

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
**DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Par Alexandre GUTHERTZ

**APPROCHES SYNTHÉTIQUES AUX FRAGMENTS
SPIROIMINES DU 13-DESMÉTHYLE SPIROLIDE C ET DE LA
GYMNODIMINE**

Sous la direction du Pr. Yannick LANDAIS

Soutenue le 9 décembre 2015

Membres du jury :

Mme GUILLOU Catherine
M. BAUDOUIN Olivier
M. QUIDEAU Stéphane
M. LANDAIS Yannick

Directeur de Recherche, CNRS
Professeur, Université de Bâle
Professeur, Université de Bordeaux
Professeur, Université de Bordeaux

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur de thèse

APPROCHES SYNTHÉTIQUES AUX FRAGMENTS SPIROIMINES DU 13-DESMÉTHYLE SPIROLIDE C ET DE LA GYMNODIMINE

Résumé : La Gymnodimine et le 13-desméthyle Spirolide C sont des neurotoxines macrocycliques à imine cyclique. Elles ont été isolées dans des organismes filtreurs tels que les moules et les huîtres et sont produites par des algues unicellulaires de type dinoflagellé. Lors d'efflorescences algales, la forte concentration de ces molécules est à l'origine de problèmes de santé publique car les micro-algues sont absorbées puis concentrées par les organismes filtreurs. Elles se retrouvent ensuite transmises aux animaux marins et à l'Homme via la chaîne alimentaire. Dans ce contexte, leur synthèse s'avère indispensable pour disposer de quantités suffisantes à leur étude pharmacologique. Cette thèse a porté sur la synthèse des fragments spiromines du 13-desméthyle Spirolide C et de la Gymnodimine. Plusieurs stratégies unifiées ont été testées au cours de ces travaux. Dans un premier temps, des cyclisations cationiques et radicalaires d'époxy-allylsilanes obtenus par une réaction clé de substitution allylique sont présentées. Dans un second temps, une approche diastéréosélective à la synthèse d'allylsilanes et des cyclisations par ouverture radicalaire d'époxydes ont été testés. Finalement, une stratégie de synthèse basée sur la réaction de Diels-Alder a permis la synthèse d'une imine cyclique modèle et d'un intermédiaire avancé pour la synthèse totale de la Gymnodimine.

Mots clés : Synthèse totale, toxine marine, Spirolide, Gymnodimine, spiroimine, allylsilane, réaction de Diels-Alder

Abstract : The Gymnodimine and the 13-desméthyle Spirolide C are two macrocyclic neurotoxins bearing a cyclic imine. They were isolated in filter organisms such as mussel and oysters and are produced by marine unicellular organisms called dinoflagellates. In the occurrence of algal blooms, a massive production of these molecules creates public health issues. The absorption and concentration by filter organisms, allow this molecules to be delivered to marine wild life and human trough the food chain. To date, the mode of action of spirolides is not fully elucidated and the toxicity toward humans still needs studies. Considering their low bioavailability, their synthesis proves to be crucial to have enough material for pharmacological studies. This manuscript present the synthesis of the spiroimine fragment of the 13-desméthyle Spirolide C and the Gymnodimine. Various unified strategies were tested in this work. In the first part, cationic and radical cyclisations of epoxy-allylsilanes obtained by a key allylic substitution are presented. In the second part, a diastereoselective approach for the synthesis of allylsilanes and cyclisation attempts by radical opening of epoxides are presented. Finally, a Diels-Alder based strategy allowed the synthesis of a model cyclic imine and a highly substituted fragment for the total synthesis of the Gymnodimine.

Key words : Total synthesis, toxine marine, Spirolide, Gymnodimine, allylsilane, spiroimine, Diels-Alder reaction,

Introduction	11
---------------------------	-----------

Chapitre 1 – Etat de l’art : de l’isolement de la Gymnodimine et du 13-desméthyle Spirolide C à la synthèse du fragment spiromine de cette famille de neurotoxines marines	15
---	-----------

I. Isolement et structure	15
1. Gymnodimines.....	15
2. Spirolides	16
3. Autres molécules à spiromines.....	18
II. Biosynthèses	19
III. Activité Biologique.....	21
1. Toxicité	21
2. Mode d’action sur le système nerveux central	22
3. Propriétés neuroprotectrices	25
IV. Synthèse des imines cycliques.....	27
1. Synthèse d’imines cycliques	27
2. Synthèse de Spiromines	28
2.1. Par Réaction de Diels-Alder intramoléculaire (IMDA)	28
2.1.a. Synthèse de la (-)-Pinnatoxine A par Kishi	28
2.1.b. Etude de la synthèse de la Gymnodimine par Kishi	30
2.2. Par réaction de Diels-Alder intermoléculaire.....	31
2.2.a. Synthèse de la PnTX A par Nakamura et Hashimoto	31
2.2.b. Etude de la synthèse de la Gymnodimine par White	33
2.2.c. Etude de la synthèse du Spirolide par Brimble.....	34
2.2.d. Synthèse totale de la Gymnodimine par Romo	36
2.3. Synthèse du fragment spiroimine par réaction de réarrangement	37
2.3.a. Synthèse de la PnTX A par Zakarian	37
2.3.b. Etude de la synthèse du Spirolide et synthèse de la Pinnatoxine par Zakarian	39
2.4. Méthode par alkylation	40
2.4.a. Synthèse totale de la Pinnatoxine A par Hirama et Inoue	40
2.4.b. Etude de la synthèse de la Gymnodimine par Guillou	41
3. Conclusion	42
V. Rétrosynthèse.....	43
1. Analyse rétrosynthétique générale	43
1.1. Cas de la Gymnodimine	43
1.2. Cas du Spirolide	44
2. Stratégie par cyclisation cationique	45
3. Stratégie par cyclisation radicalaire.....	46
4. Stratégie par réaction de Diels-Alder	47

Chapitre 2 : Cyclisations cationique et radicalaire d’époxydes « externes » et d’aldéhydes comportant un motif allylsilane	51
---	-----------

I. Cyclisations cationiques avec des allylsilanes : état de l’art	51
1. Généralités sur les allylsilanes	51

2. Réaction de Hosomi-Sakurai intramoléculaire	53
3. Ouvertures d'époxydes par des allylsilanes	54
II. Cyclisations radicalaires	57
1. Ouverture réductrice d'époxydes en présence de Ti^{III}	57
1.1. Généralités	57
1.2. Application à la synthèse de cycles à 6 chaînons	57
2. Activation SOMO	60
2.1. Introduction	60
2.2. Réactivité en activation SOMO	61
2.3. Application à la cyclisation sur des oléfines et des allylsilanes	62
III. Synthèse des précurseurs acycliques en vue de la synthèse du motif spiromine	64
1. Réaction de substitution nucléophile allylique	64
2. Optimisation de la réaction de S_N2'	68
3. Synthèse de l'époxyde	71
IV. Cyclisation de l'époxy-allylsilane	72
1. En présence d'acides de Lewis	72
2. En présence de complexes de Ti^{III}	74
V. Cyclisation par activation SOMO	75
1. Synthèse de l'aldéhyde acyclique par réaction de Suzuki	75
2. Réaction de cyclisation	76
3. Extension de la réaction S_N2'	77
3.1. Conditions optimisées précédemment	78
3.2. Réaction S_N2' avec des vinyles boranes catalysée au cuivre (I)	79
3.3. Réaction S_N2' avec des vinylboranes catalysée au palladium (II)	80
3.4. Substitution allylique par un alcyne	81
3.5. Substitution allylique par un motif vinylique	83
3.6. Extension de la réaction de Suzuki	85
3.7. Cyclisation par activation SOMO	87
Conclusion	88

Chapitre 3 : Cyclisation d'un radical issu d'un époxyde « interne » sur un allylsilane

92

I. Synthèse diastéréosélective de l'allylsilane	93
1. Par réaction de transfert de groupement silylé	93
1.1. Etat de l'art sur la transformation d'alcools allyliques en allylsilanes	93
1.2. Addition de lithien vinylique sur un aldéhyde chiral	96
1.3. Réaction de transfert de groupement silylés	97
2. Par réaction de transfert de carbone : réarrangement de Claisen	98
2.1. L'utilisation du réarrangement de Claisen pour la synthèse d'allylsilanes	98
2.2. Etat de l'art sur l'addition réductrice d'un alcyne sur un aldéhyde	100
2.2.a. La chimie des complexes alcyne/tantale	100
2.2.b. La chimie des complexes alcyne/titane	101
2.2.c. Additions réductrices d'alcyne catalysées au nickel	102
2.3. Addition catalysée au nickel	104
2.4. Addition en présence de tantale	105

2.4.a.	Réaction sur le glycéraldéhyde	105
2.4.b.	Réaction sur l'aldéhyde dérivé du lactate.....	106
2.5.	Addition en présence de titane	106
2.5.a.	Réaction sur le glycéraldéhyde	106
2.5.b.	Réaction sur l'aldéhyde dérivé du lactate.....	107
2.5.c.	Addition sur un amide de Weinreb	108
II.	Réaction de cyclisation.....	109
1.	Synthèse de l'époxyallylsilane acyclique	109
1.1.	A partir du vinylsilane dérivé du glycéraldéhyde.....	109
1.2.	Synthèse de l'époxyallylsilane protégé par un groupement TBS.....	110
1.3.	Synthèse d'un époxyallylsilane protégé par un groupement benzyle	111
2.	Cyclisation radicalaire des époxyallylsilanes	112
III.	Utilisation de modèles sans silicium	114
1.	Cyclisation radicalaire de Takahashi <i>et al.</i>	114
2.	Modèle de cyclisation avec un méthyle	115
2.1.	Synthèse du produit acyclique.....	115
2.2.	Réaction de cyclisation radicalaire.....	116
3.	Cyclisation d'un modèle comportant une chaîne C ₄ H ₈ OGP	117
3.1.	Rétrosynthèse du produit acyclique	117
3.2.	Réaction d'oléfination.....	117
3.3.	Synthèse de l'époxyde acyclique	119
3.4.	Réaction de cyclisation radicalaire.....	119
IV.	Réaction de cyclisation dirigée par l'alcool allylique	120
1.	Etat de l'art sur les cyclisations de polyènes	121
1.1.	Par protonation.....	121
1.2.	Par halogénéation.....	123
2.	Réaction de cyclisation	125
1.3.	Allylsilane portant un groupement acétone	125
1.4.	Allylsilane possédant un benzyle	126
1.5.	Modèle sans groupement silylé.....	127
	Conclusion	128

Chapitre 4 : Approches synthétiques au motif spiroimine par réaction de Diels-Alder

I.	La réaction de Diels-Alder.....	132
1.	Généralités	132
2.	Versions asymétriques de la réaction de Diels-Alder	135
2.1.	Activation du diénophile par un acide de Lewis	135
2.1.a.	Diénophile comportant un auxiliaire chiral.....	135
2.1.b.	Catalyse avec un complexe de cuivre (II) chiral	136
2.2.	Réaction de Diels-Alder organocatalysée	137
2.2.a.	Avec une imidazolidinone chirale	137
2.2.b.	Avec des oxazaborolidines	138
(a)	Première génération de catalyseurs chiraux	138
(b)	Deuxième génération : catalyseurs cationiques.....	139
2.3.	Réaction de Diels-Alder <i>via</i> un complexe auto-assemblé.....	140

