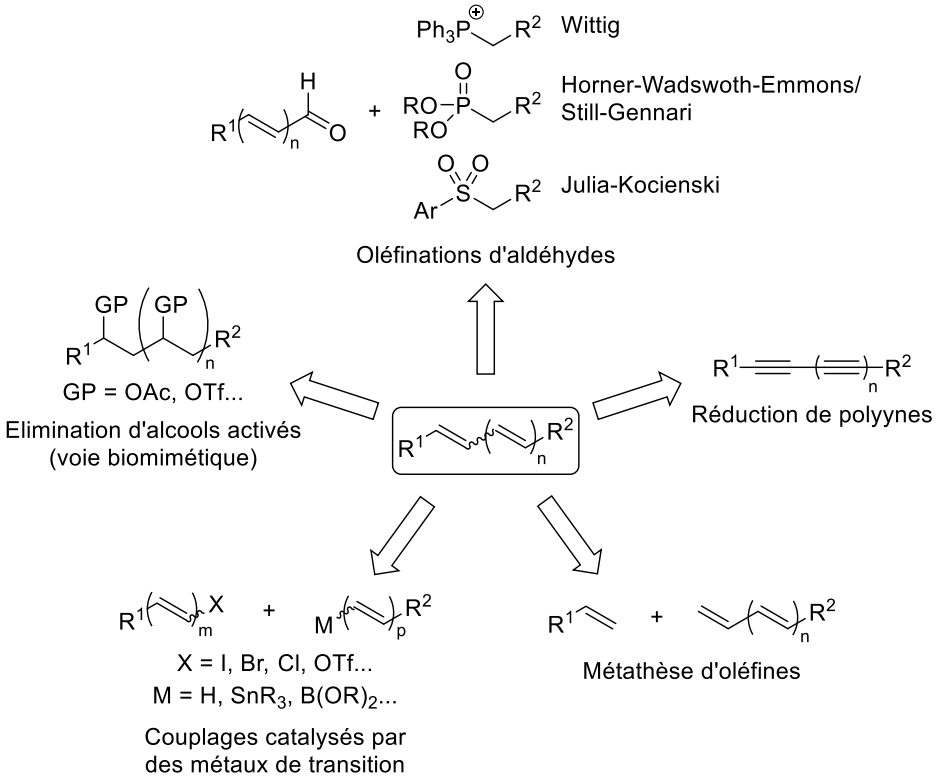


Schéma 1

Il est important de signaler que les doubles liaisons de configuration (*E*) sont généralement plus stables thermodynamiquement que celles de configuration (*Z*). Ces dernières sont donc en général plus difficiles à obtenir et peuvent parfois s'isomériser, de manière non désirée, en oléfines de configuration (*E*). De plus, les isomères géométriques (*Z*) et (*E*) des polyènes ont souvent des propriétés physico-chimiques très proches ce qui fait que les mélanges d'isomères sont généralement difficiles, voire impossibles, à séparer. C'est pourquoi la mise au point de méthodes hautement stéréosélectives est essentielle pour éviter les problèmes lors des purifications.

Un grand nombre de méthodes de synthèse de polyènes ont été décrites dans la bibliographie et ont fait l'objet d'une revue en 2002.[1] Par souci de concision, nous nous limiterons dans cette partie bibliographie à la formation de triènes par couplages métallo-catalysés, méthode que nous avons utilisée lors de la synthèse de la wortmannilactone C. Pour illustrer l'intérêt synthétique de ces couplages, nous essayerons de présenter dans la mesure du possible des exemples d'application en synthèse totale.

Ces couplages se divisent en deux catégories :

- les couplages croisés mettant en jeu deux partenaires distincts pour former une molécule linéaire.

- les couplages cyclisants où les deux fonctions couplées sont portées par la même molécule, ce qui permet de former un cycle.

Les conditions mises en œuvre pour réaliser ces deux types de couplage sont souvent assez différentes (dilution, sélectivité…) et nous les présenterons séparément pour chaque type de couplage.

II. Couplages catalysés par du palladium

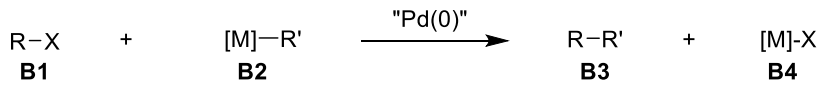
II.1. Introduction

Le catalyseur métallique le plus couramment utilisé pour effectuer les réactions de couplage est de loin le palladium qui a pendant longtemps été le seul métal utilisé pour des couplages à l'échelle industrielle. L'excellente réactivité, la facilité d'utilisation [de nombreuses espèces de Pd(0) ou de Pd(II) sont stables à l'air] et le bon « *turn-over* » des différentes espèces de palladium en font un candidat de choix pour les couplages.

L'importance des couplages au palladium a d'ailleurs été reconnue lorsque E.-I. Negishi, A. Suzuki et R. Heck ont reçu le prix Nobel de chimie en 2010 pour leurs travaux précurseurs sur les couplages pallado-catalysés.

II.2. Mécanisme général

Les couplages pallado-catalysés permettent la formation d'une liaison carbone–carbone à partir d'un composé **B1** possédant un groupe partant X et d'un composé **B2** ayant une liaison C–M, où M est un métal (Sn, Zn, Zr, Al) ou un métalloïde (B, Si). Le groupe partant X du composé **B1** peut être un halogène, un triflate ou un phosphonate et ces couplages sont généralement catalysé par du palladium(0).



X = I, Br, Cl, OTf, $OP(O)(OR)_2$
[M] = Sn, B, Zn, Zr, Al, Si
R, R' = alkyle, alcényle, aryle, hétéroaryle, alcynyle

Schéma 2

La plupart des couplages pallado-catalysés suivent un mécanisme similaire (Schéma 3) dont les étapes-clés sont :

- l'addition oxydante (AO) d'une espèce de palladium(0) dans la liaison C–X pour former l'espèce de palladium(II) R–Pd-X,

- une étape de transmétallation (TM) entre l'espèce de palladium(II) et l'organométallique **B2**,

- une élimination réductrice (ER) pour former la liaison carbone–carbone et régénérer l'espèce de palladium(0).

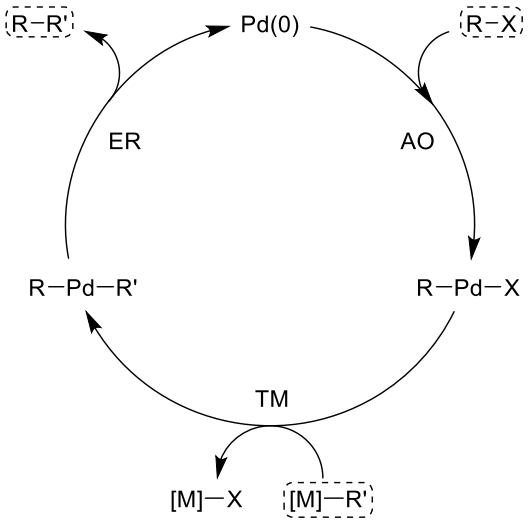


Schéma 3

II.3. Couplage de Stille

II.3.1. Présentation du couplage

Le couplage de Stille s'effectue entre un dérivé stannylé **B5** et un composé **B1** possédant un groupe partant et il est catalysé par du palladium(0) (Schéma 4).[9] Les groupements R et R' sont généralement des alcényles, des aryles ou des hétéroaryles porteurs d'un carbone fonctionnel hybridé sp^2 et le groupe partant X est soit un halogène (iode, brome et plus rarement chlore), soit un triflate ou un phosphonate.

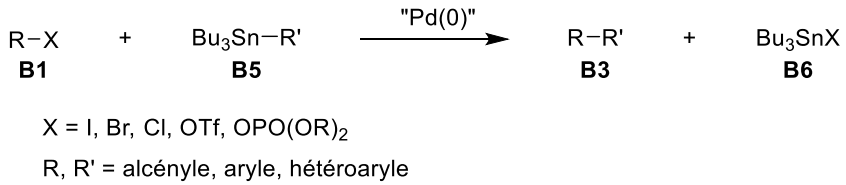


Schéma 4

Ce couplage suit le mécanisme classique de couplage du Schéma 3 avec [M] = $SnBu_3$.

[9] (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524. (b) Diederich, F.; Stang, P. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, 1998. (c) Farina, V. *The Stille reaction*; J. Wiley: New York, 1998.

II.3.2. Couplages intermoléculaires

- *Synthèse de l'alisamycine*

Il existe dans la bibliographie de nombreux exemples d'application de couplages croisés de type Stille pour réaliser la synthèse de motifs triéniques de molécules naturelles. On peut par exemple citer la synthèse de l'alisamycine, un antibiotique de la famille des manumicynes.[10] Le vinylstannane polyfonctionalisé **B7** a été couplé avec le bromure diénique **B8** pour conduire à l'alisamycine. On peut noter que les conditions douces utilisées ont permis de former le motif triénique (*E*,*E*,*E*) en dernière étape de synthèse sans avoir besoin de groupes protecteurs pour les groupements hydroxyles. Le système catalytique utilisé dans cette réaction est un système $Pd(PPh_3)_2Cl_2$/DIBAL-H permettant de générer *in situ* une espèce de palladium(0) par réduction du Pd(II) en Pd(0) (Schéma 5).[11]

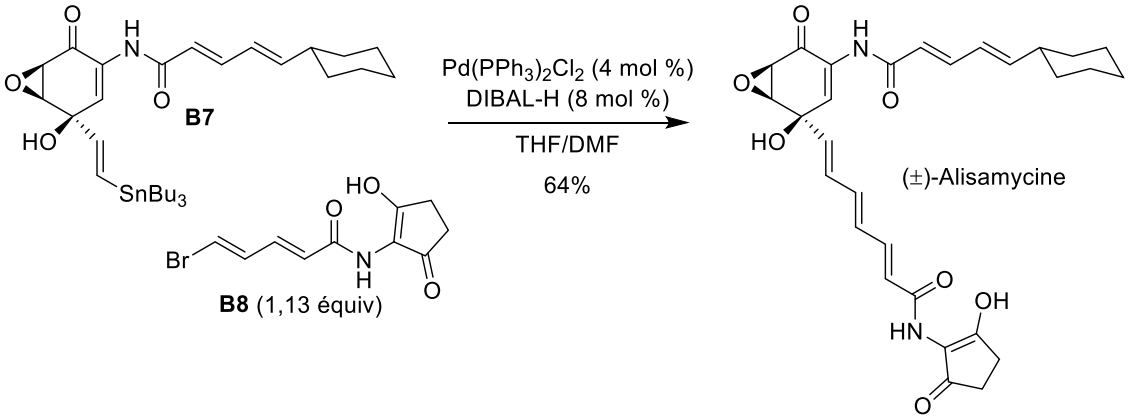


Schéma 5

- *Synthèse de la (+)-fostriécine*

Un autre exemple illustrant les possibilités du couplage de Stille est illustré par la synthèse de la (+)-fostriécine, un inhibiteur sélectif de protéine phosphatase.[12] Dans cette synthèse, le motif triénique (*Z*,*Z*,*E*) de la fostriécine a été formé par un couplage de Stille stéréosélectif entre l'iodure vinylique (*Z*)-**B9** et le diénylstannane (*Z*,*E*)-**B10** conduisant au triène **B11** de configuration (*Z*,*Z*,*E*), précurseur avancé de la fostriécine (Schéma 6).

[10] (a) Franco, C. M. M.; Maurya, R.; Vijayakumar, E. K. S.; Chatterjee, S.; Blumbach, J.; Ganguli, B. N. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1289–1293. (b) Chatterjee, S.; Vijayakumar, E. K. S.; Franco, C. M. M.; Blumbach, J.; Ganguli, B. N.; Fehlhaber, H.-W.; Kogler, H. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1027–1030.
[11] (a) Taylor, R. J. K.; Alcaraz, L.; Kapfer-Eyer, I.; Macdonald, G.; Wei, X.; Lewis, N. *Synthesis* **1998**, 775–790. (b) Macdonald, G.; Alcaraz, L.; Lewis, N. J.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5433–5436.
[12] Shibahara, S.; Fujino, M.; Tashiro, Y.; Okamoto, N.; Esumi, T.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Synthesis* **2009**, 2935–2953.

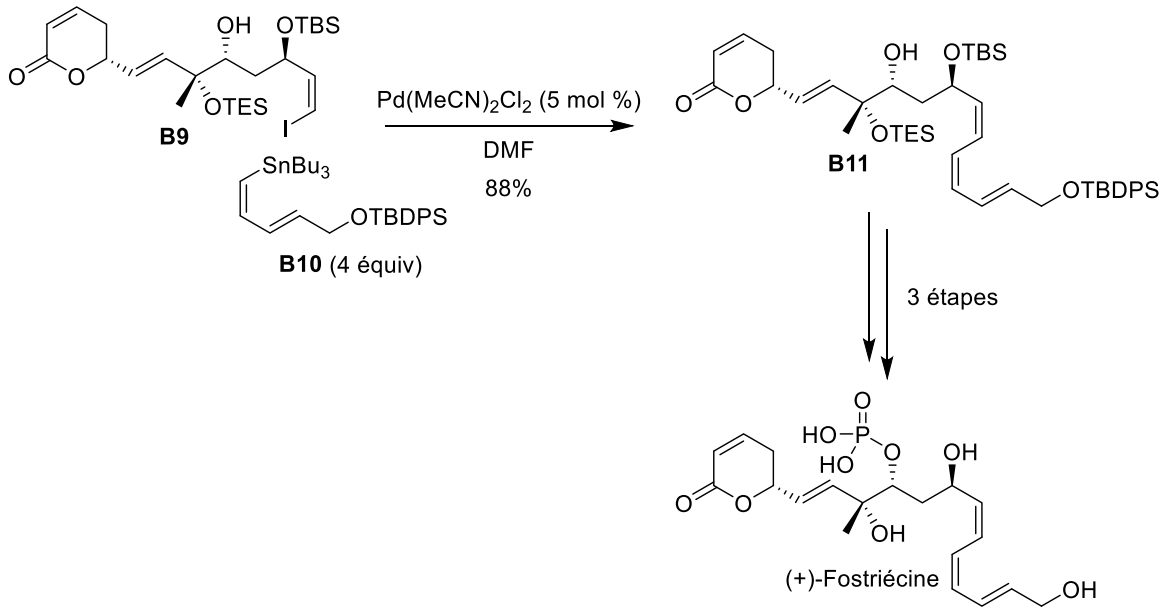


Schéma 6

II.3.3. Couplages intramoléculaires

Le couplage de Stille peut aussi être utilisé de façon intramoléculaire de manière à former des macrocycles. Les synthèses de la rapamycine réalisées par les équipes de Smith[13] et de Nicolaou[14] fournissent deux exemples intéressants de ces couplages de Stille cyclisants pour former des triènes. La rapamycine est un macrolide cytotoxique, isolé de *Streptomyces*, qui possède des activités immunosuppressive et antibiotique.[15]

Nicolaou *et al.*[14] ont réalisé la synthèse totale de la rapamycine en fermant le macrocycle par un double couplage de Stille entre le bis-iodure vinylique **B12** et l'agrafe bis-stannylée **B13**. Après un premier couplage intermoléculaire pour former le composé intermédiaire **B14**, un couplage intramoléculaire a lieu pour réaliser la macrocyclisation. Signalons que ce couplage, qui constitue la dernière étape de la synthèse, a été réalisé en l'absence de groupes protecteurs pour conduire directement à la rapamycine (Schéma 7).[14]

[13] Smith III, A. B.; Condon, S. M.; McCauley, J. A.; Leazer, J. L.; Leahy, J. W.; Maleczka, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5407–5408.
[14] (a) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419–4420. (b) Nicolaou, K. C.; Piscopio, A. D.; Bertinato, P.; Chakraborty, T. K.; Minowa, N.; Koide, K. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 318–333.
[15] (a) Vézina, C.; Kudelski, A.; Sehgal, S. N. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721–726. (b) Swindells, D. C. N.; White, P. S.; Findlay, J. A. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2491–2492.

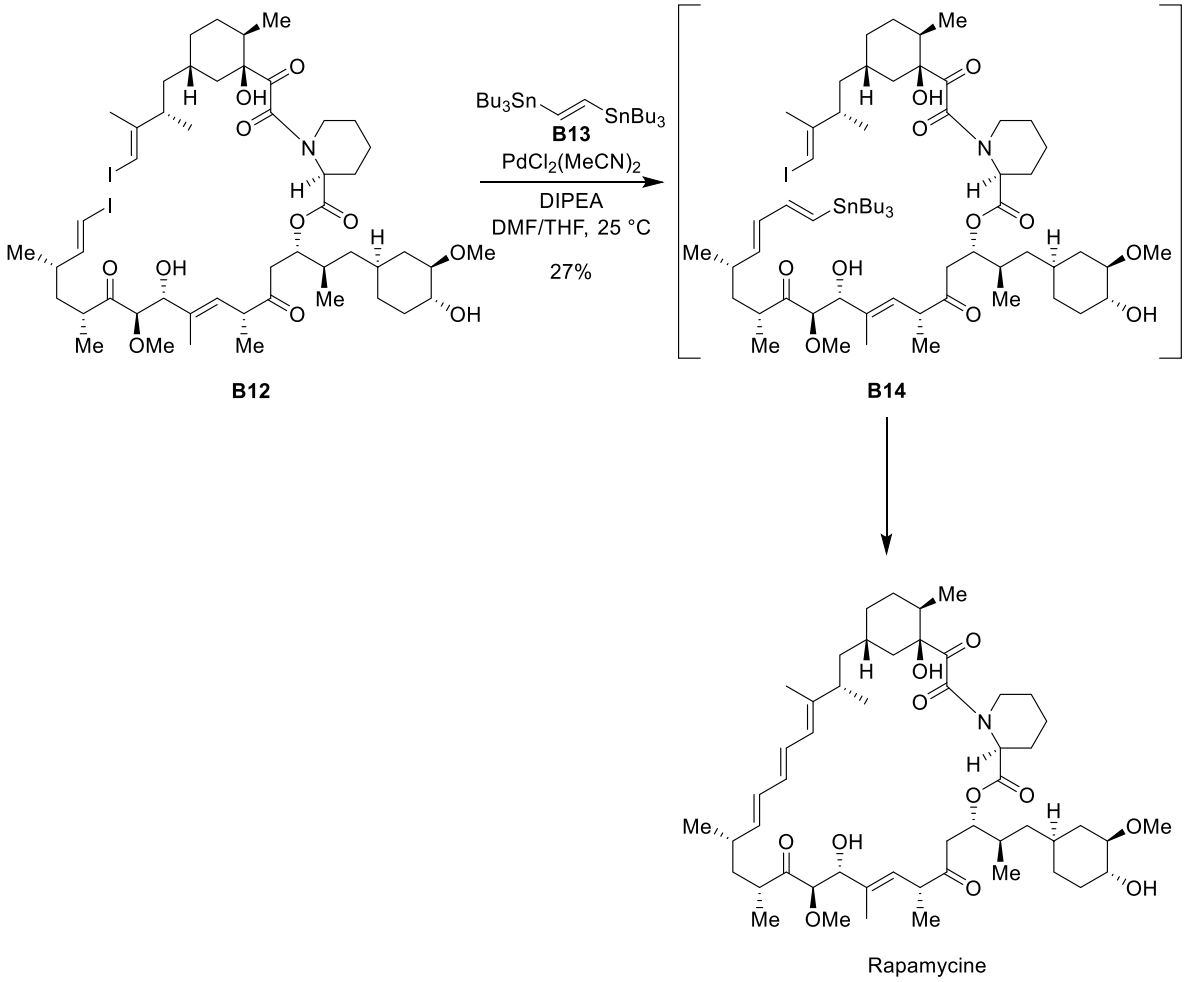


Schéma 7

De leur côté, Smith *et al.*[13] ont utilisé un couplage de Stille intramoléculaire entre le vinylstannane et l'iodure diénique présents dans le composé **B15** pour former le triène de configuration (*E*,*E*,*E*) et conduire, après déprotection, à la rapamycine (Schéma 8).[13]

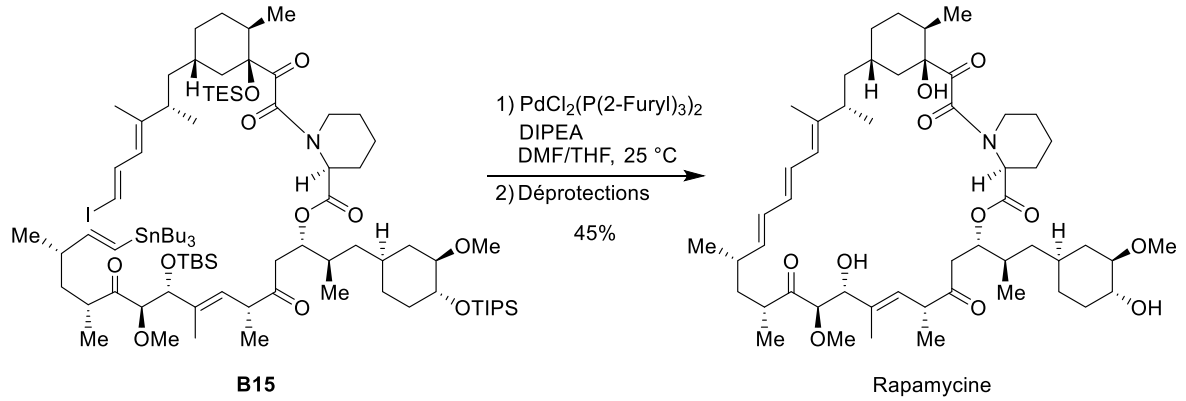


Schéma 8

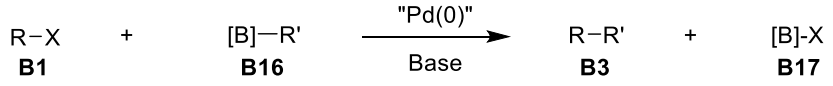
Le couplage de Stille se révèle être une méthode très utilisée pour former des motifs polyéniques. Les conditions utilisées sont généralement très douces et tolèrent un grand nombre

de groupements fonctionnels comme les alcools, les acides carboxyliques, les amines ou encore les cétones. Cependant la nécessité d'utiliser de l'étain (très toxique) et les problèmes de purification liés aux produits secondaires stannylés formés au cours de la réaction limitent l'utilisation du couplage de Stille à l'échelle industrielle.

II.4. Couplage de Suzuki-Miyaura

II.4.1. Présentation du couplage

Le couplage de Suzuki met en jeu un composé **B1** possédant un groupe partant et un dérivé du bore (acide boronique, ester boronique, trifluoroborate de potassium…) **B16**. Cette réaction est catalysée par du palladium(0) en présence d'une base (Schéma 9). Le couplage a lieu généralement entre des atomes de carbone hybridés sp^2 (alcényle, aryle ou hétéroaryle) ou sp^3 (alkyle) et le groupe partant X est soit un halogène (iode, brome et plus rarement chlore), soit un groupement triflate. Un des avantages de ce couplage, par rapport au couplage de Stille, est que les sous-produits borés formés **B17** sont moins toxiques et plus faciles à éliminer que les sous-produits stannylés.



X = I, Br, Cl, OTf
R, R' = alcényle, aryle, hétéroaryle, alkyle
[B] = $B(OH)_2$, $B(OR)_2$, $B(Alkyl)_2$, BF_3K

Schéma 9

Le couplage de Suzuki suit le mécanisme général des couplages au palladium du Schéma 3. Le rôle de la base est de faciliter l'étape de transmétallation en activant l'espèce borée **B16**. Dans le cas où celle-ci est un trifluoroborate de potassium (BF_3K), l'étape de transmétallation est facile et peut s'effectuer sans assistance, mais dans le cas des acides et des esters boroniques, elle nécessite la plupart du temps l'intervention d'une base nucléophile (généralement de type hydroxyde ou alcoolate).

II.4.2. Mécanisme d'activation du bore

Plusieurs mécanismes ont été envisagés pour cette étape de transmétallation assistée par une base et trois voies principales sont généralement considérées (Schéma 10).[16] La présence d'une base nucléophile peut conduire à la quaternarisation du bore sous forme de « ate

[16] Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54–57.

complexe», ce qui augmente la nucléophilicité du groupe R' et permet l'échange avec le complexe de palladium(II) obtenu par addition oxydante du palladium dans la liaison C–X (Voie A). Il est aussi possible que la base réagisse directement avec l'espèce R−Pd−X et vienne se substituer à l'halogène ou au triflate pour conduire à une espèce hydroxy- ou alcoxy-palladium(II) (Voie B). La quaternarisation de l'espèce borée peut alors avoir lieu avec la base liée au palladium et permettre ainsi à la transmétallation de s'effectuer *via* un cycle à quatre chaînons. Enfin, dans certains cas, il a été montré que la base nucléophile pouvait réagir directement sur l'électrophile organique et c'est alors l'espèce R–OR^2 qui réalise l'addition oxydante pour conduire à l'intermédiaire R–Pd–OR^2 (Voie C), la transmétallation ayant alors lieu de la même manière que pour la voie B.

Il a été montré que le mécanisme suivi par la réaction dépend à la fois des substrats, de la base et des conditions employées.[16]

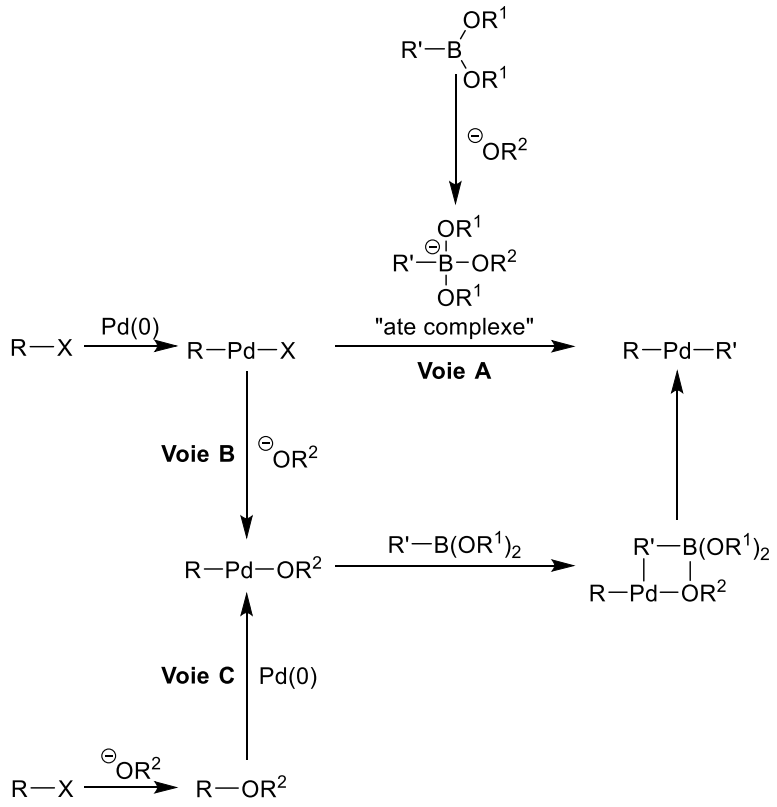


Schéma 10

II.4.3. Couplages intermoléculaires

Les couplages de Suzuki ont été utilisés dans la synthèse de nombreux produits naturels comportant des motifs triéniques.

- *Synthèse de l'apoptolidine*

On peut citer la synthèse de l'apoptolidine[17] par Nicolaou *et al.*[18] dans laquelle le motif triénique substitué présent dans **B20** est formé par un couplage de Suzuki entre l'acide boronique vinylique **B18** et le bromure diénique **B19** catalysé par du $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5 mol %), en présence d'acétate de sodium (5 équiv) dans le méthanol. L'alcyne silylé **B20** a été converti en vinylstannane **B21** qui est l'un des fragments avancés de cette synthèse convergente de l'apoptolidine (Schéma 11).[18]

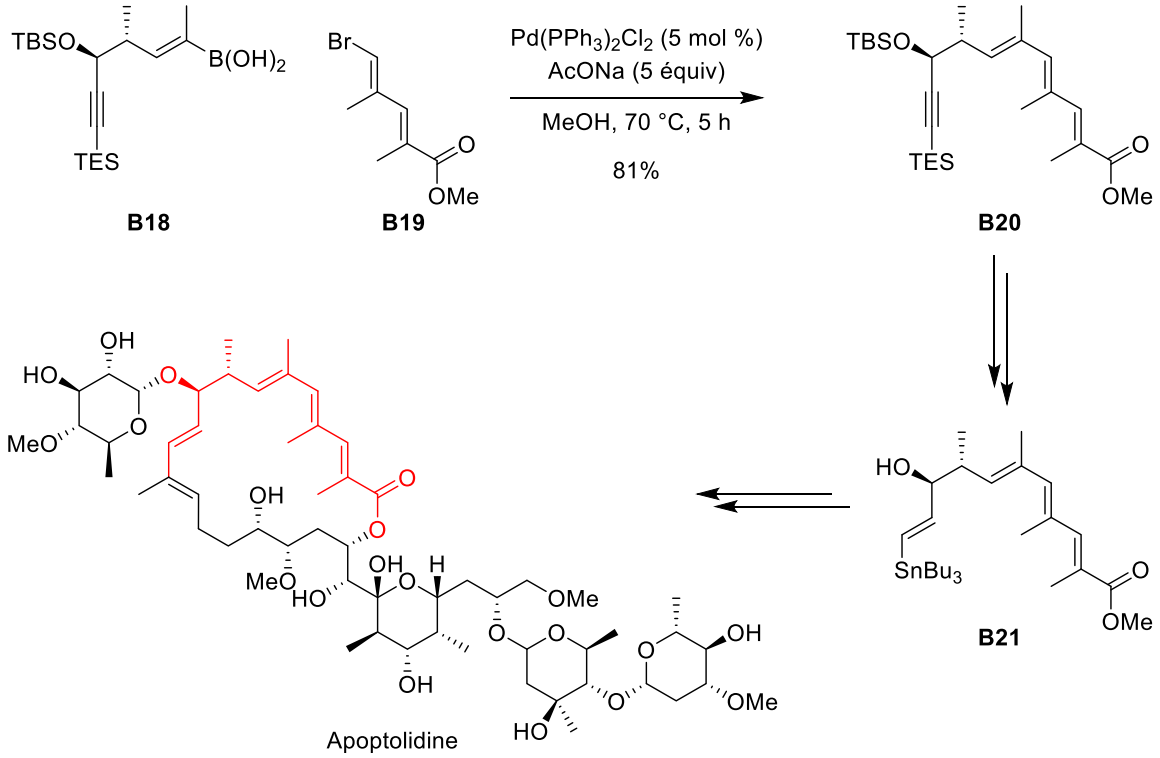


Schéma 11

- *Approche synthétique du kijanolide*

Un autre exemple de l'utilisation du couplage de Suzuki pour former des triènes a été réalisé par Roush *et al.*[19] dans leur approche synthétique du kijanolide. Le kijanolide est le fragment aglycone de la kijanimicine, une molécule naturelle ayant montré d'intéressantes

[17] Woo Kim, J.; Adachi, H.; Shin-Ya, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 628–630.
[18] (a) Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Fylaktakidou, K. C.; Mitchell, H. J.; Wei, H.-X.; Weyershausen, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3849–3854. (b) Nicolaou, K. C.; Fylaktakidou, K. C.; Monenschein, H.; Li, Y.; Weyershausen, B.; Mitchell, H. J.; Wei, H.; Guntupalli, P.; Hepworth, D.; Sugita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15433–15442. (c) Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Sugita, K.; Monenschein, H.; Guntupalli, P.; Mitchell, H. J.; Fylaktakidou, K. C.; Vourloumis, D.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15443–15454.
[19] (a) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2268–2278. (b) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151–2161. (c) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2162–2172.

propriétés antibiotiques.[20] Un couplage de Suzuki a été réalisé entre l'acide boronique **B22** (1,5 équiv) et la dibromooléfine **B23** en présence de $Pd(PPh_3)_4$ (30 mol %) et d'une solution aqueuse d'hydroxyde de thallium pour obtenir le triène **B24** de configuration (*E*,*E*,*Z*) avec un rendement de 86%. La sélectivité du couplage qui n'a lieu qu'avec un seul des deux atomes de brome a été expliquée par la différence de vitesse de réaction entre les bromures vinyliques de configuration (*E*) et (*Z*), ceux de configuration (*E*) étant beaucoup plus réactifs.[21] Après protection de l'alcool libre de **B24**, une réaction de Diels-Alder intramoléculaire a permis d'obtenir le composé bicyclique **B25** correspondant au fragment octahydronaphtalène du kijanolide (Schéma 12).

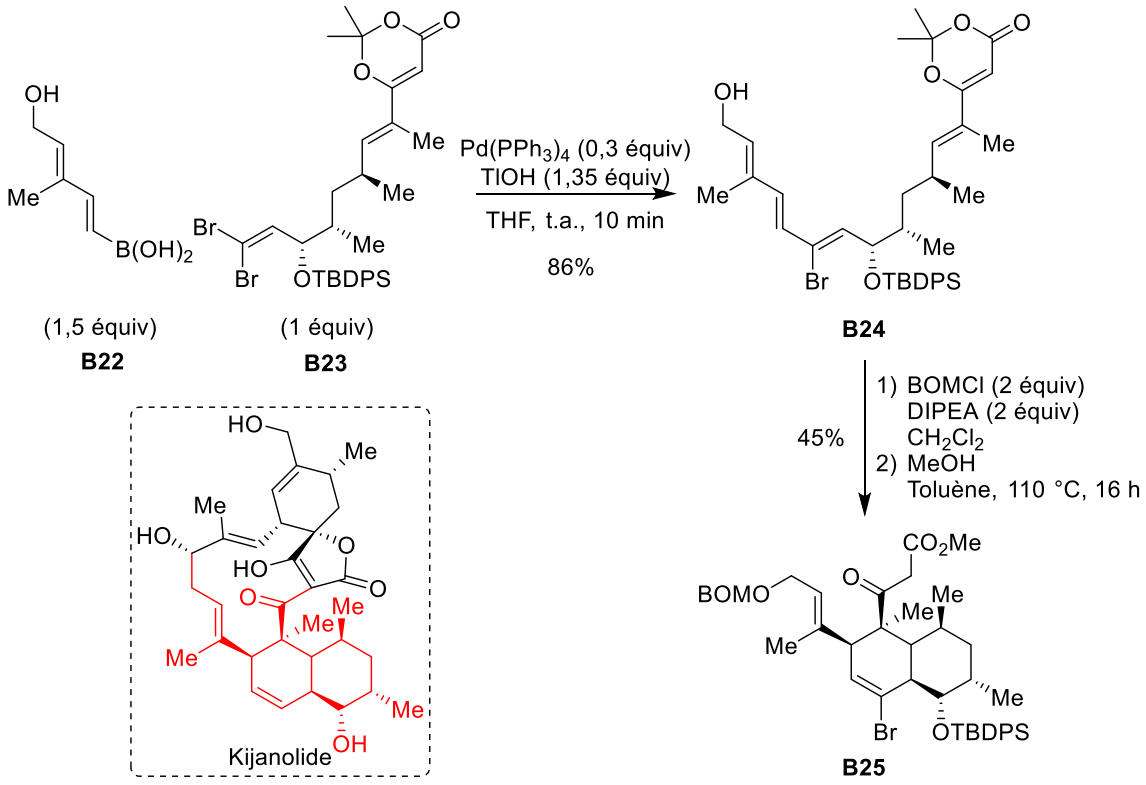


Schéma 12

- *Synthèse du leucotriène B4*

Le leucotriène B4 est un métabolite de la famille des eicosanoïdes qui jouent un rôle dans la médiation des inflammations, des allergies et de l'asthme et qui suscitent un fort intérêt

[20] (a) Mallams, A. K.; Puar, M. S.; Rossman, R. R.; McPhail, A. T.; Macfarlane, R. D.; Stephens, R. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1497–1534. (b) Waitz, J. A.; Horan, A. C.; Kalyanpur, M.; Lee, B. K.; Loebenberg, D.; Marquez, J. A.; Miller, G.; Patel, M. G. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1101–1106.
[21] (a) Rossi, R.; Carpita, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2529–2532. (b) Roush, W. R.; Moriarty, K. J.; Brown, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6509–6512.

synthétique de la part des chimistes.[22] En 1990, l'équipe de Sato a proposé une synthèse du leucotriène B4 faisant intervenir, comme étape-clé, un couplage de Suzuki entre les fragments avancés **B27** et **B28** comportant respectivement un diényl-siamylborane et un iodure vinylique. Le bis(siamyl)borane **B27** a été préparé *in situ* par hydroboration de l'ényne **B26** correspondant. La déprotection des deux alcools du triène **B29**, obtenu après couplage, a permis d'isoler le leucotriène B4 (Schéma 13).[23]

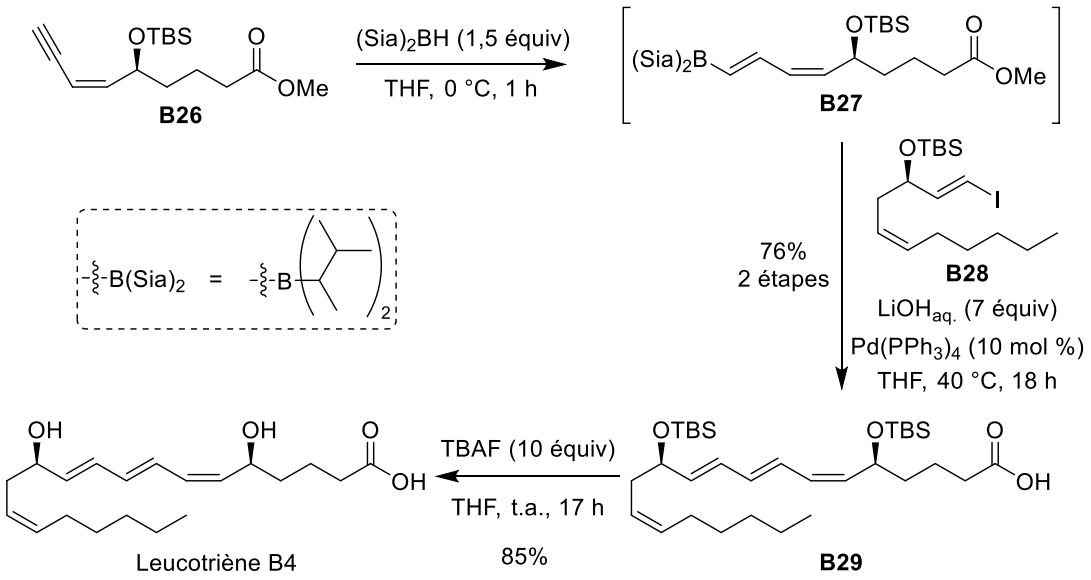


Schéma 13

II.4.4. Couplage intramoléculaire

- *Synthèse de l'oximidine II*

Dans leur synthèse formelle de l'oximidine II, Molander *et al.* ont employé un couplage de Suzuki intramoléculaire.[24] L'oximidine II est une macrolactone isolée de la bactérie *Pseudomonas sp.* Q52002 qui a montré une activité cytotoxique vis-à-vis des cellules oncogènes modifiées *ras* et *src* à des concentrations nanomolaires.[25] Dans cette synthèse, le composé **B30** comportant à la fois un bromure diénique de configuration (*Z,Z*) et un trifluoroborate de potassium vinylique de configuration (*E*) a été traité dans les conditions de Suzuki [$Pd(PPh_3)_4$ (10 mol %), Cs_2CO_3 (5 équiv), THF/H_2O (10/1), reflux, 20 h], dans un milieu dilué à 1 mM pour conduire au composé cyclisé **B31** possédant un motif triénique de

[22] Nicolaou, K. C.; Ramphal, J. Y.; Petasis, N. A.; Serhan, C. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1100–1116.
[23] Kobayashi, Y.; Shimazaki, T.; Taguchi, H.; Sato, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5324–5335.
[24] Molander, G. A.; Dehmel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10313–10318.
[25] Kim, J. W.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 153–155.

configuration (*Z*,*Z*,*E*). Après quelques transformations fonctionnelles, le composé **B32**, précurseur connu de l'oximidine II,[26] a été obtenu (Schéma 14).

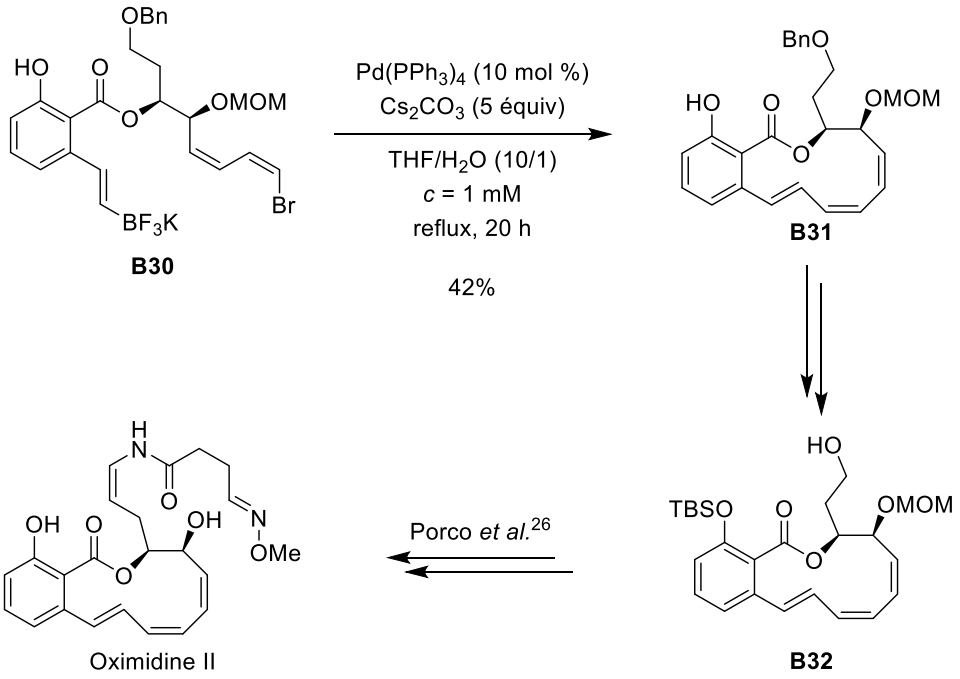


Schéma 14

II.5. Couplage de Negishi

II.5.1. Présentation du couplage

Le couplage de Negishi, catalysé par du palladium(0), se fait entre un dérivé organométallique **B2** tel qu'un organozincique, un organoaluminique ou un organozirconocène et un composé de type **B1** (Schéma 15).[27] Les couplages ont lieu entre des atomes de carbone hybridés sp^3, sp^2 ou sp ; le groupe partant X du composé **B1** est généralement un halogène (iode, brome et plus rarement chlore) mais des triflates ou des phosphonates peuvent être également utilisés comme groupe partant. On peut noter qu'étant donné l'instabilité des composés organométalliques mis en jeu dans ces couplages, ils ne sont la plupart du temps pas isolés et sont donc généralement préparés *in situ*.

[26] Wang, X.; Porco, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6040–6041.

[27] Pour une revue voir : (a) Negishi, E.; Hu, Q.; Huang, Z.; Qian, M.; Wang, G. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 71–87. Utilisation d'organoaluminiques : (b) Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729–6731. Utilisation d'organozinciques : (c) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683–684. (d) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823. (e) King, A. O.; Negishi, E.; Villani, F. J.; Silveira, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358–360. Utilisation d'organozirconiens : (f) Okukado, N.; Van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1027–1030.

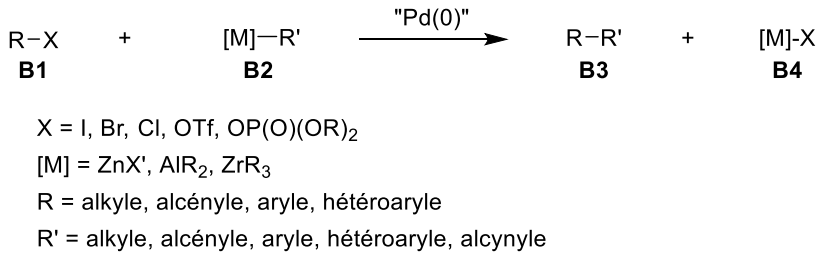


Schéma 15

Le couplage de Negishi suit le mécanisme général des couplages au palladium du Schéma 3.

II.5.2. Couplages intermoléculaires

- *Synthèse de la scyphostatine (organozincique)*

Un couplage de Negishi a été utilisé par l'équipe de Pettus pour réaliser la synthèse d'un analogue de la scyphostatine, qui est un inhibiteur de la N-SMase, une enzyme dont la régulation pourrait permettre de traiter certaines inflammations et certaines maladies auto-immunes.[28] Lorsque l'iodure diénique **B33** a été traité par 1,2 équivalent du vinylzincique **B35** (préparé *in situ* à partir de l'iodure vinylique **B34** correspondant) en présence de $Pd(PPh_3)_4$ (6 mol %) dans le THF, le triène **B36**, comportant une chaîne aliphatique analogue à celle de la scyphostatine, a été isolé. Ce triène **B36** a été transformé en **B37**, analogue simplifié de la scyphostatine (Schéma 16).[29]

[28] Tanaka, M.; Nara, F.; Suzuki-Konagai, K.; Hosoya, T.; Ogita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7871–7872.
[29] Cha, J. Y.; Burnett, G. L.; Huang, Y.; Davidson, J. B.; Pettus, T. R. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1361–1371.

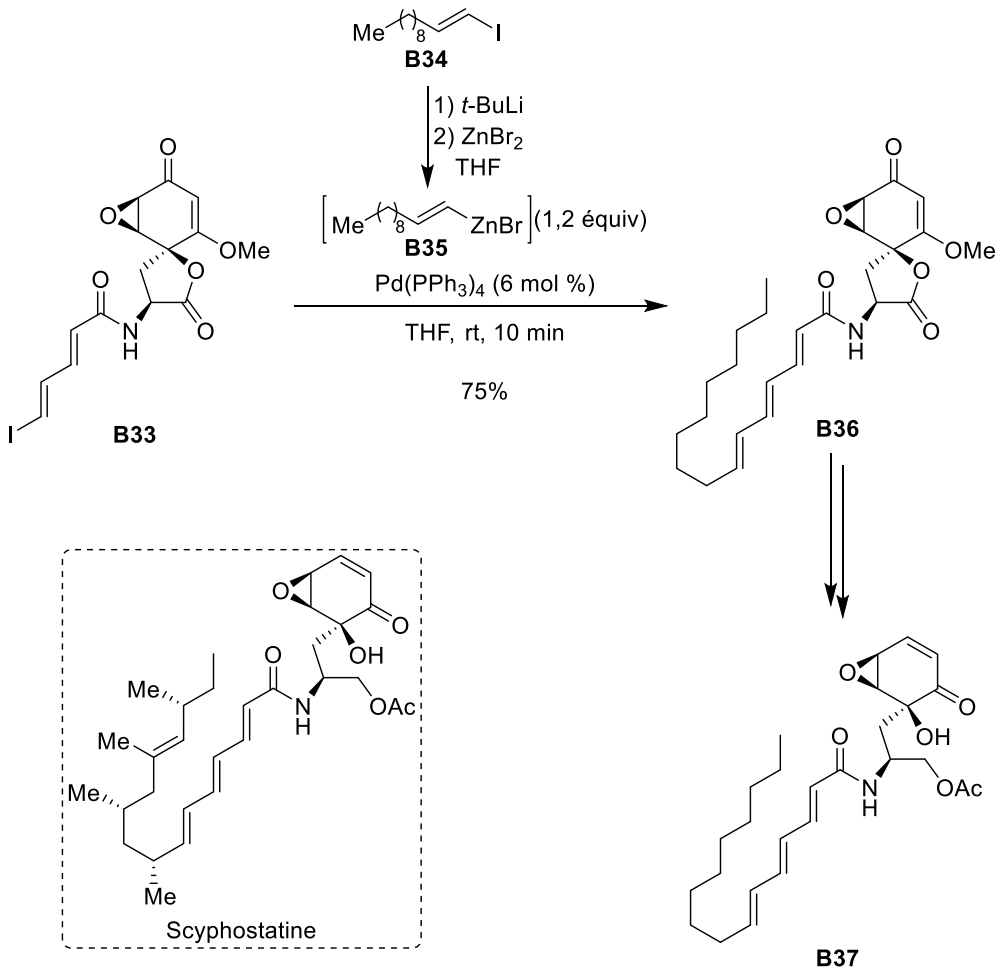


Schéma 16

- *Synthèse d'un fragment de l'amphotéricine B (organozirconocène)*

Lors de la synthèse du fragment C21-C37 de l'amphotéricine B,[6] Negishi *et al.* ont utilisé, en début de synthèse, un couplage de Negishi entre l'organozirconocène, provenant de l'hydrozirconation de l'ényne **B38** par le réactif de Schwartz Cp_2ZrHCl (préparé *in situ*),[30] et le bromure vinylique **B39** en présence du complexe de palladium PEPPSI™-iPr (1 mol %). Le triène acétylénique **B40** a été isolé avec un rendement de 82% et il a été transformé en l'hexaène **B41** qui comporte six des sept doubles liaisons du fragment polyénique C20-C33 de l'amphotéricine B (Schéma 17).[31]

[30] Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675–3678.
[31] Wang, G.; Xu, S.; Hu, Q.; Zeng, F.; Negishi, E. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12938–12942.

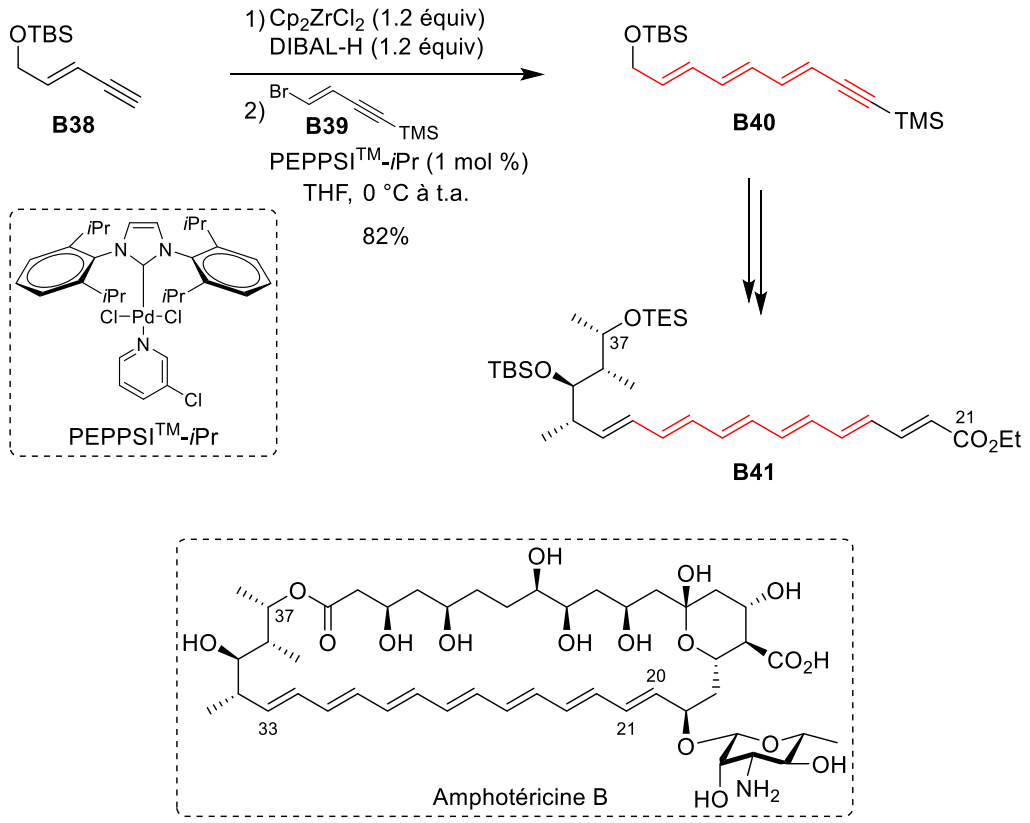


Schéma 17

II.6. Couplage de Hiyama

II.6.1. Présentation du couplage

Le couplage de Hiyama a lieu entre un dérivé organosilylé **B42** et un composé possédant un groupe partant **B1** ; il est catalysé par du palladium(0) (Schéma 18).[32] Le couplage se fait entre des atomes de carbone hybridés sp^3, sp^2 ou sp ; le groupe partant X de **B1** est un halogène (iode ou brome) ou un triflate. Ce type de couplage présente un certain nombre d'avantages par rapport aux autres couplages comme d'une part la faible toxicité des sous-produits silylés **B43**, et d'autre part la grande stabilité de la plupart des composés **B42** qui peuvent être purifiés et stockés aisément, contrairement aux acides boroniques impliqués dans le couplage de Suzuki ou aux organométalliques impliqués dans le couplage de Negishi. L'inconvénient majeur de ce type de couplage est la faible polarisation de la liaison C–Si et les produits silylés sont donc peu réactifs lors de l'étape d'échange Si/Pd. Il est donc nécessaire d'activer le silicium pour réaliser le couplage de Hiyama.

[32] (a) Yoshida, J.; Tamao, K.; Yamamoto, H.; Kakui, T.; Uchida, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1982**, *1*, 542–549. (b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918–920.

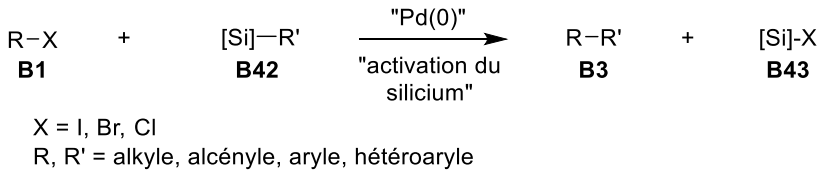


Schéma 18

Le couplage de Hiyama suit le mécanisme classique de couplage au palladium du Schéma 3. L'étape-clé du couplage est la transmétallation qui n'est possible qu'avec une espèce de silicium activée.

II.6.2. Méthodes d'activation du silicium

Plusieurs méthodes ont été décrites pour activer le silicium. La méthode la plus couramment utilisée est l'activation par des ions fluorure de diméthylbenzylsilanes (BDMS) (activation du silicium sous forme d'un « ate complexe »[33]) (Schéma 19, éq 1) ou d'organosilanols préparés au préalable[34] (Schéma 19, éq 2) ou obtenus *in situ* à partir d'organosilétanes[35] (Schéma 19, éq 3). Il est aussi possible d'éviter l'utilisation d'ions fluorures et d'activer le silicium sous forme de silanolate par déprotonation d'un silanol[36] (Schéma 19, éq 4).

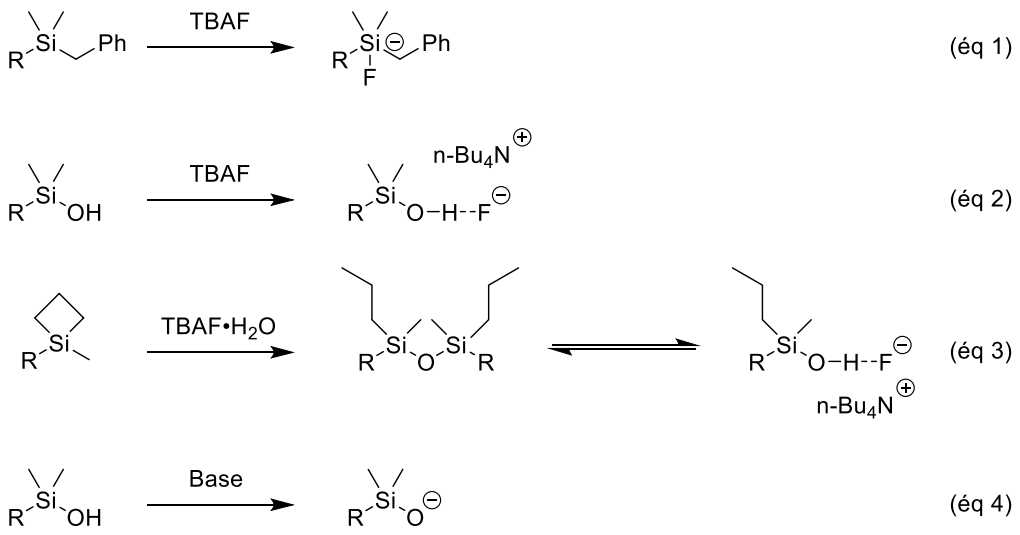


Schéma 19

[33] Denmark, S. E.; Tymonko, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8004–8005.
[34] (a) Denmark, S. E.; Wehrli, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 565–568. (b) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3771–3774.
[35] (a) Denmark, S. E.; Choi, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5821–5822. (b) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835–846.
[36] (a) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6439–6440. (b) Denmark, S. E.; Tymonko, S. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9151–9154.

II.6.3. Couplage intermoléculaire

- *Synthèse de la fostriécine*

L'équipe de Trost a utilisé un couplage de Hiyama pour former la partie triénique de la fostriécine. Le vinylsilane **B44** a été mis en réaction avec l'iodure diénique **B45** en présence de $Pd_2(dba)_3{\cdot}CHCl_3$ (5 mol %) et de fluorure de tétrabutylamonium (TBAF) (4 équiv) pour conduire à la déphosphofostriécine **B46** avec un rendement de 54%.[37] Avec la synthèse de **B46** l'équipe de Trost a réalisé une synthèse formelle de la fostriécine puisque Boger *et al.* avaient montré que **B46** était un précurseur de la fostriécine[38] (Schéma 20).

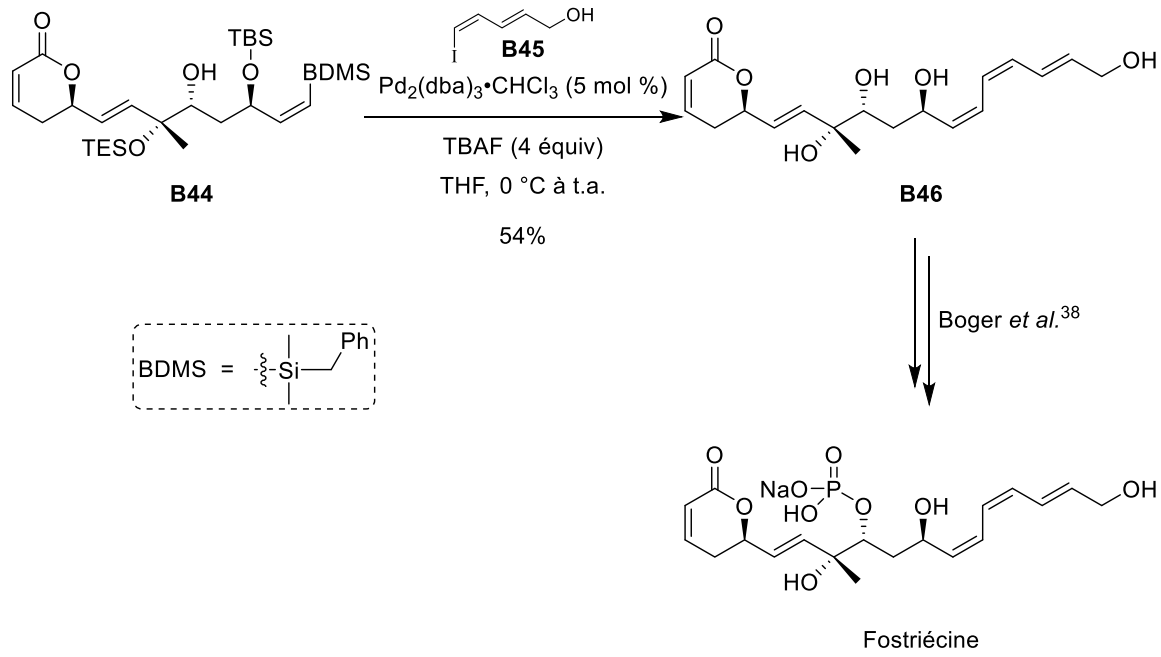


Schéma 20

II.7. Couplage de Heck

II.7.1. Présentation du couplage

Le couplage de Heck a lieu entre un dérivé électrophile de type **B1** et un alcène **B47**. Ce couplage est catalysé par du palladium(0) et a lieu en présence d'une base (Schéma 21).[39] La particularité de ce couplage réside dans le fait que la double liaison de **B47** n'a pas besoin d'être fonctionnalisée par un hétéroatome (métal, bore, silicium…), ce qui est intéressant en termes d'économie d'atomes. Un inconvénient à signaler concerne l'utilisation de composés **B47** dans

[37] Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Papillon, J. P. N.; Harrington, P. E.; Shin, S.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666–3667.
[38] Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Zhong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4161–4167.
[39] Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345–390.

lesquels R^1 = H ou R^2 = H et pour lesquels des problèmes de régiosélectivité sont à craindre lors du couplage puisqu'il peut avoir lieu avec l'un ou l'autre atome de carbone de la double liaison.

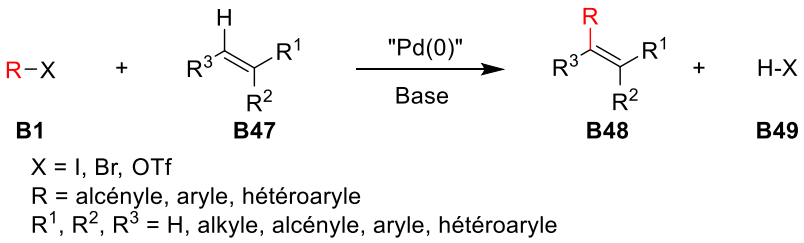


Schéma 21

II.7.2. Mécanisme

Le mécanisme du couplage de Heck diffère de celui des autres couplages catalysés par du palladium puisque le composé **B47** ne comporte pas d'hétéroatome pouvant réaliser la transmétallation avec le palladium. Le couplage de Heck commence par l'addition oxydante du palladium(0) dans la liaison C–X. L'espèce de palladium(II) ainsi engendrée va alors réaliser une *syn*-addition sur la double liaison de l'oléfine pour conduire à un intermédiaire de type alkyl-palladium. Après rotation autour de la liaison C-C pour placer un hydrogène et le complexe de palladium en conformation *syn*, une *syn*-β-déhydropalladation prend place pour former le produit diénique conjugué. Une élimination réductrice de HX, généralement assistée par une base, régénère le palladium(0) (Schéma 22).[39]

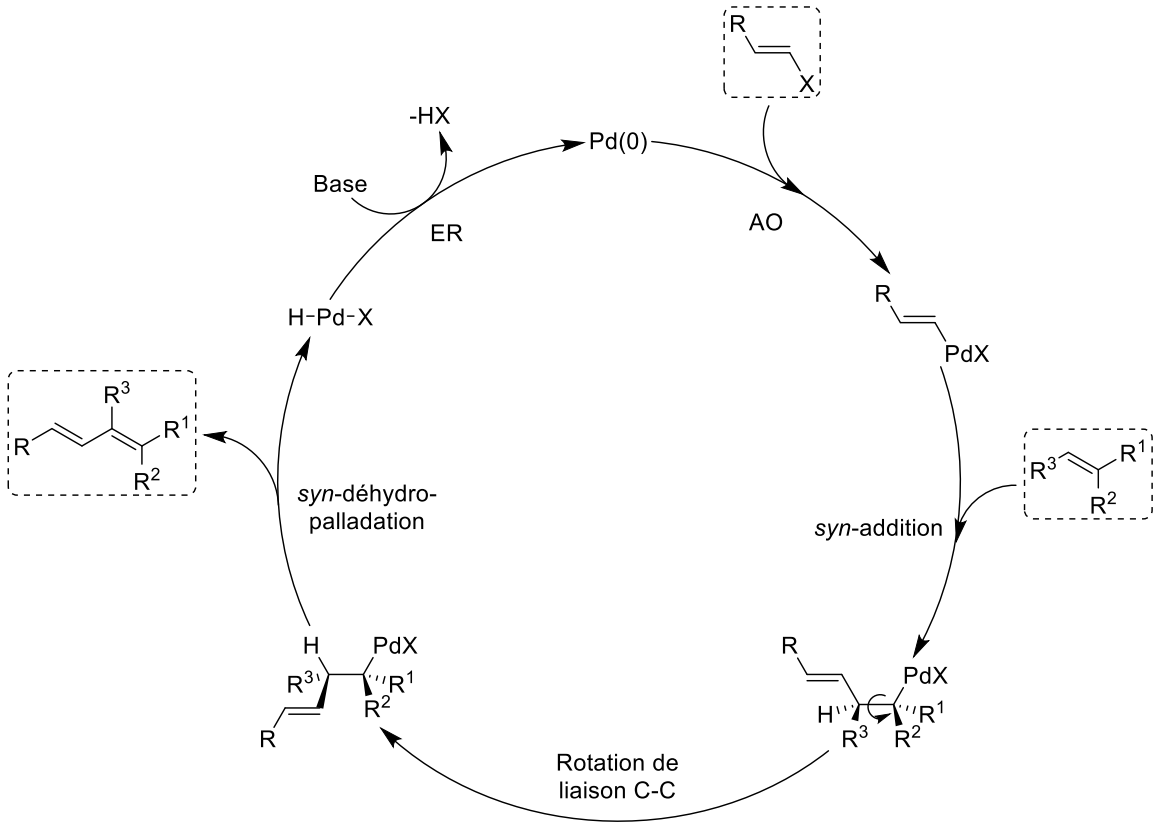


Schéma 22

II.7.3. Couplage intermoléculaire

- *Approche synthétique de la spinosyde A*

Un couplage de Heck a été utilisé par Liu *et al.* pour former le motif triénique d'un précurseur de la spinosyne A, un macrolide issu de *Saccharopolyspora spinosa* possédant des propriétés insecticides.[40] Lorsque l'iodure vinylique **B50** a été mis en réaction avec l'ester diénique conjugué **B51** dans les conditions de Heck [$Pd(OAc)_2$, K_2CO_3, TBACl, DMF, 60 °C], le triène conjugué **B52** a été obtenu avec un rendement de 68% et une sélectivité *E*/*Z* de 6/1 pour la double liaison en position C4.[41] Le composé **B52** est un précurseur biomimétique de la spinosyne A (Schéma 23).

[40] Kirst, H. A.; Michel, K. H.; Martin, J. W.; Creemer, L. C.; Chio, E. H.; Yao, R. C.; Nakatsukasa, W. M.; Boeck, L. D.; Occolowitz, J. L.; Paschal, J. W.; Deeter, J. B.; Jones, N. D.; Thompson, G. D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4839–4842.
[41] Kim, H. J.; Pongdee, R.; Wu, Q.; Hong, L.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14582–14584.

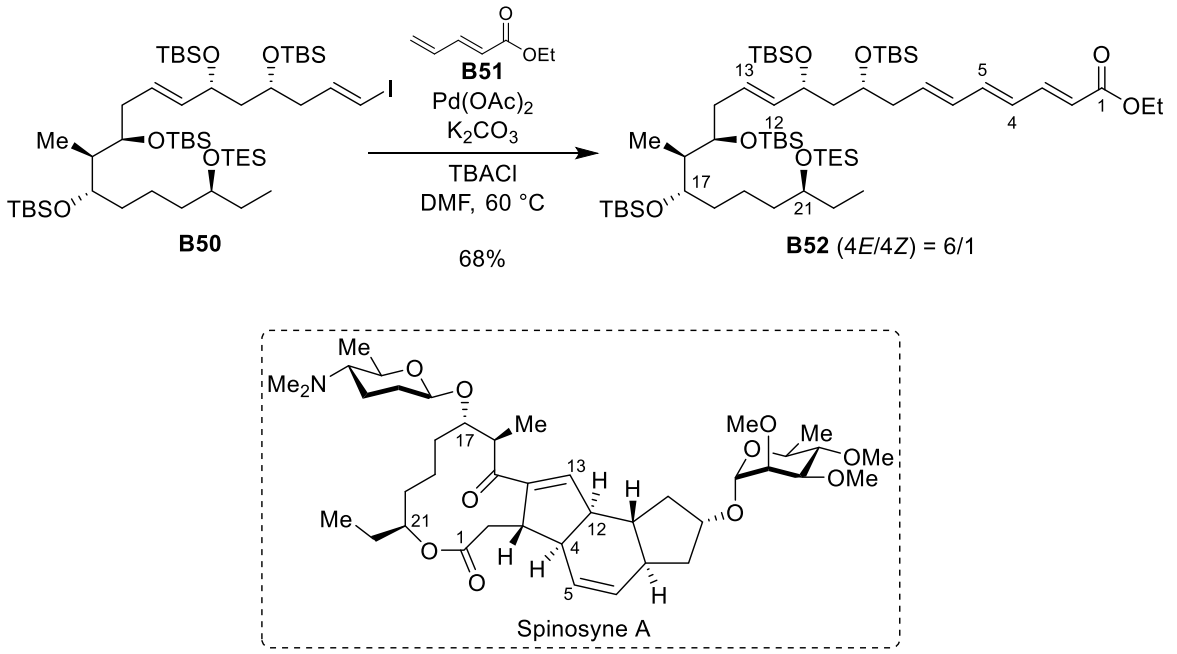


Schéma 23

Les couplages présentés jusqu'à maintenant avaient tous en commun d'être catalysés par du palladium. L'excellente réactivité de ce métal en fait en effet un catalyseur de choix pour les réactions de couplage. Cependant l'utilisation du palladium est limitée par son coût, sa rareté et sa toxicité. Les chimistes organiciens ont donc essayé de remplacer le palladium par d'autres métaux pour réaliser des réactions de couplage, et obtenir en particulier des diènes conjugués.

III. Couplages catalysés par d'autres métaux de transition

III.1. Catalyse par du cuivre

III.1.1. Couplage de Liebeskind

III.1.1.1. Présentation du couplage

Le couplage de Liebeskind est une méthode de couplage permettant de former des polyènes conjugués **B55** par réaction d'un iodure vinylique **B53** avec un vinylstannane **B54** en présence de thiophènecarboxylate de cuivre (CuTC). Ce couplage s'effectue généralement dans la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) (Schéma 24).[42]

[42] Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748–2749.

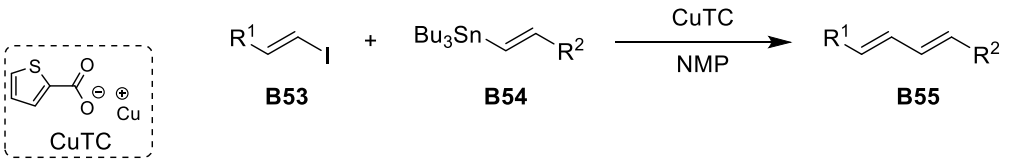


Schéma 24

III.1.1.2. Mécanisme

Pour expliquer la formation du produit de couplage, deux mécanismes possibles ont été proposés, l'ordre des deux premières étapes n'ayant pas été établi. Dans le premier mécanisme envisagé, la réaction commence par l'addition oxydante du thiophènecarboxylate de cuivre dans la liaison C-I de **B53** pour former l'espèce de Cu(III) **I-1**. Une étape de transmétallation a lieu entre le stannane **B54** et **I-1** pour conduire à l'iodure de bis-vinyl-Cu(III) **I-2** et à la précipitation du thiophènecarboxylate de tributylstannane et une étape d'élimination réductrice conduit au diène conjugué **B55**.

Dans l'autre mécanisme proposé, l'ordre des deux premières étapes est inversé : la première étape est la transmétallation du vinylstannane **B54** par le cuivre pour conduire au vinylcuivre(I) **I-3**. L'addition oxydante **d'I-3** dans la liaison C–I de l'iodure vinylique **B53** conduit alors à l'intermédiaire commun **I-2** qui subit une élimination réductrice.

Il est important de noter que quel que soit le mécanisme retenu, la réaction n'est pas catalytique puisque le CuTC n'est pas régénéré au cours du processus. Par conséquent, lorsqu'un couplage de Liebeskind est réalisé, le cuivre est toujours utilisé en quantité sur-stœchiométrique (Schéma 25).[42]

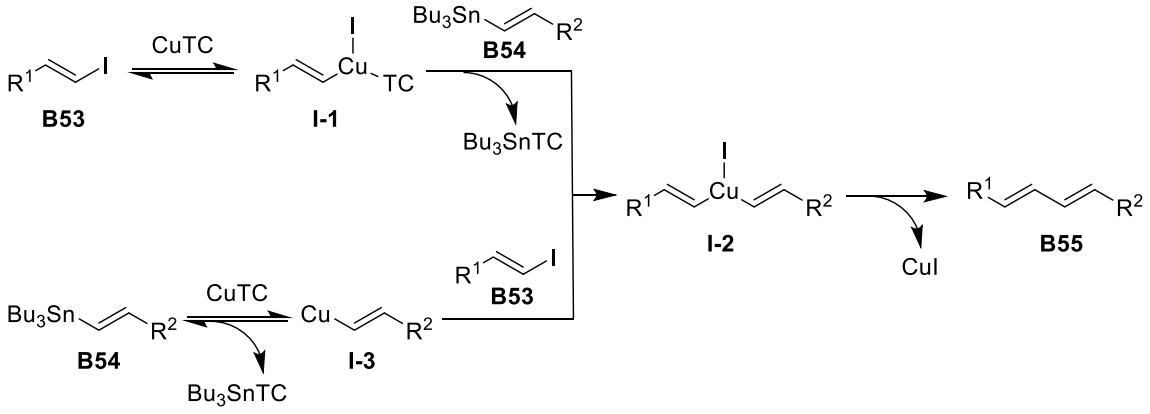


Schéma 25

III.1.1.3. Couplage intermoléculaire

- *Synthèse de l'hirsutellone B*

Nicolaou *et al.*[43] ont utilisé un couplage de Liebeskind dans leur synthèse totale de l'hirsutellone B, un antibactérien actif contre *Mycobacterium tuberculosis*.[44] Lorsque l'iodure vinylique **B56** est mis en réaction avec le diénylstannane **B57** (2 équiv), en présence de trois équivalents de CuTC, le triène **B58** a été isolé avec un rendement de 70%. Il faut noter que la sélectivité de la réaction n'est pas totale et un mélange 5/1 des isomères (*Z*,*E*,*E*) et (*E*,*E*,*E*) a été obtenu. Le triène **B58** est un précurseur de l'hirsutellone B, car une séquence ouverture d'époxyde/réaction de Diels-Alder intramoléculaire permet d'obtenir le motif tricyclique de cette molécule (Schéma 26).[43]

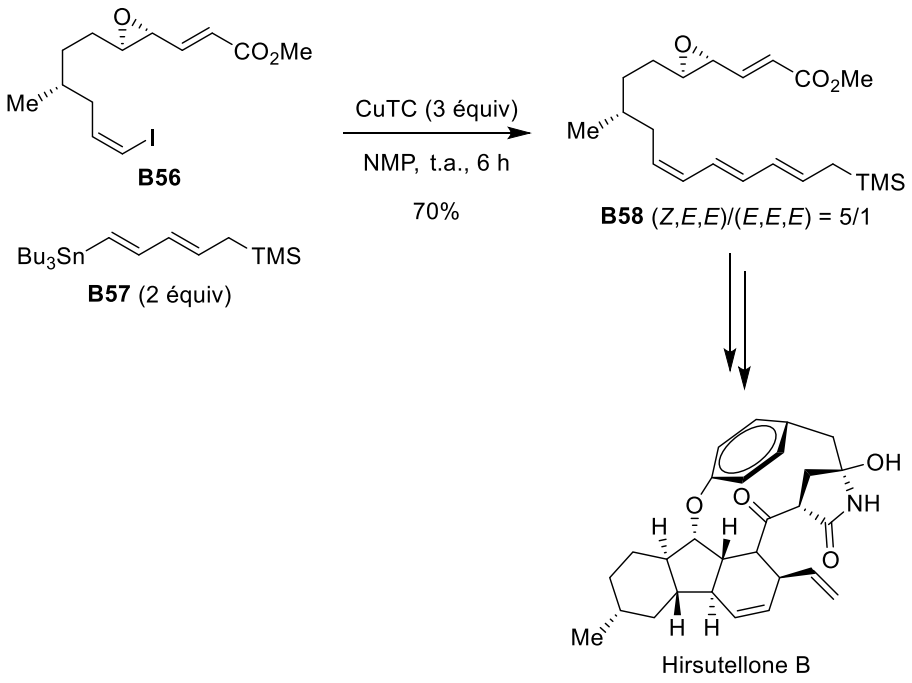


Schéma 26

- *Synthèse du composé PM050489*

Un autre couplage de Liebeskind a été utilisé en fin de synthèse lors de la préparation du PM050489 par l'équipe de C. Cuevas.[45] La réaction de l'iodure diénique **B59** (1,2 équiv) avec le vinylstannane **B60** en présence de CuTC (1,5 équiv) dans la NMP à 0 °C, pendant

[43] Nicolaou, K. C.; Sarlah, D.; Wu, T. R.; Zhan, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6870–6874.
[44] Isaka, M.; Rugseree, N.; Maithip, P.; Kongsaeree, P.; Prabpai, S.; Thebtaranonth, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5577–5583.
[45] Martín, M. J.; Coello, L.; Fernández, R.; Reyes, F.; Rodríguez, A.; Murcia, C.; Garranzo, M.; Mateo, C.; Sánchez-Sancho, F.; Bueno, S.; de Eguilior, C.; Francesch, A.; Munt, S.; Cuevas, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10164–10171.

45 min, a permis l'obtention du triène **B61** de configuration (*Z*,*Z*,*E*) avec un rendement de 66%. On peut noter que ce couplage est chimiosélectif des iodures vinyliques puisque seul l'iodure vinylique semble réagir lorsqu'un chlorure vinylique est présent comme dans le cas **B60**. Les auteurs ne rapportent pas la formation du produit d'homocouplage de **B60** (Schéma 27).[45]

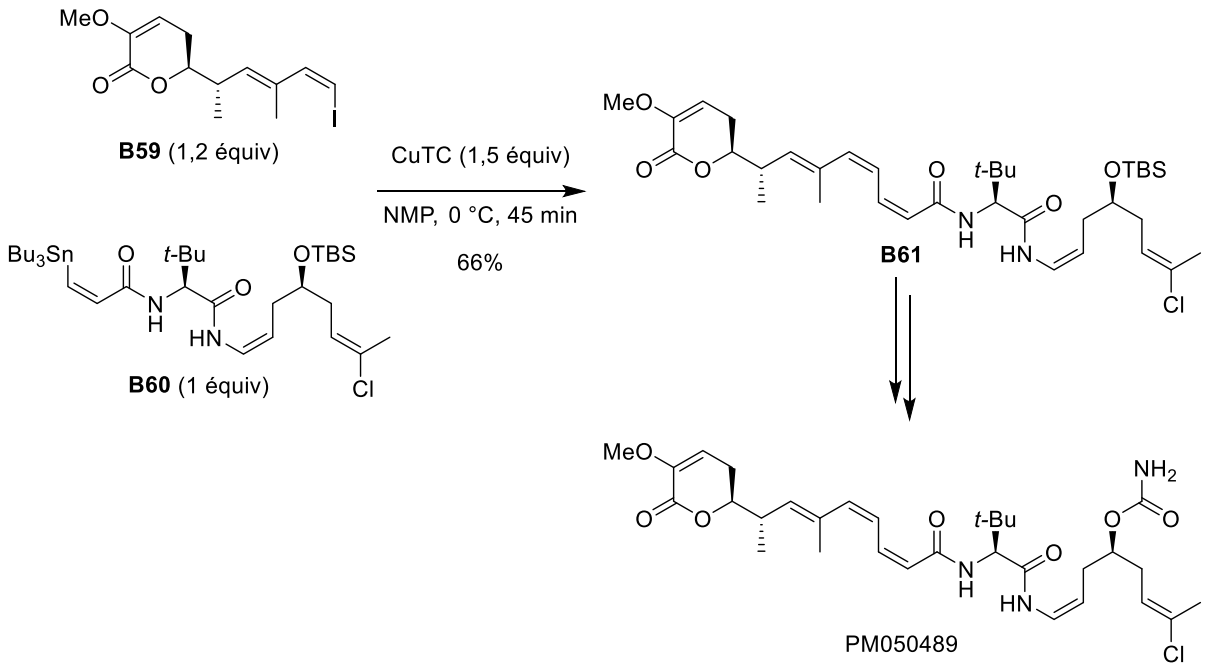


Schéma 27

III.1.2. Couplage réducteur d'ényne intramoléculaire

- *Synthèse de l'oxymidine II*

Une formation intéressante de triènes par un couplage catalysé au cuivre a été présentée par Georg *et al.* au cours de la synthèse de l'oxymidine II.[46] Lorsque le composé **B62** a été traité dans les conditions de Castro-Stephens[47] [CuI (33 mol %), PPh_3 (1 équiv), K_2CO_3 (1,45 équiv), HCO_2Na (3,2 équiv), DMF, 120 °C, 2 h], le triène **B63**, précurseur de l'oximidine II,[26] a été obtenu avec 67% de rendement. La formation de ce triène peut s'expliquer par la formation du 1,5-dién-3-yne **I-4** (produit de couplage de Castro-Stephens)[47] dont la triple liaison a été activée par le cuivre. Cet atome de cuivre est ligandé par un ion formiate et après décarbonylation, l'hydure de cuivre **I-5** est obtenu. Une hydrométallation conduit au vinylcuivre **I-6** qui après hydrolyse fournit le composé **B63** avec un rendement de 67%.

[46] Schneider, C. M.; Khownium, K.; Li, W.; Spletstoser, J. T.; Haack, T.; Georg, G. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7855–7857.
[47] (a) Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163. (b) Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313–3315.

Le bilan de cette réaction est donc un couplage ène-yne intramoléculaire suivi de la réduction partielle de la triple liaison par un hydrure de cuivre formé *in situ* (Schéma 28).

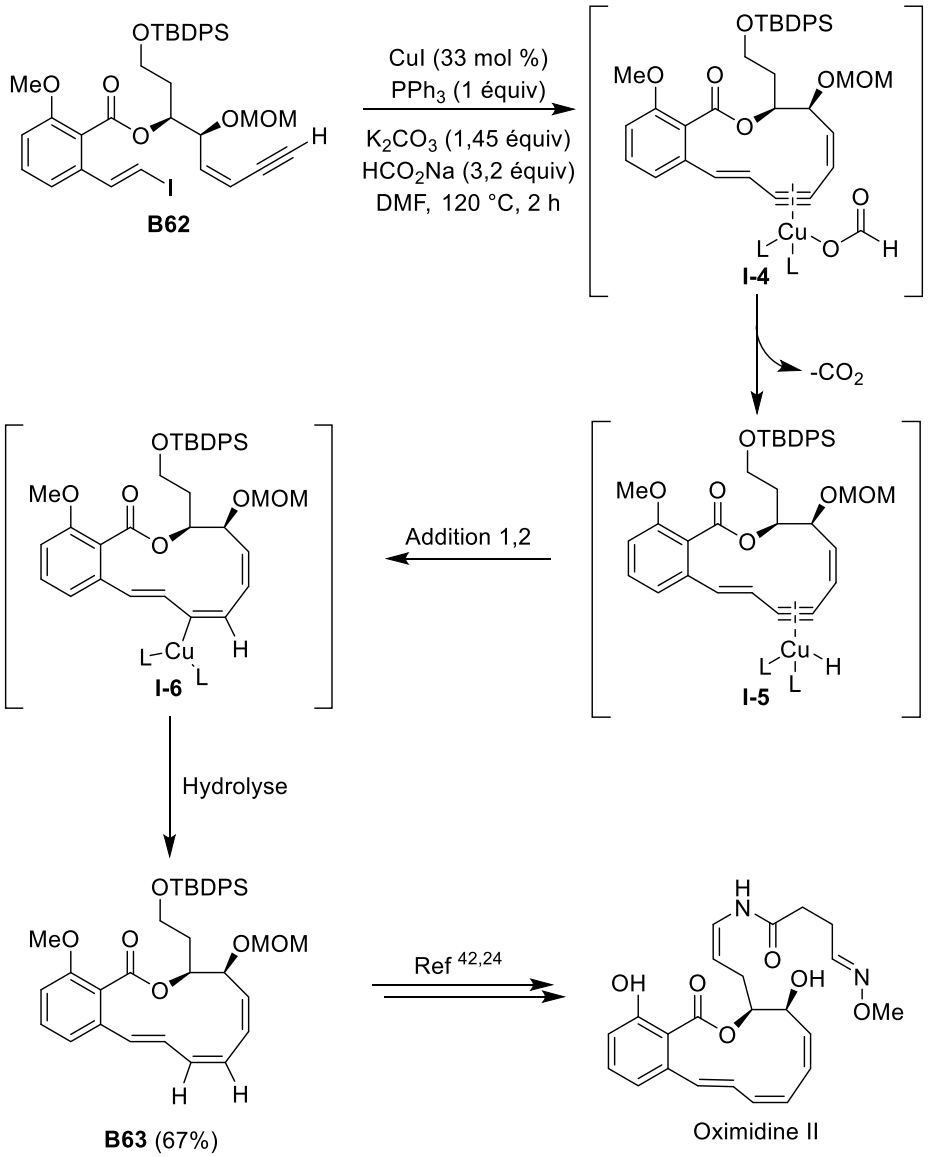


Schéma 28

III.2. Catalyse par le ruthénium

III.2.1. Présentation de la réaction de métathèse d'oléfines

La métathèse d'oléfines catalysée par les métaux de transition est, à ce jour, l'une des méthodes les plus puissantes pour créer des doubles liaisons carbone-carbone en synthèse

organique.[48] La métathèse d'oléfines est une réaction de réarrangement d'oléfines **B64** et **B65**, autour de leurs doubles liaisons, catalysée par des carbènes métalliques **B66** (Schéma 29).

