



HAL
open science

Couplage croisé induit par SmI2 de nitrones avec des acrylates silylés : synthèse de Pyrrolizidines polyhydroxylées

Pierre Gilles

► **To cite this version:**

Pierre Gilles. Couplage croisé induit par SmI2 de nitrones avec des acrylates silylés : synthèse de Pyrrolizidines polyhydroxylées. Sciences agricoles. Université de Grenoble, 2011. Français. NNT : 2011GRENV055 . tel-00647130

HAL Id: tel-00647130

<https://theses.hal.science/tel-00647130>

Submitted on 1 Dec 2011

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

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Chimie Organique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Pierre GILLES

Thèse dirigée par **le Dr. Sandrine PY**

préparée au sein du **Département de Chimie Moléculaire**
dans **l'École Doctorale Chimie et Sciences du Vivant**

Couplage croisé induit par Sml_2 de nitrones avec des acrylates silylés Synthèse de pyrrolizidines polyhydroxylées

Thèse soutenue publiquement le **4 novembre 2011**,
devant le jury composé de :

Dr. Géraldine Masson

Rapporteur

Chargée de recherche, Institut de Chimie des Substances Naturelles,
Gif sur Yvette

Prof. Yannick Landais

Rapporteur

Professeur, Institut des Sciences Moléculaires, Bordeaux

Prof. David Aitken

Président

Professeur, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux, Orsay

Dr. Sandrine Py

Examineur

Chargée de recherche, Département de Chimie Moléculaire, Grenoble



« Toute science crée une nouvelle ignorance »

Henri Michaux

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Département de Chimie Moléculaire de Grenoble dans l'équipe Synthèse Et Réactivité en Chimie Organique dirigée au début par le Dr Andrew E. Greene puis par le Dr Jacques Einhorn.

Je remercie tout d'abord le Dr Géraldine Masson, le Prof Yannick Landais et le Prof David Aitken pour avoir accepté de juger ce travail et pour avoir fait le déplacement pour m'interroger.

Je remercie le Dr Sandrine Py pour m'avoir proposé ce sujet, pour sa confiance, pour la formation et pour m'avoir laissé la liberté de mener à bien ce sujet.

Merci à toutes les personnes des services techniques du laboratoire comme Béatrice, Sylvette, Solange, Benoit, Christian, Rodolphe, Laure, Bernard, Jean-Pierre, Zora et Kiara, Nathalie, pour leurs services rendus, pour les discussions et les plaisanteries échangées.

Je remercie ensuite les permanents du laboratoire : Nadia, Fred, Véronique, Pierre-Yves, Bernard, Florian, Sébastien, Jean-François, Philippe, Jacques, Andrew, Jérôme, pour les discussions, les conseils, les blagues, les questions en séminaires et pour l'accueil.

Tout particulièrement, un énorme merci à Pascale avec qui j'ai travaillé pendant ces trois années. Echange de recettes, consultation météo, conseils sportifs, appréciation de la température à bicyclette, tea time, discussions plus profondes et j'en passe ! Merci pour ton soutien et ta bonne humeur constante, j'ai vraiment apprécié de travailler avec toi !

Merci aux étudiants de la Py academy de ces trois ans ! Mention particulière à Emilie-Racine qui m'a appris la vie dans le labo 107 ! Tu m'as coaché pendant un an, tu m'as appris à survivre et tu es venu me voir quand j'ai fini de grandir ! Merci aussi pour les sessions ski, bringue et courses à ED ! Merci à Jaimito N'Toc la machine ! Beaucoup de choses à te dire, merci pour les blagues, les bons moments, les conseils, les encouragements, les discussions infinies hors du temps et de la réalité, les sorties vtt-ski-pub, les riches repas et bien d'autres ! Merci également à Olga, Omar et Junie.

Je remercie les docteurs qui ont fini avant moi mais dont la rencontre était très enrichissante comme Marie-Laure, Anushree, Julie-Routier, Jérôme-Jacq qui m'a appris la vie aussi, la descente de pistes noires et de pintes ! Merci à Tatiana, Bibi et Christophe.

Merci aux petits ! Delphine, Emilien, Jérôme, Rémi P., Simon, Julien B., Marta, Charlie, Pauline. Je vous souhaite bon courage pour la suite.

Mention spéciale à la crème de la crème qui m'a accompagné jusqu'à la fin ! Un grand merci à Juju le bel homme pour cette expérience inoubliable à la SECO, pour ta bonne humeur dans toutes les situations, pour les innombrables discussions Tamao-Fleming-Pyrrolizidines ou Pyrrolizidines-Tamao-Fleming (l'ordre subtil est important), pour tes blagues pouvant être bonnes ou douteuses et pour tout le reste ! Un autre grand merci à Fred l'autre bel homme ! Merci pour cuir moustache, pour les expériences enrichissantes autour d'une ou plusieurs boissons et pour les discussions essentielles à l'équilibre mental ! Merci pour tout, c'était fort sympa de travailler avec vous. Je vous dis bon courage pour la suite, vous brillerez haut la main !

Merci à Hugues et Doris aussi qui sont arrivés sur Grenoble à point nommé. Merci pour les soirées et les sorties vtt ! On se reverra très rapidement ! Merci également à Aurélie bientôt Vion, mon amie de toujours, pour ton soutien et pour tout le reste, même si la géographie rend les rencontres plus espacées !

Ensuite, merci beaucoup à ma belle famille de Reims et de La Hisse pour leur accueil lors des séjours, leur gentillesse, pour le déplacement le jour J et pour tout le reste !

Un fantastique merci à ma Marie. Pour ton soutien sans faille dans les moments extrêmes, pour ta présence, ta critique culinaire sans faille également, les séjours champagnards et brétons, les bons moments, les mauvais aussi qui nous rendent encore plus forts (le dernier déménagement par exemple, on en rira, je ne sais pas quand mais un jour !) et puis bientôt on sera anglais et ça sera très très bien !!

Enfin un grand merci à toute ma famille pour le soutien, et pour les visites des cousins cousines à Grenoble. Merci aussi à Marion, ma belle sœur. Et pour finir, un incommensurable merci à Tibo et à mes parents ! Vous avez cru en moi du début à la fin, vous m'avez soutenu, remonté le moral quand c'était (très) difficile. Si j'y suis arrivé c'est en grande partie grâce à vous et à Marie. Les mots ne suffisent pas, mais merci à vous quatre.

1.1.	Réactions de cycloaddition	35
1.1.1.	Avec un azoture	35
1.1.2.	Avec un oxyde de nitrile.....	35
1.1.3.	Avec le diazométhane.....	36
1.1.4.	Cycloaddition de Diels-Alder.....	36
1.1.5.	Cycloaddition tandem [4+2]/[3+2] d'un nitrodiène	37
1.1.6.	Cycloaddition avec une nitrone	38
1.2.	Réactions d'additions conjuguées.....	39
1.2.1.	Accepteur de Michael α -silylé	39
1.2.2.	Accepteurs de Michael de géométrie <i>E</i>	40
1.2.3.	Accepteur de Michael de géométrie <i>Z</i>	43
1.2.4.	Accepteur de Michael de type malonate.....	44
1.3.	Hydrodimérisation	44
1.4.	Réactions diverses.....	47
2.	Oxydation de Tamao-Fleming	48
2.1.	Mécanismes.....	50
2.1.1.	Mécanisme proposé par Tamao.....	50
2.1.2.	Mécanisme proposé par Fleming.....	50
2.2.	Conditions d'oxydation du groupe diméthylphénylsilyle.....	51
2.2.1.	Utilisation de HBF ₄ puis H ₂ O ₂ et KF	51
2.2.2.	Utilisation de sels de mercure (II)	52
2.2.3.	Utilisation du dibrome	54
2.2.4.	Utilisation d'un hydroperoxyde nucléophile	54
3.	Réactivité du diiodure de samarium.....	55
3.1.	Généralités	55
3.2.	Rôle des additifs dans la chimie du SmI ₂	56
3.2.1.	Bases de Lewis	56
3.2.2.	Sources de protons.....	58
3.2.3.	Additifs inorganiques	63
3.3.	Couplages réducteurs croisés, induits par SmI ₂ , entre des dérivés carbonylés et des esters α,β -insaturés.....	68

3.3.1.	Mécanisme et réactions concurrentes	68
3.3.1.1.	Couplage pinacolique.....	69
3.3.1.2.	Réactivité des esters α,β -insaturés.....	69
3.3.2.	Exemples de couplages croisés.....	70
3.3.2.1.	Méthacrylates	73
3.3.2.2.	Crotonates	76
3.4.	Couplages réducteurs croisés, induits par SmI_2 , entre des dérivés d'imines et des esters α,β -insaturés.....	81
3.4.1.	Sulfinylimines.....	81
3.4.2.	<i>N</i> -acyl iminiums	81
Chapitre 3 - Couplage réducteur de nitrones avec un acrylate α -silylé – Synthèse de la 7-desoxy Uniflorine A		85
1.	Choix et préparation de l'acrylate α -silylé employé dans cette méthode	85
2.	Nitronne modèle.....	87
2.1.	Préparation de la nitronne modèle	87
2.2.	Etude du couplage réducteur.....	87
2.3.	Tentatives de cyclisation en lactame.....	90
2.4.	Synthèse d'une 5-alkyl-3-silylpyrrolidine	92
2.5.	Détermination de la configuration relative des deux centres asymétriques créés .	95
2.6.	Oxydation de la <i>N</i> -benzyl-5- <i>isopropyl</i> -3-diméthylphénylsilylpyrrolidine par la méthode de Tamao-Fleming.....	96
2.7.	Conclusion	98
3.	Nitronne issue du L-xylose	99
3.1.	Synthèse de la nitronne à partir du L-xylose	99
3.2.	Etude du couplage réducteur.....	100
3.2.1.	Impacts de la température et de LiBr.....	102
3.2.2.	Impact de la nature de la source de protons.....	103
3.2.2.1.	Impact du <i>t</i> -Butanol	103
3.2.2.2.	Impact de l'hexafluoroisopropanol	103
3.2.2.3.	Impact du phénol.....	105

3.3.	Réduction/cyclisation des γ -aminoesters	107
3.4.	Détermination de la configuration des centres asymétriques créés	108
3.5.	Oxydation des pyrrolizidines 6-silylées.....	109
3.6.	Débenzylation, synthèse de la 7-désoxy uniflorine A	112
3.7.	Analyse critique de la synthèse de la 7-désoxy uniflorine A par couplage réducteur impliquant un acrylate α -silylé	112
3.8.	Conclusion	114
Chapitre 4 - Couplage réducteur de nitrones avec des acrylates β -silylés - Synthèse de la (+)-Australine		
		117
4.	Préparation des acrylates β -silylés	117
4.1.	Acrylate <i>cis</i> β -silylé	117
4.2.	Lactone β -silylée.....	117
4.3.	Acrylate <i>trans</i> β -silylé	122
5.	Couplage d'une nitrone avec l'acrylate <i>cis</i> β -silylé	123
6.	Acrylate <i>trans</i> β -silylé.....	124
6.1.	Nitrones simples.....	124
6.1.1.	Couplage réducteur avec la nitrone modèle	124
6.1.2.	Détermination de la configuration relative des deux centres asymétriques créés	128
6.1.3.	Essais d'application à la synthèse de la statine.....	128
6.1.4.	Tentative de généralisation de la méthode	131
6.1.4.1.	Résultats.....	131
6.1.4.2.	Interprétation des résultats	138
6.1.5.	Tentative de fonctionnalisation du carbone en α de l'ester.....	143
6.1.6.	Oxydation de Tamao-Fleming d'un β -silyl- γ -butyro lactame.....	145
6.1.7.	Conclusion	146
6.2.	Nitronne dérivée du L-xylose.....	147
6.2.1.	Couplage réducteur.....	147
6.2.2.	Détermination de la configuration des centres asymétriques créés.....	151

6.2.3.	Oxydation de Tamao-Fleming.....	151
6.2.3.1.	Sur le lactame.....	151
6.2.3.2.	Sur la pyrrolizidine	154
6.2.4.	Débenzylation, synthèse de la (+)-australine.....	154
6.2.5.	Analyse critique de la synthèse de la (+)-australine par couplage réducteur impliquant un acrylate <i>trans</i> β -silylé	155
6.2.5.1.	Approche de White	155
6.2.5.2.	Approche de Denmark	156
6.2.5.3.	Approche de Trost.....	156
6.2.5.4.	Conclusion	157
Chapitre 5 - Couplage réducteur de nitrones avec un acrylate α,β -disilylé – Synthèse de la 7-epi Uniflorine A		159
1.	Synthèse d'acrylates α,β -disilylés	159
1.1.	Par silylcupration d'alcynes	159
1.2.	Par double silylation déshydrogénative d'alcynes	163
2.	Couplage avec une nitrone simple	164
3.	Nitronne dérivée du L-xylose	165
3.1.	Couplage réducteur et réduction de la <i>N</i> -hydroxylamine	165
3.2.	Cyclisation en lactame	168
3.3.	Oxydation de Tamao-Fleming du motif disilane vicinal, synthèse de la 7-epi uniflorine A	170
4.	Conclusion.....	174
4.1.	Approche de Fleet	175
4.2.	Approche d'Izquierdo	175
Conclusion et perspectives		177
Partie expérimentale.....		181
Références bibliographiques		245

Liste des abréviations et des symboles

°C	Degré Celsius
Ac	Acétyle
ACN	Acétonitrile
Add.	Additif(s)
aq	Aqueux
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
br	Broad
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
cat	Catalyseur
CCM	Chromatographie sur couche mince
Cond	Conditions
<i>c</i> -Hex	Cyclohexyle
Conv	Conversion
<i>c</i> -Pr	Cyclopropyle
δ	Déplacement chimique en ppm
Dept	Distorsionless enhancement by polarization transfert
DBU	1,8-diaza-bicycloundéc-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DCI	Ionisation par désorption chimique
DCM	Dichlorométhane
dg	Diéthylène glycol
DIEA	Diisopropylethylamine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMI	<i>N,N</i> -diméthylimidazolidone
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
ϵ	Traces de produits
E	Electrophile
<i>E</i>	Entgegen
ee	Excès énantiomérique
eph	Ephédrine
éq	Equivalent

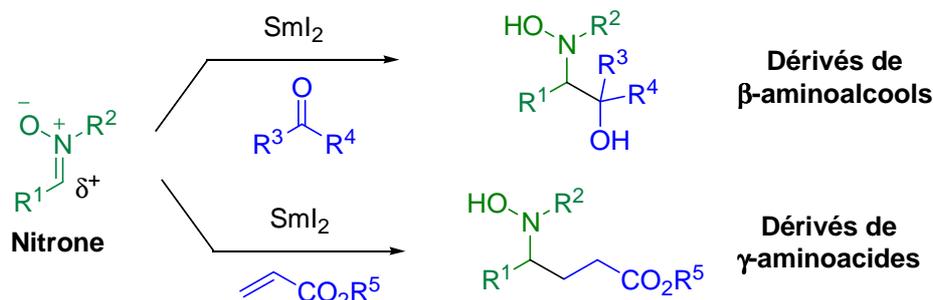
ESI	Ionisation par électrospray
Et	Ethyle
EWG	Electron withdrawing group
GC	Chromatographie en phase gazeuse
Gly	Glycine
h	Heure
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HRMS	High resolution mass spectroscopy
hz	Hertz
IC ₅₀	Concentration permettant 50% d'inhibition
<i>i</i> -Pr	<i>isopropyle</i>
IR	Infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage en Hz
LDA	<i>Diisopropylamidure</i> de lithium
Leu	Leucine
LRMS	Low resolution mass spectroscopy
<i>m</i>	Meta
m	Milli
min	Minute
μ	Micro
M	Mol.L ⁻¹
MDM	Malonate de diméthyle
Me	Méthyle
Ms	Mésyle
nd	Non déterminé
NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy
Np	Naphtyle
Nu	Nucléophile
<i>o</i>	Ortho
Ox	Oxydation
<i>p</i>	Para
Pent	Pentyle
Ph	Phényle
Phe	Phénylalanine
pm	Picomètre

PMHS	Polyméthylhydrosiloxane
PMP	<i>p</i> -methoxyphényle
ppm	Partie par million
Quant	Quantitatif
<i>rac</i>	Racémique
rd	Rapport diastéréoisomérique
Rdt	Rendement
Red	Réduction
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayons X
ta	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> butyle
TBDMS	<i>tert</i> butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> butyldiphénylsilyle
TDS	Dimethylhexylsilyle
TEA	Triéthylamine
Tf	Triflate
TFA	Acide trifluoroacétique
TFE	1,1,1-trifluoroéthanol
THF	Tetrahydrofurane
TIP	Tri <i>isopropyl</i> phényle
TMS	Triméthylsilyle
TMU	Tétraméthylurée
Tol	Toluyle
Ts	Tosyle
UV-Vis	Ultraviolet-Visible
V	Volt
Z	Zusammen

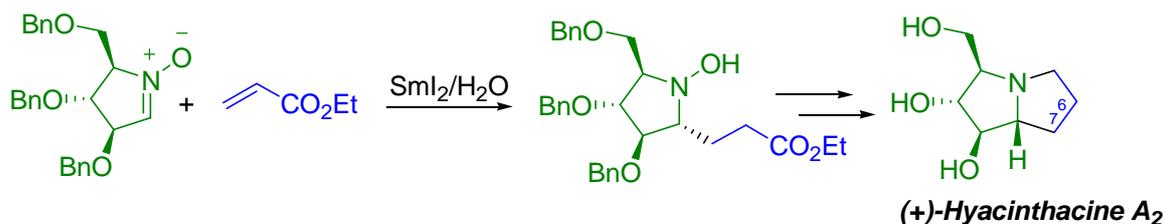
Introduction

Depuis 1977 et les travaux pionniers de Kagan, la communauté des chimistes de synthèse n'a cessé d'accorder un intérêt soutenu au diiodure de samarium (SmI_2). Ce sel métallique est un réducteur doux permettant d'une part la réduction par transfert monoélectronique de nombreuses fonctions organiques, et d'autre part la formation de liaisons carbone-carbone. Grâce à son oxophilie et sa réactivité modulable par l'emploi d'additifs, SmI_2 est à l'origine de transformations chimiques pouvant être hautement sélectives, utilisées notamment en synthèse totale de produits naturels complexes.

Au début des années 2000, notre groupe a mis en évidence un nouvel aspect de la réactivité des nitrones. Ces dernières sont généralement considérées comme des composés électrophiles qui réagissent avec des espèces nucléophiles ou dans des cycloadditions 1,3-dipolaires. En présence de SmI_2 , les nitrones peuvent être réduites et réagir avec des composés électrophiles tels que des dérivés carbonylés ou des esters α,β -insaturés, pour donner accès à des dérivés de β -aminoalcools ou à des dérivés de γ -aminoacides.

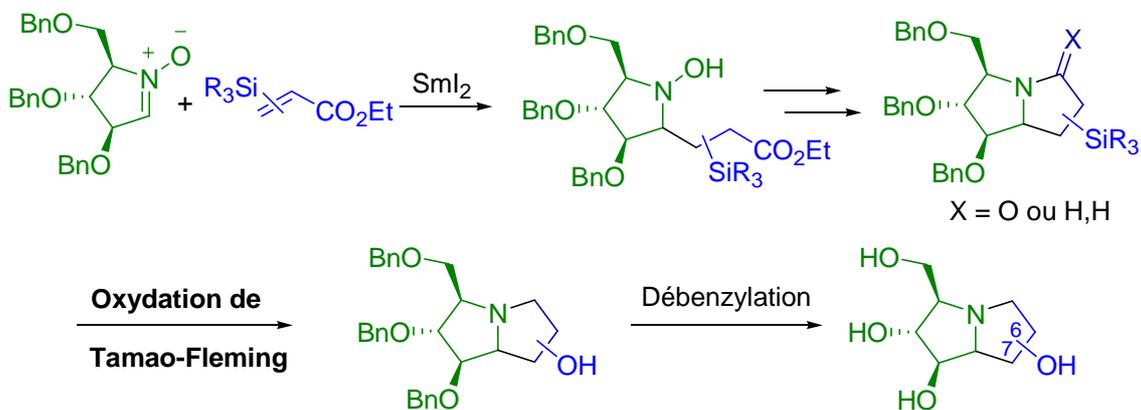


Ce type de réaction a été appliqué par Stéphanie Desvergnès (2006) à la synthèse totale de la (+)-hyacinthacine A_2 , un inhibiteur de glucosidases de la famille des pyrrolizidines polyhydroxylées. Cette synthèse repose sur le couplage réducteur induit par SmI_2 d'une nitron polyalkoxylée cyclique à cinq chaînons (préparée à partir du L-xylose) avec l'acrylate d'éthyle.



L'objectif de mon travail de thèse a été de développer un accès à des pyrrolizidines hydroxylées en position 6 ou 7 par l'intermédiaire d'un couplage réducteur induit par SmI_2

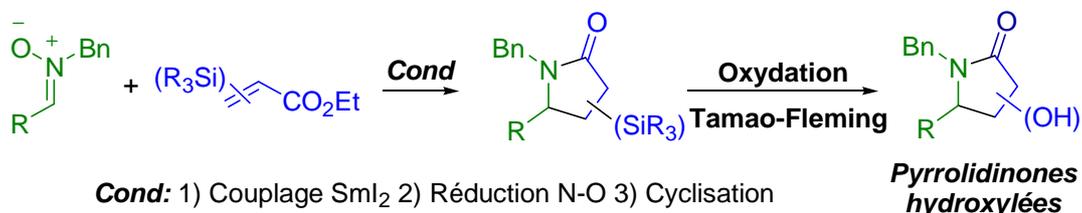
d'une nitronne avec des acrylates silylés en position α ou β de leur fonction ester. Une telle addition conjuguée devait conduire à des *N*-hydroxypyrrolidines substituées par une chaîne α ou β -silylpropanoïque, précurseur du squelette pyrrolizidine. Le groupement silylé ainsi introduit devait être ensuite converti en groupe hydroxyle avec rétention de configuration selon la méthode de Tamao-Fleming.



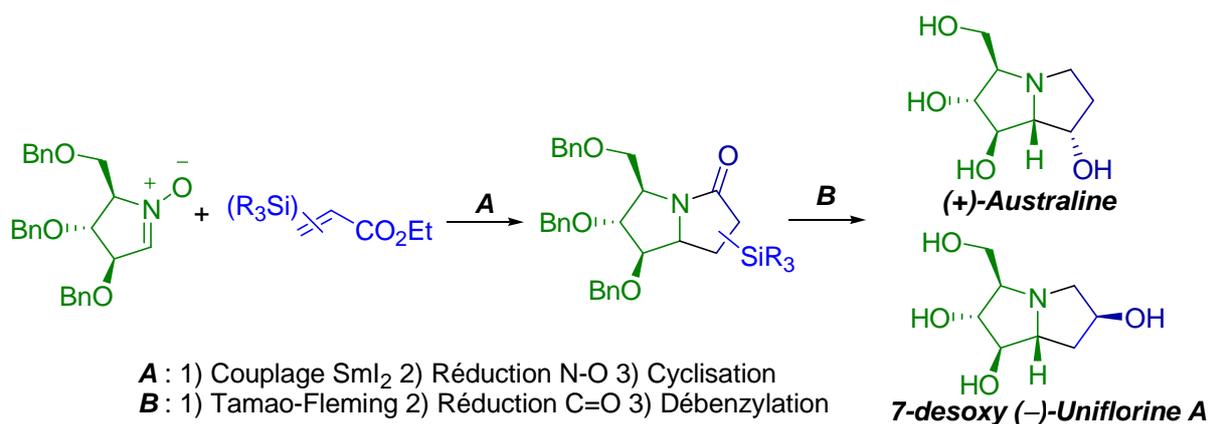
Dans un premier temps, trois acrylates silylés ont été considérés comme accepteurs de Michael pour le couplage réducteur avec des nitronnes.



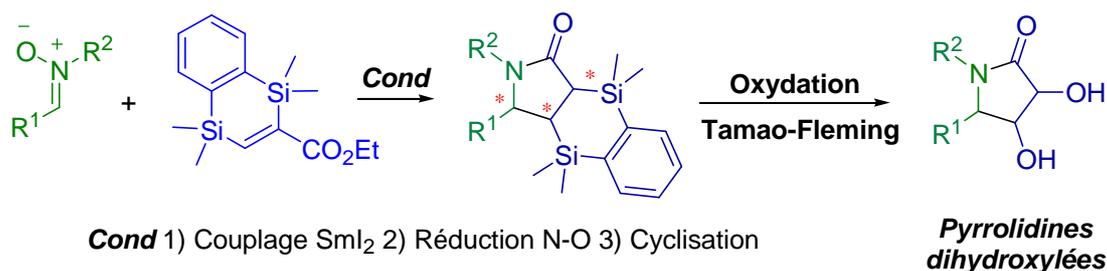
Ces acrylates ont tout d'abord été engagés dans des réactions avec des aldonitronnes simples, obtenues en une étape par condensation entre un aldéhyde et une *N*-alkylhydroxylamine. Après optimisation des conditions, ce couplage a donné accès à des pyrrolidinones silylées qui ont pu être converties en les γ -lactames hydroxylés correspondants par oxydation de Tamao-Fleming.



La a ensuite été appliquée à une nitronne cyclique polyalkoxylée afin de développer une approche vers la synthèse de pyrrolizidines polyhydroxylées telles que la (+)-Australine et la 7-désoxy uniflorine A.



Pour finir, un nouvel acrylate comportant un motif disilylé a été préparé puis utilisé comme accepteur dans la réaction de couplage. Une telle réaction devait conduire à la création de trois nouveaux centres asymétriques ; le produit de couplage disilylé résultant étant un précurseur de γ -amino- α,β -dihydroxy acides.



Ce manuscrit comprend cinq chapitres. Le premier présente les objectifs de ce travail et le second situe le sujet dans son contexte bibliographique. Chacun des trois autres chapitres est dédié au développement du couplage réducteur de nitrones avec un des acrylates silylés considérés et son application à la synthèse d'une pyrrolizidine polyhydroxylée.

Chapitre 1 - Présentation des objectifs

Les iminosucres sont des hétérocycles polyhydroxylés, analogues structuraux de sucres possédant un atome d'azote basique au lieu de l'atome d'oxygène endocyclique.

Cette famille de molécules est composée de cinq classes, selon la nature de leur squelette carboné.¹ Les pyrrolidines et les pipéridines sont des iminosucres monocycliques à cinq et six chaînons respectivement, alors que les pyrrolizidines, les indolizidines et les nortropanes sont de type bicyclique (Figure 1). Les pyrrolizidines et leurs précurseurs préparés au cours de ce travail (pyrrolizidines substituées par une chaîne propanoïque) seront numérotés selon la nomenclature en vigueur pour les pyrrolizidines. Pour les cycles à cinq chaînons comportant un atome d'azote et non substitués par une chaîne propanoïque, la nomenclature des pyrrolidines sera employée.

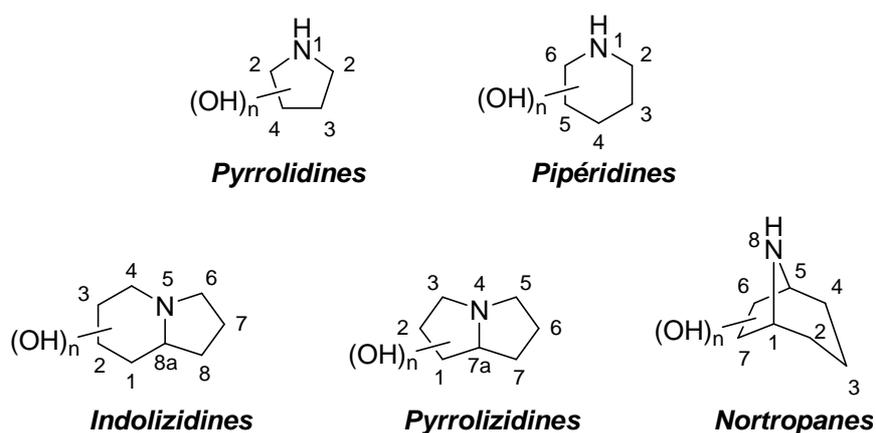


Figure 1 - Structures générales des iminosucres.

De par leur analogie structurale avec les sucres, les iminosucres sont reconnus par des enzymes, telles que les glycosidases et les glycosyltransférases, qui catalysent de nombreux processus biologiques au sein de l'organisme. Ils peuvent être de bons inhibiteurs de ces enzymes et représentent, à ce titre, une classe originale d'agents thérapeutiques². D'importants efforts de recherche dans ce domaine ont permis la mise sur le marché comme médicaments de deux iminosucres synthétiques : le Miglustat (Zavesca®),³ utilisé dans le

1. (a) Compain, P.; Martin, O. R., *From Synthesis Iminosugars to Therapeutic Applications*. Wiley: Chichester, 2007; (b) Stutz, A. E., *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*. Wiley-VCH: Weinheim, 1999.

2. (a) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680; (b) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265-295; (c) Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R-104R.

3. Platt, F. M.; Neises, G. R.; Dwek, R. A.; Butters, T. D. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 8362-8365.

traitement de la maladie de Gaucher, et le Miglitol (Glyset®),⁴ administré pour le traitement oral du diabète de type II (Figure 2). Des iminosucres naturels, tels que la Swainsonine⁵ ou la Castanospermine⁶ et son dérivé 8-butanoylé dénommé Celgosivir®⁷ ont également été considérés comme médicaments potentiels jusqu'au stade des études cliniques.

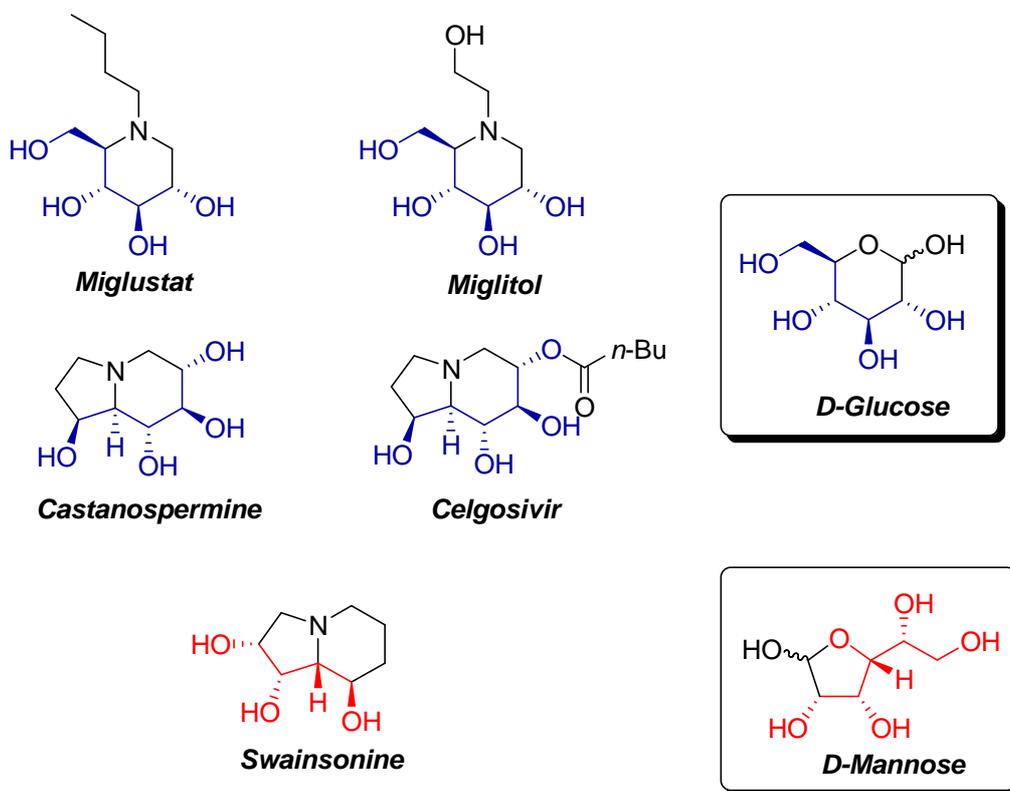


Figure 2 – Structures du Miglustat, du Miglitol, de la Castanospermine, du Celgosivir et de la Swainsonine.

La structure et la configuration propre à chaque iminosucre permet une reconnaissance sélective par certaines enzymes. Ainsi, le Miglitol, le Miglustat et les dérivés de la Castanospermine possédant une configuration proche de celle du D-Glucose, sont des inhibiteurs sélectifs de glucosidases ou de glycosyltransférases. Par ailleurs, la Swainsonine est un inhibiteur de mannosidases.⁸

Notre travail portant sur la synthèse de pyrrolizidines polyhydroxylées, nous nous focaliserons dans cette partie sur cette classe d'iminosucres.

4. Tsukamoto, K.; Nakayama, Y. *Jpn. Pharmacol. Ther.* **2001**, *29*, 623-633.

5. Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257-2264.

6. Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811-814.

7. Sorbera, L. A.; Castaner, J.; Garcia-Capdevila, L. *Drugs Fut.* **2005**, *30*, 545-552.

8. (a) Goss, P. E.; Reid, C. L.; Bailey, D.; Dennis, J. W. *Clin. Cancer Res.* **1997**, *3*, 1077-1086; (b) Goss, P. E.; Baptiste, J.; Fernandes, B.; Baker, M.; Dennis, J. W. *Cancer Res.* **1994**, *54*, 1450-1457.

1. Les pyrrolizidines polyhydroxylées

1.1. Produits naturels

De très nombreux alcaloïdes possédant le squelette pyrrolizidine ont été isolés de différentes sources végétales ou animales.⁹ Par exemple, la famille des nécines regroupe différentes pyrrolizidines hydroxylées aux activités biologiques importantes, possédant un groupe hydroxyméthylène en position 1 (Figure 3).¹⁰

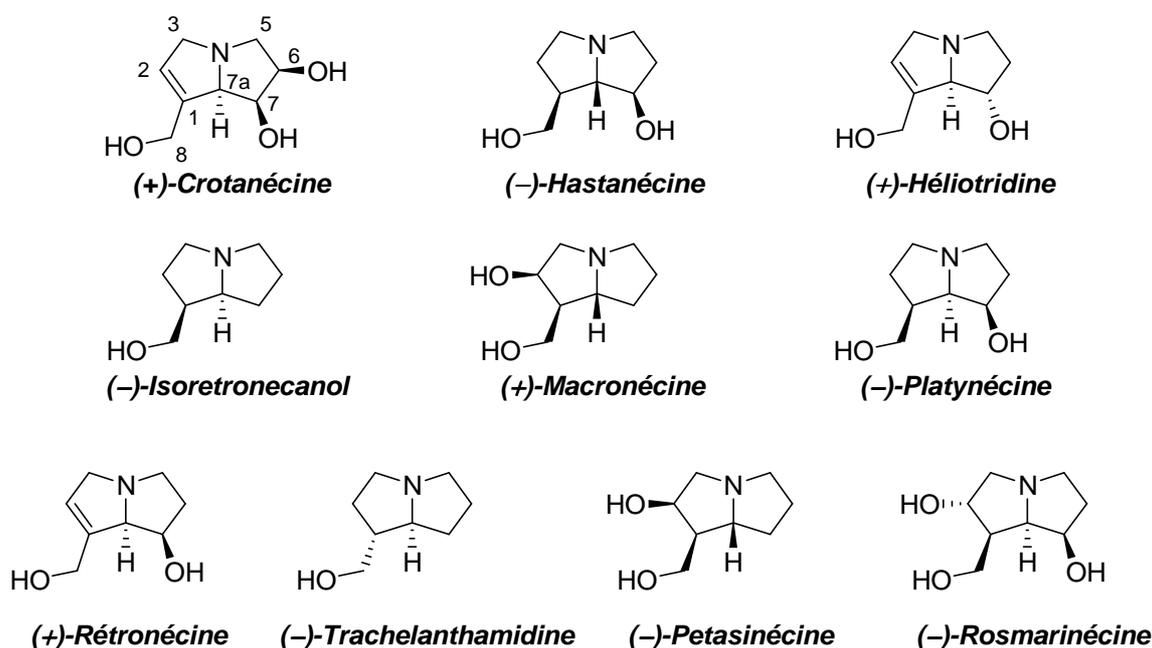


Figure 3 – Famille des Nécines.

En 1988, l'équipe de Nash isolait la (+)-alexine (Figure 4), la première pyrrolizidine naturelle possédant un groupe hydroxyméthylène en position 3, des gousses d'*Alexa leiopetala* et déterminait sa structure par diffraction des rayons X.¹¹ En dépit de son profil de substitution proche de celui du D-glucose, la (+)-alexine est un faible inhibiteur de glucosidases ($IC_{50} = 330 \mu\text{M}$ et $150 \mu\text{M}$, α et β -glucosidases digestives d'intestins grêles de souris).

9. (a) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 455-462; (b) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 363-370; (c) Smith, L. W.; Culvenor, C. C. J. *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 129-152.

10. Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 773-781.

11. Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Derome, A. E.; Hamor, T. A.; Scofield, A. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2487-2490.

La même année, la (+)-australine était isolée des graines de *Castanospermum australe*.¹² Cette molécule est un inhibiteur sélectif d'une α -glucosidase (amyloglucosidase, $IC_{50} = 5,8 \mu M$) ; elle n'a aucun caractère inhibiteur vis-à-vis d'une β -glucosidase, d' α et β -mannosidases et d' α et β -galactosidases (origine des enzymes non précisées).¹³ La (+)-australine présente une activité antivirale, elle peut altérer le fonctionnement des glycoprotéines du virus Influenza par inhibition d'une glucosidase de type I.¹⁴

La (+)-casuarine fut la première pyrrolizidine penta-hydroxylée isolée, en 1994, de l'écorce de *Casuarina equisetifolia* par l'équipe de Nash et Fleet (Figure 4).¹⁵ L'évaluation de son pouvoir inhibiteur vis-à-vis de différentes enzymes a montré une activité importante avec cependant une absence de sélectivité : la (+)-casuarine inhibe l' α -glucosidase de riz ($IC_{50} = 1,2 \mu M$), la maltase et l'isomaltase de l'intestin de rat ($IC_{50} = 1,2$ et $3,9 \mu M$ respectivement) et l'amyloglucosidase d'*Aspergillus niger* ($IC_{50} = 0,7 \mu M$).¹⁶

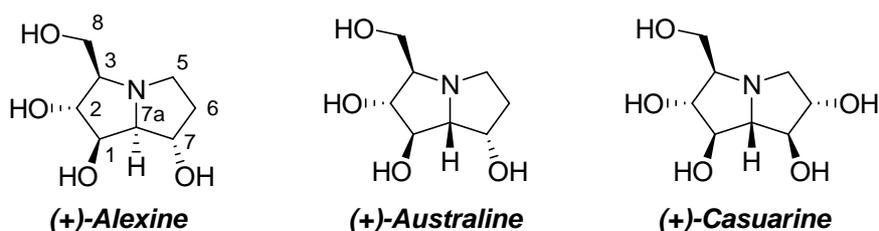


Figure 4 – Structures de l’Alexine, de l’Australine et de la Casuarine.

Plus récemment, deux autres pyrrolizidines penta-hydroxylées, les (–)-uniflorines A et B ont été isolées des feuilles d'*Eugenia uniflora* par l'équipe de Matsumura.¹⁷ Les structures déterminées par RMN comme étant de type indolizidine par cette équipe se sont avérées erronées. En 2008, l'équipe de Pyne a réalisé la synthèse totale de la (–)-uniflorine A et a revu sa structure comme étant de type pyrrolizidine (Figure 5). Cette étude a également montré que

12. Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198-1206.
 13. (a) Tropea, J. E.; Molyneux, R. J.; Kaushal, G. P.; Pan, Y. T.; Mitchell, M.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1989**, *28*, 2027-2034; (b) Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Girdhar, A.; Ramsden, N. G.; Peach, J. M.; Hegarty, M. P.; Scofield, A. M. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 111-114.
 14. (a) Fellows, L.; Nash, R. 1990-GB538 9012014, 19900409., 1990; (b) Taylor, D. L.; Nash, R.; Fellows, L. E.; Kang, M. S.; Tyms, A. S. *Antiviral Chem. Chemother.* **1992**, *3*, 273-277.
 15. Nash, R. J.; Thomas, P. I.; Waigh, R. D.; Fleet, G. W.; Wormald, M. R.; Lilley, P. M. d. Q.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7849-7852.
 16. Kato, A.; Kano, E.; Adachi, I.; Molyneux, R. J.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 325-331.
 17. Matsumura, T.; Kasai, M.; Hayashi, T.; Arisawa, M.; Momose, Y.; Arai, I.; Amagaya, S.; Komatsu, Y. *Pharm. Biol.* **2000**, *38*, 302-307.

l'uniflorine B est en réalité la casuarine.¹⁸ L'extrait aqueux des feuilles d'*Eugenia uniflora* étant utilisé en médecine traditionnelle au Paraguay pour traiter le diabète, l'équipe de Matsumura a évalué le potentiel d'inhibition de glucosidases (impliquées dans la régulation du taux de sucre dans l'organisme) de l'uniflorine A et de la casuarine (uniflorine B dans cet article) : ces dernières montrent une inhibition d' α -glucosidases de type sucrase et maltase ($IC_{50} = 12,0 \mu M$ et $3,1 \mu M$ pour l'uniflorine A et $4,0 \mu M$ et $1,8 \mu M$ pour la casuarine respectivement).^{17,19}

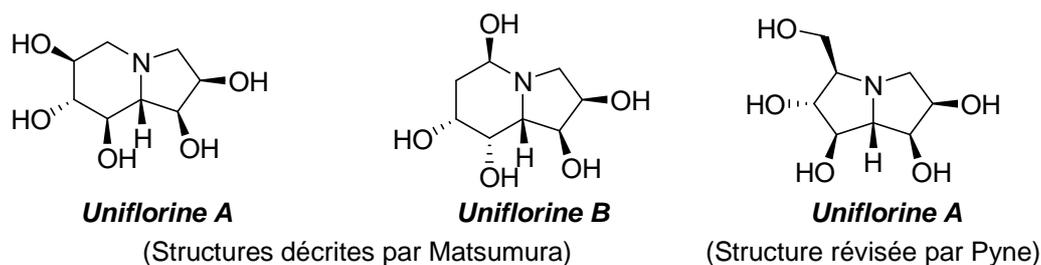


Figure 5 – Structures des Uniflorines A et B.

Enfin, les équipes d'Asano, de Nash et de Fleet ont isolé des plantes *Muscari armeniacum* et *Hyacinthoides non-scripta* une famille de pyrrolizidines également hydroxyméthylées en position 3, les Hyacinthacines (Figure 6). Leur activité biologique a été évaluée dans des tests d'inhibition de diverses glycosidases (Tableau 1).²⁰

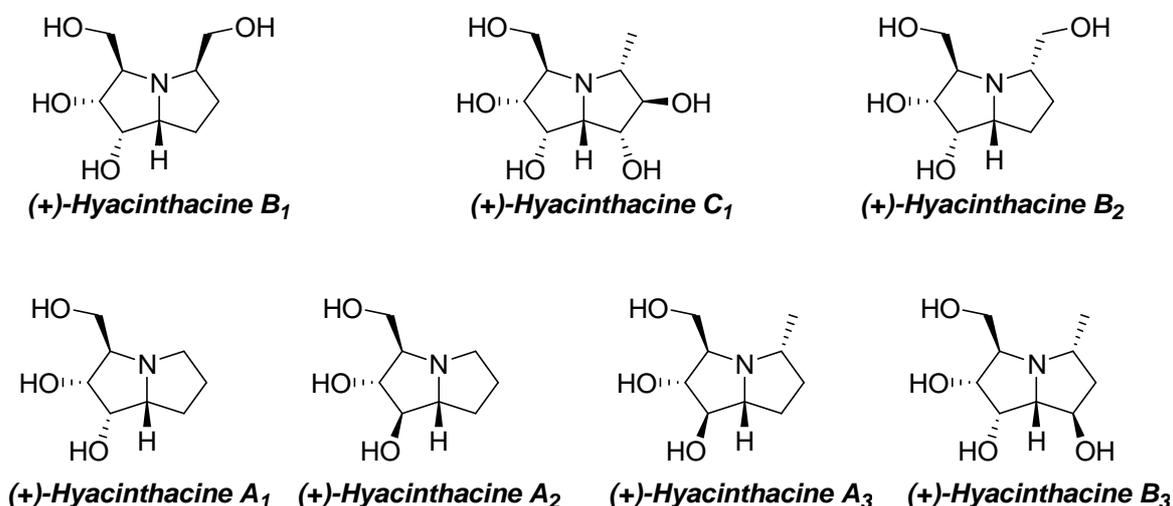


Figure 6 – Famille des Hyacinthacines.

18. (a) Ritthiwigrom, T.; Pyne, S. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2769-2771; (b) Davis, A. S.; Ritthiwigrom, T.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4868-4879.

19. Ritthiwigrom, T.; Nash, R. J.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9340-9347.

20. (a) Kato, A.; Adachi, I.; Miyauchi, M.; Ikeda, K.; Komae, T.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Fleet, G. W. J.; Asano, N. *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 95-103; (b) Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1-8.

Enzyme	Hyacinthacines IC ₅₀ (μM)						
	B ₁	C ₁	B ₂	A ₁	A ₂	A ₃	B ₃
α-glucosidase (Riz)	NI	NI	NI	240	NI	NI	NI
α-glucosidase (Intestin rat)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
β-glucosidase (Amande)	320	NI	100	250	150	NI	NI
α-mannosidase (Haricot Jack)	nd	nd	nd	NI	NI	NI	NI
β-mannosidase (Escargot a - epididyme rat b)	NI (a)	NI (a)	NI (a)	390 (b)	1000 (b)	NI (b)	NI (b)
β-galactosidase (Intestin rat)	270	NI	3,6	4,4	73	160	18
α-L-fucosidase (Epididyme bovin a ou rat b)	NI	NI	NI	46	NI	NI	850
Amyloglucosidase (<i>Aspergillus niger</i>)	NI	84	NI	25	8,6	17	51

NI = Pas d'inhibition (Inhibition inférieure à 50% pour 1 mM).

nd = non déterminé.

Tableau 1 – Evaluation biologiques des Hyacinthacines.

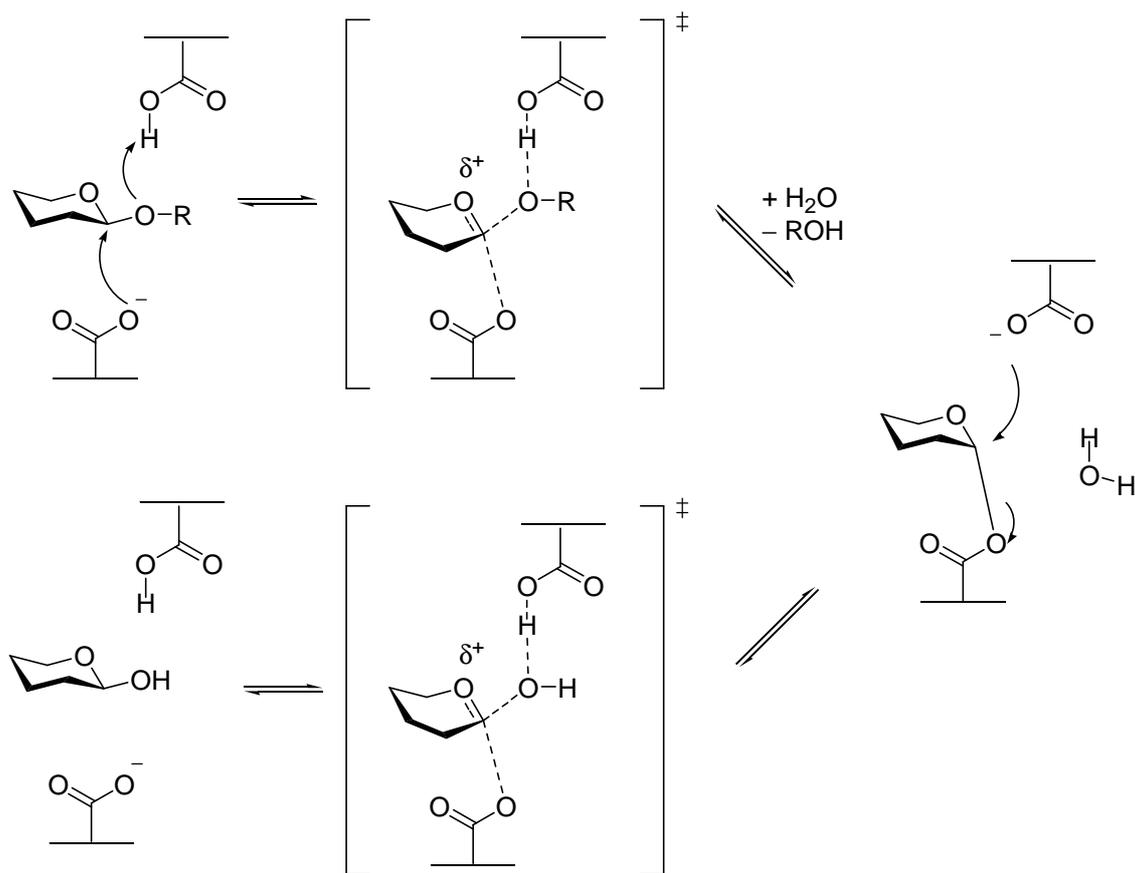
Bien que toutes ces hyacinthacines soient de structures assez proches, les hyacinthacines A₁ et B₂ inhibent sélectivement une β-galactosidase (intestin de rat), tandis que la hyacinthacine A₂ inhibe sélectivement l'amyloglucosidase d'*Aspergillus niger*. Au vu des résultats des évaluations biologiques de l'ensemble de ces produits (Tableau 1), l'établissement de règles de relations structure-activité pour les iminosucres est difficile. De ce fait, de nombreuses équipes ont synthétisé des iminosucres non naturels dans le but de comparer leurs activités biologiques et leur spécificité.

1.2. Mode d'action

Les glycosidases sont des enzymes catalysant l'hydrolyse des liaisons glycosidiques, notamment au niveau des chaînes d'oligosaccharides des glycoconjugués. Ces oligomères (glycoprotéines, glycolipides ou protéoglycanes) sont situés à la surface des cellules et sont impliqués dans de nombreux processus biologiques de reconnaissance, adhérence, différenciation, transport et croissance cellulaires. Différentes pathologies (cancers ou maladies métaboliques notamment) peuvent être associées à une surexpression ou à des

dysfonctionnements de glycosidases ; leur inhibition peut donc être considérée comme une approche thérapeutique pour traiter ces maladies.²¹

L'hydrolyse de la liaison glycosidique se fait avec rétention de configuration dans la plupart des cas et fait intervenir deux fonctions acide du site actif de l'enzyme : une va servir de catalyseur acide et l'autre de catalyseur nucléophile (Schéma 1).²²



Dans un souci de clarté, les fonctions alcool ont été omises

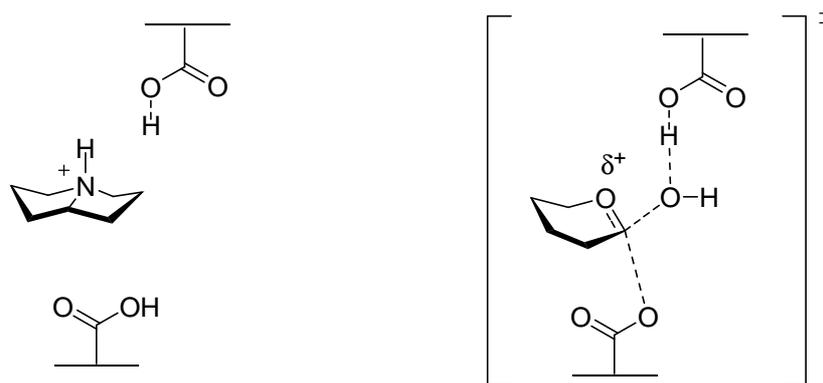
Schéma 1

A pH physiologique, les iminosucres sont protonés, ils peuvent alors « mimer l'état de transition » (proche d'un ion oxonium) de l'hydrolyse d'un glycoside, par leur similarité structurale et électronique avec la chaîne osidique d'une partie de ce glycoside (Figure 7).²³

21. Ohtsubo, K.; Marth, J. D. *Cell* **2006**, *126*, 855-867.

22. Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11-18.

23. (a) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1-8; (b) Varrot, A.; Tarling, C. A.; Macdonald, J. M.; Stick, R. V.; Zechel, D. L.; Withers, S. G.; Davies, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7496-7497.



Dans un souci de clarté, les fonctions alcool ont été omises

Figure 7 – Mime de l'état de transition de l'hydrolyse d'un glycoside.

1.3. Approche synthétique de notre équipe

En raison de leur structure compacte comportant jusqu'à sept centres asymétriques contigus ((+)-hyacinthacine C₁), les pyrrolizidines polyhydroxylés sont des cibles synthétiques prisées par les chimistes. Les différentes approches décrites pour leur synthèse ont fait l'objet d'une revue récente et ne seront pas répétées.²⁴ Seule l'approche développée par notre équipe sera rappelée.

1.3.1. Synthèse de la (+)-hyacinthacine A₂

La synthèse totale de la (+)-hyacinthacine A₂ publiée en 2005 par notre équipe repose sur le couplage réducteur induit par SmI₂ de la nitrone **1**, préparée à partir du L-xylose, avec l'acrylate d'éthyle.²⁵ Cette réaction, impliquant un *umpolung* de nitrone (voir paragraphe 2.3), a conduit à la *N*-hydroxylamine **2** avec un rendement de 64% et une diastéréosélectivité de 90/10. La *N*-hydroxylamine **2** a été réduite *in situ* par SmI₂ et l'amine **3** résultante a été cyclisée en milieu basique pour conduire au lactame **4** avec un rendement de 59% sur les trois étapes. Le lactame a ensuite été réduit en pyrrolizidine **5** puis convertie en (+)-hyacinthacine A₂ avec un rendement global de 19%, en douze étapes à partir du L-xylose (Schéma 2).

24. Stocker, B. L.; Dangerfield, E. M.; Win-Mason, A. L.; Haslett, G. W.; Timmer, M. S. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1615-1637.

25. Desvergnès, S.; Py, S.; Vallee, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1459-1462.

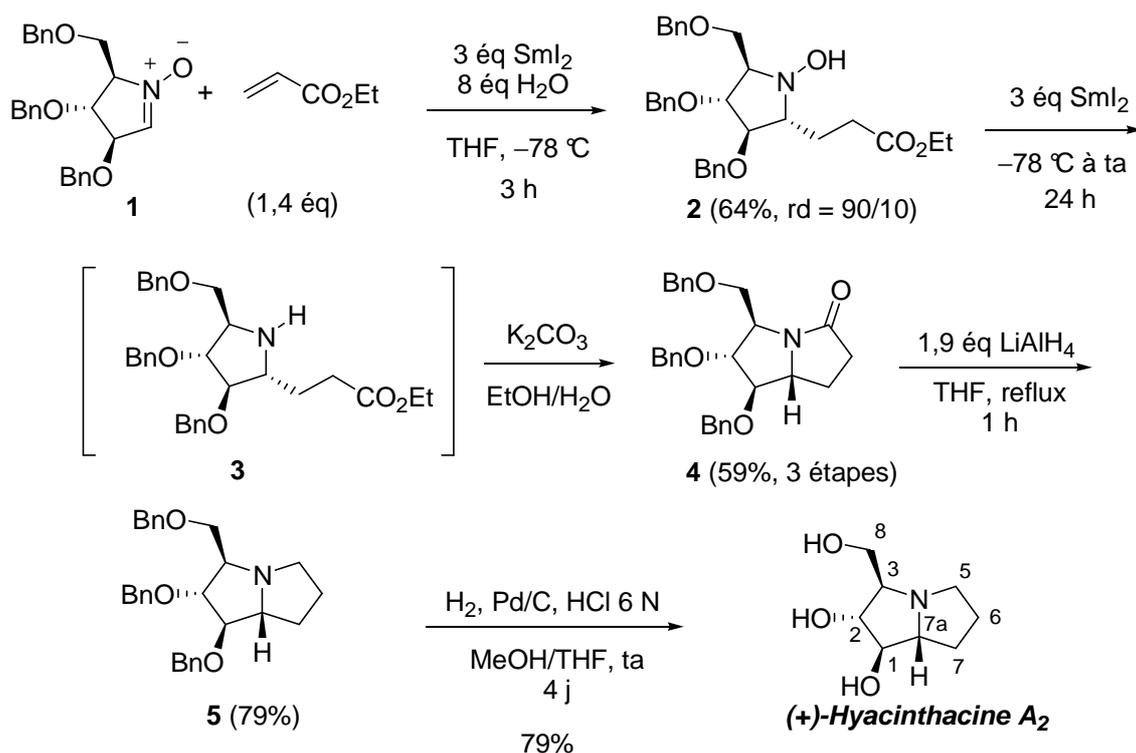


Schéma 2

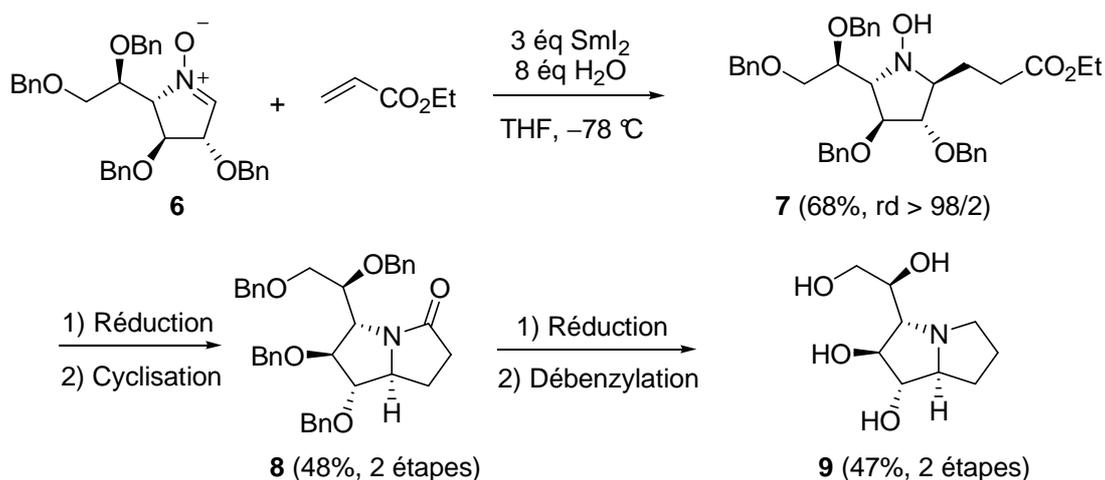
Dans l'étape clé de couplage réducteur, tous les éléments du squelette de la (+)-hyacinthacine A_2 sont introduits : les carbones et les substituants avec les configurations adéquates en position 1, 2 et 3 sont apportés par la nitronne alors que les carbones 5, 6 et 7 sont introduits par l'acrylate d'éthyle. Le principal intérêt de cette méthode convergente est l'accès potentiel à de la diversité moléculaire en jouant sur la nature des deux partenaires (nitronne et acrylate).

1.3.2. Synthèse d'une pyrrolizidine non naturelle

La même approche a été employée pour la synthèse de la pyrrolizidine polyhydroxylée non naturelle **9**, dans le cadre de la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'UDP-galactopyranose mutase comme anti-tuberculeux potentiels.²⁶ La nitronne **6**, préparée à partir du D-glucose²⁷ a été traitée selon les conditions utilisées pour la synthèse de la (+)-hyacinthacine A_2 et a conduit à la N-hydroxypyrrolidine **7** avec un rendement de 68% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Cette dernière a ensuite été réduite et cyclisée en lactame **8**, lui-même transformé en pyrrolizidine polyhydroxylée **9** par réduction et débenzylation. Le rendement global de cette synthèse est de 15% en cinq étapes à partir de la nitronne **6** (Schéma 3).

26. Desvergnès, S.; Desvergnès, V.; Martin, O. R.; Itoh, K.; Liu, H.-w.; Py, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6443-6449.

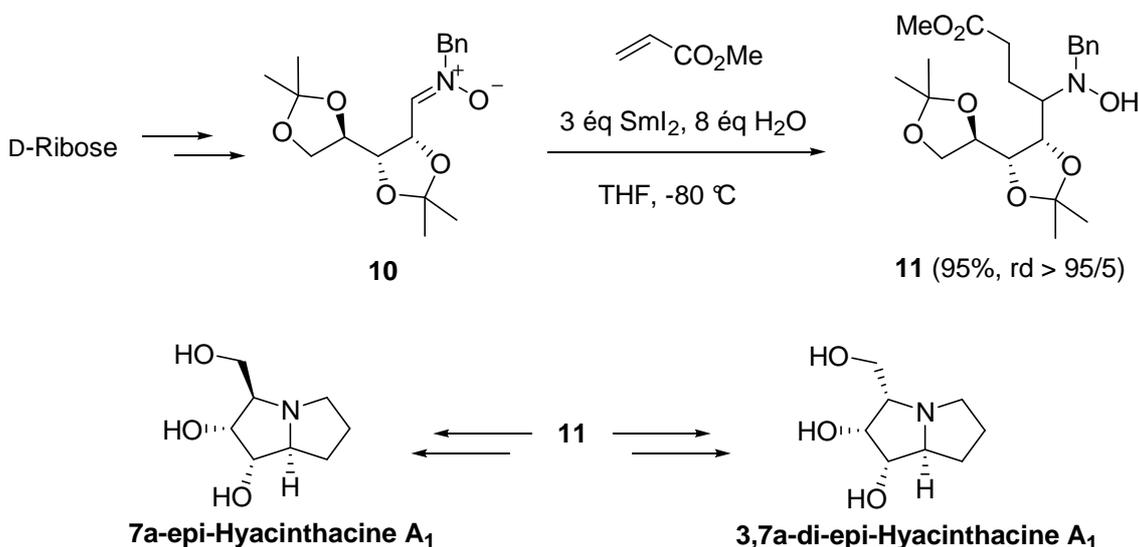
27. Liautard, V.; Christina, A. E.; Desvergnès, V.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7337-7345.



Sch\u00e9ma 3

1.3.3. Synth\u00e8ses de la 7a-epi-hyacinthacine A_1 et de la 3,7a-di-epi-hyacinthacine A_1

L'\u00e9quipe de Fiser\u00e1 a \u00e9galement d\u00e9velopp\u00e9 la synth\u00e8se de deux pyrrolizidines polyhydroxyl\u00e9es : la 7a-epi-hyacinthacine A_1 et de la 3,7a-di-epi-hyacinthacine A_1 , par couplage crois\u00e9 induit par SmI_2 de la nitrone lin\u00e9aire **10** (pr\u00e9par\u00e9e \u00e0 partir du D-ribose) et de l'acrylate de m\u00e9thyle.²⁸ La *N*-hydroxylamine **11** correspondant a \u00e9t\u00e9 obtenue de fa\u00e7on diast\u00e9ros\u00e9lective avec un rendement de 95% (Sch\u00e9ma 4).



Sch\u00e9ma 4

Les synth\u00e8ses de la (+)-hyacinthacine A_2 , de la pyrrolizidine polyhydroxyl\u00e9e **9**, de la 7a-epi-hyacinthacine A_1 et de la 3,7a-di-epi-hyacinthacine A_1 , montrent l'efficacit\u00e9 de l'*umpolung* de

28. Reh\u00e1k, J.; Fi\u00e9ra, L.; Ko\u017e\u00ed\u0161ek, J.; Bellovi\u010dov\u00e1, L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5762-5769.

nitrones dérivées de sucres pour la préparation de pyrrolizidines différemment substituées en position 1, 2 et 3. Plusieurs pyrrolizidines naturelles comportent une ou deux fonctions alcool en position 6 et/ou 7, la fonctionnalisation de ces positions par l'utilisation d'acrylates substitués par un ou deux groupes précurseurs de fonction alcool semblait désirable, et a fait l'objet du travail présenté ici. Avant de détailler les objectifs fixés, nous présenterons brièvement les méthodes de préparation des nitrones ainsi que leur réactivité.

2. Rappels sur la chimie des nitrones

2.1. Préparation

Les nitrones, ou oxydes d'imines, peuvent être préparées selon différentes méthodes (Schéma 5).²⁹ Elles peuvent notamment être préparées par oxydation d'imines (*a-1*, Schéma 5), de *N*-hydroxylamines (*a-2*, Schéma 5) ou d'amines (*a-3*, Schéma 5) en présence de peroxyde d'hydrogène avec un catalyseur (tungstate de sodium, dioxyde de selenium), en présence d'oxyde de mercure ou de dioxyde de manganèse.

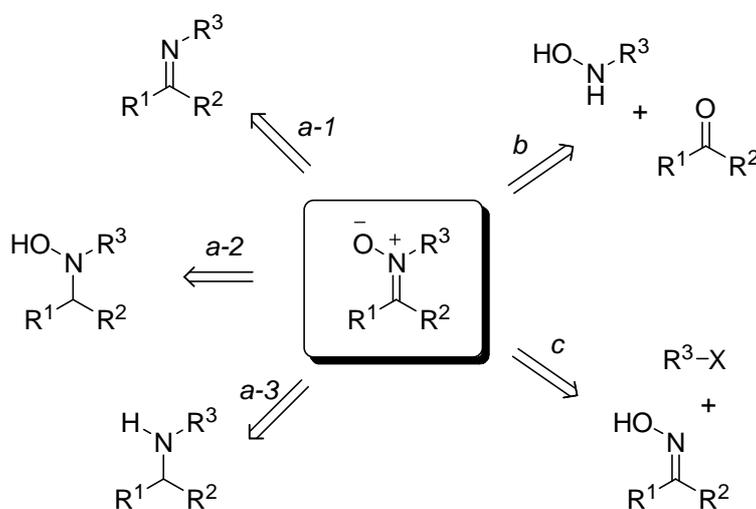


Schéma 5

A partir d'amines et de *N*-hydroxylamines secondaires non symétriques ($R^3 \neq R^1\text{-CH}_2\text{-R}^2$), ces oxydations peuvent conduire à deux régioisomères et perdent ainsi leur intérêt. Dans ces cas, la condensation d'aldéhydes avec des *N*-alkyl hydroxylamines en présence d'un agent desséchant est préférable (*b*, Schéma 5).³⁰ Enfin, la *N*-alkylation intramoléculaire d'oximes (*c*,

29. Merino, P. *C. R. Chim.* **2005**, *8*, 775-788.

30. Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537-2550.

Schéma 5) initialement rapportée par Holzapfel et Crous³¹ pour préparer la nitrone **12** (Schéma 6) s'est avérée être une méthode de choix pour préparer des nitrones cycliques avec une régiosélectivité parfaitement contrôlée. Elle a permis la synthèse de nombreuses nitrones polyalkoxylées chirales.³²

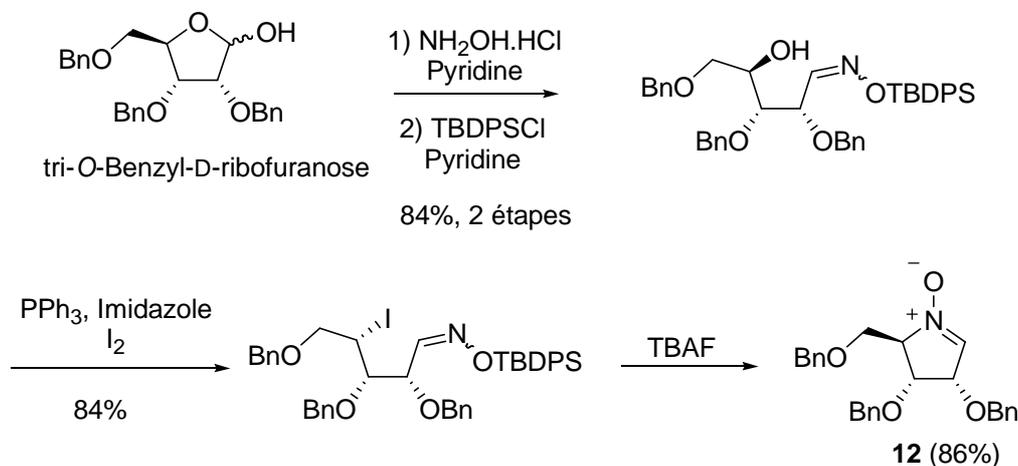


Schéma 6

Selon cette méthode, la nitrone **1**, utilisée dans la synthèse de la (+)-hyacinthacine A_2 a été préparée en sept étapes à partir du L-xylose (Schéma 7).²⁵ L'étape clé de sa synthèse implique une *N*-alkylation d'oxime, se faisant avec une mono inversion de configuration en position 5.

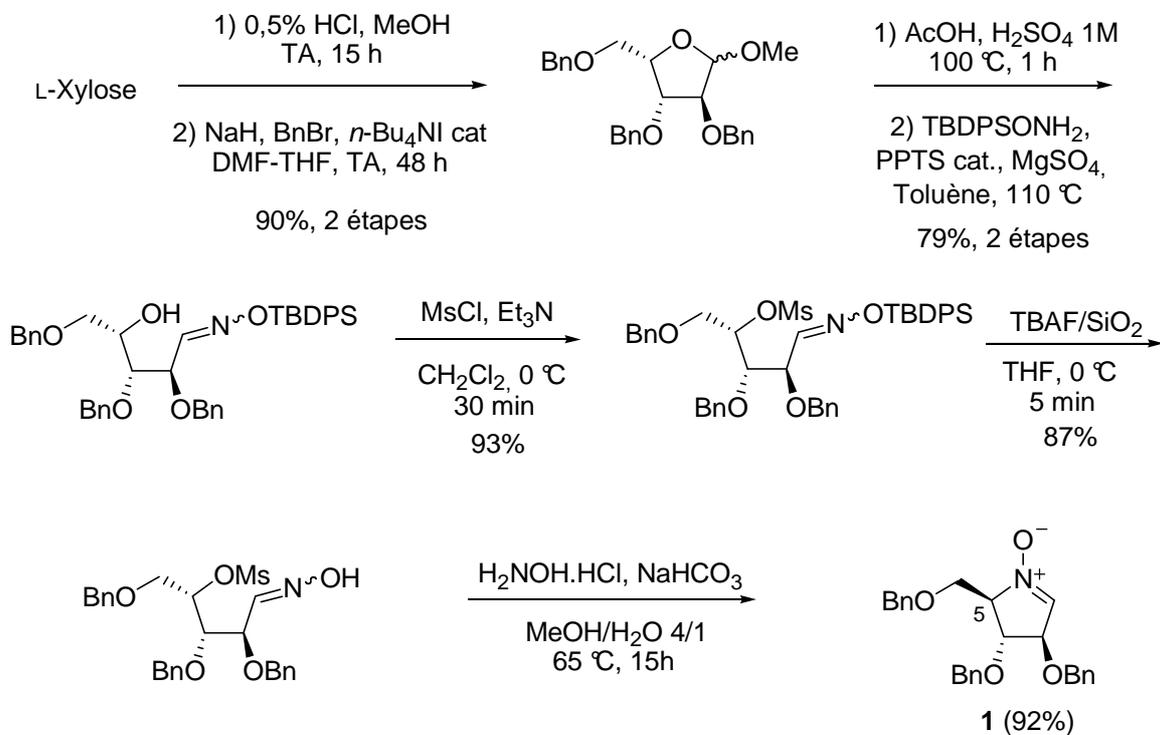


Schéma 7

31. Holzapfel, C. W.; Crous, R. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1337-1342.

32. Revuelta, J.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synthesis* **2007**, *2007*, 485,504.

La nitrone **1** a également été préparée indépendamment par les équipes de Goti³³ et de Vogel³⁴ par la *N*-alkylation de l'oxime **13** impliquant une double inversion de configuration à partir du D-arabinose (Schéma 8).

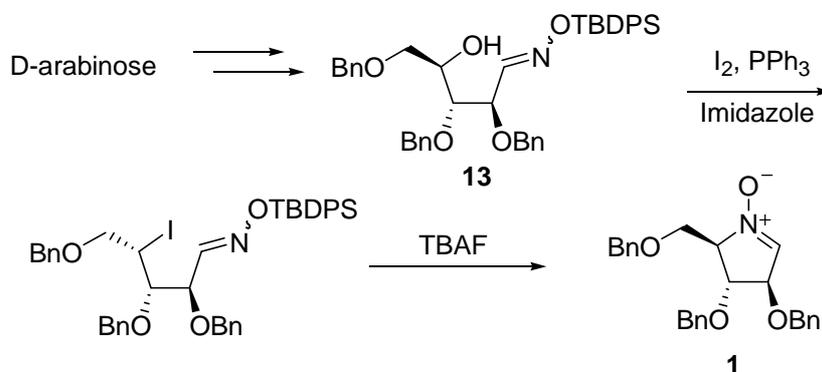


Schéma 8

Récemment, l'équipe de Chen a appliquée avec succès cette méthode à la synthèse de huit aldonitrones à partir du D-xylose, du D-arabinose, du D-lyxose et du D-ribose en utilisant la méthode d'alkylation intramoléculaire d'oximes par iodation (double inversion) ou méthylation (mono inversion).³⁵

2.2. Réactivité vis-à-vis de nucléophiles et de dipolarophiles

Les nitrones sont des composés électrophiles qui ont été le plus souvent impliquées dans des réactions avec des réactifs riches en électrons. A l'instar des imines et des dérivés carbonylés, les nitrones réagissent avec un grand nombre de nucléophiles tels que les ions cyanures ou divers dérivés organométalliques.^{29, 36} Ces réactions conduisent généralement à des *N*-hydroxylamines (Schéma 9).

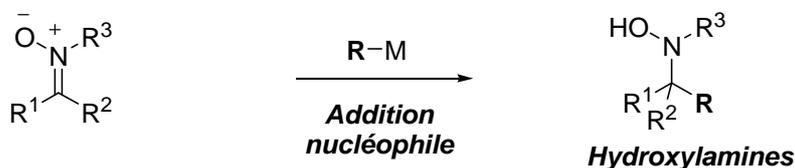


Schéma 9

33. Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F.; Cacciarini, M.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2315-2318.

34. Carmona, A. T.; Whigtman, R. H.; Robina, I.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3066-3073.

35. Tsou, E.-L.; Yeh, Y.-T.; Liang, P.-H.; Cheng, W.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 93-100.

36. (a) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759-774; (b) Fässler, R.; Frantz, D. E.; Oetiker, J.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3054-3056.

Les nitrones ont également été très employées dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire.³⁷ Ces réactions permettent la création de cycles de type isoxazolidines, précurseurs de 1,3-aminoalcools, pouvant être relativement complexes (Schéma 10).

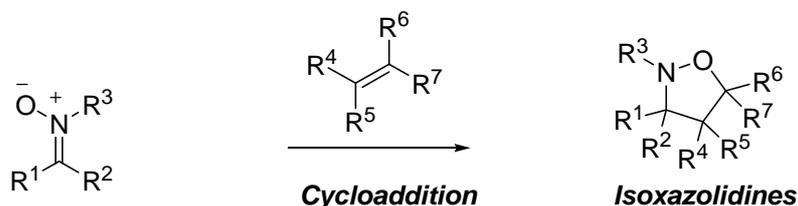


Schéma 10

Par exemple, la cycloaddition entre la nitrosonne **1** et le *N,N*-diméthyl acrylamide conduisant à l'isoxazolidine **14** avec un rendement de 78% sous la forme d'un seul diastéréoisomère, est l'étape clé de la synthèse de la 7-désoxy (+)-casuarine proposée par l'équipe de Goti (Schéma 11).³³

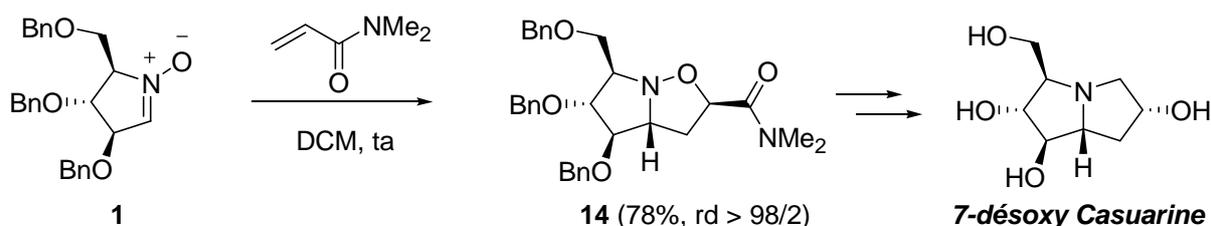


Schéma 11

2.3. Umpolung de nitrones

Au début des années 2000, un nouvel aspect de la réactivité des nitrones a été mis en évidence par notre équipe : en présence de diiodure de samarium (SmI₂) la polarité de la double liaison carbone-azote est inversée (*Umpolung*) par réduction. L'espèce ainsi réduite peut alors réagir avec des électrophiles comme des dérivés carbonyles³⁸ ou des esters α,β -insaturés³⁹ (Schéma 12).

37. (a) Stecko, S.; Jurczak, M.; Panfil, I.; Furman, B.; Grzeszczyk, B.; Chmielewski, M. *C. R. Chim.* **2011**, *14*, 102-125; (b) Brandi, A.; Cardona, F.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7808-7821; (c) Tamayo, J. A.; Franco, F.; Lo Re, D.; Sánchez-Cantalejo, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5679-5682; (d) Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2000**, 1449-1458; (e) Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403-425.

38. Masson, G.; Py, S.; Vallee, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1772-1775.

39. (a) Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallee, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2265-2268; (b) Riber, D.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 229-231.

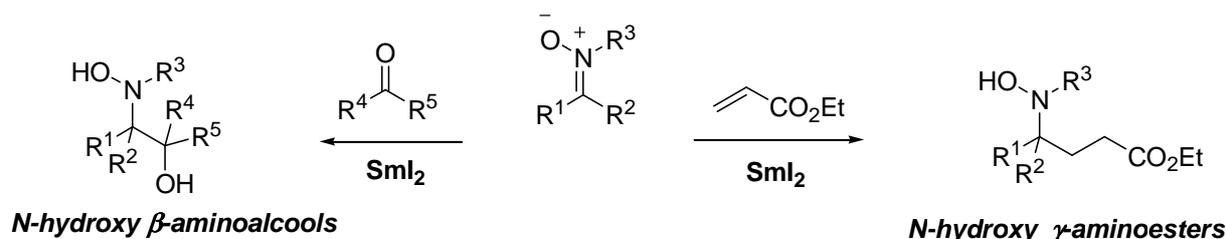


Schéma 12

2.3.1. Couplages réducteurs de nitrones avec des esters α,β-insaturés

Le couplage réducteur de la nitronne **15** avec l'acrylate d'éthyle en présence de SmI_2 (2 équivalents) a permis d'obtenir après dix heures de réaction, le γ -*N*-hydroxyaminoester **16** avec un rendement de 75% (Schéma 13).^{39a}

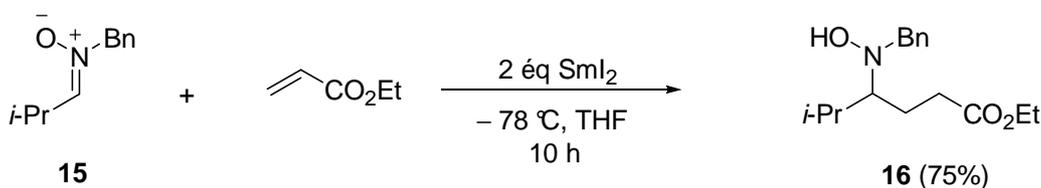


Schéma 13

L'addition d'eau au milieu réactionnel en tant que source de protons a permis une amélioration du rendement en produit de couplage et une diminution du temps réactionnel (Schéma 14, Entrées 1 et 2, 3 et 4, 5 et 6, Tableau 2). Des acrylates substitués tels que le méthacrylate de méthyle et le crotonate de méthyle peuvent être employés dans ce type de réaction (Entrées 6 et 7, Tableau 2). Dans les deux cas, les produits de couplage ont été obtenus avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité.

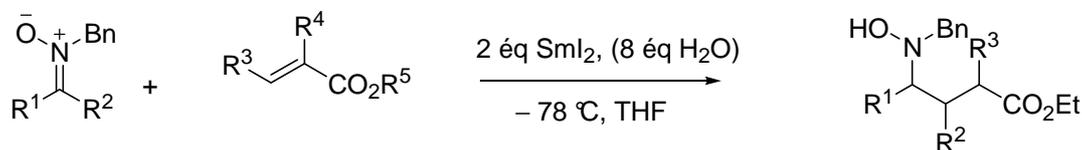
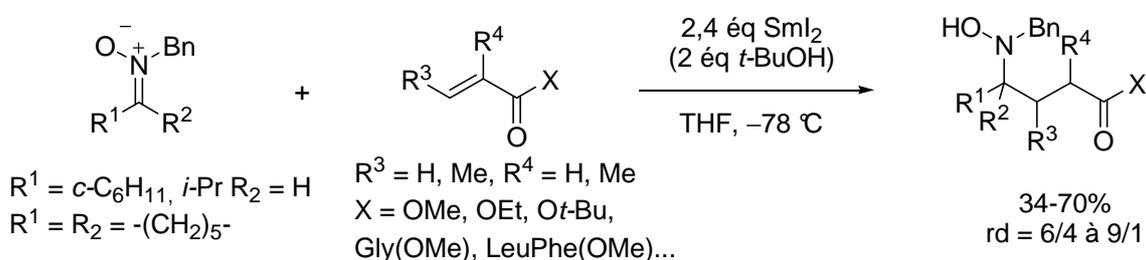


Schéma 14

Entrée	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Add.	Durée (h)	Rdt (%)	rd
1	(CH ₂) ₆ OH	H	H	H	Et	-	7	60	-
2	(CH ₂) ₆ OH	H	H	H	Et	H ₂ O	1	73	-
3	(CH ₂) ₅		H	H	Et	-	96	45	-
4	(CH ₂) ₅		H	H	Et	H ₂ O	8	55	-
5	<i>i</i> Pr	H	H	Me	Me	-	7	29	>95/5
6	<i>i</i> Pr	H	H	Me	Me	H ₂ O	2	74	>95/5
7	<i>i</i> Pr	H	Me	H	Me	H ₂ O	2,5	66	>95/5

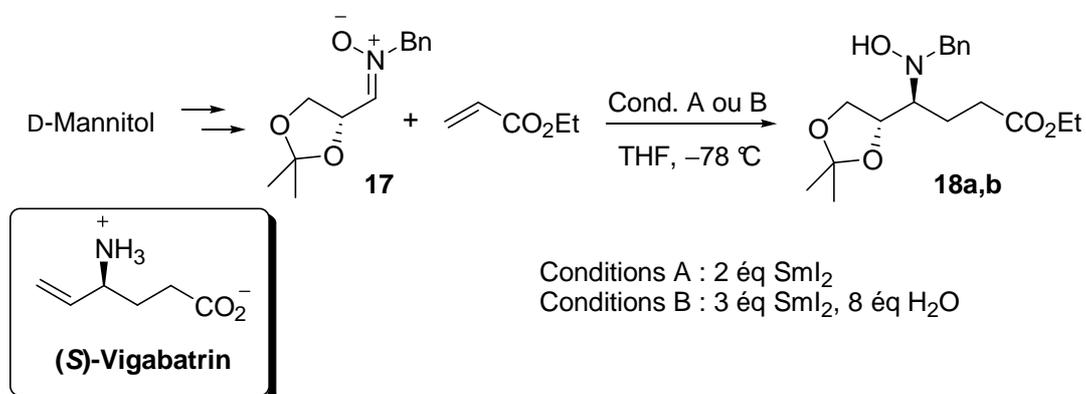
Tableau 2 – Effet de l'eau sur le couplage réducteur de nitrones avec des esters α,β-insaturés.

Cette réaction a été développée de façon indépendante par l'équipe de Skrydstrup sur des acrylates et sur des dérivés de *N*-acryloyl amino acides ou peptides (Schéma 15).^{39b}


Schéma 15

Cette équipe a utilisé le *t*-BuOH comme source de protons sauf dans le cas des couplages de nitrones avec des acrylamides comportant un proton sur l'atome d'azote, qui joue alors le rôle de source de protons.

Une synthèse formelle du (*S*)-vigabatrin a été développée dans notre laboratoire. L'étape clé de cette synthèse repose sur le couplage réducteur de la nitronne **17** issue du D-mannitol, avec l'acrylate d'éthyle (Schéma 16).⁴⁰


Schéma 16

40. Masson, G.; Zeghida, W.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Synlett* **2003**, 1527-1529.

Entrée	Cond.	Durée (h)	Produits (%)	rd ^a
1	A	7	18a,b (77%)	90/10
2	B	1	18a,b (81%)	85/15

^a Déterminé par analyse RMN du proton du mélange brut réactionnel.

Tableau 3 – Effet de l'eau sur le couplage de la nitrone 17 avec l'acrylate d'éthyle.

De nouveau, l'ajout d'eau dans les milieux réactionnels permet d'accélérer les réactions et d'augmenter légèrement le rendement, mais provoque cependant une diminution de la diastéréosélectivité (Entrées 1 et 2, Tableau 3).

L'équipe de Fiserá a également travaillé sur le couplage réducteur de nitrones alkoxyées chirales dérivées de sucre.⁴¹ Différentes nitrones α -alkoxyées (**19a-c**) ont été mises à réagir avec l'acrylate de méthyle en présence d'eau et de SmI₂ (Schéma 17).^{41b} Le couplage des nitrones **19a** et **19b** conduit respectivement aux produits **20a** et **20b** avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (Entrées 1 et 2, Tableau 4). En revanche, la nitrone **19c** possédant une fonction hydroxyle libre en position 2 ne conduit qu'à un faible rendement en produit de couplage **20c** (Entrée 3, Tableau 4). Les auteurs n'avancent aucune explication.

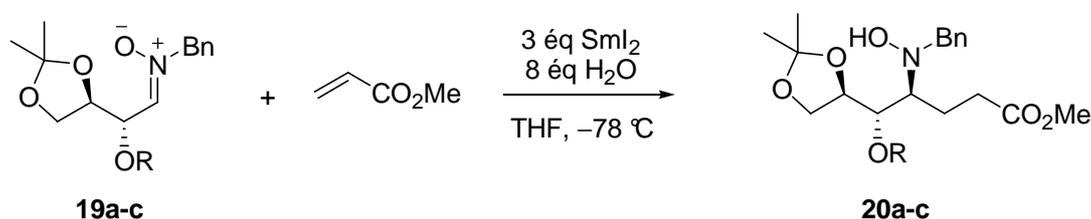


Schéma 17

Entrée	R	Produit (%)	rd ^a
1	TBDMS	20a (90)	>95/5
2	Bn	20b (93)	>95/5
3	H	20c (5) ^b	>95/5

^a Déterminé par analyse RMN du mélange brut réactionnel.

^b Nitrone **19c** récupérée (44%) et adipate de diméthyle isolé (70%).

Tableau 4 – Impact de la nature du groupement protecteur sur le couplage des nitrones 19a-c.

41. (a) Rehak, J.; Fiserá, L.; Kozisek, J.; Perasinova, L.; Steiner, B.; Koos, M. *ARKIVOC* **2008**, 18-27; (b) Rehak, J.; Fiserá, L.; Pronayova, N. *ARKIVOC* **2008**, 146-157; (c) Rehak, J.; Fiserá, L.; Podolan, G.; Koříšek, J.; Perašínová, L. *Synlett* **2008**, 2008, 1260-1264.

2.3.2. Mécanisme

D'un point de vue mécanistique, une nitrone de structure générale **G1** est réduite par un premier équivalent de SmI_2 en radical nucléophile **G2**. Ce dernier peut réagir avec un électrophile tel qu'un acrylate d'alkyle pour conduire au radical **G3**, qui est réduit par un second équivalent de SmI_2 en dianion **G4** (Voie A, Schéma 18). Le radical **G2** peut également être réduit en dianion **G5** par un second équivalent de SmI_2 (Voie B, Schéma 18) avant de s'additionner sur l'acrylate et donner l'énolate **G4**. Après protonation, ce dernier conduit au *N*-hydroxy aminoester **G6** correspondant.

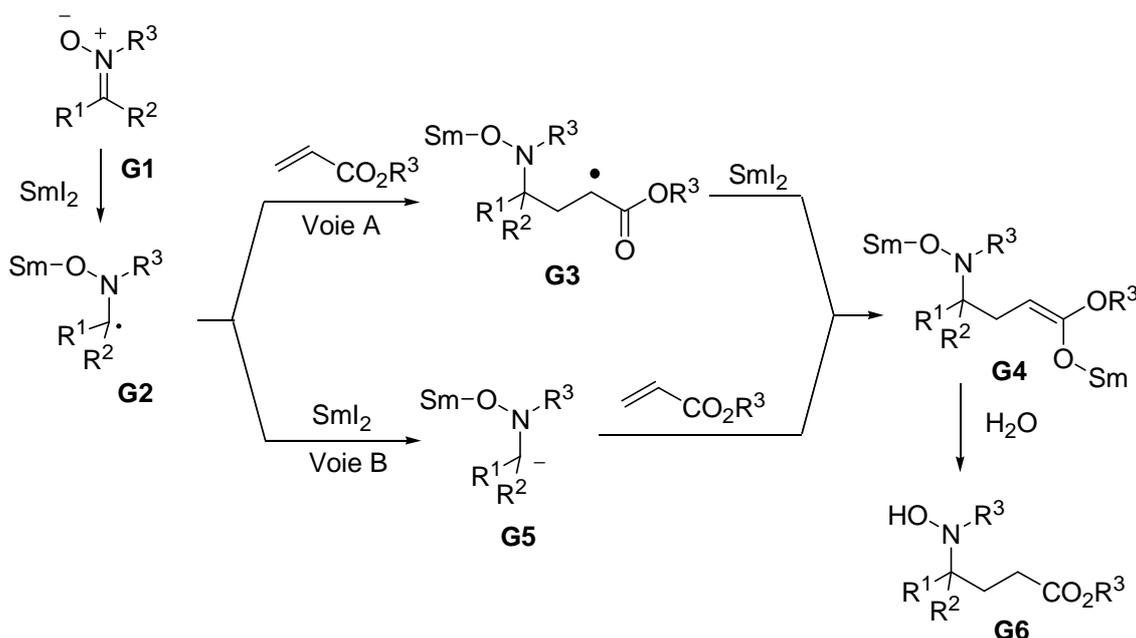


Schéma 18

Malgré de nombreux efforts, le caractère radicalaire ou ionique de l'étape d'addition sur le partenaire électrophile n'a pas pu être clairement établi;^{42,43} celui-ci semblerait dépendre de la nature des groupements R^1 et R^2 .⁴⁴ Le mécanisme du couplage réducteur de nitrones avec des acrylates peut être rapproché à celui de l'addition conjuguée induite par SmI_2 de dérivés carbonyles (chapitre 2, paragraphe 3.3) et à celui de l'addition conjuguée de dérivés halogénés induite par le couple Zn/Cu en milieu aqueux, développée par le groupe de Luche.⁴⁵

42. Masson, G. *Thèse de doctorat* Université Joseph Fourier, 2003.

43. Burchak, O. N.; Masson, G.; Py, S. *Synlett* **2010**, 1623-1626.

44. Racine, E.; Py, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3385-3387.

45. (a) Petrier, C.; Dupuy, C.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3149-3152; (b) Luche, J. L.; Allavena, C.; Petrier, C.; Dupuy, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5373-5374; (c) Suárez, R. M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4179-4187.

2.3.3. Application à la synthèse de γ -lactames et pyrrolizidinones

La fonction *N*-hydroxylamine des *N*-hydroxy aminoesters de type **G6** peut être réduite en amine (de façon *one pot* ou séquentielle) puis cyclisée pour conduire à des γ -lactames **G7** (Schéma 19).

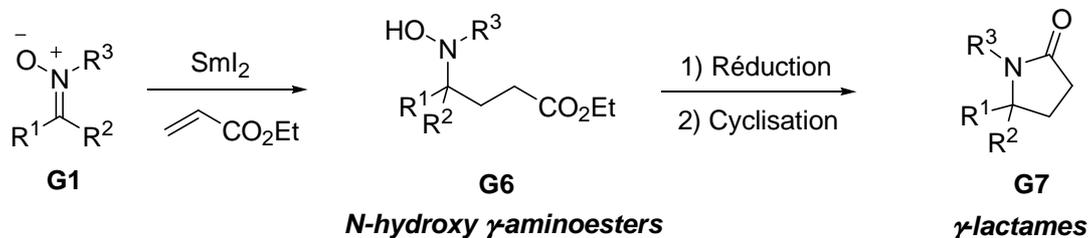


Schéma 19

Cet enchainement couplage/réduction/cyclisation a été appliqué avec succès à la synthèse de pyrrolizidines polyhydroxylées telles que la (+)-hyacinthacine **A₂** (paragraphe 1.3.1).

3. Objectifs de ce travail

Dans la continuité des travaux de notre laboratoire, le développement du couplage réducteur entre une nitrone et des esters α,β -insaturés substitués en α ou β par un précurseur de fonction hydroxyle devait permettre de *définir la portée et les limites du couplage réducteur induit par SmI₂ de nitrones* pour la synthèse de pyrrolizidines hydroxylées en position 6 ou 7.

3.1. Résumé des résultats antérieurs, contexte

3.1.1. Couplage de nitrones avec le crotonate de méthyle et le méthacrylate de méthyle

Le couplage réducteur de nitrones telles que **15** avec des acrylates substitués en α ou β par un groupe méthyle (le crotonate de méthyle et le méthacrylate de méthyle) a été développé avec succès.³⁹ Les produits de couplages **21** et **22** ont été obtenus avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 20). Dans le cas du couplage avec le méthacrylate de méthyle, la diastéréosélectivité ne résulte pas de l'approche des réactifs mais de la sélectivité faciale de la protonation de l'énolate de samarium intermédiaire **G4** (voir Schéma 18).

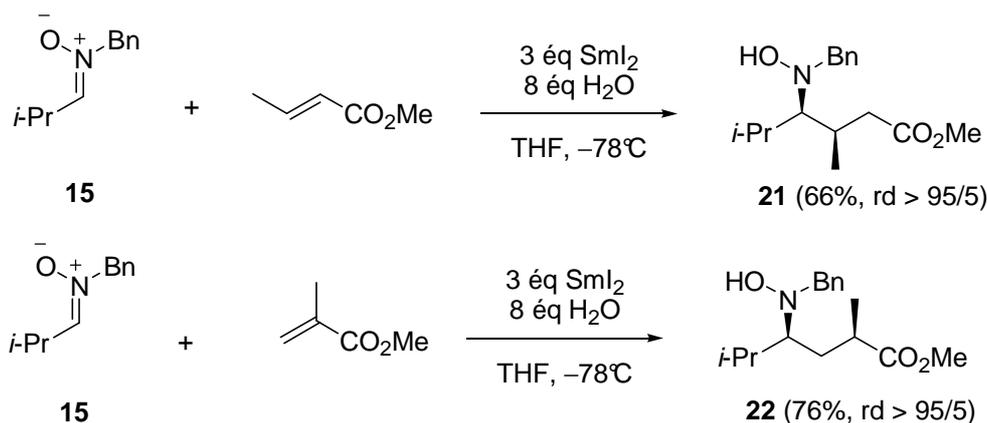


Schéma 20

En revanche, la réaction entre la nitrone **15** et le 3,3-diméthylpropenoate de méthyle n'a pas conduit au produit de couplage croisé désiré (Schéma 21), seule la *N*-hydroxylamine **23** issue de la réduction de la nitrone a été isolée (54%). Ceci indique que le couplage croisé de nitrones avec un acrylate substitué en position β est sensible à l'encombrement stérique.

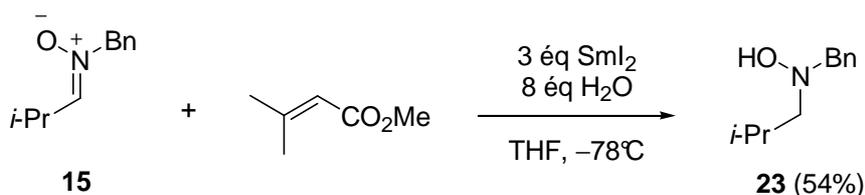


Schéma 21

Ce type de couplage a également été développé en version asymétrique par l'intermédiaire de nitrones comportant un auxiliaire chiral dérivé du Stérical®.⁴⁶ La réaction de la nitrone *rac*-**24** avec le crotonate d'éthyle a conduit au produit de couplage **25** avec un bon rendement de 77% sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 22). En revanche, lorsque cette même nitrone a été couplée avec le méthacrylate d'éthyle, les produits **26a,b** ont été obtenus avec un très bon rendement de 95% mais avec cette fois une diastéréosélectivité plus faible de 78/22.

La diastéréosélectivité du couplage avec le crotonate d'éthyle est régie par l'approche des deux réactifs au moment de l'addition conjuguée. En revanche, dans le cas du couplage avec le méthacrylate d'éthyle, c'est la protonation de l'énolate intermédiaire de type **G4** qui est diastéréosélective, et qui semble être substrat-dépendante.

