

Synthèse de précurseurs d'analogues de nucléosides à activité antivirale potentielle

Diego Alexander Gamba-Sanchez

▶ **To cite this version:**

Diego Alexander Gamba-Sanchez. Synthèse de précurseurs d'analogues de nucléosides à activité antivirale potentielle. Chemical Sciences. Ecole Polytechnique X, 2009. English. NNT : . pastel-00005765

HAL Id: pastel-00005765
https://pastel.hal.science/pastel-00005765

Submitted on 1 Feb 2010

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

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

THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

spécialité : Chimie Organique

par

Diego GAMBA-SÁNCHEZ

Synthèse de précurseurs d'analogues de nucléosides à activité antivirale potentielle

Soutenue le 23 octobre 2009 devant le jury composé de :

Véronique BELLOSTA	Rapporteur
Robert DODD	Rapporteur
Janick ARDISSON	Examinateur
Joëlle PRUNET	Directeur de thèse

A mamá y

mi abuela (Q.E.P.D)

“Everything should be made as simple as possible, but not one bit simpler”

A. Einstein

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au laboratoire DCSO de l'école Polytechnique dirigé par le professeur Samir Zard. Je lui présente toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire.

Je voudrais adresser mes remerciements aux membres du jury :

Madame Janick Ardisson, madame Véronique Bellosta et monsieur Robert Dodd pour avoir accepté de juger mon travail. Je vous remercie également pour vos conseils et remarques pertinentes concernant mon manuscrit.

Mes remerciements s'adressent également à l'école Polytechnique et à COLFUTURO qui ont financé ces travaux pendant trois ans.

Je remercie vivement le docteur **Joëlle Prunet** pour son soutien, sa confiance et surtout pour la grande autonomie que elle m'a accordé au long des ces trois ans.

Merci également au docteur. **Jean-Pierre Férézou** pour ses conseilles, les discussions, et la lecture détaillée de ce manuscrit.

Je voudrais remercier très spécialement à **Marie** pour sa complicité, sa confiance, son soutien et pour tout ce qu'on a partagé pendant ma dernière année (*merci 8 millions de fois!*).

Un énorme merci à **Alice** pour avoir pris le temps de lire et corriger les énormes fautes de français ainsi que pour son soutien et les bons moments partagés au labo.

Maintenant, je voudrais remercier aux amis, très spécialement à **Igor** pour tous ses conseilles et pour avoir été là quand j'ai eu besoin, merci énormément! Également à ceux qui sont plus là: Germán et Bernhard.

Finalement merci à tous les collègues du labo, spécialement à Medhi, Raphaël et Yann.

Ahora quiero agradecer a mi mamá y mi abuela porque sin sus concejos, apoyo y educación nada de esto hubiese sido posible. Por haberme enseñado la responsabilidad y el amor por el trabajo y la vida, por haberme mostrado que cuando se quiere, aunque existan dificultades siempre se logran los objetivos. Millones y Millones de gracias!!!

A Yesid, Oscar, Diego y Miguel Ángel por las parrandas y el apoyo brindado durante estos tres años, los dos primeros fueron como mi familia aquí y les agradezco infinitamente el haberme sabido subir el ánimo en los momentos más difíciles, ojala la vida me permita tenerlos cerca durante muchos más años.

SOMMAIRE

Chapitre I : INTRODUCTION **11**

I. PRÉSENTATION DU TRAVAIL **13**

II. NUCLÉOSIDES ET ANALOGUES DES NUCLÉOSIDES **14**

II.1. GÉNÉRALITÉS **14**
-Virus du papillome humain (VPH) 15
-Infections par des Adénovirus 15
-Herpes simplex (HSV) et virus varicelle zona (VZV) 16
-Poxvirus 16
-Influenza (grippe) 16
-Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) 17
-Virus de l'hépatite C (VHC) 17

II.2. MECANISME D'ACTION **19**
-Inhibiteurs de la transcriptase inverse ou rétrotranscriptase (VIH) 19
-Inhibiteurs de l'ARN réplicase (RdRp) (VHC) 22
-Inhibiteurs de l'ADN polymérase (Herpes) 23

II.3. SYNTHÈSE **24**
-Obtention de 3'-désoxynucléosides 24
-Obtention de 3'-désoxynucléosides substitués en 2' 27
-Synthèse de tétrahydrofuranes substitués 29

III. 1,3-DIOLS *syn* **31**

III.1. SYNTHÈSE DES 1,3-DIOLS *SYN* **31**
-Formation des liaisons C-C autre qu'aldolisation 32
-Réaction d'aldolisation 32
-Réduction diastéréosélective 34
-Hydrogénation enantiosélective 35
-Utilisation des alcools allyliques et homoallyliques comme substrats 35
-Modification de la réaction de Hoffmann-Löffler-Freytag (HLF) 37

III.2. ADDITION CONJUGUÉE INTRAMOLÉCULAIRE **40**

Chapitre II : SYNTHÈSE DE SULFOXYDES VINYLIQUES **43**

I. PRÉCÉDENTS AU LABORATOIRE 45
-Métathèse croisée 45
-Une autre approche 46

II. SYNTHÈSE DE SULFOXYDES VINYLIQUES SIMPLES 47
III.

II.1. SYNTHÈSE DES SULFURES VINYLIQUES PAR MÉTATHÈSE CROISÉE 47

II.2. SYNTHÈSE DES SULFURES VINYLIQUES PAR ADDITION RADICALAIRE DE THIOPHÉNOL 49
-Synthèse des alcools homopropargyliques 50
-Addition radicalaire du thiophénol 52

II.3. OXYDATION DES SULFURES VINYLIQUES 54

IV. PRÉPARATION DES SULFOXYDES VINYLIQUES COMPORTANT UN GROUPEMENT MÉTHYLE *anti* EN POSITION α DE L4HYDROXYLE 58

III.1. HOMOALDOLISATION DE HOPPE 59

III.2. SYNTHÈSE DES ALCOOLS HOMOPROPARGYLIQUES PAR RÉARRANGEMENT DE FRITSCH-BUTTENBERG-WIECHEL 61

III.3. OBTENTION DES SULFOXYDES VINYLIQUES RAMIFIÉS *ANTI* 64

III.4. ADDITION RÉGIO ET DIASTÉRÉOSÉLECTIVE DU CROTYLPHÉNYLSULFURE SUR DES ALDÉHYDES 66
-Rappels bibliographiques 66
-Résultats 69

V. PRÉPARATION DES SULFOXYDES VINYLIQUES COMPORTANT UN GROUPEMENT MÉTHYLE *syn* EN POSITION α DE L4HYDROXYLE 71

IV.1. OBTENTION DES SULFOXYDES VINYLIQUES PAR OUVERTURE DES ÉPOXYDES 72

IV.2. OBTENTION DES ALCOOLS HOMOPROPARGYLIQUES PAR HOMOLOGATION DES ALDÉHYDES 76
-Réaction de crotylation diastéréosélective *syn* 77
-Homologation de Seyferth-Gilbert 80
-Réaction de Corey Fuchs 83

-Modification « one-pot » de la réaction de Corey-Fuchs 85

IV.3. OBTENTION DES SULFOXYDES VINYLIQUES PAR OLÉFINATION DIRECTE DES ALDÉHYDES 86
-Réaction d'oléfination de Peterson 87

VI. PRÉPARATION DES SULFOXYDES VINYLIQUES COMPORTANT UN ALCOOL TERTIAIRE MÉTHYLÉ 91
V.1. OBTENTION DES ALCOOLS HOMOPROPARGYLIQUES TERTIAIRES 91
a)Addition du propynyllithium et isomérisation 92
b)Propargylation de cétones avec un couple Cu-Zn 93
c)Addition du 1,3-dilithiopropyne 93

V.2. OBTENTION DES SULFOXYDES VINYLIQUES 96

VII. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 97

Chapitre III : SYNTHÈSE DES 1,3-DIOLS *SYN* À PARTIR DE SULFOXYDES VINYLIQUES 99

I. TRAVAUX EFFECTUÉS PRÉCÉDEMMENT AU LABORATOIRE 101

II. RÉACTION D'ADDITION CONJUGUÉE INTRAMOLÉCULAIRE SUR DES SULFOXYDES DU TYPE i, ii et iii 102
-Un cas particulier 107

III. RÉACTION D'ADDITION CONJUGUÉE INTRAMOLÉCULAIRE SUR DES SULFOXYDES DU TYPE iv 110

III.1. OBTENTION DU COMPOSÉ 113 115

IV. PERSPECTIVES 117

V. CONCLUSIONS 119

Chapitre IV : SYNTHÈSE DES ANALOGUES DU 3-DÉSOXYRIBOSE 99

RAPPEL 123

I. RÉACTION DE PUMMERER 124

II. DÉPROTECTION DU BENZYLIDÈNE ACÉTAL ET RÉACTION DE PUMMERER 128

III. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 135

CONCLUSION 137

PARTIE EXPÉRIMENTAL 141

BIBLIOGRAPHIE 235

ABREVIATIONS

Molécules chimiques

AIBN	2,2'-Azo-*bis*-isobutyronitrile
CSA	(ACS) Acide camphresulfonique
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	*N*,*N*-Diméthylformamide
DMP	Dimethoxypropane
DMS	Sulfure de diméthyle
DMSO	Diméthylsulfoxide
EDA	Ethylenediamine
HMPA	(HMPT) Hexaméthylphosphorotriamide
Im	Imidazole
KHMDS	*bis*(Triméthylsilyl)amidure de potassium
LiHMDS	*bis*(Triméthylsilyl)amidure de lithium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
m-CPBA	Acide 3-chloroperbenzoïque
PPTS	*para*-Toluènesulfonate de pyridinium
Pyr	Pyridine
TBAI	Iodure de tétra-*n*-butylammonium
TCDI	1,1'-Thiocarbonyl Diimidazole
TFA	Acide trifluoroacetique
TFAA	Anhydride trifluoroacetique
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	*N*,*N*,*N'*,*N'*-Tétraméthyléthylènediamine

Groupements chimiques

Ac	Acétyle
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
n-Bu	*n*-Butyle
t-Bu	*tert*-Butyle
Cb	*N*,*N*-Diisopropylcarbamoyle
Chx	Cyclohexyle
Et	Ethyle
Me	Méthyle
Mes	Mesityle (2,4,6-triméthylphényle)
P	Groupe protecteur

Ph	Phényle
i-Pr	Isopropyle
TBS	*tert*-butyldiméthylsilyle
TES	Triéthylsilyle
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Triméthylsilyle
Tol	4-Méthylphényle

Divers

Aq	Aqueux
Cat.	Catalytique
Δ	Reflux
equiv	Equivalent
Quant.	Quantitatif
rt (ta)	Température ambiante

Unités

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

AVANT-PROPOS

Ce manuscrit présente les travaux effectués à l'École Polytechnique (septembre 2006–juillet 2009) sous la direction du Dr. Joëlle Prunet dans le laboratoire de Synthèse Organique, dirigé par le Pr. Samir Zard. Il détaille différentes méthodes de synthèse des sulfoxydes vinyliques ainsi que leurs utilisations dans une réaction d'addition conjuguée intramoléculaire pour obtenir des 1,3-diols *syn*. Ces derniers sont employés pour la synthèse de précurseurs d'analogues de nucléosides.

Dans le premier chapitre, nous montrerons différents aspects importants de la chimie des nucléosides et de leurs analogues; nous présenterons leur mécanisme d'action, ainsi que des médicaments à structure nucléosidique utilisés pour traiter différentes maladies virales. Par la suite, nous décrirons quelques méthodes de synthèses décrites dans la littérature pour ce type de molécules, ainsi que quelques exemples pour la synthèse des motifs 1,3-diols *syn*, sans vouloir être exhaustif ni trop entrer dans les détails.

Le deuxième chapitre présente les différentes méthodes de synthèse que nous avons utilisées pour la synthèse des sulfoxydes vinyliques. Ces derniers sont les précurseurs de la réaction d'addition conjuguée intramoléculaire que nous utilisons pour la mise en place du motif 1,3-diol *syn*, cette réaction ainsi que les résultats obtenus seront discutés dans le chapitre 3.

Finalement, nous exposerons les résultats obtenus pour la réaction de Pummerer et la réaction de cyclisation en milieu acide, qui nous a permis d'obtenir les analogues du 3-désoxyribose et ses analogues.

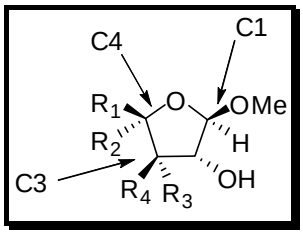
CHAPITRE I

INTRODUCTION

I. PRÉSENTATION DU TRAVAIL

La réaction d'addition conjuguée intramoléculaire générant des 1,3-diols *syn* a été largement étudiée au laboratoire, et un premier travail a été réalisé, utilisant des sulfoxydes vinyliques comme accepteurs de Michael. Les diols protégés obtenus ont été engagés dans une réaction de Pummerer pour obtenir des 1,3-diols fonctionnalisés en α par un aldéhyde. Forts de ce résultat intéressant, nous avons envisagé d'appliquer cette séquence de réactions à la synthèse d'analogues de nucléosides.

Nous nous sommes intéressés particulièrement à la synthèse des analogues non naturels du 3-désoxyribose.



Structure générale des molécules cibles

La rétrosynthèse proposée est présentée dans le *Schéma 1*. Les étapes clés de notre synthèse sont l'introduction du motif 1,3-diol *syn* par une réaction d'addition conjuguée intramoléculaire ainsi que la réaction de Pummerer pour obtenir les 1,3-diols correctement fonctionnalisés donnant des analogues de ribose après cyclisation.

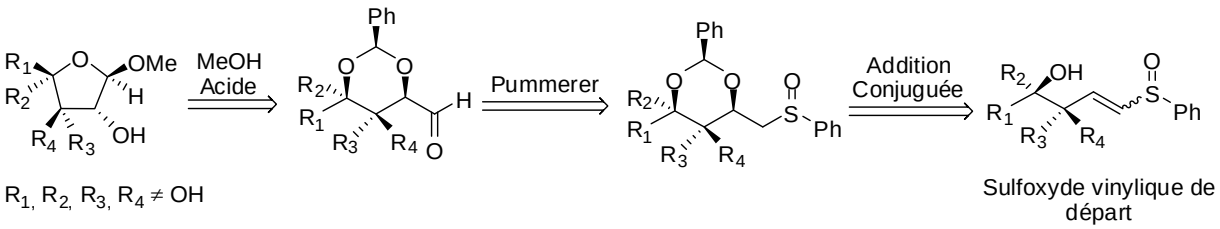


Schéma 1. Rétrosynthèse.

Cette stratégie nous permet de fonctionnaliser en C1, C3 et C4 ce qui constitue une approche originale pour l'obtention de ce type de composés à partir de substrats acycliques. Normalement les nucléosides ou leurs analogues sont obtenus à partir de sucres ou de nucléosides naturels, ce qui rend difficile l'introduction de fonctionnalités dans les positions mentionnées précédemment.

Dans un premier temps, nous avons testé différentes voies de synthèse d'obtention des sulfoxydes vinyliques nécessaires pour la réaction d'addition conjuguée. Ensuite, nous avons étudié la réaction d'addition conjuguée avec des sulfoxydes vinyliques fonctionnalisés en différentes positions.

Finalement, nous montrerons les résultats obtenus avec la réaction de Pummerer suivie d'une réaction de cyclisation, pour obtenir des analogues du 3-désoxyribose. Ces derniers peuvent être facilement transformés en analogues de nucléosides par l'introduction d'une base nucléosidique (purique ou pyrimidique) en position C1 (*Schéma 2*).

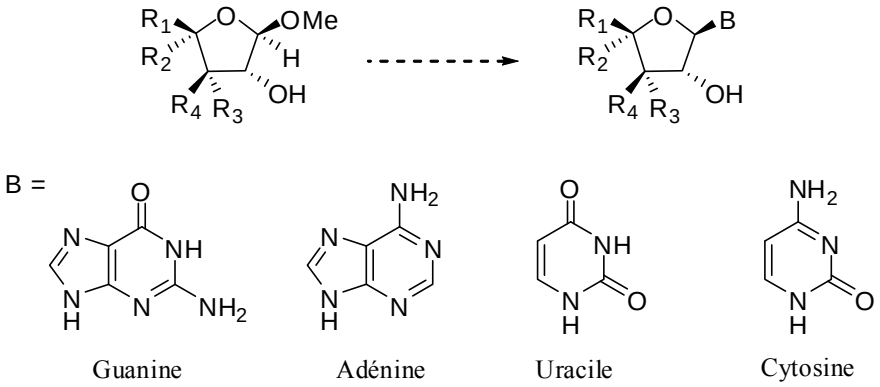


Schéma 2. Structure générale des analogues de nucléosides.

II. NUCLÉOSIDES ET ANALOGUES DES NUCLÉOSIDES.

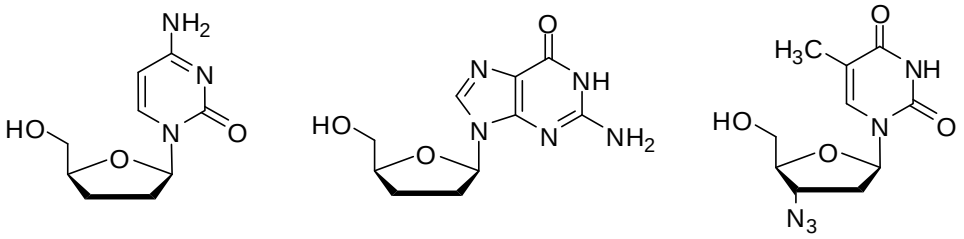
II.1. GÉNÉRALITÉS.

Les nucléosides ainsi que leurs analogues ont été essentiels dans la découverte de nouveaux médicaments pendant les 30 dernières années[1].

La découverte de didésoxynucléosides tel que le ddC (2',3'-didésoxycytidine), le ddI (2',3'-didésoxyinosine) et l'AZT (2'-azido-3'-désoxythymidine) (*Schéma 3*), agents thérapeutiques utilisés dans le traitement du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), a

1. De Clercq, E., *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2007,** *6*, 941-941.

été le point de départ d'une importante série de développements en chimie des nucléosides et de leurs analogues.



ddC
(2',3'-didésoxycytidine)

ddI
(2',3'-didésoxyinosine)

AZT
(3'-azido-3'-désoxythymidine)

Schéma 3. Didésoxynucléosides.

A présent, plus de 40 médicaments à structure nucléosidique sont utilisés en chimiothérapie antivirale. Parmi eux, plus de la moitié sont utilisés pour le traitement du SIDA[2].

Ci-dessous, est présentée une liste de maladies virales les plus communes, traitées avec des médicaments nucléosidiques ou des analogues, ainsi que quelques exemples de composés utilisés pour leur traitement[3] ou ayant montré une forte activité *in vitro*.

-Virus du papillome humain (VPH) :

Le virus du papillome humain, également appelé *HPV* (*Human Papillomavirus*), est responsable de nombreuses infections sexuellement transmissibles. Mais la gravité de cette infection est que certains génotypes sont responsables du cancer de col de l'utérus.

Le *Cidofovir*, connu également comme (*S*)-1-(3-hydroxy-2-phosphonyl-méthoxypropyl)cytosine, est un médicament formellement autorisé pour le traitement de certaines infections telles que : polyoma-, papillome-, adéno-, herpes- et pox-virus.

Il existe d'autres nucléosides acycliques utilisés pour le traitement de cette infection, comme par exemple le 9-(2-phosphonylméthoxyéthyl)guanine (PMEG) ou le 9-(2-phosphonylméthoxyéthyl)-N^6-cyclopropyl-2,6-diaminopurine (cPr PMEDAP).

-Infections par des Adénovirus :

Les infections par des adénovirus chez des individus immunocompétents sont en général autorégulées. À l'opposé, chez les patients immunodéprimés, particulièrement chez

2. De Clercq, E., *Int. J. Antimicrob. Agents* **2009,** *33*, 307-320.
3. De Clercq, E., *Curr. Opin. Microbiol.* **2005,** *8*, 552-560.

les bénéficiaires de greffe de moelle, ces infections peuvent mettre la vie en danger. A présent, seul le *Cidofovir* peut être utilisé avec succès dans le traitement de ces infections. Cependant des molécules telles que la (*S*)-9-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)adénine (HPMPA) et la (*S*)-2,4-diamino-6-[3-hydroxy-2-phosphonomethoxy)propoxy]pyrimidine (HPMPO-DAPy) ont montré une forte et sélective augmentation d'inhibition de la réplication des adénovirus *in vitro*.

-Herpes simplex (HSV) et virus varicelle zona (VZV) :

Parmi les médicaments utilisés pour le traitement des infections par les virus HSV ou VZV, on trouve : l'aciclovir, le valaciclovir (prodrogue de l'aciclovir), le famciclovir (prodrogue du penciclovir) et le brivudin (BVDU). Ce dernier est seulement disponible dans certains pays européens et bien qu'actif contre VZV, il est aussi utilisé contre certaines infections par HSV-1 ou herpes zona.

-Poxvirus :

La famille de poxviridae comprend des orthopoxvirus (par exemple : variole, vaccine, cow-pox, monkeypox et camelpox), des parapoxvirus (par exemple : orf) et des molluscipoxvirus (par exemple : *Molluscum contagiosum* virus). Différents analogues de nucléosides (i.e. S2242, 8-méthyladénosine et idoxuridine) sont utilisés pour le traitement par voie orale des plusieurs infections par des poxvirus d'origine animale. Les HDP-CVD et ODE-CDV ont montré une forte activité contre vaccine et cow-pox.

-Influenza (grippe) :

Il existe en principe trois types de composés pouvant être utilisés pour le traitement des infections du virus de l'influenza. La Ribavirine et le FdG[4] sont les deux composés à structure nucléosidique qui ont montré l'activité la plus forte contre ce genre d'infections. Des composés tels que l'amantadine et rimantadine constituent le deuxième groupe et finalement, les inhibiteurs de neuraminidase [zanamivir et oséltamivir (Tamiflu)] constituent le troisième groupe.

4. De Clercq, E., *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2006,** *5*, 1015-1025.

-Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

La lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a généré plus d'efforts et de développements pour la recherche de nouvelles molécules à activité antivirale que tous les autres virus présentés ici. Il existe plusieurs familles d'inhibiteurs parmis lesquels les nucléosides sont les plus anciens (AZT), ceux-ci inhibent la transcriptase inverse nécessaire à la réplication du virus. A présent, plusieurs nucléosides ou analogues sont utilisés en chimiothérapie contre ce virus. Parmi eux, on peut citer l'Adéfovir, le Ténofovir, le ddC, l'AZT et la Didanosine, dont les structures figurent sur les *Schémas 3 et 4*.

Le traitement antirétroviral hautement actif (HAART) pour le VIH basé sur la combinaison des différents médicaments antiviraux a commencé en 1996. Pendant les 10 dernières années, ce traitement a évolué de 20 comprimés par jour (1996) à une en 2006. L'Atripla est le premier comprimé antivirale prise une fois par jour et il est composé des trois différents types des inhibiteurs de VIH : *nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse* (NRTIs), *nucléotides inhibiteurs de la transcriptase inverse* (NtRTIs) et *non-nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse* (NNRTIs).

Un autre développement très important dans les domaines des nucléosides a été de prouver que les L-nucléosides (configuration opposée aux D-nucléosides naturels) sont également actifs contre diverses infections virales[5]. Cette découverte a généré une quantité importante de développements[6] dans la chimie des nucléosides et de leurs analogues.

-Virus de l'hépatite C (VHC) :

A présent le traitement contre l'hépatite C est constitué de l'interféron (IFN)-α2a (180 µg une fois par semaine) combiné avec la ribavirine (1000 ou 1200 mg par jour). Ce traitement produit une réponse antivirale dans au moins 50% de patients infectés avec les génotypes 1 ou 2 et près de 80% des patients infectés avec un autre génotype du VHC.

Actuellement, plusieurs inhibiteurs de l'ARN réplicase sont étudiés pour le traitement des infections par VHC; parmi eux on peut citer la valopicitabine.

---

5. Gumina, G.; Chong, Y.; Choo, H.; Song, G. Y.; Chu, C. K., *Curr. Top. Med. Chem.* **2002,** *2*, 1065-1086.
6. Mathé, C.; Gosselin, G., *Antiviral Res.* **2006,** *71*, 276-281.

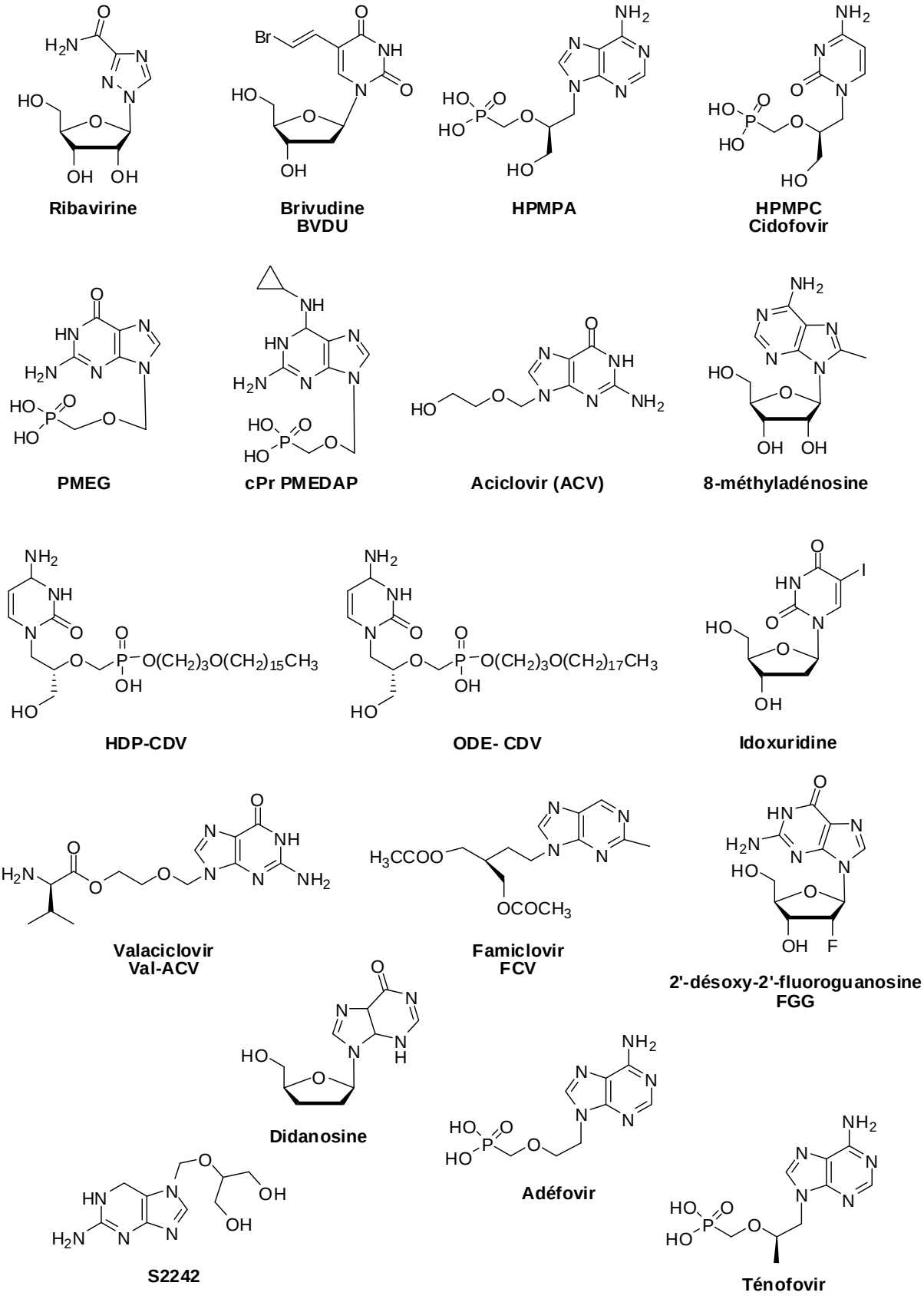


Schéma 4. Structures des nucléosides, nucléotides et analogues cités dans le texte.

II.2. MÉCANISME D'ACTION.

Les nucléosides et leurs analogues peuvent agir de trois façons différentes contre les infections virales : comme inhibiteurs de la ***transcriptase inverse*** ou ***rétrotranscriptase*** (par exemple : VIH), comme inhibiteurs de l'***ADN polymérase*** (par exemple: Herpes HSV) et comme inhibiteurs de la **RNA réplicase** ou **RNA polymérase RNA-dépendent (RdRp)** (par exemple: hépatite VHC).[7,8]

-Inhibiteurs de la *transcriptase inverse* ou *rétrotranscriptase* (VIH).

Le *Schéma 5 (a)*, expose le cycle de vie du VIH, qui comprend plusieurs étapes déterminantes. Ces étapes sont la cible des différents médicaments et des recherches de nouvelles molécules actives contre ce virus. Une étape clé de la reproduction du virus est la transcription inverse, et sur le schéma sont montrés les trois différents types d'inhibiteurs de cette enzyme : *nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse* (NRTIs), *nucléotides inhibiteurs de la transcriptase inverse* (NtRTIs) et *non-nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse* (NNRTIs).

Une fois le virus entré dans l'organisme, l'interaction avec différents récepteurs et co-récepteurs permet la fusion avec l'ADN cellulaire. Les cellules infectées par le VIH portent une protéine appelée CD4 (cluster de différenciation 4) à leur surface. Cette protéine se trouve principalement dans les cellules immunitaires, particulièrement dans les lymphocytes T facilitateurs, ainsi que sur les macrophages qui contrôlent l'organisme pour digérer les bactéries et autres germes.

Le VIH pénètre dans les cellules en s'attachant au récepteur de CD4 grâce à la protéine gp120 qui se trouve à la surface du virus. Une fois que le virus est fixé sur la protéine CD4, il active d'autres protéines à la surface de la cellule (CCR5 et CXCR4) afin d'achever sa fusion avec la cellule.

Une fois que la fusion s'est produite, les composants du virus sont libérés, c'est-à-dire l'ARN et quelques enzymes importantes sont absorbés à l'intérieur de la cellule. C'est à ce stade qu'intervient la transcriptase inverse, qui réalise le processus nécessaire pour traduire le matériel génétique du virus en ADN. Tous les médicaments à structure nucléosidique ou

---

7. De Clercq, E., *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2007,** *6*, 1001-1018.
8. De Clercq, E., *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2002,** *1*, 13-25.

analogues agissent comme inhibiteurs de cette transcriptase inverse et par conséquent empêchent la « reproduction » du virus.

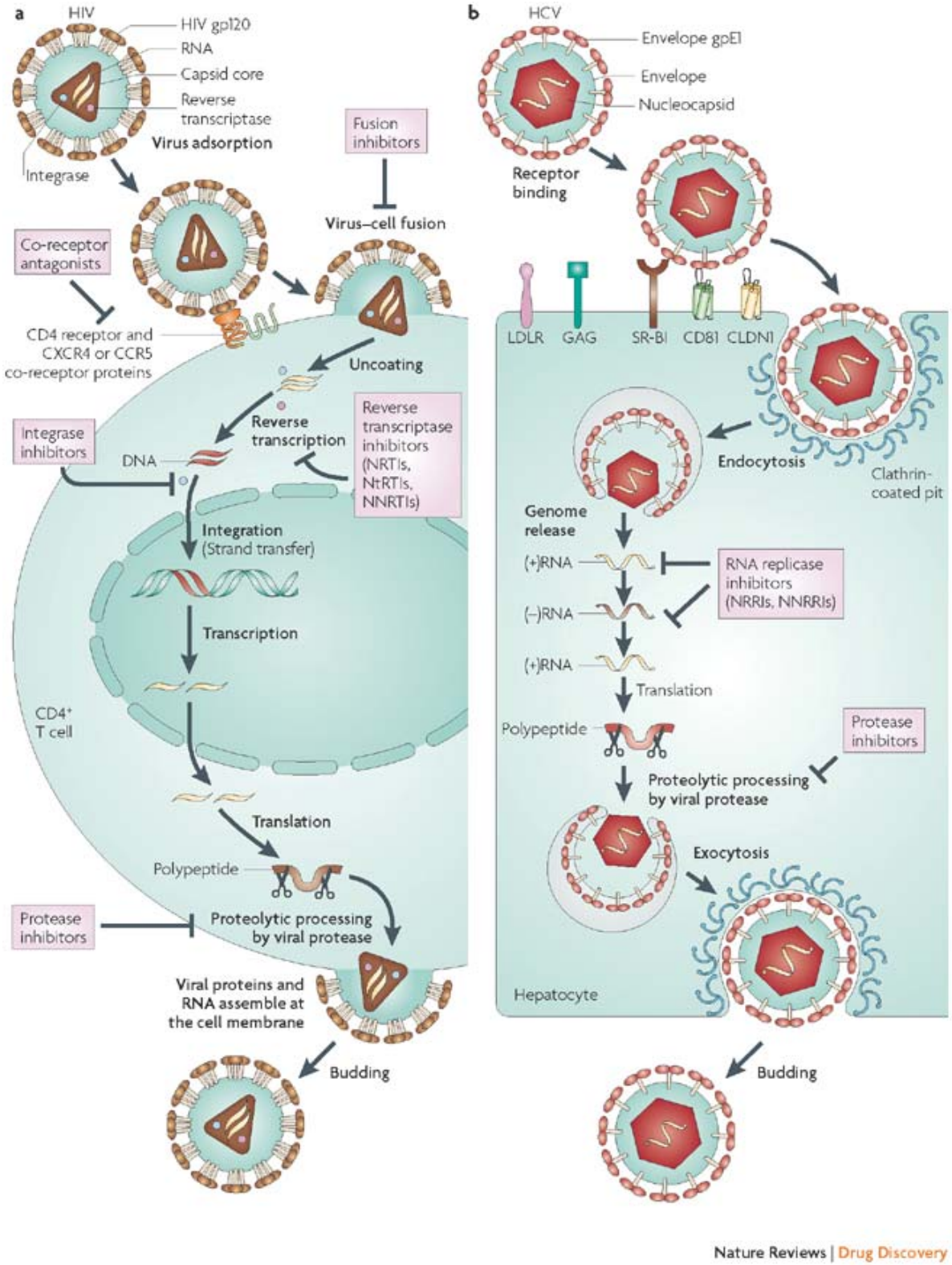


Schéma 5. Cycles de vie des virus VIH (a) et VHC (b) montrant les étapes ciblées par les différentes types de médicaments. (Tiré de la réf. 7)

Le mécanisme moleculaire de l'inhibition des transcriptases inverses est détaillé sur le *Schéma 6*. Pour intervenir sur la transcription trois étapes de phosphorylation sont nécessaires, formant le dérivé 5'-triphosphate ; ce dernier va intervenir comme terminateur de la chaîne de transcription. L'allongement se termine à cause de l'absence du groupe 3'-hydroxy nécessaire à l'élongation de la chaîne.

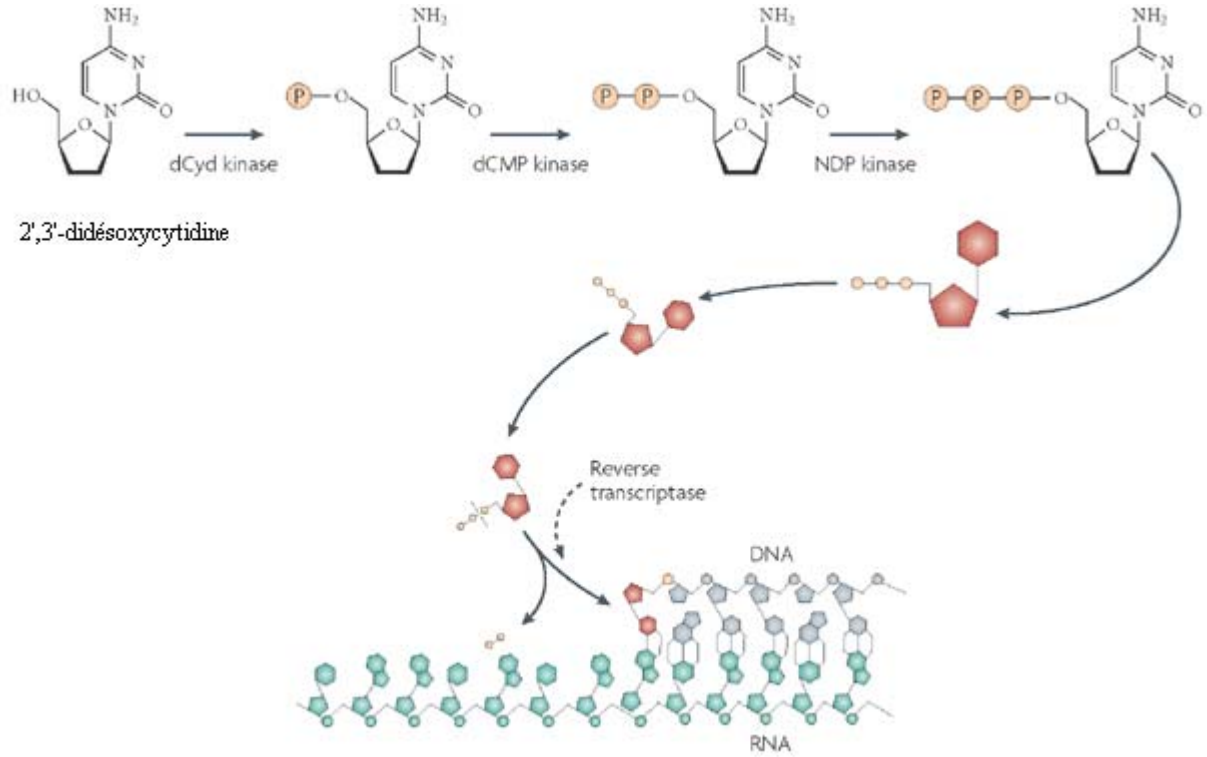


Schéma 6. Mécanisme d'action des inhibiteurs de transcriptase inverse : exemple de la 2',3'-didésoxycytidine. (Tiré de la réf. 7)

En l'absence d'inhibiteur, le cycle de vie continue jusqu'à la libération d'un nouveau virion. Après la transcription, l'ADN viral ainsi formé est ensuite intégré à l'ADN de la cellule hôte humaine avec l'aide de l'intégrase, ce qui permet au VIH de reprogrammer la cellule humaine pour fabriquer plus de virus.

Ensuite les processus de transcription et traduction génèrent des précurseurs de protéines virales constitutifs d'une nouvelle particule de VIH. Ces précurseurs sont ensuite coupés en protéines mures structurelles et fonctionnelles grâce à des protéases (enzymes virales). Ces protéines forment la structure des nouvelles particules de VIH (virions), y compris chacune des enzymes et des protéines nécessaires à la répétition de ce processus de reproduction.

Une fois l'assemblage fini, les nouvelles particules virales bourgeonnent, puis sont libérées dans la circulation sanguine et peuvent aller infecter d'autres cellules.

-Inhibiteurs de *l'ARN réplicase* (RdRp) (VHC).

Le *Schéma 5 (b)* détaille le cycle de vie du VHC où sont soulignées les différentes étapes ciblées par les médicaments actuellement utilisés.

L'étape la plus importante est la réplication du virus : c'est à ce niveau-ci que vont agir les nucléosides ou les analogues.

Comme pour le VIH, l'interaction avec certains récepteurs et co-récepteurs spécifiques suivie d'une endocytose, permet l'introduction du virus dans la cellule hôte. La réplication du génome du VHC dépend de l'ARN réplicase, qui va agir dans une séquence de transformations (t)ARN → (-) ARN et (-) ARN → (+) ARN. Le (t)ARN formé pendant cette séquence réplicative est transcrit en précurseurs des protéines qui sont postérieurement coupés par une protéase virale en protéines matures, fonctionnelles et structurelles.

Les médicaments nucléosidiques actuellement utilisés contre les infections du virus du VHC vont agir pendant le cycle de réplication de l'ARN comme le montre le *Schéma 7*.

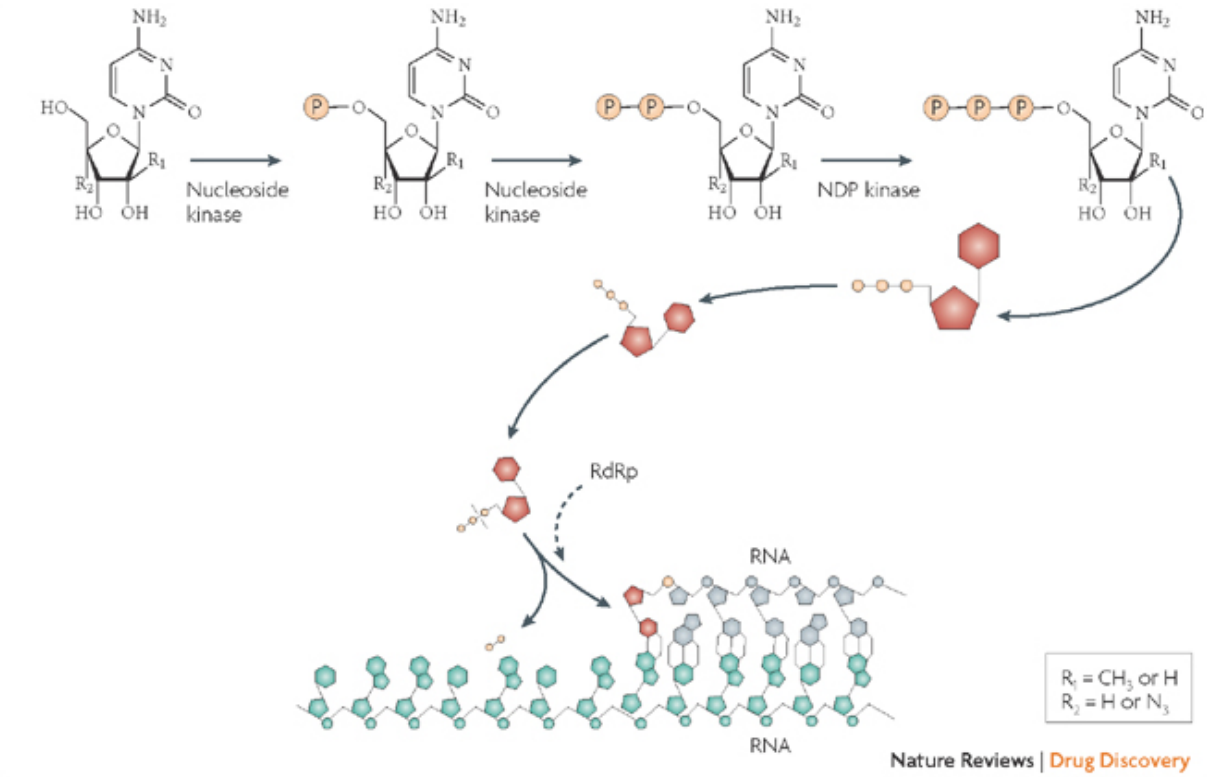


Schéma 7. Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'ARN réplicase: exemple de la Valopicitabine (2'-C-méthylcytidine) et 4'-azidocytidine. (Tiré de la réf. 7)

Pour agir, le médicament doit suivre trois étapes de phosphorylation pour être transformé en 5'-triphosphate. Ensuite mis en compétition avec le substrat naturel (cytidine triphosphate ou CTP) de l'enzyme, et il va agir contre l'élongation de la chaine par gêne stérique.

Comme dans le cas du VIH, en l'absence d'inhibiteurs, le cycle continue et les protéines formées après la transcription vont générer un nouveau virion qui sera libéré par un processus d'exocytose.

-Inhibiteurs de l'*ADN polymérase* (Herpes).

Contrairement aux rétrovirus, le virus de l'herpes est un virus à ADN et ne présente donc pas d'étape de transcription inverse dans son cycle de réplication. Son ADN est répliqué par l'ADN polymérase virale une fois que cette dernière a été exprimée dans la cellule infectée par le virus. En 2002, tous les médicaments utilisés pour le traitement des infections par le virus de l'herpes étaient des nucléosides ou analogues[8]. L'enzyme cible de ces médicaments est l'ADN polymérase, mais avant de pouvoir agir dans la synthèse de l'ADN viral, ces composés doivent suivre trois étapes de phosphorylation une fois entrés dans la cellule hôte.

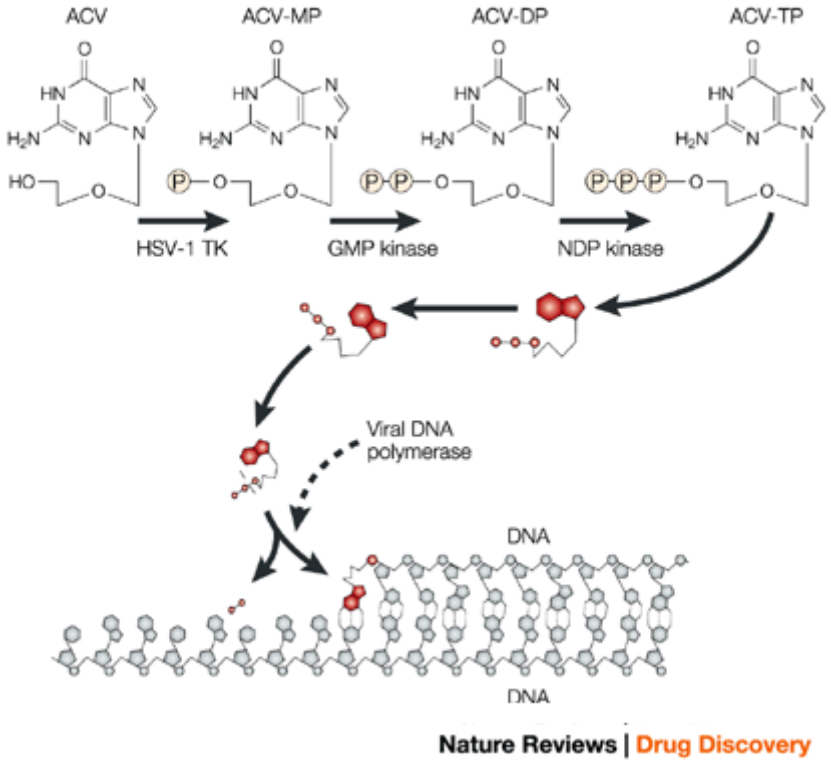


Schéma 8. Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'ADN polymérase: exemple pour l'Aciclovir (ACV). (Tiré de la réf. 8)

Après la séquence des phosphorylations achevée par les kinases cellulaires, le triphosphate va agir soit comme inhibiteur compétitif ou comme substrat alternatif du substrat naturel. Le *Schéma 8* montre le mécanisme d'action d'un analogue acyclique de guanidine qui agit comme un substrat alternatif en empêchant ainsi l'élongation de la chaine.

II.3. SYNTHÈSE

La synthèse des nucléosides et de leurs analogues a fait l'objet de nombreuses recherches pendant plusieurs années. Il existe plusieurs méthodes de synthèse[9], partant en général d'un sucre (ribose). Après différentes étapes de protection sélective, fonctionnalisation et déprotection, les analogues de nucléosides sont obtenus.

Ici nous montrerons seulement quelques exemples de synthèses appliquées à l'obtention de 3-désoxynucléosides, et de 2'-substitués-3'-désoxynucléosides ainsi que trois méthodes de synthèse de composés avec une structure similaire qui peuvent être utilisés pour la synthèse des nucléosides ou des analogues. Ceux-ci font partie du peu d'exemples existant dans la littérature pour obtenir des composés de ce type à partir de structures acycliques. Cependant ces méthodes n'ont pas été appliquées à la synthèse de composés nucléosidiques.

-Obtention de 3'-désoxynucléosides

L'élimination du groupement 3'-hydroxyle des 2'-désoxynucléosides par désoxygénation de Barton a été largement étudiée et constitue une voie de synthèse importante pour l'obtention de didésoxynucléosides. Cependant, la difficulté pour obtenir le produit de départ est souvent une limitation de cette méthode. En partant des ribonucléosides plus facilement accessibles, il est possible d'obtenir des 3'-désoxynucléosides ; cependant les rendements et sélectivités de cette réaction ne sont pas satisfaisants[10,11] (*Schéma 9*).

---

9. Huryn, D. M.; Okabe, M., *Chem. Rev.* **1992,** *92*, 1745-1768.
10. Rosowsky, A.; Solan, V. C.; Sodroski, J. G.; Ruprecht, R. M., *J. Med. Chem.* **1989,** *32*, 1135-1140.
11. Kim, C. H.; Marquez, V. E.; Broder, S.; Mitsuya, H.; Driscoll, J. S., *J. Med. Chem.* **1987,** *30*, 862-866.

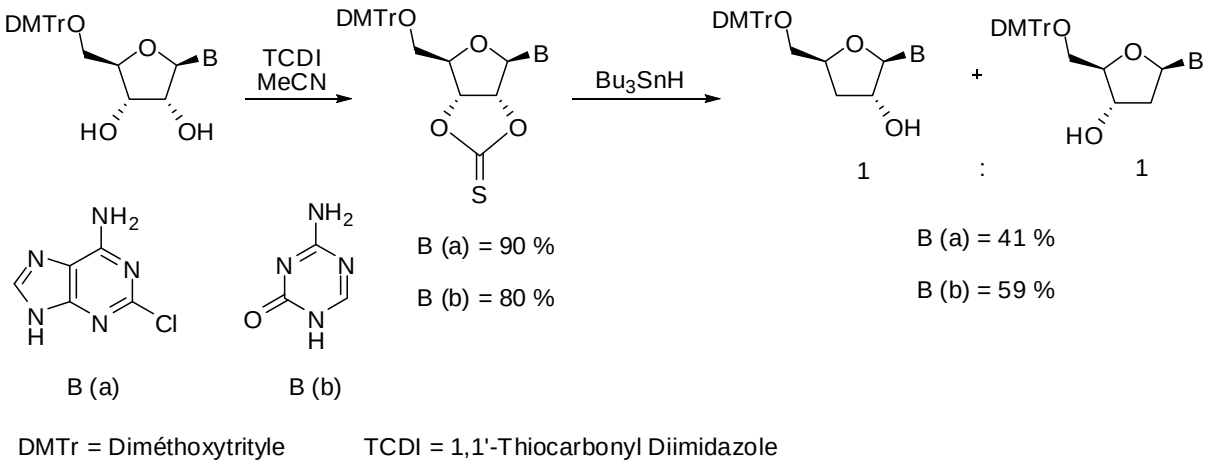


Schéma 9. Synthèse des désoxynucléosides par désoxygénation.

En 1991 Lin *et al.*[12] ont décrit deux stratégies différentes pour obtenir des 3'-désoxynucléosides en utilisant une désoxygénation de Barton. Dans un premier temps (*Schéma 10*), la formation du 2,2'-anhydronucléoside permet de protéger intramoléculairement la fonction OH en position 2'. La formation du thiocarbonate suivie de la désoxygénation permettent d'obtenir le 2,2'-anhydro-3'-désoxynucléoside. Ce dernier est utilisé comme précurseur du didésoxynucléoside ou 3'-désoxynucléoside.

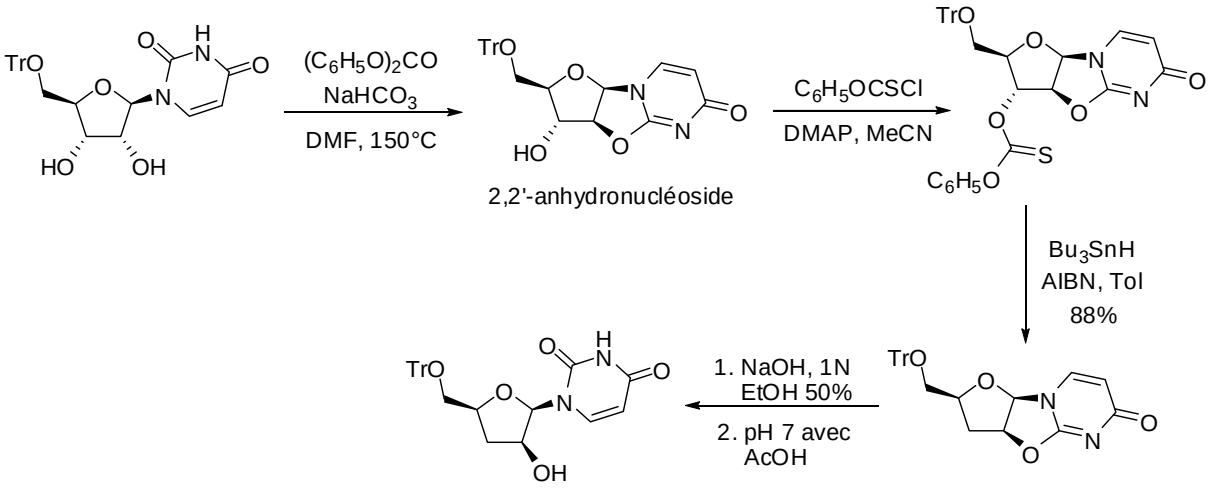


Schéma 10. Synthèse de désoxynucléosides utilisant des anhydronucléosides.

La deuxième stratégie commence avec une protection sélective du groupement OH en position 2' sous forme d'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle. Après formation du thiocarbonate et désoxygénation, une déprotection du groupement OH permet d'obtenir le 3'-désoxynucléoside avec rétention de la configuration en C-2 (*Schéma 11*).

12. Lin, T. S.; Yang, J. H.; Liu, M. C.; Shen, Z. Y.; Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H.; Birnbaum, G. I.; Giziewicz, J.; Ghazzouli, I., *J. Med. Chem.* **1991,** *34*, 693-701.

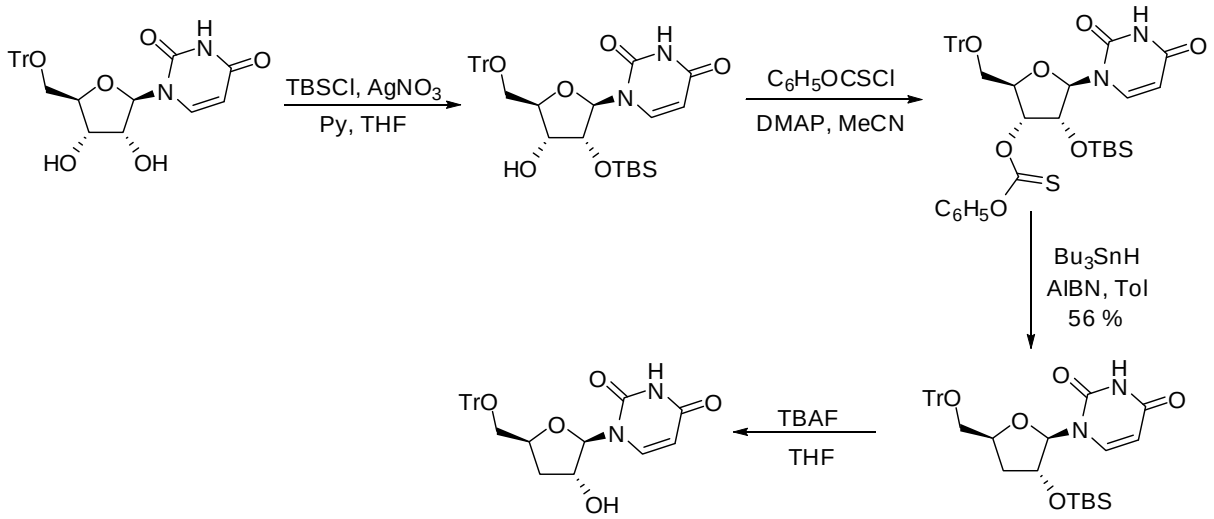


Schéma 11. Synthèse de désoxynucléosides par protection sélective et désoxygénation.

Comme décrit dans le *Schéma 10*, l'inversion de configuration en C-2' dans les nucléosides pyrimidiniques a été achevée avec des bons résultats en utilisant des anhydronucléosides. Cependant, dans le cas des nucléosides puriniques, la contribution par la base est impossible. Hansske et Robins[13,14] ont trouvé une excellente solution à ce problème et ont synthétisé différents dérivés 3'-désoxy. Leur stratégie consiste à traiter les dérivés 2' ou 3'-monotosylés avec un excès de triéthylborohydrure de lithium. Cette réaction procède avec un déplacement d'hydrure [1-2], suivi de la réduction *in situ* de la cétone formée (*Schéma 12*).

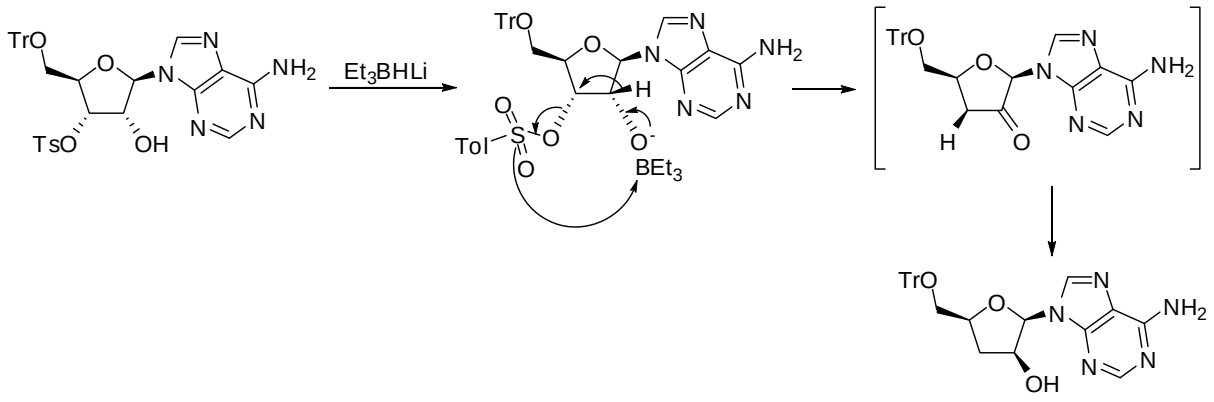


Schéma 12. Synthèse de désoxynucléosides par déplacement d'hydrure et réduction.

13. Hansske, F.; Robins, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1983,** *105*, 6736-6737.
14. Robins, M. J.; Nowak, I.; Wnuk, S. F.; Hansske, F.; Madej, D., *J. Org. Chem.* **2007,** *72*, 8216-8221.

En utilisant une stratégie similaire, Kawana *et al*.[15] ont décrit la synthèse de différents nucléosides dérivés de l'uridine, la cytidine, l'adénosine ou la guanosine, en utilisant un mésyle à la place du tosyle et $NaBH_4$ au lieu de Et_3BHLi.

En 1961 Anderson[16] a utilisé avec succès le Nickel de Raney pour la désulfuration des sucres. Avec cette méthode, il a pu obtenir des 3'-désoxyriboses avec des rendements corrects (*Schéma 13*).

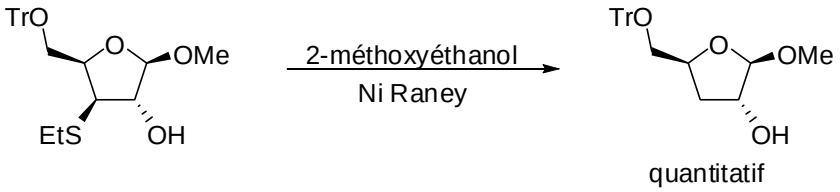


Schéma 13. Synthèse de désoxynucléosides par désulfuration réductrice.

-Obtention de 3'-désoxynucléosides substitués en 3'.

Le 3'-désoxynucléosides peuvent être obtenus par ouverture des β-époxydes. Leur obtention à partir des anhydronucléosides a été décrite en 1962 par Codington et al.[17]. Depuis, plusieurs équipes se sont intéressées à l'ouverture sélective de β-époxydes. Le traitement avec des nucléophiles tels que H^-, CH_3^-, $C{\equiv}C^-$, ^-CN, et l'anion du 1,3-dithiane, a permis d'obtenir efficacement des 2'β-hydroxy nucléosides substitués en 3'. Cependant, le traitement avec des nucléophiles comme N_3^-, RS^-, RSe^- ou 1,2,4-triazolyle, produit une mélange des deux régioisomères (*Schéma 14*).

15. Kawana, M.; Nishikawa, M.; Yamasaki, N.; Kuzuhara, H., *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1989**, 1593-1596.
16. Anderson, C. D.; Lee, W. W.; Goodman, L.; Baker, B. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1961,** *83*, 1900-1906.
17. Codington, J. F.; Fecher, R.; Fox, J. J., *J. Org. Chem.* **1962,** *27*, 163-167.

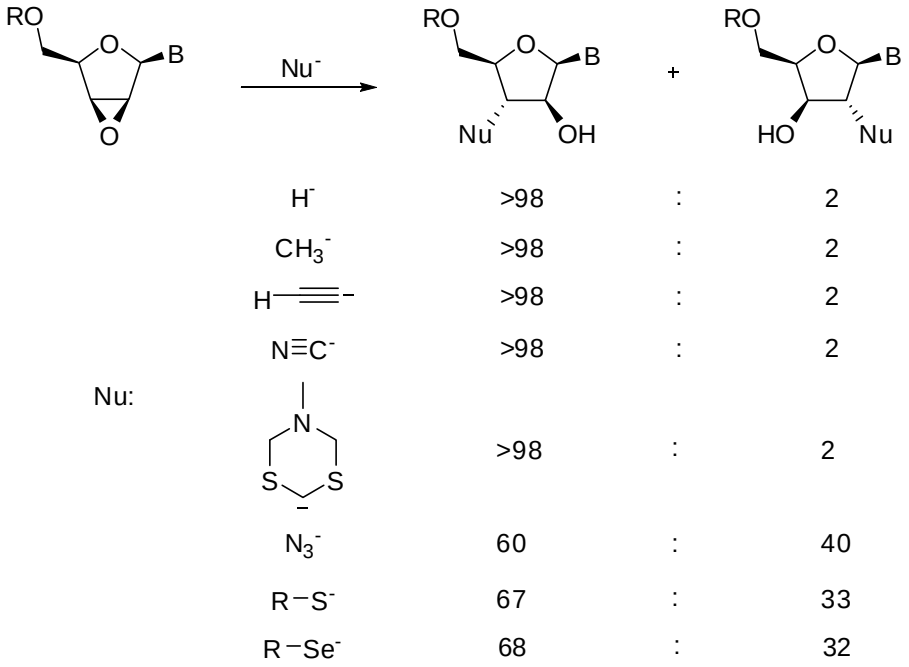


Schéma 14. Synthèse de désoxynucléosides par ouverture d'époxydes.

La réaction de Strecker a été également utilisée pour obtenir des nucléosides disubstitués en position 3'. La cétone de départ est préparée à partir D-xylose ou D-ribose, par oxydation de Swern ou avec PDC, après avoir réalisé les protections nécessaires. Cette méthode a été utilisée dans la synthèse des analogues de TSAO-T[18] (*Schéma 15*).

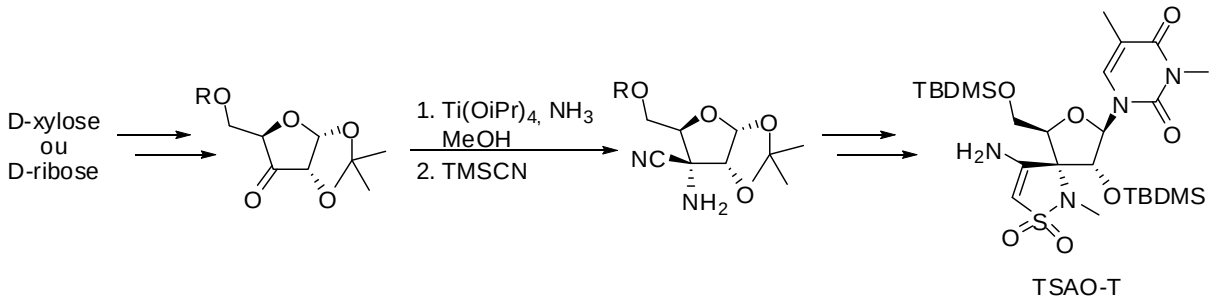


Schéma 15. Synthèse de TSAO-T.

Plus récemment l'équipe de Périgaud[19] a publié deux méthodes de synthèse de 3'-désoxy-3'-C-méthyl-β-D-ribonucléosides. Les deux stratégies utilisent le même produit obtenu à partir de D-xylose. L'une des ces deux stratégies utilise l'hydrogénation de la double liaison exocyclique et permet d'obtenir les composés désirés mais sous forme de deux

18. Nguyen Van Nhien, A.; Tomassi, C.; Len, C.; Marco-Contelles, J. L.; Balzarini, J.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Postel, D., *J. Med. Chem.* **2005,** *48*, 4276-4284.

19. Couturier, S.; Aljarah, M.; Gosselin, G.; Mathé, C.; Périgaud, C., *Tetrahedron* **2007,** *63*, 11260-11266.

diastéréoisomères. Pour résoudre ce problème de stéréochimie, la deuxième stratégie utilise une désoxygénation radicalaire, en utilisant des esters de méthyloxalate (*Schéma 16*).

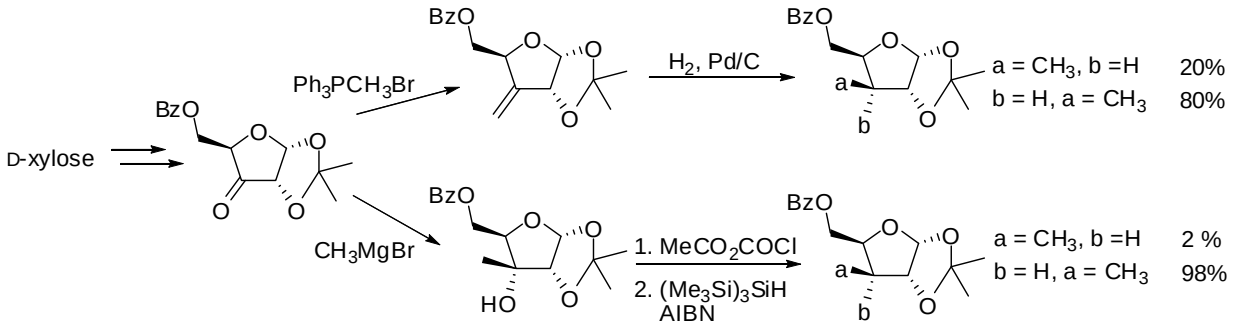


Schéma 16. Synthèse de 3'-désoxy-3'méthylenucléosides.

-Synthèse de tétrahydrofuranes substitués.

La synthèse de tétrahydrofuranes substitués à partir d'acétals allyliques (*Schéma 17*) a été décrite en 1991[20].

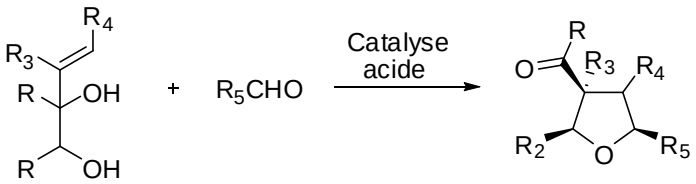


Schéma 17. Synthèse de tétrahydrofuranes à partir d'acétals allyliques.

Le mécanisme de cette transformation est montré sur le *Schéma 18*. Dans un premier temps, l'acétal formé *in situ* va générer un ion oxacarbénium qui va subir une séquence cyclisation-réarrangement pinacolique pour donner le tétrahydrofurane substitué.

20. Hopkins, M. H.; Overman, L. E.; Rishton, G. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1991,** *113*, 5354-5365.

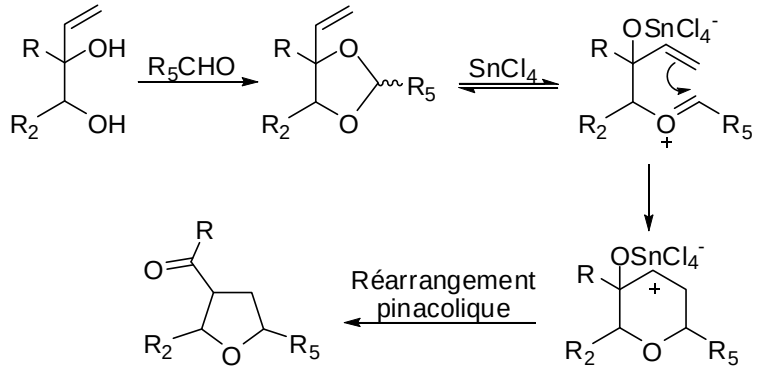


Schéma 18. Mécanisme de la séquence cyclisation-réarrangement pinacolique.

Cette méthode a été utilisée avec succès dans la synthèse du tosylate de la muscarine (*Schéma 19*) où le tétrahydrofurane intermédiaire peut être considéré comme un précurseur de nucléosides ou d'analogues.

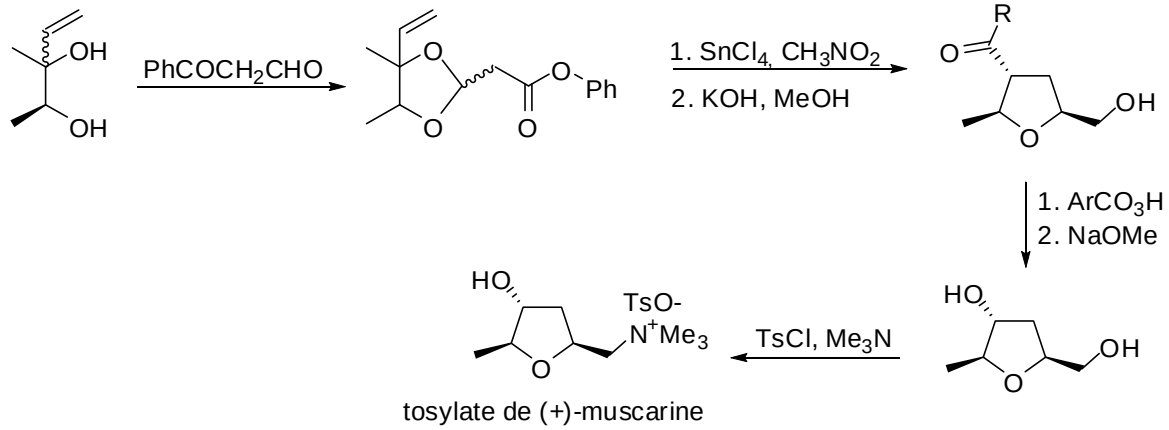


Schéma 19. Synthèse du tosylate de la muscarine.

Une autre méthode pour la préparation de ce genre de composés a été décrite par Angle *et al.*[21] en 2002 (*Schéma 20*).

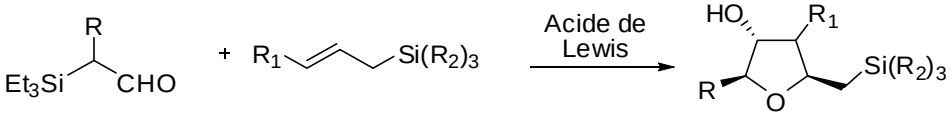


Schéma 20. Synthèse général de tétrahydrofuranes par cycloaddition.

Cette méthode de cycloaddition [3+2] des aldéhydes et allylsilanes a été aussi utilisée dans la synthèse formelle de différents alcaloïdes de la muscarine. En effet, le tétrahydrofurane silylé obtenu par cycloaddition peut être oxydé (oxydation de Tamao) pour

21. Angle, S. T.; El-Said, N. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2002,** *124*, 3608-3613.

donner les précurseurs des alcaloïdes de la muscarine après une substitution du groupement OH par un groupement triméthylamino (*Schéma 21*). Cette méthode permet également d'introduire des fonctionnalités en position 2 (R_1 *Schéma 20*) ; par exemple l'utilisation de crotyl silanes amène à des tétrahydrofuranes substitués en 2 par un groupement méthyle.

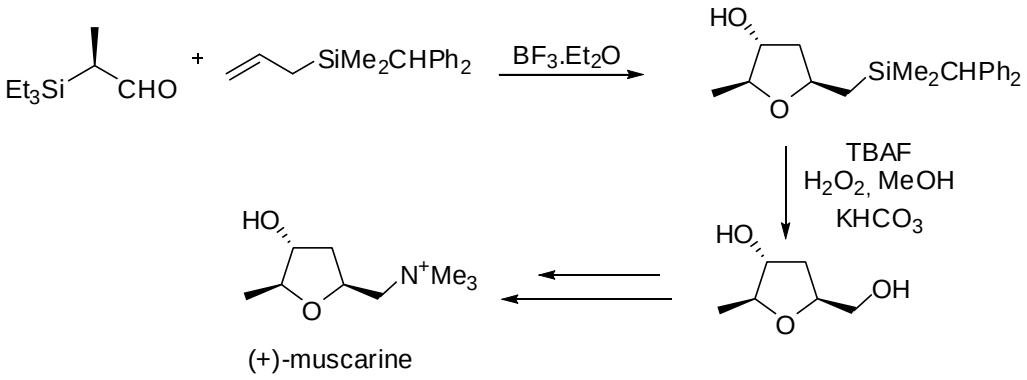


Schéma 21. Application à la synthèse de la muscarine.

III. 1,3-DIOLS *syn*



Le motif 1,3-diol est présent dans de nombreux produits naturels et sa synthèse a fait l'objet de nombreux travaux dans notre équipe comme ailleurs.[22,23,24]

On retrouve, sous forme cyclique, ce motif dans certains nucléosides et analogues, composés très utilisés en chimiothérapie antivirale comme nous l'avons vu précédemment. Il est donc important de trouver de nouvelles voies de synthèse pour ce type de composés. Ici nous allons détailler quelques méthodes de synthèse du motif 1,3-diol *syn* ainsi que la synthèse de ce motif par addition conjuguée intramoléculaire.

---

22. Bode, S. E.; Wolberg, M.; Müller, M., *Synthesis* **2006**, 557-588.
23. Oishi, T.; Nakata, T., *Synthesis* **1990**, 635-645.
24. Schneider, C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998,** *37*, 1375-1378.

III.1. SYNTHÈSE DES 1,3-DIOLS *SYN*

Les différentes méthodes de synthèse des 1,3-diols peuvent être divisées en cinq catégories générales : formation des liaisons C-C autre qu'aldolisation, réaction d'aldolisation, réduction diastéreosélective, hydrogénation enantiosélective, utilisation des alcools allyliques et homoallyliques et plus récemment une modification de la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag (HLF). Ici nous donnerons un ou deux exemples de chaque catégorie sans vouloir être exhaustifs dans les explications ni vouloir exposer toutes les méthodes existantes dans la littérature (pour des revues sur la synthèse de 1,3-diols voir références 22-24).

-Formation des liaisons C-C autre qu'aldolisation.

La lithiation réductive de thiocétals produit des 4-lithium-1,3-dioxanes. Ces composés représentent des intermédiaires pour l'obtention des 1,3-diols *syn* ou *anti*[25]. L'anion portant le lithium en position axiale peut s'équilibrer en son épimère, par augmentation de la température. La sélectivité de la réaction dépend de la facilité d'obtention de l'isomère désiré en déplaçant l'équilibre. Pour les acétals moins encombrés, la réaction donne de très bons résultats, cependant dans les cas des acétals fortement encombrés la réaction n'est pas efficace (*Schéma 22*).

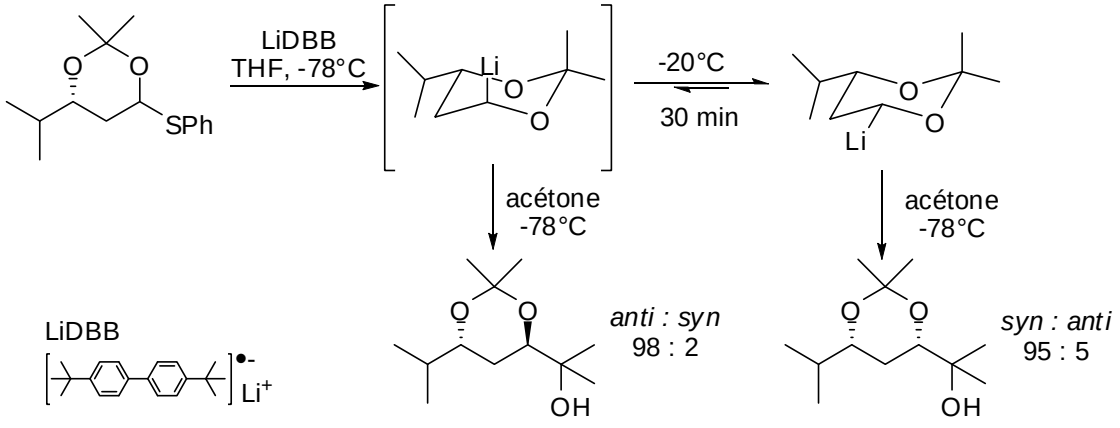


Schéma 22. Synthèse des 1,3-diols par lithiation réductive et condensation.

25. Rychnovsky, S. D.; Buckmelter, A. J.; Dahanukar, V. H.; Skalitzky, D. J., *J. Org. Chem.* **1999,** *64*, 6849-6860.

-Réaction d'aldolisation

La réaction d'aldolisation a été largement étudiée et utilisée par différentes équipes. Evans *et al*. ont étudié systématiquement la direction et le degré de stéreosélectivité dans les réactions d'aldolisation[26]. Le $BF_3{\cdot}Et_2O$ utilisé comme médiateur dans la réaction d'aldolisation de Mukaiyama avec des β-alkoxyaldehydes produit majoritairement des 1,3-diols *anti*.

Kiyooka *et al*.[27,28,29] ont décrit une aldolisation asymétrique catalysée par une oxazaborolidine. La configuration du catalyseur détermine la configuration relative et absolue du diol (*Schéma 23*).