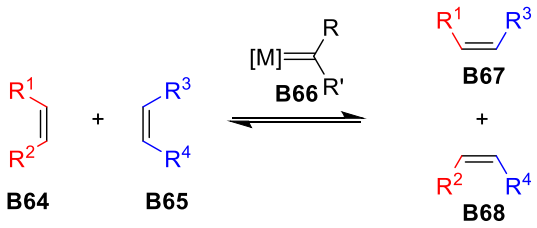


Schéma 29

Il faut noter que le réarrangement des doubles liaisons est statistique et peut donc conduire à un mélange de produits. Pour améliorer le contrôle de la réaction, les chimistes organiciens cherchent généralement à obtenir un composé **B68** volatil (éthylène, propène…) de manière à déplacer l'équilibre vers la formation du produit désiré et jouent sur les différences de réactivité des oléfines. La réactivité des oléfines est notamment déterminée par leur degré de substitution (plus une double liaison sera substituée moins elle sera réactive) et leur richesse électronique.[49]

On distingue trois principales classes de réaction de métathèse utilisées en synthèse organique : les métathèses croisées (CM) (Schéma 30, éq 1), les métathèses cyclisantes (RCM) (Schéma 30, éq 2) et les ouvertures de cycles par métathèse (ROM) (Schéma 30, éq 3).

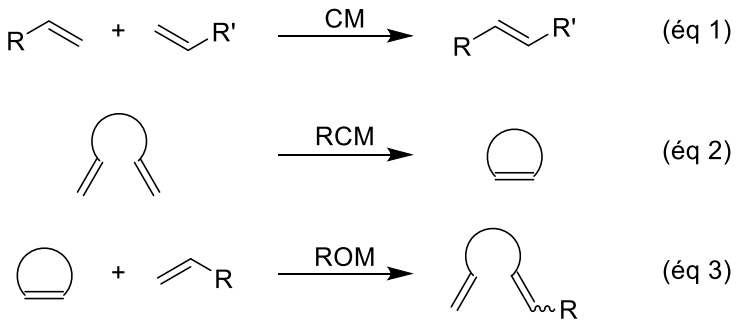


Schéma 30

[48] Pour des revues sur l'utilisation de réactions de métathèse en synthèse totale, voir : (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527. (b) *Metathesis in natural product synthesis*; Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Meyer, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2010.
[49] Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.

Le métal le plus utilisé pour la catalyse est le ruthénium dont des carbènes stables ont été synthétisés (catalyseurs de Grubbs, Hoveda-Grubbs…), mais il existe aussi des catalyseurs à base de molybdène, de tungstène, de tantale, de rhénium ou encore de nickel.[50]

III.2.2. Mécanisme

Le mécanisme de la réaction de métathèse (présenté ici pour des oléfines terminales par souci de simplicité) commence par une électrocyclisation [2+2] entre le carbène métallique et une oléfine. Le métallacycle formé subit une rétro-addition [2+2] pour former un nouveau carbène et libérer une molécule d'éthylène. Une deuxième séquence addition/rétro-addition a lieu avec le deuxième alcène pour former le produit de métathèse croisée et régénérer le carbène métallique (Schéma 31).[51]

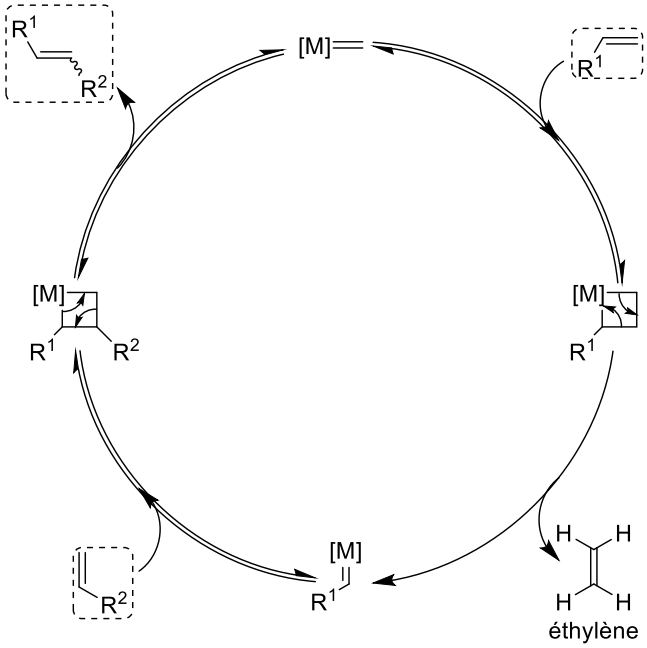


Schéma 31

Les seuls exemples de formation de triènes conjugués par réaction de métathèse décrits, à notre connaissance dans la bibliographie, sont des réactions de métathèses cyclisantes (RCM).

[50] (a) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043. (b) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117–7140.
[51] Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161–176.

III.2.3. Formation de triène par métathèse cyclisante

L'équipe de Panek a montré l'efficacité d'une métathèse cyclisante entre deux motifs diéniques conjugués terminaux pour accéder au motif triénique du macrocycle commun aux cytotriénines A-D. Les cytotriénines sont des macrolactames naturels ayant montré une activité antitumorale en provoquant l'apoptose de cellules HL-60 de la leucémie.[52] En traitant le composé pentaénique **B69** avec le catalyseur de Grubbs de 1ère génération (**G-I**) (2 × 10 mol%) dans le dichlorométhane, le composé triénique conjugué **B70** est formé avec un rendement de 73%. Il est intéressant de noter que Panek *et al*. jouent ici sur la meilleure réactivité des oléfines terminales par rapport à celle des oléfines internes et sur le choix du catalyseur pour que la réaction soit chimiosélective ; les trois doubles liaisons disubstituées ne sont pas touchées (Schéma 32).[53] Cette stratégie de macrocyclisation a été appliquée avec succès par Hayashi *et al*.[54a] et par Krische *et al*.[54b] à la synthèse totale de la cytotriénine A.

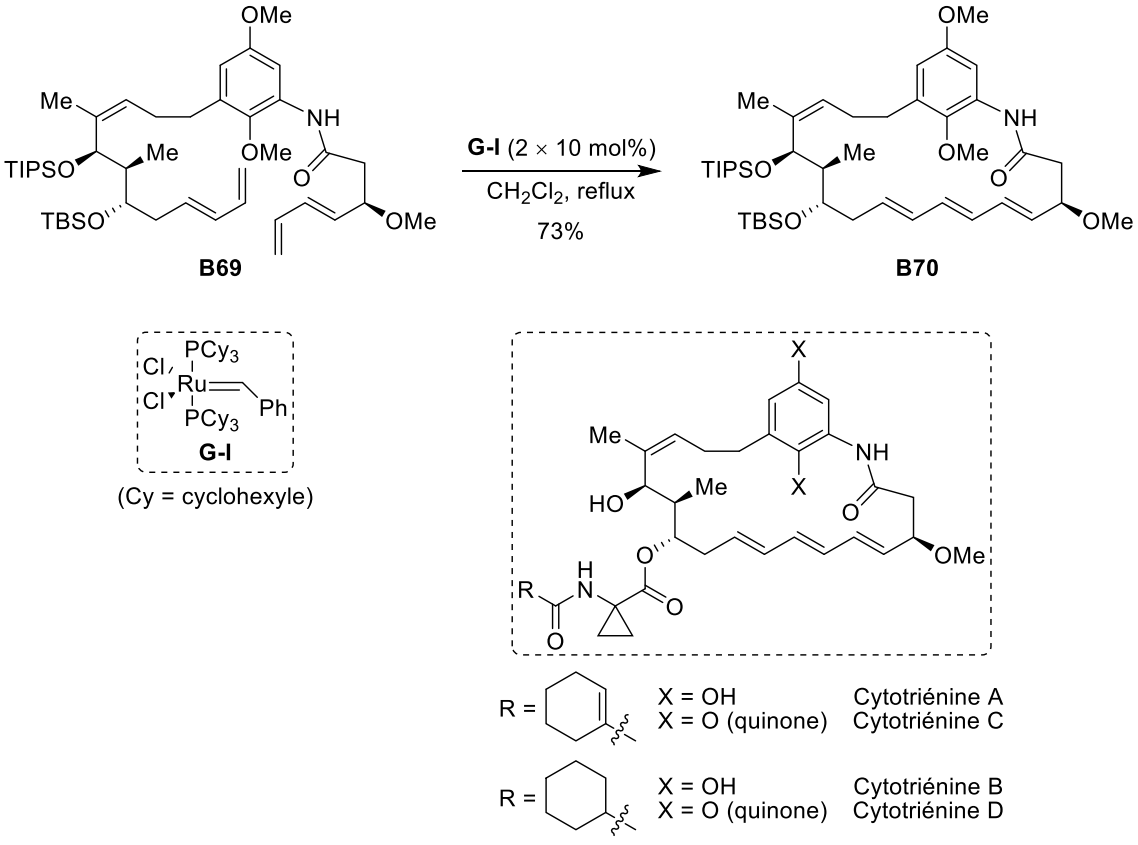


Schéma 32

[52] Zhang, H.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1789–1792.
[53] Evano, G.; Schaus, J. V.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525–528.
[54] (a) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Ishikawa, H.; Yamaguchi, J.; Tamura, T.; Imai, H.; Nishigaya, Y.; Takabe, K.; Kakeya, H.; Osada, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6657–6660. (b) Rössle, M.; Del Valle, D. J.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1482–1485.

IV. Conclusion

Les réactions de couplage vinyle-vinyle, en particulier catalysées par le palladium, apparaissent donc comme une stratégie particulièrement intéressante en synthèse totale pour former des motifs triéniques, que ce soit de manière intermoléculaire pour obtenir des polyènes conjugués linéaires, ou intramoléculaire pour former des macrocycles polyéniques. Ces réactions de couplage sont en effet particulièrement intéressantes car elles sont efficaces, stéréosélectives et les conditions utilisées sont généralement douces et tolérantes vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels.

Partie II
Préparation de triénols par couplage de type Heck

I. Introduction et état de l'art

Le motif triénol conjugué est présent dans de nombreux produits naturels comme la wortmannilactone C (antitumoral), la manumycine A (antifongique, antibactérien et antitumoral contre des cellules souches de la leucémie)[4] ou l'ansatriénine A (antitumoral)[55] (Schéma 33). La présence d'un groupement hydroxyle sur la position allylique des triénols conjugués influe sur leur stabilité car des réactions d'élimination peuvent facilement avoir lieu pour conduire au tétraène correspondant. La préparation des triénols conjugués est donc délicate et la mise au point de méthodes douces pour accéder à ces motifs représente un défi pour les chimistes organiciens.

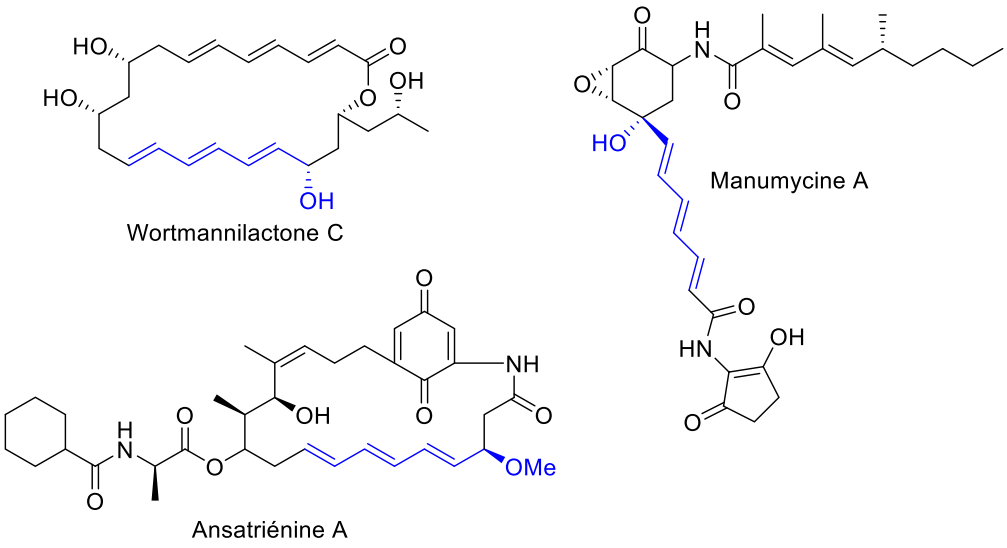


Schéma 33

Pour notre part, nous avons envisagé la synthèse de triénols conjugués **R1** possédant un groupement hydroxyle en position allylique grâce à un couplage de type Heck à partir d'alcools allyliques non protégés **R2** (Schéma 34).

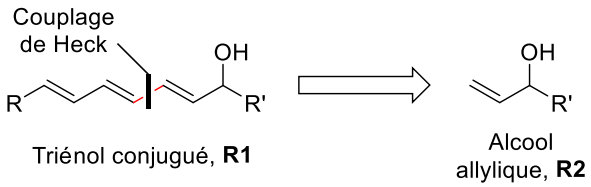


Schéma 34

[55] (a) Damberg, M.; Russ, P.; Zeeck, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 59–62. (b) Sugita, M.; Natori, Y.; Sueda, N.; Furihata, K.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1474–1479.

Au début des années 1990, T. Jeffery avait montré qu'il était possible d'obtenir des diénols conjugués de type (*E*,*E*)-**B73** et (*E*,*Z*)-**B73** par un couplage de type Heck entre des iodures vinyliques (*E*)-**B71** et (*Z*)-**B71** et des alcools allyliques de type **B72**. Cette réaction est catalysée par de l'acétate de palladium(II) en présence de sels d'argent(I) (acétate ou carbonate) (Schéma 35).[56]

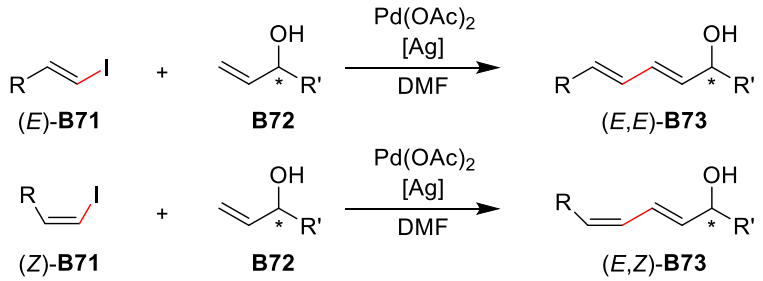


Schéma 35

Cette méthode présente un certain nombre d'avantages comme la rétention de la stéréochimie de l'iodure vinylique, ce qui permet d'accéder sélectivement à des diénols de configuration (*E*,*E*) ou (*Z*,*E*), ainsi que la rétention de la configuration absolue de l'alcool si celui-ci est optiquement actif.[56b] L'utilisation d'un simple alcool allylique non protégé comme partenaire de couplage (pas d'hétéroatome tel que Sn, B, Mg…) et la non utilisation de ligand phosphoré pour réaliser la réaction de couplage, respectent le principe d'« économie d'atome » qui est l'un des douze principes de la chimie verte définis par Anastas et Warner.[57]

Pour notre part, nous avons voulu tester si les conditions mises au point par Jeffery, pour accéder aux diénols, pouvaient être appliquées à la préparation des triénols **R1**. Ceux-ci pourraient provenir soit d'un couplage entre un iodure vinylique **R3** et un alcool diénique **R4**, soit d'un couplage entre un iodure diénique **R5** et un alcool allylique **R2** (Schéma 36).

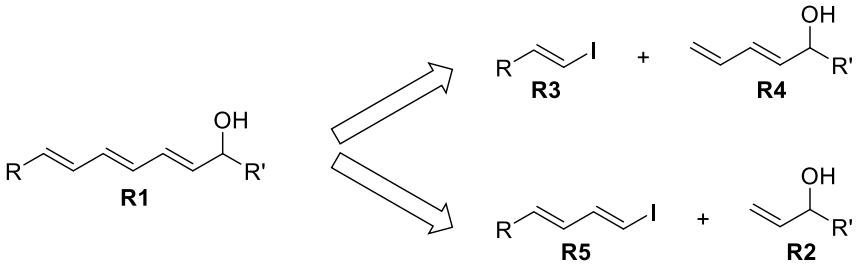


Schéma 36

[56] (a) Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 324–325. (b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1133–1136.
[57] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, 1998; p 30.

Dans un premier temps, le couplage entre un iodure vinylique **R3** et un alcool diénique **R4** a été envisagé.

II. Couplage entre un iodure vinylique et un alcool diénique

II.1. Préparation des iodures vinyliques R3

Trois iodures vinyliques **3a-3c**, diversement protégés, ont été préparés à partir de l'hex-5-yn-1-ol **1** commercial. La fonction alcool de **1** a été protégée sous la forme d'un éther de *tert*-butyldiphénylsilyle **2a** (TBDPSCl, imidazole), d'un éther de benzyle **2b** (NaH, BnBr), et d'un éther de *p*-méthoxybenzyle **2c** (NaH, PMBBr). Les alcynes **2a-2c** ainsi obtenus ont été engagés dans une séquence d'hydrozirconation/iodation à l'aide du réactif de Schwartz (Cp_2ZrHCl)[58] préparé *in situ* par la méthode développée par Negishi et Huang (Cp_2ZrCl_2 et DIBAL-H)[30] et du *N*-iodosuccinimide (NIS) pour conduire aux iodures vinyliques **3a-3c** avec d'excellents rendements et une totale stéréosélectivité (*E*). L'étape d'hydrozirconation/iodation s'effectue *via* l'organozirconien intermédiaire **I-7** obtenu par *syn*-hydrométallation de l'alcyne puis par un échange métal-iode avec le NIS qui s'effectue avec rétention de configuration (Schéma 37).[59]

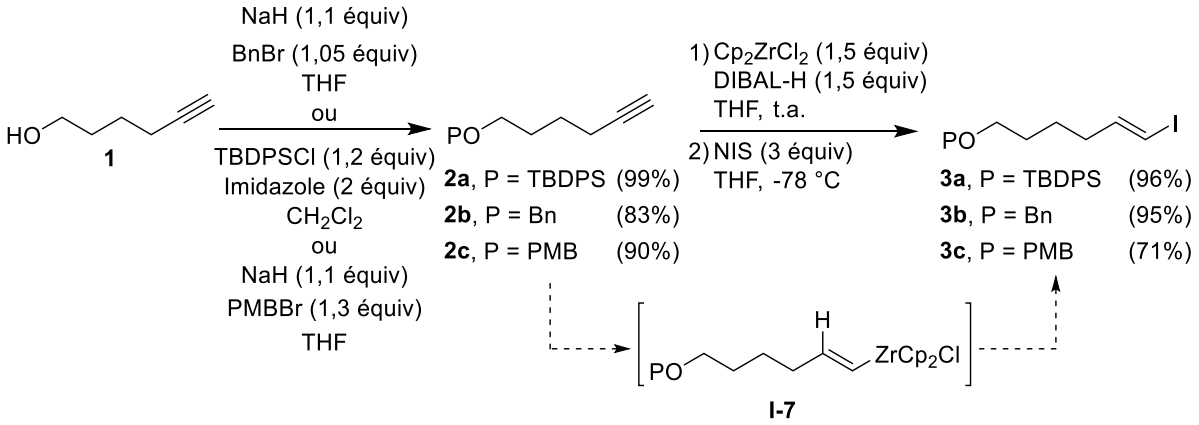


Schéma 37

[58] (a) Wailes, P. C.; Weigold, H.; Bell, A. P. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *27*, 373–378. (b) Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115–8116. (c) Hart, D. W.; Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 679–680.

[59] Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333–340.

II.2. Préparation de l'alcool diénique

L'alcool diénique **7** de type **R4** a été préparé en trois étapes à partir de l'acide pentadiénique **4** commercial. Celui-ci a été réduit en l'alcool **5** par $LiAlH_4$ puis réoxydé en l'aldéhyde conjugué **6** avec du PCC. L'addition du chlorure d'isopropylmagnésium sur l'aldéhyde **6** a conduit à l'alcool diénique **7** désiré (Schéma 38). Le faible rendement observé (5% sur 3 étapes) peut s'expliquer par la volatilité des intermédiaires **5** et **6** ainsi que du produit **7**.

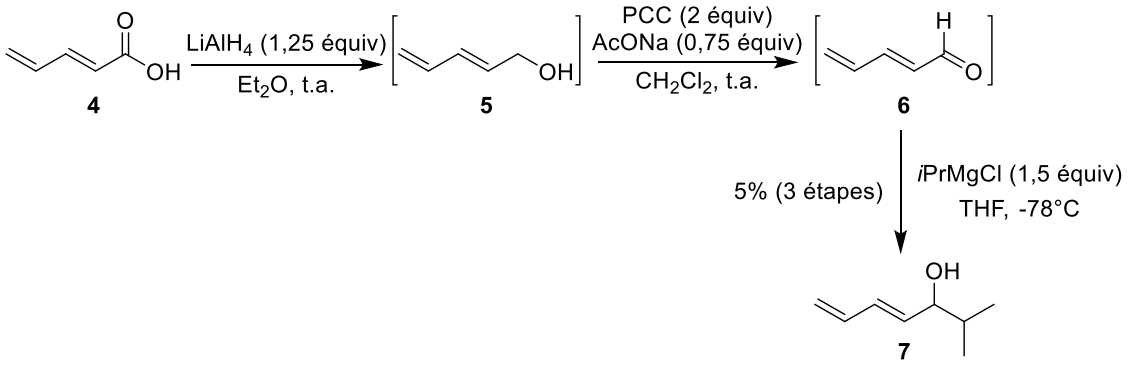


Schéma 38

II.3. Essai de couplage

Un essai de couplage a été réalisé entre l'iodure vinylique **3a** et l'alcool diénique **7** dans les conditions développées par Jeffery [$Pd(OAc)_2$ (5 mol %), AgOAc (1,1 équiv) dans le DMF pendant 40 h à 45 °C].[56a] Cependant, dans ces conditions, aucune évolution du milieu réactionnel n'a été observée (Schéma 39).

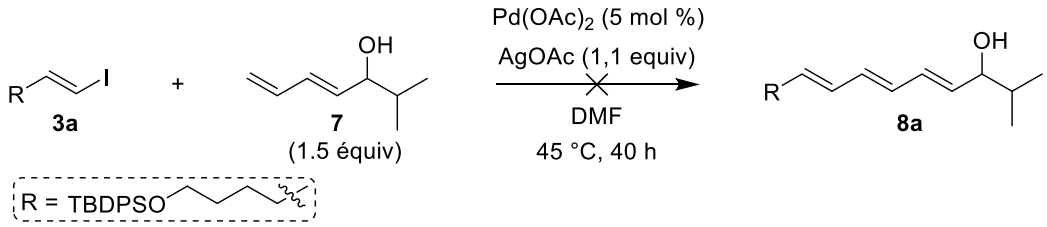


Schéma 39

Suite à la non-formation de **8a**, les tentatives d'obtention de triénols conjugués à partir de diénols conjugués n'ont pas été poursuivies et nous nous sommes concentrés sur l'obtention de triénols à partir d'iodures diéniques et d'alcools allyliques.

III. Couplage entre un iodure diénique et un alcool allylique.

La tentative de couplage entre un iodure vinylique **R3** et un alcool diénique conjugué **R4** n'ayant pas conduit au triénol conjugué attendu, nous avons cherché à obtenir ces mêmes triénols par un couplage entre des iodures diéniques **R5** et des alcools allyliques **R2** (Schéma 36).

III.1. Préparation des iodures diéniques de configuration (*E*,*E*)

Dans un premier temps, nous avons cherché à préparer des iodures diéniques de type **R5** à partir des iodures vinyliques **3a-3c** préparés précédemment. Plusieurs voies ont été envisagées pour accéder à ces iodures diéniques, sachant que la principale difficulté réside dans la faible stabilité de ce type de composés.

III.1.1. Hydrozirconation/iodation d'un ényne

La préparation des iodures diéniques **R4** de configuration (*E*,*E*) a été envisagée par hydrozirconation/iodation d'énynes **R6** qui seraient préparés par couplage de Sonogashira à partir des iodures vinyliques **R7** que nous avions préparés précédemment (Schéma 40).

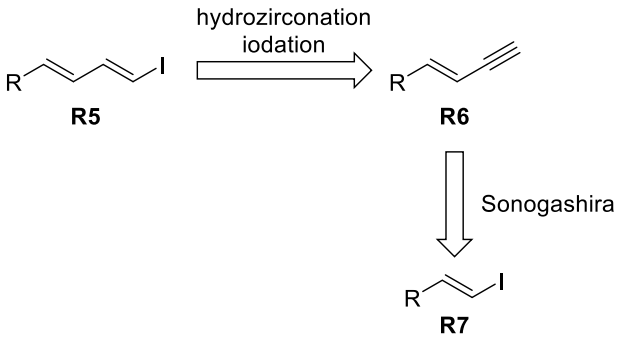


Schéma 40

Les iodures vinyliques **3a** et **3b** ont été convertis respectivement en énynes **11a** et **11b**, avec un rendement de 91% dans les deux cas, grâce à un couplage de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène **9** [$Pd(PPh_3)_4$ (5 mol %), CuI (15 mol %), *n*$BuNH_2$ (1,5 équiv), benzène] suivi d'une déprotection des alcynes silylés **10a** et **10b** réalisée à l'aide de K_2CO_3 dans le MeOH. L'étape d'hydrozirconation des énynes **11a** et **11b** suivie d'une iodation, qui devait permettre l'accès aux iodures diéniques **12a** et **12b**, s'est révélée problématique. En effet, quelle que soit la source d'iode utilisée (I_2, NIS ou ICl), la réaction d'iodolyse ne semble pas totale,

que ce soit à partir de **11a** ou de **11b**. Après hydrolyse, un mélange d'iodure diénique **12** désiré et du diène non iodé **13**, inséparable par chromatographie sur gel de silice, a été récupéré. Il faut noter que le rapport **12**/**13** est très variable (de 95/5 à 60/40) suivant les essais réalisés (Schéma 41).

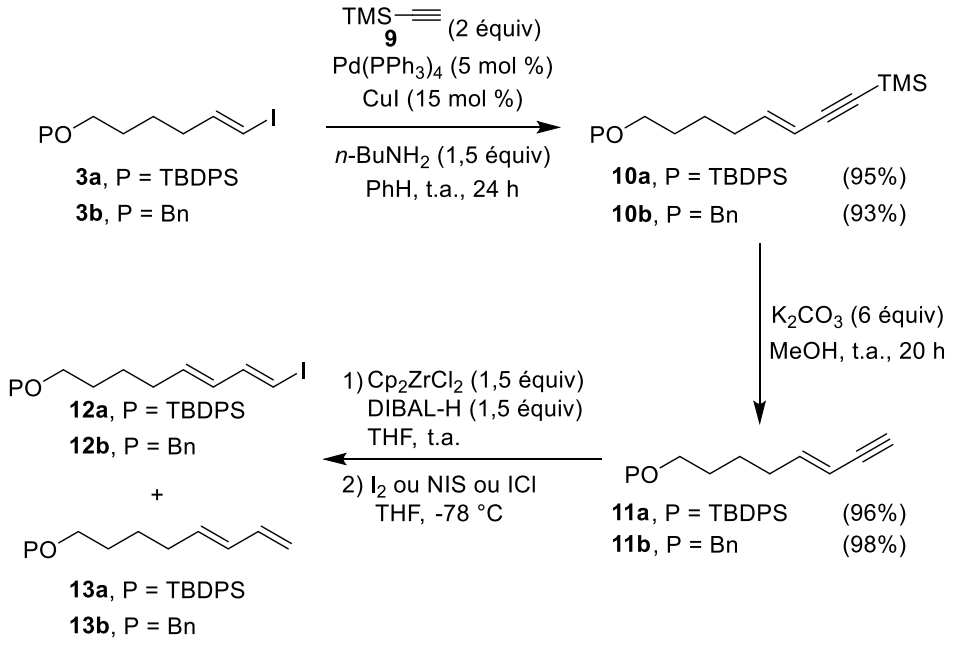


Schéma 41

Devant la faible reproductibilité de cette étape d'hydrozirconation/iodation nous avons décidé de changer de stratégie pour obtenir les iodures diéniques **12**.

III.1.2. Réaction de Heck avec un vinylboronate

La préparation des iodures diéniques **12** a été envisagée, toujours à partir des iodures vinyliques **3**, mais en passant intermédiairement par des esters boroniques diéniques qui seraient obtenus par couplage de Heck entre **3** et un vinylboronate. Nous avons choisi comme vinylboronate le 4,4,6-triméthyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborinane **14**, décrit par le groupe de Whiting qui a montré le potentiel synthétique de ce composé qui permet d'accéder stéréosélectivement à des iodoalcènes terminaux de configuration (*Z*) ou (*E*) par iododéboration stéréocontrôlée.[60]

[60] (a) Stewart, S. K.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3925–3928. (b) Lightfoot, A. P.; Maw, G.; Thirsk, C.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7645–7648. (c) Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3167–3172.

Les iodures vinyliques **3a-3c** ont été transformés en esters boroniques diéniques **16a-16c** en réalisant un couplage de Heck avec le vinylboronate **14** [$Pd(OAc)_2$, P(*o*-tol)$_3$, AgOAc, MeCN]. Les esters boroniques diéniques **15a-15c** ont été isolés avec des rendements de 58% à 80%. La stéréosélectivité de ce couplage est totale et seule la formation de l'isomère (*E*,*E*) a été observée.[61] L'iododéboration a été réalisée en deux étapes.[60a,c] Dans un premier temps, l'ester boronique des composés **15a-15c** a été activé sous forme de boronate par un traitement avec du méthylate de sodium et, dans un deuxième temps, l'iodolyse par ICl du boronate obtenu a conduit aux iodures diéniques attendus **12a-12c** de configuration (*E*,*E*), avec de bons rendements (85%-92%) et une complète rétention de la configuration (*E*,*E*) de l'ester boronique (Schéma 42).[61] Il est important de noter que les iodures diéniques **12** présentent une faible stabilité et on peut observer leur dégradation et/ou l'isomérisation de la double liaison portant l'atome d'iode lors de la purification ou de l'exposition de ces substrats à des conditions légèrement acides ainsi qu'à la lumière.

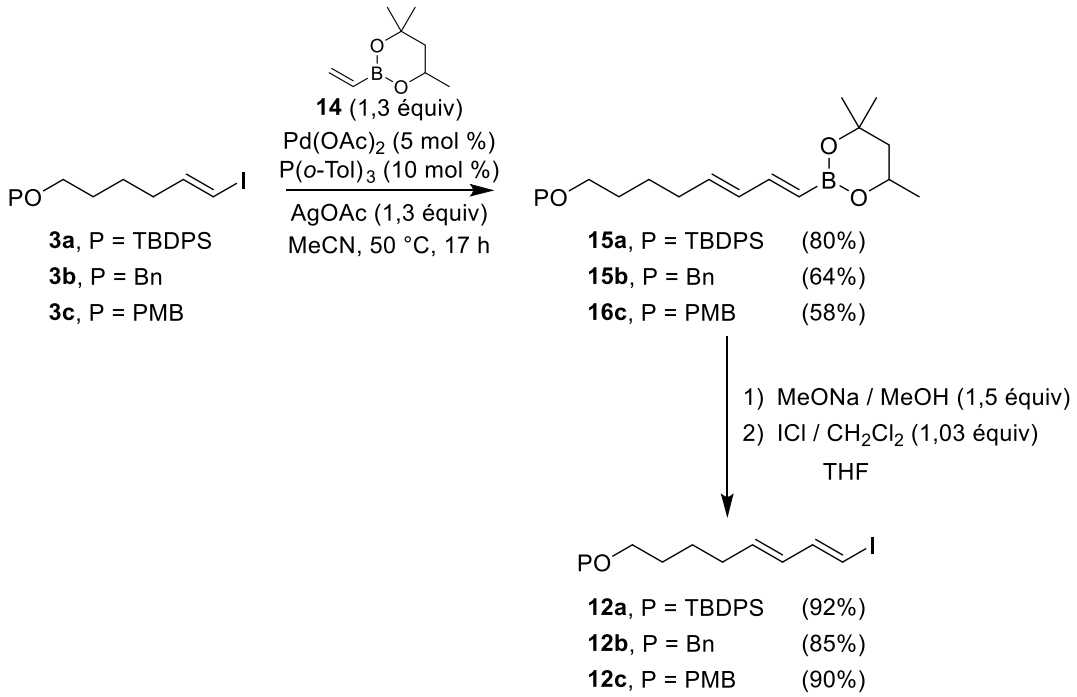


Schéma 42

La totale rétention de configuration lors de la transformation des esters boroniques **15a-15c** en iodures diéniques **12a-12c** peut s'expliquer à l'aide du mécanisme proposé par Brown

[61] La stéréochimie des doubles liaisons à été déterminée par analyse des spectres de RMN ^{1}H. Les constantes de couplage entre les deux protons vinyliques d'une même double liaison sont comprises entre ^3J = 15.0 Hz et ^3J = 17.6 Hz pour les doubles liaisons des composés **15a-15c** et entre ^3J = 14.3 Hz et ^3J = 15.2 Hz pour celles des composés **13a-13c**.

et al. pour la réaction d'iododéboration.[62] L'addition d'une base oxygénée (hydroxyde ou alcoolate) sur l'acide ou l'ester boronique **B74** permet de l'activer sous la forme d'un « ate complexe » **I-8**. L'addition d'une source d'iode électrophile (I_2, ICl, NIS…) entraîne la formation de l'iodonium **I-9** par addition d'un atome d'iode sur la double liaison et l'ouverture de cet intermédiaire par élimination de $B(OR)_3$ régénère la double liaison pour conduire à l'iodure vinylique **B71**possédant la configuration (*E*) (Schéma 43).[60,62]

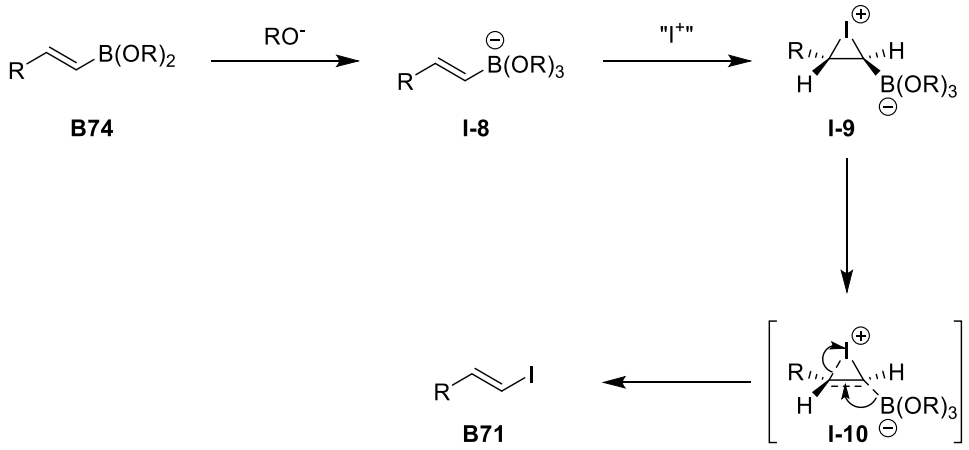


Schéma 43

Un quatrième iodure diénique **12d** a été préparé en 3 étapes à partir de l'ester boronique **15a**. Après coupure de l'éther silylé de **15a** par le TBAF (68%), une réaction de Mitsunobu sur l'alcool résultant, avec le *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*p*-toluenesulfonamide **16**, a conduit à l'amine **15d** protégée par un groupement Boc et par un groupement tosyle avec un rendement de 62%. La conversion de l'ester boronique **15d** en iodure diénique **12d** a été réalisée de la même manière que précédemment, par traitement par MeONa puis par ICl, ce qui a permis d'isoler l'iodure diénique **12d** avec un rendement de 70% (Schéma 44).

[62] (a) Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5786–5788. (b) Brown, H.; Hamaoka, T.; Ravindran, N.; Subrahmanyam, C.; Somayaji, V.; Bhat, N. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6075–6079.

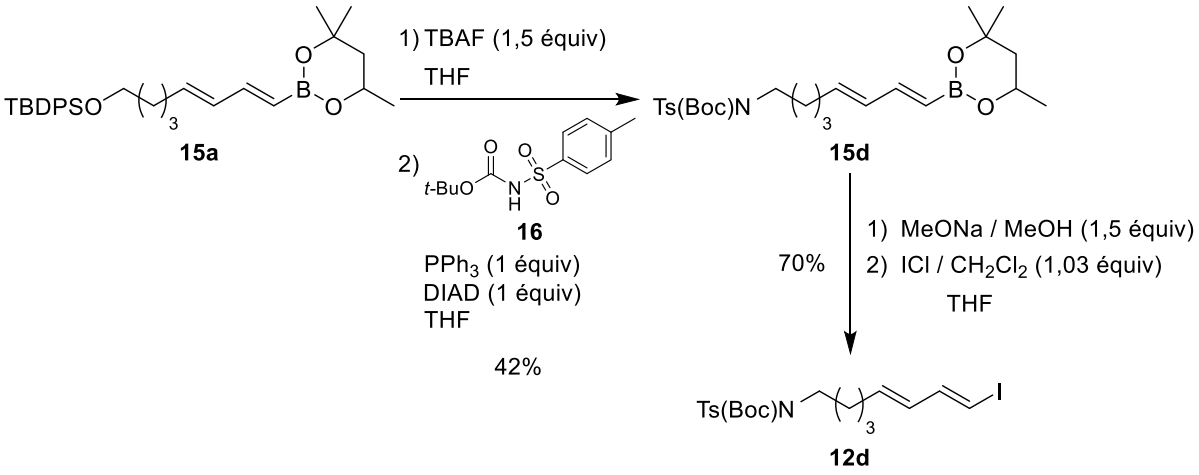


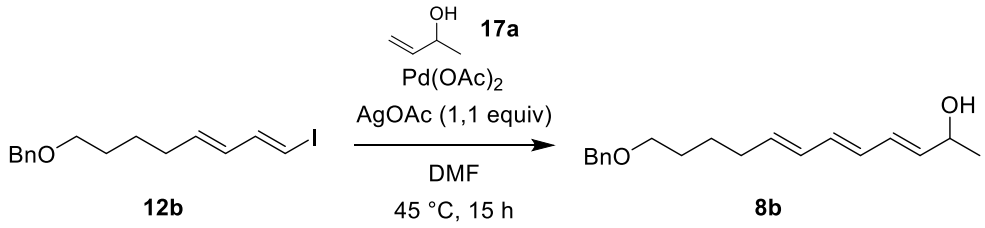
Schéma 44

Ayant obtenu les iodures diéniques **12a**-**12d**, nous étions en mesure de tester leur réaction de couplage avec des alcools allyliques, dans les conditions de Heck développées par Jeffery.[56]

III.2. Réaction de couplage entre des iodures diéniques (*E*,*E*) et des alcools allyliques

III.2.1. Mise au point des conditions

Les premiers essais de couplage ont été réalisés avec l'iodure diénique **12b**, protégé sous forme d'éther de benzyle, et le but-3-én-2-ol **17a** commercial (Tableau 1). L'utilisation de 3 équivalents de **17a**, de 10 mol % de $Pd(OAc)_2$ et de 1,1 équivalent d'AgOAc, dans le DMF à 45 °C, pendant 15 h, a conduit au produit de couplage **8b** qui a été isolé avec un rendement de 72% (Tableau 1, entrée 1). Nous avons montré qu'il était possible de réduire la quantité d'alcool allylique **17a** à 2 équivalents (Tableau 1, entrée 2) et celle d'acétate de palladium à 5 mol % (Tableau 1, entrée 3) sans perte significative de rendement. En revanche, lorsque nous avons diminué le nombre d'équivalents d'alcool à 1,2 équivalent, seules des traces du produit attendu ont été observées (Tableau 1, entrée 4).



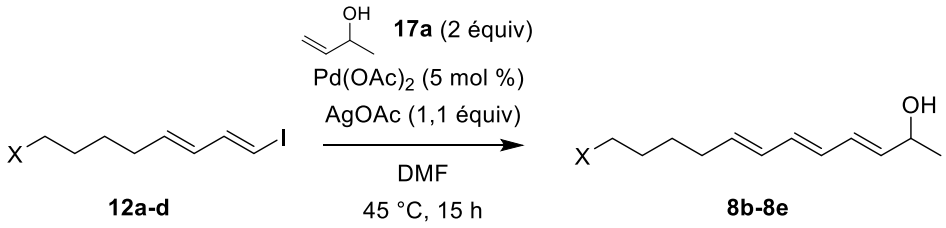
Entrée	**17a** (équiv)	$Pd(OAc)_2$ (mol %)	Rdt en **8b**
1	3	10	72%
2	2	10	69%
3	2	5	69%
4	1,2	5	traces

Tableau 1

La généralisation du couplage à d'autres substrats a été poursuivie avec les conditions optimisées suivantes : utilisation d'un alcool allylique (2 équiv), de $Pd(OAc)_2$ (5 mol %) et d'AgOAc (1,1 équiv), dans le DMF à 45 °C, pendant 15 h.

III.2.2. Compatibilité de différents groupes protecteurs aux conditions de couplage

Il était important de connaître la compatibilité de différents groupes protecteurs d'alcools ou d'amines avec les conditions de couplage mises au point afin de savoir si cette réaction pouvait être appliquée à la synthèse de molécules complexes. Pour cela les différents iodures diéniques **12a**, **12b**, **12c** et **12d** ont été engagés dans des couplages avec l'alcool allylique **17a** (2 équiv) (Tableau 2). L'obtention des triénols conjugués **8b**, **8c**, **8d** et **8e** avec des rendements compris entre 54% et 69% montre que les conditions de couplage sont compatibles, non seulement avec la présence d'éthers benzyliques ou *p*-méthoxybenzyliques, mais aussi avec des éthers de *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) et des amines protégées sous forme de *N*-tosylamide (Ts) et de carbamates de *tert*-butyle (Boc) (Tableau 2).



12a-d **8b-8e**

Entrée	**12**	X	**8**	Rdt en **8**
1	**12a**	TBDPSO	**8c**	54%
2	**12b**	BnO	**8b**	69%
3	**12c**	PMBO	**8d**	59%
4	**12d**	Boc(Ts)N	**8e**	58%

Tableau 2

III.2.3. Exemplification du couplage avec une variété d'alcools allyliques

Il était également important de savoir si une diversité d'alcools allyliques pouvait être impliquée dans cette réaction de couplage. Nous avons donc engagé les iodures diéniques **12a** ou **12b** dans des réactions de couplage avec divers alcools allyliques **17b**-**17k** dans (Tableau 3).

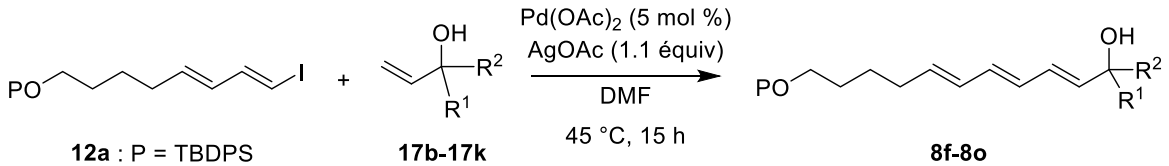
Une première série d'alcools allyliques secondaires a été testée. La longueur de la chaîne alkyle de l'alcool ne semble pas avoir d'influence sur le rendement du couplage, puisque les triénols **8f** et **8g**, issus des couplages avec le pent-1-én-3-ol et l'oct-1-én-3-ol respectivement, ont été obtenus avec de bons rendements de 62% et 64% (Tableau 3, entrées 1 et 2). Lorsqu'un groupement encombrant est présent en α de l'alcool allylique comme un groupement isopropyle (**8a**), un cyclohexyle (**8h**) ou un *tert*-butyle (**8i**) la réaction n'est pas significativement inhibée (Tableau 3, entrées 3-5). La présence d'un groupement phényle (Tableau 3, entrée 6) ou d'un éther silylé en α de l'alcool allylique ne gêne pas non plus la réaction de couplage (Tableau 3, entrée 7). Une diminution sensible du rendement a cependant été observée lorsque le couplage a été réalisé avec un alcool primaire **17i** (37%, Tableau 3, entrée 8) ou tertiaire **17j** (43%, Tableau 3, entrée 9).

Un couplage entre l'iodure diénique **12b** et l'alcool allylique **17k** dont la double liaison est disubstituée a été réalisé et a conduit à un mélange 55/45 inséparable de triène conjugué **8n** et de triène non conjugué **8n'** (Tableau 3, entrée 10). La présence du produit non conjugué **8n'** peut s'expliquer par le fait que lors de l'étape de déhydropalladation du cycle catalytique, celle-

ci peut s'effectuer soit avec un proton allylique H_a et conduire au produit conjugué **8n**, soit avec le proton méthylique H_b, et conduire alors au produit non conjugué **8n'** (Schéma 45).

Pour nous assurer qu'il n'y avait pas d'épimérisation de l'alcool allylique et que l'on pouvait par conséquent accéder à des triénols optiquement actifs, l'alcool allylique optiquement actif (*S*)-**17c** (ee = 99%) a été impliqué dans la réaction de couplage et le produit **8o** a été obtenu sans épimérisation du centre stéréogène (ee > 92%)[63] (Tableau 3, entrée 11).

[63] L'excès énantiomérique a été déterminé par analyse du spectre RMN ^{1}H du produit en présence d'un sels d'europium chiral $Eu(hfc)_3$. Aucune trace d'un deuxième énantiomère n'a pu être observée.



12a : P = TBDPS
12b : P = Bn

17b-17k
(2 équiv)

8f-8o

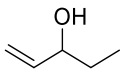
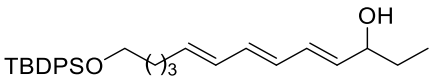
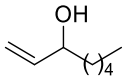
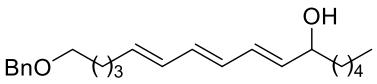
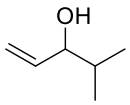
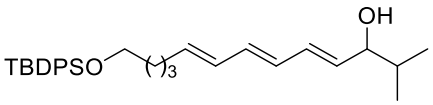
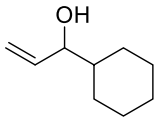
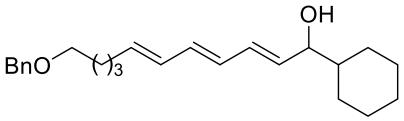
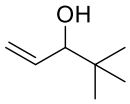
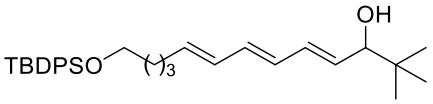
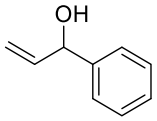
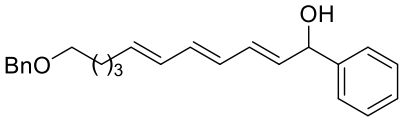
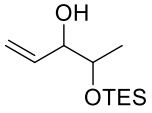
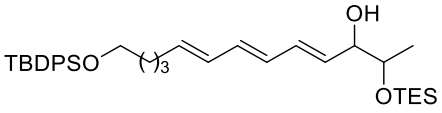
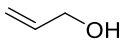
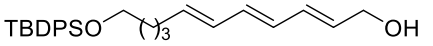
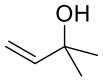
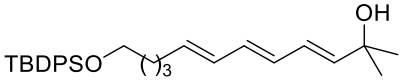
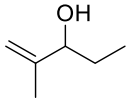
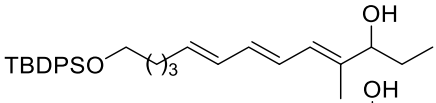
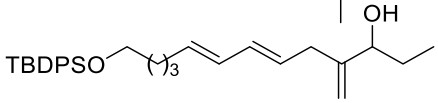
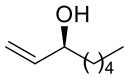
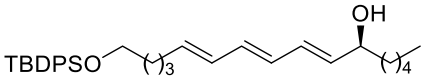
Entrée	**12**	**17**[64]		**8**		Rdt (%)
1	**12a**		**17b**		**8f**	62%
2	**12b**		**17c**		**8g**	64%
3	**12a**		**17d**		**8a**	49%
4	**12b**		**17e**		**8h**	61%
5	**12a**		**17f**		**8i**	53%
6	**12b**		**17g**		**8j**	51%
7	**12a**		**17h**		**8k**	46%
8	**12a**		**17i**		**8l**	37%
9	**12a**		**17j**		**8m**	43%
10	**12a**		**17k**		**8n**	38% **8n**/**8n'** = 55/45
					**8n'**	
11	**12a**		(*S*)-**17c**		**8o**	65% (ee > 92%)

Tableau 3

[64] Les préparations des alcools **17d**, **17e**, **17f**, **17g** et **17k** sont décrites dans la partie expérimentale. Les autres alcools allyliques **17** sont commerciaux.

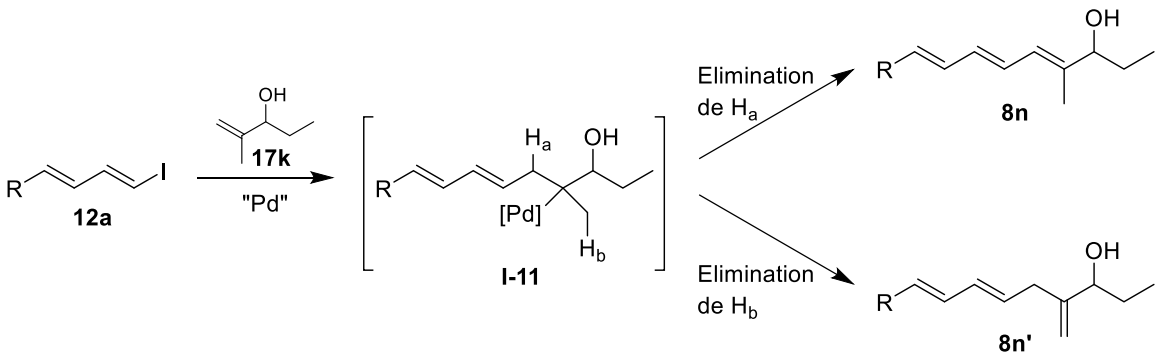


Schéma 45

Nous avons donc pu montrer qu'une large variété d'alcools allyliques pouvait être impliquée dans des réactions de couplage avec des iodures diéniques pour donner des triénols conjugués. Il faut noter que tous les triénols conjugués ont été obtenus sous la forme d'un unique stéréoisomère de configuration (*E*,*E*,*E*) lorsque l'isomère (*E*,*E*) de l'iodure diénique a été utilisé. Afin d'accéder à des iodures diéniques de configuration (*E*,*Z*,*E*), des iodures diéniques de configuration (*E*,*Z*) ont été préparés.

III.3. Réaction de couplage entre un iodure diénique (*E*,*Z*) et des alcools allyliques

III.3.1. Préparation de l'iodure diénique de configuration (*E*,*Z*)

Pour tester la stéréosélectivité du couplage, l'iodure diénique **23** de configuration (*E*,*Z*) a été préparé en 3 étapes à partir de l'hex-5-én-1-ol **18**. Après protection de la fonction hydroxyle sous forme d'éther de TBDPS, l'alcène **19** a été engagé dans une étape de métathèse croisée avec l'acroléine **20** (2 × 3 équiv) en présence de catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération **HG-II** (2 × 2,5 mol %) dans le CH_2Cl_2 à t.a. L'aldéhyde conjugué **21** obtenu (90%) a été converti en iodure diénique **23** à l'aide d'une réaction de Wittig avec l'iodure de (iodométhyl)triphénylphosphonium **22** dans les conditions décrites par Stork et Zao (**22**, NaHMDS, HMPT, THF, -78 °C).[65] L'iodure diénique **23** a été isolé avec un rendement de 66% et un bon rapport diastéréomérique de 93/7 en faveur du composé de configuration (*E*,*Z*) désiré (Schéma 46).

[65] Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173–2174.

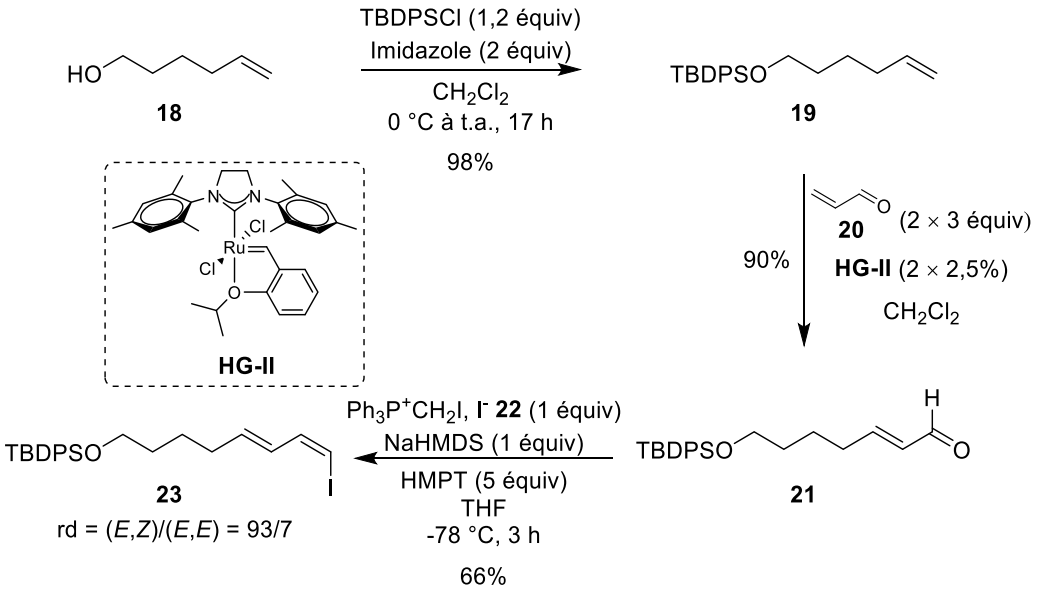


Schéma 46

III.3.2. Réactions de couplage avec l'iodure diénique de configuration (*E*,*Z*)

La réaction de couplage entre l'iodure diénique **23** et les alcools allyliques **17a** et **17d** a ensuite été testée dans les conditions mises au point précédemment. Dans les deux cas, les alcools triéniques attendus, respectivement **24a** et **24b**, ont été isolés avec des rendements comparables à ceux observés avec les iodures diéniques (*E*,*E*), à savoir 63% et 51% respectivement. De plus, la configuration de l'iodure vinylique est conservée et les triénols isolés possèdent la configuration (*E*,*Z*,*E*) attendue, ce qui montre que le couplage est stéréosélectif (Schéma 47).

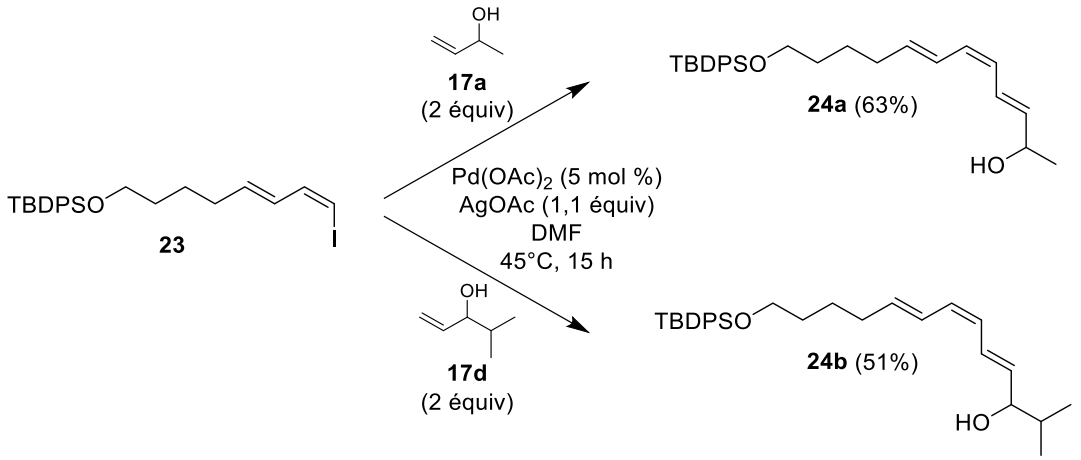


Schéma 47

IV. Limites du couplage entre un iodure diénique et un alcool allylique

Des expériences complémentaires ont été menées pour déterminer les limites de la réaction de couplage.

- Il était important de savoir si la présence d'un sel d'argent était vraiment nécessaire au couplage. Lorsque le couplage entre l'iodure diénique **12a** et l'alcool **17a** a été réalisé en l'absence d'acétate d'argent, aucune trace du produit de couplage n'a été observée (Schéma 48).

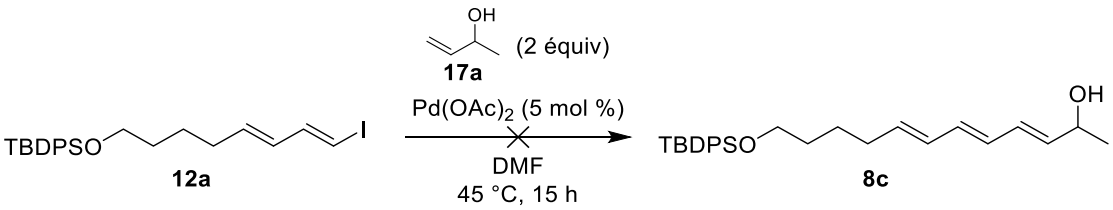


Schéma 48

- La réaction de couplage a été testée entre l'iodure diénique **12a** et un alcool allylique protégé sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) **25** dans les conditions que nous avions mises au point, à savoir l'utilisation de $Pd(OAc)_2$ et de AgOAc. Cependant, avec cet alcool protégé, aucune trace du triénol silylé **26** attendu n'a été observée (Schéma 49). Deux explications peuvent être avancées pour expliquer cette absence de réactivité : soit l'encombrement stérique généré par l'éther de TBS présent dans le composé **25** gène la réactivité de celui-ci, soit le groupement hydroxyle libre joue un rôle dans le mécanisme de la formation du triénol (complexation du palladium) et sa présence est nécessaire pour former le produit désiré (*cf*. paragraphe V).

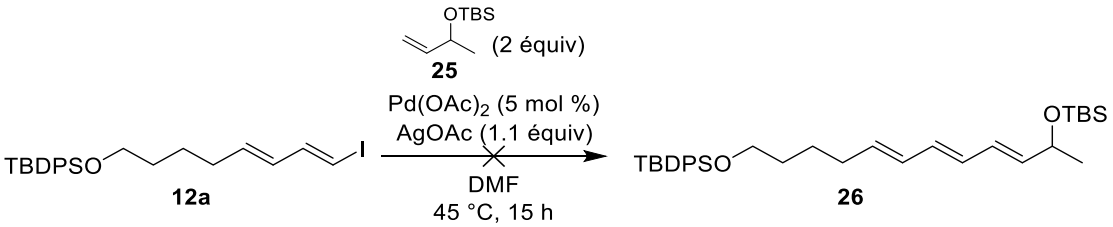


Schéma 49

- La chimiosélectivité de la réaction a également été étudiée. Le bromure diénique **27** a été préparé à partir de l'ester boronique **15a** obtenu précédemment, grâce à un traitement par une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol puis par le *N*-bromosuccinimide (NBS). Le bromure diénique a ensuite été engagé dans les conditions de couplage avec l'alcool

allylique **17a**, mais aucune conversion du bromure diénique **27** n'a été observée (Schéma 50). Il est donc nécessaire d'utiliser un iodure diénique pour réaliser un couplage de type Heck avec des alcools allyliques dans ces conditions.

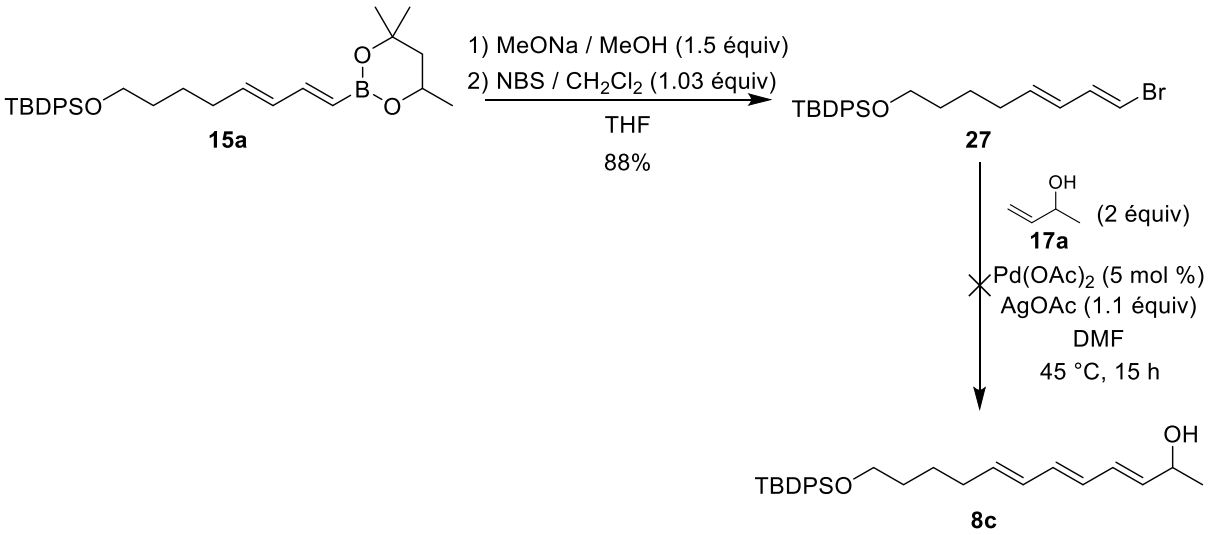


Schéma 50

V. Couplage iodure diénique/alcool allylique : proposition de mécanisme

Pour expliquer la formation de triénols conjugués à partir d'iodures diéniques et d'alcools allyliques en présence d'acétate de palladium et d'acétate d'argent, une proposition de mécanisme peut être avancée en se basant sur les travaux de Jeffery.[56b] Après une étape d'addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-iode de l'iodure diénique, le complexe organo-palladium va s'additionner sur la double liaison de l'alcool allylique. L'affinité des sels d'argent pour les halogènes va alors favoriser un échange d'iode entre le palladium et les ions Ag^+. L'espèce de palladium chargé positivement formée va alors être complexée par la fonction hydroxyle de la molécule et l'intermédiaire cyclique formé va bloquer la conformation de cette partie de la molécule. La déhydropalladation ne pourra alors plus avoir lieu qu'avec l'hydrogène H_a puisque la conformation *syn*, nécessaire à la déhydropalladation, ne peut plus exister avec l'hydrogène H_b. Seul le polyène conjugué pourra être formé et non l'énol qui, par isomérisation, conduirait à la cétone γ-δ insaturée (Schéma 51).

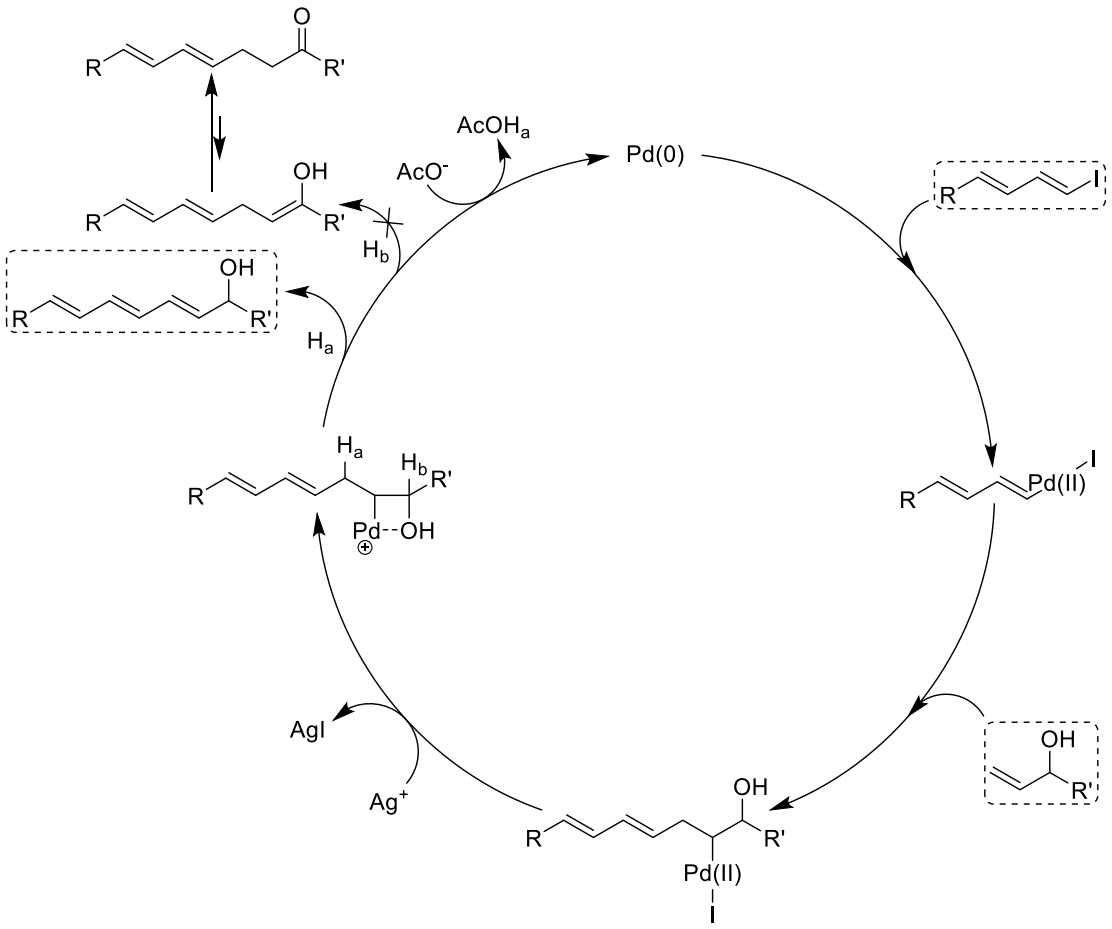


Schéma 51

VI. Conclusion

Nous avons pu mettre au point une méthode de synthèse stéréosélective de triénols conjugués de configuration (*E*,*E*,*E*) ou (*E*,*Z*,*E*) par couplage de Heck entre des 1-iodo-1,3-diènes et des alcools allyliques. Les conditions utilisées, inspirées de celles développées par Jeffery, permettent d'obtenir ces triénols de manière chimio-, régio-, et stéréosélective avec de bons rendements.[66]

Les limites de ce couplage sont principalement l'utilisation d'alcools allyliques primaires ou tertiaires qui entraîne une importante chute de rendement ainsi que la faible stabilité à la fois des iodures diéniques précurseurs et des triénols obtenus, ce qui oblige à les manipuler avec précaution. En termes d'avantages, on peut citer l'absence de groupes protecteurs sur l'alcool et la non-utilisation de ligands phosphorés pour réaliser le cycle catalytique du palladium, ce qui permet de réaliser une économie d'atomes intéressante en

[66] Brandt, D.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5594–5597.

comparaison à d'autres méthodes de couplages, comme ceux de Suzuki ou de Stille par exemple. De bons rendements en triénols conjugués et une excellente stéréosélectivité, contrôlée par la configuration de l'iodure diénique, ont été obtenus.

Partie III
Synthèse totale d'un diastéréoisomère de la wortmannilactone C

I. Introduction et état de l'art

I.1. Isolement, structure et propriétés

Les wortmannilactones A-D (Figure 3) sont des macrolactones à 22 chaînons présentant deux motifs triéniques et cinq centres stéréogènes oxygénés, qui ont été isolés en 2006 en Chine, dans la région du Yunnan, à partir d'un champignon filamenteux nommé *Talaromyces wortmannii* (Figure 4).[67]

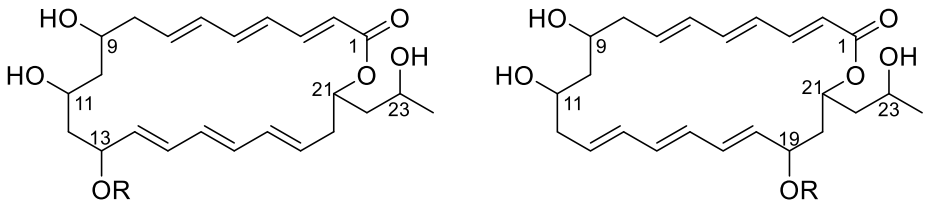


Figure 3

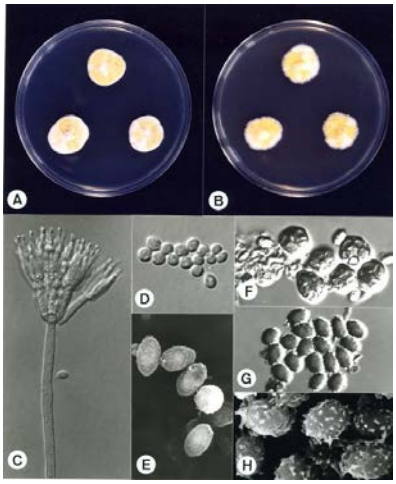


Figure 4

I.1.1. Isolement et structure

Les wortmannilactones A-D ont été isolées après séparation des produits contenus dans un extrait de culture de *Talaromyces wortmannii*. Après une culture de ce champignon dans un erlenmeyer, pendant 14 j à 27 °C, puis extraction du milieu de culture avec de l'acétate d'éthyle, les produits ont été séparés par chromatographies successives puis purifiés par HPLC. La structure des wortmannilactones A-D a été établie d'après l'analyse des spectres de masse, UV, IR et RMN (^{1}H, ^{13}C, COSY, HMBC, HMQC) des fractions isolées.

---

[67] Dong, Y.; Yang, J.; Zhang, H.; Lin, J.; Ren, X.; Liu, M.; Lu, X.; He, J. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 128–130.

Les wortmannilactones A-D sont des macrolactones à 22 chaînons comprenant deux motifs triéniques dont l'un est conjugué avec le groupement carboxyle, et quatre groupements hydroxyles, trois en positions C9, C11 et C23, et le quatrième en position C13 (wortmannilactones A et B) ou en position C19 (wortmannilactones C et D) (Figure 3). La configuration des cinq centres stéréogènes présents au sein de ces macrolides n'a pas encore été établie, malgré plusieurs tentatives de cristallisation réalisées dans différents solvants.[67]

I.1.2. Propriétés biologiques

Les wortmannilactones A-D ont montré une activité cytotoxique *in vitro* contre un certain nombre de lignées de cellules cancéreuses humaines comme HCT-5 (cancer du côlon, IC_{50} = 28,7-56,3 µM), HCT-115 (cancer du côlon, IC_{50} = 35,0-52,4 µM), A549 (cancer du poumon, IC_{50} = 76,5-118,5 µM), MDA-MB-231 (cancer du sein, IC_{50} = 95,6-120,4 µM) et K562 (cancer du sang, IC_{50} = 65,7-130,5 µM).

Le cancer étant l'une des principales causes de mortalité dans le monde (en France, en 2008, ils étaient responsables de 30% des décès et constituaient la première cause de mortalité devant les maladies cardiovasculaires),[68] les propriétés antitumorales et structurales des wortmannilactones A-D ont suscité notre intérêt et plus particulièrement celles de la wortmannilactone C.

Aucune synthèse des wortmannilactones n'ayant été décrite à ce jour et la configuration absolue des cinq centres stéréogènes de la wortmannilactone C n'ayant pas été déterminée, nous avons choisi de synthétiser la molécule **28** (Figure 5) dont les configurations ont été choisies arbitrairement par analogie avec celles du dolabélide B, qui est un antitumoral extrait de *Dolabella auricularia*, un mollusque marin présent dans les eaux japonaises et qui appartient à une famille de composés cytotoxiques ayant suscité un fort intérêt synthétique.[69,70] En effet, les analogies de structures entre la wortmannilactone C et le dolabélide B (macrolactone à 22 chaînons et la présence de centres stéréogènes oxygénés sur les mêmes positions C9, C11, C19, C21 et C23) peuvent laisser penser à une voie de biosynthèse similaire pour ces deux produits.

[68] Aouba, A.; Eb, M.; Rey, G.; Pavillon, G.; Jougla, É. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* **2011**, *2011*, 249–260.
[69] Ojika, M.; Nagoya, T.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7491–7494.
[70] a) Synthèse totale du dolabélide D : Park, P. K.; O'Malley, S. J.; Schmidt, D. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2796–2797. b) Synthèse totale du dolabélide C : Hanson, P. R.; Chegondi, R.; Nguyen, J.; Thomas, C. D.; Waetzig, J. D.; Whitehead, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4358–4370. c) Travaux synthétiques autour du dolabélide B, voir : Roche, C.; Desroy, N.; Haddad, M.; Phansavath, P.; Genet, J.-P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3911–3914 et références citées.

La molécule **28** pourrait donc correspondre à la wortmannilactone C ou à l'un de ses diastéréoisomères dont il serait de toute façon intéressant de tester l'activité biologique.

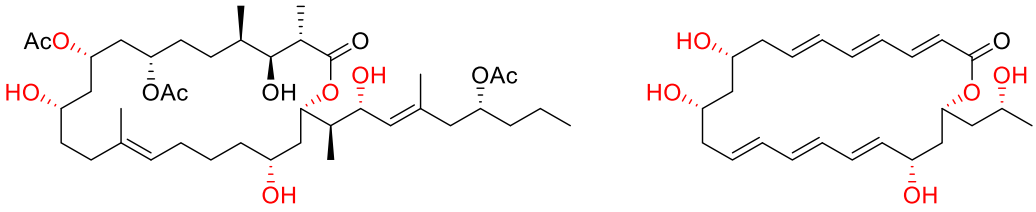


Figure 5

Nous avons décidé de développer une synthèse convergente et modulable de **28** dans laquelle chaque centre stéréogène serait contrôlé indépendamment, de manière à pouvoir facilement adapter la synthèse mise au point pour **28** à celles de tous les diastéréoisomères de la wortmannilactone C qui pourraient avoir, eux aussi, des propriétés biologiques intéressantes.

I.2. État de l'art

Comme signalé précédemment, aucune synthèse des wortmannilactones n'a été rapportée dans la bibliographie, cependant des travaux ont déjà été réalisés au laboratoire par A. Dittoo lors de sa thèse.[71] Lors de ces travaux, deux principales voies de synthèse avaient été explorées et avaient permis de s'approcher du macrocycle **28**.

Pour cela les composés **31** et **33** correspondant respectivement aux fragments C3-C14 et C3-C16 ont été préparés à partir du 3-hydroxypropionate de *tert*-butyle **29**. Dans ces deux composés **31** et **33**, les centres stéréogènes en positions C9 et C11 ont été contrôlés par des allyltitanations énantiosélectives de Duthaler. Les composés **32** et **34**, correspondant au fragment C17-C24, ont quant à eux été préparés à partir du (*R*)-(−)-3-hydroxybutyrate d'éthyle **30**, et les centres stéréogènes ont été contrôlés par une allyltitanation de Duthaler (centre C21) et par une réduction de Noyori d'une cétone propargylique (centre C19).

Les fragments **31** et **32** ainsi les fragments **33** et **34** ont été assemblés par une oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) pour former la double liaison C2-C3 et accéder aux composés **35** et **37** respectivement. Cependant les tentatives de fermeture de cycle, par un double couplage de Stille avec le bis-tributylstannyléthylène **36** dans le cas du bis-iodure vinylique **35** ou par un couplage de Stille intramoléculaire pour le composé **37**, n'ont pas permis d'effectuer la macrocyclisation et donc d'accéder au macrocycle précurseur de **28** (Schéma 52).

[71] Dittoo, A. Thèse, UPMC, 2010.

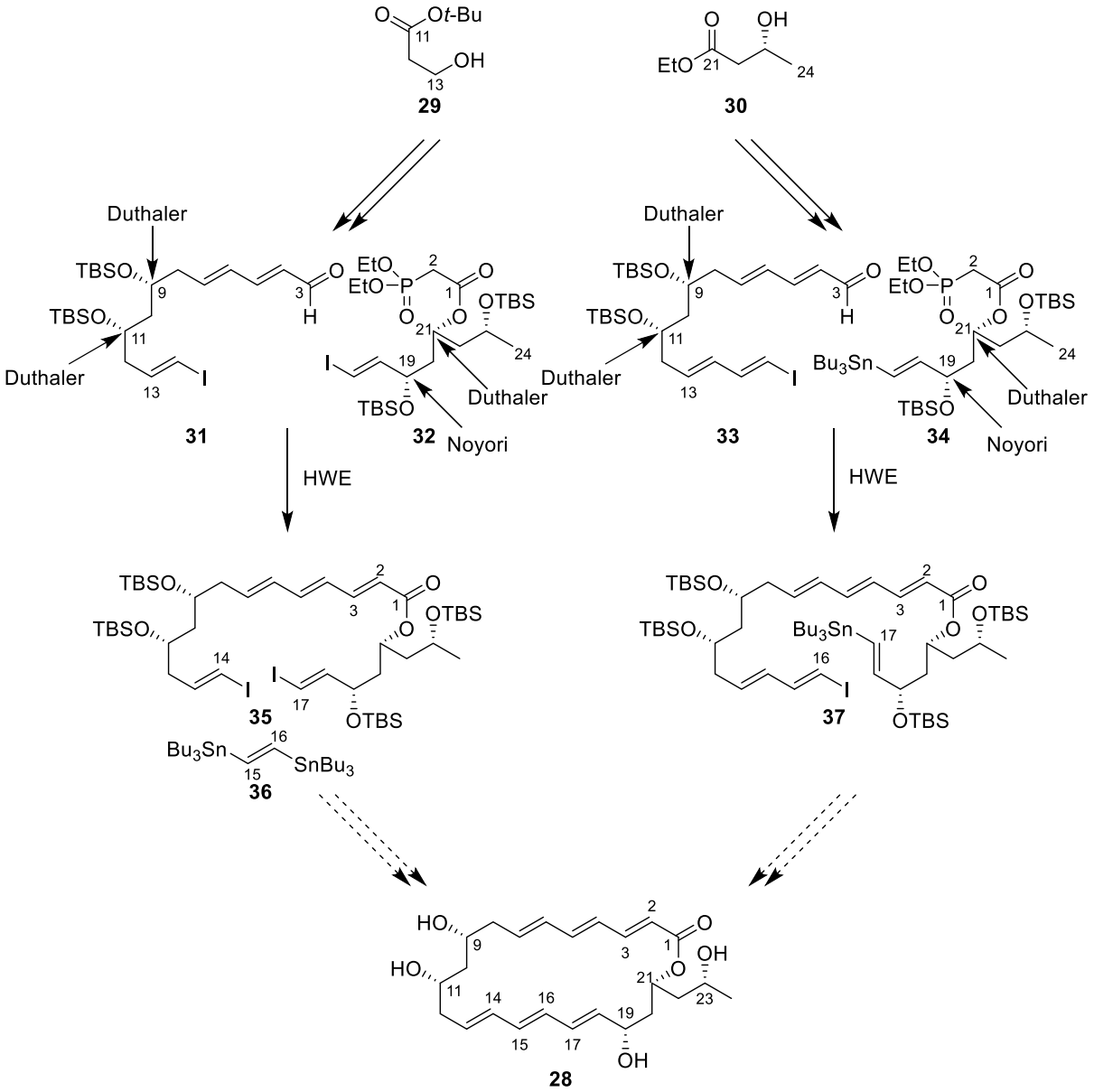


Schéma 52

Ces stratégies n'ayant pas permis de réaliser les macrocyclisations nécessaires pour accéder à la macrolactone **28** désirée, nous avons décidé de revoir le schéma rétrosynthétique de la wortmannilactone C pour former le macrocycle selon une nouvelle stratégie.

II. Analyse rétrosynthétique

Lors des approches développées par A. Dittoo, l'étape ayant posé problème était la fermeture du cycle par formation du triène C13-C18 par un couplage cyclisant. Nous avons donc décidé de modifier légèrement la stratégie et de réaliser la fermeture de cycle par une oléfination de HWE intramoléculaire pour former la double liaison C2-C3. Pour réaliser cette

réaction, la fonction ester-β-phosphonate présente dans **R8** pourrait être installée par une réaction d'estérification entre l'acide diéthylphosphonoacétique **38** et le fragment **R9**.

Pour accéder au composé **R9** correspondant au fragment C3-C24 de la wortmannilactone C, deux stratégies ont été envisagées. La partie triénol C13-C19 pourrait être obtenue soit par formation de la liaison C14-C15 grâce à un couplage entre les fragments **R10** et **R11**, soit par formation de la liaison C16-C17 grâce à un couplage entre les fragments **R12** et **R13** (Schéma 53).