46. Cividino, P.; Py, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 485-493.

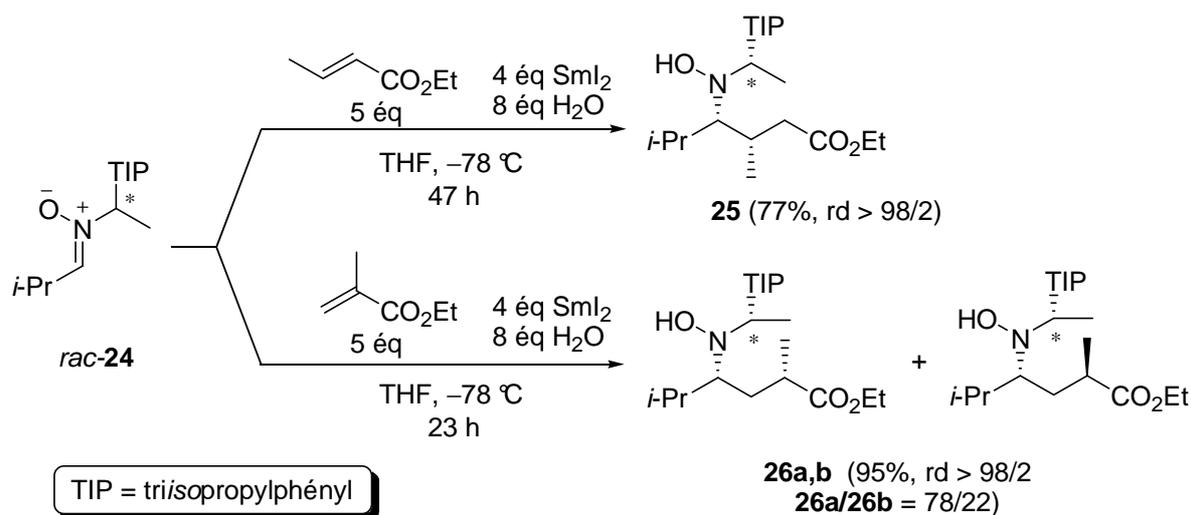


Schéma 22

3.1.2. Couplage de nitrones avec des acrylates comportant des substituants oxygénés.

Compte tenu des résultats encourageants obtenus lors du couplage d'une nitronne avec des acrylates substitués par un groupe méthyle (crotonate et méthacrylate de méthyle), notre équipe s'est ensuite intéressée à la réactivité de nitrones, en présence de SmI_2 , vis-à-vis d'accepteurs de Michael substitués en position β par des fonctions oxygénées.⁴⁷ Cette étude avait un objectif double : élargir la portée des couplages réducteurs induits par SmI_2 impliquant des nitrones, et les appliquer à la synthèse de pyrrolizidines hydroxylées en position 6 et/ou 7, telles que la (+)-australine (Figure 4), la (-)-uniflorine A (Figure 5) ou des analogues.

Cependant, le couplage réducteur entre la nitronne **27** et le (*E*)-3-méthoxypropenoate de méthyle (**28**) a conduit à un mélange complexe de composés. Dans ce cas, l'acrylate n'est peut être plus suffisamment réactif vis-à-vis de l'addition de Michael car trop riche en électrons du fait du caractère mésomère donneur du groupe méthoxy. Le couplage avec le benzoate de 2-éthoxycarbonylvinyloxy (**29**), acrylate moins riche en électrons, a également conduit à un mélange complexe (Schéma 23).

47. Devergnès, S. *Thèse de doctorat* Université Joseph Fourier, 2006.

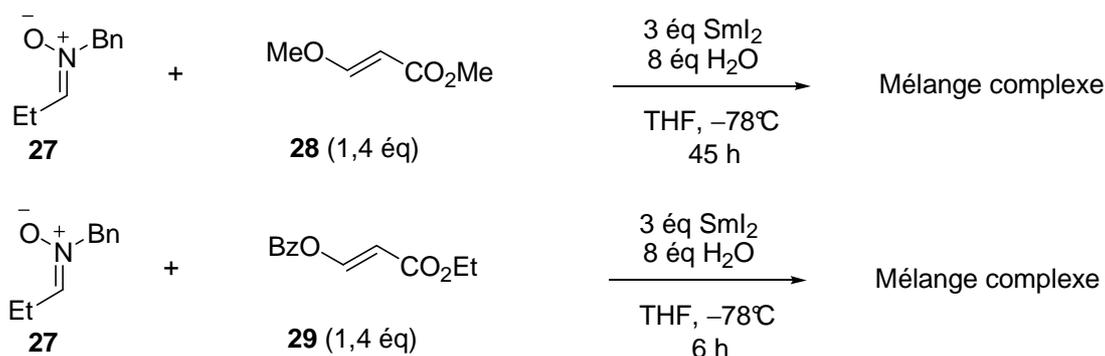


Schéma 23

D'autres essais ont été réalisés avec le (*E*)-3-triméthylsilyloxypropenoate d'éthyle (**30**) dont le substituant triméthylsilyloxy (OTMS) ne devait pas ou peu enrichir la double liaison du fait de la délocalisation des doublets libres de l'oxygène dans les orbitales *d* du silicium (phénomène de rétrodonation). Etant donné la labilité du groupe TMS, le couplage a tout d'abord été effectué sans eau. Cependant, aucune trace de produit de couplage n'a été décelée. En présence d'eau, le couplage conduit aux produits **31a,b** avec un rendement de 21% sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 50/50 et à 17% d'hydroxylamine **32** issue de la réduction de la nitronne de départ ; 22% de nitronne n'ayant pas réagi sont également récupérés. Pour finir, le couplage avec le (*E*)-3-*tert*butyldiphénylsilyloxypropenoate d'éthyle (**33**) a conduit aux produits de couplage **34a,b** avec un rendement de 25% sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 70/30 (Schéma 24). Une partie de la nitronne de départ a également été récupérée (51%).

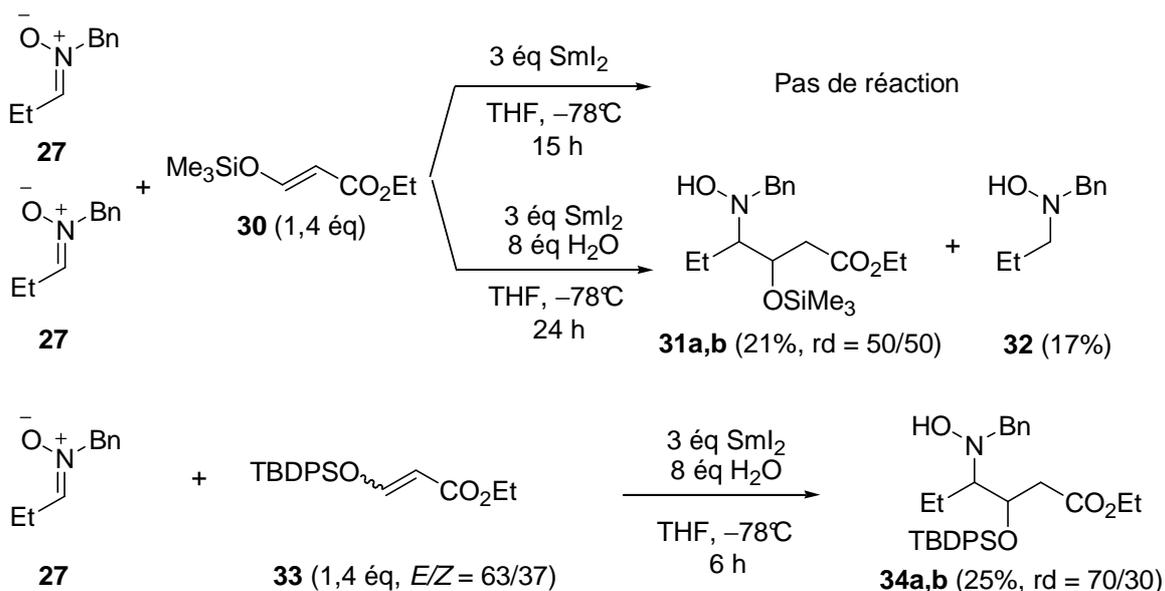


Schéma 24

Ces derniers résultats étant un peu plus encourageants, le couplage entre l'acrylate **30** et la nitronne **1** a été testé. Le couplage aurait pu conduire à des pyrrolizidines hydroxylées en position 7, telle que la (+)-australine. Cependant, le produit désiré **35** n'a pas été formé, seule la *N*-hydroxypyrrolidine **36** issue de la réduction de la nitronne **1** par SmI_2 a été isolée avec un rendement de 90% (Schéma 25).

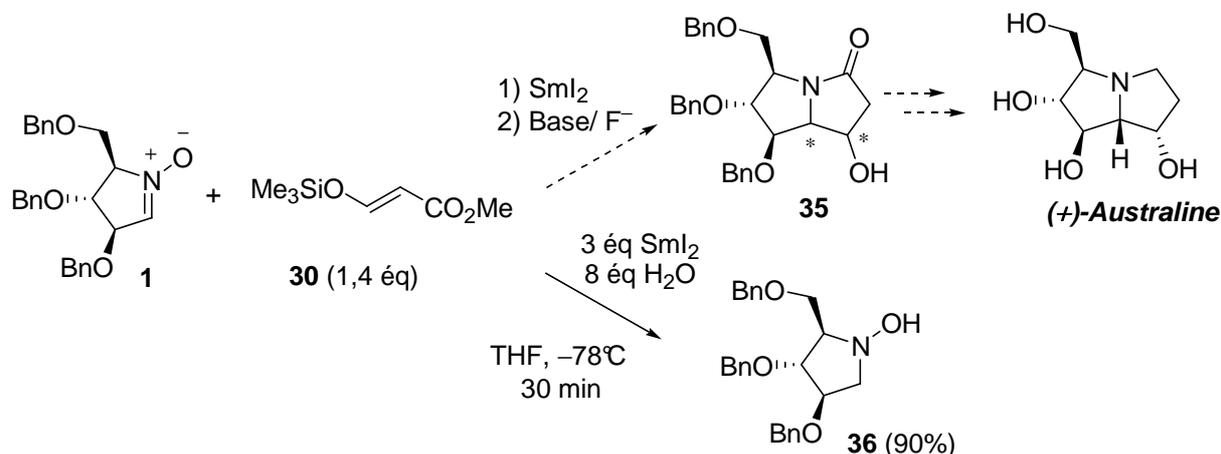


Schéma 25

Ainsi, le couplage réducteur de nitrones avec des acrylates substitués en position β par des groupements oxygénés n'a pas pu être utilisé pour la synthèse de pyrrolizidines. Ces acrylates, pouvant être considérés comme des « oléfines captodatives »,⁴⁸ semblent donc présenter une réactivité limitée dans les couplages réducteurs induits par SmI_2 .

3.2. Nouvelle approche

L'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer la faisabilité d'une approche alternative basée sur le couplage réducteur induit par SmI_2 de la nitronne **1** avec des acrylates comportant un groupement silylé en position α (**G8**) ou β (**G9** ou **G10**) de leur fonction ester, dans le but d'obtenir des pyrrolizidines hydroxylées en position 6 ou 7 après oxydation de Tamao-Fleming, réduction du carbonyle et débenzylation (Schéma 26).

48. Herrera, R.; Jimenez-Vazquez, H. A.; Tamariz, J. *ARKIVOC* **2005**, 233-249.

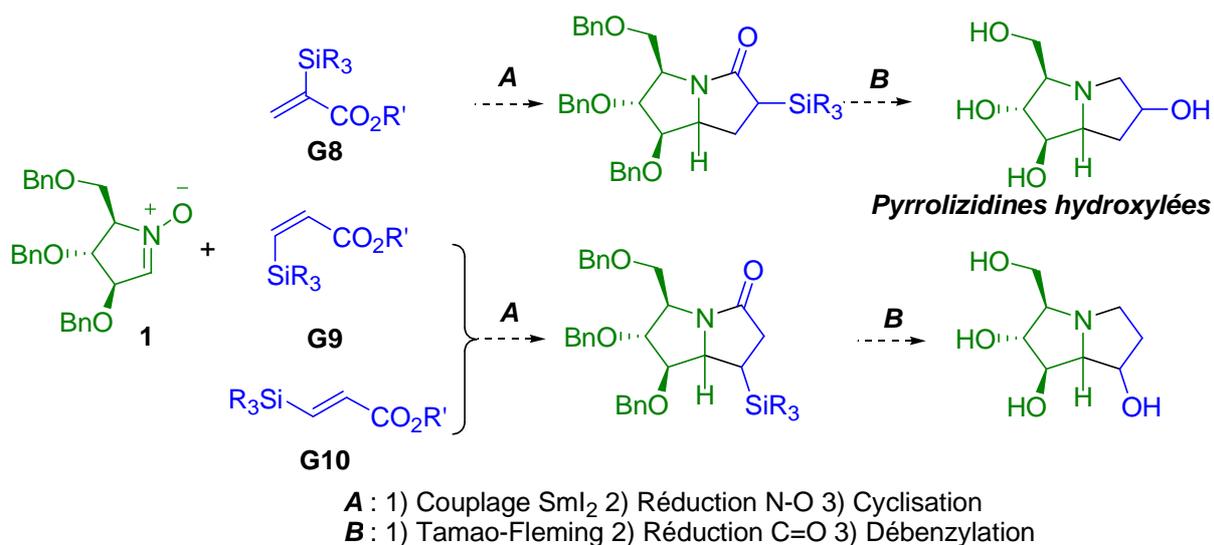


Schéma 26

Dans un premier temps, la réaction a été développée avec des nitrones simples non cycliques de type **G1**, synthétisées en une étape.³⁰ Ainsi, l'objectif premier était la préparation de pyrrolidines hydroxylées en position 3 ou 4, après oxydation de Tamao-Fleming, réduction du carbonyle et débenzylation (Schéma 27).

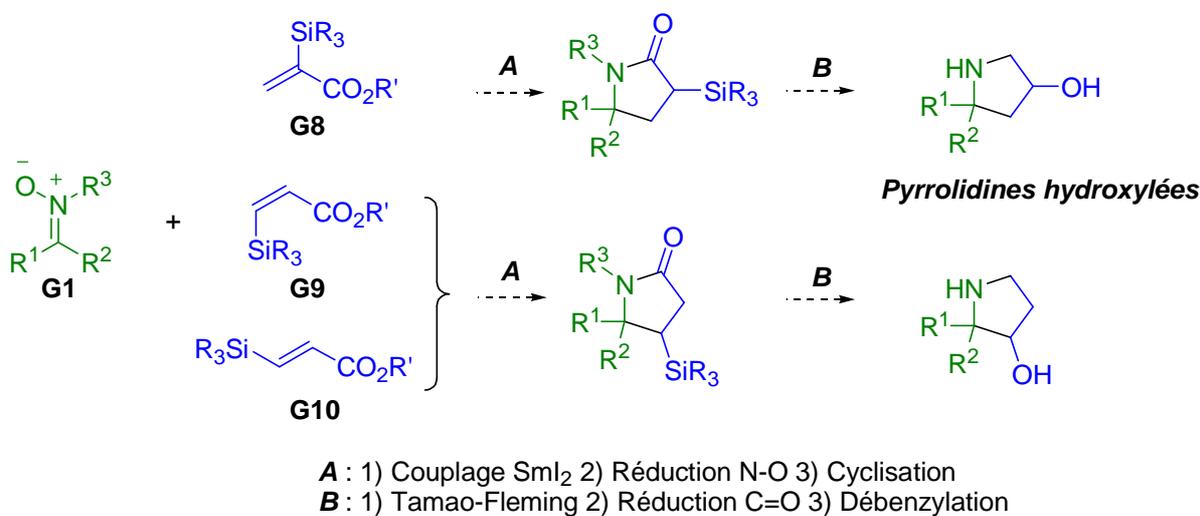


Schéma 27

3.3. Hypothèses de travail

Le carbone et le silicium sont dans la même colonne de la classification périodique, ils appartiennent au groupe 14 du bloc p de la classification périodique, ils possèdent donc certaines propriétés communes (Tableau 5). D'ailleurs, le silicium est considéré comme un bioisostère du carbone, et des analogues silylés de molécules bioactives ont été préparés par différents groupes. L'insertion d'un atome de silicium dans des molécules bioactives permet

de modifier leurs propriétés physiques (par exemple la lipophilie), d'améliorer leur biodisponibilité *in vivo* (résistance enzymatique) ou de créer de nouvelles opportunités en termes de propriété intellectuelle.⁴⁹

Le carbone appartient à la seconde période de la classification, a un numéro atomique de 6 et une configuration électronique [He]2s²2p². Le silicium appartient à la troisième période, a un numéro atomique de 14 et une configuration électronique [Ne]3s²3p²; il possède des orbitales *d* lui permettant d'adopter une valence supérieure à celle du carbone (Entrée 1, Tableau 5). Le rayon atomique du carbone est de 77 pm contre 117 pm pour le silicium (Entrée 2, Tableau 5), la liaison carbone-silicium est donc plus longue que la liaison carbone-carbone (Entrée 3, Tableau 5). Selon l'échelle d'Allred-Rochow, le silicium est électropositif par rapport au carbone (Entrée 4, Tableau 5). La présence d'orbitales *d* rend les liaisons Si-F et Si-O plus fortes que les liaisons C-F et C-O (Entrées 5 et 6, Tableau 5).⁴⁹

Entrée	Propriétés	Carbone	Silicium
1	Configuration électronique	[He]2s ² p ²	[Ne]3s ² 3p ²
2	Rayon atomique (pm)	77	117
3	Longueur liaison C-X (Å)	1,54	1,87
4	Electronégativité (Allred-Rochow)	2,50	1,74
5	Energies de liaisons X-F (kCal.mol ⁻¹)	116	135
6	Energies de liaisons X-O (kCal.mol ⁻¹)	86	110

Tableau 5 – Propriétés électroniques du carbone et du silicium.

Nous avons émis l'hypothèse que les propriétés électroniques du carbone et du silicium étaient suffisamment proches pour que les acrylates silylés se comportent de manière similaire à leurs homologues carbonés en termes de réactivité et de diastéréosélectivité au niveau du couplage réducteur étudié (par opposition aux acrylates substitués par des substituants oxygénés). De plus, malgré leurs similitudes, ces éléments présentent des différences pouvant permettre une meilleure réactivité des acrylates silylés par rapport à leurs correspondants carbonés. La longueur plus importante de la liaison silicium-carbone devrait permettre de dégager la position β dans le cas d'un accepteur de Michael β-silylé et ainsi faciliter une addition conjuguée sur ce dernier. En revanche, du fait de la longueur de liaison importante, les états de transition faisant intervenir un atome de silicium seront certainement moins compacts et pourraient conduire à des sélectivités plus faibles.

49. (a) Showell, G. A.; Mills, J. S. *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 551-556; (b) Bains, W.; Tacke, R. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2003**, 6, 526-543.

Par ailleurs, le silicium étant plus électropositif que le carbone, un groupement silylé en position β sur l'acrylate va enrichir en électrons la double liaison et peut donc diminuer son caractère accepteur de Michael.

A la différence du carbone, le silicium possède des orbitales d permettant la stabilisation de charges négatives ou de radicaux en α du silicium par effet rétro-donateur. Cette propriété devrait faciliter la réaction d'addition d'espèces de type **G2** ou **G5** en stabilisant l'énolate intermédiaire **G4** (Schéma 18), dans les couplages réducteurs entre une nitroène et un acrylate α -silylé.

Avant d'aborder les travaux réalisés au cours de cette thèse, la réactivité connue des acrylates silylés sera présentée, ainsi que la réaction d'oxydation de Tamao-Fleming (qui permet la conversion d'un groupe silylé en hydroxyle avec rétention de configuration) et les couplages réducteurs induits par SmI_2 .

Chapitre 2 - Contexte bibliographique

1. Réactivité des acrylates et acrylamides silylés

Les acrylates et acrylamides silylés ont été utilisés par différentes équipes, en tant que dipolarophiles ou diénophiles dans des réactions de cycloadditions ou en tant qu'accepteurs de Michael dans des réactions d'additions conjuguées. En revanche, leur emploi en synthèse multi-étapes a été peu rapporté.

1.1. Réactions de cycloaddition

1.1.1. Avec un azoture

L'acrylate α -silylé **37** a été utilisé pour la préparation de l'aziridine **39**. Il a été chauffé à haute température avec l'azoture de phényle et a conduit au cycloadduit **38** de type triazoline, qui par extrusion de diazote, a donné accès après purification sur gel de silice à l'aziridine silylée **39** (Schéma 28).⁵⁰

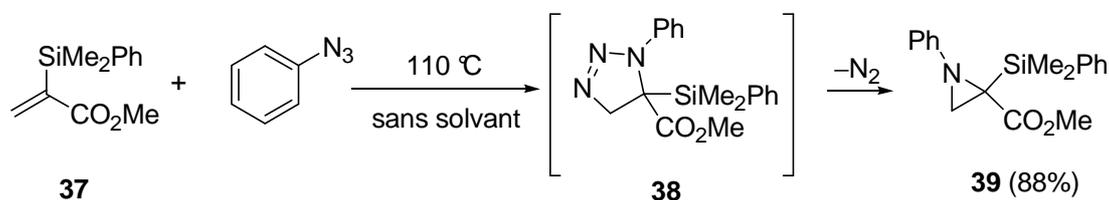


Schéma 28

1.1.2. Avec un oxyde de nitrile

Le groupe de Lukevics a développé la préparation de silyl-isoxazolines par cycloaddition de vinylsilanes avec des oxydes de nitriles.⁵¹ Afin d'étudier la régiosélectivité et la diastéréosélectivité d'une telle réaction, les auteurs ont effectué la réaction entre l'acrylate *trans* β -silylé **40** et l'oxyde d'acétonitrile généré *in situ*. L'isoxazoline **41** a été obtenue après purification par distillation avec un faible rendement de 25% sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 29).

50. Bassindale, A. R.; Kyle, P. A.; Soobramanien, M.-C.; Taylor, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1173-1180.

51. Lukevics, E.; Dirnens, V.; Kemme, A.; Popelis, J. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 521, 235-244.

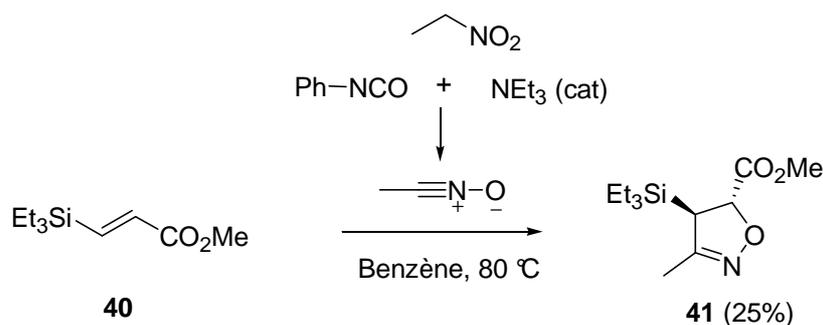


Schéma 29

1.1.3. Avec le diazométhane

Une méthode d'homologation d'acrylates par action du diazométhane a été développée par l'équipe de Herbach et appliquée à l'acrylate *trans* β-silylé **42**. La réaction de cycloaddition conduit dans un premier temps à la pyrrazoline **43** qui se réarrange avec libération de diazote en l'homologue supérieur **44**. De la même manière, la réaction avec l'acrylate *cis* β-silylé **45** permet l'obtention de son homologue **46** (Schéma 30).⁵²

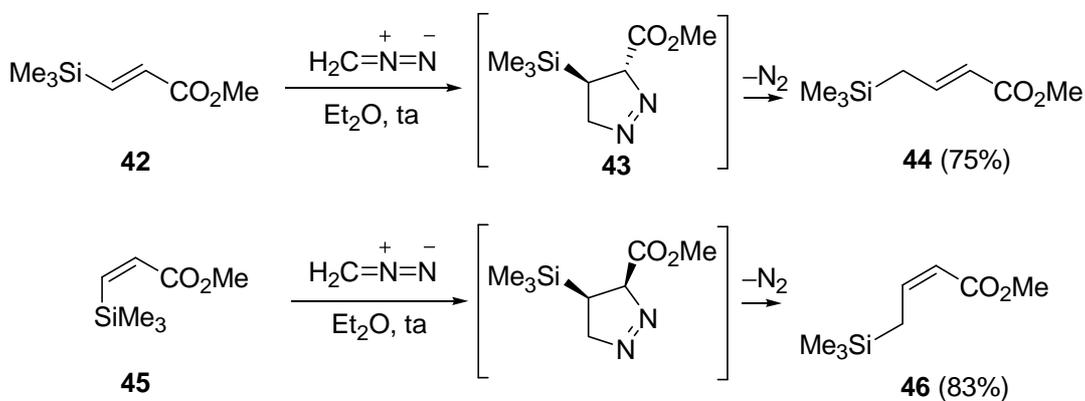


Schéma 30

1.1.4. Cycloaddition de Diels-Alder

Afin de préparer un précurseur d'alcaloïdes de *Cinchona*, l'acrylamide *trans* β-silylé **47** a été engagé dans une cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire par l'intermédiaire de son éther d'énol **48** (Schéma 31).⁵³ Le cycloadduit **49** a ensuite été converti en lactone **50** qui a subi une réaction d'élimination de type Peterson pour former l'oléfine **51**.

52. Cunico, R. F.; Lee, H. M.; Herbach, J. J. *Organomet. Chem.* **1973**, 52, C7-C10.

53. Wilson, S. R.; Di Grandi, M. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4766-4772.

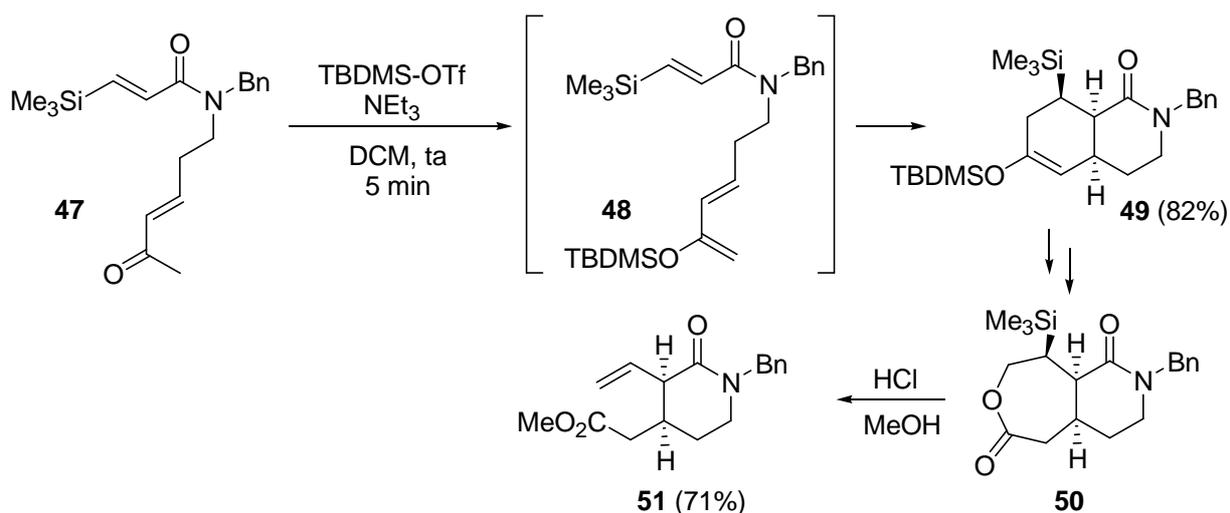


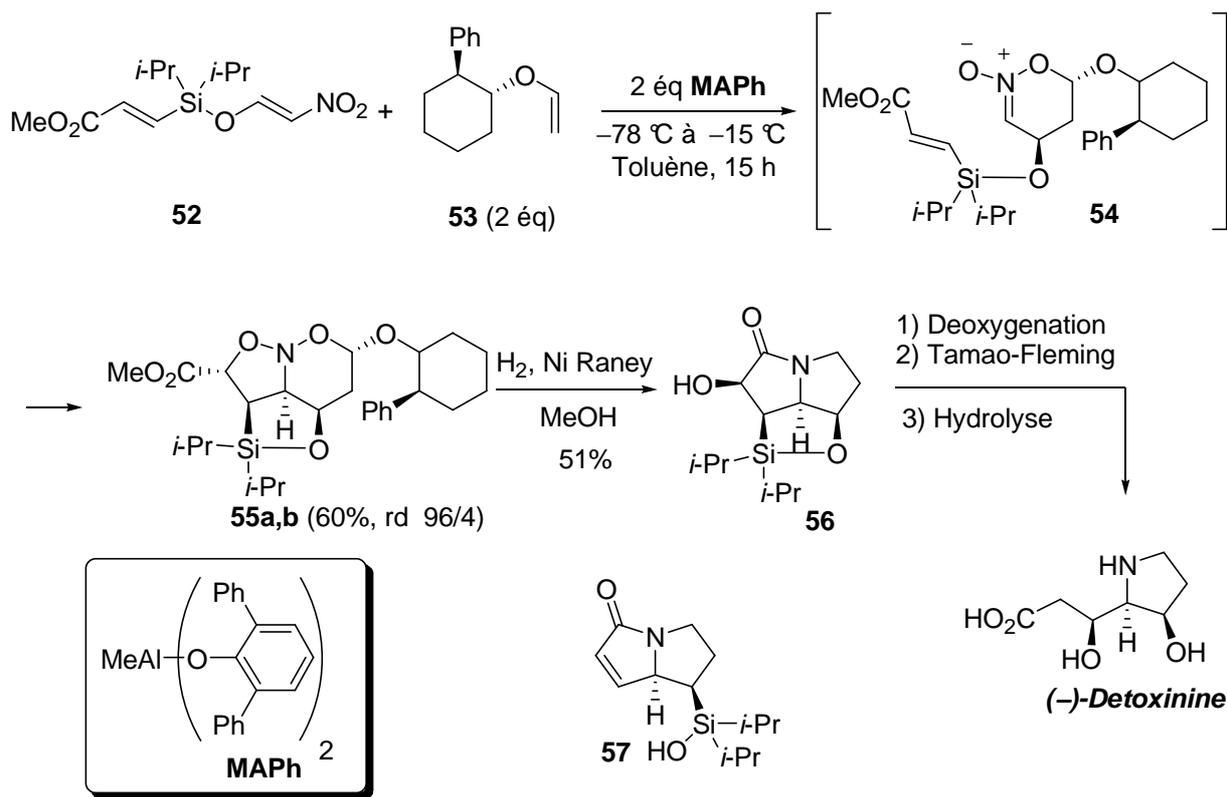
Schéma 31

1.1.5. Cycloaddition tandem [4+2]/[3+2] d'un nitrodiène

Certains acrylates silylés, fonctionnalisés au niveau de l'atome de silicium, peuvent être utilisés comme lien temporaire pour des cycloadditions intramoléculaires.⁵⁴ L'équipe de Denmark en a montré un exemple avec une synthèse de la (-)-detoxinine reposant sur une cycloaddition tandem [4+2]/[3+2] assistée par un acide de Lewis (M₂Ph) entre l'éther d'énol du 2-phenylcyclohexanol (**53**) et l'acrylate silylé comportant un motif nitroethylidene **52** (Schéma 32).⁵⁵ Le nitroso acétal **55a,b** a été obtenu avec un rendement moyen (60%) mais une bonne diastéréosélectivité (96/4). Ici, le groupe silylé sert d'une part de lien temporaire entre les deux fonctionnalités du nitronate intermédiaire **54**, permettant une bonne diastéréosélectivité, et d'autre part permet l'introduction d'une fonction alcool par oxydation de Tamao-Fleming. Lors de la réduction du nitroso acétal **55a** en lactame **56**, le lactame **57** a été formé comme sous produit (quantité non déterminée). Ce dernier provient de l'élimination de type Peterson du motif α-hydroxysilylé.

54. (a) Stork, G.; Chan, T. Y.; Breault, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7578-7579; (b) Brosius, A. D.; Overman, L. E.; Schwink, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 700-709; (c) Sieburth, S. M.; Lang, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1780-1781.

55. Denmark, S. E.; Hurd, A. R.; Sacha, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1668-1674.



1.1.6. Cycloaddition avec une nitroène

Alors que nous développons nos propres travaux, l'équipe de Goti a publié une synthèse de la (+)-casuarine⁵⁶, puis une synthèse de la (-)-uniflorine A⁵⁷, à partir de l'*isoxazolidine* *exo* **59**, intermédiaire commun obtenu par cycloaddition 1,3-dipolaire de la nitroène **1** avec l'acrylate *cis* β -silylé **58** (Schéma 33). L'*isoxazolidine* *exo* **59** a été obtenue à température ambiante avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité. A nouveau, une oxydation de Tamao-Fleming a, par la suite, permis la conversion du groupe silylé en fonction alcool avec rétention de configuration. Les auteurs n'indiquent pas avoir développée la réaction de cycloaddition avec l'isomère *trans* de l'acrylate **58**. Ces deux produits naturels ont été obtenus avec des rendements globaux respectifs de 10% en onze étapes (casuarine) et 2% en 15 étapes (uniflorine A) à partir du D-arabinose.

56. Cardona, F.; Parmeggiani, C.; Faggi, E.; Bonaccini, C.; Gratteri, P.; Sim, L.; Gloster, T. M.; Roberts, S.; Davies, G. J.; Rose, D. R.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1627-1636.

57. Parmeggiani, C.; Martella, D.; Cardona, F.; Goti, A. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2058-2060.

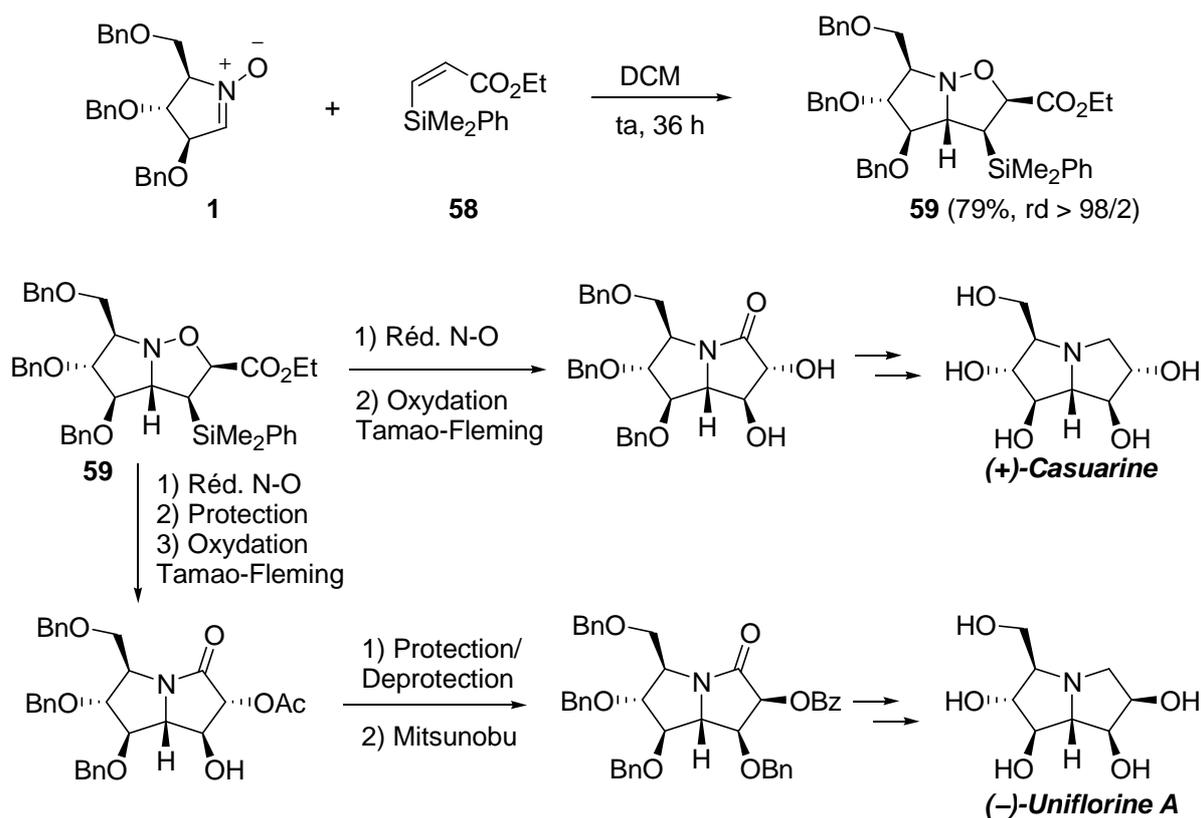


Schéma 33

1.2. Réactions d'additions conjuguées

1.2.1. Accepteur de Michael α -silylé

L'addition conjuguée du lithien aromatique **61**, issu de l'échange halogène-métal du composé dibromé **60**, sur l'acrylate α -silylé **62** a conduit à l'ester α -silylé **63** avec un bon rendement de 80%. L'énolate intermédiaire substitue l'atome de brome et permet l'obtention du bicyclic **63**, qui a été ensuite transformé en amine **64**, agoniste de la dopamine (Schéma 34).⁵⁸

58. Narula, A. P. S.; Schuster, D. I. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3707-3710.

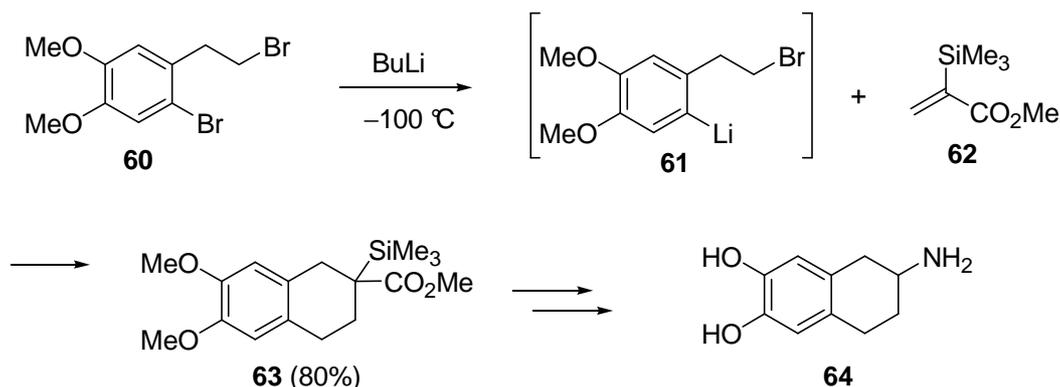


Schéma 34

L'utilisation d'un acrylate α -silylé a permis de s'affranchir de problèmes de polymérisation de l'énolate rencontrés avec le 2-chloroacrylonitrile ou avec le nitroéthylène. Cet avantage a été expliqué par la stabilisation de la charge négative par le silicium et par l'encombrement du groupe triméthylsilylé limitant la polymérisation.

1.2.2. Accepteurs de Michael de géométrie *E*

Un autre d'exemple d'annélation, basé sur une double addition de Michael, a été rapporté par l'équipe de Stork lors de leur synthèse de la reserpine.⁵⁹ La réaction entre l'acrylate β -silylé **65** et la cétone **66** en présence de diisopropylamide de lithium a conduit au bicyclic **67** avec un bon rendement de 88% sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 35).

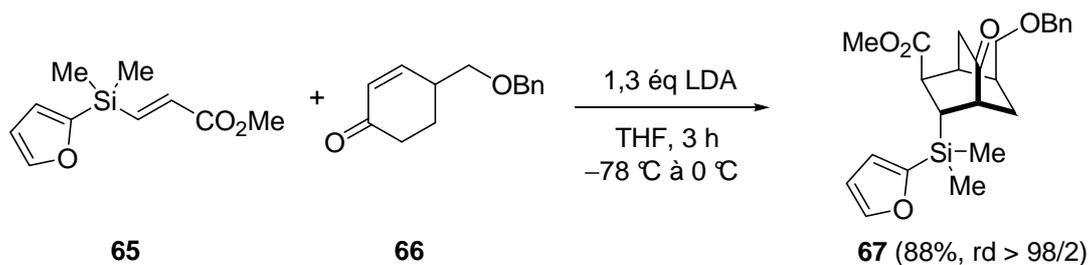


Schéma 35

Les travaux de Klumpp montrent un aspect notable de l'influence de groupes silylés portés par un accepteur de Michael sur sa réactivité.⁶⁰ L'addition de *n*-BuLi sur l'acrylamide *trans* β -silylé **68** a conduit au produit d'addition de Michael **69** (rendement GC = 75%). En revanche, cette même addition sur l'acrylate β,β -disilylé **70** a conduit à un mélange de produit d'addition de Michael **71** et de produit d'addition anti-Michael **72**, ce dernier étant majoritaire

59. Stork, G.; Tang, P. C.; Casey, M.; Goodman, B.; Toyota, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16255-16262.

60. Klumpp, G. W.; Mierop, A. J. C.; Vrieling, J. J.; Brugman, A.; Schakel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6740-6742.

(Schéma 36). La formation de l'adduit anti-Michael est expliquée par la stabilisation de la charge négative en α des deux groupements silylés, plus importante que celle en α de la fonction amide. Cette observation permet de conforter l'hypothèse que nous avons proposée sur la réactivité de l'acrylate α -silylé **G8** (stabilisation de l'énolate **G4**) dans le couplage réducteur induit par SmI_2 avec des nitrones.

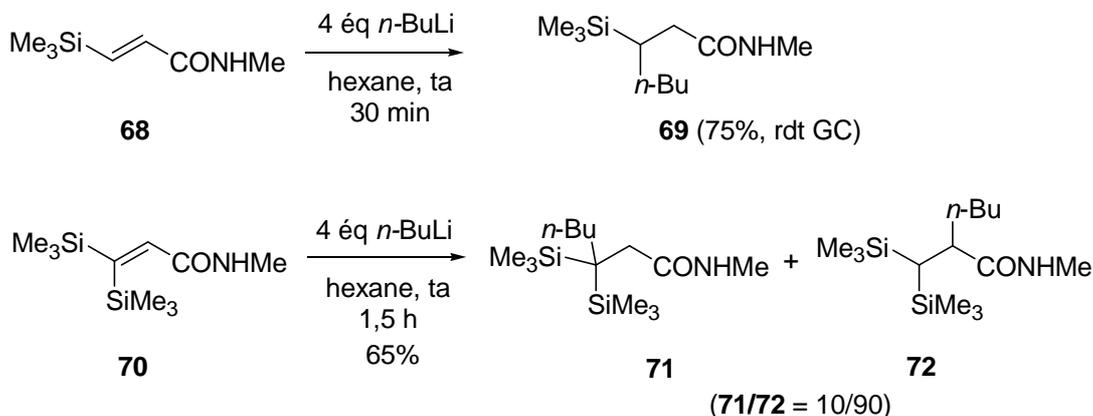


Schéma 36

L'équipe de Clayden a développé une synthèse de pyrrolidinones par lithiation de *N*-benzyl acrylamides.⁶¹ Cette réaction a été appliquée à l'acrylamide β -silylé **73** en présence de diisopropylamidure de lithium. L'énolate intermédiaire **74** a pu être piégé par différents électrophiles, permettant la synthèse de pyrrolidinones substituées en position 4 par le groupe diméthylphénylsilane. Sa protonation conduit au γ -lactame **75** avec un rendement de 60% (de structure proche de ceux que nous souhaitons préparer au cours de ce travail). En présence d'halogénoalcane ou de benzaldéhyde, les lactames α -alkylés ont été obtenus avec des rendements moyens compris entre 31% et 48% (Schéma 37).

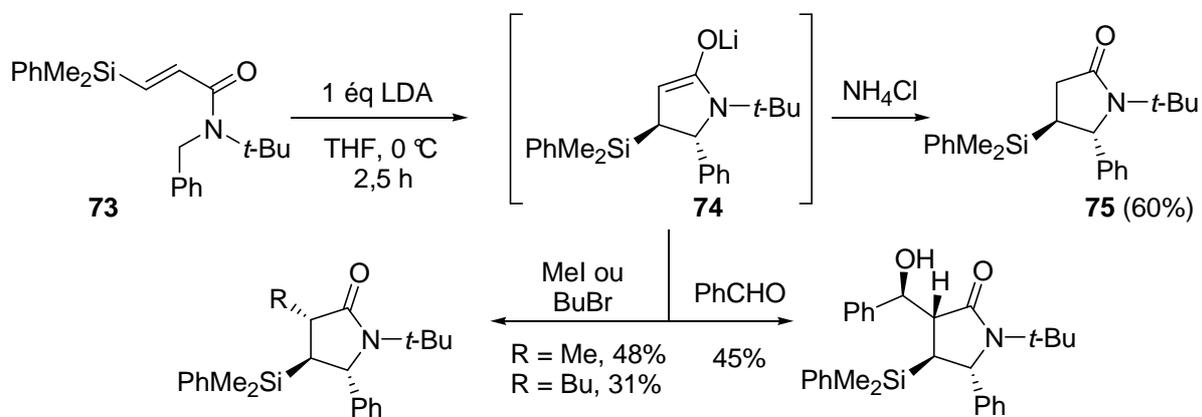


Schéma 37

61. Clayden, J.; Watson, D. W.; Helliwell, M.; Chambers, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2582-2583.

Afin de synthétiser la (+)-lactacystine, le groupe de Jacobsen a développé l'addition conjuguée énantiosélective de l' α -cyano ester **77** sur l'acrylimide silylé **76** en présence du complexe dinucléaire d'aluminium **78** (Schéma 38).⁶² Cette réaction a conduit à la pyrrolidinone **79** avec un bon rendement, et une excellente sélectivité. Le groupement silylé introduit en position 4, a permis par la suite, l'introduction d'une fonction alcool par oxydation de Tamao-Fleming.

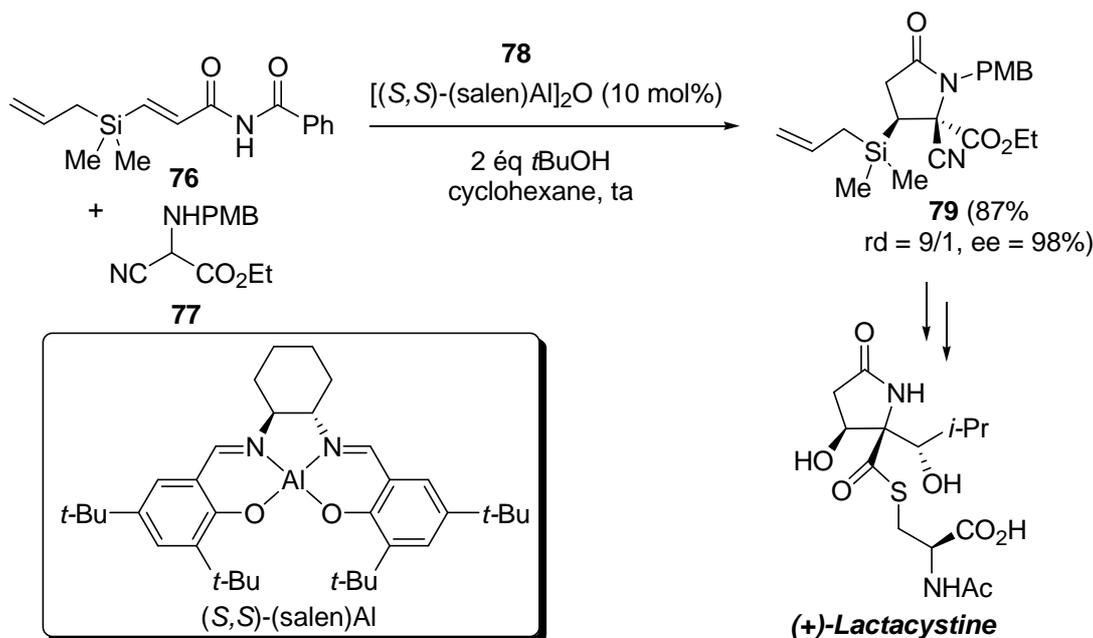


Schéma 38

Les acrylates β -silylés ont également été utilisés pour la synthèse énantiosélective d'esters β -silylés- β -substitués de type **G12**. La méthode d'Hayashi repose sur l'addition conjuguée d'un acide boronique sur l'acrylate **80**, catalysée par un complexe de rhodium en présence d'un ligand chiral.⁶³ Celle de Lipshutz fait intervenir une réduction conjuguée d'acrylates de type **G11** par l'intermédiaire d'un hydruure de cuivre complexé par un ligand chiral (Schéma 39).⁶⁴

62. Balskus, E. P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6810-6812.

63. Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4757-4759.

64. Lipshutz, B. H.; Tanaka, N.; Taft, B. R.; Lee, C.-T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1963-1966.

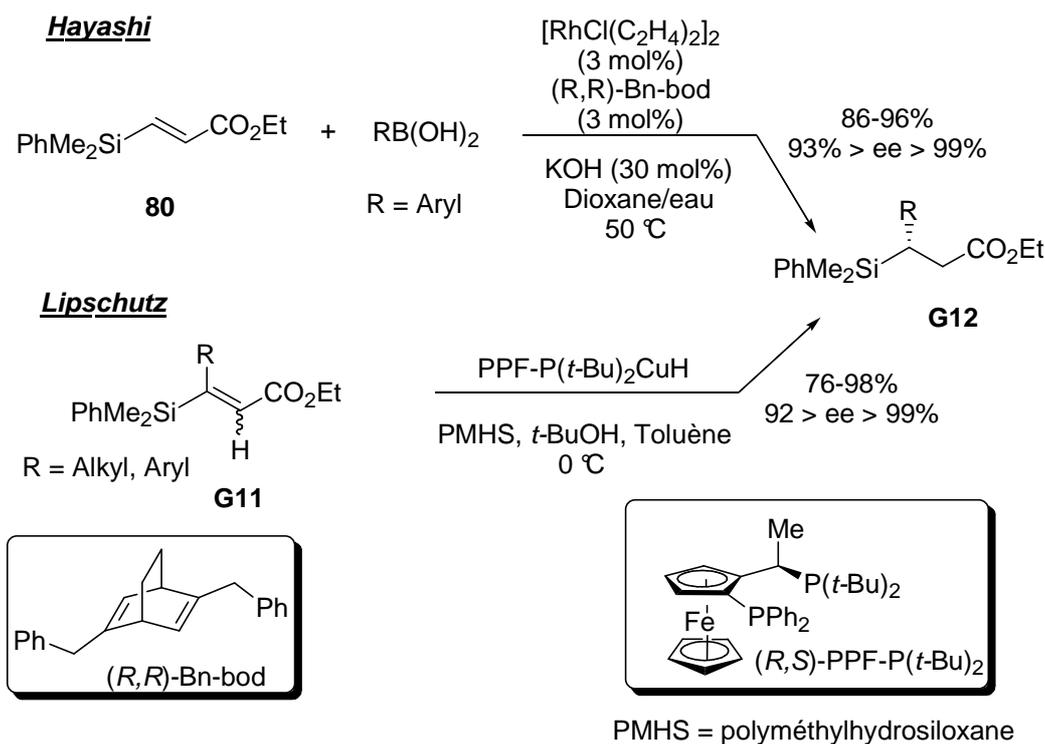


Schéma 39

1.2.3. Accepteur de Michael de géométrie Z

Les exemples d'addition conjuguée sur des accepteurs de Michael silylés de géométrie Z sont peu nombreux. Pourtant, lorsque l'acrylamide *cis* β-silylé **81** a été soumis à l'addition conjuguée du cuprate **82** en présence de bromure de magnésium en tant qu'agent chélatant,⁶⁵ les produits d'addition **83a,b** ont été obtenus avec un excellent rendement de 94% et un rapport diastéréoisomérique de 95/5 (Schéma 40). Le diastéréoisomère majoritaire **83a** a ensuite été converti, par l'intermédiaire notamment d'une oxydation de Tamao-Fleming, en (-)-tetrahydrolipstatine, un inhibiteur d'estérases.

65. Fleming, I.; J. Lawrence, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2679-2686.

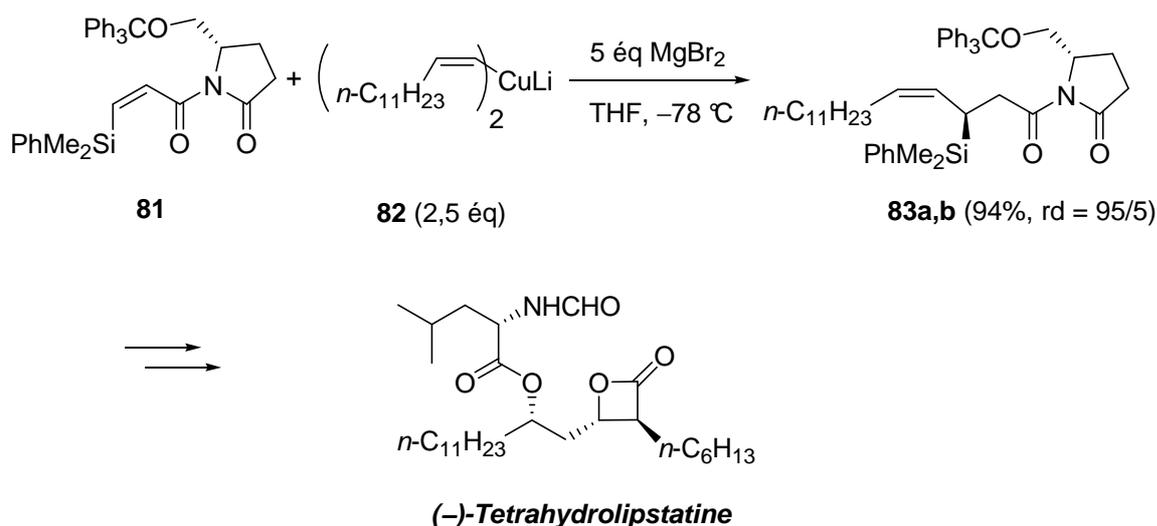


Schéma 40

1.2.4. Accepteur de Michael de type malonate

Le silylméthylène malonate **84** a également été utilisé comme accepteur de Michael pour l'addition organocatalysée de cétones en présence de la diamine **85**.⁶⁶ Cette réaction conduit à des ε -ceto- β -silylmalonates avec de bons rendements et avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 99% (Schéma 41).

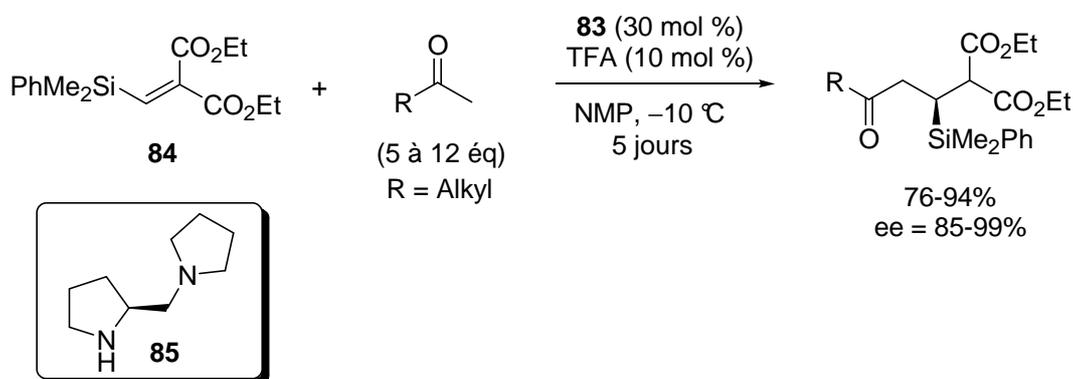


Schéma 41

1.3. Hydrodimérisation

A notre connaissance, aucune addition conjuguée induite par SmI_2 sur des acrylates silylés n'a encore été publiée. Cependant, l'équipe de Fleming a étudié la réactivité des acrylates β -

66. Chowdhury, R.; Ghosh, S. K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3270-3273.

silylés *cis* **86** et *trans* **87** vis-à-vis de SmI_2 .⁶⁷ En présence de DMPU et de malonate de diméthyle comme source de protons, la réaction de l'acrylate *cis* **86** a conduit au dimère **88a** *syn* et au produit de réduction **89** avec des rendements respectifs de 72% et 24%. Dans le cas de l'acrylate *trans* **87**, le dimère **88a** *syn* a été obtenu avec un rendement de 54% ; le dimère **88b** *anti* (11%) et le produit de réduction **89** (11%) ont également été isolés. Malgré l'optimisation des conditions, la formation de l'ester **89** n'a pas pu être évitée (Schéma 42).

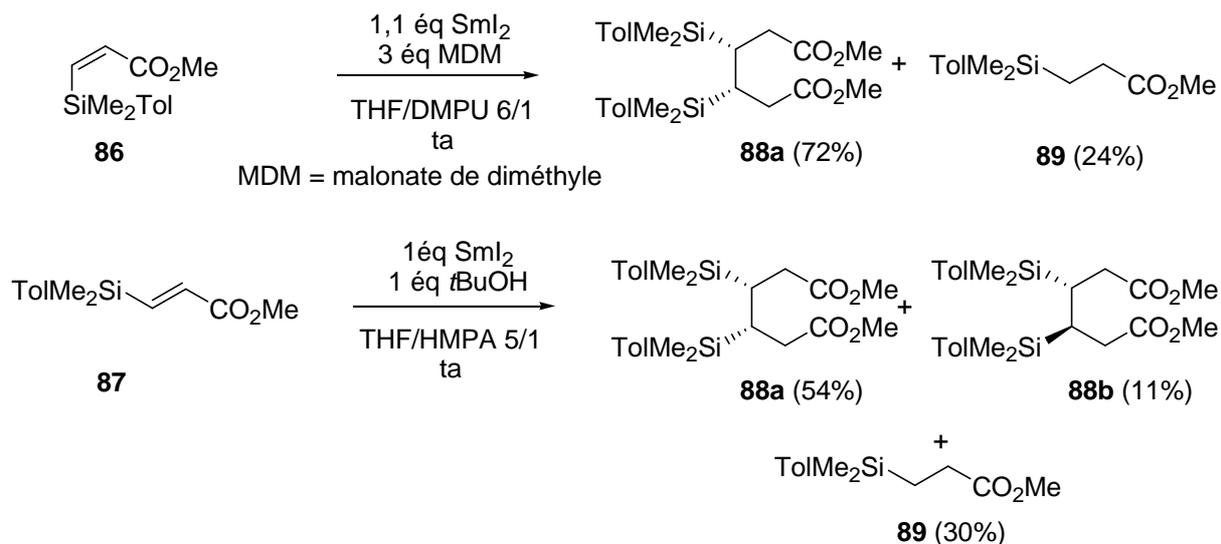


Schéma 42

Ce type d'hydrodimérisation a été étudié pour la première fois par le groupe d'Inanaga, sur divers esters ou amides α,β -insaturés.⁶⁸ A l'opposé de l'hydrodimérisation de l'acrylate β -silylé **87** conduisant majoritairement au dimère **88a** *syn*, la réaction du crotonate de *N,N*-dibenzyle a conduit uniquement au dimère **90** *anti* (Schéma 43). Cependant, aucune explication n'a été avancée par le groupe de Fleming pour tenter d'expliquer les différences de réactivité et de diastéréosélectivité entre les acrylates silylés **86** et **87** et entre l'acrylate **87** et le crotonate de *N,N*-dibenzyle.

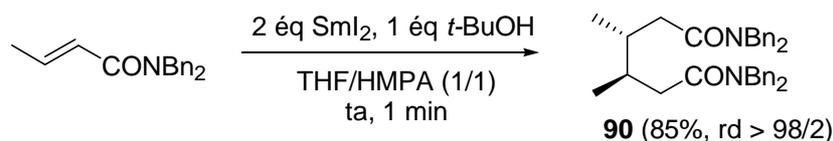


Schéma 43

67. (a) Fleming, I.; Ghosh, S. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1775-1777; (b) Fleming, I.; Ghosh, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2711-2720.

68. Inanaga, J.; Handa, Y.; Tabuchi, T.; Otsubo, K.; Yamaguchi, M.; Hanamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6557-6558.

L'équipe de Skrydstrup a proposé une explication à cette différence de sélectivité grâce à des modèles (Figure 8).⁶⁹ La formation du composé **90** *trans* pourrait être expliquée par l'état de transition **91** dans lequel, un acrylamide est réduit par SmI₂ et complexé à un second acrylamide par l'intermédiaire du Samarium. Dans le cas de l'hydrodimérisation de l'acrylate **87**, la chélation au travers du samarium ne serait plus possible du fait de l'encombrement des groupes silylés (état de transition **92**).

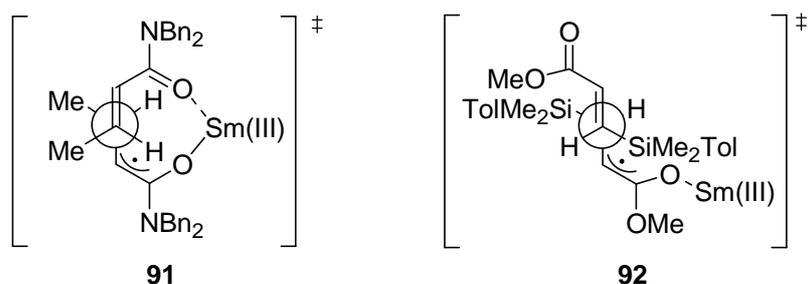


Figure 8 – Etats de transition proposés par Skrydstrup.

Ces résultats suggèrent un problème éventuel de sélectivité pouvant être rencontré au cours du couplage réducteur induit par SmI₂ entre une nitroène et un acrylate silylé. En effet, dans notre approche, une compétition entre la réduction par SmI₂ de nitroènes et celle des acrylates silylés pourrait avoir lieu. Cependant, les conditions nécessaires à l'hydrodimérisation des acrylates silylés **86** et **87** semblent plus fortes (température ambiante, utilisation de HMPA ou DMPU) que celles employées pour le couplage croisé nitroènes/acrylates.

L'équipe de Ghosh a montré également que ce type de dimérisation réductrice d'acrylates silylés peut être effectué de façon intramoléculaire sur le disiloxane **93** en présence de magnésium (Schéma 44).⁷⁰ Dans ce cas, les siloxanes **94a,b** ont été obtenus sans diastéréosélectivité. Comme précédemment, la formation du produit réduit **95** n'a pas pu être évitée.

69. Taaning, R. H.; Lindsay, K. B.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10908-10916.

70. Kundu, P. K.; Ghosh, S. K. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4611-4621.

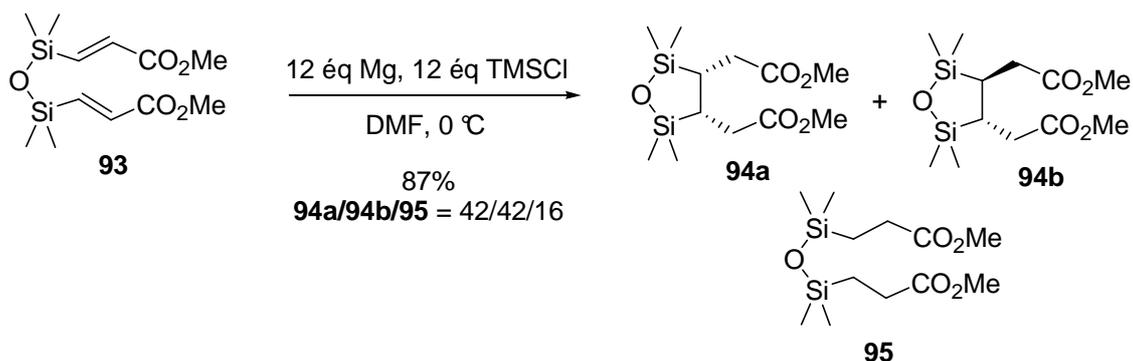


Schéma 44

1.4. Réactions diverses

L'équipe de Shinokubo et Oshima a développé une méthode d'oxydation par l'air de vinylsilanes en cétones. Le radical **98**, issu de la réduction du composé iodé **96**, réagit avec l'acrylate silylé **37** pour conduire au radical silylé **99**. Ce dernier est ensuite oxydé en peroxyde **100**, qui conduit après hydrolyse au cétoester **97** avec un rendement de 61% (Schéma 45).⁷¹

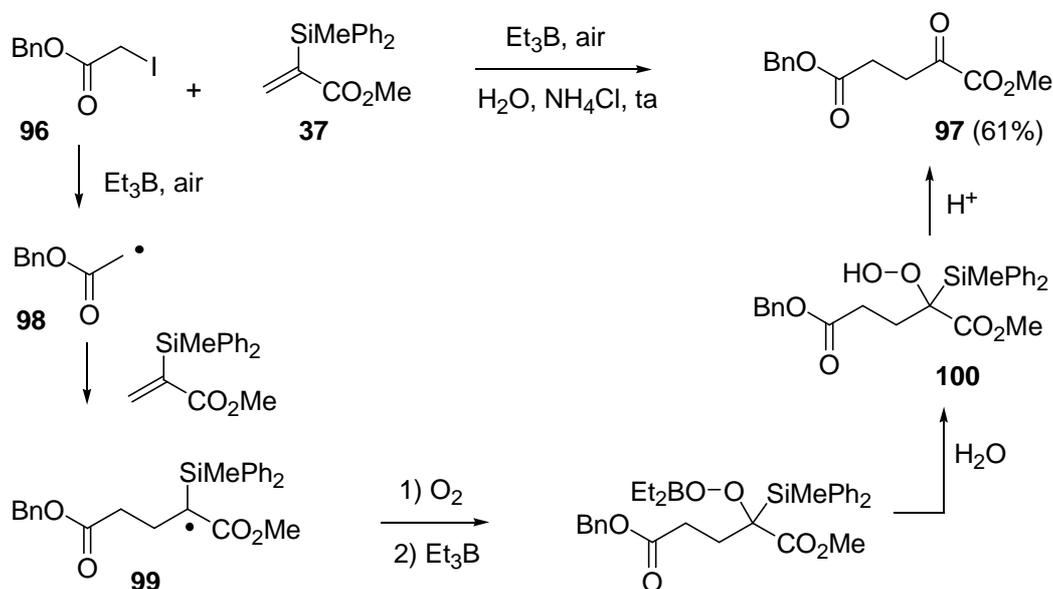


Schéma 45

La réaction de l'acrylate silylé fonctionnalisé **101** avec le complexe d'or **102** conduit à la dicétone conjuguée **103** avec un rendement de 92%.⁷² Au niveau du mécanisme, l'acrylate **101**, en présence de Au(III) serait dans un premier temps converti en allène **104** par l'intermédiaire d'un réarrangement. Ce dernier évoluerait vers l'oxonium **105** qui subirait une

71. Kondo, J.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 825-827.

72. Wang, S.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8414-8415.

attaque nucléophile de la liaison carbone (sp^2)-Au(III) pour former l'intermédiaire cyclique **106** dont l'ouverture fournirait la dicétone **103** (Schéma 46).

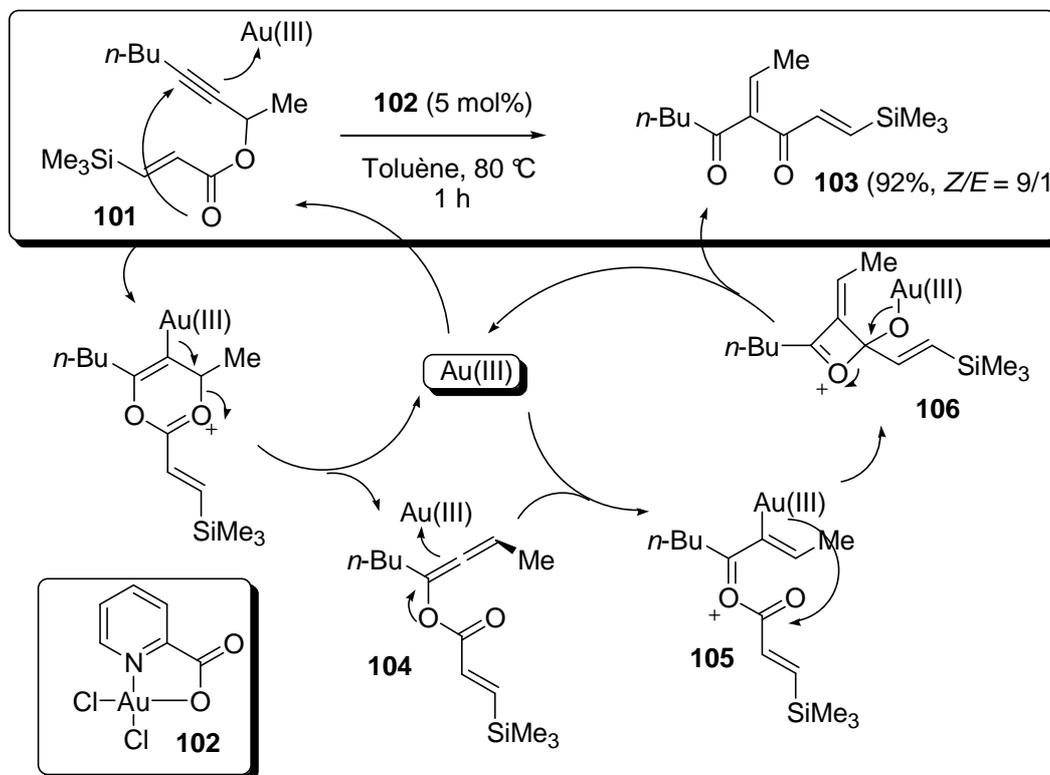


Schéma 46

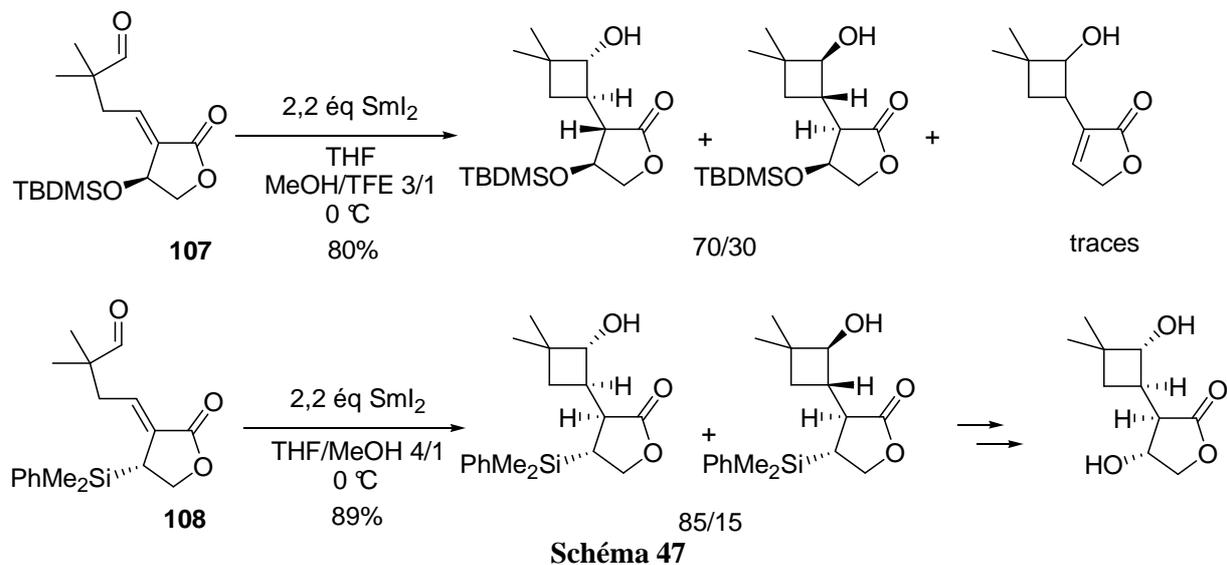
2. Oxydation de Tamao-Fleming

L'oxydation de Tamao-Fleming permet la transformation d'un groupement silylé correctement substitué (*vide infra*) en fonction alcool, avec *rétection de configuration*.⁷³ Le groupement silylé, peut donc être considéré comme un hydroxyle masqué, il permet de s'affranchir des étapes de protection-déprotection de la fonction alcool. De plus, le silicium ne comporte pas de doublets non liants pouvant affecter la réactivité d'acides de Lewis ou d'espèces organométalliques et il fournit un encombrement stérique pouvant être à l'origine d'un stéréocontrôle élevé.⁷⁴ Ces avantages ont été exploités récemment par l'équipe de

73. Jones, G. R.; Landais, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599-7662.

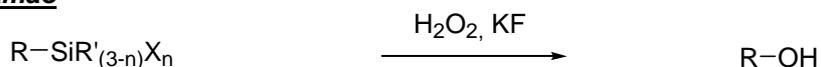
74. Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D. C.; Plaut, H. E.; Sanderson, P. E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 317-337.

Procter lors de la cyclisation de l'aldéhyde silylé **108** par rapport à l'aldéhyde **107** (Schéma 47).⁷⁵



L'équipe de Tamao et Kumada et celle de Fleming ont développé en parallèle la transformation de groupes silylés en groupes hydroxyles. La première s'est focalisée dans un premier temps sur l'oxydation de fluorosilanes, puis de façon générale à l'oxydation de tout silane comportant au moins un hydrure ou un hétéroatome (H, N(Alkyl)₂, OH, OAlkyl, Cl) en présence d'eau oxygénée et de fluorure de potassium.⁷⁶ L'équipe de Fleming, quant à elle, a développé l'oxydation du groupe diméthylphénylsilyle.⁷⁷ Son oxydation se déroule en deux étapes ; tout d'abord, le groupe phényle porté par le silicium est remplacé par un hétéroatome, permettant l'oxydation ultérieure du silicium dans des conditions similaires à celles de Tamao (Schéma 48).

Tamao



R' = Alkyl
X = F, Cl, N(Alkyl)₂
OH, OAlkyl, H

Fleming

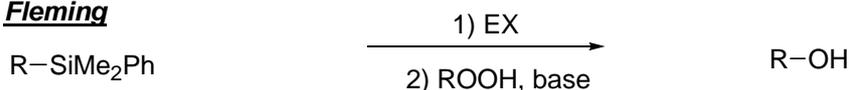


Schéma 48

75. Harb, H. Y.; Collins, K. D.; Altur, J. V. G.; Bowker, S.; Campbell, L.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5446-5449.

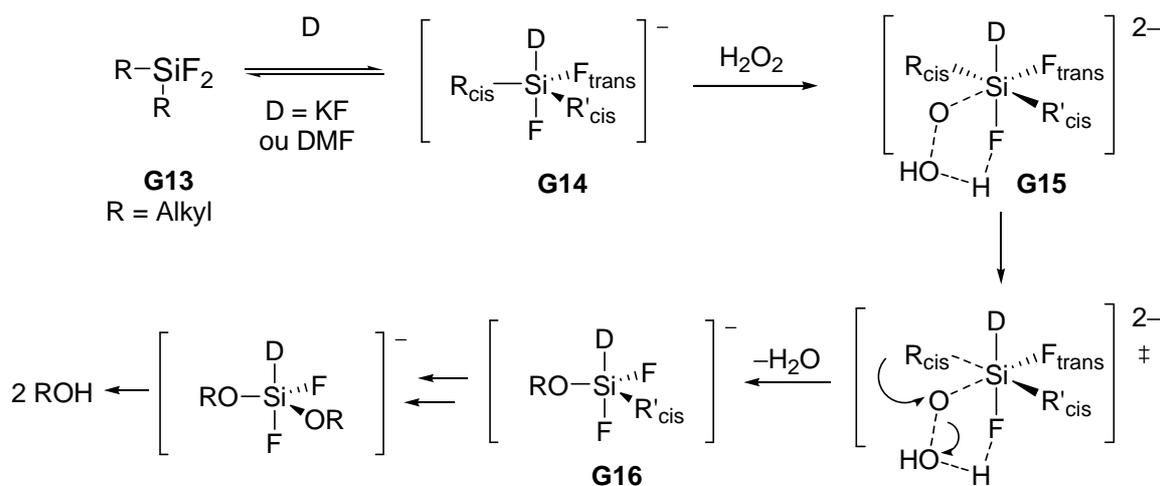
76. (a) Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, *2*, 1694-1696; (b) Tamao, K.; Ishida, N. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *269*, C37-C39.

77. (a) Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29-31; (b) Fleming, I.; Sanderson, P. E. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4229-4232.

2.1. Mécanismes

2.1.1. Mécanisme proposé par Tamao

Le mécanisme proposé est basé sur une série d'observations expérimentales effectuées au cours de l'oxydation de difluorosilanes de type **G13** en présence de peroxyde d'hydrogène, d'hydrogénocarbonate de potassium et de fluorure de potassium dans le DMF (Schéma 49).⁷³



Cette réaction a lieu en présence d'ions fluorure et d'un solvant donneur. Le silane est tout d'abord attaqué par une espèce donneuse D (ion fluorure ou DMF) pour conduire à l'espèce penta-coordonnée **G14**. Ce silicate, plus électrophile que le silane de départ, va subir une attaque de l'oxydant en *trans* par rapport au fluorure en position équatoriale, cette attaque étant facilitée par l'existence d'une liaison hydrogène avec le second fluorure. Le groupement R en position *cis* par rapport à l'oxydant dans l'espèce hexa-coordonnée **G15** migre alors avec *réretention de configuration* pour fournir l'alkoxysilane **G16** et libérer une molécule d'eau. Le même processus s'opère avec le second groupe R puis, après hydrolyse, les deux molécules d'alcool sont libérées.

2.1.2. Mécanisme proposé par Fleming

Lorsque le diméthylphénylsilane **G17** est traité par l'acide tétrafluoroborique (HBF₄), le groupe phényle subit une protodésilylation conduisant au fluorosilane **G18** (Equation 1, Schéma 50). Au cours de la seconde étape, l'oxydant, rendu nucléophile par la présence d'une

base, va substituer le fluorure et former un peroxyosilane **G19**. L'attaque du fluorure ainsi libéré sur l'atome de silicium provoque la migration d'une chaîne carbonée initialement portée par le silicium. Cette séquence se répète pour chaque groupe alkyle lié au silicium qui, après hydrolyse, conduit à l'alcool désiré ROH (Equation 2, Schéma 50).

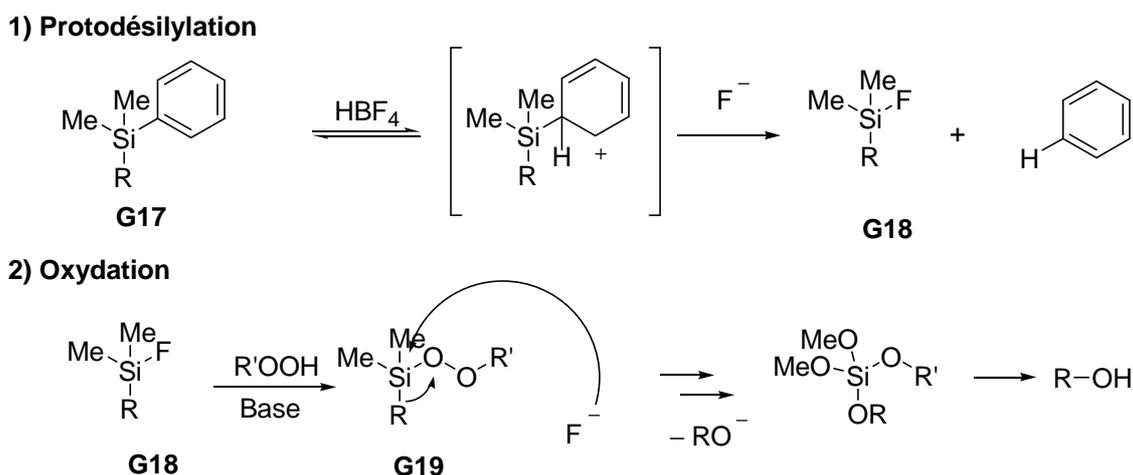


Schéma 50

2.2. Conditions d'oxydation du groupe diméthylphénylsilyle

Différentes conditions⁷⁴ ont été développées pour l'oxydation du groupe diméthylphénylsilyle (choisi dans ce travail) depuis sa première utilisation comme fonction alcool masquée par Fleming.^{77a} Seules les conditions d'oxydation de substrats proches de ceux préparés dans ce travail seront présentées afin d'illustrer les difficultés envisageables. En particulier dans notre approche, la transformation du groupement silylé en groupe hydroxyle devra se faire en présence d'un atome d'azote basique et d'éthers benzyles, fonctions qui peuvent poser certains problèmes de compatibilité.

2.2.1. Utilisation de HBF₄ puis H₂O₂ et KF

L'oxydation de Tamao-Fleming a été utilisée par l'équipe de Delair pour la synthèse de la (+)-hyacinthacine B₁. L'oxydation des deux groupements silylés de la pyrrolizidine **109** se déroule en 2 étapes : dans un premier temps, la protodésilylation en présence de HBF₄ a conduit au difluorosilane **110** qui n'a pas été isolé. La fonction amine étant sous forme d'ammonium, elle est inerte vis-à-vis du milieu oxydant. L'étape d'oxydation s'est déroulée

en présence de H_2O_2 et de KF , en milieu neutre afin d'éviter la déprotonation de l'ammonium **110** et a conduit à la (+)-hyacinthacine B_1 avec un rendement de 75% (Schéma 51).⁷⁸

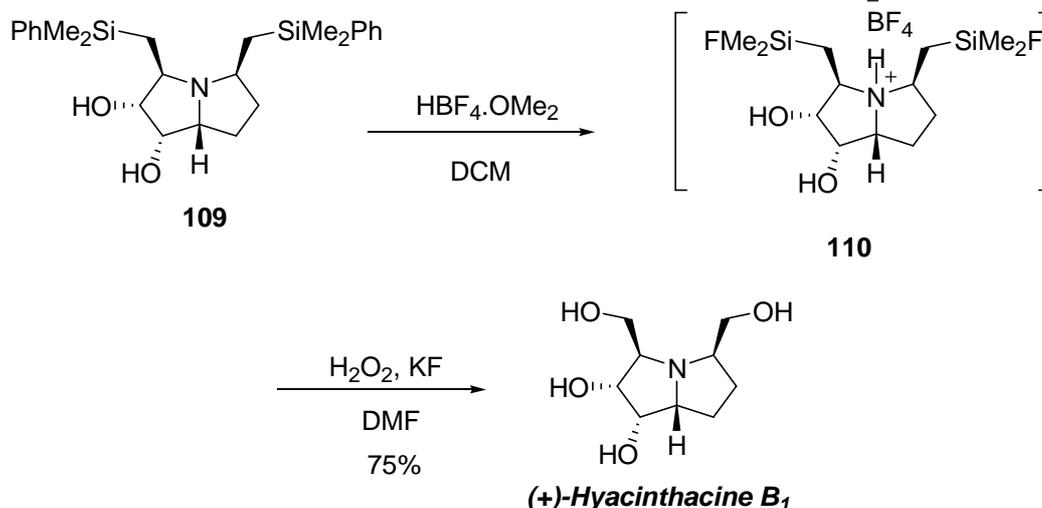


Schéma 51

2.2.2. Utilisation de sels de mercure (II)

Le groupe diméthylphénylsilyle peut être oxydé *one pot* en présence d'acétate de mercure (II) et d'acide *peracétique*. Le groupe phényle porté par le silicium subit une mercuridésilylation et est substitué par un acétate.^{74,77b} L'équipe de Ley a utilisé le trifluoroacétate de mercure à la place de l'acétate de mercure afin d'obtenir un système plus réactif dans le cas de silanes encombrés.⁷⁹ Cette modification a été utilisée par Denmark et Goti pour leur synthèse de la (+)-casuarine. Dans le cas de Denmark, l'oxydation de la pyrrolizidine **111** à température ambiante, a conduit à la (+)-casuarine, ainsi qu'à 5% du *N*-oxyde correspondant. Si la réaction est effectuée à 50 °C, une plus grande quantité de *N*-oxyde est observée. La (+)-casuarine a été purifiée par cristallisation dans l'éthanol; le *N*-oxyde présent dans les eaux-mères a été réduit par hydrogénation puis purifié par résine échangeuse d'ions pour donner un rendement global en casuarine de 84% (Schéma 52).⁸⁰

78. Reddy, P. V.; Koos, P.; Veyron, A.; Greene, A. E.; Delair, P. *Synlett* **2009**, 1141-1143.

79. Kolb, H. C.; Ley, S. V.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2735-2762.

80. Denmark, S. E.; Hurd, A. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1311-1314.

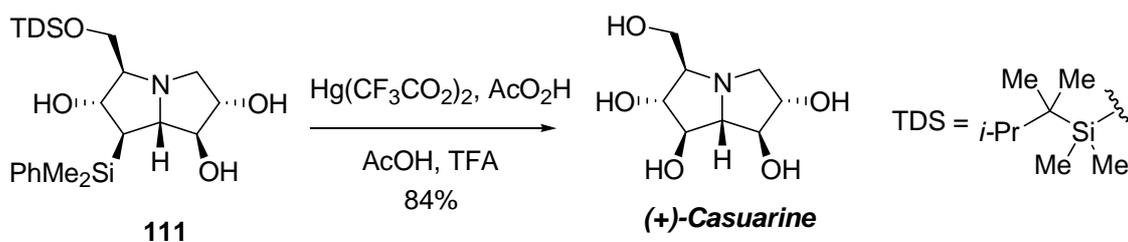


Schéma 52

Dans le cas de Goti, aucun risque d'oxydation de l'azote n'est à considérer, le doublet non liant de l'azote étant délocalisé dans le carbonyle du lactame (Schéma 53). Le diol **112** issu de l'oxydation a été obtenu avec un rendement de 76% en utilisant le trifluoroacétate de mercure en présence d'acide peracétique.⁵⁶

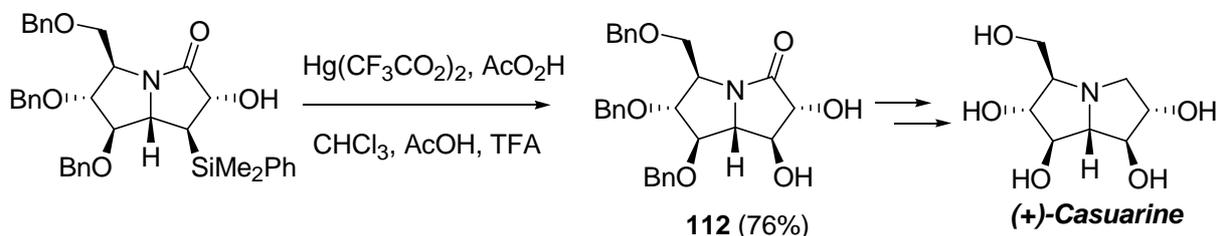


Schéma 53

Au cours d'une synthèse de la (+)-alexine, l'équipe de Somfai a rencontré des difficultés pour la double oxydation du disilane **113**. Les auteurs ont du utiliser le triflate de mercure, encore plus réactif que l'acétate ou le trifluoroacétate de mercure, pour parvenir au produit **114** qui a été obtenu avec un rendement de 41% avec 21% du *N*-oxyde **115** correspondant (Schéma 54).⁸¹

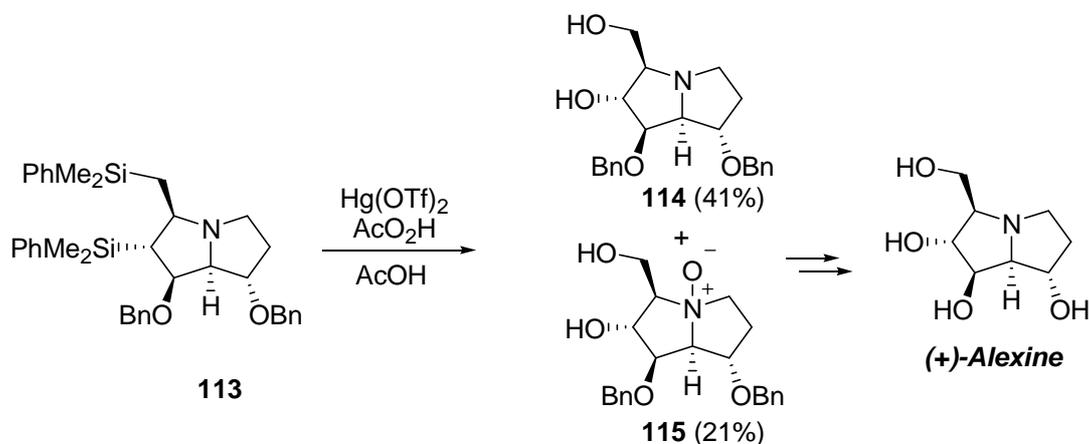


Schéma 54

81. Dressel, M.; Restorp, P.; Somfai, P. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3072-3077.

2.2.3. Utilisation du dibrome

Deux autres procédures sont décrites pour l'oxydation *one pot* du groupe diméthylphénylsilyle.^{74,77b} La première se déroule en présence de Br₂ et d'acide *peracétique*. La seconde fait intervenir du bromure de potassium ou de sodium qui est oxydé *in situ* en Br₂ par l'acide *peracétique* en milieu tamponné par l'acétate de sodium. Br₂, électrophile puissant, est capable d'effectuer une bromodésilylation du groupe phényle à l'instar des sels de mercure ou des acides forts.

Cette méthode a été utilisée avec succès pour l'oxydation du disaccharide **116**; les éthers benzyliques et les acétates résistent à ces conditions (Schéma 55).⁸²

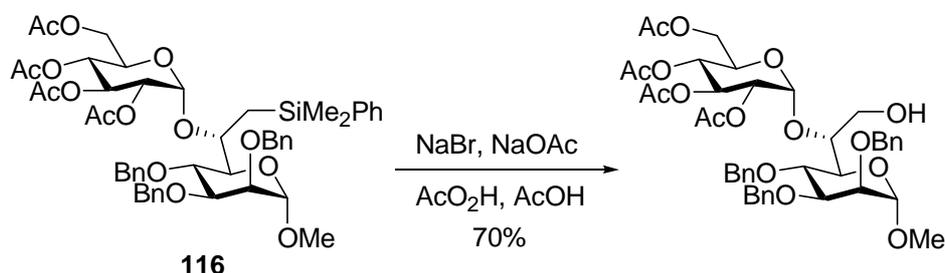


Schéma 55

2.2.4. Utilisation d'un hydroperoxyde nucléophile

Le groupe de Woerpel a développé une méthode d'oxydation en milieu basique, *one pot*, complémentaire des autres. Elle s'effectue en présence d'hydroperoxyde de *tert*butyle, sous forme déprotonée, et de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF). Ces conditions d'oxydation sont compatibles avec la présence d'une fonction amine comme en témoigne la synthèse de la (*rac*)-*epi*-lupinine (Schéma 56).⁸³

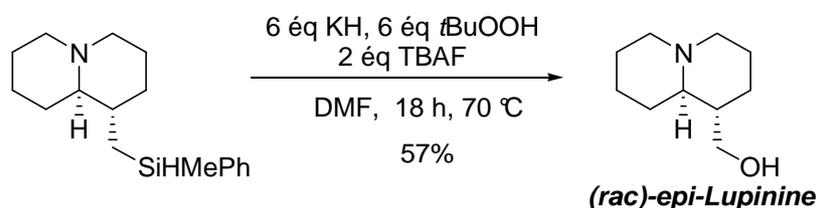


Schéma 56

82. Boons, G. J. P. H.; Hoogerhout, P.; Poolman, J. T.; Van, d. M. G. A.; Van, B. J. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 303-308.

83. Smitrovich, J. H.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6044-6046.

L'oxydation de Tamao-Fleming du groupe diméthylphénylsilyle a été rapportée pour des substrats similaires à ceux que nous souhaitons préparer dans ce travail. L'étape de transformation des intermédiaires silylés en produits hydroxylés correspondants devait à priori être réalisée aisément.

3. Réactivité du diiodure de samarium

3.1. Généralités

Le diiodure de samarium (SmI_2) est un sel métallique connu depuis 1906⁸⁴ mais utilisé comme réducteur en chimie organique la première fois par Kagan en 1977.⁸⁵ C'est un agent de transfert monoélectronique doux ($E^0(\text{Sm}^{2+}/\text{Sm}^{3+}) = -1,33 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$)⁸⁶ permettant la réduction de nombreux substrats ainsi que la création de liaisons carbone-carbone. Son utilisation en synthèse organique a fait l'objet d'un livre récent⁸⁷ et de plusieurs revues d'ordre général,⁸⁸ sur son utilisation pour des réactions en cascades,⁸⁹ pour des réactions de type Barbier,⁹⁰ sur son utilisation en synthèse totale,⁹¹ et en synthèse asymétrique.⁹² L'oxophilie importante du SmI_2 est à l'origine de processus chimiosélectifs et stéréosélectifs. La chimiosélectivité n'est pas seulement liée au potentiel redox des substrats, mais également à la coordination potentielle de ces derniers avec SmI_2 permettant un transfert d'électrons « par sphère interne ».⁹³

Même s'il peut être préparé en solution (0,05 M) dans l'acétonitrile,⁹⁴ la stabilité du diiodure de samarium est meilleure en solution dans le THF, dans lequel il existe sous la forme $\text{SmI}_2(\text{THF})_5$.⁹⁵ Des solutions de SmI_2 de concentration 0,1 M dans le THF peuvent être préparées à partir de diiodoéthane et de samarium (0) métal,^{85b} de SmI_3 et de Sm (0),⁹⁶ de

84. Matignon, C.; Cazes, E. *Ann. Chim. Phys.* **1906**, 8, 417-426.

85. (a) Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B. *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 5-7; (b) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693-2698.

86. Shabangi, M.; Flowers, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1137-1140.

87. Procter, D. J.; Flowers, R. A., II; Skrydstrup, T.; Editors, *Organic Synthesis Using Samarium Diiodide: A Practical Guide*. Royal Society of Chemistry Publishing: 2010.

88. Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10351-10372.

89. (a) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Tetrahedron* **1998**, 54, 3321-3354; (b) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307-338.

90. Krief, A.; Laval, A.-M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745-778.

91. Nicolaou, K. C.; Ellery, S. P.; Chen, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 7140-7165.

92. Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *New J. Chem.* **2008**, 32, 607-637.

93. J. Enemaerke, R.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **1999**, 343-344.

94. Hamann, B.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1996**, 52, 14225-14234.

95. Evans, W. J.; Gummertsheimer, T. S.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8999-9002.

96. Imamoto, T.; Ono, M. *Chem. Lett.* **1987**, 501-502.

diiode et de Sm (0).^{96,97} L'activation par ultrasons⁹⁸ ou microondes⁹⁹ peuvent également être utilisées pour sa préparation. L'état d'oxydation III du samarium est le plus stable, ses espèces en solution dans le THF donnent une coloration jaune. L'instabilité du degré d'oxydation II (couleur bleue en solution dans le THF) fait de SmI₂ un bon réducteur, mais le rend également très sensible à l'oxygène. Le pouvoir réducteur de SmI₂ et donc sa réactivité, peuvent être modulés par l'intermédiaire d'additifs pouvant, entre autres, se coordonner au centre métallique.¹⁰⁰ Les additifs les plus couramment utilisés sont des bases de Lewis, comme l'hexaméthylphosphoramide (HMPA), ou des sources de protons telles que l'eau et différents alcools.

3.2. Rôle des additifs dans la chimie du SmI₂

Des additifs ont été employés pour moduler la réactivité de SmI₂ et influencer le rendement, la diastéréosélectivité et la distribution des produits d'une réaction. Ils peuvent être classés en trois catégories : les bases de Lewis pouvant se coordonner au samarium afin d'abaisser son potentiel redox, les sources de protons utilisées pour la protonation des espèces intermédiaires réduites par SmI₂ et les additifs inorganiques montrant différents effets.

3.2.1. Bases de Lewis

Certaines bases de Lewis contenant un ou plusieurs atomes d'oxygène ou d'azote sont capables de se coordonner au centre métallique Sm et de déplacer de sa sphère de coordination les molécules de THF, voire les iodures. La base de Lewis la plus utilisée est le HMPA. Son effet a notamment été étudié par le groupe de Molander au cours de la cyclisation induite par SmI₂ du cétoalcène **117** (Schéma 57).¹⁰¹ Dans cette réaction, l'augmentation de la proportion de HMPA conduit à une diminution de la quantité d'alcool **119** formé (issu de l'abstraction d'un hydrogène du THF par le radical anion cétyle intermédiaire), à une augmentation de la diastéréosélectivité lors de la formation du produit désiré **118** et à une diminution de la durée de réaction (Tableau 6). Au delà de huit équivalents de HMPA, aucun changement n'est

97. Curran, D. P.; Xin, G.; Zhang, W.; Dowd, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9023-9042.

98. (a) Concellon, J. M.; Rodriguez-Solla, H.; Bardales, E.; Huerta, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775-1778; (b) Teprovich, J. A., Jr.; Antharjanam, P. K. S.; Prasad, E.; Pesciotta, E. N.; Flowers, R. A., II. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5015-5019.

99. Dahlen, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3020-3024.

100. (a) Dahlen, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393-3403; (b) Kagan, H.; Namy, J.-L., In *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*, Kobayashi, S., Ed. Springer Berlin / Heidelberg: 1999; Vol. 2, pp 155-198.

101. Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3132-3139.

observé. Les auteurs supposent que HMPA se complexe au samarium, permettant l'expulsion des molécules de THF de la sphère de coordination. Le complexe $\text{SmI}_2\text{-HMPA}_n$ posséderait alors un pouvoir réducteur plus important, son encombrement stérique serait à l'origine de la meilleure diastéréosélectivité et permettrait de masquer le radical anion cétyle vis-à-vis du solvant, source de radical hydrogène, ce qui empêcherait donc la formation de l'alcool **119**.