II. Utilisation de la réaction de Diels-Alder pour la synthèse du fragment spiroimine	142
1. Réaction entre un diénol simple et un acrylate α -substitué	142
2. Optimisation de l'énantiosélectivité de réaction de Diels-Alder entre un diénol et un acrylate	144
3. Réaction entre un diénol éther d'énol et un acrylate : hypothèse pour la synthèse totale	147
4. Introduction du centre quaternaire	148
4.1. Cas du spiolide	148
4.2. Cas de la gymnodimine.....	149
III. Formation de la chaîne alkyle sur le centre quaternaire par ouverture de la lactone.....	150
1. Formation d'un amide de Weinreb	150
2. Ouverture par addition d'un cétène imine	152
2.1. Formation d'un hémicétal	152
2.2. Piégeage de l'éther d'énol par un chlorosilane	153
2.3. Réduction de la fonction carbonyle.....	154
2.3.a. Par formation d'une hydrazone.....	154
2.3.b. Par formation d'un dérivé soufré	156
IV. Formation de la chaîne alkyle sur le centre quaternaire - réaction sur un lactol	157
1. Synthèse d'un lactol	157
2. Allongement de la chaîne par réaction d'oléfinatation	159
3. Addition d'organométalliques sur le lactol	161
3.1. Addition d'un substituant vinyle	161
3.2. Réaction d'allylation	162
3.3. Réaction de déoxygenation	162
V. Synthèse du fragment cyclohexène de la gymnodimine	166
1. Réaction de protection sélective.....	166
2. Extension de la chaîne alkyle par oléfinatation	168
2.1. Réaction d'oléfinatation	168
2.2. Réduction du nitrile α,β -insaturé	169
2.3. Protection de l'amine libre	170
2.4. Déprotection de l'alcool primaire.....	171
3. Introduction de la fonction alcyne et modification de la rétrosynthèse.....	174
4. Introduction de l'aldéhyde α,β -insaturé	175
5. Formation de la spiroimine	178
VI. Vers la synthèse du fragment spiroimine du spiolide	181
1. Introduction de la chaîne alkyle par addition sur une hydrazone.....	181
1.1. Etat de l'art des additions/réductions d'hydrazones	181
1.2. Addition sur l'hydrazone en présence du dioxolane	183
1.3. Addition sur l'hydrazone en présence d'un benzyle	184
2. Addition de réactifs organométalliques sur l'aldéhyde	187
Conclusion.....	188
Conclusion	191
Perspectives.....	195
Experimental part	201
Experimental part for chapter II:	202

Experimental part for chapter II:	215
Experimental part for chapter IV:	233

Liste des abréviations

Ac : acétyle
acac : acétylacétone
nAChR : récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine
mAChR : récepteurs muscariniques de l'acétylcholine
AChBP : *AcetylCholine Binding Protein*
ACN : acétonitrile
AIBN : azobisisobutyronitrile
AL : acide de Lewis
Alloc: carbonate d'allyle
APTS : acide paratoluènesulfonique
9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BL : base de Lewis
Bn : benzyle
Boc : *tert*-butoxycarbonyle
Bz : benzoyle
i-Bu : *iso*-butyle
n-Bu : butyle
s-Bu : *sec*-butyle
t-Bu : *tert*-butyle
CAN : nitrate de cérium et d'ammonium
Cbz : carboxybenzyle
COD : 1,5-cyclooctadiène
COSY : COrrélation SpectroscopY
Cp : cyclopentadiényle
Cy : cyclohexyle
m-CPBA : acide *méta*-chloroperbenzoïque
CSA : acide camphorsulfonique
DAST : trifluorure de soufre diéthylamine
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCM : dichlorométhane
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DET : diéthyle tartrate
DIPT : diisopropyle tartrate
DIBAL : hydrure de diisobutylaluminium
DL₅₀ : dose létale médiane
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DME : diméthoxyéthane
DMF : diméthylformamide
DMP : periodinane de Dess-Martin
DMSO : diméthylsulfoxyde
2,4-DNPH : 2,4-dinitrophénylhydrazine
dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
DRX : Diffraction des Rayons X
E, E⁺ : électrophile
Eq. : équivalent
Et : éthyle
GEA : groupement électroattracteur
GED : groupement électrodonneur
GP : groupe protecteur
HMDS : hexaméthyldisilazane
HMPA : hexaméthylphosphoramide
HR-LSIMS : *High Resolution - Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry*
HSQC : *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

Im : imidazole
 IR : spectroscopie infra-rouge
 LAH : hydrure d'aluminium et de lithium
 LC : *Liquid Chromatography*
 LDA : diisopropyle amidure de lithium
 LG : *Leaving group*
 Me : méthyle
 Mes : mésityle
 MOM : méthoxyméthyle
 XÅMS : Tamis moléculaire de *X* Angström
 Ms : Mésyle
 MS : *Mass Spectrometry*
 NBS : *N*-bromosuccinimide
 NIS : *N*-iodosuccinimide
 NHC : *N-Heterocyclic Carbene*
 NMO : N-oxyde de N-méthylmorpholine
 Nu, Nu⁻ : nucléophile
 Ph : phényle
 Phen : 1,10-phénantroline
 Pht : phtalimide
 pin: pinacol
 Piv : Pivaloyle
 PMB : *para*-méthoxy benzyle
 PPTS : pyridinium *para*-toluènesulfonate
i-Pr : *iso*-propyle
 Py : pyridine
 quant. : quantitatif
 r.d. : ratio diastéréoisomérique
 Red-Al : hydrure de sodium et de bis(2-méthoxy-éthoxy)aluminium
 RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
 RX : Rayons X
 S_E2 : substitutions électrophile d'ordre 2
 S_N2 : substitutions nucléophile d'ordre 2
 TASf : tris(diméthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate
 TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium
 TBAI : iodure de tétra-*n*-butylammonium
 TA : température ambiante
 TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
 TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle
 TBHP : hydroperoxyde de *tert*-butyle
 TC : thiophène-2-carboxylate
 TDS : thexyldiméthylsilyle
 TES : triéthylsilyle
 Tf : triflate
 TFA : acide trifluoroacétique
 TFE : 2,2,2-Trifluoroéthanol
 THF : tétrahydrofurane
 TIPS : tri-*iso*-propylsilyle
 TMEDA : tétraméthyléthylène diamine
 TMS : triméthylsilyle
 TPAP : perruthénate de tétrapropylammonium
p-Tol : *para*-tolyle
 Ts : tosyle
 Tris : tris-tri-*iso*-propyle phénylesulfonyle

Introduction

Introduction

La gymnodimine et le 13-desméthyle Spirolide C sont des molécules naturelles de la famille des phycotoxines marines macrocycliques comportant un motif spiroimine (Schéma 1).

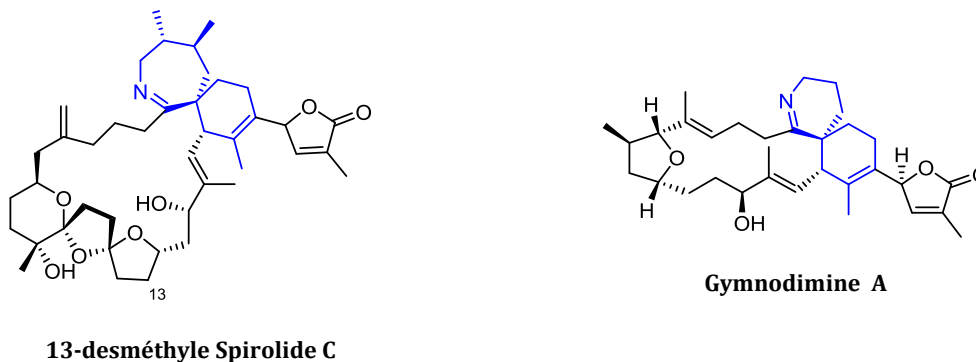


Schéma 1 : Structure du 13-desméthyle spirolide C et de la gymnodimine

Ces composés sont produits par le métabolisme d'algues unicellulaires de type dinoflagellé. Les spirolides proviennent plus spécifiquement des dinoflagellés *Alexandrium ostensefeldii* et *peruvianum*.¹ Lors d'efflorescences algales, la forte production de ces molécules est à l'origine de problèmes de santé publique car les micro-algues sont absorbées puis concentrées par les organismes filtreurs tels que les fruits de mer. Elles se retrouvent ensuite transmises aux animaux marins et à l'Homme *via* la chaîne alimentaire. Même si la toxicité chez l'Homme n'a pas encore été démontrée à ce jour, elle a été prouvée chez la souris. Ainsi, la détection de ces toxines est toujours suivie de l'interdiction de commercialisation des fruits de mer concernés afin d'éviter d'éventuelles intoxications.

Des tests biologiques sur des souris permettent de détecter la toxicité des fruits de mer. Cependant depuis janvier 2010, ces essais ont été partiellement abandonnés pour des raisons de fiabilité. Des méthodes analytiques de type LC-MS sont depuis utilisées. Elles permettent de détecter efficacement les substances à l'origine de la toxicité si l'on dispose de références. L'inconvénient majeur de cette nouvelle méthode réside donc dans l'impossibilité de détecter des substances toxiques encore inconnues. Or des toxines marines sont régulièrement découvertes et le test de la souris doit alors être maintenu comme dispositif de vigilance.

La communauté scientifique s'est récemment intéressée à l'identification, au mécanisme d'action et à la synthèse de ces toxines à cause des problèmes économiques et sanitaires liés à la présence de phycotoxines dans les fruits de mer. Leurs faibles biodisponibilités (8,4mg de gymnodimine pour 5 kg d'huitres) rendent difficiles les études pharmacologiques et le développement de nouveaux tests de détection basés sur le mode d'action de ces composés. Leur synthèse s'avère alors indispensable pour disposer de quantités suffisantes pour ces différentes études. Compte-tenu de leur complexité structurale, ces toxines représentent par ailleurs, un défi de taille pour les chimistes de synthèse. Tandis que la gymnodimine a déjà été synthétisée par le groupe de Romo, aucune synthèse totale de spirolides n'a encore été décrite à ce jour.

¹ Cembella, A. D.; Lewis, N. I.; Quilliam, M. A. *Nat. Toxins* **1999**, 7, 197-206.

Introduction

Depuis la première détection de spirolides dans le bassin d'Arcachon en 2005, il arrive fréquemment que les fruits de mer soient interdits à la vente suite à la détection de toxines marines, entraînant alors des pertes économiques importantes pour les filières conchylicoles et ostréicoles. C'est dans ce contexte que la région Aquitaine a financé cette thèse portant sur les approches synthétiques au 13-desméthyle spirolide C et à la gymnodimine.

La stratégie de synthèse de la gymnodimine envisagée ici implique une déconnexion de la molécule en deux fragments : un fragment de type THF **2** et un fragment de type spiroimine **3** (Schéma 2). Une réaction d'alkylation d'une part et de Nozaki-Hiyama-Kishi d'autre part devraient permettre la formation du macrocycle.

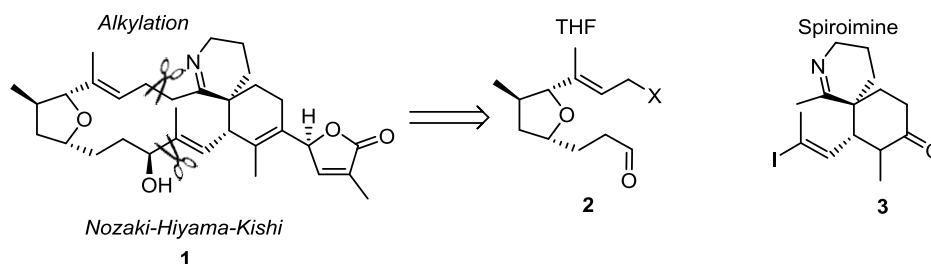


Schéma 2 : Déconnexions envisagées pour la synthèse de la gymnodimine

Une stratégie similaire est envisagée pour le 13-desméthyle spirolide C: Il est envisagé de réaliser la formation du macrocycle via des couplages de Suzuki et de Nozaki-Hiyama-Kishi entre un fragment spiroimine et un fragment bis-spirocétal (Schéma 3).