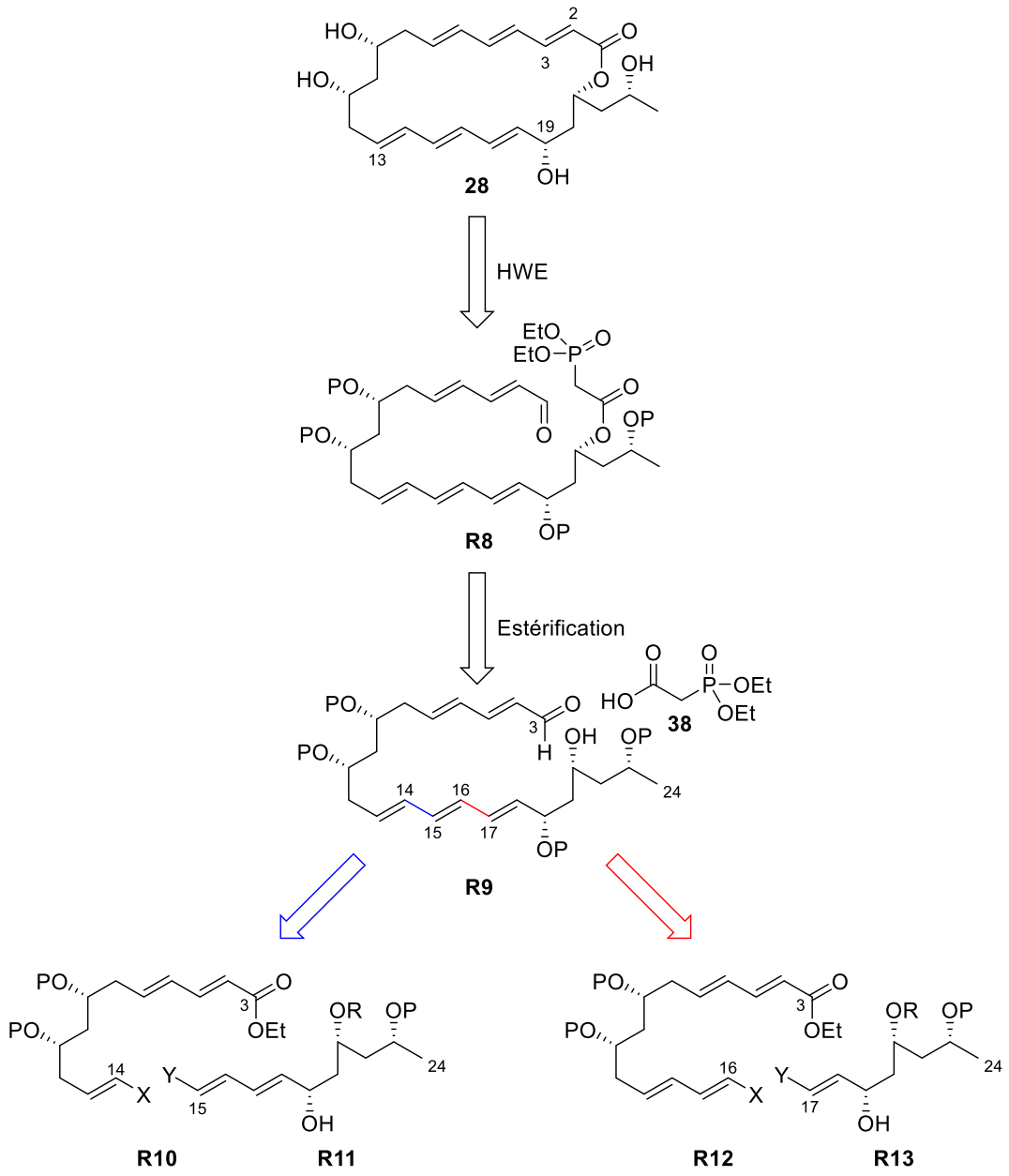


Schéma 53

Dans un premier temps, la préparation d'un composé de type **R9**, correspondant au fragment C3-C24, et comportant le motif triénol C13-C19 a été entreprise.

III. Synthèse du fragment C3-C24 de type R9

Lors de notre étude, les deux voies envisagées pour le couplage des fragments **R10**-**R11** et **R12**-**R13** ont été étudiées simultanément. Cependant par souci de clarté, nous présenterons en premier lieu les approches consistant à coupler les fragments **R10** et **R11** par formation de la liaison C14-C15 puis, dans un deuxième temps, les approches consistant à coupler les fragments **R12** et **R13** par formation de la liaison C16-C17.

III.1. Formation de la liaison C14-C15

La formation de la liaison C14-C15 pour construire le triène C13-C18 a été envisagée par couplage entre un iodure vinylique, correspondant au fragment C3-C14 (**R10**, X = I), et un diène fonctionnalisé **R11**, correspondant au fragment C15-C24 (Schéma 53).

III.1.1. Synthèse de l'iodure vinylique C3-C16 de type R10

III.1.1.1. Rétrosynthèse

La synthèse de l'iodure vinylique **R10**, correspondant au fragment C3-C14, devrait pouvoir être réalisée par oléfination de Takai de l'aldéhyde **R14**. Le motif ester diénique conjugué de **R14** pourrait être installé par une oléfination de HWE entre le phosphonate commercial **39** et l'aldéhyde **R15**, lui-même préparé par coupure oxydante de la double liaison de l'alcène **R16**. L'alcool homoallylique **R16** pourrait être synthétisé grâce à une allylation stéréosélective qui permettrait de contrôler le centre stéréogène en C9, suivie d'une protection de l'alcool formé. L'aldéhyde nécessaire à cette allylation proviendrait de la coupure oxydante de l'alcène **R17**. Celui-ci serait formé par une première allylation énantiosélective de l'aldéhyde dérivé du 3-hydroxypropionate de *tert*-butyle **29** commercial, ce qui permettrait de contrôler le centre en C11 (Schéma 54).

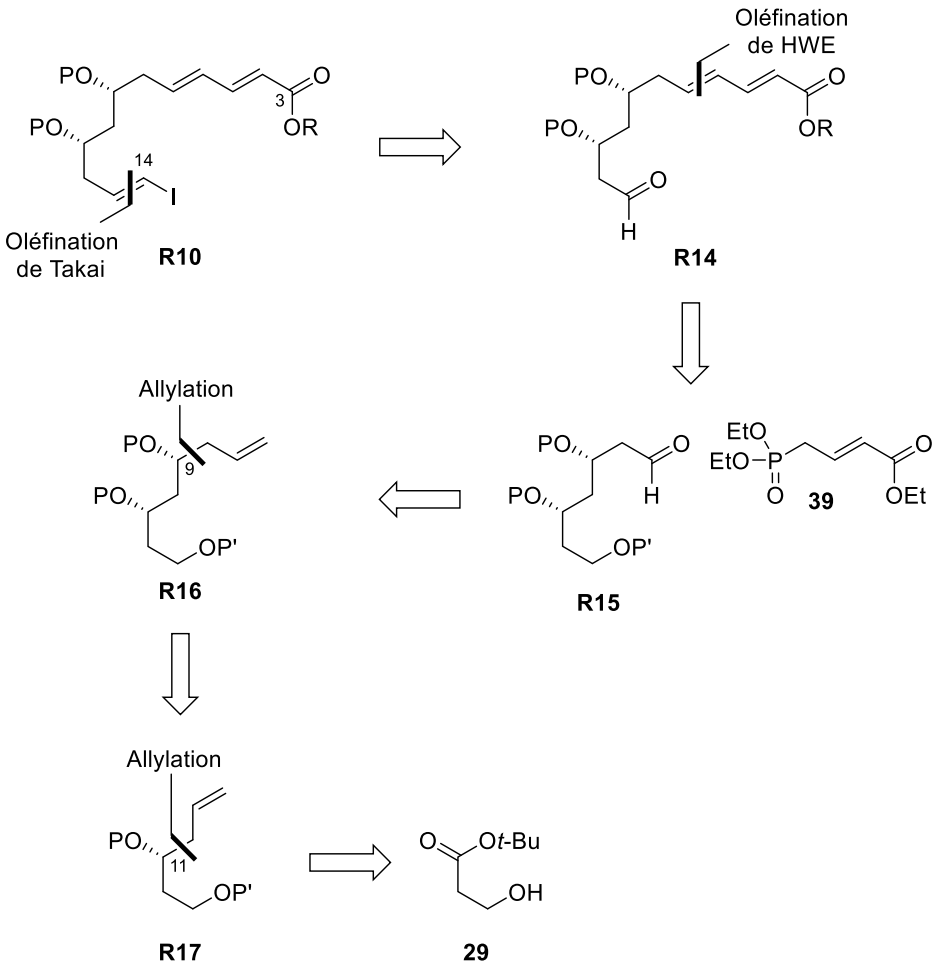


Schéma 54

Les deux allylations devant permettre de contrôler les deux centres stéréogènes du fragment **R10** pourraient être deux allyltitanations énantio- et diastéréosélectives de Duthaler. Cette réaction développée par Duthaler et Hafner,[72] largement étudiée au laboratoire,[73] permet de réaliser des allylations énantiosélectives d'aldéhydes à l'aide de complexes d'allyltitane possédant un ligand dérivé du TADDOL. Les complexes (*R*,*R*)-**Ti** et (*S*,*S*)-**Ti** (Schéma 55) sont très face-sélectifs et permettent d'accéder à des alcools homoallyliques optiquement actifs avec de très bons rendements et de très bons excès énantiomériques. Le complexe (*R*,*R*)-**Ti** attaque toujours la face *Si* de l'aldéhyde et le complexe (*S*,*S*)-**Ti** attaque toujours la face *Re*.

[72] (a) Duthaler, R. O.; Hafner, A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807–832. (b) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321–2336.

[73] Etude de la réaction : (a) BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 501–504. Exemples d'application en synthèse (b) BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3975–3977. (c) Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; BouzBouz, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1982–1992. (d) Cossy, J.; BouzBouz, S.; Pradaux, F.; Willis, C.; Bellosta, V. *Synlett* **2002**, 1595–1606. (e) BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3469–3472.

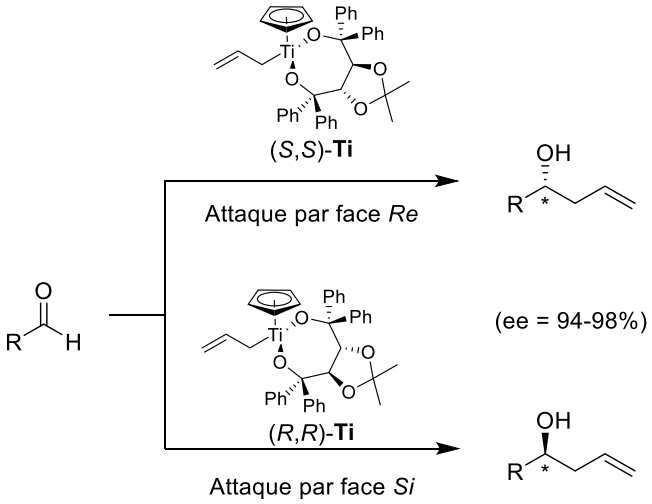


Schéma 55

III.1.1.2. Synthèse

La première étape de la synthèse de l'iodure vinylique **R10** a été la protection du 3-hydroxypropionate de *tert*-butyle **29** sous forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) **40** (TBDPSCl, imidazole, CH_2Cl_2, 98%). La réduction de l'ester **40** par le DIBAL-H (1,08 équiv, CH_2Cl_2, -78 °C) a permis d'obtenir l'aldéhyde **41** qui a été directement engagé sans purification dans une étape d'allyltitanation énantiosélective de Duthaler avec le complexe de titane (*S*,*S*)-**Ti** (1,1 équiv) à -78 °C pour conduire l'alcool homoallylique **42** avec un rendement de 93%. L'excès énantiomérique (ee > 96%) et la configuration absolue (*R*) de l'alcool homoallylique **42** ont été déterminés par analyse des spectres RMN ^{1}H après formation des esters (*S*)- et (*R*)-méthoxyphénylacétiques (MPA) (*cf.* Annexe).[74] Après protection de l'alcool **42** sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) **43**, une coupure oxydante de la double liaison (OsO_4, $NaIO_4$, 2,6-lutidine, dioxane/H_2O)[75] a conduit à l'aldéhyde **44** qui a été engagé sans purification dans une seconde étape d'allyltitanation de Duthaler pour donner l'alcool homoallylique **45** avec 89% de rendement sur les deux étapes sous la forme d'un seul diastéréoisomère *syn* (ed > 96%).[76] La protection de l'alcool libre de **45** sous la forme d'un éther de TBS (TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2, 94%) a permis d'obtenir le 1,3-diol *syn* protégé

[74] (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519. (b) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M. E.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370–2374. (c) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2915–2925.

[75] Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217–3219.

[76] L'excès diastéréoisomérique a été déterminé par analyse des spectres de RMN ^{1}H du brut réactionnel. Un seul diastéréoisomère a été observé.

46 qui a ainsi été préparé en 7 étapes à partir de l'hydroxyester **29**, avec un rendement global de 72% (Schéma 56).

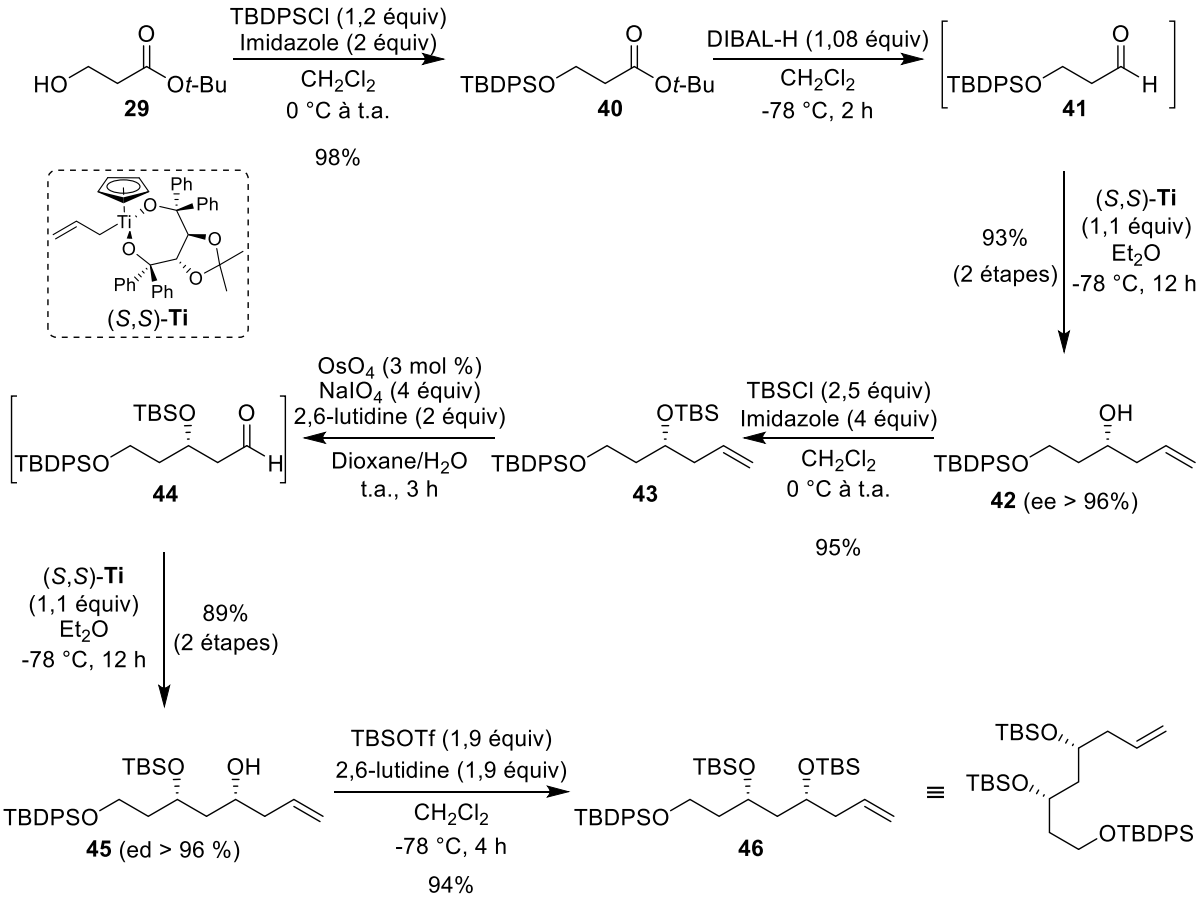


Schéma 56

Afin d'accéder au composé de type **R10**, l'alcène **46** a été soumis à une coupure oxydante (OsO_4, $NaIO_4$, 2,6-lutidine, dioxane/H_2O) et l'aldéhyde **47** résultant a été directement engagé dans une oléfination de HWE avec le phosphocrotonate de triéthyle **39**, qui a été préalablement déprotoné par le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS). L'ester diénique conjugué **48** a été isolé avec un rendement de 79% (à partir de **46**).[77] La déprotection sélective de l'alcool primaire, protégé sous forme d'éther de TBDPS, par le fluorure d'ammonium au reflux du méthanol, a permis d'isoler l'alcool **49** avec 60% de rendement.[78] Celui-ci a été oxydé par le periodinane de Dess-Martin (DMP) tamponné par $NaHCO_3$ et

[77] Paterson, I.; Anderson, E. A.; Findlay, A. D.; Knappy, C. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4768–4777.
[78] (a) Zhang, W.; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177–1180. (b) Canova, S.; Bellosta, V.; Bigot, A.; Mailliet, P.; Mignani, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 145–148.

l'aldéhyde **50** résultant a été traité dans les conditions de Takai ($CrCl_2$, CHI_3, THF/dioxane)[79] pour former l'iodure vinylique **51** désiré avec un rendement de 59% (Schéma 57).

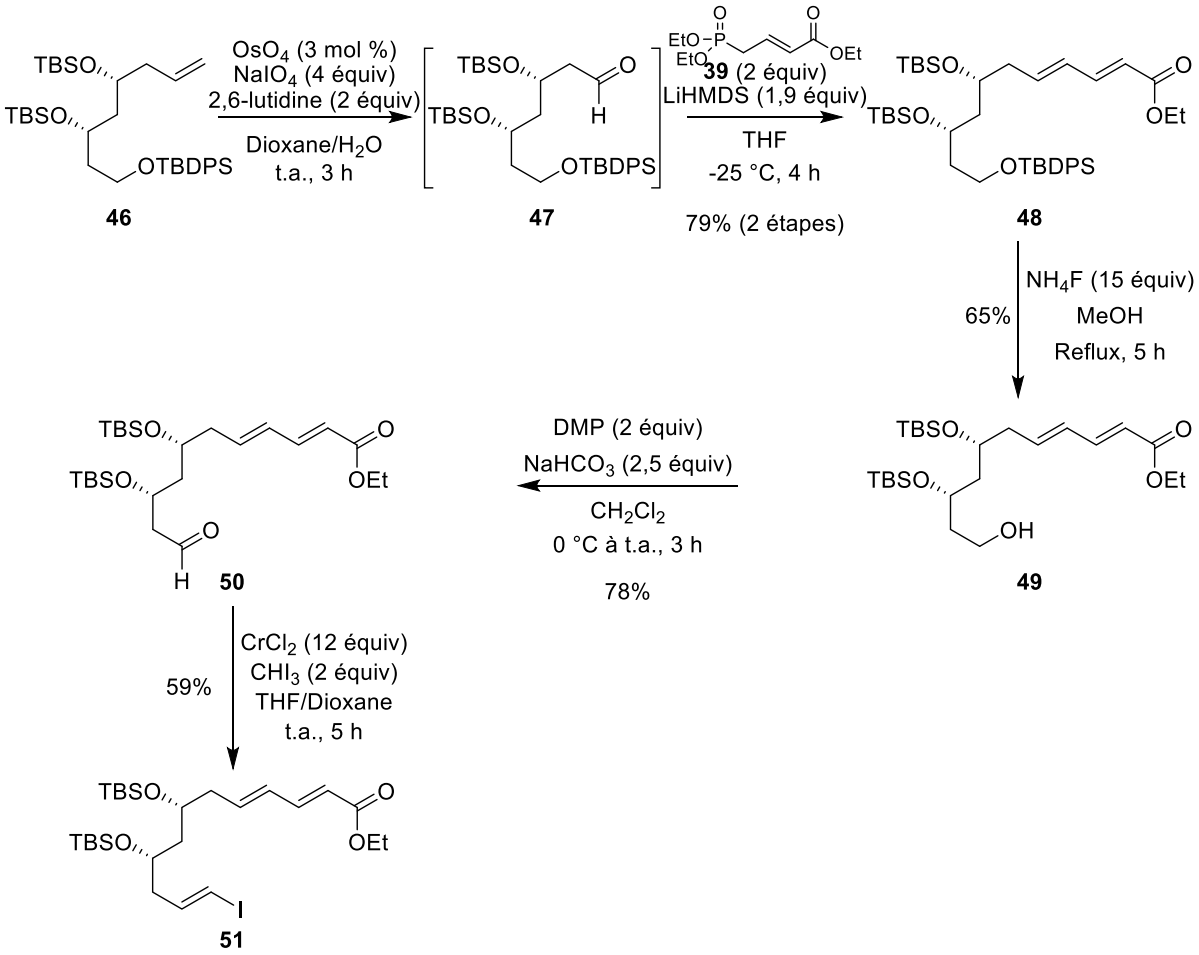


Schéma 57

Nous avons donc pu préparer le premier partenaire de couplage **51**, correspondant au fragment C3-C14 de la wortmannilactone C ou de l'un de ses diastéréoisomères, en 12 étapes avec un rendement global de 16% à partir du 3-hydroxypropionate de *tert*-butyle **29** (Schéma 58).

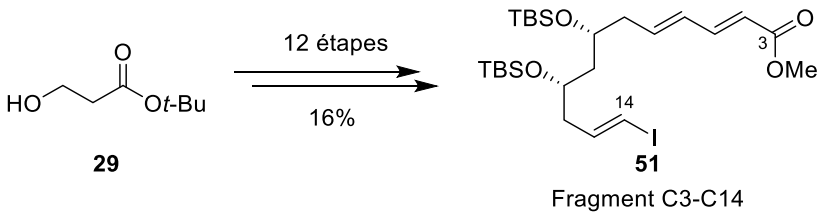
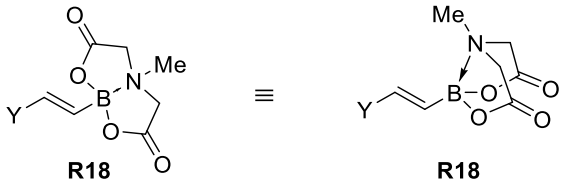


Schéma 58

[79] Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.

III.1.2. Synthèse du fragment C15-C24 de type R11 – Utilisation de MIDA-Boronates

Pour accéder au composé **R11** nous nous sommes en premier lieu intéressés à la possibilité d'utiliser, en fin de synthèse, des dérivés du boronate de l'acide *N*-méthyliminodiacétique (MIDA-boronate) de type **R18** développés par l'équipe de M. Burke (Figure 6).[80]



Y = H, Br, $B(OH)_2$, B(pin), $SnBu_3$..

Figure 6

La structure en cage autour du bore du MIDA permet de stabiliser le boronate ; ainsi la plupart de ces dérivés sont des solides monomériques, stables à l'air et à température ambiante et la fonction MIDA-boronate est compatible avec de nombreuses conditions réactionnelles, dont celles des réactions de couplage en milieu anhydre. Ces propriétés font des MIDA-boronates **R18** d'excellents précurseurs d'acides boroniques puisqu'ils peuvent être facilement hydrolysés en milieu basique pour conduire à l'acide correspondant **R19** (Schéma 59).

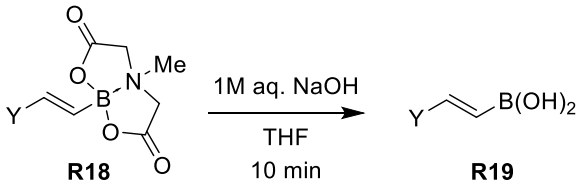


Schéma 59

III.1.2.1. Couplage de Suzuki avec le bromovinyl-MIDA-boronate

- *Rétrosynthèse*

Nous avons envisagé une rétrosynthèse de l'acide boronique diénique de type **R11a** dans laquelle le bromovinyl-MIDA-boronate **52** (**R18**, Y = Br) permettrait d'accéder au fragment C15-C24, **R11a**, de la wortmannilactone C, grâce à un couplage de Suzuki réalisé

[80] (a) Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6716–6717. (b) Lee, S. J.; Gray, K. C.; Paek, J. S.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 466–468. (c) Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14084–14085. (d) Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6961–6963. (e) Uno, B. E.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3130–3138.

avec l'acide vinylboronique **R20** issu de l'hydroboration de l'alcyne **R21**. Celui-ci serait obtenu par une réduction de Noyori face-sélective appliquée à la cétone acétylénique **R22** ce qui permettrait de contrôler le centre en C19 et cette réduction serait suivie d'une désilylation de la triple liaison. La cétone **R22** proviendrait de l'oxydation des produits obtenus par addition nucléophile du triméthylsilyléthynyllithium sur l'aldéhyde **R23** qui résulterait, lui-même, d'une coupure oxydante de la double liaison terminale du diol **R24**. L'alcool allylique **R24** pourrait être issu d'une allyltitanation énantio- et diastéréosélective de l'aldéhyde issu du β-hydroxy ester commercial **30** de configuration absolue (*R*), dont le centre stéréogène serait le futur centre C23 de la macrolactone-cible **28** (Schéma 60).

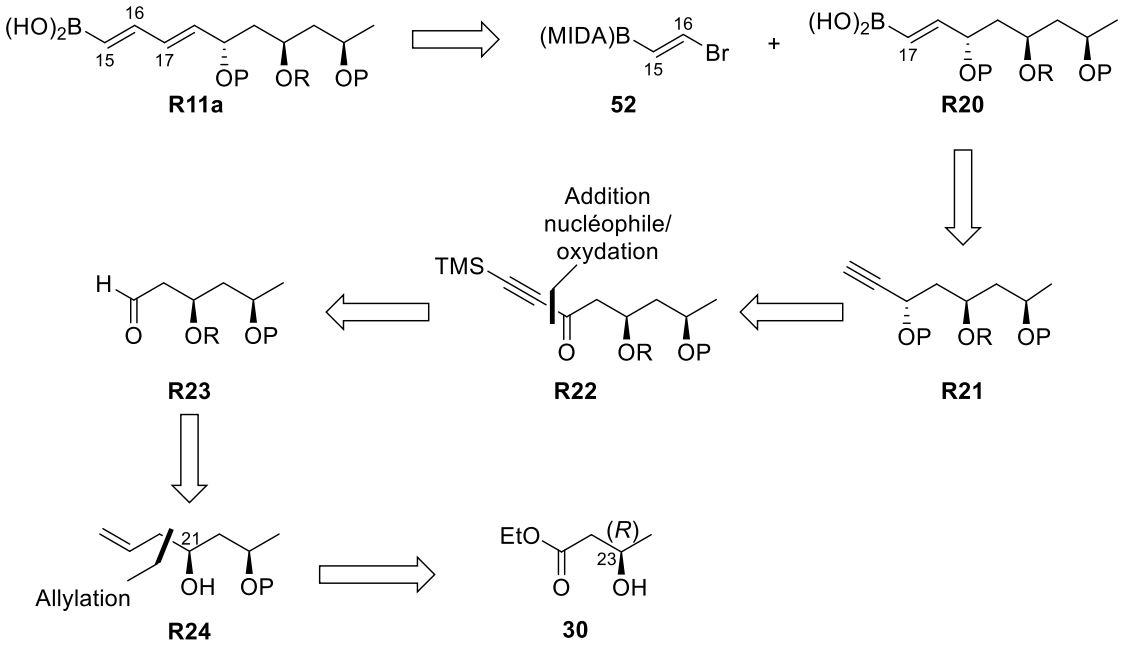


Schéma 60

- *Synthèse*

La synthèse de l'acide boronique diénique **R11a** a débuté par la protection du (*R*)-3-hydroxybutyrate d'éthyle **30** commercial sous forme d'éther silylé **53**, par action du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl) en présence d'imidazole. L'aldéhyde **54**, obtenu par addition d'un équivalent de DIBAL-H sur l'ester **53**, a immédiatement été engagé dans une étape d'allyltitanation de Duthaler avec le complexe de titane (*R*,*R*)-**Ti** pour conduire à l'alcool homoallylique **55** sous forme d'un seul diastéréoisomère *syn* (ed > 95%),[76] avec un excellent rendement de 87% calculé à partir de **53**.[72] La fonction alcool de **55** a ensuite été protégée sous forme d'éther de triéthylsilyle **56** (TESCl, DMAP, Et_3N, CH_2Cl_2) avec un rendement de 97% (Schéma 61).

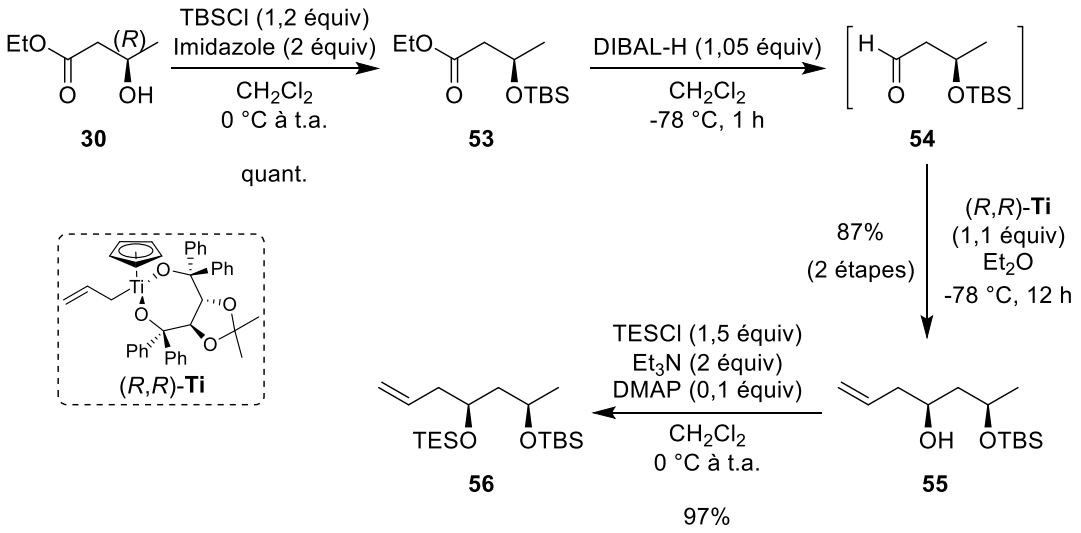


Schéma 61

La transformation de **56** en l'alcool propargylique **58** a été réalisée en 4 étapes. Après coupure oxydante de la double liaison de **56** (OsO_4, $NaIO_4$, 2,6-lutidine, dioxane/H_2O), l'aldéhyde **57** a été traité par le dérivé lithié du triméthylsilylacétylène **9** pour conduire à un mélange pratiquement équimolaire des épimères **58** et **58'** (rd = 56/44). Afin d'obtenir uniquement **58**, une séquence d'oxydation/réduction diastéréosélective a été réalisée. Le mélange des deux alcools a été oxydé par le chlorochromate de pyridinium (PCC) en présence de tamis moléculaire dans le CH_2Cl_2 pour donner la cétone propargylique **59** avec un rendement de 66% (calculé sur les trois étapes à partir de **56**). La cétone **59** a ensuite été sélectivement réduite à l'aide du catalyseur de Noyori[81] (*S*,*S*)-**Ru** dans l'isopropanol pour conduire à l'alcool **58** sous forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 62).

La réduction de Noyori étant très « face-sélective », la configuration de l'alcool **58** a été raisonnablement attribuée par analogie avec les résultats décrits dans la bibliographie pour les réductions énantiosélectives de cétones acétyléniques.[81]

[81] (a) Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738–8739. (b) Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 285–288.

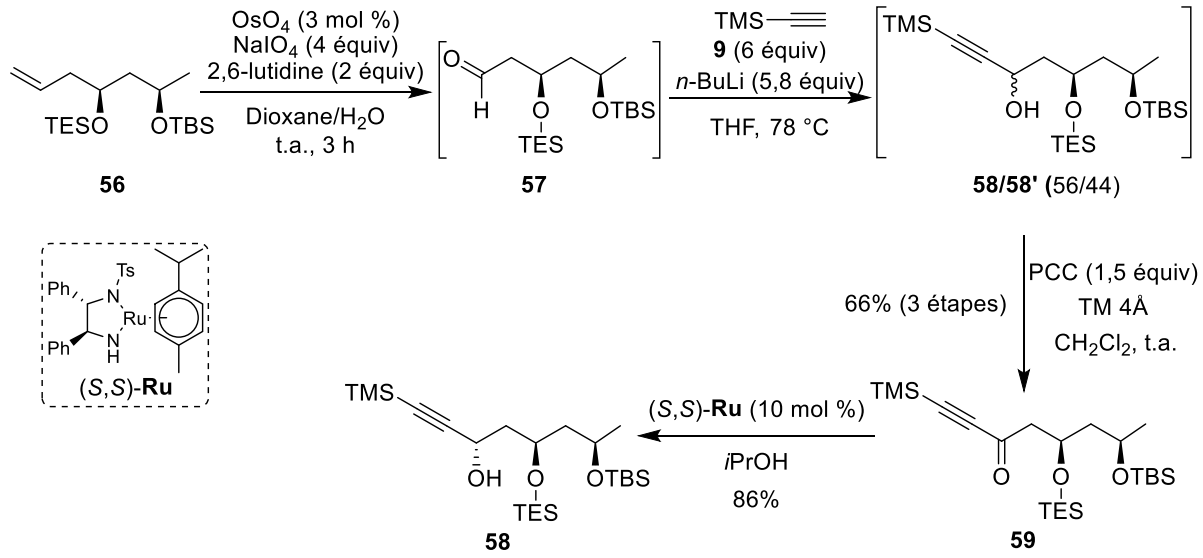


Schéma 62

La sélectivité de la réduction de Noyori a été rationalisée de la manière suivante : par réaction avec l'isopropanol, le catalyseur de Noyori (*S*,*S*)-**Ru** est réduit en complexe hydruroruthénium (*S*,*S*)-**Ru'**. Dans le diazaruthénacycle formé par chélation avec la cétone propargylique, le groupement tosyle se positionne en *anti* du phényle adjacent ce qui conditionne alors le positionnement du ligand *p*-cymène. Le carbonyle de la cétone est activé par formation d'une liaison hydrogène avec le groupement aminé du ligand et c'est une interaction stabilisante de type arène C-H-π (entre un H aromatique et la triple liaison) qui est invoquée pour rationaliser la sélectivité faciale observée lors du transfert d'hydrure sur la cétone acétylénique à partir du complexe (*S*,*S*)-**Ru'** (Schéma 63).[81]

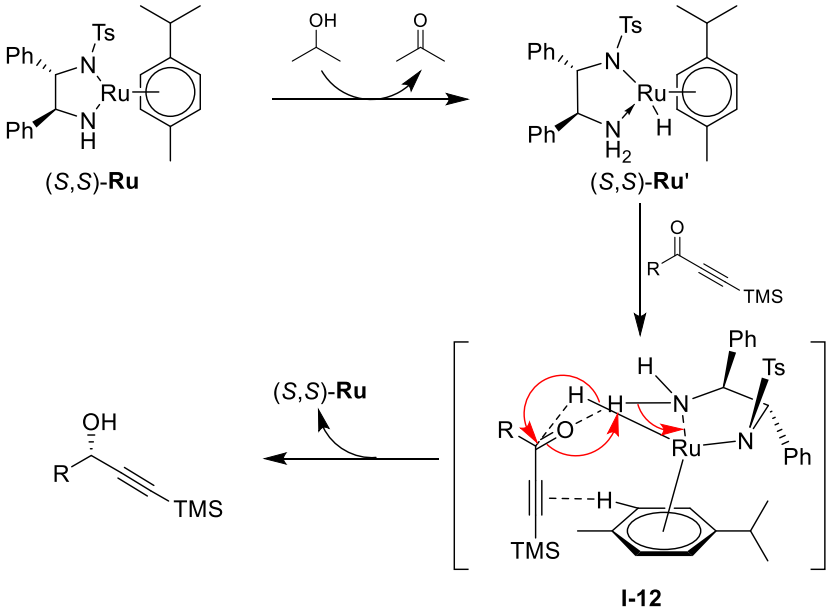


Schéma 63

L'acide boronique vinylique **63** de type **R20** a ensuite été préparé à partir de l'alcool **58** en trois étapes. La fonction hydroxyle de **58** a été protégée sous la forme d'un éther de TBS (TBSCl, imidazole, CH_2Cl_2, 92%), et le groupement acétylénique de **60** a été déprotégé par l'action de K_2CO_3 dans le méthanol. L'acide boronique **63** a été obtenu, avec un rendement de 64%, par hydroboration de l'alcyne **61** par le catécholborane **62**, directement suivie de l'hydrolyse de l'ester boronique intermédiaire formé (Schéma 64).[82]

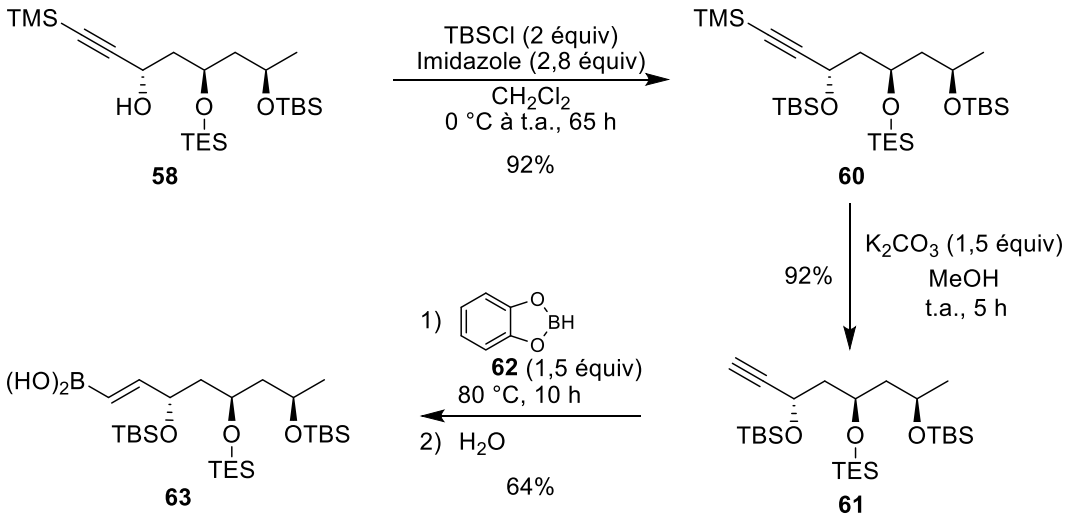


Schéma 64

- *Couplage de l'acide vinylboronique **63** avec le bromovinyl-MIDA-boronate **52***

Un couplage a été tenté entre l'acide vinylboronique **63** et le bromovinyl-MIDA-boronate **52**, dans les conditions décrites par Burke *et al.*[80b] [**52** (1,5 équiv), KF (3 équiv), $Pd(OAc)_2$ (2 mol %), SPhos (4 mol %), toluène, t.a. à 60 °C, 48 h]. Cependant, dans ces conditions, le diényl-MIDA-boronate attendu **64** n'a pas été observé. Les seuls produits ayant pu être identifiés par examen du spectre RMN ^1H du brut réactionnel sont le MIDA-boronate **52** n'ayant pas réagi et l'alcène **65** correspondant au produit de déborylation de **63** (Schéma 65).

[82] Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4370–4371.

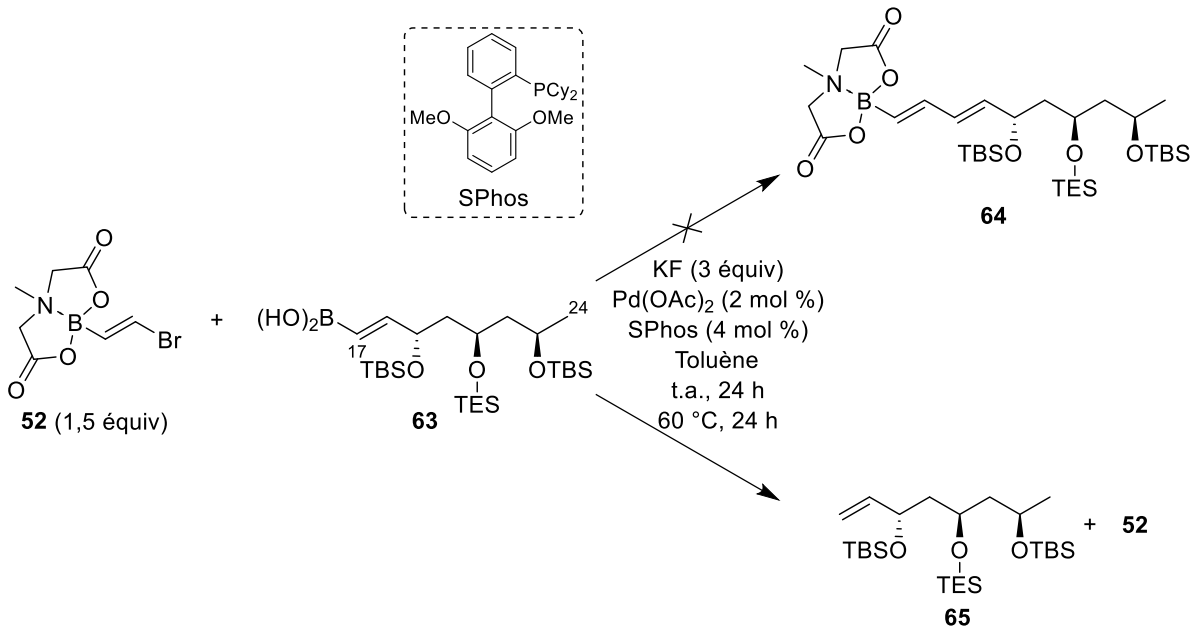


Schéma 65

III.1.2.2. Couplage de Stille avec le bromovinyl-MIDA-boronate

- *Rétrosynthèse*

Le couplage de Suzuki entre l'acide vinylboronique **63** (fragment C17-C24) et le bromovinyl-MIDA-boronate **52** n'ayant pas conduit au composé souhaité, nous avons alors envisagé de préparer l'acide boronique diénique **R11a** par un couplage de type Stille, entre le bromovinyl-MIDA-boronate **52** et le vinylstannane **R25** qui pourrait être obtenu par hydrostannylation du composé **61** précédemment obtenu (Schéma 66).

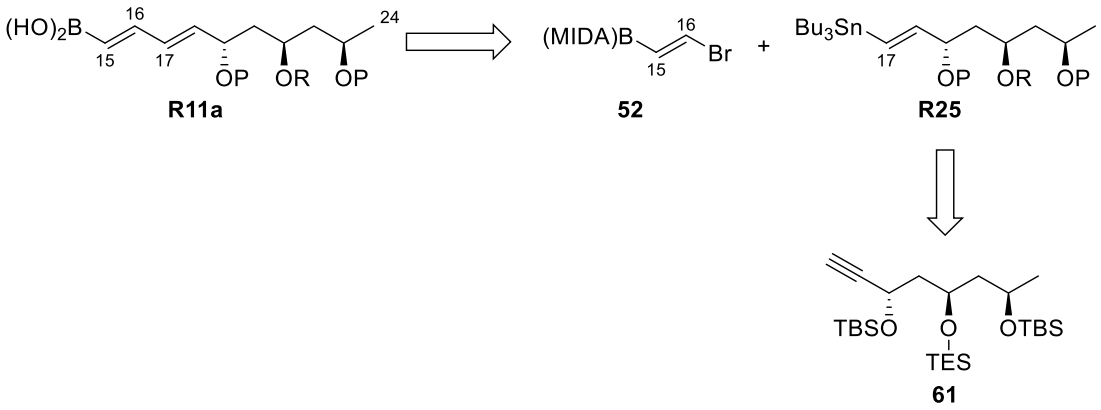


Schéma 66

- *Synthèse*

Pour pouvoir obtenir le vinylstannane **67** par hydrostannylation dans les conditions décrites par Boden *et al.*,[83] la bromation de l'alcyne **61** a été tentée. Cependant la bromation de l'alcyne dans les conditions standard (NBS, $AgNO_3$, Acétone/H_2O)[84] n'a pas permis d'accéder au bromure d'alcyne **66** (Schéma 67).

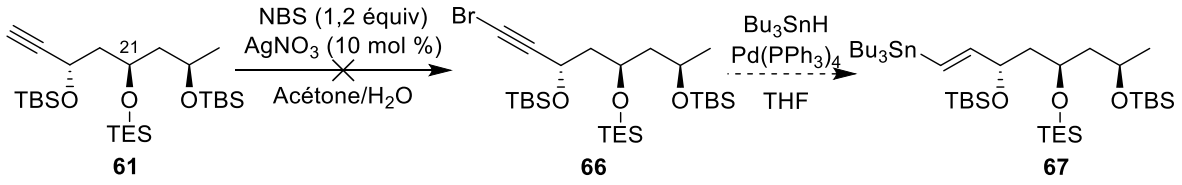


Schéma 67

Lors de cette tentative de bromation, un mélange complexe de produits, contenant notamment du produit de départ qui aurait perdu le groupement TES, a été récupéré. En supposant que le problème de la bromation provienne de la présence du TES, nous avons décidé de le supprimer et d'installer directement, en position C21, le groupement ester phosphonate qui devrait permettre de créer la liaison C2-C3 de la wortmannilactone C, avant d'effectuer l'étape de bromation.

Pour cela, l'éther de TES **61** a été sélectivement coupé par l'action du *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) dans l'éthanol et l'alcool **68** obtenu a été estérifié par l'acide diéthylphosphonoacétique **38** en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de DMAP (conditions de Steglich et Neises).[85] L'alcyne **69** a ensuite été bromé en utilisant le NBS en présence de nitrate d'argent dans l'acétone et cette fois le produit bromé désiré **70** a été isolé avec un bon rendement de 78%. La transformation de l'alcyne bromé **70** en vinylstannane **71** a été réalisée par une hydrostannylation/débromation à l'aide de Bu_3SnH en présence d'une quantité catalytique de $Pd(PPh_3)_4$, avec un rendement de 68%. Le vinylstannane **71** a été obtenu sous forme d'un unique stéréoisomère de configuration (*E*)[86] (Schéma 68).

[83] (a) Zhang, H. X.; Guibe, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857–1867. (b) Boden, C. D. J.; Pattenden, G.; Ye, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2417–2419.
[84] Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 727–729.
[85] Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524.
[86] La configuration de la double liaison a été déterminée par examen du spectre RMN ^1H du composé **68**. La constante de couplage entre les deux protons éthyléniques (^3J = 19.1 Hz) correspond à une double liaison (*E*).

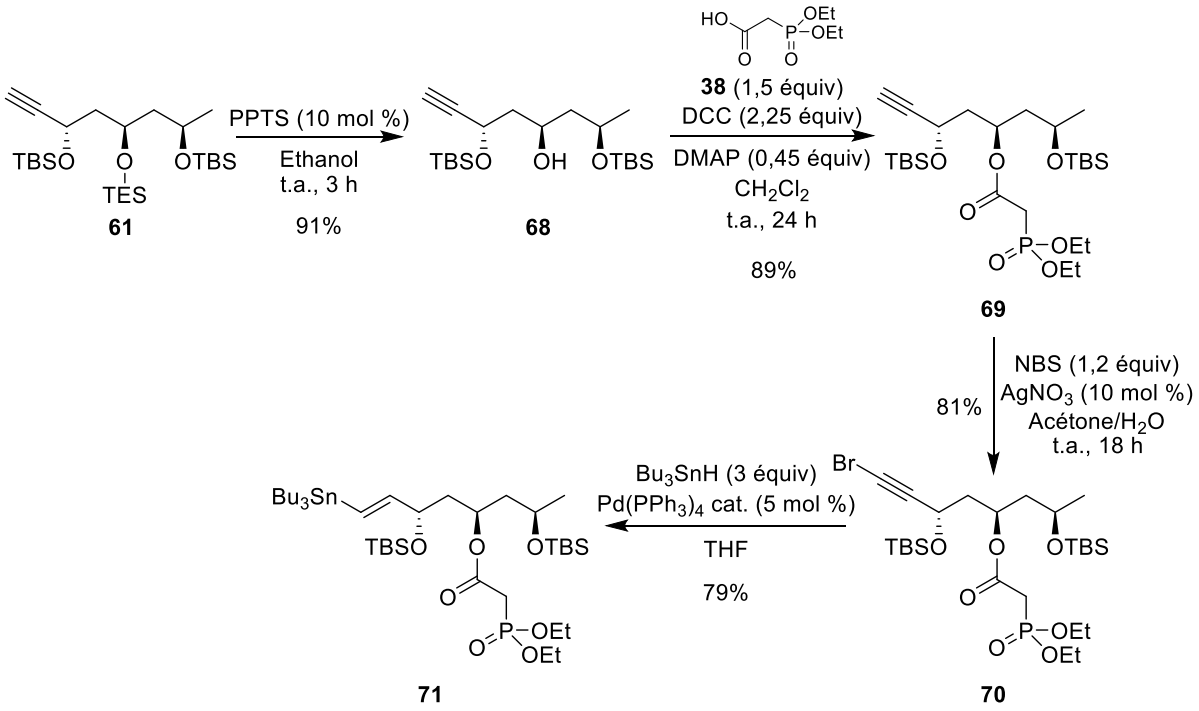


Schéma 68

Le mécanisme permettant d'expliquer la régiosélectivité observée n'a pas été clairement établi, mais on peut raisonnablement supposer que des facteurs électroniques régissent la sélectivité observée en faveur du régioisomère **71**. En effet, l'addition oxydante (AO) de l'espèce de Pd(0) au sein de la liaison Sn-H de l'hydrure de tri-*n*-butylétain permettrait de générer le complexe « Bu_3Sn-Pd-H », qui pourrait alors s'additionner par hydrométallation (HM) sur le bromoacétylène en accord avec la polarisation de la triple liaison, due à l'effet inductif attracteur de l'atome de brome. Par ailleurs, une interaction stabilisante entre les atomes de brome et d'étain a également été invoquée pour justifier la formation, après élimination réductrice (ER) de l'oléfine *gem*-bromostannylée.[83a] La réduction pallado-catalysée de ce bromure vinylique intermédiaire aurait alors lieu grâce à l'addition oxydante d'une espèce de palladium(0) dans la liaison carbone-brome suivie d'une transmétallation (TM) par un deuxième équivalent d'hydrure de tri-*n*-butylétain qui donnerait l'hydrure de palladium correspondant et Bu_3SnBr. Enfin une élimination réductrice fournirait le vinylstannane de configuration (*E*) (Schéma 69).

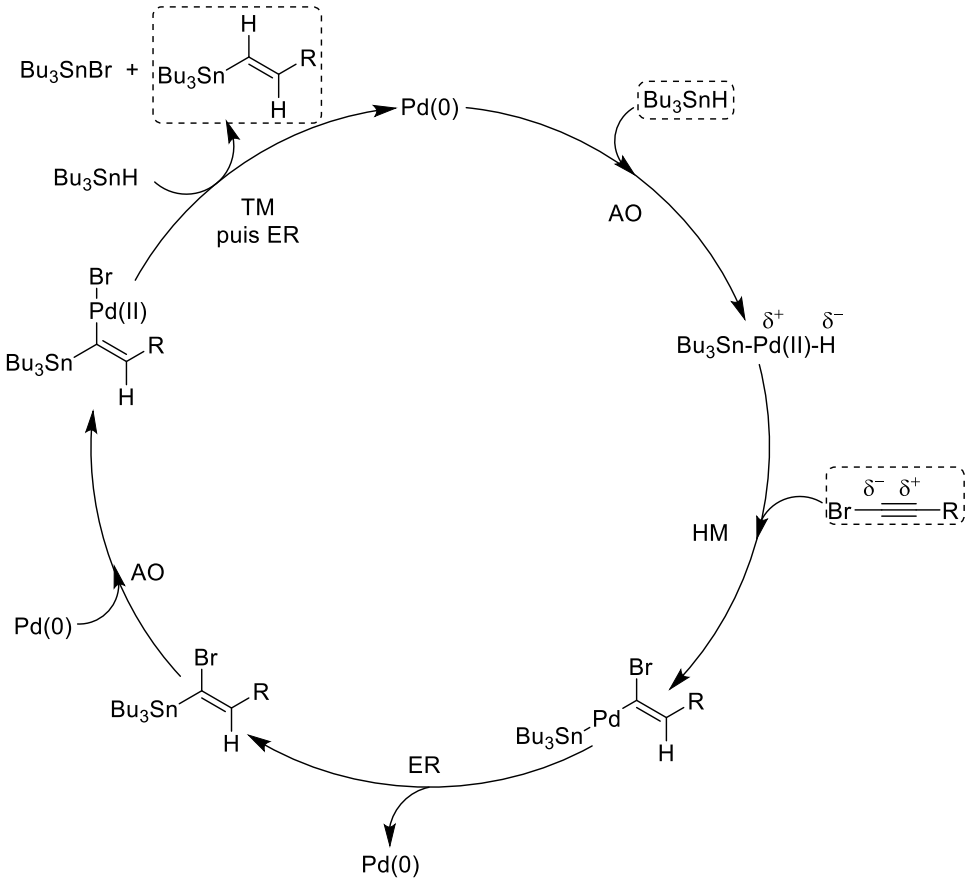


Schéma 69

- *<u>Couplage du vinylstannane **71** avec le bromovinyl-MIDA-boronate **52**</u>*

Une fois le vinylstannane **71** obtenu, nous avons testé son couplage avec le bromovinyl-MIDA-boronate **52**. Cependant, dans les conditions décrites par Burke *et al.*,[80b] pour ce type de couplage [$Pd_2(dba)_3$ (4 mol %), Fur_3P (9 mol %), DMF, 45 °C, 10 h], aucune trace du produit attendu **72** n'a été observée. À notre grande surprise, le seul produit que nous avons pu isoler a été le vinylfurane **73** issu du couplage entre le vinylstannane **71** et un furyle de la trifurylphosphine. Bien que rares, quelques exemples de ce type de couplage ont déjà été rapportés dans la bibliographie (Schéma 70).[87]

[87] (a) Crisp, G. T.; Glink, P. T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3213–3234. (b) Segelstein, B. E.; Butler, T. W.; Chenard, B. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 12–13. (c) Morita, D. K.; Stille, J. K.; Norton, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8576–8581. (d) Quéron, E.; Lett, R. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 4539–4543.

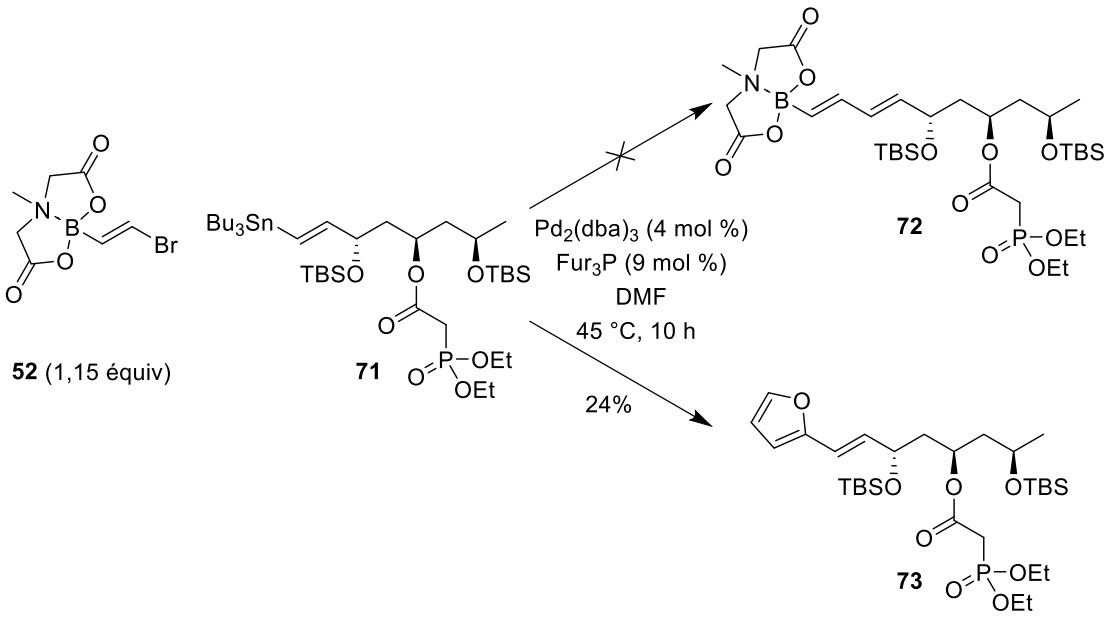


Schéma 70

III.1.3. Synthèse du fragment C15-C24 (R11) – Couplage de Heck avec un vinylboronate

III.1.3.1. Analyse rétrosynthétique

Suite aux échecs précédents, un couplage de type Heck entre le vinylboronate **14**, que nous avions déjà utilisé lors de notre étude pour former des triénols conjugués, et un iodure vinylique de type **R26**, a été envisagé. Celui-ci pourrait être obtenu à partir du composé **61** qui avait déjà été synthétisé précédemment. De plus le composé **R11b** obtenu par ce couplage pourrait être utilisé soit directement comme dérivé boré dans un couplage de Suzuki, soit être transformé en iodure diénique **R11c** pour jouer le rôle du partenaire halogéné dans une autre réaction de couplage avec un composé de type **R10** pour conduire au fragment C3-C24 (Schémas 59 et 71).

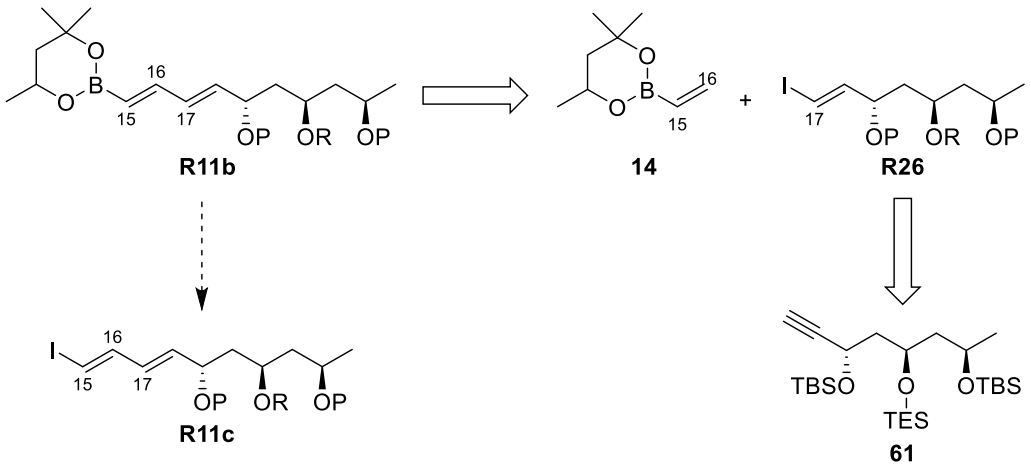


Schéma 71

III.1.3.2. Préparation de l'iodure vinylique R26

L'iodure vinylique **74** (composé de type **R26**) a été préparé en une étape à partie de l'alcyne **61**. Cependant, après hydrozirconation par le réactif de Schwartz suivie d'une iodolyse, une partie de l'iodure vinylique formé a subi la perte du groupement triéthylsilyle et l'alcool **75** a été isolé avec un rendement de 25% en plus de l'iodure vinylique attendu **74**. Cependant, les produits **74** et **75** étant aisément séparables sur colonne de silice, la synthèse a pu être poursuivie avec l'iodure vinylique **74**, isolé avec un rendement de 66% (Schéma 72).

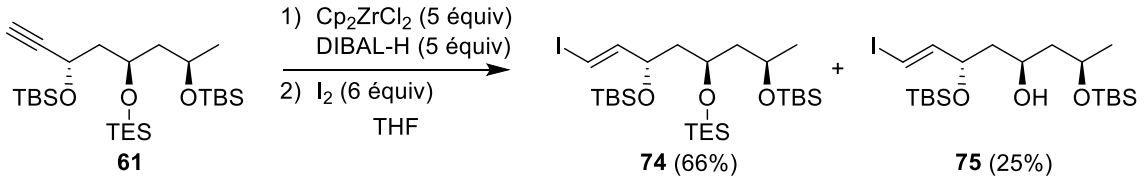


Schéma 72

III.1.3.3. Couplage de Heck entre l'iodure vinylique 74 et le vinylboronate 4

Un couplage de Heck a été tenté entre l'iodure vinylique **74** et le vinylboronate **14** en présence de $Pd(OAc)_2$ (5 mol %), de P(*o*-Tol)$_3$ (10 mol %) et d'AgOAc (1,3 équiv) dans l'acétonitrile, à 50 °C, pendant 24 h. Cependant, dans ces conditions, aucune conversion de l'iodure vinylique **74** n'a été observée (Schéma 73).

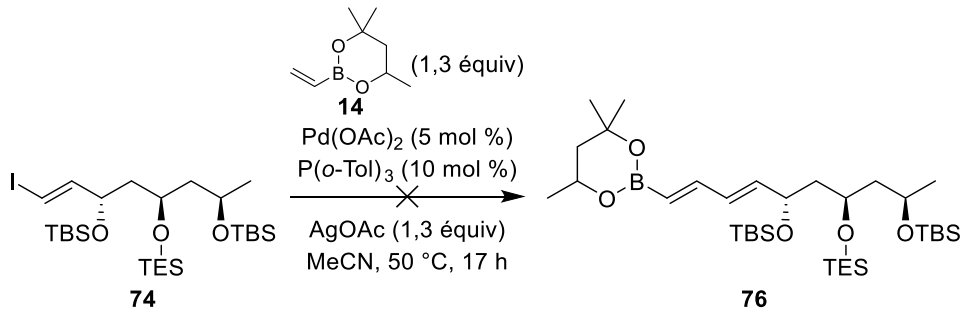


Schéma 73

III.1.4. Synthèse du fragment C15-C24 (composé de type R11) – Introduction d'une triple liaison par un couplage de Sonogashira

Le couplage entre deux dérivés vinyliques n'ayant pas permis d'accéder à un diène fonctionnalisé, un couplage de Sonogashira a été envisagé pour accéder au composé de type **R11**.

III.1.4.1. Analyse rétrosynthétique

Les carbones C15 et C16 du composé **R11** (fragment C15-C24) pourraient provenir d'un couplage de Sonogashira entre l'iodure vinylique **74** et le triméthylsilylacétylène **9** suivi d'une hydrostannylation de la triple liaison de l'ényne **R27** (Schéma 74).

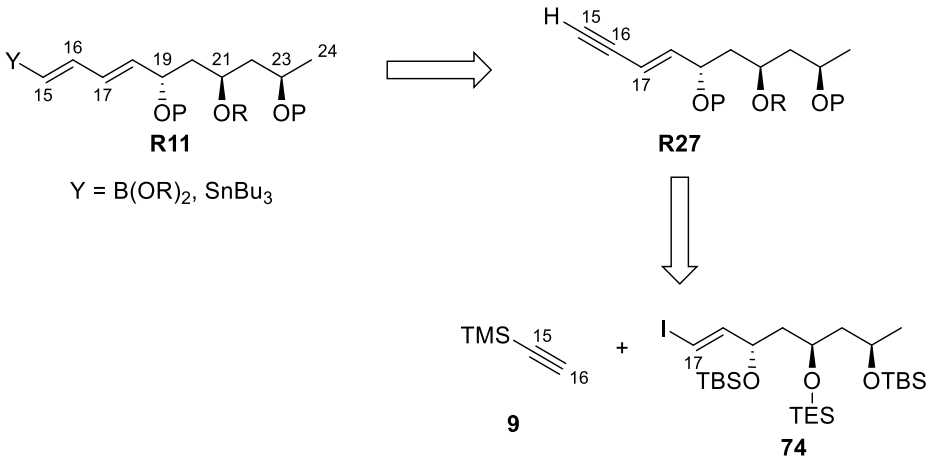


Schéma 74

III.1.4.2. Couplage de Sonogashira entre l'iodure vinylique 74 et le triméthylsilylacétylène 9

Un couplage de Sonogashira a été tenté entre l'iodure vinylique **74** et le triméthylsilylacétylène **9**. Cependant, dans les conditions utilisées [$Pd(PPh_3)_4$ (5 mol %), CuI (15 mol %), *n*-$BuNH_2$ (1,5 équiv), benzène, t.a., 24 h], aucune trace de l'ényne attendu **77** n'a été observée et la majorité du produit de départ **74** a été récupérée (Schéma 75).

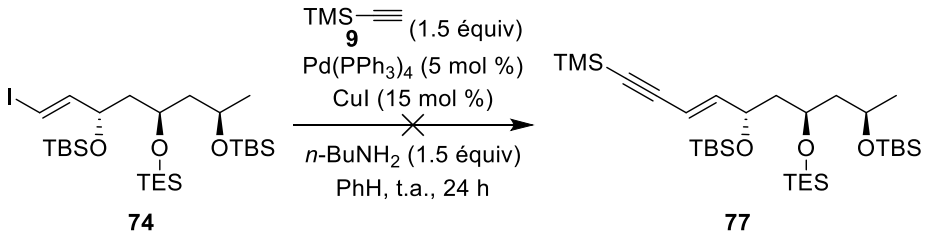


Schéma 75

III.1.5. Synthèse du fragment C15-C24 (composé de type R11) – Couplages de Stille successifs avec une agrafe bis-stannylée

III.1.5.1. Analyse rétrosynthétique

Une autre méthode pour homologuer le fragment C17-C24 de deux carbones (carbones C15 et C16) serait de réaliser un couplage entre l'iodure vinylique **75** et l'agrafe bis-stannylée **36**, ce qui permettrait d'obtenir en une étape un diène stannylé **R11d** qui pourrait être impliqué dans le couplage suivant (Schéma 76).

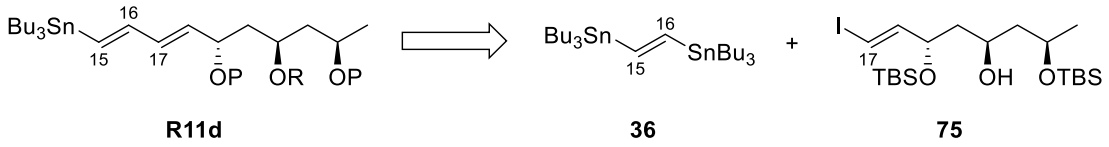


Schéma 76

III.1.5.2. Couplage de Stille entre 74 et 36

Un couplage de Stille a donc été réalisé entre l'iodure vinylique **75** et le *trans*-1,2-bis(tributylstannyl)éthène **36** dans les conditions utilisées par Nicolaou *et al.* lors de la synthèse de la rapamycine,[14] à savoir l'utilisation de DIPEA (1,5 équiv) et de $PdCl_2(MeCN)_2$ (20 mol %), dans un mélange DMF/THF (1/1) à t.a., pendant 24 h. Pour réaliser ce couplage, 5 équivalents d'agrafe bis-stannylée **36** ont été utilisés pour réduire le risque de double couplage. Cette fois-ci le produit de couplage **78** a été obtenu mais avec un faible rendement de 35% et sous la forme d'un mélange d'isomères (*Z*) et (*E*) au niveau du diène (Schéma 77).

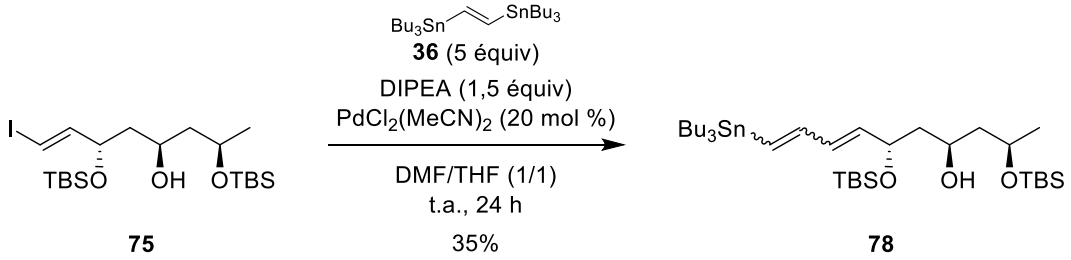


Schéma 77

III.1.5.3. Couplage de Stille entre 78 et l'iodure vinylique 51

Malgré la faible stéréosélectivité de ce premier couplage de Stille, nous avons décidé de tester le deuxième couplage de Stille entre le diénylstannane **78** et l'iodure vinylique **51** précédemment préparé. Cependant dans des conditions similaires à celles employées pour le premier couplage [DIPEA (1,5 équiv), $PdCl_2(MeCN)_2$ (20 mol %), DMF/THF (1/1), 25-50 °C, 48 h], aucune trace du produit de couplage triénique **79** n'a été observée malgré la conversion totale des deux produits de départ (Schéma 78).

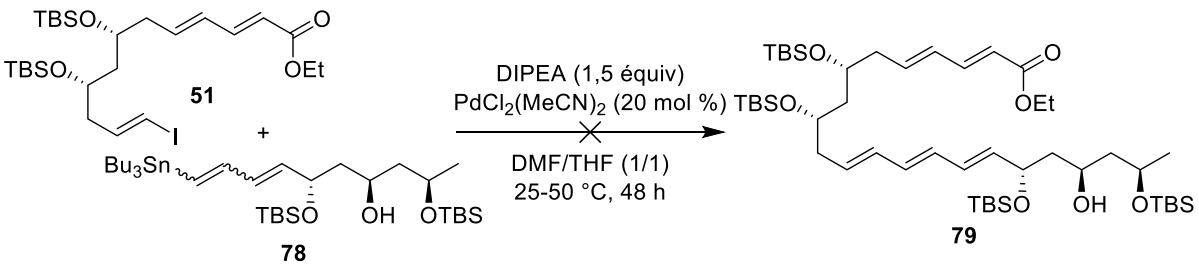


Schéma 78

III.1.6. Synthèse du fragment C15-C24 (composé de type R11) – Allongement de la chaîne carbonée par métathèse

III.1.6.1. Analyse rétrosynthétique

Une dernière approche envisagée pour préparer le diène C15-C18 du fragment C15-C24 consisterait à préparer un aldéhyde α,β-insaturé **R28** qui proviendrait d'une métathèse croisée (CM) entre un alcène de type **R29** et l'acroléine **80** et à transformer l'aldéhyde **R28** en diène par une réaction d'oléfination de Wittig (Schéma 79).

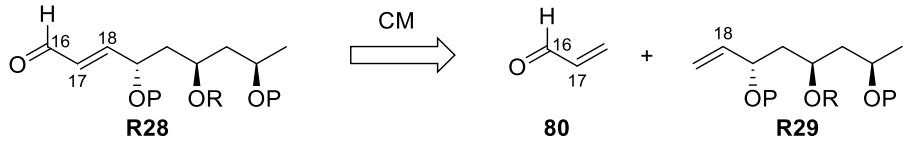


Schéma 79

III.1.6.2. Métathèse croisée entre un alcool allylique protégé et l'acroléine

L'alcène terminal **81**, de type **R29**, a été préparé par hydrogénation partielle de la triple liaison de l'alcyne **61**, en présence de palladium de Lindlar avec un rendement de 68%. Cependant, dans les conditions de métathèse croisée testées (chauffage conventionnel ou activation par micro-ondes) entre l'alcène **81** (1 équiv) et l'acroléine **80** (3 équiv), en présence de catalyseur d'Hoveyda-Grubbs (**HG-II**) (2 × 10 mol %), dans le toluène à 120 °C, aucune conversion de **81** n'a été observée (Schéma 80).

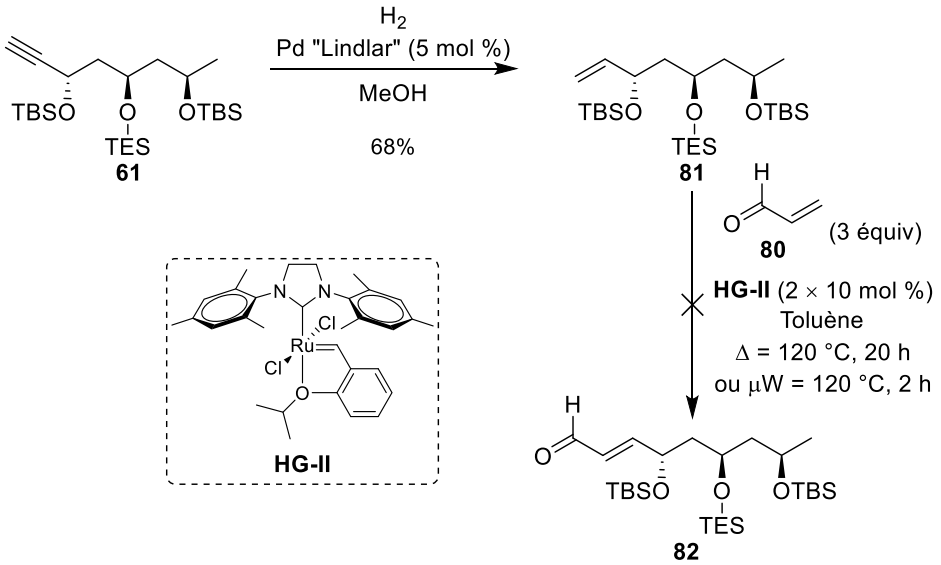


Schéma 80

Cette absence de conversion s'explique vraisemblablement par l'encombrement stérique de la double liaison dû à la présence du groupement *tert*-butyldiméthylsilyloxy en position allylique.[88]

III.1.6.3. Métathèse croisée entre un alcool allylique non protégé et l'acroléine

Pour remédier à ce problème de non-réactivité, la réaction de métathèse a été envisagée avec un alcène de type **R30** dont l'alcool en position allylique ne serait pas protégé.

- *Préparation de l'alcool allylique non protégé*

Un alcool allylique non protégé a été préparé en deux étapes à parti de l'alcyne silylé **58** précédemment préparé. Nous avons cherché à déprotéger la fonction alcyne de **58**, cependant, quelles que soient les conditions testées (K_2CO_3/MeOH, K_2CO_3/EtOH, résine Amberlyst acide ou basique), la déprotection de l'alcool en position C21 est également observée et il n'a pas été possible d'obtenir une bonne sélectivité entre la déprotection de l'alcyne et celle de l'alcool en C21. Nous avons donc décidé de déprotéger complètement les deux fonctions avec le carbonate de potassium dans le méthanol et le diol **83** a été obtenu avec un rendement de 91%. Les deux groupements hydroxyles devraient cependant pouvoir être différenciés ultérieurement car celui présent en C19 est en position allylique ce qui devrait lui conférer une réactivité différente de celui présent en C21. La triple liaison de **83** a été ensuite partiellement hydrogénée, en présence de catalyseur de Lindlar empoisonné par de la quinoléine, pour conduire à l'alcool allylique **84** avec un bon rendement de 91% (Schéma 81).

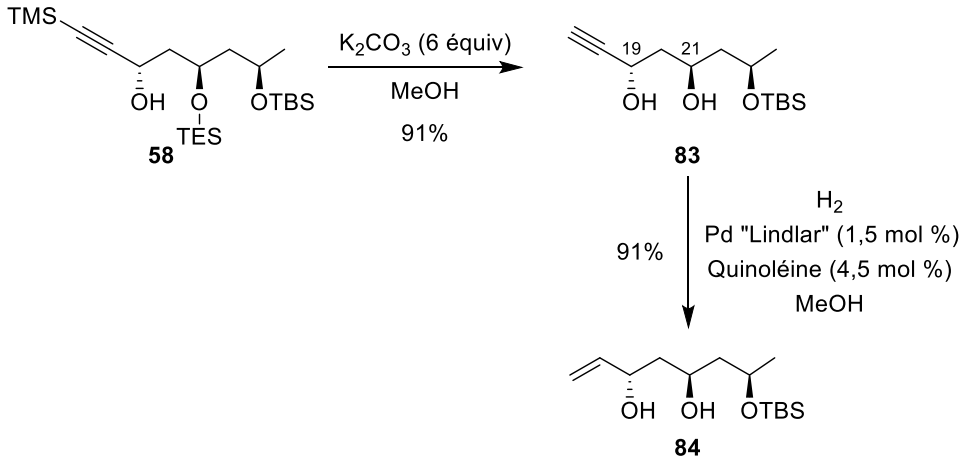


Schéma 81

[88] BouzBouz, S.; Simmons, R.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3465–3467.

- *Réaction de métathèse*

La réaction de métathèse croisée entre **84** et l'acroléine **80** a ensuite été tentée. Cependant dans les conditions utilisées : 3 équivalents de **80** en présence de catalyseur d'Hoveyda-Grubbs **HG-II** (5 mol %), dans CH_2Cl_2 à t.a. pendant 24 h, il n'a pas été possible d'isoler l'aldéhyde polyhydroxylé **85** désiré (Tableau 4, entrée 1). Dans ces conditions, ce sont le tétrahydrofurane **86b** et le lactol bicyclique **87** qui ont été isolés, avec des rendements respectifs de 25% et de 36%.

L'obtention de ces produits peut s'expliquer par la formation initiale de l'aldéhyde insaturé polyhydroxylé **85** qui évolue rapidement vers un tétrahydrofurane par une réaction de type oxa-Michael intramoléculaire (Schéma 82). Cette addition de Michael intramoléculaire n'étant pas stéréosélective, elle conduit à un mélange d'épimères **86a** et **86b**. Dans le cas du *cis*,*cis*-tétrahydrofurane **86a**, une deuxième réaction de cyclisation prend place par addition du groupement hydroxyle restant sur l'aldéhyde, ce qui conduit au lactol bicyclique **87a**. Cette seconde cyclisation n'a pas lieu dans le cas de **86b** car le groupe hydroxyle en C3 et la chaîne en C2 portant l'aldéhyde possèdent une stéréochimie relative *trans*. La lactolisation de **86b** conduirait à au bicycle [3.3.0] **87b** avec une jonction de cycle *trans*, très défavorisée.

D'autres essais de métathèse ont été réalisés avec l'espoir de défavoriser la réaction de Michael et de pouvoir s'arrêter à l'aldéhyde conjugué **85** (Tableau 4). Cependant, quelles que soient les modifications effectuées : remplacement du catalyseur **HG-II** par le catalyseur de Grubbs de 2nde génération (**G-II**) (Tableau 4, entrée 2), remplacement du dichlorométhane par du toluène (Tableau 4, entrées 3 et 4) ou activation par irradiation micro-ondes (Tableau 4, entrées 5 et 6), seuls les produits **86b** et **87a** ont été isolés, dans des proportions allant de 1/1 à 1/4 selon les conditions mises en œuvre.

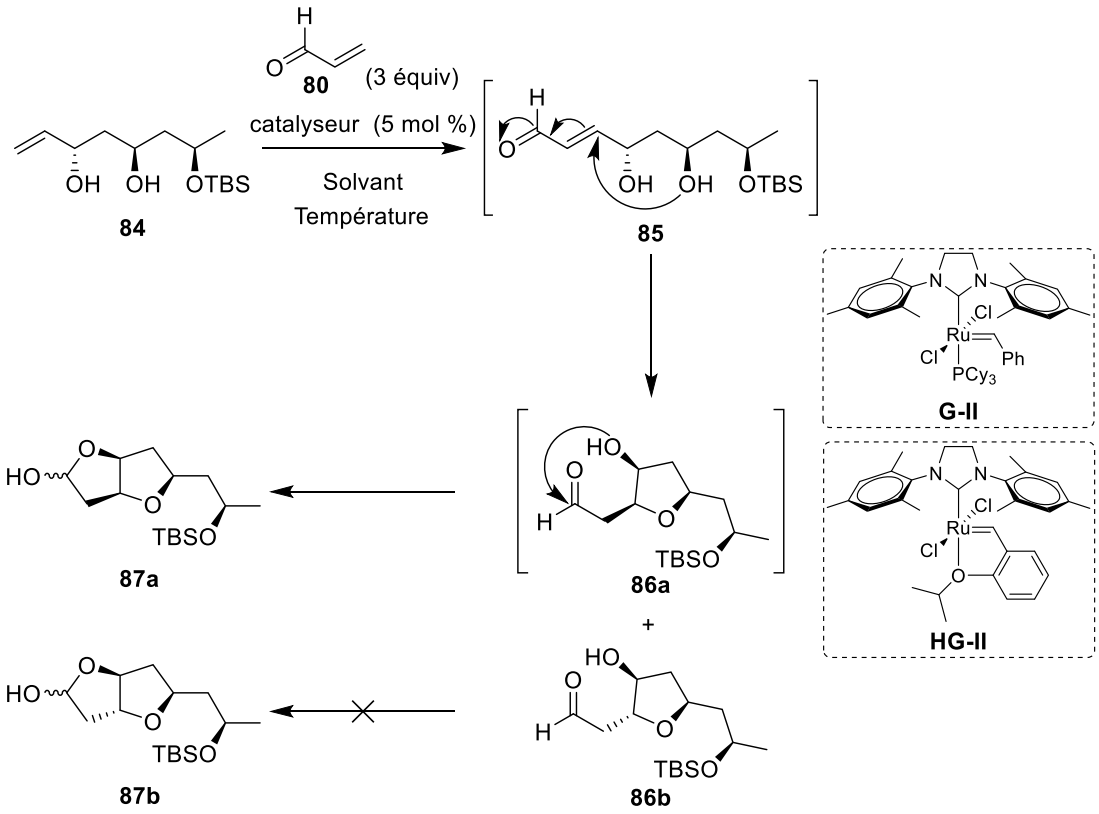
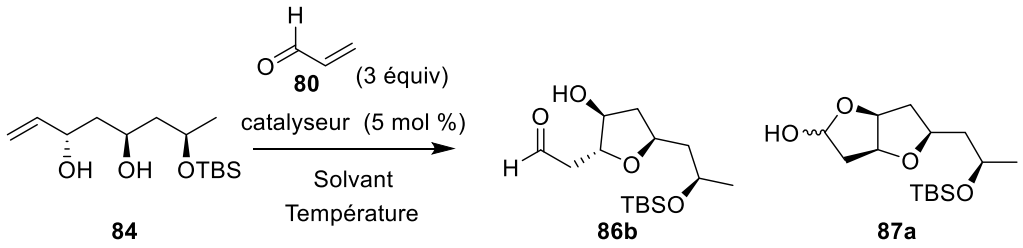


Schéma 82



Entrée	Catalyseur (5 mol %)	Solvant	Température/durée	**86b** (rdt isolé)	**87a** (rdt isolé)
1	**HG-II**	CH_2Cl_2	t.a./24 h	25%	36%
2	**G-II**	CH_2Cl_2	t.a./24 h	11%	40%
3	**HG-II**	Toluène	t.a./24 h	33%	40%
4	**G-II**	Toluène	t.a./24 h	15%	36%
5	**HG-II**	CH_2Cl_2	100 °C (µW)/1 h	29%	29%
6	**HG-II**	Toluène	100 °C (µW)/1 h	36%	36%*

*En plus des 36% de produit **87a**, la fraction isolée contient ~15% de produit de départ **84**.

Tableau 4

III.2. Construction du triénol conjugué par formation de la liaison C16-C17

L'autre stratégie que nous avions envisagée pour former le fragment C3-C24 était le couplage des fragments C3-C16 et C17-C24 par création de la liaison C16-C17 (Schéma 83).

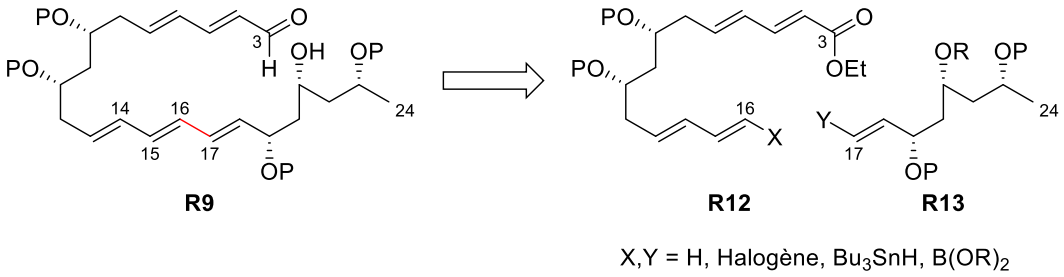


Schéma 83

III.2.1. Formation de la liaison C16-C17 par couplage de Heck

La formation de la liaison C16-C17 de la partie triénol a été tout d'abord envisagée par couplage entre un iodure diénique, correspondant au fragment C3-C16 (**R12**, X = I), et un alcool allylique, correspondant au fragment C17-C24 (**R13**, Y = H), en utilisant les conditions de type Heck que nous avions mises au point précédemment (*cf*. Partie II).

III.2.1.1. Synthèse de l'iodure diénique par hydrozirconation-iodation d'un ényne

- *Rétrosynthèse*

La synthèse de l'iodure diénique **R12**, correspondant au fragment C3-C16, devrait pouvoir être réalisée par hydrozirconation/iodation de l'ényne **R30**. Celui-ci pouvant être obtenu par réaction de Wittig entre l'aldéhyde **50** précédemment préparé et l'ylure dérivé du bromure de phosphonium **88** (Schéma 84).