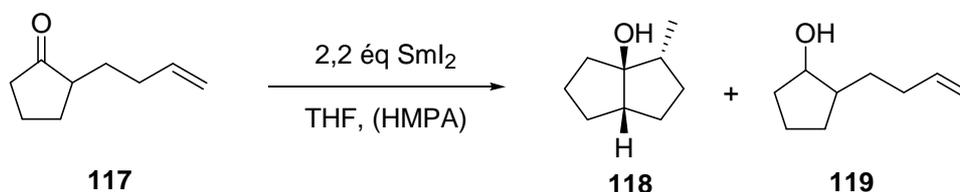


Schéma 57

Entrée	HMPA (éq)	117 (%)	118 (%)	119 (%)	Durée (min)	rd
1	8	-	100	-	<15	>98/2
2	4	-	100	-	<15	>98/2
3	2	-	98	2	120	98/2
4	-	33	62	5	2200	96/4

Tableau 6 – Effet de HMPA sur la cyclisation de **117**.

Peu après, l'équipe de Hou parvient à déterminer la structure par diffraction des rayons X d'un cristal du complexe généré par l'addition de quatre équivalents de HMPA à une solution de SmI_2 . Cette espèce est de géométrie octaédrique de formule $[\text{SmI}_2(\text{HMPA})_4]$.¹⁰² Par la suite, l'équipe de Flowers montre que le potentiel réducteur de SmI_2 dans le THF est de $-1,33 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$ et que celui de l'espèce $[\text{SmI}_2(\text{HMPA})_4]$ est de $-2,05 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$.^{86,103} HMPA joue donc deux rôles : il permet d'augmenter la durée de vie des radicaux formés de par son encombrement et d'augmenter le pouvoir réducteur de SmI_2 .

HMPA étant très toxique, d'autres bases de Lewis ont été proposées pour le remplacer, cependant leur efficacité s'est avérée moins généralisable. Quelques exemples employant d'autres bases de Lewis ont tout de même montré de meilleurs résultats qu'en présence de HMPA avec notamment la 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone (DMPU),¹⁰⁴

102. Hou, Z.; Wakatsuki, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1205-1206.

103. Flowers, R. A., II. *Synlett* **2008**, 1427-1439.

104. (a) Hasegawa, E.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5008-5010; (b) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3194-3204.

la 1,1,3,3-tetraméthylurée (TMU)¹⁰⁵ ou différentes amines possédant un ou plusieurs atomes d'azote.¹⁰⁶

3.2.2. Sources de protons

Dès 1980, l'équipe de Kagan a utilisé des sources de protons pour la réduction de l'octanal en octanol.^{85b} A ce stade, l'unique rôle supposé des sources de protons était la protonation des espèces anioniques intermédiaires impliquées dans les différents processus réactionnels.

En 1993, l'équipe de Curran a montré que l'eau était capable d'accélérer les cinétiques de réduction de plusieurs composés à l'instar de HMPA mais de façon moins marquée.^{104a} Les auteurs ont alors supposé que la réduction faisait intervenir un complexe entre SmI_2 et l'eau.

Par la suite, divers travaux confirmeront la capacité de l'eau à se complexer au SmI_2 , ce qui conduit à un système réducteur particulièrement efficace, compétitif vis-à-vis de l'utilisation de HMPA, un additif hautement toxique. L'utilisation de l'eau comme additif dans la chimie du SmI_2 a fait l'objet d'une revue récente.¹⁰⁷

Ce complexe entre SmI_2 et l'eau a également été supposé par le groupe de Flowers lors de l'étude de la réduction par SmI_2 de l'acétophénone en 1-phényléthanol en présence de diverses sources de protons.¹⁰⁸ L'étude cinétique de cette réaction en présence de 25 équivalents de source de protons montre que plus cette dernière est acide, plus la réaction est rapide. Ceci est expliqué par la vitesse de protonation (étape cinétiquement déterminante) du radical anion cétyle intermédiaire **120** issu de la réduction réversible de l'acétophénone (Schéma 58).

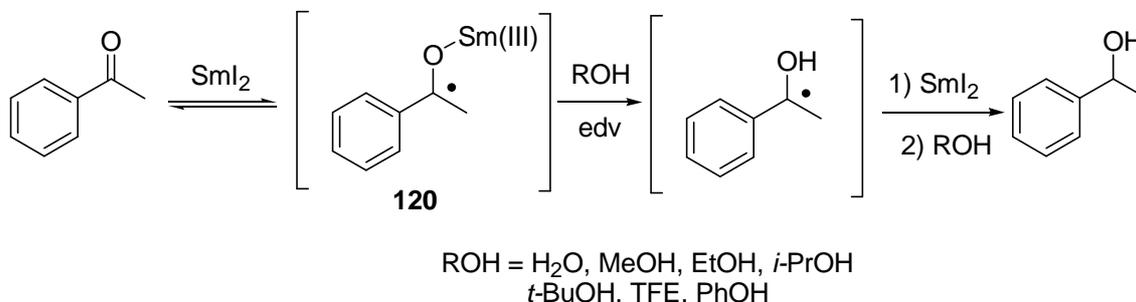


Schéma 58

105. Hojo, M.; Aihara, H.; Hosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3533-3534.

106. Cabri, W.; Candiani, I.; Colombo, M.; Franzoi, L.; Bedeschi, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 949-952.

107. Szostak, M.; Spain, M.; Parmar, D.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2011**.

108. Chopade, P. R.; Prasad, E.; Flowers, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 44-45.

Dans le cas de l'eau, malgré le fait que ce ne soit pas l'espèce la plus acide, la réduction est plus rapide d'un facteur 5. Une analyse UV-Visible de SmI_2 en présence de différentes concentrations d'eau montre une variation d'absorption mettant en évidence une forte complexation de l'eau avec SmI_2 qui peut entraîner une augmentation de l'acidité du proton disponible de l'eau, expliquant ainsi la réactivité du complexe $\text{SmI}_2\text{-(H}_2\text{O)}_n$.

Le groupe de Flowers a notamment démontré la formation de l'hypothétique complexe entre SmI_2 et l'eau lors de l'étude de la réduction du bromure de benzyle en toluène.¹⁰⁹ Diverses analyses ont mis en évidence la capacité de l'eau à déplacer les molécules de THF de la sphère de coordination du métal pour conduire à un complexe monomérique $\text{SmI}_2\text{-(H}_2\text{O)}_n$ pour 12 équivalents d'eau (n n'a pas été déterminé) et à un mélange de complexes monomérique et dimérique en équilibre à une concentration en eau plus élevée (146 équivalents). Ces complexes ont été caractérisés par leurs spectres UV-Visible. Le potentiel redox du système $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$ est de $-1,6$ V pour 60 équivalents d'eau et $-1,9$ V pour 500 équivalents d'eau contre $-1,33$ V pour SmI_2 seul (*vs* Ag/AgNO_3). L'eau est donc capable de se coordonner au SmI_2 pour conduire à un complexe au pouvoir réducteur plus important comme décrit pour HMPA.

Cependant, le comportement de l'eau, et dans une moindre mesure, celui du MeOH, sont particuliers. En effet, lors de l'étude de la réduction d' α -cyanostilbènes **G20** par SmI_2 en présence de diverses sources de protons (Figure 9),¹¹⁰ l'équipe de Hoz a proposé un classement des sources de protons en deux catégories : celles capables de se complexer au SmI_2 et celles ne l'étant pas, du fait de leur encombrement ou de leur acidité.

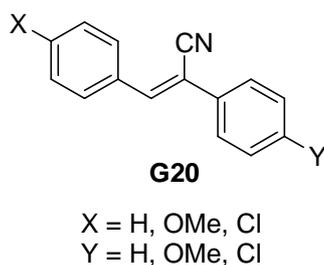


Figure 9 – Structures des α -cyanostilbènes G20.

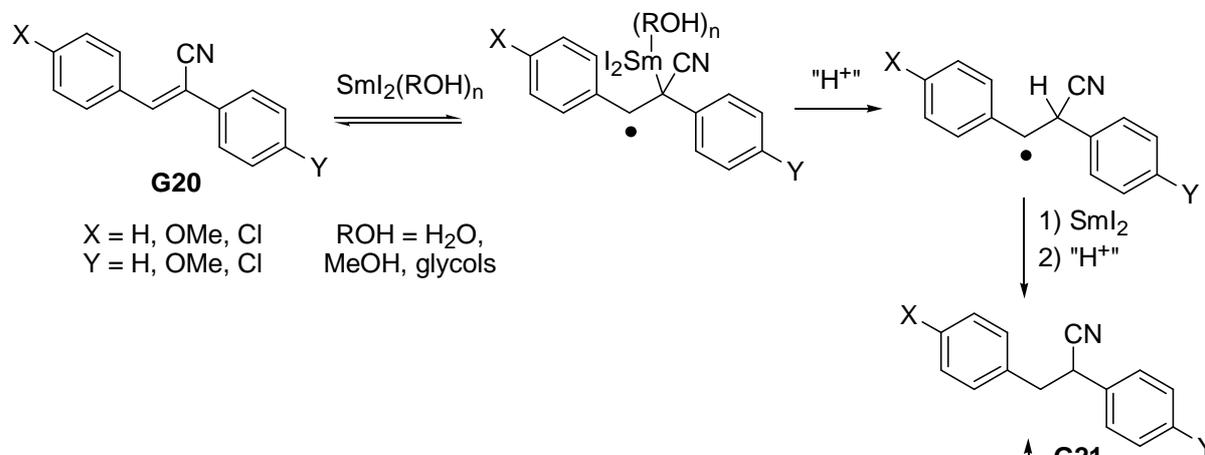
D'après ces auteurs, l'eau, le méthanol et les glycols pourraient se complexer au SmI_2 tandis que l'*isopropanol*, le *tert*butanol et le trifluoroéthanol (TFE) ne s'y complexeraient pas. Cette hypothèse est basée sur le fait qu'en présence des premières, les α -cyanostilbènes **G20** sont

109. Prasad, E.; Flowers, R. A., II. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18093-18099.

110. Amiel-Levy, M.; Hoz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8280-8284.

réduits en **G21** (Voie A, Schéma 59) alors qu'ils ne le sont pas en présence des dernières (Voie B, Schéma 59).

Voie A - Sources de protons se complexant au SmI_2



Voie B - Sources de protons ne se complexant pas au SmI_2

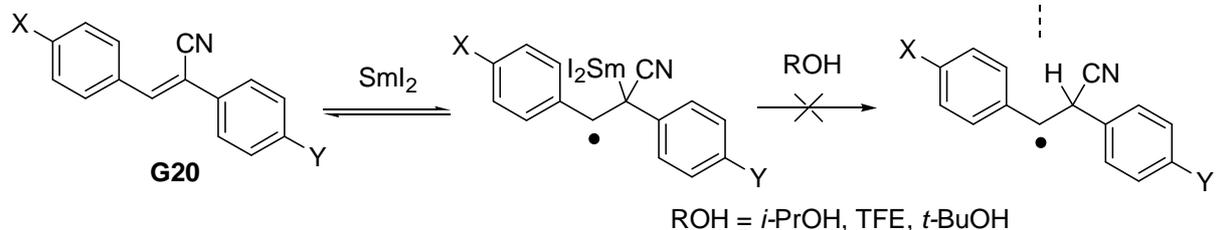


Schéma 59

La protonation du radical anion provenant de la réduction du substrat par un équivalent de SmI_2 (et donc la réduction), se ferait par une source de protons complexée au SmI_2 . Le mécanisme a été étudié seulement avec le méthanol car les réactions en présence d'eau ou de glycols sont trop rapides pour en mesurer les cinétiques. Le spectre UV-Vis du SmI_2 est modifié par l'ajout de MeOH,¹⁰⁸ ce qui prouve la complexation des deux espèces et un rôle similaire à celui de l'eau. Par analogie avec le tétraglyme qui modifie également le spectre UV-Vis de SmI_2 en solution dans le THF mais ne diminue pas son potentiel rédox,¹¹¹ les auteurs ont alors émis l'hypothèse que l'ajout de méthanol ne devait pas modifier le potentiel rédox du SmI_2 . La réduction serait donc rendue possible uniquement grâce à *un transfert de proton intramoléculaire* au radical anion intermédiaire (issu d'une étape réversible) complexé avec le MeOH au samarium. Ce radical anion posséderait une durée de vie trop courte pour être protoné par les sources de protons non complexées au SmI_2 , même dans le cas du TFE qui est plus acide que le MeOH.

111. Pedersen, H. L.; Christensen, T. B.; Enemaerke, R. J.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 565-572.

Cette étude ne parvient pas tout à fait à la même conclusion que celle de Flowers dans le sens où l'emploi des sources de protons les plus acides (TFE, PhOH) était à l'origine des cinétiques de réduction de l'acétophénone les plus rapides. Le choix de la source de protons est donc difficilement généralisable, son influence semble dépendre de la nature du substrat.

L'équipe d'Hilmersson a utilisé l'eau en combinaison avec des amines. Le système obtenu se montre compétitif avec l'emploi de HMPA pour la réduction de cétones,¹¹² d'esters α,β -insaturés, d'imines,¹¹³ d'halogénoalcanes,¹¹⁴ d'éthers allyliques¹¹⁵ et de nitroalcanes.¹¹⁶ Cette réactivité plus grande est due à la complexation de l'eau avec SmI_2 suivie de la déprotonation de l'eau par l'amine pour conduire à la formation de l'iodure d'ammonium correspondant et $\text{Sm}(\text{OH})_3$ (Schéma 60). Ces sels étant insolubles dans le milieu, ils précipitent et déplacent l'équilibre vers leur formation et donc vers la réduction du substrat. Le traitement de la réaction consiste alors en une simple filtration.

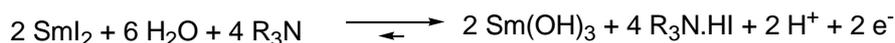


Schéma 60

Cette combinaison très efficace pour les réductions, ne permet cependant pas la formation de liaisons carbone-carbone.

L'équipe de Hilmersson a également montré l'influence d'alcools possédant plusieurs atomes d'oxygène chélatants sur la cinétique de réduction par SmI_2 de la heptan-3-one en heptan-3-ol (Schéma 61).¹¹⁷ L'emploi d'une source de protons simple, telle que le MeOH permet une légère accélération de la vitesse de cette réaction. La cinétique augmente avec le nombre d'atomes d'oxygène, le maximum étant obtenu avec le diéthylène glycol (dg). L'utilisation d'alcools possédant quatre et cinq atomes d'oxygène (triéthylène glycol et tétraéthylène glycol), entraîne des cinétiques plus faibles (Tableau 7).

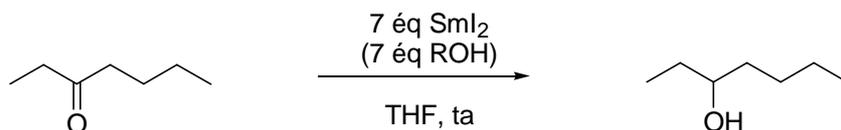


Schéma 61

112. Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7197-7200.

113. Dahlen, A.; Hilmersson, G. *Chem.--Eur. J.* **2003**, *9*, 1123-1128.

114. Dahlen, A.; Hilmersson, G.; Knettle, B. W.; Flowers, R. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4870-4875.

115. Dahlen, A.; Sundgren, A.; Lahmann, M.; Oscarson, S.; Hilmersson, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4085-4088.

116. Ankner, T.; Hilmersson, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5707-5710.

117. Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5565-5569.

Source de protons	-	MeOH	Ethylène glycol	Diéthylène glycol	Triéthylène glycol	Tetraéthylène glycol
Cinétique relative	1,0	3,5	42	255	95	6,9

Tableau 7 – Influence du nombre d’atomes d’oxygène de la source de protons sur la cinétique de réduction de la heptan-3-one.

Les auteurs ont supposé que l’influence des alcools chélatants sur la vitesse de réduction de la heptan-3-one était due à une complexation au SmI_2 mais aucune autre conclusion n’a été proposée. Par la suite, l’équipe de Flowers a rapporté une étude sur la complexation de sources de protons chélatantes au SmI_2 et a mis en évidence un mode d’activation de SmI_2 inédit.¹¹⁸ Le complexe $[\text{Sm}(\text{dg})_3]\text{I}_2$ a pu être obtenu et caractérisé (diffraction des rayons X) par réaction de SmI_2 avec huit équivalents de diéthylène glycol (dg). Les trois molécules de dg ont permis de déplacer les molécules de THF et les iodures de la sphère de coordination du centre métallique. L’analyse par voltamétrie cyclique d’une solution de SmI_2 contenant dix équivalents de dg a donné un potentiel redox de $-1,70$ V contre $-1,57$ V vs Ag/AgNO_3 pour SmI_2 seul, différence modeste d’après les auteurs. L’étude cinétique de la réduction du bromure de benzyle en toluène par SmI_2 en présence de différentes quantités de dg, a montré que cet additif accélérât cette réaction selon un mode d’action original. Son affinité avec SmI_2 , qui entraîne un déplacement des molécules de THF et des iodures, permet d’accélérer la réaction en libérant l’accès du centre métallique aux substrats. Ceci est vrai pour une concentration en dg inférieure à huit équivalents. En effet, à partir de huit équivalents (nécessaire à la formation du complexe $[\text{Sm}(\text{dg})_3]\text{I}_2$), la sphère de coordination du samarium est saturée, le centre métallique est moins accessible et donc moins réactif. Ce résultat peut être extrapolé à l’utilisation de tétraéthylène glycol par Hilmersson qui conduit à une réactivité moindre à celle de l’emploi de dg à concentration égale (Tableau 7).

Enfin, cette analyse a été appliquée à d’autres sources de protons capables de se coordonner au SmI_2 , et l’équipe de Flowers a montré que l’eau, l’éthylène glycol, l’éthylène diamine ou la *trans*- N,N' -diméthyl-1,2-cyclohexyldiamine étaient capables, de par leur affinité propre avec SmI_2 , de déplacer les molécules de THF et les iodures de la sphère de coordination, de façon similaire au diéthylène glycol.¹¹⁹ Cependant, ces sources de protons ont une affinité vis-à-vis du SmI_2 moins importante que ce dernier, elles n’entraînent pas de saturation de la sphère de coordination même à forte concentration.

118. Teprovich, J. A.; Balili, M. N.; Pintauer, T.; Flowers, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8160-8163.

119. Sadasivam, D. V.; Teprovich, J. A.; Procter, D. J.; Flowers, I. I. R. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4140-4143.

3.2.3. Additifs inorganiques

Les bases fortes telles que l'hydroxyde de potassium, le méthanolate de lithium et l'amidure de lithium ont été utilisées comme additifs au SmI_2 pour la réduction d'esters, d'anhydrides d'acides, d'amides et d'oximes aromatiques, substrats non réactifs vis-à-vis de SmI_2 seul (Schéma 62). Leur mode d'action n'a pas été discuté¹²⁰

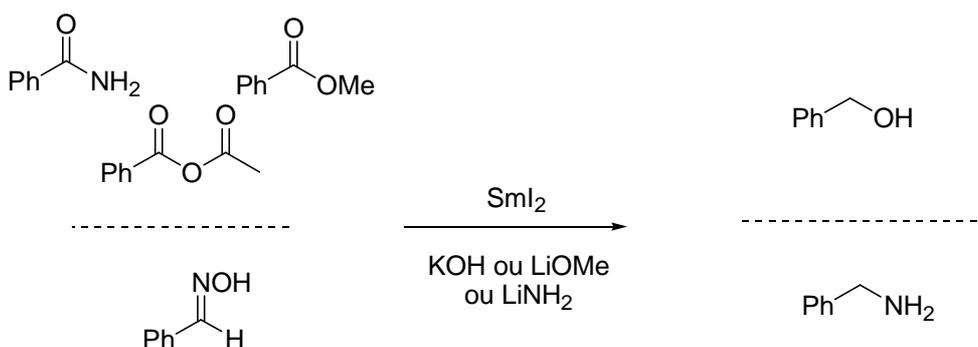


Schéma 62

Des métaux de transitions peuvent également être utilisés comme additifs au SmI_2 en tant que catalyseurs. Le trichlorure de fer a été utilisé par Kagan pour accélérer le couplage d'iodoalcanes et de cétones.^{85b} Ce sel est supposé catalyser la formation de radicaux anions cétyle ou la conversion de Sm(II) en Sm(III) .

Le diiodure de nickel (NiI_2) a également été utilisé comme catalyseur de réactions faisant intervenir SmI_2 . La cyclisation de l'iodoester α,β -insaturé **121** en le cyclopentane **122** montre l'efficacité de la combinaison $\text{SmI}_2/\text{NiI}_2$ (Schéma 63). Sans NiI_2 , ce type de réaction est plus lent (dix heures contre trente minutes) et le sous-produit réduit et non cyclisé **123** est obtenu (quantité non précisée), rendant la purification difficile. En présence de HMPA à la place de NiI_2 , seul le produit de réduction conjuguée de l'ester α,β -insaturé est formé.¹²¹

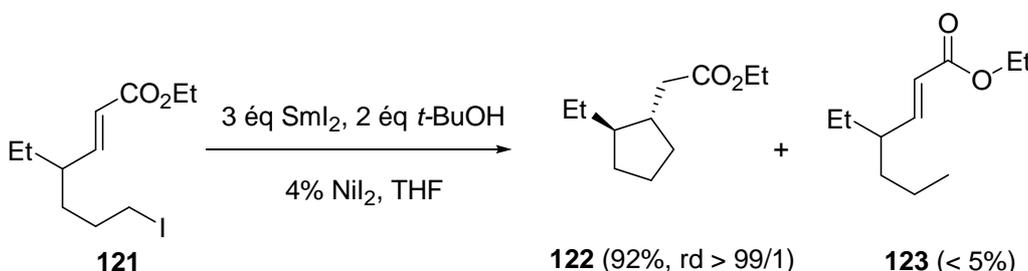


Schéma 63

120. Kamochi, Y.; Kudo, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3511-3514.

121. Molander, G. A.; Harris, C. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7418-7429.

Très récemment, le groupe de Flowers s'est intéressé au mécanisme d'action de NiI₂.¹²² Cet additif, employé en quantité catalytique (1% par rapport au SmI₂), permet d'augmenter le rendement et de diminuer la durée de la réaction induite par SmI₂ de type Barbier entre la pentan-2-one et le 1-iodododécane (Schéma 64).

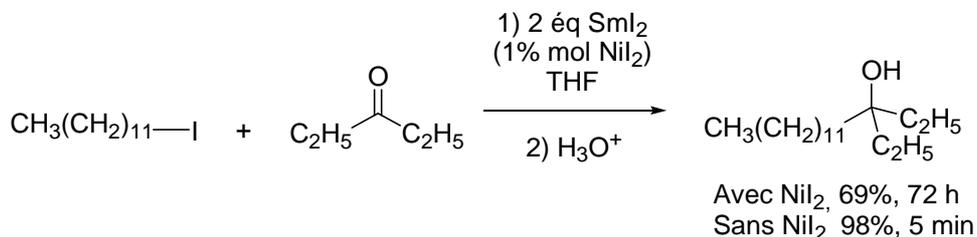


Schéma 64

La conclusion de ces auteurs est que dans un premier temps SmI₂ réduirait NiI₂ en Ni(0), espèce qui pourrait s'insérer dans la liaison carbone-iodure, pour donner l'espèce organonickel **124** (Schéma 65). Le samarium étant plus oxophile que le nickel, l'espèce organonickel **124** serait transmétallée par Sm(III) en espèce organosamariée **125**, permettant ainsi la libération de l'entité catalytique Ni(0). Après addition de l'organosamarien sur la cétone et protonation de l'alkoxyde intermédiaire, l'alcool désiré serait obtenu.

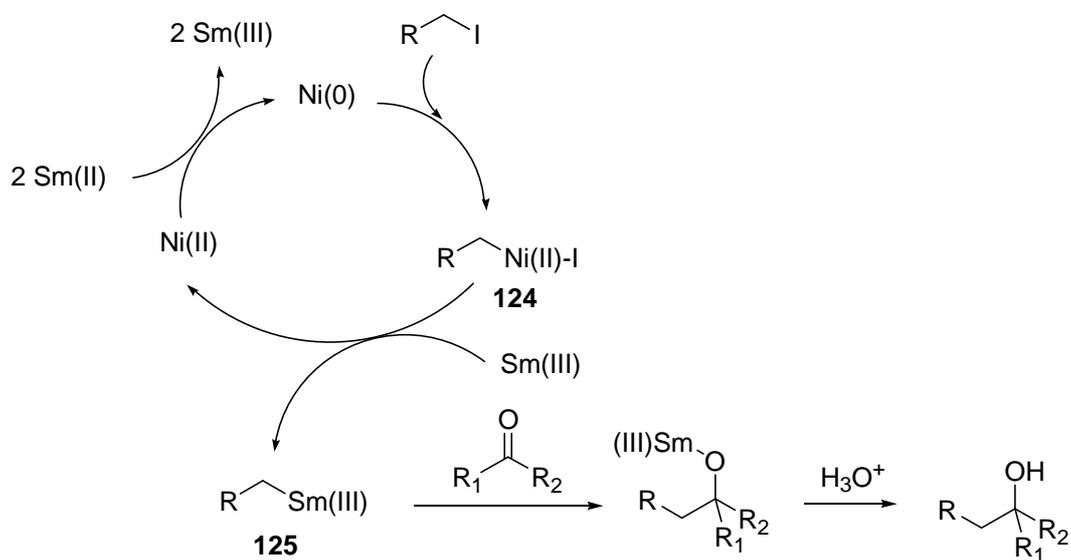


Schéma 65

L'effet d'autres sels métalliques tels que le chlorure de lithium ou le bromure de lithium comme additifs au SmI₂ dans le couplage pinacolique de la cyclohexanone a également été étudié par l'équipe de Flowers (Schéma 66).¹²³

122. Choquette, K. A.; Sadasivam, D. V.; Flowers, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10655-10661.

123. Fuchs, J. R.; Mitchell, M. L.; Shabangi, M.; Flowers, R. A., II. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8157-8158.

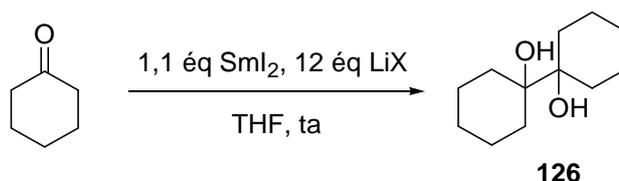


Schéma 66

Entrée	LiX (éq)	Durée (min)	126 (%)
1	LiBr (4)	10	92
2	LiBr (8)	6	96
3	LiBr (12)	4	93
4	LiCl (4)	5	91
5	LiCl (8)	3	95
6	LiCl (12)	1	91

Tableau 8 – Effet de LiCl et LiBr sur la dimérisation de la cyclohexanone.

Dans tous les cas étudiés, les rendements en diol **126** sont élevés. Plus la quantité de sel est importante, plus la durée de réaction est courte (Tableau 8). Les auteurs ont mesuré les potentiels réducteurs d'une solution de SmI₂ contenant douze équivalents de LiBr puis douze équivalents de LiCl ; ces potentiels s'élèvent à -1,98 V et -2,01 V vs Ag/AgNO₃, respectivement. Les auteurs proposent donc que l'ajout du sel permette la formation *in situ* de SmCl₂ et SmBr₂. Cependant, ils n'ont pas réussi à le prouver en mesurant le potentiel réducteur de SmCl₂ et SmBr₂ préparés, du fait de leur faible solubilité dans le THF. Les bons rendements et les cinétiques rapides mesurées en présence de ces sels sont expliqués par l'augmentation du pouvoir réducteur du système SmI₂/LiX et par la complexation du cation lithium au carbonyle de la cyclohexanone, la rendant plus réductible. Lorsque les sels de lithium sont utilisés non anhydres, *le produit majoritaire de la réaction est le cyclohexanol*.

La même équipe a montré une différence de sélectivité lors de la réaction induite par SmI₂ de type Barbier du 1-iodododecane avec la octan-2-one (Schéma 67).¹²⁴ En présence de HMPA, la réaction conduit à l'alcool **127** correspondant (Entrée 1, Tableau 9) alors que l'emploi de LiBr, permet la formation du produit de dimérisation de la octan-2-one, le pinacol **128** (Entrée 2, Tableau 9).

124. Miller, R. S.; Sealy, J. M.; Shabangi, M.; Kuhlman, M. L.; Fuchs, J. R.; Flowers, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7718-7722.

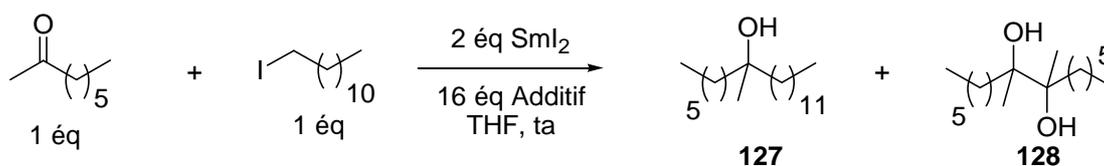


Schéma 67

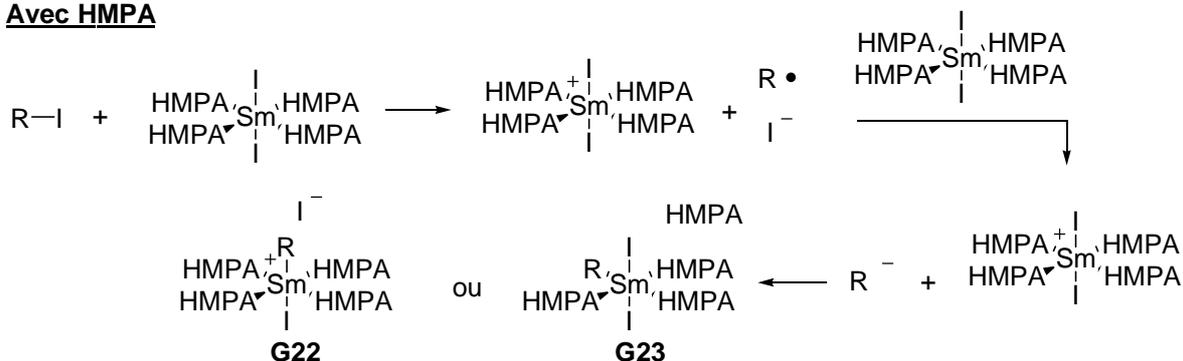
Entrée	Additif	127 (%) ^a	128 (%) ^a
1	-	63	27
2	HMPA	98	<1
3	LiBr	-	99

^a Valeurs déterminées par GC

Tableau 9 – Comparaison de l'effet de HMPA et de LiBr sur la réaction de Barbier.

Ces deux réactivités distinctes sont expliquées par une différence dans le processus de transfert monoélectronique par l'espèce réductrice. Dans le cas de HMPA, l'espèce $[\text{SmI}_2(\text{HMPA})_4]$ a un encombrement tel qu'aucun substrat ne peut se complexer au centre métallique. Le transfert monoélectronique se fait alors par sphère externe à l'espèce la plus réductible, en l'occurrence l'iodoalcane. La réduction conduit au radical correspondant et à un ion iodure. Ce radical subit ensuite une seconde réduction par transfert monoélectronique par sphère externe pour donner une espèce organosamariée de type **G22** ou **G23**. Lors de l'emploi de LiBr, l'espèce réductrice moins volumineuse se coordonnerait au carbonyle de la cétone, expulsant une molécule de THF. La cétone serait ensuite réduite par transfert monoélectronique par sphère interne, processus plus rapide que la réduction de l'iodoalcane, et conduirait au pinacol **128** (Schéma 68).

Avec HMPA



Avec LiBr

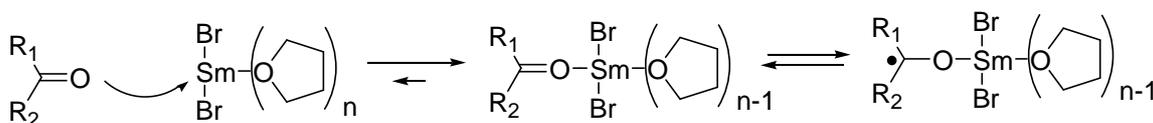
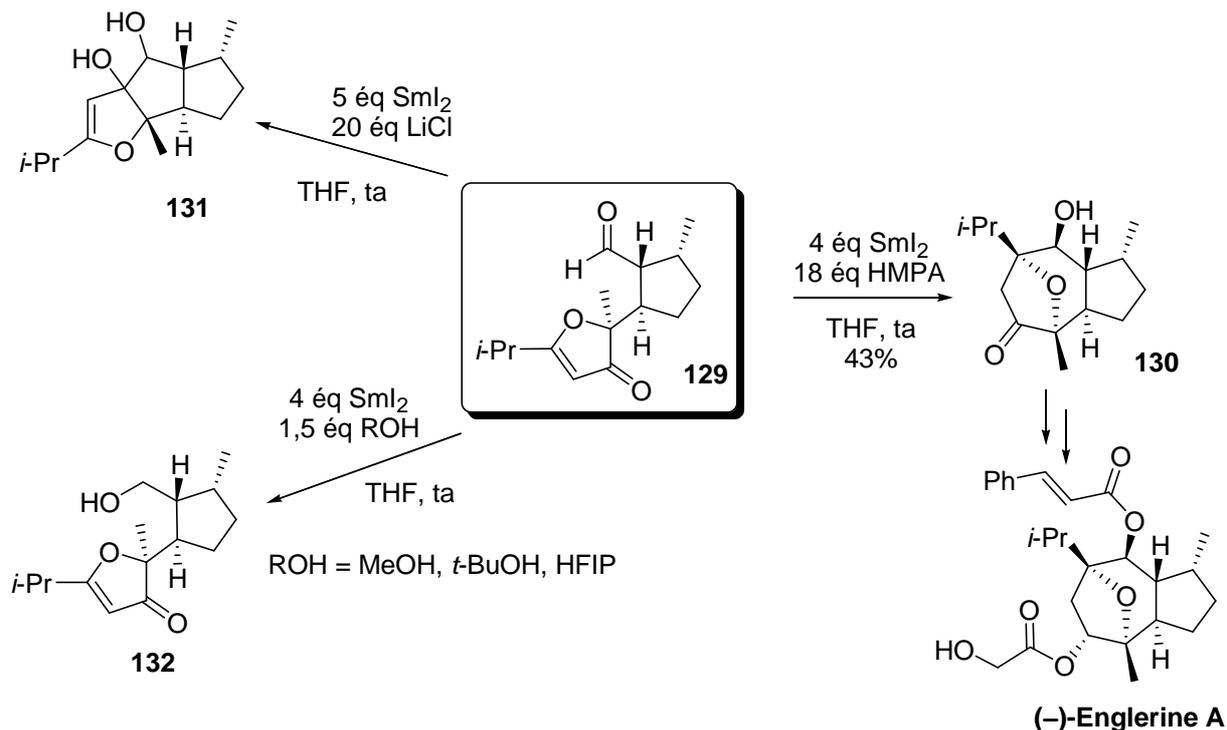


Schéma 68

Ce type de différence de réactivité a été illustré très récemment par l'équipe de Chain lors de la réaction du composé **129** en présence de SmI_2 pour la synthèse de l'englerine A (Schéma 69).¹²⁵ En présence de HMPA, la réaction conduit au produit tricicyclique désiré **130** issu du couplage croisé entre la fonction aldéhyde et la fonction cétone α,β -insaturée. Lorsque LiCl est utilisé comme additif, le couplage se fait préférentiellement entre les deux fonctions carbonyles et fournit le diol **131**, alors qu'en présence d'une source de protons, c'est l'alcool **132** provenant de la réduction de la fonction aldéhyde, qui est formé majoritairement.



Pour conclure, différents réactifs peuvent être employés comme additifs au SmI_2 . Malgré une compréhension grandissante du rôle de ces derniers, la généralisation de leur emploi est difficile étant donné que la réactivité de SmI_2 semble dépendre avant tout de la nature des substrats impliqués. De plus, l'impact de la nature des additifs a été étudié sur des réactions modèles simples de réduction. L'extrapolation des observations à des réactions de formation de liaisons carbone-carbone paraît difficile. En effet, plusieurs paramètres sont à considérer dans ce type de transformations plus complexes, comme le nombre de groupes fonctionnels capables de se complexer au SmI_2 , la priorité de réduction de ces derniers par SmI_2 ou encore la présence de réactions parasites.

125. Li, Z.; Nakashige, M.; Chain, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6553-6556.

3.3. Couplages réducteurs croisés, induits par SmI_2 , entre des dérivés carbonylés et des esters α,β -insaturés

L'objectif de ce travail de thèse était de développer le couplage réducteur de nitrones avec des esters α,β -insaturés. Les recherches précédemment menées dans ce domaine ont été présentées (chapitre 1, paragraphe 2.3). Afin de mieux comprendre les facteurs susceptibles d'influencer l'efficacité et la diastéréosélectivité de ces réactions, ce paragraphe répertorie les exemples de couplages réducteurs (induits par SmI_2) de composés carbonylés (et dérivés d'imines autres que les nitrones) avec des accepteurs de Michael. Ce type de réaction en version intramoléculaire a notamment permis la synthèse totale de molécules complexes,¹²⁶ cependant, seuls les exemples intermoléculaires et leurs aspects stéréochimiques seront présentés dans cette partie.

Dès 1980, l'équipe de Kagan a montré la possibilité de réduire par SmI_2 des composés carbonylés par transferts monoélectroniques.^{85b} Ces réductions ont permis un rapide développement de réactions de couplages inter ou intramoléculaires conduisant à *la formation de liaisons carbone-carbone* entre des dérivés carbonylés et des espèces radicophiles ou électrophiles. Ces réactions peuvent faire intervenir des processus aussi bien radicalaires qu'anioniques.

3.3.1. Mécanisme et réactions concurrentes

La réduction d'un composé carbonylé de type **G24** par SmI_2 conduit à une espèce nucléophile **G25** de nature radicalaire (radical anion cétyle) ou anionique (dianion) en fonction du nombre de transferts monoélectroniques considérés. A ce stade, l'espèce **G25** peut réagir selon un couplage pinacolique avec elle-même ou avec un autre dérivé carbonylé **G25** et donner le diol **G27** correspondant. L'espèce **G25** peut également être protonée ou peut arracher un hydrogène au solvant et évoluer vers la formation du produit de réduction **G28**.^{85b} La réaction de couplage croisé entre l'entité **G25** et un accepteur de Michael **G26** permet l'obtention du composé **G29**. L'accepteur de Michael **G26** peut également réagir avec SmI_2 et conduire aux produits de réduction **G30** et d'hydrodimérisation **G31** (Schéma 70).

126. (a) Beemelmans, C.; Reissig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8021-8025; (b) Cha, J. Y.; Yeoman, J. T. S.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14964-14967; (c) Szostak, M.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7737-7739.

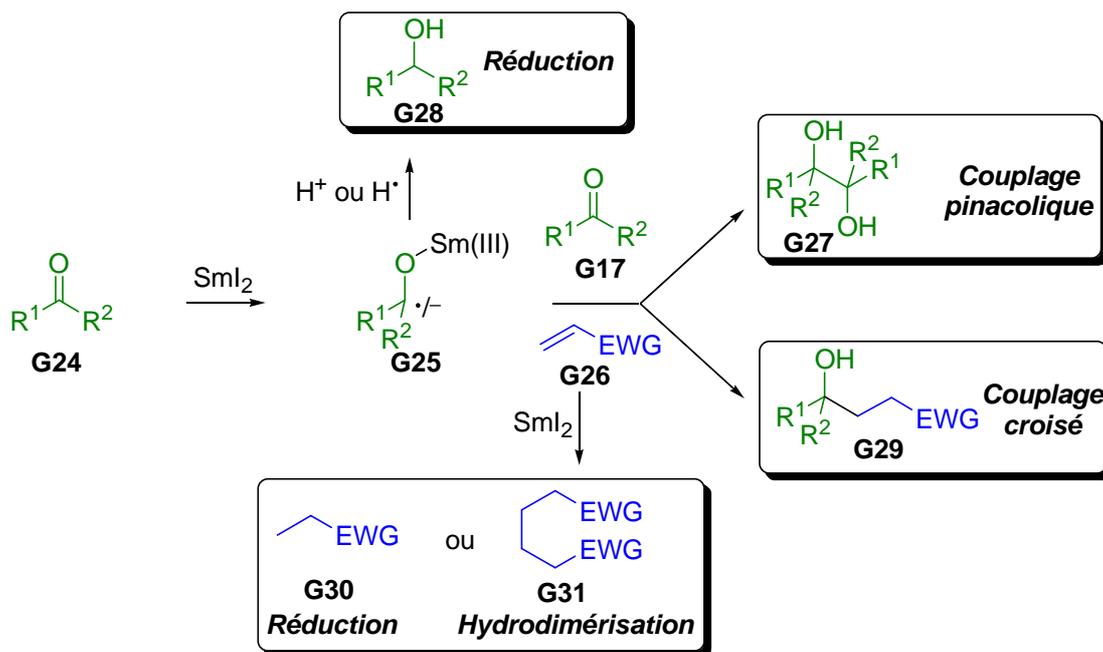


Schéma 70

3.3.1.1. Couplage pinacolique

Le couplage pinacolique de dérivés carbonyles consiste en la réaction de deux radicaux anions cétyles issus de la réduction du dérivé carbonyle par un équivalent de SmI_2 . Cette réaction conduit aux diols correspondants avec de bons rendements mais sans sélectivité (rd = 50/50). Les aldéhydes et cétones aromatiques réagissent plus rapidement que leurs équivalents aliphatiques (Schéma 71).¹²⁷

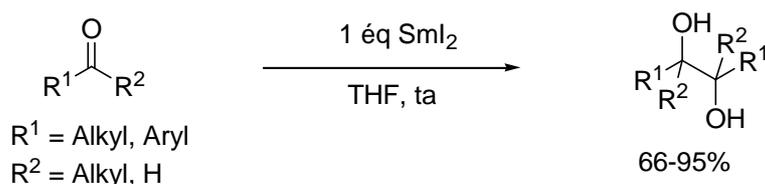


Schéma 71

3.3.1.2. Réactivité des esters α,β -insaturés

Les esters α,β -insaturés peuvent réagir avec SmI_2 selon deux types de transformations : une réduction conjuguée ou une hydrodimérisation. Ces transformations induites par SmI_2 ne sont pas les plus communes, elles sont cependant présentées dans cette partie car le couplage

127. Namy, J. L.; Soupe, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 765-766.

réducteur induit par SmI_2 de nitrones développé dans ce travail fait intervenir des acrylates pouvant être transformés selon ces réactions secondaires.

Les esters α,β -insaturés peuvent être réduits par SmI_2 en propanoates correspondants en présence d'une source de proton comme en atteste la réduction du cinnamate d'éthyle en 3-phénylpropanoate d'éthyle en présence de MeOH (Schéma 72).^{85b}

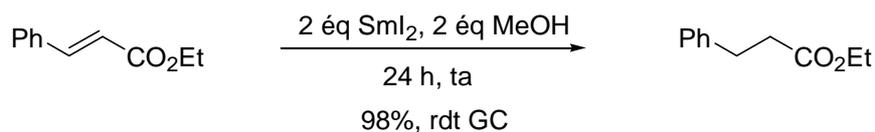


Schéma 72

Ils peuvent également être hydrodimérisés en dérivés d'acides adipiques en présence de HMPA et de MeOH (Schéma 73).⁶⁸

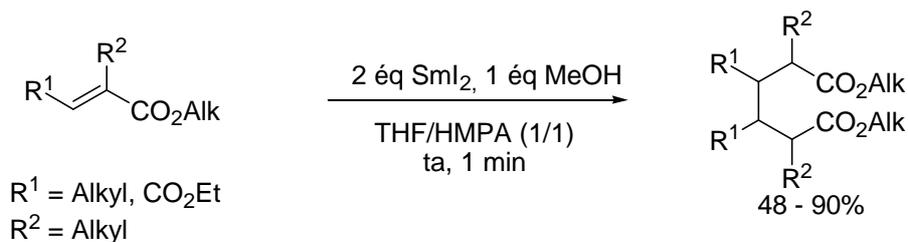


Schéma 73

3.3.2. Exemples de couplages croisés

De nombreux exemples de couplages croisés entre un dérivé carbonyle et un ester α,β -insaturé ont été développés en version intramoléculaire. Cependant, seuls les couplages intermoléculaires, plus proches de notre travail, seront présentés dans cette partie par souci de concision. L'accent sera mis sur les couplages impliquant des acrylates substitués qui permettent la création de deux centres asymétriques.

En 1986, l'équipe de Fukuzawa fut la première à présenter une synthèse de γ -lactones par addition conjuguée de radicaux anions cétyles résultant de la réduction de cétones ou d'aldéhydes par SmI_2 sur des esters α,β -insaturés (Schéma 74).¹²⁸ Une source de protons (*t*-BuOH) est nécessaire pour l'obtention de rendements convenables. En son absence, la réaction conduit à la formation de mélanges complexes de produits non identifiés. L'alcool

128. Fukuzawa, S.; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 624-625.

sert à protoner l'énolate de samarium intermédiaire, fait vérifié par l'utilisation de méthanol deutérié qui a conduit à l'obtention de la lactone α -deutériée correspondante.¹²⁹

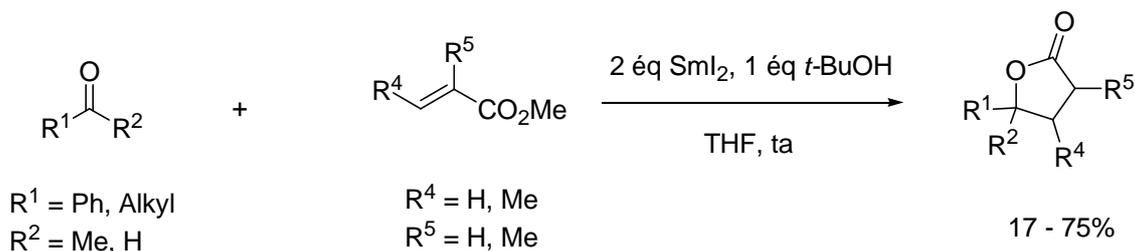


Schéma 74

L'équipe d'Inanaga a étudié l'effet de HMPA sur cette réaction (Schéma 75).¹³⁰ Le couplage induit par SmI_2 du cyclohexylcarboxaldéhyde avec le crotonate de méthyle en présence d'*i*-PrOH a conduit à la lactone de configuration relative *cis* avec un rendement de 71%, sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Entrée 1, Tableau 10). En présence de HMPA, le temps de réaction a été largement diminué, la lactone a été obtenue avec un meilleur rendement, mais la diastéréosélectivité a chuté (Entrée 2, Tableau 10).

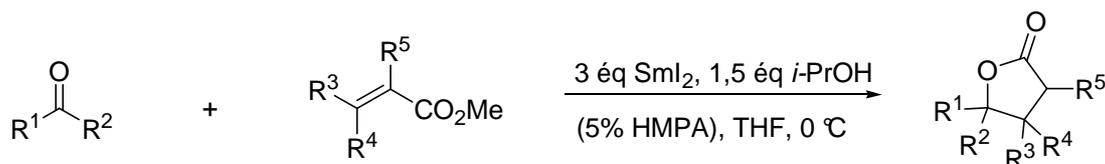


Schéma 75

Entrée	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	HMPA	Durée	Rdt (%)	rd
1	<i>c</i> -Hex	H	Me	H	H	sans	4 h	71	> 98/2
2	<i>c</i> -Hex	H	Me	H	H	avec	1 min	96	70/30
3	Ph(CH ₂) ₂	H	H	H	Me	sans	6 h	70	85/15
4	Ph(CH ₂) ₂	H	H	H	Me	avec	1 min	78	70/30
5	(CH ₂) ₅		Me	H	Me	sans	4 h	57	55/45
6	(CH ₂) ₅		Me	H	Me	avec	1 min	89	85/15
7	Pent	H	Me	Ph(CH ₂) ₂	H	avec	1 min	0	-

Tableau 10 – Couplage croisé avec des acrylates substitués.

Lorsque le 3-phénylpropanal a été mis à réagir dans les mêmes conditions sans HMPA avec le méthacrylate de méthyle, la lactone a été obtenue avec un rendement de 70% (Entrée 3,

129. Fukuzawa, S.; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1669-1675.

130. Otsubo, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5763-5764.

Tableau 10) sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 85/15 (les configurations relatives n'ont pas été déterminées). L'emploi de HMPA a conduit à des observations similaires au cas précédent du point de vue cinétique de réaction, rendement et diastéréosélectivité (Entrée 4, Tableau 10).

Le couplage de la cyclohexanone avec le (*E*)-2,3-diméthylpropenoate de méthyle sans HMPA conduit à deux lactones diastéréoisomères sur les quatre possibles, dans un rapport 55/45 (Entrée 5, Tableau 10). De façon surprenante, en présence de HMPA, la diastéréosélectivité a été améliorée à 85/15, aucun commentaire n'a été fait sur cette observation (Entrée 6, Tableau 10).

Une tentative de couplage réducteur du pentanal avec un acrylate 3,3-disubstitué n'a pas permis d'obtenir la lactone désirée, seuls les produits de réduction de l'aldéhyde et d'hydrodimérisation de l'acrylate ont été isolés (Entrée 7, Tableau 10). L'encombrement de la position β semble trop important ; ce type de limitation a été observé lors du couplage de la nitroène **15** avec le 3,3-diméthylpropenoate de méthyle (voir chapitre 1)

Dans le cas du couplage avec le méthacrylate de méthyle, la diastéréosélectivité est régie par la protonation diastéréosélective de l'énolate intermédiaire, alors que pour le couplage avec le crotonate de méthyle, la sélectivité repose sur l'approche des deux réactifs (Schéma 76).

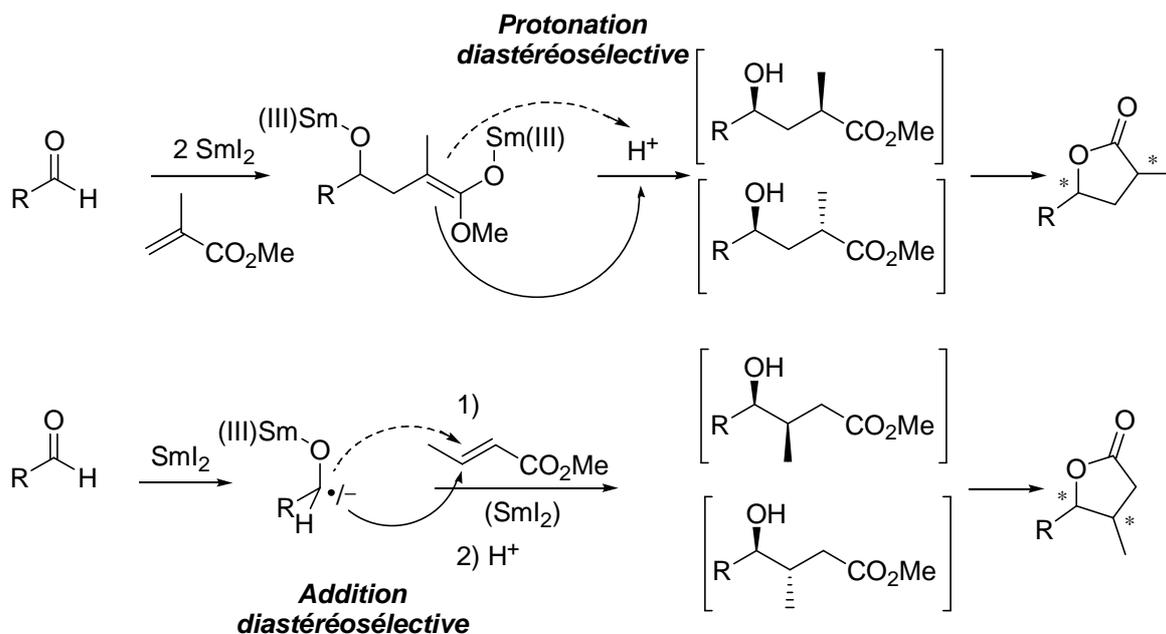


Schéma 76

Afin de tenter de mieux comprendre les paramètres régissant la diastéréosélectivité de ces réactions, différents exemples de couplages intermoléculaires avec des acrylates substitués en position α ou β sont présentés dans les paragraphes suivants.

3.3.2.1. Méthacrylates

L'équipe de Mikami a été la première à proposer une synthèse asymétrique de γ -lactones par couplage induit par SmI_2 entre des méthylcétones aromatiques et le méthacrylate de méthyle en présence de *t*-BuOH et d'un ligand bidentate chiral, le (*R*)-BINAPO (Schéma 77).¹³¹ Non seulement les excès énantiomériques ne sont pas satisfaisant, mais en plus les rendements et diastéréosélectivités sont faibles. Le diastéréoisomère *cis* est légèrement majoritaire mais cette diastéréosélectivité n'est pas commentée.

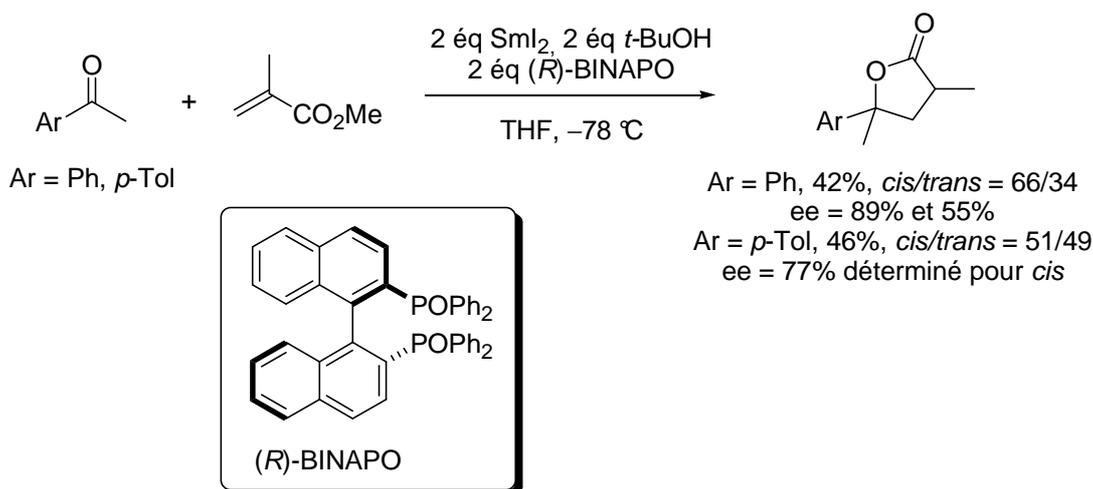


Schéma 77

Le groupe de Lin a par la suite largement développé le couplage réducteur asymétrique de dérivés carbonyles avec des esters chiraux de l'acide méthacrylique ou avec le méthacrylate de méthyle et des sources de protons chirales.¹³²

Le meilleur résultat que cette équipe a obtenu pour le couplage induit par SmI_2 de la benzophénone avec différents méthacrylates et sources de protons chirales repose sur l'utilisation du couple (+)-camphresulfonate et méthacrylate chiral **133** (Schéma 78).^{132a}

131. Mikami, K.; Yamaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4501-4504.

132. (a) Xu, M.-H.; Wang, W.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2229-2232; (b) Wang, W.; Xu, M.-H.; Lei, X.-S.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3773-3776; (c) Xu, M.-H.; Wang, W.; Xia, L.-J.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3953-3962; (d) Wang, W.; Zhong, Y.; Lin, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4613-4616; (e) Huang, L.-L.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 529-532.

Ainsi, la lactone **134** a été obtenue avec un rendement de 66% et un excès énantiomérique de 95%.

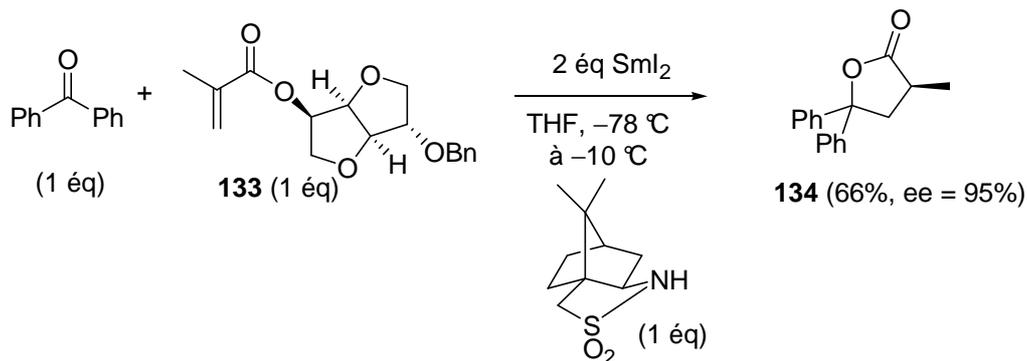


Schéma 78

Des résultats comparables en terme d'énantiosélectivité ont été obtenus avec l'alcool tritylique (ee = 87%), alors que l'utilisation de *t*-BuOH a entraîné une légère diminution de sélectivité (ee = 79%). Les auteurs ont alors supposé que l'énantiosélectivité de la réaction était due à la combinaison de l'auxiliaire chiral de l'acrylate avec l'encombrement important de la source de protons. Ensuite, la réaction a été appliquée à différentes cétones aromatiques non symétriques (Schéma 79).

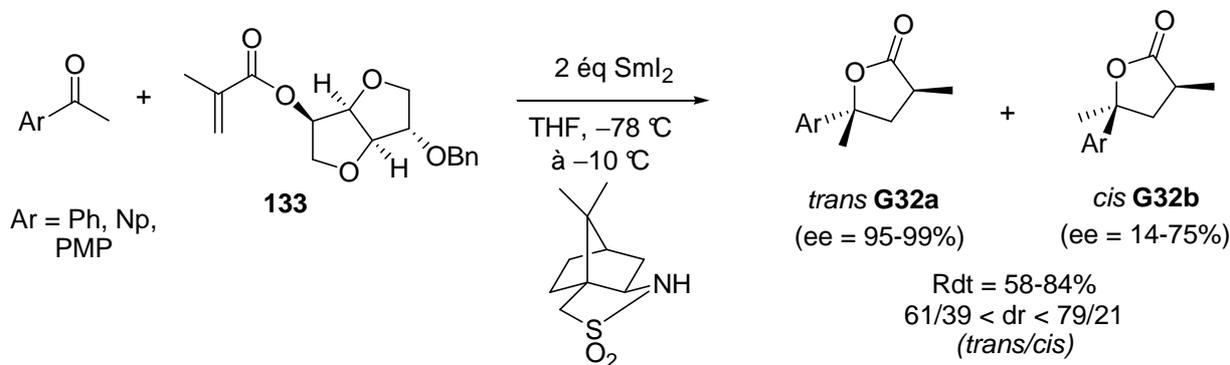


Schéma 79

Les lactones **G32a,b** ont été préparées avec de bons rendements (58-84%) et des diastéréosélectivités correctes (61/39 < rd < 79/21) en faveur du produit *trans*.

Cette réaction asymétrique a également été développée avec le méthacrylate de méthyle et une source de protons chirale, l'aminoalcool **135** s'étant révélé le meilleur testé (Schéma 80)^{132b}.

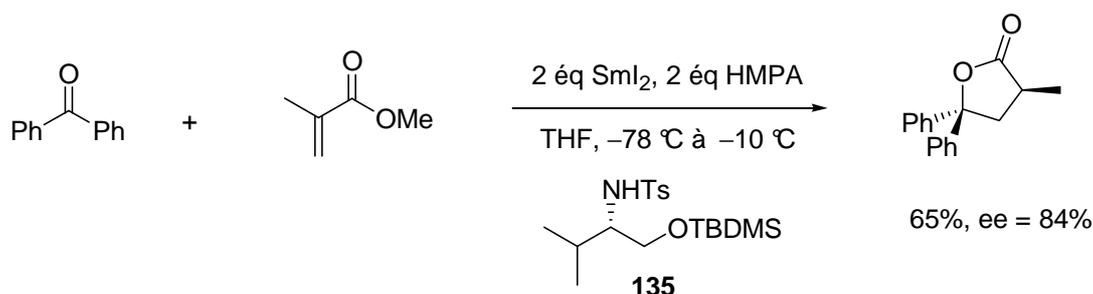


Schéma 80

Lorsque des aryl-méthyl-cétones ont été traitées dans ces conditions, la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité de ces couplages se sont révélées faibles ($40/60 < \text{rd} < 61/39$, $2\% < \text{ee} < 63\%$).

La cétone aromatique **136** a été traitée par SmI_2 en présence des esters chiraux **137** et **139** dont l'auxiliaire comporte un hydrogène acide (Schéma 81). Dans le cas de l'ester **137**, les lactones **138a,b** ont été obtenues avec un rendement de 57% dans un rapport 72/28 en faveur du composé **138a trans** (ee = 95%). Lorsque l'ester **139** a été utilisé, les lactones **140a,b** ont été préparées avec un rendement de 59% dans un rapport 25/75 en faveur de la lactone **140b cis** (ee = 99%).

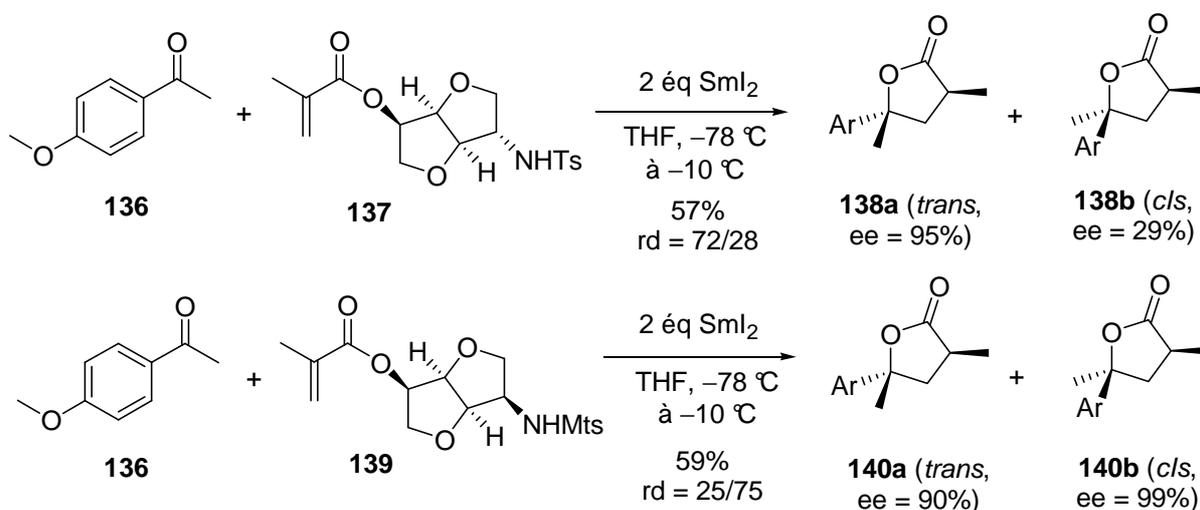
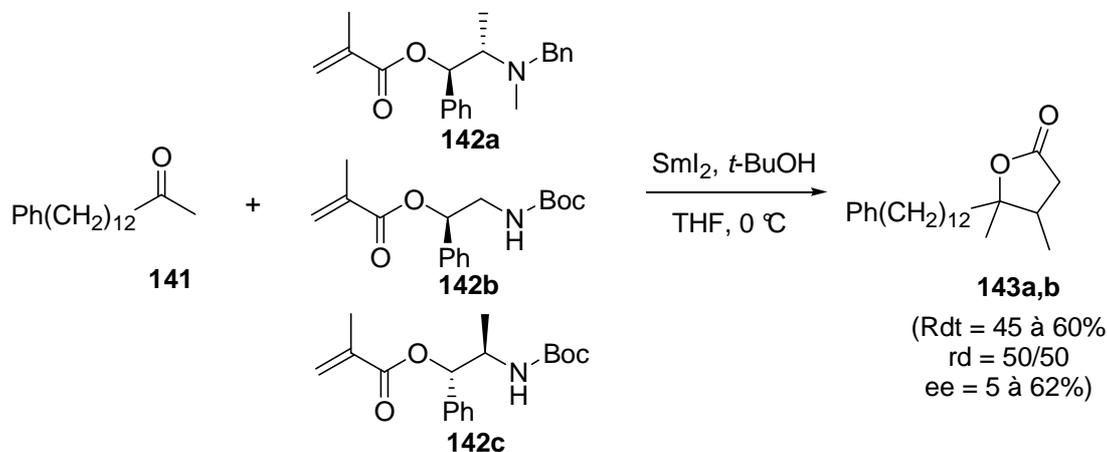


Schéma 81

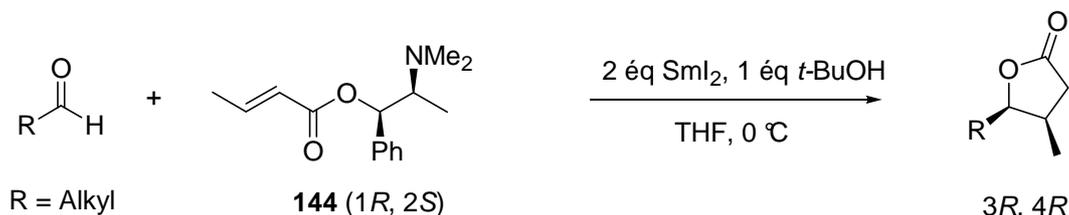
Les travaux de Mikami et Lin font intervenir seulement des cétones aromatiques. L'environnement chiral utilisé (base de Lewis, auxiliaire ou source de protons) joue non seulement sur l'énantiosélectivité des couplages réducteurs, mais aussi sur leur diastéréosélectivité.

Récemment, dans une étude de chimie médicinale, le groupe de Ko, a développé le couplage de la cétone **141** avec les crotonates **142a-c**, dérivés de l'éphédrine, afin d'obtenir stéréosélectivement les lactones **143a,b** (Schéma 82).¹³³ En présence de *t*-BuOH à 0 °C, ces dernières ont cependant été obtenues avec des sélectivités médiocres.



3.3.2.2. Crotonates

L'équipe de Fukuzawa a rapporté la synthèse asymétrique de γ -lactones par couplage réducteur asymétrique d'aldéhydes aliphatiques avec le crotonate chiral **144** (dérivé de la *N*-méthyléphédrine) en présence de *t*-BuOH (Schéma 83).¹³⁴ Les lactones ont été préparées avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités et énantiosélectivités. Le profil de substitution de la chaîne carbonée portée par l'aldéhyde (primaire, secondaire ou tertiaire) n'a pas d'incidence sur le rendement ou la diastéréosélectivité, la lactone majoritaire étant de configuration relative *cis* dans tous les cas (Tableau 11).



133. Ko, J.; Hwang, H.; Chin, J.; Hahn, D.; Lee, J.; Yang, I.; Shin, K.; Ham, J.; Kang, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6017-6019.

134. Fukuzawa, S.-i.; Seki, K.; Tatsuzawa, M.; Mutoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1482-1483.

Entrée	R	Rdt GC (%)	cis/trans	ee (%)
1	<i>n</i> -Bu	55	97/3	94
2	<i>n</i> -Pent	59	98/2	95
3	<i>t</i> -Bu	69	99/1	95
4	<i>c</i> -Hex	76	99/1	96

Tableau 11 – Couplage d'aldéhydes aliphatiques avec le crotonate 144.

L'équipe de Procter a développé deux méthodes similaires de synthèse asymétrique de γ -lactones, reposant sur l'ancrage du crotonate chiral sur une résine (support solide)¹³⁵ ou sur un *tag* fluoré.¹³⁶ Ces techniques permettent, au cours de la cyclisation, de relarguer l'auxiliaire chiral fixé à sa résine ou à sa molécule fluorée, facilitant sa séparation des produits formés et son recyclage (Schéma 84). Les couplages de composés carbonylés avec les crotonates chiraux **145** et **146**, en présence de *t*-BuOH, ont permis d'obtenir les lactones souhaitées avec des énantiosélectivités similaires à celles décrites par Fukuzawa (Tableau 13). De manière générale, l'utilisation du crotonate **146** a conduit à des rendements plus élevés. Seul le diastéréoisomère *cis* a été décelé par RMN du mélange brut réactionnel, à l'exception du couplage avec la pentan-2-one (Entrée 11, Tableau 12). Comme précédemment, la nature de la chaîne carbonée portée par l'aldéhyde n'a pas d'influence sur la diastéréosélectivité du couplage.

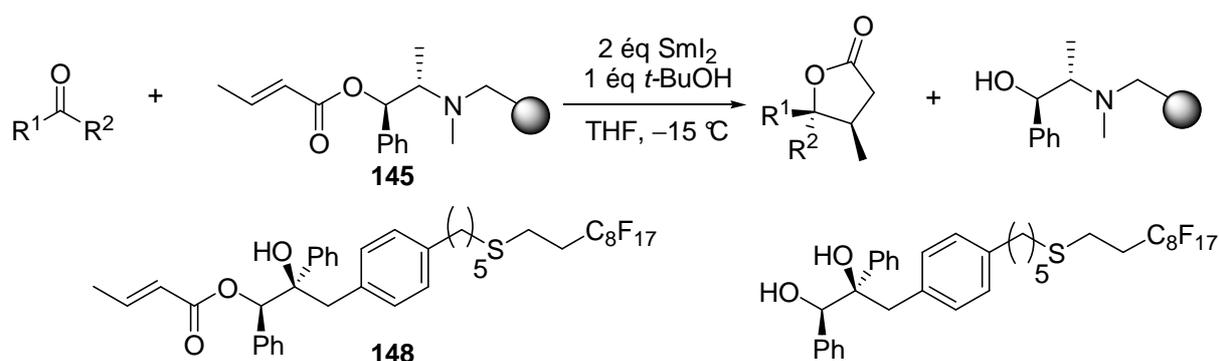


Schéma 84

135. (a) Kerrigan, N. J.; Hutchison, P. C.; Heightman, T. D.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2003**, 1402-1403; (b) Kerrigan, N. J.; Hutchison, P. C.; Heightman, T. D.; Procter, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2476-2482.

136. Vogel, J. C.; Butler, R.; Procter, D. J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11876-11883.

Entrée	R ¹	R ²	Crotonate	Rdt isolé (%)	cis/trans	ee (%)
1	<i>t</i> -Bu	H	145	56	> 98/2	93
2	<i>t</i> -Bu	H	146	60	> 98/2	97
3	<i>c</i> -Hex	H	145	66	> 98/2	96
4	<i>c</i> -Hex	H	146	82	> 98/2	99
5	<i>i</i> -Pr	H	145	55	> 98/2	91
6	<i>i</i> -Pr	H	146	75	> 98/2	98
7	<i>n</i> -Bu	H	145	50	> 98/2	91
8	<i>n</i> -Bu	H	146	51	> 98/2	98
9	<i>c</i> -Pent	H	145	43	> 98/2	88
10	<i>c</i> -Pr	H	146	69	> 98/2	99
11	<i>n</i> -Bu	Me	145	36	75/25	89

Tableau 12 – Couplage d'aldéhydes aliphatiques avec les crotonates **145** et **146**.

Au cours de cette étude,¹³⁶ le couplage réducteur a également été appliqué à la nitronne **15** et suivi de la réduction de la liaison azote-oxygène de la *N*-hydroxylamine intermédiaire par de l'acide formique. Le lactame **147** *cis* a été obtenu avec un bon rendement, une excellente diastéréosélectivité (comme dans le cas des aldéhydes), mais avec une faible énantiosélectivité (Schéma 85). Ce résultat n'a pas été discuté.

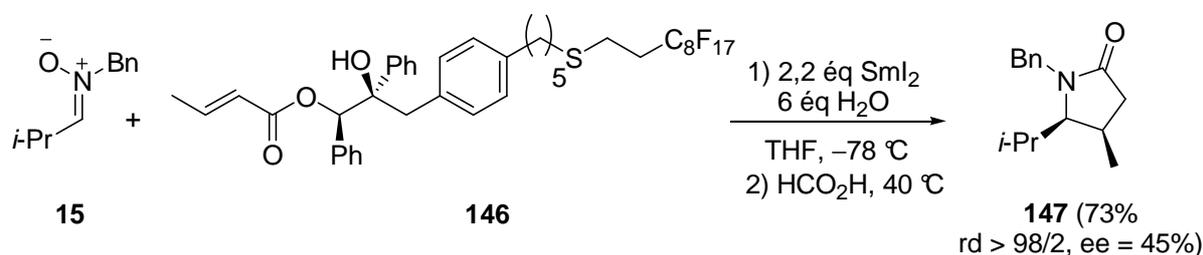


Schéma 85

Le couplage croisé asymétrique induit par SmI_2 entre le crotonate **148** (chiral par atropoisomérisation) et différents aldéhydes a également conduit à des γ -lactones majoritairement *cis* (Schéma 86),¹³⁷ bien que les diastéréosélectivités soient plus faibles que celles décrites par Fukuzawa. En revanche, les rendements et les énantiosélectivités sont élevés, quelque soit le profil de substitution en α du carbonyle de l'aldéhyde (Tableau 13).

137. Zhang, Y.; Wang, Y.; Dai, W.-M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2445-2455.

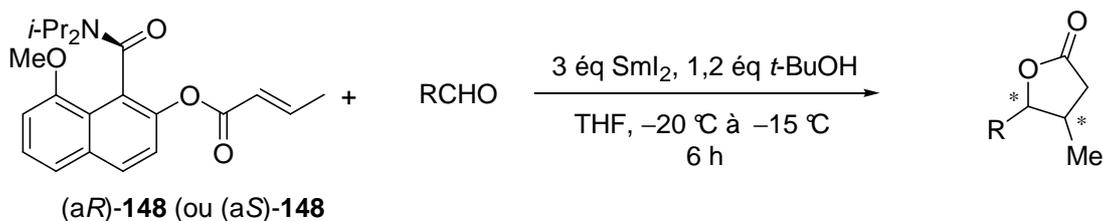


Schéma 86

Entrée	148	R	Rdt (%)	<i>cis/trans</i>	ee (% , <i>cis/trans</i>)
1	(aR)	<i>n</i> -BuCHO	90	90/10	99/96
2	(aS)	<i>i</i> -PrCHO	81	91/9	99/75
3	(aS)	<i>t</i> -BuCHO	85	72/28	96/61
4	(aR)	<i>c</i> -HexCHO	87	88/12	nd ^a

^a Les énantiomères n'ont pas pu être séparés par GC.

Tableau 13 – Couplage croisé d'aldéhydes avec le crotonate chiral 148.

Le groupe de Matsuda, quant à lui, a proposé la préparation de γ -lactones par couplage réducteur induit par SmI_2 de l' α -hydroxy cétone *rac*-149 avec différents accepteurs de Michael. Ces auteurs suggèrent un contrôle de la diastéréosélectivité de ces réactions par une chélation du SmI_2 par le groupe α -hydroxy et le carbonyle de la cétone (Schéma 87).¹³⁸ L'addition conjuguée sur le crotonate d'éthyle en présence de MeOH à 0 °C a conduit aux lactones **151a,b** avec un rendement de 74% dans un rapport 99/1, le produit majoritaire étant de configuration relative 3,4-*trans* au niveau de la lactone (Entrée 1, Tableau 14). De façon surprenante, à -78 °C, la diastéréosélectivité est plus faible (Entrée 2, Tableau 14). L'ajout de HMPA (quantité non précisée), pouvant se coordonner au SmI_2 , a entraîné une diminution de la diastéréosélectivité (Entrées 3 et 4, Tableau 14). Lorsque le couplage a été réalisé avec la lactone insaturée **150** à 0 °C en présence de MeOH, les lactones **152a,b** ont été obtenues avec un rendement de 71% dans un rapport 91/9, le produit majoritaire étant cette fois 3,4-*cis* (Entrée 5, Tableau 14). A l'inverse de l'addition sur le crotonate, lorsque la réaction a été effectuée à -78 °C, la diastéréosélectivité a été améliorée (Entrée 6, Tableau 14). L'ajout de HMPA a entraîné, comme précédemment, une diminution de diastéréosélectivité (Entrées 7 et 8, Tableau 14). Ce travail a montré la possibilité d'addition d'un radical anion cétyle sur un accepteur de géométrie Z, transformation qui a été peu développée.

138. Kawatsura, M.; Matsuda, F.; Shirahama, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6900-6901.

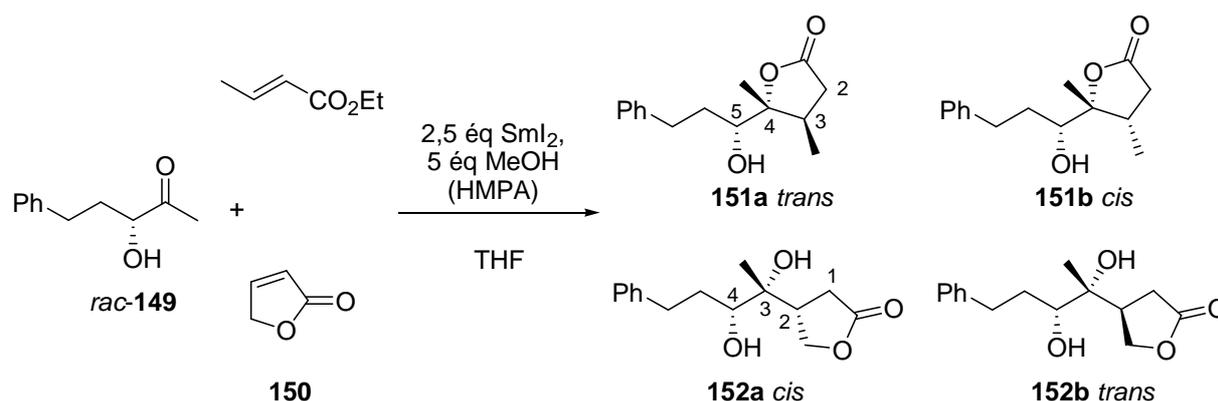


Schéma 87

Entrée	Accepteur	HMPA	Température (°C)	Produits (Rdt %)	<i>trans/cis</i>
1	crotonate d'éthyle	non	0	151a,b (74)	99/1
2	crotonate d'éthyle	non	-78	151a,b (62)	98/2
3	crotonate d'éthyle	oui	0	151a,b (83)	92/8
4	crotonate d'éthyle	oui	-78	151a,b (74)	88/12
5	150	non	0	152a,b (71)	91/9
6	150	non	-78	152a,b (62)	96/4
7	150	oui	0	152a,b (83)	83/17
8	150	oui	-78	152a,b (74)	88/12

Tableau 14 – Couplage cétone-acrylates dirigé par un groupe hydroxyle.

Ce type de réaction a également été appliqué à des α -amino-cétones *N*-protégées¹³⁹ ainsi qu'à des β -hydroxycétones.¹⁴⁰

Ce récapitulatif des travaux concernant la stéréosélectivité des couplages croisés induits par SmI_2 impliquant des dérivés carbonylés montre que la plupart des études ont été menées sur des substrats chiraux ou en présence de sources de protons chirales, et que ces derniers jouent un rôle dans la diastéréosélectivité des additions. Aucun modèle général permettant d'expliquer les sélectivités n'a été proposé. Les exemples d'Inanaga et de Fukuzawa sont ceux qui se rapprochent le plus de la réaction développée au cours de ce travail de thèse.

139. Matsuda, F.; Kawatsura, M.; Dekura, F.; Shirahama, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2371-2375.

140. Matsuda, F.; Kawatsura, M.; Hosaka, K.-i.; Shirahama, H. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3252-3259.

3.4. Couplages réducteurs croisés, induits par SmI_2 , entre des dérivés d'imines et des esters α,β -insaturés

Les premiers couplages réducteurs *intermoléculaires* entre des doubles liaisons carbone-azote et des esters α,β -insaturés ont été réalisés à partir de nitrones (voir chapitre 1).

3.4.1. Sulfinylimines

En 2006, l'équipe d'Ellman a décrit une réaction similaire, en version asymétrique, en utilisant comme substrats la sulfinylimine **153** et le méthacrylate de méthyle, pour une synthèse de la tubulysine D.¹⁴¹ Le couplage réducteur induit par SmI_2 en présence d'eau et de LiBr conduit aux sulfonamides **154a,b,c,d** avec un taux de conversion de 99% dans un rapport 80/15/3/2. Après purification par chromatographie, le diastéréoisomère majoritaire **154a** a été obtenu avec un rendement de 55% (Schéma 88). Dans ce cas, malgré l'emploi de conditions non anhydres, aucune trace de réduction de la sulfinylimine **153** n'a été observée, en contraste avec les résultats de Flowers.¹²³

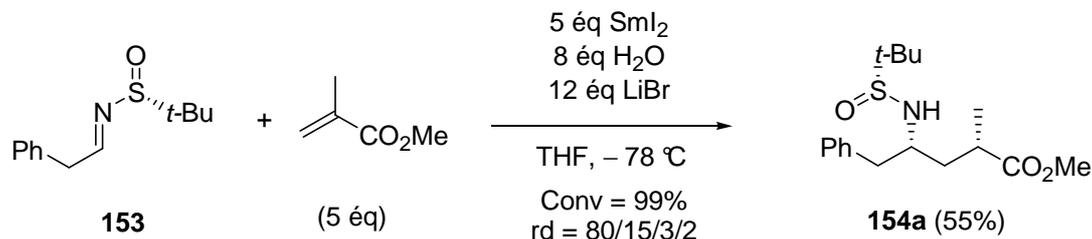


Schéma 88

3.4.2. N-acyl iminiums

Le groupe de Huang a développé la formation et le couplage *one pot* d'ions N-acyl iminiums avec des accepteurs de Michael. Un iminium est généré à partir de l'acétal mixte **155**, en présence d'un acide de Lewis puis réagit selon un umpolung induit par SmI_2 , à l'instar des nitrones, avec différents accepteurs de Michael (Schéma 89).¹⁴²

141. Peltier, H. M.; McMahon, J. P.; Patterson, A. W.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16018-16019.

142. Xiang, Y.-G.; Wang, X.-W.; Zheng, X.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q. *Chem. Commun.* **2009**, 7045-7047.

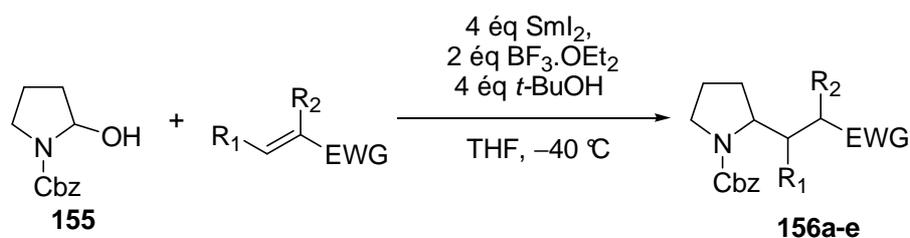


Schéma 89

Entrée	R ₁	R ₂	EWG	156a-e (Rdt %)	rd
1	H	H	CO ₂ Et	156a (76)	-
2	H	H	CO ₂ <i>t</i> -Bu	156b (67)	-
3	H	H	CN	156c (79)	-
4	Me	H	CO ₂ Et	156d (84)	7/3
5	H	Me	CO ₂ Et	156e (52)	5/5

Tableau 15 – Couplage de *N*-acyliminiums avec des accepteurs de Michael.

Les rendements en produits de couplage **156a-e** sont bons. Cependant, les couplages avec le crotonate d'éthyle et le méthacrylate d'éthyle conduisent aux produits de couplage **156d** et **156e** avec de faibles diastéréosélectivités (Entrées 4 et 5, Tableau 15). Le propiolate d'éthyle a conduit au produit de couplage **157** avec un bon rendement de 88% mais avec une faible sélectivité (Schéma 90).

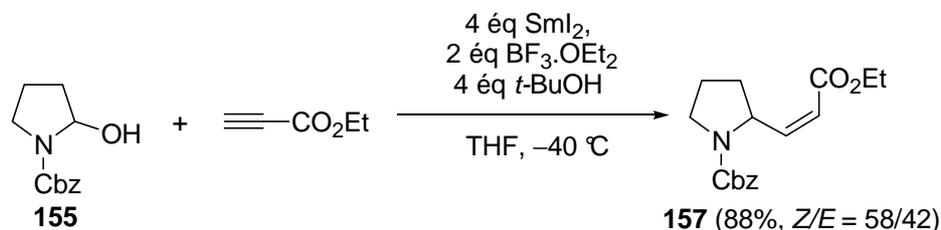


Schéma 90

La diastéréosélectivité observée lors de la formation des produits **156d-e** et **157** est moins bonne que celle observée lors du couplage de nitrones avec les mêmes accepteurs,³⁹ laissant supposer que l'oxygène porté par l'atome d'azote de la nitrone joue un rôle dans l'état de transition hypothétique et dans le contrôle de la diastéréosélectivité des couplages.

Le groupe de Huang a très récemment appliqué cette méthodologie à la synthèse de trois pyrrolizidines polyhydroxylées : la (+)-hyacinthacine A₂, la (-)-uniflorine A et la 7-epi casuarine.¹⁴³

143. Liu, X.-K.; Qiu, S.; Xiang, Y.-G.; Ruan, Y.-P.; Zheng, X.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4952-4963.

Le couplage réducteur intermoléculaire entre un dérivé carbonyle et un ester α,β -insaturé a été largement étudié. Ce même type de réaction entre un dérivé d'imine et un ester α,β -insaturé reste plus marginal et l'utilisation d'acrylates silylés comme accepteurs de Michael dans ce type de couplage n'a jamais été rapportée.

Ainsi, lorsque ce travail a été entrepris, le couplage réducteur induit par SmI_2 de nitrones avec des acrylates silylés était une réaction relativement originale, encore inexplorée. Elle devait permettre la création de liaisons carbone-carbone avec une certaine sélectivité. Cependant, des réactions parasites des partenaires impliqués vis-à-vis de SmI_2 pouvaient intervenir. Les conditions réactionnelles devaient donc être finement optimisées, par exemple, par l'emploi d'additifs au SmI_2 . Ensuite, la conversion des groupements silylés introduits en fonctions alcool devait permettre la préparation de composés hydroxylés et notamment de pyrrolizidines.

Chapitre 3 - Couplage réducteur de nitrones avec un acrylate α -silylé – Synthèse de la 7-desoxy Uniflorine A

Ce chapitre regroupe les résultats obtenus lors du développement du couplage réducteur induit par SmI_2 de nitrones avec un acrylate α -silylé, et l'application de la méthodologie à la synthèse de la 7-desoxy uniflorine A.

1. Choix et préparation de l'acrylate α -silylé employé dans cette méthode

De façon étonnante, les acrylates silylés ont été assez peu utilisés en synthèse (chapitre 2). Pour notre projet, le 2-diméthylphénylsilylpropenoate d'éthyle (**158**) semblait être un accepteur de Michael adapté, la présence d'un groupe phényle sur son atome de silicium permettant d'envisager une conversion du groupe silylé en groupe hydroxyle par oxydation de Tamao-Fleming.

Le 2-diméthylphénylsilylpropenoate de méthyle **37** a été préparé par hydrosilylation du propiolate de méthyle en présence de diméthylphénylsilane et de platine sur charbon.⁵⁰ Cette réaction a conduit cependant à un mélange d'acrylates α et β silylés **37** et **159** dans un rapport 70/30, l'acrylate α -silylé désiré étant isolé avec un rendement de 64% (Schéma 91).

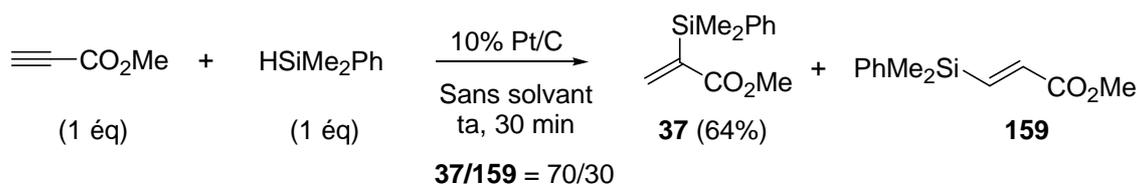


Schéma 91

L'équipe de Yamazaki a rapporté une méthode régiosélective d'hydrosilylation de propiolates à partir du *tris*(triméthylsilyl)silane.¹⁴⁴ Sans solvant, cette réaction conduit exclusivement à l'acrylate *cis* β -silylé **160** avec un rendement de 92%. En revanche, la même réaction dans le dichlorométhane en présence de trichlorure d'aluminium conduit sélectivement à l'acrylate α -silylé **161** avec un rendement de 62% (Schéma 92).

144. Liu, Y.; Yamazaki, S.; Yamabe, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 556-561.

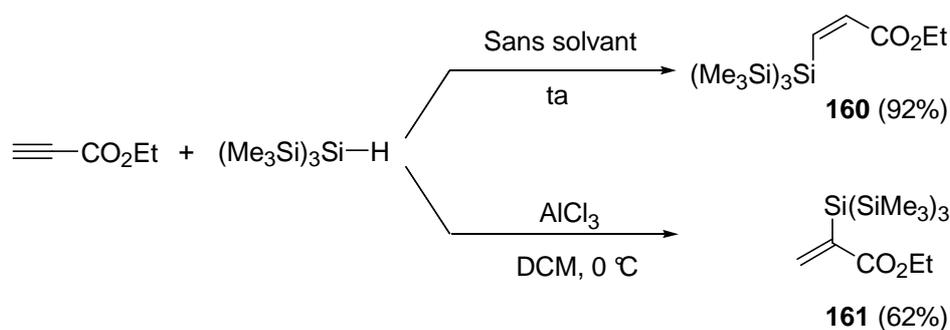


Schéma 92

La formation de l'acrylate β -silylé **160** passe par un mécanisme radicalaire reposant sur la rupture homolytique de la liaison silicium-hydrogène par du dioxygène puis addition du radical **162** sur le propiolate d'éthyle suivie de la capture d'un hydrogène par le radical.

Au contraire, la formation de l'acrylate α -silylé **161** repose sur un mécanisme ionique : un hydruure provenant du silane s'additionne sur le propiolate complexé par AlCl_3 . L'énolate **163** est ensuite piégé par le cation silylé **164** et conduit après hydrolyse à l'acrylate **161** (Schéma 93). Cette réaction est applicable au triéthylsilane. En revanche, les auteurs précisent que l'introduction du silicium en position β du propiolate d'éthyle selon une voie radicalaire n'est pas possible lorsque le triéthylsilane est utilisé.

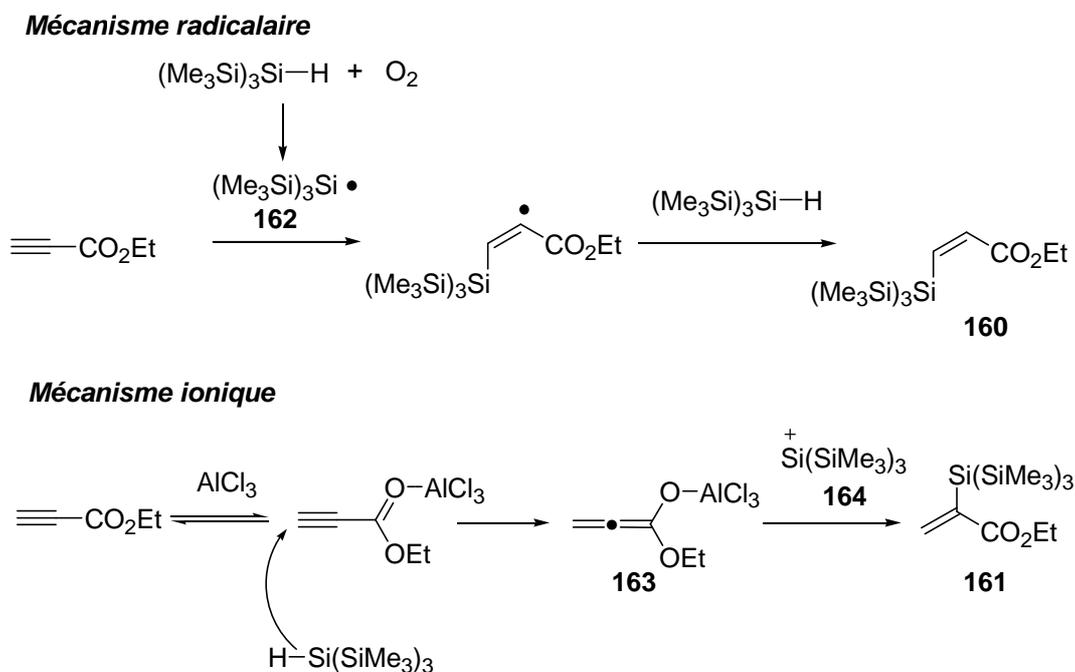


Schéma 93

Nous avons employé la méthode de Yamazaki pour préparer l'acrylate α -silylé **158**, qui n'était pas connu. Ce dernier a été obtenu avec un bon rendement de 85% par hydrosilylation du propiolate d'éthyle par le diméthylphénylsilane en présence de trichlorure d'aluminium dans le DCM à 0 °C (Schéma 94).

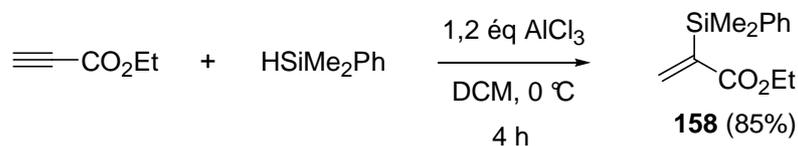


Schéma 94

2. Nitrone modèle

2.1. Préparation de la nitrone modèle

La synthèse de la nitrone **1** dérivée du L-xylose nécessitant sept étapes, les couplages réducteurs impliquant des acrylates silylés ont tout d'abord été développés avec la nitrone modèle **15**. Celle-ci a été obtenue avec un rendement de 87% par classique condensation de la *N*-benzylhydroxylamine sur l'*isobutyraldéhyde*, en présence de sulfate de magnésium (Schéma 95).³⁰

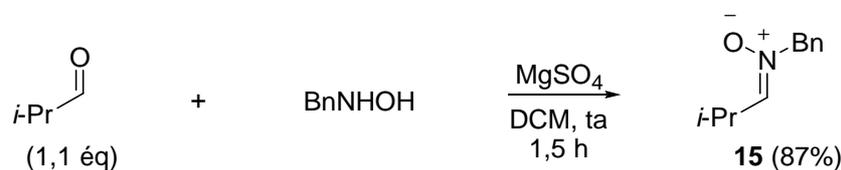


Schéma 95

2.2. Etude du couplage réducteur

Toutes les réactions de couplage induites par SmI₂ de ce travail ont été réalisées avec une solution de SmI₂ dans le THF de concentration 0,1 M préparée à partir de samarium (0) et de diiode.^{96,97}

Dans un premier temps, le couplage réducteur entre la nitrone modèle **15** et l'acrylate **158** a été réalisé selon les conditions employées pour la synthèse de la (+)-hyacinthacine A₂.²⁵ La nitrone **15** et l'acrylate **158** (1,4 éq) ont été traités par trois équivalents de SmI₂ en présence de huit équivalents d'eau par rapport à la nitrone à -78 °C (Schéma 96). Après cinq heures de réaction, l'analyse du milieu réactionnel par CCM montrait que la nitrone n'était pas

totalelement consommée alors que l'acrylate avait complètement réagi. Les produits de couplage **165a,b** ont cependant été obtenus avec un rendement de 73% sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 9/1. La configuration relative du produit majoritaire est *syn*, elle a été déterminée postérieurement par analyse RMN NOESY de la pyrrolidine **172** obtenue à partir de **165a** (voir paragraphe 2.5). Ces deux diastéréoisomères sont séparables sur gel de silice, en revanche, le diastéréoisomère majoritaire **165a** a été obtenu en mélange inséparable avec les dimères de l'acrylate **166a,b** sous forme de deux diastéréoisomères (rd = 1/1). Le rendement donné de 73% pour les *N*-hydroxylamines **165a,b** a donc été déterminé par analyse RMN d'une fraction de chromatographie contenant le diastéréoisomère majoritaire **165a** ainsi que les dimères **166a,b**. La nitronne a été décelée dans une fraction de chromatographie contenant un mélange complexe de produits inconnus. Le produit de réduction de l'acrylate **158**, le propanoate **167**, a également été isolé (28%).

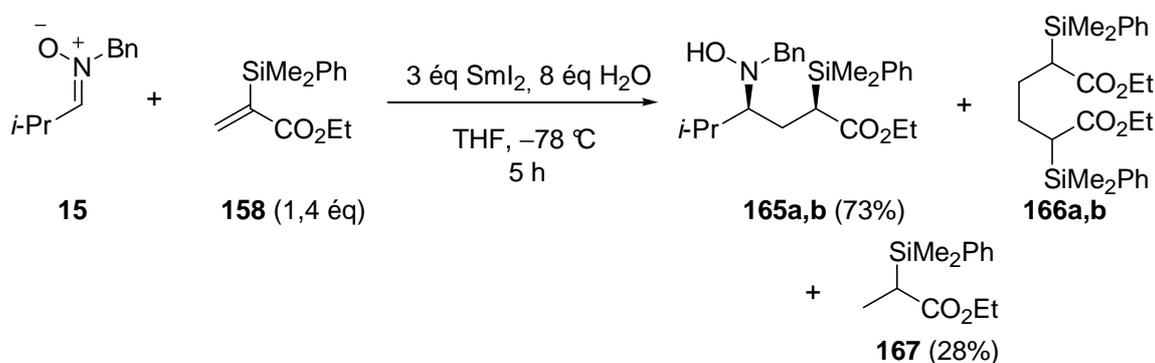


Schéma 96

La réduction de l'acrylate α -silylé **158** par SmI_2 semble être en compétition avec la réduction de la nitronne **15**. Elle conduit aux produits d'hydrodimérisation **166a,b** et de réduction **167** (voirs chapitre 2).