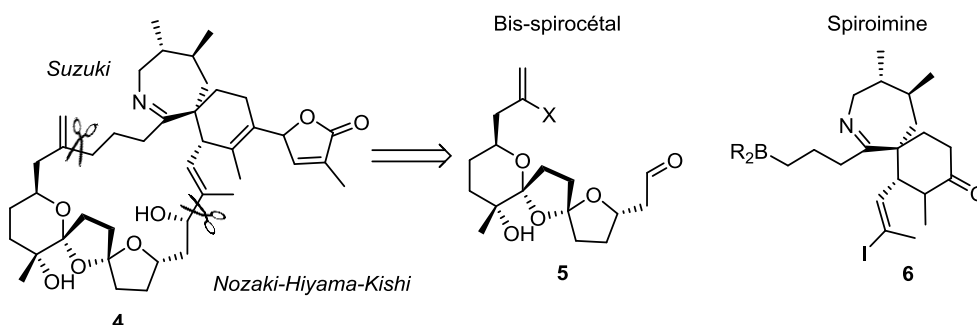


Schéma 3 : Déconnexions envisagées pour la synthèse du 13-desméthyle spirolide C

Plusieurs stratégies de synthèse unifiée des fragments spiroimines du 13-desméthyle spirolide C et de la gymnodimine ont été étudiées au cours de cette thèse. Le premier chapitre présente des généralités sur la famille des toxines à imine cyclique ainsi que l'état de l'art sur la synthèse du fragment spiroimine. Le deuxième chapitre portera sur des cyclisations cationiques et radicalaires d'époxy-allylsilanes obtenus par une réaction clé de substitution allylique. Le troisième chapitre présente une approche diastéréosélective à la synthèse d'allylsilanes et des essais de cyclisation par ouverture radicalaire d'époxydes. Le dernier chapitre présente une stratégie de synthèse basée sur la réaction de Diels-Alder et les différents développements réalisés afin d'obtenir les fragments spiroimines.

Chapitre 1 :

**Etat de l'art : de l'isolement de la Gymnodimine et
du 13-desméthyle Spirolide C à la synthèse du
fragment spiromine de cette famille de
neurotoxines marines**

Chapitre 1 – Etat de l’art : de l’isolement de la Gymnodimine et du 13-desméthyle Spirolide C à la synthèse du fragment spiromine de cette famille de neurotoxines marines

I. Isolement et structure

1. Gymnodimines

En 1993, les fruits de mer de l’île du Nord en Nouvelle Zélande présentent une forte toxicité pour la souris. L’année d’après, cette toxicité est constatée lors de l’efflorescence algale du dinoflagellé *Gymnodinium cf. mikimotoi*. En 1995, l’extraction de 3 kg d’huitres (*Tiostrea chilensis*) contaminées conduit à l’isolement et la caractérisation de la (-)-gymnodimine A (Schéma 4).² Lors de la culture de cellules de dinoflagellé *Gymnodinium cf. mikimotoi*, des analyses HPLC, LC/MS et ¹H RMN montrent enfin la présence de la gymnodimine, prouvant ainsi l’origine de cette molécule.

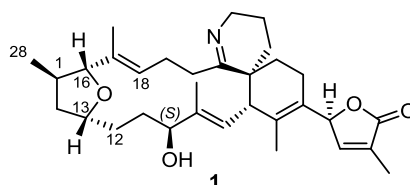


Schéma 4 : Gymnodimine A

La formule brute $C_{32}H_{45}NO_4$ de la molécule a été déterminée par HR-FABMS et analyse élémentaire. Les analyses RMN (¹H, ¹³C, COSY, TOCSY et HMBC) ont permis de déterminer la structure planaire et d’attribuer tous les signaux des protons et des carbones. Malgré le manque d’interaction NOE entre les protons H13 et H16, la configuration du THF a pu être déterminée par HMBC ³J et NOE (entre Me28/H13 et H16 et H12/H18).

C’est grâce à une analyse de diffraction des rayons X du dérivé *p*-bromobenzamide obtenu après réduction de la fonction imine par NaBH₃CN que la configuration absolue a été déterminée sans ambiguïté.³ Cette analyse révèle un macrocycle à 16 chaînons intégrant deux motifs principaux : une imine spirocyclique-6,6 (portant un buténolide) et un tétrahydrofurane de stéréochimie *cis*.

Plus récemment, de nouveaux analogues de la gymnodimine ont été isolés.⁴ Les gymnodimines B et C possèdent une insaturation exocyclique sur le carbone 17 et une fonction alcool sur le carbone 18. Les formes B et C correspondent aux deux isomères de ce nouvel alcool allylique. La 12-méthyle gymnodimine inclus un méthyle supplémentaire sur le carbone 12. Sa configuration n’a pas encore été totalement déterminée (Schéma 5).

² Seki, T.; Satake, M.; Mackenzie, L.; Kaspar, H. F.; Yasumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2159-2161.

³ Stewaer, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H.G.; Robinson, W. T.; Hannah, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4889-4890.

⁴ a) Miles C. O. ; Wilkins A. L. ; Stirling, D. J. ; MacKenzie A. L. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, 48, 1373-1373. b) Miles C. O. ; Wilkins A. L. ; Stirling, D. J. ; MacKenzie A. L. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 4838-4840.

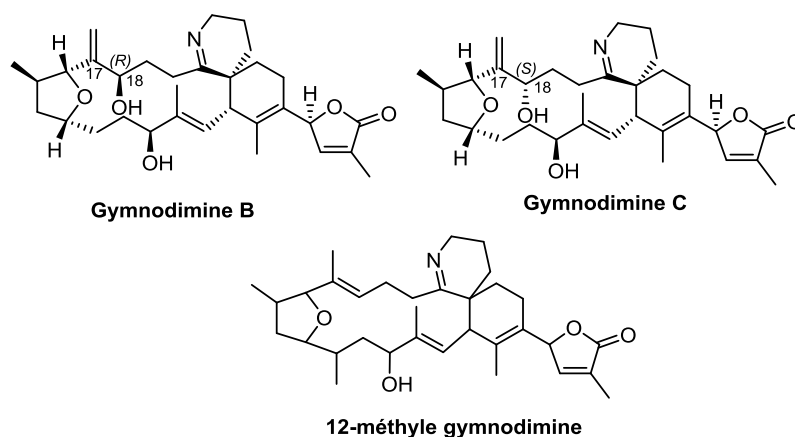


Schéma 5 : Les gymnodimines

2. Spirolides

Les spirolides A à D ont été isolés pour la première fois en 1995 par Wright *et al.* par extraction de glandes digestives de pétoncles (*Placopecten magellanicus*) et moules (*Mytilus edulis*) collectés sur la côte est de la Nouvelle-Ecosse au Canada.⁵ Les spirolides B et D ont été alors isolés en quantités suffisantes (respectivement 400 µg et 200 µg) pour permettre leur détermination structurale tandis que les structures des spirolides A et C n’ont été élucidées qu’en 2001.⁶ Le squelette des spirolides est constitué de deux motifs intégrés dans un macrocycle : une imine spirocyclique-7,6 portant un buténolide (ou une lactone) et un bis-spirocétal-6,5,5 (Schéma 6).

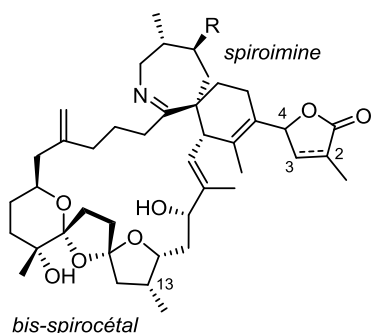


Schéma 6 : Structure des spirolides A-D

Spirolide	R	Δ
A	H	$\Delta^{2,3}$
B	H	
C	Me	$\Delta^{2,3}$
D	Me	

D’abord découverts dans les eaux froides de l’Atlantique Nord (Canada, Danemark, Norvège), les spirolides ont depuis été détectés dans divers fruits de mer sur les côtes de France, d’Espagne ou encore d’Italie.⁷ De nouveaux spirolides sont ainsi régulièrement découverts. Les spirolides E et F

⁵ Hu, T.; Curtis, J. M.; Oshima, Y.; Quilliam, M. A.; Walter, J. A.; Watson-Wright, W. M.; Wright, J. L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2159-2161.

⁶ Hu, T.; Burton, I. W.; Cembella, A. D.; Curtis, J. M.; Quilliam, M. A.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 308-312.

⁷ a) Aasen, J.; MacKinnon, S. L.; LeBlanc, P.; Walter, J. A.; Hovgaard, P.; Aune, T.; Quilliam, M. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, 18, 509-515. b) González, A. V.; Rodríguez-Velasco, M. L.; Ben-Gigireya, B.; Botana, L.M. *Toxicon* **2006**, 48, 1068-1074.

sont notamment des dérivés des spirolides A et B résultant de l’hydrolyse de la fonction spiroimine.⁸ En 2006, le spirolide G comportant un motif bis-spirocétal-6,6,5 a été caractérisé,⁹ tandis qu’en 2009, ont été découverts les spirolides H et I qui possèdent un fragment spirocétal-6,5 (Schéma 7).¹⁰

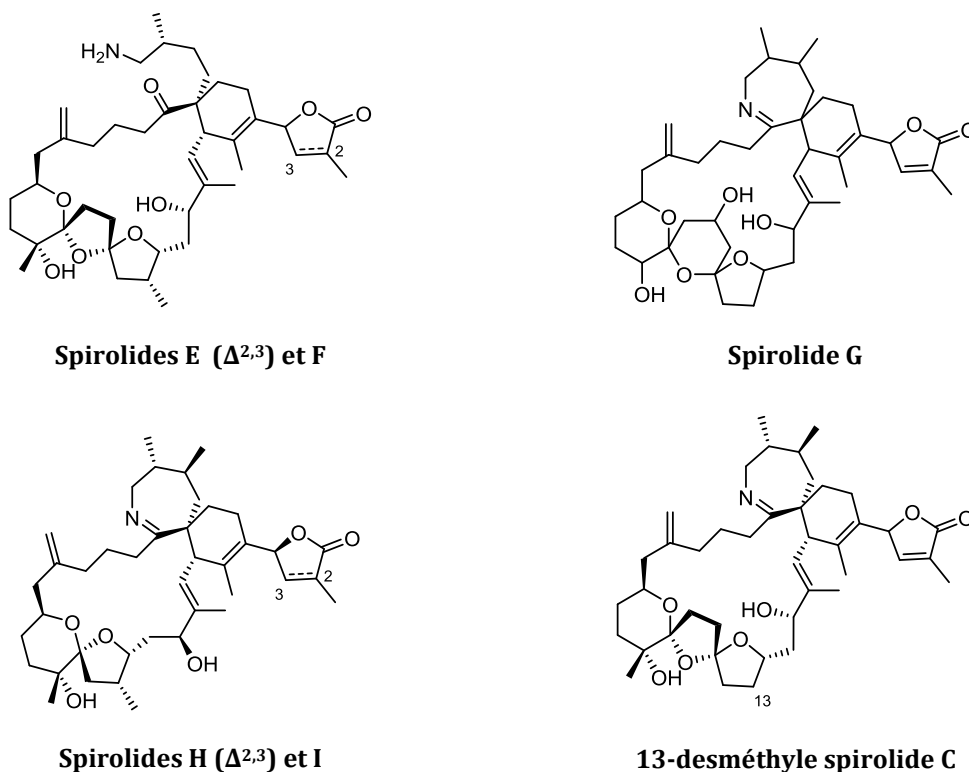


Schéma 7 : Structure des spirolides E-I et du 13-desméthyle spirolide C

A ce jour, quatorze spirolides différents ont ainsi été répertoriés.¹¹ Parmi eux, le 13-desméthyle spirolide C **4** a fait l’objet d’études approfondies.