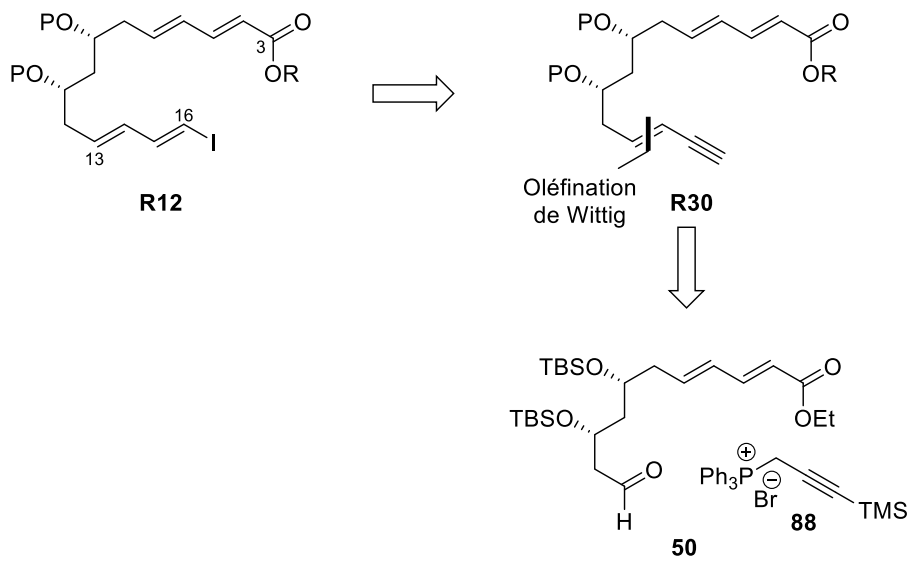


Schéma 84

- *Synthèse*

La transformation de **50** en iodure diénique de type **R12** a donc été entreprise. L'aldéhyde **50** a été transformé en l'ényne silylé **89** grâce à l'utilisation de l'ylure de phosphore issu du bromure de phosphonium **88** par traitement avec du *n*-butyllithium. Il est important de signaler que la stéréosélectivité de cette oléfination n'est pas totale et que le composé **89** a été obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères *E*/*Z* dans un rapport 77/23.[89] L'alcyne silylé **89** a été déprotégé par K_2CO_3 dans le méthanol pour fournir l'alcyne vrai **90**. Il faut noter que, dans ces conditions, on observe simultanément la transestérification totale de l'ester d'éthyle en ester de méthyle. La séquence hydrozirconation/iodation a ensuite été tentée en reprenant les conditions réactionnelles utilisées au Chapitre II pour préparer des iodures diéniques à partir d'énynes. Cependant, dans ces conditions [préparation *in situ* du réactif de Schwartz (Cp_2ZrCl_2, DIBAL-H, THF), suivie d'une iodolyse par le diiode],[30] aucune trace de l'iodure diénique attendu **91** n'a été observée (Schéma 85).

[89] (a) Hann, M. M.; Sammes, P. G.; Kennewell, P. D.; Taylor, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 307–314. (b) Smith, A. B.; Verhoest, P. R.; Minbiole, K. P.; Schelhaas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4834–4836.

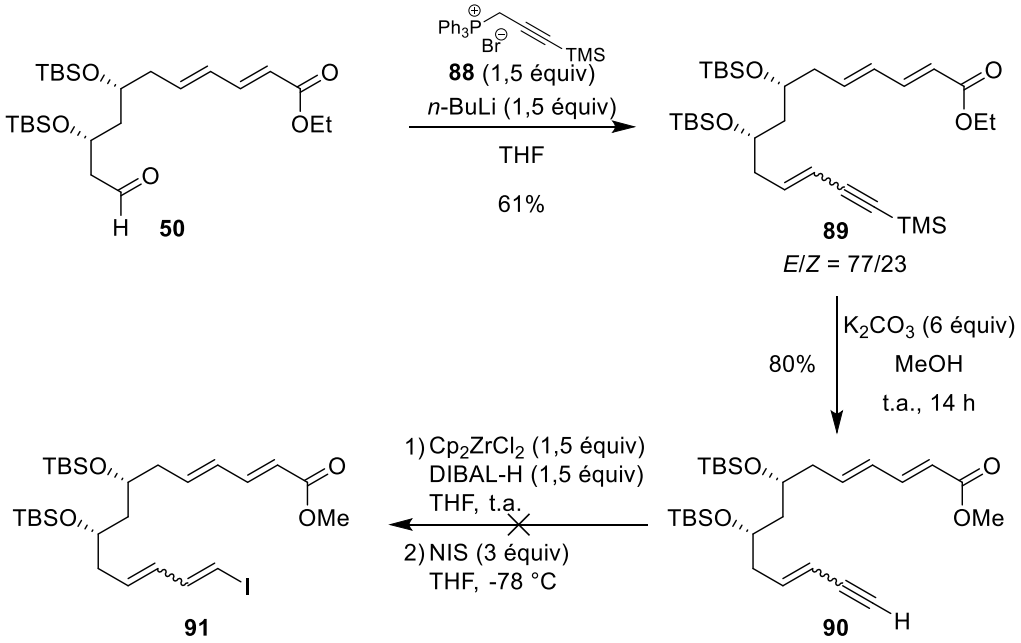


Schéma 85

Suite à cet échec, une autre stratégie a été envisagée pour accéder à l'iodure diénique **R12**.

III.2.1.2. Formation de l'iodure diénique à partir d'un ester boronique diénique

- *Rétrosynthèse*

La synthèse de l'iodure diénique de type **R12** a été envisagée à partir d'un ester boronique, transformation que nous avions réalisée avec succès pour la préparation des iodures diéniques modèles lors de notre étude sur la préparation des triénols (Partie II-III.1.2).[60] L'iodure diénique de type **R12** pourrait provenir d'un ester boronique insaturé **R31** qui pourrait être synthétisé grâce à un couplage de Heck entre un vinylboronate et l'iodure vinylique **51** obtenu précédemment (Schéma 86).

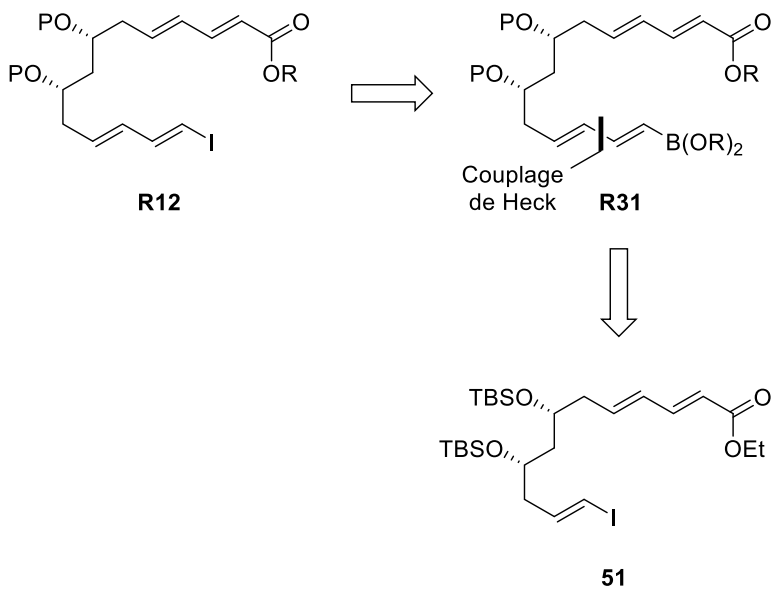


Schéma 86

- *Synthèse*

L'iodure vinylique **51** a été couplé au vinylboronate **14** dans des conditions de type Heck [$Pd(OAc)_2$ (5 mol %), P(*o*-Tol)$_3$ (10 mol %), AgOAc (1,3 équiv), MeCN] pour donner l'ester boronique diénique **92** sous forme d'un seul diastéréoisomère (*E*,*E*) mais avec un faible rendement de 37%. L'échange bore/iode a ensuite été réalisé par traitement de **92** par du méthylate de sodium puis par ICl pour fournir l'iodure diénique **91** désiré (Schéma 87).[60]

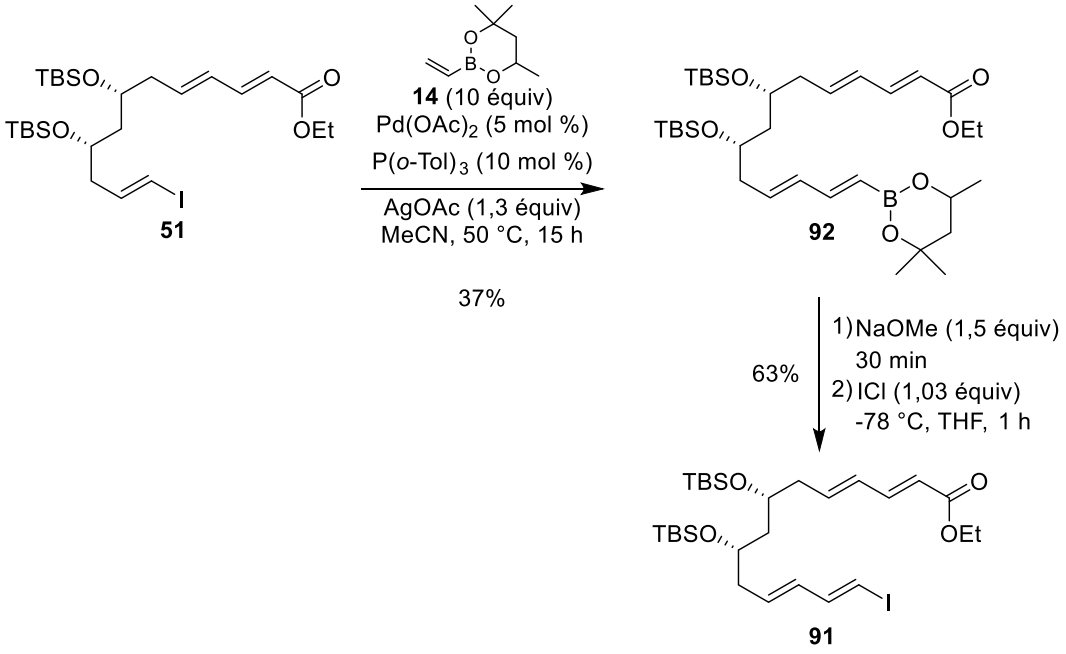


Schéma 87

Nous avons donc pu préparer le premier partenaire de couplage **91**, correspondant au fragment C3-C16 de la wortmannilactone C ou de l'un de ses diastéréoisomères, en 14 étapes avec un rendement global de 3,6% à partir du 3-hydroxypropionate de *tert*-butyle **29** (Schéma 58). Il faut cependant noter que cette voie de synthèse est loin d'être optimale, les rendements des dernières étapes étant faibles (23% sur deux étapes).

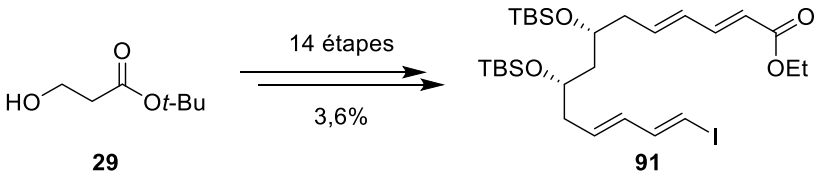


Schéma 88

III.2.2. Formation du fragment C3-C24 par couplage de Heck des composés 91 et 84

Ayant synthétisé l'iodure diénique **91** et l'alcool allylique **84** (Schéma 81), nous avons pu les soumettre aux conditions de couplages de Heck que nous avions mises au point pour la formation de triénols (*cf.* Chapitre II). L'iodure diénique **91** a été mis en réaction avec 2 équivalents d'alcool allylique **84**, en présence de 5 mol % d'acétate de palladium et de 1,1 équivalent d'acétate d'argent, dans le DMF à 45 °C, pendant 20 h. Cependant dans ces conditions, aucune trace du triénol **93** attendu n'a été observée : l'iodure diénique **91** a été dégradé tandis que la majeure partie de l'alcool **84** a été récupérée.

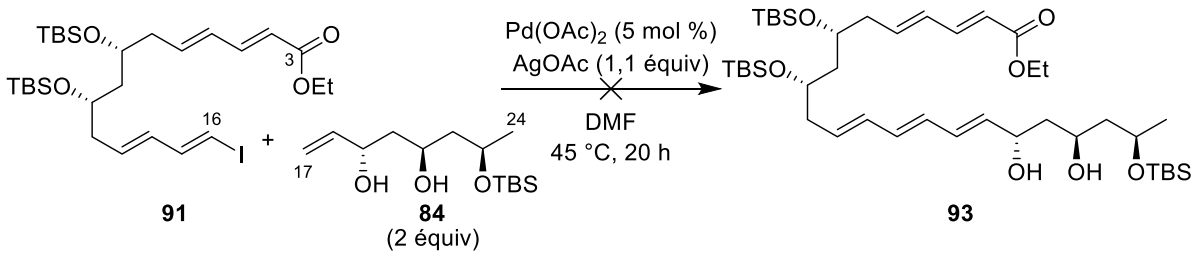


Schéma 89

Ce premier essai couplage pour former la liaison C16-C17 n'ayant pas conduit au triène désiré, d'autres conditions de couplage ont été étudiées.

III.2.3. Couplages de Stille successifs avec l'agrafe stannylée 36

Nous avons envisagé de modifier le fragment C3-C16 en introduisant un motif diénylstannane. Pour cela, nous avons envisagé un couplage de Stille avec le *trans*-1,2-bis(tributylstannyl)éthène **36**. Dans les conditions déjà utilisées pour ce type de couplage (*cf.* §III.1.5, Schéma 77) [DIPEA (1,5 équiv), $PdCl_2(MeCN)_2$ (20 mol %), DMF/THF (1/1), 25 °C,

24 h], le couplage entre l'iodure vinylique **51** et l'agrafe bis-stannylée **36** a conduit au diénylstannane **94** attendu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères *Z*/*E* au niveau des deux doubles liaisons de la partie diénylstannane, avec un rendement moyen de 40% (Schéma 90).

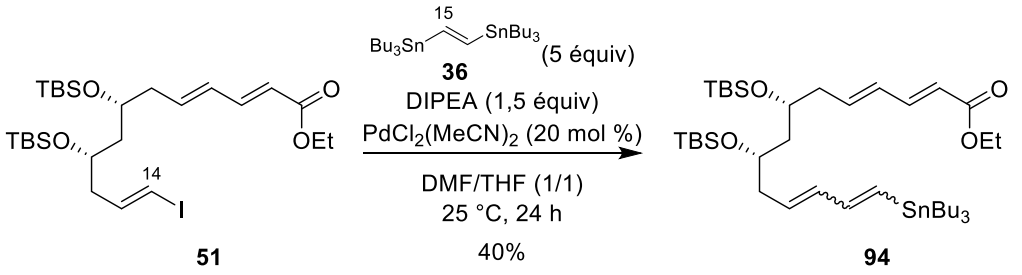


Schéma 90

Cependant lorsque le diénylstannane **94** a été placé, dans les mêmes conditions de couplage que précédemment, avec l'iodure vinylique **74** (1 équiv), aucune trace du triène **79** attendu n'a été observée (Schéma 91).

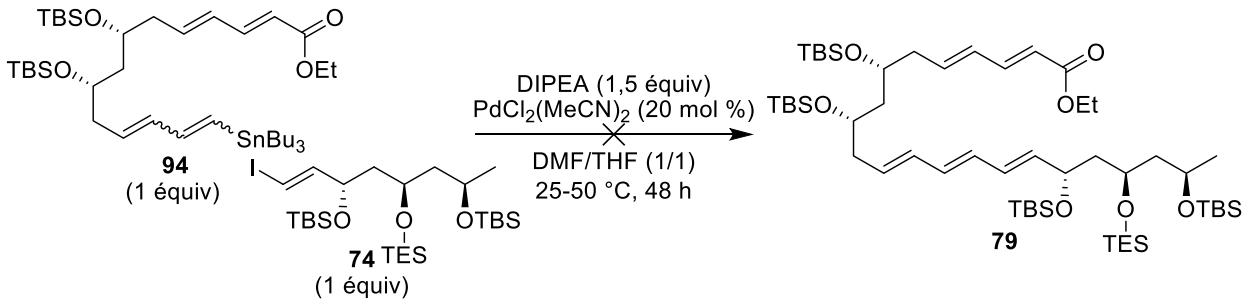


Schéma 91

III.2.4. Formation de la liaison C16-C17 par couplage avec une triple liaison

Il a ensuite été envisagé d'obtenir une ou plusieurs des doubles liaisons du triène C13-C18 par réduction stéréosélective de triples liaisons. En effet l'équipe de Trost a montré qu'il était possible d'effectuer l'hydrosilylation *trans* d'une triple liaison disubstituée pour obtenir, après désilylation, une double liaison (*E*) en utilisant le complexe de ruthénium $[Cp^*Ru(MeCN)_3]PF_6$ (Cp^* = pentaméthylcyclopentadiényl) en quantité catalytique.[90] De leur côté Fürsner *et al.* ont développé une méthode d'hydrogénation directe des triples liaisons disubstituées en doubles liaisons de configuration (*E*), catalysée par le complexe

[90] (a) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *Synthesis* **2005**, 853–887. (b) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644–17655.

[Cp*Ru(cod)Cl] (cod = 1,5-cyclooctadiényl) en présence d'une quantité catalytique de triflate d'argent.[91]

III.2.4.1. Rétrosynthèse

La synthèse du fragment de type **R9** a été envisagée par réduction partielle d'une ou deux triples liaisons présentes dans un composé de type **R32** qui pourrait lui-même être issu d'un couplage entre l'ényne **90** déjà obtenu (Schéma 85) et un iodure vinylique ou un alcyne halogéné de type **R33** (Schéma 92).

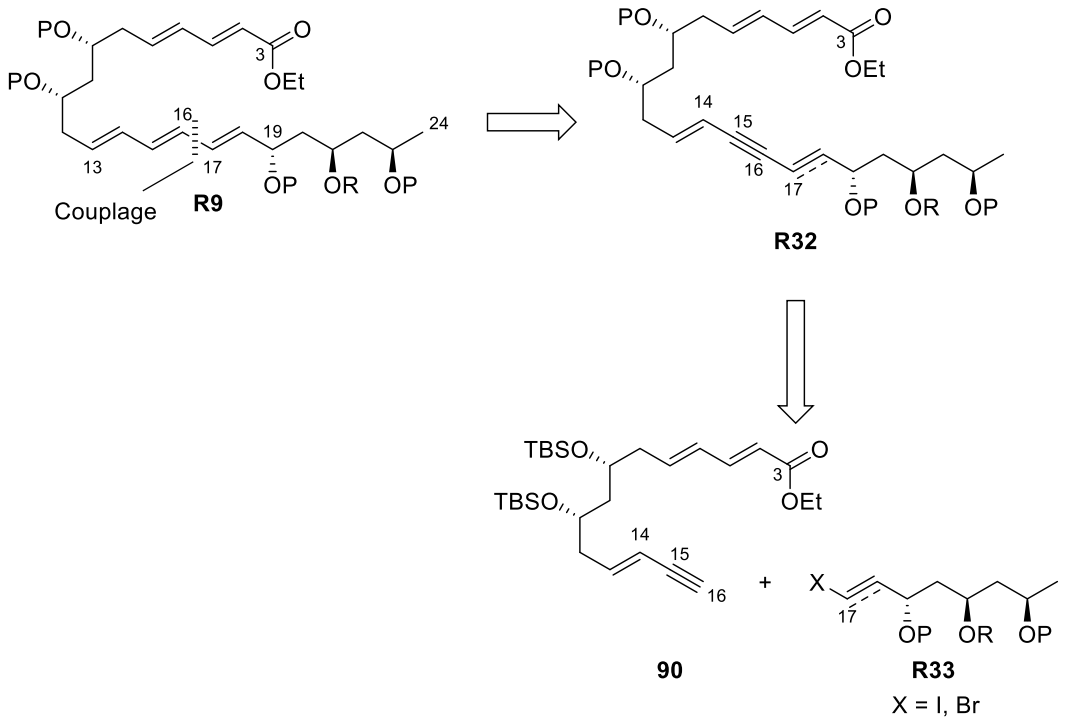


Schéma 92

III.2.4.2. Couplage de Sonogashira

Un couplage de Sonogashira a été tenté entre l'ényne **90** et l'iodure vinylique **74** précédemment préparés. Cependant, dans les conditions testées [$Pd(PPh_3)_4$ (5 mol %), CuI (15 mol %), *n*-$BuNH_2$ (1,5 équiv), benzène, t.a. à 50 °C, 48 h], aucune conversion des produits de départ n'a été observée, même après 24 h de chauffage à 50 °C (Schéma 93).

[91] Radkowski, K.; Sundararaju, B.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 355–360.

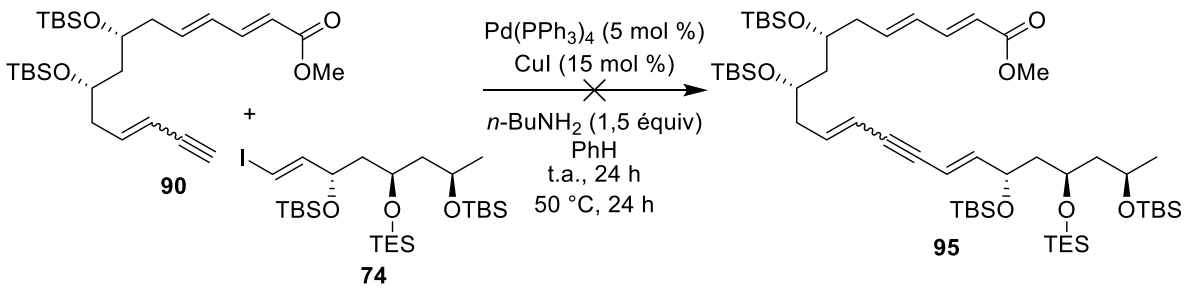


Schéma 93

III.2.4.3. Couplage de Cadiot-Chodkiewicz

Le couplage de Cadiot-Chodkiewicz est une réaction permettant de préparer un diyne conjugué, en couplant un alcyne vrai avec un bromure d'alcyne. Cette réaction est généralement catalysée par du cuivre et s'effectue en présence d'hydroxylamine qui sert à réduire le sel de cuivre(I) en cuivre(0) et en présence d'une base. L'un des avantages de cette réaction est qu'elle évite normalement les réactions d'homocouplage que l'on observe par exemple dans le couplage de Glaser.[92]

Avant de réaliser un couplage de type Cadiot-Chodkiewicz, la fonction ester de l'ényne **90** a été réduite en alcool par le DIBAL-H (3 équiv) dans le CH_2Cl_2 pour éviter que le produit de couplage avec le bromure d'alcyne **70** ne possède deux fonctions ester qui seraient difficilement différentiables par la suite. Cependant lorsque l'ényne **96** et le bromure d'alcyne **70** ont été traités dans les conditions de Cadiot-Chodkiewicz (CuCl (20 mol %), H_2N-OH·HCl, *n*-$BuNH_{2aq}$/CH_2Cl_2 4/6, 0 °C à t.a., 20 h),[93] seul le produit d'homocouplage **98** a été isolé et le bromure d'alcyne a été récupéré (Schéma 94).

[92] Chodkiewicz, W.; Cadiot, P. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1955**, *241*, 1055–1057.
[93] Prasad, K. R.; Swain, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1261–1265.

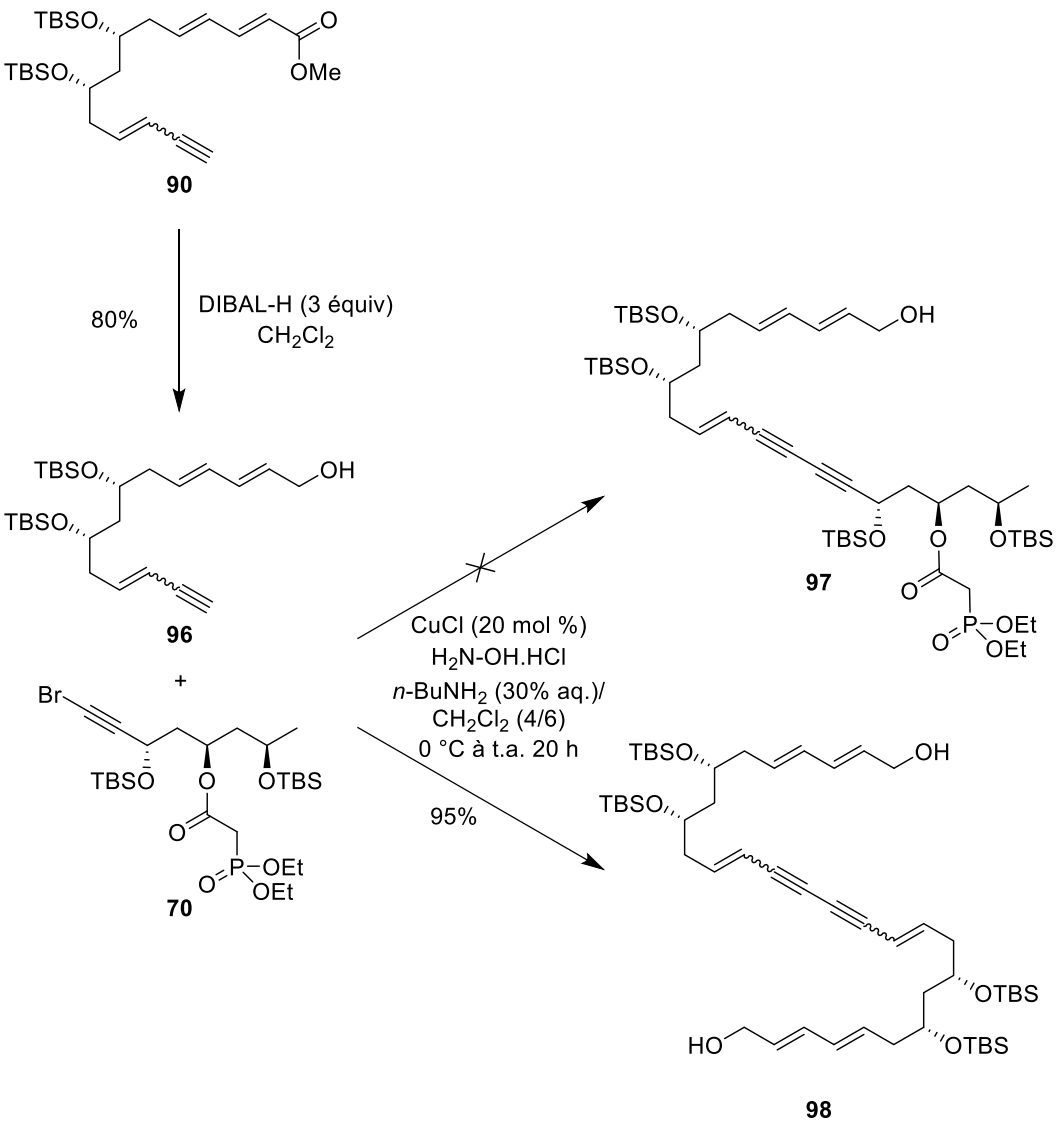


Schéma 94

III.2.5. Couplage de Liebeskind

Une autre alternative pour former la liaison C16-C17 serait d'utiliser un couplage de Liebeskind qui a déjà été utilisé avec succès pour former des polyènes conjugués (*cf.* Partie I–III.1.1).

III.2.5.1. Rétrosynthèse du fragment C3-C24 par un couplage de Liebeskind

Suite à ces échecs de couplage, nous avons envisagé une rétrosynthèse du fragment C3-C24 (composé de type **R9**) utilisant un couplage de Liebeskind pour créer la liaison C16-C17, à partir des fragments **R34** et **71** (Schéma 95).

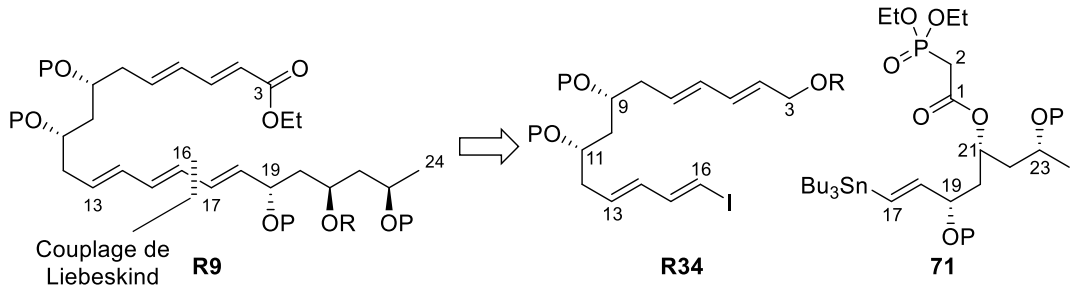


Schéma 95

III.2.5.2. Étude préliminaire du couplage de Liebeskind sur un modèle

Étant donné que, d'une part, les échecs rencontrés lors des tentatives de couplage précédentes semblaient principalement provenir du manque de réactivité du fragment C17-C24 dans les différentes conditions de couplage et, que d'autre part, nous avions déjà en main le fragment **71**, la réaction de couplage a été tout d'abord testée entre le vinylstannane **71** et un iodure diénique modèle **12a**. À notre grande satisfaction, l'utilisation des conditions de Liebeskind [CuTC (1,5 équiv), NMP, 0 °C à t.a., 6 h], a permis d'isoler le triène **99** avec un rendement de 70% (Schéma 96).

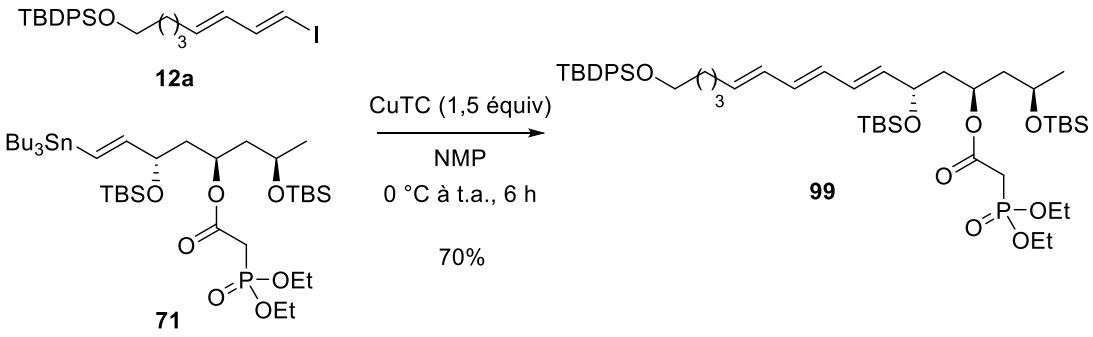


Schéma 96

Suite à ce résultat, la synthèse de l'iodure diénique correspondant au fragment C3-C16 de la wortmannilactone C a été entreprise.

III.2.5.3. Synthèse du partenaire iodure diénique C3-C16

- *Rétrosynthèse de **R34***

Bien que nous ayons déjà obtenu un fragment de type iodure diénique C3-C16 (composé **91**, *cf.* § III.2.1.2), celui-ci comporte une fonction ester sur le carbone C3 et ne peut donc pas être utilisé directement dans la réaction de couplage de Liebeskind avec le fragment **71**. En effet, le produit de couplage posséderaient deux fonctions ester qu'il serait difficile de différencier par la suite. De plus, la préparation de l'iodure diénique **91** n'était pas optimale puisque le rendement des trois dernières étapes n'était que de 14%.

Nous avons donc décidé de réviser notre stratégie d'accès au motif diénique du fragment C3-C16 de type **R34** pouvant être impliqué dans le couplage de Liebeskind, et de l'obtenir à partir de l'aldéhyde conjugué de type **R35** en réalisant une oléfination de Takai. Cet aldéhyde serait lui-même obtenu à partir de l'aldéhyde **R36** et du phosphonate **100** en réalisant une oléfination de HWE, suivie de la réduction ménagée de l'ester en aldéhyde. L'aldéhyde **R36** pourrait être préparé à partir de l'alcool protégé **48** précédemment synthétisé (Schéma 97).

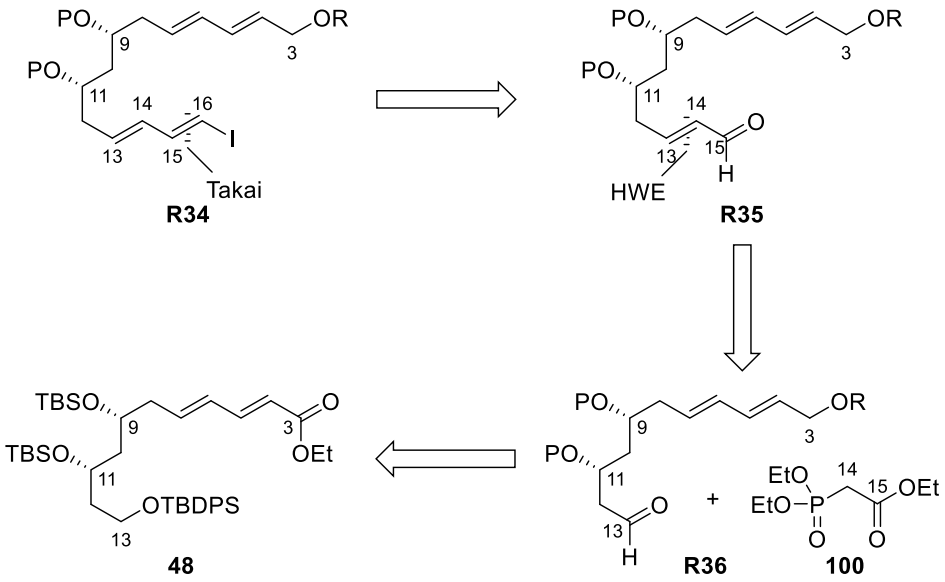


Schéma 97

- *Synthèse de **R34***

Pour éviter la présence d'un groupement ester dans le composé de type **R34**, la fonction ester de **48** a été réduite en alcool par le DIBAL-H (3 équiv, CH_2Cl_2), pour conduire au composé **101** avec un rendement de 96% (Schéma 98).

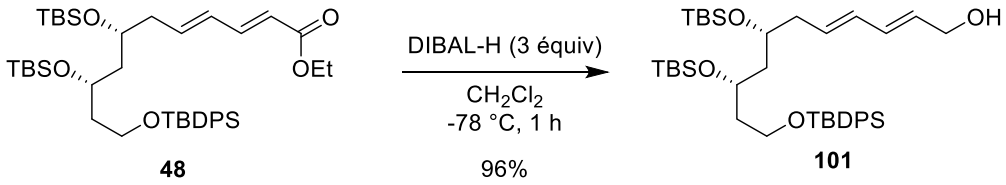
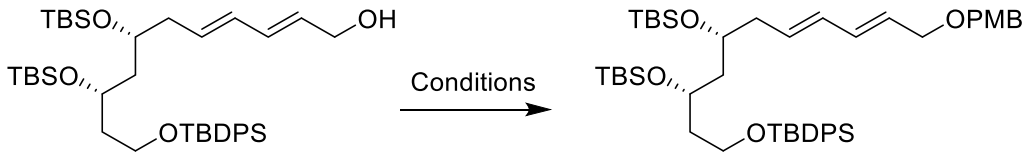


Schéma 98

La protection du groupement hydroxyle de **101** implique l'utilisation d'un groupe protecteur qui soit orthogonal aux différents groupes protecteurs silylés déjà présents dans la molécule, afin de pouvoir le déprotéger sélectivement en temps voulu. Notre choix s'est porté sur un groupement *p*-méthoxybenzyle (PMB). Cependant, cette protection s'est révélée difficile et un certain nombre de conditions ont dû être testées. Ces conditions sont résumées dans le Tableau 5.

Dans les conditions classiques (PMBBr, NaH, THF), le rendement en **102** n'a été que de 14% (Tableau 5, entrée 1) tandis que lorsqu'un mélange PMBCl/nBu$_4$NI$_{cat.}$ a été utilisé, les rendements en **102** observés ont été très variables, allant de 23% à 70% (Tableau 5, entrée 2). Nous avons ensuite essayé des solvants plus polaires comme le DMF (Tableau 5, entrée 3) ou un mélange THF/HMPT (Tableau 5, entrée 4), mais seule la dégradation de **101** a été observée dans le cas du DMF et le rendement a été très moyen dans le cas où le mélange THF/HMPT a été utilisé. Le meilleur résultat a finalement été obtenu lorsque l'alcool **101** a été traité par le trichloroacétimidate de *p*-méthoxybenzoyle en présence d'une quantité catalytique d'acide camphresulphonique (CSA) (Tableau 5, entrée 5),[94] l'éther de PMB **102** a alors été obtenu avec un excellent rendement de 90%.



101 **102**

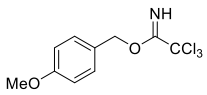
Entrée	Conditions	Solvant	Rendement
1	NaH/PMBBr	THF	14%
2	NaH/PMBCl/nBu$_4$NI	THF	23%-70%
3	NaH/PMBCl/nBu$_4$NI	DMF	0%
4	NaH/PMBCl/nBu$_4$NI	THF/HMPT	44%
5	 / CSA	Hexanes/CH_2Cl_2	90%

Tableau 5

L'éther de TBDPS **102** a ensuite été sélectivement déprotégé par NH_4F dans le méthanol pour conduire à l'alcool primaire **103** avec un rendement moyen de 65% dû à une déprotection partielle des alcools secondaires protégés sous forme d'éthers de TBS[78] et l'alcool primaire présent dans **103** a été oxydé en l'aldéhyde **104** par le periodinane de Dess-Martin, tamponné par $NaHCO_3$ (74%). Une oléfination de HWE avec le phosphonoacétate de triéthyle **100** (LiCl, DBU, MeCN) a conduit à l'ester conjugué **105** sous forme d'un seul diastéréoisomère de configuration (*E*) avec un bon rendement de 85% (Schéma 99).

[94] Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139–4142.

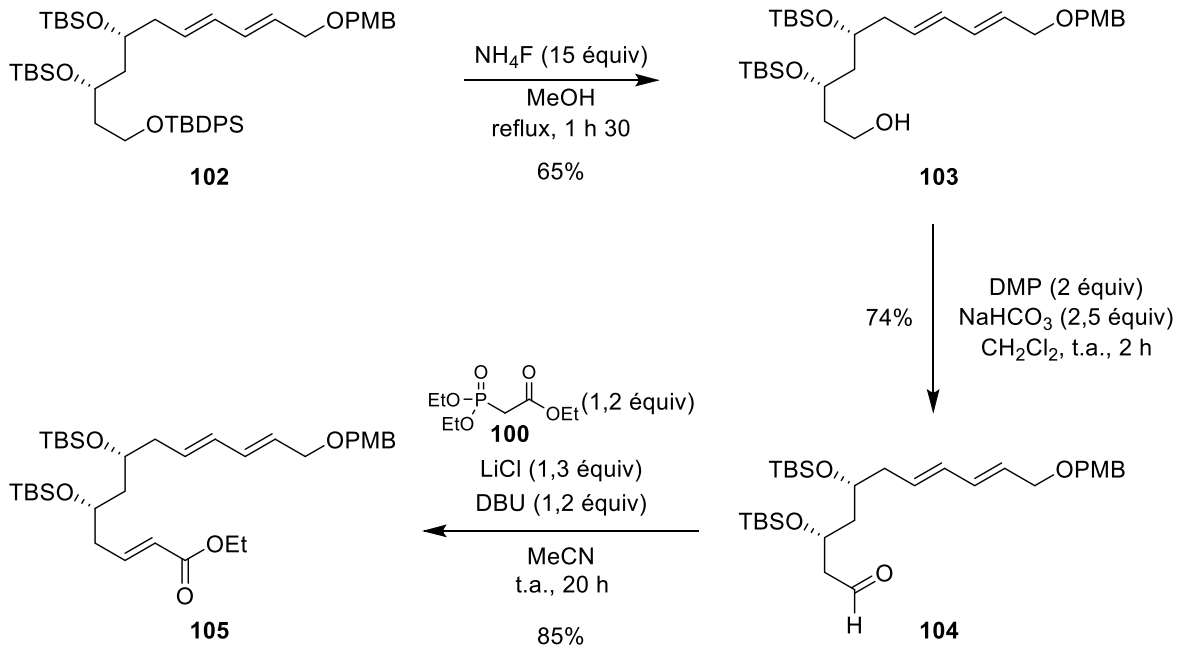


Schéma 99

L'ester **105** a été transformé en l'iodure diénique **108** en trois étapes. Après réduction par le DIBAL-H en l'alcool allylique **106** (88%), celui-ci a été oxydé à l'aide du periodinane de Dess-Martin pour conduire à l'aldéhyde conjugué **107**. Celui-ci a immédiatement été engagé sans purification dans une étape d'oléfination de Takai [$CrCl_2$ (20 équiv), CHI_3 (2 équiv), THF/Dioxane] pour conduire à l'iodure diénique **108** avec un très bon rendement de 89% sur deux étapes et un rapport diastéréoisomérique *Z*/*E* de 89/11 (Schéma 100).

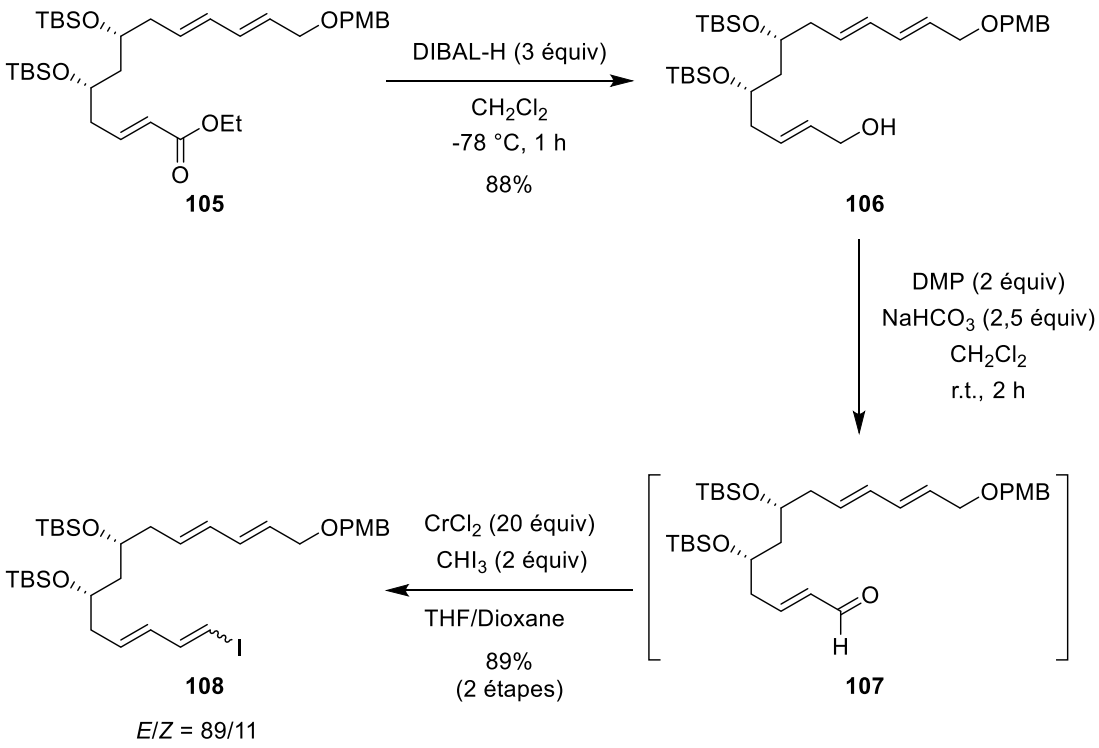


Schéma 100

III.2.5.4. Couplage de Liebeskind entre 108 et 71

Une fois le fragment **108** en main, nous l'avons engagé dans une réaction de couplage avec le vinylstannane **71** dans les conditions de Liebeskind [CuTC (1,5 équiv), NMP, t.a., 6 h]. Dans ces conditions, nous avons pu isoler le triène **109** attendu avec un faible rendement de 19% et en mélange avec 10% de l'alcène **110** correspondant au produit de déstannylation de **71** (Schéma 101). Ces deux composés sont inséparables par chromatographie sur colonne de gel de silice.

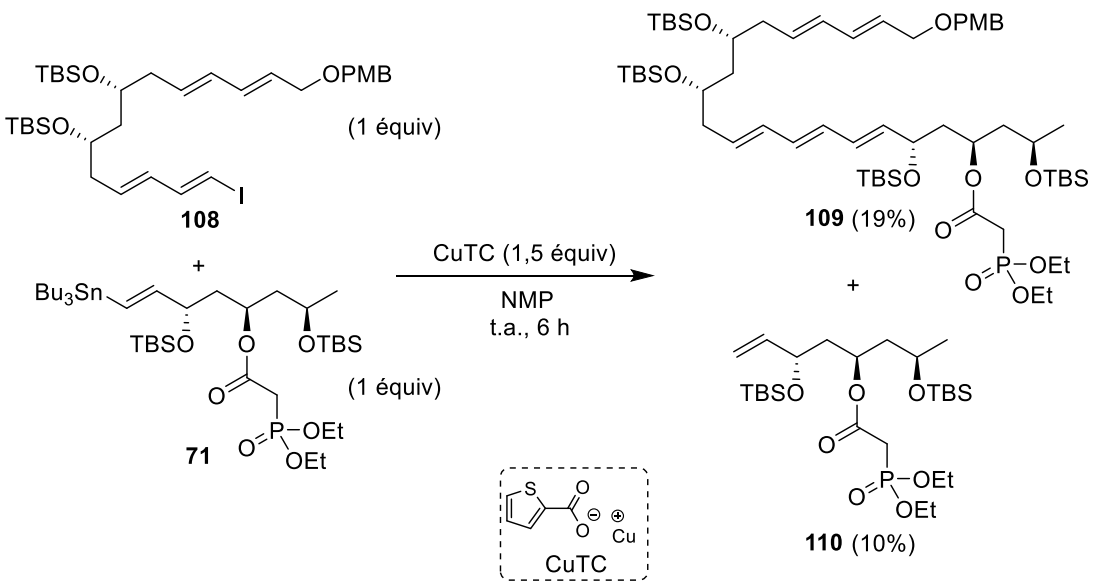


Schéma 101

Le rendement modeste en **109** a pu être amélioré par l'ajout de diphénylphosphinate de tétrabutylamonium (TBADPP) dans le milieu réactionnel qui permet de piéger les sous-produits stannylés, ce qui déplace l'équilibre de la réaction vers la formation de **109** et accélère sa cinétique.[42,95] Ainsi en ajoutant 1,5 équivalent de TBADPP, nous avons pu augmenter le rendement du couplage en triène **109** à 36% et la formation du sous-produit déstannylé **101** a été évitée (Schéma 102).

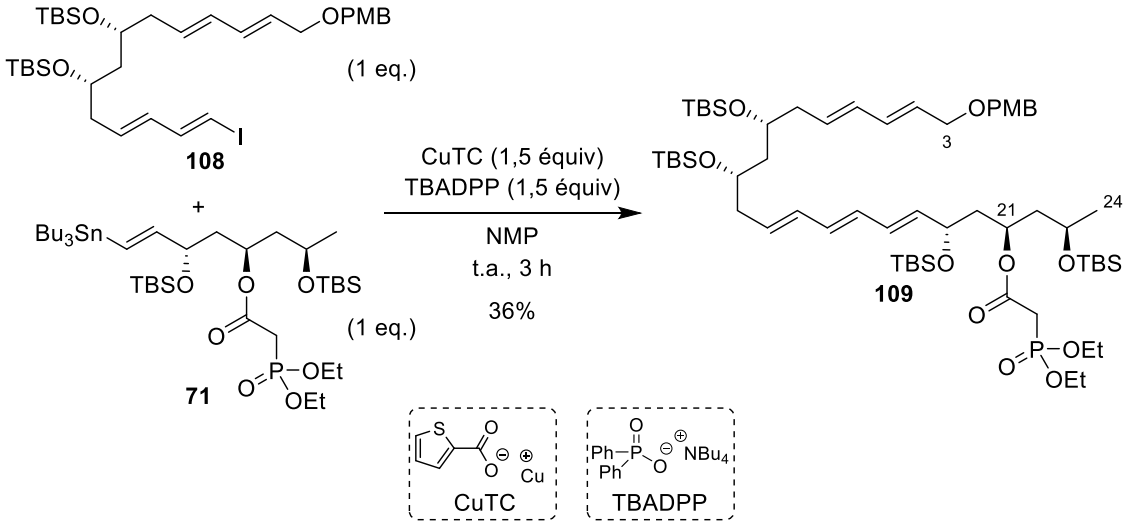


Schéma 102

À ce stade de la synthèse de la wortmannilactone, nous avions en main le fragment C3-C24 désiré, fonctionnalisé en C21 avec le phosphonate nécessaire à la cyclisation par HWE.

[95] Srogl, J.; Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376–12377.

IV. Accès à la macrolactone 28

Une fois le fragment **109** en main, nous pouvions aborder les dernières étapes de la synthèse de la wortmannilactone C ou de l'un de ses stéréoisomères. Pour accéder à la macrolactone **28**, nous avions envisagé de réaliser la déprotection de la fonction alcool primaire protégé sous forme d'éther de PMB présente dans le composé **109**, suivie de son oxydation. La cyclisation en macrolactone serait réalisée par une oléfination de HWE intramoléculaire de l'aldéhyde phosphonate **111** suivie de la déprotection des alcools secondaires (Schéma 103).

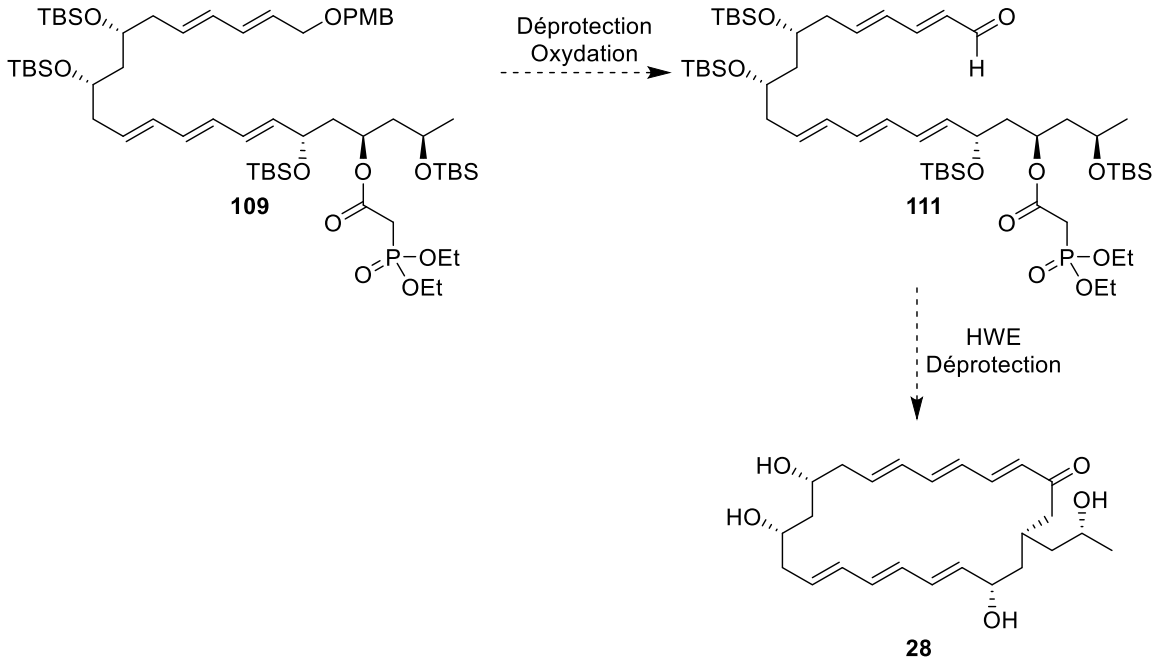


Schéma 103

IV.1. Tentative de coupure de l'éther de PMB du composé 109

La déprotection de l'alcool primaire présent dans le composé **109** a ensuite été entreprise (Schéma 104). Cependant, quelles que soient les conditions testées (Tableau 6), aucune trace de l'alcool **112** attendu n'a été observée. Nous avons tenté d'utiliser de la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) dans un mélange CH_2Cl_2/H_2O, mais seule la dégradation du produit de départ a été observée (Tableau 6, entrée 1). Le fait de tamponner le milieu réactionnel à l'aide d'un tampon phosphate (pH = 7,2) n'a pas changé ce résultat (Tableau 6, entrée 2). L'utilisation de nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) dans un mélange $MeCN/H_2O$ (Tableau 6, entrée 3) ou de diméthylsulfure en présence de bromure de magnésium (Tableau 6, entrée 4) ont également conduit à la dégradation de **109**.

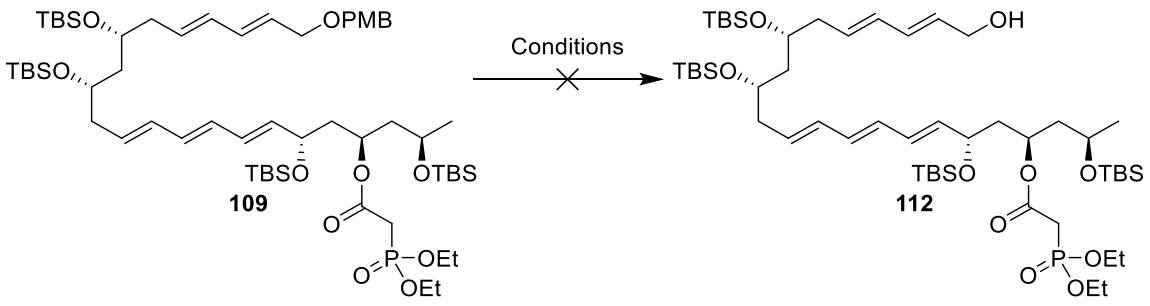


Schéma 104

Entrée	Conditions
1	DDQ, CH_2Cl_2/H_2O
2	DDQ, CH_2Cl_2/Tampon pH = 7,2
3	CAN, $MeCN/H_2O$
4	Me_2S, $MgBr_2{\cdot}Et_2O$, CH_2Cl_2

Tableau 6

IV.2. Déprotection de l'iodure diénique avant couplage

IV.2.1. Déprotection de l'iodure diénique et couplage de l'aldéhyde

Pour éviter les problèmes de déprotection de l'éther de PMB après le couplage, nous avons décidé de tenter la réaction de déprotection de l'alcool primaire de l'iodure diénique **108**. Lorsque celui-ci a été traité par du DDQ (1,5 équiv) dans un mélange CH_2Cl_2/Tampon pH = 7,2 (5/1), c'est l'aldéhyde **113** nous avons pu isoler, le DDQ possédant la propriété de déprotéger les groupements PMB mais également d'oxyder les alcools allyliques et benzyliques. L'aldéhyde **113** n'a pas été isolé mais directement engagé dans un couplage de Liebeskind avec le vinylstannane **71** pour conduire au triène **111**. Malheureusement, le rendement en produit isolé **111** n'a été que de 12% (Schéma 105).

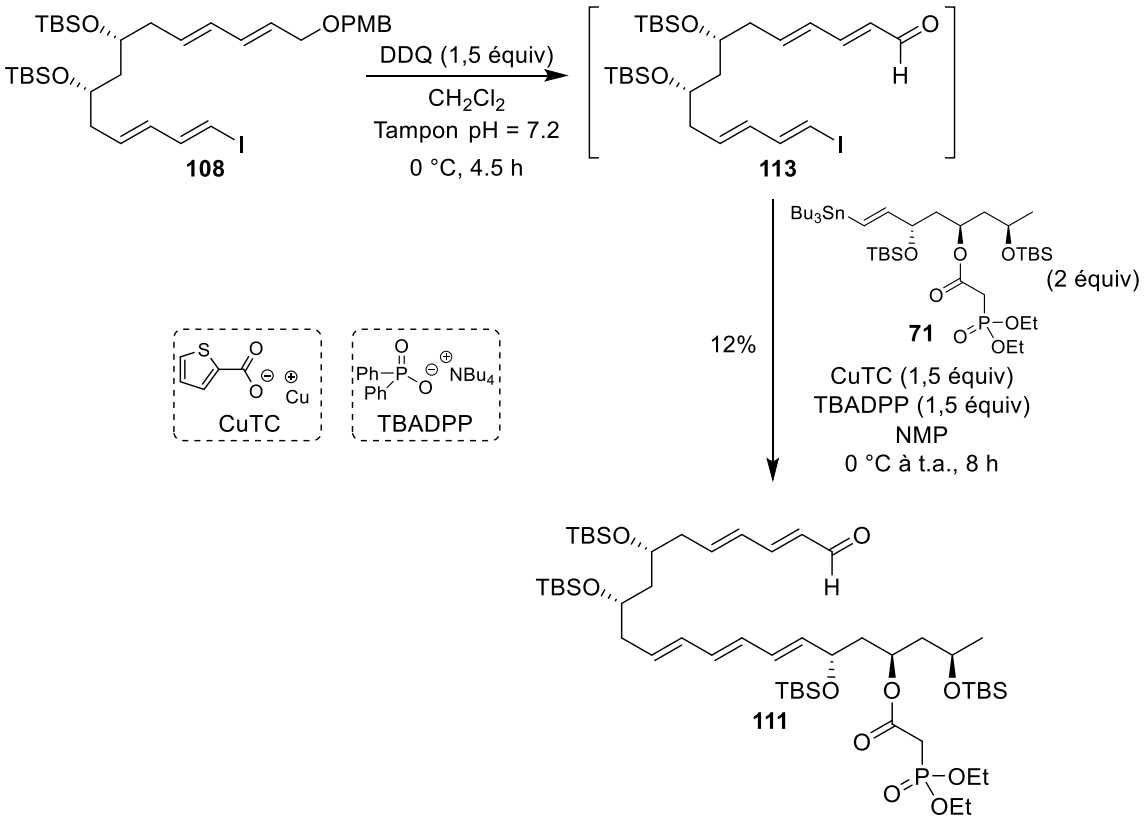


Schéma 105

IV.2.2. Assemblage des composés 113 et 71 par réaction de HWE intermoléculaire

IV.2.2.1. Rétrosynthèse

Puisque nous avions pu obtenir le composé **113**, possédant un aldéhyde sur le carbone C3 et un motif iodure diénique, nous avons envisagé d'inverser les dernières étapes menant au macrocycle. La macrocyclisation serait obtenue, par formation du motif triénol C13-C19, grâce à un couplage de Liebeskind intramoléculaire sur le composé acyclique **114** qui serait formé par assemblage des fragments **113** et **71** grâce à une oléfination de HWE intermoléculaire (Schéma 106).

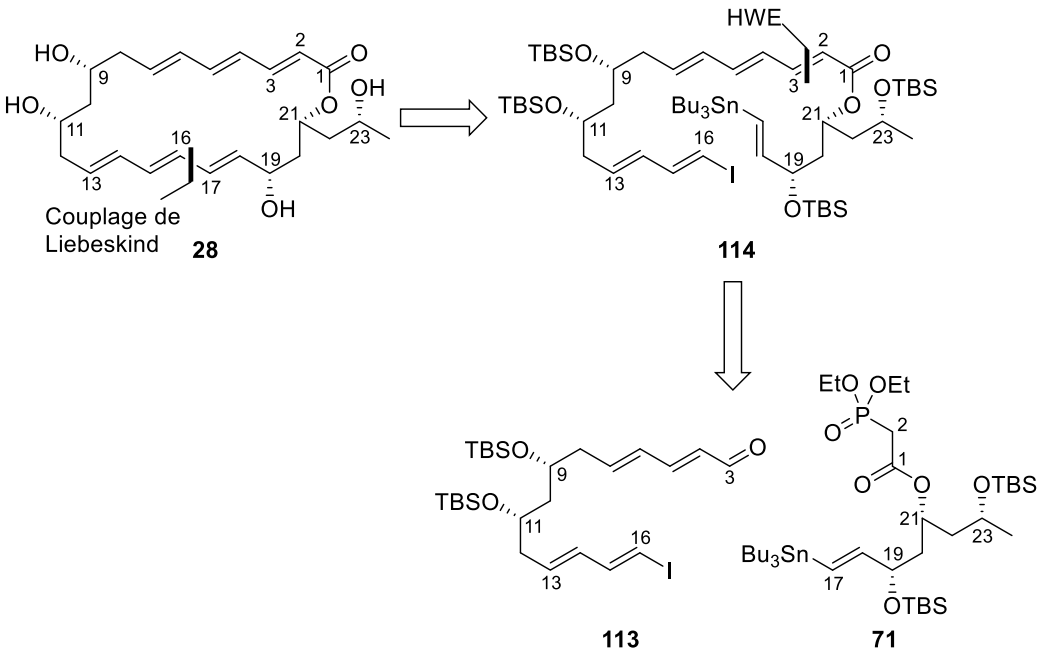


Schéma 106

IV.2.2.2. Synthèse

L'aldéhyde **113** a été préparé de la même manière que précédemment (DDQ, CH_2Cl_2/tampon pH = 7,2), mais cette fois-ci il a été purifié pour éliminer le *p*-anisaldéhyde, car ce sous-produit résultant de la déprotection pourrait subir une réaction de HWE. L'aldéhyde **113** a été mis en réaction avec le phosphonate **71** en présence de NaH dans le THF (0 °C, 4,5 h), ce qui a conduit au triène **114** avec un rendement de 58%. Cependant, lorsque le couplage de Liebeskind cyclisant de **114** a été tenté à 0 °C pendant 4 h [CuTC (1,5 équiv), TBADPP (1,5 équiv)], aucune évolution n'a été constatée et, lorsque nous avons voulu pousser les conditions (t.a., 7 h), nous avons observé la dégradation du composé **114**, toujours sans aucune trace du produit cyclisé **115** (Schéma 107).

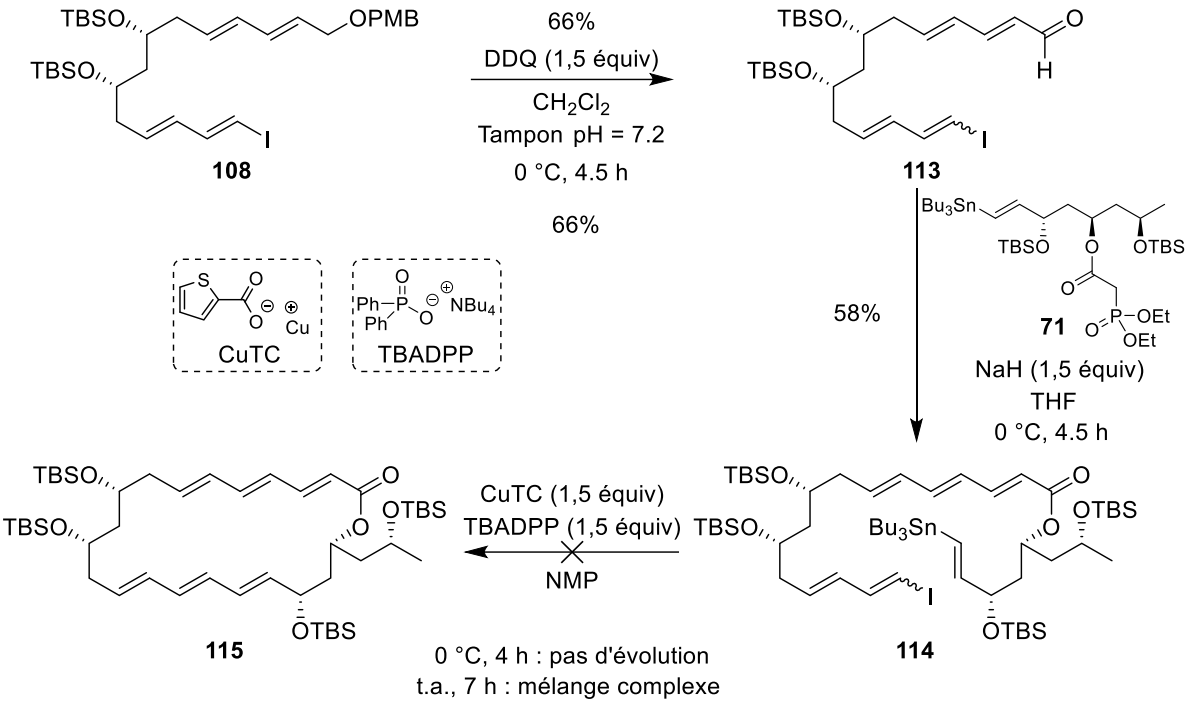


Schéma 107

IV.2.3. Couplage de Liebeskind avec un alcool

La fonction aldéhyde pouvant être problématique lors du couplage de Liebeskind, l'aldéhyde **113** a été réduit en alcool **116** par le DIBAL-H (3 équiv, CH_2Cl_2, t.a.) sans avoir été purifié après avoir réalisé la déprotection de **108** par le DDQ. L'alcool **116** a été engagé dans un couplage de Liebeskind avec le vinylstannane **71** [cond. **A** : **71** (1 équiv), CuTC (1,5 équiv), TBADPP (1,5 équiv), NMP] et le triène **112** a été isolé avec un rendement isolé de 26% mais la conversion de l'iodure diénique **116** n'était pas complète (~75%). Nous avons donc décidé de retenter la réaction en augmentant les quantités du partenaire stannylé **71** (1,5 équiv), de CuTC (2,2 équiv) et de TBADPP (2,2 équiv) (cond. **B**). Dans ces conditions, le triène **112** a été isolé, après conversion totale de l'iodure diénique **116**, avec un rendement de 41% (Schéma 108).

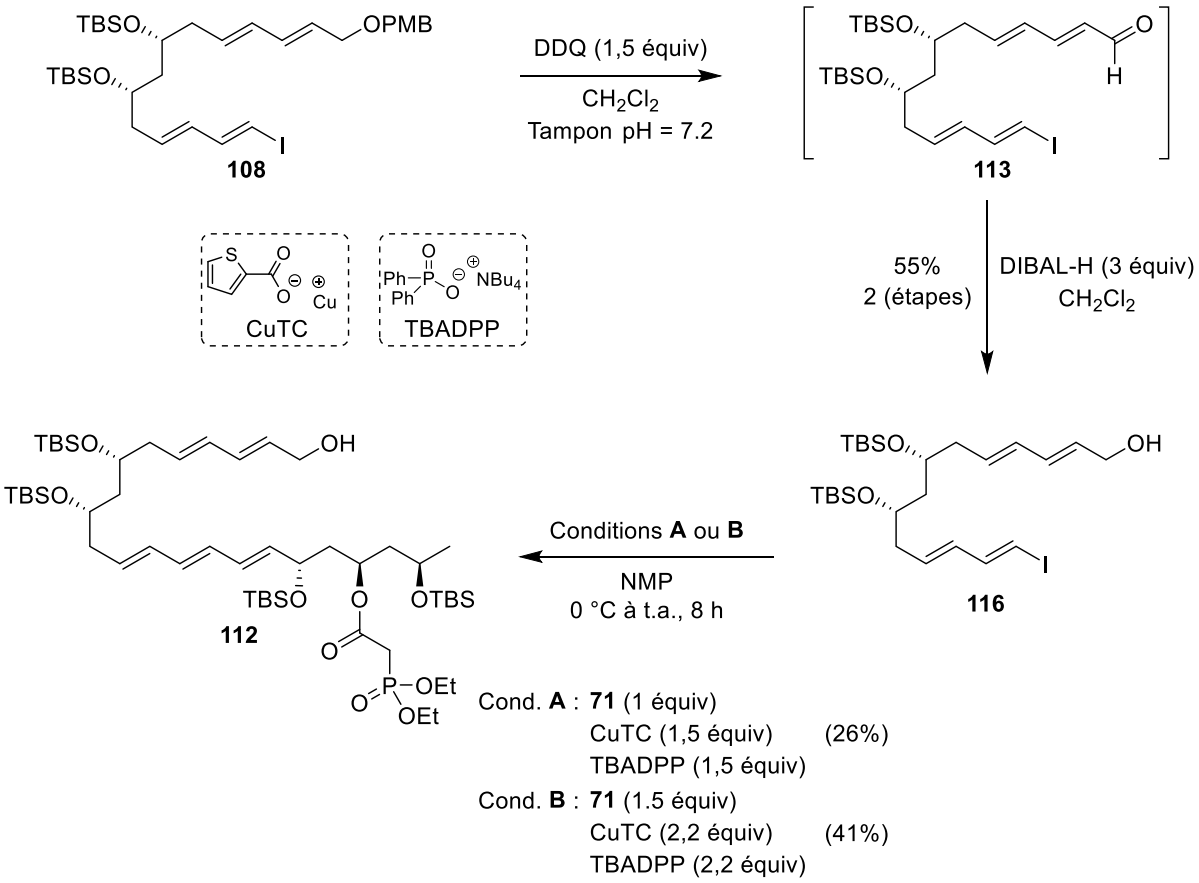


Schéma 108

IV.3. Cyclisation et fin de synthèse

Afin d'obtenir le macrocycle de la wortmannilactone ou de son isomère, l'alcool allylique **112** a été oxydé en l'aldéhyde conjugué **111** par le dioxyde de manganèse fraichement préparé [MnO_2 (30 équiv), CH_2Cl_2, t.a., 18 h] et l'aldéhyde a été directement traité par NaH dans le THF pour réaliser l'oléfination de HWE cyclisante, ce qui nous a permis d'isoler le macrocycle **115** avec un rendement de 65% sur les deux étapes. Les alcools secondaires du macrocycle **115** ont été déprotégés, par l'action du complexe HF•pyridine tamponné par un excès de pyridine, pour conduire au produit **28** désiré qui a été isolé avec un rendement de 64% (Schéma 109).

Il est important de noter que, après comparaison des spectres RMN et des l'α_D du composé **28** synthétisé et de la wortmannilactone C naturelle, il semble que nous n'ayons pas synthétisé l'isomère naturel mais l'un de ses diastéréoisomères [macrolactone **28** : $[\alpha]_D^{20}$ = -42,1 (c 0.145, MeOH); wortmannilactone C: $[\alpha]_D^{20}$litt.[67] = -9,2 (c 0.85, MeOH)].

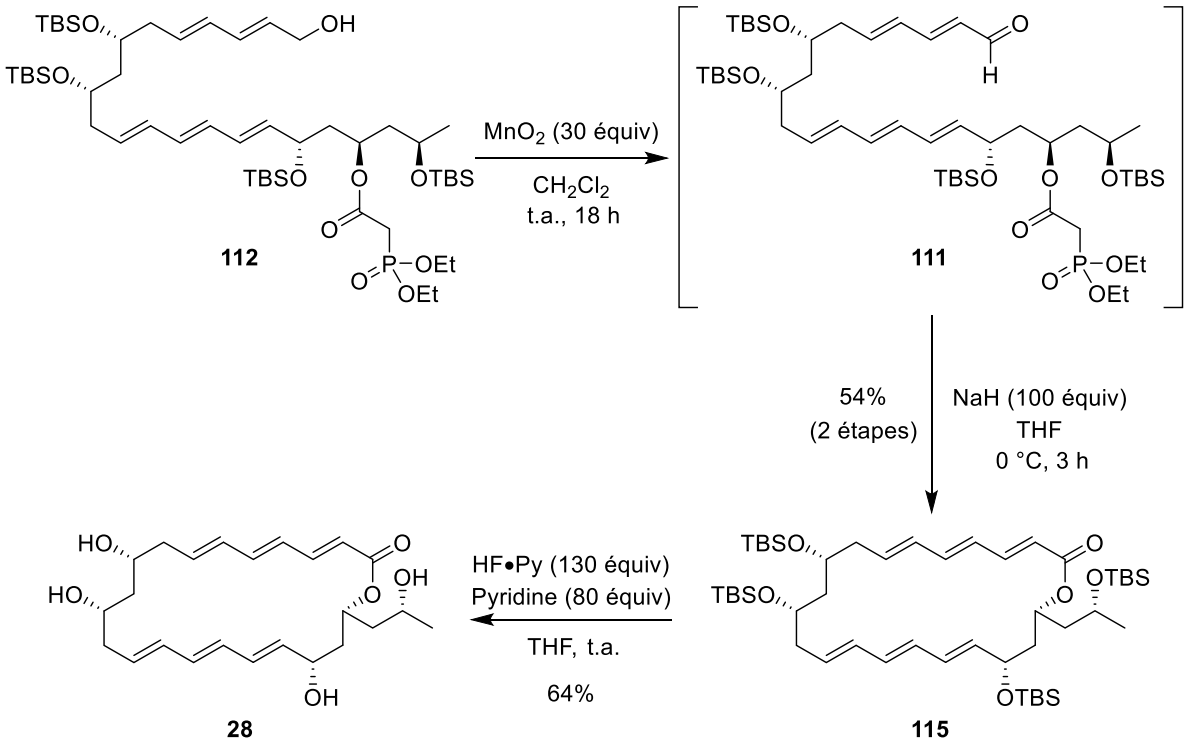
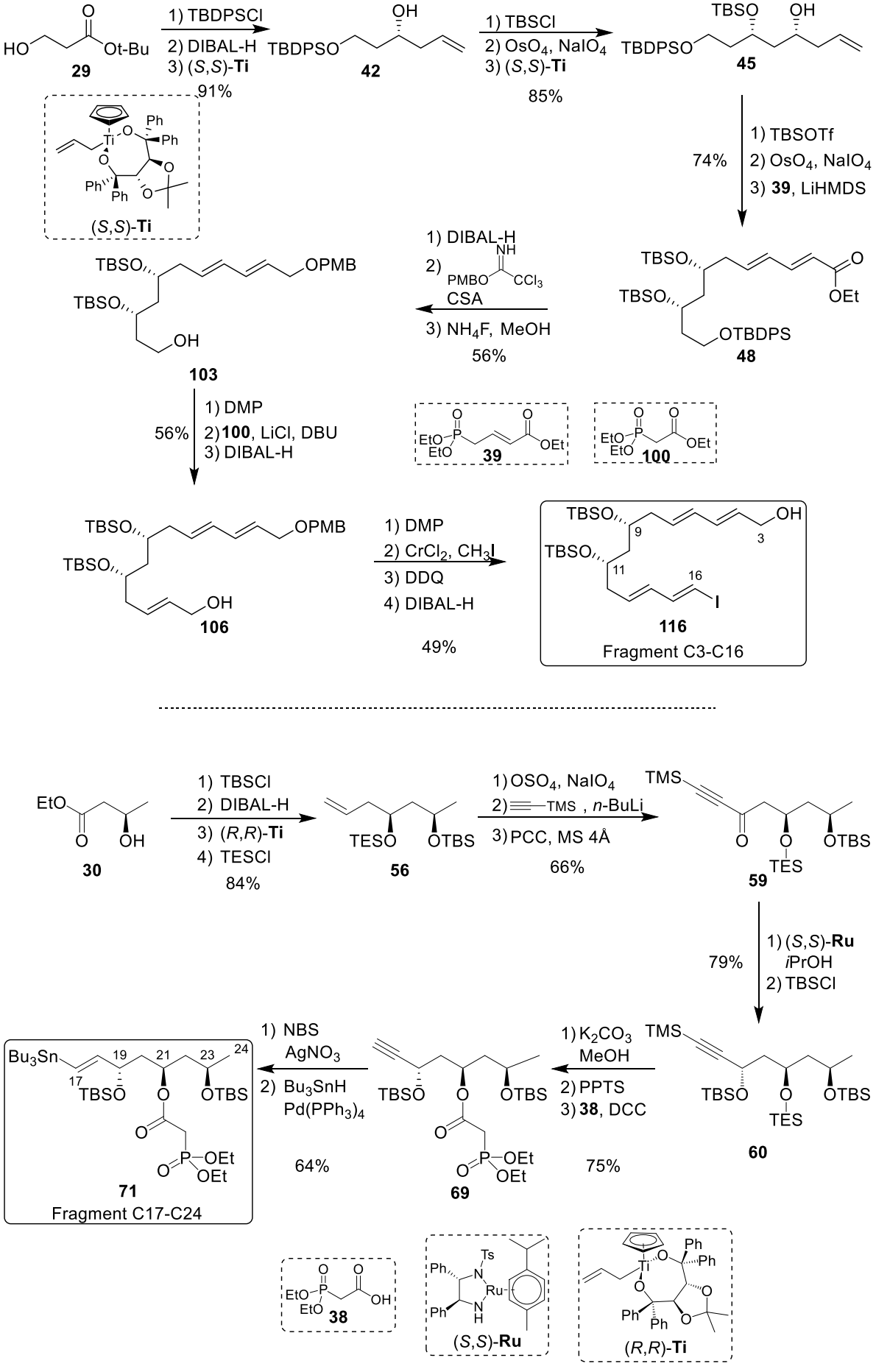


Schéma 109

V. Conclusion

Nous avons pu préparer le macrocycle **28** en 23 étapes et 1,5% de rendement pour la plus longue séquence linéaire à partir du composé **29** commercial (Schéma 110). L'étape-clé de la synthèse a été le couplage selon la méthode de Liebeskind des fragments C3-C16, **116**, et C17-C24, **71**, obtenus respectivement en 19 étapes à partir du 3-hydroxypropionate de *tert*-butyle **29** et en 14 étapes à partir du (*R*)-(−)-3-hydroxybutyrate d'éthyle **30**. Les centres stéréogènes ont été contrôlés, pour trois d'entre eux, par des allyltitanations énantio- et diastéréosélectives de type Duthaler (centres C9, C11 et C21) et le quatrième centre (C19) a été contrôlé par la réduction énantiosélective d'une cétone propargylique dans les conditions de type Noyori.


1) TBDPSCl
2) DIBAL-H
3) (S,S)-Ti
91%
1) TBSCl
2) OsO4, NaIO4
3) (S,S)-Ti
85%
1) TBSOTf
2) OsO4, NaIO4
3) 39, LiHMDS
74%
1) DIBAL-H
2) CSA
3) NH4F, MeOH
56%
1) DMP
2) 100, LiCl, DBU
3) DIBAL-H
56%
1) DMP
2) CrCl2, CH3I
3) DDQ
4) DIBAL-H
49%
1) TBSCl
2) DIBAL-H
3) (R,R)-Ti
4) TESCl
84%
1) OsO4, NaIO4
2) TMS, n-BuLi
3) PCC, MS 4Å
66%
1) (S,S)-Ru
iPrOH
2) TBSCl
79%
1) K2CO3
MeOH
2) PPTS
3) 38, DCC
75%
1) NBS
AgNO3
2) Bu3SnH
Pd(PPh3)4
64%
29
30
42
45
48
56
59
60
69
71
Fragment C17-C24
103
106
116
Fragment C3-C16
39
100
38
(S,S)-Ti
(S,S)-Ru
(R,R)-Ti

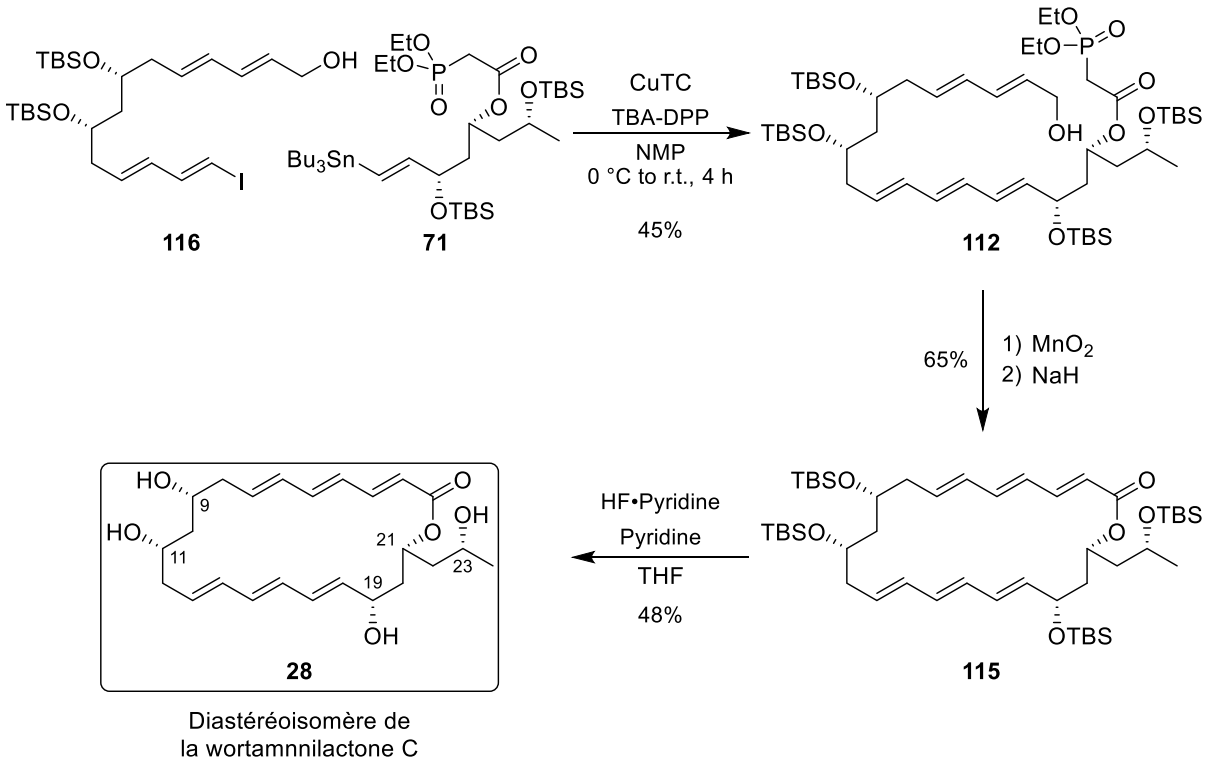


Schéma 110

Bien que nous n'ayons pas préparé l'isomère naturel de la wortmannilactone C, celle-ci devrait pouvoir être obtenue, ainsi que tous ses diastéréoisomères, selon la même stratégie utilisée pour réaliser la synthèse de **28**. En effet, la synthèse a été réalisée à partir de l'énantiomère de configuration (*R*) du 3-hydroxybutyrate d'éthyle **30** mais elle pourrait être réalisée de la même manière à partir de l'autre énantiomère (*S*) également disponible commercialement. Par ailleurs, chaque centre stéréogène de la macrolactone **28** a été contrôlé indépendamment à l'aide de réactions très face-sélectives (allyltitanations de Duthaler et réduction de Noyori) ce qui devrait permettre de modifier un ou plusieurs centres aisément sans affecter significativement le reste de la synthèse.

Conclusion générale

Au cours de nos travaux, nous avons mis au point une méthode générale permettant d'accéder sélectivement à des triénols conjugués de configuration (*E*,*E*,*E*) ou (*E*,*Z*,*E*) de type **C** grâce à un couplage de type Heck entre un iodure diénique conjugué **A** de configuration (*E*,*E*) ou (*Z*,*E*), et un alcool allylique non protégé **B**. Le couplage a lieu en présence d'acétate de palladium et d'acétate d'argent, dans le diméthylformamide et permet d'obtenir les triénols conjugués **C** avec de bons rendements et une totale stéréosélectivité, la configuration de la double liaison portant l'atome d'iode du composé **A** étant conservée dans le composé **C**.

Cette réaction peut être appliquée à une large variété d'alcools allyliques secondaires et dans le cas d'alcools allyliques **B** optiquement actifs, elle permet d'accéder à des triénols **C** optiquement actifs sans épimérisation du centre stéréogène (Schéma 111).