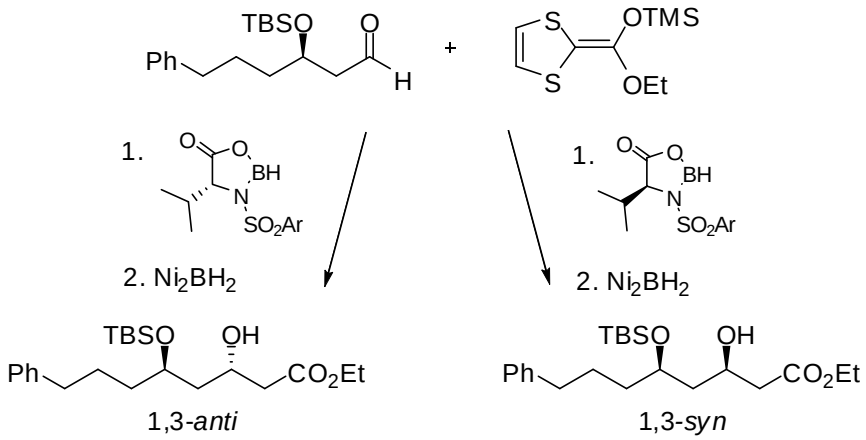


Schéma 23. Synthèse des 1,3-diols en utilisant silylcétèneacetals.

Plus récemment H. Yamamoto *et al*.[30] ont publié une méthode (*Schéma 24*) de synthèse des 1,3-diols par une modification de l'aldolisation de Mukaiyama en utilisant le groupement *tris*(trimethylsilyl)silyle (TTMSS ou groupe super silyle). Cette réaction permet d'obtenir les 1,3-diols avec de bons rendements et des sélectivités correctes. L'avantage de cette méthode est qu'elle peut être utilisée pour la synthèse des 1,3-diols où un des alcools est tertiaire.

---

26. Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1996,** *118*, 4322-4343.
27. Kaneko, Y.; Matsuo, T.; Kiyooka, S.-i., *Tetrahedron Lett.* **1994,** *35*, 4107-4110.
28. Kiyooka, S.-i.; Yamaguchi, T.; Maeda, H.; Kira, H.; Hena, M. A.; Horiike, M., *Tetrahedron Lett.* **1997,** *38*, 3553-3556.
29. Kiyooka, S.-i.; Maeda, H., *Tetrahedron: Asymmetry* **1997,** *8*, 3371-3374.
30. Boxer, M. B.; Akakura, M.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130*, 1580.

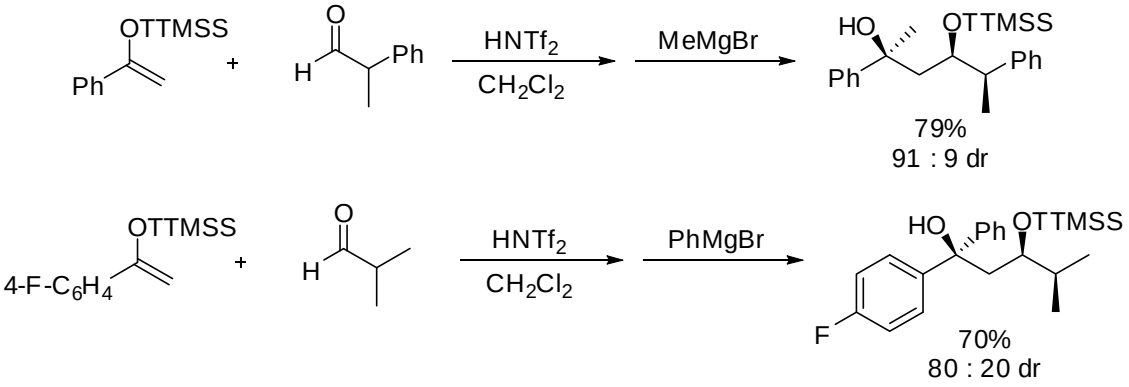


Schéma 24. Synthèse des 1,3-diols par aldolisation de Mukaiyama (modification de H. Yamamoto).

-Réduction diastéréosélective.

La réduction diastéreosélective des β-hydroxycétones *via* une induction 1,3 est une méthode attractive pour la synthèse des 1,3-diols *syn* ou *anti* puisque les deux isomères peuvent être préparés à partir du même produit de départ en changeant simplement les conditions opératoires et les réactifs. Quand l'agent réducteur a la capacité de se complexer au groupement hydroxyle, le diol *anti* est le produit obtenu. En revanche, quand un additif est utilisé pour préorganiser le substrat avant l'addition intermoléculaire d'hydrure, le diol *syn* devient majoritaire.

La réduction de β-hydroxycétones pour obtenir des 1,3-diols *syn* est habituellement réalisée *via* un déplacement d'hydrure intramoléculaire en utilisant une quantité stœchiométrique d'agent réducteur.

La méthode de Narasaka et Pai[31] basée sur la complexation avec le bore (*Schéma 25*) a été largement utilisée et aujourd'hui, plusieurs améliorations et modifications ont été décrites[32,33].

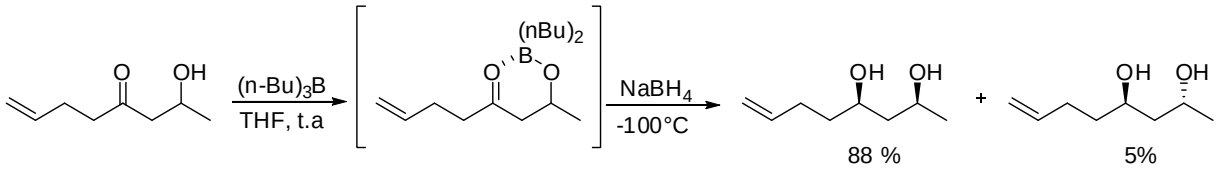


Schéma 25. Synthèse des 1,3-diols par réduction sélective.

31. Narasaka, K.; Pai, F.-C., *Chem. Lett.* **1980,** *9*, 1415-1418.
32. Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repič, O.; Shapiro, M. J., *Tetrahedron Lett.* **1987,** *28*, 155-158.
33. Chen, K.-M.; Gunderson, K. G.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. J., *Chem. Lett.* **1987,** *16*, 1923-1926.

-Hydrogénation énantiosélective.

Il existe un grand intérêt pour le développement de nouvelles méthodes d'hydrogénation énantiosélective, pour abolir l'utilisation stœchiométrique des boranes et les basses températures. Plusieurs catalyseurs ont été développés pour obtenir des 1,3-diols avec de bons rendements et d'excellentes diastéreoséléctivités.

La réduction de 5-hydroxy-3-cétoesters avec des catalyseurs à base de ruthénium suivie d'acétalisation produit les 1,3-diol *syn* ou *anti,* selon la configuration du ligand utilisé, avec des bonnes sélectivités[34] (*Schéma 26*).

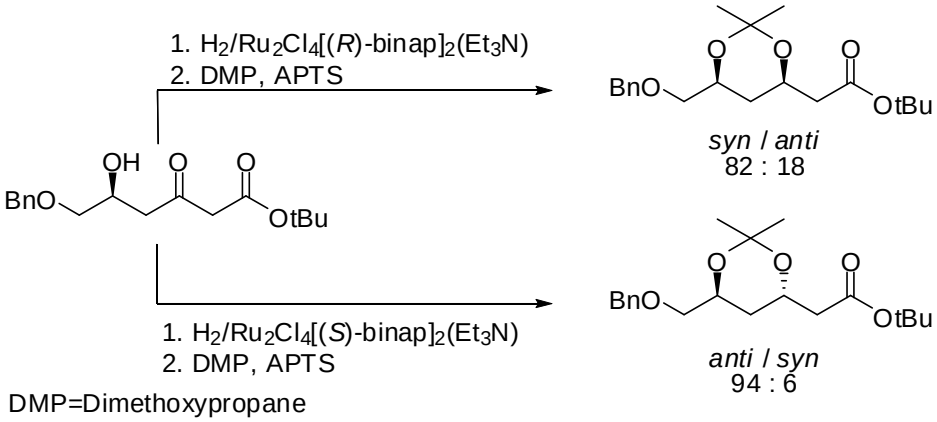


Schéma 26. Synthèse des 1,3-diols par hydrogénation catalysée par le ruthénium.

-Utilisation des alcools allyliques et homoallyliques comme substrats

L'iodocarbonatation des carbonates homoallyliques a été optimisée par Smith et Duan[35]en utilisant IBr et le toluène à basse température (-85°C). Dans ces conditions, les 1,3-diols *syn* sont obtenus avec une sélectivité comprise entre 75:25 et 93:7 (*Schéma 27 (a)*).

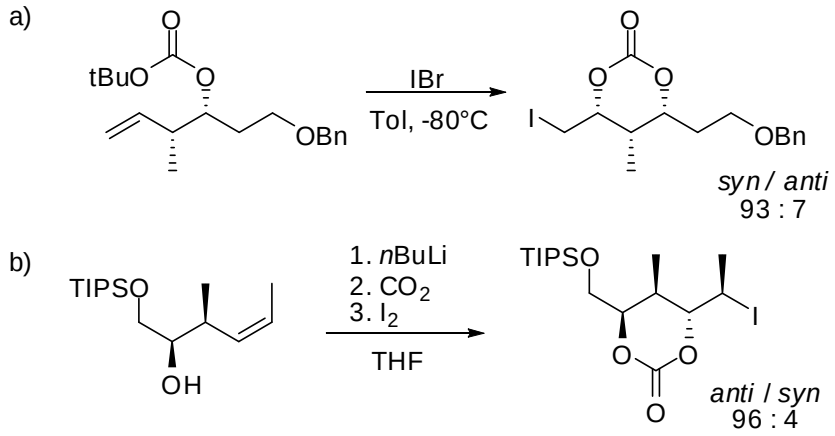


Schéma 27. Synthèse des 1,3-diols par iodocarbonation.

34. Shao, L.; Kawano, H.; Saburi, M.; Uchida, Y., *Tetrahedron* **1993,** *49*, 1997-2010.
35. Duan, J. J. W.; Smith, A. B., *J. Org. Chem.* **1993,** *58*, 3703-3711.

La sélectivité peut être inversée en changeant les conditions réactionnelles, quand l'alcool de départ porte un méthyle en position 3 *syn* par rapport au groupement OH et que la double liaison est Z, la sélectivité est inversée et on obtient l'isomère *anti* avec un rapport *anti*/*syn* >96:4 (*Schéma 27 (b)*)[36].

Les alcools homoallyliques ont également été utilisés dans une séquence oxymercuration-formylation catalysée par le rhodium[37]. La réaction s'effectue en deux étapes mais il n'est pas nécessaire de purifier l'organo mercurique intermédiaire (*Schéma 28*).

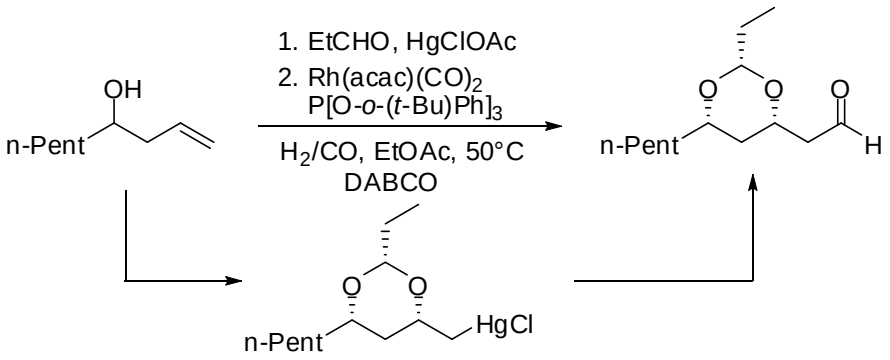


Schéma 28. Synthèse des 1,3-diols par oxymercuration-formylation.

Quand une silylformylation est réalisée avec un diallyl silane, une silylformylation-allylsilylation tandem se produit. Après une désilylation oxydative, des 1,3,5-triols *syn* sont obtenus (*Schéma 29 a*). Cette méthode a été développée par l'équipe de Leighton,[38,39] et utilisée avec succès dans la synthèse de différentes produits naturels.

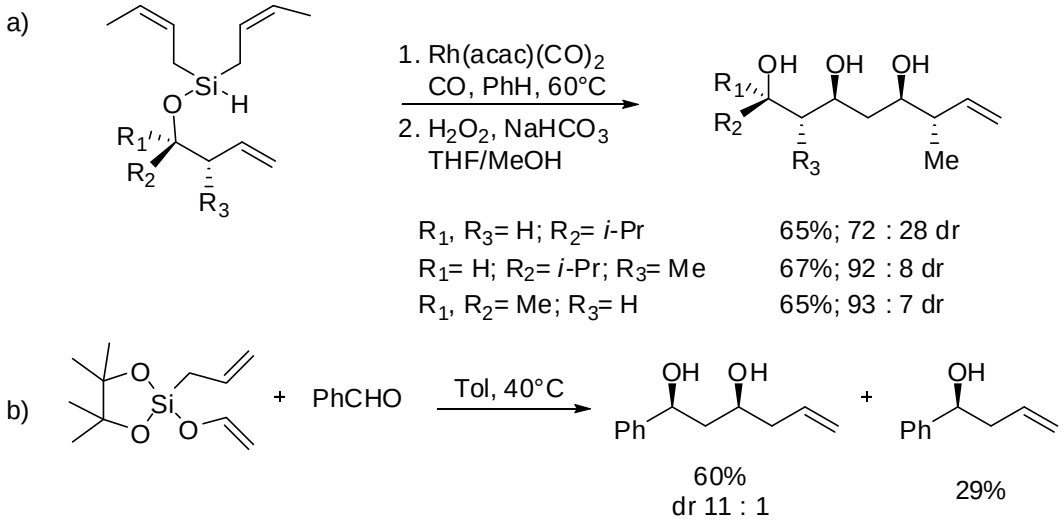


Schéma 29. Synthèse des 1,3-diols par silylformylation.

36. Tirado, R.; Prieto, J. A., *J. Org. Chem.* **1993,** *58*, 5666-5673.
37. Sarraf, S. T.; Leighton, J. L., *Org. Lett.* **2000,** *2*, 3205-3208.
38. Zacuto, M. J.; Leighton, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2000,** *122*, 8587-8588.
39. Zacuto, M. J.; O'Malle, S. J.; Leighton, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2002,** *124*, 7890-7891.

Cette même équipe a aussi décrit une réaction d'aldolisation-allylation tandem[40] pour obtenir des 1,3-diols *syn* à partir d'aldéhydes (*Schéma 29 b*).

En 2005, la même équipe a décrit une nouvelle méthode[41] qui permet obtenir des 1,3-diols où un des alcools est tertiaire. Cette méthode est décrite dans le *Schéma 30*.

Le principe de cette méthode est le même que pour celle décrite dans le *Schéma 29*. Cependant l'utilisation des cétones à la place des aldéhydes pour générer les énolates permet d'obtenir des centres quaternaires.

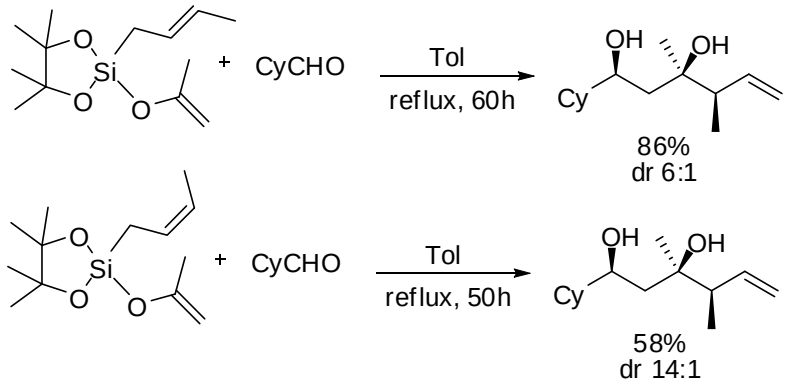


Schéma 30. Synthèse des 1,3-diols par aldolisation-allylation tandem.

-Modification de la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag (HLF).[42]

Nous allons décrire cette méthode en détail puisqu'elle représente un des seuls exemples dans la littérature d'obtention des 1,3-diols où un des deux groupements OH est porté par un centre quaternaire.

En 2008, l'équipe de Baran a publié une nouvelle méthode de synthèse des 1,3-diols en utilisant une modification de la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag (HLF).

Cette réaction est bien connue notamment pour la formation de liaisons C-N de façon intramoléculaire et a été une méthode très utilisée pour l'halogénation directe des liaisons C-H depuis son introduction dans les années 1880.

Quand des *N*-haloamines où un des groupes alkyles a un hydrogène en position 4 ou 5 sont chauffés avec de l'acide sulfurique, des pyrrolidines ou des pipéridines sont obtenues par

40. Wang, X.; Meng, Q.; Nation, A. J.; Leighton, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2002,** *124*, 10672-10673.
41. Wang, X.; Meng, Q.; Perl, N. R.; Xu, Y.; Leighton, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2005,** *127*, 12806-12807.
42. Chen, K.; Richter, J. M.; Baran, P. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130*, 7247-7249.

une réaction connue sous le nom de réaction de Hofmman-Löffler ou réaction de Hofmann-Löffler-Freytag (HLF). (*Schéma 31*)[43]

Le groupement R_1 est généralement une chaîne alkyle, mais la réaction a été réalisée avec des amines primaires (R_1 = H) en utilisant de l'acide sulfurique concentré ou des sels du fer.

Il existe aussi des modifications de cette réaction avec *N*-halo amides pour préparer γ-lactones (*Schéma 31 b*)

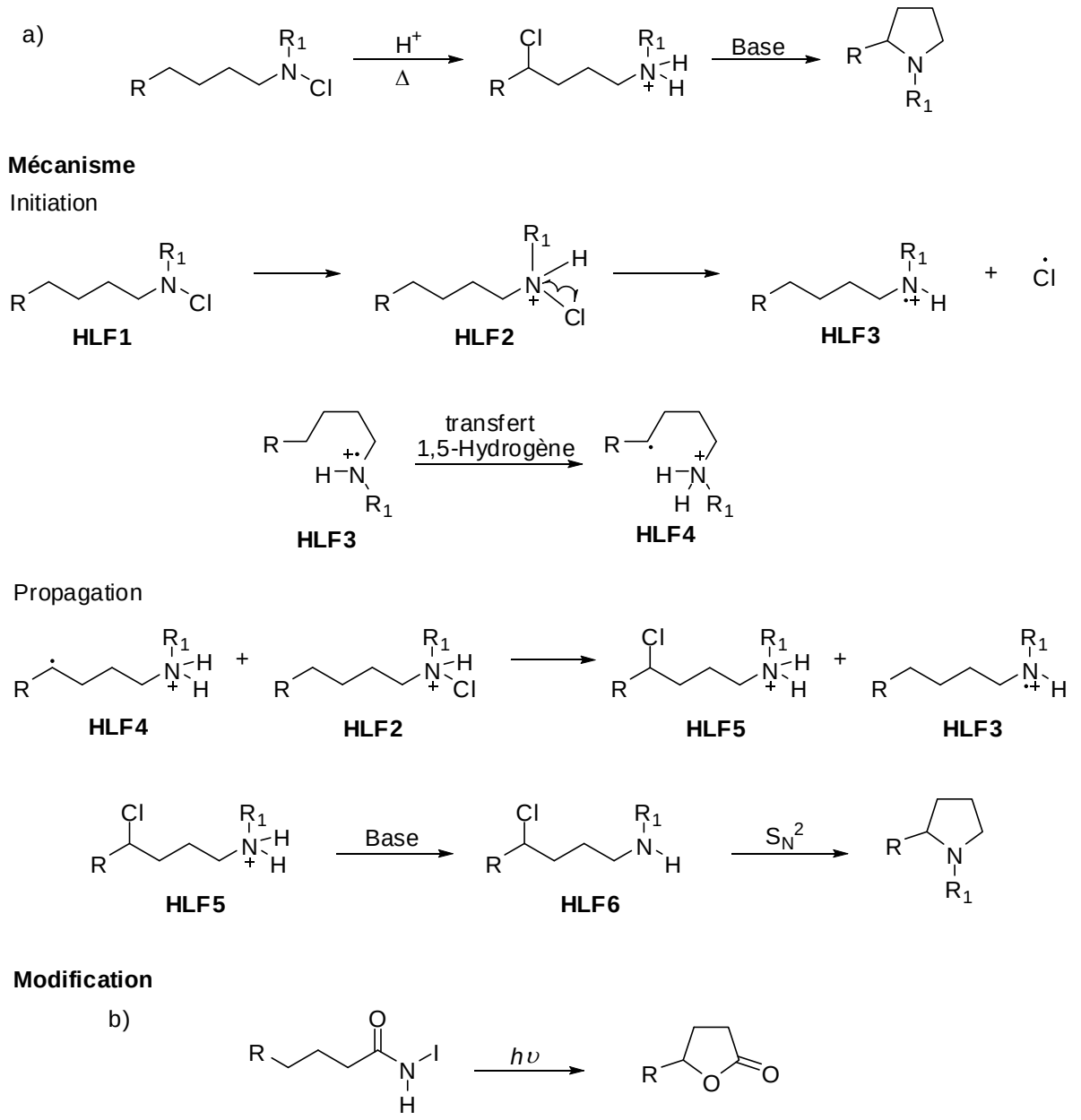


Schéma 31. Réaction de Hoffman-Löffler-Freytag classique, mécanisme et modification.

43. Smith, M. B.; March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. sixth ed.; 2007.

L'approche pour l'obtention des 1,3-diols est résumée dans le *Schéma 32*. La conversion du carbamate **A** en diol **F** en passant par le bromure d'alkyle **C** représente deux grands défis. Premièrement, la formation de **C** à partir de **B** nécessite un transfert 1,6 de l'atome d'hydrogène (état de transition à sept chaînons). Cependant, la réaction de HLF a été utilisée pour la synthèse de cycles à cinq chaînons par transfert 1,5 d'hydrogène (compétition entre H_a et H_b). Deuxièmement, même si **C** est formé avec succès, la cyclisation sur l'oxygène est nécessaire au lieu de celle avec l'azote qui donnerait lieu à la formation du carbamate cyclique **E**.

Le premier problème a été résolu en utilisant le trifluoroéthylcarbamate pour former un centre azoté plus réactif. L'utilisation de ces conditions s'est avérée essentielle pour la conversion quasi quantitative de **B** en **C**.

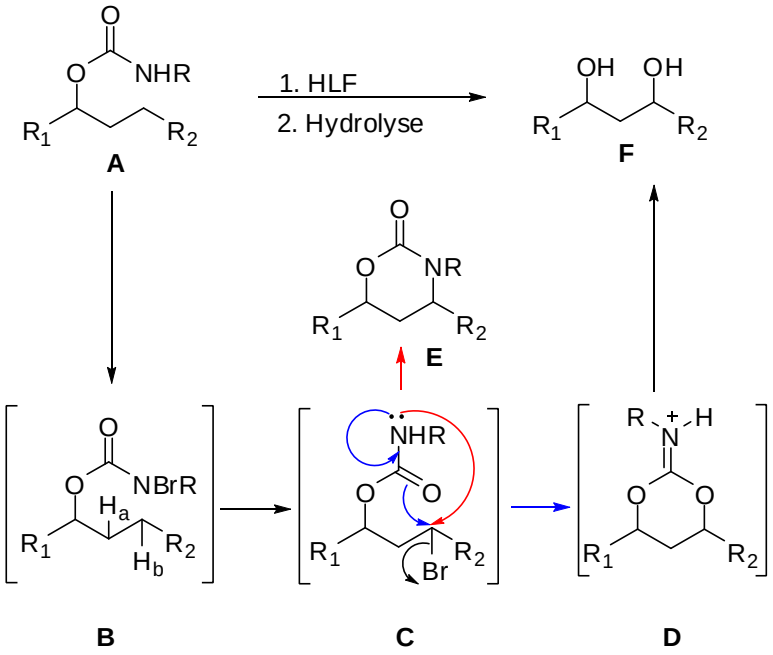


Schéma 32. Synthèse générale des 1,3-diols par réaction de Hofmann-Löffler-Freytag.

Le deuxième problème a été également résolu avec succès en utilisant Ag_2CO_3 pour promouvoir la formation de l'iminocarbonate **D** qui après hydrolyse produit les 1,3-diols (*Schéma 33*).

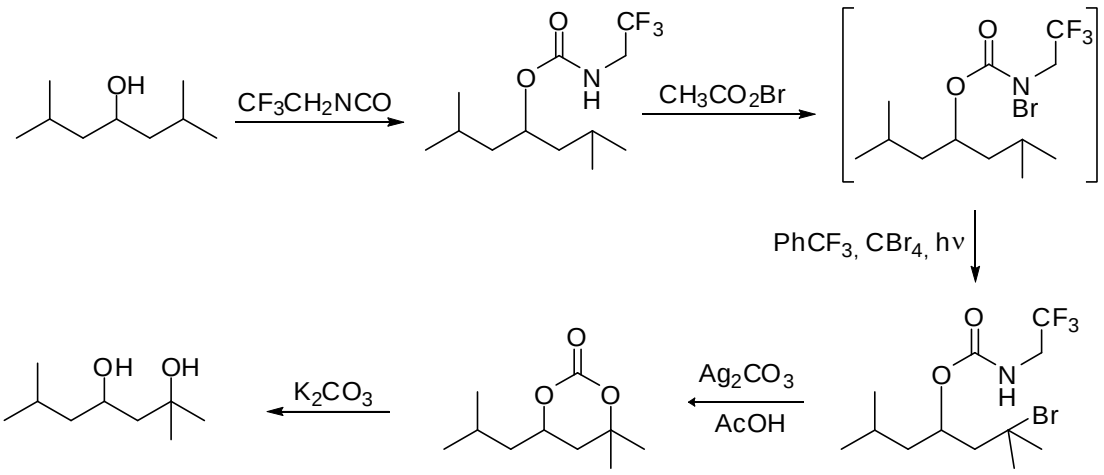


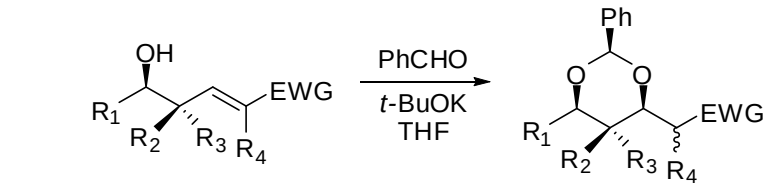
Schéma 33. Conditions pour la synthèse des 1,3-diols par réaction de Hofmann-Löffler-Freytag.

Les conditions opératoires optimisées ont été appliquées à la synthèse de différents 1,3-diols avec de bons rendements. Cependant les sélectivités sont faibles (*syn*/*anti* = 8:1 au maximum).

III.2. ADDITION CONJUGUÉE INTRAMOLÉCULAIRE

La synthèse des 1,3-diols *syn* à partir des alcools homoallyliques possédant un groupement attracteur d'électrons conjugué à la double liaison (accepteurs de Michael) a été étudiée dans notre équipe avec différents substrats : esters, amides de Weinreb[44], sulfones[45], sulfones hétéroaromatiques[46], phosphonates et d'autres substrats possédant un substituant en position α des groupements attracteurs[47,48] (*Schéma 34*).

44. Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A., *J. Org. Chem.* **1993,** *58*, 2446-2453.
45. Grimaud, L.; Rotulo, D.; Ros-Perez, R.; Guitry-Azam, L.; Prunet, J., *Tetrahedron Lett.* **2002,** *43*, 7477-7479.
46. Oriez, R.; Prunet, J., *Org. Biomol. Chem.* **2009**, Submitted.
47. Rotulo-Sims, D.; Prunet, J., *Org. Lett.* **2007,** *9*, 4147-4150.
48. Aouzal, R.; Prunet, J., *Org. Biomol. Chem.* **2009,** *7*, 3594-3598.



a)
EWG = CO_2R R_4 = H
CON(Me)OMe
SO_2Ar
SO_2Het
PO_3Et

b)
EWG = CO_2R R_4 = CH_2OAc
CH_2Br
OCb
SO_2Ar CH(alkyl)OAc

Schéma 34. Synthèse des 1,3-diols par addition conjuguée intramoléculaire.

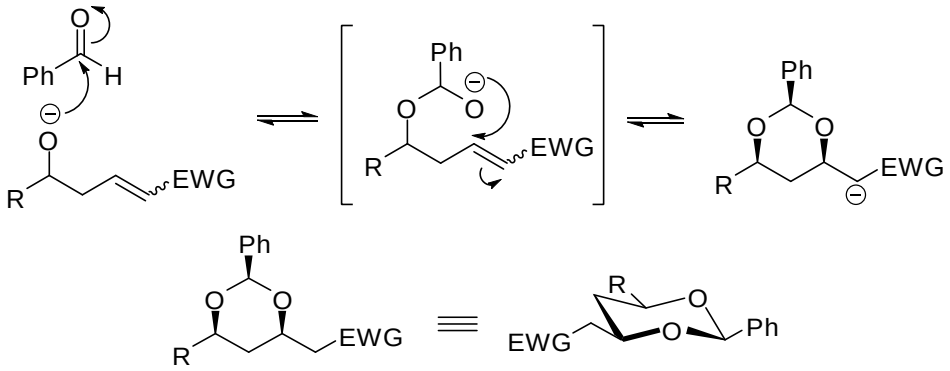


Schéma 35. Mécanisme de la réaction d'addition conjuguée intramoléculaire.

L'étape clé dans cette méthode est l'addition conjuguée intramoléculaire de l'hémiacétalate formé *in situ* à partir de l'alcool homoallylique et du benzaldéhyde en présence d'une quantité substoechiométrique de base (*t*BuOK, KHMDS ou LiHMDS).

Cette étape, réversible et sous contrôle thermodynamique, conduit au 1,3-diol *syn* qui porte tous les substituants en position équatoriale (*Schéma 35*). L'anion formé est suffisamment basique pour arracher le proton de l'alcool homoallylique, ce qui permet d'utiliser une quantité substoechiométrique de base.

Des ajouts successifs d'aldéhyde et de base sont nécessaires pour obtenir une conversion totale. Ces ajouts permettent de maintenir une concentration importante d'aldéhyde, consommé partiellement par une réaction de Cannizaro.

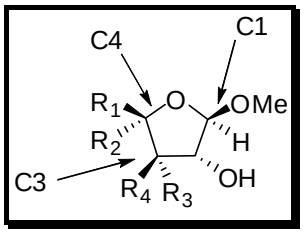
Il a été également montré que le benzylidène acétal *anti* formé s'isomérise dans les conditions réactionnelles pour conduire au produit *syn* (plus stable).

Cette réaction constitue une méthode efficace pour obtenir des 1,3-diols *syn* avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités et a été utilisée avec succès dans la synthèse totale de plusieurs produits naturels.

CHAPITRE II

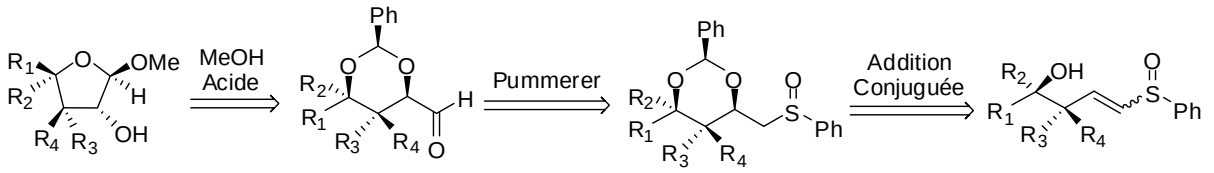
SYNTHÈSE DE SULFOXYDES VINYLIQUES

Comme nous l'avons dit au début de ce manuscrit, nous nous sommes intéressés particulièrement à la synthèse des analogues non naturels du 3-désoxyribose.



Structure Générale des Molécules Cibles

La rétrosynthèse envisagée met en jeu comme molécules de départ des sulfoxydes vinyliques. La fonctionnalisation de ces derniers devrait nous permettre d'introduire des fonctions convenables en positions C-1, C-3 et C-4 des désoxyriboses.



Rétrosynthèse

La première partie de notre étude sera donc focalisée sur l'obtention des sulfoxydes vinyliques correctement fonctionnalisés.

I. PRÉCÉDENTS AU LABORATOIRE.

Une première approche de synthèse des sulfoxydes vinyliques a été réalisée par Aude Maguer pendant son stage de DEA[49] dont quelques résultats importants seront présentés dans les paragraphes suivants.

-Métathèse croisée

Il a été montré que l'obtention des sulfoxydes vinyliques par métathèse croisée nécessite un équivalent du réactif de Grubbs de deuxième génération[50]. Au laboratoire,

49. Maguer, A. DEA, *Ecole Polytechnique*, Palaiseau, **2004**.

plusieurs essais ont été réalisés en essayant de complexer le sulfoxyde avec différents additifs pour améliorer les conversions en diminuant la quantité de catalyseur. Cependant, tous les essais ont été infructueux et seule l'addition d'un équivalent du réactif de Grubbs II permet d'obtenir une conversion complète comme cela avait été décrit précédemment par l'équipe du professeur Grela.

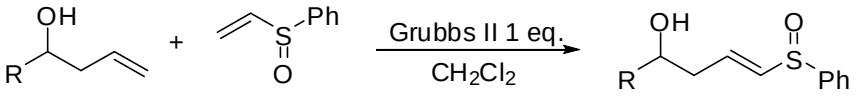


Schéma 36. Synthèse de sulfoxydes vinyliques par métathèse croisée.

-Une autre approche

Les sulfoxydes vinyliques **PR5** ont été obtenus finalement à partir des aldéhydes β-hydroxylés **PR3** par réaction de Horner-Emmons-Wadsworth. Les aldéhydes de départ sont obtenus en deux étapes à partir des alcools homoallyliques **PR1** correspondants (*Schéma 37*).

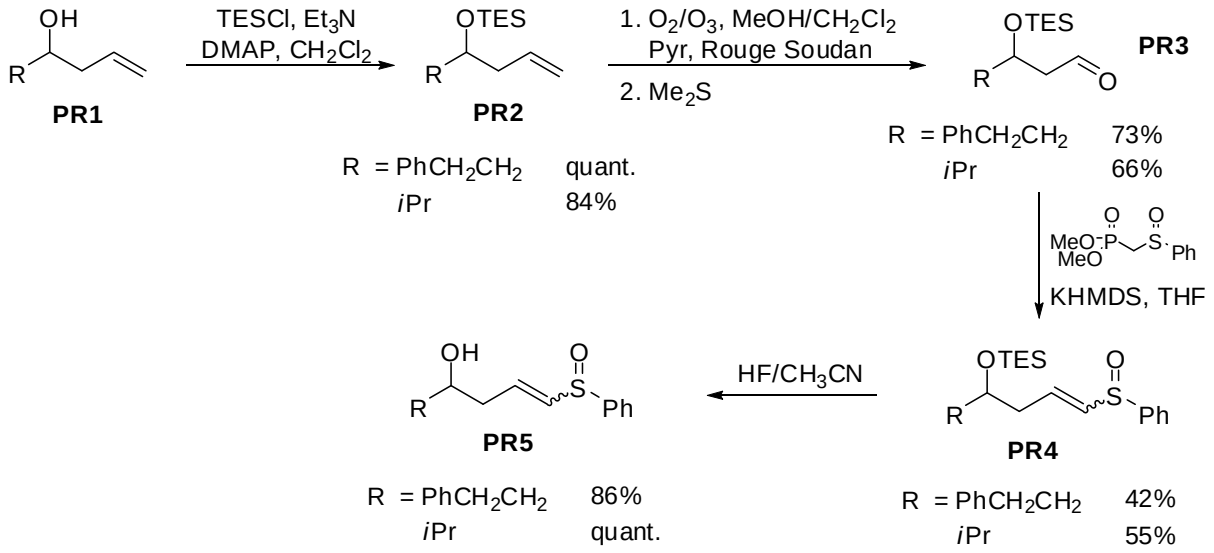


Schéma 37. Synthèse des sulfoxydes vinyliques.

Le principal problème de cette méthode est que l'étape clé (réaction de HEW) possède de rendements modestes. De plus, le produit de départ doit être préparé à partir de l'aldéhyde correspondant par réaction de Barbier. Au total, cinq étapes sont nécessaires et les rendements

50. Michrowska, A.; Bieniek, M.; Kim, M.; Klajn, R.; Grela, K., *Tetrahedron* **2003,** *59*, 4525-4531.

sont assez faibles. Cependant cette méthode a permis d'obtenir les sulfoxydes vinyliques désirés pour tester la réaction d'addition conjuguée intramoléculaire.

Nous avons donc décidé d'étudier plus en détail la synthèse des sulfoxydes vinyliques et nous avons proposé une nouvelle voie de synthèse.

II. SYNTHÈSE DE SULFOXYDES VINYLIQUES SIMPLES

Les sulfoxydes vinyliques **4** nécessaires pour notre étude pourraient être obtenus en deux étapes : par métathèse croisée suivie d'une oxydation, à partir des alcools homoallyliques **1** correspondants (*Schéma 38*).

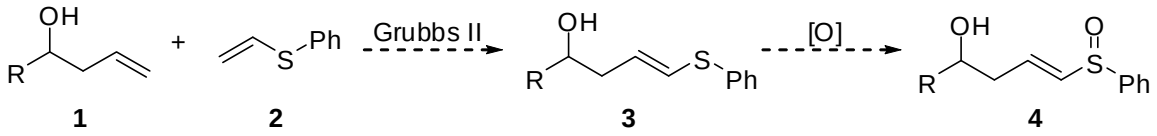


Schéma 38. Synthèse de sulfures vinyliques par métathèse croisée.

II.1. SYNTHÈSE DES SULFURES VINYLIQUES PAR MÉTATHÈSE CROISÉE

La réaction de métathèse croisée pour obtenir des sulfones et sulfoxydes vinyliques a été décrite dans la littérature et nous avons déjà montré quelques résultats pour la synthèse des sulfoxydes[46].

Cependant, à notre connaissance cette même réaction pour obtenir des sulfures vinyliques n'a pas été étudiée. Nous avons donc décidé de commencer notre étude par une réaction de métathèse croisée permettant l'obtention des sulfures vinyliques.

Deux études précédentes dans la littérature concernant la synthèse des sulfures vinyliques par réaction de métathèse nous ont encouragés à étudier cette réaction pour la synthèse des alcools homoallyliques **4** montrés dans le *Schéma 38*.

Dans un premier temps une séquence ROM/CM, en utilisant le norbornène et le phényl vinyl sulfure, permet d'obtenir le sulfure vinylique **5** avec un bon rendement[51] (*Schéma 39*).

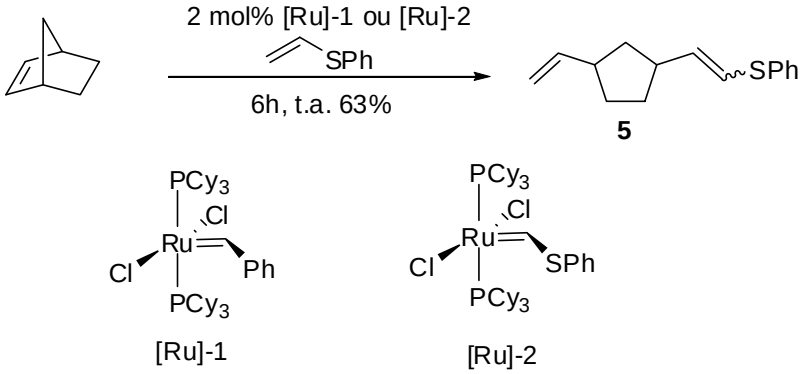


Schéma 39. ROM/CM, pour l'obtention des sulfures vinyliques.

Ce résultat montre que les sulfures vinyliques sont actifs vis-à-vis de la réaction de métathèse et contrairement aux sulfoxydes, il n'est pas nécessaire d'utiliser de grandes quantités de catalyseur.

Un autre étude[52] expose la réaction de métathèse croisée entre des sulfures vinyliques et des vinyl silanes. Dans ce cas, les produits des métathèses croisées sont obtenus avec des rendements assez faibles dans la plus part des cas. Cependant, en utilisant le vinyl *tert*-butyl sulfure et le vinyl triéthoxysilane en présence de 20% de catalyseur de Grubbs de deuxième génération [Ru]-3, des résultats satisfaisants ont été obtenus (*Schéma 40*).

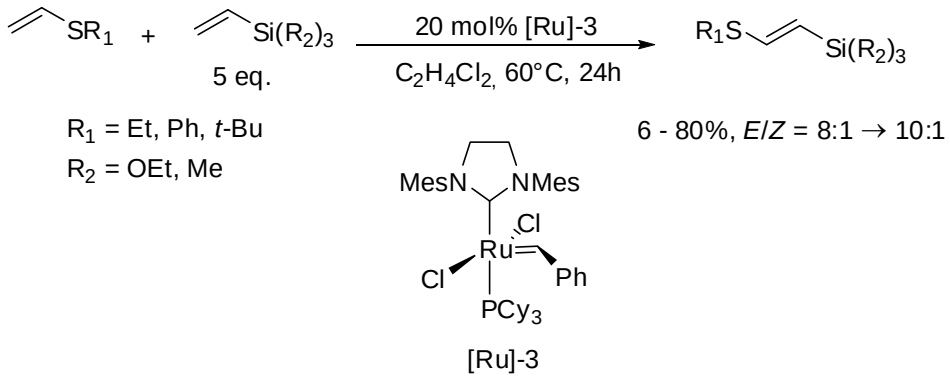
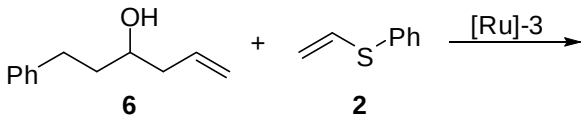


Schéma 40. Métathèse croisée entre sulfures vinyliques et vinylsilanes.

51. Katayama, H.; Urushima, H.; Nishioka, T.; Wada, C.; Nagao, M.; Ozawa, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000,** *39*, 4513-4515.

52. Marciniec, B.; Chadyniak, D.; Krompiec, S., *J. Mol. Catal. A* **2004,** *224*, 111-116.

Pour notre étude, nous avons utilisé le phényl vinyl sulfure et l'alcool homoallylique **6** comme substrats. Malheureusement, tous les essais que nous avons réalisés n'ont pas permis d'isoler ni d'identifier par RMN le produit désiré. Seulement, quand l'addition de vinyl sulfure est faite très lentement, le produit de dimérisation de l'alcool homoallylique a été détecté par RMN du mélange brut réactionnel. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 1.



6 **2**

[Ru]-3 MOL %	SOLVANT (REFLUX)	RÉSULTAT
2	CH_2Cl_2	Produit de départ
5	CH_2Cl_2	Produit de départ
10	$ClCH_2CH_2Cl$	Produit de départ
10	$ClCH_2CH_2Cl$	Dimère*

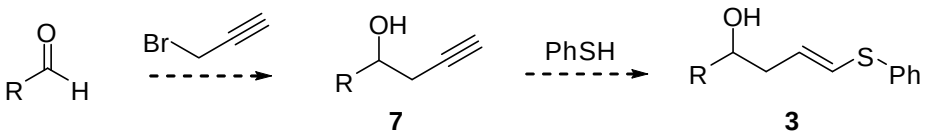
*addition lente du sulfure

Tableau 1.

Compte tenu de ces résultats, nous avons été amenés à changer la voie de synthèse pour obtenir les sulfures vinyliques.

II.2. SYNTHÈSE DES SULFURES VINYLIQUES PAR ADDITION RADICALAIRE DE THIOPHENOL.

Les sulfures vinyliques **3** pourraient être obtenus par addition radicalaire de thiophénol sur les alcools homopropargyliques **7**, eux-mêmes obtenus par une réaction de propargylation à partir d'aldéhydes (*Schéma 41*).



7 **3**

Schéma 41. Synthèse de sulfures vinyliques par addition radicalaire de thiophénol.

-Synthèse des alcools homopropargyliques.

L'utilisation des organométalliques comme nucléophiles est connue depuis les années 1860. En 1899, Barbier a décrit une réaction « one-pot » entre des halogénures d'alkyle et des cétones. Un an plus tard, la même réaction a été décrite par Grignard mais en utilisant une procédure en deux étapes : formation de l'organomagnésien avant l'addition sur le composé carbonylé. Depuis, cette deuxième méthode est la plus utilisée par les chimistes organiciens ; cependant dans les 20 dernières années la procédure de Barbier a regagné un certain intérêt, spécialement pour l'addition des halogénures d'allyle.

Contrairement à la réaction de Grignard, celle de Barbier effectuée avec du zinc ne nécessite pas des conditions complètement anhydres. Cette réaction peut être effectuée avec de bons rendements en milieu aqueux. Il a été montré également que cette réaction est plus rapide et donne de meilleurs résultats en utilisant l'eau comme co-solvant.

Même si cette réaction est bien connue et très utilisée en synthèse organique, son mécanisme en milieux aqueux n'est pas encore bien élucidé et a fait l'objet de plusieurs études ces dernières années.

Luche *et al.* ont proposé un mécanisme radicalaire, dans lequel un radical dérivé de l'halogène va attaquer le composé carbonylé. Wilson *et al.*[53] ont étudié cette hypothèse en utilisant une sonde de radicaux (*Schéma 42*).

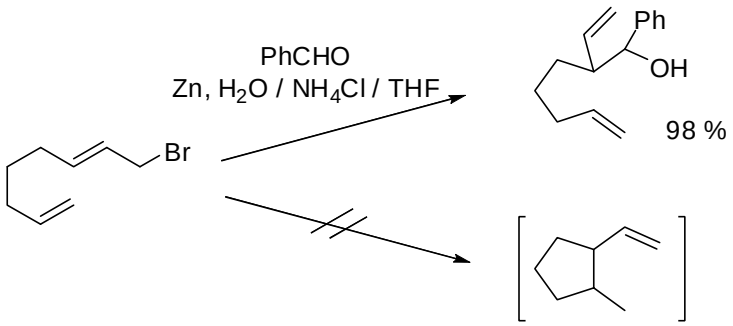


Schéma 42. Étude mécanistique par Wilson.

L'obtention quasi quantitative du produit d'addition suggère qu'il n'existe pas de radicaux intermédiaires. Ce résultat a amené Li *et al.*[54] à proposer un mécanisme dans lequel un anion radical serait complexé à la surface du métal. Dans ce cas, un processus SET intervient.

53. Wilson, S. R.; Guazzaroni, M. E., *J. Org. Chem.* **1989,** *54*, 3087-3091.
54. Zhang, W.-C.; Li, C.-J., *J. Org. Chem.* **1999,** *64*, 3230-3236.

D'autres résultats ont montré qu'il est possible d'effectuer des réactions d'alkylation dans l'eau avec des composés organométalliques allyliques préformés. Ces résultats pourraient impliquer un troisième mécanisme dans lequel un intermédiaire organométallique discret serait mis en cause.

En réalité des éléments de validité peuvent être attribués à chaque mécanisme proposé. C'est la raison pour laquelle Li[55] propose un triangle (*Schéma 43*) entre un mécanisme radicalaire, anionique et organométallique où les sommets représentent les cas extrêmes et le vrai mécanisme doit se trouver à l'intérieur du triangle et sera dépendant du substrat, du métal ainsi que des conditions de réaction.

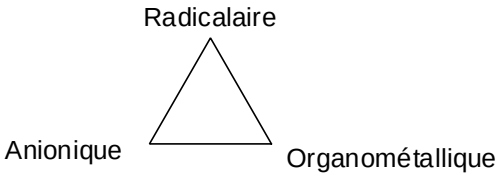


Schéma 43. Triangle représentant le mécanisme de la réaction de Barbier en milieu aqueux.

Dans le cas des propargylations une analogie peut être faite avec les allylations au niveau du mécanisme, et il a été prouvé que l'utilisation de différents métaux peut changer la regiosélectivité de l'addition pour obtenir exclusivement le dérivé propargylique ou allénique.

Les travaux de Mäeorg[56] et Chattopadhyay[57] ont montré que l'utilisation du zinc et du bromure de propargyle permet d'obtenir sélectivement des alcools homopropargyliques à partir des aldéhydes en milieux biphasique.

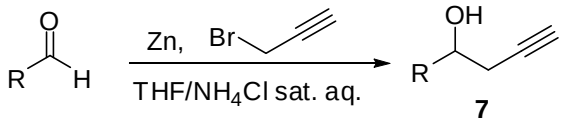


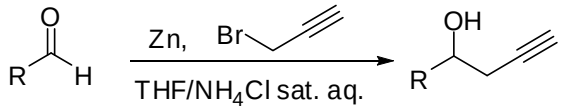
Schéma 44. Synthèse d'alcools homopropargyliques en milieu biphasique.

Nous avons utilisé les conditions décrites par Chattopadhyay pour obtenir différents alcools homopropargyliques à partir des aldéhydes et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 2.

Dans tous les cas, seuls les alcools homopropargyliques ont été obtenus, avec de bons rendements.

---

55. Li, C.-J., *Tetrahedron* **1996,** *52*, 5643-5668.
56. Jõgi, A.; Mäeorg, U., *Molecules* **2001,** *6*, 964-968.
57. Chattopadhyay, A., *J. Org. Chem.* **1996,** *61*, 6104-6107.



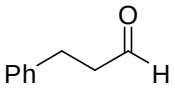
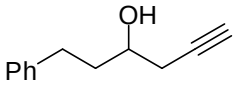
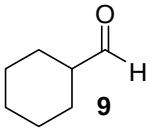
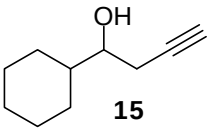
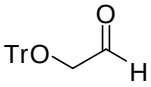
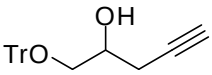
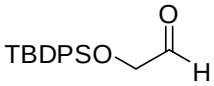
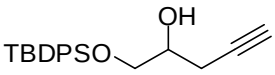
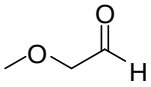
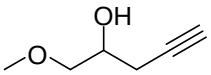
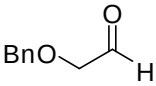
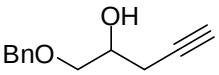
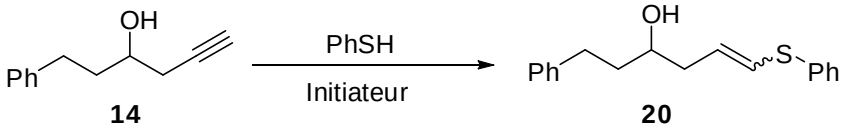
ALDÉHYDE	RENDEMENT	PRODUIT
 **8**	quantitatif	 **14**
 **9**	96%	 **15**
 **10**	83%	 **16**
 **11**	59%	 **17**
 **12**	92%	 **18**
 **13**	67%	 **19**

Tableau 2

-Addition radicalaire du thiophénol

L'addition du radical thiyle sur des alcynes terminaux a été bien décrite dans la littérature[58]. Pour notre étude, nous avons utilisé deux initiateurs pour générer le radical thiyle : le 2,2'-azo-*bis*-isobutyronitrile (AIBN) et le triéthylborane (tableau 3).



14 **20**

INITIATEUR	SOLVANT	RENDEMENT	*E* / *Z*
Et_3B (1 équiv.)	toluène	50%	1:1
AIBN (5 mol%)	toluène	67%	1:1

Tableau 3.

58. Griesbaum, K., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1970,** *9*, 273-287.

L'utilisation du triéthyl borane générant le radical thiyle et son addition sur des alcynes terminaux a été décrite par Oshima *et al.*[59] en 1987. L'utilisation d'un équivalent de triéthylborane est nécessaire pour obtenir une conversion totale. Le rapport *E*/*Z* est variable et dépend de l'alcyne utilisé. Cependant, dans tous les cas des mélanges des deux diastéréoisomères sont obtenus.

En utilisant l'alcool homopropargylique **14** et le triéthyl borane, nous avons obtenu le sulfure vinylique **20** avec 50% de rendement et sous forme d'un mélange 1:1 des isomères *E* et *Z*.

Nous avons donc essayé un deuxième initiateur de radicaux. La décomposition thermique du 2,2'-azo-*bis*-isobutyronitrile (AIBN) génère une molécule d'azote et deux radicaux 2-cyanoprop-2-yle. Ces derniers vont attaquer le thiophénol et générer le radical thiyle, qui va s'additionner sur l'alcyne.

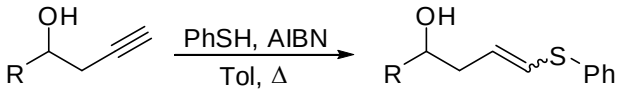
Dans ce cas nous avons obtenu le vinyle sulfure **20** avec un rendement de 67% et toujours sous la forme de deux diastéréoisomères.

Comme nous l'évoquerons dans le chapitre suivant, pour notre étude il n'est pas nécessaire d'obtenir l'un des deux diastéréoisomères sélectivement. Nous avons donc utilisé l'AIBN (5 mol%) comme initiateur et le toluène comme solvant pour préparer des sulfures vinyliques. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 4.

Dans tous les cas les sulfures vinyliques ont été isolés avec de bons rendements et sous forme d'une mélange 1:1 des isomères *E* et *Z*.

---

59. Ichinose, Y.; Wakamatsu, K.; Nozaki, K.; Birbaum, J.-L.; Oshima, K.; Utimoto, K., *Chem. Lett.* **1987,** *16*, 1647-1650.



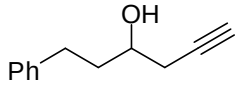
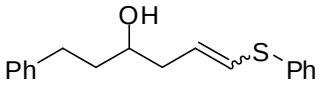
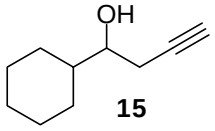
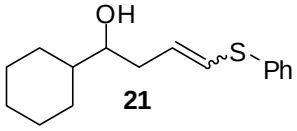
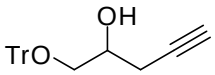
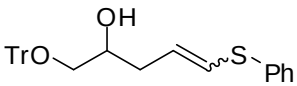
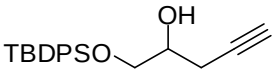
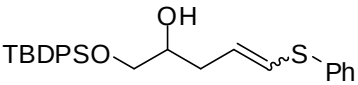
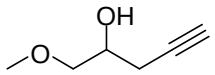
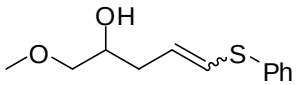
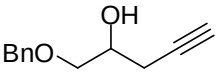
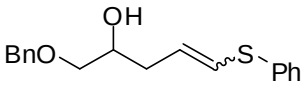
ALCOOL HOMOPROPARGYLIQUE	RENDEMENT	PRODUIT
 **14**	67%	 **20**
 **15**	88%	 **21**
 **16**	69%	 **22**
 **17**	66%	 **23**
 **18**	92%	 **24**
 **19**	66%	 **25**

Tableau 4.

II.3. OXYDATION DES SULFURES VINYLIQUES

L'oxydation des sulfures en sulfoxydes est encore aujourd'hui la méthode la plus commune pour préparer des sulfoxydes. Il existe plusieurs réactifs utilisés pour cette oxydation. Cependant, certains de ces réactifs ont l'inconvénient d'oxyder aussi les sulfoxydes en sulfones.

Nous avons utilisé trois différents oxydants pour établir les meilleures conditions pour la synthèse des sulfoxydes vinyliques nécessaires à notre étude.

La méthode décrite par Barton *et al.*[60] précise que l'utilisation d'un équivalent d'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*CPBA) à 0 °C permet d'oxyder des sulfures en sulfoxydes avec d'excellents rendements.

Dans notre cas, l'utilisation du *m*CPBA même à -78°C a toujours donné une quantité non négligeable de sulfone (détectée par RMN du brut réactionnel).

Nos avons donc décidé d'utiliser H_2O_2 à 30% comme oxydant. Au laboratoire[49] le peroxyde d'hydrogène avait été utilisé dans la préparation du diéthylphénylsulfinylméthylphosphonate (*Schéma 45*). L'utilisation de l'hexafluoroisopropanol[61,62] (HFIP) comme solvant était nécessaire pour l'obtention exclusive du sulfoxyde avec un rendement de 90%.

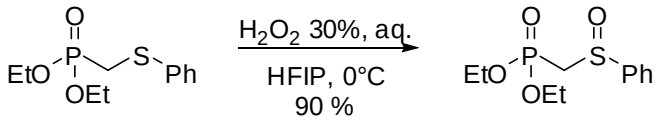


Schéma 45. Préparation du diéthylphénylsulfinylmethylphosphonate.

En effet, à cause du fort effet électroattracteur du groupement CF_3, le proton du groupement hydroxyle du HFIP va former une liaison hydrogène forte avec l'oxygène de H_2O_2 et de cette façon activer le groupement hydroxyle comme groupement partant (*Schéma 46*).

Selon les auteurs, une fois le sulfoxyde généré, la formation d'une liaison hydrogène avec le solvant tend à diminuer le caractère nucléophile de l'atome de soufre et de cette façon empêcher la sur-oxydation en sulfone.

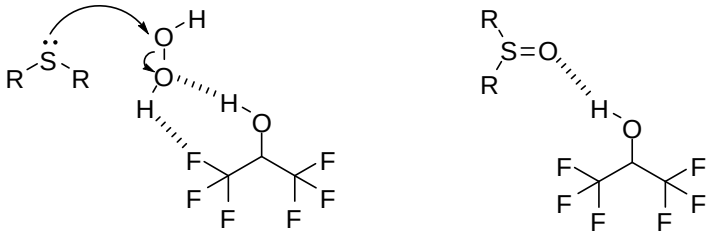


Schéma 46. Rôle du HFIP dans l'oxydation des sulfures.

Pour déterminer l'influence du HFIP sur l'oxydation de nos substrats, nous avons commencé par réaliser la réaction d'oxydation dans l'éthanol en présence d'une solution

---

60. Barton, D.; Manly, D.; Widdowson, D., *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1975**, 1568-1574.
61. Ravikumar, K. S.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D., *Tetrahedron Lett.* **1998,** *39*, 3141-3144.
62. Ravikumar, K. S.; Zhang, Y. M.; Bégué, J. P.; Bonnet-Delpon, D., *Eur. J. Org. Chem.* **1998,** *1998*, 2937-2940.

aqueuse de H_2O_2 à 30%. Nous avons été surpris de voir que même quand la réaction s'effectue à température ambiante et avec un léger excès de H_2O_2, nous n'observons pas la formation de sulfone.

Nous avons donc obtenu le sulfoxyde vinylique **26** (*Schéma 47*) avec un rendement de 63%.

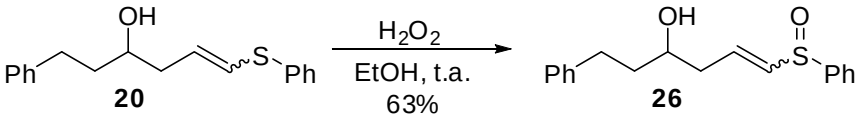


Schéma 47. Oxydation avec H_2O_2 dans l'éthanol.

Avant de poursuivre avec la synthèse d'autres sulfoxydes, nous avons décidé de tester un troisième oxydant.

Depuis la première publication en 1962[63] de l'oxydation des sulfures en sulfoxydes par le périodate de sodium ($NaIO_4$), ce dernier a été largement utilisé pour la synthèse des sulfoxydes.

Nous avons utilisé un équivalent de $NaIO_4$ dans une mélange H_2O/MeOH et à température ambiante et nous avons pu obtenir le sulfoxyde vinylique **26** avec un rendement de 91% (*Schéma 48*). En plus du rendement, l'utilisation de $NaIO_4$ comme oxydant possède d'autres avantages. Premièrement ce réactif est bon marché, les réactions sont effectuées à température ambiante et dans des solvants aqueux. Même avec un excès d'oxydant, la formation de sulfone na pas été observée. D'une autre part le stockage de ce réactif n'exige pas de précautions particulières comme avec *m*CPBA (stocké à basse température, décomposition avec le temps) ou H_2O_2 (dégradation à la lumière et en présence de certains catalyseurs).

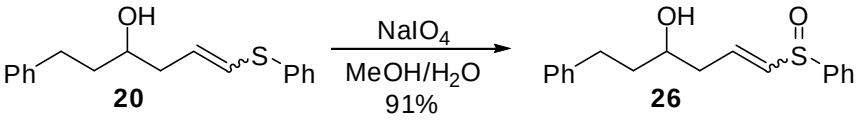
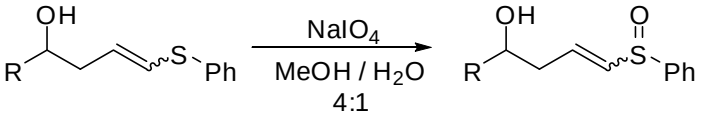


Schéma 48. Oxydation avec $NaIO_4$.

Après comparaison des trois oxydants et au vu des avantages cités antérieurement, même si la réaction avec $NaIO_4$ est souvent plus lente, nous avons décidé d'utiliser ce dernier réactif pour la synthèse des sulfoxydes vinyliques requis pour notre étude. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 5.

63. Leonard, N. J.; Johnson, C. R., *J. Org. Chem.* **1962,** *27*, 282-284.

Dans tous les cas, les sulfoxydes ont été obtenus avec de bons rendements et sous forme d'un mélange 1:1 des deux diastereoisomères dus au sulfoxyde, et un mélange 1:1 des isomères *E* et *Z*.



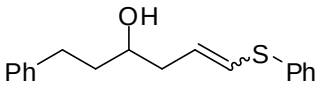
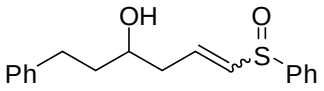
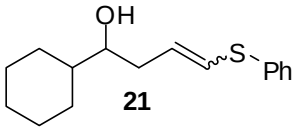
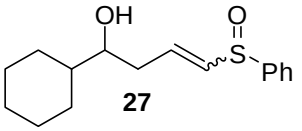
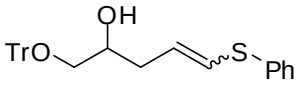
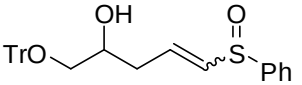
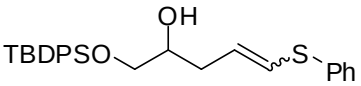
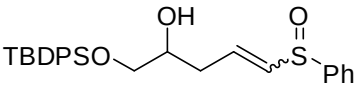
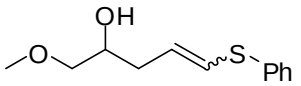
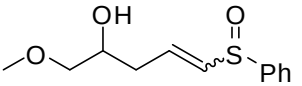
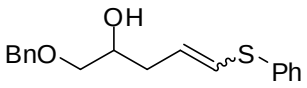
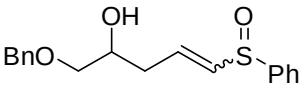
SULFURE	RENDEMENT	PRODUIT
 **20**	67%	 **26**
 **21**	81%	 **27**
 **22**	68%	 **28**
 **23**	80%	 **29**
 **24**	75%	 **30**
 **25**	95%	 **31**

Tableau 5.

Une fois réalisée la synthèse des sulfoxydes vinyliques non ramifiés ci-dessus, nous avons décidé de préparer des substrats comportant un groupement méthyle en position α de l'hydroxyle, avec une stéréochimie déterminée *syn* ou *anti.*

III. PRÉPARATION DES SULFOXYDES VINYLIQUES COMPORTANT UN GROUPEMENT MÉTHYLE *anti* EN POSITION α DE L'HYDROXYLE.

L'introduction stéréosélective d'un groupement méthyle en α de l'hydroxyle est cruciale pour notre étude, puisqu'elle permet l'introduction d'un groupement méthyle en position 3 des analogues des riboses (Chapitre 4).

Pour synthétiser les sulfoxydes substitués *anti* (*Schéma 49*), nous avons comme précédemment choisi d'utiliser comme première option des alcools homopropargyliques comme substrats de départ.

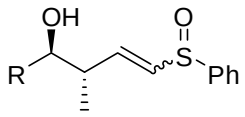


Schéma 49. Sulfoxydes cibles anti.

Nous avons donc proposé la rétrosynthèse représentée sur le *Schéma 50* pour obtenir les sulfoxydes désirés à partir des alcools homopropargyliques portant la stéréochimie requise.

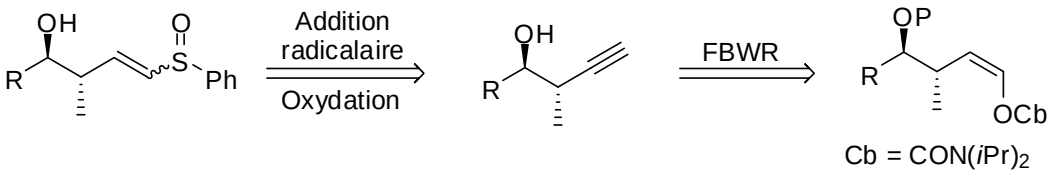


Schéma 50. Rétrosynthèse.

Les sulfoxydes vinyliques seraient obtenus par la même séquence d'addition radicalaire-oxydation mise en œuvre précédemment, en partant des alcools homopropargyliques ramifiés *anti*, eux mêmes obtenus par réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechel (FBWR) à partir des carbamates vinyliques correspondants. Ces derniers peuvent être obtenus très facilement et de façon complètement diastéréosélective par une homoaldolisation de Hoppe.

III.1. HOMOALDOLISATION DE HOPPE

La réaction d'homoaldolisation de Hoppe permet d'obtenir des homoaldols avec une excellente diastéréosélectivité *anti Z*(*Schéma 51*)[64].

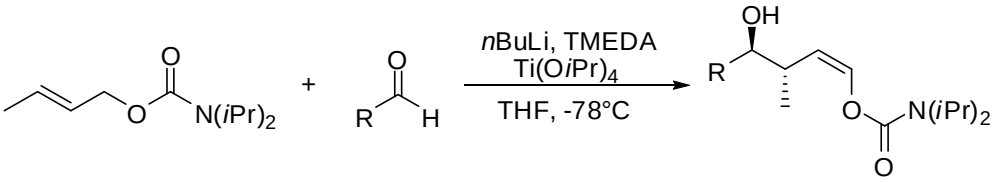


Schéma 51. Homoaldolisation de Hoppe.

La déprotonation du carbamate crotylique *E* est réalisée avec le *n*-butyllithium (*n*-BuLi) à -78°C en présence de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA). Une transmétallation avec le tétraisopropylate de titane à -78°C permet d'obtenir le crotyltitanate **32**. Ce dernier va attaquer l'électrophile présent (aldéhyde) dans le milieu pour donner l'alcool homoallylique **33** (*Schéma 52*).

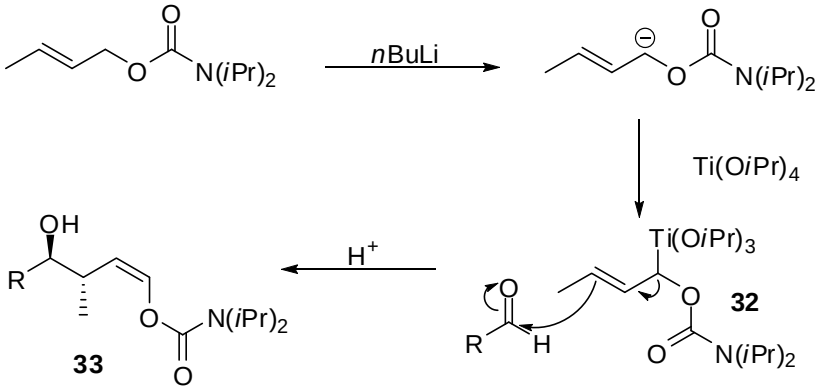


Schéma 52. Mécanisme homoaldolisation de Hoppe.

La sélectivité s'explique par un état de transition du type Zimmerman-Traxler. Quatre états de transition sont possibles, les deux où le groupement R de l'aldéhyde se situe en position axiale sont fortement défavorisés et ne sont pas considérés. Le groupement R se met en position équatoriale pour minimiser les interactions 1,3-diaxiales (*Schéma 53*). La sélectivité *Z* s'explique par le positionnement du groupement carbamate en position axiale[65] de façon à minimiser le recouvrement entre l'orbitale $\sigma^*_{C\text{-}O}$ et l'orbitale π de la double liaison. En effet le recouvrement entre ces deux orbitales génère une stabilisation de l'HOMO du

64. Hoppe, D.; Zschage, O., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1989,** *28*, 69-71.
65. Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y. D.; Rondan, N. G.; Jager, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1984,** *106*, 3880-3882.

nucléophile ce qui est défavorable pour l'attaque nucléophile. L'intermédiaire réactionnel **b** est donc supposé moins réactif.

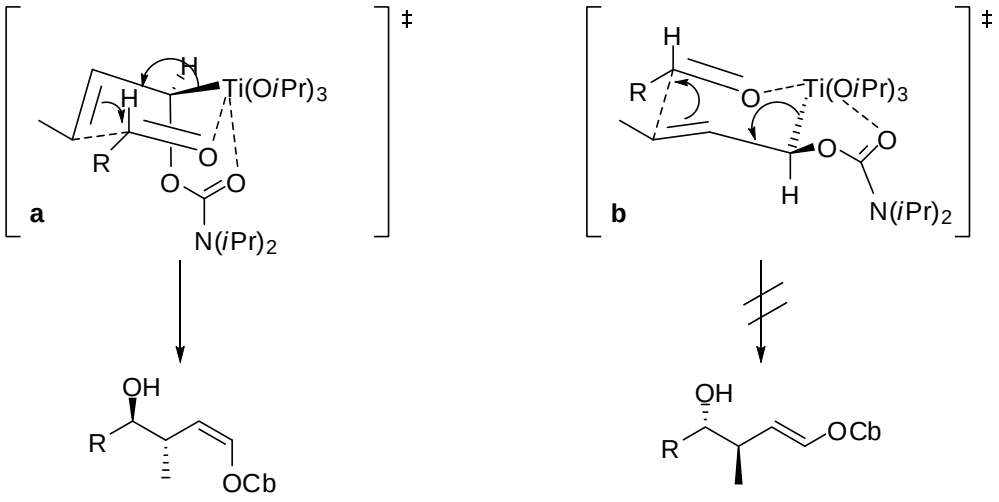


Schéma 53. États de transition expliquant la sélectivité anti-Z.

Cette réaction peut être rendue énantiosélective en utilisant de la spartéine optiquement active à la place du TMEDA.

Nous avons d'abord testé les conditions décrites par L. Grimaud[66] avec l'hydrocinnamaldéhyde **8** comme substrat, et nous avons obtenus l'alcool homoallylique **34** avec une sélectivité (*anti*/*syn*) supérieure à 98:2. Le produit obtenu a été filtré sur silice et utilisé sans purification pour la réaction de protection.

Le groupement OH secondaire a été protégé sous forme d'éther de triéthylsilyle (*Schéma 54*). Le carbamate vinylique protégé **35** a ainsi été obtenu avec un rendement de 85% pour les deux étapes.

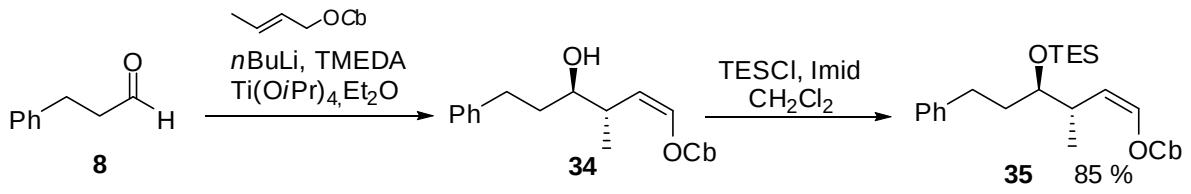


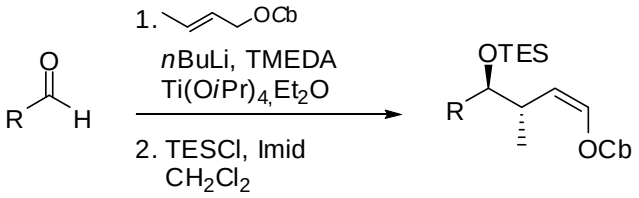
Schéma 54. Synthèse des carbamates vinyliques protégés.

Nous avons utilisé ces conditions pour la synthèse des carbamates vinyliques *anti*, et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 6.

Dans tous les cas, la sélectivité a été excellente (le produit *syn* n'est pas visible en RMN), et dans aucun cas la purification de l'alcool intermédiaire a été nécessaire.

66. Grimaud, L. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, Palaiseau, **1999**.

Avec ces substrats en main, nous avons abordé l'étude de la transformation de ces carbamates en alcynes terminaux par réarrangement de Fritsch-Buttemberg-Wiechel (FBWR).



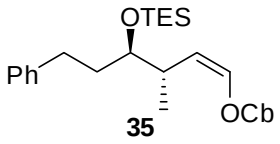
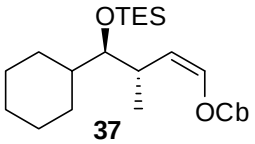
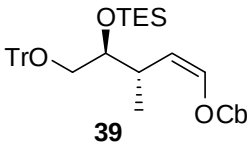
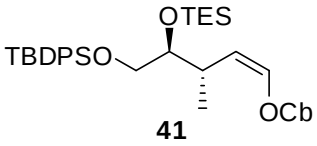
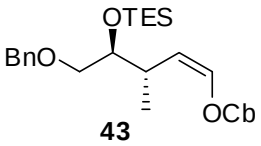
ALDÉHYDE	RENDEMENT	PRODUIT
8	85%	 **35**
9	91%	 **37**
10	95%	 **39**
11	83%	 **41**
13	80%	 **43**

Tableau 6

III.2. SYNTHÈSE DES ALCOOLS HOMOPROPARGYLIQUES PAR RÉARRANGEMENT DE FRITSCH-BUTTENBERG-WIECHEL

Le traitement des (*Z*)-*anti* carbamates d'énol obtenus précédemment avec une base forte à -78°C génère les carbénoïdes intermédiaires **44** de façon virtuellement quantitative[67].

67. Kocienski, P.; Dixon, N. J., *Synlett* **1989**, 52-54.

Ces derniers peuvent subir un réarrangement FBWR nécessitant une température supérieure à -40°C et l'absence d'électrophiles dans le milieu (*Schéma 55*).

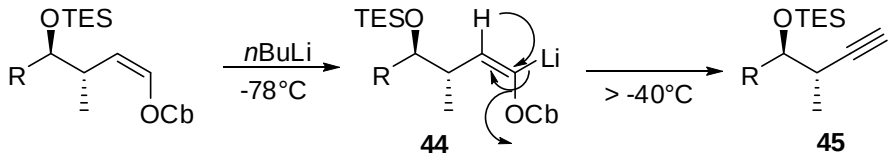


Schéma 55. Réarrangement de Fritsch-Buttemberg-Wiechel.

Dans notre cas, l'utilisation de trois équivalents de *n*BuLi comme base dans les conditions décrites par Férézou *et al.*[68] n'ont pas permis l'obtention de l'alcool homopropargylique.

Nous avons donc utilisé une base plus forte (*t*-BuLi) dans les mêmes conditions de température et nombre d'équivalents décrits dans la littérature. Dans ce cas, l'alcool homopropargylique **46** a été obtenu avec un rendement de 80% (*Schéma 56)*.

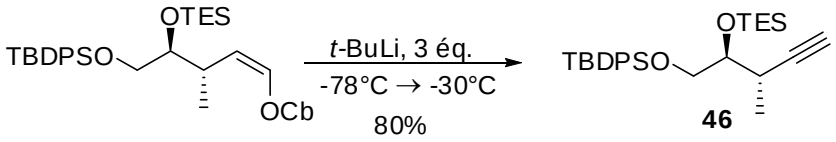


Schéma 56. Obtention de l'alcool homoallyliques ***46*** *par FBWR.*

Comme il sera montré plus tard dans ce chapitre, la déprotection de l'alcool homopropargylique est nécessaire avant de continuer nos synthèses. Nous avons donc essayé plusieurs méthodes de déprotection des éthers de triéthylsilyle.

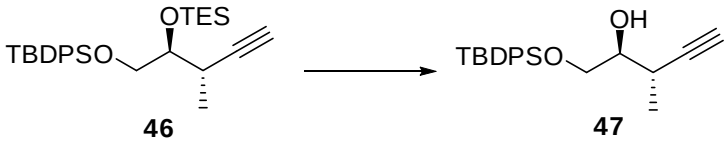
Comme le substrat **46** contient un groupement *tert*-butyldiphenylsilyle primaire, il faut choisir une méthode sélective.

Nous avons choisi comme méthodes de déprotection : l'Amberlyst 15 dans le méthanol[69], Pd/C[70], $NaIO_4$[71] et le *p*-toluenesulfonate de pyridinium (PPTS).[72]

Tous ces réactifs ont été utilisés dans les conditions décrites dans la littérature et leur utilisation a conduit à l'alcool homopropargylique **47**, sauf le Pd/C. Dans ce cas, le produit de départ a été récupéré quantitativement. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 7.

---

68. Férézou, J.-P.; Julia, M.; Li, Y.; Liu, L. W.; Pancrazi, A., *Bull Soc Chim Fr* **1995,** *132*, 428-452.
69. Coffey, D. S.; McDonald, A. I.; Overman, L. E.; Stappenbeck, F., *J. Am. Chem. Soc.* **1999,** *121*, 6944-6945.
70. Rotulo-Sims, D.; Prunet, J., *Org. Lett.* **2002,** *4*, 4701-4704.
71. Wang, M.; Li, C.; Yin, D.; Liang, X.-T., *Tetrahedron Lett.* **2002,** *43*, 8727-8729.
72. Terauchi, T.; Morita, M.; Kimijima, K.; Nakamura, Y.; Hayashi, G.; Tanaka, T.; Kanoh, N.; Nakata, M., *Tetrahedron Lett.* **2001,** *42*, 5505-5508.