La détermination structurale du 13-desméthyle spirolide C a nécessité le recoupement des différentes informations obtenues sur chaque spirolide.¹² Tout d’abord, en 1995, les formules brutes des spirolides B et D ont été déterminées par HR-LSIMS (respectivement $C_{42}H_{63}NO_7$ et $C_{43}H_{65}NO_7$).² Puis des analyses IR, MS et RMN ^{13}C pour ces deux composés ainsi que des analyses TOCSY, HMBC et COSY du spirolide D ont permis de mettre en évidence : une lactone attachée sur le carbone C5 du cyclohexène, des doubles liaisons (et la stéréochimie *E* de l’oléfine tri-substituée), la présence d’une imine dans le cycle à 7 chaînons, le centre spiranique reliant la cycloimine et le

- c) Ciminiello, P.; Dell’Aversano, C.; Fattorusso, E.; Magno, S.; Tartaglione, L.; Cangini, M.; Pompei, M.; Guerrini, F.; Boni, L.; Pistocchi, R. *Toxicon* **2006**, *47*, 597–604. d) Amzil, Z.; Sibat, M.; Royer, F.; Masson, N.; Abadie, E. *Mar. Drugs* **2007**, *5*, 168–179. e) Alvarez, G.; Uribe, E.; Avalos, P.; Mariño, C.; Blanco, J. *Toxicon* **2010**, *55*, 638–641. f) Ciminiello, P.; Dell’Aversano, C.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Tartaglione, L.; Boschetti, L.; Rubini, S. *Toxicon* **2010**, *55*, 280–288. g) Rundberget, T.; Bunæs Aasen, J. A.; Selwood, A. I.; Miles, C. O. *Toxicon* **2011**, *58*, 700–711. h) Monica Cangini d, Silvia Pigozzi d, Roberto Poletti Silva, M.; Barreiro, A.; Rodríguez, P.; Otero, P.; Azevedo, J.; Alfonso, A.; Botana, L. M.; Vasconcelos, V. *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 1936–1960.
- ⁸ Hu, T.; Curtis, J. M.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7671–7674.
- ⁹ MacKinnon, S. L.; Walter, J. A.; Quilliam, M. A.; Cembella, A. D.; LeBlanc, P.; Burton, I. W.; Hardstaff, W. R.; Lewis, N. I. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 983–987.
- ¹⁰ Roach, J. S.; LeBlanc, P.; Lewis, N. I.; Munday, R.; Quilliam, M. A.; MacKinnon, S. L. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1237–1240.
- ¹¹ Guéret, S. M.; Brimble, M. A. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1350–1366.
- ¹² Falk, M.; Burton, I. W.; Hu, T. M.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8659–8665.

cyclohexène, et enfin l’enchaînement-6,5,5 du bis-spirocétal portant un alcool quaternaire. L’absence d’un méthyle sur le spirolide D a permis de positionner ce dernier sur le cycle possédant l’imine.

Puis, en 2001, les formules brutes des spirolides A et C ont été déterminées (respectivement $C_{42}H_{61}NO_7$ et $C_{43}H_{63}NO_7$).⁹ Les mêmes techniques d’analyse que précédemment ont permis d’attribuer l’absence de deux protons sur le spirolide A par rapport au spirolide B à la présence d’une double liaison dans la lactone. Les mêmes résultats ont été obtenus pour le spirolide C et cette nouvelle double liaison, commune aux spirolides A et C, a pu être positionnée précisément. Il en est de même pour le méthyle en C32 porté par la cycloimine, commun aux spirolides C et D. L’absence de méthyle en position 13 sur le 13-desméthyle spirolide C a elle été mise en évidence par analyses TOCSY et NOESY.

La même technique appliquée à un autre membre de la famille des spirolides, le 13,19-didesméthyle spirolide C¹³ a permis de déterminer la configuration du centre C4. Ces travaux ont aussi confirmé la structure du 13-desméthyle spirolide C. Il a été montré que le tétrahydropyran (THP) du bis-spirocétal adopte une conformation chaise et que le cyclohexène de la spiromine adopte une conformation pseudo-chaise.

3. Autres molécules à spiromines

Les spirolides et les gymnodimines ne sont pas les seules membres de la famille des macrocycles à spiromine. Les pinnatoxines (PnTX) et les ptériatoxines (PtTX) constituent en fait le plus grand groupe de cette famille (Schéma 8).¹⁴

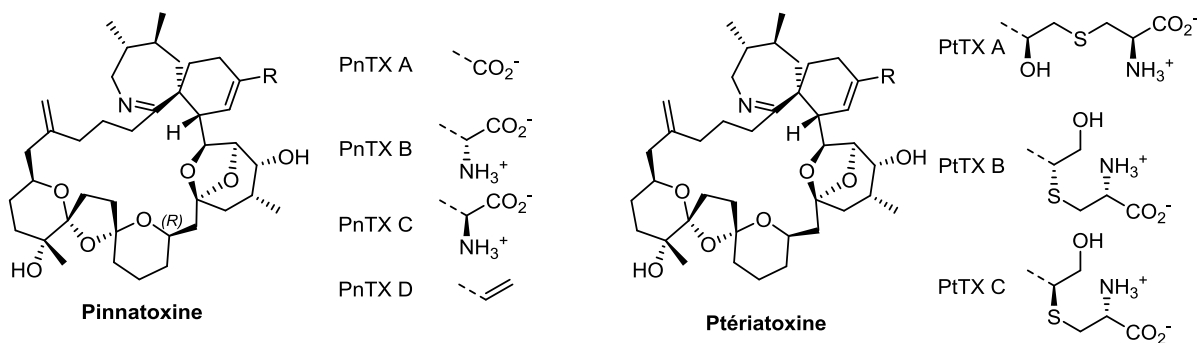


Schéma 8 : Structures des Pinnatoxines et des Pteriattoxines

Seules les chaînes latérales différencient ces deux groupes : des aminoacides ou un vinyle pour les PnTX et des thio éthers/aminoacides pour les PtTX. Ces modifications structurales se feraient dans les fruits de mer plutôt que lors de la production par les dinoflagellés.¹⁵ Ces toxines possèdent un

¹³ Ciminiello, P.; Catalanotti, B.; Dell’Aversano, C.; Fattorusso, C.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Grauso, L.; Leo, A.; Tartaglione, L. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3674–3681.

¹⁴ a) Uemura D.; Chou T.; Haino T.; Nagatsu A.; Fukuzawa S.; Zheng S.; Chen H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1155-1156. b) Chou T.; Haino T.; Kuramoto M.; Uemura D.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4027-4030. c) Takada N.; Umemura N.; Suenaga K.; Uemura D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3495-3497.

¹⁵ McCarron, P.; Rourke, W.A.; Hardstaff, W.; Pooley, B.; Quilliam, M. A. *J. Agric. Food Chem.*, **2012**, 60, 1437–1446.

motif bis-spirocétal-6,5,6 et la connexion entre les fragments nord et sud est réalisée dans ce cas *via* un acétal cyclique. La partie spiroimine est, quant à elle, identique à celle du spirolide C.

II. Biosynthèses

A la suite de l’identification structurale et de la détermination de la stéréochimie, des études de marquage ont été effectuées afin de comprendre la biosynthèse du 13-desméthyle spirolide C.¹⁶ Dès 1995, Uemura *et al.*¹⁴ présentent une biogenèse de la PnTX A faisant intervenir des polycétides, c’est-à-dire des métabolites secondaires de bactéries qui proviennent de la condensation itérative de sous-unités acétyles ou malonyles par des enzymes spécialisées. Du fait des analogies de structure présentes dans les molécules décrites précédemment, il est possible que toute cette famille de toxines soit issue d’une même biosynthèse. Pour confirmer l’hypothèse de Uemura *et al.*, des précurseurs acétates marqués au carbone 13 ont été administrés à une culture d’*Alexandrium ostenfeldii*. Une structure radiomarkée du spirolide a alors été obtenue (Schéma 9).

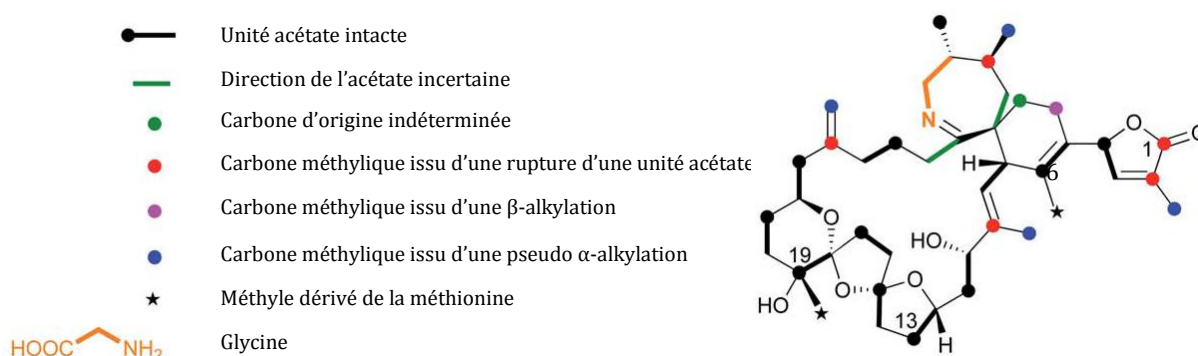


Schéma 9 : Marquage du 13-desméthyle spirolide C

On constate que la fonction imine dérive de l’incorporation de la glycine. Le cœur du squelette est composé de dérivés acétates, en majorité intacts sur le bis-spirocétal. L’incorporation des unités acétates se produit grâce à l’acétyl coenzyme A par l’activation d’un acétate **I** sous la forme de malonyl coenzyme A qui entraîne une condensation de Claisen. La finalisation de ces polycétides se fait ensuite par réduction de la cétone (RC), déshydratation (DH) et finalement réduction d’énole (RE) (Schéma 10). Cette enchaînement permet l’élargissement de la chaîne jusqu’à la taille désirée.

¹⁶ Shawna L.; MacKinnon S.L.; Cembella A. D.; Burton I. W.; Lewis N.; LeBlanc P.; Walter, J. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8724-8731.

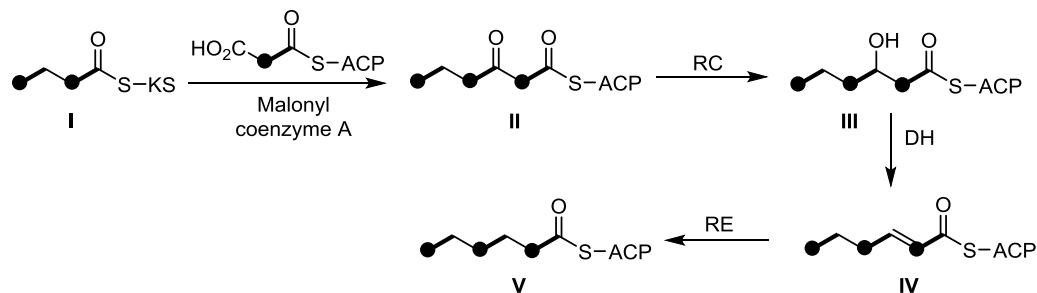


Schéma 10 : Mécanisme d'incorporation d'acétates lors de la biosynthèse

De nouvelles études de marquage en présence de méthionine marquée au ^{13}C ont prouvé que l'incorporation des méthyles en C6 et C19 est issue d'un transfert de méthyle depuis de la méthionine.¹⁷ La méthionine est activée par l'adénosine pour former le sulfonium S-adénosylméthionine (SAM). Le transfert de méthyle se produit par réaction entre l'énol II et SAM (Schéma 11).