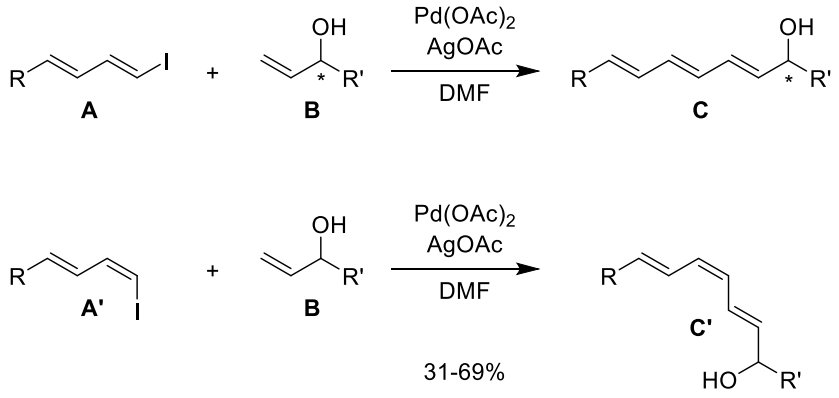


Schéma 111

Nous avons également réalisé la synthèse totale d'un diastéréoisomère de la wortmannilactone C. Cette synthèse convergente et stéréosélective a permis d'accéder au macrocycle **28**, en 21 étapes pour la plus longue séquence linéaire, à partir du 3-hydroxypropionate de *tert*-butyle **29** et du (*R*)-(−)-3-hydroxybutyrate d'éthyle **30**.

Au cours de cette synthèse, l'étape-clé a été le couplage des fragments pour former le motif triénique C13-C18. Un grand nombre de méthodes de couplage a été testé pour créer ce triène conjugué par formation, soit de la liaison C14-C15, soit de la liaison C16-C17. C'est finalement un couplage croisé, dans des conditions de type Liebeskind, entre l'iodure diénique **116** et le vinylstannane **71**, qui a permis de former la liaison C16-C17 et d'obtenir le fragment acyclique C3-C24. Une réaction de HWE intramoléculaire a ensuite permis de créer la double liaison C2-C3 et de réaliser la macrocyclisation (Schéma 112).

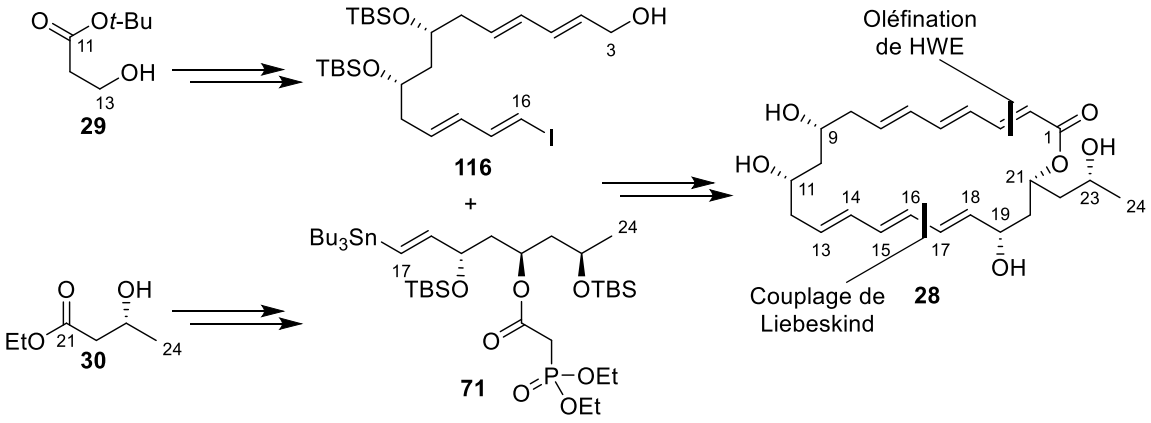


Schéma 112

Le macrocycle synthétisé **28** n'est pas le diastéréoisomère naturel de la wortmannilactone C, cependant la synthèse mise en œuvre doit pouvoir permettre d'obtenir chacun des diastéréoisomères de la wortmannilactone C puisque nous avons utilisé d'une part un composé de départ **30** dont les deux énantiomères sont disponibles commercialement et d'autre part des réactions très face-sélectives (allylations de Duthaler et réduction de Noyori) pour contrôler indépendamment les centres stéréogènes formés.

Annexe

Détermination de la configuration absolue de l'alcool **42**

La détermination de la configuration absolue d'un alcool secondaire peut être réalisée en effectuant la synthèse des esters des acides (*R*)- et (*S*)-méthoxyphénylacétiques (MPA). En effet, l'étude des spectres RMN ^{1}H des deux esters diastéréoisomères permet de calculer la différence ($\Delta\delta^{RS}$) en ppm, pour un signal correspondant à un groupement donné, entre le déplacement chimique δ^R de l'ester de l'acide (*R*)-méthoxyphénylacétique pour ce groupement, et le déplacement chimique δ^S de l'ester de l'acide (*S*)-méthoxyphénylacétique pour ce même groupement. En règle générale, le signe de $\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$, obtenu pour chaque H considéré, permet de positionner les groupements dans l'espace et de déterminer de façon empirique la configuration absolue du centre concerné (Schéma 113).[74]

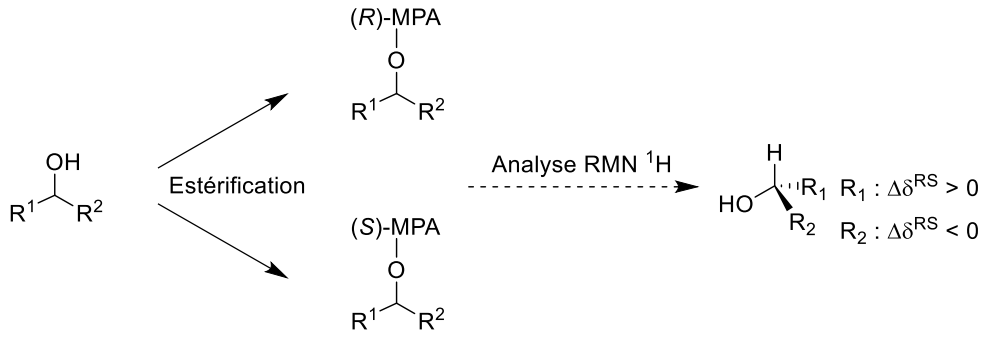


Schéma 113

Les deux esters méthoxyphénylacétiques **116a** et **116b** ont été préparés par réaction de l'alcool **42** avec les acides (*R*)- et (*S*)-méthoxyphénylacétiques en présence de DCC et de DMAP (Schéma 114). Dans les deux cas l'examen des spectres de RMN ^{1}H du brut réactionnel n'a montré la présence que d'un seul diastéréoisomère (rd > 98/2) indiquant ainsi que l'alcool **42** avait été obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 96%.

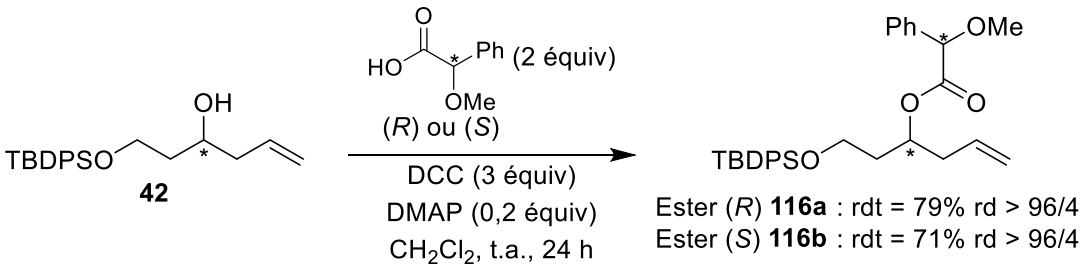


Schéma 114

Les déplacements chimiques des esters **116a** et **116b** sont donnés dans le Tableau 7 et permettent d'attribuer la configuration (*R*) au carbone asymétrique de l'alcool **42**.

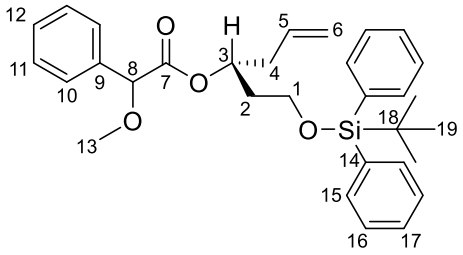


Schéma 115

Protons	δ (ppm) ester (*R*) **116a**	δ (ppm) ester (*S*) **116b**	$\Delta\delta^{RS}$
H1	3,42	3,63	-0,21
H2	1,70	1,80	-0,1
H15	7,56	7,63	-0,07
H19	0,99	1,03	-0,04
H4	2,34	2,19	0,15
H5	5,70	5,42	0,28
H6	5,01	4,79	0,22

Tableau 7

Partie expérimentale

General experimental methods

Reactions run under anhydrous conditions were realized in flame-dried flasks and under an atmosphere of argon. THF and diethyl ether (Et_2O) were distillated from Na/benzophenone. Dichloromethane and (CH_2Cl_2) isopropanol (*i*PrOH) were distillated from CaH_2. Other reagents were obtained from commercial suppliers and used as received.

The nomenclature of organic compounds follows the rules recommended by IUPAC. The numbering of the different atoms does not correspond to the nomenclature and is only used for the attribution allocation of the signals in the NMR spectra.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck 60F254 silica gel plates with UV (254 nm) and *p*-anisaldehyde/H_2SO_4/AcOH or $KMnO_4/K_2CO_3$ stain visualization. Flash chromatography was performed on silica gel (230-400 mesh).

Melting points were determined on a Kofler bench or a Thomas-Hoover melting point apparatus in open capillaries.

Optical rotations were measured with a Perkin Elmer model 343 polarimeter with a 1 dm path length, at the sodium D line (589 nm).

Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker TENSOR 27 (IR-FT) on an ATR plate, wavenumbers are indicated in cm^{-1}.

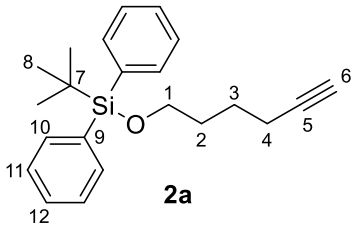
NMR was performed on a Bruker Avance-1 400 instrument. ^1H NMR spectra were recorded at 400 MHz in $CDCl_3$, deuterated benzene (C_6D_6), or DMSO-d6 and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane or residuals solvent signal ($CHCl_3$: 7.26 ppm, C_6D_5H: 7.16 ppm, DMSO-d5: 2.50 ppm) as an internal standard, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quint = quintuplet, sext = sextuplet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances, br = broad), coupling constant in Hz, integration, attribution. ^{13}C NMR spectra were recorded at 100 MHz in $CDCl_3$, deuterated benzene (C_6D_6) or DMSO-d6 and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane with the solvent as an internal indicator ($CDCl_3$: 77.16 ppm, C_6D_6: 128.06 ppm, DMSO-d6: 39.52 ppm), multiplicity, with respect to proton (deduced from DEPT experiment, s = quaternary, d = CH, t = CH_2, q = CH_3). In some cases, chemical shift of the carbon substituted by a boron atom could not be determined due to the carbon-boron coupling.

Mass spectra (MS) with electronic impact (EI) were recorded from a Hewlett-Packard tandem 5890A GC (12 m capillary column)-5971 MS (70 eV).

High resolution mass spectra (HRMS) were performed by the Groupe de Spectrométrie de Masse de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris-France).

Preparation of trienols *via* a Heck-type coupling

tert-Butyl-(hex-5-yn-1-yloxy)-diphenylsilane



2a

Formula: $C_{22}H_{28}OSi$ **Molecular weight**: 336.54 g.mol^{-1}

To a solution of hex-5-yn-1-ol (1.0 g, 10.19 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (20 mL) at 0 °C was added imidazole (1.387 g, 20.38 mmol, 2.0 equiv). After 10 min stirring at 0 °C, tert-butyldiphenylsilyl chloride (3.361 g, 12.23 mmol, 1.2 equiv) was added. After 17 h from 0 °C to rt, the reaction was quenched with water (50 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 99/1) to afford silyl ether **2a** (3.39 g, 10.09 mmol, 99%) as a colorless oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[96]

IR (pur): 3307, 3071, 2932, 2858, 1472, 1428, 1389, 1361, 1188, 1107, 1008, 975, 823, 740, 700, 687, 613 cm^{-1}.

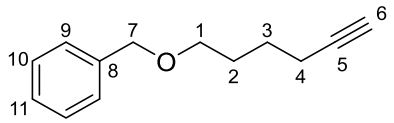
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72-7.69 (m, 4H, H_{10} or H_{11}), 7.48-7.38 (m, 6H, H_{10} or H_{11} and H_{12}), 3.72 (t, ^3J = 5.9 Hz, 2H, H_1), 2.22 (td, ^3J = 6.7, ^4J = 2.6 Hz, 2H, H_4), 1.96 (t, ^4J = 2.6 Hz, 1H, H_6), 1.75-1.62 (m, 4H, H_2 and H_3), 1.09 (s, 9H, H_8).

13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 135.6 (d, $4CH_{ar}$), 134.0 (s, $2C_9$), 129.6 (d, $2C_{12}$), 127.7 (d, $4CH_{ar}$), 84.6 (s, C_5), 68.3 (d, C_6), 63.3 (t, C_1), 31.6 (t, C_2), 26.9 (q, $3C_8$), 25.0 (t, C_3), 19.3 (s, C_7), 18.2 (t, C_4).

MS (EI, 70 eV) m/z (abundance): 279 ((M-*t*-Bu)$^+$, 12), 237 (5), 201 (16), 200 (17), 199 (100), 105 (9), 77 (14).

[96] Baldwin, J. E.; Romeril, S. P.; Lee, V.; Claridge, T. D. W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1145–1148.

(Hex-5-yn-1-yloxy)methylbenzene



2b

Formula: $C_{13}H_{16}O$ **Molecular weight**: 188.27 g.mol^{-1}

Sodium hydride (224 mg, 60%wt in mineral oil, 5.60 mmol, 1.1 equiv) was washed with pentane and then suspended in THF (10 mL) at rt and a solution of hex-5-yn-1-ol (500 mg, 5.10 mmol, 1.0 equiv) in THF (1 mL) was added *via* cannula. After 2 h stirring at rt, a solution of benzyl bromide (636 µL, 5.35 mmol, 1.05 equiv) in THF (3 mL) was added *via* cannula. After 17 h at rt the reaction mixture was filtered through a pad of silica gel and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 99/1) to afford benzyl ether **2b** (795 mg, 4.23 mmol, 83%) as a colorless oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[97]

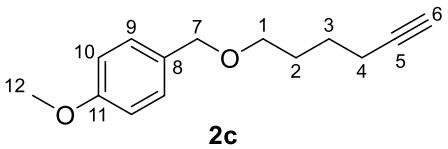
IR (pur): 3297, 3031, 2939, 2860, 1496, 1454, 1361, 1205, 1105, 1028, 917, 735, 697, 630 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.24 (m, 5H, H_{ar}), 4.50 (s, 2H, H_7), 3.49 (t, ^3J = 6.2 Hz, 2H, H_1), 2.21 (td, ^3J = 7.0, ^4J = 2.6 Hz, 2H, H_4), 1.94 (t, ^4J = 2.7 Hz, 1H, H_6), 1.73 (m, 2H, H_2), 1.63 (m, 2H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138.6 (s, C_8), 128.4 (d, $2CH_{ar}$), 127.6 (d, $2CH_{ar}$), 127.5 (d, C_{11}), 84.4 (s, C_5), 72.9 (t, C_7), 69.8 (t, C_1), 68.4 (d, C_6), 28.8 (t, C_2), 25.3 (t, C_3), 14.2 (t, C_4).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 188 ($M^{+\bullet}$, 2), 187 (10), 105 (14), 92 (14), 91 (100), 79 (13), 67 (12), 65 (15).

1-[(Hex-5-yn-1-yloxy)methyl]-4-methoxybenzene



2c

Formula: $C_{14}H_{18}O_2$ **Molecular weight**: 218.29 g.mol^{-1}

[97] Altman, R. A.; Nilsson, B. L.; Overman, L. E.; Read de Alaniz, J.; Rohde, J. M.; Taupin, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7519–7534.

Sodium hydride (224 mg, 60%wt in mineral oil, 5.60 mmol, 1.1 equiv) was washed with pentane and then suspended in THF (10 mL) at rt and a solution of hex-5-yn-1-ol (500 mg, 5.10 mmol, 1.0 equiv) in THF (1 mL) was added *via* cannula. After 20 min stirring at rt, a solution of 4-methoxybenzyl bromide (1.332 g, 6.62 mmol, 1.3 equiv) in THF (1 mL) was added *via* cannula. After 17 h at rt the reaction mixture was quenched with glacial acetic acid (2 mL) and water (50 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 98/2) to afford **2c** (1.00 g, 4.59 mmol, 90%) as a colorless oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[98]

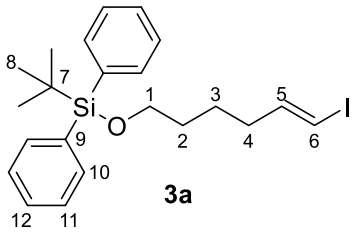
IR (pur): 3292, 2937, 2860, 1612, 1512, 1456, 1361, 1301, 1244, 1173, 1094, 1034, 819, 635 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (m, 2H, H_9), 6.87 (m, 2H, H_{10}), 4.43 (s, 2H, H_7), 3.80 (s, 3H, H_{12}), 3.46 (t, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 2.20 (td, ^3J = 7.0, ^4J = 2.7 Hz, 2H, H_4), 1.94 (t, ^4J = 2.7 Hz, 1H, H_6), 1.72 (m, 2H, H_2), 1.62 (m, 2H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1 (s, C_{11}), 130.7 (s, C_8), 129.2 (d, 2C_9), 113.8 (d, 2C_{10}), 84.4 (s, C_5), 72.6 (t, C_7), 69.4 (t, C_1), 68.4 (d, C_6), 55.3 (q, C_{12}), 28.8 (t, C_2), 25.3 (t, C_3), 18.2 (t, C_4).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 218 ($M^{+\bullet}$, 5), 135 (23), 122 (11), 121 (100), 78 (11), 77 (16).

(*E*)-*tert*-Butyl(6-iodohex-5-en-1-yloxy)diphenylsilane



3a

Formula: $C_{22}H_{49}IOSi$ **Molecular weight**: 464.46 $g.mol^{-1}$

To a suspension of bis(cyclopentadienyl)zirconium(IV) dichloride, Cp_2ZrCl_2, (1.56 g, 5.35 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (17 mL) at 0 °C was added DIBAL-H dropwise (5.35 mL, 1M in hexanes, 5.35 mmol, 1.5 equiv). After 30 min at 0 °C, a solution of alkyne **2a** (1.200 g, 3.57

[98] Lee, D.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4427–4430.

mmol, 1.0 equiv) in dry THF (10 mL) was added *via* cannula at 0 °C and the mixture was stirred at rt for 2 h. The reaction mixture was cooled to -78 °C and a solution of *N*-iodosuccinimide (2.60 g, 10.70 mmol, 3.0 equiv) in dry THF (12 mL) was added *via* cannula. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min and quenched by the addition of aqueous HCl (1 M, 30 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 50 mL). The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (60 mL), a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (60 mL) and brine (60 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 99/1) to afford vinyl iodide **3a** (1.59 g, 3.43 mmol, 96%) as a colorless oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[99]

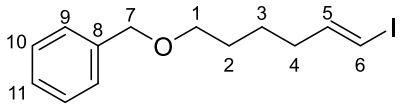
IR (pur): 2930, 2857, 1472, 1427, 1389, 1107, 998, 942, 908, 823, 733, 700, 613 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68-7.64 (m, 4H, H_{10} or H_{11}), 7.45-7.35 (m, 6H, H_{10} or H_{11} and H_{12}), 6.48 (dt, ^3J = 14.3, ^3J = 7.1 Hz, 1H, H_5), 5.94 (dt, ^3J = 14.4, ^4J = 1.4 Hz, 1H, H_6), 3.65 (t, ^3J = 6.1 Hz, 2H, H_1), 2.03 (tdd, ^3J = 7.2, ^3J = 7.2, ^4J = 1.4 Hz, 2H, H_4), 1.60-1.42 (m, 4H, H_2 and H_3), 1.05 (s, 9H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146.5 (d, C_5), 135.6 (d, $4CH_{ar}$), 134.0 (s, $2C_9$), 129.6 (d, $2C_{12}$), 127.6 (d, $4CH_{ar}$), 74.5 (d, C_6), 63.5 (t, C_1), 35.7 (t, C_4), 31.7 (t, C_2), 26.9 (q, $3C_8$), 24.6 (t, C_3), 19.2 (s, C_7).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 408 (11), 407 ((M-*t*-Bu)$^+$, 46), 310 (17), 309 (91), 249 (19), 199 (34), 183 (13), 181 (15), 123 (12), 105 (15), 81 (100), 79 (11), 77 (21).

(*E*)-(6-Iodohex-5-en-1-yloxy)methylbenzene



3b

Formula: $C_{13}H_{17}IO$ **Molecular weight**: 316.18 $g.mol^{-1}$

To a suspension of bis(cyclopentadienyl)zirconium(IV) dichloride, Cp_2ZrCl_2, (932 mg, 3.19 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (11 mL) at 0 °C was added DIBAL-H dropwise (3.19 mL, 1M in

[99] Lauzon, S.; Tremblay, F.; Gagnon, D.; Godbout, C.; Chabot, C.; Mercier-Shanks, C.; Perreault, S.; DeSève, H.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6239–6250.

hexanes, 3.19 mmol, 1.5 equiv). After 30 min at 0 °C, a solution of alkyne **2b** (400 mg, 2.13 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (5 mL) was added *via* cannula at 0 °C and the mixture was stirred at rt for 2 h. The reaction mixture was cooled to -78 °C and a solution of *N*-iodosuccinimide (1.55 g, 6.37 mmol, 3.0 equiv) in dry THF (7 mL) was added *via* cannula. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min and quenched by the addition of aqueous HCl (1 M, 25 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 25 mL). The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (30 mL), a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (30 mL) and brine (30 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 99/1) to afford vinyl iodide **3b** (636 mg, 2.01 mmol, 95%) as a colorless oil.

IR (pur): 3029, 2934, 2855, 1604, 1495, 1453, 1361, 1203, 1101, 1027, 948, 733, 696, 659, 611 cm^{-1}.

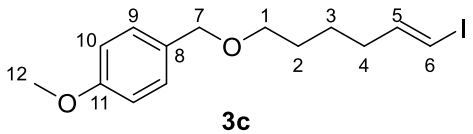
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.25 (m, 5H, H_{ar}), 6.50 (dt, ^3J = 14.4, ^3J = 7.2 Hz, 1H, H_5), 5.98 (dt, ^3J = 14.4, ^4J = 1.5 Hz, 1H, H_6), 4.49 (s, 2H, H_7), 3.46 (t, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 2.07 (tdd, ^3J = 7.3, ^3J = 7.3, ^4J = 1.4 Hz, 2H, H_4), 1.61 (m, 2H, H_2), 1.49 (m, 2H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146.4 (d, C_5), 138.6 (s, C_8), 128.4 (d, $2CH_{ar}$), 127.7 (d, $2CH_{ar}$), 127.6 (d, C_{11}), 74.8 (d, C_6), 73.0 (t, C_7), 70.0 (t, C_1), 35.8 (t, C_4), 29.1 (t, C_2), 25.1 (t, C_3).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 287 (1), 92 (12), 91 (100), 80 (13), 79 (11), 65 (10).

HRMS calculated for $C_{13}H_{17}IONa$ ($M+Na^+$): 339.0216. Found: 339.0215.

(*E*)-1-(6-Iodohex-5-en-1-yloxy)methyl-4-methoxybenzene



3c

Formula: $C_{14}H_{19}IO_2$ **Molecular weight**: 346.20 $g.mol^{-1}$

To a suspension of bis(cyclopentadienyl)zirconium(IV) dichloride, Cp_2ZrCl_2, (1.00 g, 3.44 mmol, 1.5 equiv) in dry THF (12 mL) at 0 °C was added DIBAL-H dropwise (3.44 mL, 1M in hexanes, 3.44 mmol, 1.5 equiv). After 30 min at 0 °C, a solution of alkyne **2c** (500 mg, 2.29 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (6 mL) was added *via* cannula at 0 °C and the mixture was stirred at rt for 2 h. The reaction mixture was cooled to -78 °C and a solution of *N*-iodosuccinimide (1.67 g, 6.87 mmol, 3.0 equiv) in dry THF (7 mL) was added *via* cannula. The mixture was

stirred at -78 °C for 30 min and quenched by the addition of aqueous HCl (1 M, 25 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 25 mL). The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (30 mL), a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (30 mL) and brine (30 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 99/1) to afford 562 mg (71%) of vinyl iodide **3c** as a slightly yellow oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[100]

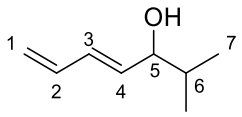
IR (pur): 3000, 2933, 2855, 1611, 1586, 1511, 1461, 1360, 1301, 1245, 1172, 1095, 1035, 949, 819, 755, 658 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (m, 2H, H_9), 6.88 (m, 2H, H_{10}), 6.49 (dt, ^3J = 14.3, ^3J = 7.2 Hz, 1H, H_6), 5.97 (dt, ^3J = 14.3, ^4J = 1.4 Hz, 1H, H_5), 4.42 (s, 2H, H_7), 3.80 (s, 3H, H_{12}), 3.43 (t, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 2.06 (tdd, ^3J = 7.3, ^3J = 7.3, ^4J = 1.3 Hz, 2H, H_4), 1.59 (m, 2H, H_2), 1.47 (m, 2H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.2 (s, C_{11}), 146.4 (d, C_5), 130.6 (s, C_8), 129.3 (d, $2C_9$), 113.8 (d, $2C_{10}$), 74.7 (d, C_6), 72.6 (t, C_7), 69.7 (t, C_1), 55.3 (q, C_{12}), 35.8 (t, C_4), 29.1 (t, C_2), 25.1 (t, C_3).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 346 (1), 122 (10), 121 (100).

(*E*)-2-Methylhepta-4,6-dien-3-ol



7

Formula: $C_8H_{14}O$ **Molecular weight**: 126.20 $g.mol^{-1}$

To a suspension of $LiAlH_4$ (484 mg, 12.7 mmol, 1.25 equiv) in Et_2O (10 mL) was added a solution of penta-2,4-dienoic acid **4** (1.00 g, 10.2 mmol, 1.0 equiv) in Et_2O (10 mL, 1.0 M) dropwise. The mixture was stirred at rt for 30 min, quenched by slow addition of water (5 mL) and acidified by addition of a 10% aqueous solution of H_2SO_4 (7 mL). The layers were separated and the organic phase was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (15 mL) and

[100] Grise; Tessier, G.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1545–1548.

brine (15 mL), and dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated at atmospheric pressure. The crude alcohol **5** was used in the oxidation step without further purification.

To a suspension of pyridinium chlorochromate (4.40 g, 20.4 mmol, 2.0 equiv) and sodium acetate (628 mg, 7.65 mmol, 0.75 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added a solution of crude alcohol **5** (856 mg, 10.2 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (4 mL). The mixture was stirred at rt for 3 h and quenched by addition of Celite® (2 g) et Et_2O (15 mL). After stirring 30 min to precipitate the chromium salts the mixture was filtered through a pad of florisil and concentrated at atmospheric pressure. The crude aldehyde **6** was used in the next step without further purification.

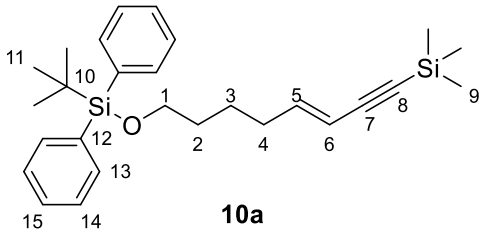
To a solution of crude aldehyde **6** (837 mg, 10.2 mmol, 1.0 equiv) in THF (40 mL) at -78 °C was added isopropylmagnesium chloride (7.65 mL, 2.0 M in THF, 15.3 mmol, 1.5 equiv) dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min and quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 20 mL). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 90/10) to afford alcohol **7** (65 mg, 0.52 mmol, 5%) as a colorless oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[101]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.35 (dt_{app}, ^3J = 16.7, ^3J = 10.2, 1H, H_2), 6.23 (dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.4, 1H, H_3), 5.72 (dd, ^3J = 15.2, ^3J = 7.0, 1H, H_4), 5.22 (d, ^3J = 16.7 Hz, 1H, $1H_1$), 5.10 (br d, ^3J = 10.1 Hz, 1H, $1H_1$), 3.91 (t, ^3J = 6.4 Hz, 1H, H_5), 1.76 (m, 1H, H_6), 1.49 (m, 1H, OH), 0.95 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3H, $3H_7$), 0.91 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3H, $3H_7$)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 136.4 (d, C_2), 134.9 (d, C_4), 132.0 (d, C_3), 117.3 (t, C_1), 77.6 (d, C_5), 34.0 (d, C_6), 18.2 (q, $1C_7$), 17.9 (q, $1C_7$).

[101] Birtwistle, D. H.; Brown, J. M.; Foxton, M. W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7309–7318.

(*E*)-*tert*-Butyldiphenyl-[8-(trimethylsilyl)-oct-5-en-7-yn-1-yloxy]-silane



10a

Formula: $C_{27}H_{38}OSi_2$ **Molecular weight**: 434.76 g.mol^{-1}

To a solution of vinyl iodide **3a** (674 mg, 1.45 mmol, 1.0 equiv) in degased benzene (10 mL) at rt were added ethynyltrimethylsilane (285 mg, 2.90 mmol, 2.0 equiv), *n*BuNH$_2$ (159 mg, 2.18 mmol, 1.5 equiv), CuI (42 mg, 0.22 mmol, 15 mol %) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (84 mg, 0.072 mmol, 5 mol %). The mixture was stirred at rt in the dark for 24 h and quenched with water (30 mL) and diluted with Et_2O (30 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (60 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 99/1) to afford silylated enyne **10a** (600 mg, 1.38 mmol, 95%) as a yellow oil.

IR (pur): 2957, 2932, 2858, 2360, 2341, 2138, 1473, 1428, 1390, 1249, 1110, 956, 842, 824, 760, 740, 701, 614 cm^{-1}.

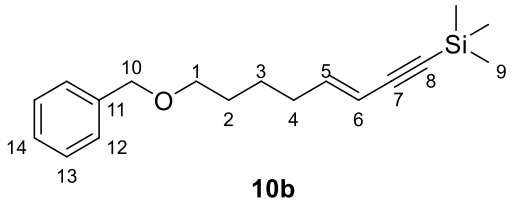
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.65 (m, 4H, H_{ar}), 7.46-7.36 (m, 6H, H_{ar}), 6.21 (dt, ^3J = 15.9, ^3J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 5.52 (dt, ^3J = 16.0, ^4J = 1.6 Hz, 1H, H_6), 3.66 (t, ^3J = 6.1 Hz, 2H, H_1), 2.10 (tdd, ^3J = 7.2, ^3J = 7.2, ^4J = 1.4 Hz, 2H, H_4), 1.61-1.44 (m, 4H, H_2 and H_3), 1.05 (s, 9H, H_{11}), 0.20 (s, 9H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146.1 (d, C_5), 135.6 (d, 4CH_{ar}), 134.0 (s, 2Cq_{ar}), 129.6 (d, 2CH_{ar}), 127.6 (d, 4CH_{ar}), 109.7 (d, C_6), 104.2 (s, C_7 ou C_8), 92.6 (s, C_7 ou C_8), 63.5 (t, C_1), 32.8 (t, C_2 ou C_4), 31.9 (t, C_2 ou C_4), 26.9 (q, 3C_{11}), 24.9 (t, C_3), 19.2 (s, C_{10}), 0.0 (q, 3C_9).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 379 (11), 378 (32), 377 (M-*t*Bu$^+$, 87), 299 (27), 295 (17), 279 (22), 271 (16), 227 (29), 219 (17), 203 (14), 199 (35), 197 (35), 196 (10), 195 (50), 194 (13), 193 (61), 183 (28), 179 (17), 141 (36), 137 (21), 136 (15), 135 (100), 123 (18), 121 (31), 119 (22), 117 (13), 107 (12), 105 (29), 91 (11), 83 (11), 79 (15), 77 (30), 75 (24), 73 (52), 59 (26).

HRMS calculated for $C_{27}H_{38}ONaSi_2$ (M+Na$^+$): 457.2359. Found: 457.2353.

(*E*)-[8-(Benzyloxy)oct-3-en-1-yn-1-yl]-trimethylsilane



10b

Formula: $C_{18}H_{26}OSi$ **Molecular weight**: 286.49 g.mol^{-1}

To a solution of vinyl iodide **3b** (68 mg, 0.215 mmol, 1.0 equiv) in degased benzene (1.5 mL) at rt were added ethynyltrimethylsilane (42 mg, 0.430 mmol, 2.0 equiv), *n*$BuNH_2$ (24 mg, 0.323 mmol, 1.5 equiv), CuI (6.2 mg, 0.032 mmol, 15 mol %) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (12.4 mg, 0.011 mmol, 5 mol %). The mixture was stirred at rt in the dark for 24 h and quenched with water (5 mL) and diluted with Et_2O (5 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 99/1) to afford silylated enyne **10b** (57 mg, 0.199 mmol, 93%) as a yellow oil.

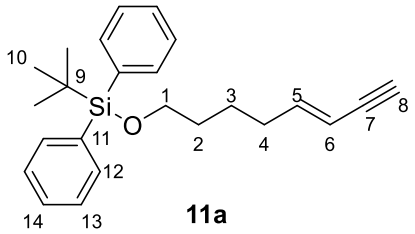
IR (pur): 3029, 3935, 3856, 2137, 1454, 1362, 1249, 1086, 957, 840, 759, 734, 697, 656 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.25 (m, 5H, H_{ar}), 6.20 (dt, ^3J = 15.9, ^3J = 7.1 Hz, 1H, H_5), 5.50 (dt, ^3J = 15.9, ^4J = 1.6 Hz, 1H, H_6), 4.49 (s, 2H, H_{10}), 3.46 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, H_1), 2.12 (q_{app}d, ^3J = 7.3, ^4J = 1.5 Hz, 2H, H_4), 1.62 (m, 2H, H_2), 1.49 (m, 2H, H_3), 0.20 (s, 9H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.9 (d, C_5), 138.6 (s, C_{11}), 128.4 (d, $2CH_{ar}$), 127.6 (d, $2CH_{ar}$), 127.5 (d, CH_{ar}), 109.9 (d, C_6), 104.1 (s, C_7), 92.7 (s, C_8), 72.9 (t, C_{10}), 70.0 (t, C_1), 32.8 (t, C_4), 29.2 (t, C_2), 25.3 (t, C_3), 0.0 (q, $3C_9$).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 286 (1, $M^{+\bullet}$), 285 (1), 271 (1), 105 (14), 103 (14), 92 (10), 91 (100), 79 (21), 75 (28), 73 (84), 59 (13).

(*E*)-*tert*-Butyl(oct-5-en-7-yn-1-yloxy)diphenylsilane



11a

Formula: $C_{24}H_{30}OSi$ **Molecular weight**: 362.59 g.mol^{-1}

To a solution of silylated enyne **10a** (200 mg, 0.46 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (3 mL) at rt was added K_2CO_3 (380 mg, 2.76 mmol, 6.0 equiv) and the mixture was stirred at rt for 20 h. The mixture was diluted with Et_2O (10 mL) and filtrated through a pad of Celite®. The organic layer was washed with brine (3 × 20 mL) and the combined aqueous layers were extracted with Et_2O (2 × 40 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 99/1) to afford enyne **11a** (159 mg, 0.44 mmol, 96%) as a yellow oil.

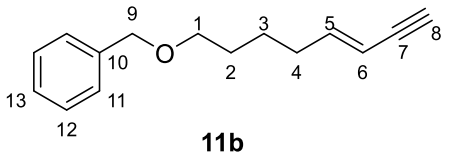
IR (pur): 3291, 3071, 2931, 2858, 1472, 1427, 1389, 1107, 998, 958, 823, 739, 700, 687, 612 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70-7.66 (m, 4H, H_{ar}), 7.47-7.37 (m, 6H, H_{ar}), 6.25 (dt, ^3J = 15.9, ^3J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 5.45 (dq$_{app}$, ^3J = 16.0, ^4J = 1.8 Hz, 1H, H_6), 3.67 (t, ^3J = 6.1 Hz, 2H, H_1), 2.78 (d, ^4J = 2,0 Hz, 1H, H_8), 2.12 (tdd, ^3J = 7.2, ^3J = 7.2, ^4J = 1.4 Hz, 2H, H_4), 1.62-1.44 (m, 4H, H_2 and H_3), 1.07 (s, 9H, H_{10}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146.7 (d, C_5), 135.6 (d, 4CH_{ar}), 134.0 (s, 2Cq_{ar}), 129.6 (d, 2CH_{ar}), 127.6 (d, 4CH_{ar}), 108.6 (d, C_6), 82.6 (s, C_7), 75.7 (d, C_8), 63.5 (t, C_1), 32.7 (t, C_2 ou C_4), 31.9 (t, C_2 ou C_4), 26.9 (q, 3C_{10}), 24.8 (t, C_3), 19.2 (s, C_9).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 305 (M-*t*Bu$^+$, 18), 227 (28), 200 (20), 199 (100), 183 (21), 181 (30), 135 (10), 123 (39), 121 (17), 105 (31), 91 (21), 79 (29), 78 (21), 77 (56), 65 (72), 57 (86), 52 (26), 51 (18).

(*E*)-(Oct-5-en-7-yn-1-yloxy)methylbenzene



11b

Formula: $C_{15}H_{18}O$ **Molecular weight**: 214.31 g.mol^{-1}

To a solution of silylated enyne **10b** (410 mg, 1.43 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (10 mL) at rt was added K_2CO_3 (1.20 g, 6.68 mmol, 6.0 equiv) and the mixture was stirred at rt for 20 h. The mixture was diluted with Et_2O (20 mL) and filtrated through a pad of Celite®. The organic layer was washed with brine (3 × 20 mL) and the combined aqueous layers were extracted with Et_2O (2 × 40 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 99/1) to afford enyne **11b** (300 mg, 1.40 mmol, 98%) as a yellow oil.

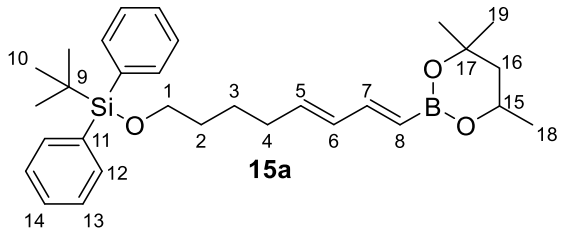
IR (pur): 3291, 3029, 2933, 2857, 1454, 1362, 1204, 1100, 1028, 959, 843, 734, 697, 610 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.26 (m, 5H, H_{ar}), 6.24 (dt, ^3J = 16.0, ^3J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 5.46 (ddd, ^3J = 15.9, ^4J = 3.8, ^4J = 1.6 Hz, 1H, H_6), 4.50 (s, 2H, H_9), 3.47 (t, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 2.78 (br d, ^4J = 2,0 Hz, 1H, H_8), 2.12 (q_{app}d, ^3J = 7.3, ^4J = 1.5 Hz, 2H, H_4), 1.63 (m, 2H, H_2), 1.50 (m, 2H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146.5 (d, C_5), 145.8 (s, 4Cq_{ar}), 128.4 (d, 2CH_{ar}), 127.64 (d, 2CH_{ar}), 127.55 (d, 2CH_{ar}), 108.8 (d, C_6), 82.5 (s, C_7), 75.7 (d, C_8), 72.9 (t, C_9), 70.0 (t, C_1), 32.8 (t, C_4), 29.2 (t, C_2), 21.1 (t, C_3).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 214 (1, $M^{+\bullet}$), 213 (1), 92 (10), 91 (100), 79 (12), 65 (16).

***tert*-Butyldiphenyl-[(5*E*,7*E*)-8-(4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)octa-5,7-dien-1-yloxy]silane**



15a

Formula: $C_{30}H_{43}BO_3Si$ **Molecular weight**: 490.57 g.mol^{-1}

To a solution of vinyl iodide **3a** (1.95 g, 4.20 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile (21 mL) was added silver acetate (911 mg, 5.46 mmol, 1.3 equiv), tri-(*o*-Tolyl)phosphine (128 mg, 0.420 mmol, 10 mol %) and palladium acetate (47 mg, 0.210 mmol, 5 mol %). The mixture was degased using freeze-pump-thaw method (2 cycles), vinylboronic acid 2-methyl-2,4-pentanediol ester **14** (941 µL, 5.46 mmol, 1.3 equiv) was added, the mixture was degased twice more and heated to 50 °C for 17 h. The mixture was diluted with Et_2O (100 mL), filtered through a pad of Celite® and the filtrate was washed with aqueous 5 %wt HCl (2 × 50 mL), water (100 mL) and brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 99/1 to 98/2) to afford boronate **15a** (1.65 g, 3.36 mmol, 80%) as a colorless oil.

IR (pur): 2972, 2932, 2858, 1643, 1603, 1428, 1388, 1302, 1252, 1207, 1164, 1108, 1008, 909, 823, 768, 733, 701, 613 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68-7.64 (m, 4H, H_{ar}), 7.44-7.35 (m, 6H, H_{ar}), 6.90 (dd, ^3J = 17.4, ^3J = 10.4 Hz, 1H, H_7), 6.08 (br dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.6 Hz, 1H, H_6), 5.80 (dt, ^3J = 15.0, ^3J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 5.37 (d, ^3J = 17.4 Hz, 1H, H_8), 4.22 (dqd, ^3J = 11.5, ^3J = 6.0, ^3J = 3.0 Hz, 1H, H_{15}), 3.64 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, H_1), 2.07 (br q_{app}, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_4), 1.77 (dd_{systAB}, ^2J = 13.8, ^3J = 3.0 Hz, 1H, $1H_{16}$), 1.64-1.41 (m, 5H, H_2 and H_3 and $1H_{16}$), 1.32-1.29 (m, 6H, H_{19}), 1.27 (d, ^3J = 6.3 Hz, 3H, H_{18}), 1.04 (s, 9H, H_{10}).

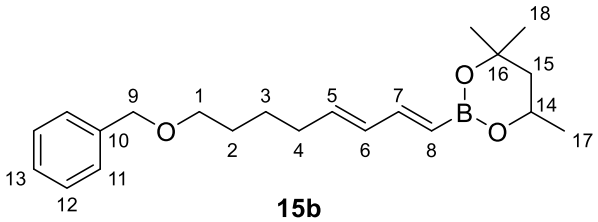
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144.4 (d, C_7), 137.9 (d, C_5), 135.6 (d, $4CH_{ar}$), 134.1 (s, $2C_{11}$), 132.7 (d, C_6), 129.5 (d, $2CH_{ar}$), 127.6 (d, $4CH_{ar}$), 124.1 (C_8), 70.6 (s, C_{17}), 64.7 (d, C_{15}), 63.7 (t, C_1), 46.0 (t, C_{16}), 32.4 (t, C_2 or C_4), 32.0 (t, C_4 or C_2), 31.3 (q, $1C_{19}$), 28.1 (q, $1C_{19}$), 26.9 (q, $3C_{10}$), 25.4 (t, C_3), 23.21 (q, C_{18}), 19.21 (s, C_9).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 475 (M-Me^+, 1), 433 (M-*t*-Bu^+, 7), 334 (13), 333 (44), 332 (11), 273 (10), 255 (15), 229 (18), 227 (24), 226 (10), 225 (28), 209 (10), 199 (40), 183 (12), 181 (11), 151 (10), 149 (10), 135 (48), 123 (18), 109 (11), 107 (11), 105 (25), 93 (13), 91 (10), 84 (10), 83 (100), 79 (14), 77 (121), 67 (15), 55 (33).

HRMS[102] calculated for the dimethylboronic acid ester $C_{26}H_{37}O_3BNaSi$ ($M+Na^+$): 459.2503. Found: 459.2497.

[102] **15a** reacted with the methanol used as HRMS sample solvent and only the transesterification product (dimethylboronic acid ester) was observed.

2-[(1*E*,3*E*)-8-(Benzyloxy)octa-1,3-dien-1-yl]-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane



15b

Formula: $C_{21}H_{31}BO_3$ **Molecular weight**: 342.28 g.mol^{-1}

To a solution of vinyl iodide **3a** (617 mg, 1.95 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile (10 mL) was added silver acetate (423 mg, 2.55 mmol, 1.3 equiv), tri-(*o*-Tolyl)phosphine (59 mg, 0.195 mmol, 10 mol %) and palladium acetate (22 mg, 0.098 mmol, 5 mol %). The mixture was degased using freeze-pump-thaw method (2 cycles), vinylboronic acid 2-methyl-2,4-pentanediol ester **14** (440 µL, 2.54 mmol, 1.3 equiv) was added, the mixture was degased twice more and heated to 50 °C for 60 h. The mixture was diluted with Et_2O (50 mL), filtered through a pad of Celite® and the filtrate was washed with aqueous 5 %wt HCl (2 × 25 mL), water (50 mL) and brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 99/1 to 98/2) to afford boronate **15a** (429 mg, 1.25 mmol, 64%) as a yellow oil.

IR (pur): 2973, 2934, 2857, 1643, 1603, 1454, 1415, 1388, 1302, 1251, 1206, 1163, 1102, 1008, 768, 734, 697, 636 cm^{-1}.

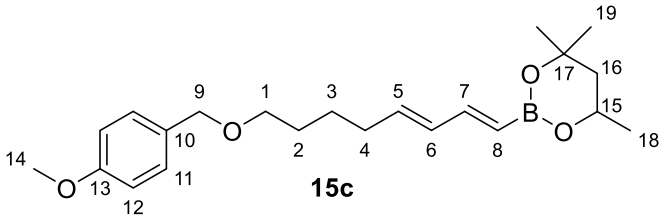
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.25 (m, 5H, H_{ar}), 6.89 (dd, ^3J = 17.5, ^3J = 10.4 Hz, 1H, H_7), 6.10 (br dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.4 Hz, 1H, H_6), 5.82 (dt, ^3J = 15.2, ^3J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 5.36 (d, ^3J = 17.5 Hz, 1H, H_8), 4.49 (s, 2H, H_9), 4.21 (dqd, ^3J = 11.6, ^3J = 6.2, ^3J = 2.9 Hz, 1H, H_{14}), 3.46 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, H_1), 2.11 (br q_{app}, ^3J = 7.2 Hz, 2H, H_4), 1.77 (dd_{systAB}, ^2J = 13.9, ^3J = 2.9 Hz, 1H, $1H_{15}$), 1.62 (m, 2H, H_2), 1.54-1.43 (m, 3H, H_3 and $1H_{15}$), 1.30 (s, 3H, $3H_{18}$), 1.29 (s, 3H, $3H_{18}$), 1.27 (d, ^3J = 6.4 Hz, 3H, H_{17}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.3 (d, C_7), 138.7 (s, C_{10}), 137.6 (d, C_5), 132.9 (d, C_6), 128.4 (d, $2CH_{ar}$), 127.6 (d, $2CH_{ar}$), 127.5 (d, C_{13}), 124.2 (d, C_8), 72.9 (t, C_9), 70.7 (s, C_{14}), 70.2 (t, C_1), 64.7 (d, C_{16}), 46.0 (t, C_{15}), 32.4 (t, C_4), 31.3 (q, $1C_{18}$), 29.2 (t, C_2), 28.1 (q, $1C_{18}$), 25.7 (t, C_3), 23.2 (q, C_{17}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 342 ($M^{+\bullet}$, 1), 151 (14), 107 (56), 105 (17), 93 (11), 92 (13), 91 (100), 83 (32), 79 (81), 67 (12), 55 (32).

HRMS calculated for $C_{21}H_{31}BNaO_3$ ($M+Na^+$): 365.2259. Found: 365.2259.

2-[(1*E*,3*E*)-8-(4-Methoxybenzyloxy)octa-1,3-dien-1-yl]-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane[103]



15c

Formula: $C_{22}H_{33}BO_4$ **Molecular weight**: 372.31 g.mol^{-1}

To a solution of vinyl iodide **3c** (380 mg, 1.10 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile (5.5 mL) was added silver acetate (232 mg, 1.43 mmol, 1.3 equiv), tri(*o*-Tolyl)phosphine (33 mg, 0.110 mmol, 10 mol %) and palladium acetate (12 mg, 0.055 mmol, 5 mol %). The mixture was degased using freeze-pump-thaw method (2 cycles), vinylboronic acid 2-methyl-2,4-pentanediol ester **14** (246 µL, 1.43 mmol, 1.3 equiv) was added, the mixture was degased twice more and heated to 50 °C for 17 h. The mixture was diluted with Et_2O (30 mL), filtered through a pad of Celite® and the filtrate was washed with aqueous 5 %wt HCl (2 × 15 mL), water (30 mL) and brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 99/1 to 98/2) to afford boronate **15c** (235 mg, 0.632 mmol, 58%) as a colorless oil.

IR (pur): 2972, 2935, 2857, 1643, 1605, 1512, 1456, 1415, 1388, 1301, 1246, 1207, 1165, 1096, 1036, 1008, 817, 767, 636 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (m, 2H, H_{11}), 6.93-6.85 (m, 3H, H_7 and H_{12}), 6.09 (br dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_6), 5.81 (dt, ^3J = 15.2, ^3J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 5.36 (d, ^3J = 17.6 Hz, 1H, H_8), 4.42 (s, 2H, H_9), 4.21 (dqd, ^3J = 11.7, ^3J = 6.1, ^3J = 2.9 Hz, 1H, H_{15}), 3.80 (s, 3H, H_{14}), 3.43 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, H_1), 2.10 (q_{app}, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_4), 1.77 (dd_{systAB}, ^2J = 13.8, ^3J = 2.9 Hz, 1H, $1H_{16}$), 1.60 (m, 2H, H_2), 1.54-1.42 (m, 3H, H_3 and $1H_{16}$), 1.30 (s, 3H, $3H_{19}$), 1.29 (s, 3H, $3H_{19}$), 1.27 (d, ^3J = 6.2 Hz, 3H, H_{18}).

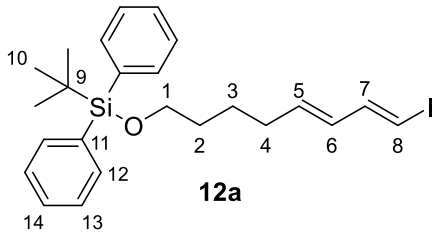
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1 (s, C_{13}), 147.3 (d, C_7), 137.6 (d, C_5), 132.9 (d, C_6), 130.8 (s, C_{10}), 129.2 (d, $2CH_{ar}$), 113.8 (d, $2CH_{ar}$), 72.6 (t, C_9), 70.7 (s, C_{17}), 69.9 (t, C_1), 64.7 (d, C_{15}), 55.3 (q, C_{14}), 46.0 (t, C_{16}), 32.4 (t, C_4), 31.3 (q, $1C_{19}$), 29.3 (t, C_2), 28.1 (q, $1C_{19}$), 25.8 (t, C_3), 23.2 (q, C_{18}).

---

[103] Due to the instability of the compound, it was impossible to obtain the HRMS but **15c** was successfully transformed to **12c**, for which we were able to obtain the HRMS.

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 372 ($M^{+\bullet}$, 1), 122 (10), 121 (100), 79 (9).

tert-Butyldiphenyl-[(5*E*,7*E*)-8-iodo-octa-5,7-dien-1-yloxy]silane



12a

Formula: $C_{24}H_{31}IOSi$ **Molecular weight**: 490.49 g.mol^{-1}

To a solution of vinyl boronate **15a** (89 mg, 0.181 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.2 mL) at -78 °C was added sodium methoxide (544 µL, 0.5 M in MeOH, 0.272 mmol, 1.5 equiv) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 min. A solution of iodine monochloride (187 µL, 1.0 M in CH_2Cl_2, 0.187 mmol, 1.03 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for another hour at -78 °C and was then warmed to rt and diluted with Et_2O (10 mL). The organic phase was washed with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_5$ (10 mL), an aqueous solution of NaOH 1M (3 × 10 mL), water (10 mL), brine (10 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford iodide **12a (**82 mg, 0.167 mmol, 92%) as a colorless oil.

IR (pur): 2930, 2857, 1589, 1568, 1472, 1427, 1389, 1361, 1107, 979, 822, 739, 700, 613 cm^{-1}.

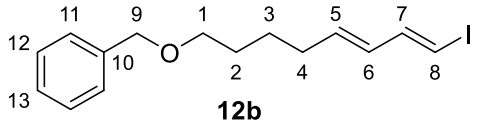
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.63 (m, 4H, H_{ar}), 7.45-7.34 (m, 6H, H_{ar}), 6.97 (dd, ^3J = 14.4, ^3J = 10.6 Hz, 1H, H_7), 6.14 (d, ^3J = 14.3 Hz, 1H, H_8), 5.94 (br dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.6 Hz, 1H, H_6), 5.69 (dt, ^3J = 15.3, ^3J = 6.9 Hz, 1H, H_5), 3.65 (t, ^3J = 6.2 Hz, 2H, H_1), 2.02 (td, ^3J = 7.1, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_4), 1.64-1.41 (m, 4H, H_2 and H_3), 1.04 (s, 9H, H_{10}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.5 (d, C_7), 136.2 (d, C_5), 135.6 (d, $4CH_{ar}$), 134.1 (s, $2C_{ar}$), 130.3 (d, C_6), 129.6 (d, $2CH_{ar}$), 127.6 (d, $4CH_{ar}$), 76.3 (d, C_8), 63.7 (t, C_1), 32.7 (t, C_2 or C_4), 32.1 (t, C_2 or C_4), 26.9 (q, $3C_{10}$), 25.1 (t, C_3), 19.2 (s, C_9).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 436 (1), 434 (26), 433 (M-*t*Bu$^+$, 100), 355 (23), 310 (11), 309 (59), 305 (13), 249 (64), 228 (10), 227 (45), 216 (13), 201 (11), 200 (19), 199 (99), 197 (18), 184 (11), 183 (61), 182 (10), 181 (43), 155 (17), 153 (25), 141 (16), 135 (31), 129 (10), 123 (22), 121 (19), 117 (28), 107 (53), 106 (42), 105 (46), 91 (61), 79 (75), 78 (21), 77 (47), 67 (12), 66 (43), 65 (10).

HRMS calculated for $C_{24}H_{31}INaOSi$ (M+Na$^+$): 513.1081. Found: 513.1077.

[(5*E*,7*E*)-8-Iodo-octa-5,7-dien-1-yloxymethyl]benzene



12b

Formula: $C_{15}H_{19}IO$ **Molecular weight**: 342.22 g.mol^{-1}

To a solution of vinyl boronate **15b** (400 mg, 1.17 mmol, 1.0 equiv) in THF (8 mL) at -78 °C was added sodium methoxide (3.50 mL, 0.5 M in MeOH, 1.75 mmol, 1.5 equiv) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 min. A solution of iodine monochloride (1.20 mL, 1.0 M in CH_2Cl_2, 1.20 mmol, 1.03 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for another hour at -78 °C and was then warmed to rt and diluted with Et_2O (50 mL). The organic phase was washed with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_5$ (50 mL), an aqueous solution of NaOH 1M (3 × 50 mL), water (50 mL), brine (50 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford iodide **12b (**342 mg, 1.00 mmol, 85%) as a colorless oil.

IR (pur): 3027, 2932, 2855, 1639, 1568, 1495, 1453, 1361, 1269, 1200, 1100, 1027, 979, 908, 732, 696 cm^{-1}.

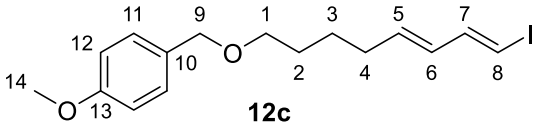
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.25 (m, 5H, H_{ar}), 6.97 (dd, ^3J = 14.3, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_7), 6.15 (d, ^3J = 14.4 Hz, 1H, H_8), 5.96 (br dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_6), 5.71 (dt, ^3J = 15.2, ^3J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 4.50 (s, 2H, H_9), 3.46 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, H_1), 2.06 (q_{app}, ^3J = 7.2 Hz, 2H, H_4), 1.62 (m, 2H, H_2), 1.48 (m, 2H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.5 (d, C_7), 138.6 (s, C_{10}), 136.0 (d, C_5), 130.5 (d, C_6), 128.4 (d, 2CH_{ar}), 127.6 (d, 2CH_{ar}), 127.5 (d, CH_{ar}), 79.6 (d, C_8), 72.9 (t, C_9), 70.1 (t, C_1), 32.2 (t, C_4), 29.3 (t, C_2), 25.5 (t, C_3).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 342 ($M^{+\bullet}$, 1), 251 (M-Bn^+, 2), 123 (10), 106 (19), 91 (100), 80 (15), 79 (22), 66 (15), 65 (13).

HRMS calculated for $C_{15}H_{19}INaO$ (M+Na^+): 365.0373. Found: 365.1360.

1-[(5*E*,7*E*)-8-Iodo-octa-5,7-dien-1-yloxymethyl]-4-methoxybenzene



12c

Formula: $C_{16}H_{21}IO_2$ **Molecular weight**: 372.24 g.mol^{-1}

To a solution of vinyl boronate **15c** (51 mg, 0.137 mmol, 1.0 equiv) in THF (1 mL) at -78 °C was added sodium methoxide (410 µL, 0.5 M in MeOH, 0.205 mmol, 1.5 equiv) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 min. A solution of iodine monochloride (0.140 mL, 1.0 M in CH_2Cl_2, 0.140 mmol, 1.03 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for another hour at -78 °C and was then warmed to rt and diluted with Et_2O (10 mL). The organic phase was washed with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_5$ (10 mL), an aqueous solution of NaOH 1M (3 × 10 mL), water (10 mL) and brine (10 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford iodide **12c (**46 mg, 0.124 mmol, 90%) as a yellow oil.

IR (pur): 2933, 2855, 1612, 1586, 1511, 1456, 1361, 1301, 1245, 1172, 1096, 1035, 980, 819, 755, 683 cm^{-1}.

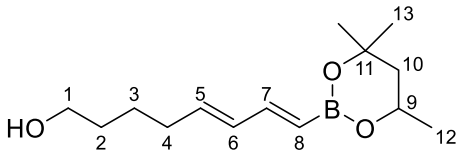
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (m, 2H, H_{11}), 6.97 (dd, ^3J = 14.3, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_7), 6.87 (m, 2H, H_{12}), 6.15 (d, ^3J = 14.3 Hz, 1H, H_8), 5.95 (dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_6), 5.70 (dt, ^3J = 15.2, ^3J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 4.42 (s, 2H, H_9), 3.80 (s, 3H, H_{14}), 3.43 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, H_1), 2.04 (td, ^3J = 7.2, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_4), 1.60 (m, 2H, H_2), 1.47 (m, 2H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1 (s, C_{13}), 145.5 (d, C_7), 136.0 (d, C_5), 130.7 (s, C_{10}), 130.4 (d, C_6), 129.2 (s, 2C_{11}), 113.8 (d, 2C_{12}), 76.4 (d, C_8), 72.6 (t, C_9), 69.8 (t, C_1), 55.3 (q, C_{14}), 32.2 (t, C_4), 29.3 (t, C_2), 25.5 (t, C_3).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 372 ($M^{+\bullet}$, 1), 245 (M-I^+, 2), 121 (100).

HRMS calculated for $C_{16}H_{21}INaO_2$ (M+Na^+): 395.0478. Found: 395.0481.

(5*E*,7*E*)-8-(4,4,6-Trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)octa-5,7-dien-1-ol



15e

Formula: $C_{14}H_{25}BO_3$ **Molecular weight**: 252.16 g.mol^{-1}

To a solution of silyl ether **15a** (258 mg, 0.526 mmol, 1.0 equiv) in THF (3.5 mL) was added TBAF (0.790 mL, 1.0 M in THF, 0.790 mmol, 1.5 equiv). After 3 h at rt the mixture was diluted with Et_2O (30 mL), washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (30 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) to afford alcohol **15e** (91 mg, 0.36 mmol, 68%) as a yellow oil.

IR (pur): 3372, 2973, 2933, 1692, 1643, 1603, 1415, 1388, 1302, 1251, 1207, 1163, 1056, 1008, 767, 665, 636 cm^{-1}.

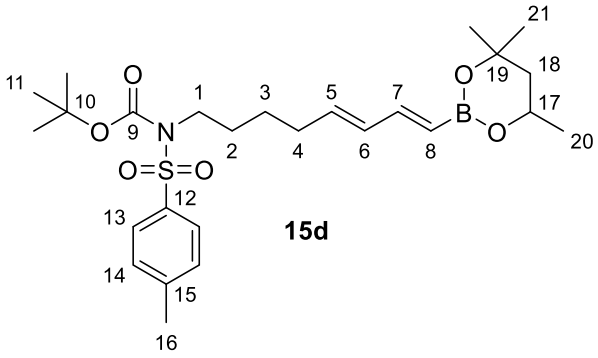
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.90 (dd, ^3J = 17.6, ^3J = 10.3 Hz, 1H, H_7), 6.11 (br dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_6), 5.82 (dt, ^3J = 15.1, ^3J = 7.2 Hz, 1H, H_5), 5.37 (d, ^3J = 17.5 Hz, 1H, H_8), 4.21 (dqd, ^3J = 11.6, ^3J = 6.2, ^3J = 2.9 Hz, 1H, H_9), 3.64 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, H_1), 2.13 (q_{app}, ^3J = 7.2 Hz, 2H, H_4), 1.78 (dd_{systAB}, ^2J = 13.8, ^3J = 3.0 Hz, 1H, $1H_{10}$), 1.64-1.42 (m, 5H, H_2 and H_3 and $1H_{10}$), 1.30 (s, 3H, $3H_{13}$), 1.29 (s, 3H, $3H_{13}$), 1.27 (d, ^3J = 6.1 Hz, 3H, H_{12}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.2 (d, C_7), 137.4 (d, C_5), 133.0 (d, C_6), 70.7 (s, C_{11}), 64.7 (d, C_9), 62.8 (t, C_1), 46.0 (t, C_{16}), 32.4 (t, C_2 or C_4), 32.2 (t, C_2 or C_4), 31.3 (q, $1C_{13}$), 28.1 (q, $1C_{13}$), 25.2 (t, C_3), 23.2 (q, C_{12}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 252 ($M^{+\bullet}$, 1), 237 (M-Me^+, 3), 152 (56), 151 (19), 134 (11), 124 (22), 123 (44), 122 (12), 119 (11), 111 (13), 110 (17), 109 (25), 108 (56), 107 (18), 106 (23), 105 (24), 98 (15), 96 (24), 95 (13), 94 (18), 93 (100), 92 (13), 91 (30), 85 (14), 84 (41), 83 (97), 82 (12), 81 (23), 80 (81), 79 (88), 78 (18), 77 (14), 71 (24), 69 (27), 68 (10), 67 (56), 66 (30), 59 (34), 57 (15), 56 (18), 55 (98), 54 (10), 53 (13).

HRMS calculated for $C_{14}H_{25}BNaO_3$ ($M+Na^+$): 275.1789. Found: 275.1791.

tert-Butyl _N_-tosyl-[(5_E_,7_E_)-8-(4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)octa-5,7-dien-1-yl]-carbamate



15d

Formula: $C_{26}H_{40}BNO_6S$ **Molecular weight**: 505.47 g.mol^{-1}

To a solution of alcohol **15e** (65 mg, 0.258 mmol, 1.0 equiv) in THF (650 µL) was added triphenylphosphine (68 mg, 0.258 mmol, 1.0 equiv), *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*p*-toluenesulfonamide **16** (70 mg, 0.258 mmol, 1.0 equiv) and the mixture was cooled to 0 °C. DIAD (51 mL, 0.258 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise and after 5 min at 0 °C the mixture was warmed to rt and stirred for 17 h. The mixture was then concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 95/5) to afford protected amine **15d** (80 mg, 0.158 mmol, 62%) as a white solid.

IR (pur): 2975, 2933, 1725, 1643, 1602, 1456, 1389, 1353, 1302, 1254, 1208, 1154, 1088, 1009, 911, 848, 813, 768, 729, 672 cm^{-1}.

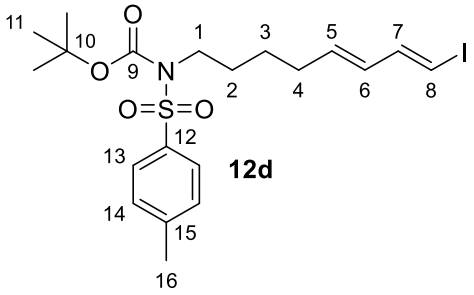
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (m, 2H, H_{13}), 7.29 (m, 2H, H_{14}), 6.90 (dd, ^3J = 17.4, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_7), 6.12 (br dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.4 Hz, 1H, H_6), 5.82 (dt, ^3J = 15.1, ^3J = 7.1 Hz, 1H, H_5), 5.38 (d, ^3J = 17.5 Hz, 1H, H_8), 4.22 (dqd, ^3J = 11.6, ^3J = 6.2, ^3J = 2.9 Hz, 1H, H_{17}), 3.81 (t, ^3J = 7.5 Hz, 2H, H_1), 2.43 (s, 3H, H_{16}), 2.15 (td, ^3J = 7.1, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_4), 1.82-1.68 (m, 3H, H_2+1H_{18}), 1.54-1.40 (m, 3H, H_3+1H_{18}), 1.33 (s, 9H, H_{11}), 1.30 (s, 3H, H_{21}), 1.29 (s, 3H, H_{21}), 1.27 (d, ^3J = 6.2 Hz, 3H, H_{20}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 151.0 (s, C_9), 147.2 (d, C_7), 144.0 (s, C_{15}), 137.5 (s, C_{12}), 137.1 (d, C_5), 133.1 (d, C_6), 129.2 (d, 2C_{14}), 127.8 (d, 2C_{13}), 84.1 (s, C_{10}), 70.7 (s, C_{19}), 64.7 (d, C_{17}), 47.0 (t, C_1), 46.0 (t, C_{18}), 32.2 (t, C_4), 31.3 (q, 1C_{21}), 29.7 (t, C_2), 28.1 (q, 1C_{21}), 27.9 (q, 3C_{11}), 26.2 (t, C_3), 23.2 (q, C_{20}), 21.6 (q, C_{16}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 250 (43), 156 (11), 155 (33), 150 (65), 149 (23), 133 (34), 132 (36), 129 (17), 124 (10), 108 (27), 107 (40), 106 (12), 105 (35), 93 (29), 92 (22), 91 (100), 83 (65), 79 (41), 67 (35), 35 (30), 56 (30), 55 (54).

HRMS calculated for $C_{26}H_{40}BNNaO_6S$ ($M+Na^+$): 528.2562. Found: 528.2563.

tert-Butyl *N*-tosyl-[(5*E*,7*E*)-8-iodoocta-5,7-dien-1-yl]-carbamate



Formula: $C_{20}H_{28}INO_4S$ **Molecular weight**: 505.41 $g.mol^{-1}$

To a solution of vinyl boronate **15d** (50 mg, 98.9 µmol, 1.0 equiv) in THF (700 µL) at -78 °C was added sodium methoxide (300 µL, 0.5 M in MeOH, 0.150 mmol, 1.5 equiv) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 min. A solution of iodine monochloride (0.102 mL, 1.0 M in CH_2Cl_2, 0.102 mmol, 1.03 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for another hour at -78 °C and was then warmed to rt and diluted with Et_2O (10 mL). The organic phase was washed with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_5$ (10 mL), an aqueous solution of NaOH 1M (3 × 10 mL), water (10 mL) and brine (10 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford iodide **12d (**35 mg, 69.3 µmol, 70%) as a colorless oil.

IR (pur): 2930, 1723, 1598, 1455, 1352, 1286, 1256, 1152, 1087, 981, 847, 812, 770, 720, 672 cm^{-1}.

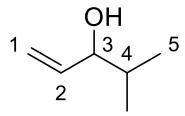
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79-7.71 (m, 2H, H_{13}), 7.32-7.27 (m, 2H, H_{14}), 6.98 (dd, ^3J = 14.4, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_7), 6.17 (d, ^3J = 14.3 Hz, 1H, H_8), 5.99 (br dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.6 Hz, 1H, H_6), 5.71 (dt, ^3J = 15.1, ^3J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 3.81 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H, H_1), 2.43 (s, 3H, H_{16}), 2.10 (q_{app}, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_4), 1.75 (m, 2H, H_2), 1.45 (m, 2H, H_3), 1.32 (s, 9H, H_{11}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 151.0 (s, C_9), 145.4 (d, C_7), 144.1 (s, C_{15}), 137.5 (s, C_{12}), 135.5 (d, C_5), 130.7 (d, C_6), 129.3 (d, $2CH_{ar}$), 127.8 (d, $2CH_{ar}$), 84.2 (s, C_{10}), 76.6 (d, C_8), 46.9 (t, C_1), 31.9 (t, C_4), 29.6 (t, C_2), 27.9 (q, $3C_{11}$), 25.9 (t, C_3), 21.6 (q, C_{16}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 235 (13), 234 (8), 233 (41), 232 (16), 231 (60), 204 (44), 203 (15), 202 (39), 184 (11), 177 (11), 175 (34), 173 (93), 155 (78), 147 (17), 145 (32), 111 (11), 92 (15), 91 (100), 65 (28), 64 (14), 50 (16).

HRMS calculated for $C_{20}H_{28}INNaO_4S$ ($M+Na^+$): 528.0676. Found: 528.0675.

4-Methylpent-1-en-3-ol



17d

Formula: $C_6H_{12}O$ **Molecular weight**: 100.16 g.mol^{-1}

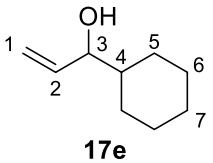
A solution of 2-methylpropanal (500 mg, 6.93 mmol, 1.0 equiv) in THF (10 mL) was added dropwise to a solution of vinylmagnesium bromide (8.32 mL, 1.0 M in THF, 8.32 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C and the mixture was stirred at rt for 2 h. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL). The phases were separated, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 10 mL) and the combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et_2O 90/10) to afford alcohol **17d (**371 mg, 3.70 mmol, 53%) as a slightly yellow oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[104]

IR (pur): 3375, 2960, 2875, 1469, 1426, 1384, 1368, 1256, 1149, 1095, 1020, 991, 920 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.86 (ddd, ^3J = 17.1, ^3J = 10.4 Hz, ^3J = 6.4 Hz, 1H, H_2), 5.22 (ddd, ^3J = 17.2, ^2J = 1.5 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1H, $1H_1$), 5.16 (ddd, ^3J = 10.4, ^2J = 1.6 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1H, $1H_1$), 3.86 (m, 1H, H_3), 1.74 (m, 1H, H_4), 1.68 (br s, 1H, OH), 0.94 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3H, $3H_5$), 0.91 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3H, $3H_5$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.5 (d, C_2), 115.6 (t, C_1), 78.3 (d, C_3), 33.6 (d, C_4), 18.1 (q, $1C_5$), 17.8 (q, $1C_5$).

1-Cyclohexylprop-2-en-1-ol



17e

Formula: $C_9H_{16}O$ **Molecular weight**: 140.22 g.mol^{-1}

[104] Grünanger, C. U.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 967–970.

A solution of cyclohexanecarboxaldehyde (500 mg, 4.46 mmol, 1.0 equiv) in THF (6 mL) was added to a solution of vinylmagnesium bromide (5.35 mL, 1.0 M in THF, 5.35 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C and the mixture was stirred at this temperature for 30 min and at rt for 1 h. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL). The phases were separated, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 10 mL) and the combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 90/10) to afford alcohol **17e (**609 mg, 4.34 mmol, 97%) as a colorless oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[105]

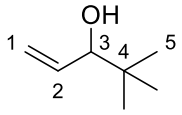
IR (pur): 3356, 2922, 2852, 1644, 1449, 1424, 1307, 1259, 1082, 1018, 991, 919, 892 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.86 (ddd, ^3J = 17.2, ^3J = 10.4 Hz, ^3J = 6.7 Hz, 1H, H_2), 5.20 (dt, ^3J = 17.2, ^4J = 1.5 Hz, 1H, $1H_1$), 5.14 (dt, ^3J = 10.4, ^4J = 1.4 Hz, 1H, $1H_1$), 3.84 (t, ^3J = 6.4 Hz, 1H, H_3), 1.85 (m, 1H, H_4), 1.80-1.61 (m, 5H), 1.64 (br s, 1H, OH), 1.40 (m, 1H), 1.29-0.92 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.8 (d, C_2), 115.5 (t, C_1), 77.8 (d, C_3), 43.5 (d, C_4), 28.7 (t), 28.4 (t), 26.5 (t), 26.1 (t), 26.0 (t).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 140 ($M^{+\bullet}$, 1), 122 ($M\text{-}H_2O^{+\bullet}$, 3), 96 (11), 83 (48), 82 (18), 81 (11), 67 (22), 58 (56), 57 (32), 55 (100).

4,4-Dimethylpent-1-en-3-ol



17f

Formula: $C_7H_{14}O$ **Molecular weight**: 114.19 $g.mol^{-1}$

A solution of 2,2-dimethylpropanal (500 mg, 5.81 mmol, 1.0 equiv) in THF (9 mL) was added dropwise to a solution of vinylmagnesium bromide (6.97 mL, 1.0 M in THF, 6.97 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C and the mixture was stirred at rt for 2 h. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL). The phases were separated, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 10 mL) and the combined organic phases were

[105] Fuchter, M. J.; Levy, J.-N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4919–4922.

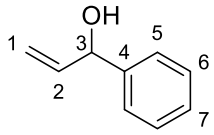
dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et_2O 90/10) to afford alcohol **17f (**142 mg, 1.24 mmol, 21%) as a slightly yellow oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[106]

IR (pur): 3421, 2956, 2907, 2871, 1479, 1465, 1425, 1394, 1364, 1122, 1050, 991, 960, 921 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.93 (ddd, ^3J = 17.2, ^3J = 10.4 Hz, ^3J = 6.8 Hz, 1H, H_2), 5.23 (ddd, ^3J = 17.1, ^2J = 1.8 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1H, $1H_1$), 5.18 (ddd, ^3J = 10.4, ^2J = 1.8 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H, $1H_1$), 3.75 (br d, ^3J = 6.8 Hz, 1H, H_3), 1.70 (br s, 1H, OH), 0.91 (s, 9H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138.1 (d, C_2), 116.4 (t, C_1), 81.2 (d, C_3), 34.7 (s, C_4), 25.6 (q, 3Me).

1-Phenylprop-2-en-1-ol



17g

Formula: $C_9H_{10}O$ **Molecular weight**: 134.18 $g.mol^{-1}$

A solution of benzaldehyde (200 mg, 1.88 mmol, 1.0 equiv) in THF (2.5 mL) was added to a solution of vinylmagnesium bromide (2.25 mL, 1.0 M in THF, 2.25 mmol, 1.2 equiv) at 0 °C and the mixture was stirred at this temperature for 30 min and at rt for 1 h. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 mL). The phases were separated, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 5 mL) and the combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 90/10) to afford alcohol **17g (**232 mg, 1.73 mmol, 92%) as a slightly yellow oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[107]

IR (pur): 3345, 3063, 3030, 2872, 1642, 1602, 1493, 1452, 1408, 1247, 1195, 1115, 1074, 1023, 988, 925, 833, 760, 698 cm^{-1}.

---

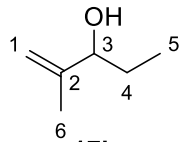
[106] Craig, D.; Pennington, M. W.; Warner, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13495–13512.
[107] Hanessian, S.; Focken, T.; Oza, R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9870–9884.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.30 (m, 4H, H_5 and H_6), 7.27 (m, 1H, H_7), 6.02 (ddd, ^3J = 17.1, ^3J = 10.3 Hz, ^3J = 6.1 Hz, 1H, H_2), 5.32 (dt, ^3J = 17.1, ^4J = 1.4 Hz, 1H, $1H_1$), 5.17 (dt, ^3J = 10.3, ^4J = 1.3 Hz, 1H, $1H_1$), 5.15 (br s, 1H, H_3), 2.28 (br s, 1H, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 142.6 (s, C_4), 140.3 (d, C_2), 128.6 (d, $2CH_{ar}$), 127.8 (d, C_7), 126.4 (d, $2CH_{ar}$), 115.1 (t, C_1), 75.3 (d, C_3).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 135 (5), 134 ($M^{+\bullet}$, 53), 133 (100), 117 (10), 116 (14), 115 (37), 107 (19), 105 (84), 103 (12), 92 (86), 91 (41), 79 (80), 78 (45), 77 (90), 63 (10), 57 (11), 56 (14), 55 (51), 52 (10), 51 (42), 50 (14).

2-Methylpent-1-en-3-ol



17k

Formula: $C_6H_{12}O$ **Molecular weight**: 100.16 g.mol^{-1}

To a solution of methacrolein (5.5 g, 78.47 mmol, 1.0 equiv) in Et_2O (30 mL) at -20 °C was added dropwise a solution of ethylmagnesium bromide (26.15 mL, 3.0 M in Et_2O, 78.47 mmol, 1.0 equiv). The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL). The phases were separated, the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 40 mL) and the combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated by distillation under atmospheric pressure. The crude alcohol was then purified by distillation under reduced pressure (24-25 mmHg, 34 °C) to afford alcohol **17k (**2.75 g, 27.46 mmol, 35%) as a colorless oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[108]

IR (pur): 3355, 2965, 2936, 2877, 1651, 1455, 1374, 1326, 1236, 1094, 1051, 1016, 980, 962, 897, 831, 626 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.93 (m, 1H, $1H_1$), 4.85 (m, 1H, $1H_1$), 3.99 (t, ^3J = 6.5 Hz, 1H, H_3), 1.72 (t, ^4J = 1.3 Hz, 3H, H_6), 1.68 (m, 1H, OH), 1.66-1.50 (m, 2H, H_4), 0.89 (t, ^3J = 7.5 Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.3 (s, C_2), 111.1 (t, C_1), 77.3 (d, C_3), 27.7 (t, C_4), 17.4 (q, C_6), 9.8 (q, C_5).

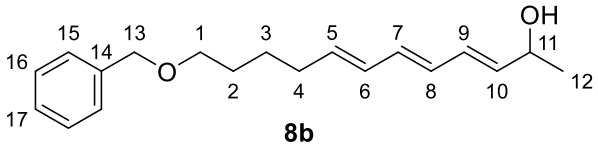
---

[108] Paterson, I.; Perkins, M. V. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1811–1834.

General procedure for the Heck coupling reaction:

To a solution of 1-iodo-1,3-diene (1.0 equiv) in degased DMF (0.4 M) was added the allylic alcohol (2.0 equiv), silver acetate (1.1 equiv) and palladium acetate (5 mol %). The resulting mixture was then heated at 45 °C for 17 h. After confirmation of the complete conversion of 1-iodo-1,3-diene by TLC or GCMS, the mixture was cooled to rt, diluted with Et_2O, filtered through a pad of Celite®, washed with water (× 3). The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel afforded the corresponding conjugated trienol derivative.

(3*E*,5*E*,7*E*)-12-Benzyloxy-dodeca-3,5,7-trien-2-ol



8b

Formula: $C_{19}H_{26}O_2$ **Molecular weight**: 286.41 g.mol^{-1}

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12b** (50 mg, 0.146 mmol, 1.0 equiv) was applied to commercially available alcohol **17a** (21 mg, 0.292 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded the trienol **8b** (29 mg, 0.101 mmol, 69%) as a colorless oil.

IR (pur): 3402, 2928, 2857, 1721, 1683, 1638, 1496, 1454, 1364, 1205, 1100, 995, 735, 698, 612 cm^{-1}.

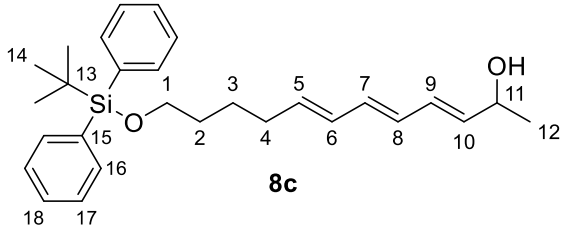
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.25 (m, 5H, H_{ar}), 6.24-6.01 (m, 4H, H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 5.75-5.66 (m, 2H, H_5 and H_{10}), 4.50 (s, 2H, H_{13}), 4.35 (quint$_{app}$, ^3J = 6.4 Hz, 1H, H_{11}), 3.47 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, H_1), 2.12 (br q$_{app}$, ^3J = 7.2 Hz, 2H, H_4), 1.69-1.58 (m, 3H, H_2 and OH), 1.54-1.44 (m, 2H, H_3), 1.29 (d, ^3J = 6.5 Hz, 3H, H_{12}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138.6 (s, C_{14}), 136.3 (d, CH_{eth}), 135.5 (d, CH_{eth}), 133.5 (d, CH_{eth}), 130.4 (d, CH_{eth}), 129.9 (d, CH_{eth}), 129.7 (d, CH_{eth}), 128.4 (d, $2C_{15}$ or $2C_{16}$), 127.6 (d, $2C_{15}$ or $2C_{16}$), 125.5 (d, C_{17}), 72.9 (t, C_{13}), 70.2 (t, C_1), 68.7 (d, C_{11}), 32.6 (t, C_4), 29.3 (t, C_2), 25.9 (t, C_3), 23.3 (q, C_{12}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 268 (M-$H_2O^{+\bullet}$, 2), 133 (10), 131 (10), 119 (11), 117 (14), 105 (16), 93 (23), 92 (13), 91 (100), 81 (13), 80 (16), 79 (24), 77 (13), 71 (10), 67 (16), 65 (13), 55 (14).

HRMS calculated for $C_{19}H_{26}NaO_2$ (M+Na^+): 309.1825. Found: 309.1828.

(3*E*,5*E*,7*E*)-12-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)dodeca-3,5,7-trien-2-ol



8c

Formula: $C_{28}H_{38}O_2Si$ **Molecular weight**: 434.69 g.mol^{-1}

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12a** (40 mg, 81.6 µmol, 1.0 equiv) was applied to commercially available alcohol **17a** (12 mg, 0.163 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded the trienol **8c** (19 mg, 43.7 µmol, 54%) as a colorless oil.

IR (pur): 3360, 2930, 2857, 1739, 1472, 1428, 1372, 1241, 1107, 996, 939, 823, 740, 701, 613 cm^{-1}.

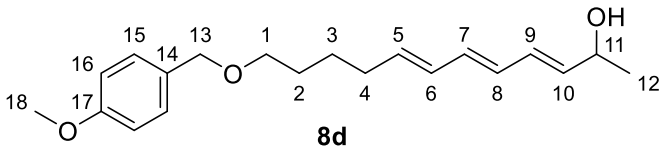
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (m, 4H, H_{ar}), 7.45-7.34 (m, 6H, H_{ar}), 6.27-5.93 (m, 4H, H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 5.78-5.64 (m, 2H, H_5 and H_{10}), 4.36 (m, 1H, H_{11}), 3.65 (t, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 2.09 (br q_{app}, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_4), 1.69-1.42 (m, 5H, H_2 and H_3 and OH), 1.29 (d, ^3J = 6.5 Hz, 3H, H_{12}), 1.04 (s, 9H, H_{14}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 136.3 (d, CH_{eth}), 135.7 (d, CH_{eth}), 135.6 (d, $4CH_{ar}$), 134.1 (s, $2C_{ar}$), 133.6 (d, CH_{eth}), 130.3 (d, CH_{eth}), 130.0 (d, CH_{eth}), 129.6 (d, CH_{eth}), 129.5 (d, $2CH_{ar}$), 127.6 (d, $4CH_{ar}$) , 68.7 (d, C_{11}), 63.7 (t, C_1), 32.5 (t, C_2 or C_4), 32.0 (t, C_2 or C_4), 26.9 (q, $3C_{14}$), 25.5 (t, C_3), 23.3 (q, C_{12}), 19.2 (s, C_{13}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 416 (M-$H_2O^{+\bullet}$, 4), 360 (10), 359 (28), 281 (20), 200 (20), 199 (100), 197 (13), 183 (30), 181 (14), 161 (11), 160 (13), 159 (14), 135 (22), 131 (16), 123 (15), 121 (10), 119 (11), 117 (24), 93 (17), 92 (11), 91 (41), 81 (36), 80 (11), 79 (20), 78 (10), 77 (22), 67 (15), 55 (12).