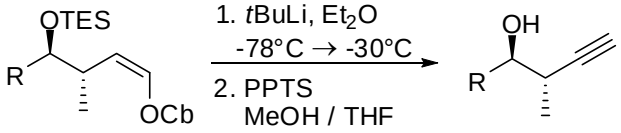
46 **47**

RÉACTIF	CONDITIONS	RENDEMENT
Pd/C	10 % Pd/C, MeOH	P.D.
Amberlyst-15	1 mg / mg de produit, MeOH	91%
$NaIO_4$	2.5 eq. THF/H_2O (3 : 1)	80%
PPTS	5 mol %, MeOH/THF (10 : 1)	95%

Tableau 7

Même si les trois réactifs utilisés nous ont donné des résultats similaires, nous avons décidé d'utiliser le PPTS pour la déprotection du groupement OTES. En effet son utilisation a donné le meilleur rendement, et de plus il est utilisé en quantité catalytique. Il faut tenir compte du fait que l'alcool homopropargylique protégé a été utilisé dans tous les cas sans purification intermédiaire et tous les rendements figurant dans le tableau 8 sont donnés sur deux étapes (réarrangement, puis déprotection).

La plupart des substrats utilisés pour le FBWR ont donné l'alcool homopropargylique avec un bon rendement. Cependant quand nous avons réalisé la séquence réactionnelle sur le substrat **43**, les résultats obtenus n'ont pas été reproductibles. Nous avons pu observer le produit désiré (alcool protégé) par RMN mais nous n'avons pas pu l'isoler pur car une quantité très importante de produits de dégradation a été observée.



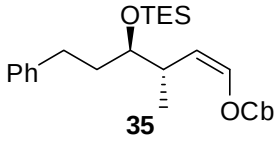
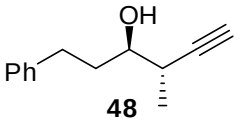
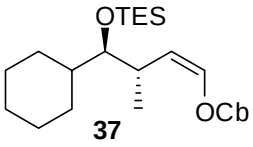
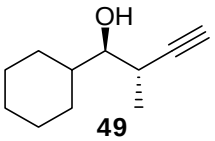
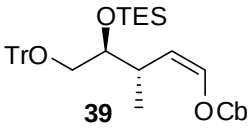
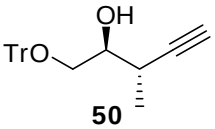
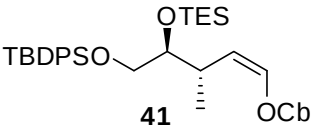
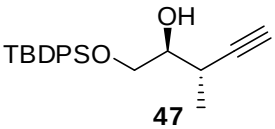
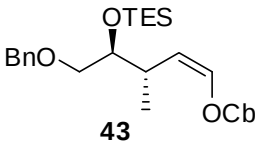
ALDÉHYDE	RENDEMENT	PRODUIT
 **35**	95%	 **48**
 **37**	93%	 **49**
 **39**	69%	 **50**
 **41**	76%	 **47**
 **43**	-	Dégradation

Tableau 8

III.3. OBTENTION DES SULFOXYDES VINYLIQUES RAMIFIÉS *ANTI*

Pour obtenir les sulfoxydes vinyliques nous avons envisagé d'utiliser la même séquence réactionnelle que précédemment : addition radicalaire du thiophénol en présence de AIBN dans le toluène suivie d'oxydation avec $NaIO_4$ dans un mélange $MeOH/H_2O$.

Nous avons d'abord testé l'étape d'addition radicalaire sur l'alcool homopropargylique protégé **46**.

Le traitement de **46** avec 1,1 équivalent de thiophénol en présence d'une quantité catalytique d'AIBN dans le toluène à reflux, permet d'obtenir le sulfure vinylique protégé **59** mais avec un rendement inférieur à 50%, tandis que l'utilisation de **47** comme substrat donne un rendement de 80% (Schéma 57).

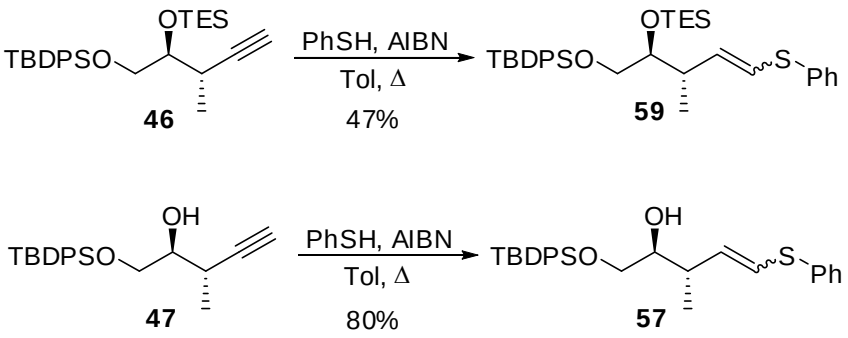
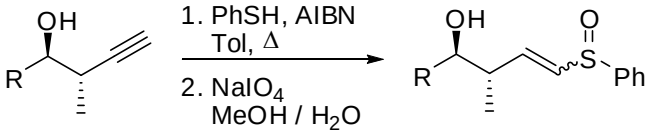


*Schéma 57. Comparaison entre **46** et **47** vis-à-vis de la réaction d'addition radicalaire de thiophénol.*

Au vu des ces résultats, la séquence réactionnelle pour obtenir les sulfoxydes vinyliques a été appliquée sur les alcools homopropargyliques déprotégés préparés ci-dessus. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 9.



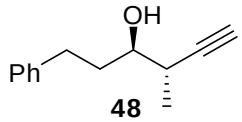
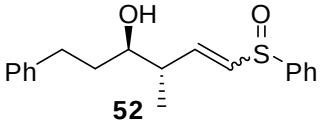
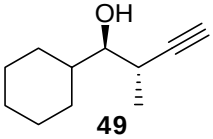
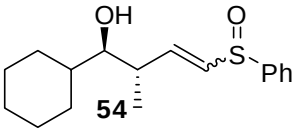
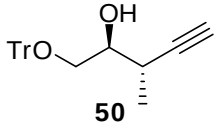
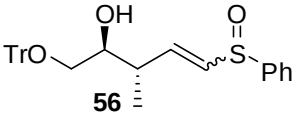
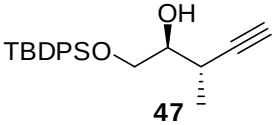
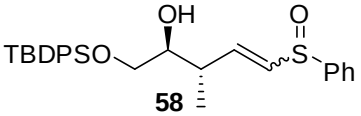
ALCOOL HOMOPROPARGYLIQUE	RENDEMENT ADDITION	RENDEMENT OXYDATION	PRODUIT
 **48**	87%	81%	 **52**
 **49**	65%	85%	 **54**
 **50**	70%	76%	 **56**
 **47**	80%	81%	 **58**

Tableau 9

Les sulfures vinyliques ayant été purifiés avant d'être oxydés dans tous les cas, il a donc été possible de donner un rendement pour l'addition radicalaire. Nous avons pu observer que lorsque la réaction d'oxydation est effectuée sur le brut réactionnel de la réaction d'addition, les rendements sont divisés par deux et la réaction devient beaucoup plus lente.

Nous n'avons cependant pas pu isoler un produit secondaire ni déterminer les causes de la diminution de la vitesse de la réaction. Dans certains cas pour obtenir une conversion totale de sulfure en sulfoxyde, l'ajout d'un deuxième équivalent de $NaIO_4$ était nécessaire. Il est donc possible d'avoir dans le brut réactionnel un sous-produit oxydable qui ralentirait la réaction et diminuerait les rendements.

Pour notre étude, il est important d'avoir un groupement oxygéné en position β du groupement OH secondaire. Comme nous le verrons dans les chapitres suivants, le groupement OBn a donné les meilleurs résultats. L'impossibilité d'obtenir le substrat benzylé par la méthode décrite précédemment (tableau 8) nous a amenés à chercher d'autres voies de synthèse pour la préparation de ce produit. Nous avons pu ainsi améliorer une méthode d'addition du crotylphénylsulfure sur des aldéhydes.

III.4. ADDITION RÉGIO ET DIASTEREOSÉLECTIVE DU CROTYLPHÉNYLSULFURE SUR DES ALDÉHYDES.

Nous nous sommes donc orientés vers la rétrosynthèse suivante (*Schéma 58*) qui met en jeu l'adition d'un anion vinylique intermédiaire sur des aldéhydes.

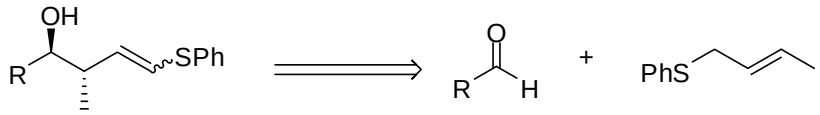


Schéma 58. Rétrosynthèse (addition d'anion allylique sur des aldéhydes).

Des études décrites dans la littérature concernant l'addition des anions allyliques sur des composés carbonylés nous ont encouragés à étudier plus en détaille l'addition du crotylphénylsulfure sur des aldéhydes.

-Rappels bibliographiques

Y. Yamamoto[73] a étudié la réaction d'addition des anions allyliques suivants sur des aldéhydes et des cétones (*Schéma 59*).

73. Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Saito, Y., *J. Org. Chem.* **1984,** *49*, 1096-1104.

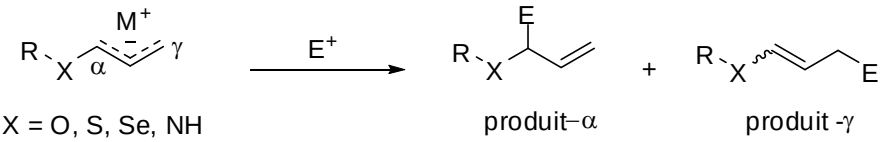
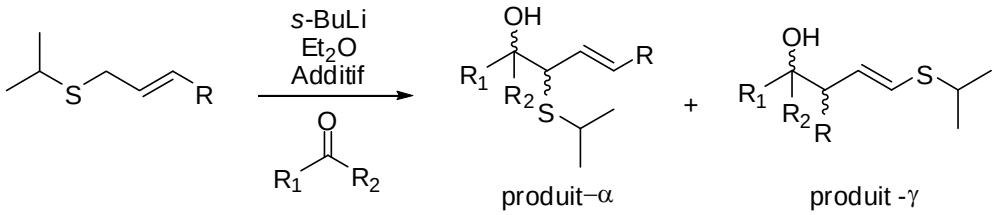


Schéma 59. Addition des anions allyliques sur des électrophiles.

Nous décrirons ici seulement les résultats obtenus pour l'addition des sulfures allyliques. L'anion allylique lithié est généré par traitement du sulfure allylique correspondant avec *s*-BuLi. L'addition sur des aldéhydes et des cétones produit en général des mélanges des produits α et γ, avec une légère préférence pour l'isomère γ. En revanche, l'addition de triéthylaluminium ou de triéthylborane permet d'obtenir de façon régiosélective l'isomère α avec des aldéhydes. Dans le cas des cétones, seule l'utilisation du triéthylaluminium permet d'avoir une bonne sélectivité.

Quand le sulfure utilisé est γ-substitué (crotylisopropylsulfure) la sélectivité est inversée (produit γ très majoritaire) et l'utilisation des composés mentionnés antérieurement (Et_3Al et Et_3B) augmentent la proportion de l'isomère α, mais la réaction n'est pas sélective. Ces résultats son résumés dans le tableau 10.

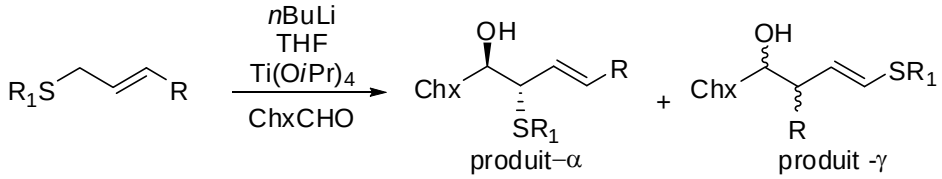


R	R_1	R_2	ADDITIF	α / γ	RENDEMENT GLOBAL
H	H	$CH_3(CH_2)_2$	-	43 : 57	80 %
H	H	$CH_3(CH_2)_2$	Et_3Al	95 : 5	77 %
H	H	$CH_3(CH_2)_2$	Et_3B	98 : 2	82 %
H	Me	$CH_3(CH_2)_5$	-	32 : 68	78 %
H	Me	$CH_3(CH_2)_5$	Et_3Al	94 : 6	76 %
H	Me	$CH_3(CH_2)_5$	Et_3B	47 : 53	70 %
Me	H	Ph	-	2 : 98	70 %
Me	H	Ph	Et_3Al	44 : 56	65 %
Me	H	Ph	Et_3B	59 : 41	58 %

Tableau 10. *Y. Yamamoto*

Du coté de la diastéréosélectivité, aucun commentaire n'a été fait par les auteurs.

H. Yamamoto[74,75] a étudié cette réaction en utilisant le tétraisopropylate de titane pour transmétaller l'anion formé. Dans les cas de l'allylphénylsulfure, ses résultats sont comparables à ceux de Y. Yamamoto, c'est-à-dire la réaction est complètement régiosélective et l'isomère α est isolé avec de bons rendements et avec une bonne diastéréosélectivité. D'une autre part, l'utilisation du crotylphénylsulfure donne le produit γ très majoritairement mais à nouveau il n'y a pas de commentaires concernant la diastéréosélectivité (tableau 11).



R	R_1	α / γ	*anti* / *syn*
H	Ph	99 : 1	>30 : 1
H	Et	99 : 1	>30 : 1
Me	Ph	2 : 98	-
Me	Et	<1 : 93	-

Tableau 11. Résultats de *H. Yamamoto.*

Il explique la formation des ces deux produits régiosélectivement, par la formation de deux états de transition du type Zimmerman-Traxler. Dans le cas du sulfure allylique, le titane va se mettre dans la position la moins encombrée (position γ), et l'addition se fait en position α. Quand le sulfure utilisé est crotylique, le titane sera dans la position α ce qui conduit à l'addition en γ (*Schéma 60*).

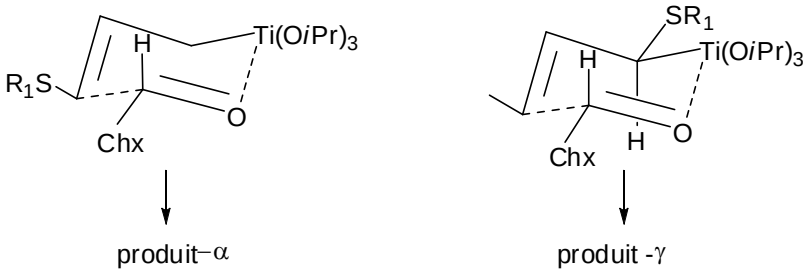


Schéma 60. Explication de la régiosélectivité (H. Yamamoto).

74. Ikeda, Y.; Furuta, K.; Meguriya, N.; Ikeda, N.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1982,** *104*, 7663-7665.

75. Furuta, K.; Ikeda, Y.; Meguriya, N.; Ikeda, N.; Yamamoto, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984,** *57*, 2781-2790.

Finalement F. Sato[76] a publié en 1983 l'utilisation du $(C_5H_5)_2TiCl$ comme réactif pour transmétaller l'anion lithié formé par déprotonation de crotylphénylsulfure avant l'addition sur le propionaldéhyde. Comme dans le cas précédent, l'utilisation du titane produit une très bonne régiosélectivité γ. De façon intéressante, quand la réaction est effectuée à -78°C dans le THF et en utilisant une mélange *n*BuLi/HMPA pour la déprotonation initiale, l'isomère *anti* est obtenu majoritairement (*Schéma 61*).

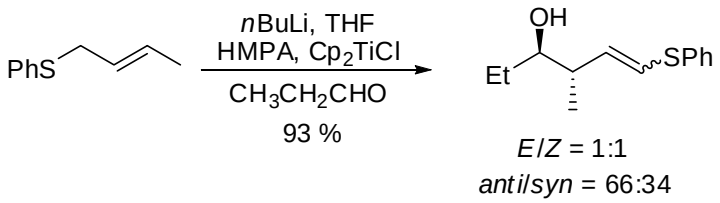


Schéma 61. Résultats obtenus par F. Sato.

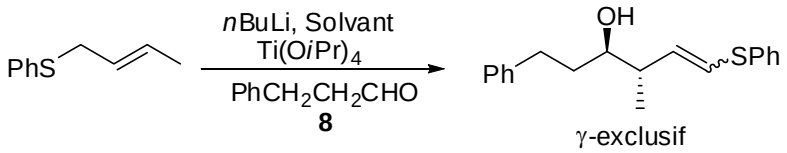
Ce qui est plus important pour nous parmi ces résultats est le fait que les sulfures vinyliques (isomère γ) qui nous intéressent pourraient être obtenus de façon complètement régiosélective.

-Résultats

Nous avons commencé notre étude en utilisant l'hydrocinnamaldéhyde **8** et les conditions décrites par H. Yamamoto, c'est-à-dire, en effectuant une déprotonation avec *n*BuLi dans le THF à -78°C et en utilisant un équivalent de tétraisopropylate de titane pour la transmétallation. Nous avons isolé le produit γ exclusivement avec un rendement de 85% et une sélectivité *anti*/*syn* de 61:39, ce qui est en accord avec le résultat de Sato avec le propionaldéhyde. L'utilisation du diéthyl éther comme solvant améliore la diastéréosélectivité (80:20) toujours favorisant l'isomère γ et en gardant le même ordre de grandeur au niveau du rendement (72%). Cependant, l'utilisation de 4 équivalents de tétraisopropylate de titane est nécessaire pour avoir une consommation totale de l'aldéhyde. Dans un solvant moins polaire tel que le pentane, la déprotonation ne se produit pas, même à température ambiante. Cependant, l'ajout de 1.2 équivalents de TMEDA permet d'obtenir l'isomère γ avec 71% de rendement et une sélectivité de 88:12 en faveur de l'isomère *anti.* Les résultats d'optimisation de la réaction sont montrés dans le tableau 12.

---

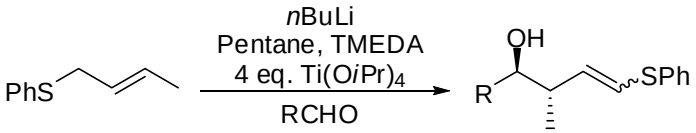
76. Sato, F.; Uchiyara, H.; Lida, K.; Kobayashi, Y.; Sato, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 921-922.



SOLVANT	RENDEMENT	*E*/*Z*	*anti*/*syn*
THF	85 %	4:1	61:39
Et_2O	72 %	3:1	80:20
Pentane/TMEDA	71 %	2:1	88:12

Tableau 12

Dans tous les cas l'isomère *E* était majoritaire ce qui suggère que le groupement SPh se situe préférentiellement en position équatoriale dans un état de transition à six membres. Pour expliquer la formation du produit *syn*, nous supposons qu'il existe une compétition entre l'état de transition du type Zimmerman-Traxler et un état de transition ouvert. Nous avons donc appliqué les conditions qui nous ont donné les meilleurs résultats à d'autres aldéhydes, particulièrement des aldéhydes α-oxygénés protégés qui seront importants pour notre étude ultérieure. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 13.



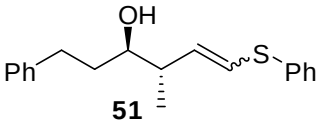
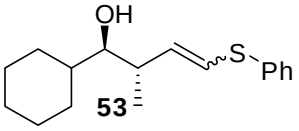
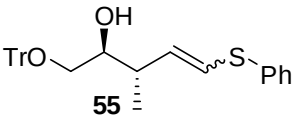
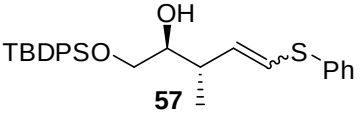
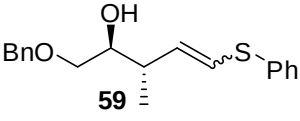
ALDÉHYDE	PRODUIT	RENDEMENT	*E*/*Z*	*anti*/*syn*
8	 **51**	71 %	2:1	88:12
9	 **53**	93 %	2:1	92:8
10	 **55**	75 %	1:1	83:17
11	 **57**	69 %	1:1	85:15
13	 **59**	84 %	1:1	80:20

Tableau 13

Comme nous l'avons déjà mentionné, l'obtention des mélanges des isomères *E* et *Z* n'est pas gênant pour la suite du projet, puisque les deux isomères réagissent dans la réaction d'addition conjuguée intramoléculaire.

En utilisant cette méthode, nous avons été capables d'obtenir le sulfure vinylique **59** que nous n'avions pas obtenu avec la méthode décrite dans la section antérieure.

Ce sulfure a été traité avec un équivalent de $NaIO_4$, pour donner après purification le sulfoxyde vinylique **60** avec un bon rendement (*Schéma 62*).

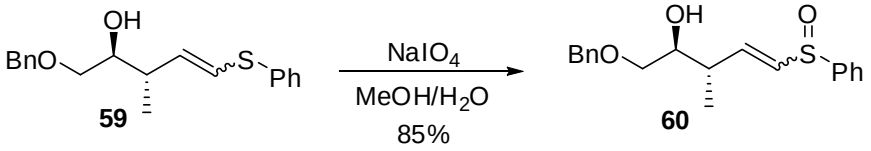


*Schéma 62. Oxydation du sulfure **59**.*

Après avoir obtenu les sulfoxydes vinyliques avec un groupement méthyle en position α de l'OH avec une stéréochimie *anti*, nous avons continué notre étude de synthèse des sulfoxydes vinyliques comportant un groupement méthyle en même position, mais cette fois *syn* par rapport à l'OH voisin.

IV. PRÉPARATION DE SULFOXYDES VINYLIQUES COMPORTANT UN GROUPEMENT MÉTHYLE *syn* EN POSITION α DE L'HYDROXYLE

Comme les résultats obtenus jusqu'à présent nous ont montré que l'utilisation de la séquence réactionnelle : addition radicalaire du thiophénol suivie d'oxydation permet d'obtenir des sulfoxydes vinyliques avec de bons rendements, nous avons continué à utiliser cette même voie de synthèse.

IV.1. OBTENTION DES SULFOXYDES VINYLIQUES PAR OUVERTURE DES ÉPOXYDES.

Dans un premier temps, il parait évident que l'ouverture des époxydes par un anion acétylure comme nucléophile pourrait être une méthode de synthèse des alcools homopropargyliques. De plus, la stéréochimie des époxydes de départ peut être contrôlée facilement par des méthodes décrites dans la littérature[77,78]. Nous avons donc proposé une première rétrosynthèse pour obtenir les sulfoxydes vinyliques *syn* correctement fonctionnalisés **62** en partant des alcools homopropargyliques, eux-mêmes préparés par l'ouverture d'époxydes **61** obtenus à partir d'oléfines *E* (*Schéma 63*).

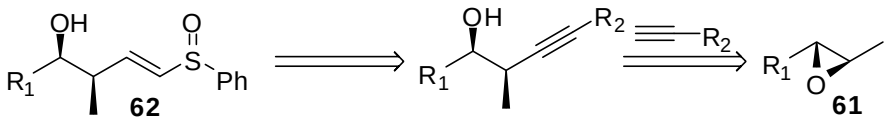


Schéma 63. Rétrosynthèse pour obtenir les sulfoxydes vinyliques à partir des époxydes.

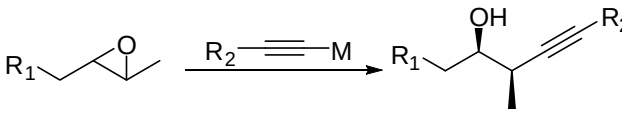
Un des problèmes à anticiper dans les cas des époxydes disubstitués est la régiochimie de l'attaque. Dans les cas d'époxydes β oxygénés l'utilisation d'un acide de Lewis peut apporter une solution à ce problème.

Bénéchie *et coll.*[79,80] ont décrit que l'ouverture des époxydes β-oxygénés produit des alcools homopropargyliques régiosélectivement. Cependant l'utilisation des acétylures de bas poids moléculaire donne des résultats moins intéressants au niveau du rendement (tableau 14).

Le résultat correspondant à l'entrée **6** du tableau a été appliqué lors de la synthèse totale du (-)-Maytansinol[81]. Les auteurs ont opté pour une conversion incomplète du réactif de départ, donc un rendement plus bas mais de cette façon ils ont évité la formation de produits secondaires.

---

77. Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002,** *41*, 2024-2032.
78. Bonini, C.; Righi, G., *Tetrahedron* **2002,** *58*, 4981-5021.
79. Skrydstrup, T.; Bénéchie, M.; Khuong-Huu, F., *Tetrahedron Lett.* **1990,** *31*, 7145-7148.
80. Bénéchie, M.; Khuong-Huu, F., *Synlett* **1992**, 266-268.
81. Bénéchie, M.; Khuong-Huu, F., *J. Org. Chem.* **1996,** *61*, 7133-7138.



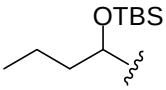
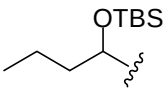
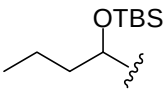
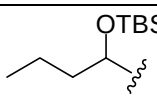
	R_1	R_2	M	RENDEMENT
1	OBn		Li/BF_3	25 %
2	OTBDPS		Li/BF_3	pas de réaction
3	OBn		$AlEt_2$	70 %
4	OTBDPS		$AlEt_2$	pas de réaction
5	OTs	Me	$AlEt_2$	50 %
6	OTs	Me	$AlMe_3LiBF_3.OEt_2$	45 %

Tableau 14. ***Bénéchie et coll.***

L'acétylure de lithium a été largement utilisé pour la préparation des alcynes terminaux et son addition sur des électrophiles tels que des aldéhydes ou des cétones constitue une méthode efficace pour la synthèse des alcools propargyliques. Cependant, sa préparation[82] nécessite l'utilisation d'acétylène (*conditions spéciales de manipulation !*) et est souvent accompagnée de la formation du dérivé di-anionique (LiC≡CLi). L'utilisation d'ammoniac ou de certaines amines primaires permet l'obtention sélective du dérivé monolithié[83], mais la complexation de ce dernier avec l'amine entraîne une perte de réactivité.

Le complexe de l'acétylure de lithium et l'éthylènediamine est commercial et même si son utilisation implique des conditions de réaction plus drastiques, nous avons utilisé ce complexe commercial pour nos études.

Des résultats récents[84] ont montré que l'utilisation de l'acétylure de lithium complexé à l'éthylène diamine (LiC≡CH·EDA) dans un solvant fortement polaire (DMSO/HMPA 1:1) donne de bons rendements malgré des temps de réaction assez longs (*Schéma 64*).

82. Midland, M.; McLoughlin, J.; Werley, R., *Org. Synth.* **1993,** *8*, 391-395.
83. Beumel, O. F.; Harris, R. F., *J. Org. Chem.* **1963,** *28*, 2775-2779.
84. Parker, K. A.; Chang, W., *Org. Lett.* **2005,** *7*, 1785-1788.

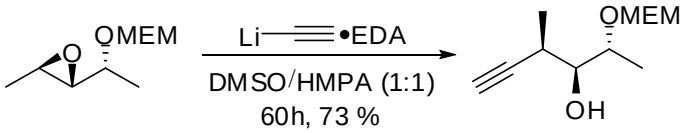
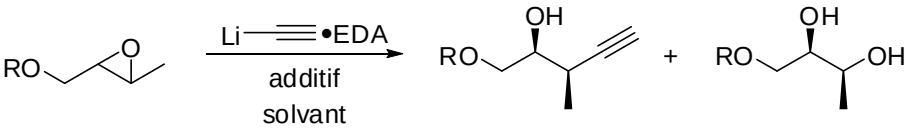


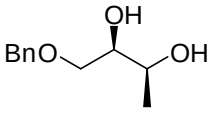
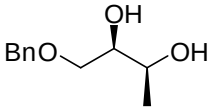
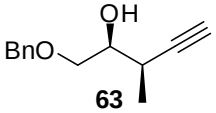
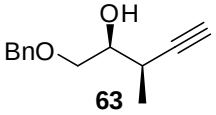
Schéma 64. Ouverture des époxydes avec LiC≡C•EDA.

Nous nous sommes inspirés des ces résultats pour essayer d'optimiser l'obtention de nos substrats.

Dans un premier temps et par analogie avec les conditions de Bénéchie *et coll.*, nous avons essayé de faire une transmétallation avec Me_2AlCl dans des solvants tels que l'hexane, le toluène ou le THF ou des mélanges entre eux. Comme les résultats obtenus n'ont pas été satisfaisants, nous avons utilisé un mélange de DMSO/HMPA, mais nous avons changé la proportion afin de réduire la quantité de HMPA. Nous avons aussi changé la température afin de réduire le temps de la réaction.

Finalement nous avons pu obtenir les alcools homopropargyliques **63** et **64** avec des bons rendements (94 % et 85% respectivement) en utilisant un mélange DMSO/HMPA (2:1), et une température de 60°C; la réaction est finie après 16 h, mais 3 équivalents du complexe LiC≡CH·EDA sont nécessaires pour avoir une conversion complète. Dans le cas contraire, du produit de départ est récupéré et le produit est contaminé avec du diol résultant de l'addition de $^-$OH sur l'époxyde. Les résultats des essais effectués sont présentés dans le tableau 15.



R	ADDITIF	SOLVANT	T (°C)	PRODUIT	RENDEMENT
Bn	Me_2AlCl	hexane/tol (2:1)	20		20 % + P.D (60%)
Bn	Me_2AlCl	hexane/THF (2:1)	20		40 % + P.D (50%)
Bn	-	DMSO/THF (1:1)	20	P.D	-
Bn	-	DMSO	20	 **63**	14 % + P.D (30%)
Bn	-	DMSO/HMPA (3:1)	20	 **63**	55%

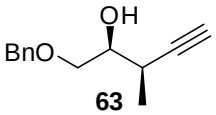
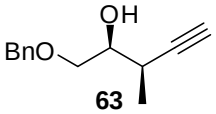
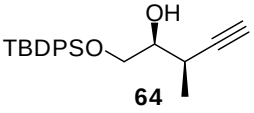
R	ADDITIF	SOLVANT	T (°C)	PRODUIT	RENDEMENT
Bn	-	DMSO/HMPA (2:1)	40	 **63**	60%
Bn	-	DMSO/HMPA (2:1)	60	 **63**	94%
TBDPS	-	DMSO/HMPA (2:1)	60	 **64**	85%

Tableau 15

Bien que cette réaction soit une méthode efficace de synthèse des alcools homopropargyliques, son utilisation est limitée aux époxydes β-oxygénés, ou aux époxydes symétriques. Dans les autres cas, la réaction n'est pas régiosélective et des mélanges sont obtenus. La regiosélectivité observée peut s'expliquer par une complexation du lithium avec les deux oxygènes de la molécule (*Schéma 65*), entraînant une augmentation du caractère électrophile du carbone 3 sans générer le carbocation (autrement la réaction n'est pas diastéreosélective). De cette façon, l'attaque du nucléophile dans cette position est favorisée.

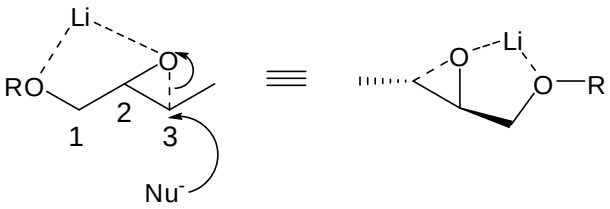
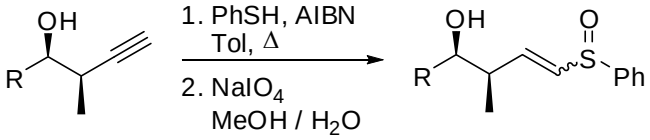


Schéma 65. Explication de la régiosélectivité de l'ouverture des époxydes.

Après avoir synthétisé les alcools homopropargyliques *syn* **63** et **64**, nous avons réalisé les réactions d'addition radicalaire et d'oxydation pour obtenir les sulfoxydes vinyliques **66** et **68** comme l'indique le tableau 16. Ces deux sulfoxydes ont été obtenus avec de bons rendements et sous la forme d'un mélange 1:1 des isomères *E* et *Z* ainsi que 1:1 des diastéreoisomères au niveau du sulfoxyde.



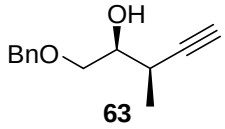
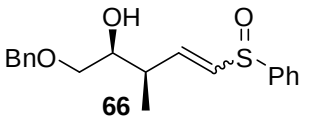
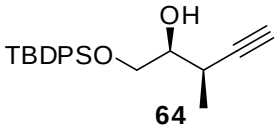
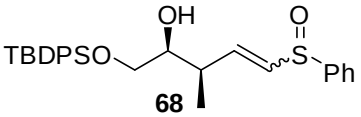
ALCOOL HOMOPROPARGYLIQUE	RENDEMENT ADDITION	RENDEMENT OXYDATION	PRODUIT
 **63**	91%	88%	 **66**
 **64**	80%	75%	 **68**

Tableau 16

Comme nous l'avons déjà mentionné cette méthode ne permet pas l'utilisation d'époxydes autres que β-oxygénés; nous avons donc utilisé une autre méthode de synthèse pour obtenir les sulfoxydes vinyliques avec des groupements alkyles à la place de l'oxygène.

IV.2. OBTENTION DES ALCOOLS HOMOPROPARGYLIQUES PAR HOMOLOGATION DES ALDÉHYDES

Le *Schéma 66* montre la rétrosynthèse envisagée pour obtenir des alcools homopropargyliques à partir d'aldéhydes. Ces derniers pourraient être obtenus par une réaction de crotylation diastéreosélective, suivie d'une ozonolyse. Ensuite ces aldéhydes pourraient être transformés en alcynes terminaux par une des différents méthodes d'homologation.

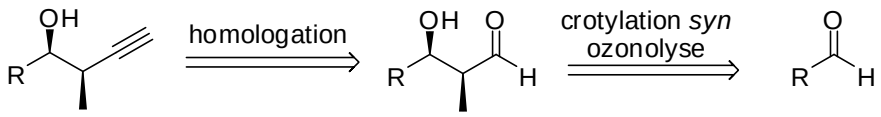


Schéma 66. Rétrosynthèse pour obtenir des alcools homopropargyliques syn à partir d'aldéhydes.

Nous décrirons les aspects les plus importants de la réaction de crotylation diastéréosélective ainsi que les différentes méthodes d'homologation.

-Réaction de crotylation diastéréosélective *syn*.

L'addition d'organométalliques allyliques ou crotyliques possède une grande importance en synthèse organique. Cependant l'utilité de ces organométalliques est souvent limitée à cause de leur sensibilité à l'air ou l'humidité. Plusieurs méthodes ont été développées pour l'utilisation des composés organométalliques allyliques en milieu aqueux et des métaux tels que le Zn, In, Sn et Mg ont été utilisés (voir section II.2 et références).

L'utilisation du bore présente des nombreux avantages, en particulier des rendements élevés et d'excellentes sélectivités obtenues lors de l'addition d'allyl ou de crotyl organoborés sur des composés carbonylés. Récemment Batey *et al.*[85]ont publié une méthode d'allylation et crotylation d'aldéhydes en milieu biphasique (CH_2Cl_2/H_2O) en utilisant l'allyltrifluoroborate de potassium ou le crotyltrifluoroborate de potassium en présence d'un agent de transfert de phase[86] (*Schéma 67*).

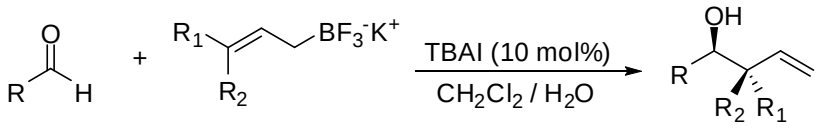


Schéma 67. Allylation et crotylation avec des trifluoroborates de potassium (Batey et al.).

Avant de discuter les résultats obtenus par Batey *et al*., nous discuterons certains aspects importants concernant la synthèse du crotyltrifluoroborate de potassium d'un point de vue stéréochimique.

La préparation du crotyltrifluoroborate de potassium est faite à partir du butène *cis* ou *trans*. La déprotonation utilisant la base de Schlosser (*t*-BuOK/*n*-BuLi) se fait de façon quasi-quantitative pour générer essentiellement en solution des espèces potassiques[87]. L'addition des électrophiles se fait préférentiellement en position terminale (*Schéma 68*).

85. Thadani, A. N.; Batey, R. A., *Org. Lett.* **2002,** *4*, 3827-3830.
86. Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V., *Tetrahedron Lett.* **1999,** *40*, 4289-4292.
87. Schlosser, M.; Desponds, O.; Lehmann, R.; Moret, E.; Rauchschwalbe, G., *Tetrahedron* **1993,** *49*, 10175-10203.

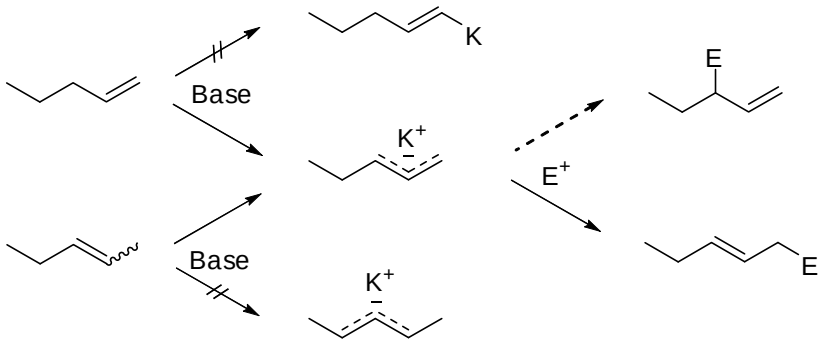


Schéma 68. Régioselectivité de l'addition des électrophiles sur des anions allyliques (tiré de la Réf. 79).

Concernant les butènes, la déprotonation avec une superbase des *cis* ou *trans* butènes purs n'affecte pas la stéréochimie. En effet, le *cis*-butène va donner un dérivé *endo*-allyl métallé, tandis que le *trans*-butène donnera l'isomère *exo*. Si les intermédiaires sont piégés immédiatement après leur formation avec un électrophile, les produits obtenus seront des alcènes *cis* ou *trans* alcènes avec rétention de la configuration initiale. Sur le *Schéma 69,* nous appelons cette transformation stéréodéfensive.

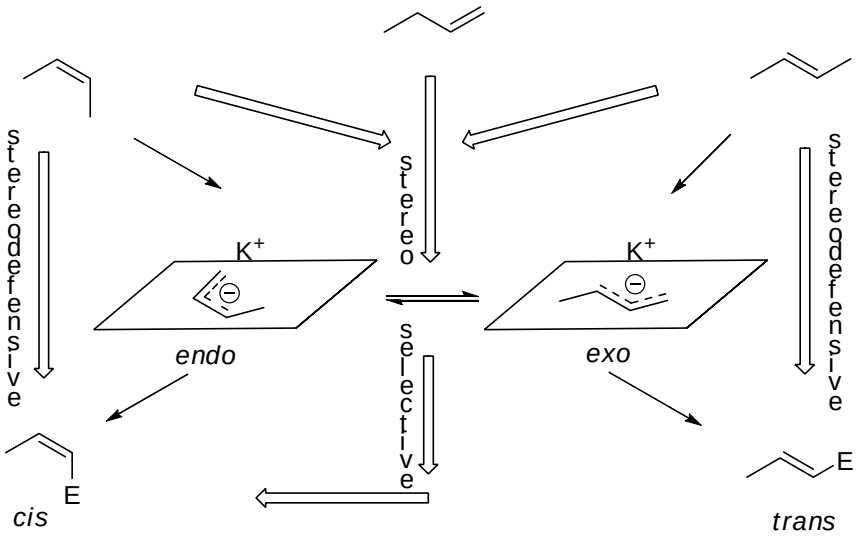


Schéma 69. Stéréochimie des anions des butènes (tiré de la Réf. 79).

Contrairement aux 2-butènes, le 1-butène peut être soumis à une isomérisation thermique ou catalytique. Compte tenu de ces faits, l'isomère utilisé comme réactif de départ n'a pas d'importance. L'isomère *endo* sera thermodynamiquement favorisé et par conséquent sera le seul produit obtenu après équilibration. Le ratio *endo*/*exo,* à une température supérieure à -50°C est 100:1.

Indépendamment de la nature du butène de départ, le produit obtenu aura une double liaison avec une stéréochimie *cis*, ce que nous appelons dans le *schéma 69* une transformation stéréosélective.

D'un point de vu pratique, ces résultats montrent que l'utilisation de l'un des trois butènes permet d'obtenir l'isomère *cis*, si les conditions expérimentales sont adéquates.

Nous avons préparé le *cis*-crotyltrifluoroborate de potassium suivant la méthode décrite par Batey[78] (*Schéma 70*).

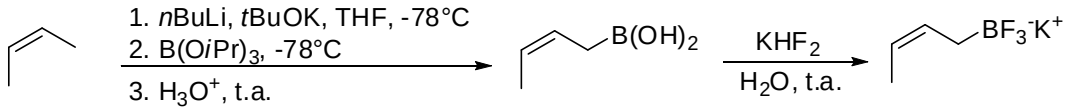
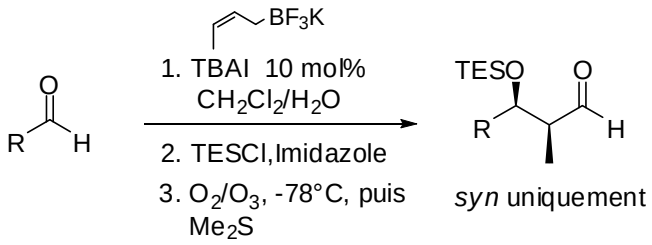


Schéma 70. Synthèse du cis-crotyltrifluoroborates de potassium (Batey et al.).

Le *cis*-butène est condensé à -78°C puis déprotoné avec un mélange de *t*BuOK et de *n*BuLi à -78°C. Le triisopropylborate est additionné, et ensuite une hydrolyse acide permet d'obtenir l'acide boronique correspondant. La conversion en crotyltrifluoroborate est effectuée avec une solution aqueuse de KHF_2. Le *cis*-crotyltrifluoroborate de potassium est obtenu après précipitation et utilisé sans purification dans la réaction de crotylation.

Ensuite nous avons appliqué la méthode de crotylation en milieu biphasique sur différents aldéhydes. Nous avons trouvé que contrairement à ce qui est décrit par l'auteur, la réaction est beaucoup plus lente : au moins 16 heures sont nécessaires pour avoir une bonne conversion. La sélectivité *syn* est excellente (>98:2) et les rendements bons.

Tous les alcools homoallyliques ont été filtrés sur silice, ensuite protégés par un groupement triéthylsilyle (TES), et utilisés pour la réaction d'ozonolyse sans purification intermédiaire. Cette séquence de réactions a fourni les aldéhydes β-oxygénés avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (tableau 17).



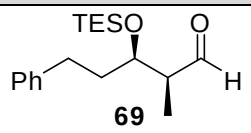
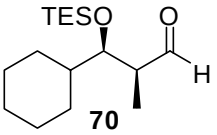
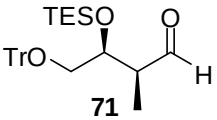
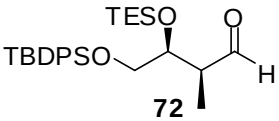
ALDÉHYDE	RENDEMENT	PRODUIT
8	62%	 **69**
9	60%	 **70**
10	52%	 **71**
11	58%	 **72**

Tableau 17

Après avoir obtenu les aldéhydes β-oxygénés, nous avons testé différentes méthodes d'homologation pour obtenir des alcynes terminaux.

-Homologation de Seyferth-Gilbert

En 1971 Seyferth et al.[88] ont publié la synthèse des α-diazophosphonates ($PhC(N_2)P(O)(OMe)_2$ et $N_2CHP(O)(OMe)_2$ (**SGR**) et leur utilisation dans certaines réactions. Huit ans plus tard, Gilbert et Weerasooriya[89] ont montré que la réaction du **SGR** avec des composés carbonylés permet d'obtenir des alcynes (*Schéma 71*) si une base forte comme le *n*BuLi ou *t*BuOK est utilisée (ce dernier donne de meilleurs résultats).

88. Seyferth, D.; Marmor, R. S.; Hilbert, P., *J. Org. Chem.* **1971,** *36*, 1379-1386.
89. Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U., *J. Org. Chem.* **1979,** *44*, 4997-4998.

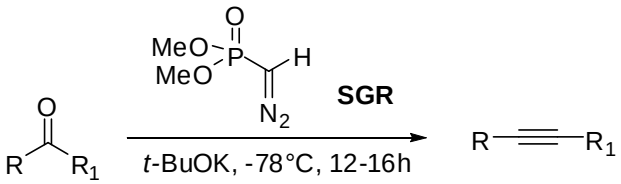


Schéma 71. Homologation de Seyferth-Gilbert.

Cette réaction présente deux limitations importantes. Premièrement, la synthèse du **SGR** est assez longue (4 étapes) et le rendement est seulement de 35%. Deuxièmement, la réaction doit être effectuée à -78°C pendant 12-16 heures.

En 1989 S. Ohira[90] a montré que le diazophosphonate **SGR** peut être généré *in situ* à partir du diméthyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate **BOR**. Il a décrit également un premier exemple d'application à la synthèse d'alcynes en utilisant le décanaldéhyde qui fournit le 1-undecyne (*Schéma 72*).

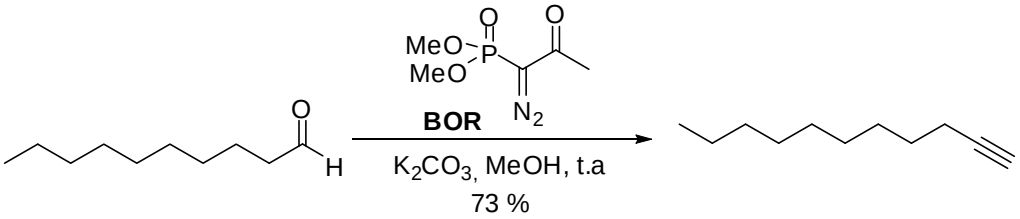


Schéma 72. Homologation d'aldéhyde : modification d'Ohira.

Après le travail d'Ohira en 1996, Bestmann *et al.*[91] ont étudié la portée de cette réaction et de l'utilisation de **BOR**. Ils ont également supprimé l'utilisation des gaz tels que l'argon ou l'azote pour la réaction.

Le diazophosphonate **BOR** est préparé plus facilement[92] que le **SGR**, il est stable et peut être gardé sans décomposition pendant plusieurs mois. De plus l'utilisation de conditions plus douces (température ambiante et K_2CO_3 dans le méthanol) a fait de cette méthode une de plus utilisées pour la synthèse des alcynes terminaux.

Le mécanisme de ces réactions passe par le même carbanion intermédiaire, comme le résume le *Schéma 73*.

La première partie du mécanisme consiste en la production du réactif **SGR**, qui est faite par une désacylation du **BOR** promue par le méthanolate.

---

90. Ohira, S., *Synth. Commun.* **1989,** *19*, 561 - 564.
91. Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G.; Bestmann, J., H., *Synlett* **1996**, 521-522.
92. Pietruszka, J.; Witt, A., *Synthesis* **2006**, 4266-4268.

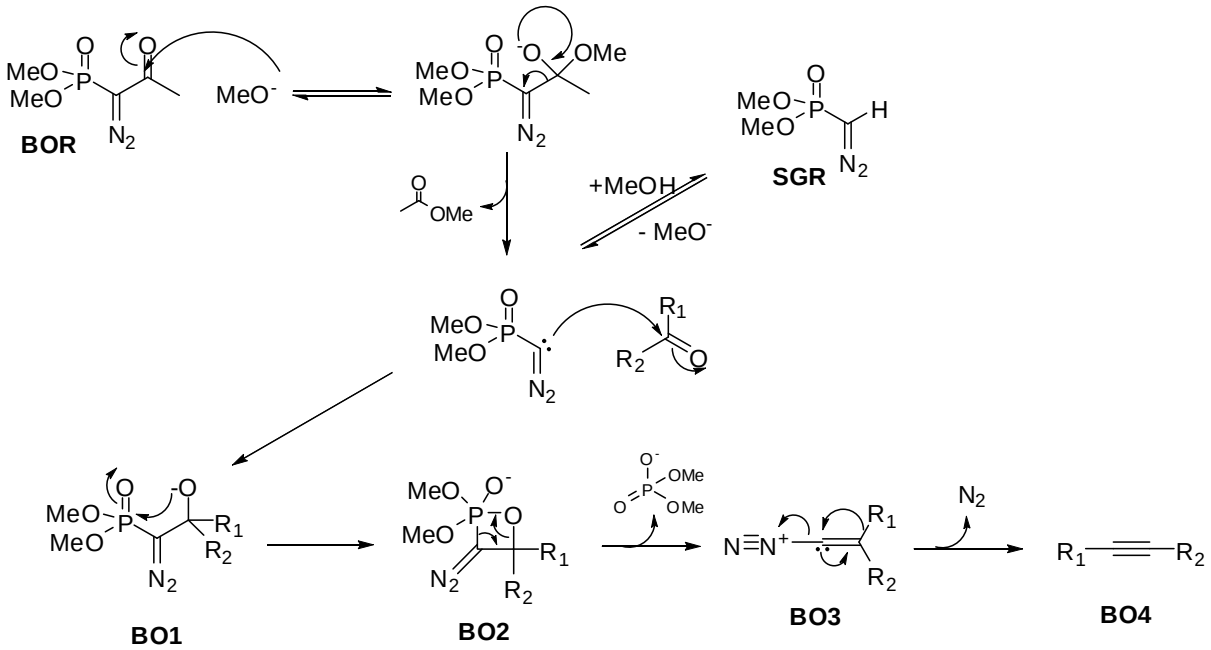
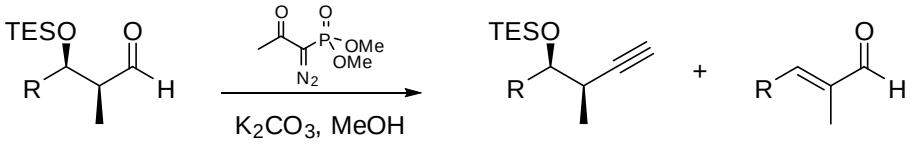


Schéma 73. Mécanisme de l'homologation de Seyferth-Gilbert.

Le carbanion résultant va attaquer le composé carbonylé pour générer l'intermédiaire **BO1** qui va subir un réarrangement produisant l'intermédiaire oxaphosphaétane **BO2**. Ce dernier se fragmente pour générer le diazoalkène **BO3** instable subissant une α-élimination, qui libère une molécule d'azote. Enfin, le carbène formé subit une migration 1,2 pour former l'alcyne **BO4**.

Nous avons essayé d'appliquer cette méthode à la synthèse des alcools homopropargyliques protégés. Cependant les résultats obtenus (tableau 18), n'ont pas été satisfaisants. En effet, quand nous avons mis en réaction l'aldéhyde **69** dans les conditions décrites précédemment, seul le produit d'élimination **P.E.** a été isolé. De plus, quand la réaction est effectuée à une température plus basse (0°C) la même transformation est observée mais plus lente.

L'aldéhyde **72** a permis d'isoler l'alcool homopropargylique protégé **A.H.P.**, mais le rendement est seulement de 28% et 40% de produit d'élimination a été isolé.



A.H.P. **P.E.**

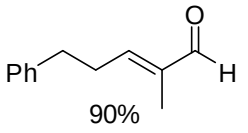
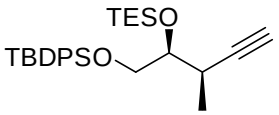
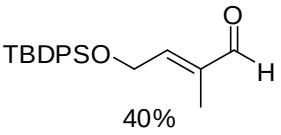
ALDÉHYDE	A.H.P	P.E.
69	-	
72		

Tableau 18

Ces résultats suggèrent que l'ion méthanolate est suffisamment basique pour promouvoir la β-élimination du groupe O-TES, et générer la double liaison. De plus cette réaction est plus rapide que l'addition sur le groupement carbonylé.

Nous avons testé en parallèle une autre méthode d'homologation des aldéhydes.

-Réaction de Corey-Fuchs

Une des méthodes d'homologation les plus utilisées est la réaction de Corey-Fuchs[93] qui permet d'obtenir des alcynes en deux étapes. La première est l'obtention d'une dibromo oléfine par réaction d'un ylure formé *in situ* à partir de CBr_4 et PPh_3 dans le dichlorométhane, par un mécanisme de type Wittig.

La deuxième étape de la réaction est la transformation de cette dibromo oléfine en alcyne par réaction avec une base forte comme le *n*BuLi puis addition d'un électrophile sur l'alcyne lithié formé (*Schéma 74*).

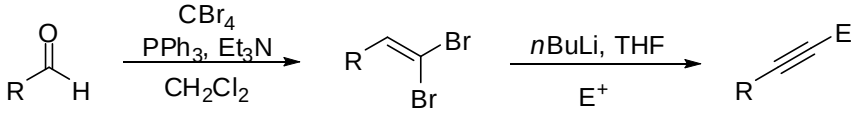


Schéma 74. Réaction de Corey-Fuchs.

Au niveau du mécanisme, la première étape de la réaction est bien connue et le mécanisme a été établi. Cependant, pour la deuxième étape deux mécanismes sont acceptés (*Schéma 75*).

93. Corey, E. J.; Fuchs, P. L., *Tetrahedron Lett.* **1972,** *13*, 3769-3772.

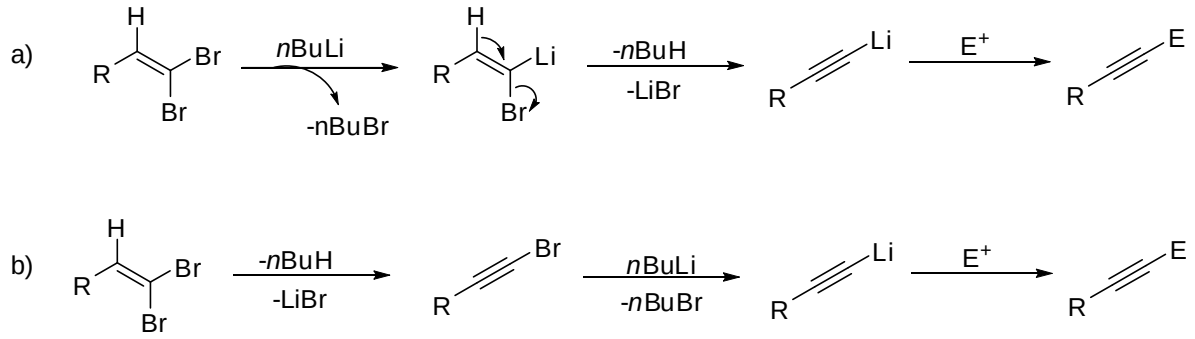


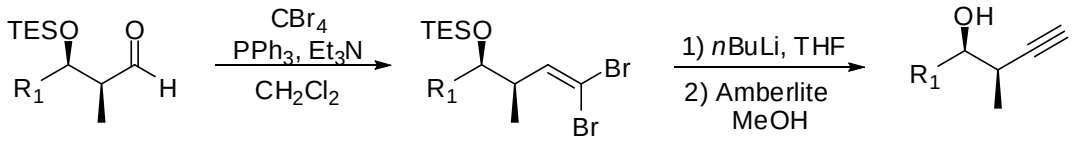
Schéma 75. Mécanisme de la réaction de Corey-Fuchs.

Une des possibilités serait que la base attaque un des bromes de la molécule, après l'échange halogène-métal, une β-élimination promue par la base se produit, pour donner l'alcyne lithié, subissant ensuite l'attaque de l'électrophile (mécanisme a).

Une deuxième possibilité (mécanisme b) serait une élimination de HBr promue par la base suivie d'un échange halogène-métal pour générer l'alcyne lithié.

Dans les deux cas, deux équivalents de base sont nécessaires pour accomplir la transformation et les deux mécanismes sont actuellement acceptés.

Nous avons appliqué cette méthode à la synthèse des alcools homopropargyliques substitués *syn* à partir des aldéhydes **69** et **72** et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 19. Une fois obtenus, les alcools homopropargyliques protégés ont été mis en réaction dans les conditions de déprotection pour obtenir les alcools **76** et **64**.



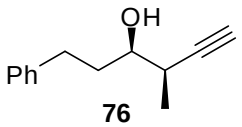
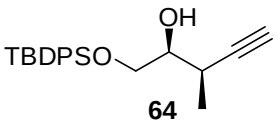
ALDÉHYDE	RENDEMENT DIBROMÉ	RENDEMENT ALCYNE	PRODUIT
69	75%	56%	 **76**
72	61%	28%	 **64**

Tableau 19

Bien que cette réaction nous ait permis d'obtenir les alcools homopropargyliques désirés, nous avons testé une dernière méthode d'homologation des aldéhydes.

-Modification « one-pot » de la réaction de Corey-Fuchs

En 1999 A. Rassat et P. Michel[94] ont publié une méthode d'obtention des alcynes terminaux à partir des aldéhydes en utilisant le bromure de dibromométhyltriphénylphosphonium (*Schéma 76*).

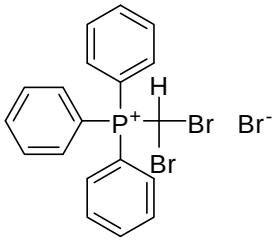
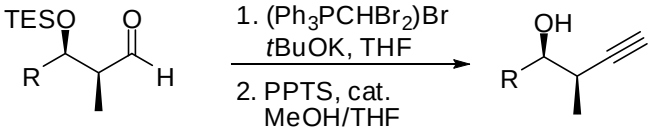


Schéma 76. Bromure de dibromométhyltriphénylphosphonium.

En utilisant ce réactif qui est facilement préparé[95], et un excès de *t*BuOK à température ambiante, les auteurs ont transformé des aldéhydes en alcynes terminaux et également isolé des composés dibromés intermédiaires qui prouvent que la réaction se fait *via* une réaction de type Wittig. Un ylure est formé *in situ* et réagit avec le composé carbonylé. Dans certains cas, ils ont isolé l'alcyne bromé ce qui suggère un mécanisme comme celui montré sur le *Schéma 75 b*. Cependant, il est connu que le *tert*-butanolate de potassium ne fait pas d'échanges halogène métal. Il est donc évident que la transformation de l'alcyne bromé en alcyne terminal suit un troisième mécanisme.

Les résultats obtenus avec cette dernière méthode sont présentés dans le tableau 20. Les éthers homopropargyliques ont été déprotégés en utilisant le PPTS sans purification intermédiaire.

94. Michel, P.; Gennet, D.; Rassat, A., *Tetrahedron Lett.* **1999,** *40*, 8575-8578.
95. Wolkoff, P., *Can. J. Chem* **1975,** *53*, 1333-1335.



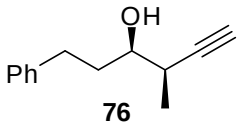
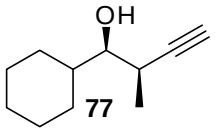
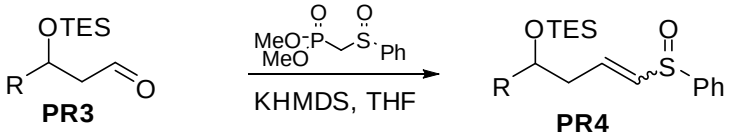
ALDÉHYDE	RENDEMENT	PRODUIT
69	46%	 **76**
70	65%	 **77**

Tableau 20

Vu les rendements et les difficultés de ces méthodes d'homologation, nous avons décidé d'étudier une autre voie de synthèse des sulfoxydes vinyliques.

IV.3. OBTENTION DES SULFOXYDES VINYLIQUES PAR OLÉFINATION DIRECTE DES ALDÉHYDES.

Comme nous l'avons déjà montré, une première approche de synthèse des sulfoxydes vinyliques avait été faite par A. Maguer pendant sont stage de DEA[49] (*Schéma 77*).



R = $PhCH_2CH_2$ 73 %
*i*Pr 66 %

R = $PhCH_2CH_2$ 42 %
*i*Pr 55 %

Schéma 77. Synthèse des sulfoxydes vinyliques par réaction de HEW.

L'obtention des sulfoxydes vinyliques par réaction de Horner-Emmons-Wadsworth (HEW) a été décrite dans la littérature[96] en utilisant des bases faibles. Cependant, tous les essais réalisés par A. Maguer n'ont pas permis d'obtenir les sulfoxydes désirés.

Nous avons testé cette réaction dans les conditions optimisées par A. Maguer pendant son stage ainsi que celles décrites dans la littérature.

96. Rathke, M. W.; Nowak, M., *J. Org. Chem.* **1985,** *50*, 2624-2626.

Avec une base faible (Et_3N), le produit de départ a été récupéré après 24 heures de réaction.

Avec une base forte (KHMDS), un mélange des produits issus de la β-élimination du goupe O-TES ainsi que celui issu de l'élimination suivie de la réaction de HEW et le produit désiré a été obtenu. Nous n'avons donc pas pu isoler le sulfoxyde vinylique avec un rendement correct (*Schéma 78*).

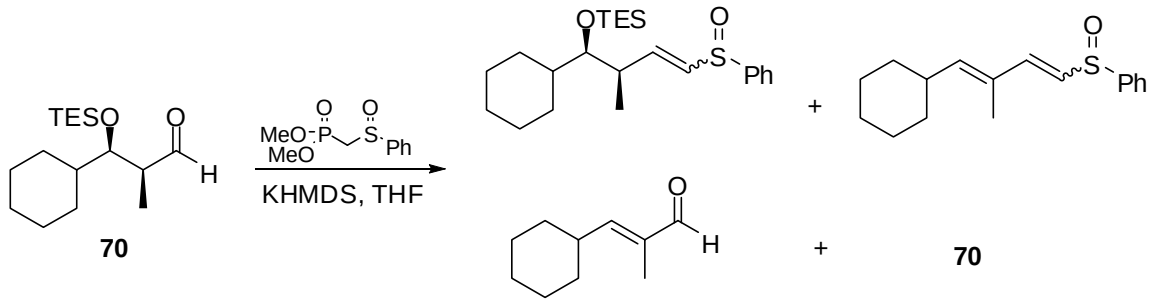


Schéma 78. Réaction de HEW avec l'aldéhyde ***70****.*

-Réaction d'oléfination de Peterson.

En 1968, Peterson[97] a publié une méthode d'obtention d'oléfines à partir des organométalliques triméthylsilylés α-substitués *via* les β-silylcarbinols intermédiaires (*Schéma 79*).

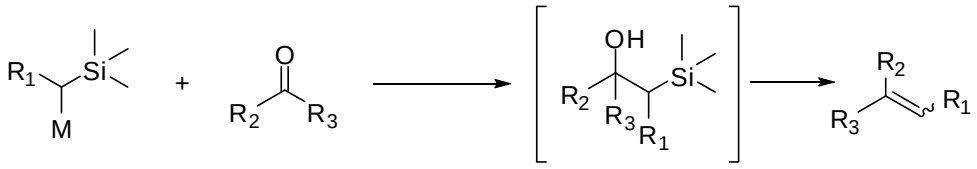


Schéma 79. Oléfination de Peterson.

Cette réaction peut être considérée comme la variante avec du silicium de la réaction de Wittig. L'aspect important est la possibilité d'obtenir les deux isomères *E* et *Z* à partir du même intermédiaire. En effet, les deux β-silylalcools peuvent être isolés dans certains cas (R ou R_1 = donneur d'électrons) et séparés par différentes techniques de chromatographie. Le traitement de ces β-silylalcools avec un acide ou une base permet d'obtenir sélectivement l'isomère désiré selon le cas (*Schéma 80*).

97. Peterson, D. J., *J. Org. Chem.* **1968,** *33*, 780-784.

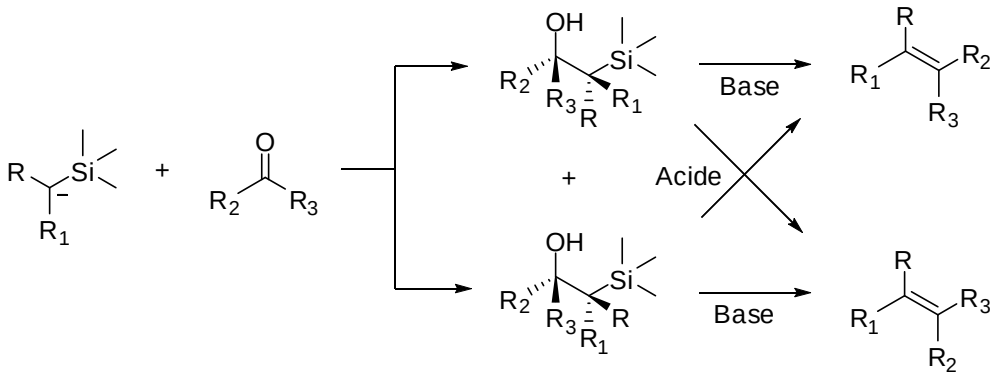


Schéma 80. Stéréochimie de la réaction de Peterson.

Quand un groupement électro-attracteur est en position α du carbanion, l'isolement des alcools intermédiaires devient beaucoup plus compliqué. Dans les dernières années, la recherche sur la réaction de Peterson s'est focalisée sur l'obtention sélective d'un des deux intermédiaires ainsi que les preuves expérimentales du mécanisme réactionnel.

Concernant le mécanisme, aujourd'hui deux possibilités sont acceptées et des évidences expérimentales pour les deux voies ont été données.[98] L'un des mécanismes possibles est un mécanisme concerté (*Schéma 81*) où les étapes 1 et 2a (addition du carbanion sur le composé carbonylé et formation de la liaison Si-O) se produisent de façon concertée pour former l'intermédiaire oxasiletanide **PO3**. L'élimination du silanoxyde est aussi concertée et produit l'oléfine **PO4** (*Schéma 81*).

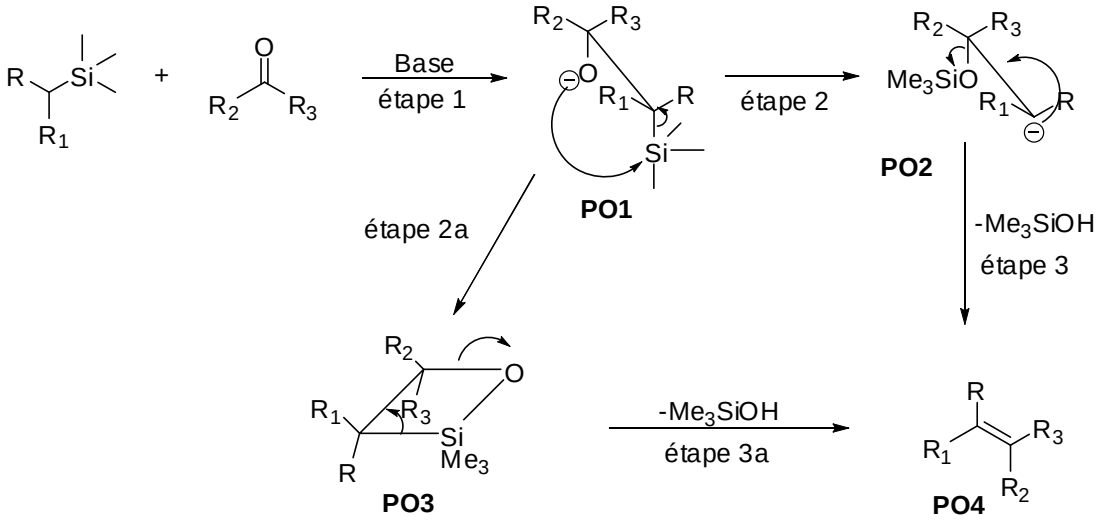


Schéma 81. Mécanisme de la réaction de Peterson.

La deuxième possibilité est un mécanisme possédant 4 étapes : la première est l'addition du carbanion sur le composé carbonylé pour former l'intermédiaire **PO1**. Ensuite, il

98. Staden, L. F. V.; Gravestock, D.; Ager, D. J., *Chem. Soc. Rev.* **2002,** *31*, 195-200.

se produit la formation de liaison Si-O suivie d'une rapide élimination du silanol (étapes 2 et 3) passant par l'intermédiaire **PO2** pour conduire à l'oléfine **PO4**.

Concernant la stéréochimie de la réaction, il est normal de penser qu'elle va être contrôlée pour l'addition du carbanion sur le composé carbonylé (étape 1). Okazaki et al.[99,100] ont proposé et montré par des études de cristallographie que l'approche du composé carbonylé au carbanion est faite d'une façon où la coordination entre le silicium et l'oxygène est maximale (*Schéma 82*).

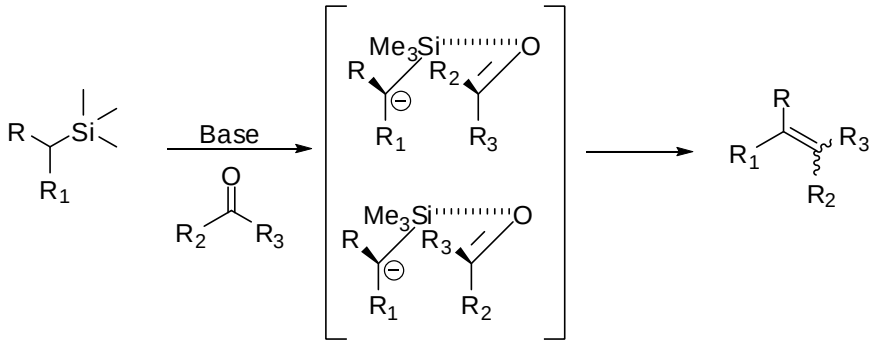


Schéma 82. Approche de l'électrophile vers le carbanion.

On peut penser que la gêne stérique entres les groupements R du composé carbonylé et du carbanion est déterminante pour contrôler la stéréochimie. Cependant dans le cas qui nous intéresse, l'effet *–I* du groupement SPh accélère l'élimination du Me_3SiOH et un mélange 1:1 des oléfines *E* et *Z* devrait être obtenu.

La réaction de Peterson comme méthode de synthèse des sulfures vinyliques a été décrite dans la littérature[101,102], en utilisant différentes méthodes pour générer le carbanion silylé. Dans les deux cas décrits, un mélange 1:1 des isomères *E* et *Z* est obtenu.

Avant de commencer notre étude d'obtention des sulfures vinyliques, nous avons synthétisé le réactif de Peterson en utilisant la méthode décrite par Ishibashi *et al*.[103]

Le traitement du chlorométhyltriméthylsilane avec le thiophénolate de sodium (généré *in situ*) permet d'obtenir le réactif de Peterson avec un excellent rendement (*Schéma 83*).

99. Kawashima, T.; Iwama, N.; Okazaki, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1993,** *115*, 2507-2508.
100. Kawashima, T.; Okazaki, R., *Synlett* **1996,** *1996*, 600-608.
101. Ager, D. J., *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1986**, 183-194.
102. Chen, F.; Mudryk, B.; Cohen, T., *Tetrahedron* **1999,** *55*, 3291-3304.
103. Ishibashi, H.; Nakatani, H.; Umei, Y.; Yamamoto, W.; Ikeda, M., *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1987**, 589-593.

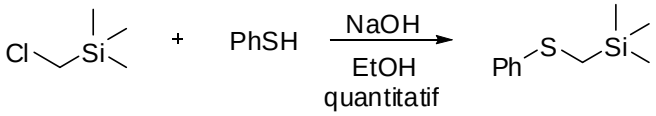


Schéma 83. Synthèse du réactif de Peterson.

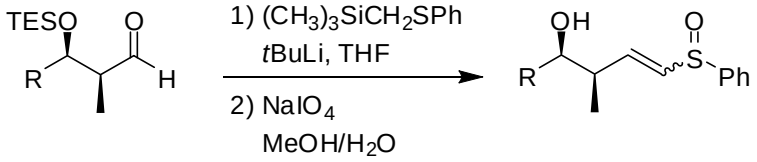
Dans la littérature[94], la déprotonation du triméthyl(phénylthiométhyl)silane a été effectuée avec le *n*BuLi comme base. Cependant, nous n'avons pas été en mesure de reproduire ce résultat et l'utilisation d'une base plus forte a été nécessaire (*t*BuLi). Une fois le carbanion généré, l'addition des aldéhydes obtenus précédemment nous a permis d'obtenir les sulfures vinyliques comme seuls produits identifiables par RMN du brut réactionnel (des mélanges des produits polaires ont également été observés).

Les étapes suivantes consistent en une déprotection du groupement hydroxyle puis une oxydation du sulfure en sulfoxyde.

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce chapitre, l'utilisation de $NaIO_4$ pour la déprotection des groupements tels que TMS, TES, TIPS et même TBS a été décrite dans la littérature.[65]

Nous avons donc essayé de réaliser les deux étapes (déprotection et oxydation) « one-pot » avec le même réactif et sans purification des intermédiaires.

La mise en réaction des bruts réactionnels de l'oléfination de Peterson, avec trois équivalents de $NaIO_4$ (basés sur la quantité initiale d'aldéhyde) fournit après 60 heures de réaction à température ambiante les sulfoxydes vinyliques avec de bons rendements. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 21.



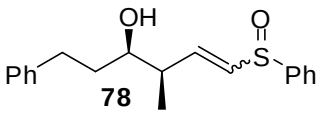
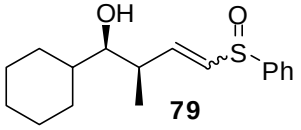
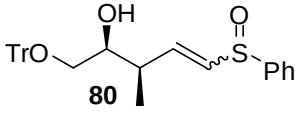
ALDÉHYDE	RENDEMENT	PRODUIT
69	62%	 **78**
70	46%	 **79**
71	56%	 **80**

Tableau 21

V. PRÉPARATION DE SULFOXYDES VINYLIQUES COMPORTANT UN ALCOOL TERTIAIRE METHYLÉ

Après avoir introduit un groupement méthyle en position α de l'hydroxyle avec contrôle *syn* ou *anti* de la stéréochimie, nous avons étudié la synthèse des dérivés portant un centre quaternaire méthylé (alcools tertiaires).

Pour synthétiser ces molécules, nous avons envisagé la même séquence réactionnelle que celle qui nous a donné d'excellents résultats (addition radicalaire suivie d'oxydation).

Nous avons donc commencé par l'étude de l'obtention des alcools homopropargyliques tertiaires.

V.1. OBTENTION DES ALCOOLS HOMOPROPARGYLIQUES TERTIAIRES.

Les méthodes d'obtention des alcools homopropargyliques tertiaires décrites dans la littérature sont en général des additions de composés organométalliques sur des cétones. Cependant, la tendance à s'additionner soit sur la position propargylique soit sur la position allénique limite leur utilisation. Par exemple, les allényllithiens réagissent avec des cétones aliphatiques pour donner principalement des alcools alléniques. Mais, avec des composés carbonylés aromatiques l'alcool homopropargylique est majoritaire et les rendements sont faibles[104]. Les dérivés organométalliques (Mg ou Zn) du bromure de 2-octynyle donnent des mélanges des composés alléniques et des alcools homopropargyliques[105].

Nous avons testé trois méthodes en parallèle avec pour objectif d'obtenir des conditions plus faciles à mettre en œuvre et l'obtention sélective du composé propargylique. Il faut noter que le bromure de propargyle, qui a été largement utilisé pour obtenir des organométalliques propargyliques, n'est plus commercial pur mais en solution dans le toluène à cause de sa dangerosité. Ce fait implique le changement de certaines conditions opératoires décrites dans la littérature.

Avant d'exposer les résultats obtenus nous allons présenter les trois méthodes utilisées : a) addition du propynyllithium et isomérisation, b) propargylation de cétones avec un mélange Cu/Zn, et c) addition du 1,3-dilithiopropyne.

---

104. Michelot, D., *Synth. Commun.* **1989,** *19*, 1705-1711.
105. Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H., *J. Org. Chem.* **1989,** *54*, 5198-5200.

a) Addition du propynyllithium et isomérisation.

En 1975 Brown et al.[106] ont décrit l'utilisation du 3-aminopropylamidure de potassium (KAPA) pour isomériser des alcynes en alcynes terminaux. Cette transformation avait été décrite en utilisant Na, $NaNH_2$, ou KNH_2-HMPA comme bases, mais les résultats obtenus n'étaient pas satisfaisants. De plus, l'utilisation d'hautes températures et de temps de réaction longs donnaient toujours des mélanges de produits de polymérisation et de l'alcyne terminal.

L'utilisation du KAPA pour cette transformation a été bien documentée dans la littérature et plusieurs méthodes de préparation de cette base sont connues.[107]

Au niveau mécanistique, il semble y avoir une relation très importante entre la distance qui sépare les deux groupements amino de la α,ε-diamine et la faisabilité de la réaction, puisque l'utilisation de bases dérivées de l'éthylènediamine ou 1,4-diaminobutane n'ont pas donné des produits d'isomérisation. De plus, l'utilisation de l'analogue sodique permet d'isoler l'alcyne terminal mais les rendements sont moins bons. Une proposition du mécanisme est montrée sur le *Schéma 84*.