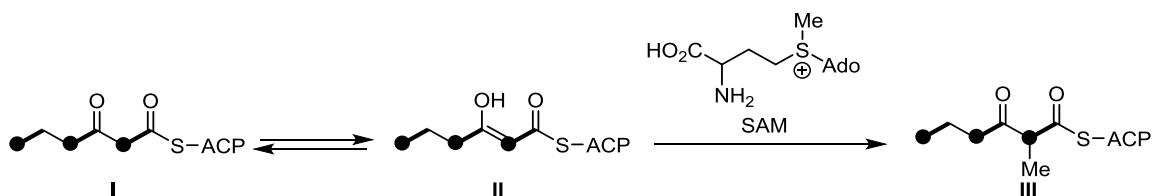


Schéma 11 : Mécanisme de méthylation par SAM

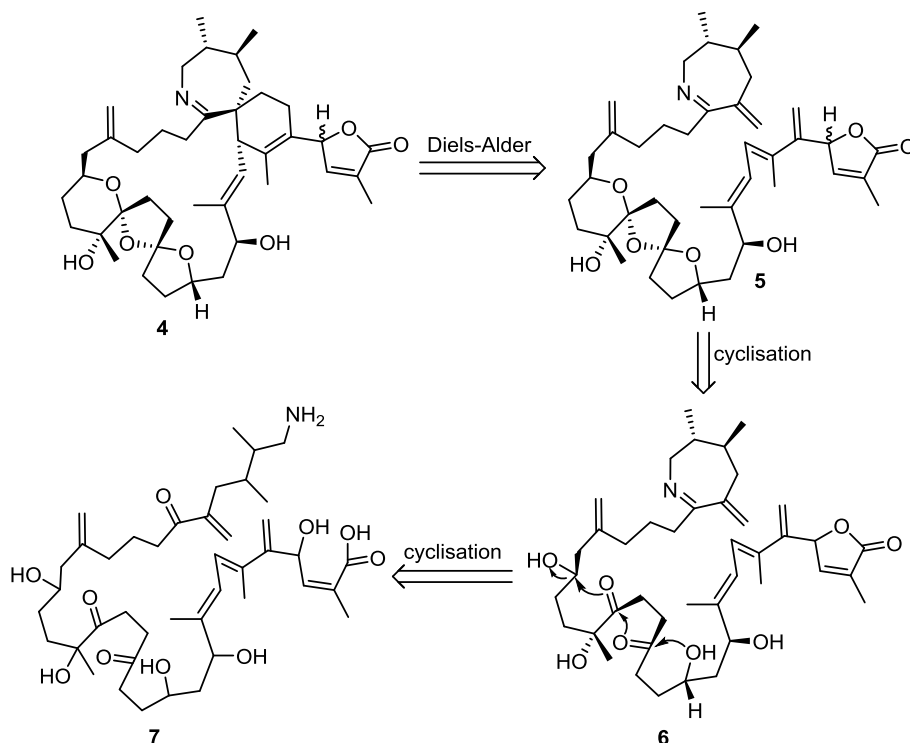


Schéma 12 : Rétrosynthèse 13-desméthyle spirolide C : mise en évidence du polycétide correspondant

¹⁷ Wagoner R. M. V.; Satakeb M.; Wright J. L. C.; *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 1101-1137.

Après formation et extension du polycétide, l’étape clé de la biosynthèse serait une réaction de Diels-Alder intramoléculaire permettant la formation du cyclohexène de la spiroimine avec la création de deux centres asymétriques, notamment le centre quaternaire spiranique. Le motif bis-spirocétal serait lui issu de la condensation d’un dicétodiol.¹⁸ L’imine cyclique et le buténolide dériveraient directement de condensations du squelette polycétide initial (Schéma 12).

En comparant les chaînes naissantes dépliées de la PnTX A **8**, de la gymnodimine A **9** et du spirolide C **7**, il a été constaté que les deux premiers tiers du 13-desméthyle spirolide C sont issus de la PnTX A tandis que le dernier tiers est issu de la gymnodimine A (Schéma 13).

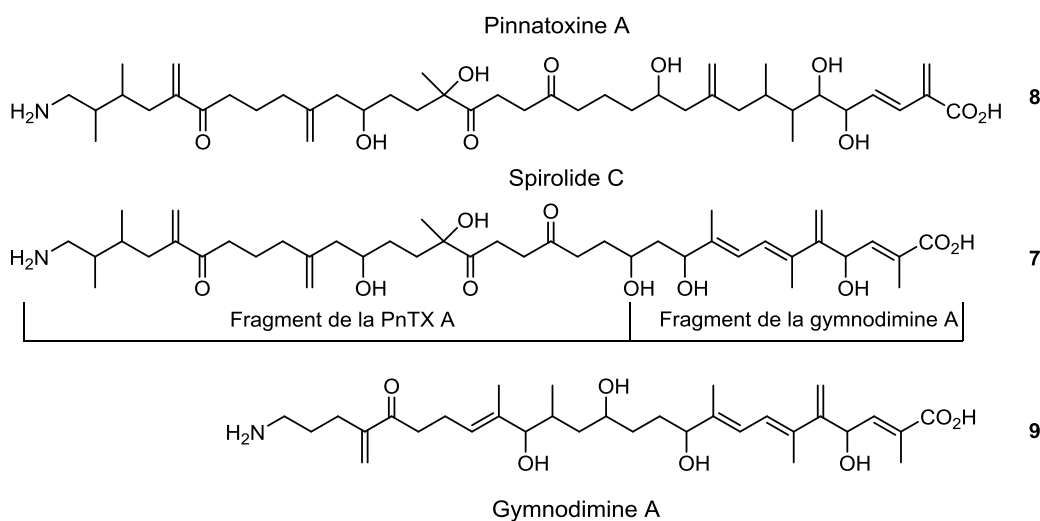


Schéma 13 : Comparaison des polycétides naissants de la PnTX A, SPX-C et GYM

Ces hypothèses ont été confirmées par la découverte récente de la production simultanée de 12-méthyle gymnodimine et de 13-desméthyle spirolide C par le dinoflagellé *Alexandrium peruvianum*.¹⁹

La biosynthèse de ces molécules reste malgré tout mystérieuse, des études sont encore nécessaires afin de comprendre la production de cette famille de molécules au sein des dinoflagellés.

III. Activité Biologique

1. Toxicité

Les phycotoxines sont des toxines produites par des algues unicellulaires. Elles possèdent des structures variées et des modes d’action différents. Ces toxines sont répertoriées suivant les effets cliniques observés suite à leur ingestion :

- les toxines diarrhéiques (*DSP, Diarrhetic Shellfish Poisoning*) : diarrhées, vomissements

¹⁸ Kellmann R.; Stüken A.; Orr R. J. S.; Svendsen H. M.; Jakobsen K. S. *Mar. Drugs* **2010**, 8, 1011-1048.

¹⁹ Wagoner R. M. V.; Misner I.; Tomas C. R.; Wright J. L. C. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4243-4246.

- les toxines paralytiques (*PSP, Paralytic Shellfish Poisoning*) : engourdissements, vertiges, picotements, fièvre, ataxie voire troubles respiratoires sévères
- les toxines amnésiantes (*ASP, Amnesic Shellfish Poisoning*) : céphalées, troubles de la vue et de l’équilibre, vomissements voire perte permanente de la mémoire à court terme
- les neurotoxines (*NSP, Neurotoxic Shellfish Poisoning*) : troubles nerveux et cardiaques

Dans la famille des toxines à imine cyclique, les toxicités de la gymnodimine et des spirolides ont été intensément étudiées. Lors de tests effectués sur des souris, une série de symptômes neurologiques (crampes, tremblements et troubles respiratoires) a rapidement été observée (entre 3 et 20 minutes), entraînant la mort des souris. Ces molécules sont donc des neurotoxines à action rapide (*FAT, Fast Acting Toxins*). L’enchaînement des symptômes est identique pour toutes les molécules de cette famille (spirolide, gymnodimine, PnTX et PtTX), impliquant donc un mécanisme d’action spécifique à la présence du motif spiroimine.

Dans le cas de la gymnodimine A, la DL_{50} est de 96 $\mu\text{g/kg}$ par injection intra péritonéale.²⁰ Les symptômes observés lors d’une injection d’une dose sublétales sont réversibles. Lors de l’administration par voie orale, on observe une toxicité beaucoup plus faible : $DL_{50} = 755 \mu\text{g/kg}$. Cette diminution laisse à penser que la gymnodimine a une faible biodisponibilité. Le 13-desméthyle spirolide C est, quant à lui, le plus toxique des spirolides avec une $DL_{50} = 5 \text{ à } 8 \mu\text{g/kg}$. La même diminution de la toxicité est observée lors du passage par voie orale : $DL_{50} = 150 \mu\text{g/kg}$.²⁰

Si la fonction imine est réduite en amine (gymnodamine), on observe alors une très forte diminution de la toxicité avec une dose létale minimum supérieure à 4040 $\mu\text{g/kg}$.³ De même, quand la spiroimine est ouverte (amino-cétone), comme chez les spirolides E ou F, la dose létale minimum est supérieure à 2000 $\mu\text{g/kg}$.⁸ La spiroimine semble donc être vraiment le pharmacophore de cette famille de molécule.

Composé	Toxicité IP	Toxicité oral
Gymnodimine A	$DL_{50}=96 \mu\text{g/kg}$	$DL_{50}=755 \mu\text{g/kg}$
13-desméthyle Spirolide C	$DL_{50}=5 \text{ à } 8 \mu\text{g/kg}$	$DL_{50}= 150 \mu\text{g/kg}$
Gymnodamine	$DLM=4040 \mu\text{g/kg}$	
Spirolide E et F	$DLM=2000 \mu\text{g/kg}$	

Tableau 1 : Résumé des toxicités des phycotoxines à spiroimine

2. Mode d’action sur le système nerveux central

Les premières investigations au sujet de la détermination des effets pharmacologiques des spirolides ont été menées par Richard *et al.*²¹ L’injection préalable à celle de doses létales de spirolides, de différentes drogues connues a permis d’identifier les récepteurs affectés par le spirolide. La comparaison des temps de vie des souris pour chaque médicament a permis de remonter aux récepteurs impliqués. Ainsi, en présence de méthacholine, un agoniste des récepteurs

²⁰ Munday, R. *Toxicology of Cyclic Imines: Gymnodimine, Spirolides, Pinnatoxins, Pteriattoxins, Prorocentrolide, Spiroprorocentrimine and Symbioimines in Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology and Detection*; Botana, L. M., 2nd ed., CRC Press, Boca Raton, 2008, pp 581-594.

²¹ Richard, D.; Arsenault, E.; Cembella, A.; Quilliam, M. *Harmful Algal Blooms 2000*, **2001**, 383-386.

muscariniques de l’acétylcholine, le temps de vie de la souris augmente tandis que, en présence d’atropine, un antagoniste de ces mêmes récepteurs, la mort de la souris est plus rapide (Figure 1). Les spirolides auraient donc la même action que l’atropine c’est-à-dire une activité anticholinergique par fixation aux récepteurs muscariniques de l’acétylcholine (mAChRs). Les mAChRs, couplés à la protéine G, peuvent induire une excitation ou une inhibition neuronale, notamment par variation du taux de calcium dans le cytosol. Une étude sur un modèle humain de mAChR²² a permis de démontrer une inhibition de la réponse des cellules à l’acétylcholine après exposition au 13-desméthyle spirolide C.

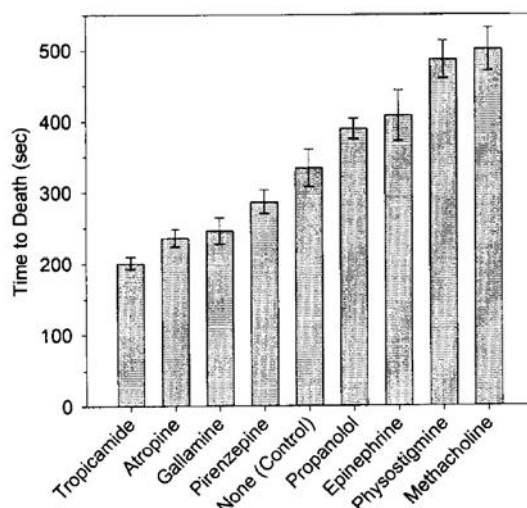


Figure 1 : Effet de différentes drogues sur le temps de vie de souris ayant subi des injections de doses létales de spirolides (antagonistes de l’acétylcholine à gauche et agonistes à droite)

Les gymnodimines agissent sur le même type de récepteur. Des études de réponses musculaires ont été effectuées sur des souris.²³ Il est observé que l’injection de gymnodimine A entraîne le blocage musculaire du diaphragme des souris de façon proportionnelle à la concentration injectée (Figure 2). Cet effet est identique à celui de la tubocurarine qui est un puissant antagoniste des récepteurs nicotiniques à l’acétylcholine (nAChRs) neuromusculaires (récepteurs pentamériques formant un canal cationique dont l’ouverture est régie par la coordination avec l’acétylcholine).