HRMS calculated for $C_{28}H_{38}NaO_2Si$ (M+Na^+): 457.2533. Found: 457.2538.

(3*E*,5*E*,7*E*)-12-(4-Methoxy-benzyloxy)dodeca-3,5,7-trien-2-ol



8d

Formula: $C_{20}H_{28}O_3$ **Molecular weight**: 316.43 g.mol^{-1}

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12c** (42 mg, 0.113 mmol, 1.0 equiv) was applied to commercially available alcohol **17a** (16 mg, 0.292 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded the trienol **8d** (21 mg, 66.4 µmol, 59%) as a colorless oil.

IR (pur): 3413, 2931, 2856, 1737, 1612, 1512, 1456, 1370, 1301, 1244, 1173, 1096, 1036, 996, 940, 819 cm^{-1}.

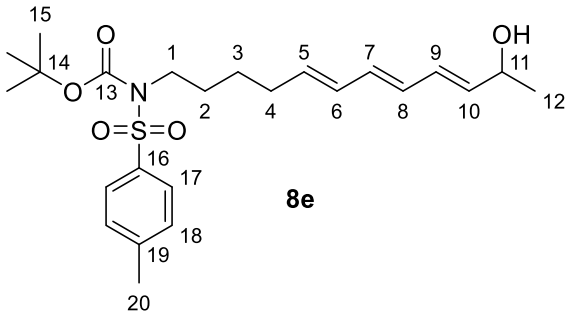
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (m, 2H, H_{15}), 6.88 (m, 2H, H_{16}), 6.26-6.00 (m, 4H, H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 5.77-5.65 (m, 2H, H_5 and H_{10}), 4.42 (s, 2H, H_{13}), 4.31 (m, 1H, H_{11}), 3.80 (s, 3H, H_{18}), 3.44 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, H_1), 2.11 (q_{app}, ^3J = 7.3 Hz, 2H, H_4), 1.65-1.56 (m, 3H, H_2 and OH), 1.47 (m, 2H, H_3), 1.28 (d, ^3J = 6.3 Hz, 3H, H_{12}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1 (s, C_{17}), 136.3 (d, CH_{eth}), 135.5 (d, CH_{eth}), 133.5 (d, CH_{eth}), 130.7 (s, C_{14}), 130.4 (d, CH_{eth}), 129.9 (d, CH_{eth}), 129.7 (d, CH_{eth}), 129.2 (d, $2C_{15}$), 113.8 (d, $2C_{16}$), 72.5 (t, C_{13}), 69.9 (t, C_1), 68.7 (d, C_{11}), 55.3 (q, C_{18}), 32.6 (t, C_4), 29.3 (t, C_2), 25.9 (t, C_3), 23.3 (q, C_{12}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 298 (M-$H_2O^{+\bullet}$, 1), 177 (6), 122 (13), 121 (100), 91 (15), 77 (10).

HRMS calculated for $C_{20}H_{28}NaO_3$ (M+Na^+): 339.1931. Found: 339.1933.

***tert*-Butyl *N*-[(5*E*,7*E*,9*E*)-11-hydroxydodeca-5,7,9-trien-1-yl]-*N*-tosyl carbamate**



8e

Formula: $C_{24}H_{35}NO_5S$ **Molecular weight**: 449.60 g.mol^{-1}

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12d** (23 mg, 45.5 µmol, 1.0 equiv) was applied to commercially available alcohol **17a** (6.5 mg, 91.3 µmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded the trienol **8e** (12 mg, 26.6 µmol, 58%) as a colorless oil.

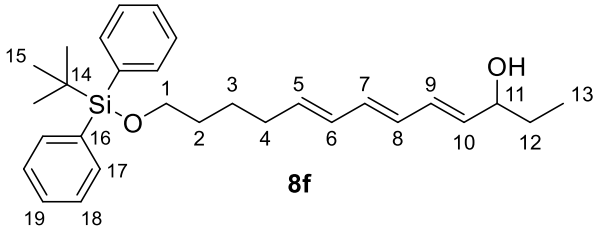
IR (pur): 3522, 2980, 2931, 1728, 1456, 1370, 1355, 1242, 1154, 1088, 1045, 998, 847, 813, 735, 672 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.85 (br d, ^3J = 8.2 Hz, 2H, H_{17}), 6.75 (br d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, H_{18}), 6.22-6.03 (m, 4H, H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 5.63-5.53 (m, 2H, H_5 and H_{10}), 4.08 (m, 1H, H_{11}), 3.93 (t, ^3J = 7.4 Hz, 2H, H_1), 2.00 (q_{app}, ^3J = 7.2 Hz, 2H, H_4), 1.86 (s, 3H, H_{20}), 1.47-1.26 (m, 5H, H_2 and H_3 and OH), 1.19 (s, 9H, H_{15}), 1.12 (d, ^3J = 6.3 Hz, 3H, H_{12}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 151.5 (s, C_{13}), 143.6 (s, C_{19}), 138.9 (s, C_{16}), 137.5 (d, CH_{eth}), 134.8 (d, CH_{eth}), 133.5 (d, CH_{eth}), 131.4 (d, CH_{eth}), 130.6 (d, CH_{eth}), 129.7 (d, CH_{eth}), 129.2 (d, $2CH_{ar}$), 128.3 (d, $2CH_{ar}$), 83.4 (s, C_{14}), 68.3 (d, C_{11}), 47.2 (t, C_1), 32.6 (t, C_4), 30.1 (t, C_2 or C_3), 27.8 (q, $3C_{15}$), 26.6 (t, C_2 or C_3), 23.6 (q, C_{12}), 21.1 (q, C_{20}).

HRMS calculated for $C_{24}H_{35}NNaO_5S$ ($M+Na^+$): 472.2128. Found: 472.2134.

(4*E*,6*E*,8*E*)-13-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)trideca-4,6,8-trien-3-ol



8f

Formula: $C_{29}H_{40}O_2Si$ **Molecular weight**: 448.71 g.mol^{-1}

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12a** (40 mg, 81.6 µmol, 1.0 equiv) was applied to commercially available alcohol **17b** (14 mg, 0.163 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded the trienol **8f** (23 mg, 51.3 µmol, 62%) as a slightly yellow oil.

IR (pur): 3361, 2930, 2857, 1472, 1428, 1389, 1361, 1107, 996, 823, 739, 700, 613 cm^{-1}.

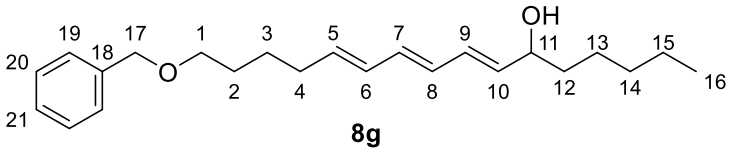
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.62 (m, 4H, H_{ar}), 7.44-7.33 (m, 6H, H_{ar}), 6.27-5.97 (m, 4H, H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 5.77-5.60 (m, 2H, H_5 and H_{10}), 4.07 (q_{app}, ^3J = 6.6 Hz, 1H, H_{11}), 3.65 (t, ^3J = 6.2 Hz, 2H, H_1), 2.09 (q_{app}, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_4), 1.70-1.42 (m, 7H, H_2 and H_3 and H_{12} and OH), 1.05 (s, 9H, H_{15}), 0.91 (t, ^3J = 7.4 Hz, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 135.7 (d, CH_{eth}), 135.6 (d, $4CH_{ar}$), 135.0 (d, CH_{eth}), 134.1 (s, $2C_{16}$), 133.5 (d, CH_{eth}), 131.0 (d, CH_{eth}), 130.3 (d, CH_{eth}), 129.7 (d, CH_{eth}), 129.5 (d, $2C_{19}$), 127.6 (d, $4CH_{ar}$) , 74.2 (d, C_{11}), 63.7 (t, C_1), 32.5 (t), 32.1 (t), 30.2 (t), 26.9 (q, $3C_{15}$), 25.5 (t, C_3), 19.2 (s, C_{14}), 9.7 (q, C_{13}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 415 (1), 412 (5), 410 (7), 257 (15), 255 (23), 177 (11), 175 (64), 173 (100), 147 (10), 145 (16), 91 (25), 81 (11).

HRMS calculated for $C_{29}H_{40}NaO_2Si$ ($M+Na^+$): 471.2690. Found: 471.2691.

(7*E*,9*E*,11*E*)-16-Benzyloxyhexadeca-7,9,11-trien-6-ol



8g

Formula: $C_{23}H_{34}O_2$ **Molecular weight**: 342.51 $g.mol^{-1}$

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12b** (50 mg, 0.146 mmol, 1.0 equiv) was applied to commercially available alcohol **17c** (37 mg, 0.292 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 95/5) afforded the trienol **8g** (32 mg, 93.4 µmol, 64%) as a colorless oil.

IR (pur): 3391, 2927, 2857, 1719, 1454, 1275, 1074, 1027, 975, 736, 698 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.34-7.29 (m, 2H, H_{ar}), 7.22-7.17 (m, 2H, H_{ar}), 7.11 (m, 1H, H_{ar}), 6.26-6.04 (m, 4H, H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 5.66-5.56 (m, 2H, H_5 and H_{10}), 4.34 (s, 2H, H_{17}), 3.96 (q_{app}, ^3J = 6.2 Hz, 1H, H_{11}), 3.29 (t, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 2.01 (q_{app}, ^3J = 7.2 Hz, 2H, H_4),

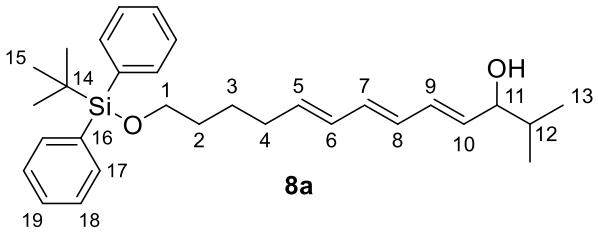
1.60-1.17 (m, 13H, H_2 and H_3 and H_{12} and H_{13} and H_{14} and H_{15} and OH), 0.87 (t, ^3J = 7.0 Hz, 3H, H_{16}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 139.5 (s, C_{ar}), 136.7 (d, CH_{eth}), 135.1 (d, CH_{eth}), 133.4 (d, CH_{eth}), 131.2 (d, CH_{eth}), 130.7 (d, CH_{eth}), 130.5 (d, CH_{eth}), 128.5 (d, $2CH_{ar}$), 127.7 (d, $2CH_{ar}$), 127.6 (d, CH_{ar}), 73.0 (t, C_{17}), 72.6 (d, C_{11}), 70.2 (t, C_1), 37.8 (t), 32.9 (t), 32.2 (t), 29.7 (t), 26.3 (t), 25.5 (t), 23.0 (t), 14.3 (q, C_{16}) .

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 324 (M-$H_2O^{+\bullet}$, 1), 233 (4), 218 (6), 145 (11), 136 (25), 131 (11), 117 (17), 105 (16), 93 (19), 92 (11), 91 (100), 81 (16), 80 (11), 79 (29), 77 (11), 71 (18), 67 (22), 65 (13), 57 (11), 55 (26).

HRMS calculated for $C_{23}H_{34}NaO_2$ (M+Na^+): 365.2451. Found: 365.2455.

(4*E*,6*E*,8*E*)-13-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-2-methyltrideca-4,6,8-trien-3-ol



8a

Formula: $C_{30}H_{42}O_2Si$ **Molecular weight**: 462.74 g.mol^{-1}

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12a** (50 mg, 0.102 mmol, 1.0 equiv) was applied to alcohol **17d** (20 mg, 0.204 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded the trienol **8a** (23 mg, 49.7 μmol, 49%) as a colorless oil.

IR (pur): 3427, 2931, 2858, 1687, 1471, 1428, 1388, 1107, 996, 822, 740, 701, 613 cm^{-1}.

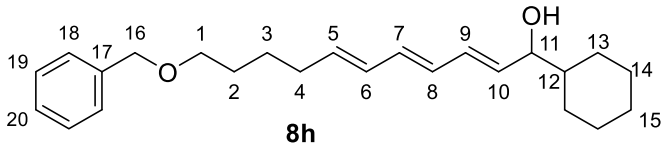
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.83-7.74 (m, 4H, H_{ar}), 7.32-7.22 (m, 6H, H_{ar}), 6.23-6.02 (m, 4H, H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 5.64-5.53 (m, 2H, H_5 and H_{10}), 3.70 (t_{app}, ^3J = 6.3 Hz, 1H, H_{11}), 3.65 (t, ^3J = 6.2 Hz, 2H, H_1), 1.98 (q_{app}, ^3J = 7.2 Hz, 2H, H_4), 1.70-1.30 (m, 6H, H_2 and H_3 and H_{12} and OH), 1.19 (s, 9H, H_{15}), 0.94 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3H, $3H_{13}$), 0.88 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3H, $3H_{13}$).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 136.0 (d, $4CH_{ar}$), 135.2 (d, CH_{eth}), 134.8 (d, CH_{eth}), 134.4 (s, $2C_{ar}$), 133.4 (d, CH_{eth}), 131.6 (d, CH_{eth}), 131.1 (d, CH_{eth}), 130.6 (d, CH_{eth}), 130.0 (d, $2CH_{ar}$), 128.1 (d, $4CH_{ar}$), 77.6 (d, C_{11}), 64.0 (t, C_1), 34.4 (d, C_{12}), 32.8 (t, C_2 or C_4), 32.4 (t, C_2 or C_4), 27.1 (q, $3C_{15}$), 25.9 (t, C_3), 19.5 (s, C_{14}), 18.5 (q, C_{13}), 18.1 (q, C_{13}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 285 (2), 284 (5), 283 (21), 205 (18), 200 (20), 199 (100), 181 (13), 165 (12), 145 (12), 143 (11), 139 (54), 135 (10), 123 (11), 105 (12), 91 (22), 77 (20).

HRMS calculated for $C_{23}H_{34}NaO_2$ ($M+Na^+$): 485.2846. Found: 485.2840.

(2*E*,4*E*,6*E*)-11-Benzyloxy-1-cyclohexylundeca-2,4,6-trien-1-ol



8h

Formula: $C_{24}H_{34}O_2$ **Molecular weight**: 354.53 $g.mol^{-1}$

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12b** (35 mg, 0.102 mmol, 1.0 equiv) was applied to alcohol **17e** (29 mg, 0.204 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded the trienol **8h** (22 mg, 62.1 μmol, 61%) as a colorless oil.

IR (pur): 3424, 2924, 2852, 1721, 1685, 1451, 1363, 1266, 1099, 990, 734, 697 cm^{-1}.

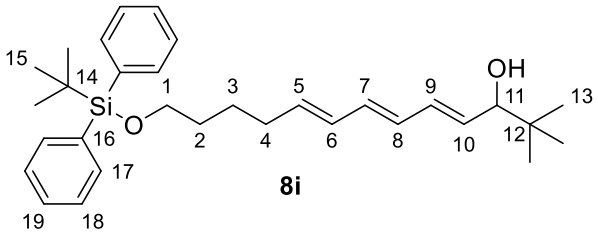
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.25 (m, 5H, H_{ar}), 6.23-6.01 (m, 4H, H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 5.75-5.62 (m, 2H, H_5 and H_{10}), 4.50 (s, 2H, H_{16}), 3.87 (t_{app}, ^3J = 6.9 Hz, 1H, H_{11}), 3.47 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, H_1), 2.12 (q_{app}, ^3J = 7.3 Hz, 2H, H_4), 1.89-0.81 (m, 16H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138.6 (s, C_{ar}), 135.4 (d, CH_{eth}), 134.1 (d, CH_{eth}), 133.2 (d, CH_{eth}), 131.6 (d, CH_{eth}), 130.5 (d, CH_{eth}), 129.8 (d, CH_{eth}), 128.4 (d, $2CH_{ar}$), 127.6 (d, $2CH_{ar}$), 127.5 (d, CH_{ar}), 77.4 (d, C_{11}), 72.9 (t, C_{16}), 70.2 (t, C_1), 43.9 (d, C_{12}), 32.6 (t, C_4), 29.3 (t), 28.8 (t), 28.6 (t), 26.5 (t), 26.1 (t), 26.1 (t), 25.9 (t).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 192 (1), 108 (12), 107 (40), 92 (21), 91 (100), 65 (14), 57 (15), 55 (10).

HRMS calculated for $C_{24}H_{34}NaO_2$ ($M+Na^+$): 377.2451. Found: 377.2456.

(4*E*,6*E*,8*E*)-13-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-2,2-dimethyltrideca-4,6,8-trien-3-ol



8i

Formula: $C_{31}H_{44}O_2Si$ **Molecular weight**: 476.77 g.mol^{-1}

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12a** (50 mg, 0.102 mmol, 1.0 equiv) was applied to alcohol **17f** (23 mg, 0.204 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded the trienol **8i** (26 mg, 54.5, µmol, 53%) as a colorless oil.

IR (pur): 3437, 2931, 2859, 1725, 1687, 1472, 1428, 1390, 1363, 1107, 996, 822, 739, 701, 613 cm^{-1}.

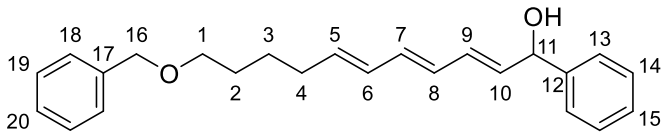
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.82-7.76 (m, 4H, H_{ar}), 7.27-7.22 (m, 6H, H_{ar}), 6.24-6.02 (m, 4H, H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 5.70-5.55 (m, 2H, H_5 and H_{10}), 3.65 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, H_1), 3.60 (d, ^3J = 7.2 Hz, 1H, H_{11}), 1.99 (q_{app}, ^3J = 7.4 Hz, 2H, H_4), 1.57-1.48 (m, 2H, H_2), 1.48-1.38 (m, 2H, H_3), 1.19 (s, 9H, H_{15}), 0.93 (s, 9H, H_{13}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 136.0 (d, $4CH_{ar}$), 135.3 (d, CH_{eth}), 134.4 (s, $2C_{ar}$), 133.5 (d, CH_{eth}), 133.4 (d, CH_{eth}), 132.3 (d, CH_{eth}), 131.1 (d, CH_{eth}), 130.6 (d, CH_{eth}), 129.9 (d, $2CH_{ar}$), 128.1 (d, $4CH_{ar}$), 80.5 (d, C_{11}), 64.0 (t, C_1), 35.4 (s, C_{12}), 32.8 (t, C_2 or C_4), 32.4 (t, C_2 or C_4), 27.1 (q, $3C_{15}$), 26.0 (q, $3C_{13}$), 25.9 (t, C_3), 19.5 (s, C_{14}) .

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 285 (2), 284 (5), 283 (22), 205 (18), 200 (19), 199 (100), 181 (12), 165 (11), 145 (14), 143 (11), 139 (50), 135 (10), 123 (10), 105 (12), 91 (21), 77 (19).

HRMS calculated for $C_{31}H_{44}NaO_2Si$ ($M+Na^+$): 499.3003. Found: 499.2998.

(2*E*,4*E*,6*E*)-11-Benzyloxy-1-phenylundeca-2,4,6-trien-1-ol



8j

Formula: $C_{24}H_{28}O_2$ **Molecular weight**: 348.49 g.mol^{-1}

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12b** (35 mg, 0.102 mmol, 1.0 equiv) was applied to alcohol **17g** (27 mg, 0.204 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded the trienol **8j** (18 mg, 51.7 μmol, 51%) as a colorless oil.

IR (pur): 3341, 3027, 2936, 2857, 1601, 1493, 1452, 1358, 1098, 993, 967, 745, 697 cm^{-1}.

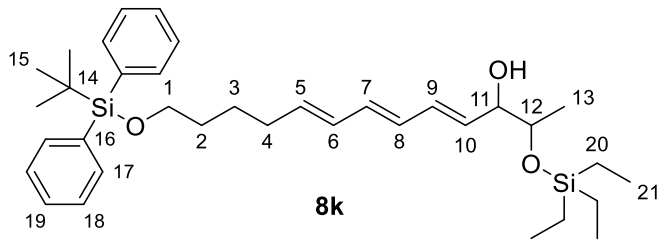
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.36-7.29 (m, 4H, H_{ar}), 7.22-7.16 (m, 4H, H_{ar}), 7.15-7.05 (m, 2H, H_{ar}), 6.27 (ddd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.4, ^2J = 1.2 Hz, 1H, H_{eth}), 6.20-5.98 (m, 3H, $3H_{eth}$), 5.73 (dd, ^3J = 15.2, ^3J = 6.4 Hz, 1H, H_{10}), 5.58 (dt, ^3J = 15.2, ^3J = 7.2 Hz, 1H, H_5), 5.01 (d, ^3J = 6.4 Hz, 1H, H_{11}), 4.33 (s, 2H, H_{16}), 3.28 (t, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 1.99 (q_{app}, ^3J = 7.3 Hz, 2H, H_4), 1.61 (br s, 1H, OH), 1.59-1.50 (m, 2H, H_2), 1.47-1.37 (m, 2H, H_3).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): 143.9 (s, C_{ar}), 139.5 (s, C_{ar}), 135.6 (d), 135.4 (d), 134.0 (d), 131.1 (d), 130.9 (d), 130.4 (d), 128.7 (d), 128.6 (d, $2CH_{ar}$), 128.5 (d, $2CH_{ar}$), 127.7 (d, $2CH_{ar}$), 127.6 (d, CH_{ar}), 126.7 (d, $2CH_{ar}$), 74.8 (d, C_{11}), 73.0 (t, C_{16}), 70.2 (t, C_1), 32.9 (t, C_4), 29.7 (t, C_2), 26.3 (t, C_3).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 239 (13), 222 (44), 221 (17), 220 (19), 219 (54), 204 (12), 193 (30), 191 (42), 180 (10), 179 (26), 178 (40), 167 (18), 166 (16), 165 (43), 155 (16), 128 (10), 115 (14), 105 (18), 92 (14), 91 (100), 85 (13), 77 (10), 65 (12).

HRMS calculated for $C_{24}H_{28}NaO_2$ ($M+Na^+$): 371.1982. Found: 371.1986.

(4*E*,6*E*,8*E*)-13-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-2-triethylsilanyloxytrideca-4,6,8-trien-3-ol



8k

Formula: $C_{35}H_{54}O_3Si_2$ **Molecular weight**: 578.97 $g.mol^{-1}$

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12a** (50 mg, 0.102 mmol, 1.0 equiv) was applied to alcohol **17h**[109] (44 mg, 0.204 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash

[109] Cochet, T.; Roche, D.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 801–809.

chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 95/5) afforded the trienol **8k** (27 mg, 46.6 µmol, 46%) as a colorless oil.

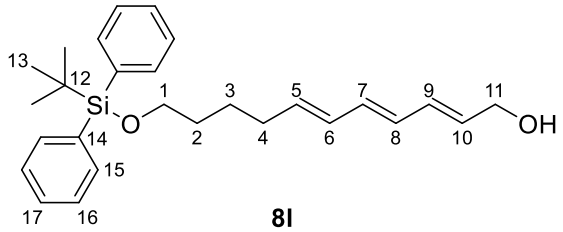
IR (pur): 3425, 2955, 2933, 2875, 1460, 1428, 1379, 1238, 1091, 997, 823, 738, 701, 613 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.83-7.76 (m, 4H, H_{ar}), 7.28-7.22 (m, 6H, H_{ar}), 6.45 (br dd, ^3J = 15.4, ^3J = 9.8 Hz, 1H, H_9), 6.21-6.15 (m, 2H, H_7 and H_8), 6.05 (br dd, ^3J = 15.7, ^3J = 9.8 Hz, 1H, H_6), 5.71 (dd, ^3J = 15.2, ^3J = 6.4 Hz, 1H, H_{10}), 5.56 (dt, ^3J = 15.2, ^3J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 4.12 (m, 1H, H_{11}), 3.77 (m, 1H, H_{12}), 3.65 (t, ^{3}J = 6.5 Hz, 2H, H_1), 2.06 (br s, 1H, OH), 1.96 (q_{app}, ^3J = 7.2 Hz, 2H, H_4), 1.58-1.24 (m, 4H, H_2 and H_3), 1.19 (s, 9H, H_{15}), 1.13 (d, ^3J = 6.3 Hz, 3H, H_{13}), 0.97 (t, ^3J = 7.9 Hz, 9H, H_{21}), 0.56 (q, ^3J = 7.9 Hz, 6H, H_{20}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 135.8 (d, $4CH_{ar}$), 135.0 (d, CH_{eth}), 134.2 (s, $2C_{ar}$), 133.4 (d, CH_{eth}), 131.9 (d, CH_{eth}), 131.7 (d, CH_{eth}), 130.9 (d, CH_{eth}), 130.4 (d, CH_{eth}), 129.7 (d, $2CH_{ar}$), 127.8 (d, $4CH_{ar}$), 76.3 (d, C_{11}), 71.7 (d, C_{12}), 63.8 (t, C_1), 32.6 (t, C_2 or C_4), 32.2 (t, C_2 or C_4), 26.9 (q, $3C_{15}$), 25.6 (t, C_3), 19.2 (s, C_{14}), 18.1 (q, C_{13}), 6.8 (q, $3C_{21}$), 5.0 (t, $3C_{20}$).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 285 (1), 284 (5), 283 (21), 205 (17), 200 (19), 199 (100), 181 (12), 165 (13), 145 (13), 143 (12), 139 (53), 135 (10), 123 (11), 105 (12), 91 (21), 77 (20).

(2*E*,4*E*,6*E*)-11-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)undeca-2,4,6-trien-1-ol



8l

Formula: $C_{27}H_{36}O_2Si$ **Molecular weight**: 420.66 $g.mol^{-1}$

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12a** (40 mg, 0.102 mmol, 1.0 equiv) was applied to commercially available alcohol **17i** (12 mg, 0.204 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded the trienol **8l** (16 mg, 38.0 µmol, 37%) as a colorless oil.

IR (pur): 3393, 2930, 2857, 1472, 1428, 1389, 1286, 1109, 995, 823, 740, 701, 613 cm^{-1}.

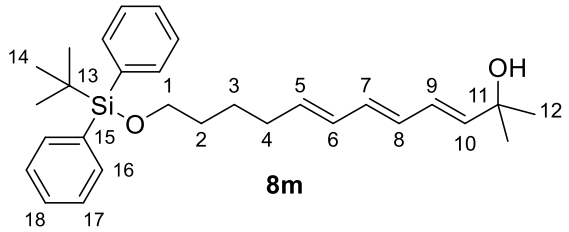
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.82-7.77 (m, 4H, H_{ar}), 7.27-7.22 (m, 6H, H_{ar}), 6.22-5.97 (m, 4H, H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 5.64-5.53 (m, 2H, H_5 and H_{10}), 3.86 (br d, ^3J = 5.6 Hz, 2H, H_{11}), 3.65 (t, ^{3}J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 1.97 (q_{app}, ^{3}J = 7.1 Hz, 2H, H_4), 1.54 (m, 2H, H_2), 1.43 (m, 2H, H_3), 1.19 (s, 9H, H_{13}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 136.0 (d, $4CH_{ar}$), 135.3 (d, CH_{eth}), 134.4 (s, $2C_{ar}$), 133.4 (d, CH_{eth}), 132.4 (d, CH_{eth}), 131.2 (d, CH_{eth}), 131.1 (d, CH_{eth}), 130.5 (d, CH_{eth}), 130.0 (d, $2CH_{ar}$), 128.3 (d, $4CH_{ar}$), 64.0 (t, C_1 or C_{11}), 63.2 (t, C_1 or C_{11}), 32.8 (t, C_2 or C_4), 32.4 (t, C_2 or C_4), 27.1 (q, $3C_{13}$), 25.8 (t, C_3), 19.5 (s, C_{12}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 285 (1), 283 (20), 205 (17), 200 (18), 199 (100), 181 (13), 165 (12), 145 (12), 143 (12), 139 (52), 123 (10), 105 (12), 91 (21), 77 (20).

HRMS calculated for $C_{27}H_{36}NaO_2Si$ ($M+Na^+$): 443.2377. Found: 443.2379.

(3*E*,5*E*,7*E*)-12-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-2-methyldodeca-3,5,7-trien-2-ol



8m

Formula: $C_{29}H_{40}O_2Si$ **Molecular weight**: 448.71 g.mol^{-1}

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12a** (40 mg, 81.6 µmol, 1.0 equiv) was applied to commercially available alcohol **17j** (14 mg, 0.163 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded the trienol **8m** (16 mg, 35.7 µmol, 43%) as a colorless oil.

IR (pur): 3434, 2930, 2858, 1739, 1472, 1428, 1373, 1239, 1107, 996, 823, 740, 701, 613 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.83-7.75 (m, 4H, H_{ar}), 7.29-7.21 (m, 6H, H_{ar}), 6.36-5.90 (m, 4H, H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 5.67 (d, ^3J = 15.4 Hz, 1H, H_{10}), 5.59 (dt, ^3J = 15.0, ^3J = 7.2 Hz, 1H, H_5), 3.65 (t, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 1.99 (q_{app}, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_4), 1.54 (m, 2H, H_2), 1.42 (m, 2H, H_3), 1.19 (s, 9H, H_{14}), 1.16 (s, 6H, H_{12}).

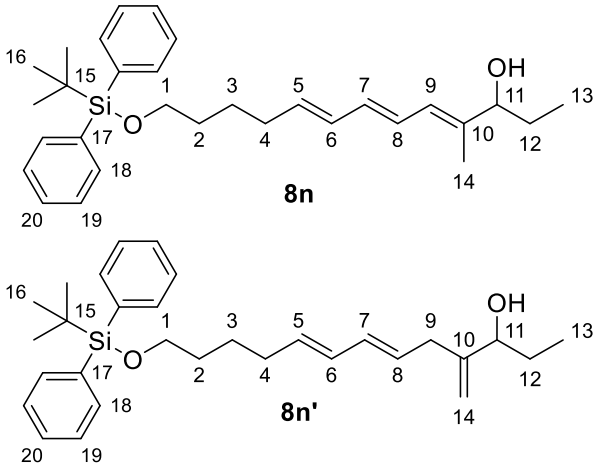
^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 141.4 (d, CH_{eth}), 136.0 (d, $4CH_{ar}$), 134.9 (d, CH_{eth}), 134.4 (s, $2C_{ar}$), 133.2 (d, CH_{eth}), 131.2 (d, CH_{eth}), 130.9 (d, CH_{eth}), 129.9 (d, $2CH_{ar}$), 128.1 (d, $4CH_{ar}$), 127.2 (d, CH_{eth}), 70.3 (s, C_{11}), 64.1 (t, C_1), 32.8 (t, C_2 or C_4), 32.5 (t, C_2 or C_4), 30.0 (q, $2C_{12}$), 27.1 (q, $3C_{14}$), 25.9 (t, C_3), 19.5 (s, C_{13}) .

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 284 (3), 283 (21), 205 (17), 200 (22), 199 (100), 187 (10), 181 (13), 165 (12), 145 (14), 143 (12), 139 (57), 135 (11), 123 (10), 105 (13), 91 (21), 77 (20).

HRMS calculated for $C_{29}H_{40}NaO_2Si$ ($M+Na^+$): 471.2690. Found: 471.2691.

(4E,6E,8E)-13-(tert-Butyldiphenylsilanyloxy)-4-methyltrideca-4,6,8-trien-3-ol

(6E,8E)-13-(tert-Butyldiphenylsilanyloxy)-4-methylene-trideca-6,8-dien-3-ol



Formula: $C_{30}H_{42}O_2Si$ **Molecular weight**: 462.74 g.mol^{-1}

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12a** (100 mg, 0.204 mmol, 1.0 equiv) was applied to alcohol **17k** (41 mg, 0.408 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded trienols **8n** and **8n'** as an inseparable mixture (36 mg, 77.8 µmol, 38%), in a 55/45 ratio, as a colorless oil.

IR (pur): 3417, 2931, 2857, 1472, 1462, 1428, 1389, 1107, 986, 823, 379, 700, 613 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.83-7.76 (m, 4H**$_{8n}$** + 4H**$_{8n'}$**, H_{ar}), 7.29-7.22 (m, 6H**$_{8n}$** + 6H**$_{8n'}$**, H_{ar}), 6.41 (dd, ^3J = 14.7, ^3J = 11.1 Hz, 1H**$_{8n}$**, H$_{8\text{-}8n}$), 6.24 (dd, ^3J = 14.6, ^3J = 10.4 Hz, 1H**$_{8n}$**, H$_{7\text{-}8n}$), 6.19-6.02 (m, 1H**$_{8n}$** + 2H**$_{8n'}$**, H$_{6\text{-}8n}$ and H$_{6\text{-}8n'}$ and H$_{7\text{-}8n'}$), 6.07 (d, ^3J = 13.2 Hz, 1H**$_{8n}$**, H$_{9\text{-}8n}$), 5.70-5.37 (m, 1H**$_{8n}$** + 2H**$_{8n'}$**, H$_{5\text{-}8n}$ and H$_{5\text{-}8n'}$ and H$_{8\text{-}8n'}$), 5.01 (br s, 1H**$_{8n'}$**, H$_{14\text{-}8n'}$), 4.89 (br s, 1H**$_{8n'}$**, H$_{14\text{-}8n'}$), 3.81 (t, ^3J = 6.2 Hz, 1H**$_{8n'}$**, H$_{11\text{-}8n'}$), 3.74 (t, ^3J = 6.6 Hz, 1H**$_{8n}$**, H$_{11\text{-}8n}$), 3.68-3.61 (m, 2H**$_{8n}$** + 2H**$_{8n'}$**, H$_{1\text{-}8n}$ and H$_{1\text{-}8n'}$), 2.83 (dd$_{systAB}$, ^2J = 16.2, ^3J = 7.0 Hz, 1H**$_{8n'}$**, 1H$_{9\text{-}8n'}$), 2.67 (dd$_{systAB}$, ^2J = 16.2, ^3J = 7.4 Hz, 1H**$_{8n'}$**, 1H$_{9\text{-}8n'}$), 2.05-1.93 (m, 2H**$_{8n}$** + 2H**$_{8n'}$**, H$_{4\text{-}8n}$ and H$_{4\text{-}8n'}$), 1.63 (s, 3H**$_{8n}$**, H$_{14\text{-}8n}$), 1.62-1.38 (m, 6H**$_{8n}$** + 6H**$_{8n'}$**, H$_{2\text{-}8n}$ and H$_{3\text{-}8n}$ and H$_{12\text{-}8n}$ and H$_{2\text{-}8n'}$ and H$_{3\text{-}8n'}$ and H$_{12\text{-}8n'}$), 1.19 (s, 9H**$_{8n}$**, H$_{16\text{-}8n}$), 1.19 (s, 9H**$_{8n'}$**, H$_{16\text{-}8n'}$), 0.86 (t, ^3J = 7.4 Hz, 3H**$_{8n'}$**, H$_{13\text{-}8n'}$), 0.84 (t, ^3J = 7.6 Hz, 3H**$_{8n}$**, H$_{13\text{-}8n}$).

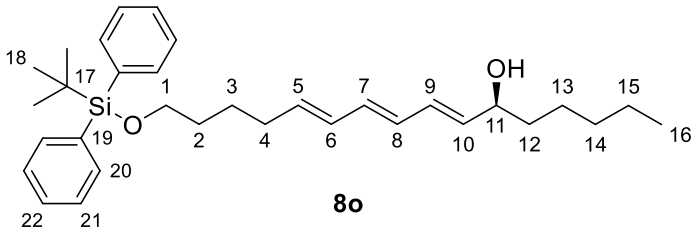
^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 139.8 (s, C$_{10\text{-}8n}$ or C$_{10\text{-}8n'}$), 136.0 (d, 4CH$_{ar\text{-}8n}$, 4CH$_{ar\text{-}8n'}$), 134.6 (d, CH$_{eth}$), 134.4 (s, 2C$_{ar\text{-}8n}$, 2C$_{ar\text{-}8n'}$), 133.3 (d, CH$_{eth}$), 133.0 (d, CH$_{eth}$), 132.8 (d, CH$_{eth}$), 131.6 (d, CH$_{eth}$), 130.9 (d, CH$_{eth}$), 130.7 (s, C$_{10\text{-}8n}$ or C$_{10\text{-}8n'}$), 129.9 (d, 2CH$_{ar\text{-}8n}$, 2CH$_{ar\text{-}8n}$), 129.5 (d, CH$_{eth}$), 128.1 (d, 4CH$_{ar\text{-}8n}$, 4CH$_{ar\text{-}8n'}$), 127.1 (d, CH$_{eth}$), 125.9 (d, CH$_{eth}$), 110.7 (t, C$_{14\text{-}8n'}$), 78.8

(d, $C_{11\text{-}\mathbf{8n}}$), 76.3 (d, $C_{11\text{-}\mathbf{8n'}}$), 64.0 (t, $C_{1\text{-}\mathbf{8n}}$, $C_{1\text{-}\mathbf{8n'}}$), 35.2 (t, $C_{9\text{-}\mathbf{8n'}}$), 32.9 (t), 32.7 (t), 32.5 (t) , 32.4 (t), 28.5 (t), 28.3 (t), 27.1 (q, $3C_{16\text{-}\mathbf{8n}}$, $3C_{16\text{-}\mathbf{8n'}}$), 26.0 (t), 25.9 (t), 19.5 (s, $C_{15\text{-}\mathbf{8n}}$, $C_{15\text{-}\mathbf{8n'}}$), 12.2 (q, $C_{14\text{-}\mathbf{8n}}$), 10.3 (q, $C_{13\text{-}\mathbf{8n}}$ or $C_{13\text{-}\mathbf{8n'}}$), 10.1 (q, $C_{13\text{-}\mathbf{8n}}$ or $C_{13\text{-}\mathbf{8n'}}$).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 285 (1), 284 (5), 283 (22), 205 (17), 200 (20), 199 (100), 181 (12), 165 (11), 145 (12), 143 (11), 139 (52), 135 (10), 123 (11), 105 (11), 91 (21), 77 (20).

HRMS calculated for $C_{30}H_{42}NaO_2Si$ ($M+Na^+$): 485.2846. Found: 485.2845.

(6*S*,7*E*,9*E*,11*E*)-16-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-hexadeca-7,9,11-trien-6-ol



8o

Formula: $C_{32}H_{46}O_2Si$ **Molecular weight**: 490.79 g.mol^{-1}

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **12a** (40 mg, 81.6 µmol, 1.0 equiv) was applied to commercially available alcohol (*S*)-**17c** (21 mg, 0.163 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded the trienol **8o** (26 mg, 53.0 µmol, 65%) as a colorless oil. The enantiomeric excess (ee > 92%) was determined by ^{1}H NMR spectroscopy by addition of Eu(hfc)$_3$ to the NMR tube.

$[\alpha]_D^{20}$ = +4.5 (*c* 1.7, $CHCl_3$).

IR (pur): 3350, 2929, 2857, 1461, 1428, 1389, 1108, 996, 823, 740, 701, 613 cm^{-1}.

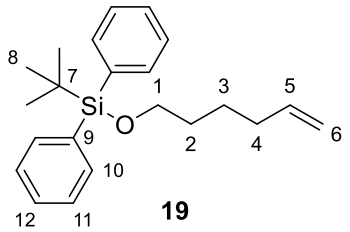
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.82-7.76 (m, 4H, H_{ar}), 7.28-7.22 (m, 6H, H_{ar}), 6.26-6.02 (m, 4H, H_6 and H_7 and H_8 and H_9), 5.64-5.54 (m, 2H, H_5 and H_{10}), 3.96 (td, ^3J = 6.3, ^3J = 6.2 Hz, 1H, H_{11}), 3.65 (t, ^3J = 6.2 Hz, 2H, H_1), 1.98 (q_{app}, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_4), 1.58-1.15 (m, 13H), 1.19 (s, 9H, H_{18}), 0.87 (t, ^3J = 6.9 Hz, 3H, H_{16}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 136.6 (d, CH_{eth}), 136.0 (d, $4CH_{ar}$), 135.2 (d, CH_{eth}), 134.4 (s, $2C_{ar}$), 133.4 (d, CH_{eth}), 131.1 (d, CH_{eth}), 130.6 (d, CH_{eth}), 130.5 (d, CH_{eth}), 130.0 (d, $2CH_{ar}$), 128.1 (d, $4CH_{ar}$), 72.6 (d, C_{11}), 64.0 (t, C_1), 37.8 (t), 32.9 (t), 32.4 (t), 32.2 (t), 27.1 (q, $3C_{18}$), 25.9 (t), 25.5 (t), 23.0 (t), 19.5 (s, C_{17}), 14.3 (q, C_{16}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 285 (1), 284 (5), 283 (22), 205 (17), 200 (19), 199 (100), 181 (13), 165 (12), 145 (13), 143 (11), 139 (52), 135 (10), 123 (10), 105 (12), 91 (21), 77 (20).

HRMS calculated for $C_{32}H_{46}NaO_2Si$ ($M+Na^+$): 513.3159. Found: 513.3153.

tert-Butyl(hex-5-en-1-yloxy)diphenylsilane



19

Formula: $C_{22}H_{30}OSi$ **Molecular weight**: 338.56 g.mol^{-1}

To a solution of hex-5-en-1-ol **18** (300 mg, 3.00 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (6 mL) at 0 °C was added imidazole (408 mg, 6.00 mmol, 2.0 equiv). After 10 min stirring at 0 °C, *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (988 mg, 3.60 mmol, 1.2 equiv) was added. After 17 h from 0 °C to rt, the reaction was quenched with water (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 99/1) to afford silyl ether **19** (996 mg, 2.94 mmol, 98%) as a colorless oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[110]

IR (pur): 3071, 2931, 2858, 1472, 1427, 1389, 1106, 997, 909, 822, 739, 699, 613 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.65 (m, 4H, H_{ar}), 7.43-7.34 (m, 6H, H_{ar}), 5.79 (ddt, ^3J = 17.0, ^3J = 10.2, ^3J = 6.7, 1H, H_5), 4.98 (ddt, ^3J = 17.0, ^2J = 2.1, ^4J = 1.6 Hz, 1H, H_6), 4.93 (ddt, ^3J = 10.2, ^2J = 2.1, ^4J = 1.4 Hz, 1H, H_6), 3.66 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, H_1), 2.03 (ddt_{app}, ^3J = 7.1, ^3J = 7.1, ^4J = 1.3 Hz, 2H, H_4), 1.58 (m, 2H, H_2), 1.47 (m, 2H, H_3), 1.05 (s, 9H, H_8).

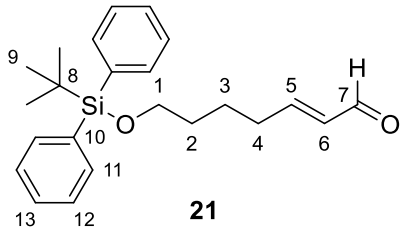
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.0 (d, C_5), 135.6 (d, $4CH_{ar}$), 134.2 (s, $2C_{ar}$), 129.5 (d, $2CH_{ar}$), 127.6 (d, $4CH_{ar}$), 114.4 (t, C_6), 63.8 (t, C_1), 33.5 (t, C_4), 32.1 (t, C_2), 26.9 (q, $3C_8$), 25.2 (t, C_3), 19.3 (s, C_7).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 285 (1), 283 (7), 282 (26), 281 (M-*t*-Bu$^+$, 100), 203 (26), 200 (16), 199 (85), 197 (11), 183 (29), 181 (20), 177 (10), 175 (13), 163 (19), 161 (15), 135 (14), 123 (29), 121 (12), 105 (14), 77 (24).

---

[110] Borg, T.; Tuzina, P.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8070–8075.

(*E*)-7-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)hept-2-enal



21

Formula: $C_{23}H_{30}O_2Si$ **Molecular weight**: 366.58 g.mol^{-1}

To a solution of alkene **19** (200 mg, 0.591 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (6 mL) at rt was added acrolein **20** (99 mg, 1.772 mmol, 3.0 equiv) and Hoveyda-Grubbs' second generation catalyst (9 mg, 14.8 μmol, 2.5 mol %). After 24 h at rt, the same quantities of acrolein and catalyst were added to the reaction mixture. After a further 48 h at rt, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 98/2) to afford aldehyde **21** (195 mg, 0.532 mmol, 90%) as a yellow oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[111]

IR (pur): 3071, 2931, 2858, 1691, 1472, 1427, 1389, 1106, 975, 823, 740, 701, 613 cm^{-1}.

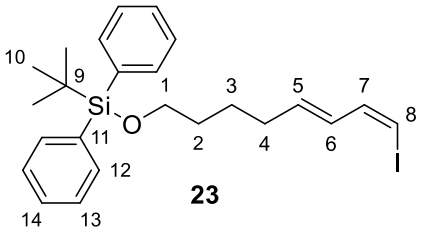
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.50 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H, H_7), 7.68-7.64 (m, 4H, H_{ar}), 7.45-7.35 (m, 6H, H_{ar}), 6.82 (dt, ^3J = 15.6, ^3J = 6.8 Hz, 1H, H_5), 6.10 (ddt, ^3J = 15.7, ^3J = 7.9, ^4J = 1.5 Hz, 1H, H_6), 3.68 (t, ^3J = 5.9 Hz, 2H, H_1), 2.32 (m, 2H, H_4), 1.63-1.57 (m, 4H, H_2 and H_3), 1.05 (s, 9H, H_9).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 194.1 (d, C_7), 158.7 (d, C_5), 135.6 (d, $4CH_{ar}$), 133.9 (s, $2C_{ar}$), 133.1 (d, C_6), 129.6 (d, $2CH_{ar}$), 127.7 (d, $4CH_{ar}$), 63.3 (t, C_1), 32.4 (t, C_4), 31.9 (t, C_2), 26.9 (q, $3C_9$), 24.2 (t, C_3), 19.2 (s, C_8).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 312 (1), 309 (M-*t*-Bu$^+$, 21), 279 (11), 232 (19), 231 (98), 213 (19), 201 (14), 200 (20), 199 (100), 197 (11), 183 (26), 181 (19), 153 (17), 139 (41), 135 (15), 123 (21), 121 (11), 105 (15), 93 (11), 91 (19), 77 (26).

[111] Pohjakallio, A.; Pihko, P. M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3960–3964.

***tert*-Butyldiphenyl-[(5*E*,7*Z*)-8-iodo-octa-5,7-dien-1-yloxy]silane**[112]



23

Formula: $C_{24}H_{31}IOSi$ **Molecular weight**: 490.49 g.mol^{-1}

To a suspension of (iodomethyl)triphenylphosphonium iodide **22** (145 mg, 0.273 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.2 mL) at rt was added dropwise NaHMDS (0.273 mL, 1.0 M in THF, 0.273 mmol, 1.0 equiv). After 30 min at rt the mixture was cooled to -78 °C and HMPA (244 mg, 1.36 mmol, 5.0 equiv) was added to the reaction mixture and a solution of aldehyde **21** (100 mg, 0.273 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.2 mL) was cannulated. After a further 3 h at -78 °C, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (1.0 mL), diluted with Et_2O (5 mL) and filtered through a pad of Celite®. The layers were separated and the organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 99/1) to afford 1-iodo-1,3-diene **23** (88 mg, 0.179 mmol, 66%) as a 93/7 mixture of (5*E*/7*Z*)/(5*E*,7*E*) products.

IR (pur): 3070, 2930, 2856, 1471, 1427, 1389, 1107, 971, 822, 739, 699, 613 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.64 (m, 4H, H_{ar}), 7.45-7.35 (m, 6H, H_{ar}), 6.67 (dd, ^3J = 9.7, ^3J = 7.6 Hz, 1H, H_7), 6.20 (br dd, ^3J = 15.2, ^3J = 9.8 Hz, 1H, H_6), 6.09 (d, ^3J = 7.6 Hz, 1H, H_8), 5.97 (dt, ^3J = 15.0, ^3J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 3.67 (t, ^3J = 6.1 Hz, 2H, H_1), 2.13 (br q_{app}, ^3J = 7.0 Hz, 2H, H_4), 1.63-1.47 (m, 4H, H_2 and H_3), 1.05 (s, 9H, H_{10}).

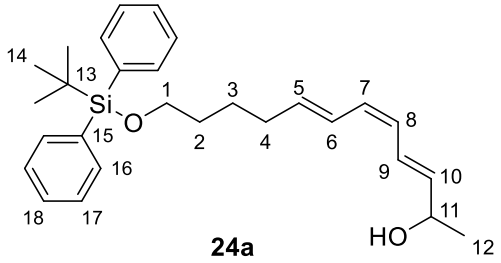
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140.2 (d, C_5), 138.5 (d, C_7), 135.6 (d, $4CH_{ar}$), 134.1 (s, $2C_{ar}$), 130.5 (d, C_6), 129.6 (d, $2CH_{ar}$), 127.6 (d, $4CH_{ar}$), 79.4 (d, C_8), 63.7 (t, C_1), 32.7 (t, C_2 or C_4), 32.1 (t, C_2 or C_4), 26.9 (q, $3C_{10}$), 25.2 (t, C_3), 19.3 (s, C_9).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 436 (1), 434 (26), 433 (M-*t*Bu$^+$, 87), 355 (20), 310 (10), 309 (53), 305 (14), 249 (63), 228 (11), 227 (46), 216 (13), 201 (10), 200 (18), 199 (100), 197 (19), 184 (11), 183 (66), 182 (10), 181 (41), 155 (17), 153 (25), 141 (16), 135 (29), 129 (10), 123

[112] It was impossible to obtain the HRMS but **23** was successfully transformed into **24a** and **24b**, for which we were able to obtain the HRMS.

(24), 121 (22), 117 (31), 107 (58), 106 (36), 105 (46), 91 (63), 81 (11), 79 (77), 78 (19), 77 (49), 67 (13), 66 (54), 65 (11).

(3*E*,5*Z*,7*E*)-12-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)dodeca-3,5,7-trien-2-ol



24a

Formula: $C_{28}H_{38}O_2Si$ **Molecular weight**: 434.69 g.mol^{-1}

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **23** (45 mg, 91.7 µmol, 1.0 equiv) was applied to commercially available alcohol **17a** (13 mg, 0.183 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded the trienol **24a** (25 mg, 57.5 µmol, 63%) as a 90/10 mixture of (3*E*,5*Z*,7*E*)/(3*E*,5*E*,7*E*) products.

IR (pur): 3344, 2930, 2857, 1472, 1427, 1389, 1361, 1260, 1107, 997, 964, 823, 739, 700, 613 cm^{-1}.

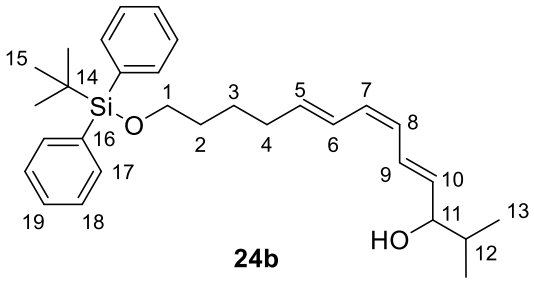
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.82-7.76 (m, 4H, H_{ar}), 7.27-7.22 (m, 6H, H_{ar}), 6.70 (br dd, ^3J = 15.2, ^3J = 11.1 Hz, 1H, H_9), 6.57 (br dd, ^3J = 14.9, ^3J = 11.1 Hz, 1H, H_6), 6.00 (t_{app}, ^3J = 10.9 Hz, 1H, H_7), 5.89 (t_{app}, ^3J = 11.0 Hz, 1H, H_8), 5.60 (dt, ^3J = 15.0, ^3J = 7.1 Hz, 1H, H_5), 5.57 (dd, ^3J = 15.1, ^3J = 6.0 Hz, 1H, H_{10}), 4.10 (m, 1H, H_{11}), 3.64 (t, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 1.98 (br q_{app}, ^3J = 7.3 Hz, 2H, H_4), 1.58-1.38 (m, 5H, H_2 and H_3 and OH), 1.18 (s, 9H, H_{14}), 1.11 (d, ^3J = 6.4 Hz, 3H, H_{12}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 138.4 (d, CH_{eth}), 136.2 (d, CH_{eth}), 136.0 (d, $4CH_{ar}$), 134.4 (s, $2C_{ar}$), 130.2 (d, CH_{eth}), 130.0 (d, $2CH_{ar}$), 128.1 (d, $4CH_{ar}$), 127.3 (d, CH_{eth}), 126.5 (d, CH_{eth}), 124.7 (d, CH_{eth}), 68.3 (d, C_{11}), 64.0 (t, C_1), 33.0 (t, C_2 or C_4), 32.5 (t, C_2 or C_4), 27.1 (q, $3C_{14}$), 25.9 (t, C_3), 20.5 (q, C_{12}), 19.5 (s, C_{13}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 283 (23), 265 (9), 205 (19), 200 (17), 199 (100), 181 (11), 175 (11), 165 (14), 145 (10), 143 (15), 139 (51), 105 (13), 91 (22), 77 (25).

HRMS calculated for $C_{28}H_{38}NaO_2Si$ ($M+Na^+$): 457.2533. Found: 457.2536.

(4*E*,6*Z*,8*E*)-13-(*tert*-Butyldiphenylsilanyloxy)-2-methyltrideca-4,6,8-trien-3-ol



24b

Formula: $C_{30}H_{42}O_2Si$ **Molecular weight**: 462.74 g.mol^{-1}

The general procedure for the coupling reaction with 1-iodo-1,3-diene **23** (70 mg, 0.143 mmol, 1.0 equiv) was applied to alcohol **17d** (29 mg, 0.285 mmol, 2.0 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) afforded the trienol **24b** (34 mg, 73.5 µmol, 51%) as a 85/15 mixture of (3*E*,5*Z*,7*E*)/(3*E*,5*E*,7*E*) products.

IR (pur): 3409, 2931, 2858, 1740, 1471, 1428, 1373, 1240, 1108, 997, 965, 823, 739, 701, 613 cm^{-1}.

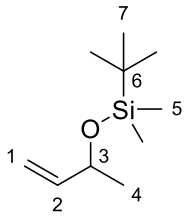
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.82-7.77 (m, 4H, H_{ar}), 7.28-7.22 (m, 6H, H_{ar}), 6.75 (br dd, ^3J = 15.0, ^3J = 10.9 Hz, 1H, H_9), 6.59 (br dd, ^3J = 15.0, ^3J = 10.8 Hz, 1H, H_6), 6.00 (t_{app}, ^3J = 10.9 Hz, 1H, H_7), 5.92 (t_{app}, ^3J = 10.9 Hz, 1H, H_8), 5.65-5.55 (m, 2H, H_5 and H_{10}), 3.71 (m, 1H, H_{11}), 3.64 (t, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 1.98 (br q_{app}, ^3J = 7.3 Hz, 2H, H_4), 1.63 (m, 1H, H_{12}), 1.58-1.48 (m, 2H, H_2), 1.47-1.38 (m, 2H, H_3), 1.19 (s, 9H, H_{15}), 0.92 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3H, $3H_{13}$), 0.85 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3H, $3H_{13}$).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 136.2 (d, CH_{eth}), 136.0 (d, $4CH_{ar}$), 135.8 (d, CH_{eth}), 134.4 (s, $2C_{ar}$), 130.1 (d, CH_{eth}), 130.0 (d, $2CH_{ar}$), 128.1 (d, $4CH_{ar}$), 127.4 (d, CH_{eth}), 126.6 (d, CH_{eth}), 126.5 (d, CH_{eth}), 77.5 (d, C_{11}), 64.0 (t, C_1), 34.4 (d, C_{12}), 33.0 (t, C_2 or C_4), 32.5 (t, C_2 or C_4), 27.1 (q, $3C_{15}$), 25.9 (t, C_3), 19.5 (s, C_{14}), 18.6 (q, C_{13}), 18.0 (q, C_{13}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 225 (4), 224 (30), 152 (15), 151 (21), 73 (100).

HRMS calculated for $C_{30}H_{42}NaO_2Si$ ($M+Na^+$): 485.2846. Found: 485.2848.

(But-3-en-2-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilane



25

Formula: $C_{10}H_{22}OSi$ **Molecular weight**: 186.37 g.mol^{-1}

To a solution of alcohol **17a** (100 mg, 1.39 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (3 mL) at 0 °C were added imidazole (189 mg, 2.77 mmol, 2 equiv) and, 10 min later, TBSCl (314 mg, 2.08 mmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred for 18 h while slowly allowed to warm to rt and quenched with water (3 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et_2O 99/1) to afford silyl ether **25 (**211 mg, 1.13 mmol, 81%) as a slightly yellow oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[113]

IR (pur): 2957, 2930, 2858, 1473, 1368, 1252, 1154, 1087, 1029, 1005, 989, 962, 920, 860, 834, 774, 675 cm^{-1}.

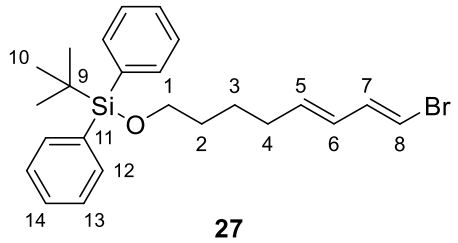
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.85 (ddd, ^3J = 17.1, ^3J = 10.4, ^3J = 5.1 Hz, 1H, H_2), 5.16 (dt, ^3J = 17.1, ^2J = 1.6 Hz, 1H, $1H_1$), 4.98 (dt, ^3J = 10.3, ^2J = 1.6 Hz, 1H, $1H_1$), 4.29 (m, 1H, H_3), 1.21 (d, ^3J = 6.3 Hz, 3H, H_4), 0.90 (s, 9H, H_7), 0.07 (s, 3H, H_5), 0.06 (s, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 142.8 (d, C_2), 112.4 (t, C_1), 69.5 (d, C_3), 25.9 (q, $3C_7$), 24.2 (q, C_4), 18.3 (s, C_6), -4.7 (q, $1C_5$), -4.8 (q, $1C_5$).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 186 ($M^{+\bullet}$, 1), 171 ($(M\text{-}Me)^+$, 4), 129 ($(M\text{-}t\text{-}Bu)^+$, 73), 75 (100), 73 (17).

[113] Halling, K.; Thomsen, I.; Torssell, K. B. G. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, *1989*, 985–990.

***tert*-Butyldiphenyl-[(5*E*,7*E*)-8-bromo-octa-5,7-dien-1-yloxy]silane**



27

Formula: $C_{24}H_{31}BrOSi$ **Molecular weight**: 443.49 g.mol^{-1}

To a solution of vinyl boronate **15a** (100 mg, 0.204 mmol, 1.0 equiv) in THF (1.5 mL) at -78 °C was added sodium methoxyde (612 µL, 0.5 M in MeOH, 0.306 mmol, 1.5 equiv) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 min. *N*-bromosuccinimide (37 mg, 0.210 mmol, 1.03 equiv) was added and the resulting mixture was stirred 1 h at -78 °C and was then warmed to rt, stirred for 2 h at rt and diluted with Et_2O (10 mL). The organic phase was washed with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_5$ (10 mL), an aqueous solution of NaOH 1M (3 × 10 mL), water (10 mL) and brine (10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford bromide **27 (**80 mg, 0.180 mmol, 88%) as a slightly yellow oil.

IR (pur): 2931, 2857, 1587, 1472, 1427, 1389, 1107, 977, 822, 738, 700, 613 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.63 (m, 4H, H_{ar}), 7.45-7.34 (m, 6H, H_{ar}), 6.66 (dd, ^3J = 13.5, ^3J = 10.7 Hz, 1H, H_7), 6.16 (d, ^3J = 13.4 Hz, 1H, H_8), 5.92 (dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.6 Hz, 1H, H_6), 5.69 (dt, ^3J = 15.3, ^3J = 6.9 Hz, 1H, H_5), 3.65 (t, ^3J = 6.2 Hz, 2H, H_1), 2.04 (td, ^3J = 7.1, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_4), 1.64-1.42 (m, 4H, H_2 and H_3), 1.04 (s, 9H, H_{10}).

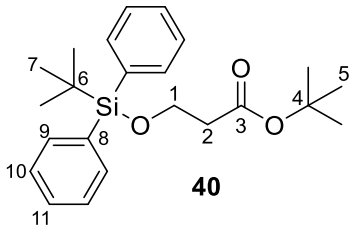
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137.7 (d, C_7), 136.3 (d, C_5), 135.6 (d, 4CH_{ar}), 134.1 (s, 2C_{ar}), 129.6 (d, 2CH_{ar}), 127.7 (d, C_6), 127.6 (d, 4CH_{ar}), 106.2 (d, C_8), 63.7 (t, C_1), 32.3 (t, C_2 or C_4), 32.0 (t, C_2 or C_4), 26.9 (q, 3C_{10}), 25.2 (t, C_3), 19.3 (s, C_9).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 388 (10), 387 (M^{81}Br-*t*Bu$^+$, 35), 386 (9), 385 (M^{79}Br-*t*Bu$^+$, 35), 263 (32), 261 (32), 227 (16), 203 (32), 201 (37), 199 (72), 197 (15), 185 (11), 184 (10), 183 (53), 181 (36), 155 (17), 153 (30), 141 (17), 135 (24), 129 (11), 123 (13), 121 (19), 117 (28), 107 (54), 106 (16), 105 (51), 91 (69), 81 (16), 79 (100), 78 (15), 77 (42), 67 (11), 66 (23), 65 (24).

HRMS calculated for $C_{24}H_{31}BrNaOSi$ (M+Na$^+$): 465.1225. Found: 465.2431.

Total synthesis of a diastereomer of wortmannilactone C

tert-Butyl 3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propanoate



40

Formula: $C_{23}H_{32}O_3Si$ **Molecular weight**: 384.58 g.mol^{-1}

To a solution of *tert*-butyl 3-hydroxypropanoate **29** (2.1 g, 14.4 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) at rt was added imidazole (1.96 g, 28.7 mmol, 2 equiv). After 5 min at rt the mixture was cooled to 0 °C, *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (4.74 g, 17.2 mmol, 1.2 equiv) was added and the white suspension was stirred at 0 °C for 1 h and at rt for 19 h. The reaction mixture was quenched with water (30 mL) and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 30 mL). The combined organic phases were washed with brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 99/1) to afford silyl ether **40** (5.42 g, 14.1 mmol, 98%) as a colorless oil.

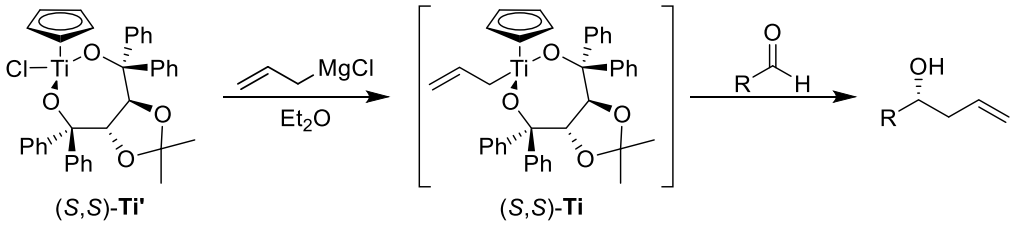
IR (pur): 2960, 2931, 2887, 2858, 1731, 1473, 1428, 1391, 1366, 1258, 1156, 1106, 1060, 999, 944, 847, 822, 737, 700, 687, 613 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72-7.68 (m, 4H, H_{ar}), 7.47-7.37 (m, 6H, H_{ar}), 3.94 (t, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 2.48 (t, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_2), 1.49 (s, 9H, H_5), 1.06 (s, 9H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.1 (s, C_3), 135.6 (d, 4CH_{ar}), 133.7 (s, 2Cq_{ar}), 129.6 (d, 2CH_{ar}), 127.7 (d, 4CH_{ar}), 80.4 (s, C_4), 60.2 (t, C_1), 39.2 (t, C_2), 28.2 (q, 3C_5), 26.8 (q, 3C_7), 19.2 (s, C_6).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 311 ((M-*t*BuO)$^+$, 5), 272 (22), 271 (100), 199 (49), 193 (32), 139 (12), 135 (11), 77 (12), 57 (43).

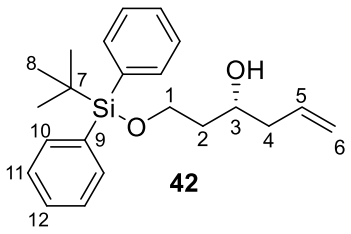
Representative procedure for Duthaler enantioselective allyltitanation



(*S*,*S*)-**Ti'** (*S*,*S*)-**Ti**

To a suspension of cyclopentadienyl[(4*S*,*trans*)-2,2-dimethyl-*α*,*α*,*α'*,*α'*-tetraphenyl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanolato-*O*,*O'*]titane (*S*,*S*)-**Ti'** (11.95 g, 19.5 mmol, 1.3 equiv) in Et_2O (220 mL) at 0 °C was added allylmagnesium chloride (8.25 mL, 2 M in THF, 16.5 mmol, 1.1 equiv) dropwise. After 2 h at 0 °C the red mixture containing (*S*,*S*)-**Ti** was cooled to -78 °C and the aldehyde (15.0 mmol, 1 equiv) in Et_2O (20 mL) was added via cannula. The mixture was stirred at -78 °C for 18 h, then quenched by the slow addition of water (100 mL) at -78 °C, and allowed to warm to rt and vigorously stirred for 24 h to precipitate titanium salts. The white suspension was filtered through a pad of Celite®, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 100 mL). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The thick yellow residue was stirred with pentane (100 mL) for 1 h to precipitate the TADDOL(*S*,*S*). The TADDOL was then filtrated and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired homoallylic alcohol.

(*R*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-hex-5-en-3-ol



42

Formula: $C_{22}H_{30}O_2Si$ **Molecular weight**: 354,56 g.mol^{-1}

To a solution of ester **40** (5.06 g, 13.2 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (75 mL) at -78 °C was added DIBAL-H (14.2 mL, 1 M in toluene, 14.2 mmol, 1.08 equiv) dropwise and the reaction was stirred at -78 °C for 2 h. The reaction was quenched by slow addition of EtOAc (15 mL), poured onto a saturated aqueous solution of Rochelle's salt (100 mL) and the mixture was vigorously stirred for 2 h until the obtention of two clear phases. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 × 100 mL). The combined organic phases were

washed with brine (150 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude 3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-propanal **41** was then transformed into the desired homoallylic alcohol **42** with (*S*,*S*)-**Ti** following the representative procedure given for the allyltitanation reaction. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 95/5) to afford homoallylic alcohol **42** (4.35 g, 12.3 mmol, 93%) as a yellow oil. Spectral data match those reported in the literature.[114]

$[\alpha]_D^{20}$ = +19.2 (*c* 1.10, $CHCl_3$) {$[\alpha]_D^{25}$ lit.[114] = +2.3 (*c* 1.40, $CHCl_3$)}.

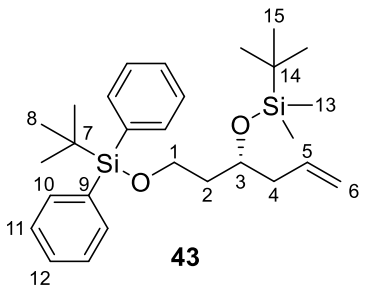
IR (pur): 3445, 2931, 2857, 1472, 1427, 1390, 1361, 1108, 1077, 998, 914, 822, 736, 700, 613 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72-7.68 (m, 4H, H_{ar}), 7.49-7.39 (m, 6H, H_{ar}), 5.87 (ddt, ^3J = 17.1, ^3J = 10.2, ^3J = 7.1 Hz, 1H, H_5), 5.16-5.09 (m, 2H, H_6), 3.99 (m, 1H, H_3), 3.94-3.83 (m, 2H, H_1), 3.26 (br d, ^3J = 2.4 Hz, 1H, OH), 2.35-2.23 (m, 2H, H_4), 1.81-1.66 (m, 2H, H_2), 1.07 (s, 9H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 135.6 (d, $4CH_{ar}$), 135.0 (d, C_5), 133.1 (s, $2Cq_{ar}$), 129.9 (d, $2CH_{ar}$), 127.8 (d, $4CH_{ar}$), 117.5 (t, C_6), 70.9 (d, C_3), 63.4 (t, C_1), 42.0 (t, C_2), 37.9 (t, C_4), 26.8 (q, $3C_8$), 19.1 (s, C_7).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 313 ($(M-C_3H_5)^+$, 1), 297 ($(M-t\text{Bu})^+$, 3), 255 (12), 229 (20), 200 (14), 199 (74), 139 (15), 135 (17), 81 (100), 79 (16), 77 (17).

(*R*)-5-Allyl-2,2,3,3,10,10-hexamethyl-9,9-diphenyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane



43

Formula: $C_{28}H_{44}O_2Si_2$ **Molecular weight**: 468,83 $g.mol^{-1}$

[114] Yadav, J. S.; Krishana, G. G.; Kumar, S. N. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 480–487.

To a solution of alcohol **42** (4.61 g, 13.0 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (45 mL) at rt was added imidazole (3.54 g, 52.0 mmol, 4 equiv) and the mixture was stirred for 10 min at rt. The mixture was then cooled to 0 °C and TBSCl (4.90 g, 32.5 mmol, 2.5 equiv) was added. The mixture was slowly allowed to warm to rt and stirred at this temperature for 18 h. The reaction was quenched with water (40 mL), the two phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 40 mL). The combined organic phases were washed with brine (60 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 99/1) to afford silyl ether **43** (5.79 g, 12.4 mmol, 95%) as a slightly yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -92.9 (*c* 1.13, $CHCl_3$).

IR (pur): 2955, 2929, 2892, 2857, 1472, 1463, 1428, 1389, 1361, 1254, 1109, 1084, 1039, 1005, 912, 835, 774, 738, 700, 613 cm^{-1}.

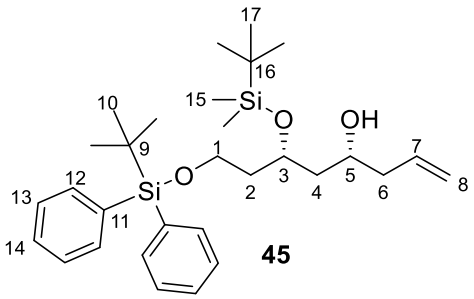
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72-7.65 (m, 4H, H_{ar}), 7.46-7.36 (m, 6H, H_{ar}), 5.81 (m, 1H, H_5), 5.06-4.99 (m, 2H, H_6), 3.96 ($quint_{app}$, ^3J = 5.9 Hz, 1H, H_3), 3.79-3.68 (m, 2H, H_1), 2.30-2.14 (m, 2H, H_4), 1.77-1.64 (m, 2H, H_2), 1.06 (s, 9H, H_8), 0.87 (s, 9H, H_{15}), 0.06 (s, 3H, H_{13}), 0.03 (s, 3H, H_{13}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 135.6 (d, $4CH_{ar}$), 135.2 (d, C_5), 134.0 (s, $2Cq_{ar}$), 129.6 (d, $2CH_{ar}$), 127.6 (d, $4CH_{ar}$), 116.8 (t, C_6), 68.9 (d, C_3), 60.8 (t, C_1), 42.1 (t, C_4), 39.6 (t, C_2), 26.9 (q, $3C_{15}$), 25.9 (q, $3C_8$) 19.2 (s, C_7), 18.1 (s, C_{14}), -4.4 (q, C_{13}), -4.7 (q, C_{13}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 427 (M-$C_3H_5^+$, 1), 411 (M-*t*Bu^+, 6), 313 (12), 271 (15), 253 (13), 209 (30), 197 (20), 195 (17), 193 (17), 175 (24), 135 (71), 131 (26), 117 (12), 91 (65), 81 (100), 75 (12), 73 (43), 59 (10).

HRMS: calculated for $C_{28}H_{44}O_2NaSi_2$ (M+Na^+): 491.2772. Found: 491.2763.

(4*R*,6*S*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)oct-1-en-4-ol



45

Formula: $C_{30}H_{48}O_3Si_2$ **Molecular weight**: 512.88 $g.mol^{-1}$

To a solution of alkene **43** (625 mg, 1.33 mmol, 1.0 equiv) in a 3/1 mixture of dioxane/H_2O (10 mL) at rt were successively added 2,6-lutidine (0.310 mL, 2.67 mmol, 2.0 equiv), OsO_4 (0.500 mL, 2.5 wt% in *tert*-butanol, 0.04 mmol, 3.0 mol %) and $NaIO_4$ (7.3 g, 34.1 mmol, 4 equiv). The thick mixture was stirred at rt for 3 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (10 mL) and stirred for 2 h. The mixture was diluted with water (20 mL) and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 20 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude aldehyde **44** was transformed into the desired homoallylic alcohol **45** with (*S*,*S*)-**Ti** following the representative procedure given for the allyltitanation reaction. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 95/5) to afford homoallylic alcohol **45** (606 mg, 1.18 mmol, 89%) as a slightly yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = +18.7 (*c* 0.94, $CHCl_3$).

IR (pur): 3468, 2930, 2857, 1472, 1428, 1390, 1373, 1361, 1308, 1252, 1107, 1083, 1004, 937, 914, 835, 824, 775, 757, 738, 701, 613 cm^{-1}.

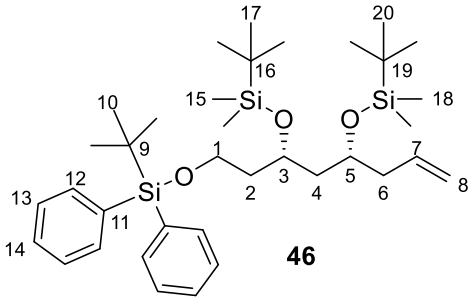
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68-7.63 (m, 4H, H_{ar}), 7.46-7.36 (m, 6H, H_{ar}), 5.84 (ddt, ^3J = 16.8, ^3J = 10.5, ^3J = 7.1 Hz, 1H, H_7), 5.14-5.07 (m, 2H, H_8), 4.13 (m, 1H, H_3), 3.79 (m, 1H, H_5), 3.76-3.65 (m, 2H, H_1), 3.10 (d, ^3J = 1.7 Hz, 1H, OH), 2.20 (br t, ^3J = 6.6 Hz, 2H, H_6), 1.86 (m, 1H, $1H_2$), 1.74-1.61 (m, 2H, $1H_2$+$1H_4$), 1.51 (m, 1H, $1H_4$), 1.05 (s, 9H, H_{10}), 0.88 (s, 9H, H_{17}), 0.11 (s, 3H, H_{15}), 0.08 (s, 3H, H_{15}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 135.6 (d, $4CH_{ar}$), 134.9 (d, C_7), 133.7 (s, $2Cq_{ar}$), 129.7 (d, $2CH_{ar}$), 127.7 (d, $4CH_{ar}$), 117.5 (t, C_8), 70.5 (d, C_3 or C_5), 70.1 (d, C_3 or C_5), 60.5 (t, C_1), 42.6 (t, C_2 or C_4), 42.2 (t, C_2 or C_4), 40.7 (t, C_6), 26.9 (q, $3C_{10}$), 25.9 (q, $3C_{17}$), 19.2 (s, C_9), 17.9 (q, C_{16}), -4.1 (q, C_{15}), -4.6 (q, C_{15}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 323 (3), 307 (11), 253 (13), 209 (10), 199 (38), 197 (18), 195 (19), 183 (14), 145 (11), 135 (57), 131 (10), 117 (16), 107 (38), 105 (19), 91 (59), 79 (51), 77 (19), 75 (100), 73 (77), 67 (11), 59 (17), 57 (40), 55 (16).

HRMS: calculated for $C_{30}H_{48}O_3NaSi_2$ ($M+Na^+$): 535.3034. Found: 535.3033.

(5*R*,7*S*)-5-Allyl-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,2,3,3,12,12-hexamethyl-11,11-diphenyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecane



46

Formula: $C_{36}H_{62}O_3Si_3$ **Molecular weight**: 627.14 g.mol^{-1}

To a solution of alcohol **45** (4.71 g, 9.18 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (100 mL) at -78 °C were added 2,6-lutidine (2.03 mL, 17.4 mmol, 1.9 equiv) and 10 min later TBSOTf (4.01 mL, 17.4 mmol, 1.9 equiv) dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for 4 h and then was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (40 mL), allowed to warm to rt and the organic phase was washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (2 × 40 mL). The combined aqueous phases were extracted with CH_2Cl_2 (3 × 60 mL) and the combined organic phases were washed with brine (80 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 99/1) to afford silyl ether **46** (5.44 g, 8.67 mmol, 94%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -5.2 (*c* 1.00, $CHCl_3$).

IR (pur): 2954, 2929, 2888, 2857, 1472, 1463, 1428, 1389, 1361, 1254, 1106, 1085, 1005, 912, 834, 806, 773, 737, 700, 613 cm^{-1}.

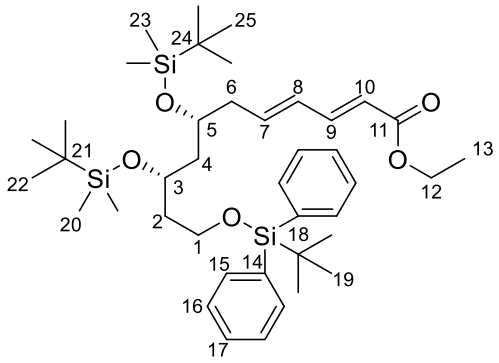
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.65 (m, 4H, H_{ar}), 7.45-7.35 (m, 6H, H_{ar}), 5.84 (m, 1H, H_7), 5.06-5.00 (m, 2H, H_8), 3.93 (quint$_{app}$, ^3J = 6.1 Hz, 1H, H_3), 3.83 (quint$_{app}$, ^3J = 5.9 Hz, 1H, H_5), 3.77-3.66 (m, 2H, H_1), 2.29 (m, 1H, 1H_6), 2.15 (m, 1H, 1H_6), 1.81-1.68 (m, 2H, H_2), 1.61 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, H_4), 1.06 (s, 9H, H_{10}), 0.88 (s, 9H, H_{17} or H_{20}), 0.85 (s, 9H, H_{17} or H_{20}), 0.05, 0.04, 0.03, 0.00 (4s, 12H, 6H_{15}, 6H_{18}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 135.6 (d, 4CH_{ar}), 135.1 (d, C_7), 134.0 (s, 2Cq_{ar}), 129.6 (d, 2CH_{ar}), 127.6 (d, 4CH_{ar}), 116.9 (t, C_8), 69.1 (d, C_5), 66.9 (d, C_3), 60.9 (t, C_1), 44.8 (t, C_4), 41.8 (t, C_6), 40.3 (t, C_2), 26.9 (q, 3C_{10}), 25.92 (q, 3C_{17} or 3C_{20}), 25.89 (q, 3C_{17} or 3C_{20}), 19.2 (s, C_9), 18.1 (s, C_{16} or C_{19}), 18.0 (s, C_{16} or C_{19}), -4.3 to -4.4 (4q, 2C_{15}, 2C_{18}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 569 (M-*t*Bu$^+$, 1), 253 (12), 209 (12), 197 (18), 195 (11), 186 (11), 185 (68), 135 (56), 133 (10), 131 (17), 129 (23), 117 (15), 115 (18), 107 (41), 101 (11), 91 (39), 79 (20), 75 (31), 73 (100).

HRMS: calculated for $C_{36}H_{62}O_3NaSi_3$ (M+Na$^+$): 649.3899. Found: 649.3892.

Ethyl (2*E*,4*E*,7*R*,9*S*)-7,9-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-11-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)undeca-2,4-dienoate



48

Formula: $C_{41}H_{68}O_5Si_3$ **Molecular weight**: 725.25 g.mol^{-1}

To a solution of alkene **46** (4.75 g, 7.57 mmol, 1 equiv) in a 3/1 mixture of dioxane/H_2O (50 mL) at rt were successively added 2,6-lutidine (1.76 mL, 15.1 mmol, 2 equiv), OsO_4 (2.85 mL, 2.5 wt% in *tert*-butanol, 0.227 mmol, 3.0 mol %) and $NaIO_4$ (6.48 g, 30.3 mmol, 4 equiv). The thick mixture was stirred at rt for 3 h and then quenched with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (50 mL) and stirred for 2 h. The mixture was diluted with water (50 mL) and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 100 mL). The combined organic phases were washed with brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde was used in the HWE without further purification.

To a solution of triethyl 4-phosphonocrotonate **39** (3.38 mL, 15.1 mmol, 2 equiv) in THF (150 mL) at -78 °C was added LiHMDS (14.4 mL, 1 M in THF, 14.4 mmol, 1.9 equiv) dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min and a solution of the crude aldehyde **47** (4.76 g, 7.57 mmol, 1 equiv) in THF (20 mL) was slowly added via cannula. After 5 min at -78 °C the mixture was allowed to warm to -25 °C and stirred at this temperature for 4 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (80 mL) and allowed to warm to rt. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 75 mL). The combined organic phases were washed with brine (120 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by

flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 99/1) to afford conjugated ester **48** (4.33 g, 5.97 mmol, 79%) as a slightly yellow oil**.**

$[\alpha]_D^{20}$ = -9.3 (*c* 0.57, $CHCl_3$).

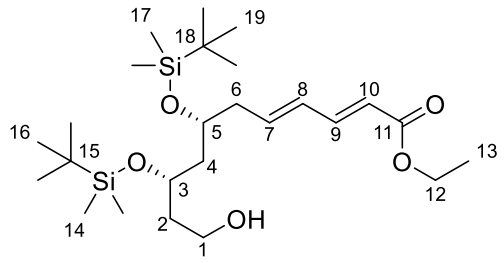
IR (pur): 2954, 2929, 2893, 2857, 1715, 1644, 1472, 1463, 1428, 1364, 1253, 1169, 1135, 1093, 1041, 1001, 834, 773, 701, 613 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.64 (m, 4H, H_{ar}), 7.45-7.35 (m, 6H, H_{ar}), 7.25 (dd, ^3J = 15.5, ^3J = 9.9 Hz, 1H, H_9), 6.21-6.07 (m, 2H, H_7, H_8), 5.78 (d, ^3J = 15.3 Hz, 1H, H_{10}), 4.21 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_{12}), 3.95-3.85 (m, 2H, H_3, H_5), 3.76-3.66 (m, 2H, H_1), 2.40 (m, 1H, $1H_6$), 2.23 (m, 1H, $1H_6$), 1.73 (q, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_2), 1.69-1.54 (m, 2H, H_4), 1.30 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3H, H_{13}), 1.05 (s, 9H, H_{19}), 0.87 (s, 9H, H_{22} or H_{25}), 0.85 (s, 9H, H_{22} or H_{25}), 0.03 (br s, 3 × 3H, Si-Me), 0.00 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.3 (s, C_{11}), 144.7 (d, C_9), 140.6 (d, C_7), 135.6 (d, $4CH_{ar}$), 133.9 (s, $2Cq_{ar}$), 130.6 (d, C_8), 129.6 (d, $2CH_{ar}$), 127.7 (d, $4CH_{ar}$), 119.7 (d, C_{10}), 68.8 (d, C_3 or C_5), 66.8 (d, C_3 or C_5), 60.8 (t, C_{12}), 60.2 (t, C_1), 45.0 (t, C_4), 40.7 (t, C_2 or C_6), 40.3 (t, C_2 or C_6), 26.9 (q, $3C_{19}$), 25.9 (q, $3C_{22} + 3C_{25}$), 19.2 (s, C_{18}), 18.0 (s, $C_{21} + C_{24}$), 14.3 (q, C_{13}), -4.4 (q, $2C_{20} + 2C_{23}$).

HRMS: calculated for $C_{41}H_{68}O_5NaSi_3$ ($M+Na^+$): 747.4267. Found: 747.4267.