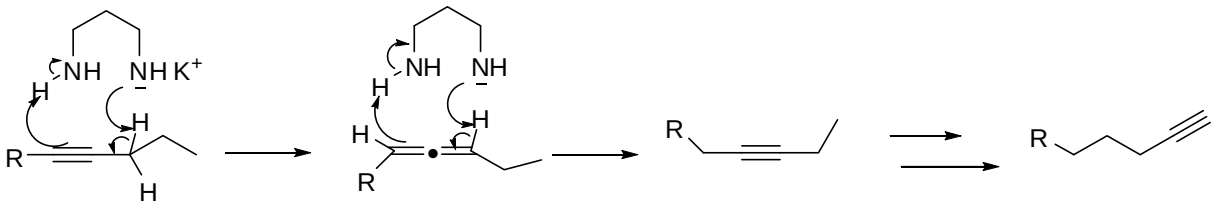


Schéma 84. Mécanisme de la réaction "acétylène zipper".

Evans *et al.*[108] ont appliqué cette méthode à la synthèse de l'alcool homopropargylique **E2** qui a été utilisé pour la synthèse des Salvinorine A (Schéma 84).

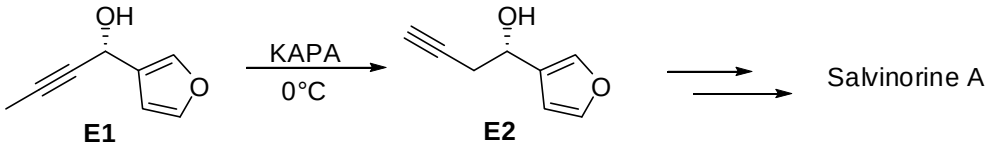


*Schéma 85. Application à la synthèse de l'alcool homopropargylique **E2**.*

Pour nous, le résultat d'Evans est intéressant : il permet l'utilisation d'alcools libres en position α de la triple liaison.

Une addition de propynyl lithium sur des cétones, généré *in situ* à partir d'un mélange des isomères *E* et *Z* du bromopropène, selon la méthode publiée par Suffert et Toussaint[109]

106. Brown, C. A.; Yamashita, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1975,** *97*, 891-892.
107. Kimmel, T.; Becker, D., *J. Org. Chem.* **1984,** *49*, 2494-2496.
108. Scheerer, J. R.; Lawrence, J. F.; Wang, G. C.; Evans, D. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2007,** *129*, 8968-8969.

devrait fournir des alcools propargyliques tertiaires analogues à **E1**. Une isomérisation dans les conditions décrites par Evans devrait permettre l'obtention des alcools homopropargyliques désirés.

b) Propargylation de cétones avec un couple Cu-Zn.

Il est connu que la propargylation des cétones dans les conditions de Barbier ne donne pas de résultats satisfaisants. Il est donc nécessaire de préparer le composé organométallique avant l'addition sur le composé carbonylé.

Une publication récente de Wang *et al.*[110] décrit l'addition du bromure d'allyle sur des cétones en absence de solvant et en utilisant le couple Cu-Zn (*Schéma 85*). Ce dernier est préparé par ajout d'une solution aqueuse de $CuSO_4$ sur une suspension de Zn dans HCl aqueux dilué. Le cuivre métallique va se déposer sur les particules de Zn et le solide obtenu est utilisé dans la réaction d'addition.

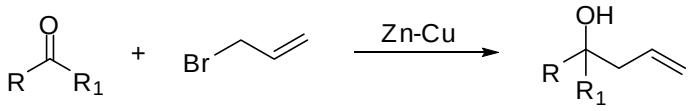


Schéma 86. Allylation de cétones avec une couple Cu/Zn.

Par analogie avec ces résultats, nous avons pensé appliquer cette méthode à la synthèse des alcools homopropargyliques sachant que peu d'exemples de ce type de réactions existent dans la littérature.

c) Addition du 1,3-dilithiopropyne.

En 1998 Cabezas *et al.*[111] ont publié une méthode d'obtention du 1,3-dilithiopropyne par ajout de deux équivalents de *n*BuLi sur le 1,2-propanediène ainsi que son addition sur des composés carbonylés. Cependant, le prix élevé de cet allène a encouragé les auteurs à chercher une autre méthode de préparation de ce dianion puisque les sélectivités obtenues étaient excellentes.

---

109. Suffert, J.; Toussaint, D., *J. Org. Chem.* **1995,** *60*, 3550-3553.
110. Zhou, W.; Yan, W.; Wang, J.-X.; Wang, K., *Synlett* **2008,** *2008*, 137-141.
111. Cabezas, J. A.; Alvarez, L. X., *Tetrahedron Lett.* **1998,** *39*, 3935-3938.

Trois ans plus tard, la même équipe décrit[112] l'obtention du 1,3-dilithiopropyne par traitement du bromure de propargyle avec un mélange *n*BuLi/TMEDA (*Schéma 87*) puis son addition sur des cétones.

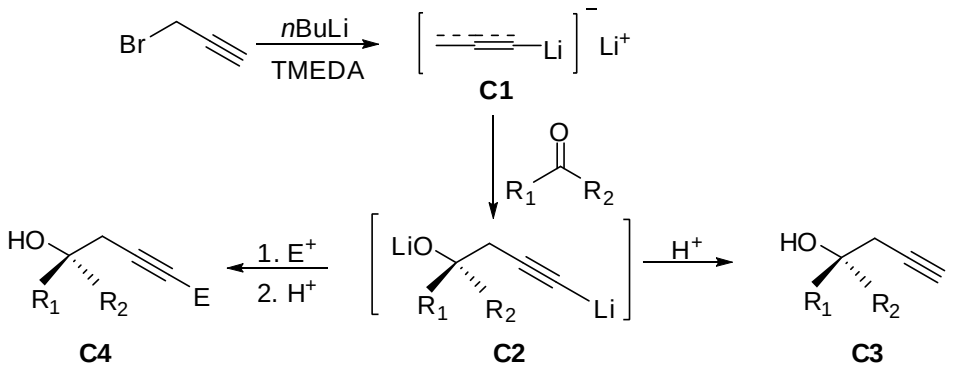


Schéma 87. Obtention du 1,3-dilithiopropyne et addition sur de cétones.

Seulement quand la réaction s'effectue sur des cétones aliphatiques, l'isomère allénique est aussi isolé. Cependant, les sélectivités restent très bonnes et les rendements excellents. Pour nous, cette méthode est très intéressante mais elle présente une difficulté : la méthode est décrite dans l'éther éthylique et les auteurs ont montré que l'utilisation d'autres solvants diminue considérablement les rendements. Comme nous l'avons déjà dit, le bromure de propargyle est en solution dans le toluène. De ce fait, la concentration du bromure de propargyle était de 80% wt., nous espérons que la quantité de toluène présent ne gênera pas la réaction.

Les trois méthodes envisagées ont été présentées, maintenant nous allons présenter les différents résultats obtenus.

Dans un premier temps, l'addition du propynyl lithium sur la benzylacétone **81** a donné d'excellents résultats comme décrit dans la littérature. Cependant, la réaction avec KAPA dans les conditions décrites par Evans n'a pas fourni le produit d'isomérisation mais la benzylacétone. En effet, une réaction de rétrocondensation a eu lieu et il semblerait qu'elle soit plus rapide que l'isomérisation (*Schéma 88*).

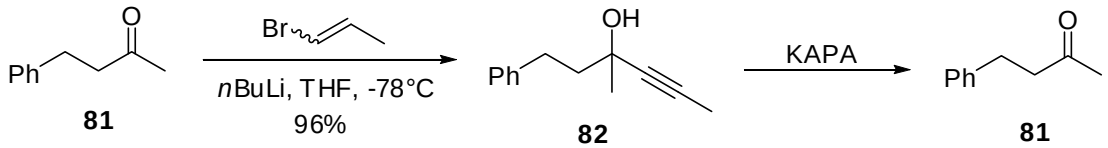
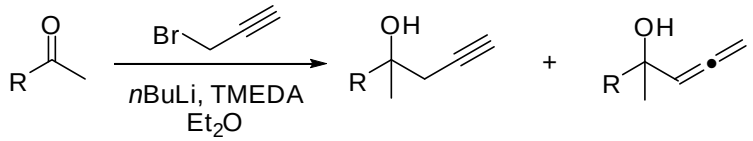


Schéma 88. Addition du propynyl lithium et isomérisation.

112. Cabezas, J. A.; Pereira, A. R.; Amey, A., *Tetrahedron Lett.* **2001,** *42*, 6819-6822.

Dans un deuxième temps, tous les essais réalisés pour la propargylation des cétones avec le couple Zn-Cu n'ont pas donné la moindre trace de produit désiré. Les produits de départs seuls ont été isolés, même après plusieurs jours de réaction et l'ajout d'une quantité plus importante de Zn-Cu que celle décrite dans la littérature.

Finalement nous avons été heureux de constater que la méthode décrite par Cabezas *et al.* permet d'obtenir les alcools homopropargyliques avec de bons rendements. Les résultats sont présentés dans le tableau 22.



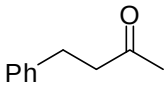
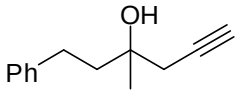
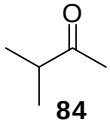
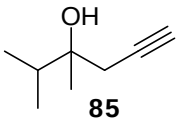
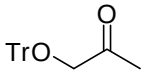
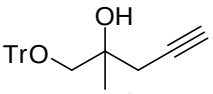
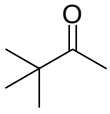
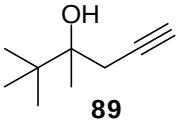
MÉTHYL CÉTONE	RENDEMENT	ALCOOL HOMOPROPARGYLIQUE	ALLÈNE
 **81**	80 %	 **83**	17 %
 **84**	82 %	 **85**	-
 **86**	81 %	 **87**	6 %
 **88**	90 %	 **89**	-

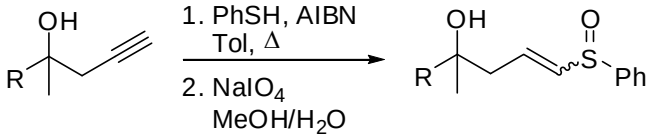
Tableau 22

Dans certains cas (composés **83** et **87**), l'allène correspondant a été détecté mélangé au produit désiré, mais comme nous le verrons par la suite sa présence ne gêne pas l'étape suivante.

Une fois les alcools homopropargyliques obtenus, une séquence d'addition radicalaire du thiophénol suivie de l'oxydation peut être réalisée afin obtenir les sulfoxydes vinyliques désirés.

V.2. OBTENTION DES SULFOXYDES VINYLIQUES

Nous avons appliqué les conditions d'addition radicalaire sur les composés obtenus et dans tous les cas nous avons pu isoler les sulfures vinyliques avec de bons rendements. Les résultats sont résumés dans le tableau 23.



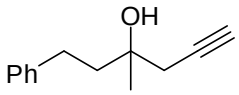
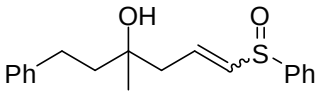
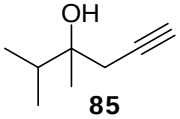
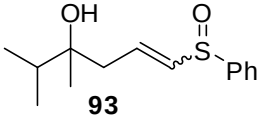
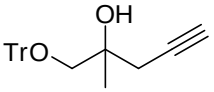
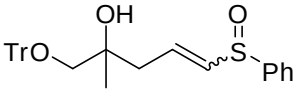
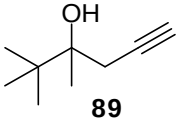
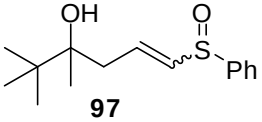
ALCOOL HOMOPROPARGYLIQUE	RENDEMENT ADDITION	RENDEMENT OXYDATION	PRODUIT
 **83**	85%	70%	 **91**
 **85**	55%	68%	 **93**
 **87**	69%	75%	 **95**
 **89**	-	80%	 **97**

Tableau 23

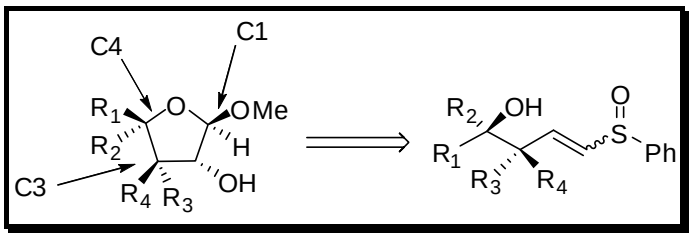
Les sulfures vinyliques obtenus ont été purifiés et mis en réaction en présence d'un équivalent de $NaIO_4$ pour obtenir les sulfoxydes vinyliques correspondants avec de bons rendements.

Dans tous les cas, les produits ont été obtenus sous forme d'un mélange 1:1 des isomères *E* et *Z*, et 1:1 des diastéréoisomères au niveau du sulfoxyde.

Il faut noter que dans le cas du composé **97**, le sulfure intermédiaire n'a pas pu être totalement purifié, même après plusieurs chromatographies. Cependant, l'impureté présente non identifiée ne gêne pas la réaction d'oxydation et le rendement est donné sur les deux étapes une fois le sulfoxyde isolé.

VI. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Comme nous l'avons dit au début de ce chapitre, notre intérêt est la synthèse des analogues non naturels du 3-désoxyribose, et la rétrosynthèse envisagée nécessite des sulfoxydes vinyliques.



Structure générale des molécules cibles

En conclusion, nous avons synthétisé des sulfoxydes vinyliques en deux étapes avec de bons rendements à partir des alcools homopropargyliques, mais également par une réaction d'oléfination de Peterson à partir des aldéhydes. Dans ce dernier cas, nous avons montré que l'oxydation et la déprotection du groupement hydroxyle peut être faite « one-pot » en utilisant un excès du $NaIO_4$ (*Schéma 89*).

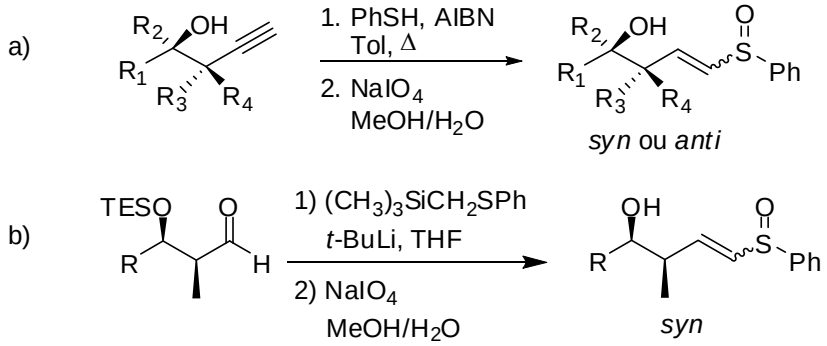
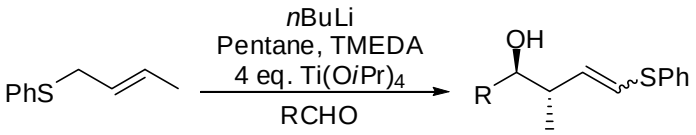


Schéma 89. Obtention des sulfoxydes vinyliques (résumé).

Nous avons également développé une méthode diastéréosélective d'addition du crotylphénylsulfure sur des aldéhydes pour donner les précurseurs *anti* (*Schéma 90*).



Rendement = 69-93 %

anti/*syn* = 80:20 - 92:8

Schéma 90. Addition diastéréosélective du crotylphényl sulfure sur des aldéhydes.

Pour continuer la synthèse des sulfoxydes vinyliques qui puissent nous permettre de fonctionnaliser des riboses en position C-1, la synthèse des sulfoxydes vinyliques avec un groupement attracteur (CN ou COOR) en position α est importante. Ces doubles accepteurs doivent permettre la fonctionnalisation facile en C-1. Deux rétrosynthèses sont envisagées (*Schéma 91*).

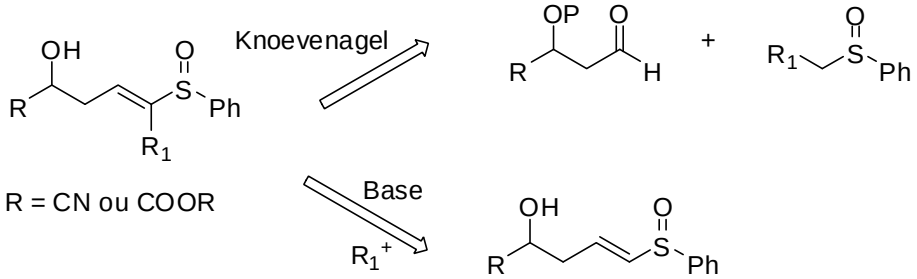


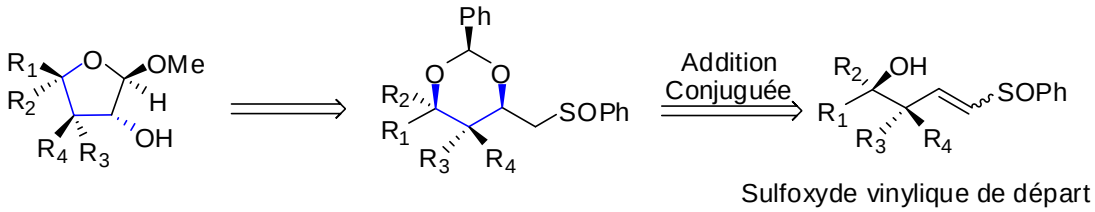
Schéma 91. Rétrosynthèse.

Les sulfoxydes vinyliques pourraient être obtenus soit par une réaction de Knoevenagel soit par addition d'un électrophile sur l'anion en α du sulfoxyde.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE DES 1,3-DIOLS *SYN* À PARTIR DE SULFOXYDES VINYLIQUES

Après avoir présenté la synthèse des sulfoxydes vinyliques, nous étudierons la réaction d'addition conjuguée intramoléculaire permettant l'introduction du motif 1,3-diol *syn* de manière diastéréosélective. L'obtention de ce motif constitue une des étapes clés pour la préparation des analogues du 3-désoxyribose.



Rétrosynthèse (rappel)

I. TRAVAUX EFFECTUÉS PRÉCÉDEMMENT AU LABORATOIRE

Comme nous l'avons déjà vu, la réaction d'addition conjuguée intramoléculaire pour l'obtention de 1,3-diols *syn* a été largement étudiée au laboratoire avec différents accepteurs de Michael autres que les sulfoxydes[44-48]. Cependant quelques essais d'addition conjuguée sur des sulfoxydes vinyliques ont été réalisés par Aude Maguer pendant son stage de DEA[49] dont quelques résultats importants sont présentés ci dessous.

La réaction d'addition conjuguée intramoléculaire a été testée sur deux substrats en utilisant KHMDS comme base. Les rendements sont corrects et les diols protégés **PR6** ont été obtenus avec une excellente sélectivité *syn* (*syn*/*anti* >98:2, *Schéma 92*).

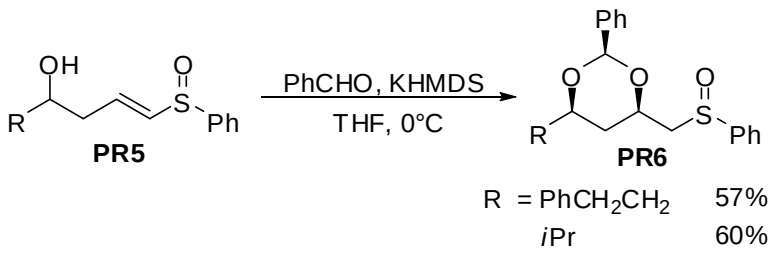
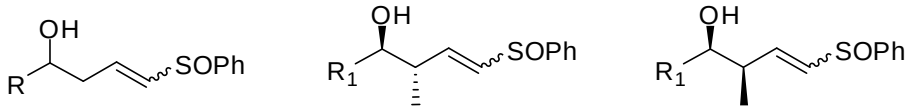


Schéma 92. Addition conjuguée sur des sulfoxydes vinyliques.

II. RÉACTION D'ADDITION CONJUGUÉE INTRAMOLÉCULAIRE SUR DES SULFOXYDES DU TYPE i, ii et iii.



i **ii** **iii**

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'utilisation du KHMDS comme base a donné des résultats satisfaisants pour l'addition conjuguée sur des sulfoxydes vinyliques. Cependant, le *t*BuOK a été plus largement utilisé comme base dans cette même réaction avec d'autres accepteurs de Michael. Nous avons commencé par tester le comportement du *t*BuOK et le comparer avec les résultats obtenus précédemment au laboratoire.

La réaction du sulfoxyde vinylique **26** avec le benzaldéhyde et avec une quantité sous-stoechiométrique de *t*BuOK a donné le benzylidène acétal **98** avec un bon rendement et une excellente sélectivité. Mais 4 ajouts d'aldéhyde et de base sont nécessaires pour avoir une conversion totale (*Schéma 93*).

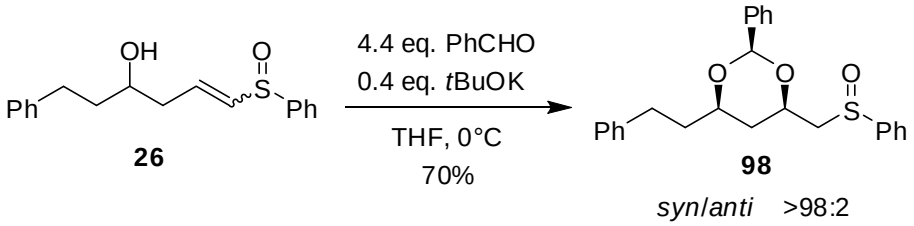
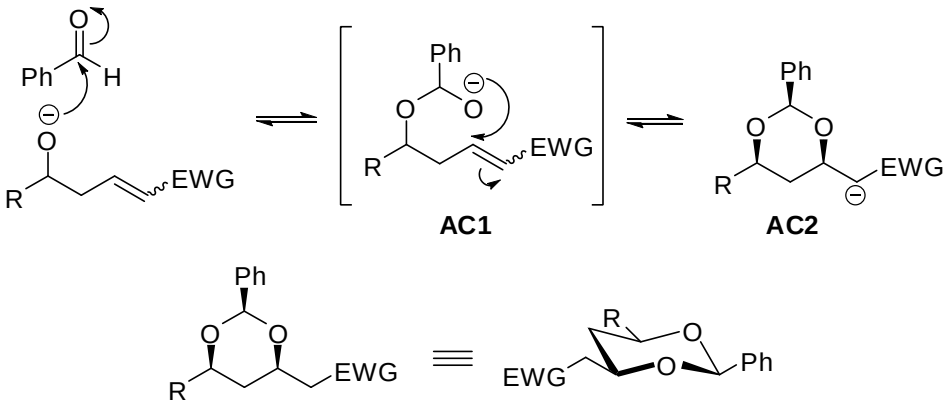


*Schéma 93. Addition conjuguée intramoléculaire sur le substrat **26**.*

Ce résultat comparé à ce lui obtenu par A. Maguer montre que l'utilisation du *t*BuOK est également actif pour la réaction d'addition conjuguée intramoléculaire sur des sulfoxydes vinyliques. Cependant, comme nous l'avons déjà mentionné, 4 ajouts de base et d'aldéhyde sont nécessaires pour avoir une conversion complète. En effet, la sélectivité de cette réaction est due à la réversibilité de l'addition de l'hémiacétalate intermédiaire **AC1** formé *in situ* sur la double liaison (voir mécanisme ci-dessous). L'anion résultant **AC2** est suffisamment basique pour déprotoner l'alcool et recommencer le cycle. Les ajouts successifs de base et d'aldéhyde ont pour but de déplacer l'équilibre et de maintenir les espèces réactives dans le milieu.



Mécanisme (Rappel)

En pratique, à une solution du sulfoxyde vinylique à 0°C dans le THF, on additionne la base (*t*BuOK) suivie du benzaldéhyde, et on laisse réagir pendant 15 min. Ensuite, on continue avec des ajouts successifs chaque 15 minutes jusqu'à en effectuer 4.

Nous avons utilisé ces conditions sur les différents sulfoxydes vinyliques du type **i** synthétisés précédemment et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 24.

Dans tous les cas, les rendements ont été bons et les sélectivités excellentes. Ici il faut noter que compte tenu de la chiralité du sulfoxyde, des mélanges des diastéréoisomères (1:1) sont obtenus. En RMN du proton nous avons deux singulets entre 5 et 6 ppm attribués aux CH de l'acétal. Pour prouver qu'il s'agit des deux diastéréoisomères dus aux sulfoxydes et non des isomères *syn* et *anti*, des expériences NOE ont été réalisées sur le benzylidène acétal **101**.

En effet, 4 diastéréoisomères sont possibles : **A** et **B** sont des diols 1,3-*syn* mais ils diffèrent en la position relative du groupement phényle, et **C** et **D** sont les isomères *anti.*

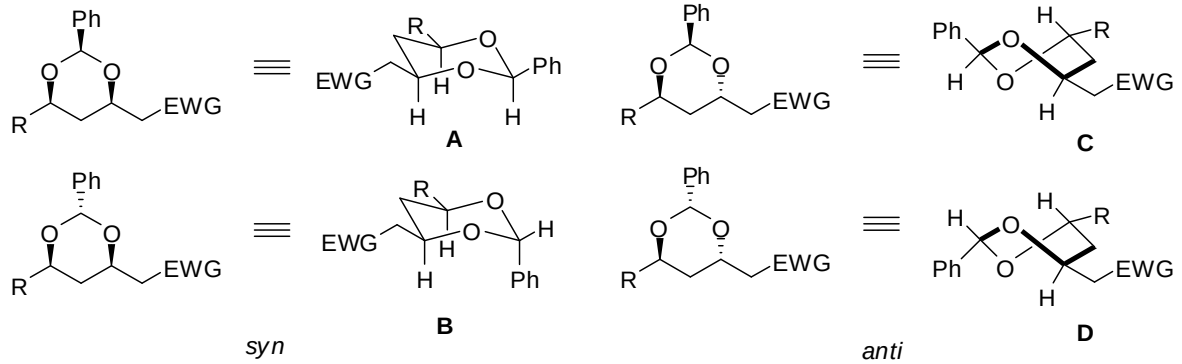
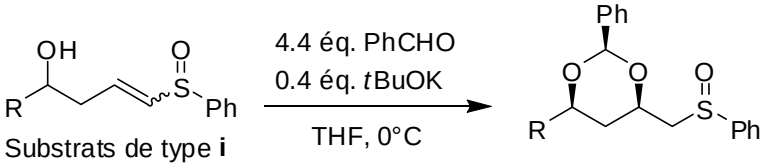


Schéma 94. Diastéréoisomères possibles.



Substrats de type **i**

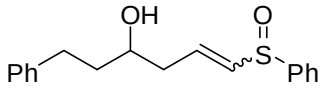
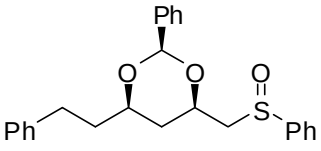
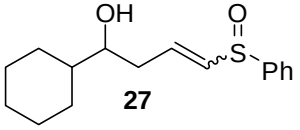
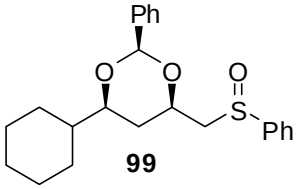
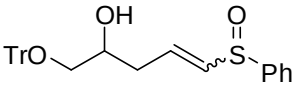
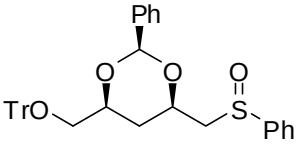
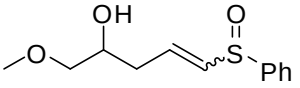
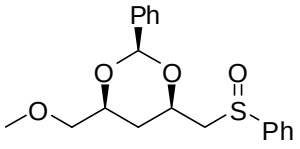
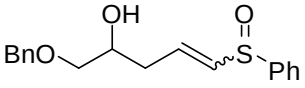
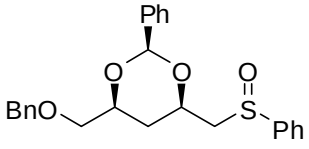
SULFOXYDE	RENDEMENT	PRODUIT	*SYN*/*ANTI*
 **26**	70%	 **98**	>98:2
 **27**	63%	 **99**	>98:2
 **28**	78%	 **100**	>98:2
 **30**	83%	 **101**	>98:2
 **31**	72%	 **102**	>98:2

Tableau 24

Les expériences NOE ont montré une corrélation entre les trois protons axiaux de **101** (*Schéma 95*) en α des oxygènes. On a donc bien montré que les deux singulets entre 5 et 6 ppm sont les signaux du benzylidène acétal des deux isomères **101** (dus au sulfoxyde). Ces résultats sont en accord avec ce qui est décrit dans la littérature[44] avec des accepteurs de Michael autres que des sulfoxydes.

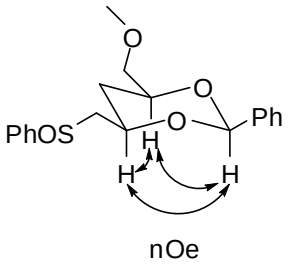
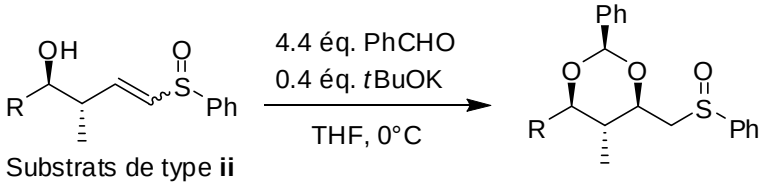
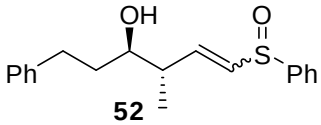
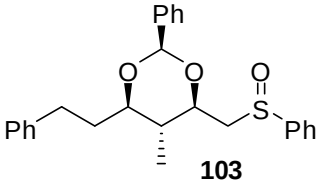
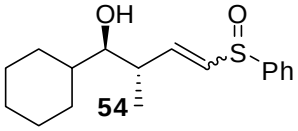
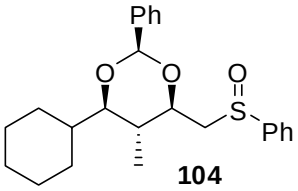
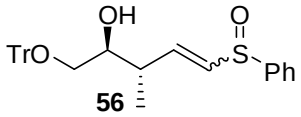
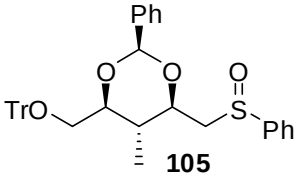
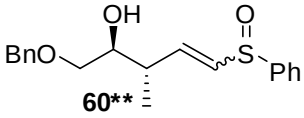
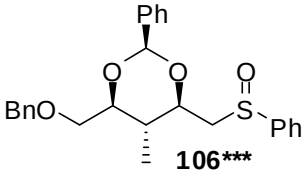


*Schéma 95. Résultat expérience nOe (composé **101**).*

Nous avons continué la synthèse des 1,3-diols en utilisant les sulfoxydes vinyliques de type **ii**. Comme dans le cas précédent, le *t*BuOK a été utilisé comme base et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 25.



Substrats de type **ii**

SULFOXYDE	RENDEMENT	PRODUIT	*1,3-SYN* /1,3-*ANTI*
 **52**	63%	 **103**	>98:2
 **54**	74%*	 **104**	>98:2
 **56**	74%	 **105**	>98:2
 **60****	56%	 **106*****	>98:2

La réaction doit être effectuée a -78°C. * Mélange 8:2 1,2-*anti*/1,2-*syn* ***** Mélange 9:1 1,2-*anti*, 1,3-*syn*/1,2-*syn*, 1,3-*syn*

Tableau 25

La stéréochimie des molécules a été attribuée par comparaison avec les composés obtenus antérieurement. Dans tous les cas la sélectivité a été excellente.

Il existe un cas particulier : celui du sulfoxyde **60**. Comme nous l'avons montré dans le chapitre précédent, il a été préparé sous la forme d'un mélange 8:2 des isomères *anti*/*syn*. De ce fait le composé **106** est obtenu après purification sous forme d'un mélange des deux isomères 1,3-*syn* en proportions 9:1 (*Schéma 96*).

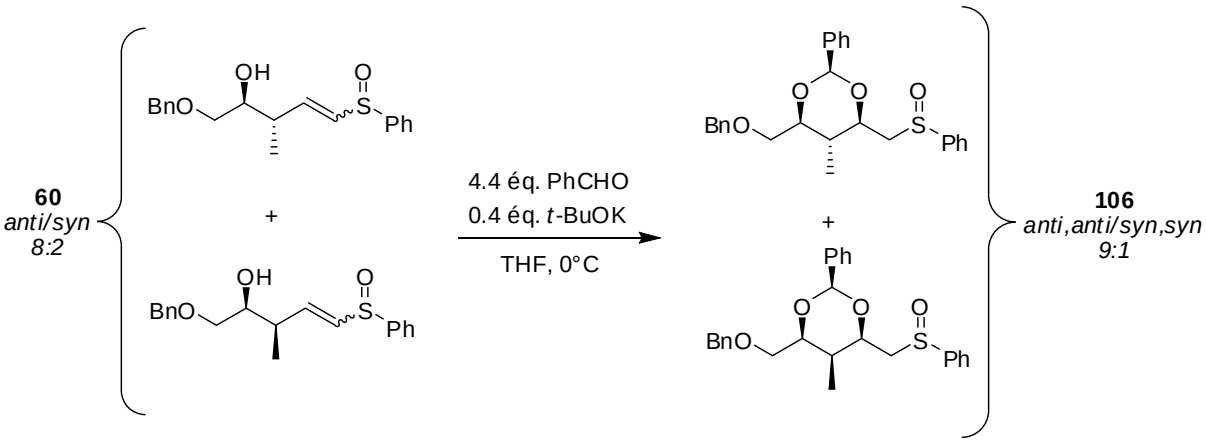
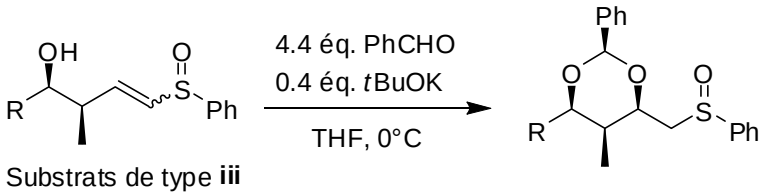


*Schéma 96. Addition conjuguée sur le sulfoxyde **60**.*

Un autre cas que nous devons commenter est celui du composé **54**. En effet, quand nous effectuons la réaction dans les mêmes conditions de température que pour les autres substrats, la réaction est rapide mais nous n'avons pas observé la formation du benzylidène acétal, mais celle d'un autre produit qui n'est pas identifié.

Nous avons été heureux de voir qu'à -78°C, la formation du benzylidène acétal attendu a lieu. En effet la gêne stérique 1,3-diaxiale entre le cyclohexyle et les hydrogènes semble être suffisamment importante pour que même à une basse température l'isomère *anti* ne soit pas formé.

Quand les sulfoxydes vinyliques de type **iii** ont été utilisés comme substrats, les 1,3-diols *syn* ont été obtenus avec de bons rendements. Les sélectivités sont légèrement moins bonnes que précédemment : tous les produits ont été obtenus sous forme de mélanges d'isomères *syn* et *anti*. Ces résultats s'expliquent par la présence du groupement méthyle en position α de l'hydroxyle: ce dernier sera en position axiale dans les cas du diol *syn*, ce qui génère une diminution au niveau de la différence d'énergie entre les deux isomères et par conséquent une augmentation de la proportion de l'isomère *anti*. Les résultats obtenus avec les substrats du type **iii** sont résumés dans le tableau 26.



Substrats de type **iii**

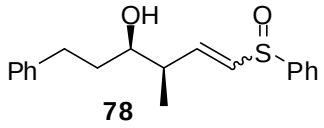
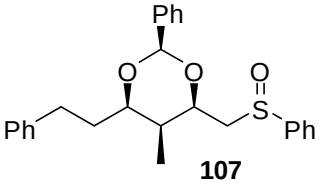
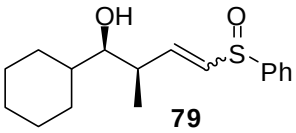
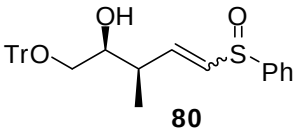
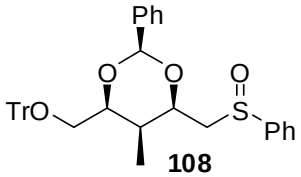
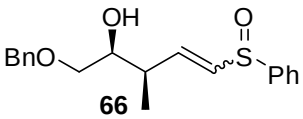
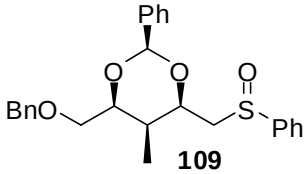
SULFOXYDE	RENDEMENT	PRODUIT	*1,3-SYN*/1,3-*ANTI*
 **78**	81%	 **107**	88:12
 **79**	-	-	-
 **80**	73%	 **108**	82:18
 **66**	60%	 **109**	90:10

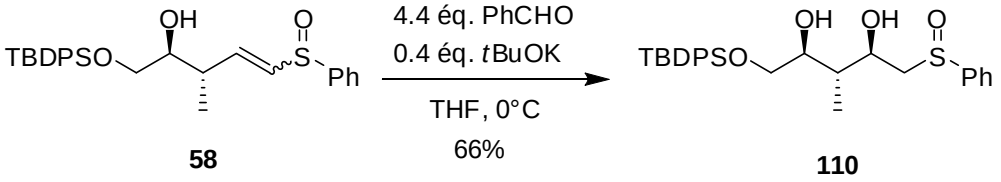
Tableau 26

Quand le sulfoxyde vinylique **79** est utilisé comme substrat et que la réaction s'effectue à 0°C, un mélange complexe des produits est obtenu. Parmi eux, les benzylidènes acétals souhaités ont été identifiés, mais, nous n'avons pas pu purifier ces produits ni identifier les sous-produits de la réaction. Quand la réaction est effectuée à -78°C, un mélange de produits est aussi isolé.

-Un cas particulier

Nous avons décidé de traiter séparément le cas des sulfoxydes vinyliques β-oxygéné portant un TBDPS comme groupement protecteur.

Quand nous avons effectué la réaction d'addition conjuguée sur le composé **58**, le seul produit isolé a été le diol **110** avec un rendement de 66% (*Schéma 97*). Aucune trace du benzylidène acétal attendu n'a été détectée.



58 **110**

*Schéma 97. Addition conjuguée sur le sulfoxyde **58**.*

Ce fait est surprenant puisque les résultats obtenus précédemment ont montré que la réaction d'addition conjuguée est compatible avec des substrats portant un hétéroatome en position β de l'hydroxyle et dans tous les cas le benzylidène acétal avait été isolé.

Ce résultat suggère que le silicium présent dans le TBDPS jeu un rôle important dans le clivage du benzylidène acétal, formé après l'addition conjuguée.

En regardant plus en détail la littérature, nous avons trouvé que des molécules de ce type avaient déjà été testées pour la réaction d'addition conjuguée par Heathcock *et al.*[113] dans la synthèse du fragment C1-C28 de la spongistatin 1 (*Schéma 98*).

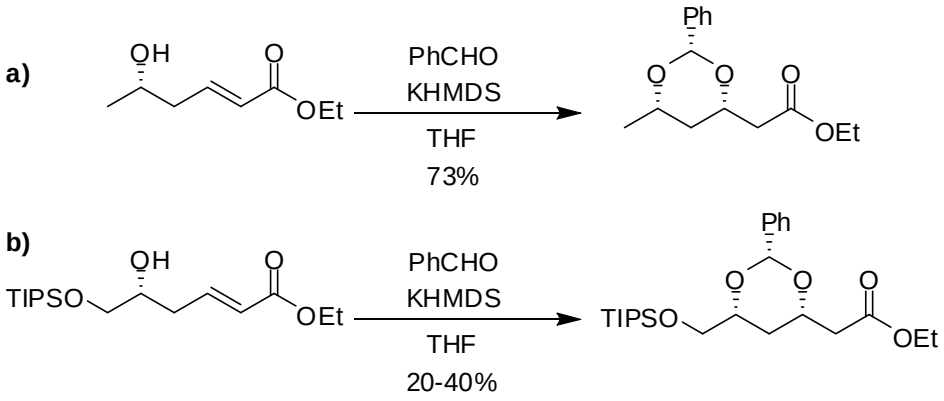


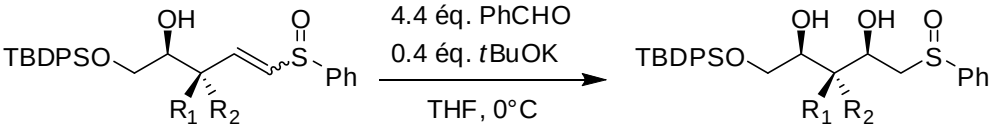
Schéma 98. Application de l'addition conjuguée sur des substrats γ-sylilés (Heathcock et al.).

Ces auteurs avaient testé cette réaction sur un substrat modèle (*Schéma 98* a)[114] qui ne contenait pas un groupement silylé et ils avaient obtenus de bons résultats, ce qui était en accord avec nos observations. A notre connaissance, le changement de la réactivité observé par Heathcock *et al.* et nous-mêmes en présence d'un groupement O-silylé en position β n'a pas pour l'instant d'explication.

---

113. Claffey, M. M.; Hayes, C. J.; Heathcock, C. H., *J. Org. Chem.* **1999,** *64*, 8267-8274.
114. Hayes, C. J.; Heathcock, C. H., *J. Org. Chem.* **1997,** *62*, 2678-2679.

Nous avons effectué cette réaction sur les trois substrats γ-silylés obtenus précédemment et les résultats sont présentés dans le tableau 27.



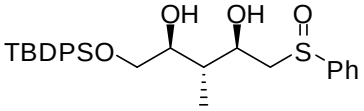
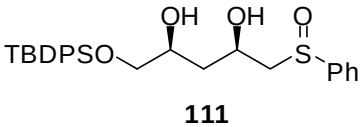
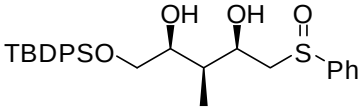
SUBSTRAT	R_1	R_2	*1,3-SYN/ 1,3-ANTI* BRUT	PRODUIT RENDEMENT	*1,3-SYN*/1,3-*ANTI*
58	H	Me	>98:2	 **110** 66 %	>98:2
29	H	H	90:10	 **111** 88 %	96:4
68	Me	H	80:20	 **112** 83 %	80:20

Tableau 27

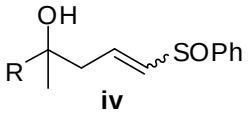
Les résultats du tableau 27 suggèrent que le clivage du benzylidène acétal se produit une fois que l'équilibre a été établi, autrement les sélectivités seraient moins bonnes.

Au vue de la diastéréosélectivité observée, nous avons déduit que les produits majoritaires sont les diols *syn*, par analogie avec les résultats obtenus avec les autres substrats ainsi qu'avec d'autres accepteurs de Michael, mais cette hypothèse n'est pas encore confirmée. Nous avons voulu appliquer la méthode de Rychnovsky[115,116] et Evans[117] pour confirmer la stéréochimie des produits mais les essais que nous avons réalisés n'ont pas permis l'obtention des actétonides requis. Finalement, nous avons voulu protéger les diols sous forme d'un benzylidène acétal mais à nouveau les résultats n'ont pas été satisfaisants. Seulement le produit de départ (diol déprotégé) a été isolé. Les travaux sont en cours au laboratoire pour déterminer sans ambigüité la stéréochimie des produits.

115. Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J., *Tetrahedron Lett.* **1990,** *31*, 945-948.
116. Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I., *Acc. Chem. Res.* **1998,** *31*, 9-17.
117. Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R., *Tetrahedron Lett.* **1990,** *31*, 7099-7100.

Nous avons également essayé de changer la température et le solvant afin de déterminer si le clivage du benzylidène acétal est causé par une instabilité de produit, les produits obtenus ont malheureusement toujours été les diols déprotégés.

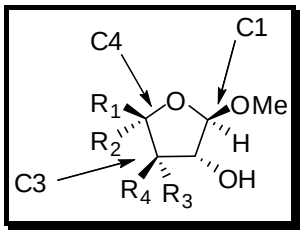
III. RÉACTION D'ADDITION CONJUGUÉE INTRAMOLÉCULAIRE SUR DES SULFOXYDES DU TYPE iv.



iv

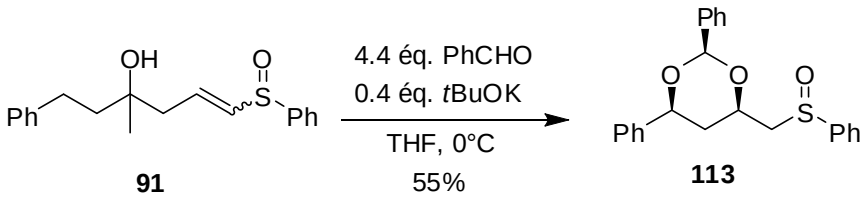
La deuxième partie de notre étude de la réaction d'addition conjuguée intramoléculaire a été effectuée sur des substrats du type **iv**. Bien que la réaction d'addition conjuguée ait été largement étudiée et utilisée en synthèse totale, à notre connaissance cette réaction n'a pas été étudiée sur des alcools tertiaires.

Avec l'utilisation de ces substrats, nous espérons introduire une double fonctionnalité en C-4 des analogues du 3-désoxyribose.



Structure générale des molécules cibles

Nous avons commencé notre étude en utilisant le sulfoxyde vinylique **91** et les conditions opératoires optimisées antérieurement. Cependant, nous n'avons pas isolé le benzylidène acétal désiré mais le produit **113** (*Schéma 99*); ce résultat sera expliqué en détail plus tard dans ce chapitre.



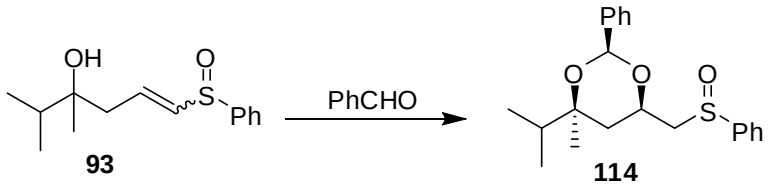
91 **113**

*Schéma 99. Addition conjuguée sur le sulfoxyde **91**.*

Compte tenu de ce résultat, nous avons été amenés à chercher d'autres conditions (température, base et solvant) pour obtenir la transformation cherchée. Nous avons donc utilisé le sulfoxyde **93** pour nos études d'optimisation.

Dans un premier temps nous avons étudié l'effet de la base et de la température. Nous avons commencé par utiliser les conditions décrites précédemment, et dans ce cas le benzylidène acétal **114** est formé mais mélangé avec une quantité importante de **113** déjà observé à partir de **91** (entrée 1, tableau 28) (les deux produits ne sont pas séparables par chromatographie éclair). Quand nous avons effectué la réaction à -78°C, la réaction est trop lente et même avec 6 ajouts de base et d'aldéhyde la quantité de produit formée est infime. Nous avons donc laissé remonter la température jusqu'à 0 °C et dans ce cas le produit **114** est isolé avec 42%, et sous forme d'un mélange 2:1 d'isomères *syn* et *anti* (entrée 2). Ces résultats suggèrent que le produit d'addition conjuguée est formé à basse température de manière suffisamment rapide pour empêcher la réaction parasite qui donne **113**. Nous avons donc changé la base mais maintenu les mêmes conditions de température (entrées 2-4), et nous avons trouvé que le *t*BuOK donne les meilleurs résultats au niveau de la sélectivité.

Nous avons donc montré qu'il est possible de former le produit d'addition conjuguée à basse température, mais la sélectivité diminue en baissant la température. Il était donc nécessaire de trouver la température optimale de la réaction, c'est-à-dire celle où le produit d'addition conjuguée est formé, mais pas le produit **113** (entrées 5 et 6). Les meilleurs résultats ont été obtenus à -20 °C, le produit **114** est isolé avec un bon rendement et sous forme d'un mélange 1.7:1 des isomères *syn* et *anti*.



93 **114**

	BASE	T (°C)	*SYN* / *ANTI*	RENDEMENT	OBSERVATIONS
1	*t*BuOK	0	2.6:1*	-	Mélange de **113** et **114**
2	*t*BuOK	-78→0	2:1	42%	-
3	KHMDS	-78→0	1.6:1	40%	-
4	LiHMDS	-78→0	-	-	Produit de départ
5	*t*BuOK	-10	1.5:1	66%	**113** détecté en RMN du brut
6	*t*BuOK	-20	1.7:1	77%	-

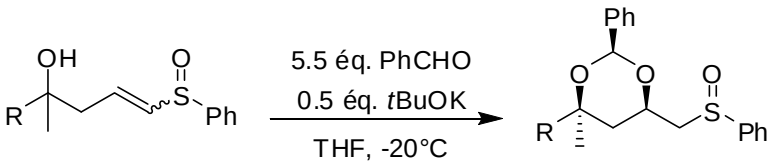
* Déterminé par RMN ^{1}H du mélange des produits **113** et **114**

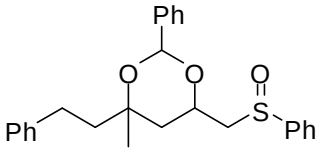
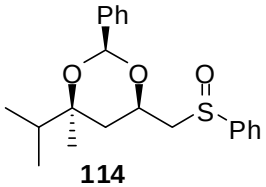
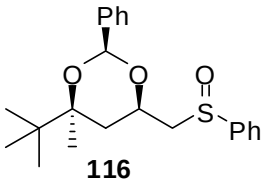
Tableau 28

Nous avons appliqué ces conditions aux autres sulfoxydes du type **iv**, puisque dans ces conditions le sous-produit **113** n'est pas formé.

Nous avons été heureux de voir qu'avec le sulfoxyde **97**, la réaction se fait avec une excellente sélectivité (le produit *anti* n'est pas détecté par RMN), mais malheureusement la conversion n'est que de 60% dans ce cas. Les résultats sont résumés dans le tableau 29.

Avant de continuer à exposer les résultats d'optimisation, nous allons discuter de la stéréochimie des produits. Il est clair que pour que le diol *syn* soit favorisé il est nécessaire d'avoir un groupement encombré en α de l'hydroxyle du substrat. Dans ce cas, les interactions 1,3-diaxiales entre ce groupement et les hydrogènes sont suffisamment importantes pour que la différence d'énergie entre le produit *syn* et *anti* favorise la formation du produit *syn.* De façon évidente, la faible (même inexistante) différence d'encombrement stérique entre un méthyle et un méthylène n'est pas suffisante pour favoriser la formation du produit *syn*, ainsi le composé **115** est obtenu sous forme d'un mélange 1:1 des isomères *syn* et *anti*. Quand le groupement isopropyle (plus encombrant) est utilisé, une préférence pour le produit *syn* est observée, mais la sélectivité n'est pas suffisamment bonne. Enfin, quand le groupement fortement encombrant (*t*Bu) est utilisé le produit *anti* n'est pas obtenu.



SUBSTRAT	RENDEMENT	SÉLECTIVITÉ	PRODUIT
91	78%	1:1	 **115**
93	77%	1.7:1	 **114**
97	38% (63%*)	>98:2	 **116**

*rendement corrigé (40% du produit de départ a été récupéré)

Tableau 29

Nous avons réalisé des expériences NOE sur le composé **116** afin de prouver qu'il s'agit de l'isomère *syn* (*Schéma 100*).

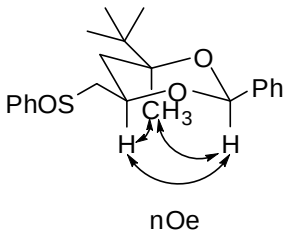


*Schéma 100. Résultat expérience nOe (composé **116**).*

Une interaction 1,3 entre les deux hydrogènes est observée ainsi qu'une interaction entre les protons du méthyle en position axiale et ces deux hydrogènes.

À ce stade, nous avons trouvé des conditions de température et de base optimales pour la formation des produits d'addition conjuguée. Cependant même en faisant 6 ou 7 ajouts de base et d'aldéhyde la conversion n'a pas été améliorée.

En 2007 Evans *et al.*[118] ont montré que pour obtenir le produit **E2** avec une bonne conversion, l'utilisation de solvants non-polaires ou de basse polarité est nécessaire (*Schéma 101*).

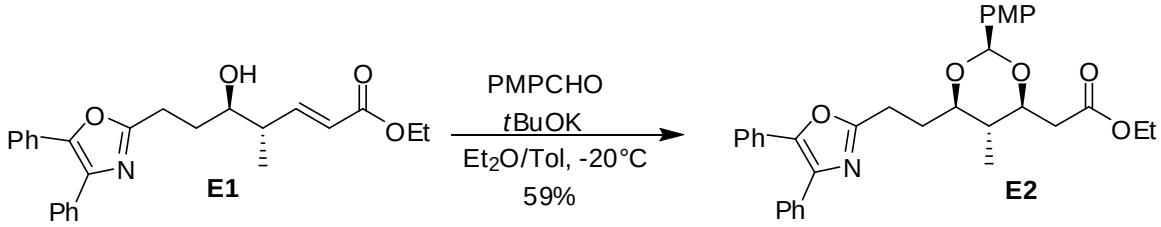
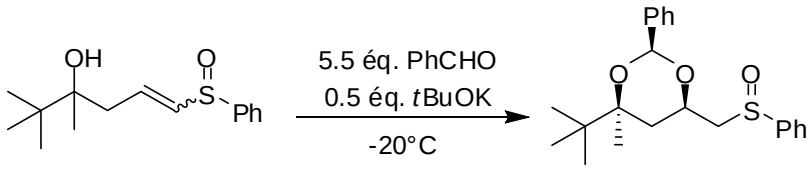


*Schéma 101. Synthèse d'**E2**.*

Dans un solvant comme le THF le produit **E2** est obtenu mais la conversion est très faible. Nous nous sommes inspirés de ces résultats et avons testé des solvants moins polaires que le THF avec **97** tout en gardant les conditions de température utilisées auparavant. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 30.



SOLVANT	CONVERSION	RENDEMENT
THF	60%	38%
Et_2O/Tol (1:1)	100%	55%
Et_2O	100%	65%

Tableau 30

En utilisant le même mélange toluène/éther décrit par Evans *et al*., la conversion est totale mais le rendement n'est que de 55%. En revanche, l'utilisation d'éther éthylique pur comme solvant permet non seulement une conversion totale mais aussi un bon rendement.

Ces résultats constituent le premier exemple d'addition conjuguée intramoléculaire réalisée avec ce genre de substrats (alcools tertiaires) et nous avons pu optimiser les conditions de réaction pour obtenir sélectivement les diols *syn* avec de bons rendements.

Cependant cette réaction reste limitée à des substrats possédant un groupement fortement encombrant *gem* à l'hydroxyle.

118. Evans, D. A.; Nagorny, P.; Reynolds, D. J.; McRae, K. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007,** *46*, 541-544.

Dans une tentative de généralisation de cette réaction, nous avons commencé la synthèse des sulfoxydes vinyliques possédant un groupement dithiane en α de l'hydroxyle. Bien que quelques résultats préliminaires aient été obtenus, nous traiterons la synthèse des ces produits et les raisons qui nous ont amené à le faire en tant que perspectives.

III.1. OBTENTION DU COMPOSÉ 113

Nous avons décidé de traiter à part la formation du composé **113** que nous avons montré dans le *Schéma 99*, pour deux raisons : premièrement sa formation n'a pas été un cas isolé. Dans toutes les réactions d'addition conjuguée effectuées sur des alcools tertiaires à une température supérieure à -20°C, la formation de **113** a été observée et la quantité dépend des conditions réactionnelles. Deuxièmement, nous verrons que le mécanisme proposé pour sa formation représente un point de départ pour une possible obtention des sulfoxydes vinyliques par une nouvelle voie de synthèse.

Comme nous l'avons déjà vu (tableau 28), quand la réaction d'addition conjuguée est réalisée à basse température (< -10°C) la formation de **113** n'as pas lieu. Pendant nos études d'optimisation, nous avons trouvé que tous les sulfoxydes vinyliques portant un alcool tertiaire, traités avec une base forte (*t*BuOK ou KHMDS) en présence de benzaldéhyde génèrent le composé **113.** De plus quand **97** est traité avec 5 équivalents de benzaldéhyde, 0,5 équivalents de *t*BuOK en un seul ajout et que la température de la réaction est remontée de -10 à 0°C rapidement, le composé **113** est isolé avec 85% de rendement (*Schéma 102*).

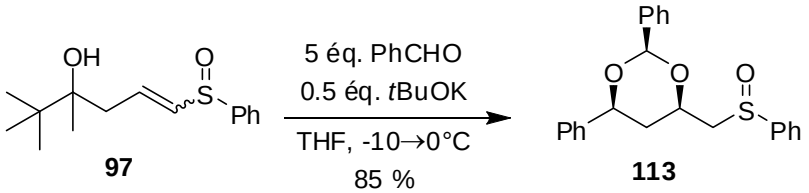


*Schéma 102. Obtention du composé **113**.*

Pour expliquer la formation de **113**, nous supposons qu'une réaction de rétrocondensation de l'anion **AC3** va générer la méthyl*tert*butyl cétone et l'anion de l'allylphényl sulfoxyde. Ce dernier peut réagir avec le benzaldéhyde (en excès dans le milieu) qui est plus électrophile que la cétone pour générer le composé **AC4** qui va ensuite subir une réaction d'addition conjuguée comme tous les autres sulfoxydes vinyliques (*Schéma 103*).

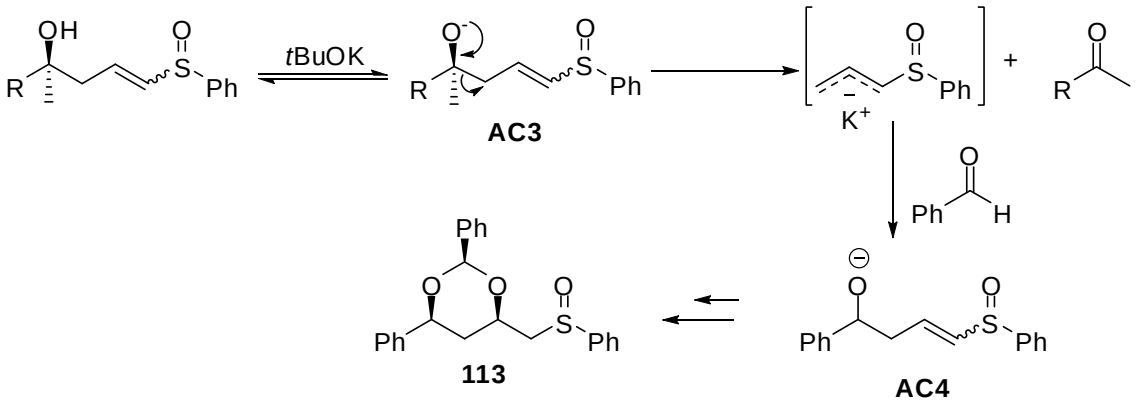


*Schéma 103. Mécanisme postulé pour la formation de **113**.*

La présence de l'allylphényl sulfoxyde a été détectée par RMN du brut réactionnel. Un point important de ce résultat est que la condensation des sulfoxydes allyliques avec des électrophiles donne toujours des mélanges de régioisomères α et γ [119,120]. Nous n'avons pas trouvé d'exemples où la déprotonation du sulfoxyde allylique est faite avec une base potassée ; généralement le LDA ou *n*BuLi sont utilisés[121,122].

Nous avons trouvé deux exemples où le régioisomère γ a été obtenu exclusivement, le premier est la réaction entre l'allyl*tert*butyl sulfoxyde et la vinylméthyl cétone, en présence de LDA[123] (*Schéma 104a*) et le deuxième est la réaction entre l'allyltolyl sulfoxyde et le benzaldéhyde en utilisant CdI_2 comme additif[124] (*Schéma 104b*).

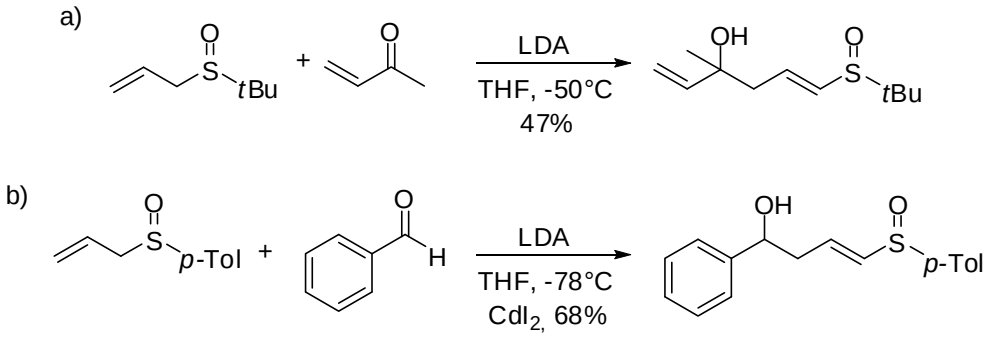


Schéma 104. Réaction des allylsulfoxydes avec des électrophiles.

119. Evans, D. A.; Andrews, G. C., *Acc. Chem. Res.* **1974,** *7*, 147-155.
120. Binns, M. R.; Haynes, R. K.; Katsifis, A. G.; Schober, P. A.; Vonwiller, S. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1988,** *110*, 5411-5423.
121. Antonjuk, D. J.; Ridley, D. D.; Smal, M. A., *Aust. J. Chem.* **1980,** *33*, 2635-2651.
122. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 366-367.
123. Haynes, R.; Katsifis, A.; King, L.; Vonwiller, S., *Aust. J. Chem.* **1989,** *42*, 1785-1793.
124. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L.; Stefanelli, S., *Tetrahedron Lett.* **1986,** *42*, 5443-5450.

Dans notre cas, l'anion allylique du sulfoxyde a comme contre-ion le potassium, ce qui apparemment permet un contrôle de la régiosélectivité de l'addition sur le benzaldéhyde, ce qui n'est pas le cas dans le cas des anions lithiés (*Schéma 105*).

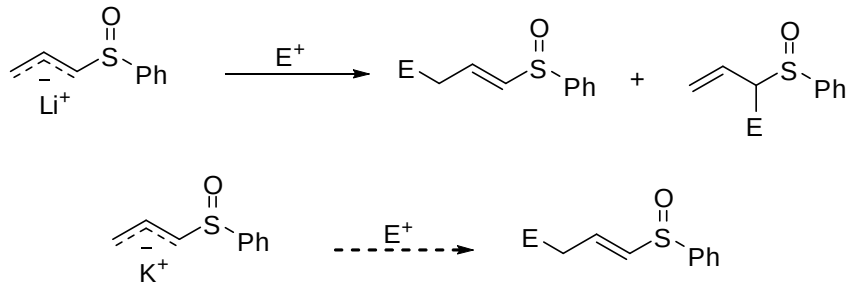
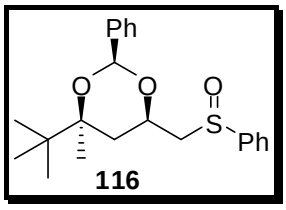


Schéma 105. Effet du contre-ion sur la régiosélectivité.

Des études sont en cours au laboratoire pour confirmer ce mécanisme et rendre l'addition de l'anion allylique utile pour la synthèse de sulfoxydes vinyliques.

IV. PERSPECTIVES

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce chapitre, l'obtention du composé **116** de manière complètement diastéréosélective représente le premier exemple d'addition conjuguée intramoléculaire avec des alcools tertiaires.



116

La possibilité de contrôler la stéréochimie de cette réaction pour obtenir des 1,3-diols *syn* où un des hydroxyles fait partie d'un centre quaternaire est très importante en synthèse de produits naturels. Cependant, l'utilisation de cette réaction est limitée à l'usage des composés portant un groupement fortement encombrant en position α de l'hydroxyle. Une des possibilités d'extension de cette réaction est la mise en place d'un groupement dithiane en position α (*Schéma 106*).

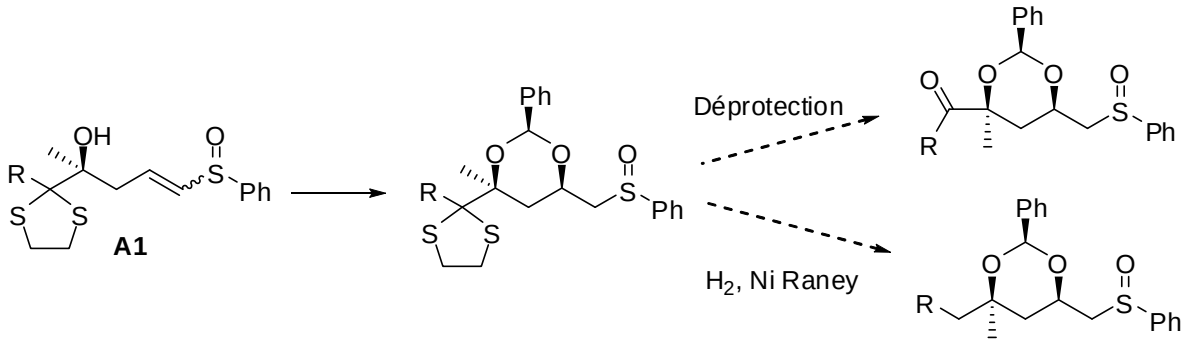


Schéma 106. Utilisation des dithianes comme substrats d'addition conjuguée.

Il est bien connu que les diathianes sont des intermédiaires importants en synthèse organique[125,126]. Si la réaction d'addition conjuguée est compatible avec ce substituant, les composés obtenus pourraient être facilement fonctionnalisés ou réduits, ce qui ferait de cette réaction une méthode plus générale pour la construction de molécules possédant de tels squelettes en synthèse organique.

Le produit de départ **A1** pourrait être obtenu par différentes voies de synthèse à partir de l'alcyne **A2** qui a déjà été synthétisé au laboratoire en deux étapes à partir de la 2,3-butanedione en utilisant une méthode de monoprotection décrite dans la littérature[127] suivie par la propargylation des méthyl cétones utilisée auparavant (*Schéma 107*).

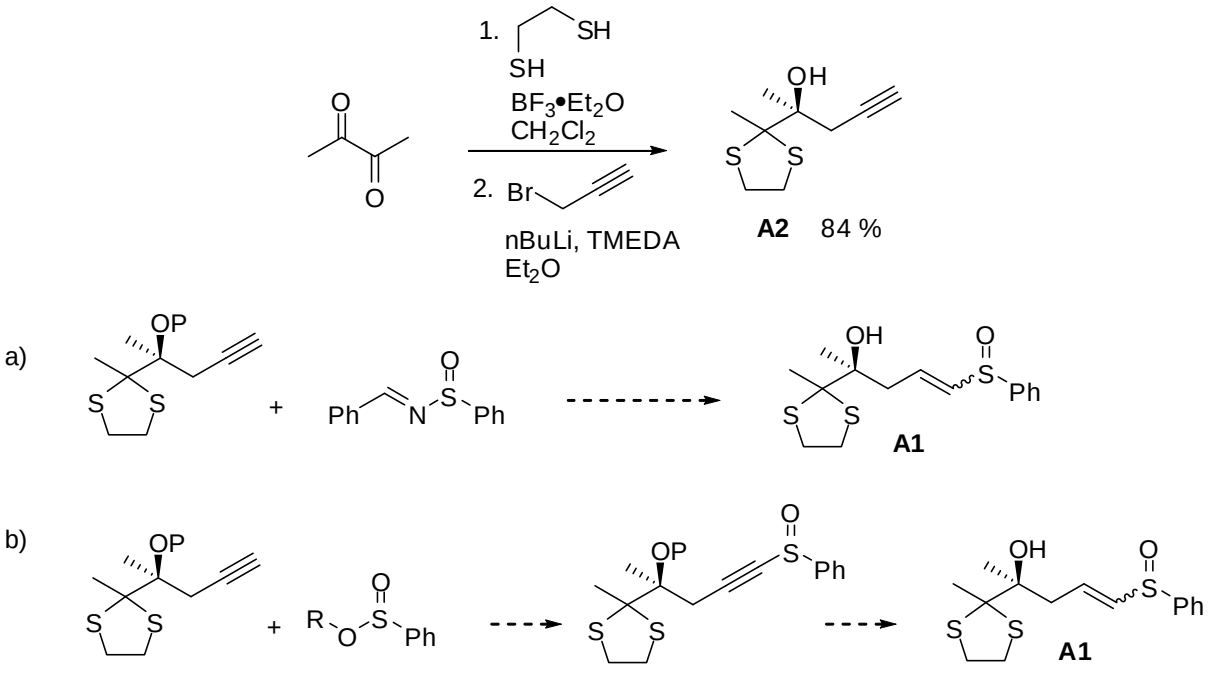


*Schéma 107. Voies de synthèses possibles pour l'obtention d'**A1**.*

125. Gröbel, B.-T.; Seebach, D., *Synthesis* **1977,** *1977*, 357-402.
126. Yus, M.; Nájera, C.; Foubelo, F., *Tetrahedron* **2003,** *59*, 6147-6212.
127. Afonso, C. A. M.; Barros, M. T.; Godinho, L. S.; Maycock, C. D., *Synthesis* **1991,** *1991*, 575-580.

La voie a) consiste en l'addition d'un alcyne vrai sur un acide arènesulfénique généré *in situ* à partir de la sulfonimine correspondante, suivant la méthode décrite dans la littérature.[128]

Concernant la voie b), une addition d'un acétylure sur un ester sulfinique suivie d'une réduction de la triple liaison devrait permettre l'obtention du composé **A1**. La séquence réactionnelle : addition radicalaire de thiophénol-oxydation ne peut pas être utilisée à cause de l'impossibilité d'oxyder sélectivement le soufre vinylique.

D'un autre côté, l'utilisation d'allyl sulfoxydes comme précurseurs pour la synthèse de sulfoxydes vinyliques est en cours d'étude au laboratoire (*Schéma 108*).

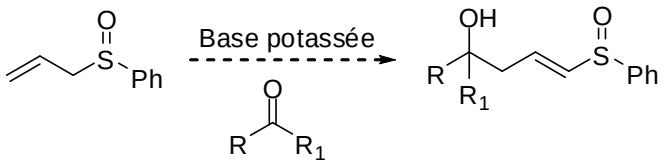


Schéma 108. Utilisation d'allyl sulfoxydes pour la synthèse de sulfoxydes vinyliques.

V. CONCLUSIONS

En conclusion nous avons achevé la synthèse des 1,3-diols *syn* avec de bons rendements et des sélectivités qui sont dans la plupart des cas excellentes. Ces diols sont des précurseurs de la réaction de Pummerer que nous étudierons dans le chapitre suivant afin d'obtenir des 3-désoxyriboses.

Nous avons également mis au point le premier exemple de l'utilisation des alcools tertiaires comme substrats de la réaction d'adition conjuguée intramoléculaire pour obtenir des 1,3-diols *syn*, et nous avons obtenu une sélectivité complète en faveur de l'isomère *syn* dans les cas les plus favorables.

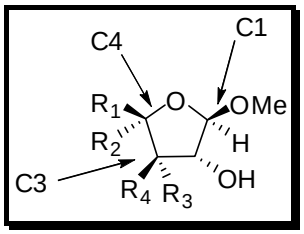
128. Davis, F. A.; Friedman, A. J.; Nadir, U. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1978,** *100*, 2844-2852.

CHAPITRE IV

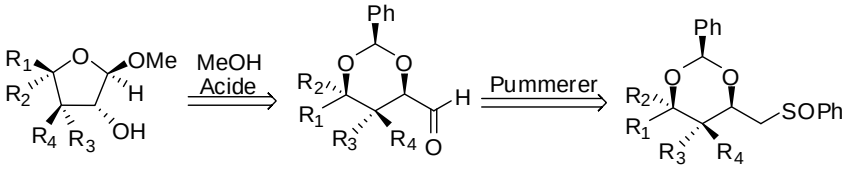
SYNTHÈSE DES ANALOGUES DU 3-DÉSOXYRIBOSE

RAPPEL

Comme nous l'avons dit au début de ce manuscrit notre objectif final est la synthèse des analogues non naturels du 3-désoxyribose.



Structure générale des molécules cibles



$R_1, R_2, R_3, R_4 \neq OH$

Partie finale de la rétrosynthèse

Nous avons décrit précédemment la synthèse des sulfoxydes vinyliques précurseurs ainsi que la mise en place du motif 1,3-diol *syn* en position β du sulfoxyde.

Dans ce chapitre, nous étudierons la réaction de Pummerer qui devrait permettre l'introduction d'un groupement aldéhyde en position α du diol, puis la déprotection du benzylidène acétal et la cyclisation, pour obtenir les analogues du 3-désoxyribose.

I. RÉACTION DE PUMMERER

La réaction de Pummerer est connue depuis 1909 quand R. Pummerer a observé que l'acide phénylsulphénylacétique chauffé en présence d'acides minéraux produisait un mélange de thiophénol et d'acide glyoxalique (*Schéma 109*).

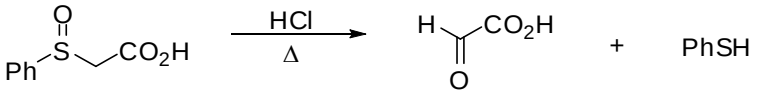


Schéma 109. Réaction de Pummerer.

Durant les cinquante dernières années, plusieurs équipes se sont intéressées à l'étude de cette réaction d'un point de vue mécanistique ainsi que pour ses applications en synthèse organique[129,130].

Le mécanisme de la réaction de Pummerer (appelée aussi réarrangement de Pummerer) procède en 4 étapes (*Schéma 110*).

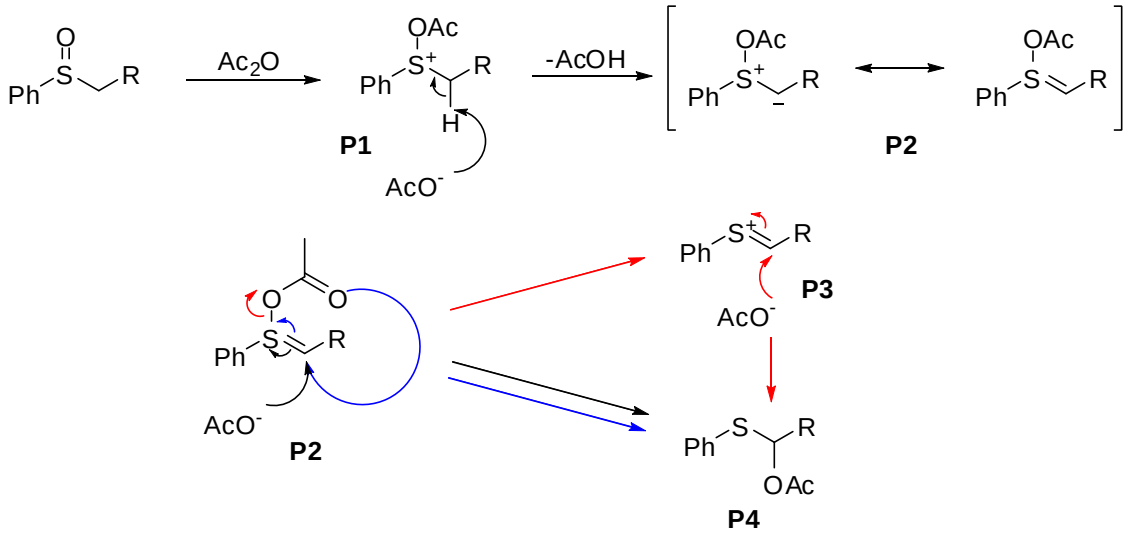


Schéma 110. Mécanisme de la réaction.

Dans un premier temps, une acylation de l'oxygène du sulfoxyde va former le sel d'acyloxysulfonium **P1**. Ensuite, la perte d'un proton du carbone en α du soufre donne l'ylure **P2**. Après la formation de **P2**, plusieurs possibilités sont décrites dans la littérature et acceptées suivant les conditions de réaction. Soit une rupture de la liaison soufre-oxygène

129. Bur, S. K.; Padwa, A., *Chem. Rev.* **2004,** *104*, 2401-2432.
130. Feldman, K. S., *Tetrahedron* **2006,** *62*, 5003-5034.

générant le carbocation **P3** (voie rouge), soit un attaque intramoléculaire (voie bleue) ou intermoléculaire (voie noire) fournit directement **P4**. Si **P3** est formé, une attaque d'un nucléophile (AcO^-) sur le carbocation **P3** va donner le sulfure α-substitué **P4**. La formation de **P3** puis piégeage par un nucléophile a permis l'application de la réaction de Pummerer à la synthèse d'hétérocycles et d'autres molécules naturelles (pour des revues voir références 128 et 129).

Généralement l'utilisation des *O*-nucléophiles (R_1-O^-) est accompagnée d'une élimination de thiophénol (si le nucléophile est ^-OH) ou de $PhSR_1$ pour former un aldéhyde dans cette position (*Schéma 111*).

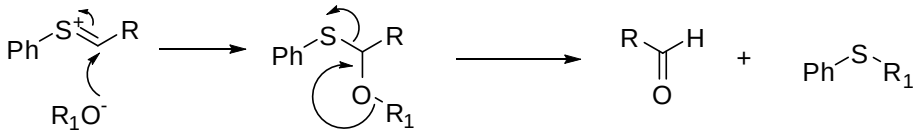


Schéma 111. Production d'aldéhydes à partir des sulfures α-substitués.