Afin d'éviter ces réactions parasites, le couplage réducteur a été étudié en conditions de Grignard, dans le but de favoriser la réaction de SmI_2 avec la nitronne. L'acrylate a été ajouté en solution (avec l'eau) dans le THF en trente minutes (à l'aide d'un pousse-seringue) à une solution de nitronne dans le THF préalablement traitée par 2,2 équivalents de SmI_2 à -78°C . Ces conditions ont conduit aux produits de couplages **165a,b** (rd = 8/2) avec un rendement plus faible de 65%, le propanoate **167** n'a pas été détecté. Cependant, le diastéréoisomère majoritaire **165a** a été obtenu, comme précédemment, en mélange avec les dimères **166a,b** (Schéma 97).

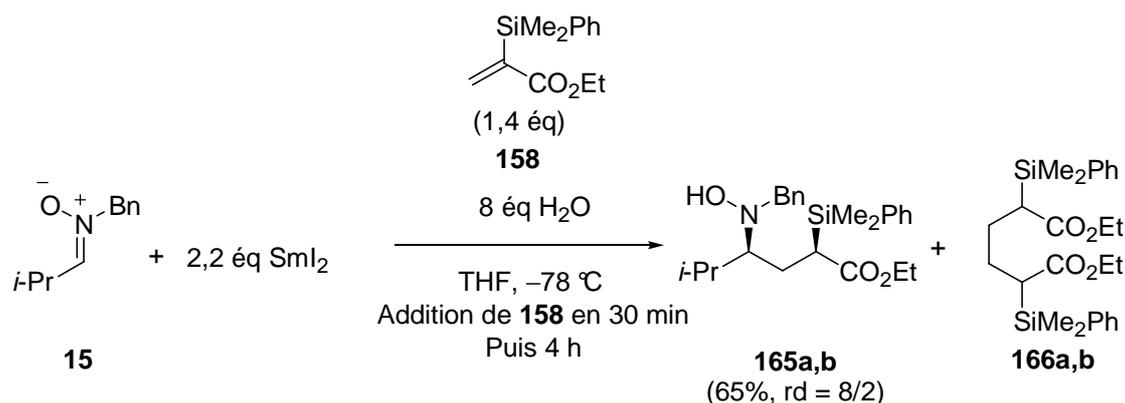


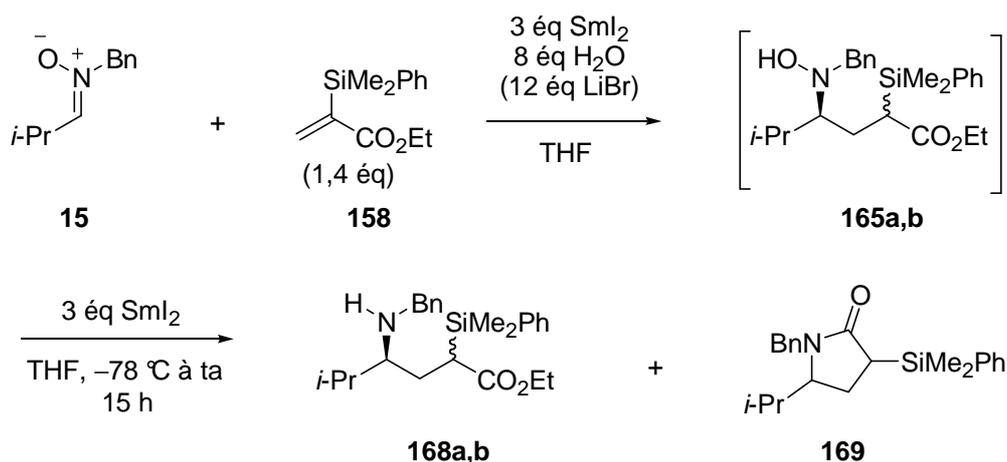
Schéma 97

Les conditions de Grignard n'ont donc pas permis une amélioration du procédé, la formation des dimères **166a,b** n'ayant pu être évitée. Afin de s'affranchir de la difficulté de séparation de la *N*-hydroxylamine **165a** des dimères **166a,b**, et donc de quantifier correctement la formation des produits de couplage, les mélanges réactionnels ont été, par la suite, traités par une quantité supplémentaire de SmI_2 , permettant de réduire *in situ* les *N*-hydroxylamines **165a,b** en amines **168a,b** (Schéma 98).

Après couplage à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en présence de SmI_2 et d'eau, puis réduction, l'amine **168a** a été obtenue sous la forme d'un seul diastéréoisomère en mélange avec le lactame **169**, dont la configuration n'a pas été déterminée. Le diastéréoisomère **168b** n'a pas été décelé, et le rendement global en amine **168a** et lactame **169** de 86% a été déterminé par analyse RMN ^1H du mélange **168a/169** isolé après chromatographie sur gel de silice (Entrée 1, Tableau 16).

L'effet de la température sur la réaction a été étudié : une fois les réactifs introduits à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, le mélange réactionnel a été sorti du bain froid. La réaction était terminée à $-30\text{ }^\circ\text{C}$ (en cinq minutes) et a conduit après réduction de la fonction *N*-hydroxylamine, à un mélange **168a/169** dans un rapport 90/10 déterminé par analyse RMN ^1H du mélange brut réactionnel. Après purification par chromatographie sur gel de silice, un mélange inséparable **168a/168b/169** (75/15/10) a été obtenu avec un rendement global déterminé par analyse RMN ^1H de 95% (Entrée 2, Tableau 16). L'amine majoritaire **168a** semble donc s'épimériser partiellement sur silice. Lorsque la même réaction a été effectuée à $-30\text{ }^\circ\text{C}$, le mélange **168a/168b/169** a été obtenu avec un rendement global plus faible de 61% dans un rapport 80/10/10 (Entrée 3, Tableau 16).

L'utilisation de LiBr , en combinaison avec l'eau comme décrit par Ellman,¹⁴¹ n'a pas permis une amélioration de ces résultats. De plus, dans ces conditions, l'amine minoritaire **168b** a été décelée (15%) par analyse RMN ^1H du mélange brut réactionnel (Entrée 4, Tableau 16).



Entrée	Add	Temp	Durée	Rdt ^a	168a/168b/169^b
1	-	-78 °C	5 h	86	90/0/10
2	-	-78 °C à -30 °C	5 min	95	75/15/10
3	-	-30 °C	2 min	61	80/10/10
4	LiBr	-78 °C à -30 °C	5 min	86	70/15/15

^a Rendement déterminé par intégration des signaux RMN ¹H de la fraction de chromatographie sur gel de silice contenant le mélange **168a/168b/169**.

^b Proportions déterminées par analyse RMN ¹H du mélange brut réactionnel, Valeurs données avec une incertitude de 5%.

Tableau 16 – Couplage réducteur entre la nitronoyle 15 et l'acrylate 158.

Les meilleures conditions obtenues au cours de cette optimisation consistent donc à utiliser SmI₂ en présence d'eau, en introduisant les réactifs à -78 °C puis en retirant le bain réfrigérant, ce qui amène le milieu réactionnel à -30 °C en cinq minutes. Dans ces conditions, les produits de couplage ont été obtenus (en mélange) avec un rendement global déterminé par RMN de 95% (Entrée 2, Tableau 16).

2.3. Tentatives de cyclisation en lactame

La cyclisation de l'amine **168a** en lactame **169** a été tout d'abord envisagée en milieu basique. Le mélange réactionnel issu du couplage suivi de la réduction a été traité par K₂CO₃.²⁵ Dans ces conditions, seul le lactame **170** a été isolé. Il provient de la désilylation des produits de couplage (Schéma 99).

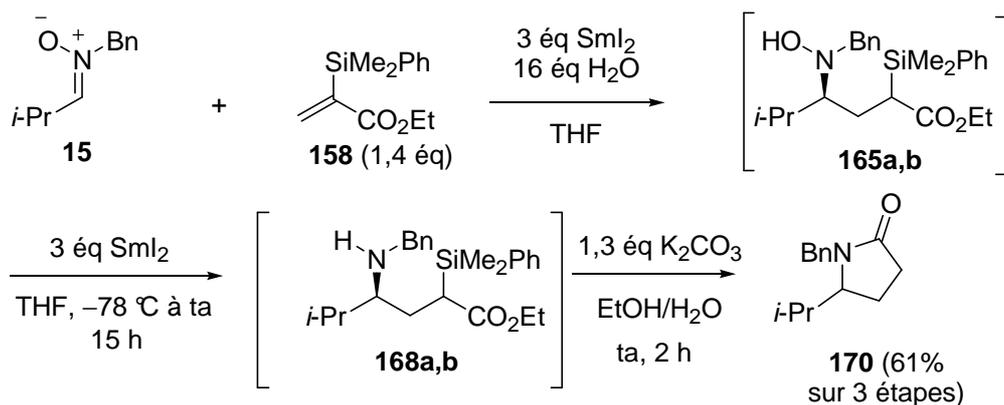


Schéma 99

La désilylation d'un groupement silylé en α d'un carbonyle est une transformation connue, observée dans diverses conditions : en milieu basique,¹⁴⁵ acide,¹⁴⁶ ou en présence d'ions fluorures.^{147,148}

De nouvelles conditions de cyclisation devaient donc être employées pour éviter la perte du groupe silylé des amines **168a,b** (Schéma 101). L'équipe de Vaidyanathan a rapporté l'amidation de cyanoacétates d'alkyle et d'amines secondaires en présence d'une quantité catalytique de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) (Schéma 100).¹⁴⁹

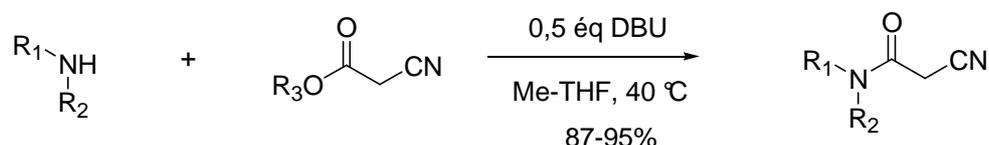


Schéma 100

DBU étant considéré comme une base forte peu nucléophile, son utilisation pour induire la lactamisation de **168a** devait permettre d'éviter sa désilylation.

L'amine **168a** a été traitée par DBU, en solution diluée dans le THF. Cependant, le lactame désilylé **170** a été formé quantitativement (Entrée 1, Tableau 17).

La cyclisation a été également tentée sur le mélange d'amines **168a,b** et lactame **169** en présence d'un équivalent de triméthylaluminium. Après quinze heures de réaction, l'analyse

145. Shen, R.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1057-1059.

146. de Meijere, A.; Becker, H.; Stolle, A.; Kozhushkov, S. I.; Bes, M. T.; Salauen, J.; Noltemeyer, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2471-2482.

147. Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4639-4640.

148. Vazquez-Romero, A.; Rodriguez, J.; Lledo, A.; Verdaguer, X.; Riera, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4509-4512.

149. Price, K. E.; Larrivee-Aboussafy, C.; Lillie, B. M.; McLaughlin, R. W.; Mustakis, J.; Hettenbach, K. W.; Hawkins, J. M.; Vaidyanathan, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2003-2006.

par RMN ^1H du mélange brut réactionnel a montré un mélange d'amines **168a,b**, de lactame **169** et de lactame désilylé **170** dans une proportion 55/28/17 (Entrée 2, Tableau 17).

La tentative de cyclisation au reflux du toluène du mélange amines **168a,b**, lactame **169** a conduit, après huit heures de réaction, à un mélange d'amines **168a,b**, de lactame **169** et de lactame désilylé **170** dans une proportion 50/17/33, déterminée par analyse RMN ^1H du mélange brut réactionnel (Entrée 3, Tableau 17).

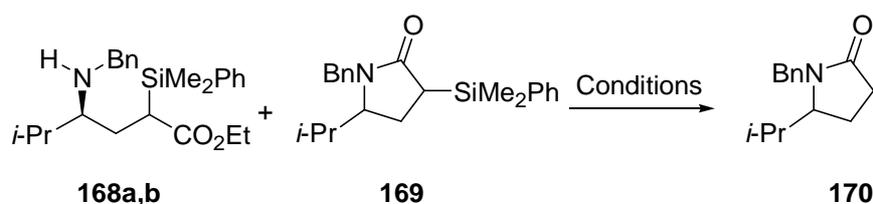


Schéma 101

Entrée	Réactif (ég)	Solvant	Temp	Durée (h)	168a,b	169	170
1	DBU (0,5)	THF	40 °C	48	-	-	100 ^a
2 ^b	AlMe ₃ (1)	DCM	0 °C à ta	15	55 ^c	28 ^c	17 ^c
3 ^b	-	Toluène	110 °C	8	50 ^c	17 ^c	33 ^c

^a Rendement isolé.

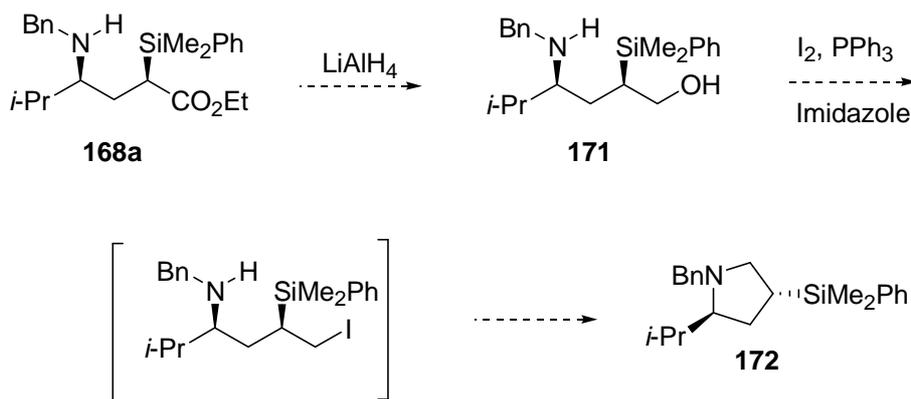
^b Mélange amines **168a,b**, lactame **169**.

^c Proportions déterminées par analyse RMN du mélange brut réactionnel.

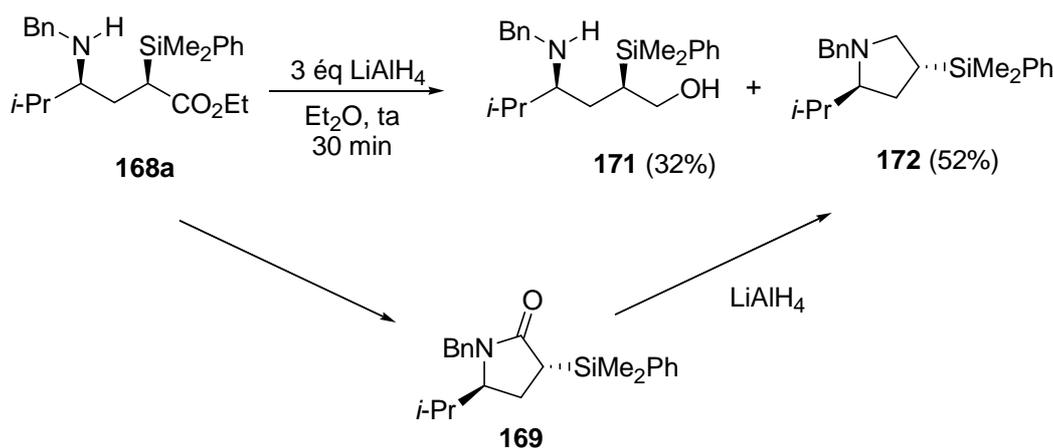
Tableau 17 – Tentatives de cyclisation des amines **168a,b**.

2.4. Synthèse d'une 5-alkyl-3-silylpyrrolidine

L'amine **168a** n'a pas pu être cyclisée efficacement en lactame **169** du fait de l'instabilité du motif silylé en α de l'ester. Une alternative basée sur la réduction de la fonction ester en alcool **171** a alors été envisagée ; la cyclisation subséquente de cet alcool devait permettre la préparation de la pyrrolidine **172** (Schéma 102).



Lorsque l'amine **168a** a été traitée par LiAlH_4 dans l'éther, l'aminoalcool désiré **171** ainsi que la pyrrolidine **172** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 32% et 52% (Schéma 103, Entrée 1, Tableau 18). L'obtention de la pyrrolidine peut être expliquée par une cyclisation préalable de l'amine **168a** en lactame **169** suivie de sa réduction en pyrrolidine **172**.



La pyrrolidine **172** pouvant être obtenue en une étape à partir de l'amine **168**, différentes conditions ont été testées afin de favoriser la cyclisation réductrice par rapport à la réduction en aminoalcool **171** (Schéma 104).

Lorsque la réaction a été effectuée à $0\text{ }^\circ\text{C}$, l'aminoalcool **171** et la pyrrolidine **172** ont été obtenus avec des rendements de 14% et 43% respectivement (Entrée 2, Tableau 18). La réaction a également conduit au lactame **169** avec un rendement de 10%, pouvant confirmer la formation de la pyrrolidine **172** par réduction du lactame **169**.

Après deux heures à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ dans l'éther, aucune réaction n'a été observée, la température a alors été ramenée à l'ambiante et deux équivalents supplémentaires de LiAlH_4 ont été ajoutés.

La pyrrolidine **172** a été obtenue avec un rendement non amélioré de 43% (Entrée 3, Tableau 18).

Au reflux du THF, la réduction par trois équivalents de LiAlH_4 a conduit à la pyrrolidine **172** et à l'aminoalcool **171** avec des rendements respectifs de 10% et 55% (Entrée 4, Tableau 18).

Les variations de température n'ont pas permis l'amélioration du premier résultat obtenu avec LiAlH_4 à température ambiante, l'effet de la nature du réducteur a alors été étudié. Le traitement du mélange amines **168a,b**, lactame **169** par cinq équivalents de DIBAL à -78°C suivi d'un retour à température ambiante, a conduit au lactame **169** et à la pyrrolidine **172** dans un rapport 70/30, déterminé par analyse RMN ^1H du mélange brut réactionnel (Entrée 5, Tableau 18). Toutes tentatives de réduction de ce mélange lactame **169**, pyrrolidine **172** par du DIBAL ou du LiAlH_4 ont conduit à la désilylation du lactame **169** et/ou à un mélange complexe de produits non caractérisés.

La réduction du mélange amines **168a,b**, lactame **169** par le complexe $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ à température ambiante dans le THF a conduit au lactame **169** et au lactame désilylé **170** avec des rendements respectifs de 8% et 26% ; 48% d'amine **168a** de départ ont également été récupérés (Entrée 6, Tableau 18).

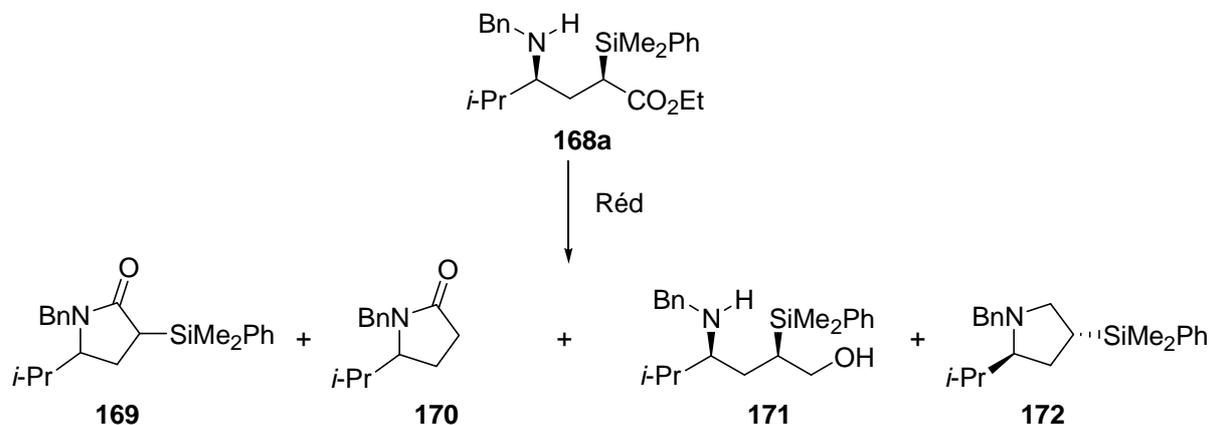


Schéma 104

Entrée	Réd (éq)	Solvant	Durée (h)	Temp	169 (%)	170 (%)	171 (%)	172 (%)
1	LiAlH ₄ (3)	Et ₂ O	0,5	ta	-	-	52	32
2	LiAlH ₄ (3)	Et ₂ O	1	0 °C	10	-	14	43
3	LiAlH ₄ (3+2)	Et ₂ O	2 6	-78 °C à ta	13	-	14	43
4 ^a	LiAlH ₄ (3)	THF	1	reflux	-	-	55	10
5 ^a	DIBAL (5)	Toluène	22	-78 °C à ta	70 ^b	-	-	30 ^b
6 ^a	BH ₃ .THF (5)	THF	27	ta	8	26	-	-

^a Réaction effectuée sur un mélange amines **168a,b** et lactame **169** dans une proportion (74/13/13).

^b Proportion déterminée par RMN ¹H du mélange brut réactionnel.

Tableau 18 – Tentatives d’optimisation de la formation de la pyrrolidine 172.

Malgré les tentatives d’optimisation effectuées, les résultats prometteurs obtenus lors de la réduction à température ambiante par LiAlH₄ n’ont pas pu être améliorés. Ces substrats étant simplement des modèles pour le développement de la synthèse de pyrrolizidines, la cyclisation de l’aminoalcool **171** en pyrrolidine **172** n’a pas été développée.

2.5. Détermination de la configuration relative des deux centres asymétriques créés

Au cours du couplage réducteur entre la nitronne **15** et l’acrylate **158**, deux centres asymétriques sont créés. La configuration relative des groupes *isopropyle* et *diméthylphénylsilyle* de la pyrrolidine **172** a été déterminée comme *trans* par analyse RMN de type NOESY montrant des corrélations entre les protons H₇ et H₄ et le proton H₄’ et les protons des groupes méthyle portés par le silicium (Schéma 105). Le produit **168a** est donc de configuration relative 2*S**4*R**.

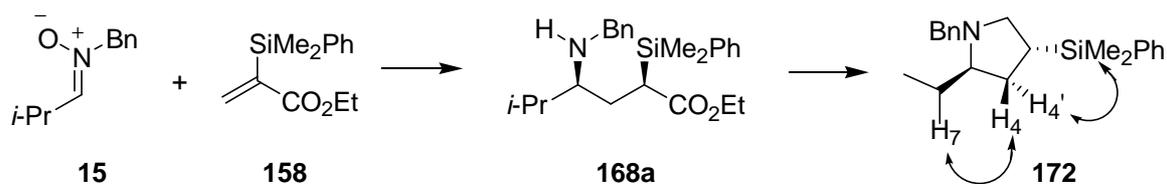


Schéma 105

2.6. Oxydation de la *N*-benzyl-5-isopropyl-3-diméthylphénylsilylpyrrolidine par la méthode de Tamao-Fleming

La formation de la pyrrolidine **172** n'a pas été optimisée, mais son oxydation de Tamao-Fleming a tout de même été étudiée.

La pyrrolidine **172** a dans un premier temps été soumise aux conditions d'oxydation rapportées par Delair, permettant l'oxydation sélective d'un groupement silylé en présence d'une amine tertiaire.⁷⁸ Elle a d'abord été traitée par HBF₄, puis après évaporation du milieu réactionnel, le fluorure a été oxydé par H₂O₂ en présence de KF. Cependant, seul l'éther silylé **173** a été obtenu (Schéma 106).

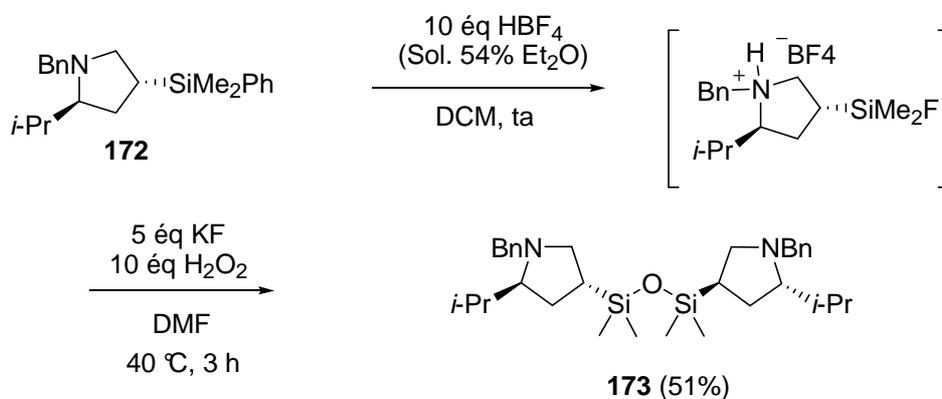


Schéma 106

La pyrrolidine **172** a pu être oxydée en pyrrolidine hydroxylée **175** selon les conditions de Polniaszek.¹⁵⁰ A la différence de la méthode de Delair, l'étape de protodésilylation est suivie d'un lavage basique. La réaction conduit tout d'abord au composé **174** dont l'analyse par spectrométrie de masse a mis en évidence l'hydrolyse de la liaison silicium-fluor. Son oxydation a conduit uniquement à l'hydroxypyrrrolidine **175** avec un rendement de 82%, aucune trace d'oxydation de l'amine n'a été observée (Schéma 107).

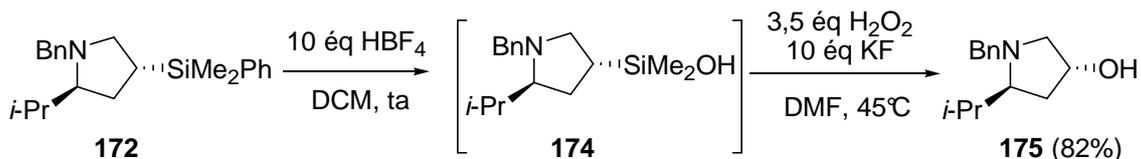


Schéma 107

150. Polniaszek, R. P.; Dillard, L. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4103-4110.

Malgré la sensibilité du motif silylé en α d'un carbonyle, différentes conditions d'oxydation de Tamao-Fleming ont également été testées sur le mélange d'amines **168a,b**, lactame **169** dans le but d'obtenir en une étape l'hydroxylactame **176** (Schéma 108).

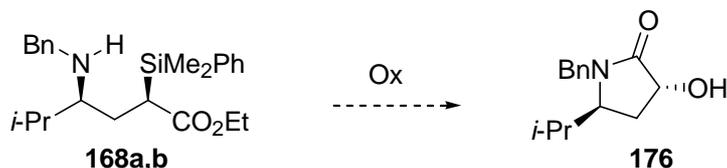


Schéma 108

L'équipe de Mader a rapporté l'oxydation du silyléster **177**, substrat similaire à l'amine **168a,b**, par l'acide *peracétique* en présence de dibrome, conduisant à l'hydroxyester **178** avec un rendement de 72% (Schéma 109).¹⁵¹

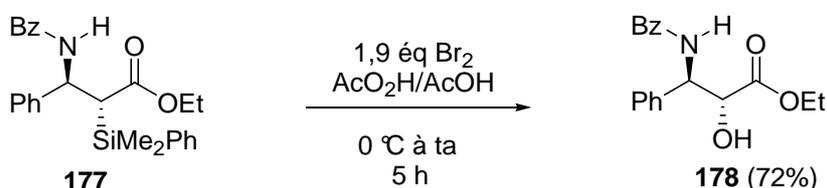


Schéma 109

Le mélange d'amines **168a,b**, lactame **169** en solution dans de l'acide acétique a été traité selon les conditions de Mader en présence d'acide *peracétique* et de Br_2 à 0 °C (Schéma 110).⁷⁴ L'analyse RMN ^1H du mélange brut réactionnel a montré un mélange complexe de produits dont seul le lactame désilylé **170** a pu être isolé avec un rendement de 29% (Entrée 1, Tableau 19). Les conditions tamponnées de Fleming, utilisées pour les substrats acidodélicats, ont également été testées.⁷⁷ En présence d'acétate de sodium, d'acide *peracétique* et de bromure de potassium dans l'acide acétique, la réaction a conduit au lactame désilylé **170** avec un rendement de 53%. Ces conditions semblent plus douces mais des signes de dégradation ont tout de même été observés (Entrée 2, Tableau 19). Lorsque le mélange d'amines **168a,b** et lactame **169** a été traité par *t*-BuOOH, KH et TBAF dans le DMF,⁸³ la réaction a conduit au lactame désilylé **170** avec un rendement de 51% (Entrée 3, Tableau 19).

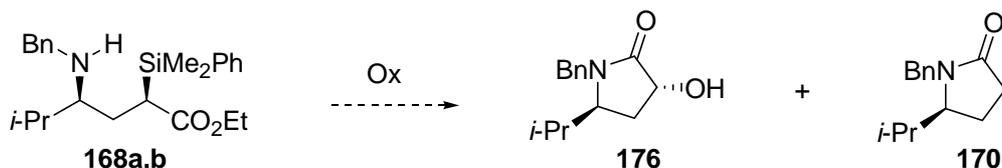


Schéma 110

151. Mader, M. M.; Edel, J. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2761-2764.

Entrée	Réactifs (éq)	Solvant	Temp (°C)	Durée (h)	176 (%)	170 (%)
1	Br ₂ (1,9), AcO ₂ H (20)	AcOH	ta	3	-	29
2	KBr (1,8), AcONa (13), AcO ₂ H (23)	AcOH	ta	5	-	53
3	<i>t</i> -BuOOH (6), KH (6), TBAF (2)	DMF	ta	15	-	51

Tableau 19 – Tentatives d'oxydation des amines 168a,b.

Ainsi, les produits de couplage silylés en α de l'ester n'ont pas pu être oxydés en leurs produits hydroxylés correspondants et la hydroxypyrrolidinone **176** n'a pas pu être préparée dans ce travail.

2.7. Conclusion

Le couplage entre la nitronne modèle **15** et l'acrylate α -silylé **158** permet d'obtenir les dérivés de γ -aminoacides correspondants avec des rendements encourageants pour le couplage de la nitronne cyclique **1** et son application à la synthèse de pyrrolizidines. En revanche, le motif silylé en α de l'ester s'est révélé particulièrement instable, rendant la transformation de ces produits délicate.

L'amine **168a**, diastéréoisomère majoritaire issu du couplage, possède une configuration relative *syn* à l'instar de l'hydroxylamine **22** provenant de la réaction entre la nitronne **15** et le méthacrylate de méthyle (Schéma 111).³⁹

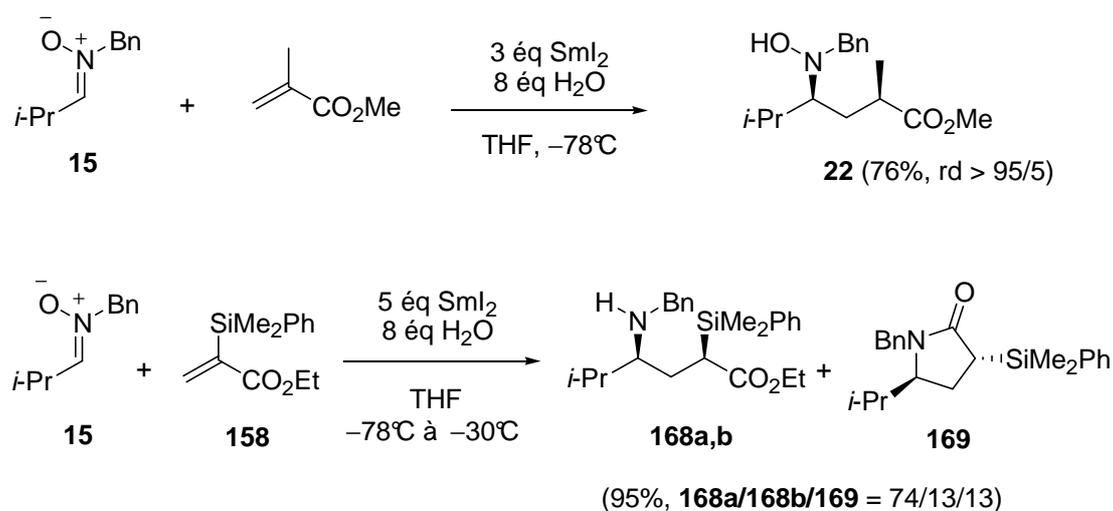


Schéma 111

Le rendement en produit de couplage est plus élevé pour le couplage avec l'acrylate silylé **158**, ce qui renforce l'hypothèse formulée au début de ce travail sur la stabilisation de la

charge négative de l'énolate en α du silicium entraînant une réactivité accrue de l'acrylate α -silylé. En revanche, la diastéréosélectivité (*syn/anti* = 90/10) observée lors du couplage avec l'acrylate α -silylé **158** est moins bonne qu'avec le méthacrylate de méthyle (*syn/anti* > 95/5). Des résultats obtenus dans notre laboratoire ont montré que la diastéréosélectivité de protonation des énolates issus de l'addition de nitrones sur des acrylates α -substitués semblait être substrat-dépendante (voir chapitre 1, paragraphe 3.1.1).⁴⁶

3. Nitrone issue du L-xylose

3.1. Synthèse de la nitrone à partir du L-xylose

La nitrone **1** a été préparée en sept étapes à partir du L-xylose.²⁵ La position anomère du L-xylose a été protégée en formant le méthyl D-xylofuranoside en présence de HCl dans le méthanol. Les hydroxyles libres ont été protégés sous forme d'éthers benzyliques par substitution nucléophile du bromure de benzyle en présence de NaH et *n*-Bu₄NI; la réaction a conduit au tri-*O*-benzyl-L-xylofuranose **179** avec un rendement de 74% sur les deux étapes. La position anomère a été déprotégée en milieu acide puis l'hémiacétal a été condensé avec la *O*-*tert*-butyldiphenylsilylhydroxylamine en présence de *p*-toluenesulfonate de pyridinium en quantité catalytique. L'oxime **180** a été obtenue avec un rendement de 75%. Elle a ensuite été convertie de façon quantitative en mésylate **181**. La fonction *tert*butyldiphenylsilyloxime du mésylate **181** a été déprotégée par action de TBAF adsorbé sur de la silice pour conduire à l'oxime libre **182** avec un rendement de 97%. Pour finir, la nitrone **1** a été obtenue avec un rendement de 95% par cyclisation de l'oxime **182** en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine et de NaHCO₃ (Schéma 112).

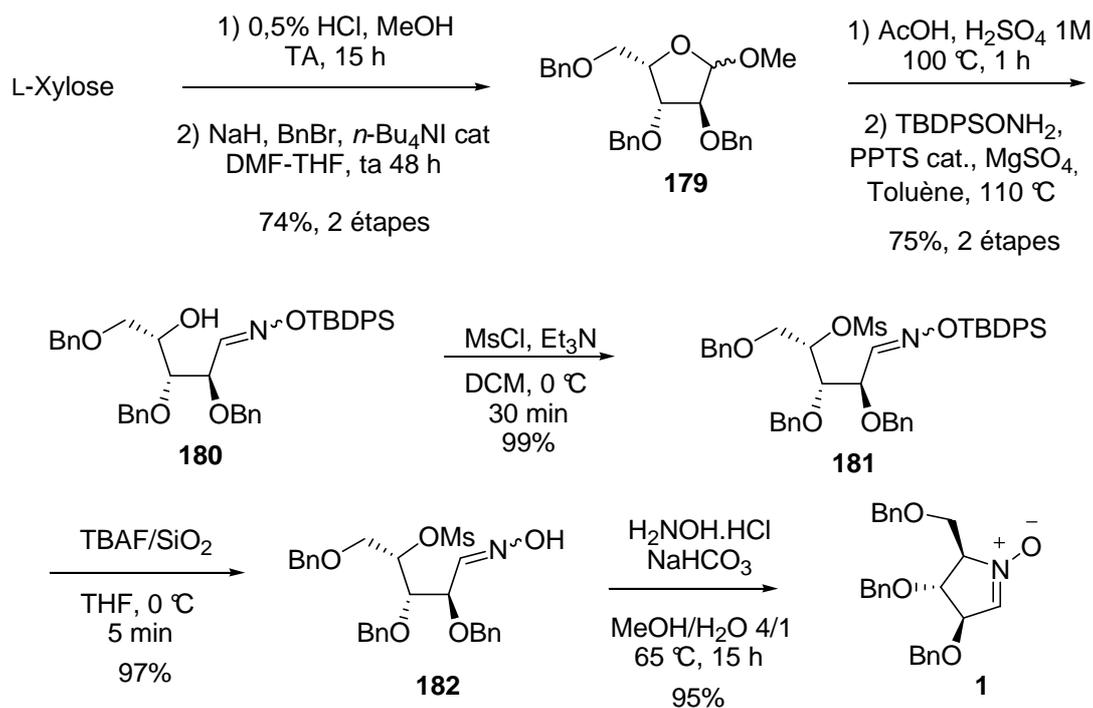


Schéma 112

3.2. Étude du couplage réducteur

Le couplage réducteur de la nitrone **1** avec l'acrylate α -silylé **158** a tout d'abord été étudié selon les conditions utilisées pour la synthèse de la (+)-hyacinthacine A₂.²⁵ La nitrone **1** a été traitée par SmI₂ en présence d'eau et d'acrylate **158** à -78 °C (Schéma 113). Après quatre heures de réaction, le produit de couplage a été obtenu avec un rendement de 52% sous la forme de deux diastéréoisomères **183a,b**, séparables par chromatographie sur gel de silice, dans un rapport 70/30 ; 17% de nitrone de départ ont également été récupérés. La *N*-hydroxylamine **36** issue de la réduction de la nitrone et le propanoate α -silylé **167** ont été isolés avec des rendements respectifs de 16% et 34% (Entrée 1, Tableau 20). Dans ces conditions, l'acrylate a été totalement consommé alors que la nitrone non, ce qui confirme l'importante réactivité de cet acrylate vis-à-vis de SmI₂ (paragraphe 2.2). Un autre essai a été effectué avec une quantité plus importante (2 équivalents) d'acrylate **158**. Le rendement en produits **183a,b** et la diastéréosélectivité sont similaires (Entrée 2, Tableau 20).

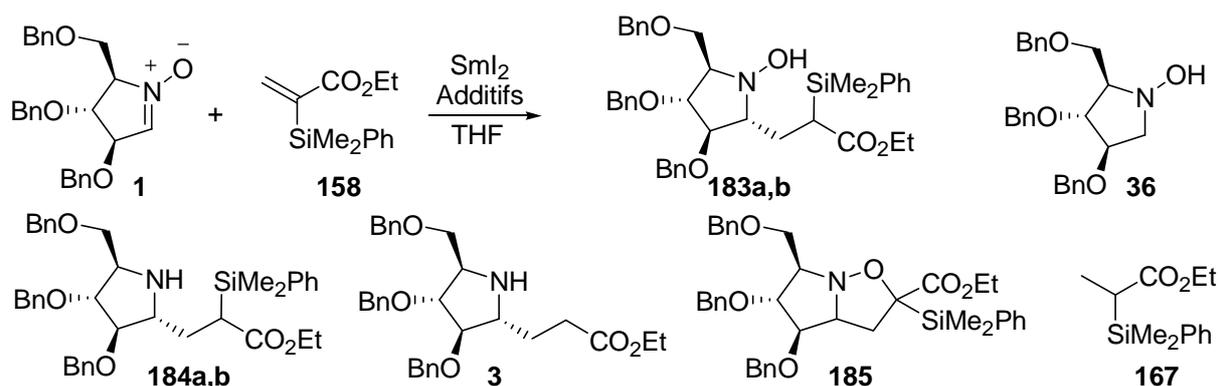


Schéma 113

Entrée	158 (éq)	SmI_2 (éq)	Additifs (éq)	Temp	Durée	Produits (Rdt %)	Sous-prod (Rdt %)	rd ^a
1	1,4	3	H_2O (8)	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	4 h	183a,b (52)	36 (16)	70/30 ^b
2	2	3	H_2O (8)	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	5 h	183a,b (52)	-	75/25 ^b
3	1,4	3	$\text{H}_2\text{O}/\text{LiBr}$ (8/12)	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	45 min	183a,b (58)	-	70/30 ^b
4	1,4	3+2	H_2O (8)	$-78\text{ à }-30\text{ }^\circ\text{C}$	35 min	184a,b (68)	3 (15)	60/40 ^c
5	1,4	3	H_2O (8)	$-30\text{ }^\circ\text{C}$	2 min	183a (10) ^d	185a,b (35) ^d	75/25 ^b (176a,b)
6	1,4	3+2	$\text{H}_2\text{O}/\text{LiBr}$ (8/12)	$-78\text{ à }-30\text{ }^\circ\text{C}$	35 min	184a,b (66)	-	60/40 ^c
7	1,4	3	<i>t</i> -BuOH/LiBr (8/12)	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	2 h	183a,b (65)	-	60/40 ^b
8	1,4	3+2	<i>t</i> -BuOH/LiBr (8/12)	$-78\text{ à }-30\text{ }^\circ\text{C}$	35 min	184a,b (77)	-	40/60 ^c
9	2	4	<i>t</i> -BuOH/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4/1)	$-40\text{ }^\circ\text{C}$	30 min	183a,b (50)	-	60/40
10	2	4	<i>t</i> -BuOH/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4/1)	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	5,5 h	-	185a,b (86%)	70/30
11	1,4	3+2	HFIP/LiBr (8/12)	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	1,5 h	184a,b (67)	3 (12)	70/30 ^c
12	1,4	3+2	HFIP/LiBr (8/12)	$-78\text{ à }-30\text{ }^\circ\text{C}$	35 min	184a,b (81)	3 (11)	50/50 ^c
13	1,4	3+2	PhOH/LiBr (8/12)	$-78\text{ à }-30\text{ }^\circ\text{C}$	35 min	184a,b (61)	3 (15)	40/60 ^c

^a Diastéréosélectivité donnée avec une incertitude de 5%, rapport valable pour le centre asymétrique portant le groupe silylé.

^b Rapport déterminé par analyse RMN ^1H du mélange brut réactionnel

^c Rapport déterminé par analyse RMN ^{13}C dept q du mélange brut réactionnel

^d Rendements déterminés par analyse RMN ^1H de fractions de chromatographie.

Tableau 20 – Couplage réducteur entre la nitronne 1 dérivée du L-xylose et l'acrylate 158.

3.2.1. Impacts de la température et de LiBr

L'équipe de Flowers a montré que l'utilisation de LiBr permettait une accélération de certaines réactions de réduction induites par SmI₂.¹²³ Cet additif a également été utilisé par le groupe d'Ellman pour la création de liaisons carbone-carbone¹⁴¹ en combinaison avec l'eau (voir chapitre 2).

Ce système eau-LiBr a été employé pour le couplage de la nitrone **1** avec l'acrylate **158**. A -78 °C, ces conditions ont permis une diminution du temps de réaction et l'obtention des *N*-hydroxylamines **183a,b** avec un rendement légèrement supérieur de 58% dans un rapport inchangé de 70/30 (Entrée 5, Tableau 20).

L'effet de la température sur le couplage a également été étudié. Lorsque tous les réactifs ont été mis à réagir à -78 °C et que le milieu réactionnel a été sorti du bain réfrigérant, la réaction était terminée à -30 °C en cinq minutes (Entrée 3, Tableau 20). Avec trois équivalents de SmI₂, la réaction a conduit à un mélange de *N*-hydroxylamines **183a,b** et d'amines **184a,b**, deux équivalents supplémentaires de SmI₂ ont alors été ajoutés pour convertir les *N*-hydroxylamines **183a,b** en d'amines **184a,b** en trente minutes. Le rendement en **184a,b** a été amélioré à 68% au détriment de la diastéréosélectivité, celle-ci chutant à un rapport 60/40 ; les amines diastéréoisomères **184a,b** sont séparables par chromatographie sur gel de silice (Entrée 3, Tableau 20). L'amine désilylée **3** a également été isolée (15%). Ce jeu de température a permis une consommation complète de la nitrone et une amélioration du rendement.

Ensuite, la réaction a été effectuée à -30 °C, température à laquelle la réaction était terminée dans l'essai précédent (Entrée 4, Tableau 20). La *N*-hydroxylamine **183a** a été isolée en mélange inséparable avec le cycloadduit **185b** minoritaire avec des rendements déterminés par RMN ¹H respectifs de 10% et 8%. En revanche, aucune trace de la *N*-hydroxylamine **183b** n'a été décelée. Le cycloadduit majoritaire **185a** a également été isolé (environ 27%, incomplètement purifié). Les cycloadduits **185a,b** ont été obtenus dans un rapport 75/25, les configuration de leurs centres asymétriques créés n'ont pas été déterminées.

En laissant évoluer la température après mélange des réactifs de -78 °C à -30 °C, la combinaison eau-LiBr n'a pas permis d'amélioration du rendement. Les amines **184a,b** ont été obtenues avec un rendement de 66% dans un rapport 60/40 (Entrée 6, Tableau 20), valeurs similaires à celles obtenues sans LiBr (Entrée 4, Tableau 20).

3.2.2. Impact de la nature de la source de protons

L'impact de la nature de la source de protons sur l'efficacité du couplage réducteur de la nitrone **1** avec l'acrylate **158**.

3.2.2.1. Impact du *t*-Butanol

Le *t*-BuOH est une source de protons couramment employée dans la chimie du SmI₂. L'équipe de Fukuzama l'a notamment utilisé pour la synthèse de γ -lactones¹²⁸ et le groupe de Skrydstrup pour leur couplage de nitrones avec des accepteurs de Michael.^{39b}

Lorsque l'eau (pKa = 15,7) a été remplacée par *t*-BuOH (pKa = 17,0), le couplage à -78 °C en présence de LiBr a conduit aux *N*-hydroxylamines **183a,b** avec un rendement de 65% mais avec une diastéréosélectivité plus faible de 60/40 (Entrée 7, Tableau 20). A température croissante, dans les mêmes conditions, les amines **184a,b** ont été obtenues avec un rendement amélioré de 77% mais avec un rapport diastéréoisomérique inversé de 40/60 (Entrée 8, Tableau 20).

Les conditions de couplage développées par le groupe de Huang employant *t*-BuOH pour le couplage de *N*-acyl iminiums avec des esters α,β -insaturés, ont été adaptées au couplage de la nitrone **1** et à l'acrylate **158**.¹⁴² A -40 °C, en présence de *t*-BuOH et de BF₃.OEt₂, la réaction a conduit aux *N*-hydroxylamines **183a,b** avec un rendement de 50% sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 60/40 (Entrée 9, Tableau 20). En revanche, lorsque la réaction a été effectuée à -78 °C, les cycloadduits **185a,b** ont été obtenus avec un rendement de 86% sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 70/30 (Entrée 10, Tableau 20). La formation de ces cycloadduits (Entrées 5 et 10, Tableau 20) peut être expliquée par un couplage réducteur inefficace, dans lequel la nitrone **1** ne serait pas totalement consommée, et réagirait avec l'acrylate **158** par cycloaddition lors de la remontée en température (pendant le traitement de la réaction par exemple).

3.2.2.2. Impact de l'hexafluoroisopropanol

Au cours d'une synthèse de la Platensimycine, l'équipe de Nicolaou a développé la cyclisation du composé spiro **186** en le tricycle **187a,b** par addition conjuguée d'un radical

anion cétyle sur une cétone α,β -insaturée (Schéma 114).¹⁵² Dans cette réaction, l'acidité de la source de protons semble avoir un impact sur le rendement et sur la diastéréosélectivité de la réaction. Les meilleurs résultats en termes de rendement et de diastéréosélectivité sont obtenus en combinant HMPA et une source de protons (Entrée 4, **Tableau 21**). En l'absence de l'un ou l'autre de ces additifs, la réaction conduit à un mélange complexe dont aucun produit n'a pu être identifié (Entrées 2 et 3, **Tableau 21**). L'emploi d'hexafluoroisopropanol ($pK_a = 9,3$) a conduit aux meilleurs résultats (Entrée 5, **Tableau 21**).

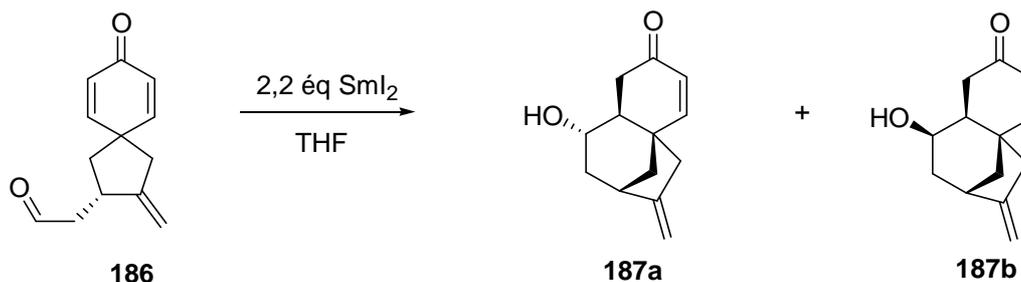


Schéma 114

Entrée	Add (éq)	Source de protons (éq)	Temp (°C)	Durée (min)	187a,b (%)	rd
1	-	-	0	15	0	-
2	HMPA (10)	-	0	15	0	-
3	-	MeOH (1,5)	0	15	0	-
4	HMPA (10)	MeOH (1,5)	-78	0,5	30	66/34
5	HMPA (10)	HFIP (1,5)	-78	0,5	51	69/31

Tableau 21 – Effet d'additifs sur la cyclisation de l'aldéhyde 186.

L'utilisation de HFIP comme source de protons dans le couplage réducteur de la nitronne **1** à -78 °C a permis d'obtenir, après réduction des *N*-hydroxylamines intermédiaires, les amines **184a,b** avec un rendement de 67% avec une diastéréosélectivité de 70/30, similaire à celle obtenue en présence d'eau (Entrée 11, **Tableau 20**). Ces conditions entraînent cependant une désilylation partielle des produits de couplage, l'amine **3** étant isolée (12%). Lorsque ce couplage en présence de HFIP a été effectué de -78 °C à -30 °C, le rendement en amines **184a,b** a été amélioré à 81%, mais aucune diastéréosélectivité n'a été observée (Entrée 12, **Tableau 20**). Au cours de cet essai, l'amine **3** issue de la désilylation des produits de couplage a aussi été isolée (11%). Sa formation avait déjà été observée en présence d'eau dans les mêmes conditions de température (Entrée 4, **Tableau 20**). L'adduit silylé en position α de l'ester semble donc particulièrement sensible.

152. Nicolaou, K. C.; Li, A.; Edmonds, D. J.; Tria, G. S.; Ellery, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16905-16918.

3.2.2.3. Impact du phénol

Le phénol ($pK_a = 9,9$) a été utilisé par l'équipe de Reissig pour le couplage intramoléculaire de l'indole **188** (Schéma 115).¹⁵³ Les produits de cyclisation **189a,b** ont été obtenus avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité.

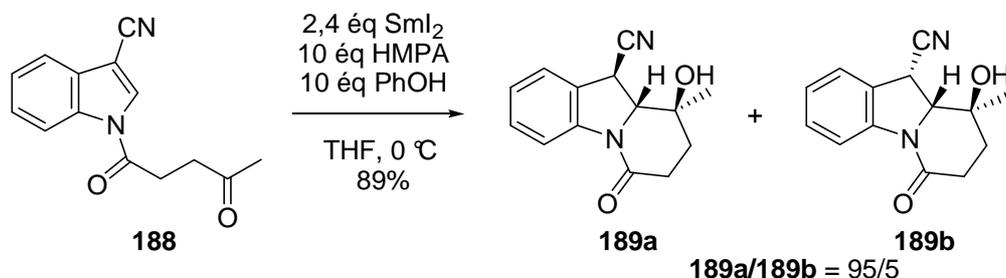


Schéma 115

Etant donné les bons rendements obtenus avec une source de protons acide telle que HFIP, nous avons voulu évaluer l'impact de PhOH sur le couplage réducteur de la nitrone **1** et de l'acrylate **158**. De $-78\text{ }^\circ C$ à $-30\text{ }^\circ C$, la réaction a conduit à un rendement en amines **184a,b** de 61% avec un rapport diastéréoisomérique inversé de 40/60, semblable à celui obtenu en présence de *t*-BuOH (Entrée 13, Tableau 20). Une fois de plus, l'amine désilylée **3** a été isolée (15%).

L'optimisation des conditions du couplage réducteur entre la nitrone **1** et l'acrylate α -silylé **158** a montré que la nature de la source de protons utilisée avait un effet important sur le couplage croisé tant du point de vue de son efficacité (rendement) que de sa diastéréosélectivité.

Les propriétés électroniques et l'encombrement stérique des sources de protons employées sont des paramètres importants. D'après le travail de Flowers¹⁰⁹ et d'Hoz,¹¹⁰ à la différence des autres sources de protons utilisées dans ce travail, l'eau est capable de se complexer au SmI_2 , conduisant à une augmentation du pouvoir réducteur de SmI_2 et à une augmentation de l'acidité du proton de l'eau. De plus, la protonation des espèces réactionnelles intermédiaires se ferait par transfert de protons interne au complexe eau- SmI_2 -substrat. Les autres sources de protons, non coordonnées au centre métallique joueraient un rôle unique de protonation.

Au niveau du mécanisme, la source de protons pourrait, dans un premier temps, protoner le radical anion **190** issu du premier transfert monoélectronique du SmI_2 vers la nitrone. Ce

153. Beemelmans, C.; Reissig, H.-U. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4475-4480.

premier transfert monoélectronique pourrait être considéré comme réversible à l'instar de la réduction de l'acétophénone par SmI_2 .¹⁰⁸ Puis, dans un deuxième temps, la source de protons protonerait l'énolate **191** (Schéma 116). En considérant la forme chélatée de l'énolate **191** entre le samarium et la fonction *N*-hydroxylamine, et en prenant en compte la capacité ou non de la source de protons à se complexer au métal, le proton ne serait pas délivré à l'énolate **191** de la même façon, pouvant expliquer ainsi les différences de diastéréosélectivité entre d'une part le phénol et le *t*-BuOH et d'autre part l'eau et HFIP. Notons tout de même que HFIP, du fait de sa non coordination, devrait se comporter de manière similaire à *t*-BuOH et PhOH en termes de diastéréosélectivité. Enfin, lorsque un tel couplage est réalisé de -78 à -30 °C, la diastéréosélectivité est généralement moins bonne qu'à -78 °C, ceci pouvant être expliqué par une différenciation moins marquée (en terme d'énergie) des deux faces de protonation de l'énolate **191**.

En résumé, l'utilisation de HFIP a conduit au meilleur compromis entre rendement élevé et bonne diastéréosélectivité (67%, rd = 70/30). De -78 à -30 °C, le rendement a pu être amélioré à 81% au détriment de la diastéréosélectivité (50/50). De par son acidité élevée, HFIP semble être capable de protoner rapidement les espèces intermédiaires **190** et **191**, pouvant diminuer ainsi la probabilité de formation de sous produits.

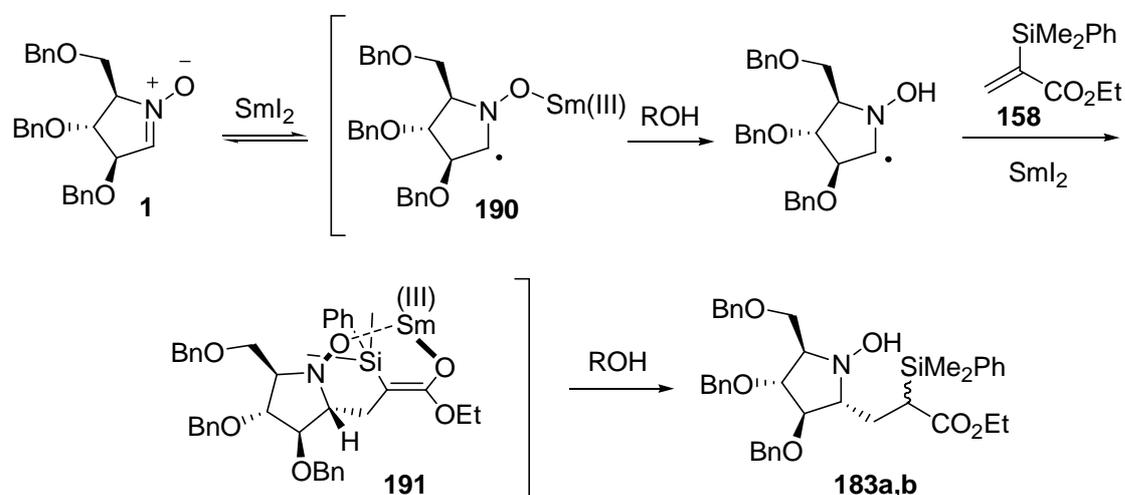


Schéma 116

Comme cela était prévisible grâce à l'étude préliminaire avec la nitrone modèle **15**, les adduits silylés en α de l'ester se sont révélés instables. Ainsi, la cyclisation de ces produits silylés a été effectuée après réduction de la fonction ester.

3.3. Réduction/cyclisation des γ -aminoesters

La réduction du diastéréoisomère majoritaire **184a** par LiAlH_4 à température ambiante a conduit à l'aminoalcool **192** correspondant, ainsi qu'à la pyrrolizidine **193** avec des rendements respectifs de 73% et 14%. L'aminoalcool a été cyclisé en pyrrolizidine avec un rendement de 91% par méthylation sélective à basse température de l'alcool primaire (Schéma 117).¹⁵⁴

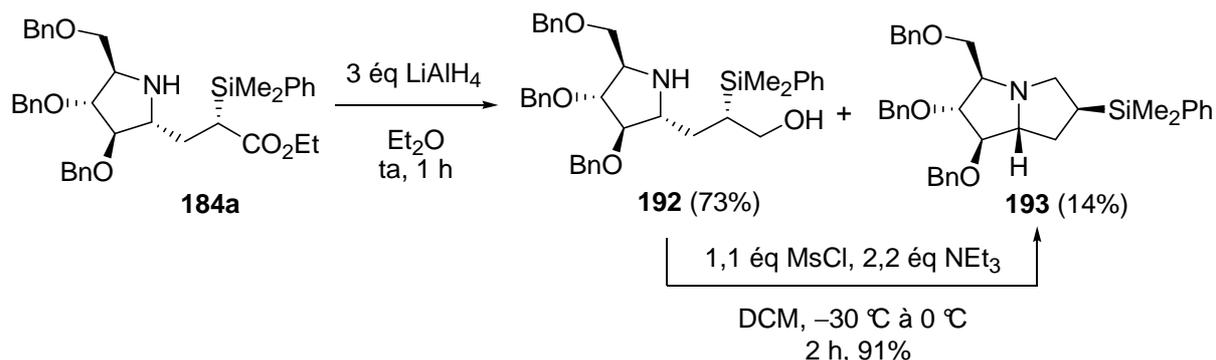


Schéma 117

Cet enchaînement réactionnel a été également appliqué au diastéréoisomère minoritaire **184b**. La réduction a conduit à l'aminoalcool **194** et à la pyrrolizidine **195** avec des rendements respectifs de 40% et 22% ; l'aminoalcool a été cyclisé en pyrrolizidine avec un rendement de 69%. La réduction de l'amine **184b** et la cyclisation de l'aminoalcool **194** se font avec des rendements plus faibles que ceux obtenus avec l'amine majoritaire **184a** (Schéma 118).

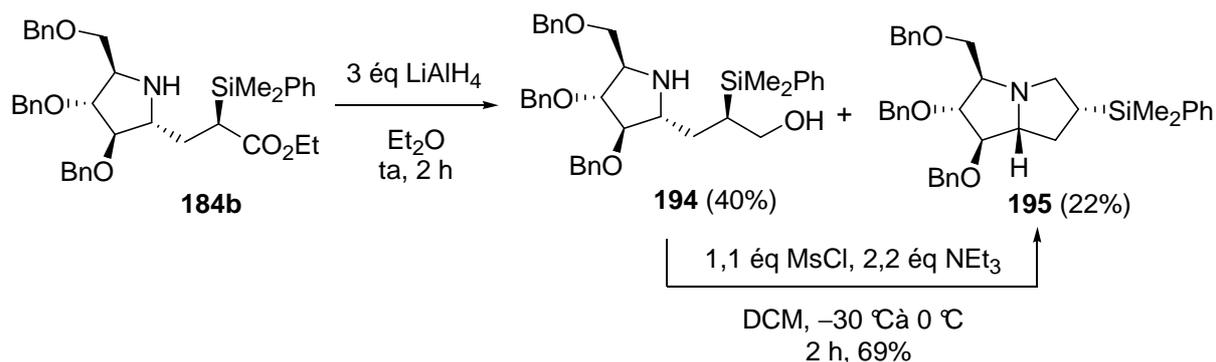


Schéma 118

154. Trost, B. M.; Aponick, A.; Stanzl, B. N. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9547-9560.

3.4. Détermination de la configuration des centres asymétriques créés

La configuration absolue des deux centres asymétriques créés au cours de la formation du diastéréoisomère majoritaire **184a** a été déterminée par analyse RMN de type NOESY de la pyrrolizidine **193**. Des corrélations ont été observées entre les protons H₃ et H₆ et entre les protons H₁ et H₆ (Schéma 119). Les deux centres créés sont de configuration absolue *S*-6 et *R*-7a. Ces configurations font de la pyrrolizidine **193** un précurseur de la 7-désoxy uniflorine A.

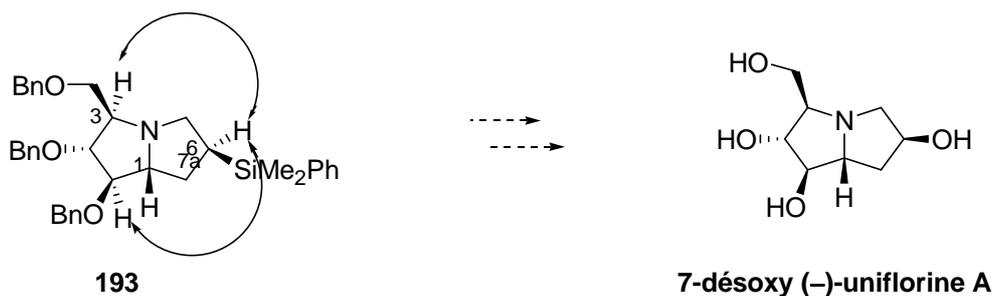


Schéma 119

De la même manière, la configuration des deux centres créés lors de la formation de l'amine minoritaire **184b** a été déterminée par analyse RMN NOESY de la pyrrolizidine **195** montrant des corrélations entre les protons H₁ et H_{7'}, H₃ et H_{5'}, H₅ et H₆, H₆ et H₇ (Figure 10). Les deux centres créés sont donc de configuration *R*-6 et *R*-7a.

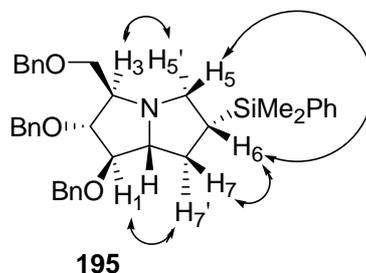


Figure 10 – Corrélations déterminées par analyse NOESY de la pyrrolizidine **195**.

Lors du couplage réducteur entre la nitronne **1** et l'acrylate **158**, le centre asymétrique en α de l'azote semble être parfaitement contrôlé, ce qui n'était pas le cas lors de la synthèse de la (+)-Hyacinthacine A₂ (rd = 90/10).²⁵ Ainsi, seuls deux diastéréoisomères sur les quatre possibles, ont été isolés.

3.5. Oxydation des pyrrolizidines 6-silylées

L'oxydation de Tamao-Fleming du groupe silylé en position 6 doit se faire en présence d'un atome d'azote nucléophile et d'éthers benzyliques. Dans un premier temps, les conditions de Delair ont été employées pour l'oxydation sélective de groupements silylés en présence d'un motif pyrrolizidine.⁷⁸ Lorsque la pyrrolizidine **193** a été traitée par HBF_4 , elle a été complètement transformée en quatre heures (suivi CCM). Après évaporation des solvants, le mélange réactionnel brut a été engagé dans l'étape d'oxydation par le peroxyde d'hydrogène en présence de fluorure de potassium. Cependant, aucun produit n'a pu être extrait du mélange réactionnel, laissant supposer que les éthers benzyliques ont été clivés dans ces conditions,¹⁵⁵ conduisant à un produit polyhydroxylé hydrosoluble (Schéma 120).

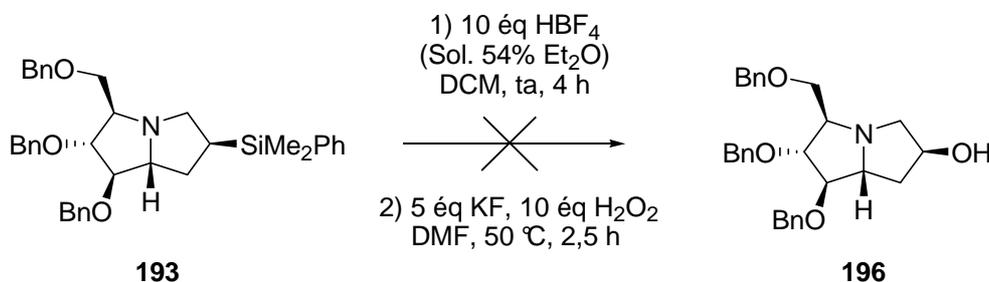


Schéma 120

Les méthodes d'oxydation du groupe diméthylphénylsilylé *one-pot* décrites par Fleming ont été appliquées à la pyrrolizidine **193**.⁷⁷ Lorsque cette dernière a été traitée par un mélange de KBr , de AcONa et de AcO_2H (Schéma 121), la réaction a conduit à la pyrrolizidine hydroxylée **196** avec un rendement de 17% et à un produit plus polaire, supposé être son *N*-oxyde (non décrit). En effet, ce dernier a pu être converti en pyrrolizidine **196** par action du zinc (10 équivalents) dans l'acide acétique sous ultrasons à 80 °C.

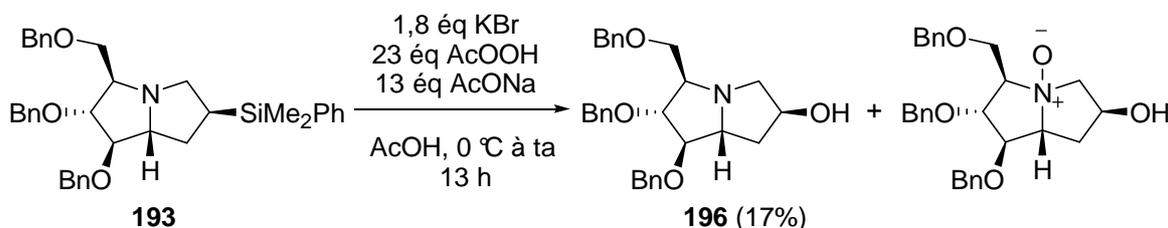
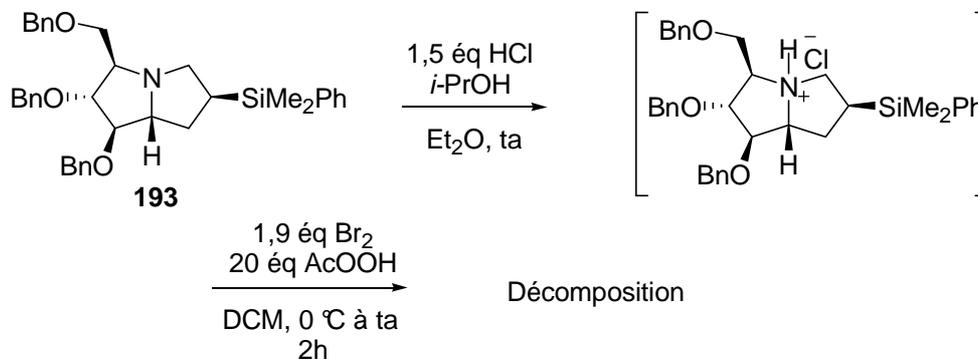


Schéma 121

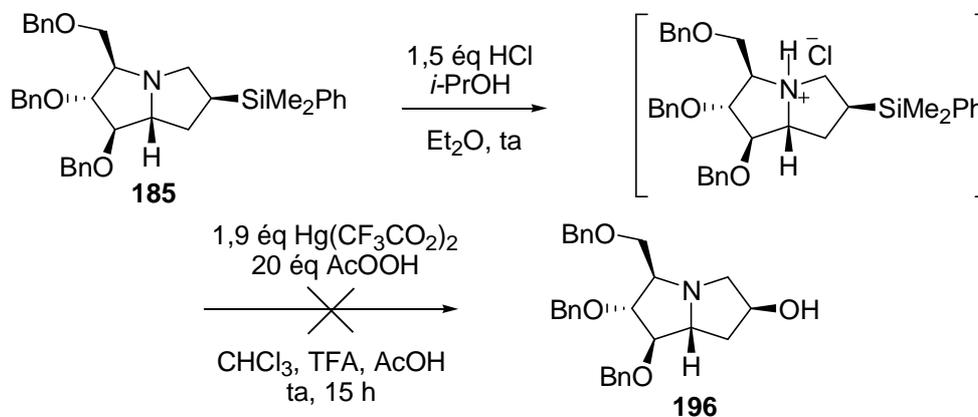
155. Kiso, Y.; Yoshida, M.; Tatsumi, T.; Kimura, T.; Fujiwara, Y.; Akaji, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 3432-3434.

Afin d'éviter l'oxydation de l'atome d'azote, la pyrrolizidine **193** a été convertie en son chlorhydrate par une solution de HCl dans l'*isopropanol*. Traité par un mélange de Br₂ et d'AcO₂H, ce sel de pyrrolizidine n'a pas conduit au produit hydroxylé correspondant, il a été dégradé (Schéma 122).



Sch\u00e9ma 122

Le chlorhydrate a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 mis en r\u00e9action avec du triflate de mercure et d'AcO₂H permettant la mercurid\u00e9silylation du groupe ph\u00e9nyle et l'oxydation du groupe silyl\u00e9 en une seule \u00e9tape.⁷⁷ Apr\u00e8s quinze heures \u00e0 temp\u00e9rature ambiante, aucune transformation du produit de d\u00e9part n'a \u00e9t\u00e9 d\u00e9cel\u00e9e (Sch\u00e9ma 123).



Sch\u00e9ma 123

Enfin, les conditions d'oxydation en milieu basique de Woerpel⁸³ ont \u00e9t\u00e9 appliqu\u00e9es \u00e0 la pyrrolizidine **193**. Cette derni\u00e8re a \u00e9t\u00e9 trait\u00e9e en pr\u00e9sence de TBAF par une solution d'hydroperoxyde de *t*-butyle d\u00e9proton\u00e9 par KH. A temp\u00e9rature ambiante, la r\u00e9action est incompl\u00e8te m\u00eame apr\u00e8s plusieurs jours, la pyrrolizidine **196** a \u00e9t\u00e9 obtenue avec un rendement de 70%. A 60 \u00b0C, la r\u00e9action est plus rapide et totale, mais moins propre : la pyrrolizidine **196** a \u00e9t\u00e9 obtenue tout de m\u00eame avec un rendement de 75% (Sch\u00e9ma 124).



Schéma 124

La pyrrolizidine **196** est cristalline. La diffraction des rayons X d'un cristal de ce composé a permis de confirmer la configuration déterminée par analyse RMN de la pyrrolizidine silylée **193** (Figure 11).

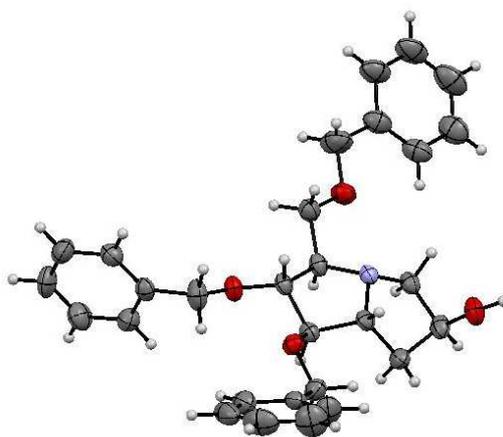


Figure 11 – Diagramme Ortep de la pyrrolizidine **196**.

L'oxydation de Tamao-Fleming de la pyrrolizidine **195**, issue de la cyclisation de l'amine **184b** minoritaire, selon les conditions de Woerpel n'a pas conduit au produit désiré **197**. Après 40 heures de réaction à 60 °C, l'analyse RMN ^1H du mélange brut réactionnel a montré la présence de la pyrrolizidine **195** de départ ainsi que des signes de dégradation (Schéma 125).

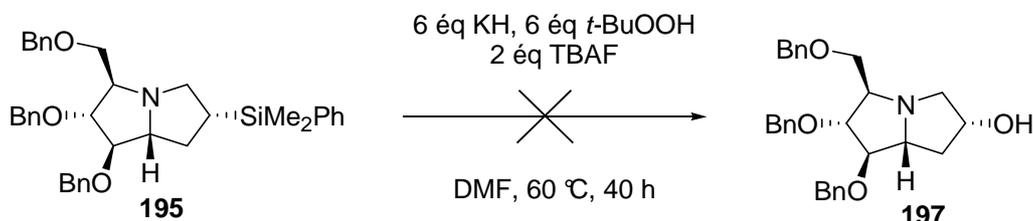


Schéma 125

Le groupe diméthylphénylsilyle de la pyrrolizidine **195** se trouve dans la concavité de la molécule, son attaque nucléophile par l'oxydant peut donc être plus difficile que dans le cas de la pyrrolizidine **193**.

3.6. Débenzylation, synthèse de la 7-désoxy uniflorine A

Les éthers benzyliques de la pyrrolizidine **196** ont été clivés en présence de palladium sur charbon et d'acide chlorhydrique, sous atmosphère de dihydrogène.²⁵ Après purification sur résine échangeuse d'ions de type DOWEX 1X8 forme H⁺, la 7-désoxy uniflorine A a été obtenue quantitativement (Schéma 126).

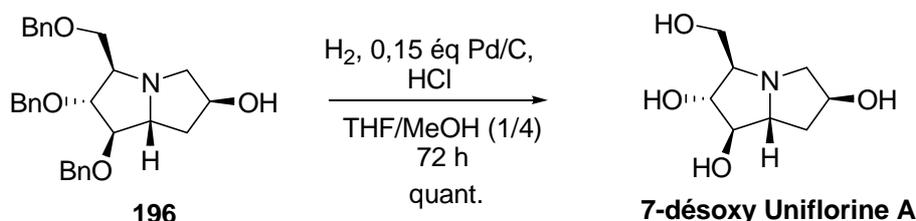


Schéma 126

La synthèse de la 7-désoxy uniflorine A a été rapportée une seule fois par l'équipe de Guillerm.¹⁵⁶ Le spectre RMN ¹H rapporté par ce groupe diffère de celui que nous avons pu enregistrer à partir de notre échantillon. Une telle différence de déplacement chimique a déjà été rapportée sur des substrats similaires par Fleet, Nash et Molyneux.¹⁵⁷ Selon eux, les déplacements chimiques des protons de pyrrolizidines polyhydroxylées ne sont pas fiables pour l'attribution d'une structure. Ces déplacements chimiques peuvent être affectés par la présence de sels métalliques, par la force ionique ou par le pH du solvant utilisé pour l'enregistrement RMN. L'obtention du cliché RX du dérivé tribenzylé **196** nous confirme la structure de la 7-désoxy uniflorine A.

3.7. Analyse critique de la synthèse de la 7-désoxy uniflorine A par couplage réducteur impliquant un acrylate α -silylé

La 7-désoxy uniflorine A a été obtenue avec un rendement global de 24% en douze étapes à partir du L-xylose. Sa synthèse repose sur un couplage réducteur induit par SmI₂ entre la nitronne **1** et l'acrylate **158**. Seule l'équipe de Guillerm a rapporté sa synthèse à partir du L-xylose également, basée sur l'addition de chlorure d'allylmagnésium sur la glycosylamine **198**. La réaction conduit aux homoallylamines **199a,b** avec un rendement de 91% sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 60/40 (Schéma 127).

156. Behr, J.-B.; Erard, A.; Guillerm, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1256-1262.

157. Wormald, M. R.; Nash, R. J.; Hrcniar, P.; White, J. D.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2549-2558.

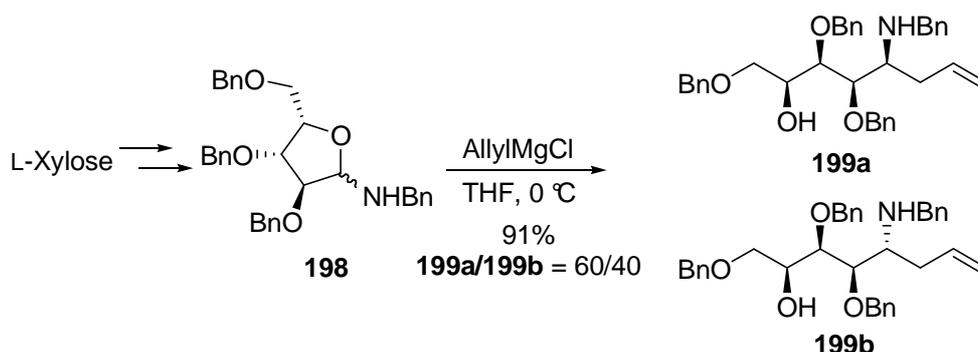


Schéma 127

Le diastéréoisomère **199b** minoritaire a été cyclisé en présence de chlorure de mésyle. L'alcène de la pyrrolidine correspondante a été oxydé en diols **200a,b** avec un rendement de 88% sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 55/45. Le diastéréoisomère minoritaire **200b** a été cyclisé par tosylation sélective de l'alcool primaire, suivie d'une hydrogénolyse de tous les groupes benzyles. La 7-désoxy uniflorine A a alors été obtenue avec un rendement de 40% sur les deux étapes, et avec un rendement global de 1% en sept étapes à partir du L-xylose (Schéma 128).

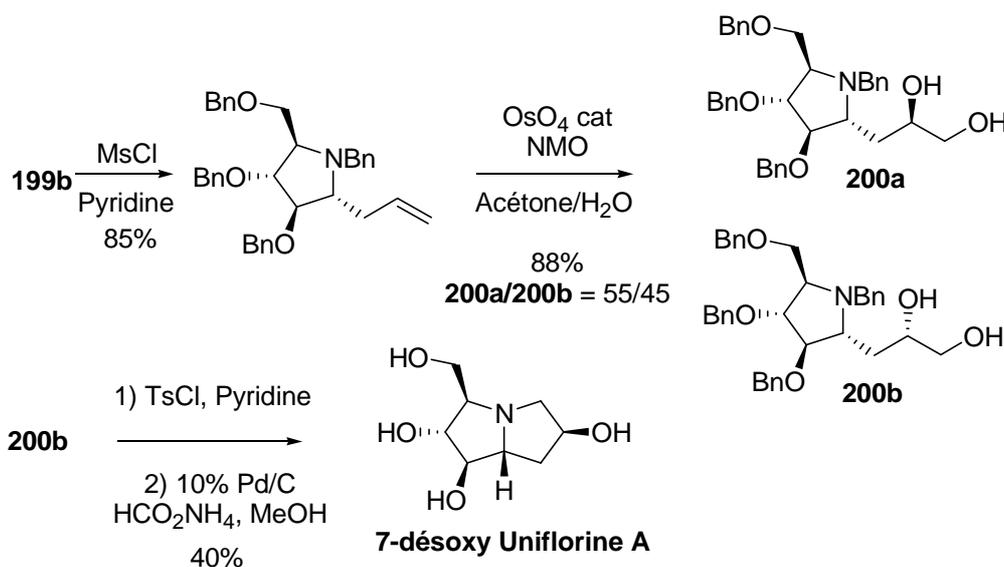


Schéma 128

La méthode de Guillerm, reposant sur deux étapes non diastéréosélectives, a permis la synthèse des quatre pyrrolizidines polyhydroxylées, diastéréoisomères en position 6 et 7a.

L'activité biologique de ces quatre pyrrolizidines a été évaluée et la 7-désoxy uniflorine A a la meilleure affinité envers deux amyloglucosidases (2,7 μM pour *Aspergillus niger* et 5,8 μM pour *Rhizopus mold*) et la meilleure inhibition à 1 mM (100% et 95% respectivement). Elle inhibe également une β -galactosidase de foie de bovin, une α -glucosidase de levure et une β -

glucosidase de *Caldocellum sacch.* avec cependant des valeurs plus faibles (49%, 71% et 34% respectivement).¹⁵⁸

Le motif 6-hydroxypyrrolizidine peut également être obtenu par cycloaddition 1,3-dipolaire entre une nitronne cyclique et un acrylate.³³ Cette approche proposée par le groupe de Goti a permis la synthèse de la 7-désoxy casuarine, épimère en position 6 de la 7-désoxy uniflorine A, avec un rendement global de 24% en dix étapes (Schéma 129).

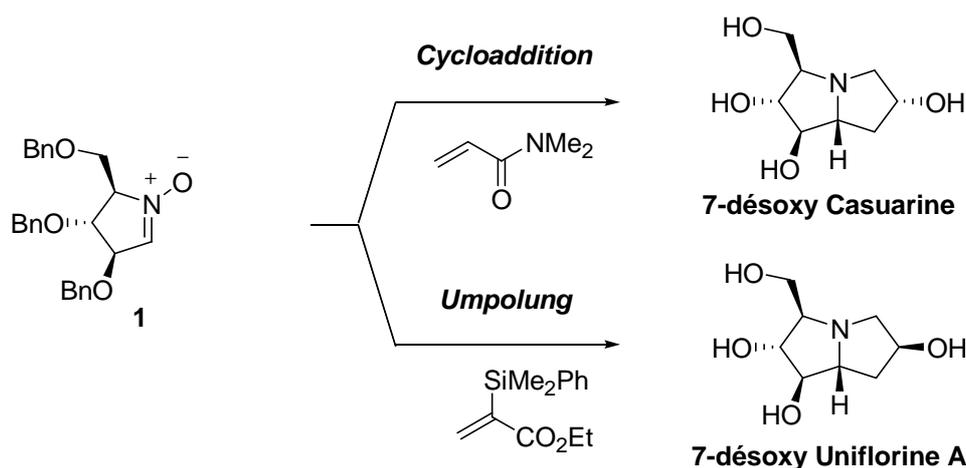


Schéma 129

A l'instar du couplage réducteur que nous avons développé, cette méthode conduit à un produit de configuration *R* en position 7a. En revanche, le centre asymétrique en position 6 est de configuration opposée. Ces deux méthodes s'avèrent donc complémentaires même si la notre requiert un plus grand nombre d'étapes et que l'étape clé offre un moins bon stéréocontrôle au niveau de la position 6.

3.8. Conclusion

L'étape clé de la synthèse, consistant en un couplage réducteur induit par SmI₂ entre la nitronne **1** et l'acrylate **158**, permet l'introduction d'une fonction α -silyl propanoate, précurseur du squelette pyrrolizidine et la création de deux centres asymétriques. L'acrylate α -silylé **158** s'est révélé particulièrement réactif vis-à-vis de SmI₂, et les produits de réduction conjuguée et d'hydrodimérisation ont été isolés comme sous produits lors des différents couplages. Les conditions réactionnelles ont été optimisées afin d'étudier la diastéréosélectivité de la réaction mais aussi d'obtenir un rendement élevé en produits de couplage croisé, réaction en compétition avec les réactions parasites de l'acrylate avec SmI₂. Pour ce faire, une étude de

158. Behr, J. B.; Gainvors-Claisse, A.; Belarbi, A. *Nat. Prod. Res.* **2006**, *20*, 1308-1314.

l'impact de la température et de la nature de la source de protons a été réalisée, et a permis de désigner HFIP comme source de protons de choix. Son emploi a conduit au meilleur compromis entre rendement élevé et bonne diastéréosélectivité (67%, rd = 70/30). Malgré l'instabilité du motif silylé en α de la fonction ester, le couplage réducteur entre la nitrone **1** et l'acrylate **158** a tout de même permis de développer un voie d'accès à des pyrrolizidines hydroxylées en position 6 dont la 7-désoxy uniflorine A.

Chapitre 4 - Couplage réducteur de nitrones avec des acrylates β -silylés - Synthèse de la (+)-Australine

Ce chapitre regroupe les résultats obtenus lors de l'étude du couplage réducteur induit par SmI_2 entre différentes nitrones et deux acrylates β -silylés, de géométrie *cis* et *trans*.

1. Préparation des acrylates β -silylés

1.1. Acrylate *cis* β -silylé

L'acrylate *cis* β -silylé **58** a été préparé selon la méthode décrite par le groupe de Goti, par réduction ménagée du propiolate silylé **201**.⁵⁶ Nous avons préparé ce propiolate silylé par déprotonation du propiolate d'éthyle par le diisopropylamide de lithium (LDA) à -78°C , puis l'ion acétylure a ensuite été piégé par le chlorodiméthylphénylsilane. L'hydrogénation du propiolate **201** en présence de 5% de catalyseur de Lindlar à 25°C décrite par Goti n'a pas permis l'obtention de l'acrylate **58**, seul le propanoate **202**, issu de la réduction totale du propiolate de départ, a été obtenu. En revanche, à 0°C , nous avons pu obtenir l'acrylate **58** désiré avec un rendement de 52% et le propanoate **202** (27%), dont la formation commence avant la consommation totale du propiolate **201** de départ (Schéma 130).

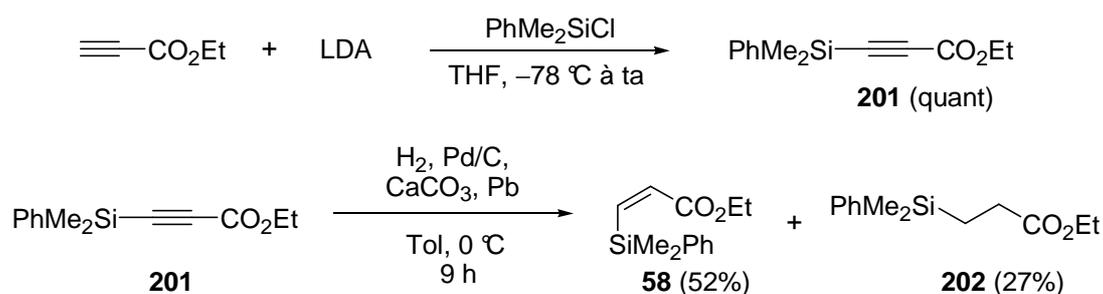


Schéma 130

1.2. Lactone β -silylée

Etant donné les difficultés à obtenir l'acrylate *cis* β -silylé de façon sélective, nous avons imaginé préparer la silalactone **203** comme accepteur de Michael, pour étudier son couplage réducteur induit par SmI_2 avec des nitrones. La présence intrinsèque de la liaison silicium-oxygène devait permettre l'oxydation de Tamao des adduits de couplage obtenus.

La préparation de la silalactone **203** reposait sur une réaction de métathèse d'oléfines cyclisante du diène **204**, obtenu par estérification de l'acide acrylique (Schéma 131).

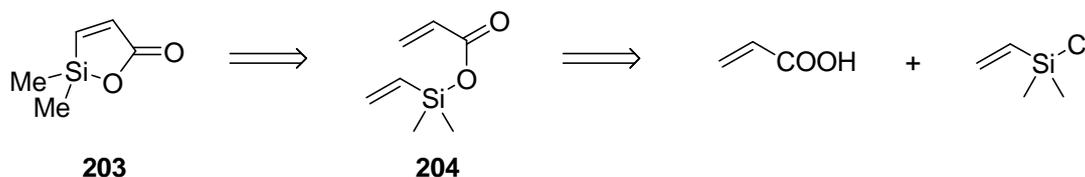


Schéma 131

La préparation de lactones α,β -insaturées carbonées par métathèse cyclisante en présence de catalyseur de Grubbs de seconde génération a été rapportée par le groupe de Buchwald (Schéma 132).¹⁵⁹

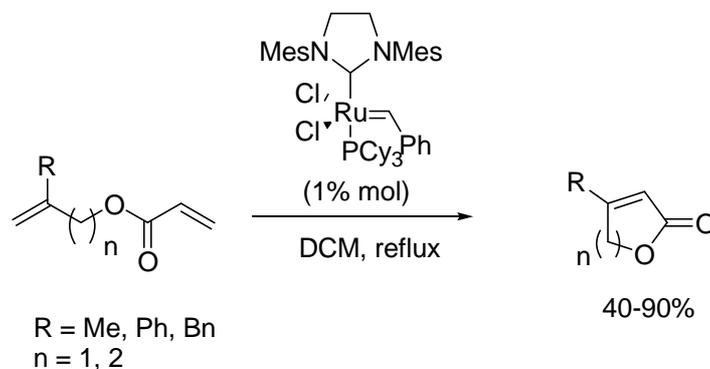


Schéma 132

Dans un premier temps, l'ester silylé **204** a été préparé par réaction du chlorodiméthylvinylsilane avec l'acide acrylique en présence de diisopropyléthylamine (DIEA).¹⁶⁰ L'ester **204** possède un point d'ébullition de 50 °C à pression atmosphérique, sa purification par distillation a été délicate, il n'a pas pu être isolé et décrit (Schéma 133).

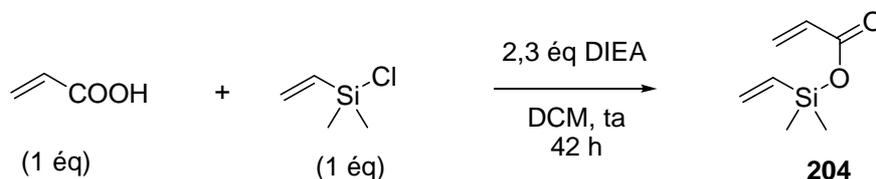


Schéma 133

159. Hughes, G.; Kimura, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11253-11258.

160. Hussein, W. M.; Ross, B. P.; Landsberg, M. J.; Lévy, D.; Hankamer, B.; McGeary, R. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1473-1479.

L'ester silylé **205** a alors été envisagé comme diène alternatif pour la métathèse cyclisante. Il a été obtenu avec un rendement de 82% par estérification de l'acide *trans* cinnamique par du chlorodiméthylvinylsilane en présence de triéthylamine (Schéma 134).¹⁶¹

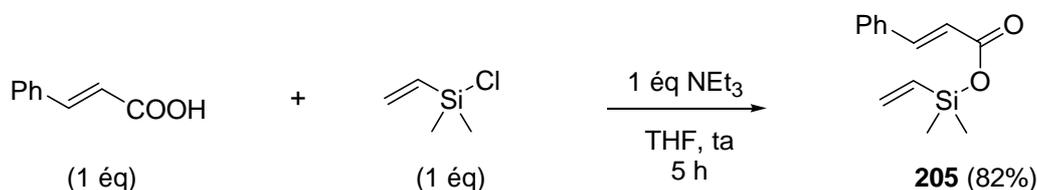


Schéma 134

Dans ce cas, le produit **205** de la réaction possède un point d'ébullition suffisamment élevé pour permettre sa manipulation. En revanche, sa liaison silicium-oxygène s'est révélée très sensible à l'hydrolyse. Pour cette raison, l'ester **205** a été engagé dans l'étape de métathèse cyclisante sans purification préalable. La cyclisation par métathèse d'un tel diène n'est pas triviale : la partie ester α,β -insaturé est pauvre en électrons, donc peu réactive vis-à-vis des carbènes à base de ruthénium utilisés pour de telles réactions, et le motif diméthylvinylsilane est également connu pour sa faible réactivité. Le groupe de Denmark s'intéresse depuis quelques années à la métathèse de tels diméthylvinylsilanes. Cette équipe a montré que la cyclisation du diène **206** ne peut pas être réalisée par le catalyseur de Grubbs de seconde génération (Grubbs 2, Schéma 135). Seul le catalyseur au molybdène de Schrock, plus réactif mais très sensible à l'air, permet cette transformation (Schéma 135).¹⁶² Malgré la réactivité importante de ce catalyseur, son utilisation est restreinte par l'obligation de le manipuler en boîte à gants.

161. Quitschau, M.; Schuhmann, T.; Piel, J.; von Zezschwitz, P.; Grond, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5117-5124.

162. Denmark, S. E.; Yang, S.-M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9695-9708.

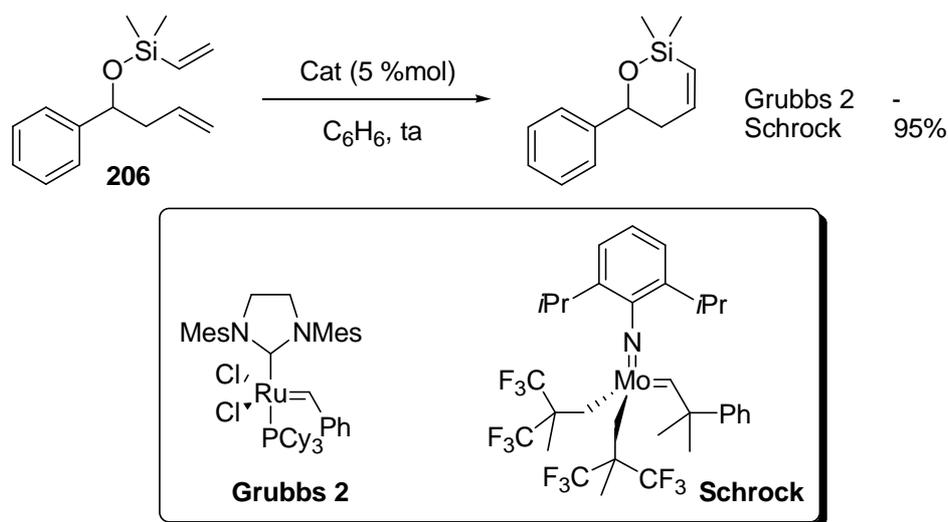


Schéma 135

Nous avons tout de même tenté de développer la métathèse cyclisante du diène **205** (Schéma 136). La réaction, au reflux du DCM, de l'ester **205** en présence de 5% de catalyseur de Grubbs de seconde génération a conduit à l'hydrolyse de la liaison ester, seul l'acide *trans* cinnamique de départ a été observé par analyse RMN ^1H du mélange brut réactionnel (Entrée 1, Tableau 22). En présence de 5% de catalyseur de Hoveyda-Grubbs de seconde génération au reflux du DCM, le diène **205** n'a pas réagi (Entrée 2, Tableau 22). $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ a été utilisé comme additif pour la métathèse cyclisante de diallylamines.¹⁶³ Cet acide de Lewis se complexe avec la fonction amine, permettant de prévenir la désactivation du catalyseur par coordination de l'atome d'azote. Il a été employé pour la cyclisation du diène **205** possédant un carbonyle aussi susceptible de se complexer au catalyseur. Les deux catalyseurs (Grubbs 2 et Hoveyda-Grubbs 2, Schéma 136) ont été employés en sa présence, à différentes températures. Cependant, dans chaque cas, l'acide *trans* cinnamique a été décelé dans le milieu réactionnel, accompagné de produits de dégradation (Entrées 3, 4, 5 et 6, Tableau 22). L'activation par micro-ondes a été utilisée pour effectuer des réactions de métathèses croisées d'acrylates, réactions très peu efficaces par activation thermique classique.¹⁶⁴ Le traitement du diène **205** par 5% de catalyseur de Hoveyda-Grubbs de seconde génération à 100 °C dans le DCM sous irradiation micro-ondes n'a pas permis sa cyclisation. Après quinze minutes, l'analyse RMN ^1H du mélange réactionnel a montré un mélange de produit de départ et d'acide *trans* cinnamique (Entrée 7, Tableau 22).

163. Yang, Q.; Xiao, W.-J.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 871-874.

164. Bargiggia, F. C.; Murray, W. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9636-9639.

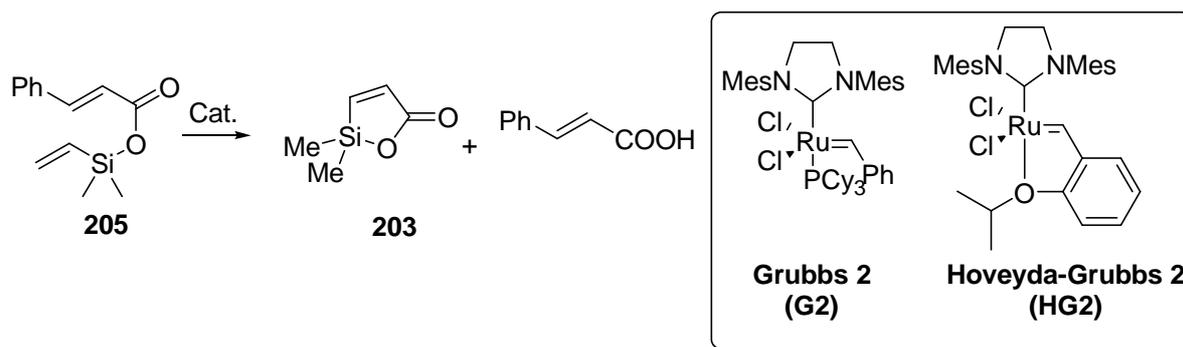


Schéma 136

Entrée	Cat (% mol)	Add (% mol)	Solvant	Temp (°C)	Durée (h)	Produits ^a
1	G2 (5)	-	DCM	40	2	Acide
2	HG2 (5)	-	DCM	40	7	Départ
3	G2 (5)	Ti(Oi-Pr) ₄ (100)	DCM	40	23	Acide ^b
4	HG2 (5)	Ti(Oi-Pr) ₄ (100)	DCM	40	23	Acide ^b
5	G2 (5)	Ti(Oi-Pr) ₄ (100)	Toluène	110	8	Acide ^b
6	HG2 (5)	Ti(Oi-Pr) ₄ (100)	Toluène	110	7	Acide
7 ^c	HG2 (5)	-	DCM	100 ^b	0,25	Départ + acide

^a Nature des produits déterminée par analyse RMN ¹H du mélange brut réactionnel.