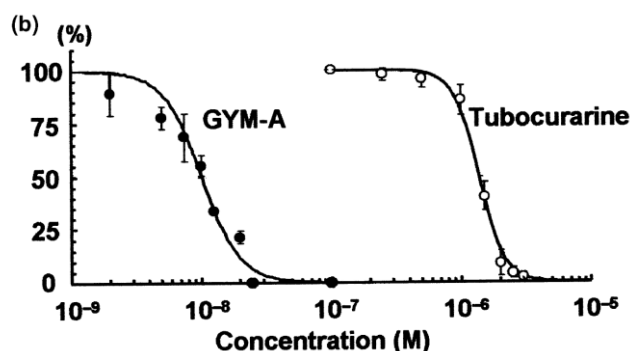


Figure 2 : Courbe doses-réponses du blocage de la stimulation neuromusculaire sur des diaphragmes de souris

²² Wandscheer, C. B.; Vilariño, N.; Espiña, B.; Louzao, M. C.; Botana, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2010**, *23*, 1753–1761.

²³ Kharrat, R.; Servent, D.; Girard, E.; Ouanounou, G.; Amar, M.; Marrouchi, R.; Benoit, E.; Molgó, J. *J. Neurochem.* **2008**, *107*, 952–963.

Une étude histologique²⁴ et une analyse des marqueurs de lésion neuronale après injection de 13-desméthyle spirolide C ont mis en évidence la sélectivité du spirolide pour le système nerveux central (dommages neuronaux uniquement dans le tronc cérébral et la région de l’hippocampe). Il a été montré que les spirolides²⁵ (et les gymnodimines) n’ont pas seulement une action antagoniste sur les mAChRs mais aussi sur les nAChRs musculaires et neuronaux. Cette conclusion, d’abord obtenue pour la gymnodimine A,¹⁴ a ensuite été étendue au 13-desméthyle spirolide C. Toutefois, si l’effet de la gymnodimine A est réversible après lavage, celui du 13-desméthyle spirolide C ne l’est pas. Plus récemment, il a été montré que le 13-desméthyle spirolide C engendre interactions non sélectives avec différents nAChRs. A l’opposé, le 13, 19-didesméthyl spirolide est sélectif des récepteurs nAChRs musculaires et se lie faiblement avec les récepteurs de type neuronal.

Comme vu précédemment, le pharmacophore de cette famille de molécule serait le motif commun : la spiroimine. Botana *et al.* ont recristallisé le 13-desméthyle spirolide C et la gymnodimine A dans un substitut soluble aux nAChRs (Acétylcholine Binding Protein AChBP) (Figure 3).²⁵

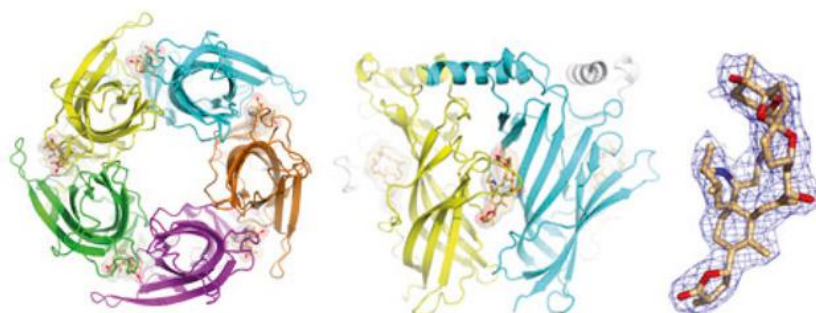


Figure 3 : 13-Desméthyle spirolide C complexé avec les AChBP (pentamère à gauche, sous-unité au centre et 13-desméthyle spirolide C à droite)

Les deux molécules vont se placer dans le site actif de la protéine qui est normalement dédié à l’acétylcholine. L’agencement spatial du macrocycle de ces molécules correspond parfaitement à la poche du récepteur. L’imine du fragment spiroimine est alors à bonne distance pour se lier à la surface par liaisons hydrogène (Figure 4). L’irréversibilité de la fixation du spirolide C s’explique par une interaction plus importante du fragment bis-spirocétal grâce à l’interaction de l’alcool tertiaire avec la surface de la protéine. Le motif tétrahydrofurane de la gymnodimine A crée, quant à lui, moins d’interactions, rendant ainsi l’ancrage réversible.

²⁴ Gill, S.; Murphy, M.; Clausen, J.; Richard, D.; Quilliam, M.; MacKinnon, S.; LaBlanc, P.; Mueller, R.; Pulido, O. *NeuroToxicology* **2003**, *24*, 593–604.

²⁵ Bourne, Y.; Radic, Z.; Aráoz, R.; Talley, T. T.; Benoit, E.; Servent, D.; Taylor, P.; Molgó, J.; Marchot, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 6076–6081.

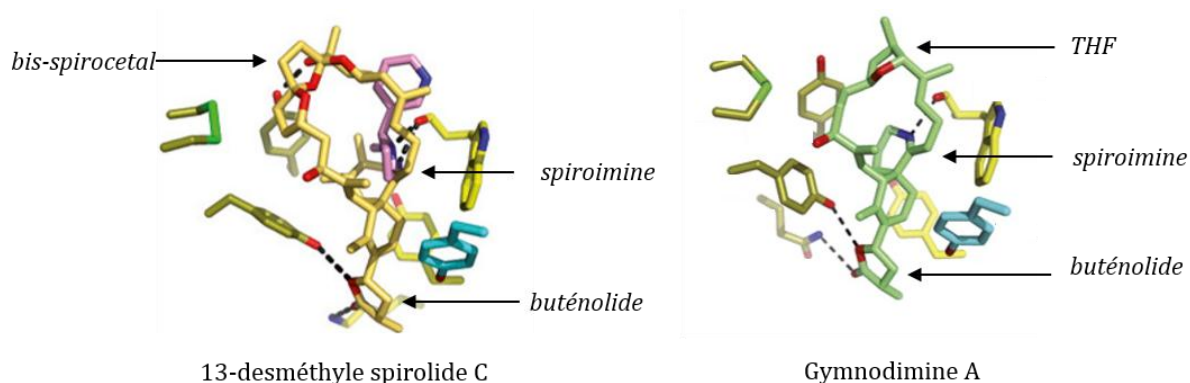


Figure 4 : Vues rapprochées du 13-desméthyle spirolide C et de la gymnodimine A complexé avec les AChBP

Il a été récemment démontré que, sur un modèle d'intestin humain, le 13-desméthyle spirolide C pouvait traverser la barrière trans-épithéliale.²⁶ Ce résultat met en évidence le risque potentiel d'intoxication aux gymnodimines et aux spirolides par ingestion chez l'Homme et confirme la nécessité d'approfondir les recherches sur leurs biodisponibilités et leurs mécanismes d'action. Une fois leur mode d'action totalement élucidé, une méthode de détection efficace de cette famille d'analogues pourra être mise au point.

3. Propriétés neuroprotectrices

Dernièrement, l'action du 13-desméthyle spirolide C sur les récepteurs cholinergiques du système nerveux central, impliqués dans les phénomènes neurodégénératifs, a conduit le groupe de Botana à s'intéresser à son effet sur les marqueurs spécifiques de la maladie d'Alzheimer.²⁷ D'un point de vue neuropathologique, la maladie d'Alzheimer est notamment caractérisée au niveau extracellulaire par des plaques amyloïdes, des lésions extracellulaires composées de peptide β -amyloïde, et au niveau intracellulaire par la formation de neurofibrilles, dues à une hyperphosphorylation de la protéine *Tau* (Figure 5).

²⁶ Espiña, B.; Otero, P.; Louzao, M. C.; Alfonso, A.; Botana, L. M. *Toxicology* **2011**, 287, 69-75.

²⁷ Alonso, E.; Vale, C.; Vieytes, M. R.; Laferla, F. M.; Giménez-Llort, L.; Botana, L. M. *Neurochemistry International* **2011**, 59, 1056-1065.

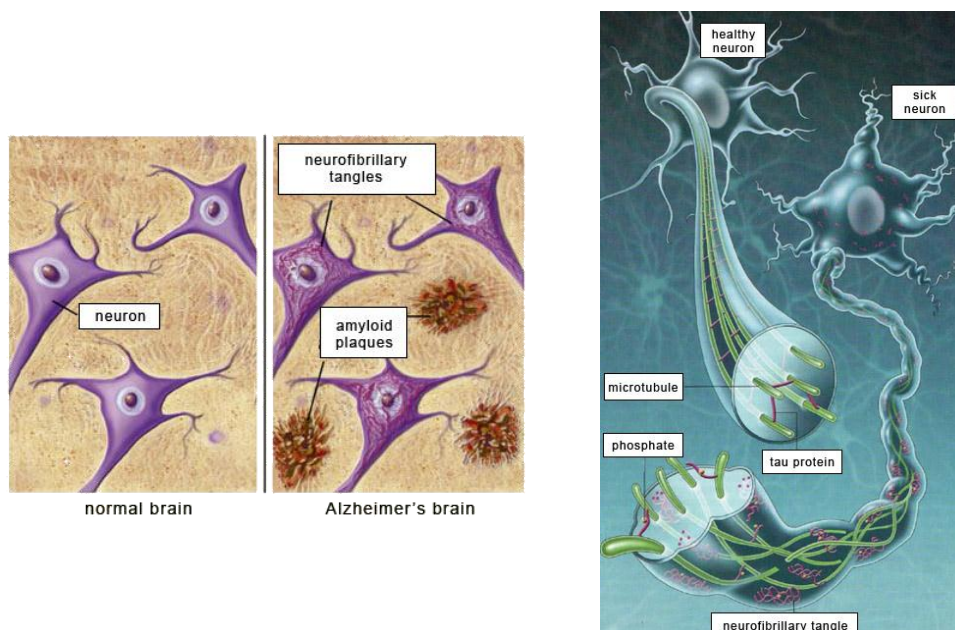


Figure 5 : Marqueurs de la maladie d'Alzheimer - Accumulation de plaques amyloïdes dans le milieu extracellulaire (à gauche) et hyperphosphorylation de la protéine *Tau* conduisant à des dégénérescences des neurofibrilles (à droite)

L'équipe de Botana a donc réalisé des tests *in vitro* sur des neurones de souris triplement transgéniques, un modèle qui présente des surexpressions des plaques amyloïdes et de la phosphorylation de la protéine *Tau* différentes selon l'âge et la région cérébrale, modélisant ainsi bien la maladie d'Alzheimer humaine. Ces tests ont montré une diminution des pathologies amyloïde et *Tau*. En effet, l'incubation de neurones avec le 13-desméthyle spirolide C (50 nM) permet de réduire la phosphorylation de la protéine *Tau* ainsi que la concentration en β -amyloïde. L'accumulation d'amyloïde entraîne une sensibilité des neurones au glutamate, le neurotransmetteur excitateur principal du système nerveux central. Si le taux de glutamate est mal régulé, cela entraîne la nécrose ou l'apoptose neuronale, cause de nombreux troubles neurodégénératifs. Le 13-desméthyle spirolide C, en diminuant la concentration en amyloïde, possède donc un rôle de neuroprotecteur en particulier contre une exposition chronique à de faibles doses de glutamate entraînant l'apoptose. Toutefois, il devient inopérant pour la nécrose, survenant lors d'une exposition aigüe au glutamate.

Des tests *in vivo* ont ensuite été conduits sur un modèle murin de la maladie d'Alzheimer.²⁸ Ils montrent que le 13-desméthyle spirolide C a la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique. En effet, 2 minutes après injection intra-péritonéale, il est détecté dans le cerveau et reste détectable jusqu'à 24 heures après l'injection. Toutefois il ne s'accumule ni dans les muscles, ni dans les graisses.