Il est logique de supposer que si la molécule utilisée peut elle-même agir comme nucléophile, des réactions intramoléculaires vont être observées. Nous nous sommes donc intéressés à une réaction intramoléculaire entre l'OH-1 du sulfoxyde **117** pour donner des hétérocycles oxygénés à 5 chaînons comme nous le montrons dans le *Schéma 112*. Seuls deux exemples ont été trouvés dans la littérature pour former des molécules de ce type.

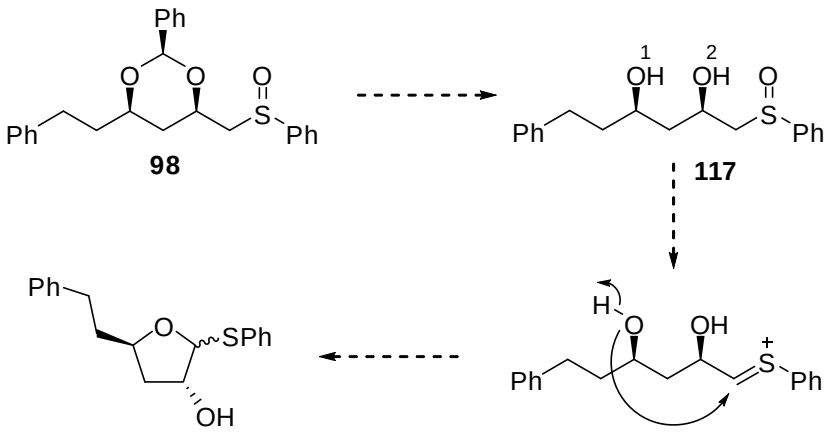


Schéma 112. Attaque intramoléculaire du nucléophile pour générer des hétérocycles oxygénés.

Dans un premier temps nous présenterons les deux précédents de la littérature et les résultats obtenus. Dans un deuxième temps, nous présenterons nos résultats.

En 2002 Kuszmann *et al.*[131] ont publié une étude concernant la synthèse des D-glucoseptanosides à activité antibiotique. Ils cherchaient à hydrolyser les deux groupements acétonides du composé **K1** (*Schéma 113*). Cependant, ils ont obtenu le bicycle **K5**, qui a pu être isolé après acétylation avec un rendement de 40%.

En pratique, quand **K1** est mis au reflux avec une solution aqueuse 1M d'acide trifluoroacétique, et que le brut réactionnel est traité avec l'anhydride acétique et la pyridine, le composé **K5** est isolé.

Ces auteurs suggèrent l'explication suivante : l'acide trifluoroacétique va agir comme électrophile et protoner la fonction sulfoxyde. Le carbocation **K4** formé va être piégé de manière intramoléculaire par un des hydroxyles de la molécule pour donner le bicycle **K5**.

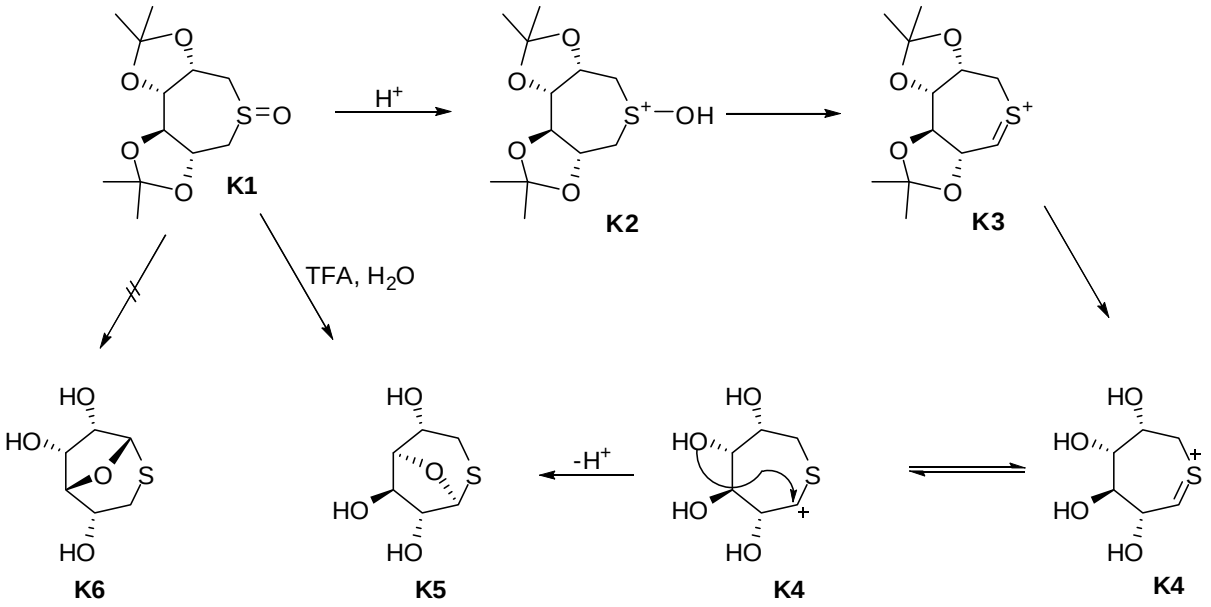


Schéma 113. Réaction de Pummerer intramoléculaire avec TFA comme électrophile.

Compte tenu de la présence des deux groupements CH_2 liés au soufre dans le composé **K1**, la réaction peut avoir lieu des deux côtés et le composé **K6** peut être formé. Cependant, les auteurs ont proposé qu'avoir les groupements OH en position relative *syn* va générer une gêne stérique et défavoriser la formation du produit correspondant.

Un autre précédent de la littérature est la formation du composé **R2** à partir de **R1** par Raghavan *et al.*[132] (*Schéma 114*).

131. Bozó, É.; Gáti, T.; Demeter, Á.; Kuszmann, J., *Carbohydr. Res.* **2002,** *337*, 1351-1365.
132. Raghavan, S.; Rajender, A.; Rasheed, M. A.; Reddy, S. R., *Tetrahedron Lett.* **2003,** *44*, 8253-8256.

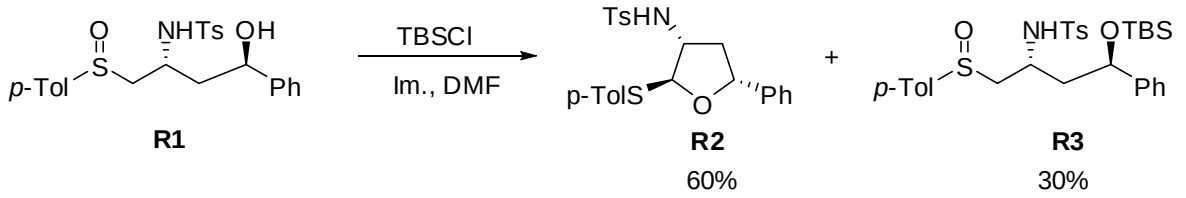


Schéma 114. Synthèse des tétrahydrofuranes via une réaction de Pummerer promue par le silicium.

Au cours de la synthèse de l'allosédamine ces auteurs ont trouvé que quand le composé **R1** est traité avec TBSCl dans les conditions classiques de protection d'alcools, le produit désiré (**R3**) est obtenu seulement avec 30% de rendement. En revanche, le composé **R2** est isolé avec 60% de rendement.

Le traitement de **R1** par TBDPSCl fournit **R2** avec un rendement de 80%.

Ces conditions ont été appliquées à la synthèse de plusieurs composés de ce type et les rendements sont compris entre 80 et 93%.

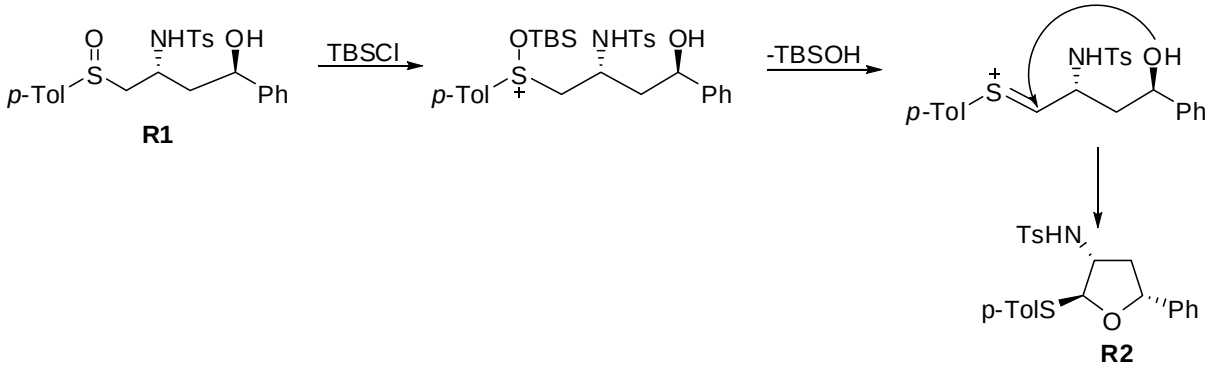


*Schéma 115. Explication donnée par Raghavan pour la formation de **R2**.*

Les auteurs proposent que l'activation initiale du sulfoxyde soit faite par le silicium qui va agir comme électrophile dans la réaction de Pummerer (*Schéma 115*).

Ces résultats suggèrent que la formation des composés cycliques à cinq membres à partir du diol **117** (*Schéma 112*) est possible.

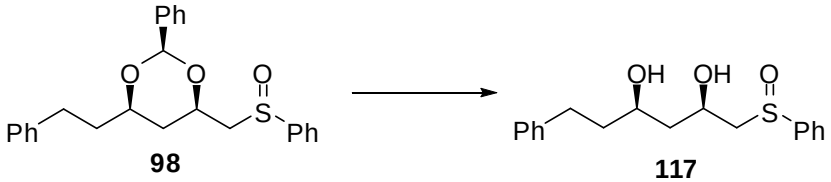
Nous avons commencé nos études de déprotection du benzylidène acétal **98** pour obtenir le diol **117**.

II. DÉPROTECTION DU BENZYLIDÈNE ACÉTAL ET RÉACTION DE PUMMERER

Le groupement benzylidène acétal est utilisé pour la protection des 1,3- et 1,2-diols et plusieurs méthodes de protection comme de déprotection ont été décrites dans la littérature.[133,134]

Nous avons testé différents procédés de déprotection en parallèle.

Dans un premier temps, nous avons essayé une hydrogénation sur palladium, mais le produit de départ a été récupéré après 24 heures de réaction. L'utilisation de l'acide camphresulfonique (CSA) dans un mélange MeOH/THF a donné le diol **117** avec 44% de rendement. L'acide trifluoroacétique donne également le produit de déprotection **117** mais avec un rendement de 27% seulement. Finalement l'utilisation de l'acide acétique à 80% dans l'eau, à 60°C, nous a permis d'isoler le diol **117** avec 60% de rendement. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 31.



98 **117**

CONDITIONS	RENDEMENT	OBSERVATIONS
H_2/Pd, EtOH	-	**98**
CSA, MeOH/THF (4:1)	40%	**117** + 10% de **98**
TFA, CH_2Cl_2	27%	**117** + dégradation
AcOH 80%, 60°C	60%	-

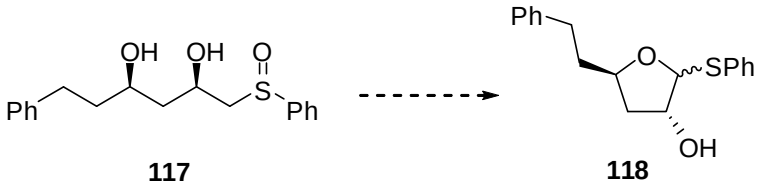
Tableau 31

Une fois le diol **117** obtenu, nous avons démarré notre étude d'obtention d'hétérocycles oxygénés. Nous avons commencé par tester les conditions décrites dans la littérature ainsi que celles utilisées antérieurement au laboratoire.

Malheureusement, aucun des réactifs utilisés ne nous a donné l'hétérocycle **118**: soit le produit de départ a été récupéré, soit des mélanges de produits (dégradation) ont été obtenus. Un cas particulier est celui montré dans l'entrée 2 du tableau 32, où ni le produit désiré ni le

133. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Oranic Chemystry*. Third Edition ed.; 1999.
134. Jarowicki, K.; Kocienski, P., *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **2001**, 2109-2135.

produit protégé n'ont été détectés par RMN. Seulement le produit de départ a été récupéré quantitativement.



117 **118**

	CONDITIONS	OBSERVATIONS
1	TFA/H_2O	dégradation
2	DPMSCl*, Im, DMF	produit de départ
3	Ac_2O, reflux	dégradation
4	HCl, DMSO	produit de départ

***chlorure de diphénylméthylsilyle**

Tableau 32

Ces résultats nous ont amenés à changer un peu notre stratégie. En effet, dans la littérature[135] et au laboratoire il avait été montré que la réaction de Pummerer peut s'effectuer sur le diol protégé ; de cette façon des aldéhydes de type **PR8** avaient été obtenus (*Schéma 116*).

Une réaction de Pummerer a été effectuée sur les diols protégés **PR6** et a permis d'obtenir les aldéhydes attendus **PR8** avec de bons rendements[48].

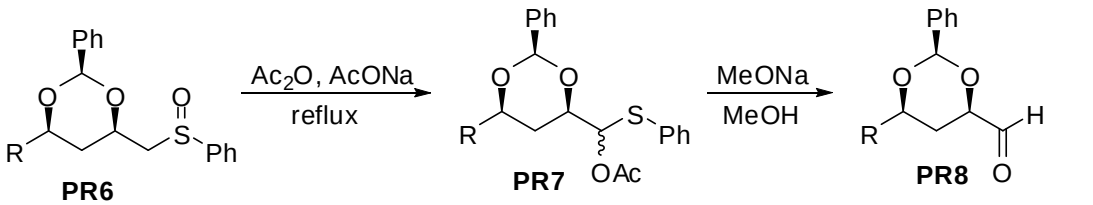


Schéma 116. Synthèse de 1,3-diols fonctionnalisés en α par un aldéhyde par réaction de Pummerer.

Nous avons donc effectué la réaction de Pummerer sur le sulfoxyde vinylique **98** dans les mêmes conditions que celles décrites par A. Maguer afin d'obtenir l'aldéhyde **119**. Après

135. Lee, A. W. M.; Martin, V. S.; Masamune, S.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1982,** *104*, 3515-3516.

nous avons mis en réaction cet aldéhyde avec une quantité catalytique de CSA et nous avons obtenu l'acétal **120** avec un rendement global de 46% (*Schéma 117*).

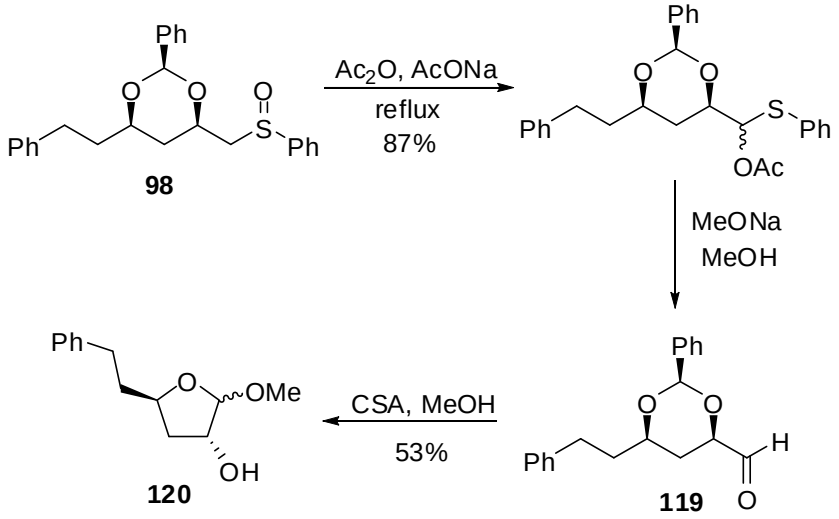


*Schéma 117. Obtention de **120**.*

Compte tenu du fait que la réaction de Pummerer a été effectuée dans l'anhydride acétique comme solvant et que le méthanolate de sodium doit être préparé juste avant la réaction, nous avons cherché à optimiser les conditions réactionnelles, et nous avons utilisé l'anhydride trifluoroacétique comme électrophile ainsi que l'hydroxyde de sodium comme base. De façon intéressante, les trois étapes peuvent être réalisées sans purification intermédiaire des produits (*Schéma 118*).

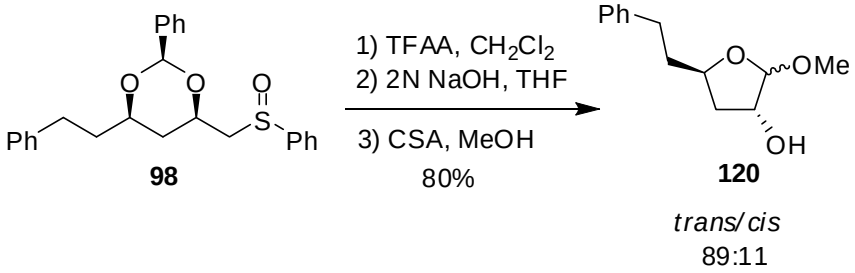


*Schéma 118. Obtention de **120** (optimisation).*

En pratique, à une solution du sulfoxyde vinylique dans le dichlorométhane à 0°C on ajoute l'anhydride trifluoroacétique, et une fois le sulfoxyde complètement consommé, une solution de NaOH 2N est additionnée, suivie de THF. Après séparation des phases et extraction, le résidu est repris dans le méthanol et une quantité catalytique d'acide camphresulfonique est ajoutée. Les produits de cyclisation ont été obtenus avec de bons rendements.

Pour la synthèse des précurseurs des analogues de nucléosides, les substrats β oxygénés ont une importance particulière. Nous avons donc cherché à effectuer cette réaction sur le sulfoxyde vinylique **100**. Malheureusement le produit **121** est obtenu avec seulement 23% de rendement (*Schéma 119*).

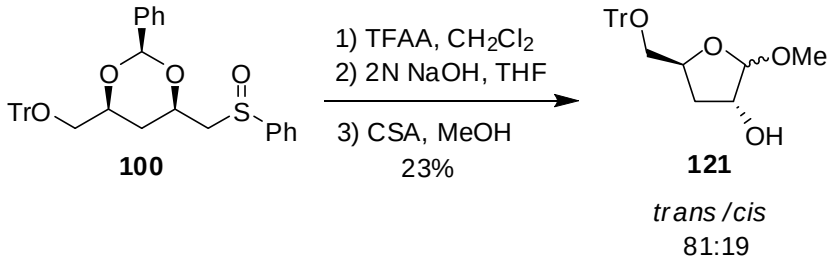


*Schéma 119. Obtention de **121**.*

Ce mauvais résultat serait dû à la formation d'acide trifluoroacétique pendant la réaction et il semblerait que celui-ci soit suffisamment acide pour entraîner la perte du groupement trityle et par conséquent une faible quantité de produit désiré est formée. La réaction sur les substrats **105** et **108** n'a pas permis l'obtention des désoxyriboses (*Schéma 120*).

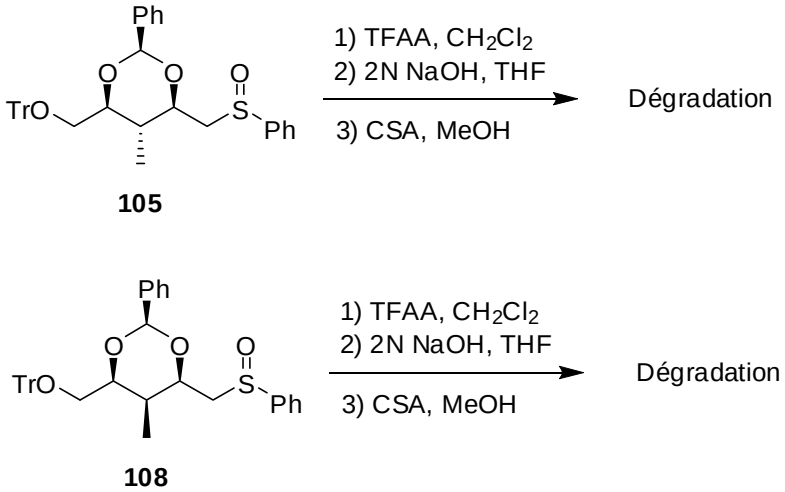
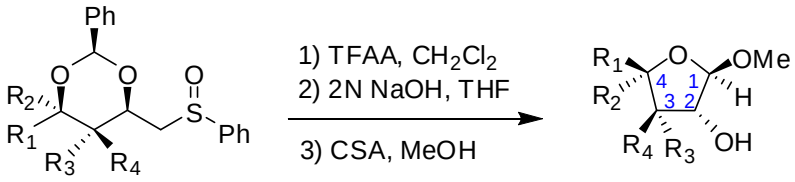
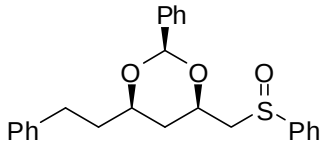
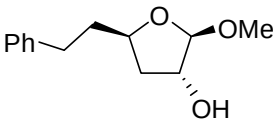
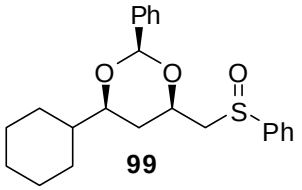
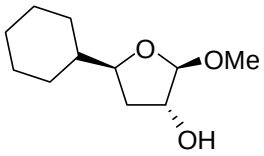
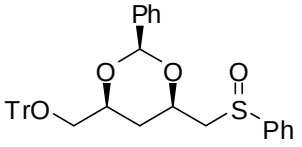
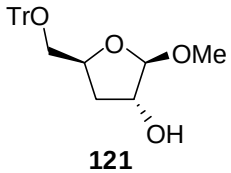
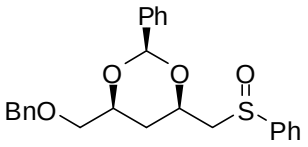
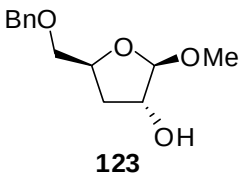
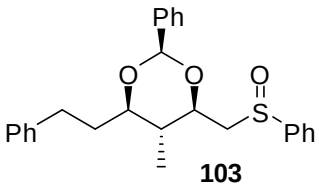
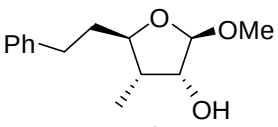
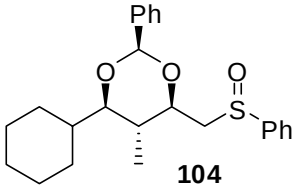
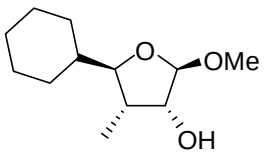
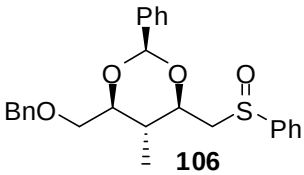
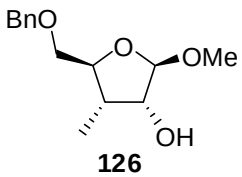


*Schéma 120. Réaction de Pummerer sur les substrats **105** et **108**.*

Nous avons donc utilisé les substrats benzylés, ce qui nous a permis d'obtenir les 3-désoxyriboses désirés avec de bons rendements.

L'ensemble des résultats obtenus pour cette séquence de réactions appliquée à tous les substrats préparés précédemment est présenté dans le tableau 33.



SULFOXYDE PRÉCURSEUR	RENDEMENT	*1,2-TRANS/1,2- CIS*	PRODUIT
 **98**	80%	89:11	 **120**
 **99**	76%	> 98:2	 **122**
 **100**	23%	81:19	 **121**
 **102**	64%	> 98:2	 **123**
 **103**	75%	94:6	 **124**
 **104**	80%	95:5	 **125**
 **106**	69%	84:16	 **126**

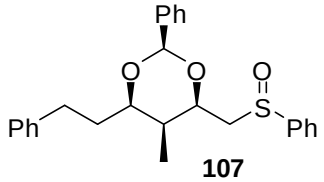
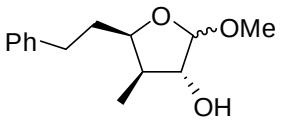
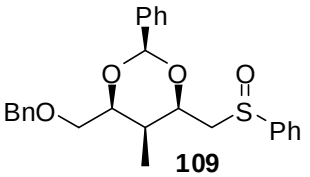
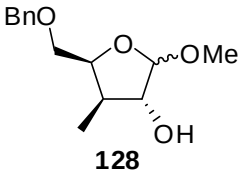
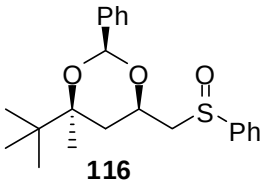
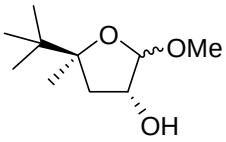
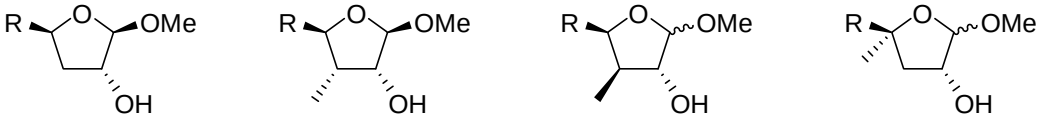
SULFOXYDE PRÉCURSEUR	RENDEMENT	*1,2-TRANS*/*1,2- CIS*	PRODUIT
 **107**	60%	50:50	 **127**
 **109**	57%	50:50	 **128**
 **116**	77%	50:50	 **129**

Tableau 33

Nous avons proposé une explication pour la stéréochimie des produits obtenus basée sur leurs instabilités relatives.

Comme nous l'avons montré dans le tableau 33, quatre types de produits différents ont été obtenus comme le montre le *schéma 121*.



I **II** **III** **IV**

Schéma 121. Types de produits.

Pour tous les substrats, lorsque la modélisation est faite en utilisant MM2, les résultats obtenus n'ont pas été reproductibles et dans la plupart de cas, ces résultats ne sont pas en accord avec les résultats expérimentaux. En effet, la liaison hydrogène entre l'hydrogène de la fonction alcool en position 2 et l'oxygène du groupement méthoxy suggère que le produit le plus stable est le produit *cis* comme le montre le *schéma 122*.

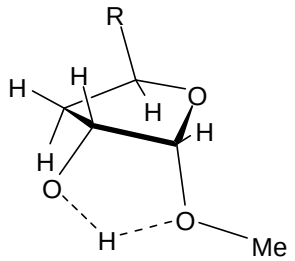


Schéma 122. Liaison hydrogène pour l'isomère cis.

Cependant dans le milieu réactionnel où le méthanol est utilisé comme solvant, les liaisons hydrogène intermoléculaires entre le solvant et les riboses sont plus importantes que la liaison hydrogène intramoléculaire qui est pratiquement inexistante.

Nous avons donc décidé de modifier un peu la structure des molécules obtenues pour avoir des résultats plus proches à la réalité. Pour ce faire, nous avons changé le groupement OH en C-2 pour un groupement méthoxy, de cette façon la liaison hydrogène n'est plus possible et le résultat permet une conclusion plus en accord avec la réalité. Dans tous les cas, le groupement R est un méthyle pour simplifier la modélisation.

Dans le cas des substrats de type **I** et **II**, l'isomère *trans* est le plus stable, la différence d'énergie est d'environ 1,0 à 1,5 kcal/mole (*Schéma 123*). Ces résultats sont entièrement en accord avec les résultats expérimentaux.

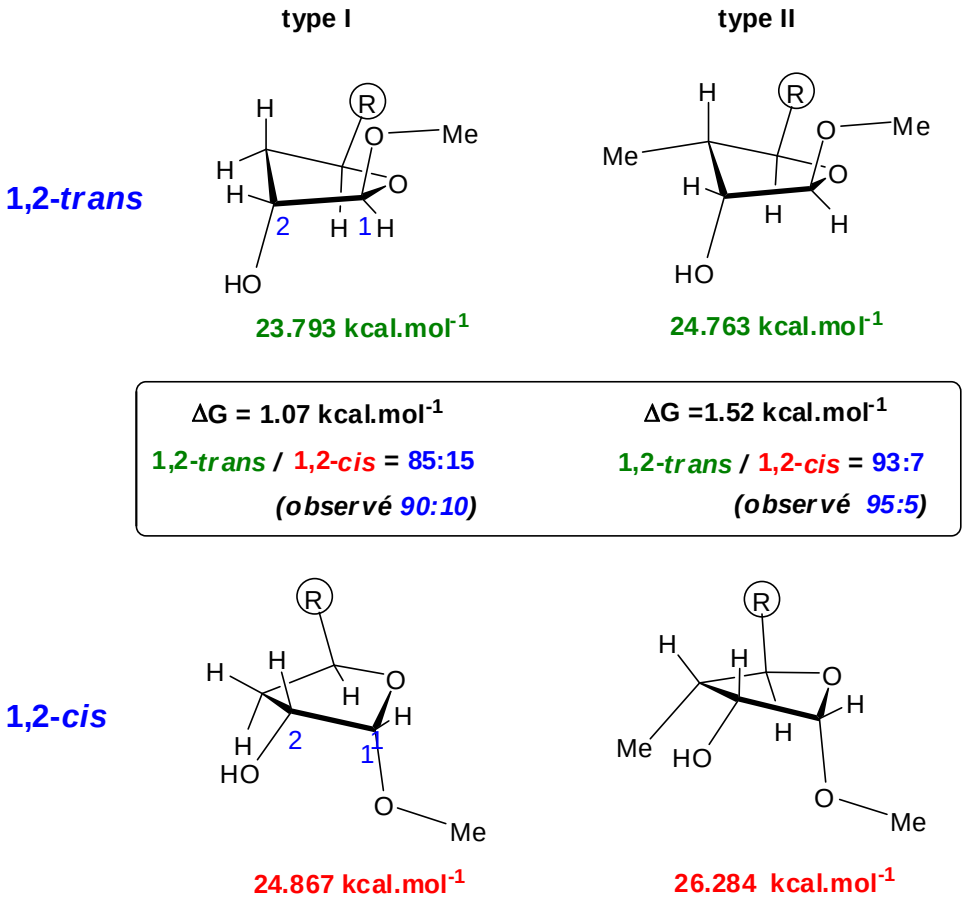


Schéma 123. Minimisation MM2 pour les isomères cis et trans pour les substrats du type ***I*** *et* ***II****.*

Pour les substrats du type **III** et **IV** la différence énergétique est beaucoup moins important, est donc la modélisation suggère une mélange des produits *cis* et *trans* quasiment équimolaire (*Schéma 124*).

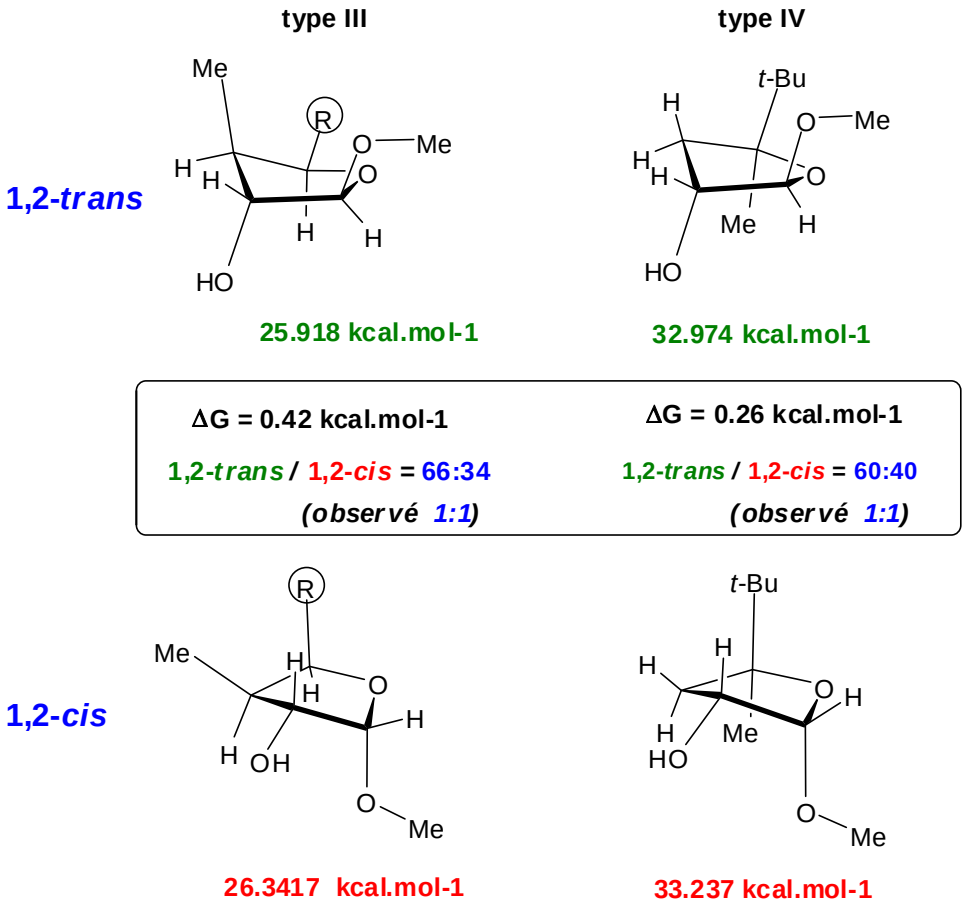


Schéma 124. Minimisation MM2 pour les isomères cis, trans pour les substrats du type ***III*** *et* ***IV****.*

III. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

En conclusion, nous avons achevé la synthèse de la partie ribose des analogues de nucléosides avec de bons rendements.

Dans les conditions utilisées, cette séquence de réactions est compatible avec les substrats synthétisés antérieurement à l'exception des substrats β-oxygénés où le groupement protecteur est sensible à l'acide.

Comme perspectives, premièrement il est important de remplacer le groupement OMe par une base nucléosidique (*Schéma 125*), fait en collaboration avec l'équipe de Christophe Mathé à l'Université de Montpellier.

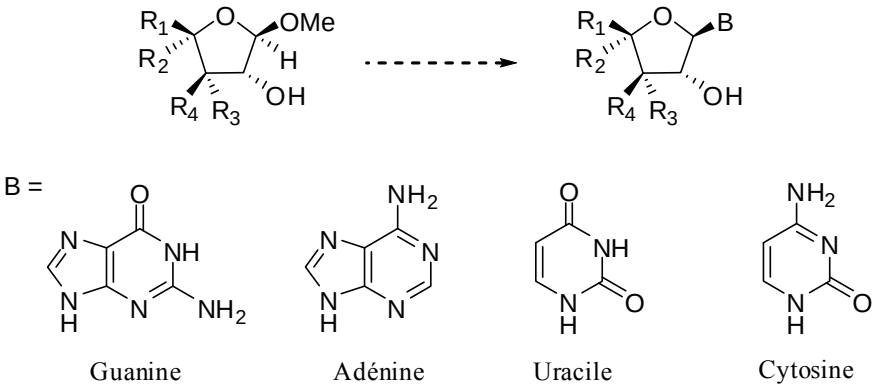


Schéma 121. Transformation des précurseurs en analogues de nucléosides.

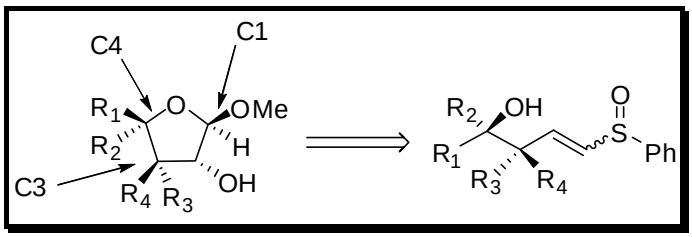
Deuxièmement il est important de trouver des conditions plus douces pour la réaction de Pummerer de façon à la rendre compatible avec des substrats portant des groupements sensibles aux conditions acides

.

CONCLUSION

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons achevé la synthèse de différents précurseurs d'analogues de nucléosides.

Notre intérêt était la synthèse des analogues non naturels du 3-désoxyribose, et la rétrosynthèse envisagée nécessitait des sulfoxydes vinyliques.



Structure générale des molécules cibles

En conclusion, nous avons synthétisé des sulfoxydes vinyliques en deux étapes avec de bons rendements à partir des alcools homopropargyliques, mais également par une réaction d'oléfination de Peterson à partir des aldéhydes. Dans ce dernier cas, nous avons montré que l'oxydation et la déprotection du groupement hydroxyle peut être faite « one-pot » en utilisant un excès du $NaIO_4$ (*Schéma 126*).

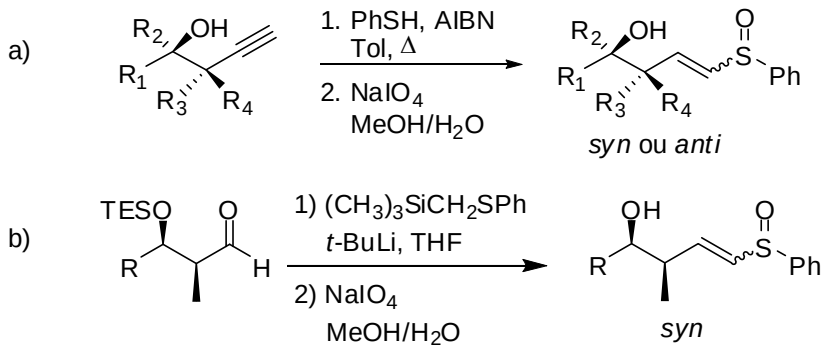


Schéma 126. Obtention des sulfoxydes vinyliques (résumé).

Nous avons également développé une méthode diastéréosélective d'addition du crotylphénylsulfure sur des aldéhydes pour donner les précurseurs *anti* (*Schéma 127*).

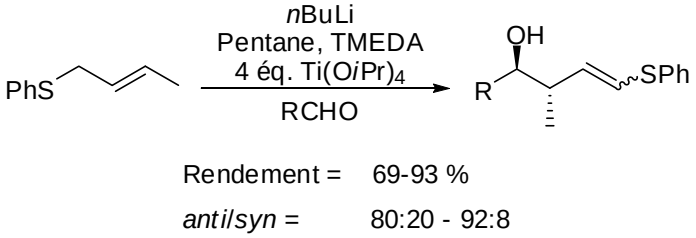
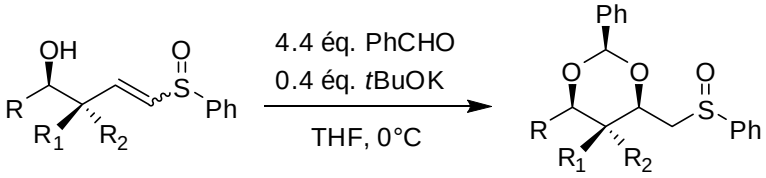


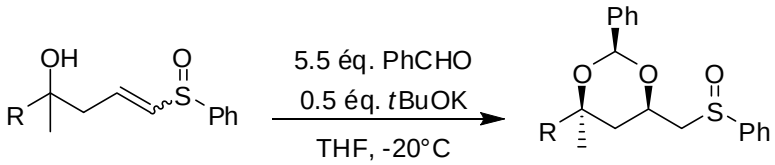
Schéma 127. Addition diastéréosélective du crotylphénylsulfure sur des aldéhydes.

Nous avons également achevé la synthèse des 1,3-diols *syn* avec de bons rendements et des sélectivités qui sont dans la plupart des cas excellentes.

Nous avons également montré le premier exemple d'utilisation des alcools tertiaires comme substrats de la réaction d'addition conjuguée intramoléculaire pour obtenir des 1,3-diols *syn*, et nous avons obtenu une sélectivité complète en faveur de l'isomère *syn* dans les cas les plus favorables (*Schéma 128*).



R_1=Me, R_2=H	60-81%, *syn*/*anti* de 82:18 à 90:10
R_1=H, R_2=Me	56-74% *syn*/*anti* >98:2
R_1=H, R_2=H	63-83% *syn*/*anti* >98:2

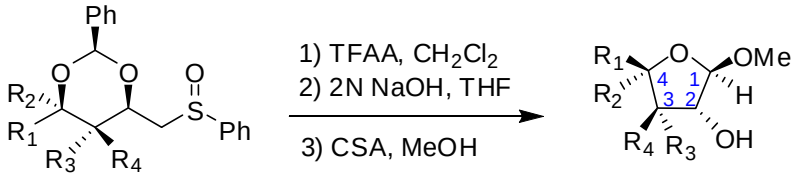


65-78% *syn*/*anti* de 1:1 à >98:2

Schéma 128. Synthèse de 1,3-diols syn.

Finalement nous avons achevé la synthèse de la partie ribose des analogues de nucléosides avec de bons rendements.

Dans les conditions utilisées, cette séquence de réactions est compatible avec les substrats synthétisés antérieurement à l'exception des substrats β-oxygénés où le groupement protecteur est sensible à l'acide (*Schéma 129*).



23-80% *1,2-trans*/*1,2-cis* de 1:1 à >98:2

Schéma 129. Synthèse des 3-désoxyriboses.

Les perspectives de ce travail ont été présentées a la fin de chaque chapitre.

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERAL

Physical Data and Spectroscopic Measurements

^{1}H NMR spectra were recorded on a BRUKER AM 400 (400 MHz) or on a BRUKER Avance 400 (400 MHz) instruments. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to TMS. Data are reported as follows: δ, chemical shift; multiplicity (recorded as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; quint, quintuplet and m, multiplet), coupling constants (*J* in Hertz, Hz), integration and assignment (aromatic, ar).

^{13}C NMR spectra were recorded on the same instruments at 100.6 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), referenced to TMS. Assignments were obtained using *J*-mod experiments, and when necessary, COSY, NOESY and HSQC experiments.

Infrared spectra (IR) were obtained on a PERKIN-ELMER FT 1600 instrument or on a PERKIN-ELMER Spectrum 2000 and are reported in terms of frequency of absorption (*n*, cm-1) using CaF_2 or NaCl cells (solution of the product in CH_2Cl_2).

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

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

Chromatography

Flash chromatography was performed using silica gel 60, 40-63 mesh.

Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on precoated plates of silica gel 60F 254. Visualisation was performed with a UV light then 7-10% ethanolic phosphomolybdic acid solution, anisaldehyde solution, or vanillin/sulfuric acid followed by heating as developing agents.

- Anisaldehyde solution was prepared in 95% ethanol (950 mL) with p-anisaldehyde (26 mL), acetic acid (10.5 mL), concentrated sulphuric acid (35.5 mL) and stored at 4°C.
- Vanillin solution was prepared in 95% ethanol (960 mL) with vanillin (15.2 g), concentrated sulfuric acid (12 mL) and stored at 4°C.
- Phosphomolybdic acid solution was prepared using phosphomolybdic acid hydrate (50 g) in absolute ethanol (1 L).

Purification of solvent and reagents

- Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et_2O) were distilled over sodium benzophenone.
- Dichloromethane (DCM), dimethylsulfoxide (DMSO) and dimethylformamide (DMF) were distilled over calcium hydride.
- Amines (triethylamine, pyridine, diisopropylamine, diisopropylethylamine, 2,6-lutidine and TMEDA) were distilled over potassium hydroxide.
- Toluene was kept on pre-activated 4 Å molecular sieves.

Other reagents were used as provided by chemical companies.

General procedures

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

Yields refer to chromatographically and spectroscopically homogeneous materials, unless otherwise stated.

Titration of organometallic bases

To a solution of 2,6-di-*tert*-butyl-4-cresol (200 mg, 0.91 mmol) and a catalytic pinch of fluorene in THF (5 mL) at 0°C was added the solution to be titrated with a syringe. The addition was stopped after the colorless mixture turned to orange.

Nomenclature

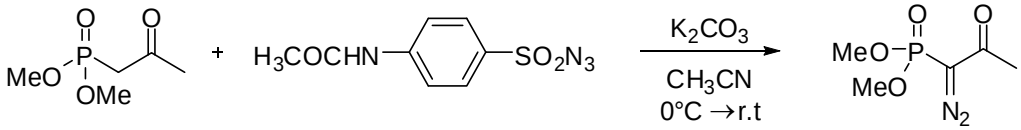
IUPAC nomenclature was used for all compounds (determined by Chem Draw Ultra 10.0).

For the description of NMR spectra, the numbering used follows the chain extension as described on the formula, not the IUPAC numbering. Compounds that are not fully characterized have already been described in the literature, according to the references cited.

Zinc activation[136]

Granular zinc was activated prior to use by stirring with 2% aqueous hydrochloric acid for 30 min, then filtered and washed with water, 95% ethanol, acetone, and anhydrous ether; it was then dried *in vacuo* at room temperature for 16 h.

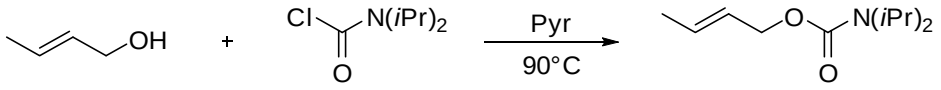
Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate[91]



A solution of dimethyl (2-oxopropyl)phosphonate (547 µL, 4 mmol) and *p*-acetamidobenzenesulfonyl azide (1.06 g, 4.4 mmol, 1.1 equiv) in acetonitrile (20 mL) at 0°C was treated with potassium carbonate (665 mg, 4.8 mmol, 1.2 equiv) and stirred for 2 h. It was then filtered (removal of potassium carbonate) and concentrated *in vacuo*. After dilution with chloroform and stirring for 30 mn, the solution was filtered [removal of *N*-(4-sulfamoylphenyl)-acetamide] and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 80:20) to afford dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate.

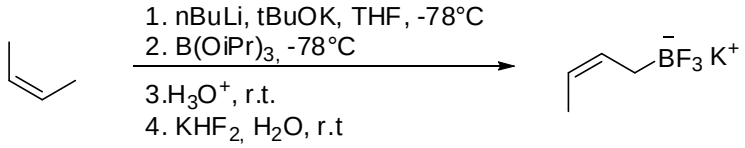
136. Ruppert, J. F.; White, J. D., *J. Org. Chem.* **1974,** *39*, 269-270.

(*E*)-But-2-enyl Diisopropylcarbamate[137]



To a solution of crotyl alcohol (13.0 mL, 0.15 mmol) in pyridine (18.4 mL, 0.23 mmol) was added in one portion *N,N*-diisopropyl carbamoyl chloride (25,0 g, 0.15 mmol) and the mixture was stirred at room temperature until complete dissolution (white suspension) then heated at 90°C overnight under vigorous stirring. After cooling to room temperature, about 60 g of crushed ice was added and the mixture was stirred for another 15 min, then 12N aqueous HCl was added dropwise and the reaction mixture was partitioned between 120 mL of Et_2O and 120 mL of water. The combined organic phases were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, brine and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by distillation (68-70°C/0.1 mmHg) gave 28.3 g (93%) of crotyl carbamate as a colorless oil.

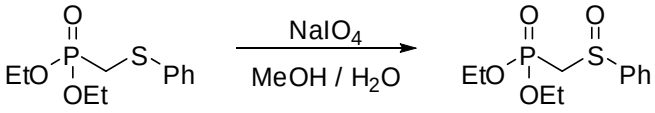
Potassium *Z*-Crotyltrifluoroborate[78]



To a solution of *cis*-butene (10,0 g, 178 mmol) in THF (120 mL) at -78°C, was added in one portion *t*BuOK (17.7 g, 158 mmol) and then *n*BuLi 1.5 M in hexanes (105 mL, 158 mmol). It is important to control the temperature (maximum -30°C). Then triisopropyl borate (36.5 mL, 158 mmol) was added dropwise (yellow solution) and the reaction mixture was left for 45 min without agitation at -78°C. The mixture was added to a cold aqueous solution of 1N HCl in saturated NaCl, and the aqueous phase was extracted three times with Et_2O, then the solvent was evaporated *in vacuo* and the crude residue was diluted with 25 mL of MeOH, then a 4M aqueous solution of KHF_2 (125 mL) was added at room temperature and the reaction mixture was stirred in a polypropylene flask for 30 min and cold to 0°C overnight. The mixture was filtered and the white solid washed with MeOH, and dried *in vacuo* for 24 h to afford 14 g of a white solid used without further purification.

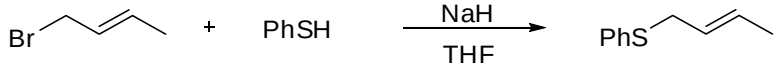
137. Poupon, J.-C. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, Palaiseau, **2002**.

Diethyl Phenylsulfinylmethylphosphonate[138]



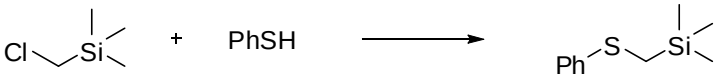
Commercial diethyl phenylthiomethylphosphonate (9.9 g, 38 mmol) was dissolved in MeOH (50 mL) and a solution of $NaIO_4$ (8.13 g, 38 mmol) in H_2O (20 mL) was added at room temperature. The mixture was stirred at this temperature for 48 h, then filtered and the white residue washed with AcOEt, then concentrated *in vacuo*, and partioned between water and AcOEt. The aqueous phase was extracted three times with AcOEt, dried over $MgSO_4$, concentrated and purified by flash chromatography with AcOEt/petroleum ether (1:1) to afford the desired sulfoxide as a colorless oil in 90% yield.

(*E*)-But-2-enyl(phenyl)sulfane[139]



To a suspension of 60 % suspension in oil NaH (790 mg, 18.5 mmol) in dried THF (10 mL) was slowly added thiophenol (1.0 mL, 9.74 mmol) at 0°C; this mixture was stirred at this temperature for 30 min, then crotylbromide (1.4 mL, 13.6 mmol) was added slowly. The reaction mixture was stirred at 0°C for 2 h, then quenched carefully with water, and extracted three times with ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography with CH_2Cl_2/EP (1:1) affordd the crotyl phenyl sulfide as a colorless oil in quantitative yield.

Trimethyl(phenylthiomethyl)silane[102]



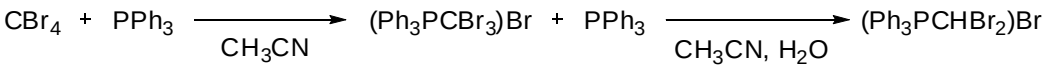
To a solution of NaOH (4.90 g, 0.12 mol) in water (50 mL) and EtOH (20 mL), thiophenol (12.6 mL, 0.12 mol) and chloromethyltrimethylsilane (15.0 g, 0.12 mol) were added. This mixture was stirred at reflux for 4 h, then cooled to room temperature and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the desired sulfide in quantitave yield.

---

138. Capozzi, M. A. M.; Cardellicchio, C.; Fracchiolla, G.; Naso, F.; Tortorella, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1999,** *121*, 4708-4709.

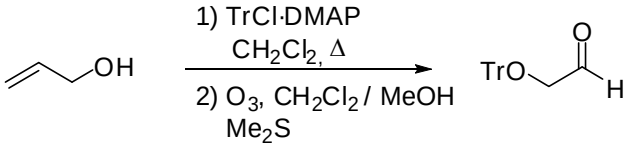
139. Babler, J. H.; Haack, R. A., *J. Org. Chem.* **1982,** *47*, 4801-4803.

Dibromomethyletriphenylephosphonium bromide (Ph_3PCHBr_2)Br[94]



Carbon tetrabromide (6.03 g, 20.0 mmol) was added to a stirred suspension of PPh_3 (5.25 g, 20.0 mmol) in dried CH_3CN (25 mL). After 15 min the mixture was filtered and the solid was washed carefully with Et_2O to give crude (Ph_3PCBr_3)Br. Then crude (Ph_3PCBr_3)Br and PPh_3 were refluxed together for 30 min in 10 mL of CH_3CN. The red solution was cooled to room temperature and then filtered. The obtained solid was recrystallized from CH_3CN to give 2.32 g (52%) of (Ph_3PCHBr_2)Br as a pale yellow solid.

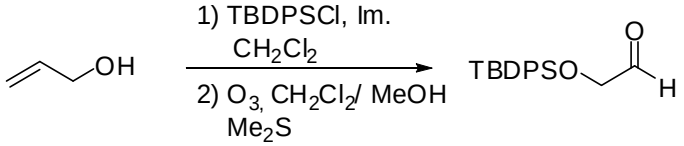
Trityloxyacetaldehyde



To a solution of allyl alcohol (15 mmol, 1.0 mL) in 40 mL CH_2Cl_2, 7.3 g (18.2 mmol) of Ph_3CCl/DMAP salt were added. The mixture was stirred and refluxed overnight, then cooled and Et_2O was added. After filtration, the solvent was evaporated *in vacuo* and the product was placed again in ether. After the second filtration, the solvent was evaporated *in vacuo*. The product was then subjected to a typical ozonolysis procedure as follows: it was transferred in a CH_2Cl_2/MeOH mixture (4:1) and cooled to -78°C. O_3 was bubbled until the solution became pale blue, then the solution was purged with O_2 until the coloration disappeared completely. Me_2S was added at -78°C, the reaction mixture was warmed up and stirred overnight and the solvent was evaporated *in vacuo*.
The crude product was purified by flash chromatography, using CH_2Cl_2. 2.94 g (65%) of product were obtained as a clear oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
9.47 (s, 1H, C***H***O), 7.43-7.48 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.23-7.34 (m, 10H, C***H***-Ar), 3.86 (s, 2H, C***H***$_2$-O).

tert-Butyldiphenylsilyloxyacetaldehyde

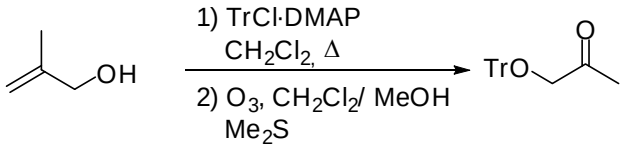


To a solution of allyl alcohol (1.0 mL, 15 mmol) in 15 mL CH_2Cl_2, imidazole (4.05 g, 60 mmol) was added at 0°C and the reaction mixture was stirred at this temperature until complete dissolution of imidazole, then TBDPSCl (4.0 mL, 15 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature overnight, then quenched with MeOH. Water was added and the aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The crude product was then subjected to a typical ozonolysis was performed.
The product was purified by flash chromatography, using CH_2Cl_2. 4.11 g (92%) of product were obtained as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
9.72 (s, 1H, C***H***O), 7.65-7.67 (m, 4H, C***H***-Ar), 7.40-7.43 (m, 6H, C***H***-Ar), 4.22 (s, 2H, C***H***$_2$-O), 1.10 (s, 9H, (C***H***$_3$)$_3$-CH).

MS (DI, CI, NH_3)
298 (M^+), 316 ($M+NH_4^+$).

1-(Trityloxy)propan-2-one

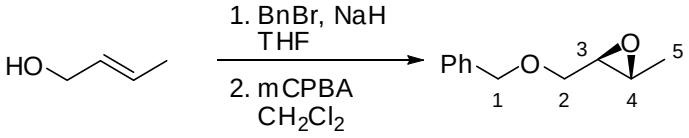


To a solution of 2-methylprop-2-en-1-ol (1.44 mL, 15 mmol) in 40 mL CH_2Cl_2 7.3 g (18.2 mmol) of Ph_3CCl/DMAP salt were added. The mixture was stirred and refluxed overnight, then cooled and ether was added. After filtration, the solvent was evaporated and the product was placed again in ether. After the second filtration, the solvent was evaporated. The product was subjected to a typical ozonolysis procedure.
The product was purified by flash chromatography, using CH_2Cl_2. 4.20 g (89%) of product were obtained as a white solid.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.27- 7.45 (m, 15H, C***H***-Ar), 3.74 (s, 2H, C***H$_2$***), 2.21 (s, 3H, C***H$_3$***).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
207.1 (**C**=O), 146.8, 143.2, 128.5, 128.0, 127.3 (**C**-Ar), 87.3 (**C**Ph_3), 70.2 (**C**H_2), 27.2 (**C**H_3).

2-(Benzyloxymethyl)-3-methyloxirane



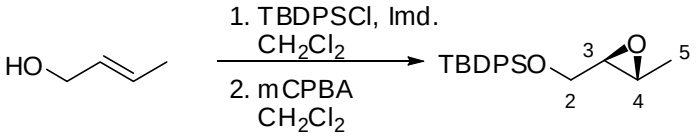
To a suspension of 60% suspension in oil NaH (890 mg, 22.3 mmol) in dried THF (10 mL) was slowly added *E*-crotylalcohol (1.0 mL, 11.7 mmol) at 0°C, and TBAI (85 mg, 10 % wt.) was added. This mixture was stirred at this temperature for 30 min, then benzyl bromide (1.95 mL, 16.4 mmol) was added slowly. The reaction mixture was stirred at 0°C for 2 h, then quenched carefully with water, and extracted three times with ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 (30 mL) and 60% *m*-CPBA (3.70 g, 12.9 mmol) was added at 0°C in one portion. The reaction mixture was warmed up to room temperature an stirred overnight, then quenched with $Na_2S_2O_3$, washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography with petroleum ether/AcOEt (9:1) affordd the desired epoxide in 90% yield as a colorless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.32-7.35 (m, 5H, C***H***-Ar), 4.57 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H, C***H***$_2$-1), 3.69 (dd, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H, C***H***$_2$-2), 3.49 (dd, *J* = 11.4, 5.2 Hz, 1H, C***H***$_2$-2), 2.88-2.93 (m, 2H, C***H***-3 and C***H***-4), 1.32 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H, C***H***$_3$-5).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
137.9, 128.4, 127.7, 127.7 (**C**-Ar), 73.2 (**C**-1), 70.3 (**C**-2), 57.9 (**C**-3), 52.1 (**C**-4), 17.3 (**C**-5).

MS (DI, CI, NH_3)
179 ($M+H^+$), 196 ($M+NH_4^+$).

***tert*-Butyl((3-methyloxiran-2-yl)methoxy)diphenylsilane**



E-Crotylalcohol (330 µL, 3.8 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and cooled to 0°C, then imidazole (1.04 g, 15.4 mmol)) was added and the mixture was stirred until complete dissolution of imidazole, then TBDPSCl (1.0 mL, 3.8 mmol)) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with MeOH, partitioned between 20 mL of CH_2Cl_2 and 50 mL of water. The aqueous layer was extracted 3 times with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were

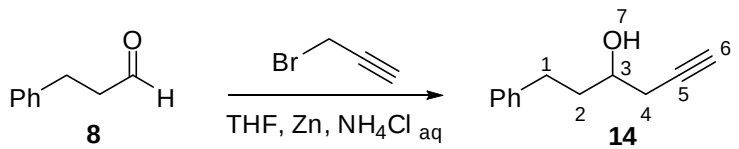
washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and 90% *m*-CPBA (890 mg, 4.2 mmol) was added at 0°C in one portion. The reaction mixture was warmed up to room temperature an stirred overnight, then quenched with $Na_2S_2O_3$, washed with $NaHCO_3$ and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography with CH_2Cl_2 affordd the desired epoxide (1.14 g, 86% yield) as a colorless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.67-7.73 (m, 4H, C***H***-Ar), 7.36-7.45 (m, 6H, C***H***-Ar), 3.71-3.80 (m, 2H, C***H***$_2$-2), 2.84-2.88 (m, 2H, C***H***-3 and C***H***-4), 1.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H, C***H***$_3$-5), 1.05 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$).

TYPICAL PROCEDURE FOR PROPARGYLATION OF ALDEHYDES

To a cold (0°C) and well-stirred mixture of aldehyde (1 equiv), activated Zn dust (3.5 equiv) and a solution of propargylbromide 80% wt. in toluene (3 equiv) in THF (2.8 mL/mmol of aldehyde), was added a saturated aqueous solution of NH_4Cl (1.7 mL/mmol of aldehyde) dropwise over a period of 30 min. The mixture was stirred at room temperature until the aldehyde was totally consumed (by TLC). The mixture was filtered the precipitate was washed with Et_2O, the aqueous layer was separated and treated with 1N HCl queous solution to dissolve the suspended turbid material. The clear solution was extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed successively with saturated aqueous $NaHCO_3$, water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The homopropargylic alcohol was purified by flash chromatography.

1-Phenylhex-5-yn-3-ol **14**



$C_{12}H_{14}O$
M = 174.2 g.Mol^{-1}

The Typical procedure for propargylation of aldehydes was applied to hydrocinnamaldehyde **8** (8,4 mL, 57.5 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford homopropargylic alcohol **14** in quantitave yield as a pale yellow oil.

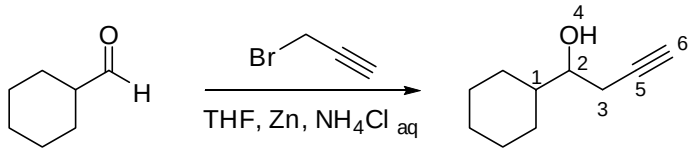
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.19-7.31 (m, 5H, C***H***-Ar), 3.74-3.82 (m, 1H, C***H***-3), 2.66-2.85 (m, 2H, C***H$_2$***-1), 2.32-2.48 (m, 2H, C***H$_2$***-4), 2.06 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C***H***-6), 1.98-2.01 (m, 1H, O***H***-7), 1.84-1.89 (m, 2H, C***H$_2$***-2).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
141.6, 128.4, 125.9 (C-Ar), 80.6 (**C**-5), 71.0 (**C**-3), 69.1 (**C**-6), 37.8 (**C**-2), 31.9 (**C**-4), 27.5 (**C**-1).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3584 (OH), 3302 (≡C-H), 2937, 2112, 1953, 1712, 1495.

MS (DI, CI, NH_3)
156, 174 (M^+), 192 ($M+NH_4^+$).

1-Cyclohexylbut-3-yn-1-ol 15



9 **15**

$C_{10}H_{16}O$
M = 152.2 g.Mol^{-1}

The typical procedure for propargylation of aldehydes was applied to cyclohexanecarbaldehyde **9** (2.00 g, 17.8 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford homopropargylic alcohol **15** (2.59 g, 96%) as a colorless oil.

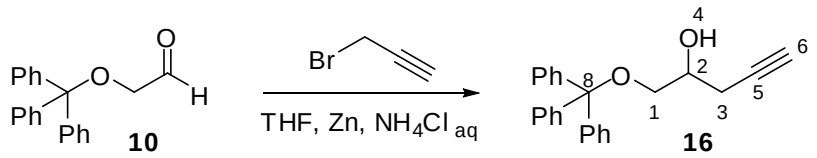
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
3.47-3.55 (m, 1H, C***H***-2), 2.46 (ddd, *J* = 16.7, 4.2, 2.6 Hz, 1H, C***H***-3), 2.35 (ddd, *J* = 16.7, 7.4, 2.6 Hz, 1H, C***H***-3), 2.05 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, C***H***-6), 0.98-1.93 (m, 12H, C***H***-Chx and O***H***).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
81.3 (**C**-5), 74.0 (**C**-2), 70.7 (**C**-6), 42.5 (**C**-1), 29.0, 28.2, 26.4, 26.1, 25.9 (5 **C**H_2), 24.6 (**C**-3).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3596 (OH), 3301 (≡C-H), 2929, 2854, 2117, 1954, 1721, 1670, 1619, 1445, 1277.

MS (DI, CI, NH_3)
135, 137, 152 (M^+), 153 ($M+H^+$), 170 ($M+NH_4^+$).

1-(Trityloxy)pent-4-yn-2-ol 16



$C_{24}H_{22}O_2$
M = 342.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for propargylation of aldehydes was applied to trityloxyacetaldehyde **10** (1.78 g, 5.9 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford homopropargylic alcohol **16** (1.67 g, 83%) as a colorless oil.

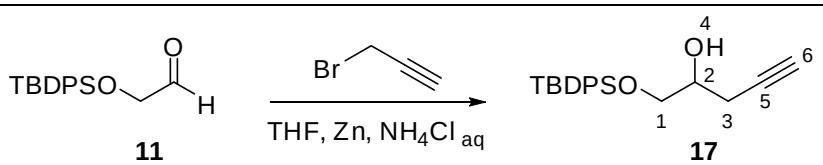
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.42-7.45 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.24-7.32 (m, 10H, C***H***-Ar), 3.89-3.93 (m, 1H, C***H***-2), 3.23-3.26 (m, 2H, C***H$_2$***-1), 2.45-2.48 (m, 2H, C***H$_2$***-3), 2.35-2.37 (m, 1H, O***H***-4), 1.96 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C***H***-6).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
146.8, 143.7, 128.6, 128.0, 127.9, 127.2, 127.1 (**C**-Ar), 86.8 (**C**-8), 80.3 (**C**-5), 70.6 (**C**-2), 69.2 (**C**-6), 66.0 (**C**-1), 23.8 (**C**-3).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3585 (OH), 3302 (≡C-H), 2930, 2878, 1959, 1820, 1596, 1490, 1443, 1254, 1077

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{24}H_{22}O_2$: 342.1620 Found: 342.1621

1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)pent-4-yn-2-ol 17



$C_{21}H_{26}O_2Si$
M = 338.5 g.mol^{-1}

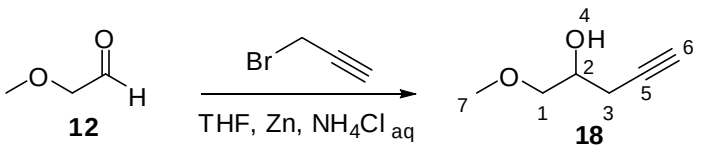
The typical procedure for propargylation of aldehydes was applied to *tert*-butyldiphenylsilyloxyacetaldehyde **11** (2.00 g, 6.7 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford homopropargylic alcohol **17** (1.33 g, 59%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.65-7.71 (m, 4H, C***H***-Ar), 7.39-7.46 (m, 6H, C***H***-Ar), 3.85-3.92 (m, 1H, C***H***-2), 3.72 (qd, *J* = 10.2, 5.1 Hz, 2H, C***H***$_2$-1), 2.51 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, C***H***$_2$-3), 2.46 (dd, *J* = 6.3, 2.7 Hz, 1H, C***H***$_2$-3), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, C***H***-6), 1.07 (s, 9H, (C***H***$_3$)$_3$C).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
135.5, 134.7, 132.9, 132.9, 129.8, 127.8, 127.7 (**C**-Ar), 80.3 (**C**-5), 70.4 (**C**-2), 70.1 (**C**-6), 66.2 (**C**-1), 26.8 [**C**-$(CH_3)_3$], 23.1 (**C**-3), 19.2 [C-(**C**H_3)$_3$].
IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3678, 3575, 3303, 2934, 2860, 2120, 1963, 1900, 1827, 1591, 1466, 1432, 1391, 1189, 1111, 1043.

MS (DI, CI, NH_3)
261, 339 ($M+H^+$), 356 ($M+NH_4^+$).

1-Methoxypent-4-yn-2-ol — 18



$C_6H_{10}O_2$
M = 114.1 g.mol^{-1}

The typical procedure for propargylation of aldehydes was applied to methoxyacetaldehyde **12** (2.00 g, 17.5 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford homopropargylic alcohol **18** (3.61 g, 92%) as a pale yellow oil.

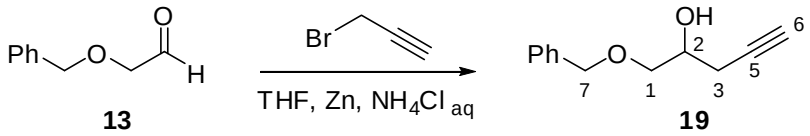
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
3.94-3.96 (m, 1H, C***H***-2), 3.52 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H, C***H***$_2$-1), 3.42 (dd, *J* = 9.7, 6.6 Hz, 1H, C***H***$_2$-1), 3.41 (s, 3H, C***H***$_3$-7), 2.60 (brs, 1H, O***H***), 2.43-2.45 (m, 2H, C***H***$_2$-3) 2.05 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, C***H***-6).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
80.1 (**C**-5), 75.2 (**C**-1), 70.5 (**C**-6), 68.5 (**C**-2), 59.1 (**C**-7), 23.4 (**C**-3).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3576, 3304, 2988, 2933, 2898, 2826, 2121, 1957, 1607, 1473, 1458, 1451, 1374, 1336, 1193, 1124, 1095.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_6H_{10}O_2$: 114.0681 Found : 114.0681

1-(Benzyloxy)pent-4-yn-2-ol 19



$C_{12}H_{14}O_2$
M = 190.2 $g.mol^{-1}$

Typical procedure of propargylation of aldehydes was applied using benzyloxyacetaldehyde **13** (3.00 g, 20.0 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford homopropargylic alcohol **19** (2.61g, 67%) as a yellow pale oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.29-7.65 (m, 5H, C***H***-Ar), 4.55 (s, 2H, C***H***$_2$-7), 3.95-3.98 (m, 1H, C***H***-2), 3.60 (dd, *J* = 9.5, 5.8 Hz, 1H, C***H***$_2$-1), 3.50 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H, C***H***$_2$-1), 2.66 (brs, 1H, O***H***), 2.44 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, C***H***$_2$-3), 2.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, C***H***$_2$-3), 2.02 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C***H***-6).

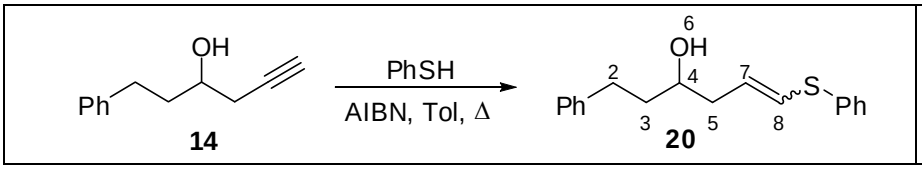
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
137.8, 133.2, 129.7, 128.4, 127.8, 127.7 (**C**-Ar), 80.2 (**C**-5), 73.4 (**C**-1), 72.8 (**C**-7), 70.5 (**C**-6), 68.7 (**C**-2), 23.5 (**C**-3).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3581, 3305, 2987, 2918, 2867, 2121, 1956, 1880, 1814, 1602, 1496, 1453, 1424, 1374, 1287, 1243, 1207, 1118.

TYPICAL PROCEDURE FOR RADICAL ADDITION OF THIOPHENOL

A solution of homopropargylic alcohol (1 equiv), thiophenol (1.1 equiv) and 2,2'-azo-*bis*-isobutyronitrile (AIBN) (5 mol%) in toluene (3.2 mL/mmol of alkyne) was refluxed for 4 h (until the homopropargylc alcohol was totally consumed). The mixture was cooled to room temperature then diluted with Et_2O and aqueous 2N NaOH solution was added and the resulting mixture was stirred for 15 min. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 20mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford the vinyl sulfide.

1-Phenyl-6-(phenylthio)hex-5-en-3-ol **20**



$C_{18}H_{20}OS$
M = 284.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for radical addition of thiophénol was applied to homopropargylic alcohol **14** (2.17g, 12.5 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford vinyl sulfide **20** (2.34 g, 67%) as a pale yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.19-7.29 (m, 10H, C***H***-Ar), 6.36 [d, *J* = 9.6 Hz, 0.5H, C***H***-8 (*Z*)], 6.26 [d, *J* = 15.2 Hz, 0.5H, C***H***-8 (*E*)], 5.84 [m, 1H, C***H***-7 (*Z* and *E*)], 3.76-3.79 [m, 0.5H, C***H***-4 (*Z* or *E*)], 3.68-3.71 [m, 0.5H, C***H***-4 (*Z* or *E*)], 2.67-2.82 (m, 2H, C***H$_2$***-2), 2.30-2.49 (m, 2H, C***H$_2$***-5), 1.78-1.87 (m, 2H, C***H$_2$***-3), 1.80 (brs, 1H, O***H***).

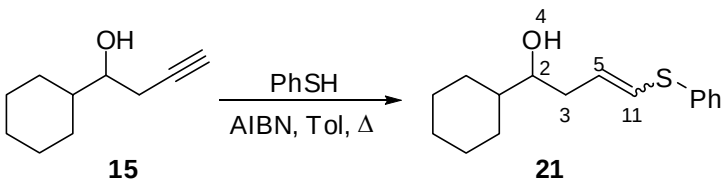
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
141.9, 141.8, 135.9, 130.9, 129.1, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 128.2, 126.5, 126.4, 126.2, 125.9, 125.8, 125.2 (**C**-Ar, **C**-7 and **C**-8), 70.7, 70.1 (**C**-4), 41.2 [**C**-5 (*Z* or *E*)], 38.6, 38.4 (**C**-3), 37.2 [**C**-5 (*Z* or *E*)], 32.0, 31.9 (**C**-2).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3601 (OH), 3058, 2933, 2863, 1950, 1876, 1806, 1742, 1583, 1479, 1445, 1084, 1059, 952.

MS (DI, CI, NH_3)
175, 192, 267, 284 (M^+), 302 ($M+NH_4^+$).

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{18}H_{20}OS$: 284.1235 Found: 284.1237

1-Cyclohexyl-4-(phenylthio)but-3-en-1-ol **21**



15 **21**

$C_{16}H_{22}OS$
M = 262.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for radical addition of thiphenol was applied using homopropargylic alcohol **15** (2.50g, 16.5 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford vinyl sulfide **21** (3.78 g, 88%) as a yellow oil. The product is a 1:1 mixture of Z and E isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.19-7.36 (m, 5H, C***H***-Ar), 6.34 [d, *J* = 9.2 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*Z*)], 6.26 [d, *J* = 14.8 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*E*)], 5.89-6.00 (m, 1H, C***H***-5), 3.47-3.53 [m, 0.5H, C***H***-2 (*Z* or *E*)] 3.40-3.46 [m, 0.5H, C***H***-4 (*Z* or *E*)], 2.25-2.49 (m, 2H, C***H$_2$***-3), 1.00-1.91 (m, 12H, C***H$_2$***-Chx and O***H***).

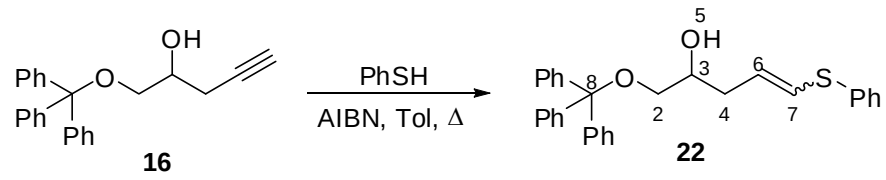
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
136.0, 135.9, 132.4, 129.4, 129.0, 128.9, 126.3, 125.52, 124.47 (**C**-Ar, **C**-5 and **C**-6), 75.6, 75.0 (**C**-2), 43.3, 43.1 (**C**H-Chx), 38.0, 34.1 (**C**H$_2$-3), 29.2, 29.1, 28.0, 27.9, 26.5, 26.3, 26.3, 26.1 (**C**H$_2$-Chx).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3608 (OH), 2929, 2854, 1950, 1875, 1801, 1734, 1582, 1477, 1442, 1276, 1235, 1090, 1026, 880.

MS (DI, CI, NH_3)
245, 262 (M^+), 263 (M+H), 280 ($M+NH_4^+$).

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{16}H_{22}OS$: 262.1391 Found: 262.1389

5-(Phenylthio)-1-(trityloxy)pent-4-en-2-ol **22**



$C_{30}H_{28}O_2S$
M = 452.6 g.mol^{-1}

The typical procedure for radical addition of thiophenol was applied to homopropargylic alcohol **16** (2.40 g, 7.0 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford vinyl sulfide **22** (2.18 g, 69%) as a yellow oil.
The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

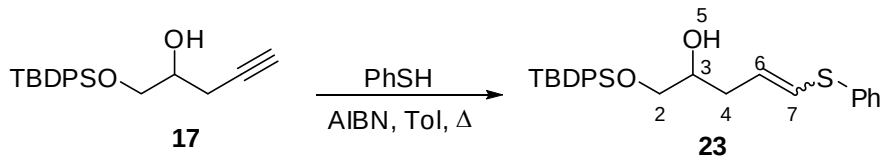
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.43-7.47 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.19-7.32 (m, 15H, C***H***-Ar), 6.27 [d, *J* = 9.2 Hz, 0.5H, C***H***-7 (*Z*)], 6.17 [d, J = 14.8 Hz, 0.5H, C***H***-7 (*E*)], 5.78-5.87 [m, 1H, C***H***-6 (*Z* and *E*)], 3.89-3.92 [m, 0.5H, C***H***-3 (*Z* or *E*)], 3.81-3.83 [m, 0.5H, C***H***-3 (*Z* or *E*)], 3.22 [td, *J* = 9.4, 3.7 Hz, 1H, C***H$_2$***-2 (*Z* or *E*)], 3.11 [td, *J* = 9.3, 6.7 Hz, 1H, C***H$_2$***-2 (*Z* or *E*)], 2.27-2.45 [m, 2H, C***H$_2$***-4 (*Z* and *E*)].