^b Signes de dégradation.

^c Chauffage sous micro-ondes.

Tableau 22 – Tentatives de métathèse cyclisante.

La réaction de métathèse cyclisante du diène **205** n'ayant pas permis la synthèse de la lactone silylée **203**, une autre stratégie a alors été envisagée. L'équipe de Shindo a développé une voie d'accès aux silalactones α,β -insaturées à cinq chaînons ou 2*H*-[1,2]oxasilol-5-ones (Schéma 137).¹⁶⁵ Elle repose sur le clivage électrophile d'une liaison silicium-carbone assistée par l'atome d'oxygène du carbonyle selon un mécanisme *push-pull*.

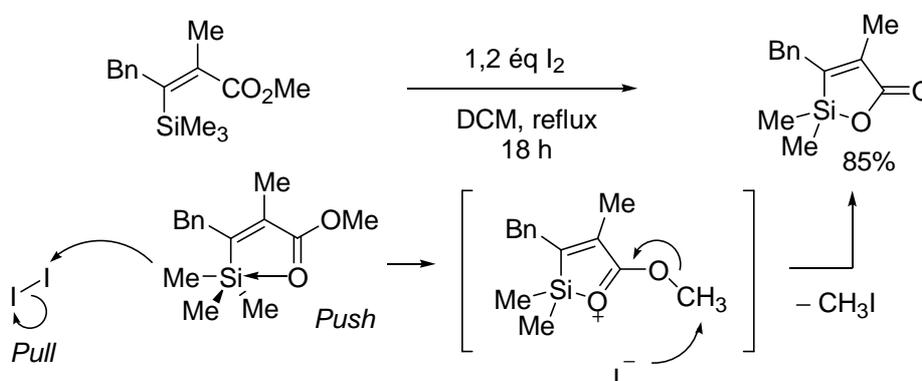


Schéma 137

165. Shindo, M.; Matsumoto, K.; Shishido, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 104-106.

L'acrylate silylé **58**, préparé préalablement, a alors été traité au reflux du chloroforme deutérié en présence de diiode. Le suivi de la réaction par RMN ^1H a montré la formation d'iodobenzène, d'iodoéthane et d'un nouveau composé possédant deux signaux vinyliques différents de ceux de l'acrylate de départ (Schéma 138). La formation de ces dérivés iodés est en accord avec le mécanisme proposé, la rupture de la liaison silicium-carbone sp^2 se fait plus rapidement que celle d'une liaison silicium-carbone sp^3 .

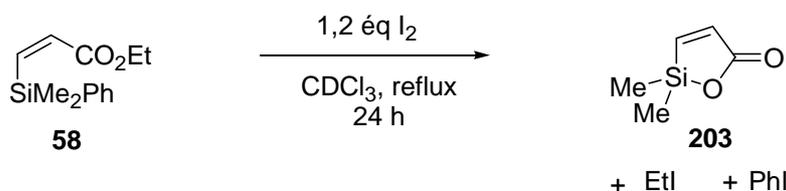


Schéma 138

Malgré les preuves de sa formation, la lactone **195** n'a pas pu être isolée du fait de sa sensibilité à l'hydrolyse et de sa volatilité. L'étude sur cette silalactone α,β -insaturée a alors été abandonnée.

1.3. Acrylate *trans* β -silylé

L'acrylate **207** a été préparé par McN. Sieburth^{54c} par hydrosilylation oxydante de l'acrylate d'éthyle par le diméthylphénylsilane en présence de dicobalt octacarbonyle, méthode décrite par Seki et Murai¹⁶⁶ (Schéma 139).

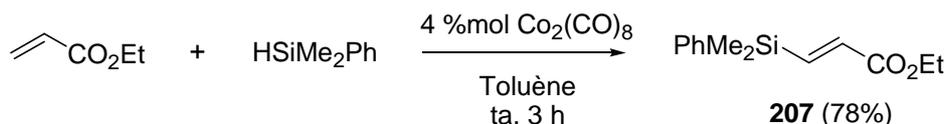


Schéma 139

En reproduisant ces conditions, l'acrylate **207** a été obtenu avec des rendements non reproductibles, compris entre 40% et 60%. La réaction est très sensible à la qualité du catalyseur qui semble s'altérer aisément. De la même manière, l'acrylate **208** comportant une fonction ester de *t*-butyle a été préparé avec un rendement de 67% (Schéma 140).

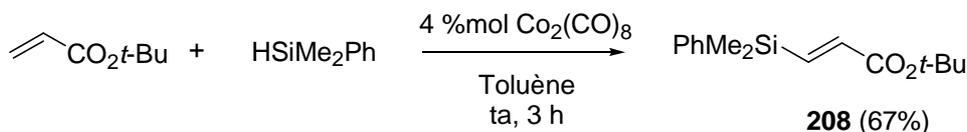


Schéma 140

166. Takeshita, K.; Seki, Y.; Kawamoto, K.; Murai, S.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4864-4868.

Un acrylate **209** a également été envisagé, et est inspiré du crotonate chiral **144** développé par Fukuzawa.¹³⁴ Ce synthon a été préparé avec un rendement de 76% par saponification puis de l'acrylate **207** (Schéma 141).

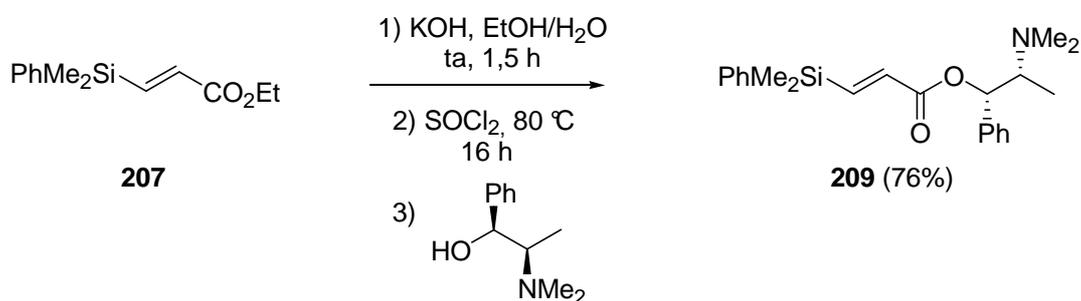


Schéma 141

2. Couplage d'une nitronne avec l'acrylate *cis* β -silylé

Le couplage réducteur induit par SmI₂ de nitrones avec l'acrylate **58** a été étudié avec la nitronne modèle **15** (Schéma 142). En présence d'eau, à -78 °C, aucune trace de produit de couplage croisé **210** n'a été observée. Le propanoate silylé **202** et les dimères **211a,b**, issus respectivement de la réduction et de l'hydrodimérisation de l'acrylate **58** par SmI₂ ont été isolés avec des rendements de 28% et 31%. 74% de nitronne de départ et 7% d'acrylate **58** ont été récupérés (Entrée 1, Tableau 23). Ce couplage a également été réalisé à -78 °C en présence d'eau et de LiBr comme additif. Des traces de produit de couplage ont été observées par analyse RMN du mélange brut réactionnel, cependant ce produit n'a pas pu être isolé (Entrée 2, Tableau 23). Les dimères de l'acrylate **211a,b** ont été obtenus avec un rendement de 29% et la nitronne de départ a été récupérée (67%). De -78 °C à -30 °C (Entrée 3, Tableau 23), le produit de couplage croisé **210** et les dimères **211a,b** n'ont pas été observés, un mélange complexe de produits inconnus a été isolé, le propanoate **202** a été isolé avec un rendement de 40% et l'acrylate et la nitronne de départ ont été récupérés (respectivement 10% et 47%).

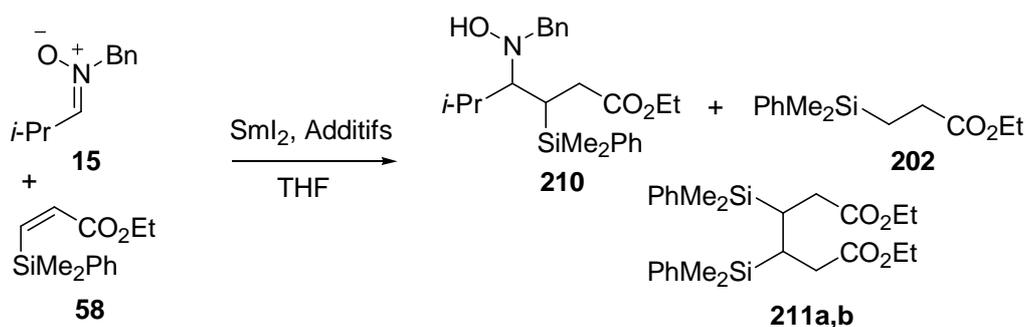


Schéma 142

Entrée	SmI ₂ (éq)	Additifs (éq)	Temp	Durée	29 (%)	202 (%)	211a,b (%)
1	3	H ₂ O (8)	-78 °C	9 h	-	28	31
2		H ₂ O/LiBr (8/12)	-78 °C	3,5 h	ϵ	nd	29
3		H ₂ O/LiBr (8/12)	-78 à -30 °C	10 min	-	40	-

Tableau 23 – Couplage réducteur entre la nitrone 15 et l'acrylate 58.

D'après ces essais, l'acrylate **58** semble plus réductible que la nitrone, les produits de réduction et de dimérisation de cet acrylate sont les seuls produits isolés. Même si la nitrone réagissait avec SmI₂, la position β de l'acrylate peut être suffisamment encombrée pour empêcher l'addition conjuguée de l'espèce nucléophile.

3. Acrylate *trans* β -silylé

3.1. Nitrones simples

3.1.1. Couplage réducteur avec la nitrone modèle

Le couplage réducteur avec l'acrylate *trans* β -silylé **207** a tout d'abord été développé avec la nitrone modèle **15**, obtenue en une étape (chapitre 3, paragraphe 2.1).

La nitrone **15**, en présence de l'acrylate **207** et d'eau, a d'abord été traitée par SmI₂ à -78 °C selon les conditions utilisées pour la synthèse de la hyacinthacine A₂.²⁵ Après purification sur gel de silice, la *N*-hydroxylamine **210** a été obtenue avec un rendement de 58% sous la forme d'un seul diastéréoisomère (le diastéréoisomère minoritaire n'a pas été décelé par analyse RMN du mélange brut réactionnel). Le propanoate silylé **202** issu de la réduction de l'acrylate, a été isolé comme sous produit (19%). Par ailleurs, une fraction d'acrylate de départ **207** a été récupérée (10%), ainsi qu'une fraction de produits plus polaires non identifiés en mélange complexe, et la nitrone a été entièrement consommée (Schéma 143, Entrée 1, Tableau 24). La *N*-hydroxylamine **210** possède une configuration relative *syn*, déterminée par analyse NOESY d'un de ses dérivés (voir paragraphe 3.1.2). A la différence des acrylates α -silylé **158** et *cis* β -silylé **58**, dans ce cas aucune trace de produit d'hydrodimérisation de l'acrylate **207** n'a été décelée. De plus, après vingt-deux heures de réaction, l'acrylate n'était pas totalement consommé. Ce dernier semble donc moins réactif vis-à-vis de SmI₂ que les deux autres acrylates silylés.

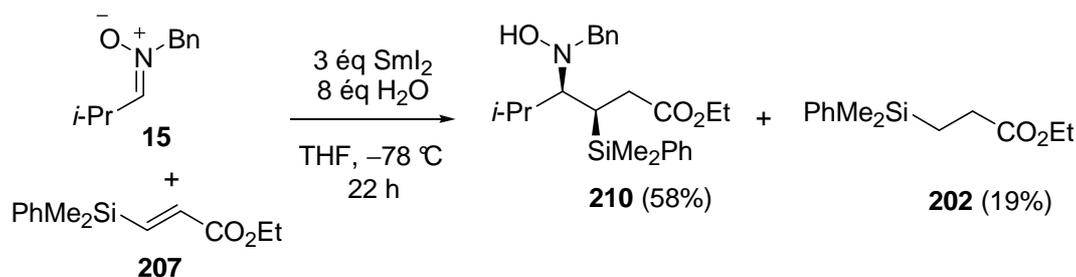


Schéma 143

Afin d'améliorer le rendement en *N*-hydroxylamine **210**, nous avons cherché à optimiser les conditions de ce couplage réducteur (Schéma 144). Lorsque la réaction a été effectuée à -40°C , la *N*-hydroxylamine **210** a été obtenue avec un rendement plus faible de 35%, toujours sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La nitrone **211** a également été isolée (4%), elle provient de l'oxydation en position benzylique de la *N*-hydroxylamine **210** par l'air (Entrée 2, Tableau 24). La nitrone **15** a également été traitée par SmI_2 (cinq équivalents) en présence d'acrylate **207**, d'eau à -78°C . Une fois les réactifs ajoutés, le milieu réactionnel a été retiré du bain froid permettant la consommation totale de la nitrone en cinq minutes, la température ayant atteint -30°C . L'excès de SmI_2 a permis la réduction de la *N*-hydroxylamine **210** en amine **212**, évitant ainsi son oxydation à l'air. Dans ces conditions, l'amine **205** a été obtenue avec un rendement de 16% et les lactames **213a,b** avec un rendement de 53% (Entrée 3, Tableau 24). Cette fois, de façon étonnante, le lactame a été isolé sous la forme de deux diastéréoisomères.

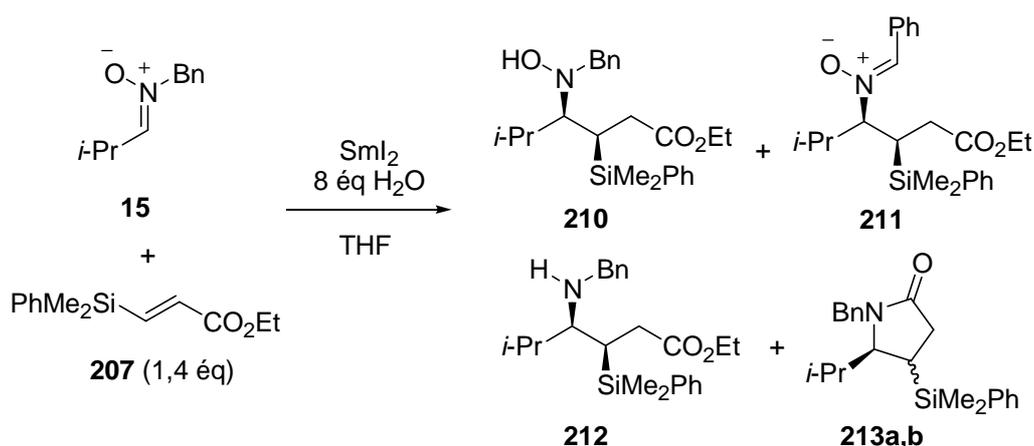
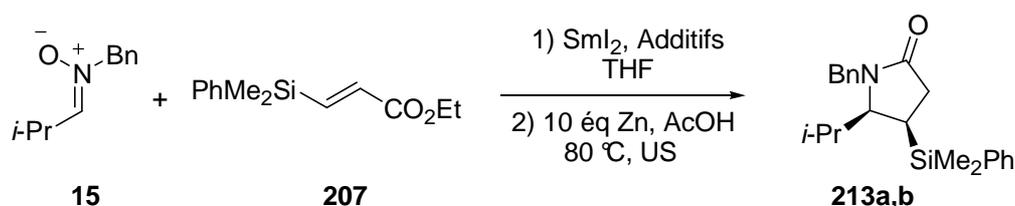


Schéma 144

Entrée	SmI ₂ (éq)	Temp. (°C)	Durée (h)	210 (%)	211 (%)	212 (%)	213a,b (%)
1	3	-78	22	58	-	-	-
2	4	-40	2	35	4	-	-
3	5	-78 à -30	1	-	-	16	53 (rd = 90/10)

Tableau 24 – Optimisation du couplage réducteur entre la nitronne 15 et l'acrylate 207.

La *N*-hydroxylamine **210** étant relativement instable à l'air, elle doit être réduite en amine **212** qui cyclise partiellement en lactame **213**. Par la suite, le couplage réducteur entre la nitronne **15** et l'acrylate **207** a été étudié en analysant directement la formation du lactame **213**, issu d'une séquence *one pot* comprenant le couplage, la réduction de la *N*-hydroxylamine et la cyclisation de l'amine (Schéma 145). La réduction de la *N*-hydroxylamine peut être effectuée *one pot* par action du zinc dans l'acide acétique à 80 °C sous ultra-sons. Ces conditions induisent également la cyclisation de l'amine en lactame.

**Schéma 145**

Entrée	SmI ₂ (éq)	Additifs (éq)	Temp. (°C)	Durée	213a,b (%)	<i>cis/trans</i>
1 ^a	3	H ₂ O (8)	-78	28 h	51	90/10
2 ^a	4	H ₂ O (8)	-78 à -30	5 min	53	90/10
3	4	H ₂ O/LiBr (8/12)	-78	3,5 h	37	>98/2
4	4	H ₂ O/LiBr (8/12)	-78 à -30	5 min	84	>98/2
5	4	H ₂ O/NaBr (8/12)	-78 à -30	20 min	37	90/10
6	4	H ₂ O/MgBr ₂ (8/12)	-78 à -30	5 min	16	>98/2
7	3	H ₂ O/LiBr (8/12)	ta	> 1 min	9	>98/2
8	3	HFIP/LiBr (8/12)	-78	1,5 h	14 ^b	>98/2
9	4	HFIP/LiBr (8/12)	-78 à -30	10 min	52	>98/2

^a Réduction de la *N*-hydroxylamine par 3 éq SmI₂ suivie d'une cyclisation par K₂CO₃.

^b 26% de *N*-benzyl isobutylamine ont été isolés.

Tableau 25 – Optimisation de la séquence couplage, réduction, cyclisation.

Lorsque le couplage a été réalisé en laissant remonter la température de -78 °C à -30 °C en enlevant le bain réfrigérant, la réaction a été fortement accélérée (5 minutes au lieu de 28

heures). En revanche, le rendement et la diastéréosélectivité d'une telle réaction ne varient pas (Entrées 1 et 2, Tableau 25).

Dans tous ces essais, la nitrone de départ n'a jamais été récupérée même si elle n'a pas totalement réagi au cours du couplage, le traitement par le zinc dans l'acide acétique entraînant une probable hydrolyse.

L'utilisation de LiBr comme additif au SmI₂ lors du couplage a permis une amélioration de la diastéréosélectivité et une diminution du temps de réaction à -78 °C (Entrée 3, Tableau 25). A température plus élevée (de -78 °C à -30 °C), le rendement a également été largement amélioré. Le lactame **213a** a pu être obtenu avec un rendement de 84% à partir de la nitrone sous la forme d'un seul diastéréoisomère détectable par analyse RMN du mélange brut réactionnel (Entrée 4, Tableau 25). Le cation lithium semble avoir une influence sur la diastéréosélectivité.

L'effet de la nature du cation métallique sur la diastéréosélectivité de cette réaction a été analysé en utilisant NaBr et MgBr₂ comme autres sources d'ions bromure. Le cation sodium n'est pas chélatant alors que le cation magnésium l'est. La faible solubilité de ces sels métalliques dans le THF a cependant entraîné une réactivité du système moindre par rapport à celle observée avec LiBr. Le couplage en présence d'eau et de NaBr a conduit aux lactames **213a,b** dans un rapport 90/10 (Entrée 5, Tableau 25) alors que le couplage en présence d'eau et de MgBr₂ a permis l'obtention du lactame **213a** sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Entrée 6, Tableau 25). La chélation par le cation métallique pourrait donc jouer un rôle dans la diastéréosélectivité.

Le couplage en présence d'eau et de LiBr à température ambiante a conduit au lactame **213a** mais avec un faible rendement de 9%, sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Entrée 7, Tableau 25). Une importante fraction de produits inconnus en mélange complexe a également été obtenue.

L'effet de la nature de la source de protons sur le couplage a également été étudié. Lorsque l'eau a été remplacée par HFIP (qui avait amélioré le rendement du couplage entre la nitrone cyclique **1** et l'acrylate α -silylé **158**), à -78 °C, en présence de LiBr, le lactame **213a** a été obtenu avec un faible rendement de 14% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Dans ce cas, 26% de *N*-benzyl isobutylamine, résultant de la réduction de la nitrone, ont été isolés (Entrée 8, Tableau 25). A température plus élevée (de -78 °C à -30 °C), le lactame **213a** a été isolé avec un rendement moyen de 52%, inférieur à celui obtenu avec l'eau comme additif (Entrée 9, Tableau 25). HFIP ne semble pas être une bonne source de protons pour le

couplage réducteur de la nitronne **15** avec l'acrylate **207**. Les meilleures conditions consistent donc à utiliser la combinaison eau-LiBr de -78 et -30 °C (Entrée 4, Tableau 25).

3.1.2. Détermination de la configuration relative des deux centres asymétriques créés

L'analyse RMN NOESY du lactame majoritaire **213a** montre une corrélation entre les protons H_6 et les protons des groupes méthyles portés par le silicium, traduisant une configuration relative *cis* entre les groupes *isopropyle* et diméthylphénylsilyle (Figure 12).

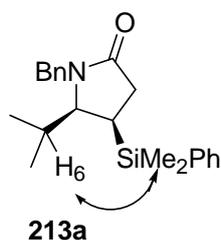


Figure 12 – Mise en évidence de la configuration relative du lactame **213a**.

3.1.3. Essais d'application à la synthèse de la statine

Compte tenu des résultats encourageants obtenus lors du couplage de la nitronne **15** avec l'acrylate **207**, cette approche a été utilisée pour le couplage de l'acrylate **207** avec une nitronne chirale comportant un groupe *isobutyle*. Le lactame issu de l'enchaînement couplage-réduction-cyclisation à partir d'une telle nitronne devait permettre la synthèse de la statine, comportant un motif β -aminoalcool de configuration *syn* (Schéma 146).¹⁶⁷

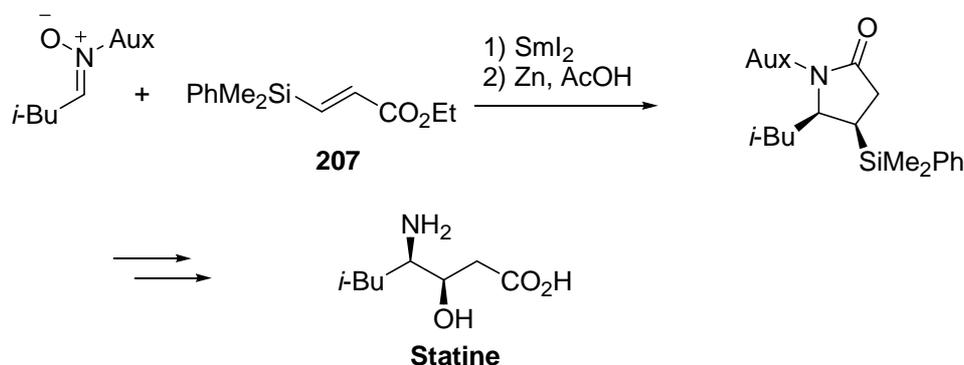
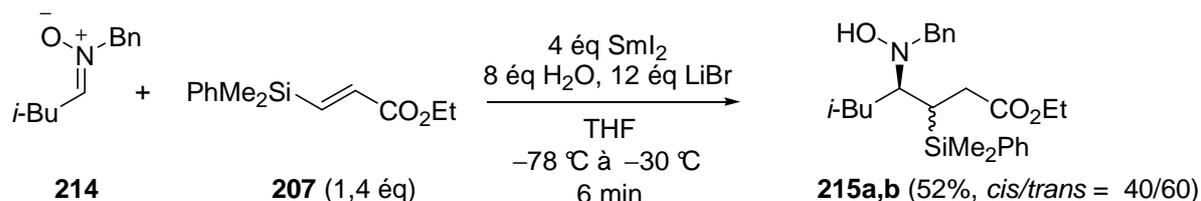


Schéma 146

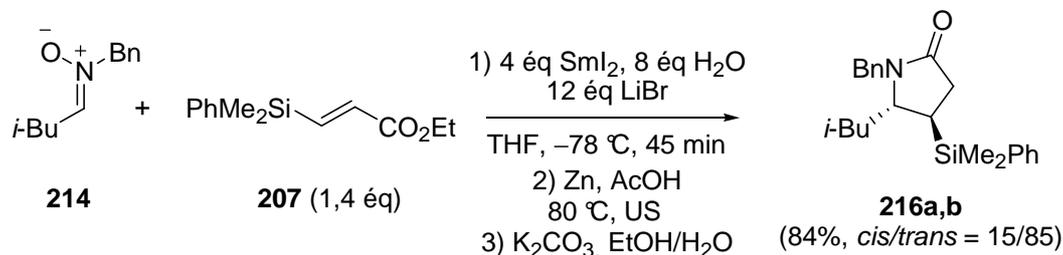
167. Durand, J. *Stage Master 1*; Université Joseph Fourier, 2010.

La statine est un aminoacide non naturel présent dans des peptides possédant une activité antibiotique tels que la pepstatine, un hexapeptide inhibiteur de protéases.¹⁶⁸

La réaction a tout d'abord été développée avec la nitronne achirale **214**.³⁰ Son couplage réducteur avec l'acrylate **207** en présence d'eau et de LiBr de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a conduit aux *N*-hydroxylamines désirées **215a,b** avec un rendement de 52%. Cependant, de façon surprenante, les deux diastéréoisomères **215a,b** ont été obtenus dans un rapport *cis/trans* 40/60 (Schéma 147).



La diastéréosélectivité étant faible, le même couplage a été reproduit à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et a été suivi d'une réduction par zinc dans l'acide acétique et d'une cyclisation en milieu basique. Les lactames **216a,b** ont alors été obtenus avec un rendement de 84%, sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 15/85 (Schéma 148).



Le diastéréoisomère majoritaire **216a** a pu être isolé pur par cristallisation dans un mélange cyclohexane/AcOEt 1/1. De façon étonnante, la configuration relative des groupes *isobutyle* et diméthylphénylsilyle est *trans* pour le lactame majoritaire **216a**, comme le montre son cliché de diffraction des rayons X (Figure 13).

168. Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Morishima, H.; Matsuzaki, M.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 259-262.

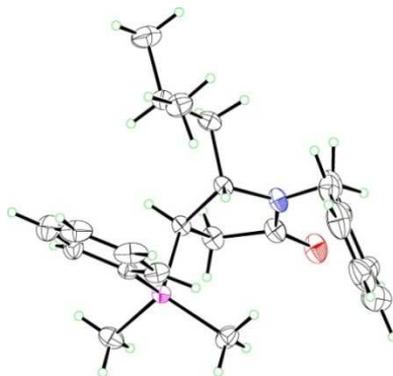


Figure 13 – Ortep du lactame 216a.

Ce couplage a ensuite été appliqué à la nitronne chirale (*R*)-**217** préparée au laboratoire à partir du Stérical®.⁴⁶ Le couplage réducteur de (*R*)-**217** avec l'acrylate **207** à -78 °C en présence de LiBr et d'eau, a conduit à la *N*-hydroxylamine **218** qui cyclise partiellement en oxazinone **219**. La cyclisation a été achevée par traitement du mélange brut réactionnel par K_2CO_3 ; l'oxazinone **219** a alors été obtenue avec un rendement de 47% sous la forme d'un seul diastéréoisomère et 21% de nitronne ont également été récupérés (Schéma 149).

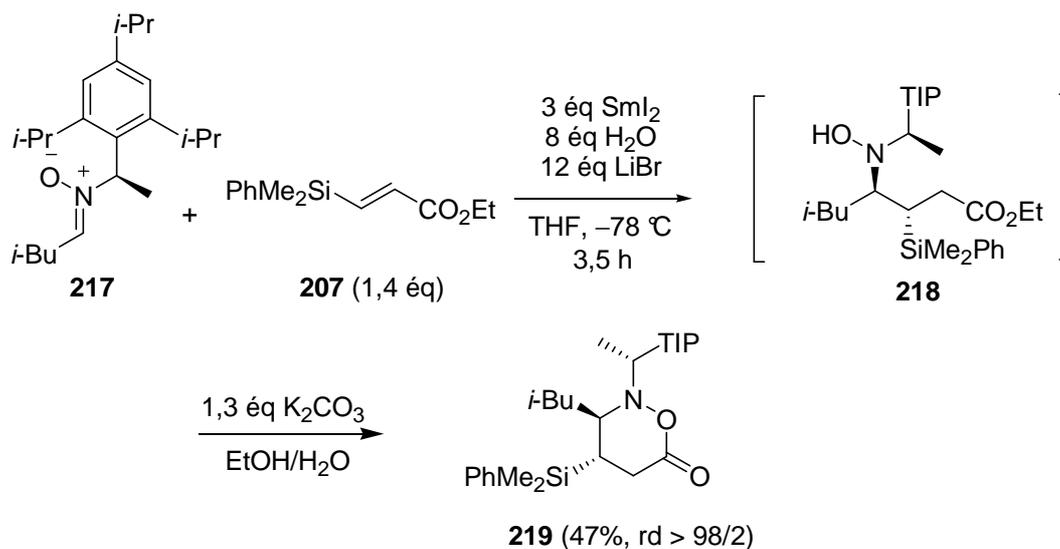


Schéma 149

La diffraction des rayons X de l'oxazinone **219** a permis de déterminer la relation entre les deux substituants du cycle comme étant *trans* (Figure 14).

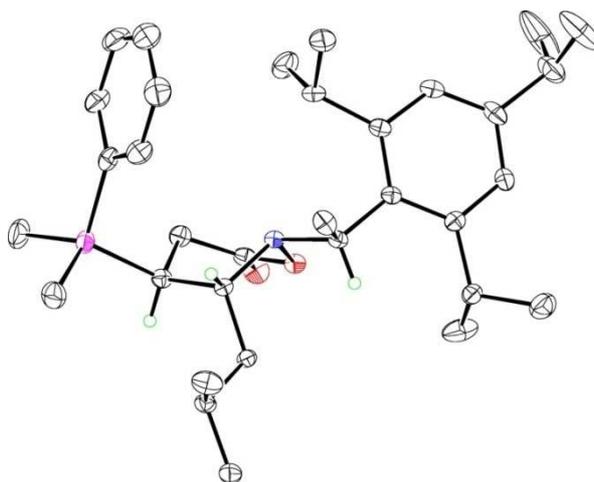


Figure 14 - Ortep de l'oxazinone 219.

Ainsi, les produits majoritaires issus des couplages avec les nitrones **214** et **217** possèdent une configuration relative entre les groupes *isobutyle* et diméthylphénylsilyle *trans* ou *anti*, à l'opposé de celle obtenue avec la nitrone **15** possédant un groupe *isopropyle*. Nous avons alors abandonné la synthèse de la statine (possédant un enchaînement *syn*) et nous nous sommes intéressé à élargir ce couplage réducteur avec l'acrylate **207** à plusieurs nitrones, afin d'étudier l'effet de la nature de la nitrone sur la diastéréosélectivité de la réaction.

3.1.4. Tentative de généralisation de la méthode

3.1.4.1. Résultats

Différentes nitrones ont été soumises au couplage réducteur avec l'acrylate **207** en présence de SmI_2 , dans différentes conditions. Ce couplage a été étudié après réduction des *N*-hydroxylamines en amines par du zinc, conditions permettant généralement la cyclisation en lactames. La détermination des configurations relatives (*cis/trans* ou *syn/anti*) des produits de couplage est détaillée dans le paragraphe 3.1.4.2.

Au cours de cette étude, différentes conditions de température et deux sources de protons, (HFIP et eau), combinées avec LiBr, ont été employées. Les couplages effectués de -78 à -30 °C ont été doublés de couplage dans les mêmes conditions à -30 °C, afin d'évaluer les variations éventuelles de diastéréosélectivité.

Les résultats obtenus lors du couplage de la nitrone **15** selon différentes conditions sont présentés une nouvelle fois afin de faciliter la comparaison (Schéma 150, Tableau 26). A -78 °C, en présence de HFIP, le lactame **213a** a été isolé sous la forme d'un seul

diastéréoisomère avec un faible rendement (14%), 26% de *N*-benzyl isobutylamine, issue de la réduction de la nitronne, ont également été isolés (Entrée 1, Tableau 26). De -78 à -30 °C, les réactions ont été plus rapides et les rendements plus élevés (Entrées 3 et 4, Tableau 26). En revanche, lorsque le couplage a été réalisé à -30 °C, les lactames **213a,b** ont été obtenus avec des rendements faibles (Entrées 5 et 6, Tableau 26). La nature de la source de protons et la température n'ont pas d'effets sur la diastéréosélectivité alors que la présence de LiBr a une influence (Entrée 7, Tableau 26). Dans tous les cas, le lactame **213a**, de configuration relative *cis*, a été obtenu très majoritairement. Ces essais montrent que l'eau, source de protons capable de se coordiner au SmI_2 selon Hoz,¹¹⁰ est un additif préférable à HFIP, source de protons non coordinantes.

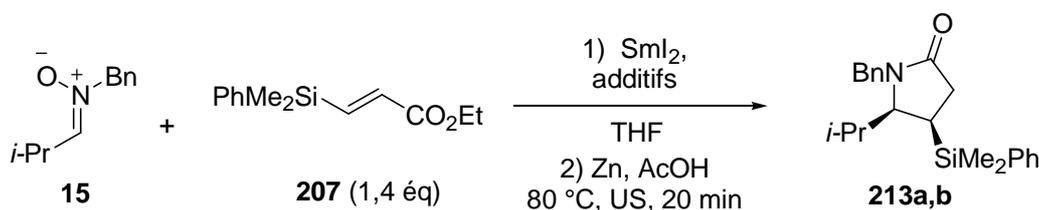


Schéma 150

Entrée	SmI_2 (éq)	Additifs (éq)	Temp (°C)	Durée	Produits (Rdt %)	<i>cis/trans</i> ^a
1	3	HFIP/LiBr (3/12)	-78	1,5 h	213a (14) ^b	>98/2
2	4	H_2O /LiBr (8/12)	-78	3,5 h	213a (37)	>98/2
3	4	HFIP/LiBr (3/12)	-78 à -30	10 min	213a,b (52)	98/2
4	5	H_2O /LiBr (8/12)	-78 à -30	5 min	213a (84)	>98/2
5	4	HFIP/LiBr (3/12)	-30	5 min	213a (19)	>98/2
6	4	H_2O /LiBr (8/12)	-30	5 min	213a,b (56)	98/2
7	4	H_2O (8)	-78 à -30	5 min	213a,b (53)	90/10

^a Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ^1H du mélange brut réactionnel.

^b 26% de *N*-benzyl isobutylamine ont également été isolés.

Tableau 26 – Enchaînements couplage-réduction-cyclisation pour la nitronne 15.

La réaction a été appliquée à la nitronne **27**,¹⁶⁹ non substituée en α de la double liaison (donc à priori comparable à la nitronne **214**). Le couplage de la nitronne **27** (Schéma 151) a été réalisé

169. Fray, M. J.; Jones, R. H.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2753-2761.

en présence de trois puis huit équivalents de HFIP de -78 à -30 °C, les résultats sont identiques en termes de rendement et de diastéréosélectivité (Entrée 3, Tableau 27). Ceci est en accord avec l'hypothèse de Hoz selon laquelle les alcools tels que HFIP ne se complexeraient pas au SmI_2 et ne modifieraient donc pas sa réactivité.¹¹⁰ Par la suite, les couplages en présence de HFIP ont été effectués avec seulement trois équivalents de cet additif. Contrairement à ce qui avait été observé pour la nitrone **15**, les rendements en lactames **220a,b** sont plus élevés en présence de HFIP qu'en présence d'eau (sauf à -30 °C).

De plus, contrairement au cas précédent, le diastéréoisomère majoritaire est cette fois-ci de configuration *trans*, toutefois, sa proportion diminue lorsque la température augmente (sauf entrée 4, Tableau 27).

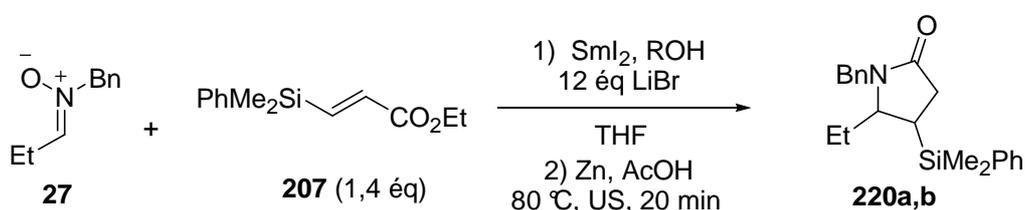


Schéma 151

Entrée	SmI_2 (éq)	ROH (éq)	Temp (°C)	Durée	Produits (Rdt %)	<i>cis/trans</i> ^a
1	4	HFIP (3)	-78	2 h	220a,b (51)	30/70
2	4	H_2O (8)	-78	7 h	220a,b (43)	50/50
3	3	HFIP (8 ou 3)	-78 à -30	5 min	220a,b (70)	40/60
4	3	H_2O (8)	-78 à -30	5 min	220a,b (51)	75/25
5	4	HFIP (3)	-30	5 min	220a,b (12)	40/60
6	4	H_2O (8)	-30	5 min	220a,b (39)	25/75

^a Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ^1H du mélange brut réactionnel.

Tableau 27 - Enchaînements couplage-réduction-cyclisation pour la nitrone **27**.

Comme mentionné précédemment (paragraphe 3.1.3), le couplage réducteur de la nitrone **214**, portant un groupe *isobutyle* (Schéma 152) en présence de LiBr et de HFIP à -78 °C a conduit aux lactames **216a,b** avec un rendement de 44% dans un rapport 15/85 en faveur du composé *trans* ; 26% de *N*-benzyl *isopentylamine*, issue de la réduction de la nitrone ont été également isolés (Entrée 1, Tableau 28). A la même température, en présence d'eau comme source de protons, les lactames **216a,b** ont été obtenus avec un rendement amélioré de 84% dans un rapport 15/85 toujours en faveur du composé *trans* (Entrée 2, Tableau 28). De -78 à -30 °C, les *N*-hydroxylamines **215a,b** ont été obtenues dans un rapport 40/60 en faveur du composé *anti* (Entrée 3, Tableau 28). A -30 °C, les couplages donnent de moins bons rendements et les

diastéréosélectivités sont médiocres avec les deux sources de protons (Entrées 4 et 5, Tableau 28). Comme avec la nitrone **15**, pour le couplage de la nitrone **214**, l'eau en présence de LiBr, est une meilleure source de protons que HFIP. Cependant, à la différence de la nitrone **15**, en présence de LiBr, le diastéréoisomère majoritaire est de configuration *trans*, et sa proportion diminue lorsque la température augmente.

Le couplage a ensuite été réalisé sans LiBr et a permis de mettre en évidence clairement son rôle (Entrées 2 et 6, Tableau 28). En effet, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en présence d'eau comme seul additif, la diastéréosélectivité a été inversée, les lactames **216a,b** ayant été obtenus dans un rapport 90/10 en faveur du *cis*. Le couplage pourrait donc faire intervenir un état de transition chélaté lorsque LiBr est employé et non chélaté en son absence (la diastéréosélectivité est discutée par l'intermédiaire de modèles dans la partie suivante). De -78 à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, la diastéréosélectivité est légèrement plus faible (80/20) et le rendement de 21% est médiocre (Entrée 7, Tableau 28).

L'encombrement de la fonction ester de l'acrylate silylé influence également la diastéréosélectivité des couplages. Lorsque le couplage a été effectué avec l'acrylate **208**, la cyclisation des amines intermédiaires a été réalisée au reflux d'un mélange toluène-AcOH 9/1. En présence d'eau et de LiBr, les lactames **216a,b** ont été obtenus dans un rapport 75/25 en faveur du composé *cis* (Entrée 8, Tableau 28). Sans LiBr, ce ratio a été amélioré à 85/15 (Entrée 9, Tableau 28). Un encombrement plus important au niveau de la fonction ester de l'acrylate entraîne donc la formation majoritaire du lactame **216a cis** et ce, en présence ou non de LiBr. En revanche, les rendements sont faibles, la nitrone n'était pas totalement consommée (à la disparition de la couleur bleue du mélange réactionnel). Cette réactivité plus faible pourrait être expliquée par une diminution du caractère accepteur de Michael par effet inductif donneur du groupe *t*-butyle.

Un troisième acrylate a été employé comme accepteur dans le couplage avec la nitrone **214**. Lorsque la réaction a été réalisée en présence d'eau à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec l'acrylate chiral **209**, les lactames **216a,b** ont été obtenus avec un rendement de 43% dans un rapport 85/15 en faveur du composé *cis* (Entrée 10, Tableau 28). De -78 à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, les lactames ont été obtenus avec un rendement supérieur de 69% mais dans un rapport *cis/trans* plus faible de 80/20 (Entrée 11, Tableau 28). Dans les deux cas, la réaction conduit à la formation préférentielle du lactame *cis*. L'utilisation de LiBr lors du couplage de la nitrone avec l'acrylate **209** n'a pas permis l'obtention des lactames correspondants.

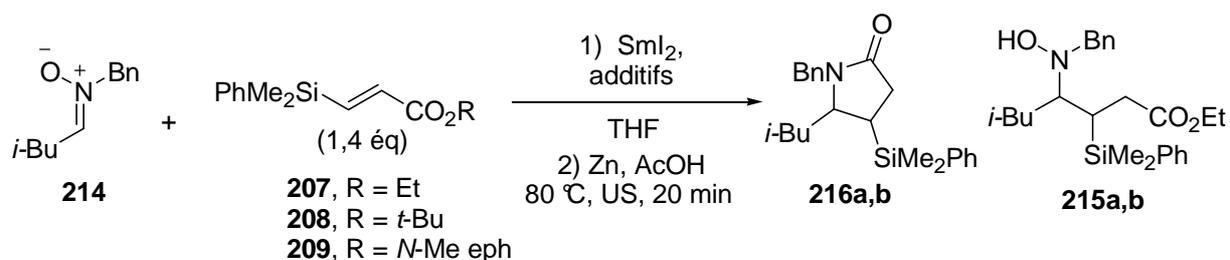


Schéma 152

Entrée	R	SmI_2 (éq)	Additifs (éq)	Temp (°C)	Durée	Produits (Rdt)	<i>cis/trans</i> ^a
1	Et	5	HFIP/LiBr (3/12)	-78	50 min	216a,b (44) ^b	15/85
2	Et	4	H ₂ O/LiBr (8/12)	-78	45 min	216a,b (84)	15/85
3	Et	4	H ₂ O /LiBr (8/12)	-78 à -30	5 min	215a,b (52)	40/60
4	Et	5	HFIP/LiBr (3/12)	-30	5 min	216a,b (32)	55/45
5	Et	4	H ₂ O/LiBr (8/12)	-30	5 min	216a,b (56)	50/50
6	Et	3	H ₂ O (8)	-78	4,5 h	216a,b (65)	85/15
7	Et	4	H ₂ O (8)	-78 à -30	5 min	216a,b (21)	80/20
8	<i>t</i> -Bu	4	H ₂ O /LiBr (8/12)	-78 à -30	5 min	216a,b (31)	75/25
9	<i>t</i> -Bu	4	H ₂ O (8)	-78 à -30	5 min	216a,b (21)	85/15
10	<i>N</i> -Me Eph	4	H ₂ O (8)	-78	9 h	216a,b (43)	85/15
11	<i>N</i> -Me Eph	4	H ₂ O (8)	-78 à -30	5 min	216a,b (69)	80/20

^a Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹H du mélange brut réactionnel.

^b 26% de *N*-benzyl isopentylamine ont également été isolés.

Tableau 28 - Enchaînements couplage-réduction-cyclisation pour la nitronne 214.

Le couplage avec la nitronne **221**⁴³ substituée par un groupe cyclopropyle, en présence de HFIP à -78 °C n'a pas conduit aux lactames **222a,b** désirés (Schéma 153). Seules des traces de réduction de la nitronne ont été observées (Entrée 1, Tableau 29). Dans les autres conditions, l'utilisation de l'eau et de HFIP comme sources de protons ont conduit à des rendements similaires, plutôt faibles, et à des diastéréosélectivités médiocres. La nitronne **221** est substituée en α de la double liaison carbone-azote, cependant les diastéréosélectivité ne sont pas élevées comme celles observées lors du couplage de la nitronne **15** comportant un groupe isopropyle. Malgré leur similitude, les groupes isopropyle et cyclopropyle ne

possèdent pas le même encombrement du fait notamment des contraintes de cycles du cyclopropyle. Dans le cas de la nitronne **221**, le diastéréoisomère *trans* n'est pas non plus franchement majoritaire comme pour les nitrones non substituée en α , le lactame **222a** *cis* devient même majoritaire à -30 °C en présence de HFIP. De façon générale, la proportion de lactame **222b** de configuration relative *trans*, diminue avec l'élévation de température.

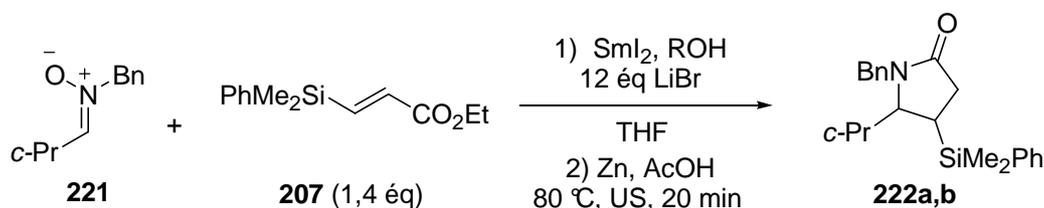


Schéma 153

Entrée	SmI ₂ (éq)	ROH (éq)	Temp (°C)	Durée	Produits (Rdt %)	<i>cis/trans</i> ^a
1	5	HFIP (3)	-78	5 h	- ^b	-
2	5	H ₂ O (8)	-78	2,5 h	222a,b (38)	40/60
3	5	HFIP (3)	-78 à -30	5 min	222a,b (35)	55/45
4	6	H ₂ O (8)	-78 à -30	5 min	222a,b (25)	45/55
5	4	HFIP (3)	-30	20 min	222a,b (31)	70/30
6	4	H ₂ O (8)	-30	5 min	222a,b (29)	50/50

^a Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹H du mélange brut réactionnel.

^b Traces de réduction de la nitronne observées.

 Tableau 29 - Enchaînements couplage-réduction-cyclisation pour la nitronne **221**.

Les couplages avec la nitronne chirale **17**⁴⁰ (Schéma 154) comportant un acétonide ont été suivis d'une réduction par SmI₂ de la *N*-hydroxylamine en amine, du fait de l'instabilité de l'acétonide en milieu acide. Ils ont conduits aux lactames **223a,b,c** dont le diastéréoisomère **223a** *cis* est majoritaire sauf en présence de HFIP à -78 °C (Entrée 1, Tableau 30). Le meilleur rendement a été obtenu en présence de HFIP de -78 °C à -30 °C (Entrée 3, Tableau 30). Le lactame **223c**, dont la formation est supposée d'après l'analyse RMN ¹H des mélanges bruts réactionnels, n'a pu être ni isolé, ni caractérisé. A l'instar de la nitronne **15**, les couplages avec la nitronne **17**, en présence de LiBr, conduisent majoritairement au diastéréoisomère **223a** *cis* (configuration entre les substituants en position 4 et 5) ; sa proportion augmente avec l'élévation de température.

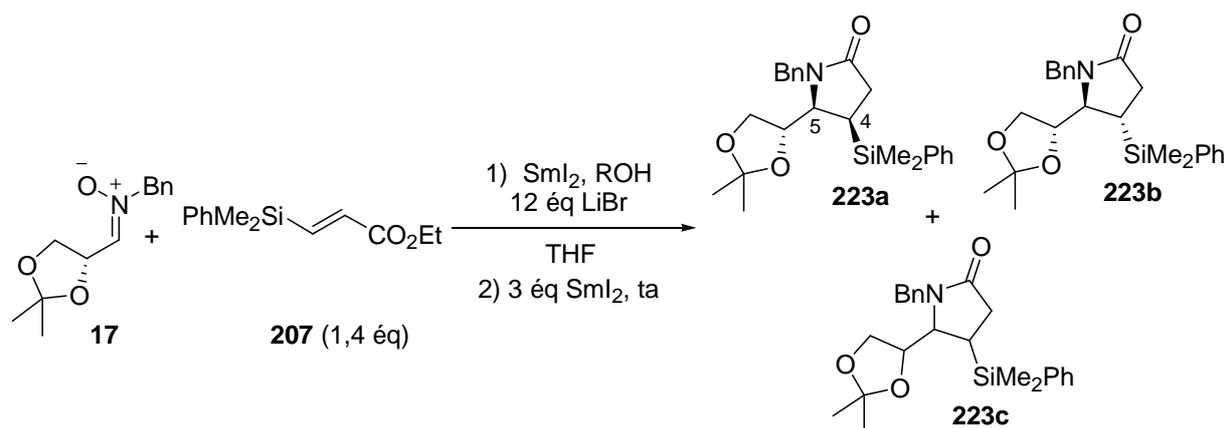


Schéma 154

Entrée	SmI_2 (éq)	ROH (éq)	Temp (°C)	Durée	Produits (Rdt %)	<i>cis/trans</i> ^a
1	4+5	HFIP (3)	-78	2,5 h	223a,b,c (43)	30/65/5
2	4+5	H ₂ O (8)	-78	2 h	223a,b,c (59)	60/35/5
3	4+4	HFIP (3)	-78 à -30	5 min	223a,b,c (88)	60/35/5
4	4+4	H ₂ O (8)	-78 à -30	5 min	223a,b,c (54)	70/25/5
5	4+5	HFIP (3)	-30	5 min	223a,b,c (52)	40/45/15 ^b
6	4+5	H ₂ O (8)	-30	5 min	223a,b,c (64)	75/20/5

^a Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹H du mélange brut réactionnel.

^b Réaction moins propre, rapport approximatif.

Tableau 30 - Enchaînements couplage-réduction-cyclisation pour la nitronne **17**.

Le couplage de la nitronne **224**³⁰ (Schéma 155) comportant un groupe *tert*butyle, de -78 à -30 °C, en présence de HFIP ou d'eau, a conduit à un mélange inséparable de lactames **225a,b** et de *N*-benzyl *neopentyl*amine **226** dans un rapport 25/75 et 15/85 respectivement, en faveur de l'amine (Entrées 1 et 2, Tableau 31). L'analyse RMN ¹H des mélanges bruts réactionnels a montré que les lactames **225a,b** étaient obtenus dans un rapport 90/10.

Le couplage de la nitronne aromatique **227**³⁰ n'a pas conduit au lactame désiré. En présence d'eau et de LiBr, de -78 à -30 °C, un mélange complexe de produits non caractérisés a été obtenu (Entrée 3, Tableau 31). A -78 °C, sans additif, la réaction a conduit à la *N,N*-dibenzylamine **228** avec un rendement de 43% et aux dimères **229a,b** (rd = 95/5) avec un rendement de 15% (Entrée 4, Tableau 31).

Pour finir, le couplage a été testé avec la cétonitronne **230**,¹⁷⁰ de -78 à -30 °C, en présence d'eau est de LiBr (Entrée 5, Tableau 31). Aucune trace de lactame désiré n'a été observée par analyse RMN ¹H du mélange brut réactionnel, seul un composé pouvant correspondre à la *N*-

170. Franco, S.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2275-2284.

hydroxylamine issue de la réduction de la nitronne, a été décelé. Cependant ce composé n'a pas pu être isolé par chromatographie sur gel de silice.

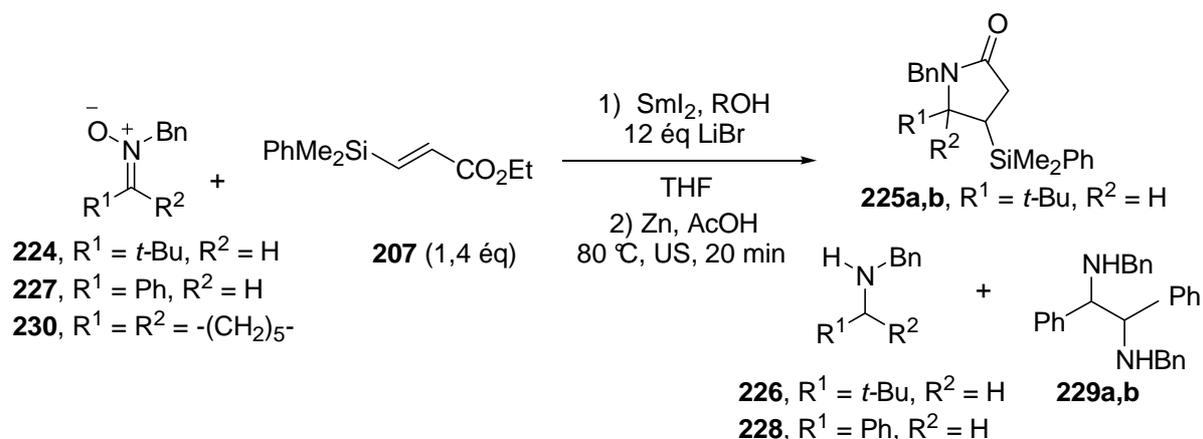


Schéma 155

Entrée	R ₁	R ₂	SmI ₂ (éq)	ROH (éq)	Temp (°C)	Durée	Produits (Rdt %)	rd ^a
30	<i>t</i> -Bu	H	5	HFIP (3)	-78 à -30	5 min	225a,b/226 (25/75)	90/10
31	<i>t</i> -Bu	H	5	H ₂ O (8)	-78 à -30	5 min	225a,b/226 (15/85)	90/10
32 ^b	Ph	H	3	H ₂ O (8)	-78 à -30	<1 min	-	-
33 ^b	Ph	H	3	-	-78	15 min	228 (43) + 229a,b (15)	-
34 ^b	-(CH ₂) ₅ -		6	H ₂ O (8)	-78 à -30	5 min	-	-

^a Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹H du mélange brut réactionnel.

^b Couplage seul, pas de réduction par le système Zn/AcOH.

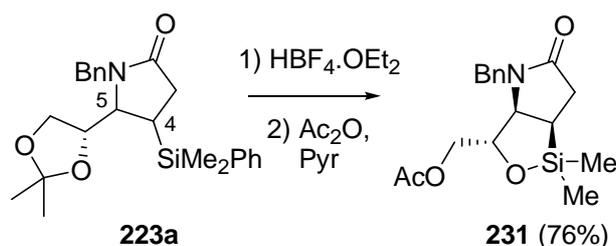
 Tableau 31 - Tentatives couplage-réduction-cyclisation pour les nitrones **224**, **227** et **230**.

En résumé, le couplage réducteur croisé de nitrones avec l'acrylate β -silylé **207** permet la synthèse de γ -lactames β -silylés. Malgré un accès rapide à ces derniers (couplage/réduction/cyclisation en *one pot*), les rendements sont moyens à bons. De plus, en fonction de la nature du groupement alkyle de la nitronne, la configuration relative du diastéréoisomère majoritaire varie. Le couplage n'a pas pu être réalisé avec des aldonitrones aromatiques (compétition avec leur réduction/dimérisation) ou possédant un groupe volumineux, ou avec des cétonitrones.

3.1.4.2. Interprétation des résultats

Les configurations relatives des substituants des lactames ont été déterminées par analyses RMN NOESY sur les diastéréoisomères, seuls lorsqu'ils sont séparables, ou en mélange dans

le cas contraire (Figure 15). Les lactames **220a,b** n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur gel de silice, l'analyse RMN NOESY de ce mélange a montré une corrélation entre le proton H₆ et les protons des groupes méthyle portés par le silicium et entre les protons H₇ et les protons des groupes méthyle pour le lactame **220a cis**. Les lactames **222a,b** sont également inséparables par chromatographie sur gel de silice, l'analyse RMN NOESY du mélange a mis en évidence des corrélations entre le proton H₆ et les groupes méthyle portés par le silicium pour le lactame **222a cis** et des corrélations entre les protons H₄ et H₇ et H₄ et H₆ pour le lactame **222b trans**. Les lactames **223a,b** ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. L'analyse RMN NOESY du lactame **223a** n'a pas permis de déterminer la configuration des deux substituants alors que la même analyse du lactame **223b** a montré des corrélations entre les protons H₄ et H₆, H₄ et H₇ puis entre H₅ et les protons des groupes méthyle portés par le silicium, traduisant une configuration relative *trans* des deux substituants. Le lactame **223a** a alors été dérivatisé en siloxane **231** par protodésilylation en présence de HBF₄, suivie d'une étape d'acétylation (Schéma 156).



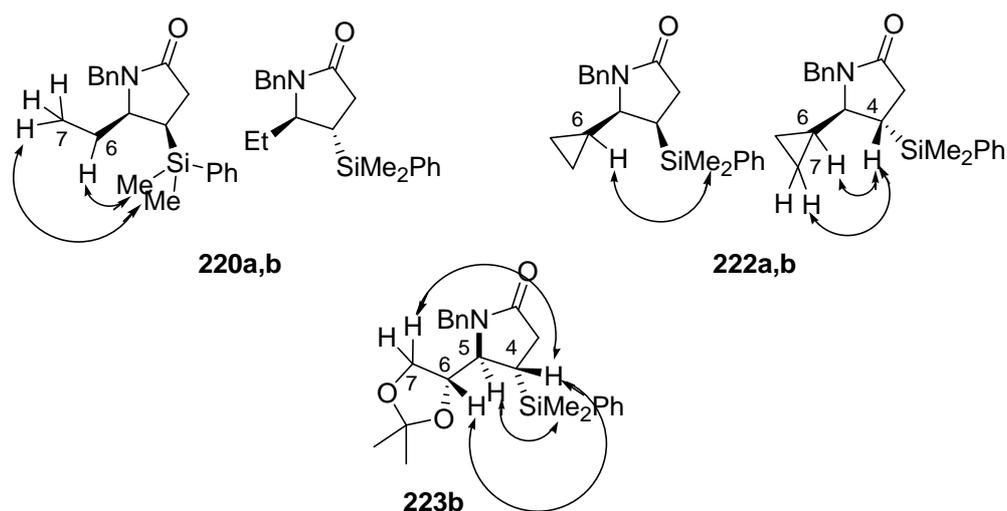


Figure 15 – Détermination des configurations relatives des lactames formés.

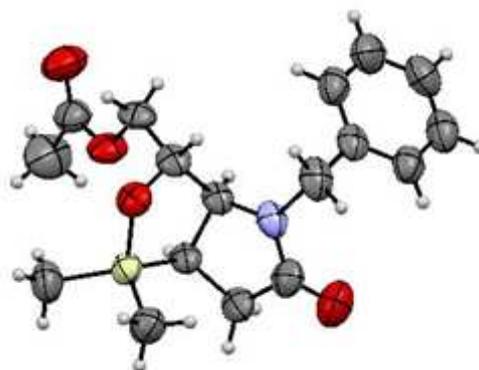


Figure 16 – Ortep du siloxane 231.

Des modèles tentant de rationaliser les diastéréosélectivités observées peuvent être proposés. Ils reposent sur l'hypothèse que la réduction des nitrones par SmI_2 en présence d'eau se fait selon un processus similaire à celui de la réduction de l'acétophénone en présence d'une source de protons rapportée par Flowers.¹⁰⁸ Le premier transfert monoélectronique du SmI_2 vers l'acétophénone serait réversible, la source de protons permettrait l'hydrolyse de la liaison oxygène-samarium, étape cette fois irréversible qui déplacerait l'équilibre dans le sens de la réduction (Equation 1, Schéma 157). Dans le cas des nitrones, la source de protons pourrait, de la même façon, hydrolyser la liaison oxygène-samarium (Equation 2, Schéma 157).

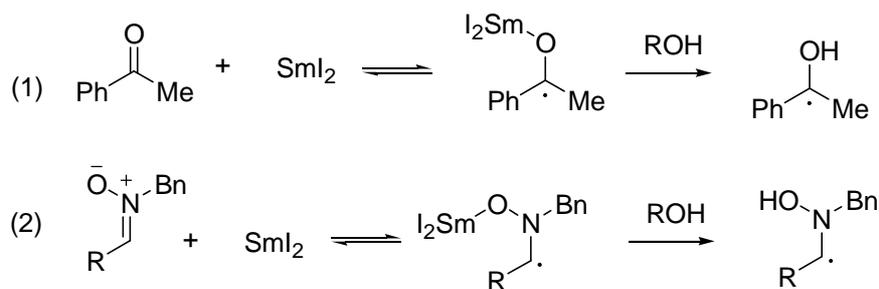


Schéma 157

Ainsi, en l'absence de LiBr, l'espèce nucléophile résultant d'un (ou de deux) transfert(s) monoélectronique(s) réagirait avec l'acrylate sans chélation au travers du samarium, la diastéréosélectivité serait régie uniquement par des facteurs stériques et électroniques. La formation préférentielle du diastéréoisomère *cis* pourrait être expliquée par la projection de Newman **A** représentant la création de la liaison carbone-carbone (Schéma 158), dans laquelle les différents substituants sont placés de manière à minimiser les gênes stériques. De plus une interaction entre le groupe hydroxyle et le groupe silylé pourrait également favoriser un tel modèle.

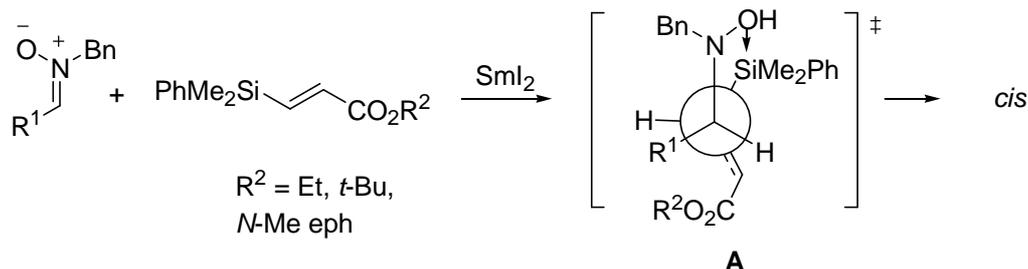


Schéma 158

Ce type d'interaction silicium-oxygène conduisant à un silicium pentavalent a déjà été invoqué par l'équipe de Bashiardes, leur permettant d'expliquer le mécanisme de formation de 1,3-dihydrobenzo[1,2]oxasiloles (Schéma 159).¹⁷¹

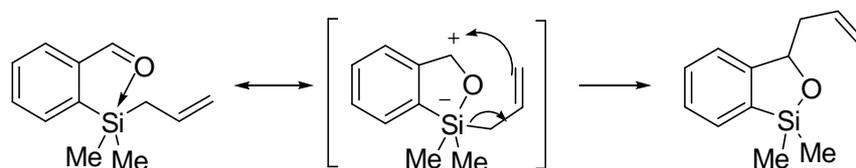


Schéma 159

En présence de LiBr, le diastéréoisomère obtenu majoritairement dépendrait de la nature de la chaîne carbonée portée par la nitronne. En effet, lorsque la nitronne n'est pas substituée en α de

171. Bashiardes, G.; Chaussebourg, V.; Laverdan, G.; Pornet, J. *Chem. Commun.* **2004**, 122-123.

la double liaison carbone-azote, le diastéréoisomère majoritaire est *trans* alors que dans le cas d'une nitronne substituée en α , le produit majoritaire est *cis*. Dans le premier cas, la projection **B**, associant une chélation par un cation lithium entre le carbonyle de la fonction ester et le groupe hydroxyle et des répulsions stériques minimales, conduirait au diastéréoisomère *trans* majoritairement (Schéma 160). Dans le cas d'une nitronne substituée en α , l'encombrement du centre réactionnel par R^1 plus important, pourrait prévenir la chélation citée précédemment, ce qui conduirait à un état de transition représentée par la projection **C**. Le carbonyle de la fonction ester complexé par un cation lithium aurait un encombrement supérieur par rapport à la projection **A**, expliquant ainsi la diastéréosélectivité accrue en faveur du composé *cis* dans le cas du couplage de la nitronne **15** en présence de LiBr (Entrée 4, Tableau 26).

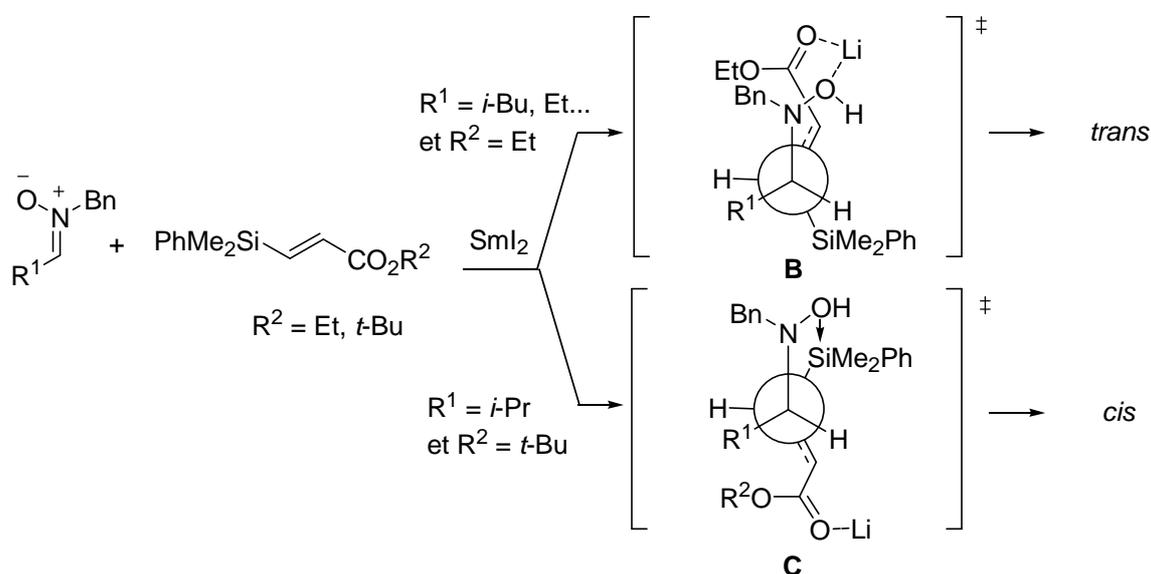


Schéma 160

Dans le cas de l'acrylate **208**, l'encombrement de l'ester de *t*-butyle pourrait également gêner la chélation entre le carbonyle et le groupe hydroxyle, ce qui expliquerait la formation préférentielle du diastéréoisomère *cis* en présence ou non de LiBr (Entrées 8 et 9, Tableau 28).

En résumé, en présence de LiBr, les couplages à -30 °C conduisent de manière générale aux lactames avec des rendements plus faibles que ceux obtenus de -78 à -30 °C et la diastéréosélectivité varie légèrement, mais dans le même sens, en faveur du composé *cis*. Aucun jeu de conditions (température et source de protons) n'est optimal pour toutes les nitrones. Par exemple, une fois les conditions optimisées, la nitronne **15** a conduit au lactame **213** avec un bon rendement (84%) et une excellente diastéréosélectivité alors que la nitronne

221 a conduit aux plus mauvais résultats (25% de rendement) dans les mêmes conditions. HFIP s'est révélé être une mauvaise source de protons à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ car elle a entraîné la formation de *N*-benzylamines. Ces amines proviennent de la réduction des *N*-hydroxylamines issues de la protonation des espèces nucléophiles dérivées des nitrones.

L'utilisation de LiBr a une influence différente en fonction de la nature de la chaîne carbonée portée par la nitronne. Pour les nitrones non substituées en α de la double liaison carbone-azote, le diastéréoisomère *trans* est majoritaire, alors que le *cis* est préférentiellement formé pour les nitrones α -substituées. De plus l'encombrement de la fonction ester joue un rôle déterminant sur la diastéréosélectivité : en présence ou non de LiBr, le couplage de la nitronne **214** avec l'acrylate **207** a conduit majoritairement au lactame *cis*. L'utilisation de l'acrylate **209** (inspiré du crotonate de Fukuzawa dérivé de la *N*-méthyl éphédrine)¹³⁴ conduit également à la formation préférentielle du diastéréoisomère *cis* lors du couplage de la nitronne **214**, mais le rapport diastéréoisomérique (85/15) est le même que celui obtenu avec l'acrylate **208**. L'encombrement semble donc jouer en faveur de la formation du diastéréoisomère *cis*. Le couplage avec l'acrylate **209** serait à appliquer aux autres nitrones. De telles réactions n'ont pas été réalisées par manque de temps.

Pour conclure, le développement du couplage de différentes nitrones avec l'acrylate β -silylé **207** a permis la préparation de γ -lactames silylés. Cependant, les rendements et les diastéréosélectivités sont décevants. L'utilisation de l'acrylate chiral **209** est à envisager, elle pourrait permettre l'obtention de meilleures diastéréosélectivités et une induction asymétrique.

3.1.5. Tentative de fonctionnalisation du carbone en α de l'ester

Le couplage réducteur induit par SmI_2 de nitrones avec des accepteurs de Michaël conduit à une espèce intermédiaire radicalaire **G33** ou anionique **G34** (Schéma 161). La réaction de ces espèces avec un radicophile ou un électrophile à la place d'une source de protons, pourrait permettre la fonctionnalisation du carbone en α de l'ester et la création de deux liaisons carbone-carbone et de deux centres asymétriques selon un processus à trois composants.¹⁷²

172. Godineau, E.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044-3055.

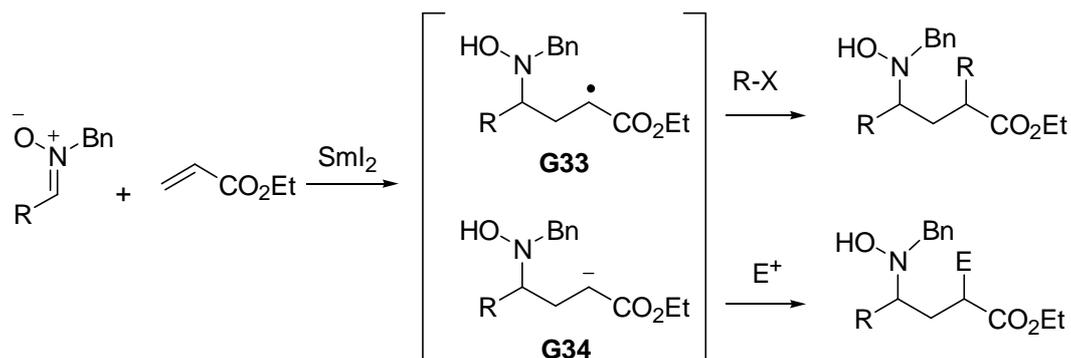


Schéma 161

Nous avons voulu tester un tel processus sur le couplage réducteur avec la nitronne **15** et l'acrylate **207** en présence d'un radicophile, l'allyltributylétain, pour former le produit **232** (Schéma 162). Tout d'abord, la réaction a été effectuée sans source de protons à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en présence de LiBr. Après addition d'une suspension SmI_2 et de LiBr sur l'ensemble des réactifs en solution dans le THF, la couleur bleue du milieu réactionnel s'est estompée en quelques minutes. Une quantité supplémentaire de SmI_2 (trois équivalents) a alors été ajoutée. La couleur bleue s'est maintenue 40 minutes, cependant, l'analyse RMN du mélange brut réactionnel a montré qu'aucun nouveau produit n'a été formé à l'exception du propanoate silylé **202** (Entrée 1, Tableau 32). Sans source de protons, la réaction croisée entre la nitronne **15** et l'acrylate **207** semble ne pas s'effectuer, pouvant confirmer l'hypothèse de Flowers sur le transfert mono-électronique réversible déplacé vers les substrats de départ en l'absence de source de protons.

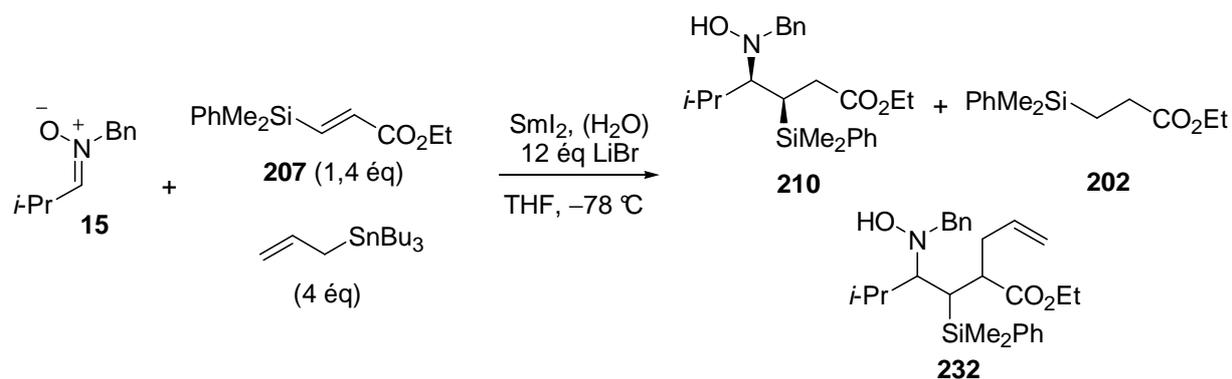


Schéma 162

Entrée	SmI ₂ (éq)	H ₂ O (éq)	Durée	210 (Conv. nitrone) ^a	202 (Conv. acrylate) ^a	232
1	6	-	40 min	-	30%	-
2	3	1	1,5 h	50%	45%	-

^a Conversion déterminée par analyse RMN du mélange brut réactionnel.

Tableau 32 – Tentative de fonctionnalisation du carbone α .

Un second essai a alors été réalisé en présence d'un équivalent d'eau dans les mêmes conditions. Aucune trace de produit **232** n'a été décelée, l'analyse RMN du mélange brut réactionnel a montré seulement la formation de la *N*-hydroxylamine **210** (la conversion de la nitrone en produit **210** étant de 50%), et la formation du propanoate silylé **202** (Entrée 2, Tableau 32).

Dans ces deux essais, l'allyltributylétain est retrouvé inchangé d'après l'analyse RMN du mélange brut réactionnel.

3.1.6. Oxydation de Tamao-Fleming d'un β -silyl- γ -butyro lactame

Afin de valider l'accès à des dérivés de γ -amino- β -hydroxy acides par couplage réducteur de nitrones avec un acrylate β -silylé, le lactame **213a** *cis* a été converti en le lactame hydroxylé **233** correspondant. Le lactame **213a** a été oxydé avec succès par H₂O₂ en présence d'une source de fluorure et d'une base, après protodésilylation par HBF₄.¹⁷³ Le lactame **233a** a été obtenu avec un rendement de 71% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La réaction a également été effectuée sur un mélange de lactames **213a,b** (90/10) et a conduit à un mélange de lactames **233a,b** dans un rapport 90/10, confirmant la totale rétention de configuration au cours de cette étape (Schéma 163).

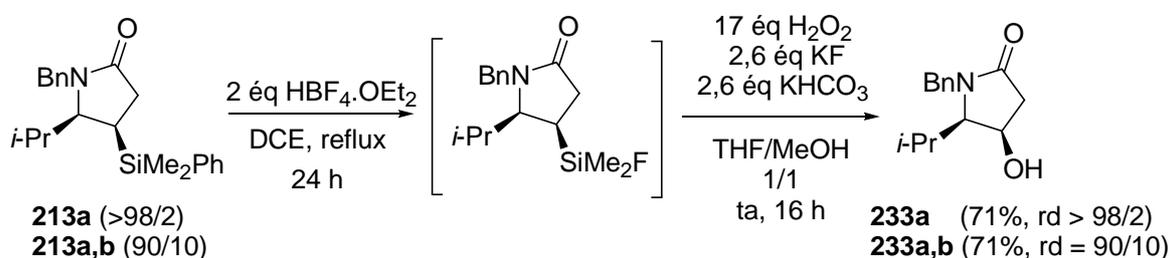


Schéma 163

173. Roberson, C. W.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1434-1435.

La diffraction des rayons X d'un cristal du lactame **233a** a permis de confirmer la configuration relative *cis* des groupes *isopropyle* et diméthylphénylsilyle qui avait été déterminée par analyse RMN NOESY du lactame **213a** (Figure 17).

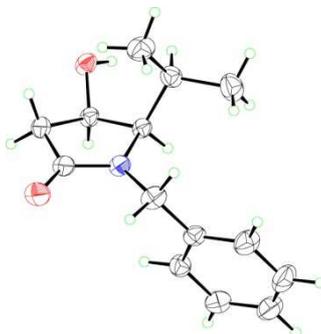


Figure 17 - Ortep du lactame **233a**.

3.1.7. Conclusion

Le couplage réducteur induit par SmI_2 de la nitronne **15**, substituée par un groupe *isopropyle*, avec l'acrylate β -silylé **207** a permis, après réduction et cyclisation, la préparation diastéréosélective d'un lactame silylé de configuration relative *cis*. Après optimisation des conditions du couplage avec l'acrylate β -silylé **207**, les résultats obtenus en termes de rendement et de diastéréosélectivité sont similaires à ceux du couplage de la même nitronne avec le crotonate de méthyle (Schéma 164). L'hypothèse de départ, prévoyant un comportement de l'acrylate β -silylé **207** similaire à celui du crotonate de méthyle vis-à-vis du couplage réducteur de nitrones, est donc validée.

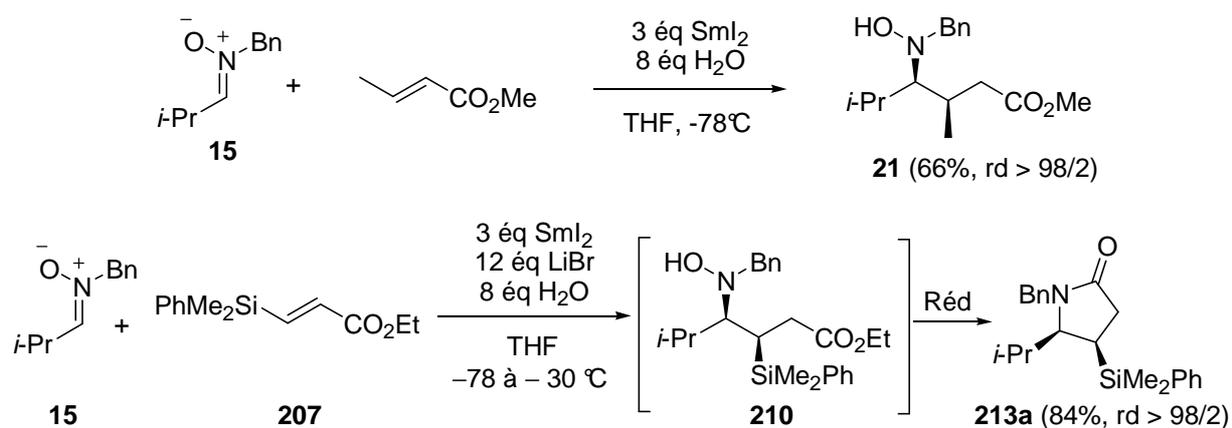


Schéma 164

Cependant, l'étude décrite dans cette partie a montré que le rendement et la configuration relative des substituants du produit de couplage dépendait de la nature de la nitronne engagée,

de la température, et de la source de protons. La valorisation d'un tel couplage par préparation d'une cible synthétique biologique (statine) ou par généralisation à plusieurs substrats s'est donc révélée difficile, et les résultats obtenus sont décevants. Ce travail a tout de même permis de montrer que HFIP avait pour seul rôle de protoner les intermédiaires réactionnels à la différence de l'eau. De plus, un essai de fonctionnalisation du carbone en α de l'ester a mis en évidence la nécessité de la source de protons pour que les couplages aient lieu. Ce résultat contraste avec ceux obtenus dans le travail de 2003,^{39a} lesquels montraient que le couplage sans eau, était certes plus long, mais se déroulait tout de même. Cette différence peut être expliquée par l'encombrement du groupement silylé en position β qui peut gêner l'addition conjuguée. Cette gêne semble être encore plus importante dans le cas de l'acrylate *cis* β -silylé, pour lequel aucun produit de couplage n'a pu être isolé. Malgré son encombrement relatif, l'acrylate *trans* β -silylé a tout de même conduit aux composés silylés désirés. Cet acrylate s'est également révélé moins réactif vis-à-vis de SmI_2 que les *cis* β -silylé et α -silylé. En effet, aucune trace de produit d'hydrodimérisation n'a été décelée.

L'oxydation de Tamao-Fleming a permis la conversion du groupe silylé introduit en groupe hydroxyle, laissant envisager une voie d'accès à des pyrrolizidines hydroxylées en positions 7 telles que la (+)-australine par couplage réducteur entre la nitrone cyclique **1** et l'acrylate β -silylé **207**.

3.2. Nitrone dérivée du L-xylose

3.2.1. Couplage réducteur

Le couplage réducteur de la nitrone cyclique **1** avec l'acrylate β -silylé **207** a tout d'abord été testé à -78 °C, en présence d'eau (Schéma 165). Les *N*-hydroxylamines **234a,b,c** ont été obtenues avec un rendement moyen de 44% sous la forme de trois diastéréoisomères dans un rapport 95/3/2, déterminé par analyse RMN ^1H après purification sur gel de silice (Entrée 1, Tableau 33). Seul le diastéréoisomère majoritaire **234a** a pu être isolé et caractérisé. Toute la nitrone a été consommée, cependant une fraction de produits inconnus en mélange complexe a été isolée alors que 30% d'acrylate de départ **207** ont été récupérés. Dans tous les essais de couplage, le propanoate **202** issu de la réduction conjuguée de l'acrylate par SmI_2 a été isolé, à hauteur de 10% à 30%. Aucune trace d'hydrodimérisation de l'acrylate n'a été observée.

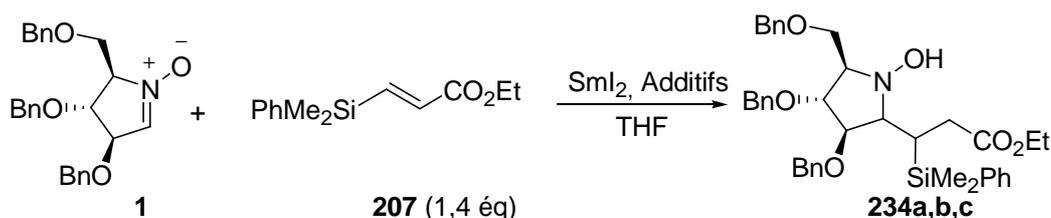
Lorsque le couplage a été effectué de -78 à -30 °C, les *N*-hydroxylamines **234a,b,c** ont été obtenues avec un rendement légèrement amélioré de 56%, toujours sous la forme de trois

diastéréoisomères dont seul le diastéréoisomère **234a**, le plus polaire, a pu être isolé (Entrée 2, Tableau 33).

A $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, l'utilisation combinée d'eau et de LiBr a permis une diminution du temps de réaction. Les *N*-hydroxylamines **234a,b,c** ont été obtenues avec un rendement de 52% dans un rapport 95/3/2 (Entrée 3, Tableau 33).

Lorsque le couplage réducteur en présence d'eau et de LiBr a été effectué de -78 à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, le rendement en *N*-hydroxylamine **234a** est plus faible que dans l'essai précédent, en revanche, un seul diastéréoisomère a été décelé et isolé (Entrée 4, Tableau 33).

L'eau a été remplacée par HFIP en tant que source de protons. A $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, en présence de LiBr et de HFIP, les *N*-hydroxylamines **234a,b,c** ont été isolées avec un faible rendement de 32% dans un rapport 95/3/2 (Entrée 5, Tableau 33) alors que de -78 à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, la *N*-hydroxylamine **234a** a été obtenue seule avec un rendement de 47% (Entrée 6, Tableau 33). HFIP s'est révélé moins efficace que l'eau en tant que source de protons.



Entrée	SmI ₂ (éq)	Additifs (éq)	Temp.	Durée	234a,b,c (%)	rd ^a
1	3	H ₂ O (8)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	5 h	44	95/3/2
2	3	H ₂ O (8)	-78 à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	5 min	56	95/3/2
3	4	H ₂ O/LiBr (8/12)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	45 min	52	95/3/2
4	3	H ₂ O/LiBr (8/12)	-78 à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	5 min	49	>98/2
5	4	HFIP/LiBr (8/12)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	6 h	32	95/3/2
6	3	HFIP/LiBr (8/12)	-78 à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	5 min	47	>98/2

^a Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹H après purification sur gel de silice.

Tableau 33 – Optimisation du couplage entre la nitronne 1 et l'acrylate 207.

Au cours du développement du couplage entre la nitroène simple **15** et l'acrylate **207**, l'oxydation à l'air de la *N*-hydroxylamine **210** en nitroène avait été mise en évidence. Les éventuels produits d'une telle oxydation de la *N*-hydroxylamine **234** n'ont pas été isolés ici. Néanmoins, une fraction de produits inconnus en mélange complexe, pouvant contenir ces produits d'oxydation, a été obtenue systématiquement. Par la suite, le couplage a donc été étudié après réduction de la *N*-hydroxylamine **234**, potentiellement instable, en amine **235** qui cyclise spontanément en lactame **236** (Schéma 166). Au stade lactame, les diastéréoisomères minoritaires n'ont jamais été décelés.

Lorsque le couplage a été réalisé à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en présence d'eau, et suivi de la réduction par action du zinc, l'amine intermédiaire a cyclisé spontanément en lactame **236**, obtenu avec un rendement de 45% (Entrée 1, Tableau 34), similaire à celui du couplage seul (Entrée 1, Tableau 33).

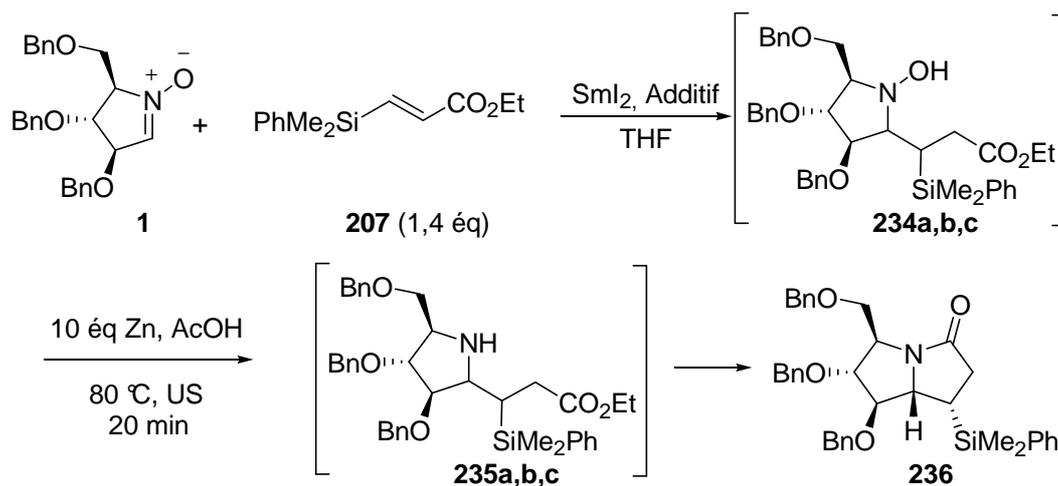
En présence de LiBr le même enchaînement réactionnel a conduit au lactame **236** avec un rendement de 48% sur les trois étapes (Entrée 2, Tableau 34), du même ordre de grandeur que celui obtenu lors du couplage seul (Entrée 3, Tableau 33).

Lorsque le couplage a été réalisé de -78 à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, le lactame **236** a été isolé avec un rendement similaire de 49% (Entrée 3, Tableau 34).

Le couplage a été réalisé à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ afin de comparer son efficacité par rapport à l'essai précédent (-78 à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$). Le lactame **236** a alors été isolé avec un faible rendement de 9% (Entrée 4, Tableau 34).

Ensuite, différentes sources de protons ont été employées à la place de l'eau. L'emploi de phénol ($\text{pK}_a = 9,9$) a conduit à une chute du rendement de 49% à 32% (Entrée 5, Tableau 34). L'utilisation du 2,4,6-trichlorophénol ($\text{pK}_a = 6,2$), a permis d'isoler le lactame **236**, incomplètement purifié, avec un rendement d'environ 50% (Entrée 6, Tableau 34). Le meilleur résultat a été obtenu avec HFIP ($\text{pK}_a = 9,3$), le rendement en lactame **236** étant de 64% (Entrée 7, Tableau 34). Ce relativement bon rendement est en contraste avec les résultats obtenus lors du couplage seul en présence de LiBr et de HFIP, suggérant que l'oxydation de la *N*-hydroxylamine **234** soit en cause.

L'utilisation d'acide acétique ($\text{pK}_a = 4,8$) a conduit à une chute de rendement (Entrée 8, Tableau 34).



Entrée	SmI ₂ (éq)	Additifs (éq)	Temp.	Durée	236 (Rdt %)	rd ^a
1	3	H ₂ O (8)	-78 °C	5 h	45	95/3/2
2	3	H ₂ O/LiBr (8/12)	-78 °C	45 min	48	95/3/2
3	3	H ₂ O/LiBr (8/12)	-78 à -30 °C	5 min	49	>98/2
4	3	H ₂ O/LiBr (8/12)	-30 °C	< 1 min	9	>98/2
5	3	PhOH/LiBr (8/12)	-78 à -30 °C	5 min	32	>98/2
6	3	2,4,6-Cl-PhOH/LiBr (8/12)	-78 à -30 °C	5 min	50 ^b	>98/2
7	3	HFIP/LiBr (8/12)	-78 à -30 °C	5 min	64	>98/2
8	3	AcOH/LiBr (8/12)	-78 à -30 °C	5 min	19	>98/2

^a Seul le diastéréoisomère majoritaire a été décelé par RMN ¹H du mélange brut réactionnel. Le rapport mentionné correspond à celui déterminé lors du couplage seul.

^b Produit incomplètement purifié.

Tableau 34 – Optimisation de l'enchaînement couplage-réduction-cyclisation pour la nitron 1.

Le diastéréoisomère majoritaire **234a** de cette réaction est de configuration *syn* (déterminée par analyse RMN NOESY du lactame **236**). Sa formation préférentielle peut être expliquée par la projection de Newman **D** similaire à la projection **A** (paragraphe 3.1.4.2.) qui fait intervenir une interaction entre le groupe hydroxyle et le groupe silylé (Figure 18).

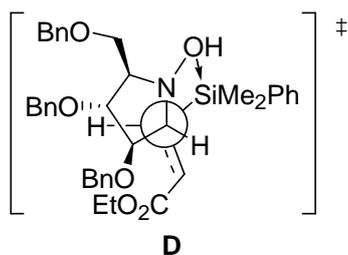


Figure 18 – Projection de Newman pour la formation de la *N*-hydroxylamine **234a**.

En résumé, après optimisation de l'enchaînement couplage réducteur, réduction de *N*-hydroxylamine en amine, puis cyclisation pour le lactame **236** a pu être obtenu de façon totalement diastéréosélective avec un rendement élevé (64%) sur trois étapes formelles lorsque le couplage clé induit par SmI_2 a été réalisé en présence de HFIP et LiBr, de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ à $-30\text{ }^\circ\text{C}$ (Entrée 7, Tableau 34).

3.2.2. Détermination de la configuration des centres asymétriques créés

La configuration absolue des deux centres asymétriques créés au cours de la formation de la *N*-hydroxylamine majoritaire **234a** a été déterminée par analyse RMN de type NOESY du lactame **236**. Des corrélations ont été observées entre le proton H_1 et les protons des groupes méthyle portés par le silicium (Schéma 167). Les deux centres créés sont de configuration absolue *S*-7 et *S*-7a. Ces configurations font de la pyrrolizidinone **236** un précurseur de la (+)-australine.

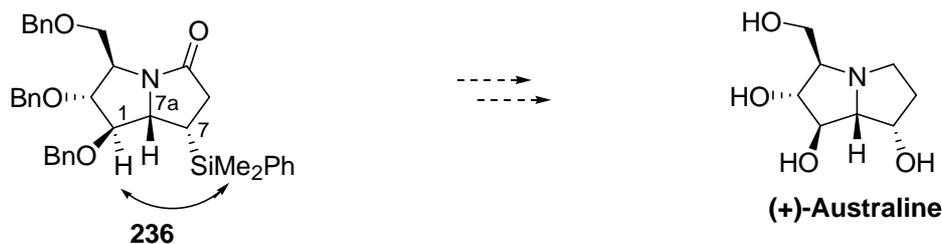


Schéma 167

3.2.3. Oxydation de Tamao-Fleming

3.2.3.1. Sur le lactame

Le lactame silylé **236** précédemment obtenu a été soumis à différentes conditions d'oxydation de Tamao-Fleming. La protodésilylation par HBF_4 ou la bromodésilylation ne sont pas

compatibles avec ce substrat possédant des éthers benzyliques, la stabilité de ces derniers étant limitée dans ces conditions (chapitre 3). Les conditions d'oxydation *one pot* en milieu basique ont alors été utilisées.⁸³ Le lactame **236** a été traité à température ambiante par une solution de *t*-BuOOH déprotoné par KH en présence de TBAF. La réaction est rapide et complète à la différence de l'oxydation de la pyrrolizidine silylée **193** (chapitre 3), cependant, le lactame hydroxylé **237** désiré a été obtenu avec un rendement moyen de 46% avec le lactame désilylé **4** (8%), décrit lors de la synthèse de la (+)-hyacinthacine A₂ (Schéma 168).²⁵

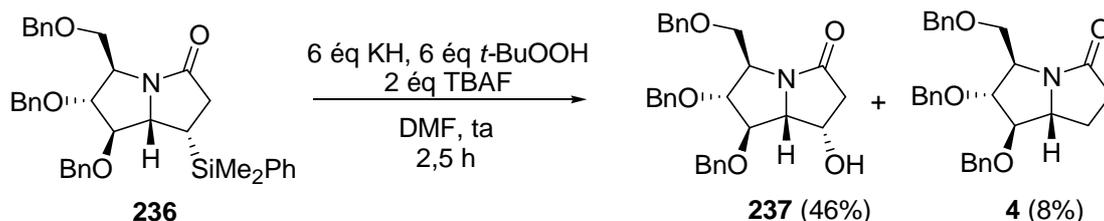


Schéma 168

Une telle désilylation a déjà été rencontrée lors de l'oxydation du tétrahydrofurane silylé **238** par *t*-BuOOH, conduisant à son correspondant hydroxylé **239** et au produit désilylé **240**. La proportion du sous-produit **240** a pu être diminuée par l'utilisation de l'hydroperoxyde de cuményle comme oxydant (Schéma 169).¹⁷⁴ Ce type de désilylation a été exploité par l'équipe de Roush grâce à des conditions similaires.¹⁷⁵

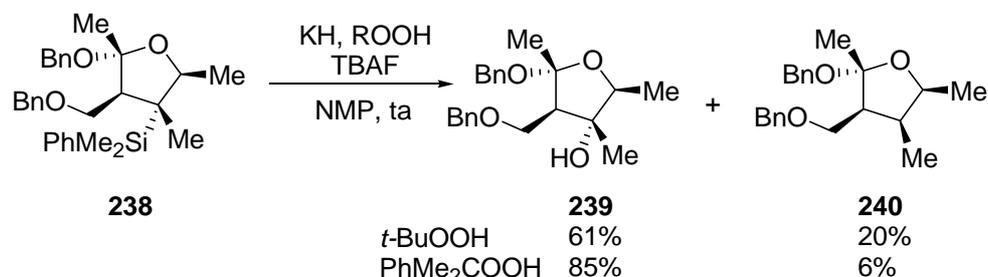


Schéma 169

Lorsque l'oxydation du lactame **236** a été réalisée en remplaçant l'hydroperoxyde de *t*-Butyle par l'hydroperoxyde de cuményle, le lactame hydroxylé **237** a été obtenu avec un rendement de 57%, sans trace de désilylation (Schéma 170). Dans ces conditions, la réaction est très propre, pourtant, une partie du produit n'est pas récupérée. Au cours du traitement de la réaction, l'excès de base n'ayant pas été neutralisé peut être à l'origine de l'hydrolyse d'une partie du lactame en acide aminé hydrosoluble.

174. Peng, Z.-H.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2945-2948.

175. Heitzman, C. L.; Lambert, W. T.; Mertz, E.; Shotwell, J. B.; Tinsley, J. M.; Va, P.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2405-2408.