L'injection chronique d'une faible quantité de 13-desméthyle spirolide C (11,9 $\mu\text{g/kg}$) entraîne une augmentation du niveau de *N*-acétyl aspartate. Une diminution de ce marqueur de la densité neuronale est caractéristique de la maladie d'Alzheimer (divers traitements ont justement pour effet de rétablir un taux de *N*-acétyl aspartate viable). Cet effet sur le *N*-acétyl aspartate a été

²⁸ Alonso, E.; Otero, P.; Vale, C.; Alfonso, A.; Antelo, A.; Giménez-Llort, L.; Chabaud, L.; Guillou, C.; Botana, L. M. *Curr. Alzheimer Res.* **2013**, *10*, 279-289.

corroboré par l’observation d’une diminution de l’accumulation de β -amyloïde dans les cellules de l’hippocampe. En outre, le 13-desméthyle spirolide C s’est aussi avéré augmenter le taux de synaptophysine, un autre marqueur de la densité neuronale.

Ces résultats encourageants attestent de l’effet neuroprotecteur du 13-desméthyle spirolide C et son action bienfaitrice sur les marqueurs de la maladie d’Alzheimer. Ces propriétés, liées à la faible toxicité du 13-desméthyle spirolide C par voie orale, pourraient permettre de mettre au point de nouveaux traitements de la maladie d’Alzheimer. Une telle perspective bien qu’enthousiasmante nécessite toutefois des évaluations biologiques plus approfondies.

IV. Synthèse des imines cycliques

1. Synthèse d’imines cycliques

Les imines cycliques sont présentes dans beaucoup de molécules naturelles. On les retrouve dans les phycotoxines décrites précédemment (gymnodimines, spirolides, pinnatoxines et pteriatoxines), mais aussi dans d’autres familles de molécules présentées dans le Schéma 14 ci-dessous.

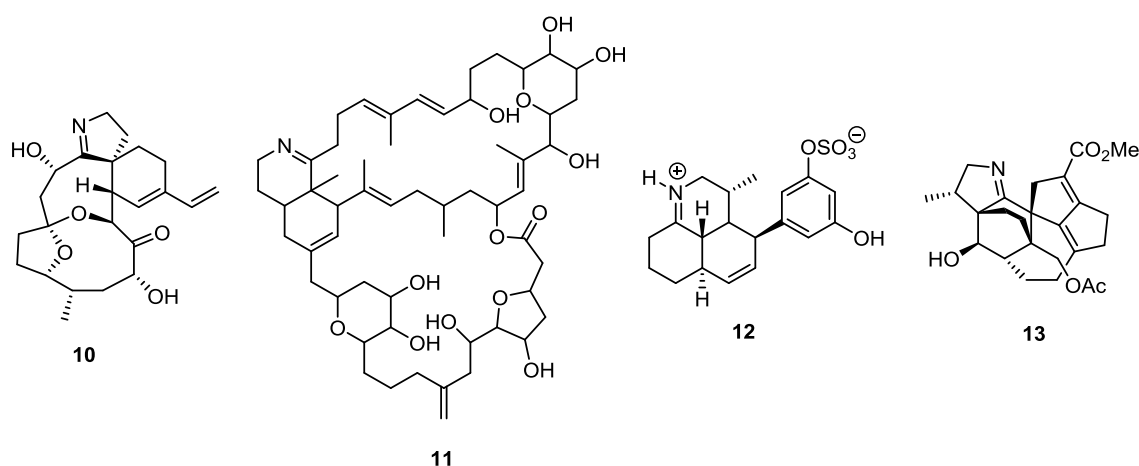


Schéma 14 : Portimine, Prorocentrolide, Symbioimine et Daphmanidin A

La portimine²⁹ **10** possède une imine à 5 chaînons avec une liaison spiranique au cyclohexène identique à celui de la pinnatoxine D. Elle est aussi produite par des dinoflagellés mais possède une toxicité beaucoup plus faible ($DL_{50} = 1570 \mu\text{g/kg}$ (IP)). Le prorocentrolide³⁰ **11** est une des molécules à imine cyclique les plus complexes avec son motif hexahydroisoquinoline unique. Cette famille est encore mal étudiée, aussi la stéréochimie n’a-t-elle pas encore pu être élucidée. La symbioimine³¹ **12** possède un tricycle-6-6-6 comportant l’imine. Cette structure unique est synthétisée par des dinoflagellés de type *Symbiodinium sp.* Enfin la daphmanidin A³² **13** appartient à famille des alcaloïdes *Daphniphyllum* isolés à partir de feuilles des arbres éponymes. Cet hétérocyclique fusionné possède une imine à 5 chaînons.

²⁹ Selwood, A. I.; Wilkins, A. L.; Munday, R.; Shi F.; Rhodes L. L.; Holland, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4705-4707.

³⁰ Torigoe, K.; Murata, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7877-7878.

³¹ Kita, M.; Kondo, M.; Koyama T.; Yamada, K.; Matsumoto, T.; Lee, K. H.; Woo, J.; Uemura, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4794-4795.

³² Kobayashi, J.; Ueno, S.; Morita, H.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6546-6549.

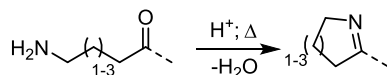


Schéma 15 : Synthèse générale des imines cycliques

Comme nous l’avons vu dans la partie biosynthèse, dans la nature les imines sont issues de la condensation d’une amine sur une cétone (Schéma 15). Cette même méthode est la plus utilisée lors des synthèses de molécules comprenant cette fonction. Elle se fait facilement dans le cas des cycles à 5 et 6 chaînons comme présenté dans le Schéma 16,³³ mais requière des conditions plus dures dans les cas des cycles à 7 chaînons (voir 2.1.a).

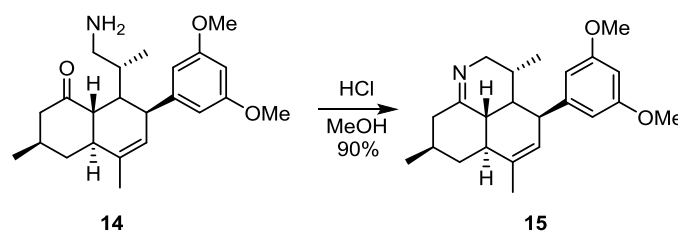


Schéma 16 : Formation de l'imine de la (+)-Neosymbioimine par Maier *et al.*

2. Synthèse de Spiromines

Dans cette partie, différentes synthèses de spiromines sont présentées par type de réaction utilisé ainsi que les méthodes utilisées pour la formation du macrocycle.

2.1. Par Réaction de Diels-Alder intramoléculaire (IMDA)

2.1.a. Synthèse de la (-)-Pinnatoxine A par Kishi

Le groupe de Kishi a été le premier à travailler sur la synthèse totale d’un membre de la famille des toxines à spiroimine. Il a ainsi publié en 1998 la première synthèse totale de la Pinnatoxine A.³⁴ En s’inspirant de la biosynthèse de cette molécule¹⁴, il a envisagé une réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Cette réaction clé a été effectuée en fin de synthèse sur un intermédiaire possédant toutes les fonctionnalités en place pour permettre la fermeture du macrocycle. Le diène **17** a été généré par déplacement d’un mésylate allylique, par S_N2' (en C32) initiée par le DABCO, suivie par une déprotonation en C31 par la triéthylamine (Schéma 17). Une rapide réaction de Diels-Alder intermoléculaire entre le diène et l’alcène en C33-C35 a été observée lors du chauffage en milieu concentré. En diminuant fortement la concentration jusqu’à 0,2 mM, 3 produits ont été isolés sur les 8 possibles, le produit majoritaire étant issu d’une approche *exo*. L’influence du solvant sur le ratio *endo* : *exo* a été étudiée (Tableau 2).

³³ Varseev, G. N.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1461-1464.

³⁴ a) McCauley, J. A.; Nagasawa, K.; Lander, P. A.; Mischke, S. G.; Semones, M. A.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7647-7648. b) Nagasawa, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2000**, 9, 877-886.

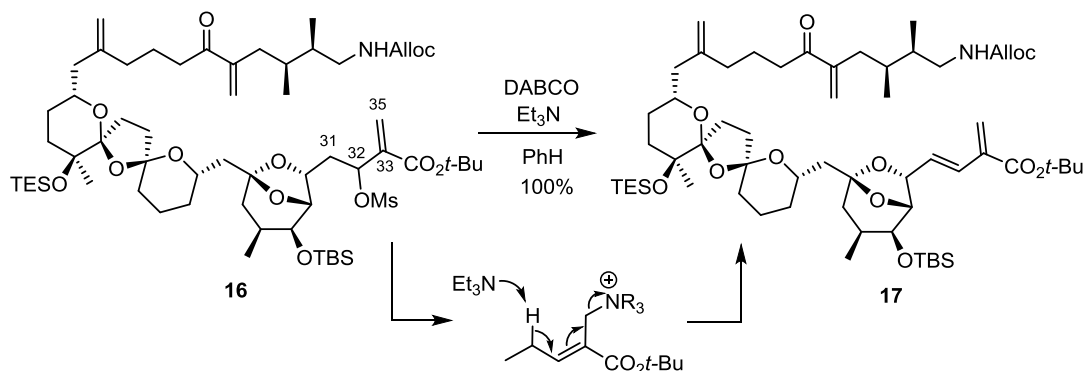
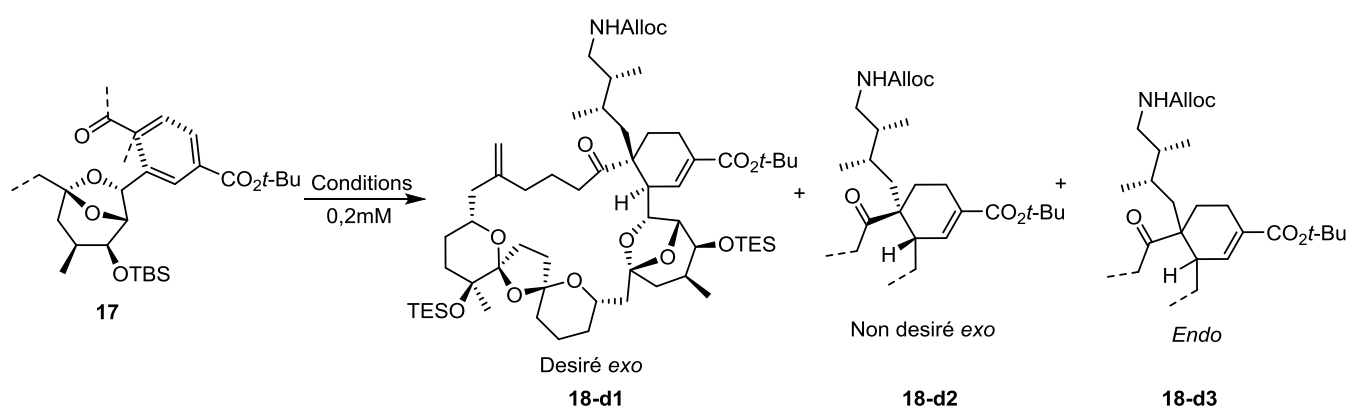


Schéma 17 : Synthèse du diène 17



Conditions	Désiré Exo	Non désiré Exo	Endo	Exo : Endo
Toluène, 70°C	1	1,1	1	2 : 1
ACN, 70°C	1	1,7	0,7	3,8 : 1
Dodécane, 70°C	1	0,9	0,4	4,5 : 1

Tableau 2 : Influence du solvant sur la sélectivité de la cycloaddition

L'utilisation du toluène a donné une faible sélectivité *exo* : *endo*. Un solvant polaire (l'acétonitrile) augmente cette sélectivité mais aussi la quantité d'isomère *exo* non désiré **18-d2**. Le meilleur ratio a été obtenu dans un solvant apolaire (le dodécane) avec un rendement global de 78% en adduit de Diels-Alder et 34% de rendement en produit désiré **18-d1** après séparation par HPLC. La différenciation faciale lors de l'approche *exo* est faible.