Ethyl (2*E*,4*E*,7*R*,9*S*)-7,9-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-11-hydroxyundeca-2,4-dienoate



49

Formula: $C_{25}H_{50}O_5Si_2$ **Molecular weight**: 486.84 $g.mol^{-1}$

To a solution of silyl ether **48** (783 mg, 1.08 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (15 mL) was added NH_4F (600 mg, 16.2 mmol, 15 equiv) and the mixture was refluxed for 5 h. The reaction mixture was allowed to cool to rt, quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (30 mL) and the mixture was extracted with Et_2O (2 × 30 mL) and EtOAc (2 × 30 mL). The combined organic phases were washed with brine (60 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography

on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 85/15) to afford alcohol **49** (340 mg, 0.698 mmol, 65%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -34.4 (*c* 1.04, $CHCl_3$).

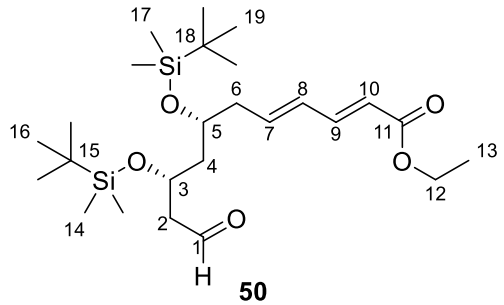
IR (pur): 3463, 2953, 2930, 2857, 1715, 1643, 1472, 1368, 1252, 1137, 1045, 1001, 834, 806, 773, 664 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (dd, ^{3}J = 15.3, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_9), 6.20 (dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.7 Hz, 1H, H_8), 6.10 (dt, ^3J = 15.0, ^3J = 7.4 Hz, 1H, H_7), 5.81 (d, ^3J = 15.3 Hz, 1H, H_{10}), 4.21 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_{12}), 4.06 (m, 1H, H_3), 3.86-3.77 (m, 2H, H_5+1H_1), 3.72 (dt_{app}, $^2J_{systAB}$ = 10.9, ^3J = 7.3 Hz, 1H, H_1), 2.39 (m, 1H, H_6), 2.29 (m, 1H, H_6), 1.88 (m, 1H, H_2), 1.73 (ddd, ^3J = 13.6, ^3J = 8.0, ^2J = 5.5 Hz, 1H, H_4), 1.69-1.58 (m, 2H, 1H_2+1H_4), 1.44 (s, 1H, OH), 1.31 (t, 3H, ^3J = 7.0 Hz, H_{13}), 0.90 (s, 9H, H_{16} or H_{19}), 0.89 (s, 9H, H_{16} or H_{19}), 0.10 (s, 3H, Si-Me), 0.09 (s, 3H, Si-Me), 0.05 (2s, 6H, 2 × Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.2 (s, C_{11}), 144.5 (d, C_9), 139.7 (d, C_7), 130.9 (d, C_8), 120.0 (d, C_{10}), 69.0 (d, C_3 or C_5), 68.8 (d, C_3 or C_5), 60.3 (t, C_1 or C_{12}), 60.1 (t, C_1 or C_{12}), 44.1 (t, C_4), 41.3 (t, C_6), 37.6 (t, C_2), 25.82 (q, 3C_{16} or 3C_{19}), 25.80 (q, 3C_{16} or 3C_{19}), 18.0 (s, C_{15} or C_{18}), 17.9 (s, C_{18} or C_{15}), 14.3 (q, C_{13}), -4.2 (q, Si-Me), -4.4 (q, Si-Me), -4.5 (q, Si-Me), -4.7 (q, Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 357 (1), 297 (10), 215 (27), 147 (13), 133 (12), 132 (10), 131 (69), 129 (10), 123 (15), 105 (12), 101 (13), 89 (39), 83 (73), 75 (100), 73 (73), 59 (11), 55 (10).

Ethyl (2*E*,4*E*,7*R*,9*R*)-7,9-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-11-oxoundeca-2,4-dienoate



50

Formula: $C_{25}H_{48}O_5Si_2$ **Molecular weight**: 484.82 $g.mol^{-1}$

To a solution of alcohol **50** (100 mg, 0.205 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (4.5 mL) at 0 °C was added $NaHCO_3$ (43.1 mg, 0.514 mmol, 2.5 equiv) and Dess-Martin periodinane (174 mg, 0.411 mmol, 2.0 equiv) and the mixture was allowed to warm to rt and stirred for 4 h. The reaction

mixture was diluted with hexanes (30 mL), filtered through a pad of Celite® and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 98/2) to afford aldehyde **50** (78 mg, 0.161 mmol, 78%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = +6.0 (*c* 0.90, $CHCl_3$).

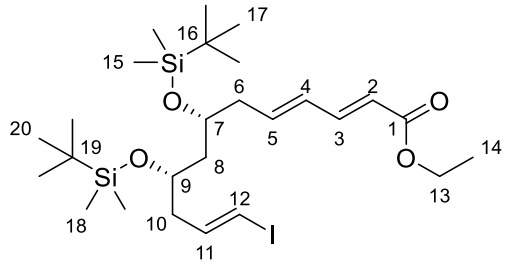
IR (pur): 2955, 2930, 2857, 2361, 2341, 1701, 1442, 1366, 1262, 1243, 1123, 1004, 836, 776, 745, 676 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.80 (dd, ^3J = 3.0, ^3J = 2.0 Hz, 1H, H_1), 7.26 (dd, ^{3}J = 15.6, ^3J = 10.6 Hz, 1H, H_9), 6.20 (dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.7 Hz, 1H, H_8), 6.09 (dt, ^3J = 14.8, ^3J = 7.4 Hz, 1H, H_7), 5.82 (d, ^3J = 15.3 Hz, 1H, H_{10}), 4.31 (m, 1H, H_3), 4.21 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2H, H_{12}), 3.85 (m, 1H, H_5), 2.61 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 15.8, ^3J = 4.8, ^3J = 1.9 Hz, 1H, $1H_2$), 2.50 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 15.8, ^3J = 6.4, ^3J = 3.0 Hz, 1H, $1H_2$), 2.41 (m, 1H, $1H_6$), 2.30 (m, 1H, $1H_6$), 1.79 (m, 1H, $1H_4$), 1.62 (m, 1H, H_4), 1.31 (t, 3H, ^3J = 7.2 Hz, H_{13}), 0.89 (s, 9H, H_{16} or H_{19}), 0.88 (s, 9H, H_{16} or H_{19}), 0.08 (s, 3H, Si-Me), 0.06 (s, 3H, Si-Me), 0.05 (2s, 6H, 2 × Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 201.9 (d, C_1), 167.2 (s, C_{11}), 144.4 (d, C_9), 139.5 (d, C_7), 131.0 (d, C_8), 120.1 (d, C_{10}), 68.5 (d, C_5), 65.5 (d, C_3), 60.3 (t, C_{12}), 50.7 (t, C_2), 45.0 (t, C_4), 40.9 (t, C_6), 25.8 (q, $3C_{16}$ or $3C_{19}$), 25.7 (q, $3C_{16}$ or $3C_{19}$), 18.0 (s, C_{15} or C_{18}), 17.9 (s, C_{18} ou C_{15}), 14.3 (q, C_{13}), -4.2 (q, Si-Me), -4.4 (q, Si-Me), -4.5 (q, Si-Me), -4.6 (q, Si-Me).

HRMS: calculated for $C_{25}H_{48}O_5NaSi_2$ ($M+Na^+$): 507.2933. Found: 507.2932.

Ethyl (2*E*,4*E*,7*R*,9*S*,11*E*)-7,9-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-12-iodododeca-2,4,11-trienoate



51

Formula: $C_{26}H_{49}IO_4Si_2$ **Molecular weight**: 608.75 $g.mol^{-1}$

To a suspension of $CrCl_2$ (*ca* 300 mg, 2.44 mmol, 11.8 equiv) in THF (1 mL) at 0 °C was added, via cannula, a solution of aldehyde **50** (100 mg, 0.206 mmol, 1.0 equiv) and CHI_3 (162 mg, 0.413 mmol, 2 equiv) in dioxane (4 mL). After 5 min at 0 °C the reaction mixture was allowed

to warm to rt and stirred at this temperature in the dark for 5 h. The reaction mixture was diluted with Et_2O (10 mL) and poured on water (15 mL). The aqueous phase was saturated with NaCl and extracted with Et_2O (3 × 15 mL). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 99/1) to afford vinyl iodide **51** (74 mg, 0.122 mmol, 59%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = +25.6 (*c* 1.07, $CHCl_3$).

IR (pur): 2953, 2929, 2857, 1714, 1644, 1471, 1463, 1365, 1252, 1135, 1084, 1001, 833, 773, 665 cm^{-1}.

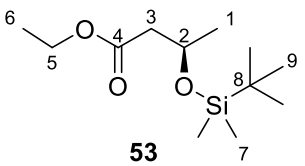
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (dd, ^{3}J = 15.4, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_3), 6.48 (ddd, ^3J = 14.6, ^3J = 8.0, ^3J = 6.8 Hz, 1H, H_{11}), 6.18 (dd, ^3J = 15.4, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_4), 6.09 (dt, ^3J = 7.5, ^3J = 7.4 Hz, 1H, H_5), 6.02 (br d, ^3J = 14.4 Hz, 1H, H_{12}), 5.80 (d, ^3J = 15.3 Hz, 1H, H_2), 4.20 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_{13}), 3.85-3.76 (m, 2H, H_9 and H_7), 2.36 (m, 1H, H_6), 2.29-2.21 (m, 2H, 1H_6 and 1H_{10}), 2.12 (m, 1H, 1H_{10}), 1.63 (m, 1H, 1H_8), 1.53 (m, 1H, 1H_8), 1.29 (t, 3H, ^3J = 7.1 Hz, H_{14}), 0.88 (s, 18H, H_{17} and H_{20}), 0.04 (s, 3H, Si-Me), 0.04 (s, 3H, Si-Me), 0.03 (s, 6H, 2 × Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.2 (s, C_1), 144.5 (d, C_3), 142.9 (d, C_{11}), 139.9 (d, C_5), 130.9 (d, C_4), 120.0 (d, C_2), 76.82 (d, C_{12}), 68.7 (d, C_7 or C_9), 68.2 (d, C_7 or C_9), 60.3 (t, C_{13}), 44.5 (t, C_8), 43.7 (t, C_{10}), 41.0 (t, C_6), 25.8 (q, 3C_{17} and 3C_{20}), 18.0 (s, C_{16} and C_{19}), 14.3 (q, C_{14}), -4.27 (q, Si-Me), -4.31 (q, Si-Me), -4.5 (q, 2 × Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 551 ((M-*t*-Bu)$^+$), 4), 469 (2), 385 (4), 312 (11), 311 (63), 283 (21), 255 (11), 189 (10), 147 (38), 133 (12), 123 (26), 115 (22), 101 (13), 79 (13), 75 (38), 73 (100), 69 (11), 67 (10), 59 (15).

HRMS: calculated for $C_{26}H_{49}INaO_4Si_2$ (M+Na^+): 631.2106. Found: 631.2104.

Ethyl (*R*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)butanoate



53

Formula: $C_{12}H_{26}O_3Si$ **Molecular weight**: 246.42 $g.mol^{-1}$

To a solution of commercial ethyl (*R*)-3-hydroxybutyrate **30** (4.57 g, 34.6 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (86 mL) at rt was added imidazole (4.71 g, 69.1 mmol, 2.0 equiv). The mixture was

stirred at rt for 5 min, cooled to 0 °C and TBSCl (6.25 g, 41.5 mmol, 1.2 equiv) was added. The mixture was stirred for 15 h while slowly allowed to warm to rt. The reaction mixture was quenched with water (60 mL) and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 60 mL). The combined organic phases were washed with brine (60 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 98/2) to afford silyl ether **53** (8.53 g, 34.6 mmol, quant.) as a colorless oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[115]

$[\alpha]_D^{20}$ = -27.5 (*c* 1.02, $CHCl_3$) {$[\alpha]_D^{20}$ lit.115[b] = -28.0 (*c* 1.10, $CHCl_3$)}.

IR (pur): 2930, 2857, 1737, 1376, 1300, 1253, 1181, 1137, 1081, 1033, 1001, 830, 809, 774 cm^{-1}.

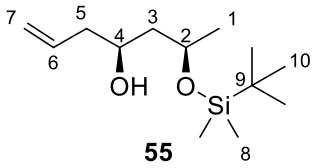
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.22 (m, 1H, H_2), 4.12-3.98 (m, 2H, H_5), 2.40 (dd, $^2J_{systAB}$ = 14.5, ^3J = 7.6 Hz, 1H, H_3), 2.29 (dd, $^2J_{systAB}$ = 14.5, ^3J = 5.3 Hz, 1H, H_3), 1.19 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3H, H_6), 1.13 (d, ^3J = 6.1 Hz, 3H, H_1), 0.80 (s, 9H, H_9), 0.00 (s, 3H, H_7), -0.02 (s, 3H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.6 (s, C_4), 65.8 (d, C_2), 60.2 (t, C_5), 44.9 (t, C_3), 25.7 (q, $3C_9$), 23.9 (q, C_1), 17.9 (s, C_8), 14.2 (q, C_6), -4.6 (q, C_7), -5.1 (q, C_7).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 246 ($M^{+\bullet}$, 1), 190 (5), 189 (40), 161 (31), 159 (11), 147 (10), 119 (84), 115 (14), 103 (35), 75 (100), 73 (37), 59 (13).

HRMS: calculated for $C_{12}H_{26}O_3NaSi$ ($M+Na^+$): 269.1543. Found: 269.1543.

(4*S*,6*R*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hept-1-en-4-ol



55

Formula: $C_{13}H_{28}O_2Si$ **Molecular weight**: 244.45 $g.mol^{-1}$

To a solution of ester **53** (3.71 g, 15 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (100 mL) at -78 °C was added DIBAL-H (15.8 mL, 1 M in toluene, 15.8 mmol, 1.05 equiv) dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for 1 h and the reaction was quenched by the addition of methanol (5 mL). The reaction mixture was poured onto a saturated aqueous solution of Rochelle's salts (150 mL) and diluted

[115] (a) Keck, G. E.; Palani, A.; McHardy, S. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3113–3122. (b) Solladié, G.; Gressot, L.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 357–364.

with Et_2O (100 mL). This mixture was vigorously stirred for 2 h until having two clear phases. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 100 mL). The combined organic phases were washed with brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude aldehyde **54** was transformed into the desired homoallylic alcohol **55** with (*R*,*R*)-**Ti** following the representative procedure for the allyltitanation reaction. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 95/5) to afford homoallylic alcohol **55** (3.19 g, 13.05 mmol, 87%) as a slightly yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -33.0 (*c* 0.95, $CHCl_3$).

IR (pur): 3457, 2980, 2857, 1472, 1463, 1255, 1078, 1002, 971, 910, 835, 807, 774, 732 cm^{-1}.

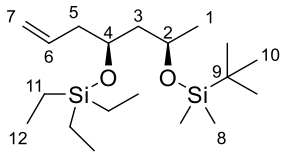
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.83 (ddt, ^3J = 17.2, ^3J = 10.2, ^3J = 7.1 Hz, 1H, H_6), 5.13-5.05 (m, 2H, H_7), 4.07 (m, 1H, H_2), 3.82 (m, 1H, H_4), 3.47 (br d, ^3J = 1.4 Hz, 1H, OH), 2.28-2.15 (m, 2H, H_5), 1.62-1.49 (m, 2H, H_3), 1.18 (d, ^3J = 6.0 Hz, 3H, H_1), 0.89 (s, 9H, H_{10}), 0.11 (s, 3H, H_8), 0.10 (s, 3H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 134.9 (d, C_6), 117.3 (t, C_7), 70.6 (d, C_4), 69.8 (d, C_2), 45.2 (t, C_3), 42.0 (t, C_5), 25.8 (q, $3C_{10}$), 24.5 (q, C_1), 17.9 (s, C_9), -3.9 (q, C_8), -4.8 (q, C_8).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 243 (1), 159 (20), 145 (16), 120 (7), 119 (75), 115 (10), 103 (9), 101 (18), 95 (53), 75 (100), 73 (38), 67 (18), 59 (17).

HRMS: calculated for $C_{13}H_{28}O_2NaSi$ ($M+Na^+$): 267.1751. Found: 267.1753.

(5*R*,7*S*)-7-Allyl-9,9-diethyl-2,2,3,3,5-pentamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane



56

Formula: $C_{19}H_{42}O_2Si_2$ **Molecular weight**: 358.71 $g.mol^{-1}$

To a solution of alcohol **55** (2.46 g, 10.1 mmol, 1.0 equiv) and DMAP (123 mg, 1.01 mmol, 0.1 equiv) in CH_2Cl_2 (25 mL) at 0 °C were added Et_3N (2.80 mL, 20.1 mmol, 2.0 equiv) and triethylsilyl chloride (2.53 mL, 15.1 mmol, 1.5 equiv). The mixture was slowly allowed to warm to rt over 2 h. The reaction mixture was quenched with water (5 mL), acidified with 1M aqueous HCl (pH ~ 4) and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 15 mL). The combined

organic phases were washed with brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 99/1) to afford silyl ether **56** (3.51 g, 9.79 mmol, 97%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = +1.6 (*c* 1.22, $CHCl_3$).

IR (pur): 2954, 2878, 1462, 1374, 1361, 1254, 1051, 1004, 909, 834, 807, 772, 733 cm^{-1}.

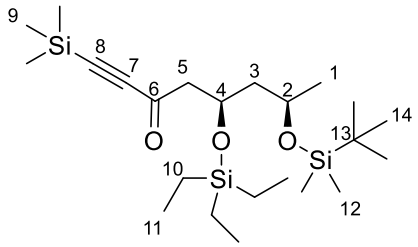
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.83 (m, 1H, H_6), 5.07-5.01 (m, 2H, H_7), 3.89 (m, 1H, H_2), 3.82 (m, 1H, H_4), 2.28 (m, 1H, $1H_5$), 2.17 (m, 1H, $1H_5$), 1.66 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 13.5, ^3J = 7.2, ^3J = 6.2 Hz, 1H, $1H_3$), 1.51 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 13.5, ^3J = 6.8, ^3J = 5.8 Hz, 1H, $1H_3$), 1.13 (d, ^3J = 6.1 Hz, 3H, H_1), 0.96 (t, ^3J = 7.9 Hz, 9H, H_{12}), 0.88 (s, 9H, H_{10}), 0.59 (q, ^3J = 7.9 Hz, 6H, H_{11}), 0.05 (s, 3H, H_8), 0.04 (s, 3H, H_8).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 135.2 (d, C_6), 116.7 (t, C_7), 69.2 (d, C_4), 65.9 (d, C_2), 47.2 (t, C_3), 41.7 (t, C_5), 25.9 (q, $3C_{10}$), 24.0 (q, C_1), 18.0 (s, C_9), 6.9 (q, $3C_{12}$), 5.1 (t, $3C_{11}$), -4.3 (q, C_8), -4.8 (q, C_8).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 343 ($(M-Me)^+$, 1), 287 (33), 259 (10), 233 (47), 190 (11), 189 (58), 162 (12), 161 (70), 160 (16), 159 (100), 147 (15), 143 (11), 133 (22), 119 (17), 115 (44), 105 (14), 103 (52), 102 (15), 101 (26), 99 (17), 95 (92), 88 (19), 87 (32), 75 (41), 73 (71), 67 (20), 59 (38), 57 (13), 55 (14).

HRMS: calculated for $C_{19}H_{42}O_2NaSi_2$ ($M+Na^+$): 381.2616. Found: 381.2615.

(5*R*,7*R*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(triethylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)oct-1-yn-3-one



59

Formula: $C_{23}H_{48}O_3Si_3$ **Molecular weight**: 456.88 $g.mol^{-1}$

To a solution of alkene **56** (4.2 g, 11.6 mmol, 1.0 equiv) in a 3/1 mixture of dioxane/H_2O (80 mL) at rt were successively added 2,6-lutidine (2.7 mL, 23.2 mmol, 2 equiv), OsO_4 (4.4 mL, 2.5 wt% in *tert*-butanol, 0.46 mmol, 4 mol %) and $NaIO_4$ (9.9 g, 46.4 mmol, 4.0 equiv). The

thick mixture was stirred at rt for 3 h and then quenched with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (60 mL) and stirred for 2 h. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (150 mL), the two phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 100 mL). The combined organic phases were washed with brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford crude aldehyde **57**.

To a solution of trimethylsilylacetylene (9.6 mL, 69.6 mmol, 6.0 equiv) in THF (150 mL) at -25 °C was added *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 26.9 mL, 2.5 M in hexane, 67.3 mmol, 5.8 equiv) dropwise. The mixture was stirred at -25 °C for 25 min and cooled to -78 °C. Crude aldehyde **57** in THF (25 mL) was added via cannula, and the mixture was stirred at -78 °C for 30 min, at 0 °C for 40 min and at rt for 1 h. The reaction was quenched by slow addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL), the two phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 50 mL). The combined organic phases were washed with brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a crude mixture of alcohols **58** and **58'** in a 56/44 ratio.

The crude mixture of **58** and **58'** was diluted in CH_2Cl_2 (150 mL) and molecular sieve 4 Å (7.5 g) and PCC (3.74 g, 17.4 mmol, 1.5 equiv) were added. After 1.5 h at rt, Et_2O (500 mL) was added and stirring was continued for 1 h. The mixture was then filtrated through a pad of Celite®, the residue was concentrated under reduced pressure and the crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 99/1) to afford ketone **59** [3.5 g, 7.66 mmol, 66% (3 steps)] as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13.2 (*c* 2.0, $CHCl_3$).

IR (pur): 2955, 2878, 1678, 1462, 1375, 1252, 1134, 1066, 1005, 836, 807, 773, 762, 741, 724 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.42 (m, 1H, H_4), 3.88 (m, 1H, H_2), 2.76 (dd, $^2J_{systAB}$ = 14.8, ^3J = 4.8 Hz, 1H, H_5), 2.68 (dd, $^2J_{systAB}$ = 14.8, ^3J = 7.8 Hz, 1H, H_5), 1.75 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 13.7, ^3J = 7.6, ^3J = 5.3 Hz, 1H, H_3), 1.55 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 13.7, ^3J = 7.6, ^3J = 4.8 Hz, 1H, H_3), 1.16 (d, ^3J = 6.0 Hz, 3H, H_1), 0.95 (t, ^3J = 7.9 Hz, 9H, H_{11}), 0.89 (s, 9H, H_{14}), 0.61 (q, ^3J = 7.9 Hz, 6H, H_{10}), 0.24 (s, 9H, H_9), 0.07 (s, 3H, H_{12}), 0.06 (s, 3H, H_{12}).

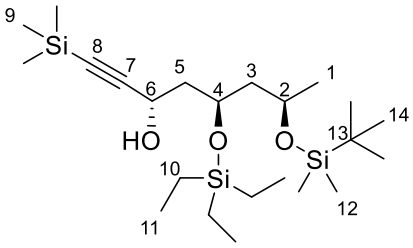
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 186.8 (s, C_6), 103.4 (s, C_7), 98.5 (s, C_8), 67.2 (d, C_4), 66.4 (d, C_2), 53.8 (t, C_5), 48.6 (t, C_3), 26.7 (q, $3C_{14}$), 24.9 (q, C_1), 18.8 (s, C_{13}), 7.7 (q, $3C_{11}$), 5.8 (t, $3C_{10}$), 0.0 (q, $3C_9$), -3.5 (q, C_{12}), -3.8 (q, C_{12}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 323 (1), 267 (19), 225 (17), 224 (16), 223 (68), 207 (35),

193 (23), 179 (12), 177 (53), 159 (60), 151 (11), 149 (27), 148 (10), 147 (64), 133 (18), 117 (12), 115 (17), 105 (22), 103 (16), 97 (12), 83 (12), 75 (77), 73 (100), 59 (12).

HRMS: calculated for $C_{23}H_{48}O_3NaSi_3$ ($M+Na^+$): 479.2804. Found: 479.2804.

(3*S*,5*S*,7*R*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(triethylsilyloxy)-1-(trimethylsilyl)oct-1-yn-3-ol



58

Formula: $C_{23}H_{50}O_3Si_3$ **Molecular weight**: 458.90 g.mol^{-1}

To a solution of ketone **59** (2.42 g, 5.3 mmol, 1 equiv) in freshly distillated *i*Pr-OH (53 mL) at rt was added (*S*,*S*)-**Ru** (0.318 g, 0.53 mmol, 0.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 1 h and then concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 98/2) to afford alcohol **58** (2.1 g, 4.58 mmol, 86%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -33.4 (*c* 1.45, $CHCl_3$).

IR (pur): 3447, 2955, 2879, 2171, 1251, 1109, 1064, 1006, 839, 774, 760, 735 cm^{-1}.

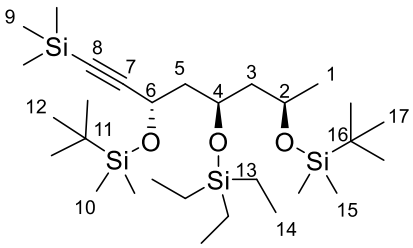
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.62 (m, 1H, H_6), 4.29 (m, 1H, H_4), 3.82 (m, 1H, H_2), 3.70 (br d, ^3J = 4.9 Hz, 1H, OH), 1.98 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 14.3, ^3J = 7.8, ^3J = 3.8 Hz, 1H, H_5), 1.81 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 14.3, ^3J = 7.3, ^3J = 3.4 Hz, 1H, H_5), 1.75 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 13.5, ^3J = 8.8, ^3J = 4.4 Hz, 1H, H_3), 1.60 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 13.6, ^3J = 9.2, ^3J = 3.5 Hz, 1H, H_3), 1.14 (d, ^3J = 6.1 Hz, 3H, H_1), 0.97 (t, ^3J = 7.9 Hz, 9H, H_{11}), 0.88 (s, 9H, H_{14}), 0.65 (q, ^3J = 7.9 Hz, 6H, H_{10}), 0.16 (s, 9H, H_9), 0.05 (s, 3H, H_{12}), 0.05 (s, 3H, H_{12}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 106.8 (s, C_7), 88.9 (s, C_8), 68.6 (d, C_4), 65.6 (d, C_2), 60.7 (d, C_6), 47.2 (t, C_3), 42.0 (t, C_5), 26.0 (q, $3C_{14}$), 24.6 (q, C_1), 18.0 (s, C_{13}), 7.0 (q, $3C_{11}$), 5.1 (t, $3C_{10}$), 0.0 (q, $3C_9$), -4.1 (q, C_{12}), -4.5 (q, C_{12}).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 297 (1), 233 (11), 189 (13), 161 (13), 160 (14), 159 (100), 145 (13), 119 (67), 115 (21), 103 (42), 101 (10), 87 (11), 83 (16), 75 (50), 73 (66), 59 (16).

HRMS: calculated for $C_{23}H_{50}O_3NaSi_3$ ($M+Na^+$): 481.2960. Found: 481.2943.

(5*R*,7*R*,9*S*)-2,2,3,3,5,11,11,12,12-Nonamethyl-7-(triethylsilyloxy)-9-[(trimethylsilyl)ethynyl]-4,10-dioxa-3,11-disilatridecane



60

Formula: $C_{29}H_{64}O_3Si_4$ **Molecular weight**: 573.17 g.mol^{-1}

To a solution of alcohol **58** (1.85 g, 4.03 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (80 mL) at 0 °C were added imidazole (0.768 g, 11.3 mmol, 2.8 equiv) and after 10 min TBSCl (1.22 g, 8.06 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was slowly allowed to warm to rt and stirred for 65 h. The reaction mixture was quenched with water (30 mL) and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 30 mL). The combined organic phases were washed with brine (60 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 99/1) to afford silyl ether **60** (2.13 g, 3.71 mmol, 92%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -16.9 (*c* 0.97, $CHCl_3$).

IR (pur): 2957, 29.0, 2881, 2858, 1472, 1463, 1377, 1362, 1251, 1074, 1006, 909, 838, 776, 736 cm^{-1}.

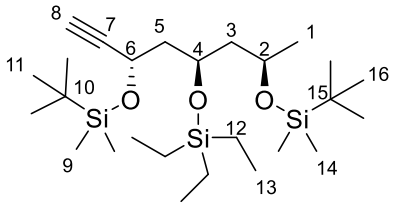
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.45 (t_{app}, ^3J = 6.9 Hz, 1H, H_6), 4.00-3.89 (m, 2H, H_4 and H_2), 1.91-1.79 (m, 2H, H_5), 1.68 (m, 1H, H_3), 1.57 (m, 1H, H_3), 1.13 (d, ^3J = 6.0 Hz, 3H, H_1), 0.96 (t, ^3J = 7.9 Hz, 9H, H_{14}), 0.90 (s, 9H, H_{12} or H_{17}), 0.88 (s, 9H, H_{17} or H_{12}), 0.60 (q, ^3J = 8.0 Hz, 6H, H_{13}), 0.14 (br s, 12H, H_9 and Si-Me), 0.12 (s, 3H, Si-Me), 0.05 (s, 6H, 2 × Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 108.2 (s, C_7), 89.3 (s, C_8), 67.0 (d, C_4), 66.0 (d, C_2), 60.5 (d, C_6), 47.8 (t, C_3), 46.9 (t, C_5), 26.2 (q, $3C_{12}$ and $3C_{17}$), 24.0 (q, C_1), 18.5 (s, C_{11} or C_{16}), 18.3 (s, C_{16} or C_{11}), 7.2 (q, $3C_{14}$), 5.5 (t, $3C_{13}$), 0.0 (q, $3C_9$), -3.9, -4.1, -4.3 (q, $2C_{10}$ and $2C_{15}$).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 573 ($M^{+\bullet}$, 1), 343 (5), 317 (9), 316 (18), 315 (58), 242 (13), 241 (53), 234 (11), 233 (50), 189 (23), 161 (17), 160 (13), 159 (90), 147 (16), 133 (18), 115 (25), 103 (25), 87 (16), 75 (18), 73 (100), 59 (17).

HRMS: calculated for $C_{29}H_{64}O_3NaSi_4$ ($M+Na^+$): 595.3825. Found: 595.3802.

(5*S*,7*R*,9*R*)-5-Ethynyl-2,2,3,3,9,11,11,12,12-nonamethyl-7-(triethylsilyloxy)-4,10-dioxa-3,11-disilatridecane



61

Formula: $C_{26}H_{56}O_3Si_3$ **Molecular weight**: 500.99 g.mol^{-1}

To a solution of silylated alkyne **60** (1.34 g, 2.34 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (48 mL) at rt was added K_2CO_3 (485 mg, 3.51 mmol, 1.5 equiv) and the mixture was stirred for 5 h. The reaction mixture was quenched with water (10 mL) and EtOAc (80 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic phases were washed with brine (80 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 99/1) to afford alkyne **61** (1.08 g, 2.16 mmol, 92%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -24.2 (*c* 1.67, $CHCl_3$).

IR (pur): 2957, 2931, 2879, 2858, 2360, 2340, 1472, 1463, 1376, 1362, 1254, 1111, 1005, 910, 836, 777, 736 cm^{-1}.

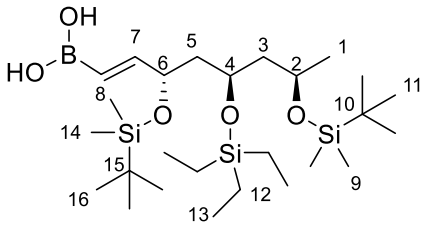
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.49 (t_{app}d, ^3J = 6.7, ^4J = 2.1 Hz, 1H, H_6), 3.98-3.89 (m, 2H, H_4 and H_2), 2.40 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1H, H_8), 1.95-1.80 (m, 2H, H_5), 1.71 (dt_{app}, ^2J = 13.5, ^3J = 6.4 Hz, 1H, H_3), 1.57 (dt_{app}, ^2J = 13.5, ^3J = 6.3 Hz, 1H, H_3), 1.13 (d, ^3J = 6.1 Hz, 3H, H_1), 0.96 (t, ^3J = 7.9 Hz, 9H, H_{13}), 0.90 (s, 9H, H_{11} or H_{16}), 0.88 (s, 9H, H_{16} or H_{11}), 0.60 (q, ^3J = 7.9 Hz, 6H, H_{12}), 0.15 (s, 3H, Si-Me), 0.12 (s, 3H, Si-Me), 0.05 (s, 6H, 2 × Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 86.0 (s, C_7), 72.6 (d, C_8), 66.6 (d, C_4), 65.8 (d, C_2), 59.6 (d, C_6), 47.7 (t, C_3), 46.7 (t, C_5), 25.9 (q, 3C_{11} and 3C_{16}), 23.8 (q, C_1), 18.2 (s, C_{10} or C_{15}), 18.0 (s, C_{15} or C_{10}), 6.9 (q, 3C_{13}), 5.3 (t, 3C_{12}), -4.3, -4.6, -4.7 (q, 4 × Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 501 ($M^{+\bullet}$, 1), 243 (17), 233 (38), 189 (28), 169 (30), 161 (16), 160 (11), 159 (77), 147 (13), 133 (16), 115 (32), 113 (21), 105 (14), 103 (29), 87 (16), 75 (25), 73 (100), 59 (17).

HRMS: calculated for $C_{26}H_{56}O_3NaSi_3$ ($M+Na^+$): 523.3430. Found: 523.3411.

[(3*S*,5*R*,7*R*,*E*)-3,7-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-(triethylsilyloxy)oct-1-en-1-yl] boronic acid



63

Formula: $C_{26}H_{59}BO_5Si_3$ **Molecular weight**: 546.82 g.mol^{-1}

A mixture of alkyne **61** (75 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) and catecholborane **62** (22.4 mg, 19.9 µL, 0.187 mmol, 1.25 equiv) in a sealed tube was heated at 80 °C for 10 h. The reaction mixture was quenched with water (0.75 mL) and stirred for 2 h. The mixture was then diluted with water (5 mL) and Et_2O (10 mL). The organic phase was washed with 1M aqueous NaOH (3 ×10 mL) and the aqueous phases were extracted with Et_2O (2 × 15 mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 90/10) to afford boronic acid **63** (52 mg, 0.0951 mmol, 64%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = +15.1 (*c* 1.56, $CHCl_3$).

IR (pur): 2955, 2929, 2857, 1640, 1473, 1374, 1324, 1254, 1235, 1071, 1003, 834, 809, 774, 740, 663 cm^{-1}.

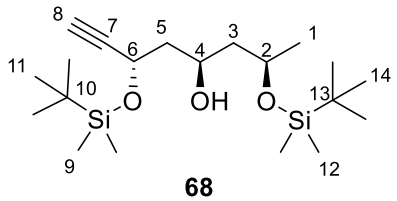
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.90 (dd, ^3J = 17.7, ^3J = 6.2 Hz, 1H, H_7), 5.64 (br d, ^3J = 17.7 Hz, 1H, H_8), 4.33 (q_{app}, ^3J = 6.1 Hz, 1H, H_6), 3.91 (m, 1H, H_2), 3.85 (m, 1H, H_4), 1.85-1.60 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_5$), 1.71 (dt_{app}, ^2J = 13.1, ^3J = 6.6 Hz, 1H, $1H_5$), 1.53 (m, 1H, $1H_3$), 1.12 (d, ^3J = 6.0 Hz, 3H, H_1), 0.96 (t, ^3J = 7.9 Hz, 9H, H_{13}), 0.90 (s, 9H, H_{11} or H_{16}), 0.88 (s, 9H, H_{16} or H_{11}), 0.60 (q, ^3J = 8.0 Hz, 6H, H_{12}), 0.07 (s, 3H, Si-Me), 0.05 (s, 6H, 2 × Si-Me), 0.04 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.5 (d, C_7), 119.9 (C_8), 72.2 (d, C_6), 67.0 (d, C_4), 65.9 (d, C_2), 48.3 (t, C_3), 46.3 (t, C_5), 26.0 (q, $3C_{11}$ or $3C_{16}$), 25.9 (q, $3C_{11}$ or $3C_{16}$), 23.8 (q, C_1), 18.3 (s, C_{10} or C_{15}), 18.1 (s, C_{15} or C_{10}), 7.0 (q, $3C_{13}$), 5.4 (t, $3C_{12}$), -4.1, -4.3, -4.6 (q, 4 × Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 429 (1), 311 (1), 243 (12), 233 (33), 189 (26), 169 (27), 161 (15), 160 (10), 159 (75), 147 (11), 133 (11), 115 (31), 113 (18), 105 (12), 103 (33), 87 (12), 75 (55), 73 (100), 59 (16).

HRMS: calculated for $C_{26}H_{59}BNaO_5Si_3$ ($M+Na^+$): 569.3656. Found: 569.3653.

(5*S*,7*R*,9*R*)-5-Ethynyl-2,2,3,3,9,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-7-ol



68

Formula: $C_{20}H_{42}O_3Si_2$ **Molecular weight**: 386.72 g.mol^{-1}

To a solution of silyl ether **61** (200 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) in EtOH (4 mL) at rt was added PPTS (10 mg, 0.04 mmol, 10 mol %) and the mixture was stirred at rt for 3 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (5 mL), stirred for 1 h and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 15 mL). The combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (20 mL), water (10 mL) and brine (10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford alcohol **68** (140 mg, 0.362 mmol, 91%) as a white solid.

m_p = 71 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = -55.4 (*c* 0.28, $CHCl_3$).

IR (pur): 3293, 2954, 2930, 2858, 2115, 1462, 1377, 1254, 1088, 1005, 942, 836, 776, 661 cm^{-1}.

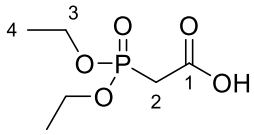
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.66 (m, 1H, H_6), 4.13-4.00 (m, 2H, H_2 and H_4), 3.63 (br s, 1H, OH), 2.38 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, H_8), 1.77 (t_{app}, ^3J = 6.0 Hz, 2H, H_5), 1.62 (dt_{app}, $^2J_{systAB}$ = 14.2, ^3J = 8.9 Hz, 1H, H_3), 1.51 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 14.1, ^3J = 4.3, ^3J = 2.8 Hz, 1H, H_3), 1.18 (d, ^3J = 6.1 Hz, 3H, H_1), 0.91 (s, 9H, H_{11} or H_{14}), 0.89 (s, 9H, H_{14} or H_{11}), 0.16 (s, 3H, Si-Me), 0.14 (s, 3H, Si-Me), 0.10 (s, 6H, 2 × Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 85.5 (s, C_7), 72.2 (d, C_8), 69.3 (d, C_4), 67.0 (d, C_2), 60.0 (d, C_6), 46.2 (t, C_3), 45.7 (t, C_5), 25.9 (q, $3C_{11}$ and $3C_{14}$), 24.3 (q, C_1), 18.2 (s, C_{10} or C_{13}), 17.9 (s, C_{13} or C_{10}), -4.0, -4.7, -4.8, -5.2 (q, 4 × Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 386 ($M^{+\bullet}$, 1), 197 (9), 189 (8), 169 (8), 159 (20), 155 (45), 147 (12), 146 (10), 145 (88), 133 (10), 129 (25), 119 (29), 115 (23), 105 (12), 103 (17), 101 (21), 75 (100), 74 (10), 73 (99), 59 (18).

HRMS: calculated for $C_{20}H_{42}O_3NaSi_2$ ($M+Na^+$): 409.2565. Found: 409.2564.

2-(Diethoxyphosphoryl)acetic acid



38

Formula: $C_6H_{13}O_5P$ **Molecular weight**: 196.14 $g.mol^{-1}$

To an aqueous solution of NaOH (1M, 22.5 mL, 22.5 mmol, 1.01 equiv) was added triethyl phosphonoacetate (4.40 mL, 22.2 mmol, 1.0 equiv) and the mixture was stirred at rt for 4 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was acidified with aqueous HCl (2 M) until pH = 1 and extracted with CH_2Cl_2 (5 × 20 mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to give, without further purification, 2-(diethoxyphosphoryl)acetic acid **38** (4.0 g, 20.4 mmol, 92%) as a colorless oil. Spectroscopic and physical data matched the ones reported in the literature.[116]

IR (pur): 2985, 2933, 1726, 1394, 1215, 1116, 1017, 971, 903, 842, 733, 701 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.4 (br s, 1H, OH), 4.25-4.16 (m, 4H, H_3), 3.01 (d, $^2J_{H\text{-}P}$ = 21.8 Hz, 2H, H_2), 1.35 (td, ^3J = 7.1, $^4J_{H\text{-}P}$ = 0.6 Hz, 6H, H_4).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.9 (s, $^2J_{C\text{-}P}$ = 5.0 Hz, C_1), 63.2 (t, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7.0 Hz, $2C_3$), 34.2 (t, $^1J_{C\text{-}P}$ = 134.8 Hz, C_2), 16.2 (q, $^3J_{C\text{-}P}$ = 7.0 Hz, $2C_4$).

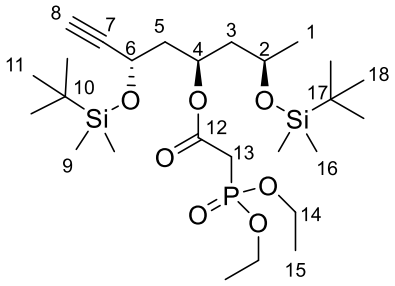
MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 137 (6), 125 (68), 123 (9), 108 (22), 107 (20), 97 (93), 81 (19), 80 (38), 79 (100), 65 (18).

HRMS: calculated for $C_6H_{13}O_5NaP$ ($M+Na^+$): 219.0393. Found: 219.0390.

---

[116] Cooke, Jr., M. P.; Biciunas, K. P. *Synthesis* **1981**, 283–285.

(5*S*,7*R*,9*R*)-5-Ethynyl-2,2,3,3,9,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-7-yl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate



69

Formula: $C_{26}H_{53}O_7PSi_2$ **Molecular weight**: 564.85 g.mol^{-1}

To a solution of alcool **68** (140 mg, 0.362 mmol, 1 equiv), 2-(diethoxyphosphoryl)acetic acid **38** (106 mg, 0.0873 mL, 0.543 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (19.9 mg, 0.163 mmol, 0.45 equiv) in CH_2Cl_2 (18 mL) at rt was added DCC (168 mg, 0.815 mmol, 2.25 equiv) and the mixture was stirred for 24 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 80/20 to 60/40) to afford ester **69** (181 mg, 0.32 mmol, 89%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -17.5 (*c* 1.35, $CHCl_3$).

IR (pur): 3311, 2955, 2930, 2857, 1735, 1463, 1391, 1252, 1100, 1051, 1023, 974, 867, 834, 809, 775, 665 cm^{-1}.

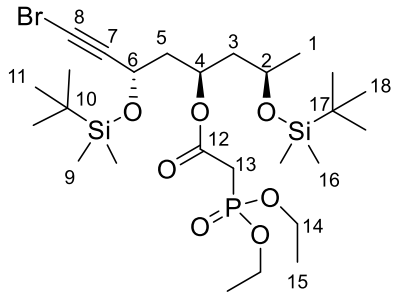
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.14 (m, 1H, H_4), 4.39 (ddd, ^3J = 9.1, ^3J = 3.9, ^4J = 2.1 Hz, 1H, H_6), 4.20-4.11 (m, 4H, H_{14}), 3.87 (m, 1H, H_2), 2.90 (d, $^2J_{H\text{-}P}$ = 21.6 Hz, 2H, H_{13}), 2.38 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1H, H_8), 2.08-1.92 (m, 2H, H_5), 1.86 (ddd, $^2J_{SystAB}$ = 14.0, ^3J = 6.7, ^3J = 5.7 Hz, 1H, H_3), 1.62 (dt_{app}, $^2J_{SystAB}$ = 14.0, ^3J = 6.3 Hz, 1H, H_3), 1.33 (td, ^3J = 7.1, $^4J_{H\text{-}P}$ = 1.2 Hz, 6H, H_{15}), 1.15 (d, ^3J = 6.2 Hz, 3H, H_1), 0.87 (s, 9H, H_{11} or H_{18}), 0.86 (s, 9H, H_{18} or H_{11}), 0.12 (s, 3H, Si-Me), 0.07 (s, 3H, Si-Me), 0.04 (s, 3H, Si-Me), 0.03 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.0 (s, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6.0 Hz, C_{12}), 85.2 (s, C_7), 72.5 (d, C_8), 70.2 (d, C_4), 65.4 (d, C_2), 62.6 (t, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6.0 Hz, $2C_{14}$), 59.1 (d, C_6), 44.3 (t, C_3), 43.8 (t, C_5), 34.5 (t, $^1J_{C\text{-}P}$ = 133.8 Hz, C_{13}), 25.9 (q, $3C_{11}$ or $3C_{18}$), 25.7 (q, $3C_{18}$ or $3C_{11}$), 23.4 (q, C_1), 18.0 (s, C_{10} and C_{17}), 16.3 (q, $^3J_{C\text{-}P}$ = 6.0 Hz, $2C_{15}$), -4.4 (q, Si-Me), -4.5 (q, Si-Me), -4.7 (q, Si-Me), -5.1 (q, Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 565 ($M^{+\bullet}$, 1), 508 (11), 507 (32), 271 (58), 253 (60), 225 (23), 197 (18), 179 (31), 159 (16), 123 (12), 115 (23), 113 (16), 105 (23), 103 (20), 75 (40), 73 (100), 59 (10).

HRMS: calculated for $C_{26}H_{53}O_7NaPSi_2$ ($M+Na^+$): 587.2960. Found: 587.2955.

(5*S*,7*R*,9*R*)-5-(Bromoethynyl)-2,2,3,3,9,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-7-yl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate



70

Formula: $C_{26}H_{52}BrO_7PSi_2$ **Molecular weight**: 643.74 g.mol^{-1}

To a solution of alkyne **69** (264 mg, 467 µmol, 1 equiv), in acetone (2.2 mL) at rt, were successively added NBS (100 mg, 560 µmol, 1.2 equiv), $AgNO_3$ (7.94 mg, 46.7 µmol, 10 mol %) and a drop of water. The mixture was stirred at rt, in the dark for 18 h, concentrated under reduced pressure and the residue was diluted in EtOAc (10 mL) and H_2O (5mL). The two phases were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 mL) and the combined organic phases were washed with brine (15 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 70/30) to afford bromoalkyne **70** (243 mg, 377 µmol, 81%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -19.8 (*c* 0.95, $CHCl_3$).

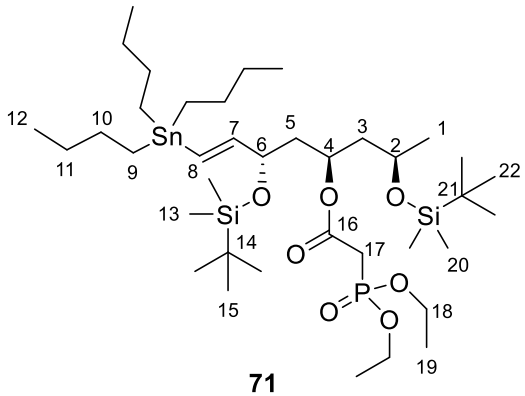
IR (pur): 3364, 2954, 2930, 2856, 1733, 1250, 1098, 1022, 974, 867, 834, 773, 667 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.13 (m, 1H, H_4), 4.43 (dd, ^3J = 9.0, ^3J = 4.0 Hz, 1H, H_6), 4.20-4.12 (m, 4H, H_{14}), 3.87 ($sext_{app}$, ^3J = 6.1 Hz, 1H, H_2), 2.91 (d, $^2J_{H\text{-}P}$ = 21.8 Hz, 2H, H_{13}), 2.07-1.91 (m, 2H, H_5), 1.86 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 14.0, ^3J = 6.7, ^3J = 5.9 Hz, 1H, H_3), 1.62 (dt_{app}, $^2J_{systAB}$ = 14.0, ^3J = 6.3 Hz, 1H, H_3), 1.37-1.32 (m, 6H, H_{15}), 1.15 (d, ^3J = 6.1 Hz, 3H, H_1), 0.88 (s, 9H, H_{11} or H_{18}), 0.87 (s, 9H, H_{18} or H_{11}), 0.12 (s, 3H, Si-Me), 0.07 (s, 3H, Si-Me), 0.05 (s, 3H, Si-Me), 0.04 (s, 3H Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.0 (s, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7.0 Hz, C_{12}), 81.4 (s, C_7), 70.1 (d, C_4), 65.4 (d, C_2), 62.62 (t, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6.3 Hz, $1C_{14}$), 62.64 (t, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6.2 Hz, $1C_{14}$), 60.3 (d, C_6), 44.5 (s, C_8), 44.3 (t, C_3), 43.6 (t, C_5), 34.5 (t, $^1J_{C\text{-}P}$ = 133.8 Hz, C_{13}), 25.9 (q, $3C_{11}$ or $3C_{18}$), 25.8 (q, $3C_{18}$ or $3C_{11}$), 23.4 (q, C_1), 18.1 (s, C_{10} or C_{17}), 18.0 (s, C_{10} or C_{17}), 16.4 (q, $^3J_{C\text{-}P}$ = 2.6 Hz, $1C_{15}$), 16.3 (q, $^3J_{C\text{-}P}$ = 2.7 Hz, $1C_{15}$), -4.3 (q, Si-Me), -4.6 (q, Si-Me), -4.7 (q, Si-Me), -5.1 (q, Si-Me).

HRMS: calculated for $C_{26}H_{52}{}^{79}BrO_7NaPSi_2$ ($M+Na^+$): 665.2065. Found: 665.2061.

(5*R*,7*R*,9*S*)-2,2,3,3,5,11,11,12,12-Nonamethyl-9-[(*E*)-2-(tributylstannyl)vinyl]-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-7-yl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate



71

Formula: $C_{38}H_{81}O_7PSi_2Sn$ **Molecular weight**: 855.91 g.mol^{-1}

To a solution of bromoalkyne **19a** (240 mg, 0.373 mmol, 1 equiv) in THF (13 mL) at rt was added $Pd(PPh_3)_4$ (21.5 mg, 0.0186 mmol, 5 mol %). The mixture was cooled to -78 °C and Bu_3SnH (0.301 mL, 1.12 mmol, 3 equiv) was added. The mixture was stirred at -78 °C for 1 h, allowed to warm to rt and stirred for another hour. The mixture was concentrated under reduced pressure and the crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 85/15) to afford vinylstannane **19** (253 mg, 0.296 mmol, 79%) as a yellow oil.

$[\boldsymbol{\alpha}]_{\mathbf{D}}^{\mathbf{20}}$ = -8.9 (*c* 0.75, $CHCl_3$).

IR (pur): 2956, 2928, 2856, 1737, 1463, 1253, 1053, 1026, 962, 835, 807, 775, 668 cm^{-1}.

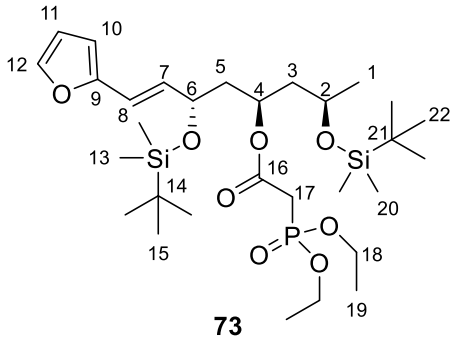
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.05 (dd, ^3J = 19.1, ^4J = 0.8 Hz, 1H, H_8), 5.90 (dd, ^3J = 19.1, ^3J = 6.3 Hz, 1H, H_7), 5.08 (m, 1H, H_4), 4.21-4.12 (m, 4H, H_{18}), 4.09 (m, 1H, H_6), 3.89 (m, 1H, H_2), 2.93 (dd, $^2J_{H\text{-}P}$ = 21.6, ^2J = 2.9 Hz, 2H, H_{17}), 1.87 (m, 1H, H_3), 1.80-1.72 (m, 2H, H_5), 1.64 (m, 1H, H_3), 1.54-1.42 (m, 6H, H_{Bu}), 1.39-1.24 (m, 12H, $6H_{19}$+$6H_{Bu}$), 1.15 (d, ^3J = 6.0 Hz, 3H, H_1), 0.95-0.84 (m, 33H, $9H_{15}$ and $9H_{22}$ and $9H_{12}$ and $6H_{Bu}$), 0.04 (s, 6H, 2 × Si-Me), 0.02 (s, 3H, Si-Me), -0.01 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.0 (s, $^2J_{C\text{-}P}$ = 7.0 Hz, C_{16}), 151.6 (d, C_7), 127.8 (d, C_8), 73.5 (d, C_4), 71.1 (d, C_6), 65.6 (d, C_2), 62.6 (t, $^2J_{C\text{-}P}$ = 5.2 Hz, C_{18}), 62.5 (t, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6.0 Hz, C_{18}), 44.5 (t, C_3), 43.3 (t, C_5), 34.5 (t, $^1J_{C\text{-}P}$ = 133.8 Hz, C_{17}), 29.1 (t, 3C_{11}), 27.3 (t, 3C_{10}), 25.9 (q, 3C_{15} and 3C_{22}), 23.4 (q, C_1), 18.1 (s, C_{14} or C_{21}), 18.0 (s, C_{14} or C_{21}), 16.4 (q, $^3J_{C\text{-}P}$ = 6.2 Hz, 2C_{19}), 13.7 (q, 3C_{12}), 9.4 (t, 3C_9), -4.0 (q, Si-Me), -4.4 (q, Si-Me), -4.7 (q, Si-Me), -4.8 (q, Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 317 (17), 315 (58), 314 (20), 313 (87), 312 (30), 311 (63), 310 (16), 309 (25), 259 (33), 258 (11), 257 (55), 256 (20), 255 (40), 254 (11), 253 (17), 201 (27), 199 (41), 198 (12), 197 (29), 195 (11), 177 (26), 175 (20), 173 (12), 121 (32), 120 (19), 119 (27), 118 (15), 117 (16), 57 (100), 55 (10).

HRMS: calculated for $C_{38}H_{81}NaO_7PSi_2{}^{120}Sn$ ($M+Na^+$): 879.4173. Found: 879.4182.

(5*S*,7*R*,9*R*)-5-[(*E*)-2-(Furan-2-yl)vinyl]-2,2,3,3,9,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-7-yl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate



73

Formula: $C_{30}H_{57}O_8PSi_2$ **Molecular weight**: 632.92 g.mol^{-1}

To a solution of stannane **71** (50 mg, 58.4 µmol, 1.0 equiv) in DMF (500 µL) were added (*E*)-2-bromovinylboronic acid MIDA ester **52** (17.6 mg, 67.2 µmol, 1.15 equiv), $Pd_2(dba)_3$ (2.14 mg, 2.34 µmol, 4 mol %) and tri(2-furyl)phosphine (1.22 mg, 5.26 mmol, 9 mol %). The mixture was heated to 45 °C for 10 h, the reaction was quenched with brine (10 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic phases were washed with brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 70/30) to afford vinyl furane **73** (9 mg, 0.0142 mmol, 24%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33 (br d, ^3J = 1.7 Hz, 1H, H_{12}), 6.35 (dd, ^3J = 3.1, ^3J = 1.9 Hz, 1H, H_{11}), 6.30 (d, ^3J = 16.1 Hz, 1H, H_8), 6.20 (d, ^3J = 3.2 Hz, 1H, H_{10}), 6.07 (dd, ^3J = 15.8, ^3J = 7.1 Hz, 1H, H_7), 5.13 (m, 1H, H_4), 4.30 (m, 1H, H_6), 4.16 (m, 4H, H_{18}), 3.89 (m, 1H, H_2), 2.88 (dd, $^2J_{H\text{-}P}$ = 21.6, ^2J = 8.3 Hz, 2H, H_{17}), 1.93-1.76 (m, 3H, 1H_3 and 2H_5), 1.63 (m, 1H,

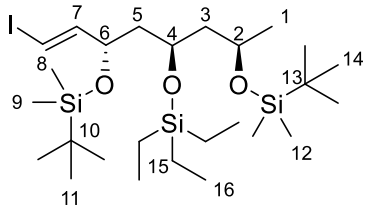
1H$_3$), 1.34 (t, ^3J = 6.9 Hz, 6H, H$_{19}$), 1.16 (d, ^3J = 6.3 Hz, 3H, H$_1$), 0.89 (s, 9H, 9H$_{15}$ or 9H$_{22}$), 0.87 (s, 9H, 9H$_{15}$ or 9H$_{22}$), 0.05 (s, 9H, 3 × Si-Me), 0.01 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165.0 (s, C$_{16}$), 152.4 (s, C$_9$), 141.9 (d, C$_{12}$), 131.7 (d, C$_7$), 118.0 (d, C$_8$), 111.2 (d, C$_{11}$), 107.7 (d, C$_{10}$), 70.9 (d, C$_4$), 70.3 (d, C$_6$), 65.6 (d, C$_2$), 62.6 (t, $^2J_{C\text{-}P}$ = 5.2 Hz, 2C$_{18}$), 44.6 (t, C$_3$), 43.6 (t, C$_5$), 34.4 (t, $^1J_{C\text{-}P}$ = 132.9 Hz, C$_{17}$), 25.91 (q, 3C$_{15}$ or 3C$_{22}$), 25.87 (q, 3C$_{15}$ or 3C$_{22}$), 23.4 (q, C$_1$), 18.1 (s, C$_{14}$ or C$_{21}$), 18.0 (s, C$_{14}$ or C$_{21}$), 16.4 (q, $^3J_{C\text{-}P}$ = 6.2 Hz, 2C$_{19}$), -4.0 (q, Si-Me), -4.4 (q, Si-Me), -4.7 (q, Si-Me), -4.9 (q, Si-Me).

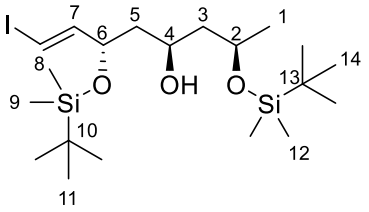
MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 309 (28), 308 (15), 265 (29), 217 (41), 148 (25), 147 (26), 133 (17), 121 (16), 119 (15), 109 (31), 107 (28), 105 (18), 95 (16), 93 (17), 92 (29), 91 (100), 81 (18), 79 (17), 77 (14), 75 (41), 69 (22), 55 (11).

(5*S*,7*R*,9*R*)-5-[(*E*)-2-Iodovinyl]-2,2,3,3,9,11,11,12,12-nonamethyl-7-(triethylsilyloxy)-4,10-dioxa-3,11-disilatridecane

(5*S*,7*R*,9*R*)-5-[(*E*)-2-iodovinyl]-2,2,3,3,9,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-7-ol



74



75

Formula (74): $C_{26}H_{57}IO_3Si_3$ **Molecular weight (74)**: 628.90 g.mol^{-1}

Formula (75): $C_{20}H_{43}IO_3Si_2$ **Molecular weight (75)**: 514.64 g.mol^{-1}

To a suspension of bis(cyclopentadienyl)zirconium(IV) dichloride, Cp_2ZrCl_2, (379 mg, 1.30 mmol, 5.0 equiv) in dry THF (9 mL) at 0 °C was added DIBAL-H dropwise (1.30 mL, 1 M in hexanes, 1.30 mmol, 5.0 equiv). After 30 min at 0 °C, a solution of alkyne **61** (130 mg, 0.259 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (5 mL) was added *via* cannula at 0 °C and the mixture was stirred at rt for 2 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and a solution of iodine (395 mg, 1.56 mmol, 6.0 equiv) in dry THF (10 mL) was added *via* cannula. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min and quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 10 mL). The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution HCl (5 wt%, 20 mL)

and brine (20 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 98/2 to 95/5) to afford vinyl iodide **74** (108 mg, 0.172 mmol, 66%) as a colorless oil and the mono-desilylated compound **75** (33 mg, 0.0641 mmol, 25%) as a colorless oil.

Data for **74**:

$[\alpha]_D^{20}$ = -20.6 (*c* 1.02, $CHCl_3$).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.53 (dd, ^3J = 14.4, ^3J = 7.3 Hz, 1H, H_7), 6.21 (dd, ^3J = 14.5, ^4J = 0.9 Hz, 1H, H_8), 4.19 (m, 1H, H_6), 3.89 (m, 1H, H_2), 3.83 (m, 1H, H_4), 1.81-1.67 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_5$), 1.61-1.44 (m, 2H, $1H_3$ and $1H_5$), 1.06 (d, ^3J = 6.0 Hz, 3H, H_1), 0.96 (t, ^3J = 7.9 Hz, 9H, H_{16}), 0.88 (2s, 18H, H_{11} and H_{14}), 0.59 (q, ^3J = 7.9 Hz, 6H, H_{15}), 0.05 (s, 3H, Si-Me), 0.04 (s, 6H, 2 × Si-Me), 0.03 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149.7 (d, C_7), 76.4 (d, C_8), 73.0 (d, C_6), 66.7 (d, C_4), 65.8 (d, C_2), 48.1 (t, C_3 or C_5), 46.0 (t, C_5 or C_3), 25.9 (q, $3C_{11}$ and $3C_{14}$), 23.9 (q, C_1), 18.2 (s, C_{10} or C_{13}), 18.1 (s, C_{13} or C_{10}), 7.1 (q, $3C_{16}$), 5.4 (t, $3C_{15}$), -4.2 (q, Si-Me), -4.3 (q, Si-Me), -4.6 (q, 2 × Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 441 (1), 371 (15), 297 (47), 233 (37), 189 (23), 161 (15), 160 (11), 159 (85), 133 (10), 115 (30), 103 (28), 87 (11), 75 (28), 73 (100), 59 (12).

Data for **75**:

$[\alpha]_D^{20}$ = -26.2 (*c* 2.24, $CHCl_3$).

IR (pur): 3528, 2929, 2857, 1472, 1463, 1375, 1362, 1254, 1146, 1086, 1004, 962, 943, 834, 808, 774, 678 cm^{-1}.

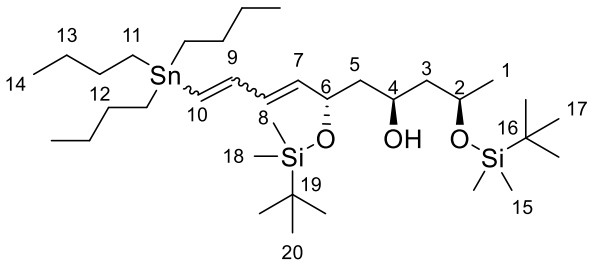
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.55 (dd, ^3J = 14.4, ^3J = 6.1 Hz, 1H, H_7), 6.25 (dd, ^3J = 14.4, ^4J = 1.1 Hz, 1H, H_8), 4.42 (m, 1H, H_6), 4.07 (m, 1H, H_2), 3.96 (m, 1H, H_4), 3.70 (br s, 1H, OH), 1.68-1.42 (m, 4H, H_3 and H_5), 1.18 (d, ^3J = 6.0 Hz, 3H, H_1), 0.91 (br s, 18H, H_{11} and H_{14}), 0.11 (2s, 2 × 3H, 2 × Si-Me), 0.10 (s, 3H, Si-Me), 0.05 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149.3 (d, C_7), 75.8 (d, C_8), 72.3 (d, C_6), 69.7 (d, C_2), 67.1 (d, C_4), 46.4 (t, C_3 or C_5), 45.0 (t, C_5 or C_3), 25.9 (q, $3C_{11}$ and $3C_{14}$), 24.5 (q, C_1), 18.2 (s, C_{10} or C_{13}), 17.9 (s, C_{13} or C_{10}), -3.9 (q, Si-Me), -4.5 (q, Si-Me), -4.8 (q, Si-Me), -5.1 (q, Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 457 ((M-*t*Bu)$^+$, 1), 283 (8), 257 (8), 159 (30), 146 (11), 145 (100), 115 (10), 101 (15), 75 (56), 73 (41).

HRMS: calculated for $C_{20}H_{43}NaO_3ISi_2$ (M+Na^+): 537.1688. Found: 537.1682.

(5*R*,7*R*,9*S*)-2,2,3,3,5,11,11,12,12-Nonamethyl-9-[4-(tributylstannyl)buta-1,3-dien-1-yl]-7-(triethylsilyloxy)-4,10-dioxa-3,11-disilatridecane



78

Formula: $C_{34}H_{72}O_3Si_2Sn$ **Molecular weight**: 704.83 g.mol^{-1}

To a solution of vinyl iodide **75** (27 mg, 52.5 µmol, 1 equiv) in a degased 1:1 mixture of DMF and THF (2 mL) at rt was added $PdCl_2(MeCN)_2$ (2.7 mg, 10.5 µmol, 20 mol %), trans-1,2-bis(tributylstannyl)ethane **36** (159 mg, 0.14 mL, 262 µmol, 5 equiv) and DIPEA (10.2 mg, 0.013 mL, 78.7 µmol, 1.5 equiv) and the mixture was stirred at rt for 24 h. The reaction mixture was quenched with 10 % aqueous NH_4OH (5 mL), stirred for 15 min and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 15 mL). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 98/2) to afford diénylstannane **78** (13 mg, 18.5 µmol, 35%) as a mixture of geometric stereoisomers (~50/50) as a yellow oil.

IR (pur): 3528, 2956, 2928, 2856, 1463, 1376, 1254, 1146, 1073, 1002, 961, 906, 835, 775, 735, 664 cm^{-1}.

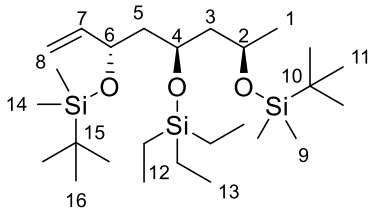
^{1}H NMR[117] (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.52-6.26 (m, 1H, H_9), 6.22-6.05 (m, 1H, H_8), 5.73-5.58 (m, 1H, H_7), 5.20-5.02 (m, 1H, H_{10}), 4.54-4.36 (m, 1H, H_6), 4.11-3.92 (m, 2H, H_2 and H_4), 3.73 (br s, 1H, OH), 1.70-1.23 (m, 22H, H_3 and H_5 and 18H_{Bu}), 1.16 (d, ^3J = 5.9 Hz, 3H, H_1), 0.93-0.82 (m, 27H, H_{14} and H_{17} and H_{20}), 0.12-0.03 (m, 12H, 4 × Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 159 (4), 145 (18), 101 (13), 79 (10), 75 (100), 73 (15).

HRMS: calculated for $C_{34}H_{72}NaO_3Si_2{}^{120}Sn$ ($M+Na^+$): 727.3934. Found: 727.3933.

[117] Due to the complexity of the mixture it was not possible to assign each signal to a specific diastereomer. The ^{1}H NMR spectra is then described globally.

(5*R*,7*R*,9*S*)-2,2,3,3,5,11,11,12,12-Nonamethyl-7-(triethylsilyloxy)-9-vinyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecane



81

Formula: $C_{26}H_{58}O_3Si_3$ **Molecular weight**: 503.00 g.mol^{-1}

To a solution of alkyne **61** (47 mg, 93.8 µmol, 1 equiv) in MeOH (1 mL) at rt was added Lindlar catalyst (10 mg, 4.69 µmol, 5 mol %). The mixture was stirred at rt under H_2 atmosphere for 12 h and filtered through a pad of Celite® (rinsed with Et_2O) and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 99/1) to afford to afford alkene **81** (32 mg, 63.6 µmol, 68%).

$[\alpha]_D^{20}$ = +7.0 (*c* 0.76, $CHCl_3$).

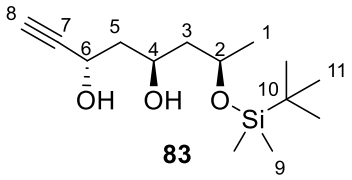
IR (pur): 2953, 2929, 2856, 1472, 1361, 1253, 1093, 1046, 1004, 911, 834, 774, 733, 696 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.78 (ddd, ^3J = 17.3, ^3J = 10.2, ^3J = 7.1 Hz, 1H, H_7), 5.12 (br d, ^3J = 17.1 Hz, 1H, H_8), 5.03 (br d, ^3J = 10.3 Hz, 1H, H_8), 4.16 (q_{app}, ^3J = 4.16 Hz, 1H, H_6), 3.94 (m, 1H, H_2), 3.76 (m, 1H, H_4), 1.76 (m, 1H, H_5), 1.70 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 13.3, ^3J = 7.8, ^3J = 5.4 Hz, 1H, H_3), 1.61 (m, 1H, H_5), 1.53 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 13.4, ^3J = 7.6, ^3J = 5.0 Hz, 1H, H_3), 1.12 (d, ^3J = 6.0 Hz, 3H, H_1), 0.96 (t, ^3J = 7.9 Hz, 9H, H_{13}), 0.89 (s, 9H, H_{11} or H_{16}), 0.88 (s, 9H, H_{11} or H_{16}), 0.59 (q, ^3J = 7.9 Hz, 6H, H_{12}), 0.06 (s, 9H, 3 × Si-Me), 0.03 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 141.9 (d, C_7), 114.2 (t, C_8), 71.8 (d, C_6), 67.1 (d, C_4), 65.9 (d, C_2), 47.9 (t, C_3), 46.8 (t, C_5), 25.9 (q, $3C_{11}$ and $3C_{16}$), 23.5 (t, C_1), 18.2 (s, C_{10} or C_{15}), 18.1 (s, C_{10} or C_{15}), 7.0 (q, $3C_{13}$), 5.3 (t, $3C_{12}$), -4.1 (q, Si-Me), -4.4 (q, Si-Me), -4.57 (q, Si-Me), -4.61 (q, Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 313 (1), 245 (19), 233 (31), 189 (25), 171 (60), 161 (14), 160 (11), 159 (75), 147 (10), 133 (10), 115 (39), 103 (28), 87 (12), 75 (39), 73 (100), 59 (15).

(3*S*,5*S*,7*R*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)oct-1-yne-3,5-diol



83

Formula: $C_{14}H_{28}O_3Si$ **Molecular weight**: 272.46 g.mol^{-1}

To a solution of silylated alkyne **58** (755 mg, 1.65 mmol, 1 equiv) in MeOH (11 mL) at rt was added K_2CO_3 (1.36 g, 9.89 mmol, 6 equiv). The mixture was stirred at rt for 16 h diluted with Et_2O (20 mL) and filtered through a pad of Celite® (rinsed with Et_2O). The mixture was washed with (3 × 25 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 85/15) to afford alkene **81** (410 mg, 1.50 mmol, 91%).

$[\alpha]_D^{20}$ = -56.0 (*c* 1.05, $CHCl_3$).

IR (pur): 3311, 2954, 2930, 2858, 1463, 1377, 1255, 1141, 1097, 1004, 973, 895, 833, 775, 733, 656, 628 cm^{-1}.

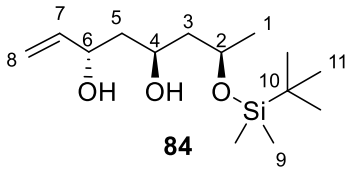
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.64 (ddd, ^3J = 6.0, ^3J = 3.5, ^4J = 2.4 Hz, 1H, H_6), 4.37 (tt_{app}, ^3J = 9.5, ^3J = 2.5 Hz, 1H, H_4), 4.13 (dqd, ^3J = 9.6, ^3J = 6.2, ^3J = 3.5 Hz, 1H, H_2), 3.83 (br s, 2H, 2 × OH), 2.46 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1H, H_8), 1.89 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 14.3, ^3J = 9.5, ^3J = 3.5 Hz, 1H, H_5), 1.75 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 14.3, ^3J = 6.1, ^3J = 2.9 Hz, 1H, H_5), 1.67 (dt_{app}, $^2J_{systAB}$ = 14.4, ^3J = 9.7 Hz, 1H, H_3), 1.54 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 14.4, ^3J = 3.5, ^3J = 2.1 Hz, 1H, H_3), 1.19 (d, ^3J = 6.0 Hz, 3H, H_1), 0.90 (s, 9H, H_{11}), 0.13 (s, 3H, Si-Me), 0.12 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 84.7 (s, C_7), 72.6 (d, C_8), 70.4 (d, C_2), 69.8 (d, C_4), 60.8 (d, C_6), 45.3 (t, C_3), 42.4 (t, C_5), 25.8 (q, $3C_{11}$), 24.7 (q, C_1), 17.9 (s, C_{10}), -3.8 (q, Si-Me), -4.8 (q, Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 239 ((M-H_2O-Me)$^+$, 1), 215 ((M-*t*-Bu)$^+$, 2), 197 ((M-H_2O-*t*-Bu)$^+$, 2), 145 (48), 143 (11), 119 (52), 115 (13), 101 (18), 75 (100), 73 (30), 59 (11).

HRMS: calculated for $C_{14}H_{28}NaO_3Si$ (M+Na$^+$): 295.1700. Found: 295.1689.

(3*S*,5*S*,7*R*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)oct-1-ene-3,5-diol



84

Formula: $C_{14}H_{30}O_3Si$ **Molecular weight**: 274.48 g.mol^{-1}

To a solution of alkyne **83** (410 mg, 1.51 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (7 mL) at rt was added quinolone (7 µL, 5 µmol, 3.3 mol %) and Lindlar catalyst (7 mg, 3.29 µmol, 0.2 mol %). The mixture was stirred at rt under H_2 atmosphere for 12 h, filtered through a pad of Celite® (rinsed with Et_2O) and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 80/20) to afford alkene **84** (374 mg, 1.36 mmol, 91%).

$[\alpha]_D^{20}$ = -43.0 (*c* 1.04, $CHCl_3$).

IR (pur): 3356, 2930, 2857, 1463, 1377, 1254, 1089, 990, 921, 833, 807, 774, 662 cm^{-1}.

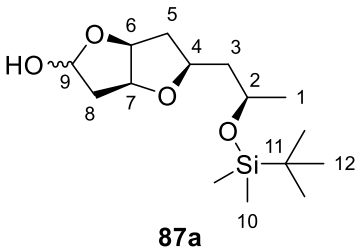
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.90 (ddd, ^3J = 17.2, ^3J = 10.4, ^3J = 5.5 Hz, 1H, H_7), 5.28 (dt_{app}, ^3J = 17.3, J = 1.6 Hz, 1H, H_8), 5.10 (dt_{app}, ^3J = 10.5, J = 1.5 Hz, 1H, H_8), 4.43 (br s, 1H, H_6), 4.17-4.05 (m, 2H, H_2 and H_4), 3.97 (br s, 1H, OH), 3.34 (br s, 1H, OH), 1.77-1.56 (m, 3H, $1H_3$ and $2H_5$), 1.53 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 14.3, ^3J = 3.5, ^3J = 2.0 Hz, 1H, $1H_3$), 1.18 (d, ^3J = 6.1 Hz, 3H, H_1), 0.89 (s, 9H, H_{11}), 0.12 (s, 3H, Si-Me), 0.11 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 141.0 (d, C_7), 114.0 (t, C_8), 70.3 (d, C_2 or C_4 or C_6), 70.3 (d, C_2 or C_4 or C_6), 69.5 (d, C_2 or C_4 or C_6), 45.4 (t, C_3), 42.6 (t, C_5), 25.8 (q, $3C_{11}$), 24.6 (q, C_1), 17.9 (s, C_{10}), -3.8 (q, Si-Me), -4.8 (q, Si-Me).

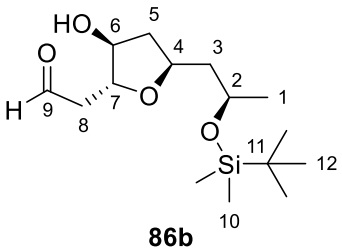
MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 199 (1), 159 (8), 146 (12), 145 (100), 119 (25), 115 (12), 101 (35), 75 (83), 73 (27), 59 (13), 57 (16), 55 (12).

(3a*S*,5*S*,6a*S*)-5-[(*R*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propyl]hexahydrofuro[3,2-b]furan-2-ol (87a)

2-{(2*R*,3*S*,5*S*)-5-[(*R*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl]-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl}acetaldehyde (86b)



87a



86b

Formula: $C_{15}H_{30}O_4Si$ **Molecular weight**: 302.49 g.mol^{-1}

To a solution of alkene **84** (25 mg, 91.1 µmol, 1 equiv) in toluene (1 mL) at rt was added acroleine (15.3 mg, 0.273 mmol, 3 equiv) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (2.9 mg, 4.55 µmol, 5 mol %). The mixture was stirred at rt for 24 h and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 90/10 to 80/20) to afford hemiacetal **87a** (11 mg, 36.4 µmol, 40%) as a 2/1 mixture of diastereomers and aldehyde **86b** (9 mg, 29.8 µmol, 33%).

Data for **87a**:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (major diastereomer): δ 5.37 (dd, ^3J = 11.5, ^3J = 5.1 Hz, 1H, H_9), 4.66 (m, 1H, H_6), 4.40 (t_{app}, ^3J = 4.2 Hz, 1H, H_7), 4.12 (m, 1H, H_2), 3.98 (m, 1H, H_4), 3.78 (d, ^3J = 11.7 Hz, 1H, OH), 2.47 ($quint_{app}$, ^3J = 7.0 Hz, 1H, H_5), 2.06 (dt_{app}, $^2J_{systAB}$ = 14.2, ^3J = 7.0 Hz, 1H, H_8), 1.96 (m, 1H, H_8), 1.88 (m, 1H, H_5), 1.78-1.40 (m, 2H, H_3), 1.16 (d, ^3J = 6.3 Hz, 3H, H_1), 0.87 (s, 9H, H_{12}), 0.05 (s, 3H, H_{10}), 0.04 (s, 3H, H_{10}).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (minor diastereomer): δ 5.69 (m, 1H, H_9), 4.81 (ddd, ^3J = 6.7, ^3J = 4.3, ^3J = 2.4 Hz, 1H, H_6), 4.50 (m, 1H, H_7), 4.12 (m, 1H, H_2), 3.84 (m, 1H, H_4), 2.64 (br s, 1H, OH), 2.35-2.25 (m, 4H, H_5 and H_8) 1.78-1.40 (m, 2H, H_3), 1.17 (m, 3H, H_1), 0.90 (s, 9H, H_{12}), 0.12 (s, 3H, H_{10}), 0.11 (s, 3H, H_{10}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) (major diastereomer): δ 100.2 (d, C_9), 84.8 (d, C_6), 83.1 (d, C_7), 78.6 (d, C_4), 66.2 (d, C_2), 45.9 (t, C_3), 41.8 (t, C_5), 40.3 (t, C_8), 25.9 (q, $3C_{12}$), 23.8 (q, C_1), 18.1 (s, C_{11}), -4.3 (q, $1C_{10}$), -4.8 (q, $1C_{10}$).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 245 ((M-*t*-Bu)$^+$, 1), 159 (19), 145 (16), 135 (18), 119 (63), 117 (14), 115 (13), 103 (12), 101 (18), 81 (19), 75 (100), 73 (43), 59 (16), 55 (11).

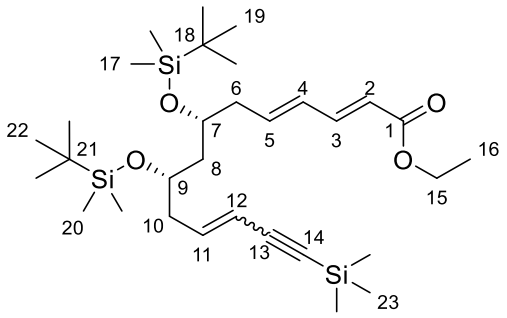
Data for **86b**:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.80 (br s, 1H, H_9), 4.19-4.06 (m, 3H, H_4 and H_6 and H_7), 3.91 ($sext_{app}$, ^3J = 6.2 Hz, 1H, H_2), 2.90 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 17.7, ^3J = 5.8, ^3J = 1.8 Hz, 1H, $1H_8$), 2.65 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 17.7, ^3J = 7.2, ^3J = 0.9 Hz, 1H, $1H_8$), 2.40 (dt_{app}, $^2J_{SystAB}$ = 12.9, ^3J = 6.7 Hz, 1H, $1H_5$), 1.92 ($quint_{app}$, J = 6.8 Hz, 1H, $1H_3$), 1.68 (m, 1H, $1H_5$), 1.59 (m, 1H, $1H_3$), 1.15 (d, ^3J = 6.2 Hz, 3H, H_1), 0.87 (s, 9H, H_{12}), 0.05 (s, 3H, Si-Me), 0.03 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 201.9 (d, C_9), 79.0 (d, C_4 or C_6 or C_7), 76.8 (d, C_4 or C_6 or C_7), 75.2 (d, C_4 or C_6 or C_7), 66.1 (d, C_2), 47.9 (t, C_8), 45.8 (t, C_3), 40.4 (t, C_5), 25.9 (q, $3C_{12}$), 23.7 (q, C_1), 18.1 (s, C_{11}), -4.3 (q, Si-Me), -4.8 (q, Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance): 237 (1), 235 (10), 233 (11), 205 (32), 203 (29), 167 (13), 162 (19), 161 (19) 160 (18), 159 (18), 115 (18), 80 (13), 73 (100), 59 (11), 53 (12).

Ethyl (2*E*,4*E*,7*R*,9*S*)-7,9-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-14-(trimethylsilyl)tetradeca-2,4,11-trien-13-ynoate



89

Formula: $C_{31}H_{58}O_4Si_3$ **Molecular weight**: 579.06 g.mol^{-1}

To a suspension of (3-trimethylsilyl-2-propynyl)triphenylphosphonium bromide **88** (115 mg, 0.254 mmol, 1.5 equiv) in THF (2.5 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (0.101 mL, 2.5 M in hexanes, 0.254 mmol, 1.5 equiv) dropwise. After 1 h at -78°C, aldehyde **50** (82 mg, 0.169 mmol, 1.0 equiv) was added *via* cannula. The mixture was stirred at -78 °C for 1 h, allowed to warm to rt and stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched with water (5 mL), the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 99/1) to afford silylated enyne **89** (60 mg, 0.104 mmol, 61%) as a 77/23 mixture of 11*E*/11*Z* stereoisomers, as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = +2.80 (*c* 0.83, $CHCl_3$).

IR (pur): 2956, 2931, 2898, 2858, 2362, 2340, 1717, 1645, 1618, 1472, 1367, 1252, 1136, 1086, 1003, 838, 775 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) [major (*E*,*E*,*E*)-isomer]: δ 7.25 (dd, ^3J = 15.3, ^3J = 10.2 Hz, 1H, H_3), 6.22-6.04 (m, 3H, H_4 and H_5 and H_{11}), 5.80 (d, ^3J = 15.5 Hz, 1H, H_2), 5.50 (d, ^3J = 16.1 Hz, 1H, H_{12}), 4.19 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_{15}), 3.92-3.76 (m, 2H, H_7 and H_9), 2.48-2.15 (m, 4H, H_6 and H_{10}), 1.68-1.49 (m, 2H, H_8), 1.29 (t, 3H, ^3J = 7.1 Hz, H_{16}), 0.88 (s, 9H, H_{19} or H_{22}), 0.87 (s, 9H, H_{19} or H_{22}), 0.17 (s, 9H, H_{23}), 0.06-0.02 (m, 12H, 4 × Si-Me).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) [minor (*E*,*E*,*Z*)-isomer]: δ 7.25 (dd, ^3J = 15.3, ^3J = 10.2 Hz, 1H, H_3), 6.22-6.04 (m, 2H, H_4 and H_5), 5.98, (ddd, ^3J = 10.9, ^3J = 8.3, ^3J = 6.5 Hz, 1H, H_{11}), 5.79 (d, ^3J = 15.4 Hz, 1H, H_2), 5.57 (d, ^3J = 11.0 Hz, 1H, H_{12}), 4.19 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_{15}), 3.92-3.76 (m, 2H, H_7 and H_9), 2.58 (ddd, $^2J_{SystAB}$ = 14.0, ^3J = 8.8, ^3J = 4.8 Hz, 1H, $1H_{10}$), 2.48-2.15 (m, 3H, H_6 and $1H_{10}$), 1.68-1.49 (m, 2H, H_8), 1.29 (t, 3H, ^3J = 7.1 Hz, H_{16}), 0.88 (s, 9H, H_{19} or H_{22}), 0.87 (s, 9H, H_{19} or H_{22}), 0.19 (s, 9H, H_{23}), 0.07 (s, 3H, Si-Me), 0.06-0.02 (m, 9H, 3 × Si-Me).