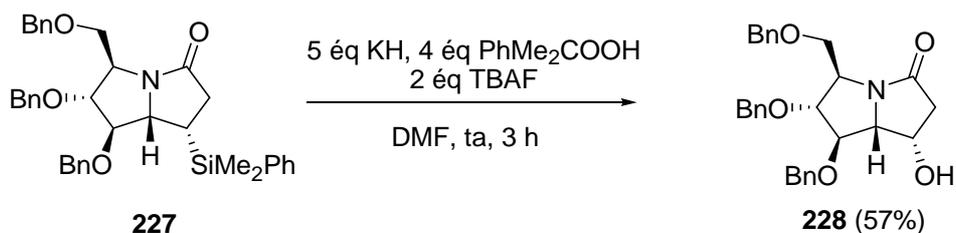


Schéma 170

Afin de synthétiser la (+)-australine, le lactame hydroxylé **237** a été réduit en pyrrolizidine **241** (Schéma 171). Le traitement du lactame **237** par LiAlH_4 au reflux du THF a conduit à sa dégradation totale (Entrée 1, Tableau 35). A température ambiante, la réduction par LiAlH_4 a permis l'obtention du produit désiré **241** avec un faible rendement de 34%, des signes de dégradation étant également observés (Entrée 2, Tableau 35). Enfin, la réduction du lactame par le complexe borane-diméthylsulfure au reflux du THF, a permis d'améliorer le rendement en pyrrolizidine à 87% (Entrée 3, Tableau 35).

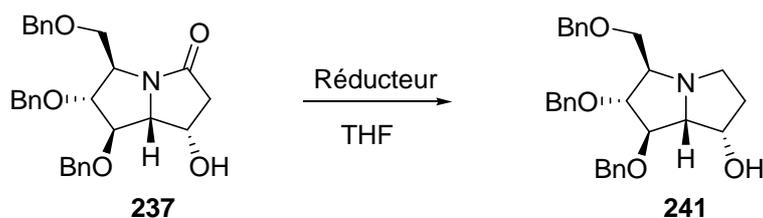


Schéma 171

Entrée	Réducteur (éq)	Température	Durée (h)	241 (%)
1	LiAlH_4 (1,9)	66 °C	3	-
2	LiAlH_4 (1,9)	ta	4,5	34
3	BH_3 .DMS (10)	66 °C	1	87

Tableau 35 – Réduction du lactame **237**.

La méthode d'oxydation de silanes en milieu basique étant compatible avec la présence d'amines, elle a également été testée sur la pyrrolizidine **242**, issue de la réduction préalable du lactame silylé **236**, afin de déterminer quelle voie était la plus efficace.

3.2.3.2. Sur la pyrrolizidine

Le lactame silylé **236** a été réduit en pyrrolizidine **242** par le complexe $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ au reflux du THF avec un rendement de 73%. L'oxydation de la pyrrolizidine silylée **242** par $t\text{-BuOOH}$ a conduit à la pyrrolizidine hydroxylée **241** avec un rendement de 89% (Schéma 172).

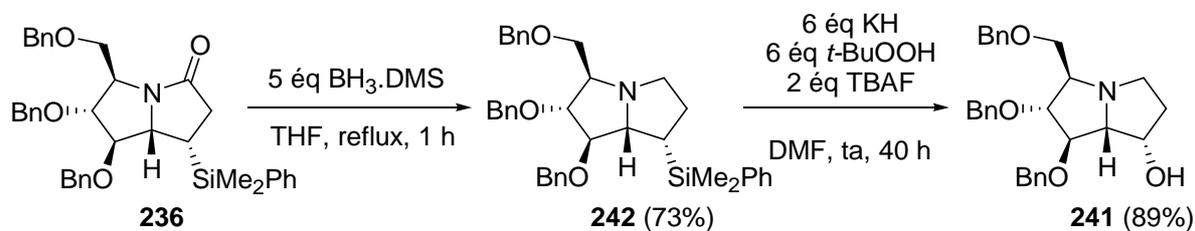


Schéma 172

La transformation du lactame **236** en pyrrolizidine hydroxylée **241** *via* la pyrrolizidine silylée **242**, se fait avec un rendement global sur les deux étapes de 65%. Cet enchaînement est plus efficace que celui où l'oxydation de Tamao-Fleming est réalisée sur le lactame **236**, avant sa réduction (rendement global : 50%).

3.2.4. Débenzylation, synthèse de la (+)-australine

Lors de sa synthèse de la (+)-australine, le groupe de Pearson¹⁷⁶ a décrit la transformation de la pyrrolizidine **241** par hydrogénéolyse dans EtOH en présence de 300% massique de palladium sur charbon.

Cette débenzylation peut être effectuée tout aussi efficacement par hydrogénéolyse catalysée par 15% massique de palladium sur charbon en présence d'acide chlorhydrique. La (+)-australine a été obtenue de façon quantitative, après purification sur résine échangeuse d'ions DOWEX 50X8, forme H^+ (Schéma 173). La (+)-australine a été obtenue avec un rendement global de 21% sur onze étapes à partir du L-xylose. Le pouvoir rotatoire de notre échantillon est proche ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 17.1$ (c 2.88, MeOH)) de celui déterminé par l'équipe de Denmark ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 18.6$ (c 2.51, MeOH)).¹⁷⁷

176. Pearson, W. H.; Hines, J. V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5785-5793.

177. Denmark, S. E.; Martinborough, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3046-3056.

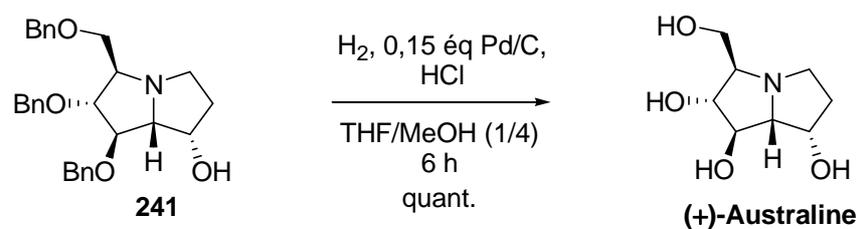


Schéma 173

3.2.5. Analyse critique de la synthèse de la (+)-australine par couplage réducteur impliquant un acrylate *trans* β -silylé

La (+)-australine est un produit naturel qui a été synthétisé plusieurs fois selon différentes approches.¹⁷⁸ Les trois synthèses totales les plus efficaces seront rappelées ici.

3.2.5.1. Approche de White

L'équipe de White a proposé une synthèse reposant sur la métathèse cyclisante du diène **243** dérivé du glycéraldéhyde, et sur la cyclisation transannulaire diastéréosélective de l'époxyde **244**, conduisant à la (+)-australine avec un rendement global de 35% en onze étapes (Schéma 174).¹⁷⁹

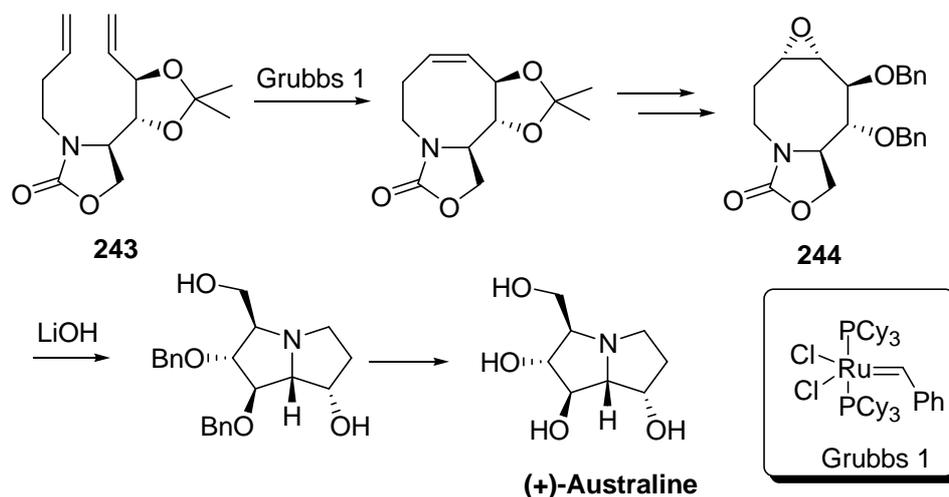


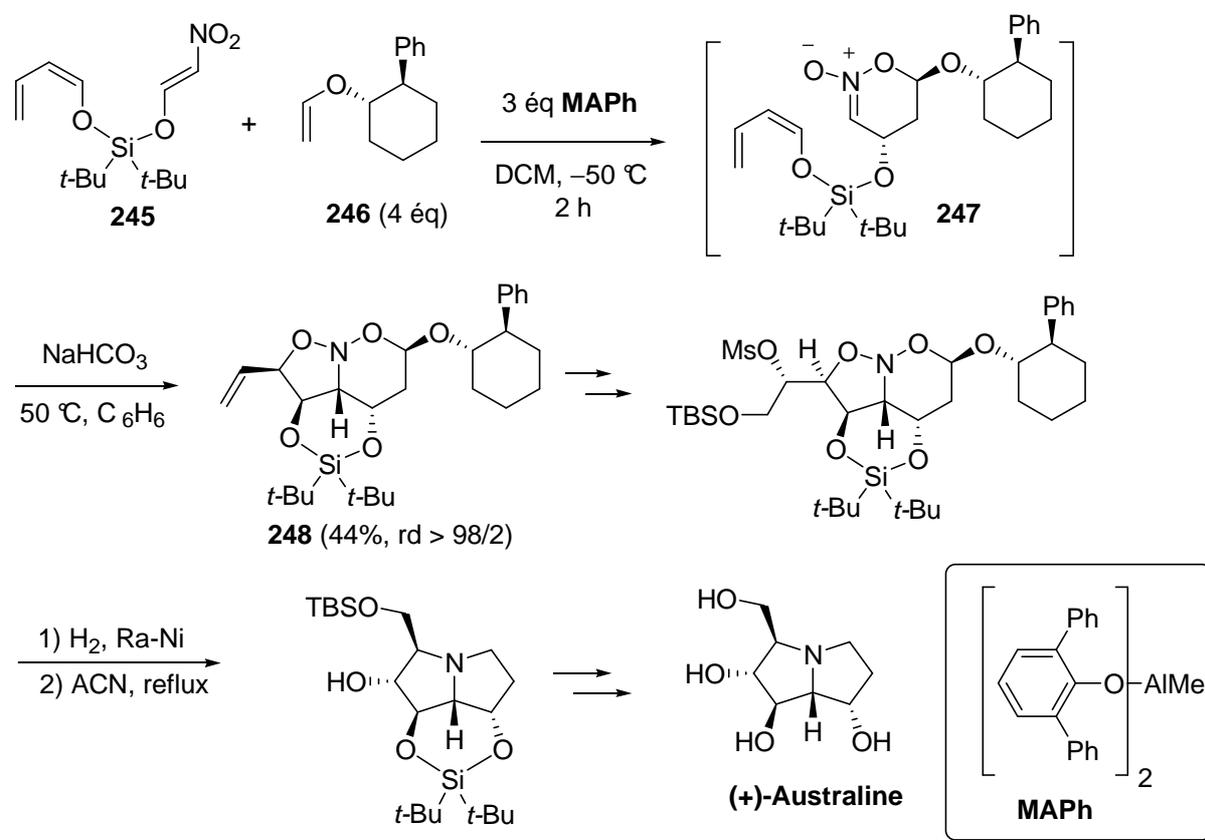
Schéma 174

178. (a) Romero, A.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8264-8268; (b) Lauritsen, A.; Madsen, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2898-2905; (c) Ribes, C.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 77-80; (d) Ritthiwigrom, T.; Willis, A. C.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 815-824.

179. (a) White, J. D.; Hrcnciar, P.; Yokochi, A. F. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7359-7360; (b) White, J. D.; Hrcnciar, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129-9142.

3.2.5.2. Approche de Denmark

La synthèse du groupe de Denmark repose sur la cycloaddition tandem [4+2]/[3+2] entre le disiloxane **245** et l'éther d'énol **246** dérivé du *trans* 2-phénylcyclohexanol.¹⁷⁷ Cette réaction conduit dans un premier temps au cycloadduit **247**, qui cyclise en le nitrosoacétal **248**, obtenu avec un rendement de 44% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Après quelques transformations, le nitrosoacétal est réduit par du nickel de Raney, permettant l'accès au squelette pyrrolizidine (Schéma 175). La (+)-australine est obtenue après déprotection avec un rendement global de 17% sur neuf étapes.



3.2.5.3. Approche de Trost

Le chlorhydrate de la (+)-australine a été synthétisé par le groupe de Trost par l'intermédiaire de l'aminoalcool **250**, préparé par alkylation allylique asymétrique catalysée au palladium du divinyl carbonate **249**. L'aminoalcool **250** a été déprotégé puis cyclisé en oxazolidinone **251**, servant de nucléophile pour une résolution dynamique asymétrique, également catalysée au palladium, du vinylépoxyde **252**. Le triène **253** ainsi obtenu a été cyclisé par métathèse, et

après quelques transformations, l'enchaînement réactionnel a conduit au chlorhydrate de (+)-australine avec un rendement global de 7% en onze étapes (Schéma 176).¹⁵⁴

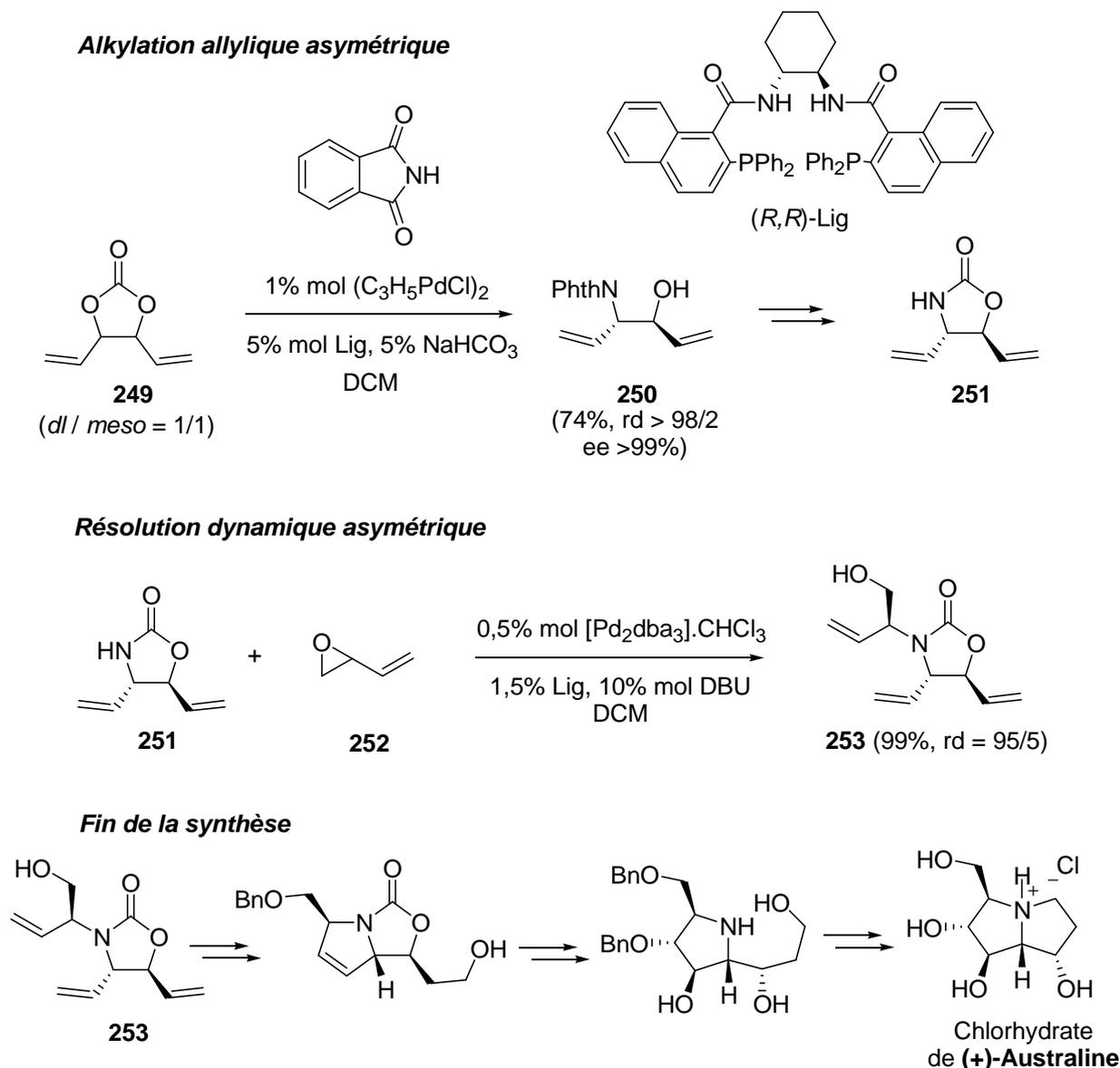


Schéma 176

3.2.5.4. Conclusion

Après optimisation, le couplage réducteur induit par SmI_2 en présence de HFIP de la nitronne cyclique **1** avec l'acrylate β -silylé **207**, suivi d'une réduction-cyclisation *one pot* en présence de zinc dans l'acide acétique, a permis la synthèse diastéréosélective du lactame silylé **236** avec un bon rendement de 64%. Ce couplage est l'étape clé de la synthèse totale de la (+)-australine réalisée au cours de ce travail. En termes de nombre d'étapes et de rendement

global, la synthèse de la (+)-australine que nous avons réalisée est aussi efficace que les meilleures décrites dans la littérature. De plus, notre approche est convergente et l'emploi de nitrones différemment substituées (comme produits de départ) pourrait permettre la synthèse d'une série de pyrrolizidines polyhydroxylées, analogues de la (+)-australine.

Chapitre 5 - Couplage réducteur de nitrones avec un acrylate α,β -disilylé – Synthèse de la 7-epi Uniflorine A

Les couplages réducteurs induits par SmI_2 de nitrones avec les acrylates α -silylé et *trans* β -silylé ont permis l'accès à des dérivés α ou β silylés de pyrrolidinones et pyrrolizidinones. La transformation des motifs silylés a notamment permis la synthèse de pyrrolizidines hydroxylées en position 6 (chapitre 2) ou 7 (chapitre 3). Suite à ces résultats encourageants et compte tenu de l'existence de pyrrolizidines naturelles hydroxylées en position 6 et 7, telles que la (+)-casuarine ou la (-)-uniflorine A, nous avons ensuite étudié le couplage induit par SmI_2 de nitrones avec un acrylate α,β -disilylé dont l'oxydation de Tamao-Fleming devait permettre l'accès au motif dihydroxylé correspondant (Schéma 177).

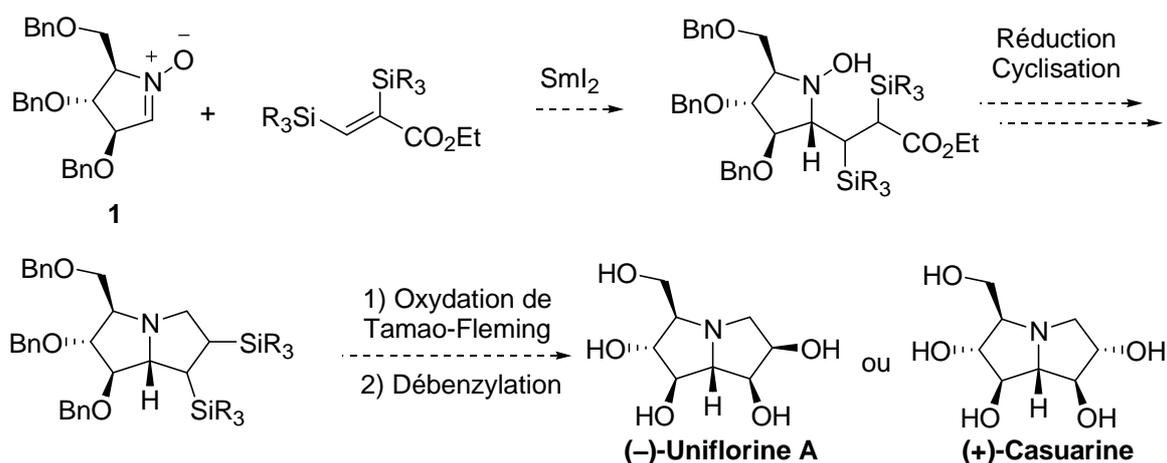


Schéma 177

1. Synthèse d'acrylates α,β -disilylés

1.1. Par silylcupration d'alcynes

L'équipe de Fleming a rapporté une méthode de préparation de vinylsilanes par silylcupration d'alcynes. Cette méthode repose sur la *syn* addition du silylcuprate **254** sur divers alcynes puis piégeage des espèces métalliques intermédiaires de type **G35** par un électrophile (Schéma 178).¹⁸⁰

180. (a) Fleming, I.; Roessler, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 276-277; (b) Fleming, I.; Newton, T. W.; Roessler, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2527-2532.

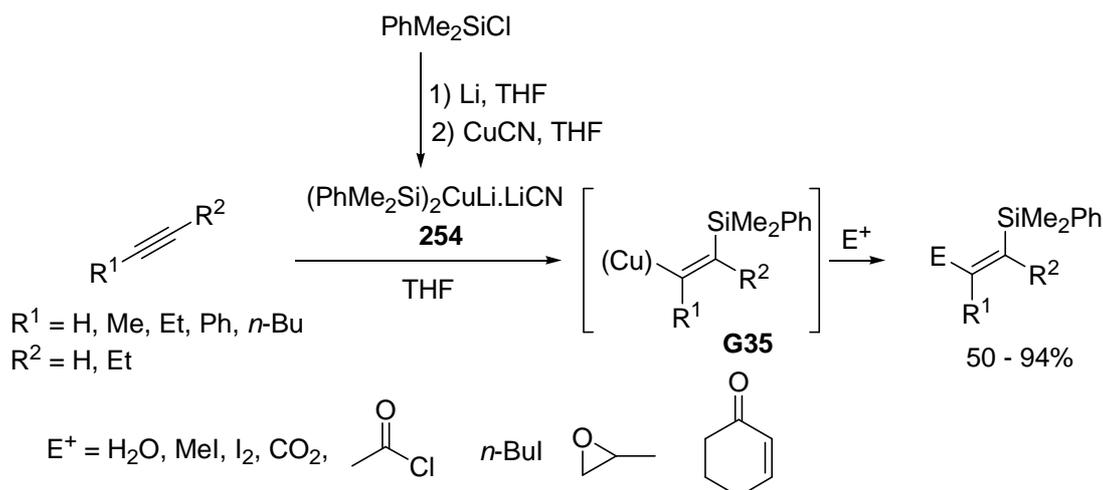


Schéma 178

Des électrophiles tels que l'iodométhane, le diiode, le dioxyde de carbone ou le chlorure d'acétyle peuvent être piégés efficacement par les espèces intermédiaires de type **G35**. Dans le cas des électrophiles les moins réactifs, HMPA doit être ajouté au milieu afin d'augmenter la nucléophilie de l'intermédiaire **G35**. Les réactions avec des alcynes vrais conduisent à 0 °C à un seul stéréo-isomère de géométrie *Z*. En revanche, pour les alcynes disubstitués, la réaction doit être effectuée à -23 °C ou -50 °C afin d'éviter l'isomérisation de l'espèce **G35**.

L'utilisation du silylcuprate **255** à -78 °C, a permis d'étendre la méthode à l'emploi de propiolate de méthyle ou de triméthylsilylacétylène, et au chlorodiméthylphénylsilane en tant qu'électrophile (Schéma 179).¹⁸¹

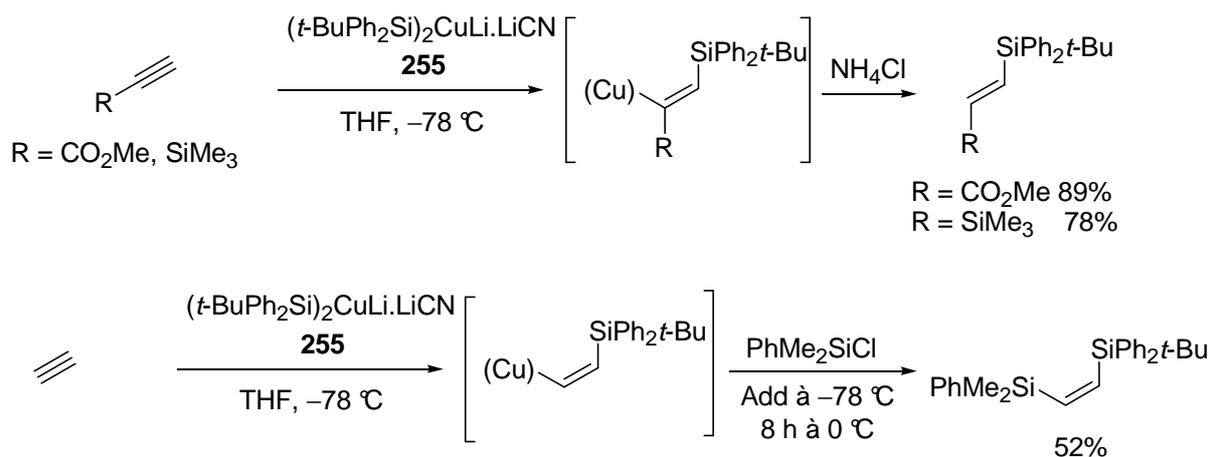


Schéma 179

181. Barbero, A.; Cuadrado, P.; Fleming, I.; Gonzalez, A. M.; Pulido, F. J.; Sanchez, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1525-1532.

D'après les auteurs, le cuprate **255** conduit à de meilleurs rendements que le cuprate **254**. Cependant le groupe *t*-butyldiphénylsilyle est difficile à oxyder en groupe hydroxyle dans les conditions de Tamao-Fleming comme en atteste l'oxydation du disilane **256** en hydroxysilane **257** (Schéma 180).

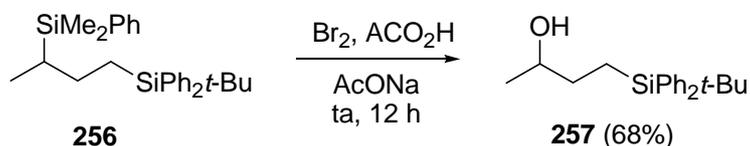


Schéma 180

Malgré la réactivité moindre du silylcuprate **254**, nous avons tout de même tenté de préparer par silylcupration l'acrylate α,β -disilylé **258** (Schéma 181). La première approche consiste en la silylcupration du propiolate d'éthyle puis piégeage de l'intermédiaire **259** par le chlorodiméthylphénylsilane. La seconde, quant à elle, est basée sur la silylcupration du diméthylphénylsilylacétylène puis piégeage de l'espèce **260** par le chloroformate d'éthyle.

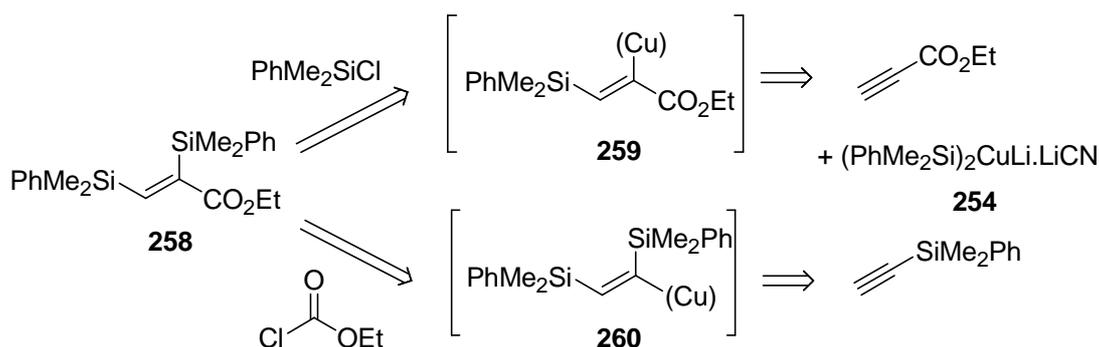
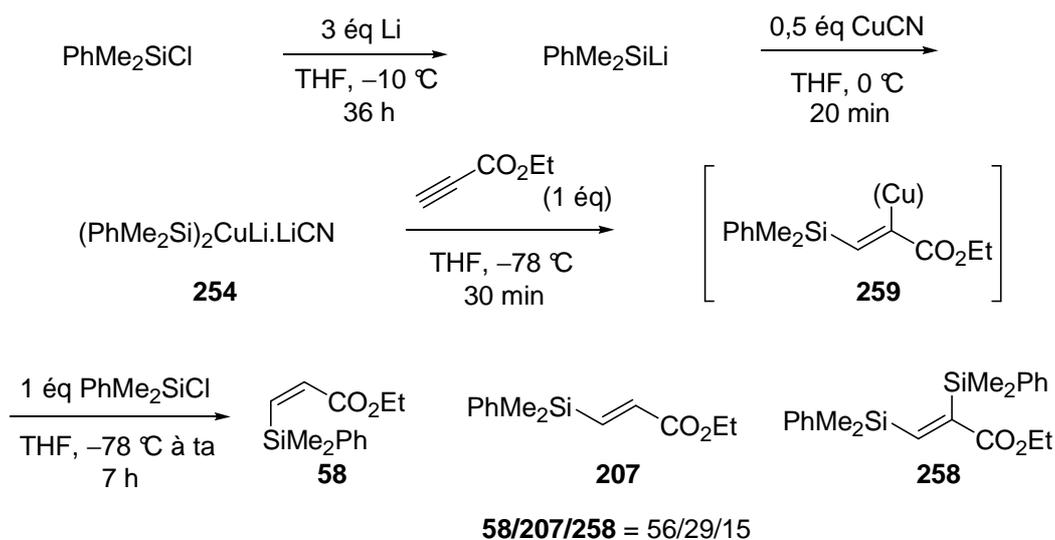


Schéma 181

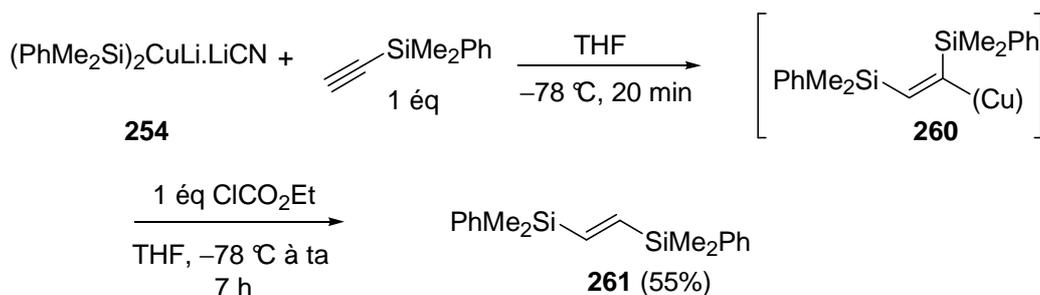
Nous avons préparé le silylcuprate **254** à partir du chlorodiméthylphénylsilane par échange chlore-lithium en présence de lithium métal, suivi d'une transmétallation par du cyanure de cuivre. Le silylcuprate **254** a ensuite été mis en réaction avec le propiolate d'éthyle à -78 °C, et après 30 minutes, le chlorodiméthylphénylsilane a été ajouté. Après retour à température ambiante, l'analyse RMN ^1H du mélange brut réactionnel a montré un mélange complexe comprenant les acrylates *cis* et *trans* β -silylés **58** et **207** avec un autre produit présentant un signal vinylique pouvant correspondre à l'acrylate α,β -disilylé **258** dans un rapport **58/207/258** = 56/29/15 (Schéma 182).



Sch\u00e9ma 182

Malgr\u00e9 plusieurs essais en conditions anhydres, l'acrylate disilyl\u00e9 **258** n'a pas pu \u00eatre obtenu s\u00e9lectivement, les acrylates *cis* et *trans* β -silyl\u00e9s **58** et **207** proviennent de la protonation de l'esp\u00e8ce interm\u00e9diaire **259** au lieu de son pi\u00e9geage par le chlorosilane.

Par ailleurs, la silylcupration du dim\u00e9thylph\u00e9nylsilylac\u00e9tyl\u00e8ne \u00e0 $-78\text{ }^\circ\text{C}$, suivie de l'ajout de chloroformate d'\u00e9thyle a conduit majoritairement au vinyldisilane **261**,¹⁸² et \u00e0 un m\u00e9lange complexe de produits non identifi\u00e9s (Sch\u00e9ma 183). Le chloroformate d'\u00e9thyle semble donc \u00eatre un mauvais \u00e9lectrophile pour ce type de r\u00e9action.



Sch\u00e9ma 183

La silylcupration d'alcynes s'est r\u00e9v\u00e9l\u00e9e \u00eatre une approche peu encourageante pour la pr\u00e9paration d'un acrylate α,β -disilyl\u00e9. Les conditions r\u00e9actionnelles sont d\u00e9licates \u00e0 mettre en \u0153uvre et les \u00e9lectrophiles choisis pour le pi\u00e9geage de l'esp\u00e8ce interm\u00e9diaire semblent n'\u00eatre pas suffisamment r\u00e9actifs. Afin de pr\u00e9parer un tel acrylate, une autre m\u00e9thode a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9e ; elle repose sur une double silylation d\u00e9shydrog\u00e9native d'alcynes.

182. Marcini\u00e9c, B.; Pietraszuk, C. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *412*, C1-C3.

1.2. Par double silylation déshydrogénative d'alcynes

L'équipe de Tanaka a développé une méthode de préparation de vinyl disilane par double silylation déshydrogénative d'alcynes catalysée par du platine (éthylène)*bis*-(triphenylphosphine).¹⁸³ Différents alcynes ont permis la préparation de vinyldisilanes de façon efficace à partir du disilane **262**. Les alcynes disubstitués symétriques conduisent aux vinyldisilanes de type **G36** avec un rendement élevé alors que les alcynes vrais ont une réactivité limitée par la formation du sous produit de type **G37** (Schéma 184).

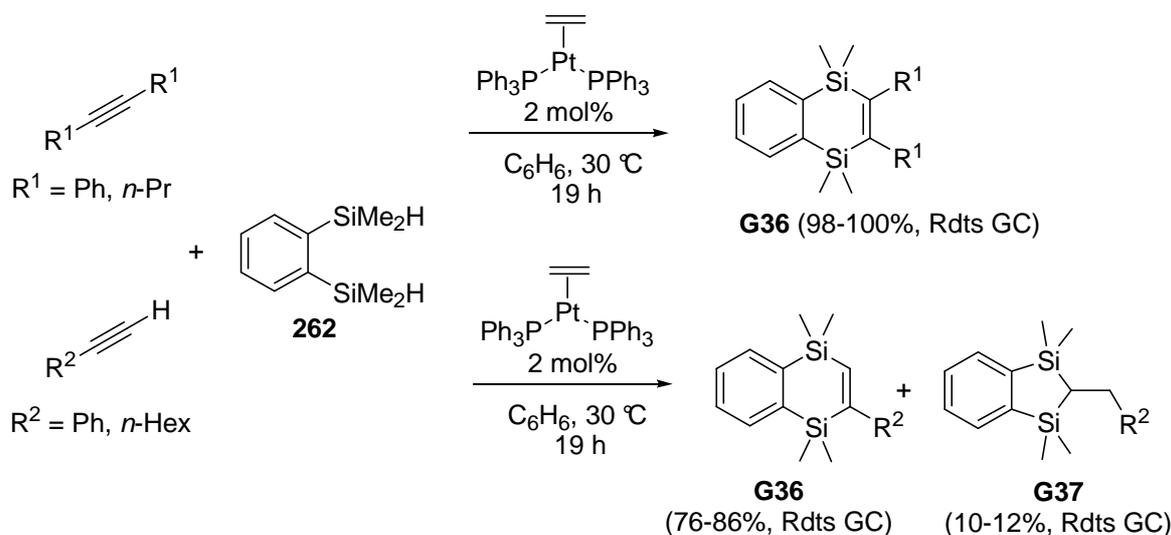


Schéma 184

Le mécanisme de cette transformation n'est pas précisé par le groupe de Tanaka, cependant une explication à la formation du sous produit de type **G37** peut être avancée : le complexe de platine s'insérerait dans les liaisons silicium-hydrogène. Ensuite, l'alcyne pourrait se coordonner au platine de l'espèce résultante **G38** et conduirait à l'entité **G39** après addition oxydante. Une nouvelle coordination de l'alcyne avec le métal, suivie d'une β -élimination d'hydruure conduirait aux produits de type **G36** ou **G37** (Schéma 185).

183. Tanaka, M.; Uchimaru, Y.; Lautenschlager, H. J. *Organometallics* **1991**, *10*, 16-18.

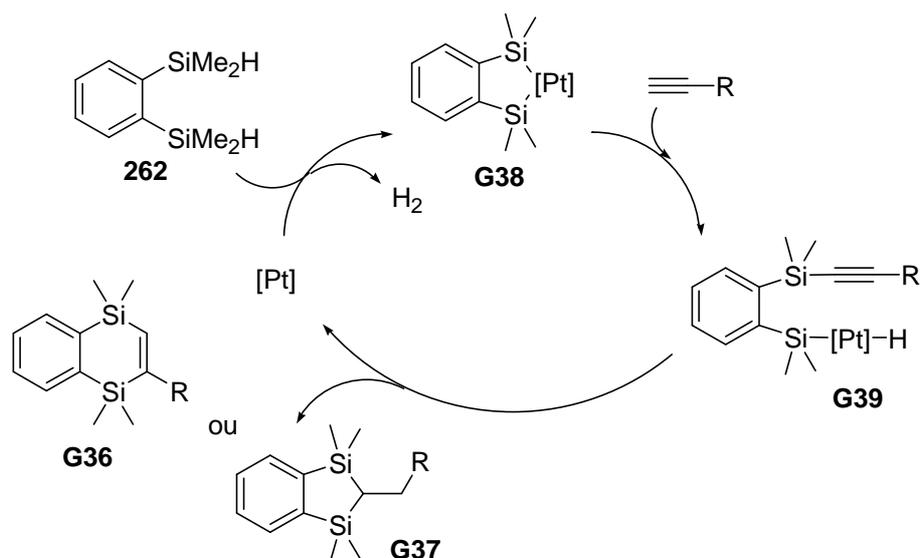


Schéma 185

Lorsque nous avons traité le propiolate d'éthyle par du platine (éthylène)*bis*-(triphenylphosphine) à 30 °C dans le toluène, aucune réaction n'a été observée, même après 60 heures. En revanche, après 19 heures à 90 °C, l'acrylate α,β -disilylé **263** a été obtenu en mélange inséparable avec le sous-produit **264** (proportion **263/264** = 70/30), avec un rendement de 86% déterminé par analyse RMN (Schéma 186).

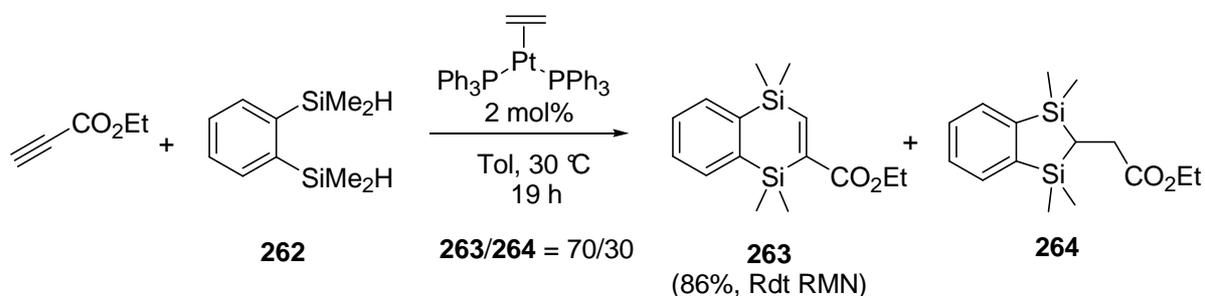


Schéma 186

Le mélange d'acrylate **263** et de sous produit **264** a été engagé dans la réaction de couplage induit par SmI_2 de nitrones, la quantité de mélange a été ajustée en fonction de la proportion de ces deux composés.

2. Couplage avec une nitrone simple

Le couplage a tout d'abord été testé avec la nitrone simple **15**, en présence de LiBr et d'eau, à -78 °C. Après dix heures dans ces conditions, la *N*-hydroxylamine **265** a été obtenue avec un rendement de 55% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La nitrone **266**, issue de son

oxydation à l'air, a également été isolée (12%) et 23% de la nitronne de départ a été récupérée (Schéma 187).

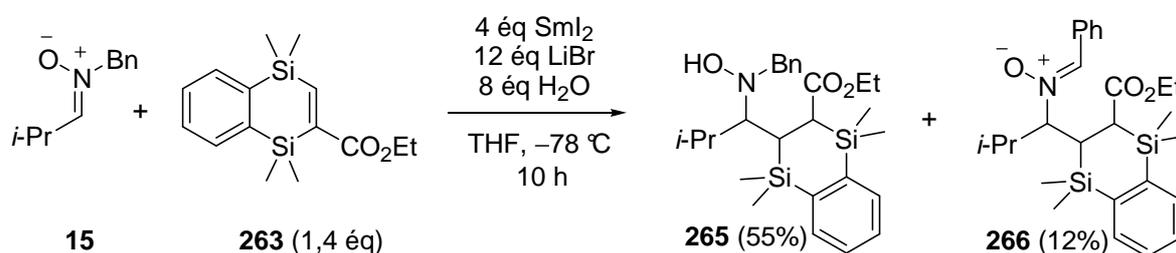


Schéma 187

La réactivité de l'acrylate α,β -disilylé **263** vis-à-vis du couplage réducteur avec la nitronne **15** était encourageante. Les conditions n'ont pas été optimisées et l'oxydation de Tamao-Fleming du motif disilylé n'a pas été développée par manque de temps, nous nous sommes plutôt concentrés sur le développement du couplage réducteur de cet acrylate avec la nitronne cyclique **1**.

3. Nitronne dérivée du L-xylose

3.1. Couplage réducteur et réduction de la N-hydroxylamine

Le couplage réducteur induit par SmI₂ de la nitronne **1**, avec l'acrylate α,β -disilylé **263** (Schéma 188) en présence d'eau et de LiBr à -78 °C a conduit aux N-hydroxylamines **267a,b** avec un rendement de 60% sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 85/15 (Entrée 1, Tableau 36). En présence de HFIP en tant que source de protons et dans les mêmes conditions, les N-hydroxylamines **267a,b** ont été isolées avec un rendement similaire de 62%, dans un rapport 80/20 (Entrée 2, Tableau 36). Dans les deux cas, la nitronne de départ a été complètement consommée en moins de vingt minutes. L'effet de la température a ensuite été analysé : lorsque le couplage a été réalisé en présence d'eau de -78 à -30 °C, le rendement en N-hydroxylamines **267a,b** a été amélioré à 70%, la diastéréosélectivité (80/20) étant légèrement plus faible (Entrée 3, Tableau 36). En utilisant HFIP comme source de protons, de -78 à -30 °C, la réaction a conduit à un rendement de 64% et une diastéréosélectivité de 85/15, résultats similaires à ceux obtenus à -78 °C (Entrée 4, Tableau 36).

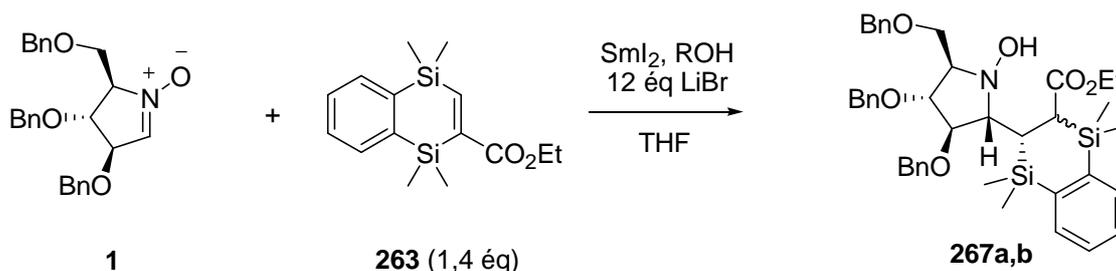


Schéma 188

Entrée	SmI ₂ (éq)	ROH (éq)	Temp.	Durée (min)	267a,b (%)	rd ^a
1	5	H ₂ O (8)	-78 °C	15	60	85/15
2	4	HFIP (3)	-78 °C	8	62	80/20
3	4	H ₂ O (8)	-78 à -30 °C	5	70	80/20
4	4	HFIP (3)	-78 à -30 °C	5	64	85/15

^a Déterminé par analyse RMN ¹H du mélange brut réactionnel

Tableau 36 – Couplage réducteur entre la nitronne 1 et l'acrylate 263.

La température et la nature de la source de protons semblent ici n'avoir que peu d'incidence sur le couplage entre la nitronne **1** et l'acrylate **263**. Ce dernier présente une réactivité similaire à celle de l'acrylate α -silylé **158** : les temps de réaction sont courts et les rendements sont élevés. Il semble plus réactif que l'acrylate β -silylé **207** alors que l'encombrement en position β de ces deux accepteurs est similaire. La diastéréosélectivité de ce couplage est bonne : deux centres asymétriques sur les trois nouvellement créés sont parfaitement contrôlés, alors que le troisième ne l'est pas. Nous pouvons supposer, par comparaison avec les résultats obtenus avec l'acrylate *trans* β -silylé, que les centres asymétriques créés en β et en γ de la fonction ester sont contrôlés alors que le centre en α de la fonction ester, crée lors de la protonation de l'énolate intermédiaire, n'est pas contrôlé, à l'instar du couplage avec l'acrylate α -silylé **158**.

Le diastéréoisomère majoritaire **267a** a été obtenu pur par cristallisation (avec un rendement de 82%) dans un mélange cyclohexane/AcOEt 4/1 à partir d'un mélange de diastéréoisomères **267a,b** dans un rapport 85/15. La diffraction des rayons X d'un cristal de ce composé a permis de déterminer la configuration des trois centres asymétriques créés comme étant *R*-6, *R*-7 et *S*-7a (Figure 19). La *N*-hydroxylamine **267a** est donc un précurseur de la 7-epi uniflorine A, une pyrrolizidine non naturelle dont le caractère inhibiteur de glycosidases n'a pas été évalué.

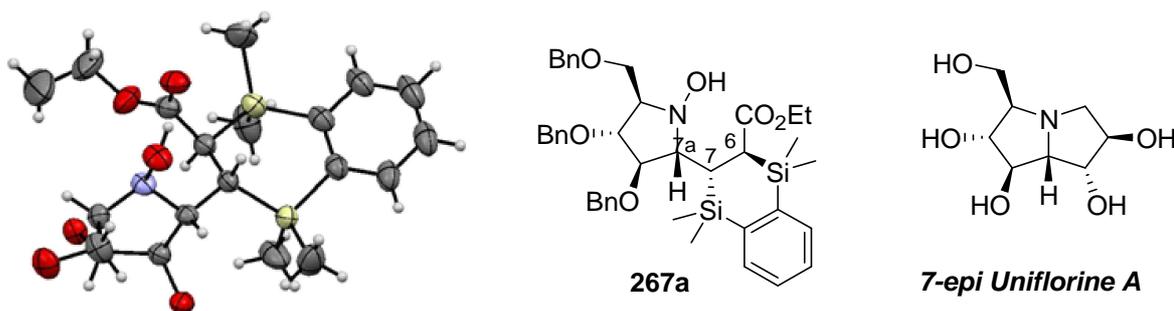


Figure 19 – Cliché de diffraction des rayons X du diastéréoisomère **267a**.

La *N*-hydroxylamine **267a** a ensuite été réduite par SmI₂ en présence d'eau en amine **268a**, isolée avec un rendement de 91% (Schéma 189).

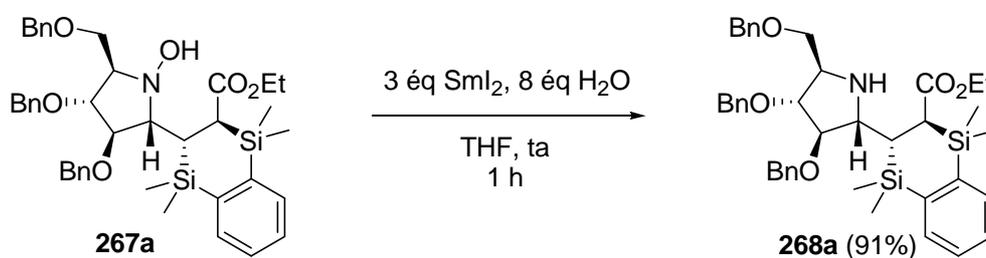


Schéma 189

A la différence des produits de couplage obtenus avec l'acrylate α -silylé **158**, le motif silylé en α de la fonction ester du composé **268a** s'est révélé stable en milieu basique et acide (*vide infra*). La réduction de la *N*-hydroxylamine **267a** par du zinc dans l'acide acétique de façon *one pot* après le couplage a alors été testée, afin d'éviter une éventuelle oxydation par l'air de la fonction *N*-hydroxylamine (Schéma 187).

Ainsi, le couplage a été réalisé en présence de HFIP et de LiBr, de -78 à -30 °C. Après cinq minutes de réaction, les *N*-hydroxylamines **267a,b** ont été réduites par du zinc dans l'acide acétique. Les amines **268a,b**, inséparables par chromatographie sur gel de silice, ont été obtenues avec un rendement de 76% à partir de la nitronne, dans un rapport 85/15 (Schéma 190). Dans ces conditions, les amines **268a,b** n'ont pas cyclisé en les lactames.

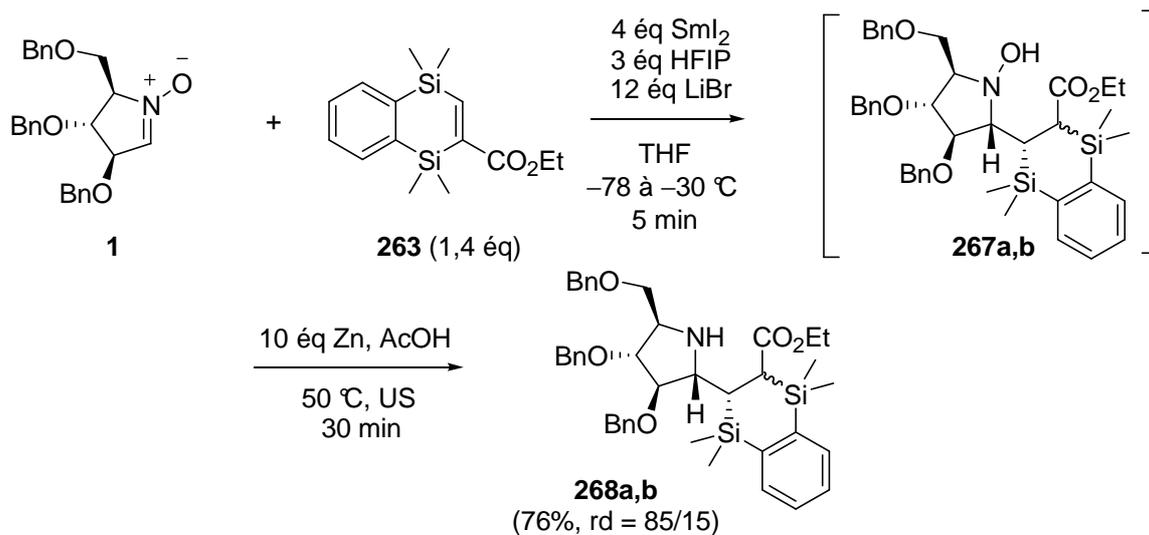


Schéma 190

3.2. Cyclisation en lactame

Etant donnée l'apparente stabilité du motif silylé en α de la fonction ester, la cyclisation de l'amine **268a** obtenue par réduction de la *N*-hydroxylamine **267a** (préalablement séparée de **267b** par recristallisation) en lactame **269a** a été tentée en milieu basique (Schéma 191). Lorsque l'amine **268a** en solution dans un mélange eau-EtOH, a été traitée par K_2CO_3 , aucune trace de cyclisation n'a été observée après quatre heures à température ambiante, l'amine **268a** a été récupérée intacte (Entrée 1, Tableau 37).

Lorsque l'amine **268a** a été chauffée au reflux du toluène pendant 54 heures, le lactame **269a**, a été obtenu avec un rendement de 83% (Entrée 2, Tableau 37).

Afin de diminuer le temps de cette cyclisation, d'autres conditions ont été testées sur de petites quantités d'amine **268a**. Aucun rendement n'a été déterminé, seul l'aspect qualitatif a été étudié. La cyclisation dans un mélange toluène/AcOH 9/1 à $60 \text{ } ^\circ\text{C}$ a permis une cyclisation totale en six heures. Cependant, la réaction est beaucoup moins propre (Entrée 3, Tableau 37). L'effet d'une irradiation aux microondes sur la cinétique de la réaction a été évalué lors de la cyclisation dans le toluène en présence de graphite pour atteindre des températures élevées. Après une heure et trente minutes à $150 \text{ } ^\circ\text{C}$, la réaction était incomplète. Pour terminer la cyclisation, le milieu réactionnel a dû être chauffé pendant deux heures supplémentaires à $180 \text{ } ^\circ\text{C}$, mais ces conditions ont entraîné une dégradation partielle des composés (Entrée 4, Tableau 37).

Pour finir, un essai de cyclisation a été réalisé en présence d'une quantité catalytique de DBU dans le THF.¹⁴⁹ Après 17 heures à température ambiante, l'amine **268a** a été récupérée inchangée, aucune trace de cyclisation ou d'épimérisation n'a été observée (Entrée 5, Tableau 37).

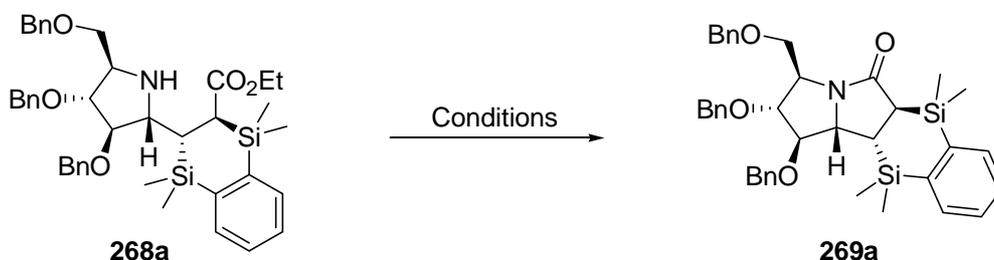


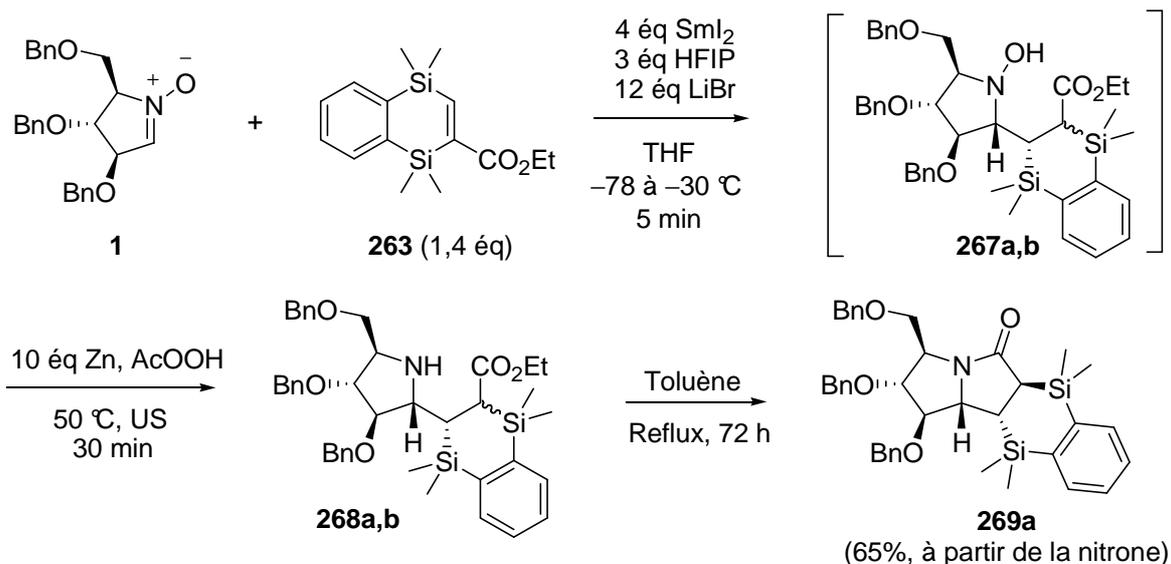
Schéma 191

Entrée	Conditions	Temp	Durée (h)	269a (%)
1	1,3 éq K ₂ CO ₃ EtOH/H ₂ O	ta	4	-
2	Toluène	110 °C	54	83
3	Toluène/AcOH (9/1)	60 °C	6	- ^a
4	Toluène/graphite	150 °C	1,5	- ^a
5	0,5 éq DBU/THF	180 °C	2	-
		ta	17	-

^a Rendement non déterminé.

Tableau 37 – Cyclisation de l'amine **268a** en lactame **269a**.

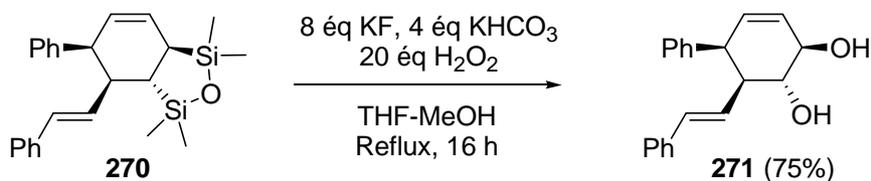
La façon la plus efficace pour préparer le lactame **269a** est donc le chauffage de l'amine **268a** au reflux du toluène. Comme précédemment, l'enchaînement couplage, réduction *one pot* et cyclisation a été évalué, il a permis d'obtenir le lactame **269a** avec un rendement de 65% sur les trois étapes. Le diastéréoisomère minoritaire **269b** n'a pas été décelé par analyse RMN ¹H du mélange brut réactionnel (Schéma 192).



Sch\u00e9ma 192

3.3. Oxydation de Tamao-Fleming du motif disilane vicinal, synth\u00e8se de la 7-epi uniflorine A

L'oxydation en diol d'un motif disilane vicinal cyclique est tr\u00e8s peu d\u00e9crite. L'\u00e9quipe de Luh a d\u00e9velopp\u00e9 l'oxydation du disiloxane **270** en diol **271** en pr\u00e9sence de fluorure de potassium, d'hydrog\u00e9nocarbonate de potassium et d'hydroperoxyde d'hydrog\u00e8ne (Sch\u00e9ma 193).¹⁸⁴



Sch\u00e9ma 193

L'\u00e9quipe de Ghosh a \u00e9galement rapport\u00e9 l'oxydation du disiloxane vicinal **272**, suivie de sa cyclisation en dilactone **273**. L'\u00e9tape d'oxydation a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e en pr\u00e9sence d'hydroperoxyde d'hydrog\u00e8ne et d'ions fluorure (Sch\u00e9ma 194).⁷⁰

184. Chen, R.-M.; Weng, W.-W.; Luh, T.-Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3272-3273.

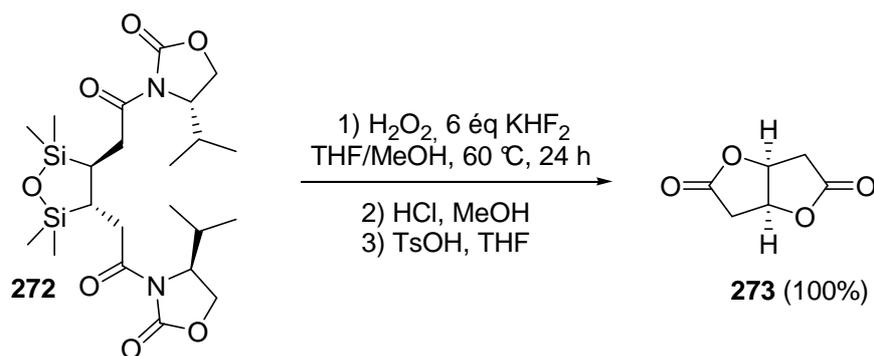


Schéma 194

Pour l'oxydation de notre substrat disilylé cyclique, une étape inédite de protodésilylation du groupe bis-silylphényle devait être effectuée. Dans les chapitres précédents, les meilleurs résultats pour la transformation des groupes silylés en groupes hydroxyles ont été obtenus avec la méthode d'oxydation *one pot* en milieu basique décrite par Woerpel sur les pyrrolizidines silylées comportant des groupes benzyles.⁸³ Le lactame **269a** a alors été réduit dans un premier temps par le complexe $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ en pyrrolizidine **274** avec un rendement de 66% (Schéma 195), avant d'étudier l'étape d'oxydation.

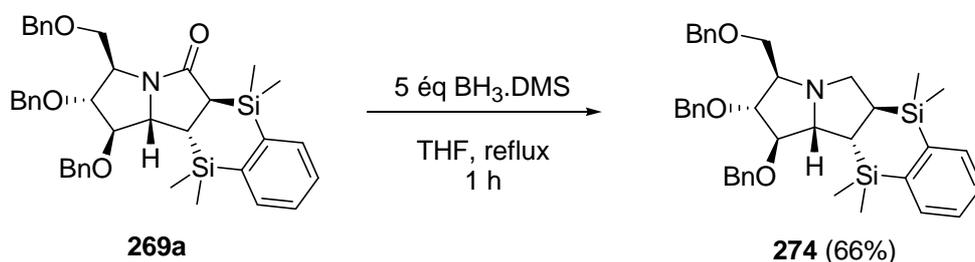


Schéma 195

La pyrrolizidine **274** a ensuite été traitée à température ambiante par une suspension d'hydroperoxyde de *tert*butyle déprotoné, dans le DMF en présence de TBAF (Schéma 196). Après cinq jours de réaction, la consommation de la pyrrolizidine de départ était totale. Cependant, aucun produit n'a pu être isolé, un mélange complexe de composés non identifiés a été obtenu (Entrée 1, Tableau 38).

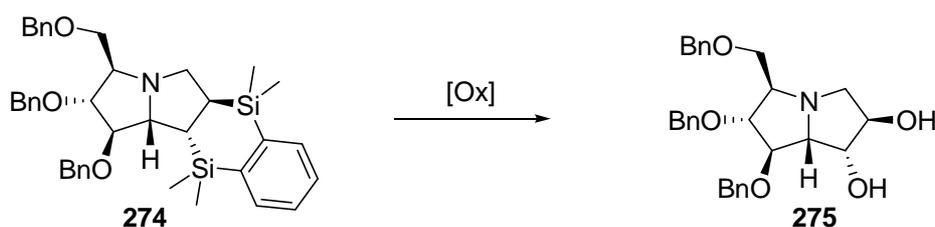


Schéma 196

Entrée	Réactifs (éq)	Solvants	Temp	Durée (h)	275 (%)
1	<i>t</i> -BuOOH (12), KH (12), TBAF (4)	DMF	ta	110	-
2	KBr (10), AcONa (40), AcO ₂ H (50), Ac ₂ O (15)	AcOH	ta	21	-
3	Hg(OAc) ₂ (2,1), AcO ₂ H (20), H ₂ SO ₄	AcOH	ta	72	-
4	Hg(CF ₃ CO ₂) ₂ (2,1), AcO ₂ H (20)	CHCl ₃ /AcOH/TFA	ta	22	-
5	Hg(OAc) ₂ (0,2), Pd(OAc) ₂ (0,1), AcO ₂ H (20)	AcOH	ta	21	-
6	1) TFA 2) AcO ₂ H/Ac ₂ O (1/1)	-	1) 50 °C 2) ta		-
7	1) HBF ₄ (10) 2) KF (8), H ₂ O ₂ (40)	1) DCM 2) MeOH/DMF 95/5	1) ta 2) reflux	1) 24 2) 96	-

Tableau 38 – Tentatives d'oxydation de la pyrrolizidine 274.

Au cours de notre travail, nous avons constaté que l'emploi de dibrome comme oxydant ne permettait pas l'oxydation propre de nos substrats, une probable coupure des éthers benzyliques ayant lieu (Chapitre 3).¹⁸⁵ La pyrrolizidine **274** a tout de même été traitée par KBr, AcONa et AcO₂H en présence d'anhydride acétique (Entrée 2, Tableau 38). Ce dernier devait permettre le piégeage des fonctions alcool issues éventuellement de la débenzylation du substrat ou de l'oxydation d'un des groupements silylés. Après 21 heures dans ces conditions, la réaction ne semblait plus évoluer. D'après l'analyse RMN ¹H du mélange brut réactionnel, seul un des groupes silylés a été oxydé, peut être en raison de l'encombrement stérique et de la désactivation du cycle aromatique par l'atome de brome de l'intermédiaire **276**, issu de la première bromodésilylation. La rupture de la seconde liaison silicium-carbone sp² serait alors plus difficile (Schéma 197). Cependant, le silane **276** n'a pas été isolé du mélange réactionnel.

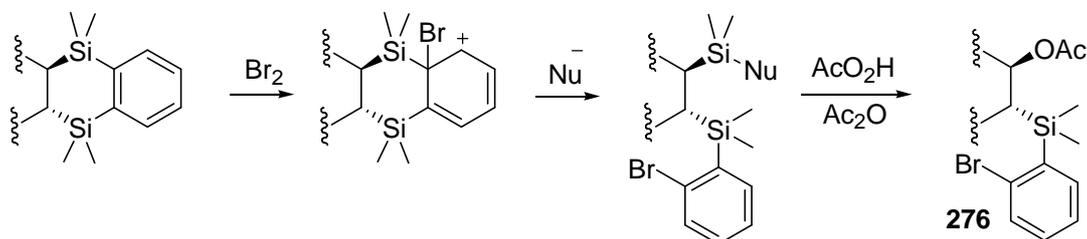


Schéma 197

L'oxydation a alors été tentée selon les conditions *one pot* faisant intervenir une mercuridesilylation.⁷⁴ La pyrrolizidine **274** a été traitée par Hg(OAc)₂, en présence de AcO₂H

185. Dickinson, R.; Smith, E. H.; Franks, N. P.; Lieb, W. R. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 111-118.

comme oxydant et d'une goutte de H_2SO_4 6 M, catalyseur de la mercuridésilylation. Après consommation totale du produit de départ, l'analyse par RMN ^1H du mélange brut réactionnel a montré un mélange complexe de composés inconnus et la présence des signaux des groupes méthyles portés par les atomes de silicium. Cependant, aucun produit n'a pu être isolé par chromatographie sur gel de silice et caractérisé (Entrée 3, Tableau 38). Le système plus réactif développé par Ley a également été testé.⁷⁹ En présence de $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ et de AcO_2H , la pyrrolizidine a été consommée totalement, mais aucun produit n'a pu être isolé, seuls des signes de dégradation ont été observés (Entrée 4, Tableau 38).

La même explication que dans le cas de la bromodésilylation peut être avancée. Pour des raisons stériques et électroniques, le clivage de la seconde liaison silicium-carbone peut être plus difficile. La version catalytique en mercure de cette méthode a également été envisagée en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, et de AcO_2H comme oxydant. Cependant, ces conditions n'ont pas non plus permis l'obtention de la pyrrolizidine dihydroxylée **275**, seul un mélange complexe, présentant encore des signaux des groupes méthyles portés par le silicium, a été obtenu (Entrée 5, Tableau 38).

Ensuite, un essai de protodésilylation a été envisagé selon des conditions inspirées de celles de Tamao.^{76b} La protodésilylation peut être effectuée par TFA ($\text{pK}_a = 0,23$), acide moins fort que HBF_4 ($\text{pK}_a = -0,4$), pour éviter la débenzylation observée précédemment (Chapitre 3). La pyrrolizidine **274** a alors été traitée par TFA à $50\text{ }^\circ\text{C}$, dans le chloroforme pendant 18 heures. Après évaporation du TFA, le mélange réactionnel brut a été soumis à des conditions oxydantes dans un mélange $\text{AcO}_2\text{H}/\text{Ac}_2\text{O}$ 1/1 qui devait permettre l'oxydation et le piégeage des groupes hydroxyles libres (Entrée 6, Tableau 38). Après 17 h de réaction à température ambiante, un mélange complexe de composés non identifiés a été obtenu. L'analyse par spectrométrie de masse du mélange brut réactionnel a mis en évidence la présence de produits différemment protégés (acétates ou éthers benzyliques) laissant supposer que le TFA est un acide suffisamment fort pour couper les éthers benzyliques.

Enfin, la protodésilylation a tout de même été effectuée en présence de HBF_4 (Entrée 7, Tableau 38). Lorsque la pyrrolizidine **274** a été traitée par cet acide dans le DCM, tous les cycles aromatiques de la molécule ont été coupés d'après l'analyse par RMN ^1H du mélange brut réactionnel. L'oxydation subséquente du produit de protodésilylation a été tentée en présence de KF et de H_2O_2 , au reflux d'un mélange MeOH/DMF 95/5 selon des conditions inspirées de celles de Luh mais en l'absence de base.¹⁸⁴ La réaction a été suivie par RMN ^1H : même après cinq jours, des signaux correspondants aux groupes méthyles portés par le

silicium étaient présents. Afin d'extraire les produits de cette réaction, le milieu brut réactionnel a été concentré puis traité par de l'anhydride acétique dans la pyridine. Cependant, aucun produit n'a pu être isolé de cette façon.

Dans un ultime essai, le produit de protodésilylation et de débenzylation obtenu par traitement de la pyrrolizidine **274** par HBF_4 a été traité par AcO_2H et a conduit cette fois à l'oxydation du motif disilane vicinal et à l'obtention directe de la 7-epi uniflorine A avec un rendement de 70% (Schéma 198).

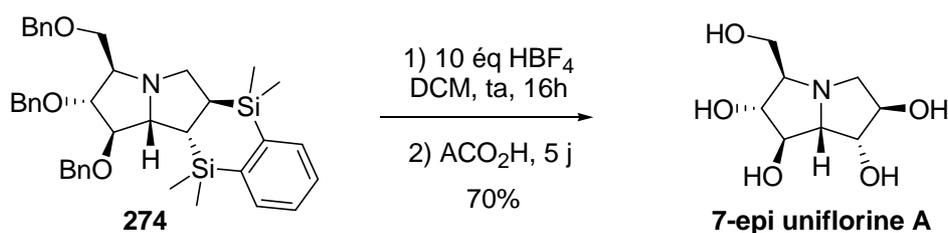


Schéma 198

4. Conclusion

Le couplage réducteur induit par SmI_2 de nitrones avec l'acrylate α,β -disilylé **263** a permis d'obtenir les produits de couplage disilylés correspondants avec de bons rendements et une diastéréosélectivité satisfaisante. L'impact de la température et de la nature de la source de protons sur le couplage a été évalué avec la nitrone **1**. A la différence des réactions avec les acrylates monosilylés, ces paramètres n'ont que peu d'influence sur le rendement et la diastéréosélectivité de cette réaction. La transformation inédite du motif disilane vicinal en le diol correspondant a pu être réalisée après l'essai de différentes conditions. Cette oxydation a été développée sur la pyrrolizidine **274** dont l'atome d'azote pouvait être oxydé. Cette dernière devait donc être effectuée en milieu acide. Le couplage réducteur de nitrones avec l'acrylate α,β -disilylé original **263** ouvre l'accès à la synthèse de dérivés de γ -amino- α,β -dihydroxy acides. Cette réaction a pu être valorisée grâce à la synthèse de la 7-epi uniflorine A, obtenue de façon efficace avec un rendement global de 16%, en dix étapes à partir du L-xylose. Cette pyrrolizidine polyhydroxylée non naturelle a été préparée par deux autres équipes à partir de sucres.

4.1. Approche de Fleet

L'équipe de Fleet a rapporté la première synthèse de la 7-epi uniflorine A à partir de la L-manno-heptono- γ -lactone (**277**) commerciale.¹⁸⁶ Cette dernière a été homologuée puis convertie en la lactone **278**, qui a pu ensuite être réduite et transformée en le dimésylate **279**. L'étape clé permettant la formation du squelette pyrrolizidine repose sur la double substitution des mésylates par l'amine résultant de la réduction de l'azoture (Schéma 199). La 7-epi uniflorine A a été obtenue en douze étapes avec un rendement global de 0,7% à partir de la lactone **277**.

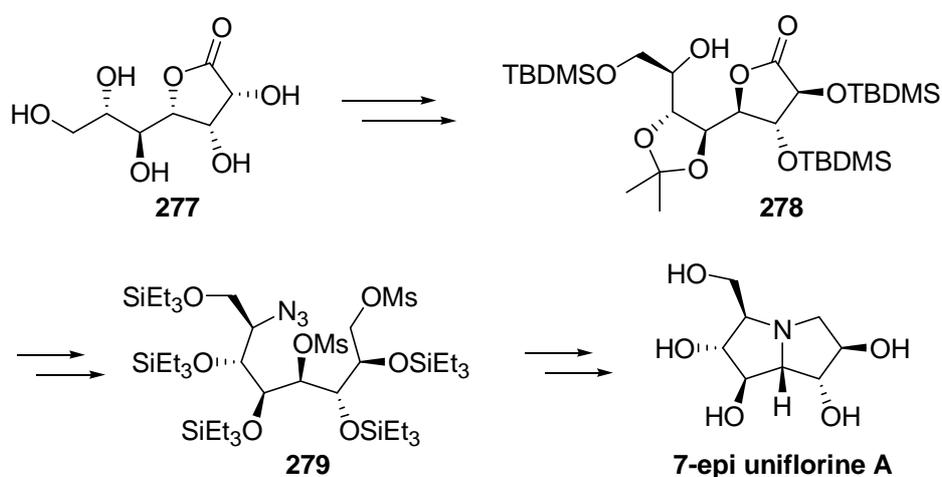


Schéma 199

4.2. Approche d'Izquierdo

Le groupe d'Izquierdo a proposé une synthèse de la 7-epi uniflorine A à partir du pyranofructose protégé **280**.¹⁸⁷ Ce dernier a été converti en azoture **281**, qui après réduction et cyclisation (par amination réductrice) a conduit à la pyrrolidine **282**. Cette dernière a été oxydée en aldéhyde, puis a subi une oléfination de Wittig et une dihydroxylation, permettant la synthèse de la pyrrolidine fonctionnalisée **283**, aisément transformée en 7-epi uniflorine A (Schéma 200). La 7-epi uniflorine A a été obtenue avec un rendement global de 5% en douze étapes à partir du composé **280**.

186. Bell, A. A.; Pickering, L.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Pan, Y. T.; Elbein, A. D.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5869-5872.

187. Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Tamayo, J. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6527-6533.

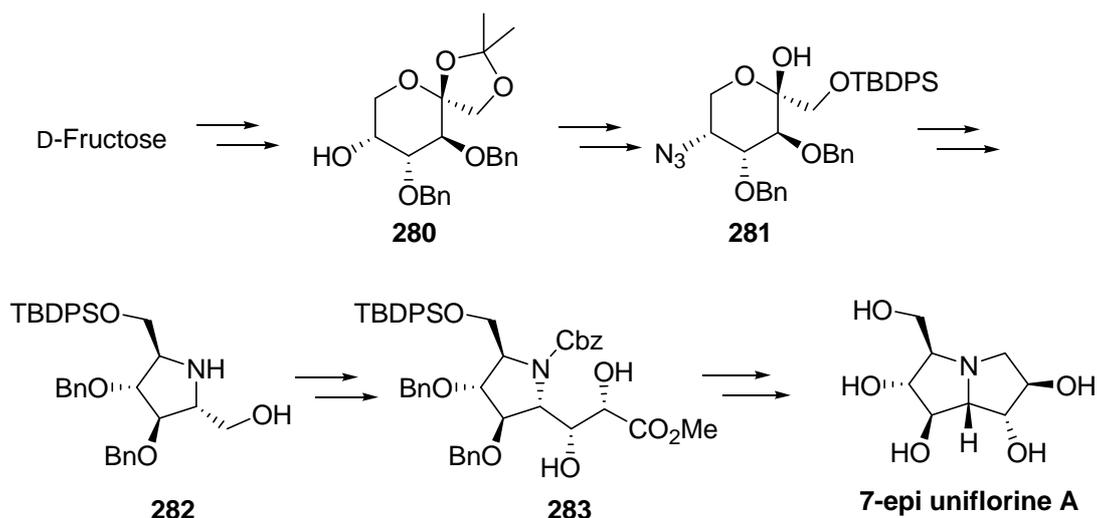
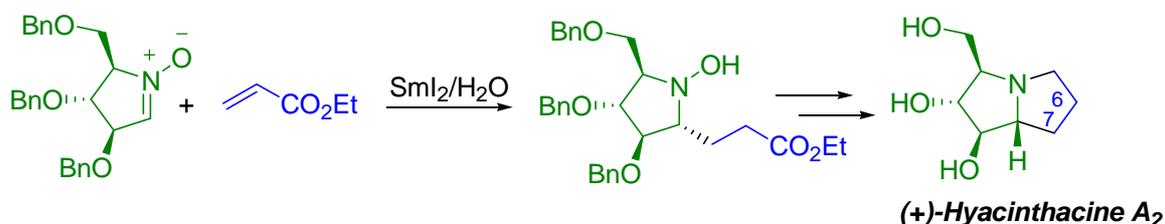


Schéma 200

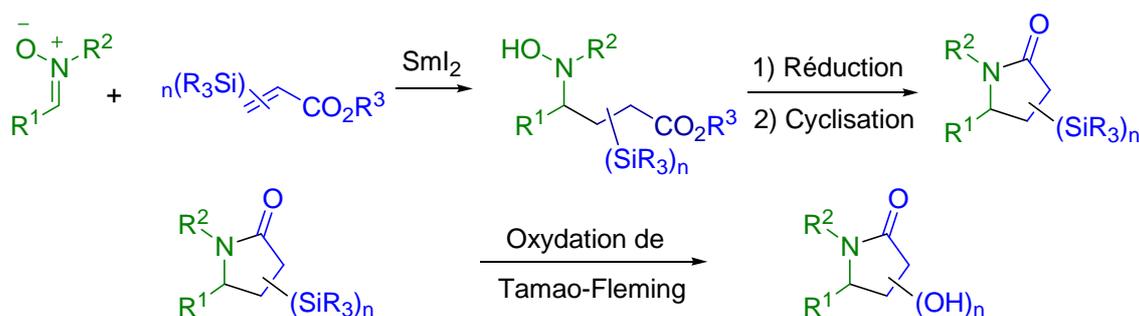
A ce jour, notre synthèse de la 7-epi Uniflorine A reposant sur le couplage croisé induit par SmI_2 de la nitroène **1** avec l'acrylate **263**, est la plus rapide et la plus efficace. Comme dans le cas des couplages avec les autres acrylates silylés, cette approche pourrait également être appliquée à d'autres nitrones cycliques dérivées de sucres, ce qui permettrait la synthèse de pyrrolizidines pentahydroxylées différemment substituées.

Conclusion et perspectives

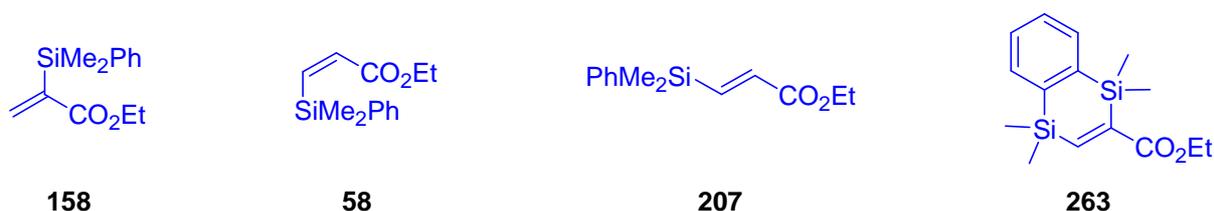
Le couplage réducteur induit par SmI_2 de nitrones avec des esters α,β -insaturés permet la synthèse de dérivés de γ -aminoacides. Il a été appliqué en 2005 à la synthèse de la (+)-hyacinthacine A_2 , une pyrrolizidine polyhydroxylée, inhibiteur de glucosidases.



Le présent travail de thèse a consisté à étendre cette approche à des acrylates silylés. Un tel couplage a permis l'accès à des *N*-hydroxylamines silylées puis à des γ -lactames silylés, précurseurs de composés hydroxylés par oxydation de Tamao-Fleming.

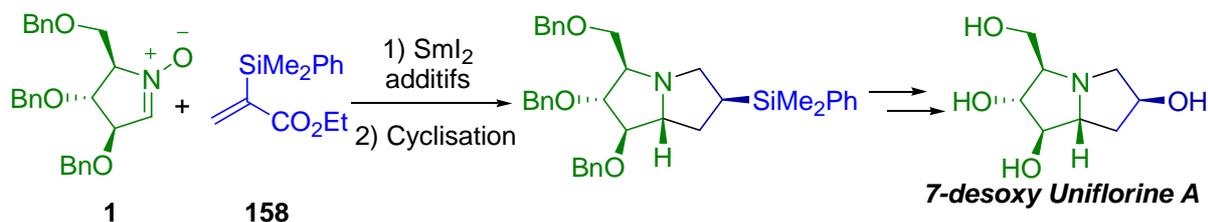


Quatre acrylates silylés ont été considérés ; leurs réactivités vis-à-vis du couplage réducteur et de SmI_2 se sont révélées différentes en fonction de la position du groupe silylé, les acrylates α -silylés **158** et **263** étant les plus réactifs vis-à-vis du couplage.



Lorsque le groupe silylé est situé en α de la fonction ester, les réactions de couplage avec un tel accepteur sont efficaces en termes de rendement malgré les réactions secondaires de réduction et d'hydrodimérisation de l'acrylate. Ces observations peuvent être expliquées par la stabilisation de l'énolate intermédiaire par l'atome de silicium. La diastéréosélectivité de la protonation de l'énolate intermédiaire, semble dépendre de la nitronne de départ. Après optimisation des conditions réactionnelles, notamment par l'intermédiaire d'additifs au SmI_2 , le couplage réducteur de la nitronne **1** avec l'acrylate α -silylé **158** a permis la synthèse d'une

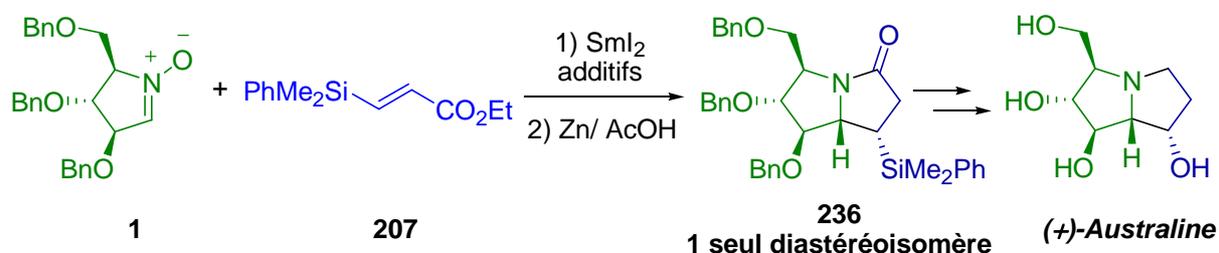
pyrrolizidine polyhydroxylée, la 7-désoxy uniflorine A avec un rendement global de 24% en douze étapes à partir du L-xylose.



Deux acrylates β -silylés de géométrie *cis* et *trans* ont également été utilisés comme accepteurs de Michael dans cette réaction. Dans le cas du premier, le couplage réducteur avec une nitronne simple n'a conduit à aucun produit de couplage croisé, seuls les produits de réduction et d'hydrodimérisation de l'acrylate ont été isolés. En revanche, le couplage de nitrones avec le second acrylate, de géométrie *trans*, a permis l'accès aux *N*-hydroxylamines silylées puis aux γ -lactames correspondants. La nature de la chaîne carbonée de la nitronne, l'encombrement de la fonction ester de l'acrylate et l'utilisation de LiBr ont un impact sur la diastéréosélectivité des réactions, qui peut être moyenne à excellente.

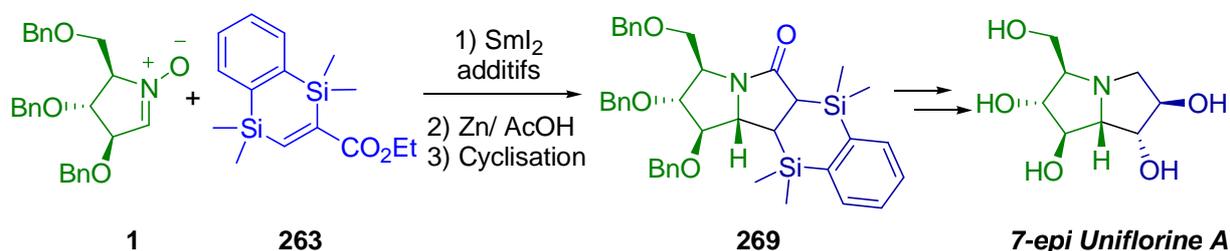


Le couplage réducteur de la nitronne cyclique **1** avec l'acrylate β -silylé **207** a notamment permis, après optimisation, la préparation *totale*ment diastéréosélective et en une étape de la pyrrolizidinone hautement fonctionnalisée **236**. Cette dernière a été transformée en seulement trois étapes en (+)-australine. Ce produit naturel, inhibiteur d'une amyloglucosidase ($\text{IC}_{50} = 5,8 \mu\text{M}$), a été préparé avec un rendement global de 21% en onze étapes à partir du L-xylose.

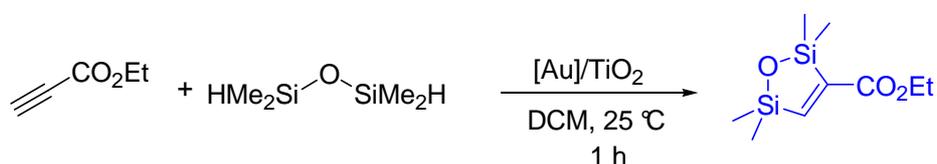


Pour finir, le couplage réducteur de la nitronne **1** avec l'acrylate α,β -disilylé inédit **263** a été développé. Cette réaction a permis la création diastéréosélective de trois centres asymétriques en une étape et a conduit à la pyrrolizidinone disilylée **269**. L'oxydation du motif disilane vicinal, transformation peu décrite, a permis l'obtention du diol vicinal correspondant et la

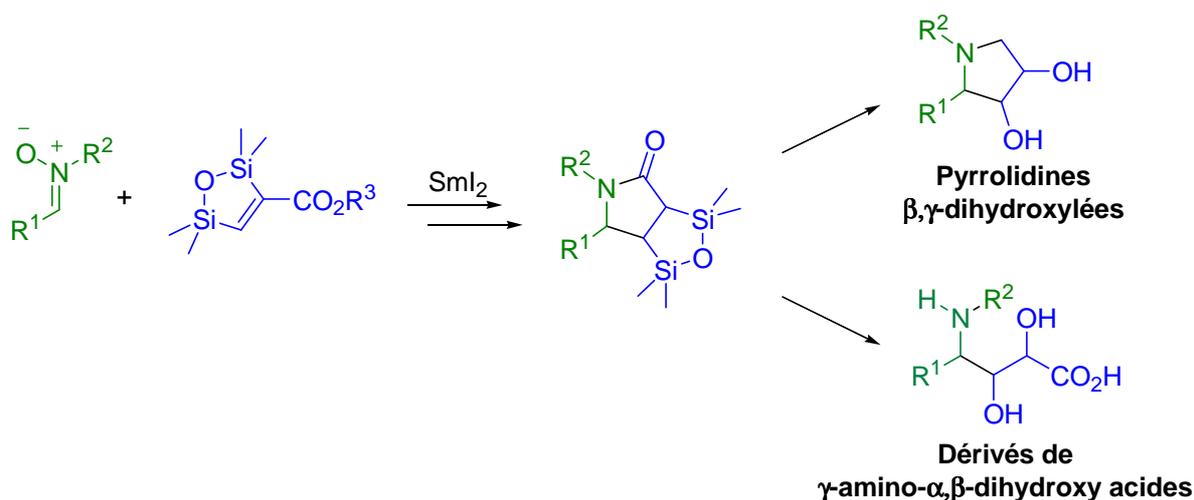
synthèse de la 7-epi uniflorine A. Cette pyrrolizidine polyhydroxylée non naturelle mais hautement fonctionnalisée a été obtenue en dix étapes à partir du L-xylose avec un rendement global de 16%, bien supérieur à celui des deux approches qui existaient auparavant.



Dans le but d'obtenir des dérivés de γ -amino- α,β -dihydroxy acides par couplage réducteur de nitrones, un autre acrylate disilylé, très récemment décrit par l'équipe de Stratakis, serait à envisager.¹⁸⁸

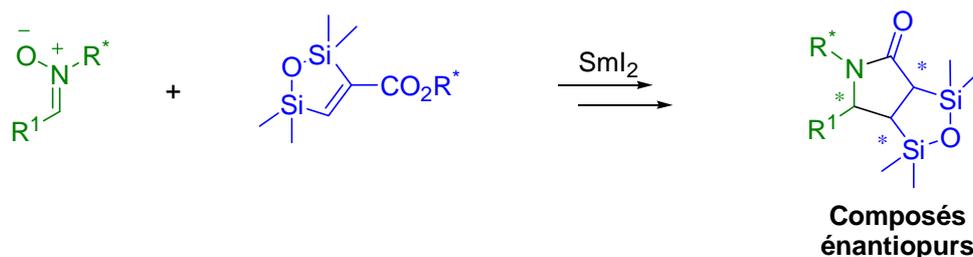


La diastéréosélectivité du couplage entre la nitronne dérivée du L-xylose et cet acrylate serait à étudier. L'oxydation de Tamao-Fleming des produits de couplage résultants serait plus directe (pas d'étape de protodésilylation) et pourrait se dérouler dans des conditions plus douces, compatibles avec la fonction lactame si le groupe silylé en α de cette dernière est aussi stable que celui de la pyrrolizidinone **269**.

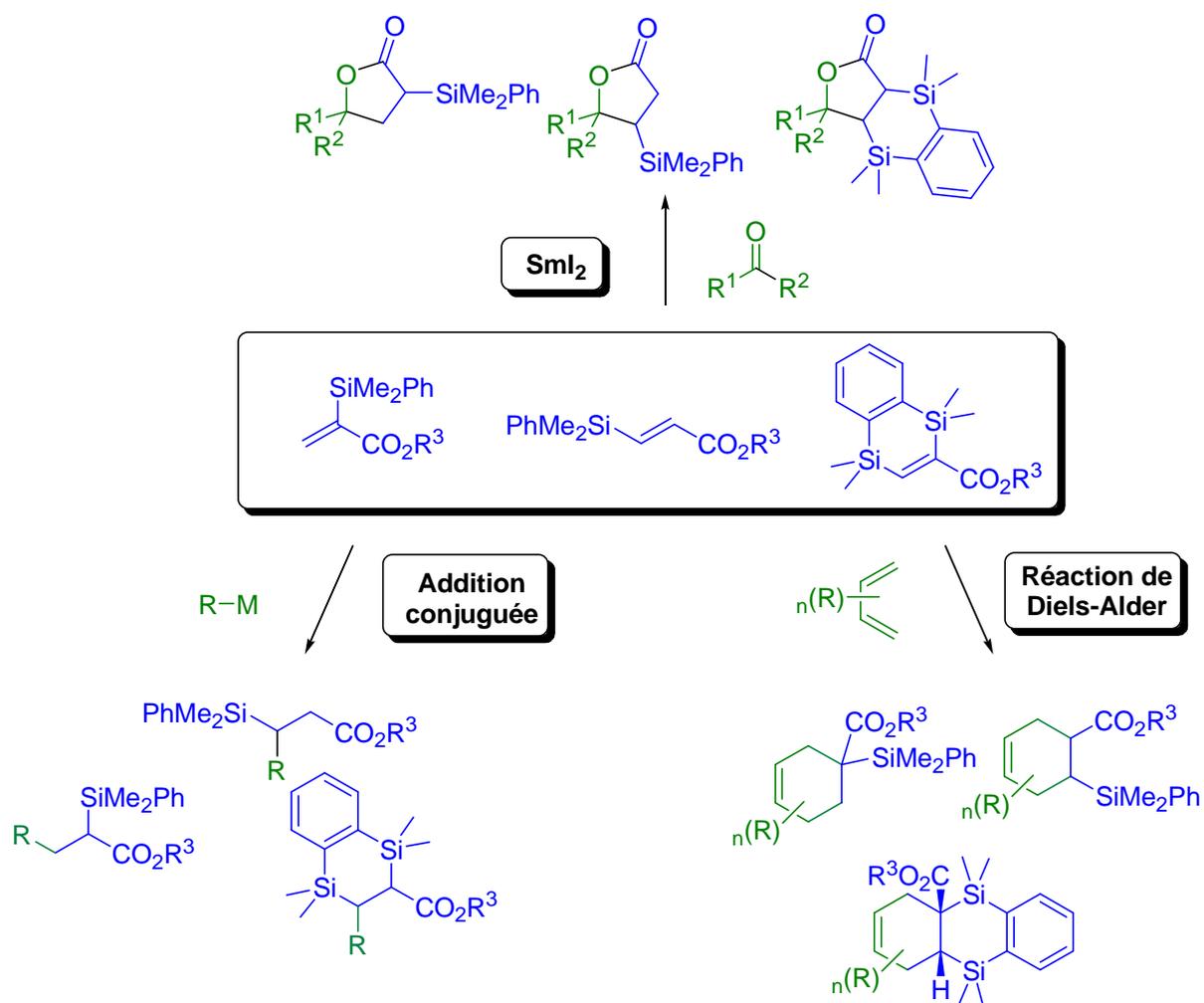


Une approche asymétrique pourrait être envisagée par l'intermédiaire d'un auxiliaire chiral porté soit par la nitronne, soit par la fonction ester de l'acrylate.

188. Lykakis, I. N.; Psyllaki, A.; Stratakis, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10426-10429.



Les acrylates silylés utilisés dans ce travail pourraient également être employés comme partenaires dans des couplages croisés induits par SmI_2 avec des composés carbonylés, réaction qui permettrait la préparation de lactones silylées. Ces acrylates pourraient également être utilisés comme accepteurs de Michael avec divers nucléophiles, ou considérés comme des diénophiles dans des réactions de type Diels-Alder pour la synthèse de dérivés de cyclohexènes silylés.



Partie expérimentale

General experimental methods

Reactions were performed under an atmosphere of dry argon in flame dried glassware. They were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminum-backed silica gel plates (Merck Kiesegel 60 PF₂₅₄). TLC spots were viewed under UV light at 254 nm and by heating the plate after treatment with a staining agent (KMnO₄ or Triphenyl tetrazolium chloride).

Solvents and reagents: Ether and THF were distilled from sodium/benzophenone. DCM, MeOH and DMF were distilled from CaH₂. THF, HFIP and H₂O used in SmI₂ induced reactions were degassed by freeze and thaw method. All reagents were purified as mentioned by Perrin and Armarego prior to use.¹⁸⁹

Preparation of 0.1 M solution of SmI₂ in THF: Distilled and degassed THF (50 mL) was added to samarium metal (4 g) under inert atmosphere. The resulting suspension was cooled down to 0 °C then sublimated iodine (5 g) was added. The temperature was allowed to reach room temperature and distilled and degassed THF (150 mL) was added. The suspension was stirred at room temperature until the appearance of typical blue color.

Column chromatographies were performed with Merck Silica Gel 60 (0.063-0.2 mm) or Merck Silica Gel 60 (0.04-0.063 mm).

Infrared spectra were obtained on a Nicolet Impact 400 Fourier transform infrared spectrometer (spectrometer A) using sodium chloride discs or on a Nicolet 'Magna 550' spectrometer (spectrometer B) using an ATR (Attenuated Total Reflexion) module.

Melting points were measured using a Büchi B-545 apparatus.

Optical rotations were determined with a Perkin-Elmer 341 polarimeter.

NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 300 (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75 MHz) or a Bruker Avance III 400 (¹H: 400 MHz, ¹³C: 100 MHz) spectrometer using CDCl₃ (unless otherwise stated) as solvent. Chemical shifts (δ) are given in ppm (parts per million) using signal of tetramethylsilane in CDCl₃ as reference (δ 0.00) for ¹H spectra and signal of CDCl₃ (δ 77.16) for ¹³C spectra. Coupling constants *J* are given in Hertz. Multiplicities are declared as follows: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), qt (quintuplet), h (hexuplet), hpt (heptuplet), dd (doublet of doublet), ddd (doublet of doublet of doublet), dt (doublet of

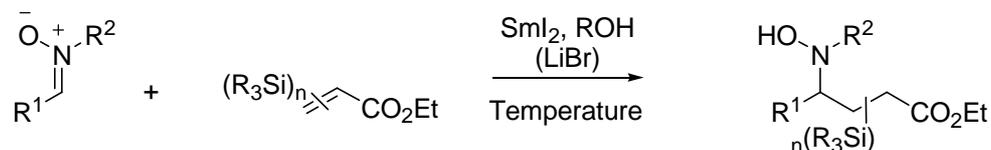
189. Perrin, D. D., *Purification of laboratory chemicals*, by D.D. Perrin, W.L.F. Armarego and Dawn R. Perrin. Pergamon Press: Oxford, New York, 1966.

triplet), td (triplet of doublet), dq (doublet of quadruplet), m (multiplet), br (broad signal), app (apparent signal).