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
143.8, 143.7 (**C**-Ar), 130.9, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.2, 127.1, 127.0, 126.4, 126.3, 125.5, 124.5 (**C**-Ar, **C**-6 and **C**-7), 86.8 (**C**-8), 70.4, 70.2 (**C**-3), 67.2, 66.9 (**C**-2), 37.2, 33.3 (**C**-4).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3586 (OH), 3054, 3053, 2928, 2874, 2253, 1960, 1883, 1818, 1584, 1485, 1441, 1276, 1383, 1276.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{30}H_{28}O_2S$: 452.1810 Found: 452.1811

1-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-5-(phenylthio)pent-4-en-2-ol **23**



$C_{27}H_{32}O_2SSi$
M = 448.7 g.mol^{-1}

The typical procedure for radical addition of thiophénol was applied to homopropargylic alcohol **17** (2.61 g, 13.7 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2/petroleum ether (8:2) to afford vinyl sulfide **23** (2.72 g, 66%) as a yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.65-.7.66 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.17-7.43 (m, 10H, C***H***-Ar), 6.29 [d, *J* = 8.5 Hz, 0.5H, C***H***-7 (*Z*)], 6.19 [d, *J* = 14.8 Hz, 0.5H, C***H***-7 (*E*)], 5.81-5.93 [m, 1H, C***H***-6 (*Z* and *E*)], 3.71-3.85 (m, 1H, C***H***-3), 3.66-3.73 (m, 1H, C***H***$_2$-2), 3.55-3.60 (m, 1H, C***H***$_2$-2), 2.52 (d, *J* = 3.5 Hz, 0.5H, O***H***), 2.46 (d, *J* = 3.6 Hz, 0.5H, O***H***), 2.43 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, C***H***$_2$-4), 2.33 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, C***H***$_2$-4), 1.07 (s, 9H, [(C***H***$_3$)$_3$-C].

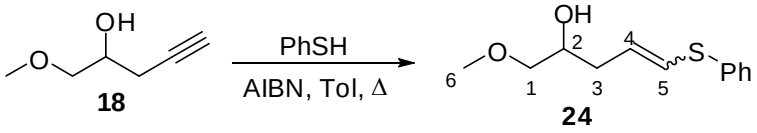
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
135.5, 135.5, 131.1, 129.8, 129.8, 129.0, 128.9, 128.9, 127.8, 127.7, 126.3, 125.5, 124.3 (**C**-Ar, **C**-6 and **C**-7), 71.4, 71.2 (**C**-3), 67.4, 67.1 (**C**-2), 36.7, 32.7 (**C**-4), 26.8 [C-(**C**H$_3$)$_3$], 19.3 [**C**-(CH$_3$)$_3$].

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3577, 2933, 2892, 2860, 1963, 1895, 1827, 1775, 1736, 1661, 1585, 1473, 1429, 1391, 1366, 1111, 1004, 909.

MS (DI, CI, NH_3)
432, 466 [M+NH$_4$]$^+$

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{27}H_{32}O_2SSi$: 448.1892 Found: 448.1893

1-Methoxy-5-(phenylthio)pent-4-en-2-ol 24



$C_{12}H_{16}O_2S$
M = 224.3 g.mol^{-1}

The typical procedure for radical addition of thiophénol preparation of vinyl silfides was applied to homopropargylic alcohol **18** (2.00 g, 17.5 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford vinyl sulfide **24** (3.61 g, 92%) as a yellow oil.
The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

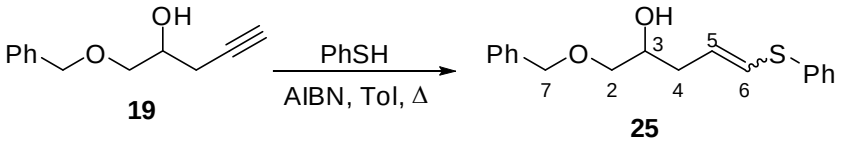
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.18-7.36 (m, 5H, C***H***-Ar), 6.35 [dt, *J* = 9.3, 1.3 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*Z*)], 6.26 [dt, *J* = 15.0, 1.2 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*E*)], 5.87-5.98 [m, 1H, C***H***-4 (*Z* and *E*)], 3.83-3.96 (m, 1H, C***H***-2), 3.45 (ddd, *J* = 11.4, 9.5, 3.2 Hz, 1H, C***H***$_2$-1), 3.40, 3.39 (2s, 3H, C***H***$_3$-6), 3.28-3.34 (m, 1H, C***H***$_2$-1), 2.46 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, C***H***$_2$-3), 2.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, C***H***$_2$-3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
135.9, 135.7, 130.7, 129.0, 129.0, 127.9, 126.4, 126.4, 125.8, 124.7 (**C**-Ar, **C**-5 and **C**-4), 76.3, 76.1 (**C**-1), 69.7, 69.5 (**C**-2), 59.1, 59.0 (**C**-6), 37.0, 33.0 (**C**-3).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3579, 3074, 3066, 3053, 2932, 2897, 2826, 2338, 2254, 1584, 1480, 1440, 1426, 1417, 1373, 1283, 1261, 1122, 1091, 1025.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{12}H_{16}O_2S$: 224.0871 Found: 224.0875

1-(Benzyloxy)-5-(phenylthio)pent-4-en-2-ol 25



$C_{18}H_{20}O_2S$
M = 300.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for radical addition of thiphenol applied to homopropargylic alcohol **19** (2.61 g, 13.7 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2/petroleum ether (8:2) to afford vinyl sulfide **25** (2.72 g, 66%) as a yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.18-7.47 (m, 10H, C***H***-Ar), 6.33 [d, *J* = 9.2 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*Z*)], 6.24 [d, *J* = 15.1 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*E*)], 5.86-5.98 [m, 1H, C***H***-5 (*Z* and *E*)], 4.57, 4.56 (2s, 2H, C***H***$_2$-7), 3.88-3.99 (m, 1H, C***H***-3), 3.56 (td, *J* = 9.6, 3.5 Hz, 1H, C***H***$_2$-2), 3.40 (td, *J* = 9.7, 7.3 Hz, 1H, C***H***$_2$-2), 2.45-2.49 (m, 1H, C***H***$_2$-4), 2.24-2.41 (m, 2H, C***H***$_2$-2 and O***H***).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
130.8, 129.0, 129.0, 128.4, 128.4, 128.4, 128.0, 127.8, 127.8, 127.7, 127.7, 126.4, 125.7, 124.7 (**C**-Ar, **C**-5 and **C**-6), 73.9, 73.7 (**C**-2), 73.4 (**C**-7), 69.9, 69.8 (**C**-3), 37.0, 33.1 (**C**-4)

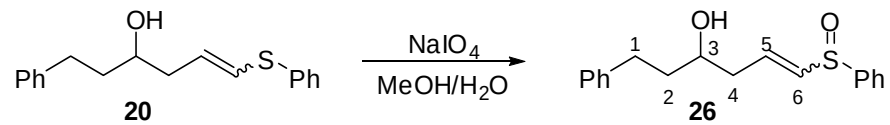
IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3592, 3069, 3043, 2987, 2931, 2867, 1920, 1870, 1722, 1602, 1582, 1496, 1478, 1452, 1361, 1315, 1288, 180, 1249, 1204, 1177.

HRMS (DI, EI)
$[M\text{-}OH]^+$
Calcd. for $C_{18}H_{19}OS$: 283.1157 Found: 283.1170

TYPICAL PROCEDURE FOR OXIDATION OF VINYL SULFIDES TO SULFOXIDES

An aqueous solution (1.8 mL/mmol of $NaIO_4$) of $NaIO_4$ (1 equiv) was added to a methanolic solution (8.5 mL/mmol of $NaIO_4$) of vinyl sulphide (1 equiv). This mixture was stirred at room temperature for 60 h then filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was extracted three times with AcOEt. The combined organic extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (1:1) to afford vinyl sulfoxyde.

1-Phenyl-6-(phenylsulfinyl)hex-5-en-3-ol **26**



$C_{18}H_{20}O_2S$
M = 300.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for oxidation of sulfides was applied to vinyl sulfide **20** (2.33 g, 8.2 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (1:1) to afford vinyl sulfoxide **26** (2.24 g, 91%) as a pale yellow pale oil and as a 1:1 mixture of *E* and *Z* isomers and 1:1 mixture of sulfoxide isomers.

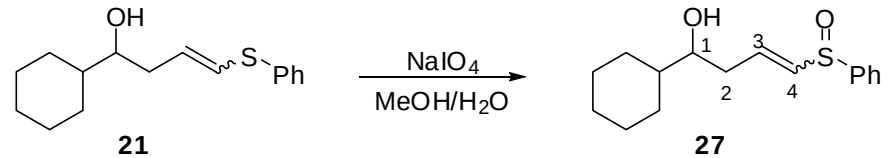
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.59-7.66 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.46-7.52 (m, 3H, C***H***-Ar), 7.15-7.32 (m, 5H, ***H***-Ar), 6.64 [dtd, *J* = 10.6, 7.4, 3.4 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*E*)], 6.29-6.35 [m, 1.5H, C***H***-5 (*Z*), C***H***-6 (*E* and *Z*)], 3.75-3.86 (m, 1H, C***H***-3), 2.63-2.90 [m, 3H, C***H***-1 and C***H***-4 (*Z* or *E*)], 2.33-2.47 [m, 1H, C***H***-4 (*Z* or *E*)], 1.76-1.91 (m, 2H, C***H***-2).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.0, 143.8, 141.6, 141.5, 141.4, 141.4, 138.5, 138.4, 138.4, 137.4, 137.4, 136.6, 136.4, 131.0, 130.9, 130.9, 130.8, 129.3, 129.3, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 126.0, 125.9, 125.9, 124.5, 124.4, 124.3, 124.3 (**C**-Ar, **C**-5 and **C**-6), 69.9, 69.7, 69.7, 69.4 (**C**-3), 40.0 [**C**-4 (*Z* or *E*)], 39.0, 38.9, 38.6, 38.6 (**C**-2), 36.9, 36.7 [**C**-4 (*Z* or *E*)], 31.9, 31.9, 31.8 (**C**-1).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3604 (OH), 3384 (OH), 3062, 3034, 2936, 2864, 1956, 1886, 1810, 1732, 1605, 1494, 1443, 1276, 1266, 1083, 1036, 908.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{18}H_{20}O_2S$: 300.1184 Found : 300.1184

1-Cyclohexyl-4-(phenylsulfinyl)but-3-en-1-ol **27**



21 **27**

$C_{16}H_{22}O_2S$
M = 278.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for oxidation of sulfides was applied to vinyl sulfide **21** (3.59 g, 13.7 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (1:1) to afford the vinyl sulfoxide **27** (3.09 g, 81%) as a pale yellow pale oil and as a 1:1 mixture of *E* and *Z* isomers and 1:1 mixture of sulfoxide isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.60-7.68 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.46-7.53 (m, 3H, C***H***-Ar), 6.69 [dtd, *J* = 10.3, 7.2, 3.1 Hz, 0.5H, C***H***-3 (*E*)], 6.30-6.42 [m, 1.5H, C***H***-3 (*Z*), C***H***-4 (*E* and *Z*)], 3.47-3.58 (m, 1H, C***H***-1), 2.65-2.88 (m, 1H, C***H***-2), 2.29-2.53 (m, 1H, C***H***-2), 0.95-2.01 (m, 12 H, C***H***-Chx and O***H***).

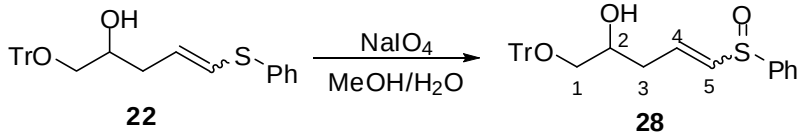
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.0, 144.2, 144.0 (**C**-Ar), 139.7, 139.6 (**C**-3), 138.2, 138.0, 137.9, 137.8, 137.0, 136.9 (**C**-Ar), 124.6, 124.5, 124.4, 124.3 (**C**-4), 74.9, 74.7, 74.6, 74.5 (**C**-1), 43.7, 43.4, 43.3 (**C**H-Chx), 37.0, 36.9 (**C**-2), 34.0, 33.8, 29.2, 29.1, 29.0, 28.2, 28.0, 27.9, 26.4, 26.3, 26.2, 26.1, 26.0, 25.9, 25.8 (**C**H_2-Chx).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3619 (OH), 3190, 2990, 2888, 2840, 2731, 1899, 1849, 1735, 1667, 1572, 1464, 1452, 1378.

MS (DI, CI, NH_3)
261 $[M]^+$, 279 $[M+H]^+$.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{16}H_{22}O_2S$: 278.1341 Found: 278.1342

5-(Phenylsulfinyl)-1-(trityloxy)pent-4-en-2-ol **28**



22 **28**

$C_{30}H_{28}O_3S$
M = 468.6 g.mol^{-1}

The typical procedure for oxidation of sulfides was applied to vinyl sulfide **22** (1.04 g, 4.8 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (1:1) to afford the vinyl sulfoxide **28** (1.53 g, 68%) as a pale yellow oil and as a 1:1 mixture of *E* and *Z* isomers and 1:1 mixture of sulfoxide isomers..

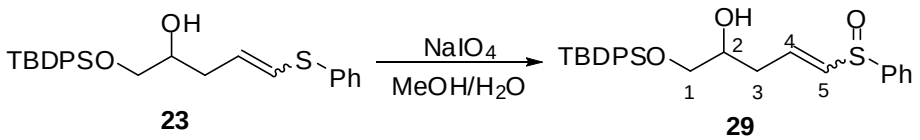
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.23-7.64 (m, 20H, C***H***-Ar), 6.52-6.62 [m, 0.5H, C***H***-4 (*E*)], 6.24-6.29 [m, 1.5H, C***H***-4 (*Z*), C***H***-5 (*Z* and *E*)], 3.85-3.94 (m, 1H, C***H***-2), 3.05-3.25 (m, 2H, C***H***-1), 2.68-2.80 (m, 1H, C***H***-3), 2.33-2.40 (m, 1H, C***H***-3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
143.7, 143.6 (**C**-Ar), 138.4, 138.0 (**C**-4), 137.3, 137.2, 136.6, 136.2, 130.8, 129.4, 129.3, 129.2, 128.6, 128.5, 128.0, 127.9, 127.2 (**C**-Ar), 124.5, 124.4, 124.3 (**C**-5), 86.9 (**C**-Ph_3), 69.7, 69.6 (**C**-2), 67.1, 67.0, 66.8 (**C**-1), 36.1, 36.0, 33.2 (**C**-3).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3682 (OH), 3591 (OH), 3064, 3047, 2927, 2874, 1961, 1893, 1817, 1693, 1602, 1489, 1441, 1276, 1079, 1036

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{30}H_{28}O_3S$: 468.1759 Found: 468.1762

1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-5-(phenylsulfinyl)pent-4-en-2-ol **29**



23 **29**

$C_{27}H_{32}O_3SSi$
M = 464.7 g.mol^{-1}

The typical procedure for oxidation of sulfides was applied to vinyl sulfide **23** (1.48 g, 3.3 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (1:1) to afford the vinyl sulfoxide **29** (1.23 g, 80%) as a pale yellow oil and as a 1:1 mixture of *E* and *Z* isomers and 1:1 mixture of sulfoxide isomers..

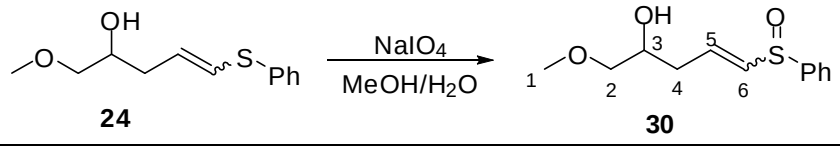
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.57-7.68 (m, 6H, C***H***-Ar), 7.38-7.48 (m, 9H, C***H***-Ar), 6.56-6.66 [m, 0.5H, C***H***-4 (*E*)], 6.25-6.31 [m, 1.5H, C***H***-4 (*Z*) and C***H***-5], 3.81-3.91 (m, 1H, C***H***-2), 3.49-3.74 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-1), 2.58-2.91 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-3), 2.35-2.41 (m, 1H, O***H***), 1.09, 1.08, 1.06, 1.05 [4s, 9H, (C$\boldsymbol{H}_3$)$_3$-C].

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.1, 144.1, 143.9, 143.9, 138.4, 138.1, 138.0, 137.2, 137.1, 136.7, 136.4, 135.5, 135.4, 132.8, 130.9, 130.8, 130.8, 130.6, 129.9, 129.9, 129.3, 129.2, 129.2, 127.8, 127.8, 124.5, 124.4, 124.2, 124.2 (**C**-Ar, **C**-4 and **C**-5), 70.7, 70.6, 70.5 (**C**-2), 67.4, 67.3, 67.2, 67.1 (**C**-1), 35.6, 35.5, 32.8, 32.8 (**C**-3), 26.8, 26.8 [(**C**H_3)$_3$-C], 19.2, 19.2 [(CH_3)$_3$-**C**].

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3578, 3376, 2989, 2916, 1899, 1827, 1734, 1666, 1622, 1586, 1462, 1452, 1378, 1111, 1079, 1036, 958.

MS (DI, CI, NH_3)
447, 465 $[M+H]^+$.

1-Methoxy-5-(phenylsulfinyl)pent-4-en-2-ol — 30



24 **30**

$C_{12}H_{16}O_3S$
M = 240.3 g.mol^{-1}

The typical procedure for oxidation of sulfides was applied to vinyl sulfide **24** (3.61 g, 16.1 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (1:1) to afford the vinyl sulfoxide **30** (2.90 g, 75%) as a pale yellow oil and as a 1:1 mixture of *E* and *Z* isomers and 1:1 mixture of sulfoxide isomers..

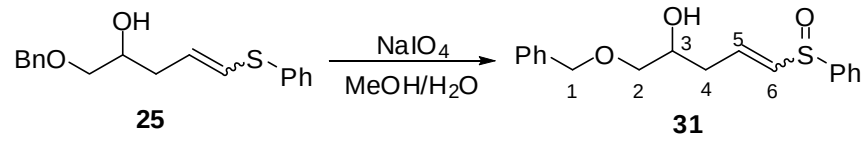
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.61-7.69 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.48-7.53 (m, 3H, C***H***-Ar), 6.61-6.70 [m, 0.5H, C***H***-5 (*E*)], 6.30-6.38 [m, 1.5H, C***H***-5 (*Z*) and C***H***-6], 3.89-3.99 (m, 1H, C***H***-3), 3.25-3.48 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-2), 3.42, 3.41, 3.37, 3.36 (4s, 3H, C$\boldsymbol{H}_3$-1), 2.77-2.83 [m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-4 (*Z*)], 2.40-2.43 [m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-4 (*E*)].

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.2, 144.2, 144.0, 144.0, 138.6, 138.6, 137.9, 137.8, 137.5, 137.4, 136.2, 136.0, 130.9, 130.9, 130.8, 130.7, 129.3, 129.3, 129.2, 124.5, 124.5, 124.3 (**C**-Ar, **C**-5 and **C**-6), 76.1, 76.0, 75.9 (**C**-2), 69.1, 69.0 (**C**-3), 59.2, 59.1, 59.1, 59.1 (**C**-1), 35.9, 35.8 [**C**-4 (*E*)], 33.1, 33.0 [**C**-4 (*Z*)].

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3578, 3408, 2987, 2933, 2897, 2073, 1959, 1887, 1810, 1733, 1623, 1583, 1476, 1444, 1374, 1335, 1244, 1195, 1125, 1084, 1038.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{12}H_{16}O_3S$: 240.0820 Found: 240.0823

1-(Benzyloxy)-5-(phenylsulfinyl)pent-4-en-2-ol 31



25 **31**

$C_{18}H_{20}O_3S$
M = 316.4 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for oxidation of sulfides was applied using vinyl sulfide **25** (2.72 g, 9.05 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (1:1) to afford the vinyl sulfoxide **31** (2.72 g, 95%) as a pale yellow oil and as a 1:1 mixture of *E* and *Z* isomers and 1:1 mixture of sulfoxide isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.57-7.68 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.42-7.51 (m, 3H, C***H***-Ar), 7.28-7.40 (m, 5H, C***H***-Ar), 6.60-6.70 [m, 0.5H, C***H***-5 (*E*)], 6.28-6.38 [m, 1.5H, C***H***-5 (*Z*) and C***H***-6], 4.58 [s, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-1 (*Z* or *E*)], 4.52 [d, *J* = 3.3 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-1 (*Z* or *E*)], 3.91-4.01 (m, 1H, C***H***-3), 3.56 [td, *J* = 9.6, 3.7 Hz, 0.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-2 (*Z* or *E*)], 3.43-3.51 [m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-2 (*Z* or *E*)], 3.37 [td, *J* = 8.9, 6.9 Hz, 0.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-2 (*Z* or *E*)], 2.70-2.91 [m, 1.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-4 (*Z*) and O***H***], 2.48-2.56 (m, 0.5H, O***H***), 2.40-2.44 [m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-4 (*E*)].

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.3, 144.2, 144.1, 138.6, 138.6, 137.9, 137.8, 137.7, 137.5, 137.4, 136.3, 136.0, 130.9, 130.9, 130.8, 130.7, 129.7, 129.4, 129.3, 129.2, 128.5, 128.5, 128.5, 127.9, 127.9, 127.7, 124.5, 124.5, 124.3 (**C**-Ar, **C**-5 and **C**-6), 73.7, 73.6, 73.5, 73.5, 73.5 (**C**-1 and **C**-2), 69.3, 69.2 (**C**-3), 36.0, 35.9, 33.2, 33.1 (**C**-4).

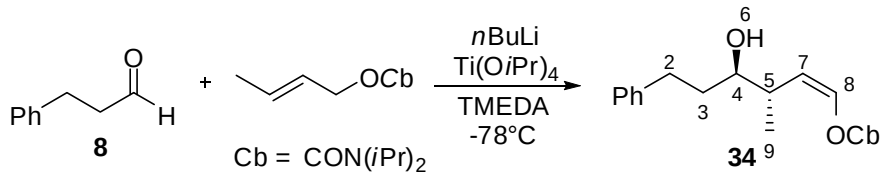
IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3582, 3064, 2988, 2905, 2866, 2663, 2254, 1957, 1886, 1812, 1732, 1622, 1603, 1583, 1496, 1476, 1453, 1444, 1374, 1085, 1041.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{18}H_{20}O_3S$: 316.1133 Found: 316.1139

TYPICAL PROCEDURE FOR HOPPE'S HOMOALDOLISATION

To a -78°C solution of crotyl carbamate (1 equiv) in ether (16 mL) was added freshly distilled TMEDA (1.1 equiv) dropwise over a period of 10 min, then 1,55 M *n*BuLi in hexane (1.1 equiv) was added. After 30 min freshly distilled Ti(*i*OPr)$_4$ (4 equiv) was added dropwise, the resulting mixture became clear red-orange and was stirred 40 min. Then a solution of aldehyde (1.1 equiv) in ether was added dropwise and the resulting mixture was stirred at -78°C for 90 min and quenched with 4N aqueous HCl aqueous solution until the white solid was totally dissolved. The aqueous phase was extracted 3 times with Et_2O and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was filtered through a pad of silica gel using generous amounts of Et_2O. Concentration of the filtrate provided crude hydroxylvinylcarbamate. An aliquot was purified for characterization. The crude product was carried on to the next step without purification.

(3*S,4*R**,*Z*)-4-Hydroxy-3-methyl-6-phenylhex-1-enyl Diisopropylcarbamate** **34**



$C_{20}H_{31}NO_3$
M = 333.5 g.mol^{-1}

The typical procedure for Hoppe's homoallylation was applied to crotyl carbamate (2.00 g, 10.0 mmol) and hydrocinnaldehyde **8** (0.730 mL, 5.5 mmol). The crude residue was filtered through a pad of silica gel using generous amounts of Et_2O. Concentration of the filtrate provided the crude hydroxylvinylcarbamate **34**. An aliquot was purified for characterization, and the crude was carried on to the next step without purification.

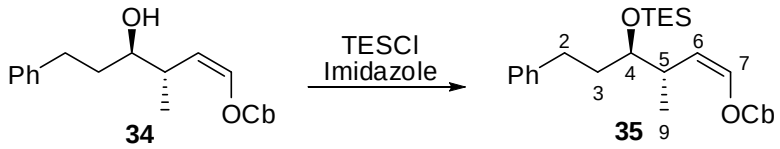
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.18-7.30 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, C***H***-8), 4,67 (dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H, C***H***-7), 4.07-4.09 (brs, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.78-3.81 (bs, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.46 (m, 1H, C***H***-4), 2.75-2.83 (m, 2H, C***H$_2$***-2), 2.78-2.72 (m, 1H, C***H***-5), 1.72-1.84 (m, 2H, C***H$_2$***-3), 1.68-1.70 (m, 1H, O***H***-6), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H, C***H$_3$***-iPr), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C***H$_3$***-9).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
152.8 (**C**=O), 142.3 (**C**-Ar), 136.4 (**C**-8), 128.4, 128.3, 125.7 (**C**-Ar), 112.1 (**C**-7), 74.5 (**C**-4), 46.8, 45.8 (**C**H-*i*Pr), 36.4 (**C**-5), 36.3 (**C**-3), 21.5, 20.4 (**C**H_3-*i*Pr), 17.3 (**C**-9).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3605 (OH), 3069, 2977, 2934, 2197, 2037, 1950, 1874, 1670 (C=O), 1422, 1374.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{20}H_{31}NO_3$: 333.2304 Found: 333.2306

(3*S,4*R**,*Z*)-3-Methyl-6-phenyl-4-(triethylsilyloxy)hex-1-enyl Diisopropylcarbamate** **35**



$C_{26}H_{45}NO_3Si$
M = 447.7 g. mol^{-1}

The crude hydroxylvinylcarbamate **34** obtained before was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL), cooled to 0°C, then imidazole (2.04 g, 30.1 mmol)) was added and the mixture stirred until complete dissolution of imidazole. TESCl (2.40 mL, 15.1 mmol)) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at 0°C for 2 h. The reaction mixture was quenched with MeOH, partitioned between 20 mL of CH_2Cl_2 and 50 mL of water. The aqueous layer was extracted 3 times with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2/petroleum ether to give the protected hydroxylvinylcarbamate **35** (3.82 g, 85% over two steps) as a colorless oil.

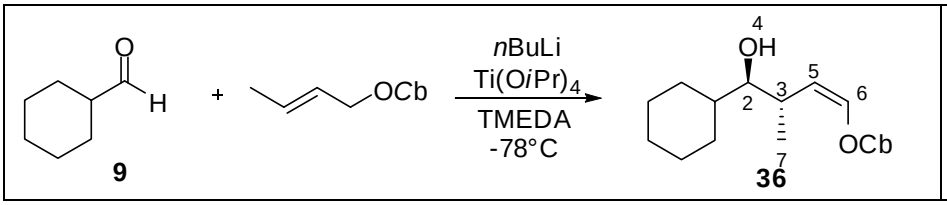
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.25-7.29 (m, 2H, ***H***-Ar), 7.15-7.18 (m, 3H, ***H***-Ar), 7.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, C***H***-7), 4.75 (dd, *J* = 9.9, 6.6 Hz, 1H, C***H***-6), 3.85-4.07 (brm, 2H, C***H***-*i*Pr), 3.63-3.67 (m, 1H, C***H***-4), 2.84-2.92 (m, 1H, C***H***-5), 2.53-2.70 (m, 2H, C***H$_2$***-2), 1.69-1.79 (m, 2H, C***H$_2$***-3), 1.23-1.27 (m, 12H, C***H$_3$***-*i*Pr), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C***H$_3$***-8), 0.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, C***H$_3$***-TES), 0.61 (q, *J* = 7.97 Hz, 6H, C***H$_2$***-TES)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
152.8 (**C**=O), 142.5 (**C**-Ar), 135.0 (**C**-7), 128.3, 128.2, 125.6 (**C**-Ar), 112.4 (**C**-6), 75.1 (**C**-4), 46.5, 45.9 (**C**H-*i*Pr), 36.7 (**C**-2), 35.2 (**C**-5), 32.3 (**C**-3), 21.4, 20.4 (**C**H_3-*i*Pr), 17.0 (**C**-9), 7.0 (**C**H_2-TES), 5.2 (**C**H_3-TES) .

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
2963, 2878, 2195, 2106, 2032, 1950, 1872, 1699 (C=O), 1602, 1523, 1432, 1373, 1306, 1139, 1062.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{26}H_{45}NO_3Si$: 447.3169 Found: 447.3163

(3*S**,4*R**,*Z*)-4-Cyclohexyl-4-hydroxy-3-methylbut-1-enyl Diisopropylcarbamate — 36



$C_{18}H_{33}NO_3$
M = 311.5 g. mol^{-1}

The typical procedure for Hoppe's homoallylation was applied to crotyl carbamate (2.00 g, 10.0 mmol) and cyclohexanecarbaldehyde **9** (1.4 mL, 11.0 mmol). The crude residue was filtered through a pad of silica gel using generous amounts of Et_2O. Concentration of the filtrate provided the crude hydroxylvinylcarbamate **36**. An aliquot was purified for characterization, and the crude product was carried on to the next step without purification.

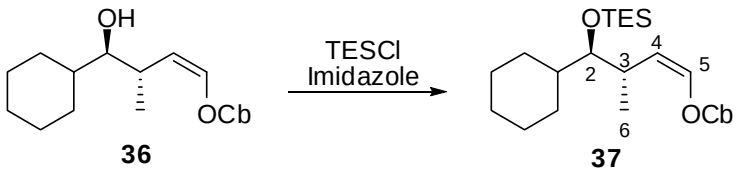
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.08 (d, *J* = 6.4Hz, 1H, C***H***-6), 4.73 (dd, *J* = 10.0, 6.8 Hz, 1H, C***H***-5), 4.08-4.11 (brs, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.80-3.84 (brs, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.12-3.15 (m, 1H, C***H***-2), 2.88-2.94 (m, 1H, C***H***-3), 1.62-1.85 (6H, ***H***-Chx), 1.08-1.41 (m, 18H, C***H*****$_3$**-*i*Pr, C***H*****$_2$**-Chx and O***H***), 1.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, C***H*****$_3$**-7).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
157.8 (**C**=O), 135.8, (**C**-6), 112.4 (**C**-5), 79.3 (**C**-2), 46.7, 45.7 (**C**H-*i*Pr), 32.9 (**C**-3), 40.5, 29.9, 27.1, 26.4, 26.3, 26.1 (C-Chx), 21.4, 20.3 (**C**H_3-*i*Pr), 17.9 (**C**-7).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3618 (OH), 2991, 2972, 2930, 2854, 1699 (C=O), 1458, 1374, 1308, 1265, 1214, 1137.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{18}H_{33}NO_3$: 311.2460 Found: 311.2467

(3*S,4*R**,*Z*)-4-Cyclohexyl-3-methyl-4-(triethylsilyloxy)but-1-enyl Diisopropylcarbamate** **37**



$C_{24}H_{47}NO_3Si$
M = 425.7 g. mol^{-1}

The crude hydroxylvinylcarbamate **36** obtained before was dissolved in CH_2Cl_2 (92 mL), cooled to 0°C, then imidazole (1.85 g, 27.4 mmol)) was added and the mixture stirred until complete dissolution of imidazole. TESCl (2.20 mL, 13.7 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at 0°C for 2 h. The reaction mixture was quenched with MeOH, partitioned between 20 mL of CH_2Cl_2 and 50 mL of water. The aqueous layer was extracted 3 times with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to give protected hydroxylvinylcarbamate **37** (3.90 g, 91% over two steps) as a colorless oil.

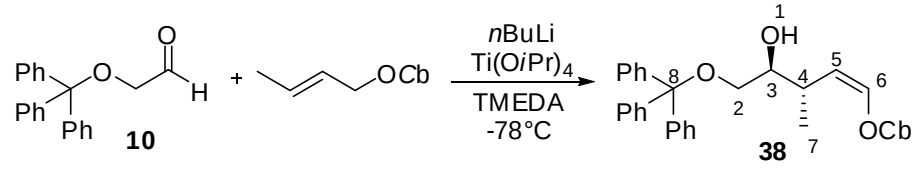
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
6.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, C***H***-5), 4.87 (dd, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 1H, C***H***-4), 4.02-4.15 (brm, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.76-3.91 (brm, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.30 (dd, *J* = 6.3, 3.2 Hz, 1H, C***H***-2), 2.84-2.93 (m, 1H, C***H***-3), 1.64-1.81 (m, 5H, C***H***-Chx), 1.07-1.39 (m, 18H, C***H***-Chx and C***H*****$_3$**-*i*Pr), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C***H*****$_3$**-6), 0.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, C***H*****$_3$**-TES), 0.62 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, C***H*****$_2$**-TES).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
152.8 (**C**=O), 134.2 (**C**-5), 113.1 (**C**-4), 80.9 (**C**-2), 46.6, 45.6 (**C**H-*i*Pr), 42.8 (**C**H-Chx), 33.2 (**C**-3), 29.7, 29.1, 26.6, 26.5, 26.4 (**C**H_2-Chx), 21.4, 20.4 (**C**H_3-*i*Pr), 19.4 (**C**-6), 7.1 (**C**H_3-TES), 5.5 (**C**H_2-TES).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
2965, 2931, 2878, 1697 (C=O), 1443, 1422, 1373, 1306, 1280, 1258, 1215, 1137, 1061.

HRMS (DI, EI)
$[M\text{-}CH_3CH_2]^+$
Calcd. for $C_{22}H_{42}NO_3Si$: 396.2934 Found: 396.2938

(3*S,4*S**,*Z*)-4-Hydroxy-3-methyl-5-(trityloxy)pent-1-enyl Diisopropylcarbamate** **38**



$C_{32}H_{39}NO_4$
M = 501.6 g.mol^{-1}

The typical procedure for Hoppe's homoallylation was applied to crotyl carbamate (1.21 g, 6.0 mmol) and a solution of trityloxyacetaldehyde **10** (2.00 g, 6.7 mmol) in ether (5 mL). The crude residue was filtered through a pad of silica gel using generous amounts of AcOEt. Concentration of the filtrate provided the crude hydroxylvinylcarbamate **38**. An aliquot was purified for characterization, and the crude product was carried on to the next step without purification.

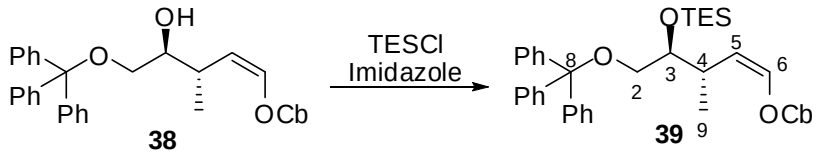
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.23-7.45 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.23-7.31 (m, 10H, C***H***-Ar), 7.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, C***H***-6)), 4.64 (dd, *J* = 9.7, 6.5 Hz, 1H, C***H***-5), 4.19-3.99 (brs, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.83-3.66 (brs, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.64-3.55 (m, 1H, C***H***-3), 3.27 (dd, *J* = 9.7, 3.2 Hz, 1H, C***H*$_2$**-2), 3.09 (dd, *J* = 9.7, 7.1 Hz, 1H, C***H*$_2$**-2), 2.81-2.90 (m, 1H, C***H***-4), 2.33-2.17 (s, 1H, O***H***), 1.07-1.26 (m, 12H, C***H*$_3$**-*i*Pr), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C***H*$_3$**-7).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
152.8 (**C**=O), 143.9 (**C**-Ar), 135.6 (**C**-6), 128.7, 127,8, 127.0 (**C**-Ar), 112.0 (**C**-5), 86.7 (**C**-8), 74.3 (**C**-3), 65.8 (**C**-2), 46.8, 45.6 (**C**H-*i*Pr), 33.2 (**C**-4), 21.5, 20.4 (**C**H$_3$-*i*Pr), 17.2 (**C**-7).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3588 (OH), 3068, 2967, 2931, 2877, 1962, 1900, 1818, 1699 (C=O), 1434, 1422, 1373, 1308.

HRMS (DI, EI)
$[M-H]^+$
Calcd. for $C_{32}H_{38}NO_4$: 500.2801 Found: 500.2794

(3*S,4*S**,*Z*)-3-Methyl-4-(triethylsilyloxy)-5-(trityloxy)pent-1-enyl Diisopropylcarbamate** **39**



$C_{38}H_{53}NO_4Si$
M = 615.9 g. mol^{-1}

The crude hydroxylvinylcarbamate **38** obtained before was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL), cooled to 0°C, then imidazole (1.34 g, 18.1 mmol)) was added and the mixture stirred until complete dissolution of imidazole. TESCl (1.6 mL, 10.0 mmol)) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at 0°C for 2 h. The reaction mixture was quenched with MeOH, partitioned between 20 mL of CH_2Cl_2 and 50 mL of water. The aqueous layer was extracted 3 times with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2/petroleum ether (6:4) to give protected hydroxylvinylcarbamate **39** (3.89 g, 95% over two steps) as a colourless oil.

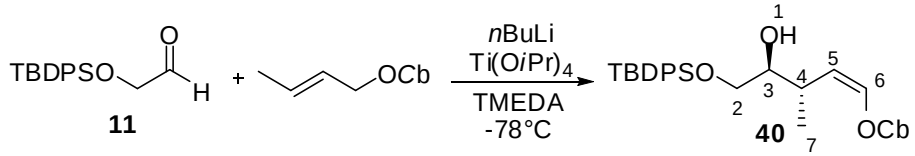
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.42-7.44 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.20-7.28 (m, 10H, C***H***-Ar), 7.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, C***H***-6), 4.80 (dd, *J* = 9.7, 6.6 Hz, 1H, C***H***-5), 3.98-4.12 (brm, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.75-3.87 (brm, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.71-3.74 (m, 1H, C***H***-3), 3.13-3.22 (m, 1H, C***H***-4), 3.08 (dd, *J* = 9.0, 7.3 Hz, 1H, C***H*****$_2$**-2), 2.90 (dd, *J* = 9.0, 4.8 Hz, 1H, C***H*****$_2$**-2), 1.16-1.26 (m, 12H, C***H*****$_3$**-*i*Pr), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C***H*****$_3$**-7), 0.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, C***H*****$_3$**-TES), 0.47 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, C***H*****$_2$**-TES).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
152.9 (**C**=O), 144.1 (**C**-Ar), 135.1 (**C**-6), 128.7, 127.6, 126.8 (**C**-Ar), 111.4 (**C**-5), 86.5 (**C**-8), 74.7 (**C**-3), 65.9 (**C**-2), 45.7, 46.6 (**C**H-*i*Pr), 33.6 (**C**-4), 20.4, 21.5 ((**C**H$_3$-*i*Pr), 18.1 (**C**-7), 6.9 (**C**H$_3$-TES), 4.9 (**C**H$_2$-TES).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
2965, 2936, 2878, 2253, 2193, 2033, 1961, 1898, 1817, 1698 (C=O), 1442, 1373, 1306, 1153.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{38}H_{53}NO_4Si$: 615.3744 Found: 615.3754

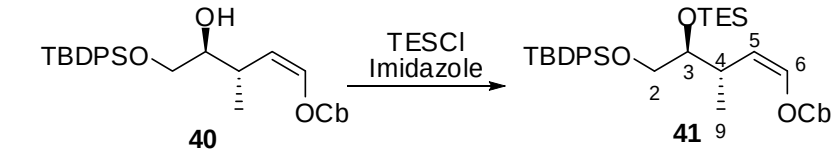
(3*S,4*S**,*Z*)-5-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-4-hydroxy-3-methylpent-1-enyl Diisopropylcarbamate** **40**



$C_{29}H_{43}NO_4Si$
M = 497.7 g.mol^{-1}

The typical procedure for Hoppe's homoallylation was applied to crotyl carbamate (1.00 g, 5.0 mmol) and a solution of tert-butyldiphenylsilyloxyacetaldehyde **11** (1.65 g, 5.5 mmol) in ether (5 mL). The crude residue was filtered through a pad of silica gel using generous amounts of AcOEt. Concentration of the filtrate provided crude hydroxylvinylcarbamate **40**. The crude product was carried on to the next step without purification.

(3*S,4*S**,*Z*)-5-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-4-(triethylsilyloxy)pent-1-enyl Diisopropylcarbamate** **41**



$C_{35}H_{57}NO_4Si_2$
M = 612.0 g. mol^{-1}

The crude hydroxylvinylcarbamate **40** obtained before was dissolved in CH_2Cl_2 (30 mL), cooled at 0°C, then imidazole (1.03 g) was added and the mixture stirred until complete dissolution of imidazole. TESCl (1.6 mL, 10.0 mmol)) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at 0°C for 2 h. The reaction mixture was quenched with MeOH, partitioned between 20 mL of CH_2Cl_2 and 50 mL of water. The aqueous layer was extracted 3 times with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2/petroleum ether (6:4) to give protected hydroxylvinylcarbamate **41** (2.41 g, 83% over two steps) as a colourless oil.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.63-7.68 (m, 4H, C***H***-Ar), 7.35-7.42 (m, 6H, C***H***-Ar), 7.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H C***H***-6), 4.86 (dd, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H, C***H***-5), 3.98-4.10 (brm, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.76-3.88 (brm, 1H, C***H***-*i*Pr),

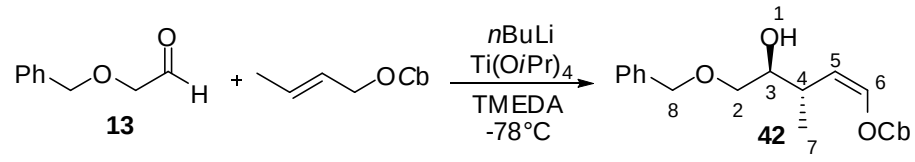
3.63-3.69 (m, 1H, C***H***-3), 3.46-3.55 (m, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$-2), 3.03-3.12 (m, 1H, C***H***-4), 1.21 (brs, 12H, C$\boldsymbol{H_3}$-*i*Pr), 1.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-9), 1.03 [s, 9H, (C$\boldsymbol{H_3}$)$_3$C], 0.88 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, C$\boldsymbol{H_3}$-TES), 0.50 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, C$\boldsymbol{H_2}$-TES).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
152.9 (**C**=O), 135.5, 135.1 (**C**-Ar), 133.6 (**C**-6), 133.4, 129.5, 129.5, 127.6, 127.5 (**C**-Ar), 111.5 (**C**-5), 76.0 (**C**-3), 66.4 (**C**-2), 53.4 (**C**H-*i*Pr), 33.0 (**C**-4), 26.8 [(**C**H$_3$)$_3$C], 21.5, 20.4 (**C**H$_3$-*i*Pr), 19.1 [(CH$_3$)$_3$**C**] 17.9 (**C**-9), 6.8 (**C**H$_3$-TES), 5.0 (**C**H$_2$-TES).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3057, 2963, 2935, 2878, 1965, 1898, 1828, 1698, 1463, 1430, 1371, 1307, 1266, 1215, 1110, 1065, 1009, 894.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{35}H_{57}NO_4Si_2$: 611.3826 Found: 611.3812

(3*S,4*S**,*Z*)-5-(Benzyloxy)-4-hydroxy-3-methylpent-1-enyl Diisopropylcarbamate** **42**



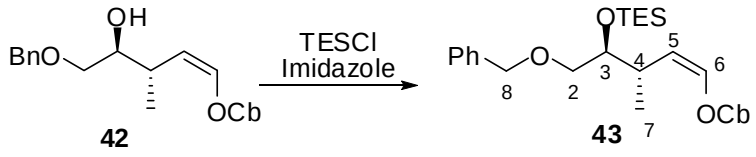
$C_{20}H_{31}NO_4$
M = 349.5 g.mol^{-1}

The typical procedure for Hoppe's homoallylation was applied to crotyl carbamate (3.00 g, 10.1 mmol) and a solution of benzyloxyacetaldehyde **13** (1.67 g, 11.1 mmol) in ether (5 mL). The crude residue was filtered through a pad of silica gel using generous amounts of AcOEt. Concentration of the filtrate provided crude hydroxylvinylcarbamate **42.** An aliquot was purified for characterization, and the crude product was carried on to the next step without purification.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.30-7.35 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, C***H***-6), 4.75 (dd, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 1H, C***H***-5), 4.55 (s, 2H, C$\boldsymbol{H_2}$-8), 4.09 (brs, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.46 (brs, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.72-3.75 (m, 1H, C***H***-3), 3.53 (dd, *J* = 9.6, 3.0 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$-2 (a or b)), 3.43 (dd, *J* = 9.6, 8.0 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H_2}$-2 (a or b)), 2.83-2.88 (m, 1H, C***H***-4), 2.83 (brs, 1H, O***H***), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, C$\boldsymbol{H_3}$-*i*Pr), 1.08 (d, *J* = 6.99 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-7).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
152.8 (**C**=O), 138.0, 135.7 (**C**H-6), 129.6, 128.4, 127.7, 127.6 (**C**-Ar), 111.7 (**C**-5), 73.7 (**C**-3), 73.3 (**C**-2), 72.8 (**C**-8), 46.8, 45.7 (**C**H-*i*Pr), 32.9 (**C**-4), 21.5, 20.3 (**C**H_3-*i*Pr), 17.3 (**C**-7).

(3*S,4*S**,*Z*)-5-(Benzyloxy)-3-methyl-4-(triethylsilyloxy)pent-1-enyl Diisopropylcarbamate** **43**



$C_{26}H_{45}NO_4Si$
M = 463.7 g.mol^{-1}

The crude hydroxylvinylcarbamate **42** obtained before was dissolved in CH_2Cl_2 (30 mL), cooled at 0°C, then imidazole (1.03 g) was added and the mixture stirred until complete dissolution of imidazole. TESCl (1.6 mL, 10.0 mmol)) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at 0°C for 2 hours. The reaction mixture was quenched with MeOH, partitioned between 20 mL of CH_2Cl_2 and 50 mL of water. The aqueous layer was extracted 3 times with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2/petroleum ether (6:4) to give protected hydroxylvinylcarbamate **43** (3.75 g, 80% over two steps) as a colorless oil.

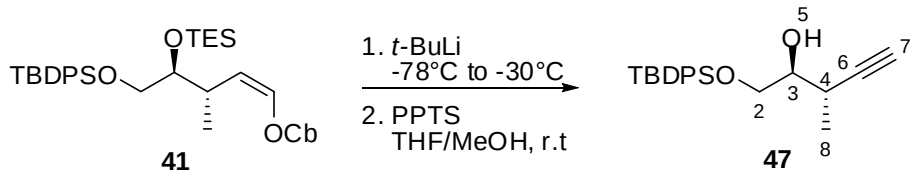
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.24-7.30 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, C***H***-6), 4.82 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 1H, C***H***-5), 4.47 (s, 2H, CH_2-8), 3.97-3.99 (brm, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.72-3.88 (brm, 1H, C***H***-*i*Pr), 3.77-3.81 (m, 1H, C***H***-3), 3.32-3.40 (m, 2H, CH_2-2), 2.88-2.99 (m, 1H, C***H***-4), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH_3-*i*Pr), 1.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3-7), 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, CH_3-TES), 0.59 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, CH_2-TES).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
153.0 (**C**=O), 138.5 (**C**-Ar), 135.0 (**C**-6), 128.2, 127.5, 127.5, 127.4 (**C**-Ar), 111.6 (**C**-5), 74.5 (**C**-3), 73.8 (**C**-2), 73.3 (**C**-8), 46.6, 45.8 (**C**H-*i*Pr), 33.7 (**C**-4), 21.4, 20.4 (**C**H_3-*i*Pr), 17.8 (**C**-7), 6.9 (**C**H_3-TES), 5.1 (**C**H_2-TES).

TYPICAL PROCEDURE FOR FRITSCH-BUTTENBERG-WIECHELL REARRANGEMENT AND O-TES ETHER CLEAVAGE

A solution of 1.5 M *t*-BuLi in pentane (3 equiv) was slowly added at -78°C to a solution of vinyl carbamate (1 equiv) in dry diethyl ether (16 mL/mmol of carbamate). After 30 min at -78°C another equivalent of *t*-BuLi was added (1 equiv) and the temperature was allowed to reach -30°C. After stirring for 20 min the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted three times with diethyl ether, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude protected alcohol was dissolved in MeOH/THF (4:1) and a catalytic amount of pyridinium p-toluenesulfonate was added and after stirring over night the reaction mixture was quenched with solid $NaHCO_3$. Water was added and the product was extracted with AcOEt, washed with brine and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography using CH_2Cl_2 giving the homopropargylic alcohol.

(2*S,3*S**)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methylpent-4-yn-2-ol** **47**



$C_{22}H_{28}O_2Si$
M = 352.5 g.mol^{-1}

The typical procedure for Fritsch-Buttenberg-Wiechell rearrangement and *O*-TES ether cleavage was used with vinyl carbamate **41** (1.02 g, 1.7 mmol). The crude product was purified by flash chromatography using CH_2Cl_2 giving 455 mg (76 %) of homopropargylic alcohol **47**.

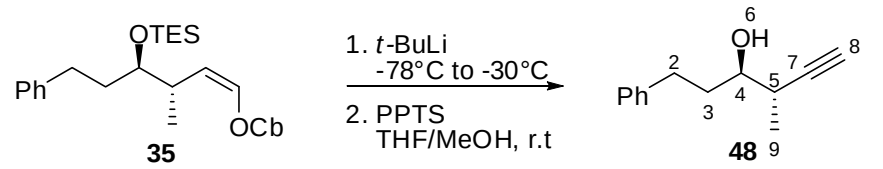
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.65-7.69 (m, 4H, C***H***-Ar), 7.37-7.43 (m, 6H, C***H***-Ar), 3.72 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, C***H***$_2$-2), 3.60-3.64 (m, 1H, C***H***-3), 2.76-2.80 (m, 1H, C***H***-4), 2.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, O***H***), 2.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C***H***-7), 1.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C***H***$_3$-8), 1.07 [s, 9H, (C***H***$_3$)$_3$-C].

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
135.5, 135.5, 134.7, 133.1, 133.0, 129.8, 129.6, 127.7, 127.7, 127.7 (**C**-Ar), 84.8 (**C**-6), 74.0 (**C**-3), 70.6 (**C**-7), 65.6 (**C**-2), 29.0 (**C**-4), 26.8 [(**C**H$_3$)$_3$-C], 19.2 [(CH$_3$)$_3$-**C**], 17.2 (**C**-8).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3646, 3564, 3301, 2934, 2253, 2111, 1965, 1898, 1828, 1776, 1731, 1465, 1425, 1389, 1338, 1253, 1111, 1050, 987, 909.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{22}H_{28}O_2Si$: 352.1859 Found: 352.1868

(3*R**,4*S**)-4-Methyl-1-phenylhex-5-yn-3-ol **48**



$C_{13}H_{16}O$
M = 188.3 g.mol^{-1}

Typical procedure for Fritsch-Buttenberg-Wiechell rearrangement and O-TES ether cleavage was used with vinyl carbamate **35** (3.5 g, 7.82 mmol). The crude product was purified by flash chromatography using CH_2Cl_2 giving (1.40 g, 95%) of homopropargylic alcohol **48**.

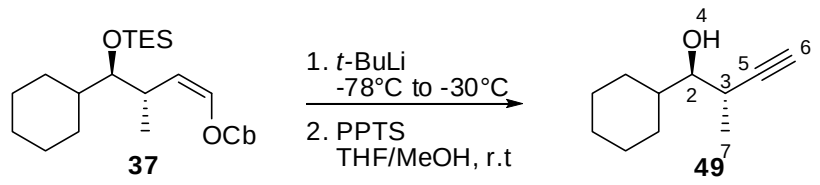
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.19-7.31 (m, 5H, C***H***-Ar), 3.43-3.49 (m, 1H, C***H***-4), 2.80-2.88 (m, 1H, C***H$_2$***-2 a or b), 2.67-2.74 (m, 1H, C***H$_2$***-2 a or b), 2.52-2.60 (m, 1H, C***H***-5), 2.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C***H***-8), 1.80-1.90 (m, 2H, C***H$_2$***-3), 1.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C***H$_3$***-9).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
141.8 (**C**-Ar), 128.4, 128.3, 125.8 (**C**-Ar), 85.0 (**C**-7), 73.4 (**C**-4), 71.2 (**C**-8), 36.8 (**C**-3), 33.1 (**C**-5), 32.0 (**C**-2), 17.4 (**C**-9).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3667, 3569 (OH), 3301 (≡C-H), 3057, 2954, 2878, 2359, 2110, 1951, 1878, 1810, 1603, 1277, 1252.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{13}H_{16}O$: 188.1201 Found: 188.1200

(1*R**,2*S**)-1-Cyclohexyl-2-methylbut-3-yn-1-ol **49**



$C_{11}H_{18}O$
M = 166.3 g.mol^{-1}

The typical procedure for Fritsch-Buttenberg-Wiechell rearrangement and *O*-TES ether cleavage was used with vinyl carbamate **37** (3.60 g, 8.46 mmol). The crude product was purified by flash chromatography using CH_2Cl_2 giving 1.31 g (93%) of homopropargylic alcohol **49**.

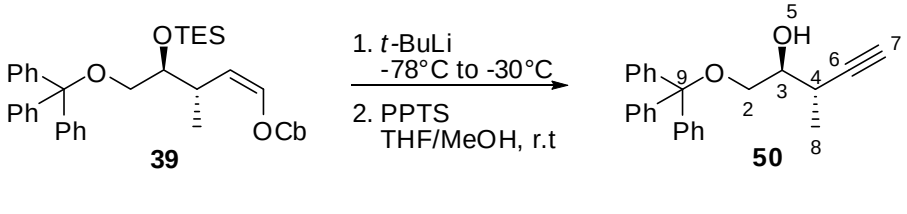
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
3.09 (td, *J* = 7.6, 3.9 Hz, 1H, C***H***-2), 2.70-2.77 (m, 1H, C***H***-3), 2.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C***H***-6), 1.94-2.00 (m, 1H, C***H***-Chx), 1.63-1.80 (m, 4H, C***H***-Chx), 1.60-1.62 (m, 1H, O***H***), 1.44-1.54 (m, 1H, C***H***-Chx), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C***H$_3$***-7), 0.98-1.32 (m, 5H, C***H***-Chx).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
85.1 (**C**-5), 78.6 (**C**-2), 70.9 (**C**-6), 41.7 (**C**-3), 29.7, 29.6, 28.3, 26.4, 26.2, 25.9 (**C**-Chx), 18.2 (**C**-7).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3618, 3568 (OH), 3301 (≡C-H), 3066, 3045, 2979, 2930, 2854, 2111, 1446, 1388, 1345, 1293.

MS (DI, CI, NH_3)
149 (M^+), 167 ($M+H^+$), 184 ($M+NH_4^+$).

(2*S**,3*S**)-3-Methyl-1-(trityloxy)pent-4-yn-2-ol **50**



$C_{25}H_{24}O_2$
M = 356.5 g.mol^{-1}

The typical procedure for Fritsch-Buttenberg-Wiechell rearrangement and *O*-TES ether cleavage was used with vinyl carbamate **39** (1.4 g, 2.27 mmol). The crude product was purified by flash chromatography using CH_2Cl_2 giving 560 mg (69 %) of homopropargylic alcohol **50**.

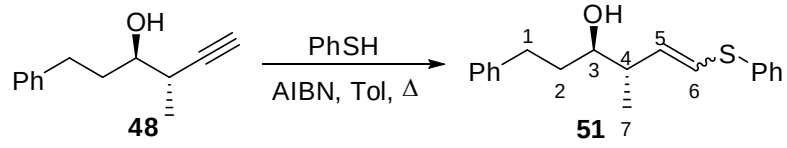
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.48-7.41 (m, 6H, C***H***-Ar), 7.23-7.31 (m, 9H, C***H***-Ar), 3.64-3.57 (m, 1H, C***H***-3), 3.28 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H, C***H₂***-2 a or b), 3.21 (dd, *J* = 9.5, 6.2 Hz, 1H, C***H₂***-2 a or b), 2.78-2.85 (m, 1H, C***H***-4), 2.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, O***H***), 2.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C***H***-7), 1.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C***H₃***-8).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
143.8 (**C**-Ar), 128.6, 127.8, 127.1 (**C**H-Ar), 86.8 (**C**-9), 84.7 (**C**-6), 73.2 (**C**-3), 70.8 (**C**-7), 65.3 (**C**-2), 29.6 (**C**-4), 17.2 (**C**-8).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3684, 3595 (OH), 3301 (≡C-H), 3056, 3040, 2979, 2935, 2879, 2359, 2112, 1963, 1898, 1820, 1697, 1602, 1443, 1253.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{25}H_{24}O_2$: 356.1776 Found: 356.1778

(3*R**,4*S**)-4-Methyl-1-phenyl-6-(phenylthio)hex-5-en-3-ol **51**



$C_{19}H_{22}OS$
M = 298.4 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for radical addition of thiophenol was applied to homopropargylic alcohol **48** (1.40 g, 7.4 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford vinyl sulfide **51** (1.93 g, 87%) as a yellow oil.
The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

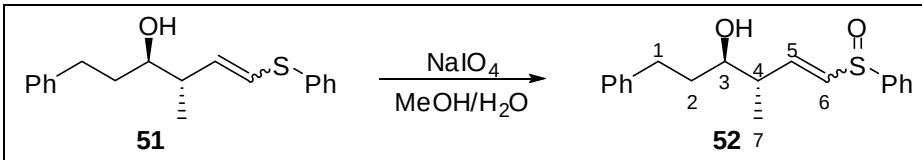
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.16-7.36 (m, 10H, C***H***-Ar), 6.33 [d, *J* = 8.8 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*Z*)], 6.24 [d, *J* = 15.1 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*E*)], 5.87 [dd, *J* = 15.1, 8.6 Hz, 0. 5H, C***H***-5 (*E*)], 5.74 [t, *J* = 9.6 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*Z*)], 3.44-3.56 (m, 1H, C***H***-3), 2.64-2.88 [m, 2.5H, C***H***-1 and C***H***-4 (*Z*)], 2.32-2.44 [m, 0.5H, C***H***-4 (*E*)], 1.68-1.90 (m, 2H, C***H***-2), 1.56 (s, 1H, O***H***), 1.08 [d, *J* = 6.87 Hz, 1.5H, C***H***-7 (*Z* or *E*)], 1.08 [d, *J* = 6.84 Hz, 1.5H, C***H***-7 (*Z* or *E*)].

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
142.1, 142.0 (**C**-Ar), 136.4 [**C**-5 (*E*)], 136.0, 135.7 (**C**-Ar), 134.0 [**C**-5 (*Z*)], 129.1, 129.0, 128.9, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 126.5, 126.4, 125.8, 125.7 (**C**-Ar), 124.8 [**C**-6 (*Z*)], 123.7 [**C**-6 (*E*)], 74.7, 74.2 (**C**-3), 43.9 [**C**-4 (*E*)], 40.0 [**C**-4 (*Z*)], 36.5, 36.2 (**C**-2), 32.2, 32.1 (**C**-1), 16.8, 16.5 (**C**-7).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3607 (OH), 3064, 3030, 2976, 2932, 2870, 1950, 1877, 1807, 1742, 1582, 1477, 1447, 1424, 1277, 1253.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{19}H_{22}OS$: 298.1391 Found: 298.1392

(3*R**,4*S**)-4-Methyl-1-phenyl-6-(phenylsulfinyl)hex-5-en-3-ol 52



$C_{19}H_{22}O_2S$
M = 314.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for oxidation of sulfides was applied to vinyl sulfide **51** (1.45 g, 4.87 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with petroleum ether/AcOEt (1:1) to afford vinyl sulfoxide **52** (1.24 g, 81%) as a pale yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers and 1:1 mixture of sulfoxide isomers.

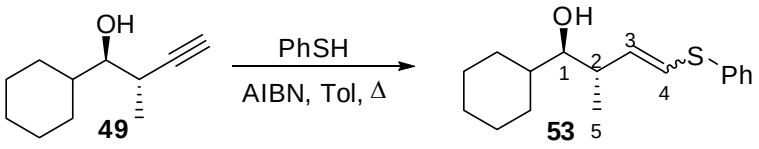
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.44-7.65 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.14-7.32 (m, 5H, C***H***-Ar), 6.63 [dd, *J* = 15.2, 8.0 Hz, 0.5H, C***H***-5 5 (*E*)], 6.14-6.32 [m, 1.5H, C***H***-5 (*Z*) and C***H***-6], 3.50-3.59 (m, 1H, C***H***-3), 3.23-3.29 [m, 0.5H, C***H***-4 (*Z* or *E*)], 2.60-2.92 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-1), 2.41-2.48 [m, 0.5H, C***H***-4 (*Z* or *E*)], 1.70-1.86 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-2), 1.70 (s, 1H, O***H***), 1.18, 1.12, 1.10, 1.09 (4d, *J* = 6.7, 6.12, 6.7, 6.8 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H}_3$-7).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.2, 144.1, 144.0, 144.0, 141.8, 141.6, 141.6, 141.5, 141.2, 136.9, 136.7, 136.1, 135.9, 131.0, 130.9, 130.9, 130.7, 129.4, 129.3, 129.3, 129.2, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.4, 128.3, 126.0, 125.9, 125.8, 124.5, 124.4, 124.4, 124.3 (**C**-Ar, **C**-5 and **C**-6), 74.0, 73.9 (**C**-3), 42.7, 42.7, 40.2, 39.8 (**C**-4), 36.8, 36.5, 36.3 (**C**-2), 32.1, 32.0, 31.9 (**C**-1), 17.5, 17.3, 15.9, 15.8 (**C**-7)

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3682, 3610, 3395, 3064, 2981, 2932, 2872, 2661, 2544, 2434, 2327, 1956, 1885, 1810, 1758, 1605, 1494, 1446, 1383, 1295, 1266, 1083, 1036, 986

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{19}H_{22}O_2S$: 314.1341 Found: 314.1344

(1*R**,2*S**)-1-Cyclohexyl-2-methyl-4-(phenylthio)but-3-en-1-ol 53



$C_{17}H_{24}OS$
M = 276.4 $g.mol^{-1}$

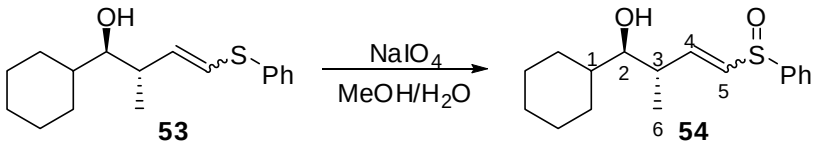
The typical procedure for radical addition of thiophenol was applied to homopropargylic alcohol **49** (1.31 g, 7.9 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford vinyl sulfide **53** (1.42 g, 65%) as a yellow oil.
The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.18-7.35 (m, 5H, C***H***-Ar), 6.28 [d, *J* = 9.3 Hz, 0.5H, C***H***-4 (*Z*)], 6.22 [d, *J* = 15.1 Hz, 0.5H, C***H***-4 (*E*)], 5.95 [dd, *J* = 15.1, 8.6 Hz, 0.5H, C***H***-3 (*E*)], 5.84 [t, *J* = 9.5 Hz, 0.5H, C***H***-3 (*Z*)], 3.22 [t, *J* = 5.7 Hz, 0.5H, C***H***-1 (*Z*)], 3.15 [t, *J* = 5.7 Hz, 0.5H, C***H***-1 (*E*)], 2.89-2.98 [m, 0.5H, C***H***-2 (*Z*)], 2.49-2.58 [m, 0.5H, C***H***-2(*E*)], 1.00-1.91 (m, 12H, C***H***-Chx and O***H***), 1.09 [d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H, C***H***-5 (*E*)], 1.08 [d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H, C***H***-5(*Z*)].

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
137.5 [**C**-3 (*E*)], 136.2, 136.1 (**C**-Ar), 134.9 [**C**-3 (*Z*)], 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 126.3 (**C**-Ar), 123.7 [**C**-4 (*Z*)], 122.9 [**C**-4 (*E*)], 79.7 [**C**-1 (*Z*)], 79.2 [**C**-1 (*E*)], 41.0, 40.7 (**C**H-Chx), 40.2 [**C**-2 (*E*)], 36.7 [**C**-2 (*Z*)], 29.9, 29.8, 27.6, 27.5, 26.5, 26.4, 26.3, 26.1, 26.0, (**C**H_2-Chx), 17.6 [**C**-5 (*Z*)], 17.4 [**C**-5 (*E*)].
IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3620 (OH), 2929, 2854, 1948, 1877, 1721, 1582 (C=C), 1476, 1445, 1276, 1252.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{17}H_{24}OS$: 276.1548 Found: 276.1544

(1*R**,2*S**)-1-Cyclohexyl-2-methyl-4-(phenylsulfinyl)but-3-en-1-ol 54



53 **54**

$C_{17}H_{24}O_2S$
M = 292.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for oxidation of sulfides was applied to vinyl sulfide **53** (1.15 g, 4.17 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with petroleum ether/AcOEt (1:1) to afford vinyl sulfoxide **54** (1.03 g, 85%) as a pale yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers and 1:1 mixture of sulfoxide isomers.

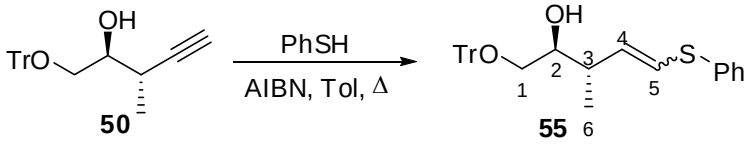
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.61-7.65 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.45-7.54 (m, 3H, C***H***-Ar), 6.45-6.72 [m, 0.75H, C***H***-4 (*E*)], 6.24-6.31 [m, 1.25H, C***H***-4 (*Z*) and C***H***-5], 3.38-3.45 [m, 0.25H C***H***-3 (*Z*)], 3.21-3.23 (m, 1H, C***H***-2), 2.55-2.64 [m, 0.75H, C***H***-3 (*E*)], 0.95-1.96 (m, 12H, C***H***-Chx and O***H***), 1.13, 1.11, 1.10 (3d, *J* = 6.7, 6.5, 6.6 Hz, 3H, C***H***$_3$-6).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.4, 144.2, 144.2, 142.8, 141.6, 136.1, 136.0, 135.6, 130.9, 130.8, 129.3, 129.3, 129.2, 129.2, 124.5, 124.4, 124.3 (**C**-Ar, **C**-4 and **C**-5), 79.1, 79.0, 78.4 (**C**-2), 40.9, 40.8, 40.7 (**C**-3), 39.3, 38.9 (**C**H-Chx), 29.9, 29.5, 29.5, 27.7, 27.6, 27.0, 26.4, 26.3, 26.3, 26.2, 26.1, 26.1, 25.9, 25.9, 25.9 (**C**H_2-Chx), 18.1, 16.9, 16.8 (**C**-6).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3681, 3619, 3394, 3156, 2929, 2854, 2663, 2253, 2071, 1959, 1887, 1810, 1758, 1612, 1444, 1423, 1380, 1301, 1276, 1188, 1084, 1037, 984.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{17}H_{24}O_2S$: 292.1497 Found: 292.1495

(2*S**,3*S**)-3-Methyl-5-(phenylthio)-1-(trityloxy)pent-4-en-2-ol 55



50 **55**

$C_{31}H_{30}O_2S$
M = 466.6 g.mol^{-1}

The typical procedure for radical addition of thiphenol was applied to homopropargylic alcohol **50** (550 mg, 1.5 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford vinyl sulfide **55** (503 g, 70%) as a yellow pale oil.
The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

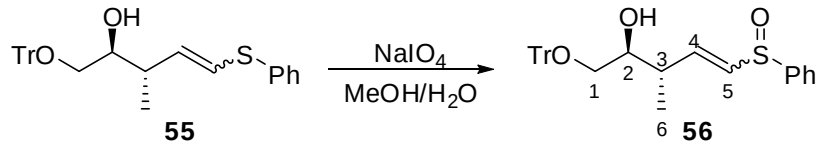
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.16-7.50 (m, 20H, C***H***-Ar), 6.19 [d, *J* = 9.3 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*Z*)], 6.13 [d, *J* = 14.9 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*E*)], 5.86 [dd, *J* = 15.1, 8.2 Hz, 0.5H, C***H***-4 (*Z*)], 5.74 [t, *J* = 9.5 Hz, 0.5H, C***H***-4 (*Z*)], 3.73-3.77 (m, 0.5H, C***H***-2), 3.58-3.63 (m, 0.5H, C***H***-2), 3.22-3.29 (m, 1H, C***H***-1), 3.10-3.14 (m, 1H, C***H***-1), 2.86-2.93 [m, 0.5H, C***H***-3 (*Z*)], 2.42-2.51 [m, 0.5H, C***H***-3 (*E*)], 2.34 (brs, 1H, O***H***), 0.98 [d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H, C***H***-6 (*Z*)], 0.97 [d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H, C***H***-6 (*E*)].

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
146.8, 143.8 (**C**-Ar), 136.8, 134.6 (**C**-4), 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 127.2, 127.1, 127.0, 126.2, 126.1 (**C**-Ar), 123.7, 122.6 (**C**-5), 86.8, 86.7 (**C**-Ph_3), 74.4, 74.0 (**C**-2), 66.0, 65.7 (**C**-1), 40.4, 36.8 (**C**-3), 16.9, 16.4 (**C**-6).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3587 (OH), 3083, 3058, 3033, 2976, 2930, 2876, 1961, 1881, 1819, 1733 (C=C), 1586, 1485, 1443, 1253, 1076, 908.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{31}H_{30}O_2S$: 466.1967 Found: 466.1960

(2*S**,3*S**)-3-Methyl-5-(phenylsulfinyl)-1-(trityloxy)pent-4-en-2-ol **56**



55 **56**

$C_{31}H_{30}O_3S$
M = 482.6 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for oxidation of sulfides was applied to vinyl sulfide **55** (340 mg, 0.73 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with petroleum ether/AcOEt (1:1) to afford vinyl sulfoxide **56** (267 mg, 76%) as a white solid. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers and 1:1 mixture of sulfoxide isomers.

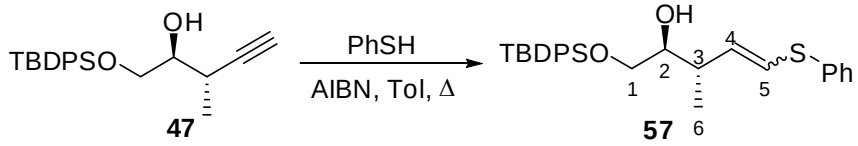
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.21-7.63 (m, 20H, C***H***-Ar), 6.57-6.65 [m, 0.5H, C***H***-4 (*E*)], 6.11-6.22 [m, 1.5H, C***H***-4 (*Z*) and C***H***-5], 3.56-3.65 (m, 1H, C***H***-2), 3.04-3.23 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-1), 2.43-2.58 (m, 1H, C***H***-3), 0.97 [d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H C$\boldsymbol{H}_3$-6 (*Z* or *E*)], 0.94 [d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H C$\boldsymbol{H}_3$-6 (*Z* or *E*)]

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
143.6, 142.5, 141.8, 135.8, 135.5, 130.7, 130.6, 129.3, 129.2, 128.6, 128.5, 127.8, 127.1, 127.0, 124.5, 124.4, 124.3 (**C**-Ar, **C**-4 and **C**-5), 86.9 (**C**-Ph_3), 73.7, 73.6 (**C**-2), 65.6, 65.5 (**C**-1), 39.6, 39.2 (**C**-3), 15.8, 15.5 (**C**-6).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3587, 2987, 2981, 2931, 2877, 1961, 1887, 1816, 1732, 1597, 1491, 1448, 1381, 1223, 1184, 1153, 1083, 1038.

HRMS (DI, EI)
$[M\text{-}OH]^+$
Calcd. for $C_{31}H_{29}O_2S$: 465.1888 Found: 465.1902

(2*S,3*S**)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-5-(phenylthio)pent-4-en-2-ol** **57**



47 **57**

$C_{28}H_{34}O_2SSi$
M = 462.7 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for radical addition of thiophenol was applied to homopropargylic alcohol **47** (1.01 g, 2.9 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford vinyl sulfide **57** (1.06 g, 80%) as a yellow pale oil.
The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.16-.7.71 (m, 15H, C***H***-Ar), 6.23 [d, *J* = 9.2 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*Z*)], 6.15 [d, *J* = 14.8 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*E*)], 5.95 [dd, *J* = 15.3, 7.8 Hz, 0.5H, C***H***-4 (*E*)], 5.80 [t, *J* = 9.0 Hz, 0.5H, C***H***-4 (*Z*)], 3.75-3.79 (m, 3H, C***H***-1 and C***H***-2), 2.82-2.87 [m, 0.5H, C***H***-3 (*Z*)], 2.43-2.58 [m, 1.5H, C***H***-3 (*E*) and O***H***], 1.07 (m, 9H, C***H***-*t*Bu), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H, C***H***-6), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H, C***H***-6).

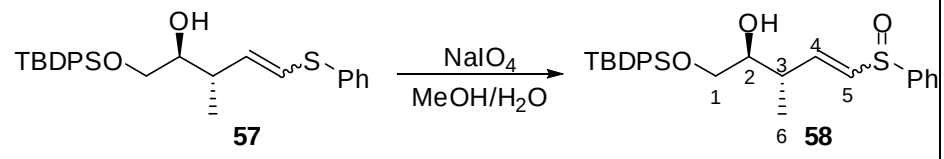
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
137.2 [**C**-4 (*E*)], 136.2, 136.1 (**C**-Ar), 135.6, 135.5 (**C**-Ar), 134.6 [**C**-4 (*Z*)], 133.1, 133.0 (**C**-Ar), 129.8, 129.9, 129.0, 128.9, 128.8, 127.8, 127.7, 126.2 (**C**-Ar), 123.6 [**C**-5 (*Z*)], 122.4 [**C**-5 (*E*)], 75.3 [**C**-2 (*Z*)], 74.9 [**C**-2 (*E*)], 66.1 [**C**-1 (*Z*)], 66.0 [**C**-1 (*E*)], 40.0 [**C**-3 (*E*)], 36.3 [**C**-3 (*Z*)], 26.8 (**C**H_3-*t*Bu), 19.2 (**C**q-*t*Bu), 16.8 [**C**-6 (*Z*)], 16.4 [**C**-6 (*E*)].

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3682 (OH), 3574 (OH), 3062, 2963, 2933, 2861, 2088, 1962, 1893, 1827, 1732 (C=C), 1585, 1472, 1373, 1278, 1252, 1109.

MS (DI, CI, NH_3)
399, 407, 445, 480 $[M+NH_4]^+$

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{28}H_{34}O_2SSi$: 462.2049 Found: 462.2042

(2*S,3*S**)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-5-(phenylsulfinyl)pent-4-en-2-ol** **58**



57 **58**

$C_{28}H_{34}O_2SSi$
M = 478.7 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for oxidation of sulfides was applied to vinyl sulfide **57** (202 mg, 0.44 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with petroleum ether/AcOEt (1:1) to afford the vinyl sulfoxide **58** (170 mg, 81%) as a pale yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers and 1:1 mixture of sulfoxide isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.39-7.60 (m, 15H, C***H***-Ar), 6.64-6.73 [m, 0.5H, C***H***-4 (*E*)], 6.15-6.25 [m, 1.5H, C***H***-4 (*Z*) and C***H***-5], 3.49-3.71 [m, 2.5H, C***H***-2 (*Z* or *E*) and C$\boldsymbol{H}_2$-1], 3.26-3.37 [m, 0.5H, C***H***-2 (*Z* or *E*)], 2.44-2.60 (m, 1H, C***H***-3), 0.99-1.09 [m, 12 H, C$\boldsymbol{H}_3$-6 and (C$\boldsymbol{H}_3$)$_3$-C]

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.1, 144.1, 142.7, 142.0, 136.4, 135.7, 135.5, 135.4, 135.4, 132.8, 132.8, 132.8, 130.8, 130.7, 130.5, 130.0, 129.9, 129.8, 129.2, 129.2, 129.1, 127.8, 124.6, 124.4, 124.3, 124.2 (**C**-

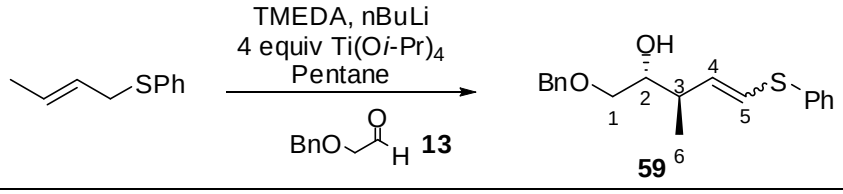
Ar, **C**-4 and **C**-5), 74.7, 74.6 (**C**-2), 65.9, 65.8, 65.8 (**C**-1), 39.2, 38.8, 36.6 (**C**-3), 26.8, 26.8 [C-(**C**H_3)$_3$], 19.2 [**C**-(CH_3)$_3$], 16.9, 15.8, 15.6 (**C**-6).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3574, 2963, 2933, 2861, 1964, 1896, 1827, 1773, 1621, 1587, 1467, 1389, 1187, 1110, 1036, 1001, 969.

MS (DI, CI, NH_3)
411, 496 $[M+NH_4]^+$.