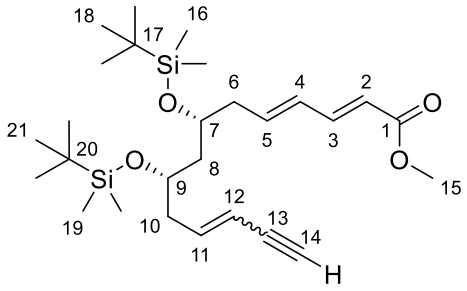
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) [major (*E*,*E*,*E*)-isomer]: δ 167.3 (s, C_1), 144.6 (d, C_3), 141.8 (d, C_5), 140.2 (d, C_{11}), 130.8 (d, C_4), 119.9 (d, C_2), 112.2 (d, C_{12}), 103.9 (s, C_{13}), 93.2 (s, C_{14}), 68.8 (d, C_7 or C_9), 68.7 (d, C_7 or C_9), 60.3 (t, C_{15}), 44.6 (t, C_8), 41.1 (t, C_6 or C_{10}), 40.9 (t, C_6 or C_{10}), 25.9 (q, $3C_{19}$ and $3C_{22}$), 18.09 (s, C_{16} or C_{19}), 18.06 (s, C_{16} or C_{19}), 14.4 (q, C_{14}), 0.0 (q, $3C_{23}$), -4.25 (q, Si-Me), -4.30 (q, Si-Me), -4.4 (q, Si-Me), -4.5 (q, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) [minor (*E*,*E*,*Z*)-isomer]: δ 167.3 (s, C_1), 144.8 (d, C_3), 141.8 (d, C_5), 140.5 (d, C_{11}), 130.7 (d, C_4), 119.7 (d, C_2), 111.2 (d, C_{12}), 102.2 (s, C_{13}), 93.2 (s, C_{14}), 68.8 (d, C_7 or C_9), 68.6 (d, C_7 or C_9), 60.3 (t, C_{15}), 44.2 (t, C_8), 41.1 (t, C_6 or C_{10}), 40.9 (t, C_6 or C_{10}), 25.9 (q, $3C_{19}$ and $3C_{22}$), 18.09 (s, C_{16} or C_{19}), 18.06 (s, C_{16} or C_{19}), 14.4 (q, C_{14}), 0.0 (q, $3C_{23}$), -4.2 to -4.6 (4q, 4 × Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance) [major (*E*,*E*,*E*) isomer]: 522 ($(M\text{-}t\text{-}Bu)^+$), 1), 283 (28), 281 (15), 147 (24), 133 (12), 123 (22), 75 (20), 73 (100), 59 (11).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance) [minor (*E*,*E*,*Z*)-isomer]: 357 (1), 283 (25), 147 (31), 133 (17), 123 (18), 75 (21), 73 (100), 59 (10).

Methyl (2*E*,4*E*,7*R*,9*S*)-7,9-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)tetradeca-2,4,11-trien-13-ynoate



90

Formula: $C_{27}H_{48}O_4Si_2$ **Molecular weight**: 492.85 g.mol^{-1}

To a solution of silylated enyne **89** (100 mg, 0.173 mmol, 1 equiv) in MeOH (1.5 mL) at rt was added K_2CO_3 (143 mg, 1.04 mmol, 6 equiv) and the mixture was stirred for 14 h at rt. The reaction mixture was diluted with Et_2O (5 mL) and filtered through a pad of Celite®. The organic phase was washed with brine (3 × 10 mL) and the combined aqueous phases were extracted with Et_2O (2 × 20 mL). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc 98/2) to afford enyne **90** (68 mg, 0.138 mmol, 80%) as a 77/23 mixture of 11*E*/11*Z* diastereomers, as a slightly yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -1.7 (*c* 1.05, $CHCl_3$).

IR (pur): 3314, 2952, 2929, 2857, 1720, 1645, 1618, 1472, 1435, 1362, 1253, 1138, 1082, 1001, 834, 773 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) [major (*E*,*E*,*E*)-isomer]: δ 7.26 (dd, ^3J = 15.4, ^3J = 10.3 Hz, 1H, H_3), 6.25-6.02 (m, 3H, H_4 and H_5 and H_{11}), 5.81 (d, ^3J = 15.4 Hz, 1H, H_2), 5.56 (br d, ^3J = 16.0, Hz, 1H, H_{12}), 3.94-3.77 (m, 2H, H_7 and H_9), 3.74 (s, 3H, H_{15}), 2.80 (d, 1H, H_{14}), 2.49-2.15 (m, 4H, H_6 and H_{10}), 1.63 (m, 1H, 1H_8), 1.53 (m, 1H, 1H_8), 0.88 (s, 9H, H_{19} or H_{22}), 0.87 (s, 9H, H_{19} or H_{22}), 0.06-0.02 (m, 12H, 4 × Si-Me).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) [minor (*E*,*E*,*Z*)-isomer]: δ 7.26 (dd, ^3J = 15.4, ^3J = 10.3 Hz, 1H, H_3), 6.25-6.02 (m, 3H, H_4 and H_5 and H_{11}), 5.79 (d, ^3J = 15.4 Hz, 1H, H_2), 5.54 (br d, ^3J = 11.0 Hz, 1H, H_{12}), 3.94-3.77 (m, 2H, H_7 and H_9), 3.74 (s, 3H, H_{15}), 3.07 (d, 1H, H_{14}), 2.58 (br ddd, $^2J_{SystAB}$ = 14.2, ^3J = 8.7, ^3J = 5.0 Hz, 1H, 1H_{10}), 2.49-2.15 (m, 3H, H_6 and 1H_{10}), 1.63 (m, 1H, 1H_8), 1.53 (m, 1H, 1H_8), 0.88 (s, 9H, H_{19} or H_{22}), 0.87 (s, 9H, H_{19} or H_{22}), 0.06 (s, 3H, Si-Me), 0.06-0.09 (m, 9H, 3 × Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) [major (*E*,*E*,*E*)-isomer]: δ 167.6 (s, C_1), 144.8 (d, C_3), 142.5 (d, C_5), 140.3 (d, C_{11}), 130.8 (d, C_4), 119.4 (d, C_2), 111.1 (d, C_{12}), 82.2 (d, C_{14}), 76.1 (s, C_{13}), 68.7 (d, C_7 or C_9), 68.6 (d, C_7 or C_9), 51.5 (q, C_{15}), 44.2 (t, C_8), 40.9 (t, C_6 or C_{10}), 40.8 (t, C_6 or C_{10}), 25.8 (q, 3C_{19} and 3C_{22}), 18.0 (s, C_{16} and C_{19}), -4.3 (q, Si-Me), -4.4 (q, Si-Me), -4.50 (q, Si-Me), -4.54 (q, Si-Me).

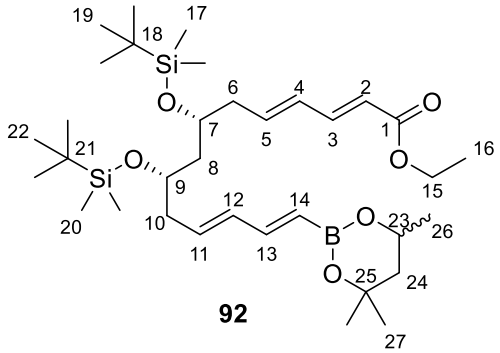
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) [minor (*E*,*E*,*Z*)-isomer]: δ 167.7 (s, C_1), 144.9 (d, C_3), 141.5 (d, C_5), 140.5 (d, C_{11}), 130.6 (d, C_4), 119.2 (d, C_2), 110.2 (d, C_{12}), 81.6 (s, C_{13}), 80.6 (d, C_{14}), 68.7 (d, C_7 or C_9), 68.6 (d, C_7 or C_9), 51.5 (q, C_{15}), 44.3 (t, C_8), 40.9 (t, C_6), 37.7 (t, C_{10}), 25.8 (q, 3C_{19} and 3C_{22}), 18.0 (s, C_{16} and C_{19}), -4.3 to -4.6 (4q, 4 × Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance) [major (*E*,*E*,*E*)-isomer]: 435 ((M-*t*-Bu)$^+$), 2), 269 (16), 209 (42), 147 (30), 133 (11), 123 (30), 115 (13), 91 (14), 89 (12), 75 (45), 73 (100), 59 (19), 57 (15).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance) [minor (*E*,*E*,*Z*)-isomer]: 270 (2), 269 (11), 209 (41), 147 (28), 133 (10), 123 (26), 115 (11), 91 (14), 89 (12), 79 (10), 75 (52), 73 (100), 59 (20), 57 (18).

HRMS: calculated for $C_{27}H_{48}NaO_4Si_2$ (M+Na$^+$): 515.2983. Found: 515.2990.

Ethyl (2*E*,4*E*,7*R*,9*S*,11*E*,13*E*)-7,9-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-14-(4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)tetradeca-2,4,11,13-tetraenoate



92

Formula: $C_{34}H_{63}BO_6Si_2$ **Molecular weight**: 634.85 g.mol^{-1}

To a solution of vinyl iodide **51** (18 mg, 29.6 µmol, 1.0 equiv) in acetonitrile (150 µL) was added silver acetate (6.4 mg, 38.4 µmol, 1.3 equiv), tri-(*o*-tolyl)phosphine (0.9 mg, 3.0 µmol, 10 mol %) and palladium acetate (0.4 mg, 1.5 µmol, 5 mol %). The mixture was degased using freeze-pump-thaw method (2 cycles), vinylboronic acid 2-methyl-2,4-pentanediol ester **14** (52 µL, 0.296 mmol, 10 equiv) was added, the mixture was degased twice more and heated to 50 °C for 15 h. The mixture was diluted with Et_2O (10 mL), filtered through a pad of Celite® and the filtrate was washed with aqueous 5 %wt HCl (2 × 5 mL), water (10 mL) and brine (10 mL),

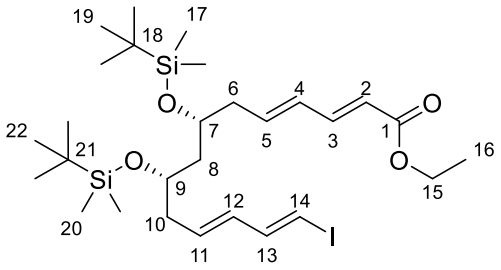
dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 99/1 to 98/2) to afford boronate **92** (7 mg, 11.0 µmol, 37%) as an oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = +20.3 (*c* 0.31, $CHCl_3$).[118]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24 (dd, ^3J = 15.3, ^3J = 10.0 Hz, 1H, H_3), 6.87 (dd, ^3J = 17.4, ^3J = 10.4 Hz, 1H, H_{13}), 6.21-6.05 (m, 3H, H_4 and H_5 and H_{12}), 5.82 (m, 1H, H_{11}), 5.79 (d, ^3J = 15.6 Hz, 1H, H_2), 5.37 (d, ^3J = 17.3, Hz, 1H, H_{14}), 4.21 (m, 1H, H_{23}), 4.20 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2H, H_{15}), 3.85 (m, 1H, H_7 or H_9), 3.78 (m, 1H, H_7 or H_9), 2.50-2.15 (m, 4H, H_6 and H_{10}), 1.78 (dd, $^2J_{systAB}$ = 14.0, ^3J = 2.9 Hz, 1H, $1H_{24}$), 1.69-1.45 (m, 3H, H_8 and $1H_{24}$), 1.32-1.24 (m, 12H, H_{16} and H_{26} and H_{27}), 0.87 (s, 9H, H_{19} or H_{22}), 0.87 (s, 9H, H_{19} or H_{22}), 0.06-0.01 (m, 12H, 4 × Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.3 (s, C_1), 146.9 (d, C_{13}), 144.7 (d, C_3), 140.5 (d, C_5), 135.2 (d, C_{12}), 133.1 (d, C_{11}), 130.6 (d, C_4), 119.7 (d, C_2), 70.7 (s, C_{25}), 69.1 (d, C_7 or C_9), 68.8 (d, C_7 or C_9), 64.7 (d, C_{23}), 60.2 (t, C_{15}), 46.0 (t, C_{24}), 44.6 (t, C_8), 40.8 (t, C_6 or C_{10}), 40.7 (t, C_6 or C_{10}), 31.3 (q, $1C_{27}$), 28.1 (q, $1C_{27}$), 25.9 (q, $3C_{19}$ or $3C_{22}$), 25.8 (q, $3C_{19}$ or $3C_{22}$), 23.2 (q, C_{26}), 18.0 (s, C_{18} and C_{21}), 14.3 (q, C_{16}), -4.2 (q, Si-Me), -4.3 (q, Si-Me), -4.4 (q, Si-Me), -4.5 (q, Si-Me).

Ethyl (2*E*,4*E*,7*R*,9*S*,11*E*,13*E*)-7,9-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-14-iodotetradeca-2,4,11,13-tetraenoate



91

Formula: $C_{28}H_{51}IO_4Si_2$ **Molecular weight**: 634.79 g.mol^{-1}

To a solution of vinyl boronate **92** (8 mg, 12.6 µmol, 1.0 equiv) in THF (100 µL) at -78 °C was added sodium methoxide (38 µL, 0.5 M in MeOH, 18.9 µmol, 1.5 equiv) and the mixture was stirred at -78 °C for 30 min. A solution of iodine monochloride (13 µL, 1.0 M in CH_2Cl_2, 13.0

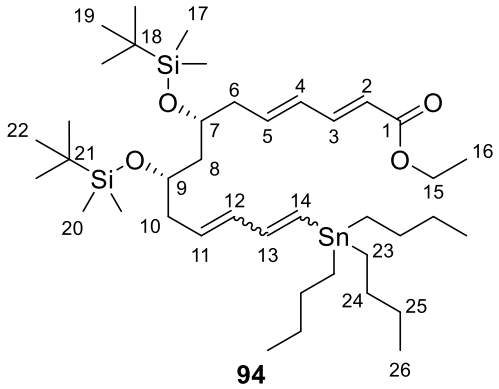
[118] The α_D was measured for the 50/50 mixture of diastereomers on the C_{23} carbon.

µmol, 1.03 equiv) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for another hour at -78 °C and was then warmed to rt and diluted with Et_2O (5 mL). The organic phase was washed with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_5$ (5 mL), an aqueous solution of NaOH 1M (3 × 5 mL), water (5 mL), brine (5 mL) and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford iododiene **91 (**5 mg, 7.9 µmol, 63%) as a colorless oil and was used in the coupling step without further purification.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (dd, ^3J = 15.4, ^3J = 10.2 Hz, 1H, H_3), 6.98 (dd, ^3J = 14.5, ^3J = 10.6 Hz, 1H, H_{13}), 6.19 (d, ^3J = 14.4 Hz, 1H, H_{14}), 6.18-6.04 (m, 2H, H_4 and H_5), 5.97 (d, 1H, H_{12}), 5.80 (br d, ^3J = 15.2 Hz, 1H, H_2), 5.68 (m, 1H, H_{11}), 4.21 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2H, H_{15}), 3.84 (m, 1H, H_7 or H_9), 3.79 (m, 1H, H_7 or H_9), 2.51-1.97 (m, 4H, H_6 and H_{10}), 1.69-1.50 (m, 2H, H_8), 1.30 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3H, H_{16}), 0.88 (s, 18H, H_{19} or H_{22}), 0.07 to -0.01 (m, 12H, 4 × Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.3 (s, C_1), 145.2 (d, C_{13}), 144.6 (d, C_3), 140.2 (d, C_5), 132.6 (d, C_{12}), 131.8 (d, C_{11}), 130.8 (d, C_4), 119.8 (d, C_2), 77.2 (d, C_{14}), 68.8 (d, C_7 or C_9), 68.7 (d, C_7 or C_9), 60.3 (t, C_{15}), 44.5 (t, C_8), 40.8 (t, C_6 or C_{10}), 40.4 (t, C_6 or C_{10}), 25.8 (q, $3C_{19}$ and $3C_{22}$), 18.0 (s, C_{18} and C_{21}), 14.3 (q, C_{16}), -4.27 (q, Si-Me), -4.31 (q, Si-Me), -4.48 (q, Si-Me), -4.50 (q, Si-Me).

Ethyl (2*E*,4*E*,7*R*,9*S*)-7,9-bis(tert-butyldimethylsilyloxy)-14-(tributylstannyl)tetradeca-2,4,11,13-tetraenoate



94

Formula: $C_{40}H_{78}O_4Si_2Sn$ **Molecular weight**: 797.94 g.mol^{-1}

To a solution of iodide **51** (40 mg, 65.7 µmol, 1 equiv) in a degased 1:1 mixture of DMF and THF (2.5 mL) at rt was added $PdCl_2(MeCN)_2$ (3.4 mg, 13.1 µmol, 20 mol %), trans-1,2-bis(tributylstannyl)ethane **36** (176 µL, 328 µmol, 5 equiv) and DIPEA (16 µL, 98.6 µmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred at rt for 24 h, quenched with 10 % aqueous NH_4OH (6 mL),

stirred for 15 min and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 15 mL). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 100/0 to 98/2) to afford stannane **94** (21 mg, 26.3 μmol, 40%) as a mixture of geometric stereoisomers.

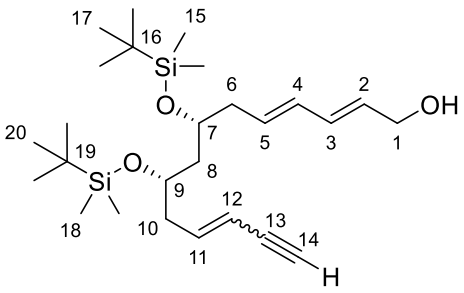
IR (pur): 2956, 2929, 2856, 1717, 1644, 1463, 1463, 1366, 1255, 1136, 1080, 1002, 836, 807, 775 cm^{-1}.

^{1}H NMR[119] (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25, 7.24 (2 dd, ^3J = 15.6, ^3J = 10.2 Hz, 1H, H_3), 6.35-5.98 (m, 3H, 3 × CH=), 5.94 (m, 1H, CH=), 5.79 (d, ^3J = 15.6 Hz, 1H, H_2), 5.65 (m, 1H, CH=), 5.13-4.96 (m, 1H, H_{14}), 4.20 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2H, H_{15}), 3.86 (m, 1H, H_7 or H_9), 3.79 (m, 1H, H_7 or H_9), 2.49-2.15 (m, 4H, H_6 and H_{10}), 1.70-1.41 (m, 8H, $2H_8$ and $6H_{Bu}$), 1.36-1.21 (m, 12H, $3H_{16}$ and $6H_{Bu}$), 0.91-0.85 (m, 33H, $15H_{19}$ and $9H_{22}$, and $9H_{Bu}$), 0.07-0.01 (m, 12H, 4 × Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) (major diastereomer): δ 167.3 (s, C_1), 144.7 (d, C_3), 140.6 (d, CH=), 137.1 (d, CH=), 133.5 (d, CH=), 130.8 (d, CH=), 130.6 (d, CH=), 119.7 (d, C_2), 115.4 (d, C_{14}), 69.2 (d, C_7 or C_9), 68.8 (d, C_7 or C_9), 60.2 (t, C_{15}), 44.6 (t, C_8), 40.8 (t, C_6 or C_{10}), 40.6 (t, C_6 or C_{10}), 29.7 (t, $3C_{24}$ or $3C_{25}$), 29.1 (t, $3C_{24}$ or $3C_{25}$), 25.9 (q, $3C_{19}$ and $3C_{22}$), 18.1 (s, C_{18} or C_{21}), 18.0 (s, C_{18} or C_{21}), 14.3 (q, C_{16}), 13.7 (q, $3C_{26}$), 9.4 (t, $3C_{23}$), -4.26 (q, Si-Me), -4.34 (q, Si-Me), -4.4 (q, Si-Me), -4.5 (q, Si-Me).

HRMS: calculated for $C_{40}H_{78}NaO_4Si_2{}^{120}Sn$ ($M+Na^+$): 821.4353. Found: 821.4345.

(2*E*,4*E*,7*R*,9*S*)-7,9-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)tetradeca-2,4,11-trien-13-yn-1-ol



96

Formula: $C_{26}H_{48}O_3Si_2$ **Molecular weight**: 464.84 $g.mol^{-1}$

[119] Due to the complexity of the mixture it was not possible to assign each signal to a specific diastereomer. The ^{1}H NMR spectra is then described globally.

To a solution of ester **90** (68 mg, 0.138 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL) at -78 °C was added DIBAL-H (0.414 mL, 1 M in CH_2Cl_2, 0.414 mmol, 3.0 equiv) dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for 1 h, quenched by the slow addition of methanol (500 µL) and poured on a saturated aqueous solution of Rochelle salt (10 mL). The mixture was vigorously stirred until both phases were limpid (*ca*. 3 h). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) to afford alcohol **96** (51 mg, 0.11 mmol, 80%) as a colorless oil as a 78/22 mixture of 11*E*/11*Z* diastereomers.

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.2 (*c* 0.89, $CHCl_3$).

IR (pur): 3314, 2953, 2929, 2857, 1472, 1463, 1362, 1254, 1082, 988, 833, 773, 664, 636, 604 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (major 11*E*-isomer): δ 6.26-6.16 (m, 2H, H_3 and H_{11}), 6.04 (dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.6 Hz, 1H, H_4), 5.74 (dt, ^3J = 15.1, ^3J = 6.0 Hz, 1H, H_2), 5.66 (m, 1H, H_5), 5.45 (br d, ^3J = 16.2 Hz, 1H, H_{12}), 4.16 (d, ^3J = 5.8 Hz, 2H, H_1), 3.82 (m, 1H, H_7 or H_9), 3.76 (m, 1H, H_7 or H_9), 2.79 (d, ^4J = 2.2 Hz, 1H, H_{14}), 2.37-2.13 (m, 4H, H_6 and H_{10}), 1.66-1.51 (m, 3H, H_8 and OH), 0.87 (s, 18H, H_{17} and H_{22}), 0.06-0.02 (m, 12H, 4 × Si-Me).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (minor 11*Z*-isomer): δ 6.26-6.16 (m, 1H, H_3), 6.12-5.99 (m, 2H, H_4 and H_{11}), 5.79-5.61 (m, 2H, H_2 and H_5), 5.53 (br d, ^3J = 10.9 Hz, 1H, H_{12}), 4.19 (d, ^3J = 5.8 Hz, 2H, H_1), 3.90 (m, 1H, H_7 or H_9), 3.82 (m, 1H, H_7 or H_9), 3.07 (d, ^4J = 2.2 Hz, 1H, H_{14}), 2.54 (m, 1H, H_{10}), 2.45 (m, 1H, H_{10}), 2.37-2.13 (m, 2H, H_6), 1.66-1.51 (m, 3H, H_8 and OH), 0.87 (s, 18H, H_{17} and H_{20}), 0.06-0.02 (m, 12H, 4 × Si-Me).

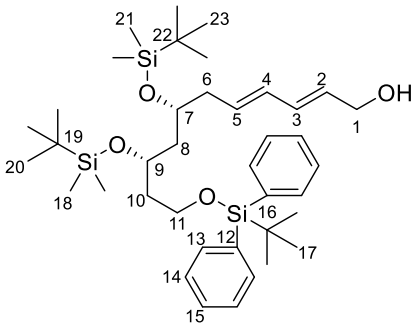
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) (major 11*E* isomer): δ 142.9 (d, C_{11}), 132.0 (d, CH=), 131.7 (d, CH=), 131.0 (d, CH=), 130.1 (d, CH=), 110.9 (d, C_{12}), 82.4 (d, C_{14}), 76.0 (s, C_{13}), 69.2 (d, C_7 or C_9), 68.7 (d, C_7 or C_9), 63.46 (t, C_1), 44.4 (t, C_8), 40.8 (t, C_6 or C_{10}), 40.7 (t, C_6 or C_{10}), 25.9 (q, $3C_{17}$ and $3C_{20}$), 18.0 (s, C_{16} and C_{19}), -4.2 (q, Si-Me), -4.4 (q, Si-Me), -4.5 (q, 2 × Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) (minor 11*Z* isomer): δ 141.8 (d, C_{11}), 131.8 (d, CH=), 131.7 (d, CH=), 131.2 (d, CH=), 129.9 (d, CH=), 109.9 (d, C_{12}), 82.4 (d, C_{14}), 76.0 (s, C_{13}), 69.2 (d, C_7 or C_9), 68.7 (d, C_7 or C_9), 63.46 (t, C_1), 44.3 (t, C_8), 40.8 (t, C_6 or C_{10}), 40.7 (t, C_6 or C_{10}), 25.9 (q, $3C_{17}$ and $3C_{20}$), 18.0 (s, C_{16} and C_{19}), -4.2 (q, Si-Me), -4.4 (q, Si-Me), -4.5 (q, 2 × Si-Me).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance) (major 11*E* isomer): 367 (1), 283 (1), 249 (6), 209 (25), 147 (11), 115 (10), 75 (100), 73 (54), 59 (19), 57 (15).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (abundance) (minor 11*Z* isomer): 249 (3), 209 (20), 75 (100), 73 (41).

(2*E*,4*E*,7*R*,9*S*)-7,9-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-11-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)undeca-2,4-dien-1-ol



101

Formula: $C_{39}H_{66}O_4Si_3$ **Molecular weight**: 683.21 g.mol^{-1}

To a solution of ester **48** (1.32 g, 1.82 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) at -78 °C was added DIBAL-H (5.46 mL, 1 M in toluene, 5.46 mmol, 3 equiv) dropwise. After 1 h at -78 °C the reaction mixture was poured on a saturated aqueous solution of Rochelle salts (30 mL) and stirred for 3 h until observing two clear phases. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 30 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 90/10) to afford alcohol **101** (1.19 g, 1.74 mmol, 96%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -8.1 (*c* 1.19, $CHCl_3$).

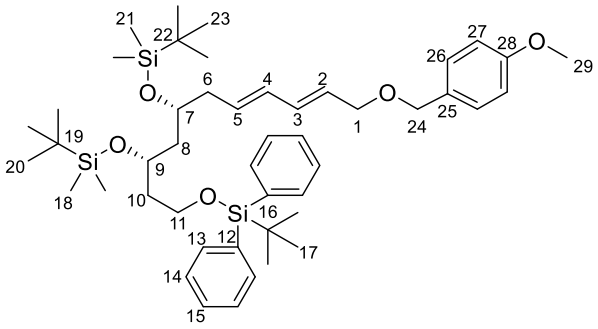
IR (pur): 3342, 2954, 2929, 2887, 2857, 1472, 1462, 1428, 1388, 1361, 1253, 1083, 988, 834, 773, 701 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.64 (m, 4H, H_{ar}), 7.45-7.35 (m, 6H, H_{ar}), 6.20 (dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.3 Hz, 1H, H_3), 6.04 (dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.4 Hz, 1H, H_4), 5.75-5.64 (m, 2H, H_2, H_5), 4.16 (d, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 3.92 (quint$_{app}$, ^3J = 6.2 Hz, 1H, H_9), 3.82 (quint$_{app}$, ^3J = 5.9 Hz, 1H, H_7), 3.77-3.62 (m, 2H, H_{11}), 2.31 (m, 1H, 1H_6), 2.17 (m, 1H, 1H_6), 1.74 (m, 2H, H_{10}), 1.60 (t$_{app}$, ^3J = 6.5 Hz, 2H, H_8), 1.05 (s, 9H, H_{17}), 0.88 (s, 9H, H_{20} or H_{23}), 0.84 (s, 9H, H_{20} or H_{23}), 0.04 (s, 3H, Si-Me), 0.03 (s el., 2 × 3H, Si-Me), -0.01 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 135.6 (d, $4CH_{ar}$), 133.9 (s, $2Cq_{ar}$), 131.8 (d, C_3 or C_4 or C_5), 131.7 (d, C_3 or C_4 or C_5), 131.5 (d, C_3 or C_4 or C_5), 129.9 (d, C_2), 129.6 (d, $2CH_{ar}$), 127.6 (d, $4CH_{ar}$), 69.2 (d, C_7), 66.9 (d, C_9), 63.6 (t, C_1), 60.9 (t, C_{11}), 45.0 (t, C_8), 40.5 (t, C_6 or C_{10}), 40.3 (t, C_6 or C_{10}), 26.9 (q, $3C_{17}$), 25.9 (q, $3C_{20}$ + $3C_{23}$), 19.2 (s, C_{16}), 18.04 (s, C_{19} or C_{22}), 18.00 (s, C_{19} or C_{22}), -4.3 (q, Si-Me), -4.40 (q, Si-Me), -4.44 (q, 2 × Si-Me).

HRMS: calculated for $C_{39}H_{66}O_4NaSi_3$ ($M+Na^+$): 705.4161. Found: 705.4161.

(5*R*,7*S*)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-[(2*E*,4*E*)-6-(4-methoxybenzyloxy)hexa-2,4-dien-1-yl]-2,2,3,3,12,12-hexamethyl-11,11-diphenyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecane



102

Formula: $C_{47}H_{74}O_5Si_3$ **Molecular weight**: 803.36 g.mol^{-1}

To a solution of 4-methoxybenzyltrichloroacetimidate (2.62 g, 9.26 mmol, 1.67 equiv) in hexane (46 mL) was added alcohol **101** (3.79 g, 5.55 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (23 mL) *via* cannula. The mixture was cooled to 0 °C and (−)-CSA (128 mg, 554 µmol, 10 mol %) was added. After 5 min at 0 °C, the mixture was allowed to warm to rt and stirred for 18 h. The white suspension was diluted with CH_2Cl_2 (50 mL) and filtered through a pad of Celite®. The filtrate was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (50 mL), water (50 mL) and brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 98/2) to afford PMB ether **102** (3.99 g, 4.97 mmol, 90%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -7.25 (*c* 0.95, $CHCl_3$).

IR (pur): 2953, 2929, 2856, 1613, 1513, 1463, 1427, 1361, 1247, 1106, 1083, 1037, 990, 834, 773, 701 cm^{-1}.

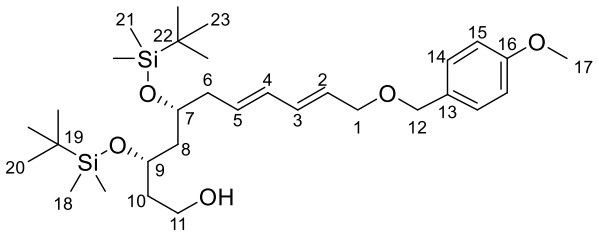
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68-7.63 (m, 4H, H_{ar}), 7.44-7.34 (m, 6H, H_{ar}), 7.27 (m, 2H, H_{26}), 6.88 (m, 2H, H_{27}), 6.20 (dd, ^3J = 15.0, ^3J = 10.4 Hz, 1H, H_3), 6.04 (dd, ^3J = 15.0, ^3J = 10.4 Hz, 1H, H_4), 5.71-5.62 (m, 2H, H_2, H_5), 4.44 (s, 2H, H_{24}), 4.01 (br d, ^3J = 6.5 Hz, 2H, H_1), 3.91

(quint$_{app}$, ^3J = 6.1 Hz, 1H, H_9), 3.81 (s, 3H, H_{29}), 3.80 (m, 1H, H_7), 3.75-3.64 (m, 2H, H_{11}), 2.30 (m, 1H, 1H_6), 2.15 (m, 1H, 1H_6), 1.73 (m, 2H, H_{10}), 1.59 (t_{app}d, ^3J = 6.5, ^2J = 2.5 Hz, 2H, H_8), 1.04 (s, 9H, H_{17}), 0.87 (s, 9H, H_{20} or H_{23}), 0.83 (s, 9H, H_{20} or H_{23}), 0.03 (s, 3H, Si-Me), 0.02 (br s, 2 × 3H, Si-Me), -0.02 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.2 (s, C_{28}), 135.6 (d, 4CH_{ar}), 133.9 (s, 2Cq_{ar}), 133.2 (d, C_3), 131.9 (d, C_4), 131.3 (d, C_5), 130.5 (s, C_{25}), 129.6 (d, 2CH_{ar}), 129.4 (d, 2C_{26}), 127.64 (d, 4CH_{ar}), 127.55 (d, C_2), 113.8 (d, 2C_{27}), 71.6 (t, C_{24}), 70.2 (t, C_1), 69.3 (d, C_7), 66.9 (d, C_9), 60.9 (t, C_{11}), 55.3 (q, C_{29}), 45.0 (t, C_8), 40.6 (t, C_6 or C_{10}), 40.3 (t, C_6 or C_{10}), 26.9 (q, 3C_{17}), 25.91 (q, 3C_{20} or 3C_{23}), 25.89 (q, 3C_{20} or 3C_{23}), 19.2 (s, C_{16}), 18.1 (s, C_{19} or C_{22}), 18.0 (s, C_{19} or C_{22}), -4.3 (q, Si-Me), -4.38 (q, Si-Me), -4.43 (q, Si-Me), -4.5 (q, Si-Me).

HRMS: calculated for $C_{47}H_{74}O_5NaSi_3$ ($M+Na^+$): 825.4736. Found: 825.4741.

(3*S*,5*R*,7*E*,9*E*)-3,5-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-11-(4-methoxybenzyloxy)undeca-7,9-dien-1-ol



103

Formula: $C_{31}H_{56}O_5Si_2$ **Molecular weight**: 564.95 g.mol^{-1}

To a solution of silyl ether **102** (795 mg, 0.99 mmol, 1 equiv) in MeOH (15 mL) was added NH_4F (549 mg, 14.8 mmol, 15 equiv) and the mixture was refluxed for 1.5 h. The reaction mixture was allowed to cool to rt, quenched by the addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (30 mL) and the mixture was extracted with Et_2O (2 × 30 mL) and EtOAc (2 × 30 mL). The combined organic phases were washed with brine (60 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford alcohol **103** (363 mg, 0.643 mmol, 65%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -27.1 (*c* 0.99, $CHCl_3$).

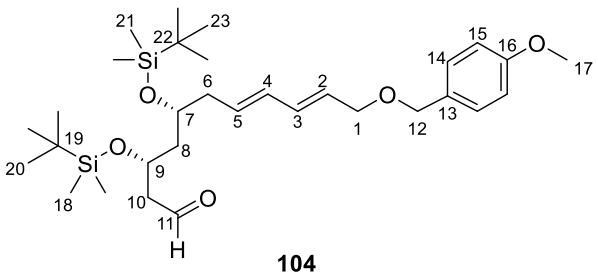
IR (pur): 3428, 2952, 2929, 2856, 1613, 1513, 1463, 1361, 1248, 1036, 990, 834, 773 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (m, 2H, H_{14}), 6.89 (m, 2H, H_{15}), 6.23 (dd, ^3J = 15.3, ^3J = 10.4 Hz, 1H, H_3), 6.08 (dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.4 Hz, 1H, H_4), 5.75-5.61 (m, 2H, H_2, H_5), 4.45 (s, 2H, H_{12}), 4.08 (m, 1H, H_9), 4.03 (br d, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 3.82 (m, 1H, $1H_{11}$), 3.81 (s, 3H, H_{17}), 3.77-3.67 (m, 2H, H_7, $1H_{11}$), 2.60 (br s, 1H, OH), 2.41-2.18 (m, 2H, H_6), 1.88 (m, 1H, $1H_{10}$), 1.75-1.58 (m, 3H, H_8, $1H_{10}$), 0.90 (s, 9H, H_{20} or H_{23}), 0.89 (s, 9H, H_{20} or H_{23}), 0.10 (s, 3H, Si-Me), 0.09 (s, 3H, Si-Me), 0.06 (s, 3H, Si-Me), 0.05 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.2 (s, C_{16}), 132.9 (d, C_3), 132.2 (d, C_4), 130.4 (d, C_5), 129.4 (d, $2C_{14}$), 128.6 (s, C_{13}), 127.9 (d, C_2), 113.8 (d, $2C_{15}$), 71.6 (t, C_{12}), 70.2 (t, C_1), 69.29 (d, C_7 or C_9), 69.28 (d, C_7 or C_9), 60.2 (t, C_{11}), 55.3 (q, C_{17}), 43.9 (t, C_8), 41.2 (t, C_6), 37.4 (t, C_{10}), 25.9 (q, $3C_{20}$ + $3C_{23}$), 18.0 (s, C_{19} or C_{22}), 17.9 (s, C_{19} or C_{22}), -4.1 (q, Si-Me), -4.4 (q, Si-Me), -4.6 (q, Si-Me), -4.7 (q, Si-Me).

HRMS: calculated for $C_{31}H_{56}O_5NaSi_2$ ($M+Na^+$): 587.3559. Found: 587.3555.

(3*R*,5*R*,7*E*,9*E*)-3,5-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-11-(4-methoxybenzyloxy)undeca-7,9-dienal



104

Formula: $C_{31}H_{54}O_5Si_2$ **Molecular weight**: 562.94 g.mol^{-1}

To a solution of alcohol **103** (830 mg, 1.47 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (29 mL) at 0 °C were added $NaHCO_3$ (308 mg, 3.67 mmol, 2.5 equiv) and Dess-Martin periodinane (1.25 g, 2.94 mmol, 2 equiv). After 10 min the mixture was allowed to warm to rt and stirred for 2 h. The mixture was diluted withe hexanes (60 mL), filtered through a pad of Celite® (the cake was washed with hexanes 3 x 20 mL) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford aldehyde **104** (614 mg, 1.09 mmol, 74%) as a slightly yellow oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13.1 (*c* 0.95, $CHCl_3$).

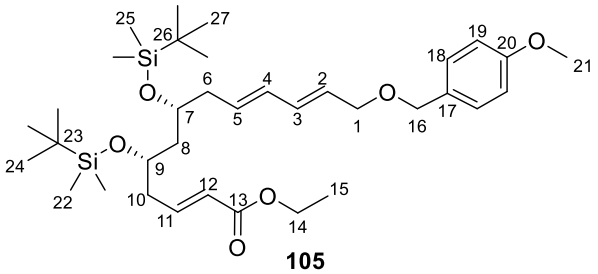
IR (pur): 2953, 2928, 2855, 1726, 1613, 1513, 1463, 1361, 1249, 1090, 1037, 990, 834, 774 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.79 (dd, ^3J = 3.0, ^3J = 2.0 Hz, 1H, H_{11}), 7.27 (m, 2H, H_{14}), 6.88 (m, 2H, H_{15}), 6.22 (dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_3), 6.07 (dd, ^3J = 15.0, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_4), 5.70 (dt, ^3J = 15.5, ^3J = 6.3 Hz, 1H, H_2), 5.64 (dt, ^3J = 15.1, ^3J = 7.3 Hz, 1H, H_5), 4.44 (s, 2H, H_{12}), 4.32 (m, 1H, H_7), 4.02 (d, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 3.80 (s, 3H, H_{17}), 3.77 (m, 1H, H_9), 2.59 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 15.7, ^3J = 4.5, ^3J = 2.0 Hz, 1H, 1H_{10}), 2.48 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 15.7, ^3J = 6.6, ^3J = 3.1 Hz, 1H, 1H_{10}), 2.39-2.18 (m, 2H, H_6), 1.79-1.58 (m, 2H, H_8), 0.88 (s, 9H, H_{20} or H_{23}), 0.86 (s, 9H, H_{20} or H_{23}), 0.07 (s, 3H, Si-Me), 0.05 (s, 3H, Si-Me), 0.05 (s, 3H, Si-Me), 0.04 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 202.2 (d, C_{11}), 159.2 (s, C_{16}), 132.9 (d, C_3), 132.3 (d, C_4), 130.4 (s, C_{13}), 130.3 (d, C_5), 129.4 (d, 2C_{14}), 128.0 (d, C_2), 113.8 (d, 2C_{15}), 71.7 (t, C_{12}), 70.2 (t, C_1), 69.0 (d, C_9), 65.6 (d, C_7), 55.3 (q, C_{17}), 50.7 (t, C_{10}), 44.8 (t, C_8), 40.8 (t, C_6), 25.9 (q, 3C_{20} or 3C_{23}), 25.8 (q, 3C_{20} or 3C_{23}), 18.0 (s, C_{19} or C_{22}), 17.9 (s, C_{19} or C_{22}), -4.2 (q, Si-Me), -4.3 (q, Si-Me), -4.5 (q, Si-Me), -4.7 (q, Si-Me).

HRMS: calculated for $C_{31}H_{54}O_5NaSi_2$ ($M+Na^+$): 585.3402. Found: 587.3409.

Ethyl (2*E*,5*S*,7*R*,9*E*,11*E*)-5,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-13-(4-methoxybenzyloxy)trideca-2,9,11-trienoate



105

Formula: $C_{35}H_{60}O_6Si_2$ **Molecular weight**: 633.03 g.mol^{-1}

LiCl (24 mg, 0.577 mmol, 1.3 equiv) was heated 1 min with a heatgun and slowly cooled to rt under argon. The flask was then cooled to 0 °C and aldehyde **104** (250 mg, 0.444 mmol, 1 equiv) in MeCN (4.5 mL) was added. Triethyl phosphonoacetate **100** (105 µL, 0.533 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred for 5 min before adding DBU (80 µL, 0.533 mmol, 1.2 equiv). The orange mixture was allowed to warm to rt and stirred for 20 h. The mixture was diluted with Et_2O (15 mL) and washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (2 × 15 mL) and brine (15 mL). The organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography

on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford ester **105** (238 mg, 0.376 mmol, 85%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -16.8 (*c* 1.10, $CHCl_3$).

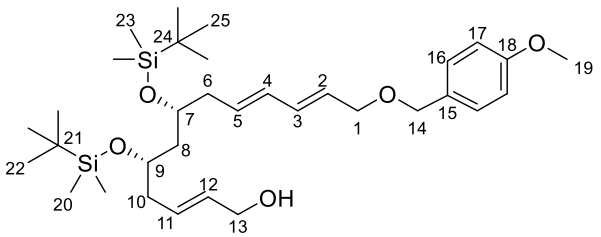
IR (pur): 2953, 2929, 2856, 1720, 1513, 1463, 1363, 1249, 1086, 1039, 989, 834, 773 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (m, 2H, H_{18}), 6.94 (m, 1H, H_{11}), 6.88 (m, 2H, H_{19}), 6.21 (dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.4 Hz, 1H, H_3), 6.05 (dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.6 Hz, 1H, H_4), 5.82 (d, ^3J = 15.7 Hz, 1H, H_{12}), 5.73-5.59 (m, 2H, H_2, H_5), 4.44 (s, 2H, H_{16}), 4.22-4.13 (m, 2H, H_{14}), 4.02 (d, ^3J = 6.4 Hz, 2H, H_1), 3.90 (m, 1H, H_9), 3.80 (s, 3H, H_{21}), 3.78 (m, 1H, H_7), 2.45-2.15 (m, 4H, H_6, H_{10}), 1.70-1.51 (m, 2H, H_8), 1.27 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3H, H_{15}), 0.88 (br s, 18H, H_{24}, H_{27}), 0.04 (br s, 12H, H_{22}, H_{25}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.3 (s, C_{13}), 159.1 (s, C_{20}), 145.7 (d, C_{11}), 133.0 (d, C_3), 132.1 (d, C_4), 130.7 (d, C_5), 130.4 (s, C_{17}), 129.4 (d, $2C_{18}$), 127.8 (d, C_2), 123.5 (d, C_{12}), 113.8 (d, $2C_{19}$), 71.6 (t, C_{16}), 70.2 (t, C_1), 69.1 (d, C_7), 68.5 (d, C_9), 60.2 (t, C_{14}), 55.3 (q, C_{21}), 44.7 (t, C_8), 40.8 (t, C_6), 40.1 (t, C_{10}), 25.9 (q, $3C_{24}$ or $3C_{27}$), 25.8 (q, $3C_{24}$ or $3C_{27}$), 18.0 (s, C_{23} and C_{26}), 14.3 (q, C_{15}), -4.2 (q, Si-Me), -4.45 (q, Si-Me), -4.48 (q, 2 × Si-Me).

HRMS: calculated for $C_{35}H_{60}O_6NaSi_2$ ($M+Na^+$): 655.3821. Found: 655.3822.

(2*E*,5*S*,7*R*,9*E*,11*E*)-5,7-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-13-(4-methoxybenzyloxy)trideca-2,9,11-trien-1-ol



106

Formula: $C_{33}H_{58}O_5Si_2$ **Molecular weight**: 590.99 $g.mol^{-1}$

To a solution of ester **105** (560 mg, 0.885 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (44 mL) at -78 °C was added DIBAL-H (2.65 mL, 1 M in toluene, 2.65 mmol, 3 equiv) dropwise. The mixture was then stirred at -78 °C for 1 h. The reaction mixture was poured on a saturated aqueous solution of Rochelle's salts (75 mL) stirred for 2 h and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 75 mL). The combined organic phases were washed with brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash

chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 85/15) to afford alcohol **106** (463 mg, 0.783 mmol, 88%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -6.6 (*c* 0.50, $CHCl_3$).

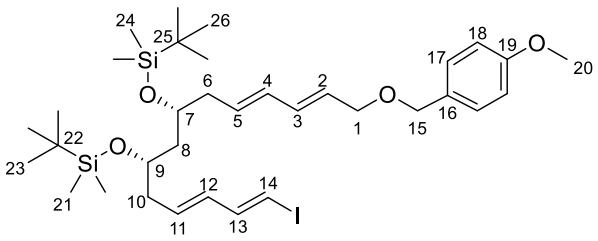
IR (pur): 3418, 2953, 2926, 2854, 1613, 1513, 1463, 1361, 1248, 1088, 1039, 990, 834, 773 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (m, 2H, H_{16}), 6.88 (m, 2H, H_{17}), 6.22 (dd, ^3J = 15.0, ^3J = 10.4 Hz, 1H, H_3), 6.05 (dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.6 Hz, 1H, H_4), 5.73-5.59 (m, 4H, H_2, H_5, H_{11}, H_{12}), 4.44 (s, 2H, H_{14}), 4.06 (br d, ^3J = 3.8 Hz, 2H, H_{13}), 4.01 (d, ^3J = 6.3 Hz, 2H, H_1), 3.86-3.75 (m, 2H, H_7, H_9), 3.80 (s, 3H, H_{19}), 2.38-2.10 (m, 4H, H_6, H_{10}), 1.74-1.53 (m, 3H, H_8, OH), 0.89 (br s, 18H, H_{22}, H_{25}), 0.05 (br s, 12H, H_{20}, H_{23}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.2 (s, C_{18}), 133.2 (d, CH=), 132.0 (d, CH=), 131.7 (d, CH=), 131.1 (d, CH=), 130.4 (s, C_{15}), 129.5 (d, 2C_{16}), 128.9 (d, CH=), 127.6 (d, CH=), 113.8 (d, 2C_{17}), 71.7 (t, C_{14}), 70.2 (t, C_1), 69.2 (d, C_7 or C_9), 69.1 (d, C_7 or C_9), 63.6 (t, C_{13}), 55.3 (q, C_{19}), 44.1 (t, C_8), 40.5 (t, C_6), 40.2 (t, C_{10}), 25.9 (q, 3C_{22} and 3C_{25}), 18.1 (s, C_{23} and C_{26}), -4.3 (q, 2 × Si-Me), -4.47 (q, Si-Me), -4.50 (q, Si-Me).

HRMS: calculated for $C_{33}H_{58}O_5NaSi_2$ ($M+Na^+$): 613.3715. Found: 613.3713.

(5*S*,7R)-5-[(2*E*,4*E*)-5-iodopenta-2,4-dien-1-yl]-7-[(2*E*,4*E*)-6-(4-methoxybenzyloxy)hexa-2,4-dien-1-yl]-2,2,3,3,9,9,10,10-octamethyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecane



108

Formula: $C_{34}H_{57}IO_4Si_2$ **Molecular weight**: 712.90 $g.mol^{-1}$

To a solution of alcohol **106** (43 mg, 0.0728 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) at 0 °C was added $NaHCO_3$ (15 mg, 0.182 mmol, 2.5 equiv) and Dess-Martin periodinane (62 mg, 0.146 mmol, 2 equiv) and the mixture was stirred at 0 °C for 15 min, allowed to warm to rt and stirred for 2 h at this temperature. The reaction mixture was diluted with hexanes (15 mL), stirred for 5 min, filtered through a pad of Celite® and concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde **107** was used without further purification in the next step.

On a suspension of $CrCl_2$ (104 mg, 0.849 mmol, 20 equiv) in THF (1 mL) at 0 °C was canulated a solution of crude aldehyde **107** (25 mg, 0.0424 mmol, 1 equiv) and CHI_3 (33 mg, 0.0849 mmol, 2 equiv) in dioxane (2.5 mL). After 5 min at 0 °C the mixture was allowed to warm to rt, and stirred in the dark for 2 h. The reaction mixture was diluted with Et_2O (15 mL) and poured into water (25 mL). The mixture was then stirred for 5 min and saturated with NaCl. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 20 mL). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 95/5) to afford iododiene **108** (27 mg, 0.0379 mmol, 89%) as a colorless oil. ^{1}H NMR analysis showed an 89/11 mixture of *E*/*Z* compounds.

$[\alpha]_D^{20}$ = -3.76 (*c* 1.25, $CHCl_3$).

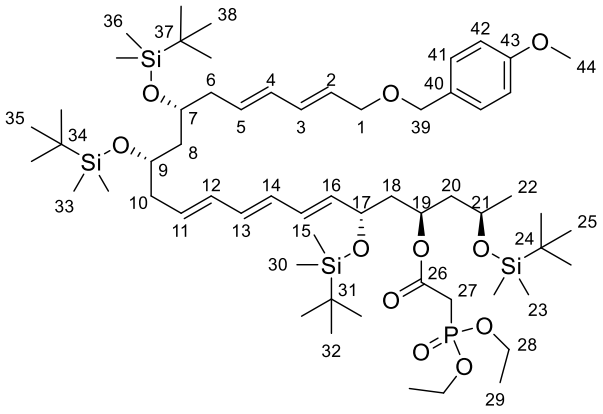
IR (pur): 2952, 2928, 2855, 1613, 1513, 1462, 1361, 1248, 1077, 1038, 983, 833, 773 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (major "all *E*" diastereomer): δ 7.27 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, H_{17}), 6.98 (dd, ^3J = 14.3, ^3J = 10.6 Hz, 1H, H_{13}), 6.88 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, H_{18}), 6.21 (dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.6 Hz, 1H, H_3), 6.18 (d, ^3J = 14.4 Hz, 1H, H_{14}), 6.04 (dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.3 Hz, 1H, H_4), 5.96 (dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.4 Hz, 1H, H_{12}), 5.74-5.60 (m, 3H, H_2, H_5, H_{11}), 4.45 (s, 2H, H_{15}), 4.03 (d, ^3J = 6.0 Hz, 2H, H_1), 3.88-3.73 (m, 2H, H_7, H_9), 3.80 (s, 3H, H_{20}), 2.40-2.07 (m, 4H, H_6, H_{10}), 1.59 (m, 2H, H_8), 0.88 (s, 9H, H_{23} or H_{26}), 0.87 (s, 9H, H_{23} or H_{26}), 0.06-0.02 (m, 12H, H_{21}, H_{24}).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) (major "all *E*" diastereomer): δ 159.2 (s, C_{19}), 145.3 (d, C_{13}), 133.1 (d, C_3) 132.8 (d, C_{12}), 132.1 (d, C_4 or C_{11}), 132.0 (d, C_4 or C_{11}), 130.9 (d, C_5), 130.5 (s, C_{16}), 129.4 (d, 2C_{17}), 127.8 (d, C_2), 113.8 (d, 2C_{18}), 77.0 (d, C_{14}), 71.7 (t, C_{15}), 70.3 (t, C_1), 69.2 (d, C_7 or C_9), 68.9 (d, C_7 or C_9), 55.3 (q, C_{20}), 44.3 (t, C_8), 40.7 (t, C_6 or C_{10}), 40.3 (t, C_6 or C_{10}), 25.9 (q, 3C_{23} and 3C_{26}), 18.1 (s, C_{22} and C_{25}), -4.2 (q, Si-Me), -4.3 (q, Si-Me), -4.47 (q, Si-Me), -4.49 (q, Si-Me).

HRMS: calculated for $C_{34}H_{57}IO_4NaSi_2$ ($M+Na^+$): 735.2732. Found: 735.2734.

(5*R*,7*R*,9*S*,10*E*,12*E*,14*E*,17*S*,19*R*)-9,17-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-19-[(2*E*,4*E*)-6-(4-methoxybenzyloxy)hexa-2,4-dien-1-yl]-2,2,3,3,5,21,21,22,22-nonamethyl-4,20-dioxa-3,21-disilatricosa-10,12,14-trien-7-yl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate



109

Formula: $C_{60}H_{111}O_{11}PSi_4$ **Molecular weight**: 1151.85 g.mol^{-1}

To a solution of iododiene **108** (40 mg, 56 µmol, 1.0 equiv) and vinylstannane **71** (48 mg, 56 µmol, 1.0 equiv) in NMP (300 µL) at 0 °C were added copper thiophene-2-carboxylate (39 mg, 84 µmol, 1.5 equiv) and tetrabutylamonium diphenylphosphinate (16 mg, 84 µmol, 1.5 equiv) and the mixture was stirred at 0 °C for 3 h. The mixture was diluted with Et_2O (10 mL), filtered through a pad of alumina and the filtrate was washed with water (2 × 20 mL) and brine (20 mL), dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (deactivated with petroleum ether/Et_3N: 99/1 and rinsed 3 times with petroleum ether/EtOAc: 75/25) (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 80/20) to afford triene **109** (23 mg, 20 µmol, 36%).

$[\alpha]_D^{20}$ = +2.9 (*c* 1.22, $CHCl_3$).

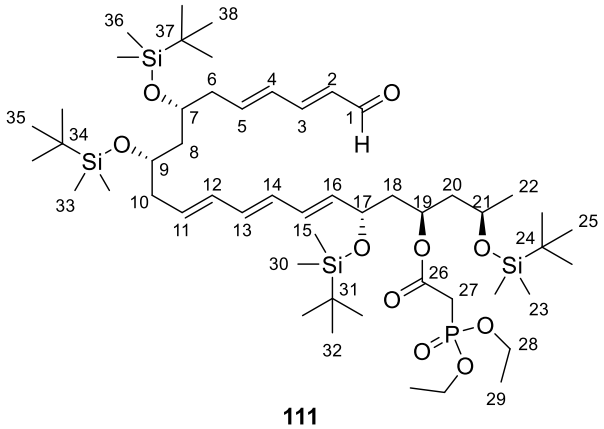
IR (pur): 2955, 2929, 2856, 1737, 1614, 1590, 1514, 1472, 1463, 1386, 1361, 1252, 1055, 1029, 836, 775 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.26 (br d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, H_{41}), 6.81 (br d, ^3J = 8.8 Hz, 2H, H_{42}), 6.40-6.07 (m, 6H, H_3 and H_4 and H_{12} and H_{13} and H_{14} and H_{15}), 5.81-5.66 (m, 4H, H_2 and H_5 and H_{11} and H_{16}), 5.47 (m, 1H, H_{19}), 4.58 (br td, ^3J = 8.3, ^3J = 3.6 Hz, 1H, H_{17}), 4.39 (s, 2H, H_{39}), 4.09-3.85 (m, 9H, $2H_1$ and H_7 and H_9 and H_{21} and $4H_{28}$), 3.31 (s, 3H, H_{44}), 2.83 (d, $^2J_{H\text{-}P}$ = 21.6, 2H, H_{27}), 2.39-2.18 (m, 4H, H_6 and H_{10}), 2.06 (m, 1H, $1H_{20}$), 1.98-1.80 (m, 3H, $1H_8$ and H_{18}), 1.79-1.66 (m, 2H, $1H_8$ and $1H_{20}$), 1.29 (d, ^3J = 6.0 Hz, 3H, H_{22}), 1.09-1.04 (m, 15H, H_{29} and 1 × Si-*t*-Bu), 1.03-0.99 (m, 27H, 3 × Si-*t*-Bu), 0.25 (s, 3H, Si-Me), 0.18 (s, 3H, Si-Me), 0.17 (s, 3H, Si-Me), 0.14-0.10 (m, 15H, 5 × Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 165.4 (s, C_{26}), 160.2 (s, C_{43}), 136.9 (d, CH=), 133.5 (d, CH=), 133.4 (d, CH=), 132.9 (d, CH=), 132.6 (d, CH=), 131.4 (d, CH=), 131.0 (d, CH=), 130.8 (d, CH=), 130.7 (d, CH=), 130.2 (s, C_{40}), 129.4 (d, 2C_{41}), 129.0 (d, CH=), 114.1 (d, 2C_{42}), 71.9 (t, C_{39}), 70.9 (d, C_{17} or C_{19}), 70.8 (d, C_{17} or C_{19}), 70.3 (t, C_1), 69.81 (d, C_7 or C_9), 69.75 (d, C_9 or C_7), 66.0 (d, C_{21}), 62.4 (t, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6.2 Hz, 1C_{28}), 62.3 (t, $^2J_{C\text{-}P}$ = 5.3 Hz, 1C_{28}), 54.8 (q, C_{44}), 45.5 (t, C_8 or C_{18} or C_{20}), 45.2 (t, C_8 or C_{18} or C_{20}), 44.5 (t, C_8 or C_{18} or C_{20}), 41.4 (t, C_6 or C_{10}), 41.1 (t, C_6 or C_{10}), 35.1 (t, $^1J_{C\text{-}P}$ = 131.8 Hz, C_{27}), 26.3 (q, 3Me (Si-*t*-Bu)), 26.2 (q, 3Me (Si-*t*-Bu)), 26.1 (q, 6Me (Si-*t*-Bu)), 23.7 (q, C_{22}), 18.4, 18.29, 18.27 (s, 4C_q (Si-*t*-Bu)), 16.4 (q, 2C_{29}), -3.6, -4.05, -4.07, -4.20, -4.24, -4.4, -4.5 (q, 8 × Si-Me).

HRMS: calculated for $C_{60}H_{111}O_{11}NaPSi_4$ ($M+Na^+$): 1173.6833. Found: 1173.6822.

(5*R*,7*R*,9*S*,10*E*,12*E*,14*E*,17*S*,19*R*)-9,17-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2,2,3,3,5,21,21,22,22-nonamethyl-19-[(2*E*,4*E*)-6-oxohexa-2,4-dien-1-yl]-4,20-dioxa-3,21-disilatricosa-10,12,14-trien-7-yl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate



111

Formula: $C_{52}H_{101}O_{10}PSi_4$ **Molecular weight**: 1029.68 g.mol^{-1}

To a solution of PMB ether **108** (25 mg, 35.1 µmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0 °C was added aqueous phosphate buffer (pH = 7.2) (0.4 mL) and DDQ (11.9 mg, 52.6 µmol, 1.5 equiv) and the mixture was stirred at 0 °C for 4.5 h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (10 mL). The phases were separated and the organic phases was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (10 mL), water (10 mL) and brine (10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Aldehyde **113** was used in the coupling reaction without further purification.

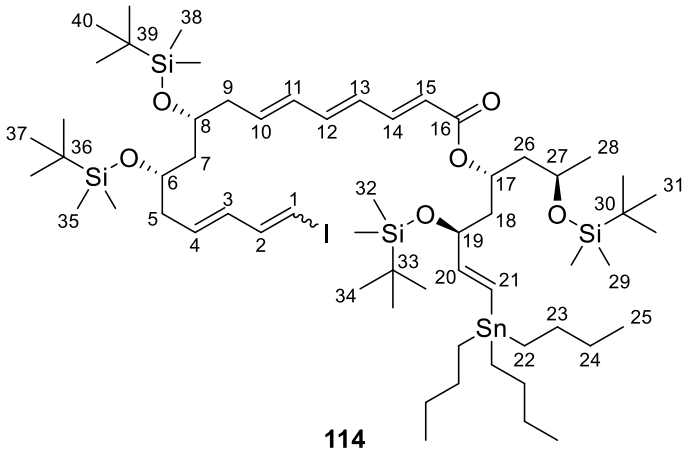
To a solution of crude aldehyde **113** (20.7 mg, 35.1 µmol, 1.0 equiv) and vinylstannane **71** (30 mg, 35.1 µmol, 1.0 equiv) in NMP (350 µL) at 0 °C was added tetrabutylamonium

diphenylphosphinate (24 mg, 52.6 µmol, 1.5 equiv) and CuTC (10 mg, 52.6 µmol, 1.5 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 4 h, allowed to warm to rt and stirred for 4 hours. The mixture was diluted with Et_2O (5 mL) and filtered through a pad of alumina. The filtrate was washed with water (2 x 20 mL) and brine (20 mL), dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (desactivated with 99/1 petroleum ether/Et_3N and rinced twice with petroleum ether) (petroleum ether/EtOAc gradient: 95/5 to 80/20) to afford triene **111** (4.5 mg, 4.37 µmol, 12%) as an oil.

IR (pur): 2955, 2928, 2856, 1728, 1620, 1472, 1463, 1379, 1361, 1254, 1084, 1000, 836, 774 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 9.41 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1H, H_1), 6.45 (dd, ^3J = 15.4, ^3J = 10.0 Hz, 1H, H_3), 6.36 (dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.3 Hz, 1H, CH=), 6.24-6.05 (m, 3H, 3 × CH=), 6.02-5.87 (m, 3H, 3 × CH=), 5.77-5.63 (m, 2H, 2 × CH=), 5.47 (m, 1H, H_{19}), 4.53 (td, ^3J = 8.1, ^3J = 3.5 Hz, 1H, H_{17}), 4.05 (m, 1H, H_{21}), 3.98 (m, 4H, H_{28}), 3.90 (m, 1H, H_7 or H_9), 3.80 (m, 1H, H_7 or H_9), 2.84 (dd, $^2J_{H\text{-}P}$ = 21.6, ^4J = 2.8 Hz, 2H, H_{27}), 2.34-2.19 (m, 2H, H_6 or H_{10}), 2.15-2.02 (m, 2H, H_6 or H_{10}), 1.99-1.82 (m, 2H, H_8 or H_{18} or H_{20}), 1.82-1.53 (m, 4H, H_8 or H_{18} or H_{20}), 1.29 (d, ^3J = 6.4 Hz, 3H, H_{22}), 1.09-1.04 (m, 15H, H_{29} and 1 × Si-*t*Bu), 1.03-0.96 (m, 27H, 3 × Si-*t*Bu), 0.26 (s, 3H, Si-Me), 0.18 (s, 3H, Si-Me), 0.17 (s, 3H, Si-Me), 0.13 (s, 3H, Si-Me), 0.10 (s, 6H, 2 × Si-Me), 0.09 (s, 3H, Si-Me), 0.06 (s, 3H, Si-Me).

(5*R*,7*R*,9*S*)-2,2,3,3,5,11,11,12,12-Nonamethyl-9-[(*E*)-2-(tributylstannyl)vinyl]-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-7-yl (2*E*,4*E*,6*E*,9*R*,11*S*,13*E*)-9,11-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-16-iodohexadeca-2,4,6,13,15-pentaenoate



114

Formula: $C_{60}H_{117}IO_6Si_4Sn$ **Molecular weight**: 1292.54 g.mol^{-1}

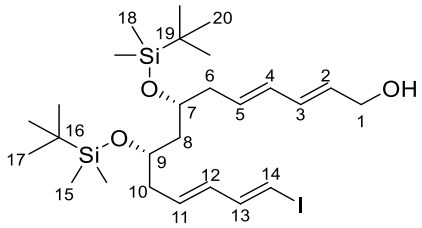
To a solution of vinylstannane **71** (24 mg, 27.9 µmol, 1.5 equiv) in THF (200 µL) at 0 °C was added NaH (1 mg, 60 wt% in mineral oil, 27.9 µmol, 1.5 equiv) and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. A solution of aldehyde **113** (11 mg, 18.6 µmol, 1 equiv) in THF (200 µL) was then cannulated and the mixture was stirred at 0 °C for 4.5 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (3 mL) and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 3 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 98/2) to afford trienic ester **114** (14 mg, 10.8 µmol, 58%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.57 (m, 1H, H_{14}), 6.49-6.16 (m, 4H, 4CH=), 6.09-5.64 (m, 1H, 7CH=), 5.60 (m, 1H, H_{17}), 4.46 (m, 1H, H_{19}), 4.05 (m, 1H, H_{27}), 3.89-3.75 (m, 2H, H_6 and H_8), 2.34-2.00 (m, 6H, H_5 and H_9, H_{18}), 1.85-1.53 (m, 10H, H_7, H_{26}, $6H_{Bu}$), 1.46-1.34 (m, 12H, $12H_{Bu}$), 1.31 (d, ^3J = 6.3 Hz, 3H, H_{28}), 1.11-0.94 (m, 51H, $15H_{Bu}$ and $9H_{31}$ and $9H_{34}$ and $9H_{37}$ and $9H_{40}$), 0.27 (s, 3H, Si-Me), 0.20 (s, 3H, Si-Me), 0.15 (s, 3H, Si-Me), 0.11-0.04 (m, 15H, 5 × Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 166.4 (s, C_{16}), 152.8 (d, C_{20}), 144.9 (d, CH=), 140.7 (d, CH=), 138.4 (d, CH=), 136.0 (d, C_4 or C_{10}), 135.6 (d, C_4 or C_{10}), 133.4 (d, CH=), 132.8 (d, CH=), 128.9 (d, CH=), 127.5 (d, C_{21}), 121.5 (d, C_{15}), 80.6 (d, C_1), 77.9 (d, C_{17}), 74.3, 69.4, 69.3, 66.3 (d, C_6, C_8, C_{19}, C_{27}), 45.8 (t), 45.0 (t), 41.4 (t), 41.2 (t), 40.9 (t), 29.6 (t, $3C_{24}$), 27.7 (t, $3C_{23}$), 26.3, 26.2, 26.1, 26.0 (q, $3C_{31}$, $3C_{34}$, $3C_{37}$, $3C_{40}$), 23.8 (q, C_{28}), 18.5, 18.31, 18.27, 18.24 (s, C_{30},

C_{33}, C_{36}, C_{39}), 14.0 (q, 3C_{25}), 9.8 (t, 3C_{22}), -3.6, -4.09, -4.15, -4.2, -4.3, -4.47, -4.50 (q, 8 × Si-Me).

(2*E*,4*E*,7*R*,9*S*,11*E*,13*E*)-7,9-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-14-iodotetradeca-2,4,11,13-tetraen-1-ol



116

Formula: $C_{26}H_{49}IO_3Si_2$ **Molecular weight**: 592.75 g.mol^{-1}

To a solution of PMB ether **108** (375 mg, 526 µmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (45 mL) at 0 °C were added aqueous phosphate buffer (pH = 7.2) (9 mL) and DDQ (179 mg, 789 µmol, 1.5 equiv) and the mixture was stirred at 0 °C for 4.5 h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (50 mL) and quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (50 mL). The two phases were separated and the organic phase was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (50 mL), water (50 mL) and brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a mixture of aldehyde **113** and *p*-anisaldehyde.

This crude mixture was diluted in CH_2Cl_2 (26 mL), cooled to -78 °C and DIBAL-H (1.05 mL, 1 M in DCM, 1.05 mmol, 3 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for 1 h, poured into a saturated aqueous solution of Rochelle salt (25 mL), diluted with 20 mL of CH_2Cl_2 and stirred vigorously for 3 h. The phases two were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 20 mL). The combined organic phases were washed with brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to afford alcohol **116** (170 mg, 0.287 mmol, 55%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ = -0.89 (*c* 1.69, $CHCl_3$).

IR (pur): 3334, 2953, 2928, 2856, 1471, 1462, 1361, 1254, 1083, 984, 835, 773 cm^{-1}.

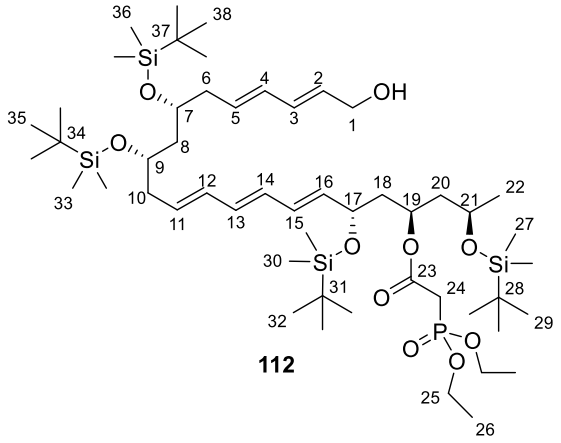
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 6.89 (dd, ^3J = 14.3, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_{13}), 6.16 (br dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_3), 6.06 (dd, ^3J = 15.0, ^3J = 10.6 Hz, 1H, H_4), 5.89 (d, ^3J = 14.3 Hz, 1H, H_{14}), 5.77-5.65 (m, 2H, H_5, H_{12}), 5.64-5.50 (m, 2H, H_2, H_{11}), 3.90 (d, ^3J = 5.6 Hz, 2H, H_1), 3.88-3.79 (m, 2H, H_7, H_9), 2.35-2.02 (m, 4H, H_6, H_{10}), 1.73 (m, 2H, H_8), 1.31 (m, 1H, OH),

1.00 (s, 9H, H_{17} or H_{20}), 0.98 (s, 9H, H_{17} or H_{20}), 0.11 (s, 3H, H_{15} or H_{18}), 0.10 (s, 3H, H_{15} or H_{18}), 0.09 (s, 3H, H_{15} or H_{18}), 0.06 (s, 3H, H_{15} or H_{18}).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 145.5 (d, C_{13}), 133.1 (d, CH=) 132.9 (d, CH=), 131.8 (d, CH=), 131.6 (d, CH=), 130.8 (d, CH=), 130.2 (s, CH=), 77.7 (d, C_{14}), 69.7 (d, C_7 or C_9), 69.2 (d, C_7 or C_9), 63.1 (t, C_1), 44.8 (t, C_8), 41.0 (t, C_6 or C_{10}), 40.7 (t, C_6 or C_{10}), 26.10 (q, $3C_{17}$ or $3C_{20}$), 26.07 (q, $3C_{17}$ or $3C_{20}$), 18.3 (s, C_{16} or C_{19}), 18.2 (s, C_{16} or C_{19}), -4.1 (q, Si-Me), -4.2 (q, Si-Me), -4.3 (q, 2 × Si-Me).

HRMS: calculated for $C_{26}H_{49}IO_3NaSi_2$ ($M+Na^+$): 615.2157. Found: 615.2156.

(5*R*,7*R*,9*S*,10*E*,12*E*,14*E*,17*S*,19*R*)-9,17-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-19-[(2*E*,4*E*)-6-hydroxyhexa-2,4-dien-1-yl]-2,2,3,3,5,21,21,22,22-nonamethyl-4,20-dioxa-3,21-disilatricosa-10,12,14-trien-7-yl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate



112

Formula: $C_{52}H_{103}O_{10}PSi_4$ **Molecular weight**: 1031.70 g.mol^{-1}

To a solution of iododiene **116** (150 mg, 253 µmol, 1.0 equiv) and vinylstannane **71** (324 mg, 379 µmol, 1.5 equiv) in NMP (1.3 mL) at 0 °C were added copper thiophene-2-carboxylate (106 mg, 556 µmol, 2.2 equiv) and tetrabutylamonium diphenylphosphinate (255 mg, 556 µmol, 2.2 equiv) and the mixture was stirred at 0 °C for 3 h and at rt for 1 h. The mixture was diluted with Et_2O (15 mL), washed with water (2 x 20 mL) and brine (20 mL), dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (deactivated with petroleum ether/Et_3N: 99/1 and rinsed 3 times with petroleum ether/EtOAc: 75/25) (petroleum ether/EtOAc: 75/25) to afford triene 11**2** (107 mg, 103 µmol, 41%).

$[\alpha]_D^{20}$ = +4.75 (*c* 1.22, $CHCl_3$).

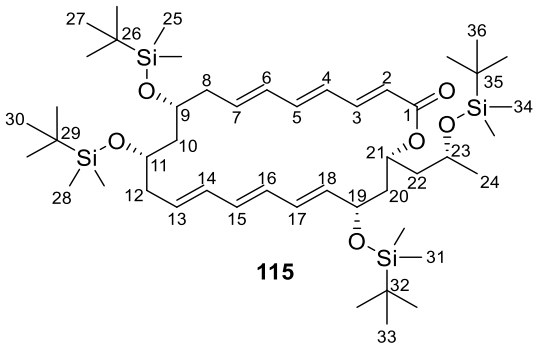
IR (pur): 3424, 2954, 2929, 2857, 1737, 1472, 1463, 1387, 1361, 1253, 1054, 1027, 996, 835, 774 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 6.54 (dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.7 Hz, 1H, H_{12} or H_{15}), 6.37 (dd, ^3J = 15.0, ^3J = 10.3 Hz, 1H, H_{13} or H_{14}), 6.28 (dd, ^3J = 15.1, ^3J = 10.7 Hz, 1H, H_3 or H_4), 6.19-6.04 (m, 3H, 3 × C=CH), 5.81-5.64 (m, 4H, H_2 and H_5 and H_{11} and H_{16}), 5.50 (m, 1H, H_{19}), 4.58 (td, ^3J = 8.3, ^3J = 3.3 Hz, 1H, H_{17}), 4.14 (m, 2H, H_1), 4.06-3.89 (m, 6H, H_{21} and $4H_{25}$ and H_7 or H_9), 3.83 (m, 1H, H_7 or H_9), 2.78 (d, $^2J_{H\text{-}P}$ = 21.4, 2H, H_{24}), 2.40-2.21 (m, 4H, H_6 and H_{10}), 2.06 (ddd, $^2J_{systAB}$ = 13.9, ^3J = 7.5, ^3J = 5.2 Hz, 1H, H_{20}), 2.00-1.84 (m, 3H, $1H_8$ and H_{18}), 1.79-1.65 (m, 2H, $1H_8$ and $1H_{20}$), 1.29 (d, ^3J = 6.0 Hz, 3H, H_{22}), 1.09-1.04 (m, 15H, H_{26} and 1 × Si-*t*Bu), 1.03-0.99 (m, 27H, 3 × Si-*t*Bu), 0.30 (s, 3H, Si-Me), 0.22 (s, 3H, Si-Me), 0.15 (s, 3H, Si-Me), 0.13 (s, 3H, Si-Me), 0.13-0.11 (m, 12H, 4 × Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 136.7 (d, CH=), 134.0 (d, CH=), 133.4 (d, CH=), 133.3 (d, CH=), 132.0 (d, CH=), 131.3 (d, CH=), 131.2 (d, CH=), 130.90 (d, CH=), 130.85 (d, CH=), 129.7 (d, CH=), 71.0 (d, C_{17}), 70.9 (d, C_{19}), 70.0 (d, C_7 or C_9), 69.6 (d, C_9 or C_7), 66.1 (d, C_{21}), 63.0 (t, C_1), 62.6 (t, $^2J_{C\text{-}P}$ = 6.2 Hz, $2C_{25}$), 45.6 (t, C_{20}), 44.7 (t, C_{18}), 44.1 (t, C_8), 41.5 (t, C_6 or C_{10}), 40.5 (t, C_6 or C_{10}), 34.9 (t, $^1J_{C\text{-}P}$ = 133.9 Hz, C_{24}), 26.3 (q, 3Me (Si-*t*-Bu)), 26.2 (q, 3Me (Si-*t*-Bu)), 26.12 (q, 3Me (Si-*t*-Bu)), 26.10 (q, 3Me (Si-*t*-Bu)), 23.0 (q, C_{22}), 18.4, 18.3 (s, $4C_q$ (Si-*t*-Bu)), 16.4 (q, $2C_{26}$), -3.5, -4.1, -4.2, -4.3, -4.5 (q, 8 × Si-Me).

HRMS: calculated for $C_{52}H_{103}O_{10}NaPSi_4$ ($M+Na^+$): 1053.6258. Found: 1053.6246.

(3*E*,5*E*,7*E*,10*R*,12*S*,14*E*,16*E*,18*E*,20*S*,22*R*)-10,12,20-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-22-[(*R*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl]oxacyclodocosa-3,5,7,14,16,18-hexaen-2-one



115

Formula: $C_{48}H_{90}O_6Si_4$ **Molecular weight**: 875.58 $g.mol^{-1}$

To a solution of alcohol **112** (11 mg, 10.7 µmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (200 µL) at rt was added MnO_2 (28 mg, 320 µmol, 30 equiv) and the mixture was stirred at rt for 18 h. The reaction

mixture was filtered through a pad of Celite® and concentrated under reduced pressure to afford crude aldehyde **111**.

To a solution of **111** (11 mg, 10.7 μmol, 1 equiv) in THF (15 mL) at 0 °C was added NaH (43 mg, 60%wt in mineral oil, 1.06 mmol, 100 equiv) and the mixture was stirred at 0 °C for 3 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 mL) and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 5 mL). The combined organic phases were washed with brine (15 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel (desactivated with 99/1 petroleum ether/Et_3N) (petroleum ether/EtOAc: 97/3) to afford lactone **115** (5 mg, 5.71 μmol, 54%).

$[\alpha]_D^{20}$ = -65.1 (*c* 0.44, $CHCl_3$).

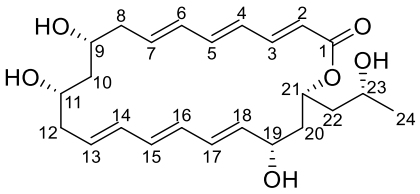
IR (pur): 2955, 2928, 2856, 1709, 1620, 1463, 1379, 1361, 1254, 1083, 1001, 836, 775 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 7.32 (dd, ^3J = 15.2, ^3J = 11.3 Hz, 1H, H_3), 5.85 (br dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.5 Hz, 1H, CH=), 6.16 (dd, ^3J = 14.9, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_5), 6.10 (dd, ^3J = 14.9, ^3J = 10.2 Hz, 1H, CH=), 5.97 (dd, ^3J = 14.9, ^3J = 10.4 Hz, 1H, CH=), 5.94-5.82 (m, 4H, 4CH=), 5.81-5.59 (m, 3H, H_7 and H_{13} and H_{18}), 5.53 (m, 1H, H_{21}), 4.40 (m, 1H, H_{19}), 3.94 (m, 1H, H_{23}), 3.89 (m, 1H, H_9 or H_{11}), 3.76 (m, 1H, H_9 or H_{11}), 2.36-2.21 (m, 4H, H_8 and H_{12}), 2.19-2.07 (m, 3H, $2H_{20}$ and $1H_{22}$), 1.98 (m, 1H, $1H_{10}$), 1.70-1.55 (m, 2H, $1H_{10}$ and $1H_{22}$), 1.20 (d, ^3J = 5.9 Hz, 3H, H_{24}), 1.04 (s, 9H, Si-*t*Bu), 1.04 (s, 9H, Si-*t*Bu), 1.02 (s_{app}, 18H, 2 × Si-*t*Bu), 0.15 (s, 3H, Si-Me), 0.14 (s, 3H, Si-Me), 0.13 (s, 6H, 2 × Si-Me), 0.12 (s, 6H, 2 × Si-Me), 0.11 (s, 3H, Si-Me), 0.09 (s, 3H, Si-Me).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 165.8 (s, C_1), 146.0 (d, C_3), 141.7 (d, C_5), 137.7 (d, CH=), 135.7 (d, CH=), 134.0 (d, CH=), 132.72 (d, CH=), 132.66 (d, CH=), 131.7 (d, CH=), 129.3 (d, CH=), 128.6 (d, CH=), 128.2 (d, CH=), 120.9 (d, C_2), 72.2 (d, C_{19}), 70.7 (d, C_9 or C_{11}), 69.8 (d, C_{21}), 69.2 (d, C_9 or C_{11}), 66.1 (d, C_{23}), 45.9 (t, C_{22}), 45.4 (t, C_{20}), 42.5 (t, C_{10}), 40.5 (t, C_8 or C_{12}), 40.3 (t, C_8 or C_{12}), 26.16 (q, 3Me (Si-*t*-Bu)), 26.15 (q, 3Me (Si-*t*-Bu)), 26.1 (q, 3Me (Si-*t*-Bu)), 26.0 (q, 3Me (Si-*t*-Bu)), 24.0 (q, C_{24}), 18.4 (s, C_q (Si-*t*-Bu)), 18.3 (s, $2C_q$ (Si-*t*-Bu)), 18.2 (s, C_q (Si-*t*-Bu)), -4.0 (q, Si-Me), -4.2 (q, Si-Me), -4.3 (q, 2 × Si-Me), -4.49 (q, Si-Me), -4.52 (q, Si-Me), -4.6 (q, Si-Me), -4.8 (q, Si-Me).

HRMS: calculated for $C_{48}H_{90}O_6NaSi_4$ ($M+Na^+$): 897.5707. Found: 897.5703.

(3*E*,5*E*,7*E*,10*R*,12*S*,14*E*,16*E*,18*E*,20*S*,22*R*)-10,12,20-trihydroxy-22-[(*R*)-2-hydroxypropyl]oxacyclodocosa-3,5,7,14,16,18-hexaen-2-one



28

Formula: $C_{24}H_{34}O_6$ **Molecular weight**: 418.53 g.mol^{-1}

To a solution of silyl ether **115** (25 mg, 28.6 µmol, 1 equiv) and pyridine (0.20 mL, 2472 µmol, 87 equiv) in THF (2 mL) at 0 °C was added HF·Pyridine (0.5 mL, 3884 µmol, 136 equiv) and the mixture was stirred at rt for 3 h. The reaction mixture was quenched by the careful addition of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (10 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (deactivated with 99/1 petroleum ether/Et_3N and rinsed twice with EtOAc) (EtOAc 100%) to afford macrolactone **28** (7.7 mg, 18.4 µmol, 64%).

$[\alpha]_D^{20}$ = -42.1 (*c* 0.145, MeOH).

IR (pur): 3383, 2361, 2341, 1653, 1024, 991, 825, 763 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 5 7.03 (dd, ^3J = 15.0, ^3J = 11.2 Hz, 1H, H_3), 6.50 (dd, ^3J = 14.9, ^3J = 10.5 Hz, 1H, H_5), 6.27 (dd, ^3J = 14.9, ^3J = 11.1 Hz, 1H, H_4), 6.15 (dd, ^3J = 15.2, ^3J = 10.6 Hz, 1H, H_6), 6.02-5.78 (m, 5H, 5CH=), 5.75 (d, ^3J = 15.5 Hz, 1H, H_2), 5.57-5.46 (m, 2H, H_{13} and H_{18}), 5.09 (m, 1H, H_{21}), 4.82 (d, ^3J = 4.0 Hz, 1H, C_{19}-OH), 4.74 (d, ^3J = 4.1 Hz, 1H, OH), 4.61 (d, ^3J = 4.1 Hz, 1H, OH), 4.50 (d, ^3J = 4.9 Hz, 1H, OH), 3.96 (m, 1H, H_{19}), 3.67-3.52 (m, 3H, H_9 and H_{11} and H_{23}), 2.35 (m, 1H, 1H_8), 2.24-2.08 (m, 2H, 1H_8 and 1H_{12}), 2.06-1.91 (m, 2H, 1H_{12} and 1H_{20}), 1.79-1.63 (m, 2H, 1H_{20} and 1H_{22}), 1.59 (m, 1H, 1H_{10}), 1.49 (m, 1H, 1H_{22}), 1.17 (m, 1H, 1H_{10}), 1.06 (d, ^3J = 6.0 Hz, 3H, H_{24}).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6): δ 165.5 (s, C_1), 145.2 (d, C_3), 141.4 (d, C_5), 137.7 (d, CH=), 136.2 (d, CH=), 132.4 (d, CH=), 132.3 (d, CH=), 132.0 (d, CH=), 130.6 (d, CH=), 130.5 (d, CH=), 128.3 (d, CH=), 127.7 (d, C_4), 120.0 (d, C_2), 70.2 (d, C_{19}), 69.8 (d, C_{21}), 68.4 (d, C_9 or C_{11}), 67.9 (d, C_9 or C_{11}), 62.9 (d, C_{23}), 44.6 (t, C_{22}), 42.8 (t, C_{20}), 41.0 (t, C_{10}), 40.7 (t, C_{12}), 40.3 (t, C_8), 24.0 (q, C_{24}).

HRMS: calculated for $C_{24}H_{33}O_5$ ($M–H_2O+H^+$): 401.2328. Found: 401.2340.[120]

[120] Only the compound having lost a molecule of water was observed.