Low resolution mass spectra (LRMS) were recorded on a Bruker Esquire 3000+ or a ThermoFinnigan PolarisQ ion-trap spectrometer by the mass spectrometry service at the Département de Chimie Moléculaire de Grenoble.

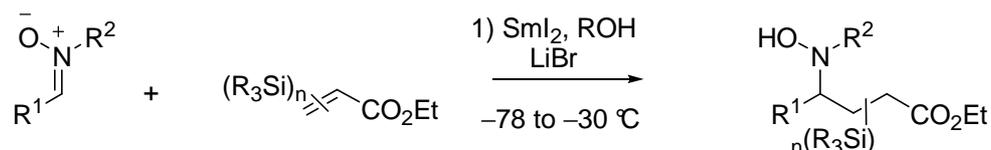
High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Thermoquest Orbitrap spectrometer at the LCOSB, UMR 7613, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

Elemental analysis were performed at the Service d'Analyse Élémentaire du Département de Chimie Moléculaire de Grenoble.

General proceduresGeneral procedure A: preparation of *N*-hydroxylamines at specific temperature

A suspension of LiBr (12 mmol) in a 0.1 M solution of SmI₂ in THF (3 mmol) in a Schlenk tube was stirred at room temperature under argon for 20 minutes if needed.

To a stirred and deoxygenated solution of nitron (1 mmol) and protons source (8 mmol) in freshly distilled THF (5 mL) in a Schlenk tube, cooled to desired temperature under argon, was added a solution of silyl acrylate (1.4 mmol) in freshly distilled THF (15 mL). Then the black suspension of LiBr and SmI₂ in THF or the solution of SmI₂ (3 mmol) in THF *was added dropwise*. After reaction, air was introduced in the reaction mixture until the disappearance of the blue colour. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (15 mL), and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (15 mL) were added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted 3 times by 30 mL of AcOEt, the organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and filtered. Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue, which upon purification by chromatography on silica gel using Pent/AcOEt as eluents afforded the product of reaction.

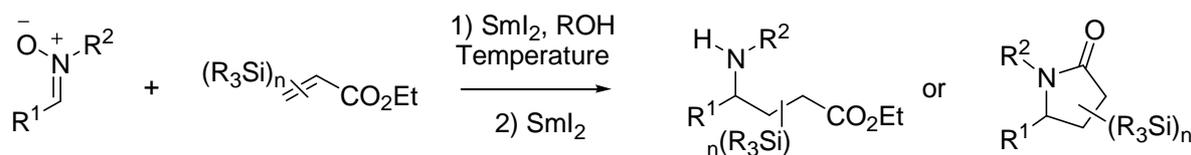
General procedure B: preparation of *N*-hydroxylamines from -78 °C to -30 °C

A suspension of LiBr (12 mmol) in a 0.1 M solution of SmI₂ in THF (3 mmol) in a Schlenk tube was stirred at room temperature under argon for 20 minutes if needed.

To a stirred and deoxygenated solution of nitron (1 mmol) and protons source (8 mmol) in freshly distilled THF (5 mL) in a Schlenk tube, cooled to -78 °C under argon, was added a solution of silyl acrylate (1.4 mmol) in freshly distilled THF (15 mL). Then the black suspension of LiBr and SmI₂ in THF or the solution of SmI₂ (3 mmol) in THF *was added in one portion and the cooling bath was removed*. The temperature reached -30 °C, and consumption of nitron was achieved. Air was introduced in the reaction mixture until the disappearance of the blue colour. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (15 mL), and a

saturated aqueous solution of NaHCO_3 (15 mL) were added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted 3 times by 30 mL of AcOEt, the organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and filtered. Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue, which upon purification by chromatography on silica gel using Pent/AcOEt as eluents afforded the product of reaction.

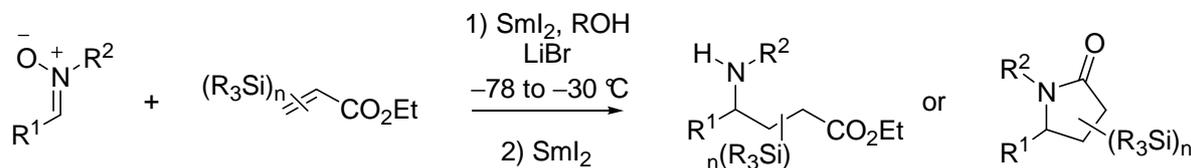
General procedure C: preparation of amines or lactams at specific temperature



A suspension of LiBr (12 mmol) in a 0.1 M solution of SmI_2 in THF (3 mmol) in a Schlenk tube was stirred at room temperature under argon for 20 minutes if needed.

To a stirred and deoxygenated solution of nitron (1 mmol) and protons source (8 mmol) in freshly distilled THF (5 mL) in a Schlenk tube, cooled to desired temperature under argon was added a solution of silyl acrylate (1.4 mmol) in freshly distilled THF (15 mL). Then the black suspension of LiBr and SmI_2 in THF or the solution of SmI_2 (3 mmol) in THF was added dropwise. After consumption of nitron (followed by TLC), another amount of SmI_2 (2 mmol) was added at room temperature. After completion of the reaction, a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15 mL), and a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (15 mL) were added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted 3 times by 30 mL of AcOEt, the organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and filtered. Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue, which upon purification by chromatography on silica gel using Pent/AcOEt as eluents afforded amines or lactams.

General procedure D: preparation of amines or lactams from -78°C to -30°C

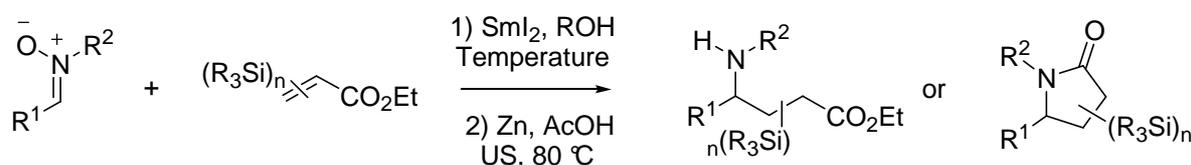


A suspension of LiBr (12 mmol) in a 0.1 M solution of SmI_2 in THF (3 mmol) in a Schlenk tube was stirred at room temperature under argon for 20 minutes if needed.

To a stirred and deoxygenated solution of nitron (1 mmol) and protons source (8 mmol) in freshly distilled THF (5 mL) in a Schlenk tube, cooled to -78°C under argon was added a solution of silyl acrylate (1.4 mmol) in freshly distilled THF (15 mL). Then the black suspension of LiBr and SmI_2 in THF or the solution of SmI_2 (3 mmol) in THF was added in

one portion and the cooling bath was removed. When the temperature reached $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, consumption of nitron was achieved. Another amount of SmI_2 (2 mmol) was then added at room temperature. After completion of the reaction, a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15 mL), and a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (15 mL) were added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted 3 times by 30 mL of AcOEt , the organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and filtered. Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue, which upon purification by chromatography on silica gel using Pent/AcOEt as eluents afforded amines or lactams.

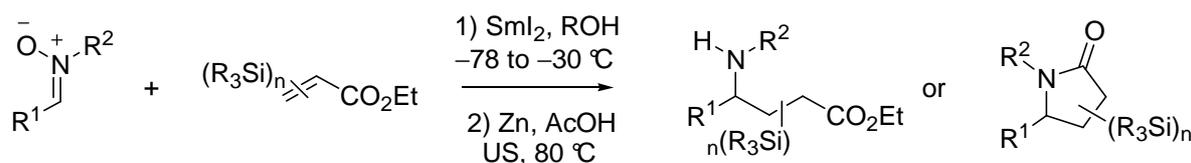
General procedure E: preparation of amines or lactams at specific temperature



A suspension of LiBr (12 mmol) in a 0.1 M solution of SmI_2 in THF (3 mmol) in a Schlenk tube was stirred at room temperature under argon for 20 minutes if needed.

To a stirred and deoxygenated solution of nitron (1 mmol) and protons source (8 mmol) in freshly distilled THF (5 mL) in a Schlenk tube, cooled to desired temperature under argon was added a solution of silyl acrylate (1.4 mmol) in freshly distilled THF (15 mL). Then the black suspension of LiBr and SmI_2 in THF or the solution of SmI_2 (3 mmol) in THF was added dropwise. After consumption of nitron (followed by TLC), Zn dust (10 mmol) and AcOH (3.0 mL) were added under argon. The reaction mixture was heated at $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon flow in an ultrasound bath. After reaction, a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15 mL), and a 20% solution of NaOH in water (40 mL) were added to the reaction mixture, until pH 13. The aqueous layer was extracted 3 times by 30 mL of AcOEt , the organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and filtered. Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue, which upon purification by chromatography on silica gel using Pent/AcOEt as eluents afforded amines or lactams.

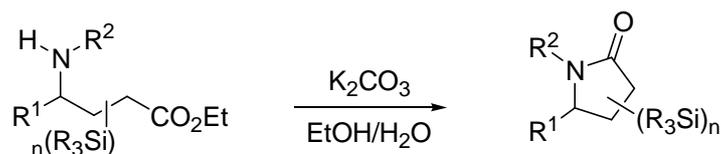
General procedure F: preparation of amines or lactams from $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$



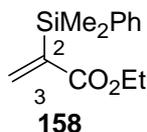
A suspension of LiBr (12 mmol) in a 0.1 M solution of SmI_2 in THF (3 mmol) in a Schlenk tube was stirred at room temperature under argon for 20 minutes if needed.

To a stirred and deoxygenated solution of nitron (1 mmol) and protons source (8 mmol) in freshly distilled THF (5 mL) in a Schlenk tube, cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon was added a solution of silyl acrylate (1.4 mmol) in freshly distilled THF (15 mL). Then the black suspension of LiBr and SmI_2 in THF or the solution of SmI_2 (3 mmol) in THF alone was added in one portion and the cooling bath was removed. When the temperature reached $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, consumption of nitron was achieved. Zn dust (10 mmol) and AcOH (3.0 mL) were then added under argon. The reaction mixture was heated at $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon flow in an ultrasound bath. After reaction, a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15 mL), and a 20% solution of NaOH in water (40 mL) were added to the reaction mixture, until pH 13. The aqueous layer was extracted 3 times by 40 mL of AcOEt, the organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and filtered. Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue, which upon purification by chromatography on silica gel using Pent/AcOEt as eluents afforded amines or lactams.

General procedure G: preparation of lactames from γ -amino esters



To a solution of a γ -amino ester (1 mmol) in EtOH (20 mL) and H_2O (5 mL) was added K_2CO_3 (1.3 mmol). After reaction the reaction mixture was concentrated under vacuum, water (15 mL) was added and the aqueous layer was extracted 3 times by 20 mL of AcOEt. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and filtered. Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue, which upon purification by chromatography on silica gel using Pent/AcOEt as eluents afforded desired lactam.

Experimental part for chapter 3**Ethyl 2-(dimethylphenylsilyl)propenoate 158**

In a dried round bottom flask, dimethylphenylsilane (980 μ L, 6.22 mmol) was added at 0 °C under argon to a solution of aluminium chloride (960 mg, 7.10 mmol) in freshly distilled DCM (4.0 mL). After 5 minutes, ethyl propiolate was added (600 μ L, 5.92 mmol). The solution was stirred during 4 h at 0 °C. Then, 20 mL of water were added. The aqueous layer was extracted 3 times with 25 mL of Et₂O and the organic layers were dried over MgSO₄. Concentration under vacuum gave a yellow residue, which upon column chromatography over silica gel (pentane/AcOEt: 9/1, 4/1, 1/1) yielded the desired acrylate (1.18 g, 85%) as a clear oil.

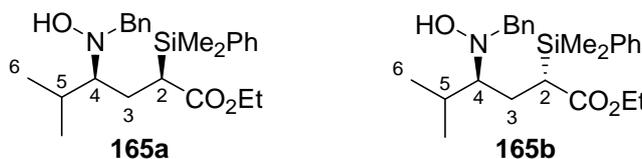
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.47 (s, 6H, SiMe), 1.20 (t, 3H, CH₃ OEt, J = 7.0 Hz), 4.14 (q, 2H, CH₂ OEt, J = 7.0 Hz), 5.95 (d, 1H, H₃, J = 3.0 Hz), 6.86 (d, 1H, H₃', J = 3.0 Hz), 7.32-7.35 (m, 3H, Harom), 7.51-7.54 (m, 2H, Harom).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -2.5 (SiMe), 14.4 (CH₃ OEt), 60.7 (CH₂ OEt), 128.0 (CH, Carom), 129.4 (CH, Carom), 134.3 (CH, Carom), 137.4 (Cq, Carom), 141.2 (C₃), 143.3 (Cq, C₂), 169.2 (Cq, Cester).

IR (neat, spectrometer A) ν (cm⁻¹) 3063 (m), 2954 (m), 1719 (m), 1700 (s), 1245 (s) 1111 (s).

LRMS (ESI) m/z 257 [M+Na]⁺.

Anal. Calcd for C₁₃H₂₈O₂Si: C, 66.63; H, 7.75; found C, 66.82; H, 7.81.

Ethyl 4-(*N*-benzyl-*N*-hydroxy-amino)-5-methyl-2-dimethylphenylsilyl-hexanoate 165a and 165b

These compounds were synthesised according to general procedure A at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ from nitrone **15** (59 mg, 0.333 mmol) and acrylate **158** (109 mg, 0.466 mmol) in the presence of H_2O (48 μL , 2.664 mmol). Purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 95/5, 9/1, 4/1) afforded propanoate **167** (31 mg, 28%), the minor, less polar diastereomer **165b** (15 mg, 11%), a mixture of the major, most polar diastereomer **165a** and dimers **166a,b** (103 mg, 70/30), all as limpid oils.

Major diastereomer, most polar **165a**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.30 (s, 3H, SiMe), 0.32 (s, 3H, SiMe), 0.82 (d, 3H, H_6 , $J = 6.0$ Hz), 0.87 (d, 3H, H_6' , $J = 6.0$ Hz), 1.05 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 1.54 (ddd, 1H, H_3 , $J = 14.5$ Hz, 9.0 Hz, 1.5 Hz), 1.87-1.99 (m, 2H, H_3' and H_5), 2.31-2.35 (m, 1H, H_4), 2.61 (dd, 1H, H_2 , $J = 11.5$ Hz, 1.5 Hz), 3.58 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 13.5$ Hz), 3.76 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 13.5$ Hz), 3.92 (q, 2H, CH_2 OEt, $J = 7.0$ Hz), 4.12 (br s, 1H, NOH), 7.13-7.26 (m, 8H, Harom), 7.44-7.47 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -4.7 (SiMe), -3.7 (SiMe), 14.3 (CH_3 OEt), 19.1 (C_6), 21.3 (C_6'), 24.0 (C_3), 27.9 (C_5), 35.0 (C_2), 59.6 (CH_2 OEt), 60.3 (CH_2 Bn), 70.6 (C_4), 126.8-129.4 (CH, Carom), 133.8 (CH, Carom), 136.1 (CH, Carom), 136.6 (Cq, Carom), 139.0 (Cq, Carom), 175.3 (Cq, ester).

LRMS (ESI) m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

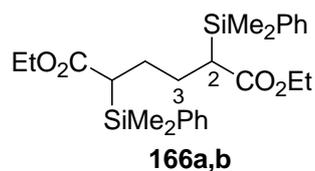
Minor diastereomer, less polar **165b**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.37 (s, 3H, SiMe), 0.39 (s, 3H, SiMe), 0.0 (d, 3H, H_6 , $J = 7.0$ Hz), 1.00 (d, 3H, H_6' , $J = 7.0$ Hz), 1.09 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 1.45-1.48 (m, 1H, H_3), 2.09-2.31 (m, 4H, H_2 , H_3' , H_4 , H_5), 3.72 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 13.5$ Hz), 3.78-3.93 (m, 2H, CH_2 OEt), 4.06 (d, 1H, CH_2 Bn $J = 13.5$ Hz), 5.04 (br s, 1H, NOH), 7.26-7.35 (m, 5H, Harom), 7.36-7.38 (m, 3H, Harom), 7.50-7.53 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -4.7 (SiMe), -4.0 (SiMe), 14.1 (CH_3 OEt), 19.5 (C_6), 22.4 (C_6'), 23.7 (C_3), 26.0 (C_5), 26.8 (C_2), 60.1 (CH_2 OEt), 60.5 (CH_2 Bn), 71.7 (C_4), 126.8-129.5 (CH, Carom), 133.8 (CH, Carom), 136.3 (Cq, Carom), 139.1 (Cq, Carom), 177.5 (Cq, ester).

LRMS (ESI) m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Diethyl 2,5-Bis-(dimethylphenylsilyl)-hexanedioate **166a,b**



The two compounds are in an inseparable 1/1 mixture.

First diastereomer 166a

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.28 (s, 6H, SiMe), 0.29 (s, 6H, SiMe), 1.04-1.09 (m, 6H, CH₃ OEt), 1.20-1.26 (m, 2H, H₃), 1.79-1.88 (m, 2H, H₃'), 2.17 (br d, 2H, H₂, $J = 11.5$ Hz), 3.88-3.98 (m, 4H, CH₂ OEt), 7.30-7.37 (m, 6H, Harom), 7.43-7.45 (m, 4H, Harom).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.5 (SiMe), -4.3 (SiMe), 14.5 (CH₃, OEt), 27.1 (C₃), 36.3 (C₂), 60.0 (CH₂, OEt), 128.1 (CH, Carom), 129.7 (CH, Carom), 134.1 (CH, Carom), 136.5 (Cq, Carom), 136.6 (Cq, Carom), 174.9 (Cq, Cester).

Second diastereomer 166b

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.30 (s, 6H, SiMe), 0.31 (s, 6H, SiMe), 1.04-1.09 (m, 6H, CH₃ OEt), 1.39-1.43 (m, 2H, H₃), 1.62-1.70 (m, 2H, H₃'), 2.08-2.10 (m, 2H, H₂), 3.88-3.98 (q, 4H, CH₂ OEt, $J = 8.0$ Hz), 7.30-7.37 (m, 6, Harom), 7.43-7.45 (m, 4H, Harom).

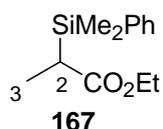
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -3.7 (CH₃-Si), 14.6 (CH₃, OEt), 28.2 (C₃), 38.1 (C₂), 60.0 (CH₂, OEt), 128.1 (CH, Carom), 129.7 (CH, Carom), 134.1 (CH, Carom), 136.6 (Cq, Carom), 175.1 (Cq, Cester).

IR (neat, spectrometer A) ν (cm⁻¹) 3065 (m), 2958 (s), 1708 (s), 1424 (m), 1258 (s) 1116 (s).

LRMS (ESI) m/z 471 [M+H]⁺, 493 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) Calcd for C₂₆H₃₈O₄Si₂Na: $m/z = 493.22008$ [M+Na]⁺; Found $m/z = 493.21976$ [M+Na]⁺ (-0.7 ppm).

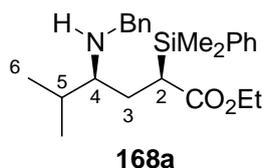
Ethyl 2-dimethylphenylsilyl-propanoate 167



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.33 (s, 3H, SiMe), 0.38 (m, 3H, SiMe), 1.12-1.17 (m, 6H, H₃ and CH₃ OEt), 2.26 (q, 1H, H₂, *J* = 7.0 Hz), 4.02 (q, 2H, CH₂ OEt, *J* = 7.0 Hz), 7.34-7.38 (m, 3H, Harom), 7.50-7.56 (m, 2H, Harom).

These data are consistent with those reported by Zhou and coll.¹⁹⁰

Ethyl 4-(*N*-benzyl-amino)-5-methyl-2-dimethylphenylsilyl-hexanoate **168a**



This compound was synthesised according to general procedure C from nitrene **15** (100 mg, 0.565 mmol) and acrylate **158** (185 mg, 0.791 mmol) with H₂O (81 μL, 4.520 mmol) as protons source. Purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 95/5, 9/1, 4/1, 3/1) afforded a mixture of the major diastereomer **168a**, minor diastereomer **168b**, lactam **169** and desilylated lactam **170** (160 mg, 71/10/14/5) as limpid oils. The minor diastereomer **168b** was only detected from crude reaction mixtures and was not characterised. Lactams **169** and **170** were identified by comparison to authentic samples, obtained in other conditions.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.36 (s, 3H, SiMe), 0.37 (s, 3H, SiMe), 0.76 (d, 3H, H₆, *J* = 7.0 Hz), 0.87 (d, 3H, H₆', *J* = 7.0 Hz), 1.10 (t, 3H, CH₃ OEt, *J* = 7.0 Hz), 1.18-1.27 (m, 1H, H₃), 1.71-1.83 (m, 1H, H₅), 2.00 (ddd, 1H, H₃', *J* = 14.0 Hz, 12.0 Hz, 3.5 Hz), 2.21-2.25 (m, 1H, H₄), 2.53 (dd, 1H, H₂, *J* = 12.0 Hz, 2.0 Hz), 3.63 (s, 2H, CH₂ Bn), 3.97 (q, 2H, CH₂ OEt, *J* = 7.0 Hz), 7.17-7.38 (m, 8H, Harom), 7.51 (dd, 2H, Harom, *J* = 7.0 Hz, 2.0 Hz).

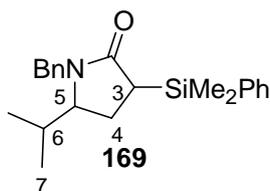
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.4 (SiMe), -3.5 (SiMe), 14.6 (CH₃ OEt), 18.1 (C₆), 19.3 (C₆'), 28.0 (C₃), 30.1 (C₅), 34.1 (C₄), 51.7 (CH₂ Bn), 60.0 (CH₂ OEt), 62.7 (C₂), 127.0-129.7 (CH, Carom), 134.2 (CH, Carom), 136.8 (Cq, Carom), 141.5 (Cq, Carom), 175.5 (Cq ester).

IR (neat, Spectrometer A) ν (cm⁻¹) 3063 (w), 3020 (w), 2950 (s), 2929 (m), 2903 (m), 2864 (m), 1710 (s), 1246 (m), 1155 (m), 1116 (m).

LRMS (ESI) *m/z* 398 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) Calcd for C₂₄H₃₆NO₂Si: *m/z* = 398.25098 [M+H]⁺; Found *m/z* = 398.25130 [M+H]⁺ (0.8 ppm).

190. Zhang, Y. Z.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8496-8498.

N-Benzyl-3-(dimethylphenylsilyl)-5-isopropyl-pyrrolidin-2-one **169**

To a suspension of LiAlH_4 (26 mg, 0.673 mmol) in distilled Et_2O (4.0 mL) at 0 °C placed under argon in a dried round bottom flask was added a solution of γ -aminoester **168a** (89 mg, 0.224 mmol) in Et_2O (4.0 mL). After 1 h, water (20 mL) and Rochelle's salt (200 mg) were added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted 3 times by Et_2O (20 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue which, upon purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 4/1), afforded the title compound (8 mg, 10%), aminoalcohol **171** (22 mg, 28%), and pyrrolizidine **172** (33 mg, 41%), as colourless oils.

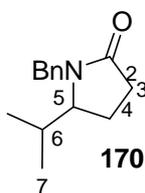
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.43 (s, 6H, SiMe), 0.71 (d, 3H, H_7 , $J = 7.0$ Hz), 0.75 (d, 3H, H_7' , $J = 7.0$ Hz), 1.68-1.75 (m, 1H, H_4), 1.84 (ddd, 1H, H_4' , $J = 13.5$ Hz, 11.0 Hz, 5.0 Hz), 1.99-2.07 (m, 1H, H_6), 2.21 (dd, 1H, H_3 , $J = 10.5$ Hz, 7.0 Hz), 3.08-3.14 (m, 1H, H_5), 3.74 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.0$ Hz), 3.99 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.0$ Hz), 6.97-7.00 (m, 2H, Harom), 7.19-7.22 (m, 3H, Harom), 7.31-7.41 (m, 3H, Harom) 7.54-7.56 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.4 (SiMe), -3.4 (SiMe), 14.2 (C_7), 18.4 (C_7'), 20.1 (C_4), 28.0 (C_6), 31.8 (C_3), 44.1 (CH_2 Bn), 60.6 (C_5), 127.2-129.7 (CH, Carom), 133.2 (CH, Carom), 134.3 (CH, Carom), 136.7 (Cq, Carom), 137.0 (Cq, Carom), 176.9 (Cq lact).

IR (neat, spectrometer A) ν (cm^{-1}) 3070 (w), 3024 (w), 2963 (s), 2930 (m), 2869 (m), 1665 (m), 1644 (m), 1423 (m), 1255 (m), 1120 (m).

LRMS (ESI) m/z 352 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 374 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NOSiNa}$: $m/z = 374.19106$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; Found $m/z = 374.19122$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (0.5 ppm).

N-Benzyl-5-isopropyl-pyrrolidin-2-one **170**

To a stirred and deoxygenated solution of nitron **15** (75 mg, 0.42 mmol) in freshly distilled THF (1.3 mL) cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon in a Schlenk tube, was added a 0.1 M solution of SmI_2 in THF (12.7 mL, 1.27 mmol). Then, a solution of acrylate **158** (248 mg, 1.06 mmol) and degassed water (122 μL , 6.78 mmol) in freshly distilled THF (4.0 mL) was added during 40 minutes (using a syringe pump 5 $\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$). After total consumption of nitron, 3 more equivalents of SmI_2 (12.7 mL, 1.27 mmol) were added. The reaction mixture was allowed to reach room temperature over 11 h. A saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL), and a saturated solution of NaHCO_3 (10 mL) were added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted 3 times with 20 mL of AcOEt and the organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and filtered. Concentration under vacuum afforded a yellow residue which was treated according to general procedure F. Purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 97/3, 95/5, 9/1, 4/1, 3/1, 2/1, 1/1, AcOEt) afforded the title compound as a colourless oil (61 mg, 66%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.75 (d, 3H, H_7 , $J = 9.0$ Hz), 0.84 (d, 3H, H_7' , $J = 9.0$ Hz), 1.76-1.88 (m, 2H, H_4 and H_6), 2.02-2.18 (m, 1H, H_4'), 2.35-2.46 (m, 2H, H_3 and H_3'), 3.40 (ddd, 1H, H_5 , $J = 11.5$ Hz, 6.5 Hz, 5.0 Hz), 3.84 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 20.0$ Hz), 5.07 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 20.0$ Hz), 7.22-7.34 (m, 5H, Harom).

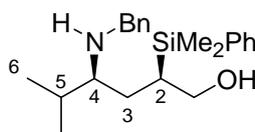
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.4 (C_7), 17.8 (C_4), 18.7 (C_7'), 28.0 (C_6), 30.8 (C_3), 44.3 (CH_2 Bn), 61.4 (C_5), 128.3-128.8 (CH, Carom), 136.9 (C_q , Carom), 175.7 (C_q , Cester).

IR (neat, spectrometer A) ν (cm^{-1}) 2959 (s), 2926 (s), 2877 (m), 1677 (s), 1435 (s), 1419 (m), 1255 (m), 1161 (m).

LRMS (ESI) m/z : 240 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NONa}$: $m/z = 240.13589$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 240.13554$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (-1.4 ppm).

4-(benzyl-amino)-5-methyl-2-dimethylphenylsilyl-hexan-1-ol **171**



171

To a suspension of LiAlH_4 (24 mg, 0.64 mmol) in distilled Et_2O (3.8 mL) placed under argon in a dried round bottom flask was added a solution of γ -aminoester **168a** (85 mg, 0.214 mmol)

in Et₂O (3.8 mL). After 40 minutes, water (20 mL) and Rochelle's salt (200 mg) were added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted 3 times by Et₂O (20 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue which, upon purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 4/1), afforded the title compound (24 mg, 32%) and pyrrolizidine **172** (36 mg, 52%) as colourless oils.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.31 (s, 3H, SiMe), 0.32 (s, 3H, SiMe), 0.66 (d, 3H, H₆, *J* = 6.5 Hz), 0.86 (d, 3H, H₆', *J* = 6.5 Hz), 1.33 (tt, 1H, H₂, *J* = 10.5 Hz, 2.0 Hz), 1.64 (ddd, 1H, H₃, *J* = 14.0 Hz, 11.0 Hz, 3.0 Hz), 1.72-1.78 (m, 1H, H₃'), 1.80-1.88 (m, 1H, H₅), 2.28-2.35 (m, 1H, H₄), 3.47 (dd, 1H, H₁, *J* = 11.0 Hz, 10.0 Hz), 3.53 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 12.5 Hz), 3.77 (dd, 1H, H₁', *J* = 11.5 Hz, 2.0 Hz), 3.84 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 12.5 Hz), 7.24-7.35 (m, 8H, Harom), 7.49-7.52 (m, 2H, Harom).

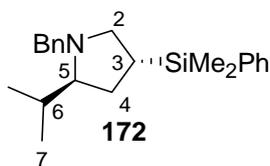
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.1 (SiMe), -3.8 (SiMe), 18.8 (C₆), 20.4 (C₆'), 26.5 (C₂), 28.9 (C₅), 29.6 (C₃), 51.7 (CH₂ Bn), 62.7 (C₄), 64.4 (C₁), 127.7-129.4 (CH, Carom), 134.2 (CH, Carom), 138.0 (Cq, Carom), 139.4 (Cq, Carom).

IR (neat, spectrometer A) ν (cm⁻¹) 3340 (br), 3070 (w), 3025 (w), 2959 (s), 2873 (m), 1460 (m), 1427 (m), 1247 (m), 1108 (m).

LRMS (ESI) *m/z*: 356 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) Calcd for C₂₂H₃₄NOSi: *m/z* = 356.24042 [M+H]⁺; Found *m/z* = 356.24068 [M+H]⁺ (0.8 ppm).

N-Benzyl-3-(dimethylphenylsilyl)-5-isopropyl-pyrrolidine **172**



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.20 (s, 3H, SiMe), 0.22 (s, 3H, SiMe), 0.88 (d, 3H, H₇, *J* = 6.5 Hz), 0.90 (d, 3H, H₇', *J* = 6.5 Hz), 1.41-1.49 (m, 1H, H₃), 1.53-1.61 (m, 1H, H₄), 1.67-1.74 (m, 1H, H₄'), 1.82-1.90 (m, 1H, H₆), 1.95 (dd, 1H, H₂, *J* = 12.0 Hz, 9.0 Hz), 2.25-2.30 (m, 1H, H₅), 2.96 (dd, 1H, H₂', *J* = 9.0 Hz, 7.0 Hz), 3.09 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 13.5 Hz), 3.99 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 13.5 Hz), 7.19-7.33 (m, 8H, Harom), 7.45-7.47 (m, 2H, Harom).

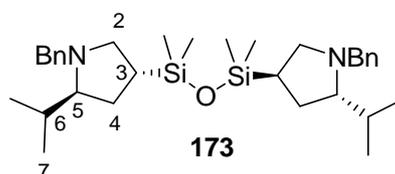
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.2 (SiMe), -3.9 (SiMe), 16.0 (C_7), 20.5 (C_7'), 23.5 (C_3), 27.5 (C_4), 29.8 (C_6), 57.4 (C_2), 59.4 (CH_2 Bn), 69.9 (C_5), 126.9-129.2 (CH, Carom), 134.1 (CH, Carom), 138.8 (C_q , Carom), 141.0 (C_q , Carom).

IR (DCM, spectrometer A) ν (cm^{-1}) 3059 (w), 3020 (w), 2955 (s), 2924 (m), 2868 (m), 2781 (m), 1493 (w), 1246 (m), 1111 (m).

LRMS (ESI) m/z : 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NSi}$: $m/z = 338.22985$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 338.22982$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (-0.1 ppm).

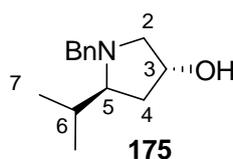
1,3-Bis-(*N*-benzyl-3-aza-4-isopropyl-cyclopentyl)-1,1,3,3-tetramethyl-disiloxane **173**



To a solution of pyrrolidine **172** (46 mg, 0.136 mmol) in distilled DCM (1.8 mL) placed under argon was added $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (343 μL , 1.360 mmol, 54% w/w). After 4.5 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated under vacuum, solubilised in DMF (1.5 mL) and after addition of potassium fluoride (40 mg, 0.680 mmol), the resulting solution was stirred for 15 min. Then, a solution of H_2O_2 (136 μL , 1.136 mmol, 30% w/w) was added and the mixture was heated at 40 $^\circ\text{C}$ for 18 h. A saturated solution of NaHCO_3 (5 mL) and a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) were added; aqueous layer was extracted 3 times by 20 mL of DCM and the combined organic layers were washed 2 times by 10 mL of a 5% solution of LiCl and were dried over MgSO_4 . Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue which upon purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 95/5, 9/1, 4/1) afforded the title compound as colourless oil (36 mg, 51%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.03 (s, 6H, SiMe), -0.02 (s, 6H, SiMe), 0.91 (d, 12H, H_7 , $J = 7.0$ Hz), 1.07-1.17 (m, 2H, H_6), 1.52-1.70 (m, 4H, H_4 and H_4'), 1.85-1.93 (m, 4H, H_3 and H_2), 2.26-2.31 (m, 2H, H_5), 2.90 (dd, 2H, H_2' , $J = 8.5$ Hz, 7.5 Hz), 3.06 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 13.0$ Hz), 3.07 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 13.0$ Hz), 4.01 (d, 2H, CH_2 Bn, $J = 13.0$ Hz), 7.19-7.34 (m, 10H, Harom).

LRMS (ESI) m/z : 269 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-Benzyl-5-isopropyl-pyrrolidin-3-ol 175

To a solution of pyrrolidine **172** (48 mg, 0.142 mmol) in distilled DCM (1.5 mL) placed under argon was added $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (358 μL , 1.420 mmol, 54% w/w). After 30 h of stirring at room temperature, a 1 M solution of HCl was added (5 ml), then the reaction mixture was neutralized by a 10% w/w solution of NaOH (15 mL) and the pH was adjusted to 12. The aqueous layer was extracted 3 times by 10 mL of DCM and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue which was directly solubilised in distilled DMF (1.2 mL). Potassium fluoride (82 mg, 1.420 mmol) was added and the reaction mixture was stirred during 15 min. Then, a solution of H_2O_2 (50 μL , 0.497 mmol, 30% w/w) was added and the solution was heated at 45 °C for 30 h. A saturated solution of NaHCO_3 (5 mL) and a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) were added; the aqueous layer was extracted 3 times by 50 mL of Et_2O and the combined organic layers were washed twice by 10 mL of a 5% solution of LiCl, then were dried over MgSO_4 . Concentration of the filtrate under vacuum gave a limpid residue, which upon purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 3/1, 1/1) afforded the title compound as a colourless oil (26 mg, 84%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (s, 3H, H_7 , $J = 5.5$ Hz), 0.91 (s, 3H, H_7' , $J = 5.5$ Hz), 1.55-1.62 (m, 1H, H_4), 1.64 (br s, 1H, OH), 1.82-1.90 (m, 1H, H_4'), 1.91-2.03 (m, 1H, H_6), 2.13 (dd, 1H, H_2 , $J = 10.0$ Hz, 5.5 Hz), 2.70-2.75 (m, 1H, H_5), 3.18-3.24 (m, 2H, H_2' and CH_2 Bn), 4.02 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 16.0$ Hz), 4.23-4.27 (m, 1H, H_3), 7.20-7.30 (m, 5H, Harom).

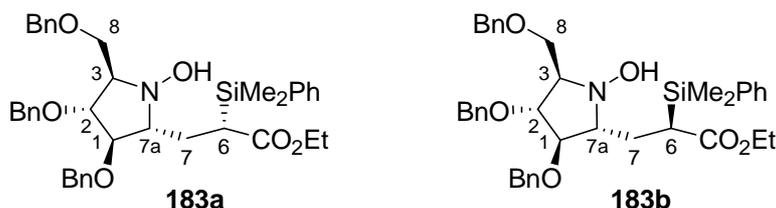
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 15.4 (C_7), 20.3 (C_7'), 28.3 (C_6), 35.0 (C_4), 58.7 (CH_2 Bn), 62.8 (C_2), 67.6 (C_5), 70.1 (C_3), 126.9 (CH, Carom), 128.3 (CH, Carom), 128.8 (CH, Carom), 140.0 (C_q , Carom).

IR (neat, spectrometer B) ν (cm^{-1}) 3329 (br), 3085 (w), 3060 (w), 3028 (w), 2955 (s), 2930 (m), 2870 (m), 2787 (m).

LRMS (ESI) m/z : 220 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ON}$: $m/z = 220.16959$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; Found $m/z = 220.16940$ (-0.9 ppm).

Ethyl 3-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Bis-benzyloxy-5-benzylmethoxy-*N*-hydroxy-pyrrolidin-2-yl)-
(2*S*)-2-dimethylphenylsilyl-propanoate **183a** and **183b**



These compounds were synthesised according to general procedure A at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ from nitrone **1** (64 mg, 0.153 mmol) and acrylate **158** (50 mg, 0.215 mmol) in the presence of H_2O (22 μL , 1.224 mmol). Purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 9/1, 4/1, 3/1, 1/1 and AcOEt) afforded propanoate **167** (17 mg, 34%), the major, less polar diastereomer **183a** (39 mg, 39%), the minor diastereomer **183b** (13 mg, 13%), *N*-hydroxylamine **36** (11 mg, 17%) as limpid oils and starting nitrone **1** (29 mg, 30%).

Major diastereomer **183a** (70% from integration of its H_6 signal in ^1H NMR spectrum of the crude mixture)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.26 (s, 3H, SiMe), 0.28 (s, 3H, SiMe), 1.01 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 1.57 (ddd, 1H, H_7 , $J = 15.0$ Hz, 4.0 Hz, 1.5 Hz), 2.13 (ddd, 1H, H_7 , $J = 15.0$ Hz, 12.5 Hz, 4.5 Hz), 2.33 (dd, 1H, H_6 , $J = 12.5$ Hz, 1.5 Hz), 3.08-3.12 (m, 1H, H_{7a}), 3.40-3.44 (m, 1H, H_3), 3.50-3.57 (m, 2H, H_1 and H_8'), 3.76 (dd, 1H, H_8 , $J = 9.5$ Hz, 4.5 Hz), 3.80-3.86 (m, 1H, CH_2 OEt), 3.89 (t, 1H, H_2 , $J = 3.0$ Hz), 3.93-4.01 (m, 1H, CH_2 OEt), 4.21 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.27 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.33 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 12.0$ Hz), 4.44 (s, 2H, CH_2 Bn), 4.47 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 12.0$ Hz), 5.32 (br s, 1H, NOH), 7.05 (dd, 2H, Harom, $J = 8.0$ Hz, 1.5 Hz), 7.15-7.26 (m, 16 H, Harom), 7.40 (dd, 2H, Harom, $J = 8.0$ Hz, 1.5 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.8 (SiMe), -3.8 (SiMe), 14.3 (CH_3 OEt), 26.0 (C_3), 32.1 (C_6), 60.2 (CH_2 OEt), 67.1 (C_8), 68.0 (C_3), 69.0 (C_{7a}), 71.4 (CH_2 Bn), 71.9 (CH_2 Bn), 73.5 (CH_2 Bn), 83.8 (C_1), 84.0 (C_2), 127.6-128.5 (CH, Carom), 129.7 (CH, Carom), 134.0 (CH, Carom), 136.2 (Cq, Carom), 138.2 (Cq, Carom), 138.4 (Cq, Carom), 138.5 (Cq, Carom), 177.1 (Cq ester).

IR (neat, spectrometer A) ν (cm^{-1}) 3430 (br), 3053 (m), 2918 (m), 2857 (m), 1714 (m), 1677 (w), 1259 (s), 1116 (m).

LRMS (ESI) m/z 654 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 676 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19.5$ (*c* 2.40, CHCl₃).

Anal. Calcd. For C₃₉H₄₇NO₆Si: C: 71.64, H: 7.25, N: 2.15; Found: C: 71.80, H: 7.40, N: 1.97.

Minor diastereomer 183b (30% from integration of its H_{7a} signal in ¹H NMR spectrum of the crude mixture)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.34 (s, 3H, SiMe), 0.35 (s, 3H, SiMe), 1.09 (t, 3H, CH₃ OEt, *J* = 7.0 Hz), 1.57 (dd, 1H, H₇, *J* = 13.5 Hz, 5.5 Hz), 2.24-2.37 (m, 2H, H₆ and H₇'), 2.85-2.90 (m, 1H, H_{7a}), 3.39 (dd, 1H, H₈, *J* = 8.5 Hz, 8.0 Hz), 3.53-3.57 (m, 1H, H₃), 3.60 (dd, 1H, H₈', *J* = 9.0 Hz, 6.0 Hz), 3.86 (dd, 1H, H₁, *J* = 7.5 Hz, 3.5 Hz), 3.91 (t, 1H, H₂, *J* = 3.5 Hz), 3.94-4.06 (m, 2H, CH₂ OEt), 4.36-4.58 (m, 6H, CH₂ Bn), 5.56 (br s, 1H, NOH), 7.18-7.20 (m, 2H, Harom), 7.24-7.34 (m, 16 H, Harom), 7.44-7.47 (m, 2H, Harom).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.6 (SiMe), -3.6 (SiMe), 14.5 (CH₃ OEt), 25.4 (C₇), 36.0 (C₆), 60.6 (CH₂ OEt), 69.7 (C₈), 71.4 (C₃), 71.6 (C_{7a}), 71.8 (CH₂ Bn), 72.4 (CH₂ Bn), 73.6 (CH₂ Bn), 86.5 (C₂), 87.1 (C₁), 127.9-128.7 (CH, Carom), 129.9 (CH, Carom), 134.2 (CH, Carom), 136.2 (C_q, Carom), 138.4 (C_q, Carom), 138.6 (C_q, Carom), 138.7 (C_q, Carom), 176.9 (C_q ester).

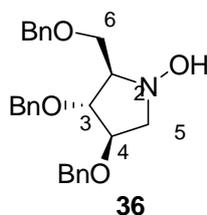
IR (neat, spectrometer A) ν (cm⁻¹) 3364 (br), 2926 (m), 2851 (m), 1714 (m), 1455 (m), 1109 (m).

LRMS (ESI) *m/z* 654 [M+H]⁺, 676 [M+Na]⁺.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.9$ (*c* 2.54, CHCl₃).

HRMS (ESI) Calcd for C₃₉H₄₈NO₆Si: *m/z* = 654.32454 [M+H]⁺; Found *m/z* = 654.32445 [M+H]⁺ (-0.1 ppm).

(2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-Bis-benzyloxy-2-benzylmethoxy-*N*-hydroxy-pyrrolidine 36



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.05-3.14 (m, 2H, H₄ and H₆), 3.44 (br d, 1H, H₆', *J* = 14.5 Hz), 3.67 (d, 2H, H₅ and H₅', *J* = 7.0 Hz), 3.89 (dd, 1H, H₃, *J* = 8.5 Hz, 2.5 Hz), 4.00 (dt, 1H,

^1H , $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 4.40-4.58 (m, 6H, CH_2 Bn), 6.10 (br s, 1H, N-OH), 7.24-7.32 (m, 15H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 61.6 (C_6), 69.5 (C_5), 71.6 (CH_2 Bn), 72.1 (CH_2 Bn), 72.8 (C_4), 73.6 (CH_2 Bn), 80.8 (C_2), 83.9 (C_3), 127.9-128.7 (CH, Carom), 138.2 (C_q , Carom), 138.3 (C_q , Carom), 138.5 (C_q , Carom).

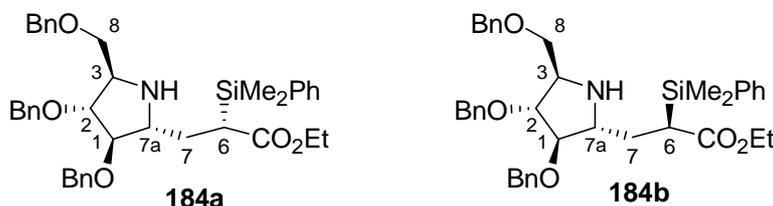
IR (neat, spectrometer A) ν (cm^{-1}) 3384 (br), 3063 (m), 3024 (m), 2920 (s), 2859 (s), 1493 (m), 1450 (m), 1094 (m).

LRMS (ESI) m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 442 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.9$ (c 1.85, CHCl_3).

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_4$: $m/z = 420.21693$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 420.21699$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (0.1 ppm).

Ethyl 3-((2R,3R,4R,5R)-3,4-Bis-benzyloxy-5-benzylmethoxy-pyrrolidin-2-yl)-
-(2S)-2-dimethylphenylsilyl-propanoate **184a** and **184b**



These compounds were synthesised according general procedure D from nitrone **1** (310 mg, 0.743 mmol) and acrylate **158** (244 mg, 1.041 mmol) in the presence of LiBr (776 mg, 8.916 mmol) and H_2O (107 μL , 5.944 mmol). Purification by chromatography on flash silica gel (Pent/AcOEt 3/1, 2/1) afforded the less polar, major diastereomer **184a** (225 mg, 48%) and the minor diastereomer **184b** (161 mg, 34%) as limpid oils.

Major diastereomer **184a** (60% from integration of its C_6 signal in ^{13}C dept q spectrum of the crude mixture)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.26 (s, 3H, SiMe), 0.29 (s, 3H, SiMe), 1.01 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 1.41 (ddd, 1H, H_7 , $J = 14.0$ Hz, 10.0 Hz, 2.0 Hz), 1.90 (br s, 1H, NH), 1.95 (ddd, 1H, H_7' , $J = 14.0$ Hz, 12.5 Hz, 4.0 Hz), 2.51 (dd, 1H, H_6 , $J = 12.0$ Hz, 2.0 Hz), 3.00-3.06 (m, 2H, H_{7a} and H_3), 3.38-3.44 (m, 2H, H_8 and H_8'), 3.57 (t, 1H, H_1 , $J = 3.5$ Hz), 3.75 (dd, 1H,

H₂, $J = 5.0$ Hz, 3.0 Hz), 3.90 (q, 2H, CH₂ OEt, $J = 7.0$ Hz), 4.34 - 4.43 (m, 6H, CH₂ Bn), 7.15 - 7.26 (m, 18H, Harom), 7.41 (dd, 2H, Harom, $J = 7.5$ Hz, 2.0 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.3 (SiMe), -3.5 (SiMe), 14.6 (CH₃ OEt), 30.8 (C₇), 34.2 (C₆), 60.1 (CH₂ OEt), 62.0 (C_{7a} or C₃), 62.1 (C_{7a} or C₃), 70.4 (C₈), 71.7 (CH₂ Bn), 72.1 (CH₂ Bn), 73.5 (CH₂ Bn), 86.5 (C₂), 89.8 (C₁), 127.8 - 128.1 (CH, Carom), 128.6 (CH, Carom), 128.7 (CH, Carom), 129.8 (CH, Carom), 134.2 (CH, Carom), 136.5 (Cq, Carom), 138.5 (Cq, Carom), 138.6 (Cq, Carom), 138.7 (Cq, Carom), 175.3 (Cq ester).

IR (neat, spectrometer A) ν (cm⁻¹) 3319 (w), 3063 (m), 3024 (m), 2903 (s), 2859 (s), 1706 (s), 1454 (m), 1116 (s), 1090 (s).

LRMS (ESI) m/z 638 [M+H]⁺.

$[\alpha]_D^{25} = +4.6$ (c 2.05 , CHCl₃).

HRMS (ESI) Calcd for C₃₉H₄₈NO₅Si: 638.32963 [M+H]⁺; Found $m/z = 638.32974$ [M+H]⁺ (0.2 ppm).

Minor diastereomer **184b** (40% from integration of its C₆ signal in ¹³C dept q spectrum of the crude mixture)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.32 (s, 3H, SiMe), 0.33 (s, 3H, SiMe), 1.10 (t, 3H, CH₃ OEt, $J = 7.0$ Hz), 1.55 (ddd, 1H, H₇, $J = 14.0$ Hz, 8.0 Hz, 2.5 Hz), 1.98 - 2.12 (m, 1H, H₇'), 2.28 (dd, 1H, H₆, $J = 12.0$ Hz, 2.5 Hz), 3.01 - 3.08 (m, 1H, H_{7a}), 3.30 - 3.35 (m, 1H, H₃), 3.44 - 3.46 (m, 2H, H₈ and H₈'), 3.55 (dd, 1H, H₁, $J = 5.5$ Hz, 4.0 Hz), 3.81 (dd, 1H, H₂, $J = 3.5$ Hz, 3.0 Hz), 3.93 - 4.05 (m, 2H, CH₂ OEt), 4.37 - 4.51 (m, 6H, CH₂ Bn), 7.24 - 7.34 (m, 18H, Harom), 7.42 (dd, 2H, Harom, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -4.7 (SiMe), -3.8 (SiMe), 14.4 (CH₃ OEt), 31.4 (C₇), 34.9 (C₆), 60.0 (CH₂ OEt), 62.0 (C₃), 62.5 (C_{7a}), 70.7 (C₈), 71.5 (CH₂ Bn), 71.8 (CH₂ Bn), 73.3 (CH₂ Bn), 86.6 (C₂), 89.0 (C₁), 127.7 - 128.5 (CH, Carom), 134.0 (CH, Carom), 136.2 (Cq, Carom), 138.2 (Cq, Carom), 138.3 (Cq, Carom), 138.4 (Cq, Carom), 175.1 (Cq ester).

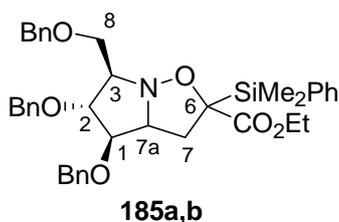
IR (neat, spectrometer A) ν (cm⁻¹) 3319 (w), 3063 (m), 3033 (m), 2924 (s), 2859 (s), 1710 (s), 1450 (s), 1159 (s), 1094 (s).

LRMS (ESI) m/z 638 [M+H]⁺.

$[\alpha]_D^{25} = +21.4$ (c 1.59 , CHCl₃).

HRMS (ESI) Calcd for $C_{39}H_{48}NO_5Si$: $m/z = 638.32963$ $[M+H]^+$; Found $m/z = 638.32952$ $[M+H]^+$ (-0.2 ppm).

Ethyl (4R,5R,6R)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxy)methyl-2-dimethylphenylsilyl-hexahydropyrrolo [1,2-*b*]isoxazole-2-carboxylate **185a** and **185b**



*t*BuOH (71 μ L, 0.756 mmol) was added to a 0.1 M solution of SmI_2 in THF (7.6 mL, 0.756 mmol) and the resulting solution was stirred at room temperature under argon during 5 minutes.

To a stirred and deoxygenated solution of nitrone **1** (79 mg, 0.189 mmol) in freshly distilled THF (1.8 mL), cooled to -78 $^{\circ}C$ under argon was added a solution of acrylate **158** (89 mg, 0.379 mmol) in freshly distilled THF (2.0 mL) and $BF_3 \cdot OEt_2$ (25 μ L, 0.198 mmol). Then, the mixture of SmI_2 and *t*BuOH was added. After 5.5 h, air was introduced until disappearance of the blue color of the reaction mixture. Then a saturated solution of $Na_2S_2O_3$ (30 mL) and a saturated solution of $NaHCO_3$ (15 mL) were added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted 3 times with 30 mL of AcOEt and the organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. Concentration of the filtrate under vacuum gave a yellow residue, which upon purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 9/1, 4/1, 3/1, 2/1, 1/1) afforded a mixture of less polar and minor diastereomer **185b** with major diastereomer **185a** (33 mg, $185b/185a = 92/8$) and a mixture of minor diastereomer **185b** with the major, more polar diastereomer **185a** (73 mg, $185b/185a = 15/85$) as colourless oils. These compounds are unstable.

Major diastereomer **185a** (70% from integration of its H_7 signal in 1H NMR spectrum of the crude mixture)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.40 (s, 3H, SiMe), 0.41 (s, 3H, SiMe), 1.13 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 2.17 (dd, 1H, H_7 , $J = 12.0$ Hz, 7.5 Hz), 2.89 (dd, 1H, H_7' , $J = 12.0$ Hz, 7.5 Hz), 3.32-3.36 (m, 1H, H_{7a}), 3.46-3.50 (m, 1H, H_8), 3.53 (dd, 1H, H_8' , $J = 10.0$ Hz, 7.0 Hz), 3.65-3.68 (m, 2H, H_1 and H_3), 4.02-4.15 (m, 3H, H_2 and CH_2 OEt), 4.31 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 12.0$

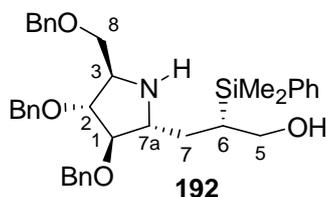
Hz), 4.36 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 12.0$ Hz), 4.40-4.55 (m, 4H, CH₂ Bn), 7.21-7.34 (m, 18H, H arom), 7.52-7.54 (m, 2H, H arom).

Minor diastereomer 185b (30% from integration of its H₇ signal in ¹H NMR spectrum of the crude mixture)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.40 (s, 3H, SiMe), 0.42 (s, 3H, SiMe), 1.06 (t, 3H, CH₃ OEt, $J = 7.0$ Hz), 2.47 (dd, 1H, H₇, $J = 13.0$ Hz, 9.5 Hz), 2.75 (dd, 1H, H_{7'}, $J = 13.0$ Hz, 7.5 Hz), 3.16-3.20 (m, 1H, H_{7a}), 3.27-3.32 (m, 1H, H₃), 3.70-3.76 (m, 2H, H₈ and H_{8'}), 3.85 (dd, 1H, H₁, $J = 3.5$ Hz, 3.0 Hz), 3.95-4.00 (3H, H₂ and CH₂ OEt), 4.39 (s, 2H, CH₂ Bn), 4.48 (br s, 2H, CH₂ Bn), 4.53 (d, 2H, CH₂ Bn, $J = 12.0$ Hz), 4.63 (d, 2H, CH₂ Bn, $J = 12.0$ Hz), 7.25-7.31 (m, 18H, H arom), 7.55-7.57 (m, 2H, H arom).

LRMS (ESI) m/z 674 [M+Na]⁺.

3-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-1,2-Bis-benzyloxy-3-benzylmethoxy-pyrrolidin-2-yl)-(6*R*)-2-(dimethylphenylsilyl)-propan-1-ol 192



To a suspension of LiAlH₄ (27 mg, 0.697 mmol) in distilled Et₂O (3.2 mL) placed under argon, was added dropwise a solution of amine **184a** (148 mg, 0.232 mmol) in distilled Et₂O (3.2 mL). After 30 minutes, water (20 mL), and Rochelle salt (200 mg) were added. The aqueous layer was extracted 3 times by 20 mL of Et₂O and the organic layers were washed with brine dried over MgSO₄. Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue, which upon purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 3/1, 2/1, 1/1, AcOEt) afforded the amino alcohol **192** (101 mg, 73%) and the pyrrolizidine **193** (19 mg, 14%) as colourless oils.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.30 (s, 3H, SiMe), 0.31 (s, 3H, SiMe), 1.33-1.38 (m, 1H, H₆), 1.64 (ddd, 1H, H₇, $J = 15.0$ Hz, 9.0 Hz, 4.0 Hz), 1.87 (ddd, 1H, H_{7'}, $J = 15.0$ Hz, 7.5 Hz, 3.0 Hz), 3.22-3.32 (m, 2H, H₃ and H_{7a}), 3.47-3.54 (m, 3H, H₈, H_{8'} and H₅), 3.68 (dd, 1H, H₁, $J = 6.0$ Hz, 4.0 Hz), 3.75 (dd, 1H, H_{5'}, $J = 11.0$ Hz, 2.5 Hz), 3.87 (t, 1H, H₂, $J = 4.5$ Hz), 4.29

(d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 11.5 Hz), 4.36 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 11.5 Hz), 4.43-4.57 (m, 4H, CH₂ Bn), 7.17-7.19 (m, 2H, Harom), 7.23-7.32 (m, 16H, Harom), 7.48-7.51 (m, 2H, Harom).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.0 (SiMe), -3.6 (SiMe), 27.3 (C₆), 32.7 (C₇), 59.7 (C_{7a}), 61.1 (C₃), 63.9 (C₅), 69.4 (C₈), 72.0 (CH₂ Bn), 72.1 (CH₂ Bn), 73.3 (CH₂ Bn), 85.7 (C₂), 88.0 (C₁), 127.7-128.4 (CH, Carom), 128.5 (CH, Carom), 129.2 (CH, Carom), 134.0 (CH, Carom), 137.9 (Cq, Carom), 138.0 (Cq, Carom), 138.1 (Cq, Carom), 138.2 (Cq, Carom).

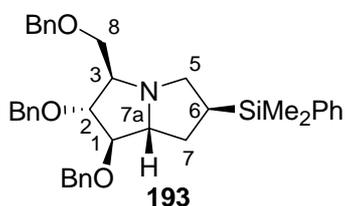
IR (neat, spectrometer A) ν (cm⁻¹) 3330 (br), 3064 (m), 3027 (m), 2898 (s), 2866 (s), 1445 (m), 1114 (s).

LRMS (ESI) *m/z* 596 [M+H]⁺.

[α]_D²⁵ = +12.8 (*c* 2.82, CHCl₃).

HRMS (ESI) Calcd for C₃₇H₄₆NO₄Si: 596.31906 [M+H]⁺; Found *m/z* = 596.31883 [M+H]⁺ (-0.4 ppm).

(1*R*,2*R*,3*R*,6*S*,7*aR*)-1,2-Bis-benzyloxy-3-benzyloxymethyl-6-dimethylphenylsilyl-hexahydropyrrolizine **193**



To a solution of primary alcohol **192** (82 mg, 0.138 mmol) in distilled DCM (3.0 mL) placed under argon, was added TEA (0.303 mmol, 42 μL) and mesylchloride (11.7 μL, 0.152 mmol) at -30 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature during 1 h, then it was allowed to reach room temperature over 1.5 h. A saturated solution of NaHCO₃ (15 mL) was added, the aqueous layer was extracted 3 times by DCM (20 mL), the organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. Concentration of the filtrate under vacuum gave a white residue, which upon purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 3/1, 2/1, 1/1) afforded the title compound as a colourless oil (73 mg, 91%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.25 (s, 3H, SiMe), 0.26 (s, 3H, SiMe), 1.39-1.48 (m, 1H, H₆), 1.74-1.78 (m, 2H, H₇ and H_{7'}), 2.70 (t, 1H, H₅, *J* = 12.0 Hz), 2.81-2.86 (m, 2H, H₃), 2.93 (dd, 1H, H_{5'}, *J* = 12.0 Hz, 7.0 Hz), 3.41 (q, 1H, H_{7a}, *J* = 5.5 Hz), 3.50 (dd, 1H, H₈, *J* = 9.5 Hz, 5.5 Hz), 3.56 (dd, 1H, H_{8'}, *J* = 9.5 Hz, 4.5 Hz), 3.67 (t, 1H, H₁, *J* = 6.0 Hz), 3.96 (dd, 1H, H₂,

$J = 7.5$ Hz, 6.0 Hz), 4.50 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 12.0$ Hz), 4.52 - 4.59 (m, 4H, CH₂ Bn), 4.66 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 11.5$ Hz), 7.22 - 7.35 (m, 18H, Harom), 7.45 - 7.47 (m, 2H, Harom).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.0 (SiMe), -3.9 (SiMe), 22.7 (C₆), 34.4 (C₇), 56.9 (C₅), 67.7 (C₃), 67.9 (C_{7a}), 72.3 (CH₂ Bn), 72.6 (C₈), 73.0 (CH₂ Bn), 73.6 (CH₂ Bn), 84.8 (C₂), 89.0 (C₁), 127.8 - 128.1 (CH, Carom), 128.5 (CH, Carom), 128.6 (CH, Carom), 128.7 (CH, Carom), 129.4 (CH, Carom), 134.0 (CH, Carom), 138.4 (Cq, Carom), 138.6 (Cq, Carom), 138.8 (Cq, Carom).

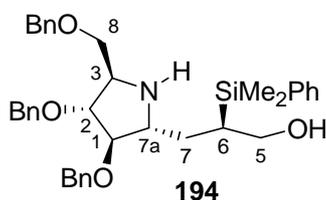
IR (neat, spectrometer B) ν (cm⁻¹) 3060 (m), 3028 (wm), 2956 (m), 2904 (s), 2856 (s), 1492 (m), 1448 (m), 1106 (s).

LRMS (ESI) m/z 578 [M+H]⁺.

$[\alpha]_D^{25} = -3.2$ (c 1.94, CHCl₃).

HRMS (ESI) Calcd for C₃₇H₄₄NO₃Si: 578.30850 [M+H]⁺; Found $m/z = 578.30792$ [M+H]⁺ (-1.0 ppm).

3-((2R,3R,4R,5R)-1,2-Bis-benzyloxy-3-benzylmethoxy-pyrrolidin-2-yl)-(6S)-2-(dimethylphenylsilyl)-propan-1-ol **194**



To a suspension of LiAlH₄ (24 mg, 0.621 mmol) in distilled Et₂O (3.2 mL) placed under argon, was added dropwise a solution of amine **184b** (132 mg, 0.207 mmol) in distilled Et₂O (3.2 mL). After 30 minutes, water (20 mL), and Rochelle salt (200 mg) were added. The aqueous layer was extracted 3 times by 20 mL of Et₂O and the organic layers were washed with brine dried over MgSO₄. Concentration of the filtrate under vacuum gave a white residue, which upon purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 3/1, 1/1) afforded the amino alcohol **194** (49 mg, 40%) and the pyrrolizidine **195** (26 mg, 22%) as colourless oils.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.28 (s, 3H, SiMe), 0.29 (s, 3H, SiMe), 1.18 - 1.23 (m, 1H, H₆), 1.42 - 1.51 (m, 1H, H₇), 1.82 (br d, 1H, H_{7'}, $J = 14.5$ Hz), 2.93 (dt, 1H, H_{7a}, $J = 12.0$ Hz, 3.0 Hz), 3.21 - 3.24 (m, 1H, H₃), 3.41 (t, 1H, H₅, $J = 11.0$ Hz), 3.57 - 3.60 (m, 3H, H₁, H₈ and H_{8'}),

3.79 (dd, 1H, H₅, $J = 11.0$ Hz, 2.5 Hz), 3.96 (dd, 1H, H₂, $J = 6.0$ Hz, 3.0 Hz), 4.27-4.34 (m, 2H, CH₂ Bn), 4.43-4.52 (m, 4H, CH₂ Bn), 7.16 (dd, 2H, Harom, $J = 7.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.23-7.36 (m, 16H, Harom), 7.49 (dd, 2H, Harom, $J = 6.0$ Hz, 2.5 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -5.0 (SiMe), -3.8 (SiMe), 31.4 (C₆), 34.8 (C₇), 61.3 (C₃), 64.3 (C₅), 64.5 (C_{7a}), 68.5 (C₈), 71.4 (CH₂ Bn), 72.1 (CH₂ Bn), 73.3 (CH₂ Bn), 86.0 (C₂), 90.2 (C₁), 127.7-129.2 (CH, Carom), 133.8 (CH, Carom), 137.7 (Cq, Carom), 137.9 (Cq, Carom), 138.0 (Cq, Carom), 138.2 (Cq, Carom).

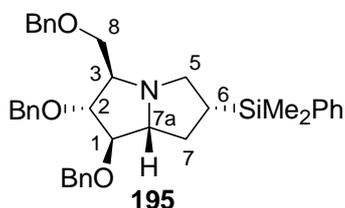
IR (neat, spectrometer B) ν (cm⁻¹) 3208 (br), 3085 (m), 3069 (m), 3028 (m), 2895 (s), 2854 (s), 1492 (w), 1451 (m), 1245 (m), 1109 (s), 1087 (m), 1068 (s).

LRMS (ESI) m/z 596 [M+H]⁺.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21.4$ (c 2.09, CHCl₃).

HRMS (ESI) Calcd for C₃₇H₄₆NO₄Si: $m/z = 596.31906$ [M+H]⁺; Found $m/z = 596.31882$ [M+H]⁺ (-0.4 ppm).

(1*R*,2*R*,3*R*,6*R*,7*aR*)-1,2-Bis-benzyloxy-3-benzyloxymethyl-6-dimethylphenylsilyl-hexahydropyrrolizine 195



To a solution of primary alcohol **194** (87 mg, 0.146 mmol) in distilled DCM (3.0 mL) placed under argon, was added TEA (0.322 mmol, 45 μ L) and mesylchloride (12.4 μ L, 0.161 mmol) at -30 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature during 1 h, then it was allowed to reach room temperature over 1.5 h. A saturated solution of NaHCO₃ (15 mL) was added, the aqueous layer was extracted 3 times by DCM (20 mL), the organic layers were dried over MgSO₄. Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue, which upon purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 2/1) afforded the title compound as a colourless oil (58 mg, 69%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.25 (s, 3H, SiMe), 0.26 (s, 3H, SiMe), 1.37-1.43 (m, 1H, H₇), 1.66-1.78 (m, 1H, H₆), 2.01-2.07 (m, 1H, H_{7'}), 2.47 (dd, 1H, H₅, $J = 12.5$ Hz, 9.5 Hz), 2.89-2.94 (m, 1H, H₃), 3.31 (dd, 1H, H₅, $J = 9.5$ Hz, 7.5 Hz), 3.44-3.50 (m, 2H, H_{7a} and H₈),

3.55 (dd, 1H, H₈', $J = 9.5$ Hz, 4.5 Hz), 3.78 (t, 1H, H₁, $J = 6.0$ Hz), 4.10 (dd, 1H, H₂, $J = 7.0$ Hz, 6.0 Hz), 4.47 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.51-4.55 (m, 4H, CH₂ Bn), 4.66 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 11.5$ Hz), 7.22-7.35 (m, 18H, CH arom), 7.46-7.48 (m, 2H, CH arom).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.4 (SiMe), -4.3 (SiMe), 29.6 (C₆), 34.8 (C₇), 58.4 (C₅), 69.0 (C₃), 69.3 (C_{7a}), 72.0 (C₈), 72.7 (CH₂ Bn), 73.4 (CH₂ Bn), 73.5 (CH₂ Bn), 86.6 (C₂), 88.7 (C₁), 127.5-128.5 (CH arom), 129.3 (CH arom), 133.8 (CH arom), 137.9 (Cq arom), 138.4 (Cq arom), 138.6 (Cq arom), 138.7 (Cq arom).

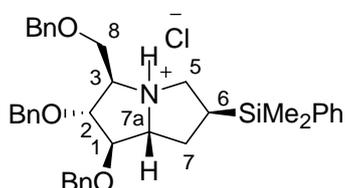
IR (neat, spectrometer B) ν (cm⁻¹) 3059 (m), 3025 (m), 2949 (m), 2901 (s), 2854 (s), 1451 (m), 1112 (s).

LRMS (ESI) m/z 578 [M+H]⁺.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10.1$ (c 2.10, CHCl₃).

HRMS (ESI) Calcd for C₃₇H₄₄NO₃Si: $m/z = 578.30850$ [M+H]⁺; Found $m/z = 578.30798$ [M+H]⁺ (-0.9 ppm).

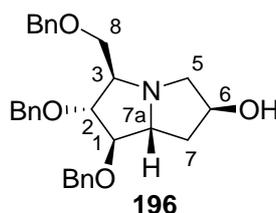
(1R,2R,3R,6S,7aR)-1,2-Bis-benzyloxy-3-benzyloxymethyl-6-dimethylphenylsilyl-hexahydropyrrolizine hydrochloride



To a solution of pyrrolizidine **193** (47 mg, 0.081 mmol) in distilled Et₂O (2 mL) was added a 5-6 M solution of HCl (24 μ L, 0.122 mmol) in *i*-PrOH. After 5 min at room temperature, the reaction mixture was concentrated under vacuum affording a brown residue.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.22 (s, 3H, SiMe), 0.23 (s, 3H, SiMe), 1.46-1.62 (m, 2H, H₆ and H₇), 1.74-1.82 (m, 1H, H₇), 3.14-3.31 (m, 3H, H₃, H₅ and H₅'), 3.62-3.65 (m, 2H, H_{7a} and H₈), 3.90-3.98 (m, 1H, H₈), 4.16-4.23 (m, 2H, H₁ and H₂), 4.40 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 15.0$ Hz), 4.46-4.48 (m, 3H, CH₂ Bn), 4.58 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 15.0$ Hz), 4.67 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 15.5$ Hz), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 18H).

(1R,2R,3R,6S,7aR)-1,2-Bis-benzyloxy-3-benzyloxymethyl-6-hydroxy-hexahydropyrrolizine



In a dried round bottom flask, potassium hydride (104 mg, 0.780 mmol, 30% w/w in mineral oil) was washed 3 times with dry pentane. Distilled DMF (1.0 mL) was added, the resulting suspension was cooled to 0 °C, *t*BuOOH (130 μ L, 0.780 mmol, 5 N/decane) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to reach room temperature. Then, a solution of pyrrolizidine **193** (75 mg, 0.130 mmol) in distilled DMF (2.0 mL) and TBAF (260 μ L, 0.260 mmol, 1 N/THF) were added and the reaction mixture was heated at 60 °C. After 40 h, a saturated solution of Na₂S₂O₃ (5 mL) was added and the aqueous layer was extracted 5 times by AcOEt (20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Purification of the crude mixture by chromatography on silica gel (AcOEt, AcOEt /MeOH 8/1) afforded the title compound as white crystals (45 mg, 75%) which were crystallised in AcOEt at 4 °C for X-ray diffraction.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.78-1.85 (m, 1H, H₇), 2.00-2.08 (m, 2H, H₇' and OH), 2.95 (dd, 1H, H₅, *J* = 11.5 Hz, 4.5 Hz), 3.02 (q, 1H, H₃, *J* = 6.5 Hz), 3.14 (br d, 1H, H₅', *J* = 11.5 Hz), 3.52 (dd, 1H, H₈, *J* = 9.5 Hz, 6.5 Hz), 3.58 (dd, 1H, H₈', *J* = 9.5 Hz, 5.0 Hz), 3.68-3.74 (m, 1H, H_{7a}), 3.85 (t, 1H, H₁, *J* = 5.5 Hz), 4.07 (dd, 1H, H₂, *J* = 6.5 Hz, 5.5 Hz), 4.47-4.52 (m, 5H, H₆ and CH₂ Bn), 4.57 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 11.5 Hz), 4.68 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 11.5 Hz) 7.25-7.36 (m, 15H, Harom).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 40.7 (C₇), 63.8 (C₅), 66.3 (C_{7a}), 69.1 (C₃), 72.0 (C₈), 72.3 (CH₂ Bn), 72.6 (CH₂ Bn), 73.4 (CH₂ Bn), 74.0 (C₆), 86.3 (C₂), 88.8 (C₁), 127.6-128.5 (CH, Carom), 138.2 (Cq, Carom), 138.4 (Cq, Carom), 138.5 (Cq, Carom).

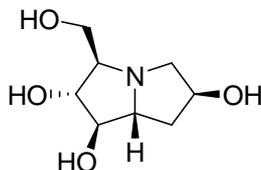
IR (neat, spectrometer B) ν (cm⁻¹) 3367 (br), 3110 (m), 3069 (m), 2958 (m), 2936 (m), 2885 (s), 2851 (s), 1495 (w), 1454 (m), 1116 (s), 1081 (s).

Mp (°C) = 87-92.

LRMS (ESI) *m/z* 460 [M+H]⁺.

[α]_D²⁵ = 5.0 (*c* 0.94, CHCl₃).

HRMS (ESI) Calcd for C₂₉H₃₄NO₄: 460.24824 [M+H]⁺; Found *m/z* = 460.24823 [M+H]⁺ (-0.1 ppm).

7-deoxy uniflorine A

To a solution of pyrrolizidine **196** (36.0 mg, 0.078 mmol) in THF (4.5 mL) and MeOH (1.0 mL), were added Pd/C (13.2 mg, 10% Pd w/w) and 5 drops of a 6 N solution of HCl at room temperature. The atmosphere of the flask was filled with hydrogen. After 72 h, the reaction mixture was filtered over Celite, Celite was rinsed with 30 mL of MeOH. The solvents were evaporated under vacuum to afford a yellow residue, which was washed with CHCl₃. After filtration, the white solid was solubilised in 1 ml of distilled water and loaded of a ion exchange resin DOWEX 50WX8-200 H⁺ form. After elution with a 1 M solution of aqueous NH₄OH, and evaporation, the 7-deoxy uniflorine A (14.4 mg, 100%) was obtained as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1.95-2.08 (m, 2H, H₇ and H_{7'}), 2.71-2.76 (m, 1H, H₃), 2.91 (dd, 1H, H₅, *J* = 12.0 Hz, 4.5 Hz), 2.97 (dd, 1H, H_{5'}, *J* = 12.0 Hz, 4.0 Hz), 3.35 (app q, 1H, H_{7a}, *J* = 7.0 Hz), 3.62 (dd, 1H, H₈, *J* = 11.5 Hz, 6.5 Hz), 3.76-3.83 (m, 3H, H₁, H₂ and H_{8'}), 4.57 (app qt, 1H, H₆, *J* = 4.5 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 38.0 (C₇), 61.7 (C₅), 62.9 (C₈), 65.3 (C_{7a}), 70.2 (C₃), 72.3 (C₆), 78.0 (C₁ or C₂), 80.8 (C₁ or C₂).

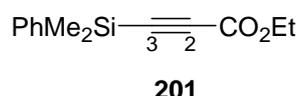
IR (neat, spectrometer B) ν (cm⁻¹) 3262 (s), 2923 (s), 2847 (s), 1559 (m), 1410 (m).

LRMS (ESI) *m/z* 190 [M+H]⁺, 212 [M+Na]⁺.

[α]_D²⁵ = 19.2 (*c* 0.22, H₂O); **Litt. [α]_D²⁰** = 16.0 (*c* 0.21, H₂O).¹⁵⁶

HRMS (ESI) Calcd for C₈H₁₆NO₄: *m/z* = 190.10738 [M+H]⁺; Found *m/z* = 190.10745 [M+H]⁺ (0.4 ppm).

NMR spectra are not consistent with data reported by Guillerm and coll.¹⁵⁶

Experimental part for chapter 4**Ethyl 3-(dimethylphenylsilyl)propynoate 201**

To a solution of freshly distilled diisopropylamine (1.36 mL, 9.7 mmol) in dry THF (10 mL) was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under argon, was added a 1.25 M solution of *n*BuLi in hexane (8.15 mL, 10.19 mmol). After 10 minutes, ethyl propiolate (982 μL , 9.7 mmol) was added over 1 hour (using a syringe pump) and then, chlorodimethylphenylsilane (2.59 mL, 9.7 mmol) was added dropwise. After 2 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was allowed to warm at room temperature overnight. Then, a saturated aqueous solution of NH_4Cl (30 mL). The aqueous layer was extracted three times with of ether (20 mL). The organic layers were dried over MgSO_4 . Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue, which upon purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 99/1, 97/3 and 95/5) afforded the title compound as a slightly yellow oil (2.24g, quant.).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.50 (s, 6H, SiMe), 1.31 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 4.23 (q, 2H, CH_2 OEt, $J = 7.0$ Hz), 7.38-7.41 (m, 3H, Harom), 7.59-7.62 (m, 2H, Harom).

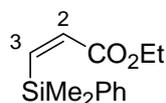
^1H NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -1.6 (SiMe), 14.1 (CH_3 OEt), 62.2 (CH_2 OEt), 91.7 (Cq alkyne), 96.1 (Cq alkyne), 128.2 (CH, Carom), 130.1 (CH, Carom), 133.8 (CH, Carom), 134.6 (Cq, Carom), 153.0 (Cq ester).

IR (neat, spectrometer A) ν (cm^{-1}) 3072 (w), 2959 (m), 2183 (w), 1706 (s), 1224 (s), 1116 (m).

LRMS (ESI) m/z 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 255 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SiNa}$: $m/z = 255.08118$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Found $m/z = 255.08135$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (0.7 ppm).

These data are consistent with those reported by Goti and coll.⁵⁶

(Z) Ethyl 3-(dimethylphenylsilyl)propenoate 58

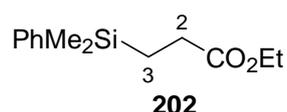
58

To a solution of propiolate **201** (1.171 g, 5.047 mmol) in distilled toluene placed under argon, Lindlar's catalyst (117 mg, 5% w/w) was added. The temperature was decreased to 0 °C and the flask was flushed with hydrogen. After 9 h, the reaction mixture was filtered over Celite and concentrated under vacuum to give a residue, which upon purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 99/1) afforded the propenoate **58** (616 mg, 52%) and the propanoate **202** (320 mg, 27 %) as limpid oils.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.47 (s, 6H, SiMe), 1.20 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 4.10 (q, 2H, CH_2 OEt, $J = 7.0$ Hz), 6.59 (d, 1H, H_3 , $J = 14.5$ Hz), 6.65 (d, 1H, H_2 , $J = 14.5$ Hz), 7.33-7.35 (m, 3H, Harom), 7.54-7.56 (m, 2H, Harom).

These data are consistent with those reported by Goti and coll.⁵⁶

Ethyl 3-dimethylphenylsilyl-propanoate **202**



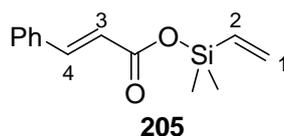
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.31 (s, 6H, SiMe), 1.09-1.14 (m, 2H, H_3), 1.24 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 2.27-2.32 (m, 2H, H_2), 4.10 (q, 2H, CH_2 OEt, $J = 7.0$ Hz), 7.26-7.38 (m, 3H, Harom), 7.51-7.54 (m, 2H, Harom).

$^1\text{H NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ -3.4 (SiMe), 10.8 (C_3), 14.2 (CH_3 OEt), 28.8 (C_2), 60.3 (CH_2 OEt), 127.7 (CH, Carom), 129.1 (CH, Carom), 133.5 (CH, Carom), 138.2 (Cq, Carom), 174.8 (Cq ester).

LRMS (ESI) m/z 259 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

These data are consistent with those reported by Fujiyama, Fujio and coll.¹⁹¹

(E)-dimethylvinylsilyl 4-phenyl-propenoate **205**



In a dry Schlenck tube, anhydrous *trans* cinnamic acid (168 mg, 1.135 mmol), was dissolved in THF (7.8 mL) under argon. Distilled TEA (158 μL , 1.135 mmol), then, distilled

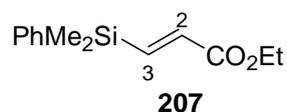
191. Nakashima, T.; Fujiyama, R.; Fujio, M.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 741-750.

chlorodimethylvinylsilane (157 μL , 1.135 mmol) were added dropwise. After 4 h at room temperature, the reaction mixture was filtered under argon in another Schlenck tube under argon flow, and the filtrate was concentrated under vacuum (vacuum line) to afford the title compound (217 mg, 82%) as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.43 (s, 6H, SiMe), 5.91 (dd, 1H, H_1 , $J = 20.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.10 (dd, 1H, H_1' , $J = 15.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.30 (dd, 1H, H_2 , $J = 20.0$ Hz, 15.0 Hz), 6.42 (d, 1H, H_4 , $J = 16.0$ Hz), 7.37-7.39 (m, 3H, Harom), 7.51-7.53 (m, 2H, Harom), 7.65 (d, 1H, H_3 , $J = 16.0$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -1.8 (SiMe), 119.8 (C_4), 128.2 (CH, Carom), 129.1 (CH, Carom), 130.4 (CH, Carom), 134.4 (C_1), 134.6 (C_q , Carom), 135.8 (C_2), 145.6 (C_3), 167.1 (C_q ester).

(E) Ethyl 3-(dimethylphenylsilyl)propenoate **207**



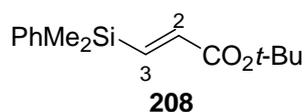
To a solution of ethyl acrylate (10.9 mL, 100 mmol) in distilled toluene (20 mL) under argon, were added dimethylphenylsilane (3.2 mL, 20 mmol) and $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (274 mg, 0.8 mmol). After 3 h, the reaction mixture was filtered on silica gel and concentrated under vacuum to gave a residue which, upon purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 97/3, 95/5), afforded the title compound as a limpid oil (2.871 g, 61%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.41 (s, 6H, SiMe), 1.29 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 4.20 (q, 2H, CH_2 OEt, $J = 7.0$ Hz), 6.27 (d, 1H, H_3 , $J = 19.0$ Hz), 7.32-7.38 (m, 4H, H_2 and Harom), 7.49-7.52 (m, 2H, Harom).

LRMS (ESI) m/z 257 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Those data are consistent with those reported by Sieburth and coll.^{54c}

(E) *t*-butyl 3-(dimethylphenylsilyl)propenoate **208**



To a solution of *t*-butyl acrylate (2.8 mL, 19.09 mmol) in distilled toluene (3.8 mL) under argon, were added dimethylphenylsilane (583 mL, 3.82 mmol) and $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (52 mg, 0.152 mmol). After 3 h, the reaction mixture was filtered on silica gel and concentrated under vacuum to give a residue which, upon purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 97/3, 95/5), afforded the title compound as a limpid oil (671 mg, 67%).

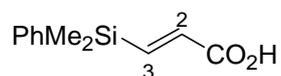
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.40 (s, 6H, SiMe), 1.48 (s, 9H, CH_3 *Ot*-Bu), 6.19 (d, 1H, H_3 , $J = 18.5$ Hz), 7.23 (d, 1H, H_3 , $J = 18.5$ Hz), 7.33-7.39 (m, 3H, H arom), 7.49-7.52 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3.0 (SiMe), 28.2 (CH_3 *Ot*-Bu), 128.1 (CH, Carom), 129.6 (CH, Carom), 134.0 (CH, Carom), 136.8 (Cq, Carom), 137.4 (C_3), 145.8 (C_2), 165.2 (Cq ester).

IR (neat, spectrometer B) ν (cm^{-1}) 3069 (w), 2977 (m), 2933 (m), 1708 (s), 1432 (m), 1370 (m), 1309 (m), 1236 (s), 1150 (s), 1116 (m).

LRMS (ESI) m/z 285 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

3-(dimethylphenylsilyl)propanoic acid

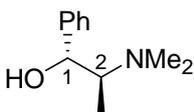


To a solution of acrylate **207** (1.289 g, 5.509 mmol) in MeOH (4.5 mL) was added KOH (1.23 g, 22.034 mmol) and water (1 mL). After 1.5 h, the solvents were evaporated and the corresponding residue was dissolved in water (20 mL). The aqueous layer was washed twice with Et_2O (15 mL), then it was acidified with a 3 N HCl solution and it was extracted three times with Et_2O (20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum to afford the title compound as a white solid (1.082 g, 95%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.43 (s, 6H, SiMe), 6.27 (d, 1H, H_3 , $J = 18.5$ Hz), 7.35-7.40 (m, 3H, Harom), 7.47 (d, 1H, H_2 , $J = 18.5$ Hz), 7.50-7.52 (m, 2H, Harom).

These data are consistent with those reported by Fleming and coll.¹⁹²

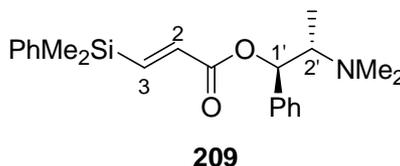
192. Fleming, I.; Marangon, E.; Roni, C.; Russell, M. G.; Chamudis, S. T. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 325-332.

(1*R*,2*S*) *N*-methyl ephedrine

To a solution of 1*R*,2*S* ephedrine (580 mg, 3.515 mmol) in formol (1.32 mL, 15.575 mmol) at 0 °C was added dropwise formic acid (398 µL, 10.545 mmol). The reaction mixture was heated at 90 °C during 22 h. Then, a 1 N NaOH solution was added until pH 12 and the aqueous layer was extracted three times with Et₂O (20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to afford the title compound as white solid (604 mg, 96%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.81 (d, 3H, Me, *J* = 6.5 Hz), 2.35 (s, 6H, *N*-Me₂), 2.52 (dq, 1H, H₂, *J* = 6.5 Hz, 3.5 Hz), 4.94 (d, 1H, H₁, *J* = 3.5 Hz), 7.21-7.24 (m, 2H, Harom), 7.30-7.35 (m, 3H, Harom).

These data are consistent with those reported by Bolm and coll.¹⁹³

(*E*) (1'*R*,2'*S*)-2'-*N,N*-dimethylamino-1'-phenylpropyl 3-(dimethylphenylsilyl)propenoate **209**

3-(dimethylphenylsilyl)propanoic acid (540 mg, 0.621 mmol) was treated with SOCl₂ (228 µL, 3.145 mmol) at 80 °C under argon. At the end of gas formation (2 h), the volatiles were removed through vacuum line. Then, distilled Et₂O (3.0 mL) was added and the temperature was cooled to 0 °C. NEt₃ (438 µL, 3.146 mmol) was introduced and then, a solution of *N*-methyl ephedrine (469 mg, 2.622 mmol) in distilled Et₂O (10 mL) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and was stirred overnight. A saturated NaHCO₃ solution was added and the aqueous layer was extracted three times with Et₂O (20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to give a residue which, upon purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt, 9/1, 1/1) afforded the desired compound as pale yellow oil (769 mg, 80%).

193. Flock, A. M.; Krebs, A.; Bolm, C. *Synlett* **2010**, 2010, 1219,1222.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.43 (s, 6H, SiMe), 1.08 (d, 3H, Me, $J = 6.5$ Hz), 2.29 (s, 6H, *N*-Me₂), 2.89-2.95 (m, 1H, H₂'), 6.00 (d, 1H, H₁'; $J = 5.0$ Hz), 6.33 (d, 1H, H₃, $J = 19.0$ Hz), 7.32-7.41 (m, 9H, Harom and H₂), 7.50-7.52 (m, 2H, Harom).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -3.0 (SiMe), 9.7 (Me), 41.5 (*N*-Me₂), 63.9 (C₂'), 75.9 (C₁'), 126.5-129.6 (CH, Carom), 134.0 (CH, Carom), 135.3 (C₃), 136.5 (Cq, Carom), 140.1 (Cq, Carom), 148.1 (C₂), 164.8 (Cq ester).

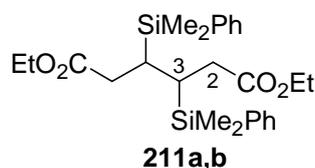
IR (neat, spectrometer B) ν (cm⁻¹) 3063 (w), 3031 (w), 2955 (m), 2932 (m), 2825 (m), 2778 (m), 1720 (s), 1454 (m), 1426 (m), 1220 (s), 1160 (s).

LRMS (ESI) m/z 368 [M+H]⁺.

$[\alpha]_D^{25} = 1.9$ (c 3.79, CHCl₃).

Diethyl 3,4-Bis-(dimethylphenylsilyl)-hexanedioate **211a,b**

The two compounds are in an inseparable 9/1 mixture of diastereomers from which only the major compound was characterised.



Major diastereomer **211a**

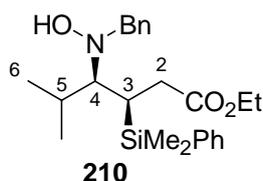
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.24 (s, 6H, SiMe), 0.29 (s, 6H, SiMe), 1.16 (t, 6H, CH₃ OEt, $J = 7.0$ Hz), 1.85-1.89 (m, 2H, H₃), 2.35-2.52 (m, 4H, H₂), 3.95 (br q, 4H, CH₂ OEt, $J = 7.0$ Hz), 7.30-7.32 (m, 6H, H arom), 7.43-7.45 (m, 4H, Harom).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -2.7 (SiMe), -2.2 (SiMe), 14.3 (CH₃ OEt), 23.8 (C₃), 36.2 (C₂), 60.4 (CH₂ OEt), 127.9 (CH, Carom), 129.1 (CH, Carom), 134.3 (CH, Carom), 138.9 (Cq, Carom), 173.7 (Cq ester).

IR (neat, spectrometer B) ν (cm⁻¹) 3069 (w), 2977 (m), 2955 (m), 2901 (m), 1727 (s), 1422 (m), 1245 (m), 1179 (m), 1106 (m).

LRMS (ESI) m/z 493 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) Calcd for C₂₆H₃₈O₄Si₂Na: $m/z = 493.22008$ [M+Na]⁺; Found $m/z = 493.21961$ [M+Na]⁺ (-1.0 ppm).

Ethyl 4-(*N*-benzyl-*N*-hydroxy-amino)-5-methyl-3-dimethylphenylsilyl-hexanoate **210**

This compound was synthesised according to general procedure B from nitrone **15** (31 mg, 0.18 mmol) and acrylate **207** (57 mg, 0.25 mmol) in the presence of LiBr (183 mg, 2.10 mmol) and H₂O (57 μL, 3.15 mmol). Purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 97/3 and 95/5) afforded the title compound as a limpid oil (38 mg, 65%, single diastereomer).

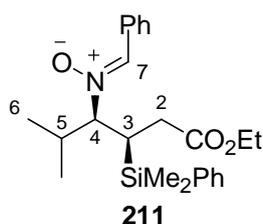
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.28 (s, 3H, SiMe), 0.39 (s, 3H, SiMe), 1.04 (d, 3H, H₆, *J* = 7.0 Hz), 1.08 (d, 3H, H₆', *J* = 7.0 Hz), 1.24 (t, 3H, CH₃ OEt, *J* = 7.0 Hz), 2.12-2.22 (m, 2H, H₃ and H₅), 2.48 (dd, 1H, H₂, *J* = 17.0 Hz, 6.0 Hz), 2.66 (dd, 1H, H₂', *J* = 17.0 Hz, 6.5 Hz), 2.73 (dd, 1H, H₄, *J* = 6. Hz, 3.5 Hz), 3.67 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 13.5 Hz), 3.81 (br s, 1H, NOH), 3.92 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 13.5 Hz), 4.09 (q, 2H, CH₂ OEt, *J* = 7.0 Hz), 7.20-7.27 (m, 3H, Harom), 7.40-7.42 (m, 2H, Harom).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -3.3 (SiMe), -2.3 (SiMe), 14.2 (CH₃ OEt), 21.4 (C₆), 22.3 (C₆'), 24.6 (C₅), 28.0 (C₃), 32.9 (C₂), 60.4 (CH₂ OEt), 62.4 (CH₂ Bn), 71.3 (C₄), 126.9-128.7 (CH, Carom), 129.3 (CH, Carom), 133.7 (CH, Carom), 133.7 (CH, Carom), 138.6 (CqCarom), 139.5 (Cq, Carom), 174.3 (Cq, ester).

IR (neat, spectrometer A) ν (cm⁻¹) 3501 (m), 3059 (m), 2955 (s), 2937 (s), 2868 (m), 1723 (s), 1710 (s), 1680 (m), 1254 (m), 1111 (m).

LRMS (ESI) *m/z* 414 [M+H]⁺, 291 [M+H-BnNHOH]⁺.

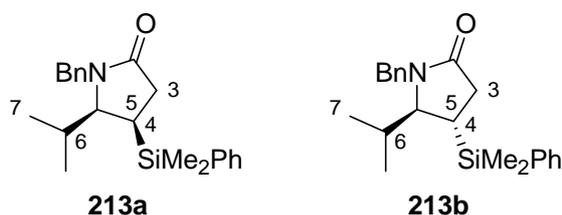
Anal. Calcd. For C₂₄H₃₅NO₃Si: C: 69.70, H: 8.53, N: 3.39; Found: C: 69.53, H: 8.61, N: 3.44.

(*Z*)-*N*-Benzylidene-1-ethoxy-5-methyl-3-dimethylphenylsilyl-1-oxahexan-4-amine Oxide **211**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.40 (s, 3H, SiMe), 0.57 (s, 3H, SiMe), 0.90 (d, 3H, H_6 , $J = 6.5$ Hz), 1.06 (d, 3H, H_6' , $J = 6.5$ Hz), 1.24 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 1.70-1.84 (m, 1H, H_5), 1.98 (dt, 1H, H_3 , $J = 12.0$ Hz, 2.5 Hz), 2.24 (dd, 1H, H_2 , $J = 16.0$ Hz, 12.0 Hz), 2.37 (dd, 1H, H_2' , $J = 16.0$ Hz, 2.5 Hz), 3.63 (dd, 1H, H_4 , $J = 10.0$ Hz, 2.5 Hz), 4.11 (q, 2H, CH_2 OEt, $J = 7.0$ Hz), 7.30-7.43 (m, 7H, Harom and Hnit), 7.59-7.62 (m, 2H, Harom), 8.23-8.25 (m, 2H, Harom).

LRMS (ESI) m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 434 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

***N*-Benzyl-4-dimethylphenylsilyl-5-isopropyl-pyrrolidin-2-one 213a,b**



These compounds were synthesised according to general procedure D from nitron **15** (42 mg, 0.237 mmol) and acrylate **207** (78 mg, 0.332 mmol) in the presence of H_2O (34 μL , 1.896 mmol), followed by general procedure G. Purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 3/1) afforded a mixture of diastereomers **213a,b** (44 mg, 53%, **213a/213b** = 90/10) as a limpid oil.

Major diastereomer **213a** (*cis*)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.35 (s, 3H, SiMe), 0.36 (s, 3H, SiMe), 0.70 (d, 3H, H_7 , $J = 7.0$ Hz), 0.96 (d, 3H, H_7' , $J = 7.0$ Hz), 1.85-1.93 (m, 1H, H_4), 1.92-2.04 (m, 1H, H_6), 2.36 (dd, 1H, H_3 , $J = 16.5$ Hz, 9.0 Hz), 2.53 (dd, 1H, H_3' , $J = 16.5$ Hz, 14.5 Hz), 3.53 (d, 1H, H_5 , $J = 8.5$ Hz), 3.85 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.5$ Hz), 5.29 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.5$ Hz), 7.18-7.20 (m, 2H, Harom), 7.27-7.37 (m, 6H, Harom), 7.45-7.47 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3.3 (SiMe), -3.0 (SiMe), 17.6 (C_7), 23.9 (C_7'), 28.9 (C_4), 33.6 (C_3), 33.9 (C_6), 46.6 (CH_2 Bn), 64.9 (C_5), 127.7-129.7 (CH, Carom), 133.9 (CH, Carom), 137.1 (Cq, Carom), 137.3 (Cq, Carom), 176.6 (Cq, ester).

IR (neat, spectrometer A) ν (cm^{-1}) 3049 (m), 2959 (s), 2922 (m), 1681 (s), 1427 (m), 1263 (m), 1103 (m).

LRMS (ESI) m/z 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 374 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{29}NOSiNa$: $m/z = 374.19106$ $[M+Na]^+$; Found $m/z = 374.19094$ $[M+Na]^+$ (-0.3 ppm).

Minor diastereomer 213b (trans)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.08 (s, 3H, SiMe), 0.14 (s, 3H, SiMe), 0.55 (d, 3H, H_7 , $J = 7.0$ Hz), 0.71-0.73 (m, 3H, H_7'), 1.38 (dt, 1H, H_4 , $J = 12.0$ Hz, 3.0 Hz), 1.92-2.04 (m, 1H, H_6), 2.29-2.34 (m, 1H, H_3), 2.66 (dd, 1H, H_3' , $J = 18.0$ Hz, 12.0 Hz), 3.26 (br s, 1H, H_5), 3.80 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.0$ Hz), 4.95 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.0$ Hz), 7.18-7.20 (m, 2H, Harom), 7.27-7.37 (m, 6H, Harom), 7.45-7.47 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ -5.4 (SiMe), -5.3 (SiMe), 14.6 (C_7), 18.6 (C_7'), 29.4 (C_4), 33.2 (C_3), 33.9 (C_6), 44.6 (CH_2 Bn), 63.1 (C_5), 127.9-129.7 (CH, Carom), 134.2 (CH, Carom), 136.6 (Cq, Carom), 136.7 (Cq, Carom), 174.7 (Cq, ester).

Ethyl 4-(*N*-benzyl-*N*-hydroxy-amino)-6-methyl-3-dimethylphenylsilyl-heptanoate 215a and 215b



These compounds were synthesised according to general procedure A at -78 °C from nitrone **214** (40 mg, 0.211 mmol) and acrylate **207** (69 mg, 0.295 mmol) in the presence of LiBr (220 mg, 2.532 mmol) and H_2O (30 μ L, 1.688 mmol). Purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 99/1, 97/3, 95/5, 9/1, 4/1, AcOEt) afforded propanoate **202** (13 mg, 19%), the major diastereomer **215b** (3 mg, 3%), and a mixture of major **215b** and minor diastereomer **215a** (45 mg, **215a/215b** = 25/75) as limpid oils. Only the major diastereomer **215b** could be characterised.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.33 (s, 6H, SiMe), 0.80 (d, 3H, H_7 , $J = 6.0$ Hz), 0.84 (d, 3H, H_7' , $J = 6.0$ Hz), 1.18 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 1.35-1.46 (m, 1H, H_5), 1.59-1.72 (m, 2H, H_5' and H_6), 1.87-1.95 (m, 1H, H_3), 2.34 (dd, 1H, H_2 , $J = 16.5$ Hz, 5.0 Hz), 2.52 (dd, 1H, H_2' , $J = 16.5$ Hz, 8.0 Hz, H_2'), 2.78-2.85 (m, 1H, H_4), 3.58 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 13.0$ Hz), 3.73-3.85 (m, 1H, CH_2 OEt), 3.91-4.00 (m, 2H, CH_2 OEt and CH_2 Bn), 4.41 (br s, 1H, NOH), 7.23-7.30 (m, 8H, Harom), 7.47-7.50 (m, 2H, Harom).