HRMS (DI, EI)
$[M-t\text{Bu}]^+$
Calcd. for $C_{24}H_{25}O_3SSi$: 421.1294 Found: 421.1299

(2*S,3*S**)-1-(Benzyloxy)-3-methyl-5-(phenylthio)pent-4-en-2-ol** **59**



$C_{19}H_{22}O_2S$
M = 314.4 $g.mol^{-1}$

To à -78°C solution of crotyl phenyl sulfide (1.60 g, 10.4 mmol) in pentane (35 mL) was added freshly distilled TMEDA (2.0 mL, 13.0 mmol), then 1.3 M *n*BuLi in hexane (10.0 mL, 13.0 mmol) was added dropwise and the mixture was warmed up to 0°C. After 60 min, the reaction mixture was cooled to -78°C and freshly distilled Ti(*i*-OPr)$_4$ (12.3 mL, 35.0 mmol) was added dropwise. The resulting mixture became clear red-orange and was stirred at 0°C for 90 min. Then the solution was cooled to -78°C and aldehyde **13** was added dropwise (1.30 g, 8.7 mmol). The resulting mixture was stirred at 0°C until consomation of starting material, usually 90 min, then quenched with a 2N aqueous HCl solution and stirred until the white solid was totally dissolved. The aqueous phase was extracted 3 times with Et_2O and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2/petroleum ether (8:2) to afford phenyl vinyl sulfide **59** (2.28 g, 84%) as a pale yellow oil. The product is a mixture 80:20 (*anti*/*syn*), 1:1 (*E*/*Z*) of isomers.
Only the NMR for *anti* isomer is described.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.17-7.36 (m, 10H, C***H***-Ar), 6.27 [d, *J* = 9.3 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*Z*)], 6.20 [d, *J* = 15.1 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*E*)], 5.95 [dd, *J* = 15.1, 8.3 Hz, 0.5H, C***H***-4 (*E*)], 5.82 [t, *J* = 9.4 Hz, 0.5H, C***H***-4 (*Z*)],

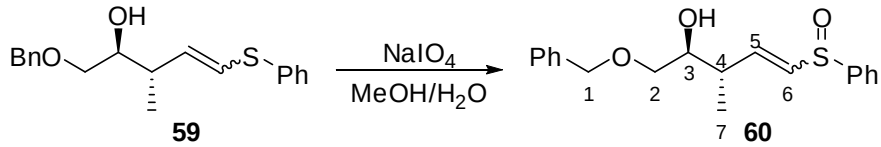
4.54 (s, 2H, C***H***$_2$-Bn), 3.75-3.79 [m, 0.5H, C***H***-2 (*Z*)], 3.67-3.71 [m, 0.5H, C***H***-2 (*E*)], 3.51-3.57 (m, 1H, C***H***-1), 3.41-3.45 (m, 1H, C***H***-1), 2.80-2.88 [m, 0.5H, C***H***-3 (*Z*)], 2.43-2.51 [m, 0.5H, C***H***-3 (*E*)], 2.37 (bs, 1H, O***H***), 1.10 [d, *J* = 6.6 Hz, 1.5H, C***H***-6 (*Z* or *E*)], 1.08 [d, *J* = 6.6 Hz, 1.5H, C***H***-6 (*Z* or *E*)].

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
138.0, 137.9 (**C**-Ar), 136.9 [**C**-4 (*E*)], 136.2, 136.1 (**C**-Ar), 134.3 [**C**-4 (*Z*)], 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 126.3 (**C**-Ar), 123.8 [**C**-5 (*Z*)], 122.8 [**C**-5 (*E*)], 73.9, 73.5 (**C**-2), 73.5, 73.4 (**C**H_2-Bn), 73.0, 72.5 (**C**-1), 40.4 [**C**-3 (*E*)], 36.7 [**C**-3 (*Z*)], 17.0, 16.5 (**C**-6).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3579, 3045, 2977, 2910, 2869, 2085, 1954, 1879, 1729, 1582, 1475, 1449, 1370, 1266, 1095, 908.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{19}H_{22}O_2S$: 314.1341 Found: 314.1337

(2*S**,3*S**)-1-(Benzyloxy)-3-methyl-5-(phenylsulfinyl)pent-4-en-2-ol **60**



59 **60**

$C_{19}H_{22}O_3S$
M = 330.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for oxidation of sulfides was applied to vinyl sulfide **59** (2.25 g, 7.17 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with petroleum ether/AcOEt (1:1) to afford the vinyl sulfoxide **60** (2.01 g, 85%) as a pale yellow oil. The product is a mixture *anti*/*syn* (4:1) and (*Z*/*E*) (1:1) and 1:1 sulfoxide isomers.
Only the NMR for *anti* isomer is described.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.44-7.71 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.27-7.38 (m, 5H, C***H***-Ar), 6.64-6.74 [m, 0.5H, C***H***-5 (*E*)], 6.15-6.32 [m, 1.5H, C***H***-5 (*Z*) and C***H***-6], 4.42-4.63 (m, 2H, C***H***$_2$-1), 3.68-3.80 (m, 1H, C***H***-3), 3.58-3.65 [m, 0.5H, C***H***$_2$-2 (*Z* or *E*)], 3.47-3.52 [m, 0.5H, C***H***$_2$-2 (*Z* or *E*)], 3.30-3.44 (m, 1H, C***H***$_2$-2), 2.13-2.62 (m, 2H, C***H***-4 and O***H***), 1.16, 1.15, 1.11, 1.08 (4d, *J* = 6.9, 6.7, 6.9, 6.7 Hz, 3H, C***H***$_3$-7)

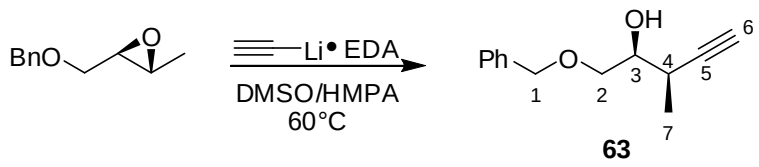
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.0, 143.2, 142.2, 141.7, 141.7, 137.7, 136.8, 136.6, 135.9, 135.7, 130.8, 130.8, 130.6, 129.3, 129.3, 129.3, 129.1, 128.5, 127.7, 127.7, 124.6, 124.5, 124.5, 124.2 (**C**-Ar, **C**-5 and **C**-

6), 73.5, 73.5, 73.5, 73.3 (**C**-3), 73.2, 73.2, 73.1, 72.9 (**C**-2), 72.4, 72.3, 72.2 (**C**-1), 39.5, 39.3, 37.1, 36.4 (**C**-4), 17.7, 17.1, 15.8, 15.8 (**C**-7).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3579, 3409, 3068, 2976, 2908, 2870, 2254, 2069, 1957, 1886, 1812, 1721, 1620, 1583, 1496, 1476, 1454, 1444, 1377, 1362, 1233, 1205, 1085.

HRMS (DI, EI)
$[M\text{-}OH]^+$
Calcd. for $C_{19}H_{21}O_2S$: 313.1262 Found: 313.1264

(3*R**,4*R**)-4-Methyl-1-phenylhex-5-yn-3-ol 63



63

$C_{13}H_{16}O_2$
M = 204.3 $g.mol^{-1}$

2-(Benzyloxymethyl)-3-methyloxirane (1.00 g, 5.61 mmol) was added to a stirred suspension of lithium acetylide-ethylenediamine complex (1.52 g, 16.8 mmol) in DMSO/HMPA (15:7 mL) at room temperature. The mixture was warmed to 60°C and stirred at this temperature for 4 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NaCl solution and 2N aqueous HCl, then filtered over celite, and the filtrate was extracted three times with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with Et_2O/petroleum ether (0:1 to 1:1) to give 1.08 g (94 %) of homopropargylic alcool **63** as an orange oil.

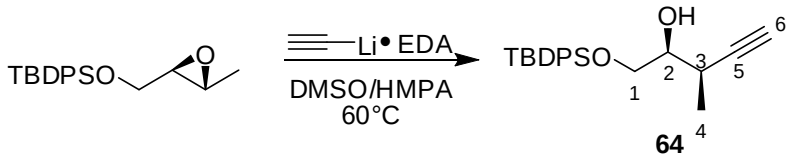
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.27-7.39 (m, 5H, C***H***-Ar), 4.56 (s, 2H, C***H***$_2$-1), 3.73 (dd, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1H, C***H***$_2$-2 a or b), 3.66-3.71 (m, 1H, C***H***-3), 3.59 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H, C***H***$_2$-2 a or b), 2.61 (quintd, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 1H, C***H***-4), 2.57 (brs, 1H, O***H***), 2.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, C***H***-6), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C***H***$_3$-7)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
137.8, 128.4, 127.7, 127.6 (**C**-Ar), 85.4 (**C**-5), 73.4 (**C**-3), 73.1 (**C**-2), 72.1 (**C**-1), 70.2 (**C**-6), 29.3 (**C**-4), 16.8 (**C**-7).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3574, 3303, 3089, 3045, 3041, 2993, 2982, 2913, 2870, 2631, 2113, 1956, 1815, 1604, 1496, 1454, 1423, 1361, 1279, 1251, 1215, 1102, 1058, 1028.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{13}H_{16}O_2$: 204.1150 Found: 204.1150

(2*S**,3*R**)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methylpent-4-yn-2-ol 64



64

$C_{22}H_{28}O_2Si$
M = 352.5 $g.mol^{-1}$

tert-Butyl((3-methyloxiran-2-yl)methoxy)diphenylsilane (600 mg, 1,84 mmol) was added to a stirred suspension of lithium acetylide–ethylenediamine complex (500 mg, 5.5 mmol) in DMSO/HMPA (5:2.5 mL) at room temperature. The mixture was warmed to 60°C and stirred at this temperature for 4 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NaCl solution and aqueous 2N HCl, then filtered over celite, and extracted three times with Et_2O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with Et_2O/petroleum ether (0:1 to 1:1) to give 551 mg (85 %) of homopropargylic alcool **64** as a yellow oil.

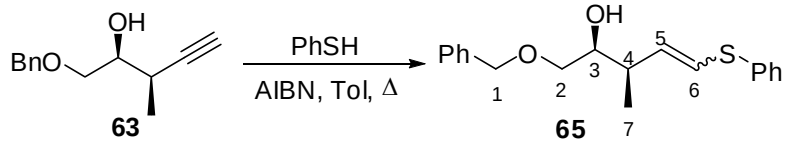
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.66-7.69 (m, 4H, C***H***-Ar), 7.37-7.43 (m, 6H, C***H***-Ar), 3.87 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H, C***H***$_2$-1), 3.80 (dd, *J* = 16.0, 6.0 Hz, 1H, C***H***$_2$-1), 3.56-3.62 (m, 1H, C***H***-2), 2.63 (qd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H, C***H***-3), 2.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, O***H***), 2.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C***H***-6), 1.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H, C***H***$_3$-4), 1.07 [s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$].

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
135.6, 135.5, 134.7, 133.0, 132.9, 129.8, 129.6, 127.8, 127.7, 127.7 (**C**-Ar), 85.5 (**C**-5), 74.5 (**C**-2), 70.2 (**C**-6), 65.6 (**C**-1), 29.0 (**C**-3), 26.8 [C-(**C**H$_3$)$_3$], 19.3 [**C**-(CH$_3$)$_3$], 16.8 (**C**-4).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3650, 3568, 3301, 2936, 2883, 2861, 2111, 1965, 1897, 1828, 1775, 1724, 1662, 1589, 1464, 1424, 1390, 1369, 1224, 1189, 1110, 990.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{22}H_{28}O_2Si$: 352.1859 Found: 352.1845

(2*S**,3*R**)-1-(Benzyloxy)-3-methyl-5-(phenylthio)pent-4-en-2-ol 65



$C_{19}H_{22}O_2S$
M = 314.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for radical addition of thiophenol was used with homopropargylic alcohol **63** (1.00 g, 5.39 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford vinyl sulfide **65** (1.40 g, 91%) as a yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

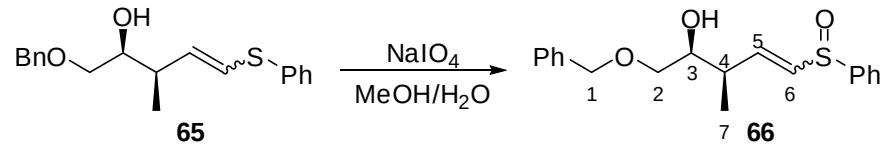
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.19-7.37 (m, 10H, C***H***-Ar), 6.23 [d, *J* = 10.0 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*Z*)], 6.19 [d, *J* = 15.4 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*E*)], 5.84 [dd, *J* = 15.5, 8.5 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*E*)], 5.64 [t, *J* = 9.5 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*Z*)], 4.51-4.59 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-1)), 3.55-3.69 (m, 2H, C***H***-3 and C$\boldsymbol{H}_2$-2), 3.40-3.46 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-2), 2.78-2.88 [m, 0.5H, C***H***-4 (*Z* or *E*)], 2.38-2.52 [m, 1.5H C***H***-4 (*Z* or *E*) and O***H***], 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H}_3$-7).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
137.9, 137.8, 136.9, 135.8, 134.3, 129.0, 128.4, 128.4, 127.8, 127.7, 127.7, 127.7, 126.4, 126.3, 123.9, 122.6 (**C**-Ar, **C**-6 and **C**-5), 73.7, 73.6 (**C**-3), 73.4 (**C**-2), 72.9, 72.5 (**C**-1), 40.8, 37.3 (**C**-4), 16.1, 16.0 (**C**-7).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3577, 2989, 2968, 2908, 2869, 1583, 1496, 1479, 1454, 1440, 1424, 1362, 1275, 1253, 1206, 1092, 1026.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{19}H_{22}O_2S$: 314.1341 Found: 314.1344

(2*S,3*R**)-1-(Benzyloxy)-3-methyl-5-(phenylsulfinyl)pent-4-en-2-ol** **66**



65 **66**

$C_{19}H_{22}O_3S$
M = 330.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for oxidation of sulfides was used with vinyl sulfide **65** (300 mg, 0.96 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with petroleum ether/AcOEt (1:1) to afford the vinyl sulfoxide **66** (280 mg, 88%) as a pale yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers and a 1:1 mixture of sulfoxide isomers.

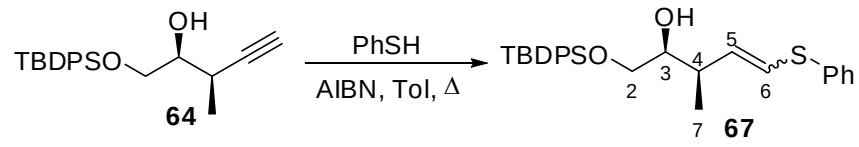
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.45-7.67 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.25-7.37 (m, 5H, C***H***-Ar), 6.57 (ddd, *J* = 15.2, 7.9, 1.7 Hz, 0.75H, C***H***-5), 6.20-6.27 (m, 1H, C***H***-5 and C***H***-6), 6.09 (q, *J* = 10.1 Hz, 0.25H, C***H***-6), 4.43-4.64 (m, 2H, C***H***-1), 3.68-3.77 (m, 1H, C***H***-3), 3.48-3.55 (m, 1H, C***H***$_2$-2), 3.31-3.42 (m, 1.25H, C***H***$_2$-2 and C***H***-4), 2.56 (sex, *J* = 7.0 Hz, 0.75H, C***H***-4), 2.36 (brs, 1H, O***H***), 1.21, 1.16, 1.11 (3d, *J* = 6.7, 6.8, 6.9 Hz, 3H, C***H***$_3$-7).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.1, 143.2, 143.1, 141.5, 141.3, 137.7, 137.7, 137.6, 136.9, 136.8, 135.6, 135.5, 130.9, 130.9, 130.8, 130.7, 129.3, 129.3, 129.2, 128.5, 128.4, 127.9, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 124.5, 124.4, 124.4, 124.1 (**C**-Ar, **C**-5 and **C**-6), 73.6, 73.5, 73.4, 73.4, 73.3 (**C**-2), 73.0, 72.9, 72.9 (**C**-3), 72.5, 72.2, 72.0, 72.0 (**C**-1), 39.6, 39.6, 37.3, 37.3 (**C**-4), 16.4, 16.2, 15.0 (**C**-7).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3578, 3070, 2979, 2908, 2869, 1957, 1886, 1812, 1733, 1618, 1583, 1496, 1476, 1454, 1444, 1374, 1243, 1084, 1070, 1039.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{19}H_{22}O_3S$: 330.1290 Found: 330.1284

(2*S,3*R**)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-5-(phenylthio)pent-4-en-2-ol** **67**



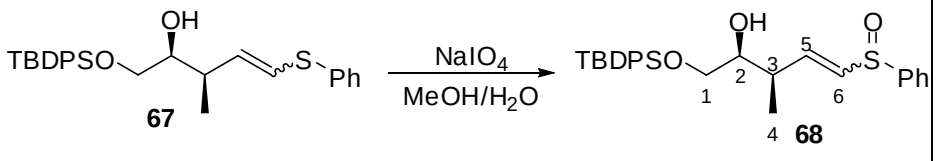
$C_{28}H_{34}O_2SSi$
M = 462.7 g.mol^{-1}

The typical procedure for radical addition of thiophenol was applied to homopropargylic alcohol **64** (290 mg, 0.82 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford vinyl sulfide **67** (303 mg, 80%) as a pale yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.65-7.68 (m, 4H, C***H***-Ar), 7.38-7.44 (m, 6H, C***H***-Ar), 7.23-7.27 (m, 5H, C***H***-Ar), 6.15 [d, *J* = 9.3 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*Z*)], 6.12 [d, *J* = 15.2 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*E*)], 5.75 [dd, *J* = 14.7, 8.2 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*E*)], 5.56 [t, *J* = 9.4 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*Z*)], 3.70-3.74 (m, 1H, C***H***$_2$-2), 3.57-3.62 (m, 1H, C***H***$_2$-2), 3.49-3.53 (m, 1H, C***H***-3), 2.42-2.58 (m, 1H, C***H***-4), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C***H***$_3$-7), 1.07 (s, 9H, [C***H***$_3$)$_3$-C].

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
136.9, 135.5, 135.5, 135.5, 134.7, 134.2, 129.8, 129.8, 129.7, 128.9, 128.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.7, 126.3, 126.3, 123.8, 122.5 (**C**-Ar, **C**-5 and **C**-6), 75.1, 74.8 (**C**-3), 66.3, 65.9 (**C**-2), 40.5, 36.8 (**C**-4), 26.8 [(**C**H$_3$)$_3$-C], 19.2 (**C**-7), 16.1 [(CH$_3$)$_3$-**C**].

(2*S,3*R**)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-5-(phenylsulfinyl)pent-4-en-2-ol** **68**



$C_{28}H_{34}O_3SSi$
M = 478.7 g.mol^{-1}

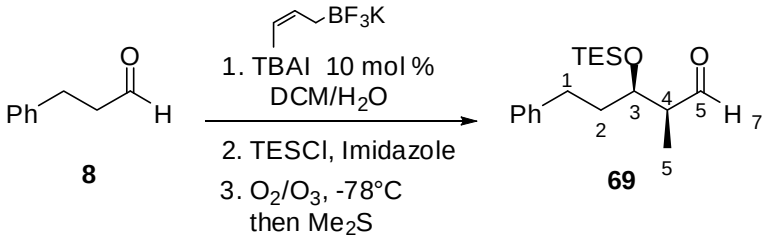
The typical procedure for oxidation of sulfides was used with vinyl sulfide **67** (300 mg, 0.65 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with petroleum

ether/AcOEt (1:1) to afford vinyl sulfoxide **68** (234 mg, 75%) as a yellow pale oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers and a 1:1 mixture of sulfoxide isomers.
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.59-7.69 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.37-7.52 (m, 10H, C***H***-Ar), 6.45-6.57 (m, 1H, C***H***-5), 6.14-6.19 (m, 1H, C***H***-6), 3.59-3.68 (m, 2H, C***H***$_2$-1), 3.48-3.56 (m, 1H, C***H***-2), 2.46-2.58 (m, 2H, C***H***-3 and O***H***), 1.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, C***H***$_3$-4), 1.06, 1.05 (2s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$).

TYPICAL PROCEDURE FOR DIASTEREOSELECTIVE CROTYLATION AND SILYLATION

To a solution of aldehyde (1 equiv) and tetrabutylammonium iodide (0.1 equiv) in CH_2Cl_2 (3 mL/mmol of aldehyde) was added potassium *Z*-crotyltrifluoroborate (2 equiv) and water (3 mL/mmol of aldehyde). The biphasic reaction mixture was vigorously stirred overnight at rt. The reaction mixture was then diluted with CH_2Cl_2. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to afford a clear, colorless oil. This material was passed through a short plug of silica gel using EtOAc as the eluant. The resulting eluate was concentrated *in vacuo* to afford the desired crude homoallylic alcohol as a single diastereoisomer. The crude homoallylic alcohol was dissolved in CH_2Cl_2 (3 mL/mmol of aldehyde) at 0°C and imidazole (3 equiv) was added then the mixture was stirred until complete dissolution of imidazole when TESCl (1.5 equiv) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at 0°C for 2 h. The reaction mixture was quenched with MeOH, partitioned between 20 mL of CH_2Cl_2 and 50 mL of water. The aqueous layer was extracted 3 times with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was subjected to a typical ozonolysis procedure. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2/petroleum ether (6:4) to give the protected aldehyde **69** (1.90 g, 62% over two steps) as a colorless oil and as a single diastereoisomer.

(2*S,3*R**)-2-Methyl-5-phenyl-3-(triethylsilyloxy)pentanal** **69**



$C_{18}H_{30}O_2Si$
M = 306.5 g.mol^{-1}

The typical procedure for diastereoselective crotylation and silylation was used with hydrocinnamaldehyde **8** (10.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography using CH_2Cl_2/petroleum ether (1:1) to give 1.90 g (62 % over two steps) of protected aldehyde **69**.

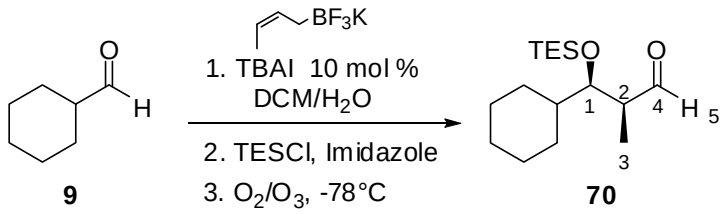
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
9.79 (s, 1H, C***H***-7), 7.16-7.31 (m, 5H, C***H***-Ar), 4.08-4.24 (m, 1H, C***H***-3), 2.66-2.74 (m, 1H, C***H***-2), 2.48-2.61 (m, 2H, C***H***-2 and C***H***-4), 1.74-1.90 (m, 2H, C***H***-1), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C***H***-5), 0.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, C***H***$_3$-TES), 0.60 (q, *J* = 8.1 Hz, 6H, C***H***$_2$-TES).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
205.0 (**C**-6), 141.5 (**C**-Ar), 128.4, 128.2, 125.9 (**C**-Ar), 71.8 (**C**-3), 51.4 (**C**-4), 36.5 (**C**-1), 32.1 (**C**-2), 7.9 (**C**-5), 6.8 (**C**H_3-TES), 5.1 (**C**H_2-TES).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
2958, 2914, 2878, 1949, 1876, 1723, 1603, 1494, 1453, 1422, 1252, 1102, 1060, 1033, 1008.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{18}H_{30}O_2Si$: 306.2015 Found: 306.2010

(2*S**,3*R**)-3-Cyclohexyl-2-methyl-3-(triethylsilyloxy)propanal **70**



9 **70**

$C_{16}H_{32}O_2Si$
M = 284.5 g.mol^{-1}

The typical procedure for diastereoselective crotylation and silylation was used with cyclohexanecarbaldehyde **9** (1.4 g, 10.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography using CH_2Cl_2/petroleum ether (1:1) to give 1.71 g (60 % over two steps) of protected aldehyde **70**.

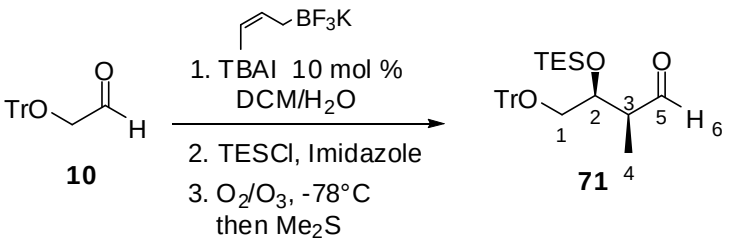
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
9.77 (s, 1H, C***H***-5), 3.91 (dd, *J* = 6.3, 3.8 Hz, 1H, C***H***-1), 2.46-2.52 (m, 1H, C***H***-2), 0.89-1.78 m, 11H, C***H***-Chx), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C***H***-3), 0.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, C***H***$_3$-TES), 0.59 (q, *J* = 8.1 Hz, 6H, C***H***$_2$-TES).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
205.6 (**C**-4), 76.2 (**C**-1), 50.3 (**C**-2), 41.9 (**C**H-Chx), 29.8, 28.8, 26.4, 26.3, 26.2 (**C**H_2-Chx), 8.1 (**C**-3), 6.9 (**C**H_3-TES), 5.3 (**C**H_2-TES).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
2932, 2878, 2856, 2716, 1722, 1449, 1252, 1111, 1011, 910.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{16}H_{32}O_2Si$: 284.2172 Found: 284.2178

(2*S**,3*S**)-2-Methyl-3-(triethylsilyloxy)-4-(trityloxy)butanal 71



$C_{30}H_{38}O_3Si$
M = 474.7 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for diastereoselective crotylation and silylation was used with cyclohexanecarbaldehyde **10** (10.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography using CH_2Cl_2/petroleum ether (1:1) to give 2.47 g (52 % over three steps) of protected aldehyde **71**.

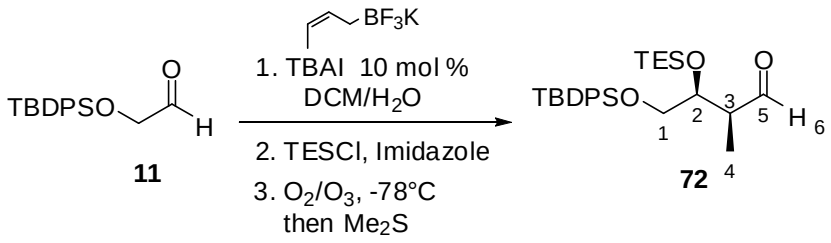
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
9.82 (s, 1H, ***H***-6), 7.41-7.43 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.22-7.32 (m, 10H, C***H***-Ar), 4.22-4.29 (m, 1H, C***H***-2), 3.12 (td, *J* = 16.8, 9.3 Hz, 2H, C***H***-1), 2.66-2.74 (m, 1H, C***H***-3), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C***H***-4), 0.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, C***H***$_3$-TES), 0.47 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, C***H***$_2$-TES).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
204.7 (**C**-5), 143.8 (**C**-Ar), 128.5, 127.8, 127.0 (**C**-Ar), 87.0 (**C**-Ph_3), 70.5 (**C**-2), 64.5 (**C**-1), 49.9 (**C**-3), 7.2 (**C**-4), 6.7 (**C**H_3-TES), 4.8 (**C**H_2-TES).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
2959, 2913, 2879, 2719, 1962, 1899, 1819, 1725, 1489, 1445, 1252, 1080, 1032, 1014, 909.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{30}H_{38}O_3Si$: 474.2590 Found: 474.2602

(2*S,3*S**)-4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methyl-3-(triethylsilyloxy)butanal** **72**



$C_{27}H_{42}O_3Si$
M = 470.8 g.mol^{-1}

The typical procedure for diastereoselective crotylation and silylation was used with *tert*-butyldiphenylsilyloxy acetaldehyde **11** (10.0 mmol). The crude product was purified by flash chromatography using CH_2Cl_2/petroleum ether (1:1) to give 2.75 g (58 % over two steps) of protected aldehyde **72**.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
9.84 (s, 1H, C***H***-6), 7.63-7.68 (m, 4H, C***H***-Ar), 7.37-7.44 (m, 6H, C***H***-Ar), 4.13-4.19 (m, 1H, C***H***-2), 3.51-3.61 (m, 2H, C***H***$_2$-1), 2.68-2.71 (m, 1H, C***H***-3), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C***H***$_3$-4), 1.04 (s, 9H, [(C***H***$_3$)$_3$-C], 0.84 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, C***H***$_3$-TES), 0.46 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, C***H***$_2$-TES).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
204.6 (**C**-5), 135.5, 135.5, 133.1, 129.8, 129.7, 127.7, 127.7 (**C**-Ar), 71.9 (**C**-2), 64.9 (**C**-1), 49.6 (**C**-3), 26.7 [(**C**H$_3$)$_3$-C], 19.1 [(CH$_3$)$_3$-**C**], 7.5 (**C**-4), 6.8, 6.7, 6.4 (**C**H$_3$-TES), 4.7 (**C**H$_2$-TES).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
2958, 2879, 1964, 1898, 1826, 1753, 1724, 1589, 1462, 1423, 1394, 1252, 1107, 1006, 908.

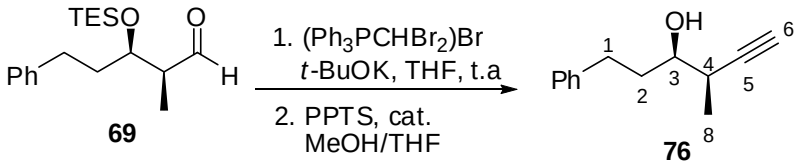
HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{27}H_{42}O_3Si$: 470.2673 Found: 470.2674

TYPICAL PROCEDURE FOR COREY-FUCHS MODIFIED REACTION AND TES CLEAVAGE

Under an argon atmosphere, (Ph_3PCHBr_2)Br (2 equiv) and *t*-BuOK (2 equiv) were dissolved in THF (18 mL/mmol of aldehyde). This solution was stirred for a few minutes, then the aldehyde (1 equiv) was added. After 10 min, *t*-BuOK (5 equiv) was added at room

temperature. The solution was quenched with brine and extracted with ether. The organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude protected alcohol was dissolved in MeOH/THF (4:1) and a catalytic amount of pyridinium p-toluenesulfonate was added and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with solid $NaHCO_3$ then water was added and the product was extracted with AcOEt, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography using CH_2Cl_2 to give the homopropargylic alcohol.

(3*R,4*R**)-4-Methyl-1-phenylhex-5-yn-3-ol** **76**



$C_{13}H_{16}O$
M = 188.3 g.mol^{-1}

The typical procedure for Corey-Fuchs modified reaction and TES cleavage was used with aldehyde **69** (886 mg 2.9 mmol). The crude product was purified by flash chromatography using CH_2Cl_2/petroleum ether (1:1) giving 248 mg (46 % over two steps) of homopropargylic alcohol **76**.

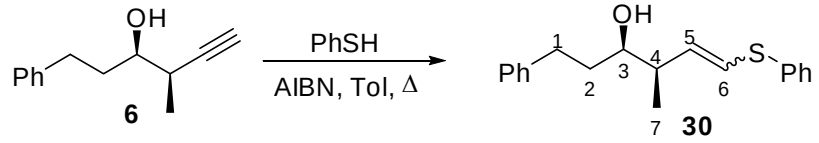
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.19-7.31 (m, 5H, C***H***-Ar), 3.56-3.59 (m, 1H, C***H***-3), 2.82-2.92 (m, 1H, C***H***$_2$-1), 2.58-2.72 (m, 2H, C***H***$_2$-1 and C***H***-4), 2.12 (d, *J* = 2. 4 Hz, 1H, C***H***-6), 1.77-1.93 (m, 3H, C***H***$_2$-2 and O***H***), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C***H***$_3$-7).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
141.8, 128.4, 128.4, 125.8 (**C**-Ar), 85.9 (**C**-5), 73.3 (**C**-3), 70.5 (**C**-6), 35.1 (**C**-2), 32.8 (**C**-1), 32.1 (**C**-4), 15.7 (**C**-7).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3610, 3583, 3301, 3032, 2936, 2878, 2111, 1951, 1877, 1811, 1705, 1602, 1495, 1449, 1385, 1122, 1037.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{13}H_{16}O$: 188.1201 Found : 188.1203

(3*R,4*R**)-4-Methyl-1-phenyl-6-(phenylthio)hex-5-en-3-ol** **5d**



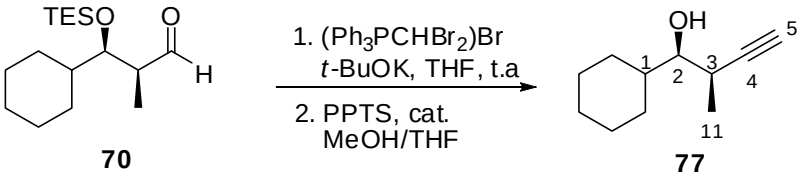
$C_{19}H_{22}OS$
M = 298.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for radical additionof thiophenol was applied to homopropargylic alcohol **1c** (200 mg, 1.1 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford vinyl sulfide **1c'** (231 mg, 73%) as a pale yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.19-7.31 (m, 10H, C***H***-Ar), 6.25 [d, *J* = 9.4 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*Z*)], 6.22 [dd, *J* = 15.1, 0.90 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*E*)], 5.88 [dd, *J* = 15.1, 8.1 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*E*)], 5.67 [t, *J* = 9.5 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*Z*)], 3.49-3.59 (m, 1H, C***H***-3), 2.78-2.93 [m, 1.5H, C***H***$_2$-1 and C***H***-4 (*Z* or *E*)], 2.62-2.72 (m, 1H, C***H***$_2$-1), 2.40-2.48 (m, 0.5H, C***H***-4), 1.65-1.93 (m, 2H, C***H***$_2$-2), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C***H***$_3$-7).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
142.0, 141.9, 137.3, 135.8, 134.7, 129.0, 129.0, 128.9, 128.4, 128.4, 128.3, 126.4, 126.4, 125.8, 125.8, 123.9, 122.8 (**C**-Ar, **C**-5 and **C**-6), 74.9, 74.2 (**C**-3), 43.6, 40.2 (**C**-4), 36.1, 35.9 (**C**-2), 32.3, 32.2 (**C**-1), 15.5, 14.9 (**C**-7).

(1*R,2*R**)-1-Cyclohexyl-2-methylbut-3-yn-1-ol** **77**



$C_{11}H_{18}O$
M = 166.3 g.mol^{-1}

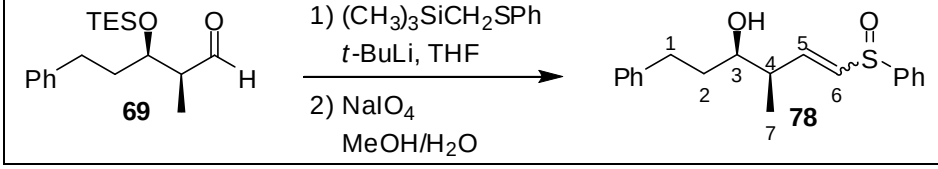
The typical procedure for Corey-Fuchs modified reaction and TES cleavage was used with aldehyde **70** (2.10 g 7.4 mmol). The crude product was purified by flash chromatography using CH_2Cl_2/petroleum ether (1:1) giving 800 mg (65 % over two steps) of homopropargylic alcohol **77**.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
3.31-3.38 (m, 1H, C***H***-2), 2.62-2.69 (m, 1H, C***H***-3), 2.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, C***H***-5), 1.92-1.99 (m, 1H, C***H***-1), 1.53-1.79 (m, 7H, C***H***$_2$- Chx), 0.94-1.31 (m, 3H, C***H***$_2$-Chx), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C***H***$_3$-6).

TYPICAL PROCEDURE FOR PETERSON OLEFINATION AND *O*-TES ETHER CLEAVAGE

To a solution of $PhSCH_2Si(CH_3)_3$ (1.2 equiv) in THF (2,0 mL/mmol of aldehyde) at 0°C was slowly added a 1.5M solution of *tert*butyllithium (1.2 equiv). The reaction mixture was stirred at 0°C for 40 min, then cooled to -78°C and a solution of aldehyde (1 equiv) in THF (1.0 mL/mmol of aldehyde) was slowly added. After stirring for about 1 h, the reaction mixture was warmed to 0°C and quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution, extracted with Et_2O washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was dissolved in methanol (5,0 mL/mmol of aldehyde) and a solution of $NaIO_4$ (3 equiv) in water (1.0 mL/mmol of $NaIO_4$) was added. The reaction mixture was stirred for 60 h then filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (1:1) to afford the vinyl sulfoxyde**.**

(3*R,4*R**)-4-Methyl-1-phenyl-6-(phenylsulfinyl)hex-5-en-3-ol** **78**



$C_{19}H_{22}O_2S$
M = 314.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for Peterson olefination and *O*-TES ether cleavage was used with aldehyde **69** (630 mg, 2.07 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with petroleum ether/AcOEt (1:1) to afford the vinyl sulfoxide **78** (402 mg, 62 %) as a pale yellow oil and as a 1:1 mixture of *E* and *Z* isomers and 1:1 sulfoxide isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.56-7.62 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.39-7.52 (m, 3H, C***H***-Ar), 7.13-7.29 (m, 5H, C***H***-Ar), 6.64 [quint, *J* = 7.6 Hz, 0.5H, C***H***-5 (*Z*)], 6.20-6.28 [m, 1H, C***H***-5 (*E*) and C***H***-6 (*Z*)], 6.10 [dd, *J* = 21.1, 10.6 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*E*)], 3.51-3.62 (m, 1H, C***H***-3), 3.23-3.32 [m, 0.5H, C***H***-4 (*Z* or

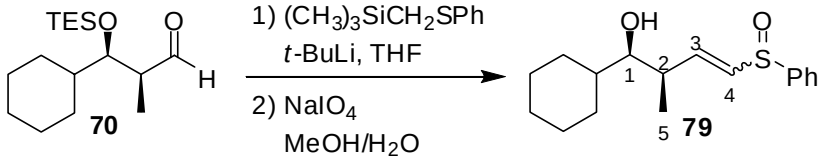
E)], 2.57-2.93 (m, 3H, C***H***$_2$-1 and O***H***), 2.41-2.49 [m, 0.5H, C***H***-4 (*Z* or *E*)], 1.65-1.87 (m, 2H, C***H***$_2$-2), 1.15, 1.10, 1.06, 1.05 (4d, *J* = 6.7, 6.8, 6.8, 6.8 Hz, 3H, C***H***$_3$-7).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.6, 144.4, 144.0, 143.9, 143.7, 143.0, 141.9, 141.8, 141.6, 136.1, 136.0, 135.0, 134.8, 131.0, 130.9, 130.9, 130.7, 129.3, 129.3, 129.2, 128.4, 128.4, 128.3, 125.9, 125.8, 125.8, 124.5, 124.5, 124.3, 124.2 (**C**-Ar, **C**-5 and **C**-6), 74.1, 73.6, 73.4, 73.4 (**C**-3), 42.6, 42.5, 40.3, 39.9 (**C**-4), 36.1, 36.0, 35.9 (**C**-2), 32.3, 32.2, 32.2, 30.3 (**C**-1), 15.9, 15.8, 13.9, 13.9 (**C**-7).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3612, 3392, 2979, 2936, 2872, 2661, 2546, 1956, 1885, 1810, 1727, 1605, 1493, 1446, 1382, 1300, 1157, 1083, 1035, 969, 941.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{19}H_{22}O_2S$: 314.1341 Found: 314.1339

(1*R**,2*R**)-1-Cyclohexyl-2-methyl-4-(phenylsulfinyl)but-3-en-1-ol 79



$C_{17}H_{24}O_2S$
M = 292.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for Peterson olefination and *O*-TES ether cleavage was used with aldehyde **70** (1.30 g, 4.6 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with petroleum ether/AcOEt (1:1) to afford vinyl sulfoxide **79** (610 mg, 46%) as a pale yellow oil and as a 1:1 mixture of *E* and *Z* isomers and 1:1 sulfoxide isomers.

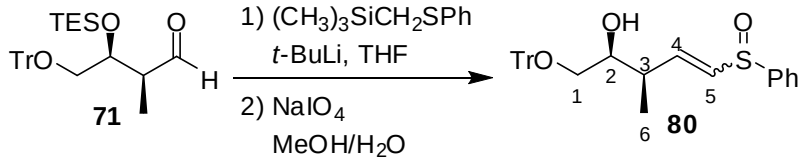
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.61-7.66 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.46-7.54 (m, 3H, C***H***-Ar), 6.58-6.65 [m, 0.5H, C***H***-3 (*Z*)], 6.18-6.29 [m, 1.5H, C***H***-3 (*E*) and C***H***-4], 3.20-3.39 [m, 1.5H, C***H***-1 and C***H***-2 (*Z* or *E*)], 2.53-2.61 [m, 0.5H, C***H***-2 (*Z* or *E*)], 0.96-1.98 (m, 12H, C***H***-Chx), 1.11, 1.08, 1.07 (3d, *J* = 6.3, 6.6, 6.7 Hz, 3H, C***H***$_3$-5).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
145.2, 144.4, 144.1, 143.9, 143.3, 135.5, 134.9, 134.5, 130.9, 130.7, 129.3, 124.5, 124.5, 124.1 (**C**-Ar, **C**-3 and **C**-4), 78.8, 78.3 (**C**-1), 41.0, 40.7, 40.6 (**C**H-Chx), 39.2, 39.0, 36.5 (**C**-2), 29.9, 29.7, 29.7, 27.4, 27.3, 27.2, 26.3, 26.3, 26.2, 26.1, 25.9, 25.9, 25.8 (**C**H_2-Chx), 15.1, 13.6, 13.5 (**C**-5).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3420, 2930, 2855, 2663, 1958, 1886, 1810, 1732, 1614, 1583, 1477, 1444, 1382, 1305, 1185, 1084, 1069, 1037, 998, 976, 923.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{17}H_{24}O_2S$: 292.1497 Found : 292.1491

(2S*,3R*)-3-Methyl-5-(phenylsulfinyl)-1-(trityloxy)pent-4-en-2-ol 80



$C_{31}H_{30}O_3S$
M = 482.6 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for Peterson olefination and *O*-TES ether cleavage was used with aldehyde **71** (1.65 g, 3.5 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with petroleum ether/AcOEt (1:1) to afford vinyl sulfoxide **80** (940 mg, 56 %) as a white solid a and as a 1:1 mixture of *E* and *Z* isomers and 1:1 sulfoxide isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.24-7.43 (m, 20H, C***H***-Ar), 6.48 [ddd, *J* = 31.6, 15.3, 7.8 Hz, 0.5H, C***H***-4 (*E*)], 6.10-6.18 [m, 1H, CH-4 (*Z*) and C***H***-5 (*E*)], 5.92-5.98 [m, 0.5H, C***H***-5 (*Z*)], 3.63-3.68 (m, 1H, C***H***-2), 3.01-3.33 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-1), 2.41-2.55 (m, 1H, C***H***-3), 1.08, 1.02, 1.01, 0.99 (3d, *J* = 6.8, 6.8, 6.8, 6.9 Hz, 3H, CH_3-6).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.3, 143.9, 143.6, 143.6, 143.5, 143.3, 143.2, 141.7, 136.5, 136.4, 135.4, 135.3, 130.8, 130.8, 130.7, 129.3, 129.2, 129.2, 128.6, 128.5, 127.9, 127.2, 127.2, 127.1, 124.4, 124.3, 124.2 (**C**-Ar, **C**-4 and **C**-5), 87.1, 87.0, 86.9 (**C**-Ph_3), 73.7, 73.2, 73.1 (**C**-2), 65.6, 65.4, 65.3, 65.3 (**C**-1), 39.6, 39.4, 37.3 (**C**-3), 16.0, 14.7, 14.4 (**C**-6).

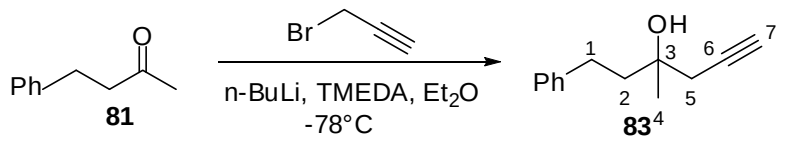
IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3684, 3590, 3383, 2985, 2978, 2931, 2877, 1960, 1887, 1816, 1597, 1491, 1477, 1448, 1385, 1326, 1223, 1184, 1153, 1083, 1034.

HRMS (DI, EI)
$[M\text{-}OH]^+$
Calcd. for $C_{31}H_{29}O_2S$: 465.1888 Found: 465.1887

TYPICAL PROCEDURE FOR PROPARGYLATION OF METHYL KETONES

A mixture of dry diethyl ether (2 mL/mmol of methyl ketone), 1.57 *n*-BuLi in hexane (4.2 equiv) was cooled at -78°C and TMEDA (1.1 equiv) was added, followed by dropwise addition of propargyl bromide sol. 80% wt. in toluene (2.1 equiv). The resulting mixture was stirred for 30 min at this temperature while a white precipitate was formed. A solution of methyl ketone (1 equiv) in diethyl ether was added dropwise over 5 min and the reaction mixture was stirred -78°C for 15 min, warmed up and stirred at room temperature for about 2 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl, extracted three times with ether and the organic phase dried over Na_2SO_4. After filtration and evaporation of the solvent *in vacuo*, the residue was purified by flash chromatography using CH_2Cl_2 to obtain a mixture of the desired product and the corresponding allene.

3-Methyl-1-phenylhex-5-yn-3-ol **83**



$C_{13}H_{16}O$
M =188.3 g.mol^{-1}

The typical procedure for propargylation of methyl ketones was applied to methyl hydrocinnamyl ketone **81** (1.0 mL, 6.7 mmol) to obtain 1.23g of a mixture of desired product **83** (80%) and the corresponding allene (17%).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.

7.18-7.30 (m, 5H, C***H***-Ar), 2.69-2.74 (m, 2H, C***H***$_2$-1), 2.44 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H, C***H***$_2$-5), 2.10 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C***H***-7), 1.83- 1.99 (m, 3H, C***H***$_2$-2 and O***H***), 1.39 (s, 3H, C***H***$_3$-4).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.

142.1, 128.4, 128.3, 125.8 (**C**-Ar), 80.5 (**C**-6), 71.5 (**C**-3), 71.4 (**C**-7), 43.0 (**C**-2), 32.5 (**C**-5), 30.3 (**C**-1), 26.4 (**C**-4).

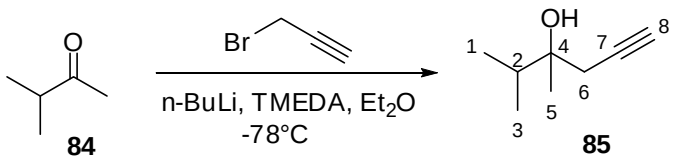
IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)

3588, 3302, 3054, 2928, 2866, 2623, 2254, 2021, 1950, 1797, 1641, 1603, 1461, 1379, 1098, 986.

HRMS (DI, EI)

Calculated for $C_{13}H_{16}O$: 188.1201 Found: 188.1201

2,3-Dimethylhex-5-yn-3-ol — 85



84 **85**

$C_8H_{14}O$
M = 126.2 g.mol^{-1}

The typical procedure for propargylation of methyl ketones was applied to methyl isopropyl ketone **84** (2.0 mL, 18.7 mmol) to obtain 1.93 g (82%) of pure product **85**.

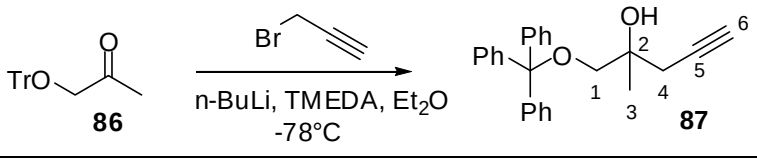
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
2.40 (qd, *J* = 16.6, 2.6 Hz, 2H, C***H***$_2$-6), 2.07 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C***H***-8), 1.90 (m, 1H, C***H***-2), 1.78 (s, 1H, O***H***), 1.19 (s, 3H, C***H***$_3$-5), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C***H***$_3$-1 or 3), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C***H***$_3$-1 or 3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
80.9 (**C**-7), 73.7 (**C**-4), 71.3 (**C**-8), 36.3 (**C**-6), 30.7 (**C**-2) ,22.5 (**C**-5), 17.5 (**C**-3), 16.9 (**C**-1).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3585, 3301, 3088, 3050, 2975.3 (C-H), 2877, 2391, 2115, 1956, 1462, 1377, 1276, 1252, 1033, 1139, 1084.

MS (DI, CI, NH3)
127 $[M+H]^+$, 144 $[M+NH_4]^+$

2-Methyl-1-(trityloxy)pent-4-yn-2-ol — 87



86 **87**

$C_{25}H_{24}O_2$
M = 356.5 g.Mol^{-1}

The typical procedure for propargylation of methyl ketones was applied to 1-(trityloxy)propan-2-one **86** (1.90 g, 5.6 mmol) to obtain 1.71 g of a mixture between the desired product **87** (81%) and the corresponding allene (6%).

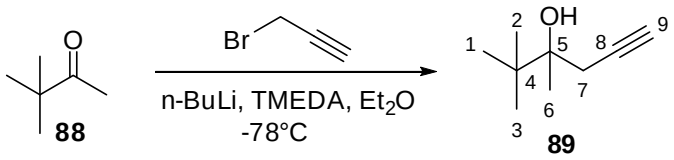
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 5H, C***H***-Ar), 7.22-7.32 (m, 10H, C***H***-Ar), 3.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, C***H***-1), 3.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, C***H***-1), 2.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, C***H***$_2$-4), 2.41 (s, 1H, O***H***), 1.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, C***H***-6), 1.27 (s, 3H, C***H***$_3$-3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
143.6, 128.6, 127.8, 127.0 (**C**-Ar), 86.6 (**C**-Ph$_3$), 80.5 (**C**-5), 71.8 (**C**-1), 70.8 (**C**-6), 68.5 (**C**-2), 29.8 (**C**-4), 23.8 (**C**-3).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3572, 3302, 3082, 2979, 2931, 2118, 1959, 1904, 1820, 1490, 1444, 1265.

HRMS (DI, EI)
Calculated for $C_{25}H_{24}O_2$: 356.1776 Found: 356.1779

2,2,3-Trimethylhex-5-yn-3-ol 89



88 **89**

$C_9H_{16}O$
M = 140.22 g.mol^{-1}

The typical procedure for propargylation of methyl ketones was applied to methyltertbutylketone **88** (2.50 mL, 20.0 mmol) to obtain 2.52 g (90%) of the desired product **89** as a yellow oil.

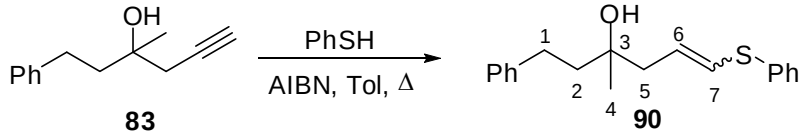
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
2.58 (dd, *J* = 16.5, 2.6 Hz, 1H, C***H$_2$***-7), 2.33 (dd, *J* = 16.5, 2.7 Hz, 1H, C***H$_2$***-7), 2.08 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, C***H***-9), 1.79 (s, 1H, O***H***), 1.30 (s, 3H, C***H$_3$***-6), 0.97 (s, 9H, C***H$_3$***-1,2,3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
81.8 (**C**-5), 74.9 (**C**-8), 71.5 (**C**-9), 37.3 (**C**-4), 27.9 (**C**-7) , 25.3 (**C**-1,2,3), 22.2 (**C**-6).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3580, 3303, 3064, 2990, 2963, 2875, 1762, 1470, 1421, 1377, 1345, 1265, 1254.

MS (DI, CI, NH_3)
140 $[M]^+$, 141 $[M+H]^+$, 158 $[M+NH_4]^+$

3-Methyl-1-phenyl-6-(phenylthio)hex-5-en-3-ol **90**



83 **90**

$C_{19}H_{22}OS$
M =298.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for radical addition of thiophenol was used with homopropargylic alcohol **83** (1.00 g, 5.3 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford vinyl sulfide **90** (1.30 g, 85%) as a yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

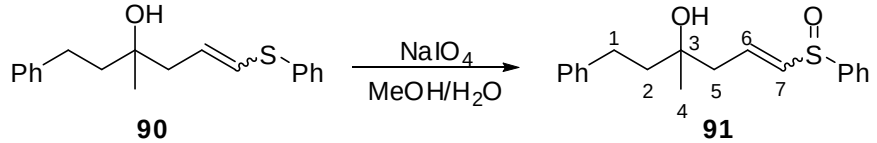
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.19-7.36 (m, 10H, C***H***-Ar), 6.40 [d, *J* = 9.4 Hz, 0.5H, C***H***-7 (*Z*)], 6.27 [d, *J* = 15.0 Hz, 0.5H, C***H***-7 (*Z*)], 5.90-6.02 [m, 1H, C***H***-6 (*Z* and *E*)], 2.72 (m, 2H, C***H***$_2$-1), 2.52 [d, *J* = 7.4 Hz, 1H, C***H***$_2$-5 (*Z* or *E*)], 2.39 [d, *J* = 7.7 Hz, 1H, C***H***$_2$-5 (*Z* or *E*)], 1.77-1.86 [m, 2H, C***H***$_2$- 2 (*E* and *Z*)], 1.41 (s, 1H, O***H***), 1.32, 1.28 [2s, 3H, C***H***$_3$-4 (*Z* and *E*)].

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
142.3, 142.1, 135.9,135.7, 130.3, 129.1, 128.7, 128.4, 128.2, 127.8, 126.4 (**C**-Ar), 126.4, 126.3 (**C**-7), 125.8, 125.7 (**C**-6), 73.1, 72.4 (**C**-3), 43.9, 43.7 (**C**-5), 41.7 (**C**-2), 30.4, 30.2 (**C**-1), 26.9, 26.4 (**C**-4).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3587 (OH), 3302, 3027, 2981, 2936, 2665, 1950, 1732, 1581, 1477, 1374, 1276, 1252, 1099, 1045, 907.

HRMS (DI, EI)
Calculated for $C_{19}H_{22}OS$: 298.1391 Found: 298.1391

3-Methyl-1-phenyl-6-(phenylsulfinyl)hex-5-en-3-ol **91**



90 **91**

$C_{19}H_{22}O_2S$
M =314.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for oxidation of sulfides was used with vinyl sulfide **90** (1.30 g, 4.6 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with petroleum ether/AcOEt (1:1) to afford the vinyl sulfoxide **91** (964 mg, 70%) as a pale yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers and a 1:1 mixture of sulfoxide isomers.

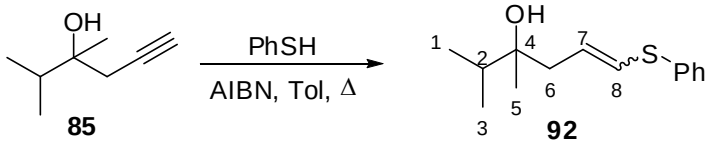
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.59-7.65 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.45-7.49 (m, 3H, C***H***-Ar), 7.12-7.30 (m, 5H, C***H***-Ar), 6.67-6.73 [m, 0.5H, C***H***-6 (*E*)], 6.29-6.44 [m, 1.5H, C***H***-7 (*E* and *Z*) and C***H***-6 (*Z*)], 2.71-2.97 [m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-1 (*Z* and *E*)], 2.61-2.70 [m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-5 (*Z* or *E*)], 2.40-2.46 [m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-5 (*Z* or *E*)], 1.72- 1.91 [m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-2 (*Z* and *E*)], 1.35, 1.33, 1.27, 1.28 (4s ,3H, C$\boldsymbol{H}_3$-4).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.0, 143.4, 142.9, 142.0, 141.9, 138.7, 137.8, 136.2 (**C**-Ar), 130.9 (**C**-6), 129.3, 128.2, 125.9 (**C**-Ar), 124.5, 124.3 (**C**-7), 77.2, 72.0 (**C**-3), 44.6, 44.39 (**C**-1), 41.2 (**C**-5), 30.3, 30.2 (**C**-2), 27.0, 26.9 (**C**-4).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3594, 3383, 3062, 2979, 2863, 2659, 2069, 1886, 1754, 1701, 1602, 1445, 1379, 1276, 1253, 1151, 1083, 1035, 967.

HRMS (DI, EI)
Calculated for $C_{19}H_{22}O_2S$: 314.1341 Found: 314.1340

2,3-Dimethyl-6-(phenylthio)hex-5-en-3-ol 92



85 **92**

$C_{14}H_{20}OS$
M = 236.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for radical addition of thiophénol was used with homopropargylic alcohol **85** (1.30 g, 10.3 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford vinyl sulfide **92** (1.35 g, 55%) as a yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.20-7.36 (m, 5H, C***H***-Ar), 6.37 [d, *J* = 9.4 Hz, 0.5H, C***H***-8 (*Z*)], 6.24 [d, *J* = 15.0 Hz, 0.5H, C***H***-8 (*E*)], 5.93-6.05 [m, 1H, C***H***-7 (*Z* and *E*)], 2.46 [dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-6 (*Z*)], 2.34 [t, *J* = 7.2 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-6 (*E*)], 1.74 [m, 1H, C***H***-2 (*Z* and *E*)], 1.33 (s, 1H, O***H***), 1.11, 1.15 (2s, 3H, C$\boldsymbol{H}_3$-5), 0.91-0.98 (m, 6H, C$\boldsymbol{H}_3$-1 and C$\boldsymbol{H}_3$-3).

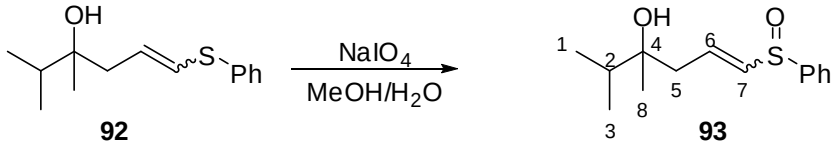
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
131.2 (**C**-Ar), 129.0 (**C**-8), 128.5 (**C**-7), 126.4, 125.8, 125.0 (**C**-Ar), 75.3, 74.6 (**C**-4), 43.4, 39.3 (**C**-6), 37.3, 36.9 (**C**-2), 23.1, 23.0 (**C**-5), 17.6, 17.5, 17.0, 16.9 (**C**-1 and **C**-3).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3600 (OH), 3301, 3155, 3062, 2986, 2877, 2607, 2388, 2253, 1877, 1681, 1581, 1437, 1265, 1086, 955, 908, 886, 855.

MS(CI,NH_3) *m/z* :
237 $[MH]^+$, 254 $[M+NH_4]^+$.

HRMS (DI, EI)
Calculated for $C_{14}H_{20}OS$: 236.1235 Found: 236.1234

2,3-Dimethyl-6-(phenylsulfinyl)hex-5-en-3-ol 93



92 **93**

$C_{14}H_{20}O_2S$
M = 252.4 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for oxidation of sulfides was used with vinyl sulfide **92** (1.14 g, 4.8 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with petroleum ether/AcOEt (1:1) to afford vinyl sulfoxide **93** (824 mg, 68%) as a yellow pale oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers and a 1:1 mixture of sulfoxide isomers.

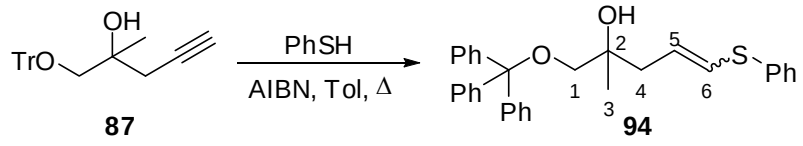
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.26-7.52 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.47-7.49 (m, 3H, C***H***-Ar), 6.69-6.77 [m, 0.5H, C***H***-6 (*E*)], 6.29-6.45 [m, 1.5H, C***H***-7 (*E* and *Z*) and C***H***-6 (*Z*)], 2.63-2.89 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-5), 2.32-2.43 (m, 1H, C***H***-2), 1.72-1.78 (m, 1H, O***H***), 1.20, 1.17, 1.13, 1.10 (4s, 3H, C$\boldsymbol{H}_3$-8), 0.89-1.01 (m, 6H, C$\boldsymbol{H}_3$-1,3)

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz
144.1 (**C**-Ar), 138.6 (**C**-7), 137.7, 136.8, 130.8,129.3 (**C**-Ar), 124.3 (**C**-6), 74.7, 74.6, 74.4 (**C**-4), 42.2 (**C**-5), 38.8, 38.5 (**C**-2), 23.3, 23.0 (**C**-8), 17.6, 17.5 (**C**-1), 17.0, 16.7 (**C**-3).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3889, 3601, 3386, 3159, 3047, 2977, 2881, 2546, 2322, 2068, 1810, 1620, 1468, 1380, 1276, 1237, 1083, 1035, 969.

HRMS (DI, EI)
Calculated for $C_{14}H_{20}O_2S$: 252.1184 Found: 252.1186

2-Methyl-5-(phenylthio)-1-(trityloxy)pent-4-en-2-ol 94



87 94

$C_{31}H_{30}O_2S$
M = 466.6 g.mol^{-1}

The typical procedure for radical addition of thiophénol was used with homopropargylic alcohol **87** (2.40 g, 7.0 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford vinyl sulfide **94** (2.18 g, 69%) as a yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers.

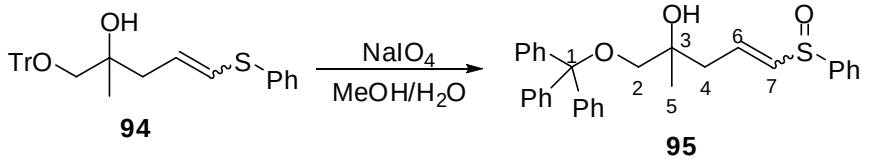
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.32-7.46 (m, 5H, C***H***-Ar), 7.22-7.31 (m, 15H, C***H***-Ar), 6.29 [d, *J* = 9.4 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*Z*)], 6.14 [d, *J* = 15.0 Hz, 0.5H, C***H***-6 (*E*)], 5.76-5.84 [m, 1H, C***H***-5 (*E* and *Z*)], 2.99-3.07 (m, 2H, C***H***$_2$-1), 2.59 [dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 0.5H, C***H***$_2$-4 (*Z* or *E*)], 2.48 [dd, *J* = 14.0, 7.8 Hz, 0.5H, C***H***$_2$-4 (*Z* or *E*)], 2.42 [t, *J* = 6.5 Hz, 1H, C***H***$_2$-4 (*Z* or *E*)], 2.31, 2.27 (2s, 1H, O***H***), 1.21, 1.17 (2s, 3H, C***H***$_3$-3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
146.8, 143.7, 135.9, 130.6 (**C**-Ar), 128.9 (**C**-5), 128.6 (**C**-6), 127.9, 127.2, 126.3, 124.9 (**C**-Ar), 86.6 (**C**-Ph_3), 72.8, 72.4 (**C**-2), 69.8, 69.4 (**C**-1), 43.1, 38.9 (**C**-4), 24.3, 24.2 (**C**-3).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3578 (OH), 3155, 3056, 2963, 2872, 2628, 2253, 1960, 1897, 1714, 1583, 1485, 1443, 1329, 1253, 1154, 1075, 990, 942.

HRMS (DI, EI)
Calculated for $C_{31}H_{30}O_2S$: 466.1967 Found: 466.1965

2-Methyl-5-(methylsulfinyl)-1-(trityloxy)pent-4-en-2-ol 95



$C_{31}H_{30}O_3S$
M = 482.6 g.mol^{-1}

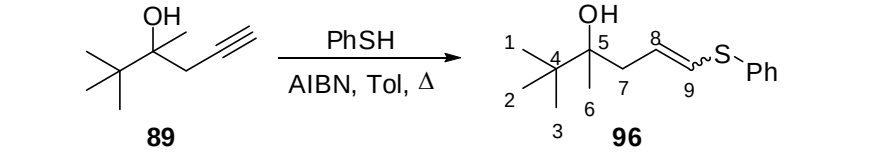
The typical procedure for oxidation of sulfides was used with vinyl sulfide **94** (1.41 g, 3.0 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with petroleum ether/AcOEt (1:1) to afford vinyl sulfoxide **95** (1.09 g, 75%) as a yellow solid. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers and a 1:1 mixture of sulfoxide isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.39-7.61 (m, 10H, C***H***-Ar), 7.23-7.33 (m, 10H, C***H***-Ar), 6.47-6.59 [m, 0.5H, C***H***-6 (*E*)], 6.18-6.31 [m, 1.5H, C***H***-7 (*E* and *Z*) and C***H***-6 (*Z*)], 2.85-3.14 (m, 2H, C***H***$_2$-2), 2.37-2.77 (m, 2H, C***H***$_2$-4), 1.26, 1.24, 1.16, 1.15 (4s, 3H, C***H***$_3$-5).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
143.5, 138.7, 138.1, 136.4 (**C**-Ar), 130.8 (**C**-7), 129.3, 124.4 (**C**-Ar), 124.2 (**C**-6), 86.8 (**C**-1), 72.3, 72.1 (**C**-2), 69.9, 69.4 (**C**-3), 41.9, 38.5 (**C**-4), 24.7, 24.2 (**C**-5).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3577, 3356, 3156, 3055, 2981, 2875, 2547, 2321, 2068, 1961, 1817, 1732, 1595, 1488, 1442, 1328, 1265, 1154, 1077, 1036, 908.

2,2,3-Trimethyl-6-(phenylthio)hex-5-en-3-ol 96



$C_{15}H_{22}OS$
M = 250.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for radical addition of thiophénol was used with homopropargylic alcohol **89** (1.50 g, 4.2 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with CH_2Cl_2 to afford 1.96 g of sulphide as a 1:1 mixture of *E* and *Z* isomers. The product is mixed with an unidentified byproduct and the yield will be directly given for the corresponding sulfoxide.

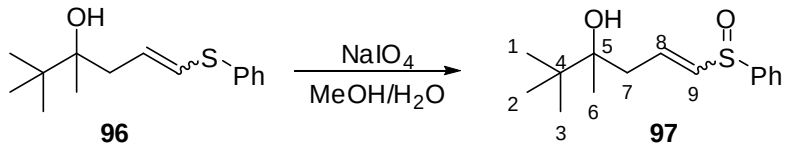
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.20-7.35 (m, 5H, C***H***-Ar), 6.38 [d, *J* = 9.3 Hz, 0.5H, C***H***-9 (*Z*)], 6.21 [d, *J* = 15.0 Hz, 0.5H, C***H***-9 (*E*)], 5.99-6.11 [m, 1H, C***H***-8 (*Z* and *E*)], 2.43-2.52 [m, 1.5H, C$\boldsymbol{H_2}$-7 (*Z* and *E*)], 2.29 [dd, *J* = 13.8, 7.9 Hz, 0.5H, C$\boldsymbol{H_2}$-7 (*E*)],1.14,1.17 [2s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-6 (*Z* and *E*)], 0.97, 1.00 [2s, 9H, C$\boldsymbol{H_3}$-1,2,3 (*Z* and *E*)].

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
136.0 (**C**-Ar), 132.5 (**C**-8), 129.6, 128.9 (**C**-9), 126.3, 126.2, 125.6, 124.6 (**C**-Ar), 76.1 (**C**-5), 40.2 (**C**-4), 37.8 [**C**-4 (*Z*)], 36.1 [**C**-4 (*E*)], 25.3 (**C**-1,2,3), 21.9, 21.6 (**C**-6).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3069, 3059, 3047, 2970, 2915, 2317, 1583, 1480, 1440, 1367, 1277, 1261, 1251, 1090, 1025

MS(CI,NH_3) *m/z* :
233 $[M\text{-}OH]^+$, 251 $[M+H]^+$, 268 $[M+NH_4]^+$.

2,2,3-Trimethyl-6-(phenylsulfinyl)hex-5-en-3-ol 97



96 **97**

$C_{15}H_{22}O_2S$
M = 266.4 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for oxidation of sulfides was used with impure vinyl sulfide **96**. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with petroleum ether/AcOEt (1:1) to afford vinyl sulfoxide **97** (895 mg, 80% over two steps) as a pale yellow oil. The product is a 1:1 mixture of *Z* and *E* isomers and a 1:1 mixture of sulfoxide isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.47-7.61 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.47-7.51 (m, 3H, C***H***-Ar), 6.76-6.84 [m, 0.5H, C***H***-8 (*Z*)], 6.44-6.53 [m, 0.5H, C***H***-8 (*E*)], 6.27-6.37 [m, 1H, C***H***-9 (*E* and *Z*)], 2.94-2.99 [dd, *J* = 14.0, 7.7 Hz, 0.25H, C$\boldsymbol{H_2}$-7 (*Z*)], 2.80 [d, *J* = 7.8 Hz, 0.5H, C$\boldsymbol{H_2}$-7 (*Z*)], 2.71 [dd, *J* = 14.0, 8.6 Hz, 0.25H, C$\boldsymbol{H_2}$-7 (*Z*)], 2.49-2.55 [m, 0.5H, C$\boldsymbol{H_2}$-7 (*E*)], 2.27-2.33 [m, 0.5H, C$\boldsymbol{H_2}$-7 (*E*)], 1.22, 1.15 (2s, 3H, C$\boldsymbol{H_3}$-6), 1.02, 0.94 (2s, 9H, C$\boldsymbol{H_3}$-1, 2, 3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz
144.3, 144.1, 144.0 (**C**-Ar), 140.3, 139.4, 138.7, 138.3 (**C**-8), 137.5, 137.4 (**C**-9), 130.9, 130.8, 130.6, 129.3, 129.2, 124.4, 124.2 (**C**-Ar), 76.3, 76.2, 75.7 (**C**-5), 39.3, 39.2 (**C**-7), 38.4, 38.2, 38.0 (**C**-4), 35.7, 35.5 (**C**-7), 25.3, 25.2 (**C**-1, 2, 3), 21.9, 21.7 (**C**-6).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3609, 3066, 3064, 2987, 2984, 2975, 2914, 2315, 1616, 1477, 1444, 1377, 1263, 1111, 1084, 1037.

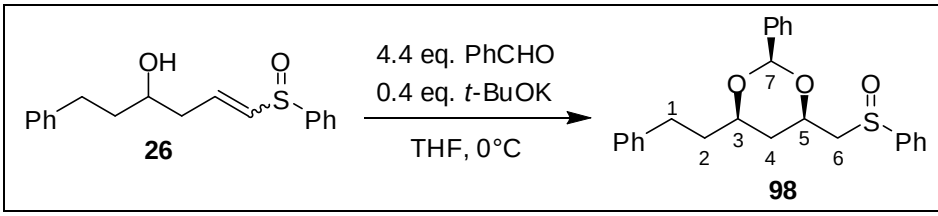
MS (CI,NH_3) *m/z* :
244 $[M\text{-}OH]^+$, 267 $[M+H]^+$, 284 $[M+NH_4]^+$.

HRMS (DI, EI)
Calculated for $C_{15}H_{22}O_2S$: 266.1341 Found: 266.1335

TYPICAL PROCEDURE FOR CONJUGATE ADDITION REACTION

To a solution of vinyl sulfoxide (1 equiv) in THF (10 mL/mmol of sulfoxide) at 0°C was added *t*-BuOK (0.1 equiv) followed by benzaldehyde (1.1 equiv) and the resulting mixture was stirred for 15 min at 0°C. A second portion of *t*-BuOK and benzaldehyde was added, after 15 min a third portion was added and after 15 min a fourth addition was made. The resulting mixture was then stirred at 0°C for 2 h and quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted 3 times with Et_2O and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30-70 to 40-60) to give the desired ketal.

(2*R,4*R**,6*R**)-4-Phenethyl-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane** **98**



$C_{25}H_{26}O_3S$
M = 406.5 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **26** (213 mg, 0.71 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (3:7) to afford ketal **98** (199 mg, 70%) as a yellow oil (1:1 mixture of sulfoxide isomers).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.18-7.66 (m, 15H, C***H***-Ar), 5.67 (s, 0.5H, C***H***-7), 5.41 (s, 0.5H, C***H***-7), 4.48-4.55 (m, 0.5H, C***H***-5), 4.08-4.15 (m, 0.5H, C***H***-5), 3.83-3.92 (m, 0.5H, C***H***-3), 3.74-3.81 (s, 0.5H, C***H***-3),

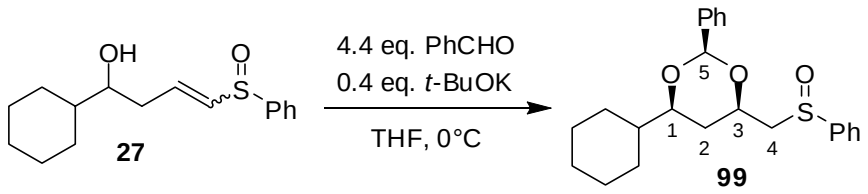
3.31 (dd, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 0.5H, C***H***$_2$-6), 2.70-2.97 (m, 3.5H, C***H***$_2$-1 and C***H***$_2$-6), 1.97-2.06 (m, 1H, C***H***$_2$-4), 1.48-1.87 (m, 3H, C***H***$_2$-4 and C***H***$_2$-2).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.4, 143.3, 141.5, 141.5, 138.1, 138.0, 131.1, 131.0, 129.3, 128.7, 128.7, 128.4, 128.4, 128.2, 128.1, 126.0, 125.9, 124.2, 123.7 (**C**-Ar), 100.4 (**C**-7), 75.5, 75.4 (**C**-3), 70.8, 70.4 (**C**-5), 64.4, 62.0 (**C**-6), 37.3, 37.1 (**C**-2), 36.4, 36.2 (**C**-4), 31.1, 31.0 (**C**-1).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3394, 3058, 3036, 2925, 2860, 1958, 1887, 1813, 1725, 1702, 1494, 1446, 1341, 1276, 1044, 1021, 909.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{25}H_{26}O_3S$: 406.1603 Found: 406.1608

(2*R**,4*S**,6*R**)-4-Cyclohexyl-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane **99**



$C_{23}H_{28}O_3S$
M = 384.5 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **27** (510 mg, 1.83 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (3:7) to afford ketal **99** (443 mg, 63%) as a yellow oil (1:1 mixture of sulfoxide isomers).

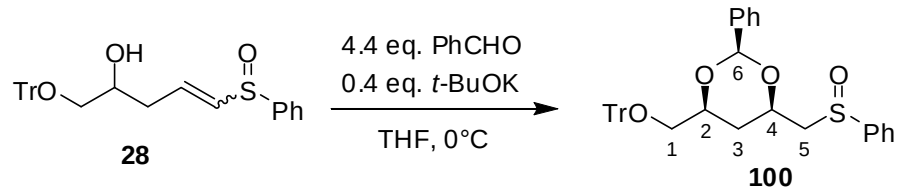
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.31-7.68 (m, 10H, C***H***-Ar), 5.66 (s, 0.5H, C***H***-5), 5.41 (s, 0.5H, C***H***-5), 4.49-4.55 (m, 0.5H, C***H***-3), 4.10-4.16 (m, 0.5H, C***H***-3), 3.60-3.65 (m, 0.5H, C***H***-1), 3.51-3.56 (m, 0.5H, C***H***-1), 3.34 (dd, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 0.5H, C***H***$_2$-4), 2.87-2.98 (m, 1.5H, C***H***$_2$-4), 1.98-2.04 (m, 1H, C***H***-Chx), 0.97-1.82 (m, 12H, C***H***$_2$-3 and C***H***$_2$-Chx).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.5, 143.3, 138.3, 138.2, 131.1, 131.0, 129.3, 129.2, 128.6, 128.6, 128.1, 128.0, 126.0, 125.9, 124.2, 123.7 (**C**-Ar), 100.4 (**C**-5), 80.9, 80.8 (**C**-1), 71.0, 70.6 (**C**-3), 64.6, 62.3 (**C**-4), 42.5 (**C**H-Chx), 33.7, 33.4 (**C**-2), 28.7, 28.7, 28.1, 26.4, 26.0, 25.8 (**C**-Chx).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3045, 2983, 2929, 2854, 1960, 1890, 1815, 1729, 1445, 1403, 1339, 1253, 1113, 1088, 1033.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{23}H_{28}O_3S$: 384.1759 Found: 384.1763

(2*R**,4*R**,6*R**)-4-Phenethyl-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane **100**



$C_{37}H_{34}O_4S$
M = 574.7 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **28** (219 mg, 0.47 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (3:7) to afford ketal **100** (210 mg, 78%) as a white solid (1:1 mixture of sulfoxide isomers).

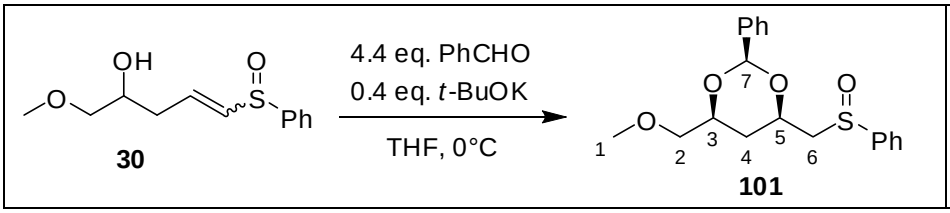
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.20-7.66 (m, 25H, C***H***-Ar), 5.73 (s, 0.5H, C***H***-6), 5.48 (s, 0.5H, C***H***-6), 4.54-4.60 (m, 0.5H, C***H***-2), 4.06-4.20 (m, 1.5H, C***H***-2 and C***H***-4), 3.28-3.38 (m, 1.5H, C***H***$_2$-1 and C***H***$_2$-5), 3.08-3.16 (m, 1H, C***H***$_2$-5), 2.91-2.97 (m, 1.5H, C***H***$_2$-5 and C***H***$_2$-1), 1.58-1.71 (m, 2H, C***H***$_2$-3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.3, 143.8, 143.3, 137.9, 137.8, 131.1, 131.0, 129.3, 129.2, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.7, 127.0, 126.0, 125.9, 124.2, 123.7 (**C**-Ar), 100.4, 100.4 (**C**-6), 86.5, 86.5 (**C**-Ph_3), 75.7 (**C**-4), 70.7, 70.4 (**C**-2), 66.3, 66.2 (**C**-1), 64.5, 61.9 (**C**-5), 33.6, 33.4 (**C**-3).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
2963, 2924, 2873, 1962, 1893, 1818, 1773, 1732, 1674, 1596, 1488, 1446, 1387, 1339, 1236, 1221, 1128, 1085, 1025.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{37}H_{34}O_4S$: 574.3178 Found: 574.2177

(2*R,4*R**,6*R**)-4-Phenethyl-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane 101**



$C_{19}H_{22}O_4S$
M = 346.4 g.mol^{-1}

The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **30** (2.00 g, 8.33 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (3:7) to afford ketal **101** (2.38 g, 83%) as a yellow oil (1:1 mixture of sulfoxide isomers).