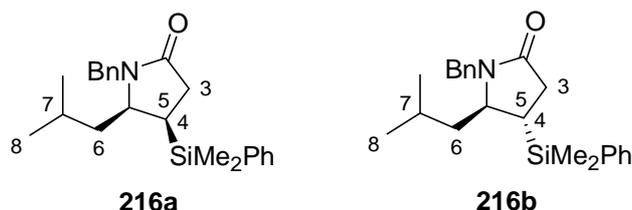
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -2.8 (SiMe), -2.4 (SiMe), 14.2 (CH_3 OEt), 22.4 (C_7), 23.4 (C_7), 25.7 (C_6), 27.1 (C_3), 33.5 (C_2), 35.7 (C_5), 60.6 (CH_2 OEt), 62.0 (CH_2 , Bn), 65.3 (C_4), 127.2-129.6 (CH, Carom), 134.1 (CH, Carom), 138.7 (Cq, Carom), 138.8 (Cq, Carom), 175.6 (Cq ester).

LRMS (ESI) m/z 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 305 $[\text{M}+\text{H}-\text{BnNOH}]^+$.

IR (neat, spectrometer B) ν (cm^{-1}): 3492 (br), 3067 (m), 3028 (m), 2950 (s), 1732 (s), 1458 (m).

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{SiNa}$: m/z = 448.22784 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Found m/z = 448.22796 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (0.3 ppm).

N-Benzyl-4-dimethylphenylsilyl-5-isobutyl-pyrrolidin-2-one **216a** and **216b**



These compounds were synthesised according to general procedure E at -78 °C from nitrone **214** (127 mg, 0.665 mmol) and acrylate **207** (218 mg, 0.931 mmol) in the presence of LiBr (694 mg, 7.980 mmol) and H_2O (96 μL , 5.320 mmol), followed by general procedure G. Purification by chromatography on silica gel (Pent/ AcOEt 9/1, 4/1, 3/1, 2/1) afforded propanoate **202** (63 mg, 29%) and a mixture of diastereomers **216a,b** (203 mg, 84%) from which the major compounds (white crystals) was separated from its diastereomer (colourless oil) by crystallisation in cyclohexane.

Major diastereomer **216b** (*trans*)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (s, 3H, SiMe), 0.15 (s, 3H, SiMe), 0.46 (d, 3H, H_8 , J = 6.0 Hz), 0.80 (d, 3H, H_8' , J = 6.0 Hz), 1.20-1.41 (m, 4H, H_4 , H_6 , H_6' and H_7), 2.30 (dd, 1H, H_3 , J = 17.5 Hz, 3.5 Hz), 2.74 (dd, 1H, H_3' , J = 17.5 Hz, 11.0 Hz), 3.26 (td, 1H, H_5 , J = 9.0 Hz, 2.5 Hz), 3.81 (d, 1H, CH_2 Bn, J = 14.5 Hz), 4.94 (d, 1H, CH_2 Bn, J = 14.5 Hz), 7.19-7.21 (m, 2H, Harom), 7.26-7.35 (m, 8H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.8 (SiMe), -5.1 (SiMe), 21.5 (C_8), 22.8 (C_7 or C_4), 24.0 (C_8'), 24.6 (C_4 or C_7), 31.8 (C_3), 42.8 (C_6), 44.5 (CH_2 Bn), 56.6 (C_5), 127.7-129.4 (CH, Carom), 133.8 (CH, Carom), 136.4 (Cq, Carom), 136.5 (Cq, Carom), 174.0 (Cq lactam).

Mp = 82-83 °C

LRMS (ESI) m/z 366 [M+H]⁺, 388 [M+Na]⁺.

IR (neat, spectrometer B) ν (cm⁻¹): 3075 (w), 3031 (w), 2955 (m), 2917 (m), 2870 (m), 1673 (s), 1422 (m), 1242 (m), 1116 (m).

HRMS (ESI) Calcd for C₂₃H₃₁NOSiNa: m/z = 388.20671 [M+Na]⁺; Found m/z = 388.20700 [M+Na]⁺ (0.8 ppm).

Minor diastereomer **216a** (*cis*)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.32 (s, 3H, SiMe), 0.36 (s, 3H, SiMe), 0.65 (d, 3H, H₈, J = 6.5 Hz), 0.0.71 (d, 3H, H₈', J = 6.5 Hz), 1.26-1.43 (m, 2H, H₆ and H₆'), 1.48-1.58 (m, 1h, H₇), 1.82-1.89 (m, 1H, H₄), 2.38 (dd, 1H, H₃, J = 16.5 Hz, 8.0 Hz), 2.51 (dd, 1H, H₃', J = 16.5 Hz, 13.0 Hz), 3.55-3.60 (ddd, 1H, H₅, J = 12.5 Hz, 7.0 Hz, 7.0 Hz), 3.85 (d, 1H, CH₂ Bn, J = 15.5 Hz), 5.11 (d, 1H, CH₂ Bn, J = 15.5 Hz), 7.18-7.19 (m, 2H, Harom), 7.24-7.35 (m, 6H, Harom), 7.44-7.46 (m, 2H, Harom).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -3.4 (SiMe), -2.8 (SiMe), 22.0 (C₈), 23.1 (C₈'), 25.6 (C₇), 28.4 (C₄), 32.6 (C₃), 42.1 (C₆), 45.6 (CH₂ Bn), 127.5 (CH, Carom), 127.8 (CH, Carom), 128.1 (CH, Carom), 128.8 (CH, Carom), 129.5 (CH, Carom), 133.8 (CH, Carom), 137.2 (Cq, Carom), 137.5 (Cq, Carom), 175.8 (Cq lactam).

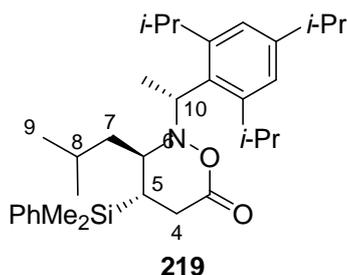
LRMS (ESI) m/z 366 [M+H]⁺, 388 [M+Na]⁺.

IR (neat, spectrometer B) ν (cm⁻¹): 3066 (w), 3031 (w), 2958 (m), 2930 (m), 2866 (m), 1685 (s), 1420 (m), 1249 (m).

LRMS (ESI) m/z 366 [M+H]⁺, 388 [M+Na]⁺.

(5*S*,6*R*,10*R*) N-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethyl-6-isobutyl-5-dimethylphenylsilyl-

[1,2]-Oxazinan-3-one **219**



This compound was synthesised according to general procedure A at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ from nitrone **217** (155 mg, 0.468 mmol) and acrylate **207** (154 mg, 0.656 mmol) in the presence of LiBr (489 mg, 5.616 mmol) and H_2O (67 μL , 3.744 mmol), followed by general procedure G. Purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt) afforded propanoate **202** (48 mg, 31%), starting nitrone (33 mg, 21%) and the title compound **219** (114 mg, 47%, single diastereomer) as white crystals which were crystallised in AcOEt/cyclohexane 1/1 for X-ray diffraction.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.35 (s, 3H, SiMe), 0.37 (s, 3H, SiMe), 0.62 (d, 3H, H_9 , $J = 6.5$ Hz), 0.84 (d, 3H, H_9' , $J = 6.5$ Hz), 0.96 (d, 3H, CH_3 TIP, $J = 6.5$ Hz), 1.06 (d, 3H, CH_3 TIP, $J = 7.0$ Hz), 1.13-1.23 (m, 18H, H_5 , H_7 , H_8 , H_{11} , CH_3 TIP), 1.53-1.59 (m, 1H, H_7'), 2.14 (dd, 1H, H_4 , $J = 14.0$ Hz, 6.0 Hz), 2.52 (t, 1H, H_4' , $J = 14.0$ Hz), 2.74 (hpt, 1H, CH TIP, $J = 7.0$ Hz), 3.18 (hpt, 1H, CH TIP, $J = 7.0$ Hz), 3.45 (br d, 1H, H_6 , $J = 10.0$ Hz), 3.70 (hpt, 1H, CH TIP, $J = 7.0$ Hz), 4.83 (q, 1H, H_{10} , $J = 7.0$ Hz), 6.83 (d, 1H, Harom TIP, $J = 1.5$ Hz), 6.86 (d, 1H, Harom TIP, $J = 1.5$ Hz), 7.33-7.35 (m, 3H, H arom), 7.46-7.49 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.2 (SiMe), -4.7 (SiMe), 19.1 (C_5 or C_8 or C_9' or C_{11} or CH_3 TIP), 21.7 (C_9), 24.0, 24.0, 24.1, 24.1, 24.4, 24.6, 24.8, 25.1, 27.0 (C_5 or C_8 or C_9' or C_{11} or CH_3 TIP), 28.0 (CH TIP), 29.3 (C_4), 29.6 (CH TIP), 34.0 (CH TIP), 37.3 (C_7), 54.5 (C_{10}), 56.0 (C_6), 121.0 (CH, Carom TIP), 123.0 (CH, Carom TIP), 128.3 (CH, Carom), 129.9 (CH, Carom), 132.7 (Cq, Carom), 134.1 (CH, Carom), 136.0 (CqCarom), 145.9 (Cq, Carom), 147.0 (Cq, Carom), 147.9 (Cq, Carom), 176.0 (Cq oxazinone).

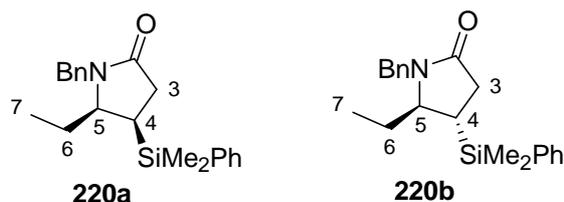
Mp = 154-155 $^{\circ}\text{C}$.

LRMS (ESI) m/z 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 544 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1066 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat, spectrometer B) ν (cm^{-1}): 2955 (s), 2927 (m), 2866 (m), 1736 (s), 1458 (m), 1258 (m), 1112 (m).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = 8.4 (c 2.36, CHCl_3).

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_2\text{SiNa}$: $m/z = 544.35813$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Found $m/z = 544.35767$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (-0.9 ppm).

N-Benzyl-4-dimethylphenylsilyl-5-ethyl-pyrrolidin-2-one **220a,b**

These compounds were synthesised according to general procedure F from nitrone **27** (32 mg, 0.196 mmol) and acrylate **207** (64 mg, 0.275 mmol) in the presence of LiBr (205 mg, 2.352 mmol) and HFIP (62 μ L, 0.588 mmol). Purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt9/1, 1/1) afforded a mixture of diastereomers **220a,b** (46 mg, 70%, **220a/220b** = 40/60) as a limpid oil.

Major diastereomer **220a** (*cis*)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.34 (s, 3H, SiMe), 0.36 (s, 3H, SiMe), 0.66 (t, 3H, C_7 , $J = 7.5$ Hz), 1.47-1.58 (m, 1H, H_6), 1.60-1.69 (m, 1H, H_6'), 1.84-1.91 (m, 1H, H_4), 2.30-2.51 (m, 2H, H_3 and H_3'), 3.54-3.58 (m, 1H, H_5), 3.77 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.0$ Hz), 5.09 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.0$ Hz), 7.20-7.35 (m, 8H, Harom), 7.46-7.48 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3.3 (SiMe), -3.1 (SiMe), 10.0 (C_7), 25.1 (C_6), 27.4 (C_4), 33.4 (C_3), 44.8 (CH_2 Bn), 60.1 (C_5), 127.5-129.5 (CH, Carom), 133.7 (CH, Carom), 137.0 (Cq, Carom), 137.3 (Cq, Carom), 175.8 (Cq lactam).

Minor diastereomer **220b** (*trans*)

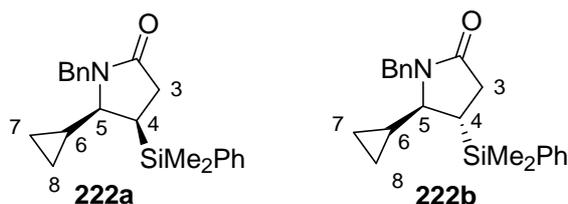
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.15 (s, 3H, SiMe), 0.18 (s, 3H, SiMe), 0.69 (t, 3H, H_7 , $J = 7.5$ Hz), 1.33-1.44 (m, 2H, H_4 and H_6), 1.47-1.58 (m, 1H, H_6'), 2.30-2.51 (dd, 1H, H_3), 2.67 (dd, 1H, H_3' , $J = 17.5$ Hz, 11.5 Hz), 3.35-3.38 (m, 1H, H_5), 3.82 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.0$ Hz), 4.94 (d, 1, CH_2 Bn, $J = 15.0$ Hz), 7.14-7.16 (m, 2H, Harom), 7.20-7.35 (m, 8H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.3 (SiMe), -5.1 (SiMe), 7.4 (C_7), 20.5 (C_4), 25.4 (C_6), 32.5 (C_3), 44.4 (CH_2 Bn), 58.9 (C_5), 127.6-129.5 (CH, Carom), 133.9 (CH, Carom), 136.4 (Cq arom), 136.5 (Cq arom), 174.8 (Cq lactam).

LRMS (ESI) $m/z = 360$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

IR (neat, spectrometer B) ν (cm^{-1}): 3066 (w), 3025 (w), 2961 (m), 2920 (m), 1679 (s), 1423 (m), 1249 (m), 1109 (w).

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NOSiNa}$: $m/z = 360.17541$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; Found $m/z = 360.17579$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (1.1 ppm).

N-Benzyl-4-dimethylphenylsilyl-5-cyclopropyl-pyrrolidin-2-one **222a,b**

These compounds were synthesised according to general procedure F from nitrone **221** (39 mg, 0.223 mmol) and acrylate **207** (73 mg, 0.312 mmol) in the presence of LiBr (233 mg, 2.676 mmol) and HFIP (70 μ L, 0.669 mmol). Purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 9/1, 3/1, 1/1) afforded a mixture of diastereomers **222a,b** (27 mg, 35%, **222a/222b** = 40/60) as a limpid oil.

Minor diastereomer **222a** (*cis*)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.24 to -0.22 (m, 1H, H_7), 0.11-0.18 (m, 2H, H_8 and H_8'), 0.35 (s, 3H, SiMe), 0.42 (s, 3H, SiMe), 0.56-0.62 (m, 1H, H_7'), 0.64-0.74 (m, 1H, H_6), 1.93-2.00 (m, 1H, H_4), 2.44 (dd, 1H, H_3 , $J = 16.5$ Hz, 9.0 Hz), 2.57 (dd, 1H, H_3' , $J = 16.5$ Hz, 12.5 Hz), 2.70 (dd, 1H, H_5 , $J = 10.5$ Hz, 7.5 Hz), 4.14 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.5$), 5.07 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.5$), 7.11-7.49 (m, 10H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3.4 (SiMe), -2.7 (SiMe), 3.0 (C_7), 6.0 (C_7), 13.3 (C_6), 27.2 (C_4), 32.9 (C_3), 44.5 (CH_2 Bn), 65.6 (C_5), 127.3-129.5 (CH, Carom), 133.6 (CH, Carom), 137.1 (Cq arom), 137.3 (Cq arom), 175.1 (Cq, lactam).

Major diastereomer **222b** (*trans*)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.47 to -0.46 (m, 1H, H_7), 0.11-0.18 (m, 2H, H_8 and H_8'), 0.17 (s, 3H, SiMe), 0.22 (s, 3H, SiMe), 0.48-0.55 (m, 1H, H_7), 0.64-0.74 (m, 1H, H_6), 1.60-1.65 (m, 1H, H_4), 2.36 (dd, 1H, H_3 , $J = 17.5$ Hz, 6.0 Hz), 2.49 (dd, 1H, H_5 , $J = 9.5$ Hz, 5.0 Hz), 2.75 (dd, 1H, H_3' , $J = 17.5$ Hz, 11.5 Hz), 4.19 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.0$ Hz), 4.95 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.0$ Hz), 7.11-7.49 (m, 10H, Harom).

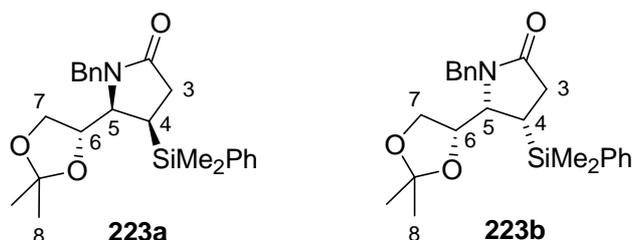
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -5.2 (SiMe), -4.7 (SiMe), 0.7 (C_7), 5.9 (C_7), 16.5 (C_6), 24.3 (C_4), 32.5 (C_3), 44.6 (CH_2 Bn), 64.3 (C_5), 127.3-129.5 (CH, Carom), 133.9 (CH, Carom), 136.6 (Cq arom), 138.2 (Cq arom), 174.6 (Cq, lactam).

LRMS (ESI) m/z 350 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 372 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

IR (neat, spectrometer B) ν (cm^{-1}): 3069 (w), 3003 (w), 2952 (w), 2898 (w), 1682 (s), 1423 (m), 1249 (m), 1109 (w).

HRMS (ESI) Calcd for $C_{22}H_{27}NOSiNa$: $m/z = 372.17541$ $[M+Na]^+$; Found $m/z = 372.17532$ $[M+Na]^+$ (-0.3 ppm).

N-Benzyl-5-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-4-dimethylphenylsilyl-pyrrolidin-2-one **223a** and **223b**



These compounds were synthesised according to general procedure C at -78 °C from nitrone **17** (52 mg, 0.221 mmol) and acrylate **207** (72 mg, 0.310 mmol) in the presence of LiBr (231 mg, 2.652 mmol) and H_2O (32 μ L, 1.768 mmol). Purification by chromatography on flash silica gel (Pent/AcOEt 3/1, 2/1) afforded major, less polar diastereomer **223a** (46 mg, 51%) and minor, more polar diastereomer **223b** (7 mg, 8%) as a limpid oils. The diastereomer **223c**, which could be detected by NMR analysis of the crude mixture, was not isolated from the purification.

Major diastereomer **223a**

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.35 (s, 3H, SiMe), 0.39 (s, 3H, SiMe), 1.24 (s, 3H, CH_3 acetal), 1.32 (s, 3H, CH_3 acetal), 1.81 (ddd, 1H, H_4 , $J = 13.0$ Hz, 9.5 Hz, 8.0 Hz), 2.27-2.39 (m, 2H, H_3 and H_3'), 3.28 (dd, 1H, H_7 , $J = 8.0$ Hz, 6.0 Hz), 3.35 (t, 1H, H_7' , $J = 8.0$ Hz), 3.79 (dd, 1H, H_5 , $J = 8.0$ Hz, 4.5 Hz), 3.96 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.0$ Hz), 4.02-4.07 (m, 1H, H_6), 5.16 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.0$ Hz), 7.21-7.39 (m, 8H, Harom), 7.46-7.48 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ -3.8 (SiMe), -3.1 (SiMe), 25.0 (CH_3 , acetal), 26.2 (CH_3 , acetal), 26.7 (C_4), 32.2 (C_3), 46.0 (CH_2 Bn), 60.1 (C_5), 65.5 (C_7), 77.7 (C_6), 108.2 (Cq, acetal), 127.6 (CH, Carom), 128.2 (CH, Carom), 128.2 (CH, Carom), 128.8 (CH, Carom), 129.7 (CH, Carom), 133.8 (CH, Carom), 136.9 (Cq arom), 137.1 (Cq arom), 175.8 (Cq, lactam).

LRMS (ESI) m/z 432 $[M+Na]^+$.

IR (neat, spectrometer B) ν (cm^{-1}): 3069 (w), 2977 (m), 2908 (m), 1685 (s), 1429 (m), 1369 (m), 1249 (m), 1223 (m), 1157 (m), 1059 (m).

HRMS (ESI) Calcd for $C_{24}H_{31}NO_3SiNa$: $m/z = 432.19654$ $[M+Na]^+$; Found $m/z = 432.19676$ $[M+Na]^+$ (0.5 ppm).

Minor diastereomer **223b** (*trans*)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.08 (s, 3H, SiMe), 0.19 (s, 3H, SiMe), 1.23 (s, 3H, CH₃ acetal), 1.41 (s, 3H, CH₃ acetal), 1.51 (dt, 1H, H₄, *J* = 11.5 Hz, 3.0 Hz, 3.0 Hz), 2.27 (dd, 1H, H₃, *J* = 17.5 Hz, 3.5 Hz), 2.78 (dd, 1H, H₃', *J* = 17.5 Hz, 11.5 Hz), 2.20 (dd, 1H, H₇, *J* = 8.5 Hz, 6.5 Hz), 3.38 (t, 1H, H₅, *J* = 2.5 Hz), 3.74 (t, 1H, H₇', *J* = 8.0 Hz), 4.06 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 15.0 Hz), 4.14 (td, 1H, H₆, *J* = 7.0 Hz, 2.5 Hz), 4.93 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 15.0 Hz), 7.20-7.22 (m, 2H, Harom), 7.29-7.36 (m, 8H, Harom).

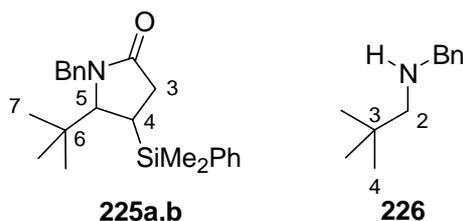
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -6.0 (SiMe), -5.2 (SiMe), 17.9 (C₄), 24.4 (CH₃, acetal), 26.2 (CH₃, acetal), 32.3 (C₃), 45.3 (CH₂ Bn), 59.6 (C₅), 65.0 (C₇), 75.9 (C₆), 109.5 (Cq, acetal), 127.7 (CH, Carom), 128.2 (CH, Carom), 128.7 (CH, Carom), 128.9 (CH, Carom), 129.7 (CH, Carom), 133.9 (CH, Carom), 136.1 (Cq arom), 136.5 (Cq arom), 175.3 (Cq, lactam).

LRMS (ESI) *m/z* 410 [M+H]⁺, 432 [M+Na]⁺.

IR (neat, spectrometer B) *v* (cm⁻¹): 3066 (w), 2984 (m), 2949 (m), 2892 (m), 1679 (s), 1426 (m), 1252 (m), 1109 (m).

[α]_D²⁵ = 16.0 (3.31, CHCl₃).

HRMS (ESI) Calcd for C₂₄H₃₁NO₃SiNa: *m/z* = 432.19654 [M+Na]⁺; Found *m/z* = 432.19694 [M+Na]⁺ (1.0 ppm).

N-Benzyl-4-dimethylphenylsilyl-5-*tert*-butyl-pyrrolidin-2-one **225a,b**

These compounds were synthesised according to general procedure F from nitron **224** (59 mg, 0.309 mmol) and acrylate **207** (101 mg, 0.432 mmol) in the presence of LiBr (323 mg, 3.708 mmol) and HFIP (98 μL, 0.927 mmol). Purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 95/5, 9/1, 4/1) afforded a mixture (37 mg) of diastereomers **225a/225b** and *N*-benzyl neopentylamine (37 mg, **225a/225b/226** = 15/2/83) as a limpid oil. The minor diastereomer **225b** was not characterised.

Major diastereomer **225a**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.15 (s, 3H, SiMe), 0.21 (s, 3H, SiMe), 0.97 (s, 9H, H₇), 1.69-1.71 (m, 1H, H₄), 2.37 (dd, 1H, H₃, *J* = 17.5 Hz, 2.0 Hz), 2.89 (dd, 1H, H₃', *J* = 17.5 Hz, 11.5 Hz), 3.32 (s 1H, H₅), 4.33 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 15.0 Hz), 4.98 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 15.0 Hz), 7.37-7.55 (m, 10H, Harom).

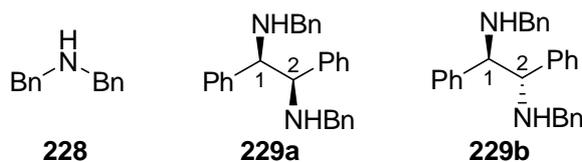
N-benzyl neopentylamine **226**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (s, 9H, H₄), 2.51 (s, 2H, H₂), 3.96 (s, 2H, CH₂Bn), 7.37-7.55 (m, 5H, Harom).

These data are consistent with those reported by Fu and coll.¹⁹⁴

LRMS (ESI) *m/z* = 178 [M₁+H]⁺ for amine, 366 [M₂+H]⁺, 388 [M₂+Na]⁺, for lactams **217a,b**.

N,N-dibenzyl-1,2-diamino-1,2-diphenylethane **229a,b**



To a stirred and deoxygenated solution of nitrene **227** (37 mg, 0176 mmol) in freshly distilled THF (1.2 mL) in a Schlenk tube, cooled to -78 °C under argon, was added a solution of acrylate **207** (58 mg, 0.247 mmol) in freshly distilled THF (3.0 mL). Then the solution of SmI₂ (5.3 mL, 0.528 mmol) in THF was added dropwise. After reaction, a saturated solution of Na₂S₂O₃ (10 mL), and a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) were added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted 3 times by 10 mL of AcOEt and the organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue, which upon purification by chromatography on silica gel using Pent/AcOEt (95/5, 9/1, 4/1, 2/1, 1/1) as eluents afforded propanoate **202** (50 mg, 86%), the dimer **229a,b** (10 mg, 15%, 95/5) and *N,N*-dibenzylamine **228** (15 mg, 43%).

Diastereomer **229a** (*syn*)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.27 (br s, 2H, NH), 3.48 (d, 2H, CH₂ Bn, *J* = 13.5 Hz), 3.66 (d, 2H, CH₂ Bn, *J* = 13.5 Hz), 3.71 (s, 2H, H₁), 7.05-7.26 (m, 20H, Harom).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 51.6 (CH₂ Bn), 68.6 (C₁), 127.0-128.5 (CH, Carom), 140.9 (Cq, Carom), 141.5 (Cq, Carom).

194. Lopez, R. M.; Fu, G. C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16349-16354.

Diastereomer **229b** (*anti*)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.29 (d, 2H, CH_2 Bn, $J = 13.5$ Hz), 3.56 (d, 1H, H_1 , $J = 4.5$ Hz), 3.76 (d, 1H, H_2 , $J = 7.0$ Hz), 7.05-7.26 (m, 20H, Harom).

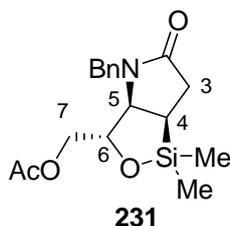
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 50.4 (CH_2 Bn), 65.2 (C_1), 68.4 (C_2), 127.9 (CH, Carom), 128.1 (CH, Carom), 128.4 (CH, Carom), 128.6 (CH, Carom), 128.8 (CH, Carom).

LRMS (ESI) $m/z = 393$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

These data are consistent with those reported by Flowers, Hilmersson and coll.¹⁹⁵

N,N-dibenzylamine **228**

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (br s, 1H, NH), 3.82 (s, 4H, CH_2 Bn), 7.22-7.34 (m, 10H, Harom).

Acetic acid 4-benzyl-1,1-dimethyl-5-oxo-hexahydro-2-oxa-4-aza-1-sila-pentalen-3-ylmethyl ester **231**

To a solution of lactam **223a** (60 mg, 0.147 mmol) in distilled DCM (4.3 mL) under argon, was added $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (54% w/w, 185 μL , 0.754 mmol). After 15 h at room temperature, a 20% solution of NaOH in water was added until pH 11. Aqueous layer was extracted three times with 15 mL of DCM. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and filtered. Evaporation of the solvents gave a residue which was dissolved in anhydrous pyridine (0.5 mL) under argon. Then, acetic anhydride was added. After 19 h at room temperature, the reaction was quenched by a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (15 mL). The corresponding aqueous layer was extracted three times with 15 mL of AcOEt, combined organic layers were dried over MgSO_4 and filtered. After concentration, the desired compound was obtained as white crystals (37 mg, 76%) and was recrystallised in AcOEt/Cyclohexane 1/1.

195. Kim, M.; Knettle, B. W.; Dahlén, A.; Hilmersson, G.; Flowers, R. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10397-10402.

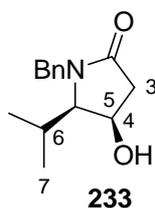
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.26 (s, 3H, SiMe), 0.28 (s, 3H, SiMe), 1.82 (dd, 1H, H₄, *J* = 11.0 Hz, 8.0 Hz, 3.5 Hz), 1.98 (s, 3H, CH₃ OAc), 2.46 (dd, 1H, H₃, *J* = 17.0 Hz, 3.5 Hz), 2.70 (dd, 1H, H₃', *J* = 17.0 Hz, 10.5 Hz), 3.82 (dd, 1H, H₅, *J* = 8.0 Hz, 1.5 Hz), 3.87 (dd, 1H, H₇, *J* = 11.5 Hz, 5.0 Hz), 3.97 (dd, 1H, H₇', *J* = 11.5 Hz, 5.0 Hz), 4.06 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 15.0 Hz), 4.44 (td, 1H, H₆, *J* = 5.0 Hz, 1.5 Hz), 5.06 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 15.0 Hz), 7.20-7.36 (m, 5H, Harom).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -2.1 (SiMe), 0.4 (SiMe), 20.3 (C₄), 20.9 (CH₃ OAc), 31.7 (C₃), 45.2 (CH₂ Bn), 64.1 (C₅), 66.5 (C₇), 76.2 (C₆), 127.8 (CH, Carom), 128.1 (CH, Carom), 128.2 (CH, Carom), 128.9 (CH, Carom), 129.0 (CH, Carom), 136.0 (Cq, Carom), 170.6 (Cq ester), 175.5 (Cq lactam).

IR (neat, spectrometer B) ν (cm⁻¹) 2952 (m), 2923 (m), 2885 (m), 2857 (w), 1733 (s), 1679 (s), 1441 (m), 1401 (m), 1382 (m), 1356 (m), 1252 (s), 1220 (s), 1100 (m), 1027 (m).

LRMS (ESI) *m/z* = 334 [M+H]⁺, 356 [M+Na]⁺.

N-Benzyl-4-hydroxy-5-isopropyl-pyrrolidin-2-one **233**



To a solution of lactam **213a** (129 mg, 0.368 mmol) in distilled dichloroethane (2.1 mL) was added HBF₄.OEt₂ (221 μL, 0.736 mmol, 54% w/w). The reaction mixture was heated to reflux for 22 h. Then, DCM (15 mL) was added and the organic layer was washed by water and dried over MgSO₄. Concentration of the filtrate gave a crude mixture which was diluted in 1/1 THF/MeOH mixture (5.0 mL) and treated by KF (56 mg, 0.96 mmol), KHCO₃ (96 mg, 0.96 mmol) and H₂O₂ (184 μL, 1.84 mmol, 30% w/w). After 5.5 h, a saturated solution of Na₂S₂O₃ (10 mL) was added, the organic solvents were evaporated under vacuum and the aqueous layer was extracted 3 times by 20 mL of DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to give a residue which, upon purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt, 3/1, 2/1, 1/1, AcOEt) afforded the desired compound (62 mg, 71%, single diastereomer) as white crystals. The latter were recrystallised in cyclohexane for X-ray diffraction.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (d, 3H, H_7 , $J = 7.0$ Hz), 1.09 (d, 3H, H_7' , $J = 7.0$ Hz), 1.79 (d, 1H, OH, $J = 5.5$ Hz), 2.19 (hpt d, 1H, H_6 , $J = 7.0$ Hz, 4.0 Hz), 2.52 (ddd, 1H, H_3 , $J = 17.0$ Hz, 6.5 Hz, 0.5 Hz), 2.67 (dd, 1H, H_3' , $J = 17.0$ Hz, 8.0 Hz), 3.33 (dd, 1H, H_5 , $J = 6.5$ Hz, 4.0 Hz), 3.91 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.0$ Hz), 4.51-4.59 (m, 1H, H_4), 5.21 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 15.0$ Hz), 7.19 (br d, 2H, Harom, $J = 7.0$ Hz), 7.25-7.33 (m, 3H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.0 (C_7), 19.5 (C_7'), 28.1 (C_6), 40.9 (C_3), 45.2 (CH_2 Bn), 65.1 (C_5), 68.5 (C_4), 127.9 (CH, Carom), 128.2 (CH, Carom), 129.0 (CH, Carom), 136.9 (Cq, Carom), 173.7 (Cq, ester).

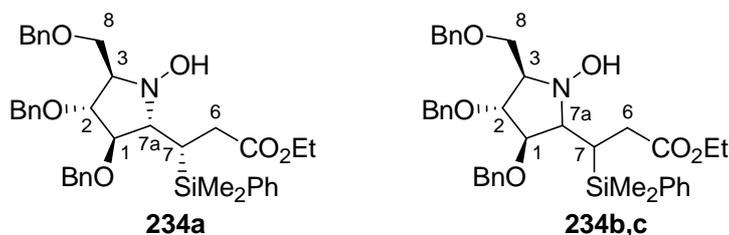
mp = 91-92 °C.

IR (neat, spectrometer B) ν (cm^{-1}) 3376 (s), 2967 (m), 2933 (m), 2873 (m), 1660 (s), 1442 (m), 1426 (m).

LRMS (ESI) m/z 234 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 256 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$: $m/z = 256.13080$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; Found $m/z = 256.13044$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (-1.4 ppm).

Ethyl 3-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-bis-benzyloxy-5-benzylmethoxy-*N*-hydroxy-pyrrolidin-2-yl)-(3*S*)-3-dimethylphenylsilyl-propanoate **234a,b,c**



These compounds were synthesised according to general procedure A at -78 °C from nitrone **1** (66 mg, 0.158 mmol) and acrylate **207** (52 mg, 0.222 mmol) in the presence of LiBr (165 mg, 1.896 mmol) and HFIP (133 μL , 1.264 mmol). Purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 9/1, 3/1, 1/1 and AcOEt) afforded a mixture of acrylate **207** and propanoate **202** (37 mg, 60/40), a mixture of the minor, less polar diastereomers **234b,c** and major diastereomer **234a** (2 mg, 35/15/50) and pure major diastereomer **234a** (33 mg, 32%) as limpid oils. Only the latter was characterised.

Major diastereomer **234a**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.28 (s, 6H, SiMe), 0,38 (s, 6H, SiMe), 1.16 (t, 3H, CH₃ OEt, *J* = 7.0 Hz), 2.09 (dt, 1H, H₇, *J* = 12.0 Hz, 4.0 Hz), 2.21 (dd, 1H, H₆, *J* = 16.0 Hz, 2.5 Hz), 2.46 (dd, 1H, H₆', *J* = 16.0 Hz, 14.0 Hz), 3.33 (dd, 1H, H_{7a}, *J* = 7.0 Hz, 4.0 Hz), 3.57-3.67 (m, 3H, H₁, H₃ and H₈), 3.93 (dd, 1H, H₈, *J* = 8.5 Hz, 3.5 Hz), 3.96 (br s, 1H, H₂), 3.98-4.16 (m, 2H, CH₂ OEt), 4.21 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 11.5 Hz), 4.33 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 11.5 Hz), 4.37 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 12.0 Hz), 4.49 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 12.0 Hz), 4.53 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 12.0 Hz), 4.59 (d, 1H, CH₂ Bn, *J* = 12.0 Hz), 5.57 (br s, 1H, NOH), 7.15 (dd, 2H, Harom, *J* = 8.0 Hz, 1.5 Hz), 7.21-7.33 (m, 16 H, Harom), 7.46 (dd, 2H, Harom, *J* = 8.0 Hz, 1.5 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -4.7 (SiMe), -2.3 (SiMe), 14.2 (CH₃ OEt), 22.8 (C₇), 30.3 (C₆), 60.8 (CH₂ OEt), 66.3 (C₈), 66.8 (C₃), 69.8 (C_{7a}), 70.8 (CH₂ Bn), 71.1 (CH₂ Bn), 73.5 (CH₂ Bn), 82.1 (C₂), 83.5 (C₁), 127.4-128.4 (CH, Carom), 129.1 (CH, Carom), 134.0 (CH, Carom), 138.2 (Cq, Carom), 138.5 (Cq, Carom), 176.6 (Cq ester).

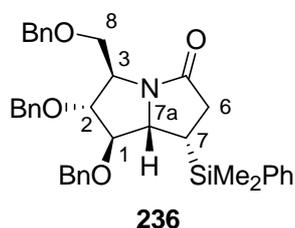
IR (neat, spectrometer A) ν (cm⁻¹) 3423 (br) 3063 (m), 3027 (m), 2930 (ws 2894 (s), 2870 (s), 1703 (s), 1457 (m), 1259 (m), 1110 (s).

LRMS (ESI) *m/z* 654 [M+H]⁺, 676 [M+Na]⁺.

[α]_D²⁵ = -8.7 (c 3.34, CHCl₃).

HRMS (ESI) Calcd for C₃₉H₄₈NO₆Si: *m/z* = 654.32454 [M+H]⁺; Found *m/z* = 654.32439 [M+H]⁺ (-0.2 ppm).

(1*R*,2*R*,3*R*,7*S*,7*aS*)-1,2-Bis-benzyloxy-3-benzyloxymethyl-7-(dimethylphenylsilyl)-pyrrolizidin-5-one **236**



This compound was synthesised according to general procedure F from nitrone **1** (66 mg, 0.158 mmol) and acrylate **207** (52 mg, 0.222 mmol) in the presence of LiBr (165 mg, 1.896 mmol) and HFIP (133 μL, 1.264 mmol). Purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 9/1, 4/1, 3/1) afforded the desired compound **236** (59 mg, 64%, single diastereomer) as a limpid oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.33 (s, 3H, SiMe), 0.35 (s, 3H, SiMe), 2.01-2.08 (m, 1H, H_7), 2.39 (dd, 1H, H_6 , $J = 17.5$ Hz, 10.5 Hz), 2.54 (dd, 1H, H_6' , $J = 17.5$ Hz, 10.0 Hz), 3.51-3.59 (m, 2H, H_8 and H_8'), 3.73 (dd, 1H, H_1 , $J = 9.0$ Hz, 4.5 Hz), 4.05 (t, 1H, H_{7a} , $J = 8.5$ Hz), 4.15-4.18 (m, 2H, H_2 and H_3), 4.22 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.32 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.42 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.52-4.60 (m, 3H, CH_2 Bn), 7.13 (dd, 2H, Harom, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz), 7.23-7.34 (m, 16H, Harom), 7.45-7.48 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3.8 (SiMe), -3.7 (SiMe), 21.2 (C_7), 33.3 (C_6), 59.9 (C_3), 65.8 (C_{7a}), 70.4 (C_8), 71.4 (CH_2 Bn), 71.8 (CH_2 Bn), 73.4 (CH_2 Bn), 84.6 (C_1), 88.0 (C_2), 127.6-128.5 (CH, Carom), 129.4 (CH, Carom), 133.8 (CH, Carom), 137.5 (Cq, Carom), 137.6 (Cq, Carom), 137.9 (Cq, Carom), 138.0 (Cq, Carom), 177.8 (Cq lact).

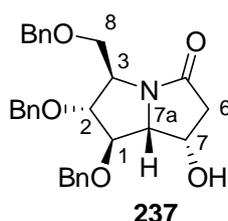
IR (neat, spectrometer A) ν (cm^{-1}) 3063 (m), 3024 (m), 3027 (w), 2950 (s), 2920 (m), 2854 (s), 1953 (w), 1875 (w), 1818 (w), 1693 (s), 1497 (m), 1450 (m), 1116 (s).

LRMS (ESI) m/z 592 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 614 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -45.8$ (c 2.25, CHCl_3).

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{SiNa}$: $m/z = 614.26971$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; Found $m/z = 614.26916$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (-0.9 ppm).

(1*R*,2*R*,3*R*,7*S*,7*aS*)-1,2-Bis-benzyloxy-3-benzyloxymethyl-7-hydroxy-hexahydropyrrolizin-5-one **237**



In a dried Schlenk tube, potassium hydride (255 mg, 1.912 mmol) was washed 3 times by pentane under argon and suspended in DMF (2.7 mL). Cumene hydroperoxide was added dropwise and the reaction mixture was stirred during 20 min. Then, a solution of pyrrolizidinone **236** (226 mg, 0.382 mmol) in DMF (2.7 mL) was added and next a 1M solution of TBAF (764 μL , 0.764 mmol) was added. After 3h, the reaction was quenched by an aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL). The aqueous layer was extracted 5 times by AcOEt (50 mL) and solvents were removed. The residue was dissolved in Et_2O (20 mL) and this organic layer was washed 3 times by a 5% solution of LiCl (20 mL) and then, dried over

MgSO₄. Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue, which upon purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 1/1, AcOEt) afforded the title compound (100 mg, 55%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.31 (d, 1H, H₆, *J* = 17.0 Hz), 2.80 (dd, 1H, H₆', *J* = 17.0 Hz, 5.0 Hz), 3.03 (br s, 1H, OH) 3.52 (dd, 1H, H₈, *J* = 9.5 Hz, 4.5 Hz), 3.62 (dd, 1H, H₈', *J* = 9.5 Hz, 6.5 Hz), 3.99 (t, 1H, H_{7a}, *J* = 5.0 Hz), 4.16-4.20 (m, 1H, H₃), 4.30-4.35 (m, 3H, H₁, H₂ and H₇), 4.43-4.60 (m, 6H, CH₂ Bn), 7.24-7.35 (m, 15H, CH arom).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 44.3 (C₆), 58.9 (C₃), 68.2 (C₇), 68.4 (C₈), 70.5 (C_{7a}), 72.1 (CH₂ Bn), 72.6 (CH₂ Bn), 73.3 (CH₂ Bn), 80.9 (C₁), 84.9 (C₂), 127.7-128.6 (CH, Carom), 137.4 (Cq, Carom), 137.9 (Cq, Carom), 138.1 (Cq, Carom) 174.2 (Cq lact).

Mp = 88-89 °C.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3218 (br), 3085 (w), 3066 (m), 3031 (m), 2914 (m), 2889 (m), 2870 (m), 1666 (s), 1457 (m), 1366 (m), 1093 (m).

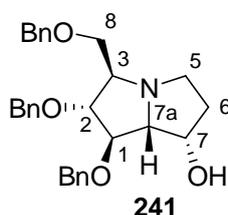
LRMS (ESI) *m/z* = 474 [M+H]⁺, 496 [M+Na]⁺.

[α]_D²⁵ = -32.0 (c 2.40, CHCl₃).

HRMS (ESI) Calcd for C₂₉H₃₁NO₅Na: *m/z* = 496.20944 [M+Na]⁺; Found *m/z* = 496.20858 [M+Na]⁺ (-1.8 ppm).

(1*R*,2*R*,3*R*,7*S*,7*aR*)-1,2-Bis-benzyloxy-3-benzyloxymethyl-7-hydroxy-hexahydropyrrolizine

241



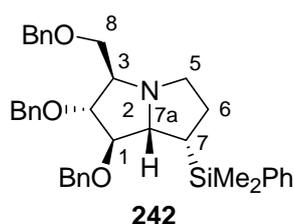
To a solution of **237** (73 mg, 0.154 mmol) in THF (3.7 mL) under argon atmosphere in a dried Schlenk tube, was added dropwise BH₃.DMS (146 μL, 1.540 mmol). The mixture was heated at 80 °C for 1 h. Then, MeOH (5 mL) was added drop wise and solvents were removed under vacuum. The residue was dissolved in MeOH (5 mL) and the solution was heated at reflux during 1 h, until the disappearance of the apolar amine-borane complex. After evaporation of solvents and purification by chromatography on silica gel (AcOEt), the desired compound (62 mg, 87%) was obtained as a limpid oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.84-2.00 (m, 2H, H₆ and H_{6'}), 2.29 (br s, 1H, OH), 2.78 (ddd, 1H, H₅, $J = 11.0$ Hz, 10.0 Hz, 6.0 Hz), 3.09 (app t, 1H, H₃, $J = 6.0$ Hz), 3.21 (ddd, 1H, H_{5'}, $J = 9.5$ Hz, 7.5 Hz, 2.0 Hz), 3.48-3.58 (m, 3H, H_{7a}, H₈ and H_{8'}), 4.12 (br s, 1H, H₇), 4.16 (app t, 1H, H₂, $J = 5.0$ Hz), 4.29 (app t, 1H, H₁, $J = 4.5$ Hz), 4.51 (s, 2H, CH₂ Bn), 4.54 (s, 2H, CH₂ Bn), 4.57 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.66 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 11.5$ Hz), 7.24-7.34 (m, 15H, Harom).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 37.0 (C₆), 52.9 (C₅), 70.1 (C₃), 71.8 (C₇), 71.9 (CH₂ Bn), 72.2 (CH₂ Bn), 72.4 (CH₂ Bn), 73.4 (C₈), 73.5 (C_{7a}), 81.7 (C₁), 85.8 (C₂), 127.6-128.6 (CH, Carom), 137.9 (Cq, Carom), 138.4 (Cq, Carom), 138.7 (Cq, Carom).

These data are consistent with those reported by Pearson and coll.¹⁷⁶

(1R,2R,3R,7S,7aR)-1,2-Bis-benzyloxy-3-benzyloxymethyl-7-dimethylphenylsilyl-hexahydropyrrolizine **242**



To a solution of lactam **236** (99 mg, 0.168 mmol) in THF (5.1 mL) under argon atmosphere in a dried Schlenck tube, was added dropwise BH₃.DMS (159 μ L, 1.680 mmol). The mixture was heated at 80 °C for 1 h. Then, MeOH (5 mL) was added dropwise and solvents were evaporated under vacuum. The residue was dissolved in MeOH (5 mL) and the solution was heated at reflux during 3 h, until the disappearance of the apolar amine-borane complex. After evaporation of solvents and purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 3/1, 2/1, 1/1), the desired compound (71 mg, 73%) was obtained as a limpid oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.32 (s, 3H, SiMe), 0.35 (s, 3H, SiMe), 1.62-1.84 (m, 3H, H₆, H_{6'} and H₇), 2.88-2.93 (m, 1H, H₅), 2.99-3.06 (m, 1H, H_{5'}), 3.09-3.13 (m, 1H, H₃), 3.48-3.56 (m, 1H, H₈ and H_{8'}), 3.66 (br t, 1H, H_{7a}, $J = 7.0$ Hz), 3.73 (dd, 1H, H₁, $J = 7.0$ Hz, 4.5 Hz), 4.01 (t, 1H, H₂, $J = 4.5$ Hz), 4.28 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.36 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.46 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.48 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 11.0$ Hz), 4.55 (s, 2H, CH₂ Bn), 7.16-7.33 (m, 18H, Harom), 7.48-7.50 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3.3 (SiMe), -2.7 (SiMe), 25.8 (C_6), 31.0 (C_7), 56.5 (C_5), 69.5 (C_3), 70.2 (C_{7a}), 71.1 (CH_2 Bn), 72.0 (CH_2 Bn), 72.3 (C_8), 73.5 (CH_2 Bn), 85.8 (C_1), 86.8 (C_2), 127.4 (CH arom), 127.6-128.5 (CH arom), 129.0 (CH arom), 134.0 (CH arom), 138.3 (Cq, Carom), 138.5 (Cq, Carom), 138.6 (Cq, Carom), 139.1 (Cq, Carom).

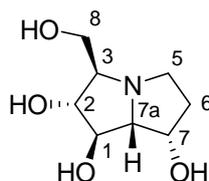
IR (neat, spectrometer B) ν (cm^{-1}) 3067 (w), 3030 (m), 2950 (m), 2855 (m), 1452 (m), 1112 (s), 1084 (s), 1066 (s).

LRMS (ESI) m/z 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -50.7$ (c 2.46, CHCl_3).

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{Si}$: $m/z = 578.30850$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 578.30733$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (-2.1 ppm).

(+)-Australine



To a solution of pyrrolidine **241** (75 mg, 0.164 mmol) in THF (9.5 mL) and MeOH (2.5 mL) was added Pd/C (26 mg, 0.025 mmol). Then, the flask was flushed with hydrogen and 12 drops of a 6 N solution of HCl were added. After 6 hours, the reaction mixture was filtered through Celite and the solvents were evaporated under vacuum. Purification on a DOWEX 50X-8-200 (H^+ form) ion-exchange resin afforded the natural compound (31 mg, 100%) as a slightly yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.78-1.90 (m, 2H, H_6 and H_6'), 2.57-2.63 (m, 2H, H_3 and H_5), 3.00-3.08 (m, 2H, H_5' and H_{7a}), 3.46 (dd, 1H, H_8 , $J = 11.5$ Hz, 6.5 Hz), 3.64 (dd, 1H, H_8' , $J = 11.5$ Hz, 3.0 Hz), 3.75 (t, 1H, H_2 , $J = 9.0$ Hz), 4.08 (t, 1H, H_1 , $J = 8.0$ Hz), 4.22 (br s, 1H, H_7).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O with acetone as an internal standard (δ 30.9)) δ 35.8 (C_6), 52.5 (C_5), 63.0 (C_8), 70.1 (C_7), 71.2 (C_3), 71.5 (C_{7a}), 73.7 (C_1), 79.4 (C_2).

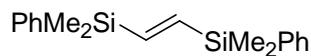
IR (neat) ν (cm^{-1}) 3262 (br), 2923 (m), 2847 (m), 1559 (m), 1410 (m).

LRMS (ESI) m/z 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 212 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 17.1$ (c 2.88, MeOH), Litt. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 18.6$ (c 2.51, MeOH).¹⁷⁷

HRMS (ESI) Calcd for $C_8H_{16}NO_4$: $m/z = 190.10738$ $[M+H]^+$; Found $m/z = 190.10743$ $[M+H]^+$ (0.3 ppm).

These data are consistent with those reported by Denmark and coll.¹⁷⁷

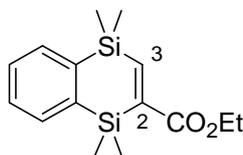
Experimental part for chapter 5**(E)-1,2-bis-(dimethylphenylsilyl)-ethene 261****261**

To a solution of chlorodimethylphenylsilane (499 μL , 3.0 mmol) in distilled THF (7.5 mL), was added under argon lithium metal (63 mg, 9.0 mmol) at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 16 h, the resulting red solution was added to dried CuCN (134 mg, 1.5 mmol), then the reaction mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ during 20 min. This suspension was cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dimethylphenylsilylacetylene (265 μL , 1.5 mmol) was added dropwise, and after 20 min, ethyl chloroformate (286 μL , 3.0 mmol) was also added dropwise. The temperature was allowed to reach room temperature overnight. Then, Et_2O (20 mL) was added and the reaction mixture was washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (20 mL), then with brine and dried over MgSO_4 . Concentration of the filtrate under vacuum gave a residue, which upon chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 99/1, 95/5, 9/1) afforded the title compound (243 mg, 55%) and a complex mixture of unidentified products (218 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.34 (s, 12H, SiMe), 6.81 (s, 2H), 7.25-7.35 (m, 6H, Harom), 7.49-7.52 (m, 4H, Harom).

LRMS (ESI) m/z 319 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

These data are consistent with those reported by Marciniec and coll.¹⁸²

1,1,4,4-Tetramethyl-1,4-dihydro-benzo[1,4]disilole-2-carboxylic acid ethyl ester 263**263**

To a solution of 1,2-bis(dimethylsilyl)benzene (4.0 mL, 18.48 mmol) in distilled toluene (250 mL) under argon was added (ethylene)-bis(triphenylphosphine) platinum (276 mg, 0.370 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature during 10 min and ethyl propiolate (1.87 mL, 18.48 mmol) was added. Then, the solution was heated to reflux during 22 h. Concentration under vacuum gave a yellow residue, which upon chromatography

on silica gel gave a mixture of desired acrylate **263** with byproduct **264** (4.997 g, **263/264** = 70/30).

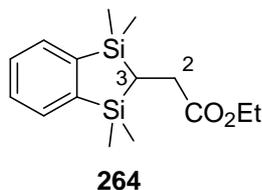
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.34 (s, 6H, SiMe), 0.43 (s, 6H, SiMe), 1.36 (t, 3H, CH₃ OEt, J = 7.0 Hz), 4.27 (q, 2H, CH₂ OEt, J = 7.0 Hz), 7.35-7.42 (m, 2H, Harom), 7.53-7.63 (m, 2H, Harom), 8.02 (s, 1H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -0.9 (SiMe), 0.0 (SiMe), 14.4 (CH₃ OEt), 60.8 (CH₂ OEt), 128.3 (CH, Carom), 128.7 (CH, Carom), 133.2 (CH, Carom), 133.8 (CH, Carom), 142.8 (Cq, Carom), 144.8 (Cq, Carom), 150.5 (C₂), 159.1 (C₃), 168.5 (Cq ester).

LRMS (DCI) m/z 291 [M+H]⁺, 319 [M+C₂H₅]⁺.

IR (neat, spectrometer B) ν (cm⁻¹): 3047 (m), 2977 (m), 2961 (m), 2895 (m), 1711 (s), 1698 (m), 1245 (m), 1195 (s), 1116 (m).

Ethyl 3-(1,1,3,3-tetramethyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[1,3]disilol-2-yl)-propanoate **264**



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.19 (s, 6H, SiMe), 0.38 (s, 6H, SiMe), 0.63 (t, 1H, C₃, J = 8.5 Hz), 1.29 (t, 3H, CH₃ OEt, J = 7.0 Hz), 2.55 (d, 2H, H₂, J = 8.5 Hz), 4.17 (q, 2H, CH₂ OEt, J = 7.0 Hz), 7.36 (dd, 2H, Harom, J = 5.5 Hz, 3.0 Hz), 7.54 (dd, 2H, Harom, J = 5.5 Hz, 3.0 Hz).

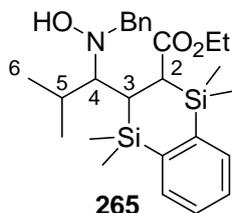
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -2.1 (SiMe), -0.3 (SiMe), 7.3 (C₃), 14.4 (CH₃ OEt), 30.5 (C₂), 60.6 (CH₂ OEt), 128.9 (CH, Carom), 132.1 (CH, Carom), 149.3 (Cq, Carom), 175.4 (Cq ester).

LRMS (ESI) m/z 293 [M+H]⁺, 315 [M+Na]⁺.

IR (neat, spectrometer B) ν (cm⁻¹): 3041 (w), 2964 (m), 2895 (w), 1732 (s), 1255 (s), 1185 (w), 1093 (s), 1005 (s).

HRMS (ESI) Calcd for C₁₅H₂₄O₂Si₂Na: m/z = 315.12070 [M+H]⁺; Found m/z = 315.12095 [M+H]⁺ (0.8 ppm).

3-[1-(N-Benzyl-hydroxy-amino)-2-methyl-propyl]-1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[1,4]disilole-2-carboxylic acid ethyl ester **265**



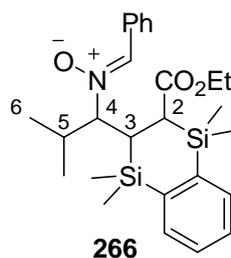
This compound was synthesised according to general procedure A at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ from nitrone **15** (31 mg, 0.175 mmol) and acrylate **263** (61 mg, 0.245 mmol, 70% mol) in the presence of LiBr (183 mg, 2.100 mmol) and H_2O (25 μL , 1.400 mmol). Purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 99/1,97/3, 95/5, 1/1, AcOEt) afforded the title compound (45 mg, 55%), the nitrone **266** (10 mg, 12%) and the nitrone **15** (7 mg, 23%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.28 (s, 3H, SiMe), 0.33 (s, 3H, SiMe), 0.41 (s, 3H, SiMe), 0.50 (s, 3H, SiMe), 1.04 (d, 3H, H_6 , $J = 6.5$ Hz), 1.16 (d, 3H, H_6' , $J = 6.5$ Hz), 1.27 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 2.12-2.17 (m, 1H, H_5), 2.29 (dd, 1H, H_3 , $J = 12.5$ Hz, 2.0 Hz), 2.86 (dd, 1H, H_4 , $J = 6.5$ Hz, 2.0 Hz), 2.92 (d, 1H, H_2 , $J = 12.5$ Hz), 3.82 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 13.5$ Hz), 4.08 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 13.5$ Hz), 4.15 (q, 2H, CH_2 OEt, $J = 7.0$ Hz), 4.77 (br s, 1H, NOH), 7.24-7.37 (m, 8H, Harom), 7.50-7.54 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -2.2 (SiMe), -0.2 (SiMe), 0.0 (SiMe), 0.2 (SiMe), 14.6 (CH_3 , OEt), 21.4 (C_6), 23.2 (C_6'), 26.0 (C_3), 30.1 (C_5), 36.4 (C_2), 60.2 (CH_2 , OEt), 63.8 (CH_2 Bn), 74.7 (C_4), 127.0 (CH, Carom), 128.3 (CH, Carom), 128.4 (CH, Carom), 128.8 (CH, Carom), 132.6 (CH, Carom), 133.5 (CH, Carom), 139.9 (Cq, Carom), 142.4 (Cq, Carom), 147.5 (Cq, Carom), 176.1 (Cq ester).

LRMS (ESI) m/z 347 $[\text{M}+\text{H}-\text{BnNHOH}]^+$, 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

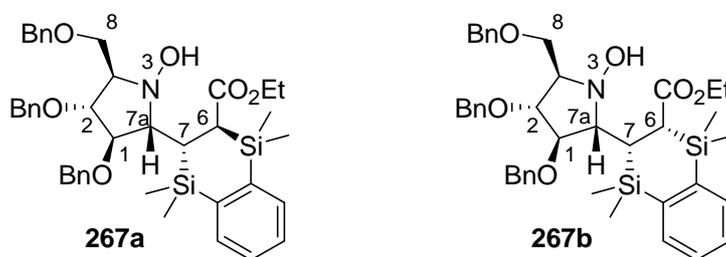
3-[1-((Z)-N-Benzylidene-oxide)c-2-methyl-propyl]-1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[1,4]disilole-2-carboxylic acid ethyl ester **266**



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.22 (s, 3H, SiMe), 0.27 (s, 3H, SiMe), 0.32 (s, 3H, SiMe), 0.84 (s, 3H, SiMe), 0.92 (d, 3H, H_6 , $J = 7.0$ Hz), 1.00 (d, 3H, H_6' , $J = 7.0$ Hz), 1.33 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 2.00 (dd, 1H, H_3 , $J = 13.5$ Hz, 1.5 Hz), 2.46-2.55 (m, 1H, H_5), 2.65 (d, 1H, H_2 , $J = 13.5$ Hz), 3.83 (dd, 1H, H_4 , $J = 10.0$ Hz, 1.5 Hz), 4.19-4.28 (m, 2H, CH_2 OEt), 7.20 (s, 1H, Hnit), 7.34-7.58 (m, 7H, Harom), 8.23-8.26 (m, 2H, Harom).

LRMS (ESI) m/z 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(2R,3R) 3-((2S,3R,4R,5R) 3,4-Bis-benzyloxy-5-benzyloxymethyl-1-hydroxy-pyrrolidin-2-yl)-1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[1,4]disiline-2-carboxylic acid ethyl ester **267a** and **267b**



These compounds were synthesised according to general procedure A at -78 °C from nitrone **1** (48 mg, 0.115 mmol) and acrylate **263** (67 mg, 0.161 mmol, 70% mol) in the presence of LiBr (120 mg, 1.380 mmol) and H_2O (17 μL , 0.920 mmol). Purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 95/5, 9/1, 4/1) afforded a mixture of diastereomers **267a,b** (49 mg, 60%, **267a/267b** = 80/20) as a white solid. Crystallisation from a mixture of diastereomer **267a,b** (215 mg, **267a/267b** = 80/20, obtained from different experiments) in Cyclohexane/AcOEt 4/1 afforded pure major diastereomer **267a** (176 mg, 82%) for X ray diffraction. Only major diastereomer **267a** was characterised.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.16 (s, 3H, SiMe), 0.31 (s, 3H, SiMe), 0.36 (s, 3H, SiMe), 0.39 (s, 3H, SiMe), 1.23 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 2.11 (dd, 1H, H_7 , $J = 12.5$ Hz, 3.5 Hz), 2.56 (d, 1H, H_6 , $J = 12.5$ Hz), 3.38 (dd, 1H, H_{7a} , $J = 7.0$ Hz, 3.5 Hz), 3.60 (dd, 1H, H_8 , $J = 7.0$ Hz, 3.5 Hz), 3.68 (t, 1H, $\text{H}_{8'}$, $J = 9.0$ Hz), 3.74 (br d, 1H, H_1 , $J = 7.0$ Hz), 3.95-4.06 (m, 3H, H_2 , H_3 and CH_2 OEt), 4.19-4.25 (m, 1H, CH_2 OEt), 4.27 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.35 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.41 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 12.0$ Hz), 4.50 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 12.0$ Hz), 4.55 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 12.0$ Hz), 4.65 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 12.0$ Hz), 5.70 (s, 1H, NOH), 7.14-7.16 (m, 2H, Harom), 7.25-7.40 (m, 15H, Harom), 7.46-7.51 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3.4 (SiMe), -2.3 (SiMe), -1.9 (SiMe), 2.0 (SiMe), 14.5 (CH_3 OEt), 24.7 (C_7), 32.0 (C_6), 60.4 (CH_2 OEt), 66.3 (C_3), 66.3 (C_8), 70.7 (CH_2 Bn), 70.7 (C_{7a}), 71.0 (CH_2 Bn), 73.6 (CH_2 Bn), 81.5 (C_2), 83.2 (C_1), 127.3-128.6 (CH, Carom), 132.3 (CH, Carom), 133.6 (CH, Carom), 138.2 (Cq, Carom), 138.3 (Cq, Carom), 138.6 (Cq, Carom), 142.4 (Cq, Carom), 146.9 (Cq, Carom), 178.6 (Cq, ester).

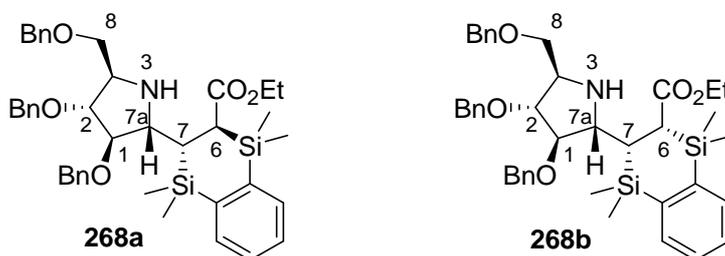
LRMS (ESI) m/z 710 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (neat, spectrometer B) ν (cm^{-1}): 3349 (m), 3033 (m), 2977 (m), 2916 (m), 2898 (m), 2857 (m), 2848 (m), 1669 (s), 1454 (m), 1422 (m), 1251 (m), 1183 (s), 1101 (s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33.5$ (c 1.95, CHCl_3).

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{NO}_6\text{Si}_2$: $m/z = 710.33277$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 710.33319$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (0.6 ppm).

3-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)3,4-Bis-benzyloxy-5-benzyloxymethyl-pyrrolidin-2-yl)-(2*R*,3*R*)-1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[1,4]disiline-2-carboxylic acid ethyl ester **268a,b**



These compounds were synthesised according to general procedure F from nitrone **1** (78 mg, 0.187 mmol) and acrylate **263** (109 mg, 0.262 mmol, 70% mol) in the presence of LiBr (195 mg, 2.244 mmol) and HFIP (59 μL , 0.561 mmol). Purification by chromatography on silica gel (pentane/AcOEt 4/1, 3/1) afforded a mixture of diastereomers **268a,b** (99 mg, 76% **268a/268b** = 85/15) as a limpid oil. Only major diastereomer **268a** was characterised.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.26 (s, 3H, SiMe), 0.31 (s, 3H, SiMe), 0.36 (s, 3H, SiMe), 0.41 (s, 3H, SiMe), 1.18 (t, 3H, CH_3 OEt, $J = 7.0$ Hz), 2.10 (dd, 1H, H_7 , $J = 11.5$ Hz, 5.0 Hz), 2.64 (d, 1H, H_6 , $J = 11.5$ Hz), 3.38-3.40 (m, 2H, H_3 and H_{7a}), 3.43-3.51 (m, 2H, H_8 and $\text{H}_{8'}$), 3.85 (app t, 1H, H_1 or H_2 , $J = 3.0$ Hz), 3.92-3.93 (dd, 1H, H_2 or H_1 , $J = 6.0$ Hz, 3.0 Hz), 3.99-4.12 (m, 2H, CH_2 OEt), 4.33 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.43 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.48-4.53 (m, 4H, CH_2 Bn), 7.21-7.34 (m, 17H, Harom), 7.46-7.49 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -2.1 (SiMe), -1.2 (SiMe), -0.7 (SiMe), 0.0 (SiMe), 14.5 (CH₃, OEt), 26.4 (C₇), 35.7 (C₆), 60.2 (CH₂, OEt), 61.8 (C₃), 65.1 (C_{7a}), 70.7 (C₈), 71.5 (CH₂ Bn), 71.7 (CH₂ Bn), 73.3 (CH₂ Bn), 86.6 (C₁ or C₂), 88.2 (C₁ or C₂), 127.5 (CH, Carom), 127.7 (CH, Carom), 127.7 (CH, Carom), 127.7 (CH, Carom), 127.8 (CH, Carom), 127.9 (CH, Carom), 128.1 (CH, Carom), 128.3 (CH, Carom), 128.4 (CH, Carom), 128.5 (CH, Carom), 128.8 (CH, Carom), 133.0 (CH, Carom), 133.3 (CH, Carom), 138.4 (Cq, Carom), 138.5 (Cq, Carom), 138.7 (Cq, Carom), 142.6 (Cq, Carom), 147.1 (Cq, Carom), 175.5 (Cq, ester).

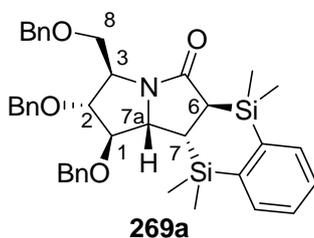
LRMS (ESI) m/z 694 [M+H]⁺.

IR (neat, spectrometer B) ν (cm⁻¹): 3060 (wm 3032 (m), 2956 (m), 2902 (m), 2866 (m), 1703 (s), 1450 (m), 1366 (m), 1247 (m), 1118 (s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 29.0$ (c 2.51, CHCl_3).

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{NO}_5\text{Si}_2$: $m/z = 694.33785$ [M+H]⁺; Found $m/z = 694.33828$ [M+H]⁺ (0.7 ppm).

(1R,2R,3R,3aS,4R,9R)-2,3-Bis-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-4,4,9,9-tetramethyl-1,2,3,3a,3b,4,9,9a-octahydro-10a-aza-4,9-disila-pentaleno[1,2-b]naphthalen-10-one 269a



A solution of amine **268a** (131 mg, 0.189 mmol) in distilled toluene (7.0 mL) was heated at reflux for 54 h. Then, the reaction mixture was concentrated under vacuum and gave a residue which, upon purification by chromatography (Pent/AcOEt 9/1, 4/1) on silica gel, afforded the title compound (115 mg, 83%) as a colourless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.20 (s, 3H, SiMe), 0.27 (s, 3H, SiMe), 0.38 (s, 3H, SiMe), 0.55 (s, 3H, SiMe), 1.90 (dd, 1H, H₇, $J = 14.5$ Hz, 7.5 Hz), 2.19 (d, 1H, H₆, $J = 14.5$ Hz), 3.53-3.57 (m, 1H, H₈), 3.62-3.65 (m, 1H, H₈'), 3.78 (dd, 1H, H₁, $J = 9.5$ Hz, 4.5 Hz), 4.01 (dd, 1H, H_{7a}, $J = 9.5$ Hz, 7.5 Hz), 4.22-4.25 (m, 2H, H₂ and H₃), 4.38 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.51 (d, 1H, CH₂ Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.57-4.65 (m, 4H, CH₂ Bn), 7.27-7.36 (m, 17H, Harom), 7.47-7.53 (m, 2H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -4.1 (SiMe), -3.2 (SiMe), -2.7 (SiMe), -2.0 (SiMe), 22.0 (C_7), 30.7 (C_6), 61.2 (C_3), 66.1 (C_{7a}), 71.4 (C_8), 71.8 (CH_2 Bn), 71.9 (CH_2 Bn), 73.3 (CH_2 Bn), 83.5 (C_1), 88.2 (C_2), 127.7-128.6 (CH, Carom), 133.7 (CH, Carom), 134.2 (CH, Carom), 137.8 (Cq, Carom), 138.0 (Cq, Carom), 138.1 (Cq, Carom), 144.0 (Cq, Carom), 145.5 (Cq, Carom), 181.7 (Cq, lact).

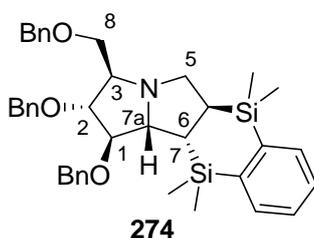
LRMS (ESI) m/z 648 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 670 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat, spectrometer B) ν (cm^{-1}): 3066 (m) 3031 (m), 2946 (m), 2895 (m), 2857 (m), 1679 (s), 1454 (m), 1356 (m), 1245 (m), 1204 (m), 1096 (m).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 49.1$ (c 2.30, CHCl_3).

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{Na}$: $m/z = 670.27793$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Found $m/z = 670.27714$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (-1.2 ppm).

(1R,2R,3R,3aS,4R,9R)-2,3-bis-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-4,4,9,9-tetramethyl-2,3,3a,3b,4,9,9a,10-octahydro-1H-10a-aza-4,9-disila-pentaleno[1,2-b]naphthalene 274



To a solution of lactam **269a** (115 mg, 0.178 mmol) in THF (5.2 mL) under argon atmosphere in a dried Schlenk tube, was added dropwise $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (84 μL , 0.889 mmol). The mixture was heated at reflux for 1 h. Then, MeOH (5 mL) was added dropwise and the solvents were removed under vacuum. The residue was dissolved in MeOH (5 mL) and the solution was heated at reflux during 3 h, until the disappearance of the apolar amine-borane complex. After evaporation of the solvents and purification by chromatography on silica gel (Pent/AcOEt 4/1, 2/1), the desired compound (96 mg, 66%) was obtained as a limpid oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.14 (s, 3H, SiMe), 0.21 (s, 3H, SiMe), 0.30 (s, 3H, SiMe), 0.38 (s, 3H, SiMe), 1.38-1.53 (m, 1H, H_6 and H_7 , $J = 15.0$ Hz, 7.0 Hz), 2.94-3.03 (m, 2H, H_3 and H_5), 3.11 (dd, 1H, H_5' , $J = 11.5$ Hz, 7.0 Hz), 3.59-3.66 (m, 2H, H_8 and H_8'), 3.75 (t, 1H, H_{7a} , $J = 7.0$ Hz), 3.88 (app t, 1H, H_1 , $J = 8.0$ Hz), 4.11 (t, 1H, H_2 , $J = 7.0$ Hz), 4.49 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 11.5$ Hz), 4.54-4.60 (m, 3H, CH_2 Bn), 4.64 (d, 1H, CH_2 Bn, $J = 12.0$ Hz), 4.81 (1H, CH_2 Bn, $J = 11.5$ Hz), 7.19-7.38 (m, 17H, Harom), 7.47-7.51 (2H, Harom).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -3.5 (SiMe), -2.5 (SiMe), -1.3 (SiMe), -0.9 (SiMe), 22.5 (C_6), 31.3 (C_7), 58.9 (C_5), 69.1 (C_3), 69.8 (C_{7a}), 71.1 (CH_2 Bn), 72.6 (CH_2 Bn), 72.7 (C_8), 73.6 (CH_2 Bn), 84.5 (C_1), 85.9 (C_2), 127.5-128.5 (CH, Carom), 133.1 (CH, Carom), 133.8 (CH, Carom), 138.3 (Cq, Carom), 138.4 (Cq, Carom), 138.7 (Cq, Carom), 144.5 (Cq, Carom), 146.8 (Cq, Carom).

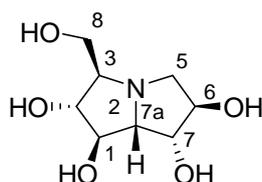
LRMS (ESI) m/z 634 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

IR (neat, spectrometer B) ν (cm^{-1}): 3064 (m) 3032 (m), 2891 (m), 2862 (s), 1451 (m), 1492 (m), 1360 (m), 1244 (m), 1112 (s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -13.3 (c 2.33, CHCl_3).

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{NO}_3\text{Si}_2$: m/z = 634.31672 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; Found m/z = 634.31618 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (-0.9 ppm).

7-epi Uniflorine A



To a solution of pyrrolizidine **272** (57.1 mg, 0.090 mmol) in distilled DCM (2.0 mL) was added $\text{HB}_4\cdot\text{OEt}_2$ (227 μL , 0.900 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then, solvents were removed under vacuum and the residue was treated by a 32% solution of AcO_2H in AcOH (1.5 mL) for 5 days. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was added, and solvents were removed under vacuum. The crude reaction mixture was dissolved in water and loaded on ion exchange resin Dowex 50WX8 H^+ form. The resin was washed with water and the product was eluted with a 28% NH_4OH aqueous solution. Evaporation of water afforded the title compound as a white solid (12.9 mg, 70%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 2.65-2.69 (m, 1H, H_3), 2.85 (dd, 1H, H_5 , J = 12.0 Hz, 4.0 Hz), 2.97 (dd, 1H, $\text{H}_{5'}$, J = 12.0 Hz, 1.0 Hz), 3.36 (app t, 1H, H_{7a} , J = 5.5 Hz), 3.54 (dd, 1H, H_8 , J = 11.5 Hz, 6.5 Hz), 3.70 (dd, 1H, $\text{H}_{8'}$, J = 11.5 Hz, 4.0 Hz), 3.81 (app t, 1H, H_2 , J = 3.5 Hz), 4.01 (dd, 1H, H_7 , J = 4.0 Hz, 2.0 Hz), 4.17 (app t, 1H, H_1 , J = 6.5 Hz), 4.20-4.21 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ 58.9 (C_5), 63.4 (C_8), 69.5 (C_{7a}), 71.4 (C_3), 73.7 (C_1), 74.6 (C_7), 78.2 (C_6), 79.5 (C_2).

IR (neat, spectrometer B) ν (cm^{-1}): 3313 (br), 2949 (m), 2927 (m), 2860 (m), 1448 (m), 1363 (s), 1309 (m), 1100 (m).

LRMS (ESI) m/z 205 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 240 $[\text{M}-\text{Na}]^-$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = 1,2 (*c* 0.97, H_2O). **Litt. $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$** = 8.4 (*c* 0.89, H_2O).¹⁸⁶

These data are consistent with those reported by Fleet and coll.¹⁸⁶

Références bibliographiques

1. (a) Compain, P.; Martin, O. R., *From Synthesis Iminosugars to Therapeutic Applications*. Wiley: Chichester, 2007; (b) Stutz, A. E., *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*. Wiley-VCH: Weinheim, 1999.
2. (a) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680; (b) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265-295; (c) Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R-104R.
3. Platt, F. M.; Neises, G. R.; Dwek, R. A.; Butters, T. D. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 8362-8365.
4. Tsukamoto, K.; Nakayama, Y. *Jpn. Pharmacol. Ther.* **2001**, *29*, 623-633.
5. Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257-2264.
6. Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811-814.
7. Sorbera, L. A.; Castaner, J.; Garcia-Capdevila, L. *Drugs Fut.* **2005**, *30*, 545-552.
8. (a) Goss, P. E.; Reid, C. L.; Bailey, D.; Dennis, J. W. *Clin. Cancer Res.* **1997**, *3*, 1077-1086; (b) Goss, P. E.; Baptiste, J.; Fernandes, B.; Baker, M.; Dennis, J. W. *Cancer Res.* **1994**, *54*, 1450-1457.
9. (a) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 455-462; (b) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 363-370; (c) Smith, L. W.; Culvenor, C. C. J. *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 129-152.
10. Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 773-781.
11. Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Derome, A. E.; Hamor, T. A.; Scofield, A. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2487-2490.
12. Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198-1206.
13. (a) Tropea, J. E.; Molyneux, R. J.; Kaushal, G. P.; Pan, Y. T.; Mitchell, M.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1989**, *28*, 2027-2034; (b) Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Girdhar, A.; Ramsden, N. G.; Peach, J. M.; Hegarty, M. P.; Scofield, A. M. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 111-114.
14. (a) Fellows, L.; Nash, R. 1990-GB538 9012014, 19900409., 1990; (b) Taylor, D. L.; Nash, R.; Fellows, L. E.; Kang, M. S.; Tyms, A. S. *Antiviral Chem. Chemother.* **1992**, *3*, 273-277.
15. Nash, R. J.; Thomas, P. I.; Waigh, R. D.; Fleet, G. W.; Wormald, M. R.; Lilley, P. M. d. Q.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7849-7852.
16. Kato, A.; Kano, E.; Adachi, I.; Molyneux, R. J.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 325-331.
17. Matsumura, T.; Kasai, M.; Hayashi, T.; Arisawa, M.; Momose, Y.; Arai, I.; Amagaya, S.; Komatsu, Y. *Pharm. Biol.* **2000**, *38*, 302-307.
18. (a) Ritthiwigrom, T.; Pyne, S. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2769-2771; (b) Davis, A. S.; Ritthiwigrom, T.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4868-4879.
19. Ritthiwigrom, T.; Nash, R. J.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9340-9347.

20. (a) Kato, A.; Adachi, I.; Miyauchi, M.; Ikeda, K.; Komae, T.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Fleet, G. W. J.; Asano, N. *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 95-103; (b) Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1-8.
21. Ohtsubo, K.; Marth, J. D. *Cell* **2006**, *126*, 855-867.
22. Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11-18.
23. (a) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1-8; (b) Varrot, A.; Tarling, C. A.; Macdonald, J. M.; Stick, R. V.; Zechel, D. L.; Withers, S. G.; Davies, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7496-7497.
24. Stocker, B. L.; Dangerfield, E. M.; Win-Mason, A. L.; Haslett, G. W.; Timmer, M. S. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1615-1637.
25. Desvergnès, S.; Py, S.; Vallee, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1459-1462.
26. Desvergnès, S.; Desvergnès, V.; Martin, O. R.; Itoh, K.; Liu, H.-w.; Py, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6443-6449.
27. Liautard, V.; Christina, A. E.; Desvergnès, V.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7337-7345.
28. Reháček, J.; Fišera, L.; Kožíšek, J.; Bellovičová, L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5762-5769.
29. Merino, P. *C. R. Chim.* **2005**, *8*, 775-788.
30. Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537-2550.
31. Holzapfel, C. W.; Crous, R. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1337-1342.
32. Revuelta, J.; Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Synthesis* **2007**, *2007*, 485,504.
33. Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F.; Cacciarini, M.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2315-2318.
34. Carmona, A. T.; Whigtman, R. H.; Robina, I.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3066-3073.
35. Tsou, E.-L.; Yeh, Y.-T.; Liang, P.-H.; Cheng, W.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 93-100.
36. (a) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759-774; (b) Fässler, R.; Frantz, D. E.; Oetiker, J.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3054-3056.
37. (a) Stecko, S.; Jurczak, M.; Panfil, I.; Furman, B.; Grzeszczyk, B.; Chmielewski, M. *C. R. Chim.* **2011**, *14*, 102-125; (b) Brandi, A.; Cardona, F.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7808-7821; (c) Tamayo, J. A.; Franco, F.; Lo Re, D.; Sánchez-Cantalejo, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5679-5682; (d) Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2000**, 1449-1458; (e) Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 403-425.
38. Masson, G.; Py, S.; Vallee, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1772-1775.
39. (a) Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallee, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2265-2268; (b) Riber, D.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 229-231.
40. Masson, G.; Zeghida, W.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Synlett* **2003**, 1527-1529.
41. (a) Rehak, J.; Fisera, L.; Kozisek, J.; Perasinova, L.; Steiner, B.; Koos, M. *ARKIVOC* **2008**, 18-27; (b) Rehak, J.; Fisera, L.; Pronayova, N. *ARKIVOC* **2008**, 146-157; (c) Reháček, J.; Fišera, L.; Podolan, G.; Kožíšek, J.; Perašínová, L. *Synlett* **2008**, *2008*, 1260-1264.
42. Masson, G. *Thèse de doctorat* Université Joseph Fourier, 2003.

43. Burchak, O. N.; Masson, G.; Py, S. *Synlett* **2010**, 1623-1626.
44. Racine, E.; Py, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3385-3387.
45. (a) Petrier, C.; Dupuy, C.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3149-3152; (b) Luche, J. L.; Allavena, C.; Petrier, C.; Dupuy, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5373-5374; (c) Suárez, R. M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4179-4187.
46. Cividino, P.; Py, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 485-493.
47. Devergnès, S. *Thèse de doctorat* Université Joseph Fourier, 2006.
48. Herrera, R.; Jimenez-Vazquez, H. A.; Tamariz, J. *ARKIVOC* **2005**, 233-249.
49. (a) Showell, G. A.; Mills, J. S. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 551-556; (b) Bains, W.; Tacke, R. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2003**, *6*, 526-543.
50. Bassindale, A. R.; Kyle, P. A.; Soobramanien, M.-C.; Taylor, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1173-1180.
51. Lukevics, E.; Dirnens, V.; Kemme, A.; Popelis, J. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *521*, 235-244.
52. Cunico, R. F.; Lee, H. M.; Herbach, J. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *52*, C7-C10.
53. Wilson, S. R.; Di Grandi, M. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4766-4772.
54. (a) Stork, G.; Chan, T. Y.; Breault, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7578-7579; (b) Brosius, A. D.; Overman, L. E.; Schwink, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 700-709; (c) Sieburth, S. M.; Lang, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1780-1781.
55. Denmark, S. E.; Hurd, A. R.; Sacha, H. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1668-1674.
56. Cardona, F.; Parmeggiani, C.; Faggi, E.; Bonaccini, C.; Gratteri, P.; Sim, L.; Gloster, T. M.; Roberts, S.; Davies, G. J.; Rose, D. R.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1627-1636.
57. Parmeggiani, C.; Martella, D.; Cardona, F.; Goti, A. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2058-2060.
58. Narula, A. P. S.; Schuster, D. I. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3707-3710.
59. Stork, G.; Tang, P. C.; Casey, M.; Goodman, B.; Toyota, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16255-16262.
60. Klumpp, G. W.; Mierop, A. J. C.; Vrieling, J. J.; Brugman, A.; Schakel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6740-6742.
61. Clayden, J.; Watson, D. W.; Helliwell, M.; Chambers, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2582-2583.
62. Balskus, E. P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6810-6812.
63. Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4757-4759.
64. Lipshutz, B. H.; Tanaka, N.; Taft, B. R.; Lee, C.-T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1963-1966.
65. Fleming, I.; Lawrence, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2679-2686.
66. Chowdhury, R.; Ghosh, S. K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3270-3273.
67. (a) Fleming, I.; Ghosh, S. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1775-1777; (b) Fleming, I.; Ghosh, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2711-2720.
68. Inanaga, J.; Handa, Y.; Tabuchi, T.; Otsubo, K.; Yamaguchi, M.; Hanamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6557-6558.
69. Taaning, R. H.; Lindsay, K. B.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10908-10916.

70. Kundu, P. K.; Ghosh, S. K. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4611-4621.
71. Kondo, J.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 825-827.
72. Wang, S.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8414-8415.
73. Jones, G. R.; Landais, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599-7662.
74. Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D. C.; Plaut, H. E.; Sanderson, P. E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 317-337.
75. Harb, H. Y.; Collins, K. D.; Altur, J. V. G.; Bowker, S.; Campbell, L.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5446-5449.
76. (a) Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, *2*, 1694-1696; (b) Tamao, K.; Ishida, N. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *269*, C37-C39.
77. (a) Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29-31; (b) Fleming, I.; Sanderson, P. E. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4229-4232.
78. Reddy, P. V.; Koos, P.; Veyron, A.; Greene, A. E.; Delair, P. *Synlett* **2009**, 1141-1143.
79. Kolb, H. C.; Ley, S. V.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2735-2762.
80. Denmark, S. E.; Hurd, A. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1311-1314.
81. Dressel, M.; Restorp, P.; Somfai, P. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3072-3077.
82. Boons, G. J. P. H.; Hoogerhout, P.; Poolman, J. T.; Van, d. M. G. A.; Van, B. J. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 303-308.
83. Smitrovich, J. H.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6044-6046.
84. Matignon, C.; Cazes, E. *Ann. Chim. Phys.* **1906**, *8*, 417-426.
85. (a) Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 5-7; (b) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.
86. Shabangi, M.; Flowers, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1137-1140.
87. Procter, D. J.; Flowers, R. A., II; Skrydstrup, T.; Editors, *Organic Synthesis Using Samarium Diiodide: A Practical Guide*. Royal Society of Chemistry Publishing: 2010.
88. Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-10372.
89. (a) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3321-3354; (b) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338.
90. Krief, A.; Laval, A.-M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745-778.
91. Nicolaou, K. C.; Ellery, S. P.; Chen, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140-7165.
92. Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 607-637.
93. J. Enemaerke, R.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Chem. Commun.* **1999**, 343-344.
94. Hamann, B.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14225-14234.
95. Evans, W. J.; Gammersheimer, T. S.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8999-9002.
96. Imamoto, T.; Ono, M. *Chem. Lett.* **1987**, 501-502.
97. Curran, D. P.; Xin, G.; Zhang, W.; Dowd, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9023-9042.

98. (a) Concellon, J. M.; Rodriguez-Solla, H.; Bardales, E.; Huerta, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775-1778; (b) Teprovich, J. A., Jr.; Antharjanam, P. K. S.; Prasad, E.; Pesciotta, E. N.; Flowers, R. A., II. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5015-5019.
99. Dahlen, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3020-3024.
100. (a) Dahlen, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393-3403; (b) Kagan, H.; Namy, J.-L., In *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*, Kobayashi, S., Ed. Springer Berlin / Heidelberg: 1999; Vol. 2, pp 155-198.
101. Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3132-3139.
102. Hou, Z.; Wakatsuki, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1205-1206.
103. Flowers, R. A., II. *Synlett* **2008**, 1427-1439.
104. (a) Hasegawa, E.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5008-5010; (b) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194-3204.
105. Hojo, M.; Aihara, H.; Hosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3533-3534.
106. Cabri, W.; Candiani, I.; Colombo, M.; Franzoi, L.; Bedeschi, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 949-952.
107. Szostak, M.; Spain, M.; Parmar, D.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2011**.
108. Chopade, P. R.; Prasad, E.; Flowers, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 44-45.
109. Prasad, E.; Flowers, R. A., II. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18093-18099.
110. Amiel-Levy, M.; Hoz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8280-8284.
111. Pedersen, H. L.; Christensen, T. B.; Enemaerke, R. J.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 565-572.
112. Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7197-7200.
113. Dahlen, A.; Hilmersson, G. *Chem.--Eur. J.* **2003**, *9*, 1123-1128.
114. Dahlen, A.; Hilmersson, G.; Knettle, B. W.; Flowers, R. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4870-4875.
115. Dahlen, A.; Sundgren, A.; Lahmann, M.; Oscarson, S.; Hilmersson, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4085-4088.
116. Ankner, T.; Hilmersson, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5707-5710.
117. Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5565-5569.
118. Teprovich, J. A.; Balili, M. N.; Pintauer, T.; Flowers, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8160-8163.
119. Sadasivam, D. V.; Teprovich, J. A.; Procter, D. J.; Flowers, I. I. R. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4140-4143.
120. Kamochi, Y.; Kudo, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3511-3514.
121. Molander, G. A.; Harris, C. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7418-7429.
122. Choquette, K. A.; Sadasivam, D. V.; Flowers, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10655-10661.
123. Fuchs, J. R.; Mitchell, M. L.; Shabangi, M.; Flowers, R. A., II. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8157-8158.

124. Miller, R. S.; Sealy, J. M.; Shabangi, M.; Kuhlman, M. L.; Fuchs, J. R.; Flowers, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7718-7722.
125. Li, Z.; Nakashige, M.; Chain, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6553-6556.
126. (a) Beemelmans, C.; Reissig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8021-8025; (b) Cha, J. Y.; Yeoman, J. T. S.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14964-14967; (c) Szostak, M.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7737-7739.
127. Namy, J. L.; Souppe, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 765-766.
128. Fukuzawa, S.; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 624-625.
129. Fukuzawa, S.; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1669-1675.
130. Otsubo, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5763-5764.
131. Mikami, K.; Yamaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4501-4504.
132. (a) Xu, M.-H.; Wang, W.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2229-2232; (b) Wang, W.; Xu, M.-H.; Lei, X.-S.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3773-3776; (c) Xu, M.-H.; Wang, W.; Xia, L.-J.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3953-3962; (d) Wang, W.; Zhong, Y.; Lin, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4613-4616; (e) Huang, L.-L.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 529-532.
133. Ko, J.; Hwang, H.; Chin, J.; Hahn, D.; Lee, J.; Yang, I.; Shin, K.; Ham, J.; Kang, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6017-6019.
134. Fukuzawa, S.-i.; Seki, K.; Tatsuzawa, M.; Mutoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1482-1483.
135. (a) Kerrigan, N. J.; Hutchison, P. C.; Heightman, T. D.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2003**, 1402-1403; (b) Kerrigan, N. J.; Hutchison, P. C.; Heightman, T. D.; Procter, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2476-2482.
136. Vogel, J. C.; Butler, R.; Procter, D. J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11876-11883.
137. Zhang, Y.; Wang, Y.; Dai, W.-M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2445-2455.
138. Kawatsura, M.; Matsuda, F.; Shirahama, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6900-6901.
139. Matsuda, F.; Kawatsura, M.; Dekura, F.; Shirahama, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2371-2375.
140. Matsuda, F.; Kawatsura, M.; Hosaka, K.-i.; Shirahama, H. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3252-3259.
141. Peltier, H. M.; McMahon, J. P.; Patterson, A. W.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16018-16019.
142. Xiang, Y.-G.; Wang, X.-W.; Zheng, X.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q. *Chem. Commun.* **2009**, 7045-7047.
143. Liu, X.-K.; Qiu, S.; Xiang, Y.-G.; Ruan, Y.-P.; Zheng, X.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4952-4963.
144. Liu, Y.; Yamazaki, S.; Yamabe, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 556-561.
145. Shen, R.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1057-1059.
146. de Meijere, A.; Becker, H.; Stolle, A.; Kozhushkov, S. I.; Bes, M. T.; Salauen, J.; Noltemeyer, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2471-2482.

147. Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4639-4640.
148. Vazquez-Romero, A.; Rodriguez, J.; Lledo, A.; Verdaguer, X.; Riera, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4509-4512.
149. Price, K. E.; Larrivee-Aboussafy, C.; Lillie, B. M.; McLaughlin, R. W.; Mustakis, J.; Hettenbach, K. W.; Hawkins, J. M.; Vaidyanathan, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2003-2006.
150. Polniaszek, R. P.; Dillard, L. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4103-4110.
151. Mader, M. M.; Edel, J. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2761-2764.
152. Nicolaou, K. C.; Li, A.; Edmonds, D. J.; Tria, G. S.; Ellery, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16905-16918.
153. Beemelmans, C.; Reissig, H.-U. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4475-4480.
154. Trost, B. M.; Aponick, A.; Stanzl, B. N. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9547-9560.
155. Kiso, Y.; Yoshida, M.; Tatsumi, T.; Kimura, T.; Fujiwara, Y.; Akaji, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 3432-3434.
156. Behr, J.-B.; Erard, A.; Guillerme, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1256-1262.
157. Wormald, M. R.; Nash, R. J.; Hrcniar, P.; White, J. D.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2549-2558.
158. Behr, J. B.; Gainvors-Claisse, A.; Belarbi, A. *Nat. Prod. Res.* **2006**, *20*, 1308-1314.
159. Hughes, G.; Kimura, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11253-11258.
160. Hussein, W. M.; Ross, B. P.; Landsberg, M. J.; Lévy, D.; Hankamer, B.; McGeary, R. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1473-1479.
161. Quitschau, M.; Schuhmann, T.; Piel, J.; von Zezschwitz, P.; Grond, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5117-5124.
162. Denmark, S. E.; Yang, S.-M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9695-9708.
163. Yang, Q.; Xiao, W.-J.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 871-874.
164. Bargiggia, F. C.; Murray, W. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9636-9639.
165. Shindo, M.; Matsumoto, K.; Shishido, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 104-106.
166. Takeshita, K.; Seki, Y.; Kawamoto, K.; Murai, S.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4864-4868.
167. Durand, J. *Stage Master I*; Université Joseph Fourier, 2010.
168. Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Morishima, H.; Matsuzaki, M.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 259-262.
169. Fray, M. J.; Jones, R. H.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2753-2761.
170. Franco, S.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2275-2284.
171. Bashiardes, G.; Chaussebourg, V.; Laverdan, G.; Pornet, J. *Chem. Commun.* **2004**, 122-123.
172. Godineau, E.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044-3055.
173. Roberson, C. W.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1434-1435.
174. Peng, Z.-H.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2945-2948.

175. Heitzman, C. L.; Lambert, W. T.; Mertz, E.; Shotwell, J. B.; Tinsley, J. M.; Va, P.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2405-2408.
176. Pearson, W. H.; Hines, J. V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5785-5793.
177. Denmark, S. E.; Martinborough, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3046-3056.
178. (a) Romero, A.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8264-8268; (b) Lauritsen, A.; Madsen, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2898-2905; (c) Ribes, C.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 77-80; (d) Ritthiwigrom, T.; Willis, A. C.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 815-824.
179. (a) White, J. D.; Hrnčiar, P.; Yokochi, A. F. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7359-7360; (b) White, J. D.; Hrnčiar, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129-9142.
180. (a) Fleming, I.; Roessler, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 276-277; (b) Fleming, I.; Newton, T. W.; Roessler, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2527-2532.
181. Barbero, A.; Cuadrado, P.; Fleming, I.; Gonzalez, A. M.; Pulido, F. J.; Sanchez, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1525-1532.
182. Marciniak, B.; Pietraszuk, C. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *412*, C1-C3.
183. Tanaka, M.; Uchimarui, Y.; Lautenschlager, H. J. *Organometallics* **1991**, *10*, 16-18.
184. Chen, R.-M.; Weng, W.-W.; Luh, T.-Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3272-3273.
185. Dickinson, R.; Smith, E. H.; Franks, N. P.; Lieb, W. R. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 111-118.
186. Bell, A. A.; Pickering, L.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Pan, Y. T.; Elbein, A. D.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5869-5872.
187. Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Tamayo, J. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6527-6533.
188. Lykakis, I. N.; Psyllaki, A.; Stratakis, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10426-10429.
189. Perrin, D. D., *Purification of laboratory chemicals*, by D.D. Perrin, W.L.F. Armarego and Dawn R. Perrin. Pergamon Press: Oxford, New York, 1966.
190. Zhang, Y. Z.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8496-8498.
191. Nakashima, T.; Fujiyama, R.; Fujio, M.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 741-750.
192. Fleming, I.; Marangon, E.; Roni, C.; Russell, M. G.; Chamudis, S. T. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 325-332.
193. Flock, A. M.; Krebs, A.; Bolm, C. *Synlett* **2010**, *2010*, 1219,1222.
194. Lopez, R. M.; Fu, G. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16349-16354.
195. Kim, M.; Knettle, B. W.; Dahlén, A.; Hilmersson, G.; Flowers, R. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10397-10402.

Les nitrones peuvent être réduites par le diiodure de samarium et réagir selon une addition conjuguée avec des acrylates α -silylés, β -silylés ou α,β -disilylés. Ce couplage réducteur, développé avec des aldonitrones simples, a conduit à des dérivés silylés de γ -*N*-hydroxyaminoacides. Ces derniers ont pu être réduits puis cyclisés en γ -lactames substitués par un groupement silylé, dont la position et la configuration dépendent de l'acrylate de départ. L'oxydation de Tamao-Fleming a ensuite permis la conversion des composés silylés en leurs correspondants hydroxylés avec rétention de configuration. Cet enchaînement réactionnel a alors été appliquée à une nitrone cyclique polyalkoxylée dérivée du L-xylose, ce qui a permis les synthèses de la 7-desoxy Uniflorine A et de la (+)-Australine, deux pyrrolizidines polyhydroxylées inhibiteurs de glucosidases.

Mots clés : nitrones, diiodure de samarium, pyrrolizidines polyhydroxylées, acrylates silylés, addition conjuguée, oxydation de Tamao-Fleming

Nitrones are reduced by samarium diiodide and react through a conjugated addition with silyl acrylates. This cross coupling, developed with simple aldonitrones, allowed the preparation of silyl γ -*N*-hydroxyaminoacids derivatives. The latter were reduced and cyclised in γ -lactams in which the position and the configuration of the silyl group depend of the starting acrylate. Tamao-Fleming oxidation was used for the conversion of silyl group to hydroxyl group with retention of configuration. Then, the reaction was applied to a cyclic polyalkoxy nitrone derived from L-xylose and it allowed the synthesis of 7-deoxy Uniflorine A and (+)-Australine, polyhydroxylated pyrrolizidines exhibiting glucosidases inhibition.

Key words: nitrones, samarium diiodide, polyhydroxylated pyrrolizidines, silyl acrylates, conjugated addition, Tamao-Fleming oxidation.