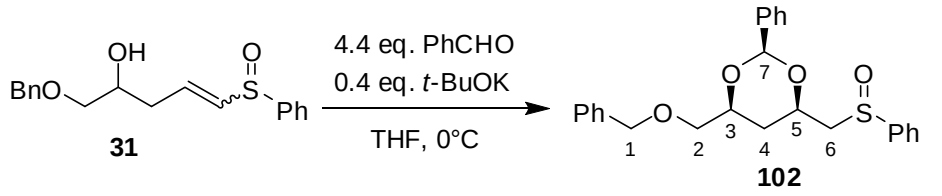
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.63-7.66 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.46-7.57 (m, 4H, C***H***-Ar), 7.30-7.40 (m, 4H, C***H***-Ar), 5.70 (s, 0.5H, C***H***-7), 5.45 (s, 0.5H, C***H***-7), 4.53-4.60 (m, 0.5H, C***H***-3), 4.08-4.22 (m, 1H, C***H***-5), 4.02-4.11 (m, 0.5H, C***H***-3), 3.55-3.60 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-2), 3.44-3.49 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-2), 3.40, 3.39 (2s, 3H, C$\boldsymbol{H}_3$-1), 3.27-3.34 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-6), 2.91-2.98 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-6), 1.54-1.84 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-4).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.5, 143.4, 137.8, 137.7, 131.1, 131.0, 129.3, 129.3, 128.9, 128.8, 128.8, 128.1, 128.1, 126.2, 126.1, 124.2, 123.7 (**C**-Ar), 100.8, 100.8 (**C**-7), 75.7, 75.7 (**C**-3), 75.1 (**C**-2), 70.8, 70.4 (**C**-5), 64.4, 62.1 (**C**-6), 59.4 (**C**-1), 33.0, 32.7 (**C**-4).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3068, 2988, 2930, 1960, 1889, 1733, 1583, 1477, 1453, 1444, 1423, 1409, 1375, 1343, 1313, 1244, 1216, 1128, 1088, 1047, 1027.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{19}H_{22}O_4S$: 346.1239 Found: 346.1247

(2*R,4*S**,6*R**)-4-(Benzyloxymethyl)-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane** **102**



$C_{25}H_{26}O_4S$
M = 422.5 g.mol^{-1}

The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **31** (900 mg, 2.85 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (3:7) to afford ketal **102** (866 mg, 72%) as a pale yellow solid (1:1 mixture of sulfoxide isomers).

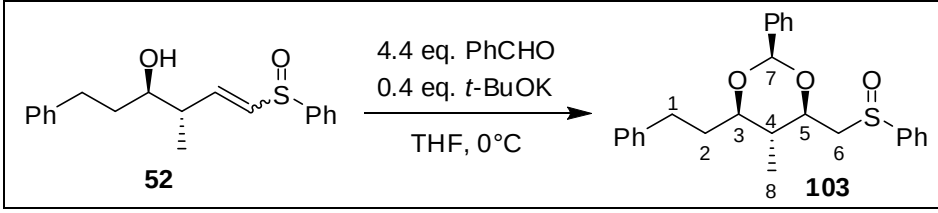
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.63-7.69 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.27-7.58 (m, 13H, C***H***-Ar), 5.70 (s, 0.5H, C***H***-7), 5.45 (s, 0.5H, C***H***-7), 4.58-4.60 (m, 2H, C***H***$_2$-1), 4.14-4.22 (m, 1H, C***H***-3), 4.00-4.10 (m, 1H, C***H***-5), 3.64-3.69 (m, 1H, C***H***$_2$-2), 3.52-3.57 (m, 1H, C***H***$_2$-2), 3.31 (dd, *J* = 13.5, 6.5 Hz, 0.5H, C***H***$_2$-6), 2.88-2.98 (m, 1.5H, C***H***$_2$-6), 1.58-1.89 (m, 2H, C***H***$_2$-4).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
131.1, 131.0, 130.1, 129.7, 129.3, 129.3, 128.8, 128.4, 128.2, 128.1, 127.7, 127.7, 126.2, 126.1, 124.2, 123.8 (**C**-Ar), 100.7, 100.7 (**C**-7), 75.8 (**C**-3), 73.6 (**C**-1), 72.5 (**C**-2), 70.9, 70.5 (**C**-5), 64.5, 62.1 (**C**-6), 33.2, 33.0 (**C**-4).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
2994, 2990, 2982, 2978, 2922, 2868, 1958, 1888, 1814, 1733, 1603, 1584, 1496, 1477, 1391, 1374, 1343, 1314, 1247, 1174, 1088, 1047.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{25}H_{26}O_4S$: 422.1552 Found: 422.1555

(2*R,4*R**,5*R**,6*R**)-5-Methyl-4-phenethyl-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane** **103**



$C_{26}H_{28}O_3S$
M = 420.6 g.mol^{-1}

The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **52** (230 mg, 0.732 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt / petroleum ether (30:70 to 40:60) to give 193 mg (63%) of desired ketal **103** as a pale yellow oil (1:1 mixture of sulfoxide isomers).

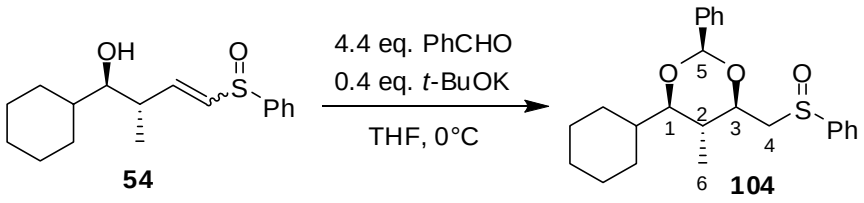
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.66-7.68 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.60-7.62 (m, 1H, C***H***-Ar), 7.49-7.52 (m, 3H, C***H***-Ar), 7.35-7.43 (m, 4H, C***H***-Ar), 7.26-7.31 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.18-7.23 (m, 3H, C***H***-Ar)), 5.73 (s, 0.5H, C***H***-7), 5.36 (s, 0.5H, C***H***-7), 4.15 (td, *J* = 10.3, 1.6 Hz, 0.5H, C***H***-5), 3.54 (td, *J* = 7.5, 2.6 Hz, 1H, C***H***-5 and C***H***-3), 3.32-3.37 (m, 1H, C***H***-3 and C$\boldsymbol{H}_2$-6), 3.14 (dd, *J* = 13.4, 2.9 Hz, 0.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-6), 3.08 (dd, *J* = 13.1, 1.9 Hz, 0.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-6), 2.88-3.00 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-1), 2.84 (dd, *J* = 13.2, 10.8 Hz, 0.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-6), 2.68-2.79 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-1), 1.97-2.10 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-2), 1.74-1.91 (m, 1.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-2 and C***H***-4), 1.59-1.63 (m, 0.5H, C***H***-4), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.5H, C$\boldsymbol{H}_3$-8), 0.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.5H, C$\boldsymbol{H}_3$-8).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.6, 143.4, 141.9, 141.8, 138.2, 138.0, 131.1, 130.9, 129.3, 129.2, 128.7, 128.4, 128.4, 128.4, 128.3, 128.1, 128.1, 125.9, 125.8, 125.8, 124.4, 123.7 (**C**-Ar), 99.9, 99.8 (**C**-7), 80.9, 80.8 (**C**-3), 76.3, 75.7 (**C**-5), 62.9, 60.4 (**C**-6), 38.5, 38.0 (**C**-4), 34.6, 34.2 (**C**-2), 31.2, 31.0 (**C**-1), 12.0, 11.8 (**C**-8).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3424, 3034, 2963, 2927, 2251, 1957, 1889, 1814, 1731, 1602, 1491, 1449, 1403, 1343, 1265, 1253, 1215, 1130, 1080, 1063, 1047, 929.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{26}H_{28}O_3S$: 420.1759 Found: 420.1761

(2*R,4*R**,5*R**,6*R**)-4-Cyclohexyl-5-methyl-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane** **104**



$C_{24}H_{30}O_3S$
M = 398.6 g.mol^{-1}

The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **54** (220 mg, 0.752 mmol) and -78°C as reaction temperature. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 40:60) to give 215 mg (74%) of desired ketal **104** as a white solid (1:1 mixture of sulfoxide isomers).

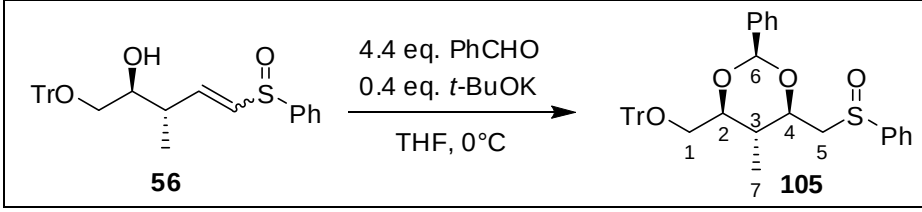
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.47-7.69 (m, 6H, C***H***-Ar), 7.28-7.41 (m, 4H, C***H***-Ar), 5.69 (s, 0.5H, C***H***-5), 5.32 (s, 0.5H, C***H***-5), 4.15 (td, *J* = 10.7, 1.8 Hz, 0.5H, C***H***-3), 3.50-3.56 (m, 0.5H, C***H***-3), 3.41 (d, *J* = 10.0 Hz, 0.5H, C***H***-1), 3.34 (dd, *J* = 13.3, 8.0 Hz, 0.5H, C***H***$_2$-4), 3.23 (d, *J* = 9.9 Hz, 0.5H, C***H***-1) 3.14 (dd, *J* = 13.3, 2.9 Hz, 0.5H, C***H***$_2$-4), 3.10 (dd, *J* = 13.1, 1.9 Hz, 0.5H, C***H***$_2$-4), 2.84 (dd, *J* = 13.0, 10.9 Hz, 0.5H, C***H***$_2$-4), 1.12-1.96 (m, 12H, C***H***-2 and C***H***-Chx), 0.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.5H, C***H***$_3$-6), 0.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.5H, C***H***$_3$-6).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.8, 143.5, 138.5, 138.3, 131.1, 130.9, 129.3, 129.3, 129.1, 128.5, 128.0, 128.0, 125.9, 125.8, 124.5, 123.7 (**C**-Ar), 100.1, 100.0 (**C**-5), 85.9, 85.8 (**C**-1), 76.5, 75.9 (**C**-3), 63.1, 60.5 (**C**-4), 38.5, 38.4 (**C**H-Chx), 34.7, 34.4 (**C**-2), 30.5, 30.4, 26.7, 26.5, 26.4, 26.3, 25.2 (**C**-Chx), 11.6, 11.5 (**C**-6).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3039, 2975, 2932, 2855, 2669, 1959, 1815, 1605, 1583, 1496, 1477, 1451, 1445, 1402, 1364, 1344, 1315, 1279, 1275, 1252, 1215, 1195, 1133, 1087, 1070, 1042.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{24}H_{30}O_3S$: 398.1916 Found: 398.1935

(2*R,4*R**,6*R**)-4-Phenethyl-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane** **105**



56 **105**

$C_{38}H_{36}O_4S$
M = 588.7 g.mol^{-1}

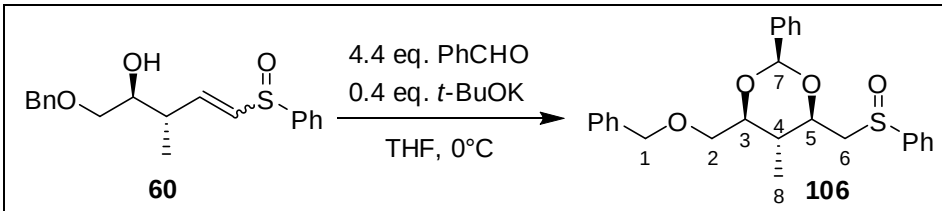
The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **56** (160 mg, 0.33 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (3:7) to afford ketal **105** (144 mg, 74%) as a yellow oil (1:1 mixture of sulfoxide isomers).

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.18-7.60 (m, 25H, C***H***-Ar), 5.78 (s, 0.5H, C***H***-6), 5.41 (s, 0.5H, C***H***-6), 4.14-4.23 (m, 0.5H, C***H***-2), 3.58-3.72 (m, 1.5H, C***H***-4 and C***H***$_2$-1), 3.52-3.56 (m, 0.5H, C***H***-2), 3.46 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 0.5H, C***H***-4), 3.29-3.38 (m, 1H, C***H***$_2$-1), 3.09-3.19 (m, 2H, C***H***$_2$-5), 2.81-2.92 (m, 0.5H, C***H***-3), 2.03-2.14 (m, 0.5H, C***H***-3), 0.67 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.5H, C***H***$_3$-7), 0.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.5H, C***H***$_3$-7).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
146.9, 144.0, 143.9, 138.2, 138.0, 131.0, 130.9, 129.3, 129.1, 128.7, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.1, 126.9, 126.0, 125.9, 124.5, 124.4, 123.8 (**C**-Ar), 100.1, 100.0 (**C**-6), 86.4, 86.3 (**C**-Ph$_3$), 81.7, 81.6 (**C**-2), 76.1, 75.9 (**C**-4), 64.3, 64.1 (**C**-1), 63.0, 62.9 (**C**-5), 34.8, 34.5 (**C**-3), 11.7, 11.5 (**C**-7).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
2978, 2929, 2881, 2856, 2254, 1959, 1890, 1816, 1598, 1584, 1491, 1477, 1448, 1404, 1374, 1344, 1315, 1247, 1243, 1153, 1134, 1086, 1069.

(2*R,4*S**,5*R**,6*R**)-4-(Benzyloxymethyl)-5-methyl-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane** **106**



60 **106**

$C_{26}H_{28}O_4S$
M = 436.6 g.mol^{-1}

The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **60** (800 mg, 2.42 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 40:60) to give (596 mg, 56%) of ketal **106** as a yellow oil. And as a 9:1 mixture of two *syn* diastereomeres (1:1 mixture of sulfoxide isomers).

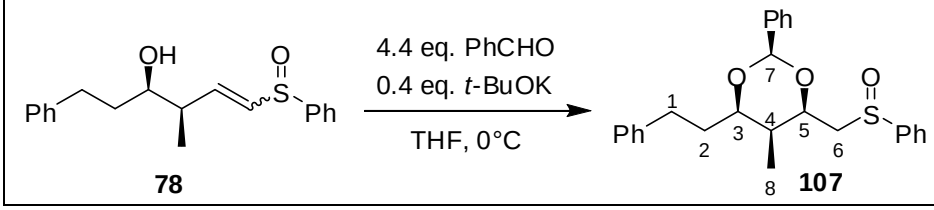
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.63-7.67 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.57-7.59 (m, 1H, C***H***-Ar), 7.46-7.53 (m, 3H, C***H***-Ar), 7.25-7.41 (m, 9H, C***H***-Ar), 5.73 (s, 0.5H, C***H***-7), 5.41 (s, 0.1H, C***H***-7), 5.37 (s, 0.4H, C***H***-7), 4.53-4.68 (m, 2H, C***H***$_2$-1), 4.10-4.24 (m, 1H, C***H***-5), 3.71-3.75 (m, 1H, C***H***-3), 3.67-3.68 (m, 0.5H, C***H***$_2$-2), 3.57-3.64 (m, 1H, C***H***$_2$-2), 3.27-3.36 (m, 0.5H, C***H***$_2$-2), 3.08-3.17 (m, 1H, C***H***$_2$-6), 2.74-2.95 (m, 1H, C***H***$_2$-6), 1.95-2.04 (m, 0.5H, C***H***-4), 1.80-1.90 (m, 0.5H, C***H***-4), 1,01, 0.86, 0.81 (3d, *J* = 6.8, 6.6, 6.6 Hz, 3H, C***H***$_3$-8).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.8, 143.6, 138.2, 137.8, 131.1, 130.9, 129.3, 129.2, 128.8, 128.4, 128.3, 128.1, 128.1, 127.7, 127.6, 126.2, 126.1, 124.5, 123.8 (**C**-Ar), 101.4, 100.5, 100.4 (**C**-7), 81.9, 79.2 (**C**-3), 76.4, 75.9 (**C**-5), 74.1, 73.5 (**C**-1), 70.7, 70.6, 70.1 (**C**-2), 62.9, 60.3 (**C**-6), 34.9, 34.7, 33.3 (**C**-4), 11.9, 11.8, 6.3 (**C**-8).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
2979, 2926, 2865, 2741, 2435, 2254, 2083, 2031, 1958, 1888, 1814, 1733, 1703, 1599, 1584, 1496, 1476, 1447, 1453, 1394, 1373, 1347, 1313, 1235, 1215, 1137, 1088, 1069.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{26}H_{28}O_4S$: 436.1708 Found: 436.1716

(2*R,4*R**,5*S**,6*R**)-5-Methyl-4-phenethyl-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane** **107**



78 **107**

$C_{26}H_{28}O_3S$
M = 420.6 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **78** (120 mg, 0.38 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 40:60) to give 130 mg (81%) of desired ketal **107** as a pale yellow oil. The product is a 88:12 mixture of isomers (*syn*/*anti*) and 1:1 mixture of sulfoxide isomers. Only the two *syn* diastereoisomers are described.

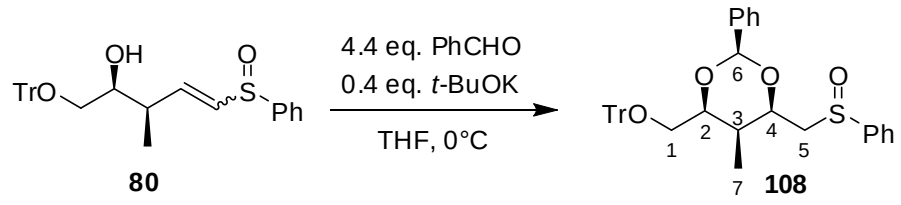
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.10-7.68 (m, 15H, C***H***-Ar), 6.01, 5.68, 5.37 (3s, 1H, C***H***-7), 4.57 (dt, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 0.5H, C***H***-5), 4.22-4.26 (m, 0.5H, C***H***-5), 3.92-3.96 (m, 0.5H, C***H***-3), 3.83-3.87 (m, 0.5H, C***H***-3), 3.28 (dd, *J* = 13.4, 7.6 Hz, 0.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-6), 2.92-2.97 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-6), 2.63-2.83 (m, 2.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-6 and C$\boldsymbol{H}_2$-1), 1.99-2.09 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-2), 1.66-1.77 (m, 1.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-2 and C***H***-4), 1.50-1.55 (m, 0.5H, C***H***-4), 1.05, 0.97, 0.76 (3d, *J* = 6.7, 7.0, 6.6 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H}_3$-8).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.7, 143.2, 141.5, 141.5, 138.3, 138.1, 131.0, 131.0, 129.3, 129.2, 128.8, 128.6, 128.4, 128.4, 128.2, 128.0, 126.1, 125.9, 125.9, 124.1, 123.7 (**C**-Ar), 101.5, 101.2 (**C**-7), 79.7, 79.6 (**C**-3), 74.3, 73.9 (**C**-5), 62.7, 58.9 (**C**-6), 35.3, 34.7 (**C**-4), 34.2, 34.1 (**C**-2), 31.6, 31.5 (**C**-1), 6.3, 6.3 (**C**-8).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
2979, 2953, 2861, 1959, 1889, 1814, 1603, 1584, 1496, 1478, 1454, 1444, 1407, 1389, 1347, 1312, 1215, 1177, 1135, 1123, 1087, 1042, 1028.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{26}H_{28}O_3S$: 420.1759 Found: 420.1761

(2*R**,4*R**,6*R**)-4-Phenethyl-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane **108**



80 **108**

$C_{38}H_{36}O_4S$
M = 588.7 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **80** (300 mg, 0.62 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 40:60) to give 256 mg (73%) of desired ketal **108** as a pale yellow oil. The product is a 82:18 mixture of isomers (*syn*/*anti*) and 1:1 mixture of sulfoxide isomers. Only the two *syn* diastereoisomers are described.

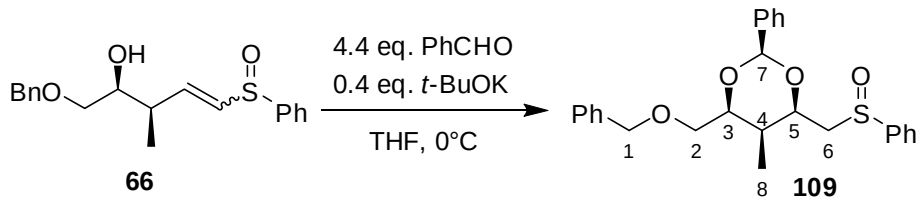
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.21-7.72 (m, 25H, C***H***-Ar), 6.00, 5.76, 5.43 (3s, 1H, C***H***-6), 4.68 (dt, *J* = 10.4, 1.71 Hz, 0.5H, C***H***-2), 4.24-4.31 (m, 1H, C***H***-2 and C***H***-4), 4.18 (td, *J* = 6.5, 2.03 Hz, 0.5H, C***H***-4), 3.43-3.51 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-1), 3.30 (dd, *J* = 13.5, 7.9 Hz, 0.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-1), 2.88-2.99 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-1

and C***H***$_2$-5), 2.79 (dd, *J* = 13.1, 1.7 Hz, 0.5H, C***H***$_2$-5), 1.78-1.83 (m, 1H, C***H***-3), 0.83, 0.76, 0.67 (3d, *J* = 6.8, 6.9, 7.2 Hz, 3H, C***H***$_3$-8).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.4, 143.7, 143.6, 137.9, 137.7, 131.1, 131.0, 129.3, 128.5, 128.2, 127.8, 127.0, 126.1, 125.9, 124.2, 123.7 (**C**-Ar), 101.4, 101.0 (**C**-6), 86.5 (**C**-Ph$_3$), 79.3, 79.2 (**C**-4), 74.0, 73.8 (**C**-2), 63.5, 63.2 (**C**-1), 62.7, 58.9 (**C**-5), 33.2, 32.7 (**C**-3), 6.1, 6.0 (**C**-7).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
2980, 2930, 2883, 1960, 1815, 1732, 1602, 1491, 1449, 1386, 1349, 1314, 1281, 1217, 1176, 1143, 1118, 1088, 1051, 1029.

(2*R,4*S**,5*S**,6*R**)-4-(Benzyloxymethyl)-5-methyl-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane** **109**



66 **109**

$C_{26}H_{28}O_4S$
M = 436.6 g.mol^{-1}

The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **66** (700 mg, 2.12 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 40:60) to give 550 mg (60%) of desired ketal **109** as a pale yellow oil. The product is a 90:10 mixture of isomers (*syn*/*anti*) and 1:1 mixture of sulfoxide isomers. Only two *syn* diastereoisomeres are described.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.22-7.67 (m, 15H, C***H***-Ar), 6.11, 5.74, 5.41 (3s, 1H, C***H***-7), 4.48-4.68 (m, 2.5H, C***H***$_2$-1 and C***H***-3), 4.11-4.30 (m, 1.5H, C***H***-3 and C***H***-5), 3.60-3.68 (m, 1H, C***H***$_2$-2), 3.48-3.55 (m, 1H, C***H***$_2$-2), 3.30 (dd, *J* = 13.4, 7.9 Hz, 0.5H, C***H***$_2$-6), 2.90-2.99 (m, 1H, C***H***$_2$-6), 2.76 (dd, *J* = 13.2, 1.8 Hz, 0.5H, C***H***$_2$-6), 1.70-1.82 (m, 1H, C***H***-4), 1.01, 0.93, 0.88 (3d, *J* = 6.8, 6.8, 7.1 Hz, 3H, C***H***$_3$-8).

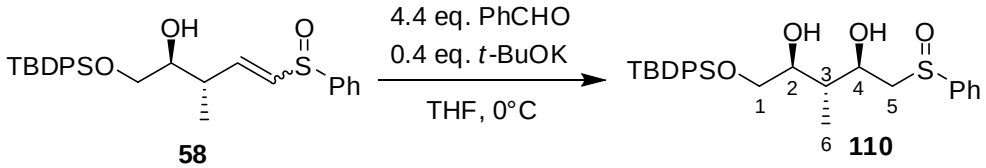
^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.6, 143.1, 138.0, 138.0, 131.2, 131.0, 129.3, 129.3, 129.2, 128.9, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.7, 126.2, 126.0, 124.2, 123.8 (**C**-Ar), 101.5,

101.3 (**C**-7), 79.2, 79.2 (**C**-5), 74.2, 74.1 (**C**-3), 73.5 (**C**-1), 70.2, 70.1 (**C**-2), 62.5, 58.9 (**C**-6), 33.2, 32.6 (**C**-4), 12.0, 6.3 (**C**-8).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
2986, 2909, 2869, 1958, 1889, 1814, 1733, 1598, 1584, 1496, 1478, 1454, 1389, 1374, 1350, 1312, 1215, 1140, 1118, 1087, 1048, 1028.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{26}H_{28}O_4S$: 436.1708 Found: 436.1712

(2*S,3*R**,4*R**)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methyl-5-(phenylsulfinyl)pentane-2,4-diol** **110**



58 **110**

$C_{28}H_{36}O_4SSi$
M = 496.7
$g.mol^{-1}$

The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **58** (156 mg, 0.33 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 40:60) to give 108 mg (66%) of diol **110** as a pale yellow oil.

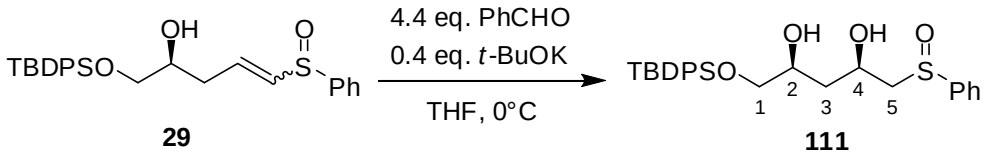
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.67-7.72 (m, 2H, C***H***-Ar), 7.60-7.63 (m, 4H, C***H***-Ar), 7.49-7.56 (m, 3H, C***H***-Ar), 7.35-7.46 (m, 5H, C***H***-Ar), 4.33-4.35 (m, 1H, C***H***-4), 3.84-3.89 (m, 1H, C***H***-2), 3.77 (dd, *J* = 9.7, 3.9 Hz, 1H, C***H***$_2$-2), 3.62 (dd, *J* = 9.7, 1.6 Hz, 1H, C***H***$_2$-2), 3.14 (dd, *J* = 13.2, 6.9 Hz, 1H, C***H***$_2$-5), 2.95 (dd, *J* = 13.2, 3.8 Hz, 1H, C***H***$_2$-5), 2.05-2.13 (m, 1H, C***H***-3), 1.06 [s, 9H, (C***H***$_3$)$_3$-C], 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.0, 135.7, 135.7, 133.9, 133.2, 131.1, 129.8, 129.1, 127.7, 127.6, 124.3 (**C**-Ar), 78.9 (**C**-4), 75.5 (**C**-1), 75.3 (**C**-2), 62.1 (**C**-5), 44.3 (**C**-3), 26.9 [C-(**C**H$_3$)$_3$], 19.3 [**C**-(CH$_3$)$_3$], 10.3 (**C**-6).

MS (DI, CI, NH_3)
479, 496 $[M]^+$.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{28}H_{36}O_4SSi$: 496.2104 Found: 496.2129

(2*S**,4*R**)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-5-(phenylsulfinyl)pentane-2,4-diol **110**



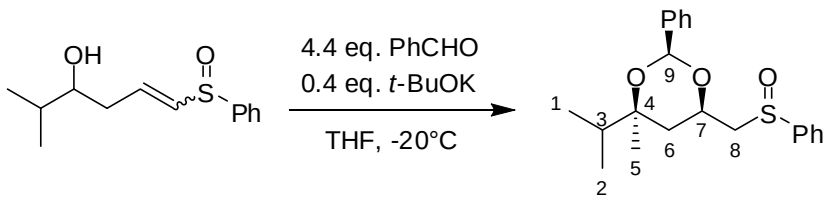
29 **111**

$C_{27}H_{34}O_4SSi$
M = 482.7 g.mol^{-1}

The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **58** (450 mg, 0.97 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 40:60) to give 412 mg (88%) of diol **110** as a pale yellow oil. And as a 90:10 mixture of *syn*/*anti* isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.61-7.66 (m, 6H, C***H***-Ar), 7.36-7.53 (m, 10H, C***H***-Ar), 4.70-4.78 (m, 1H, C***H***-4), 4.45-4.48 (m, 1H, C***H***-2), 3.90 (dd, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 1H, C***H***$_2$-1), 3.79 (dd, *J* = 9.5, 2.3 Hz, 1H, C***H***$_2$-1), 2.96 (dd, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 1H, C***H***$_2$-5), 2.78 (dd, *J* = 13.1, 9.2 Hz, 1H, C***H***$_2$-5), 2.05 (dd, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 1H, C***H***$_2$-3), 1.48-1.55 (m, 1H, C***H***$_2$-3), 1.06 [s, 9H, (C***H***$_3$)$_3$-C].

(2*S**,4*R**,6*R**)-4-Isopropyl-4-methyl-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane **114**



$C_{21}H_{26}O_3S$
M = 358.5 g.mol^{-1}

The reaction was performed at -20°C in THF.
The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **17a** (200 mg, 1.83 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 40:60) to give 234 mg (77%) of the desired ketal **18a** as a

pale yellow oil. The product is a 1.7:1 mixture of isomers (*syn*/*anti*) and 1:1 mixture of sulfoxide isomers.

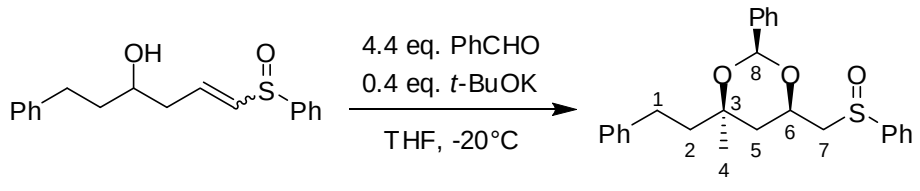
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.26-7.66 (m, 10H, C***H***-Ar), 5.91, 5.65 (2s, 0.23H, C***H***-9 *anti*), 5.89, 5.63 (2s, 0.67H, C***H***-9 *syn*), 4.67-4.72 (m, 0.23H, C***H***-7 *anti*), 4.31-4.33 (m, 0.67H, C***H***-7 *syn*), 3.22-3.32 (m, 0.67H, C$\boldsymbol{H}_2$-8 *syn*), 2.86-2.94 (m, 1.13H, C$\boldsymbol{H}_2$-8 *syn* and *anti*), 1.43-1.85 (m, 3H, C***H***-3 and C$\boldsymbol{H}_2$-6), 1.35, 1.27, 1.14 (3s, 3H, C$\boldsymbol{H}_3$-5), 0.89- 0.98 (m, 6H, C$\boldsymbol{H}_3$-1 and C$\boldsymbol{H}_3$-2).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.7, 144.6, 139.8, 138.7, 131.1, 129.3, 128.6, 128.5, 128.2, 126.0, 124.2, 123.7 (**C**-Ar), 94.4, 93.7 (**C**-9), 67.3, 67.0, 66.6 (**C**-7), 65.1, 65.0, 62.4, 62.1 (**C**-8), 39.6 (**C**-3), 38.3, 38.2, 37.7, 37.6 (**C**-6), 27.5, 22.7, 18.2 (**C**-5), 16.4, 16.3, 16.2, 16.0 (**C**-1,2,3).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3068, 3041, 3064, 3045, 2979, 2989, 1733, 1444, 1389, 1310, 1255, 1213, 1087, 1048, 1021.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{21}H_{26}O_3S$: 358.1616 Found: 358.1603

(2*S,4*S**,6*R**)-4-Methyl-4-phenethyl-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane** **115**



$C_{26}H_{28}O_3S$
M = 420.6 $g.mol^{-1}$

***The reaction was performed at -20°C in THF*.**
The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **17a** (200 mg, 0.85 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 40:60) to give 234 mg (77%) of the desired ketal **18a** as a pale yellow oil. The product is a 50:50 mixture of isomers (*syn*/*anti*) and 1:1 mixture of sulfoxide isomers.

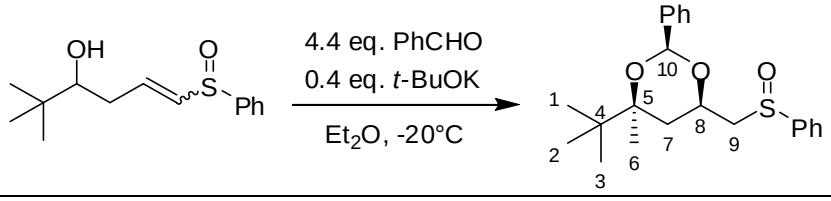
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.16-7.65 (m, 15H, C***H***-Ar), 5.94, 5.68 (2s, 0.5H, C***H***-8), 5.89, 5.64 (2s, 0.5H, C***H***-8), 4.71-4.75 (m, 0.5H, C***H***-6), 4.35-4.38 (m, 0.5H, C***H***-6), 3.22-3.27 (m, 0.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-7), 2.67-2.95 (m, 3.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-7 and C$\boldsymbol{H}_2$-1), 2.51-2.59 (m, 0.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-2), 2.38-2.41 (m, 0.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-2), 1.68-1.93 (m, 3H, C$\boldsymbol{H}_2$-2, C$\boldsymbol{H}_2$-5), 1.51, 1.43, 1.39 (3s, 3H, C$\boldsymbol{H}_3$-4).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144.0, 141.8, 138.5, 138.4, 131.1, 131.0, 129.3, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 126.2, 126.1, 126.0, 125.7, 124.2, 124.1, 123.8 (**C**-Ar), 95.7, 94.6 (**C**-8), 74.2, 74.0 (**C**-3), 67.2, 67.1, 67.0 (**C**-6), 64.8, 64.7, 62.1 (**C**-7), 46.1, 46.0, 40.8, 40.6 (**C**-1), 39.5, 39.4, 35.9, 35.7 (**C**-2), 29.4, 29.2, 29.1 (**C**-5), 28.4, 28.3, 20.5, 20.4 (**C**-4).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3054, 3059, 3068, 3064, 2980, 2951, 1733, 1602, 1495, 1477, 1453, 1444, 1422, 1379, 1313.

HRMS (DI, EI)
Calcd for $C_{26}H_{28}O_3S$: 420.1759 Found: 420.1766

(2*R,4*R**,6*R**)-4-Phenethyl-2-phenyl-6-(phenylsulfinylmethyl)-1,3-dioxane 116**



$C_{22}H_{28}O_3S$
M = 372.5 $g.mol^{-1}$

The reaction was performed at -20°C in diethyl ether.
The typical procedure for conjugate addition reaction was applied to vinyl sulfoxide **17a** (210 mg, 0.79 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 40:60) to give 192 mg (65%) of the desired ketal **18a** as a pale yellow oil and 1:1 mixture of sulfoxyde isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.25- 7.67 (m, 10H, C***H***-Ar), 5.89, 5.62 (2s, 1H, C***H***-10), 4.71 (tdd, *J* = 12.0, 9.5, 2.7 Hz, 0.5H, C***H***-8), 4.32- 4.35 (m, 0.5H, C***H***-8), 3.29 (dd, *J* = 13.3, 6.4 Hz, 0.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-9), 2.86-2.93 (m, 1.5H, C$\boldsymbol{H}_2$-9), 1.94 (t, *J* = 12.3 Hz, 0.5H, C***H***-7), 1.81 (t, *J* = 12.3 Hz, 0.5H, C***H***-7), 1.41, 1.33 (2s, 3H, C$\boldsymbol{H}_3$-6), 1.28 (dd, *J* = 12.9, 2.5 Hz, 0.5H, C***H***-7), 1.46 (dd, J = 12.93, 2.53 Hz, 0.5H, C***H***-7), 0.99, 0.98 (2s, 9H, C$\boldsymbol{H}_3$-1,2,3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
144,7, 143.6, 139.2, 139.1, 131.1, 129.3, 128.5, 128.1, 128.0, 126.2, 126.1, 124.3, 123.7 (**C**-Ar), 94.5, 94.4 (**C**-10), 78.0, 77.9 (**C**-5), 67.5, 67.2 (**C**-8), 65.2, 62.5 (**C**-9), 38.2 (**C**-4), 34.3, 34.1 (**C**-7), 24.6 (**C**-1,2,3), 16.2, 16.1 (**C**-6).

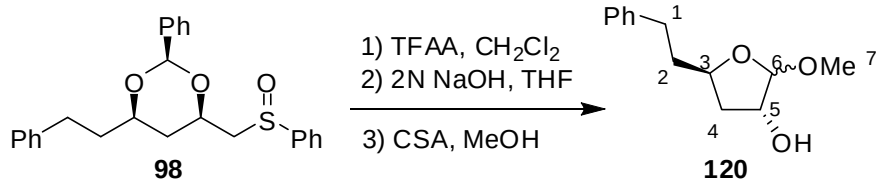
IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3072, 3058, 3068, 3045, 3041, 2986, 1478, 1444, 1421, 1378, 1394, 1311, 1252, 1218, 1144, 1114, 1087, 1047, 1021, 951.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{22}H_{28}O_3S$: 372.1759 Found: 372.1748

TYPICAL PROCEDURE FOR PUMMERER REACTION AND ACIDIC CYCLIZATION

Trifluoroacetic anhydride TFAA (4 equiv) was added to a solution of ketal (1 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL/mmol of ketal) at 0°C. The mixture was stirred for about 30 min at this temperature. Then a 2N aqueous NaOH solution (10 mL/mmol of ketal) and THF (5 mL/mmol of ketal) were added, the mixture was warmed and stirred for 90 min at room temperature. The aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was dissolved in MeOH (1 mL/mg of ketal) and camphorsulfonic acid (CSA) (0.6 equiv) was added and the reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was quenched with Et_3N (pH ~ 8) and diluted with saturated aqueous $NaHCO_3$. The aqueous phase was extracted 3 times with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 50:50) to give the desired tetrahydrofuran.

(2*R,3*S**,5*R**)-2-Methoxy-5-phenethyltetrahydrofuran-3-ol** **120**



$C_{13}H_{18}O_3$
M = 222.3 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for the Pummerer reaction and acidic cyclization was applied to ketal **3b** (1.15 g, 2.83 mmol). Crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 50:50) to afford tetrahydrofuran **4a** 448 mg (71 %) of *trans* isomere and 55 mg (9%) of *cis* isomere as pale yellow oils.

trans isomere

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.17-7.30 (m, 5H, C***H***-Ar), 4.79 (s, 1H, C***H***-6), 4.30-4.37 (m, 1H, C***H***-5), 4.24 (brs, 1H, C***H***-3), 3.36 (s, 3H, C***H***-7), 2.64-2.83 (m, 2H, C***H***-1), 1.79-2.01 (m, 5H, C***H***-4, C***H***-2 and O***H***).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
141.8, 128.3, 128.3, 125.8 (**C**-Ar), 108.8 (**C**-6), 78.7 (**C**-5), 76.2 (**C**-3), 54.2 (**C**-7), 39.5 (**C**-4), 38.0 (**C**-2), 32.5 (**C**-1).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3602, 3047, 3033, 2991, 2939, 1952, 1879, 1810, 1753, 1690, 1602, 1494, 1446, 1378, 1346, 1312, 1191, 1157, 1099, 1040, 971.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{13}H_{18}O_3$: 222.1256 Found : 222.1251

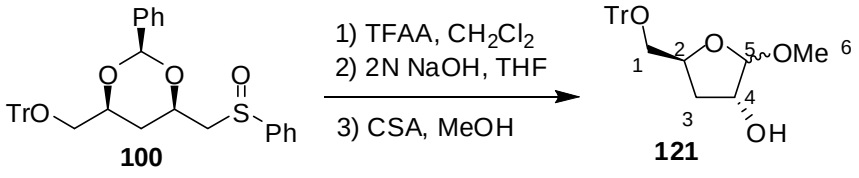
cis isomere

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.17-7.30 (m, 5H, C***H***-Ar), 4.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, C***H***-6), 4.26-4.32 (m, 1H, C***H***-5), 4.15-4.22 (m, 1H, C***H***-3), 3.48 (s, 3H, C$\boldsymbol{H}_3$-7), 2.62-2.77 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-1), 2.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, O***H***), 1.74-1.98 (m, 4H, C$\boldsymbol{H}_2$-4 and C$\boldsymbol{H}_2$-2).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
141.6, 128.3, 128.3, 125.8 (**C**-Ar), 102.5 (**C**-6), 76.0 (**C**-5), 72.0 (**C**-3), 55.2 (**C**-7), 38.2 (**C**-4), 37.7 (**C**-2), 32.0 (**C**-1).

MS(CI,NH_3) *m/z* :
208, 223 $[M+H]^+$, 240 $[M+NH_4]^+$.

(3*R**,5*S**)-2-Methoxy-5-(trityloxymethyl)tetrahydrofuran-3-ol **121**



$C_{25}H_{26}O_4$
M = 390.5 g.mol^{-1}

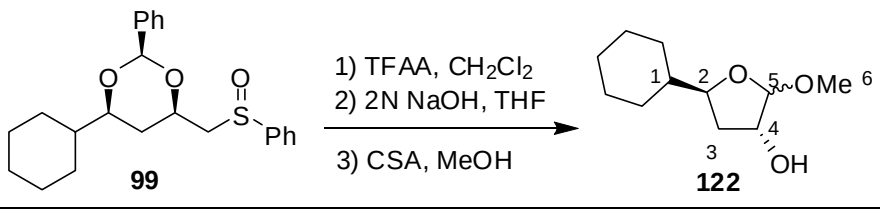
The typical procedure for the Pummerer reaction and acidic cyclization was applied to ketal **3b** (100 mg, 0.17 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 50:50) to afford tetrahydrofuran **4b** (15 mg, 23%) as a 81:19 mixture of *trans* and *cis* isomers.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.17-7.40 (m, 15H, C***H***-Ar), 4.81 (s, 1H, C***H***-5), 4.42-4.54 (m, 1H, C***H***-2), 4.26 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, C***H***-4), 3.34 (s, 3H, C***H***$_3$-6), 3.27 (dd, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 1H, C***H***$_2$-1), 2.95 (dd, *J* = 13.1, 7.5 Hz, 1H, C***H***$_2$-1), 2.09 (dd, *J* = 13.7, 6.6 Hz, 1H, C***H***$_2$-3), 1.99 (dd, *J* = 8.5, 4.9 Hz, 1H, C***H***$_2$-3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
129.7, 128.9, 126.3 (**C**-Ar), 109.3 (**C**-5), 78.0 (**C**-2), 76.2 (**C**-4), 54.5 (**C**-6), 40.8 (**C**-1), 38.0 (**C**-3).

HRMS (DI, EI)
$[M-H]^+$
Calcd. for $C_{25}H_{25}O_4$: 389.1753 Found: 389.1748

(2*R**,3*S**,5*S**)-5-Cyclohexyl-2-methoxytetrahydrofuran-3-ol **122**



$C_{11}H_{20}O_3$
M = 200.3 g.mol^{-1}

The typical procedure for Pummerer reaction and acidic cyclisation was applied to ketal **3b** (1.02 g, 2.65 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography

with AcOEt / petroleum ether (30:70 to 50:50) to afford tetrahydrofuran **4b** (407 mg, 77%) as a yellow oil.

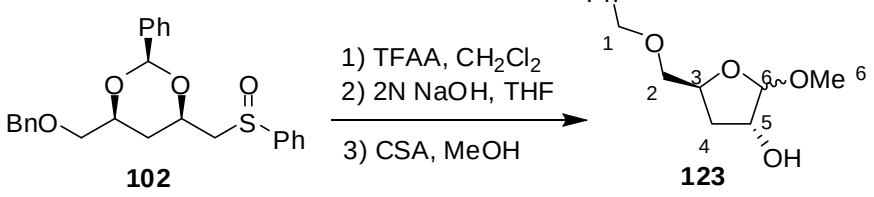
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
4.76 (s, 1H, C***H***-5), 4.19-4.20 (m, 1H, C***H***-4), 3.99 (dd, *J* = 15.6, 8.5 Hz, 1H, C***H***-2), 3.33 (s, 3H, C***H***$_3$-6), 2.03-2.06 (m, 1H, C***H***$_2$-Chx), 1.87-1.89 (m, 2H, C***H***$_2$-3), 1.56-1.75 (m, 5H, C***H***$_2$-Chx), 0.89-1.33 (m, 5H, C***H***-Chx and C***H***$_2$-Chx).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
108.6 (**C**-5), 84.0 (**C**-2), 76.0 (**C**-4), 54.3 (**C**-6), 44.6 (**C**H-Chx), 35.9 (C-3), 30.2, 28.7, 26.5, 25.9, 25.8 (**C**H_2-Chx).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3603, 3459, 2928, 2854, 1445, 1387, 1349, 1278, 1185, 1097, 1070, 1033, 973, 910.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{11}H_{20}O_3$: 200.1413 Found: 200.1412

(2*R**,3*R**,5*S**)-5-(Benzyloxymethyl)-2-methoxytetrahydrofuran-3-ol 123



$C_{13}H_{18}O_4$
M = 238.3 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for the Pummerer reaction and acidic cyclization was applied to ketal **3c** (200 mg, 0.47 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 50:50) to afford tetrahydrofuran **4c** (72 mg, 64%) as a pale yellow oil.

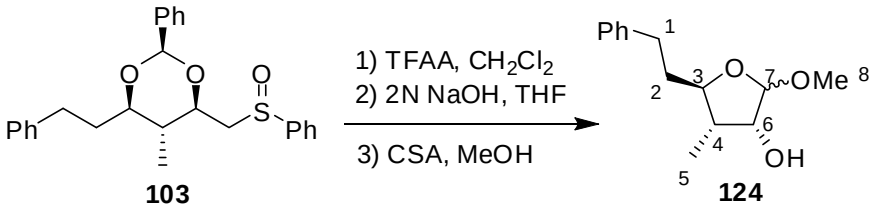
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.24-7.40 (m, 5H, C***H***-Ar), 4.81 (s, 1H, C***H***-6), 4.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, C***H***$_2$-1), 4.51-4.56 (m, 1H, C***H***-3), 4.22 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, C***H***-5), 3.44-3.53 (m, 2H, C***H***$_2$-2), 3.31 (s, 3H, C***H***$_3$-7), 1.87-1.99 (m, 3H, C***H***$_2$-4 and O***H***).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
138.2, 128.3, 127.7, 127.6 (**C**-Ar), 109.3 (**C**-6), 78.2 (**C**-1), 75.8 (**C**-5), 74.3 (**C**-3), 73.3 (**C**-2), 54.3 (**C**-7), 35.1 (**C**-4).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3604, 2990, 2958, 2931, 2869, 2254, 1955, 1879, 1733, 1603, 1496, 1467, 1453, 1373, 1310, 1289, 1242, 1186, 1101, 1074, 1046, 1029.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{13}H_{18}O_4$: 238.1205 Found: 238.1217

(2*R**,3*S**,5*R**)-2-Methoxy-4-methyl-5-phenethyltetrahydrofuran-3-ol 124



103 **124**

$C_{14}H_{20}O_3$
M = 236.3 $g.mol^{-1}$

The typical procedure for the Pummerer reaction and acidic cyclization was applied to ketal **8a** (225 mg, 0.535 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 50:50) to afford tetrahydrofuran **19a** (95 mg, 75%) as a pale yellow oil and as a *trans*/*cis* (94:6) mixture. Only NMR data for the *trans* isomer is described.

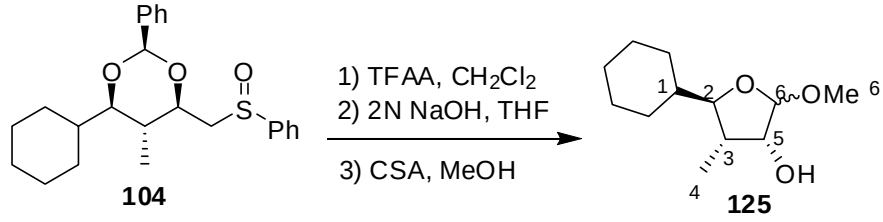
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.16-7.30 (m, 5H, C***H***-Ar), 4.78 (s, 1H, C***H***-7), 3.98 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, C***H***-6), 3.85 (td, *J* = 8.8, 3.6 Hz, 1H, C***H***-3), 3.37 (s, 3H, C$\boldsymbol{H}_3$-8), 2.84-2.91 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-1), 2.66-2.74 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-1), 2.07-2.14 (m, 1H, C***H***-4), 1.87-1.97 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-2), 1.71-1.81 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-2), 1.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C$\boldsymbol{H}_3$-5).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
142.1, 128.3, 125.7 (**C**-Ar), 108.8 (**C**-7), 84.1 (**C**-3), 78.2 (**C**-6), 54.3 (**C**-8), 40.9 (**C**-4), 37.7 (**C**-2), 32.5 (**C**-1), 9.8 (**C**-5).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3611, 3086, 3071, 3044, 3029, 2992, 2934, 2831, 1949, 1876, 1811, 1603, 1583, 1496, 1455, 1381, 1315, 1283, 1255, 1193, 1154, 1104, 1032.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{14}H_{20}O_3$: 236.1413 Found: 236.1410

(2*R,3*S**,5*R**)-5-Cyclohexyl-2-methoxy-4-methyltetrahydrofuran-3-ol** **125**



$C_{12}H_{22}O_3S$
M = 214.3 g.mol^{-1}

The typical procedure for Pummerer reaction and acidic cyclization was applied using ketal **8b** (350 mg, 0.88 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 70:30) to afford tetrahydrofuran **19b** (150 mg, 80%) as a pale yellow solid and as a *trans*/*cis* (95:5) mixture. Only NMR data for the *trans* isomer is described.

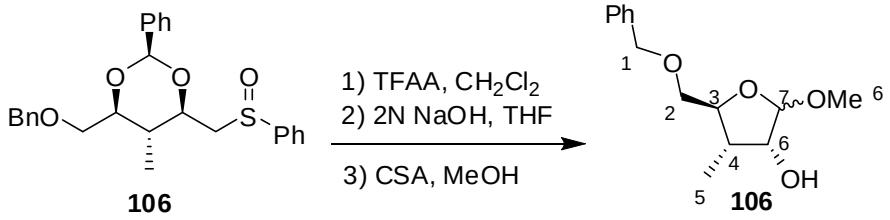
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
4.73 (s, 1H, C***H***-6), 3.96 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, C***H***-5), 3.52 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 1H, C***H***-5), 3.34 (s, 3H, C***H***$_3$-3), 2.18-2.24 (m, 1H, C***H***$_3$-3), 1.91-1.94 (m, 1H, C***H***$_2$-Chx), 1.66-1.80 (m, 4H, C***H***$_2$-Chx), 1.00-1.42 (m, 6H, C***H***-1 and C***H***$_2$-Chx), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C***H***$_3$-3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
108.4 (**C**-6), 89.3 (**C**-2), 78.8 (**C**-5), 54.4 (**C**-7), 43.1 (**C**H-Chx), 38.2 (**C**-3), 29.8, 29.1, 26.6, 26.3, 26.1 (C***H***$_2$-Chx), 11.1 (**C**-4).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3612, 3460, 3075, 3071, 3039, 3067, 3043, 2994, 2930, 2854, 2668, 2431, 1449, 1416, 1400, 1381, 1351, 1314, 1279, 1275, 1263, 1255, 1193, 1160, 1140, 1106, 1032.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{12}H_{22}O_3$: 214.1569 Found: 214.1559

(2*R,3*R**,4*S**,5*S**)-5-(Benzyloxymethyl)-2-methoxy-4-methyltetrahydrofuran-3-ol** **126**



$C_{14}H_{20}O_4$
M = 252.3 g.mol^{-1}

The typical procedure for the Pummerer reaction and acidic cyclization was applied to ketal **2c** (450 mg, 1.03 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 50:50) to afford tetrahydrofuran **3c** (180 mg, 69%) as a pale yellow oil and as a 84:16 mixture of *trans*/*cis* diastereomers.

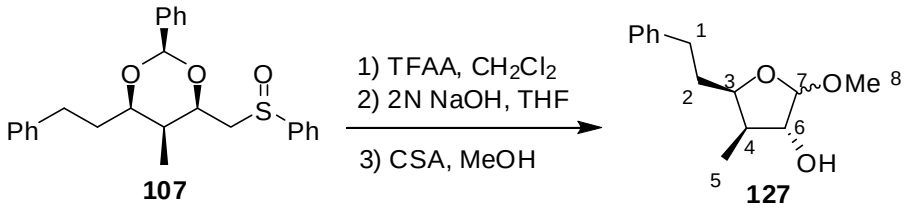
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.25-7.36 (m, 5H, C***H***-Ar), 4.79 (s, 1H, C***H***-7), 4.60 (s, 2H, C***H***$_2$-1), 3.96-4.03 (m, 2H, C***H***-3 and C***H***-6), 3.47-3.59 (m, 2H, C***H***$_2$-2), 3.31, (s, 3H, C***H***$_3$-8), 2.13-2.28 (m, 1H, C***H***-4), 1.97 (brs, 1H, O***H***), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C***H***$_3$-5).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
138.3, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5 (**C**-Ar), 110.4, 109.1 (**C**-7), 83.7, 82.5 (**C**-3), 80.4, 77.8 (**C**-6), 73.4, 73.3 (**C**-1), 73.2, 70.6 (**C**-2), 55.4, 54.4 (**C**-8), 42.2, 38.1 (**C**-4), 11.6, 10.0 (**C**-5).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3611, 3089, 3058, 3048, 2989, 2960, 2933, 2882, 2833, 2254, 2063, 1955, 1877, 1814, 1733, 1604, 1586, 1496, 1454, 1373, 1312, 1243, 1201, 1159, 1103, 1051, 1028.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{14}H_{20}O_4$: 252.1362 Found: 252.1352

(2*R,3*S**,4*R**,5*R**)-2-Methoxy-4-methyl-5-phenethyltetrahydrofuran-3-ol** **127**



$C_{14}H_{20}O_3$
M = 236.3 g.mol^{-1}

The typical procedure for the Pummerer reaction and acidic cyclization was applied to ketal **14a** (300 mg, 0.71 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 70:30) to afford tetrahydrofuran **20a** (101 mg, 60%) as a pale yellow oil and as a *trans*/*cis* (50:50) mixture.

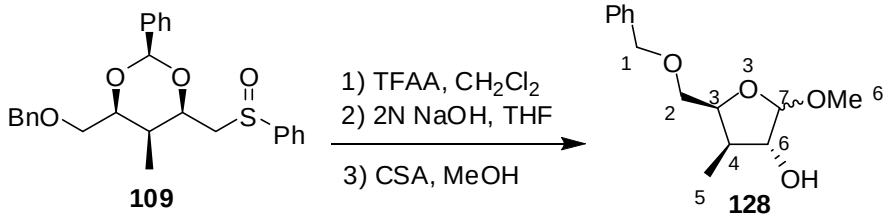
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.16-7.30 (m, 5H, C***H***-Ar)), 4.88 (d, *J* = 4.4 Hz, 0.5H, C***H***-7), 4.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 0.5H, C***H***-7), 4.15-4.26 (m, 1H, C***H***-3 and C***H***-6), 3.90-3.92 (m, 0.5H, C***H***-6), 3.78-3.84 (m, 0.5H, C***H***-3), 3.48 (s, 1.5H, C***H***$_3$-8), 3.42 (s, 1.5H, C***H***$_3$-8), 2.78-2.91 (m, 1H, C***H***$_2$-1), 2.58-2.68 (m, 1H, C***H***$_2$-1), 2.09-2.21 (m, 1H, C***H***-4), 1.65-1.90 (m, 2H, C***H***$_2$-2), 1.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1.5H, C***H***$_3$-8), 0.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1.5H, C***H***$_3$-8).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
142.1, 141.9, 128.4, 128.4, 128.3, 125.8, 125.7 (**C**-Ar), 110.4, 101.7 (**C**-7), 83.2, 81.3 (**C**-3), 78.5 (**C**-6), 55.4, 55.3 (**C**-8), 43.2, 41.7 (**C**-4), 33.6, 33.2 (**C**-2), 32.8, 32.6 (**C**-1), 12.0, 11.9 (**C**-8).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3604, 3526, 3085, 3068, 3055, 3048, 1995, 2937, 2661, 2254, 1950, 1877, 1810, 1733, 1603, 2583, 1496, 1479, 1454, 1411, 1380, 1304, 1283, 1221, 1191, 1154, 1105, 1081, 1049.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{14}H_{20}O_3$: 236.1413 Found: 236.1420

(2*R,3*S**,4*R**,5*S**)-5-(Benzyloxymethyl)-2-methoxy-4-methyltetrahydrofuran-3-ol** **128**



$C_{14}H_{20}O_4$
M = 252.3 g.mol^{-1}

The typical procedure for the Pummerer reaction and acidic cyclization was applied to ketal **18a** (450 mg, 1.04 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 70:30) to afford tetrahydrofuran **20c** (149 mg, 57%) as a yellow oil and as a *trans*/*cis* (50:50) mixture.

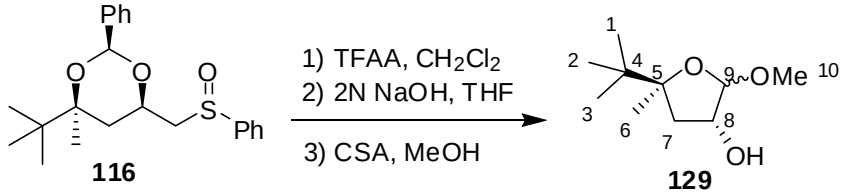
^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
7.17-7.37 (m, 5H, C***H***-Ar), 4.87 (d, *J* = 4.6 Hz, 0.5H, C***H***-7), 4.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 0.5H, C***H***-7), 4.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-1), 4.53 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-1), 4.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 0.5H, C***H***-3), 4.25-4.29 (m, 0.5H, C***H***-3), 3.87-3.92 (m, 1H, C***H***-6), 3.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$-2), 3.51 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$-2), 3.47 (s, 1.5H, C$\boldsymbol{H}_3$-8), 3.37 (s, 1.5H, C$\boldsymbol{H}_3$-8), 2.20-2.28 (m, 1H, C***H***-4), 1.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.5H, C$\boldsymbol{H}_3$-5), 1.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1.5H, C$\boldsymbol{H}_3$-5).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
138.1, 129.8, 129.0, 128.5, 128.3, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 126.5 (**C**-Ar), 110.4, 102.0 (**C**-7), 82.6, 80.4 (**C**-3), 78.6, 77.7 (**C**-6), 73.5, 73.4 (**C**-1), 70.6, 70.4 (**C**-2), 55.5, 55.4 (**C**-8), 42.3, 40.4 (**C**-4), 11.6, 11.4 (**C**-5).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3681, 3558, 2967, 2934, 1954, 1879, 1813, 1725, 1703, 1604, 1585, 1496, 1453, 1409, 1380, 1367, 1328, 1205, 1175, 1114, 1080.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{14}H_{20}O_4$: 252.1362 Found: 252.1361

(3*R,5*S**)-5-tert-Butyl-2-methoxy-5-methyltetrahydrofuran-3-ol** **129**



$C_{10}H_{20}O_3$
M = 188.3 g.mol^{-1}

The typical procedure for the Pummerer reaction and acidic cyclization was applied to ketal **18a** (540 mg, 1.45 mmol). The crude residue was purified by silica gel column chromatography with AcOEt/petroleum ether (30:70 to 70:30) to afford tetrahydrofuran **20c** (210 mg, 77%) as a yellow oil and as a *trans*/*cis* (50:50) mixture.

^{1}H NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 400 MHz.
4.86 (s, 0.5H, C***H***-9), 4.76 (d, 0.5H, 4.8 Hz, C***H***-9), 4.23 (d, 0.5H, 6.4 Hz, C***H***-8), 4.17-4.20 (m, 0.5H, C***H***-8), 3.44 (s, 1.5H, C***H***$_3$-10), 3.35 (s, 1.5H, C***H***$_3$-10), 2.42 (dd, *J* = 12.9, 8.9 Hz, 0.5H, C***H***-7), 2.30 (dd, *J* = 13.8, 6.3 Hz, 0.5H, C***H***-7), 1.56 (dd, *J* = 13.8, 1.3 Hz, 0.5H, C***H***-7), 1.49 (dd, *J* = 13.0, 9.0 Hz, 0.5H, C***H***-7), 1.40 (s, 1.5H, C***H***$_3$-6), 1.32 (s, 1.5H, C***H***$_3$-6), 0.94 (s, .4.5H, C***H***$_3$-1,2,3), 0.89 (s, 4.5H, C***H***$_3$-1,2,3).

^{13}C NMR (δ, ppm) $CDCl_3$, 100 MHz.
110.7, 102.7 (**C**-8), 91.6, 88.4 (**C**-5), 77.9, 73.5 (**C**-9), 54.8, 54.5 (**C**-10), 40.5, 38.8 (**C**-7), 37.3, 36.9 (**C**-4), 25.9, 25.4 (**C**-1,2,3), 24.5 (**C**-6).

IR (υ, cm^{-1}, CH_2Cl_2)
3605, 3052, 3043, 2991, 2962, 1605, 1469, 1423, 1395, 1374, 1313, 1276, 1271, 1137, 1096, 1053, 985.

HRMS (DI, EI)
Calcd. for $C_{10}H_{20}O_3$: 188.1413 Found: 188.1414

BIBLIOGRAPHIE

1. De Clercq, E., *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2007,** *6*, 941-941.
2. De Clercq, E., *Int. J. Antimicrob. Agents* **2009,** *33*, 307-320.
3. De Clercq, E., *Curr. Opin. Microbiol.* **2005,** *8*, 552-560.
4. De Clercq, E., *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2006,** *5*, 1015-1025.
5. Gumina, G.; Chong, Y.; Choo, H.; Song, G. Y.; Chu, C. K., *Curr. Top. Med. Chem.* **2002,** *2*, 1065-1086.
6. Mathé, C.; Gosselin, G., *Antiviral Res.* **2006,** *71*, 276-281.
7. De Clercq, E., *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2007,** *6*, 1001-1018.
8. De Clercq, E., *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2002,** *1*, 13-25.
9. Huryn, D. M.; Okabe, M., *Chem. Rev.* **1992,** *92*, 1745-1768.
10. Rosowsky, A.; Solan, V. C.; Sodroski, J. G.; Ruprecht, R. M., *J. Med. Chem.* **1989,** *32*, 1135-1140.
11. Kim, C. H.; Marquez, V. E.; Broder, S.; Mitsuya, H.; Driscoll, J. S., *J. Med. Chem.* **1987,** *30*, 862-866.
12. Lin, T. S.; Yang, J. H.; Liu, M. C.; Shen, Z. Y.; Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H.; Birnbaum, G. I.; Giziewicz, J.; Ghazzouli, I., *J. Med. Chem.* **1991,** *34*, 693-701.
13. Hansske, F.; Robins, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1983,** *105*, 6736-6737.
14. Robins, M. J.; Nowak, I.; Wnuk, S. F.; Hansske, F.; Madej, D., *J. Org. Chem.* **2007,** *72*, 8216-8221.
15. Kawana, M.; Nishikawa, M.; Yamasaki, N.; Kuzuhara, H., *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1989**, 1593-1596.
16. Anderson, C. D.; Lee, W. W.; Goodman, L.; Baker, B. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1961,** *83*, 1900-1906.
17. Codington, J. F.; Fecher, R.; Fox, J. J., *J. Org. Chem.* **1962,** *27*, 163-167.
18. Nguyen Van Nhien, A.; Tomassi, C.; Len, C.; Marco-Contelles, J. L.; Balzarini, J.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Postel, D., *J. Med. Chem.* **2005,** *48*, 4276-4284.
19. Couturier, S.; Aljarah, M.; Gosselin, G.; Mathé, C.; Périgaud, C., *Tetrahedron* **2007,** *63*, 11260-11266.
20. Hopkins, M. H.; Overman, L. E.; Rishton, G. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1991,** *113*, 5354-5365.
21. Angle, S. T.; El-Said, N. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2002,** *124*, 3608-3613.
22. Bode, S. E.; Wolberg, M.; Müller, M., *Synthesis* **2006**, 557-588.
23. Oishi, T.; Nakata, T., *Synthesis* **1990**, 635-645.
24. Schneider, C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998,** *37*, 1375-1378.
25. Rychnovsky, S. D.; Buckmelter, A. J.; Dahanukar, V. H.; Skalitzky, D. J., *J. Org. Chem.* **1999,** *64*, 6849-6860.
26. Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1996,** *118*, 4322-4343.
27. Kaneko, Y.; Matsuo, T.; Kiyooka, S.-i., *Tetrahedron Lett.* **1994,** *35*, 4107-4110.
28. Kiyooka, S.-i.; Yamaguchi, T.; Maeda, H.; Kira, H.; Hena, M. A.; Horiike, M., *Tetrahedron Lett.* **1997,** *38*, 3553-3556.
29. Kiyooka, S.-i.; Maeda, H., *Tetrahedron: Asymmetry* **1997,** *8*, 3371-3374.
30. Boxer, M. B.; Akakura, M.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130*, 1580.
31. Narasaka, K.; Pai, F.-C., *Chem. Lett.* **1980,** *9*, 1415-1418.

32. Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repič, O.; Shapiro, M. J., *Tetrahedron Lett.* **1987,** *28*, 155-158.
33. Chen, K.-M.; Gunderson, K. G.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. J., *Chem. Lett.* **1987,** *16*, 1923-1926.
34. Shao, L.; Kawano, H.; Saburi, M.; Uchida, Y., *Tetrahedron* **1993,** *49*, 1997-2010.
35. Duan, J. J. W.; Smith, A. B., *J. Org. Chem.* **1993,** *58*, 3703-3711.
36. Tirado, R.; Prieto, J. A., *J. Org. Chem.* **1993,** *58*, 5666-5673.
37. Sarraf, S. T.; Leighton, J. L., *Org. Lett.* **2000,** *2*, 3205-3208.
38. Zacuto, M. J.; Leighton, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2000,** *122*, 8587-8588.
39. Zacuto, M. J.; O'Malle, S. J.; Leighton, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2002,** *124*, 7890-7891.
40. Wang, X.; Meng, Q.; Nation, A. J.; Leighton, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2002,** *124*, 10672-10673.
41. Wang, X.; Meng, Q.; Perl, N. R.; Xu, Y.; Leighton, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2005,** *127*, 12806-12807.
42. Chen, K.; Richter, J. M.; Baran, P. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130*, 7247-7249.
43. Smith, M. B.; March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. sixth ed.; 2007.
44. Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A., *J. Org. Chem.* **1993,** *58*, 2446-2453.
45. Grimaud, L.; Rotulo, D.; Ros-Perez, R.; Guitry-Azam, L.; Prunet, J., *Tetrahedron Lett.* **2002,** *43*, 7477-7479.
46. Oriez, R.; Prunet, J., *Org. Biomol. Chem.* **2009**, Submitted.
47. Rotulo-Sims, D.; Prunet, J., *Org. Lett.* **2007,** *9*, 4147-4150.
48. Aouzal, R.; Prunet, J., *Org. Biomol. Chem.* **2009,** *7*, 3594-3598.
49. Maguer, A. DEA, *Ecole Polytechnique*, Palaiseau, **2004**.
50. Michrowska, A.; Bieniek, M.; Kim, M.; Klajn, R.; Grela, K., *Tetrahedron* **2003,** *59*, 4525-4531.
51. Katayama, H.; Urushima, H.; Nishioka, T.; Wada, C.; Nagao, M.; Ozawa, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000,** *39*, 4513-4515.
52. Marciniec, B.; Chadyniak, D.; Krompiec, S., *J. Mol. Catal. A* **2004,** *224*, 111-116.
53. Wilson, S. R.; Guazzaroni, M. E., *J. Org. Chem.* **1989,** *54*, 3087-3091.
54. Zhang, W.-C.; Li, C.-J., *J. Org. Chem.* **1999,** *64*, 3230-3236.
55. Li, C.-J., *Tetrahedron* **1996,** *52*, 5643-5668.
56. Jõgi, A.; Mäeorg, U., *Molecules* **2001,** *6*, 964-968.
57. Chattopadhyay, A., *J. Org. Chem.* **1996,** *61*, 6104-6107.
58. Griesbaum, K., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1970,** *9*, 273-287.
59. Ichinose, Y.; Wakamatsu, K.; Nozaki, K.; Birbaum, J.-L.; Oshima, K.; Utimoto, K., *Chem. Lett.* **1987,** *16*, 1647-1650.
60. Barton, D.; Manly, D.; Widdowson, D., *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1975**, 1568-1574.
61. Ravikumar, K. S.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D., *Tetrahedron Lett.* **1998,** *39*, 3141-3144.
62. Ravikumar, K. S.; Zhang, Y. M.; Bégué, J. P.; Bonnet-Delpon, D., *Eur. J. Org. Chem.* **1998,** *1998*, 2937-2940.
63. Leonard, N. J.; Johnson, C. R., *J. Org. Chem.* **1962,** *27*, 282-284.

64. Hoppe, D.; Zschage, O., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1989,** *28*, 69-71.
65. Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y. D.; Rondan, N. G.; Jager, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1984,** *106*, 3880-3882.
66. Grimaud, L. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, Palaiseau, **1999**.
67. Kocienski, P.; Dixon, N. J., *Synlett* **1989**, 52-54.
68. Férézou, J.-P.; Julia, M.; Li, Y.; Liu, L. W.; Pancrazi, A., *Bull Soc Chim Fr* **1995,** *132*, 428-452.
69. Coffey, D. S.; McDonald, A. I.; Overman, L. E.; Stappenbeck, F., *J. Am. Chem. Soc.* **1999,** *121*, 6944-6945.
70. Rotulo-Sims, D.; Prunet, J., *Org. Lett.* **2002,** *4*, 4701-4704.
71. Wang, M.; Li, C.; Yin, D.; Liang, X.-T., *Tetrahedron Lett.* **2002,** *43*, 8727-8729.
72. Terauchi, T.; Morita, M.; Kimijima, K.; Nakamura, Y.; Hayashi, G.; Tanaka, T.; Kanoh, N.; Nakata, M., *Tetrahedron Lett.* **2001,** *42*, 5505-5508.
73. Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Saito, Y., *J. Org. Chem.* **1984,** *49*, 1096-1104.
74. Ikeda, Y.; Furuta, K.; Meguriya, N.; Ikeda, N.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1982,** *104*, 7663-7665.
75. Furuta, K.; Ikeda, Y.; Meguriya, N.; Ikeda, N.; Yamamoto, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984,** *57*, 2781-2790.
76. Sato, F.; Uchiyara, H.; Lida, K.; Kobayashi, Y.; Sato, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 921-922.
77. Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002,** *41*, 2024-2032.
78. Bonini, C.; Righi, G., *Tetrahedron* **2002,** *58*, 4981-5021.
79. Skrydstrup, T.; Bénéchie, M.; Khuong-Huu, F., *Tetrahedron Lett.* **1990,** *31*, 7145-7148.
80. Bénéchie, M.; Khuong-Huu, F., *Synlett* **1992**, 266-268.
81. Bénéchie, M.; Khuong-Huu, F., *J. Org. Chem.* **1996,** *61*, 7133-7138.
82. Midland, M.; McLoughlin, J.; Werley, R., *Org. Synth.* **1993,** *8*, 391-395.
83. Beumel, O. F.; Harris, R. F., *J. Org. Chem.* **1963,** *28*, 2775-2779.
84. Parker, K. A.; Chang, W., *Org. Lett.* **2005,** *7*, 1785-1788.
85. Thadani, A. N.; Batey, R. A., *Org. Lett.* **2002,** *4*, 3827-3830.
86. Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V., *Tetrahedron Lett.* **1999,** *40*, 4289-4292.
87. Schlosser, M.; Desponds, O.; Lehmann, R.; Moret, E.; Rauchschwalbe, G., *Tetrahedron* **1993,** *49*, 10175-10203.
88. Seyferth, D.; Marmor, R. S.; Hilbert, P., *J. Org. Chem.* **1971,** *36*, 1379-1386.
89. Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U., *J. Org. Chem.* **1979,** *44*, 4997-4998.
90. Ohira, S., *Synth. Commun.* **1989,** *19*, 561 - 564.
91. Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G.; Bestmann, J., H., *Synlett* **1996**, 521-522.
92. Pietruszka, J.; Witt, A., *Synthesis* **2006**, 4266-4268.
93. Corey, E. J.; Fuchs, P. L., *Tetrahedron Lett.* **1972,** *13*, 3769-3772.
94. Michel, P.; Gennet, D.; Rassat, A., *Tetrahedron Lett.* **1999,** *40*, 8575-8578.
95. Wolkoff, P., *Can. J. Chem* **1975,** *53*, 1333-1335.
96. Rathke, M. W.; Nowak, M., *J. Org. Chem.* **1985,** *50*, 2624-2626.
97. Peterson, D. J., *J. Org. Chem.* **1968,** *33*, 780-784.
98. Staden, L. F. V.; Gravestock, D.; Ager, D. J., *Chem. Soc. Rev.* **2002,** *31*, 195-200.

99. Kawashima, T.; Iwama, N.; Okazaki, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1993,** *115*, 2507-2508.
100. Kawashima, T.; Okazaki, R., *Synlett* **1996,** *1996*, 600-608.
101. Ager, D. J., *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1986**, 183-194.
102. Chen, F.; Mudryk, B.; Cohen, T., *Tetrahedron* **1999,** *55*, 3291-3304.
103. Ishibashi, H.; Nakatani, H.; Umei, Y.; Yamamoto, W.; Ikeda, M., *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1987**, 589-593.
104. Michelot, D., *Synth. Commun.* **1989,** *19*, 1705-1711.
105. Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H., *J. Org. Chem.* **1989,** *54*, 5198-5200.
106. Brown, C. A.; Yamashita, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1975,** *97*, 891-892.
107. Kimmel, T.; Becker, D., *J. Org. Chem.* **1984,** *49*, 2494-2496.
108. Scheerer, J. R.; Lawrence, J. F.; Wang, G. C.; Evans, D. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2007,** *129*, 8968-8969.
109. Suffert, J.; Toussaint, D., *J. Org. Chem.* **1995,** *60*, 3550-3553.
110. Zhou, W.; Yan, W.; Wang, J.-X.; Wang, K., *Synlett* **2008,** *2008*, 137-141.
111. Cabezas, J. A.; Alvarez, L. X., *Tetrahedron Lett.* **1998,** *39*, 3935-3938.
112. Cabezas, J. A.; Pereira, A. R.; Amey, A., *Tetrahedron Lett.* **2001,** *42*, 6819-6822.

113. Claffey, M. M.; Hayes, C. J.; Heathcock, C. H., *J. Org. Chem.* **1999,** *64*, 8267-8274.
114. Hayes, C. J.; Heathcock, C. H., *J. Org. Chem.* **1997,** *62*, 2678-2679.
115. Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J., *Tetrahedron Lett.* **1990,** *31*, 945-948.
116. Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I., *Acc. Chem. Res.* **1998,** *31*, 9-17.
117. Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R., *Tetrahedron Lett.* **1990,** *31*, 7099-7100.
118. Evans, D. A.; Nagorny, P.; Reynolds, D. J.; McRae, K. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007,** *46*, 541-544.
119. Evans, D. A.; Andrews, G. C., *Acc. Chem. Res.* **1974,** *7*, 147-155.
120. Binns, M. R.; Haynes, R. K.; Katsifis, A. G.; Schober, P. A.; Vonwiller, S. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1988,** *110*, 5411-5423.
121. Antonjuk, D. J.; Ridley, D. D.; Smal, M. A., *Aust. J. Chem.* **1980,** *33*, 2635-2651.
122. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 366-367.
123. Haynes, R.; Katsifis, A.; King, L.; Vonwiller, S., *Aust. J. Chem.* **1989,** *42*, 1785-1793.
124. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L.; Stefanelli, S., *Tetrahedron Lett.* **1986,** *42*, 5443-5450.
125. Gröbel, B.-T.; Seebach, D., *Synthesis* **1977,** *1977*, 357-402.
126. Yus, M.; Nájera, C.; Foubelo, F., *Tetrahedron* **2003,** *59*, 6147-6212.
127. Afonso, C. A. M.; Barros, M. T.; Godinho, L. S.; Maycock, C. D., *Synthesis* **1991,** *1991*, 575-580.
128. Davis, F. A.; Friedman, A. J.; Nadir, U. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1978,** *100*, 2844-2852.
129. Bur, S. K.; Padwa, A., *Chem. Rev.* **2004,** *104*, 2401-2432.
130. Feldman, K. S., *Tetrahedron* **2006,** *62*, 5003-5034.
131. Bozó, É.; Gáti, T.; Demeter, Á.; Kuszmann, J., *Carbohydr. Res.* **2002,** *337*, 1351-1365.
132. Raghavan, S.; Rajender, A.; Rasheed, M. A.; Reddy, S. R., *Tetrahedron Lett.* **2003,** *44*, 8253-8256.

133. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Oranic Chemystry*. Third Edition ed.; 1999.
134. Jarowicki, K.; Kocienski, P., *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **2001**, 2109-2135.
135. Lee, A. W. M.; Martin, V. S.; Masamune, S.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1982,** *104*, 3515-3516.
136. Ruppert, J. F.; White, J. D., *J. Org. Chem.* **1974,** *39*, 269-270.
137. Poupon, J.-C. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, Palaiseau, **2002**.
138. Capozzi, M. A. M.; Cardellicchio, C.; Fracchiolla, G.; Naso, F.; Tortorella, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1999,** *121*, 4708-4709.
139. Babler, J. H.; Haack, R. A., *J. Org. Chem.* **1982,** *47*, 4801-4803.