La déprotection des alcools et de l'amine a conduit à l'amino-cétone **19** (Schéma 18). Différentes conditions acides ont alors été testées mais aucune n'a permis d'obtenir l'imine désirée. La forte stabilité de l'imine du produit naturel en milieu acide aqueux soutient l'hypothèse que la barrière d'énergie de formation/hydrolyse de l'imine est grande, probablement à cause de la nécessaire formation d'un intermédiaire tétraédrique adjacent au centre quaternaire. L'amino-cétone a donc été chauffée à 200°C sous vide sans solvant pour obtenir la spiromine. Une dernière déprotection en milieu acide de l'ester de *tert*-butyle a permis d'obtenir la pinnatoxine A. Malheureusement, le

pouvoir rotatoire de la molécule obtenue est de signe opposé à celui du produit naturel, c’est donc l’énantiomère de la (+)-pinnatoxine A naturelle qui a été synthétisé en 38 étapes (chaîne linéaire la plus longue). Cette synthèse est à ce jour la plus courte en terme de nombre d’étapes.

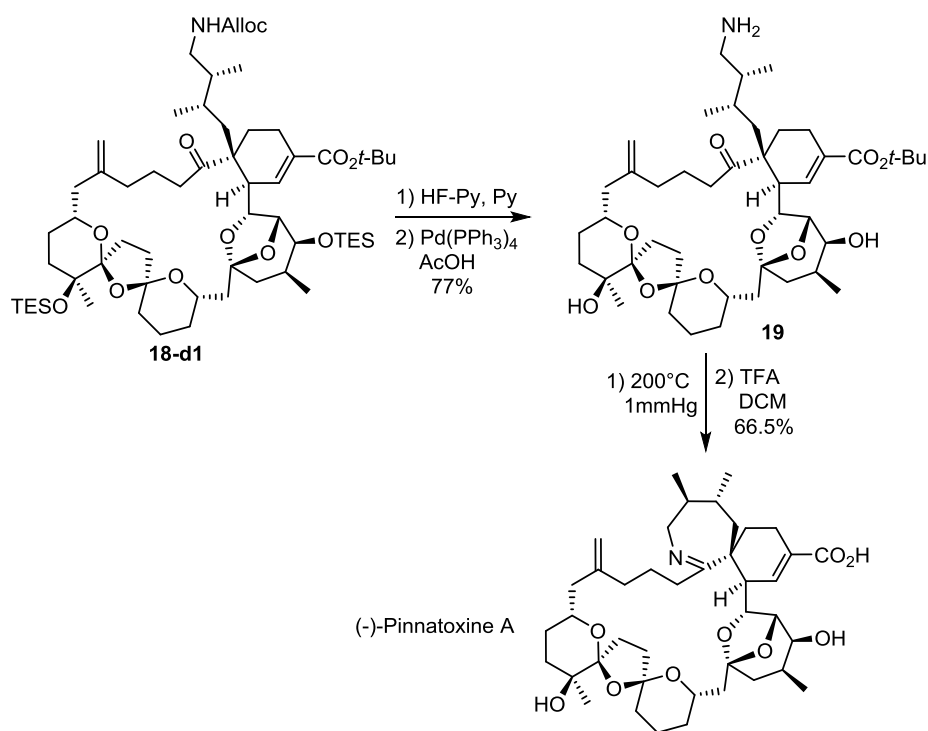


Schéma 18 : Synthèse totale de la (-)-Pinnatoxine A par Kishi *et al.*

2.1.b. Etude de la synthèse de la Gymnodimine par Kishi

Une stratégie identique à celle employée pour la synthèse de la Pinnatoxine A a été testée pour la gymnodimine.³⁵ Le triène/imine diénophile **20** a réagi en solution aqueuse très diluée à pH = 6,5 (citrate de sodium/HCl) pour donner des cycloadduits de Diels-Alder (Schéma 19). Il a été observé un mélange d’adduits céto-amine (issu de l’hydrolyse aqueuse de l’imine) et d’imine. Après condensation, un rapport 1 : 1 *exo* : *endo* a été mesuré. Le rendement de la cycloaddition n’a pas été clairement explicité, mais a uniquement été donné après réduction de l’imine et benzylation de l’amine : 21% sur le mélange des 3 diastéréoisomères **21-d1**, **d2** et **d3**. Le milieu acide aqueux de la réaction a entraîné la protonation de l’imine, formant un iminium, permettant ainsi la diminution de l’énergie de la LUMO du diénophile et rendant la réaction possible à température ambiante. Il n’existe cependant aucune sélectivité entre les approches *endo* et *exo*, probablement à cause de la compétition entre le recouvrement orbitalaire secondaire et la gêne stérique apportée par le macrocycle. Cette faible sélectivité n’a pas permis de compléter la synthèse totale.

³⁵ Johannes, J.W.; Wenglow, S.; Kishi, Y., *Org. Lett.* **2005**, 7, 3997-4000.

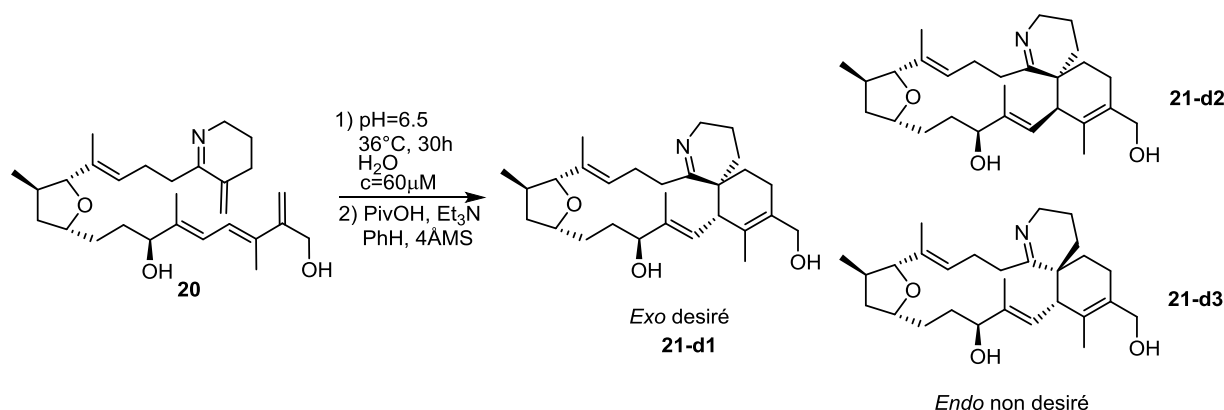


Schéma 19 : Réaction de Diels-Alder pour la synthèse de la gymnodimine par Kishi *et al.*

Les deux synthèses de Kishi ont montré qu’une réaction de Diels-Alder intramoléculaire biomimétique peuvent être un outil efficace pour la synthèse de ces molécules. Cependant les deux méthodes d’activation thermique testées et la formation d’un iminiums ont entraîné une faible sélectivité, conduisant à un mélange de produits *exo* et *endo*.

2.2. Par réaction de Diels-Alder intermoléculaire

2.2.a. Synthèse de la PnTX A par Nakamura et Hashimoto

Nakamura et Hashimoto ont envisagé une réaction de Diels-Alder en fin de synthèse entre un diène présent sur le motif bis-spirocétal **22** et une lactone α -méthylénique **23**.³⁶ Par activation thermique (*p*-xylène, 180°C), un mélange de 4 produits **24-d1**, **d2**, **d3**, **d4** a été obtenu sur les 8 possibles avec un rapport 45:27:18:10 et un rendement global de 83%. Les lactones α -méthyléniques ont montré lors d’études précédentes leur préférence pour l’approche *exo*.³⁷ Cette préférence été expliquée par la conformation restreinte *s-cis* de l’énone et par le fait que le moment dipolaire de l’état de transition *exo* est plus faible que celui de l’*endo*, impliquant un niveau d’énergie plus faible pour cet état de transition. Une modeste sélectivité *exo* : *endo* a été obtenue (78 : 28), ainsi qu’une faible sélectivité diastéréofaciale (63 : 37) (Schéma 20).

³⁶ a) Nakamura, S.; Kikuchi, F.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1059-1067. b) Nakamura, S.; Kikuchi, F.; Hashimoto, S *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7091 –7094.

³⁷ a) Roush, W. R.; Essenfled, A. P.; Warmus, J. S.; Brown, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7305-7308. b) Fotiadu, F.; Michel, F.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4863-4866. c) Takeda, K.; Imaoka, K.; Yoshii, E. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 10839-10848.

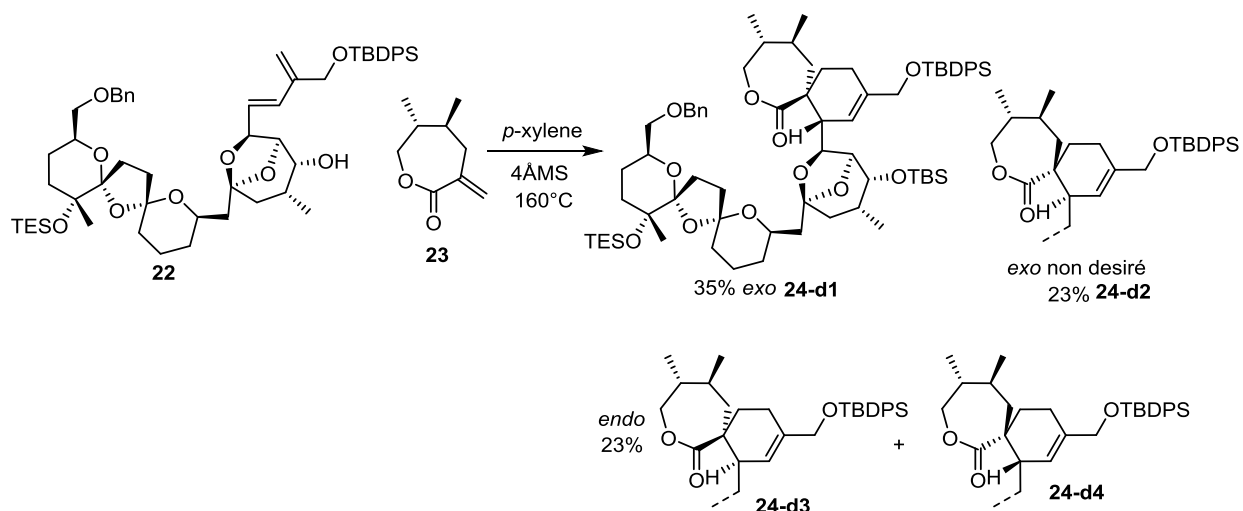


Schéma 20 : Réaction de Diels-Alder développée par Nakamura et Hashimoto

Après séparation, un rendement de 35% en produit désiré **24-d1** est obtenu.

L'approche *endo* **B** est favorable à cause de son recouvrement orbitalaire secondaire mais les moments dipolaires du diène et du diénophile sont alignés conduisant à un moment dipolaire résultant plus grand. L'approche *exo* **A** possède un moment dipolaire résultant plus faible (Schéma 21).gm

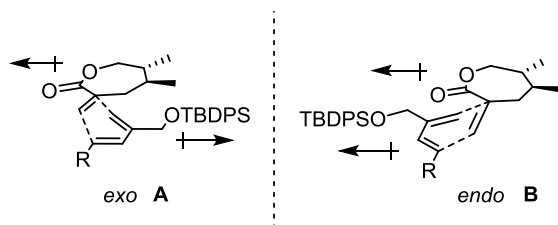


Schéma 21 : Comparaison de l'approche *endo* et *exo*

La macrocyclisation de **25** a été effectuée par une cyclo isomérisation ène-yne catalysée par un complexe de ruthénium. Aucun signe de dimérisation et une parfaite régiosélectivité ont été observés au cours de la réaction (Schéma 22). Cette réaction innovante a prouvé son efficacité pour la macrocyclisation et a permis l'obtention du produit naturel en 55 étapes (chaînes linéaire la plus longue) avec un bon rendement de 0,27% depuis l'acide malique(S).

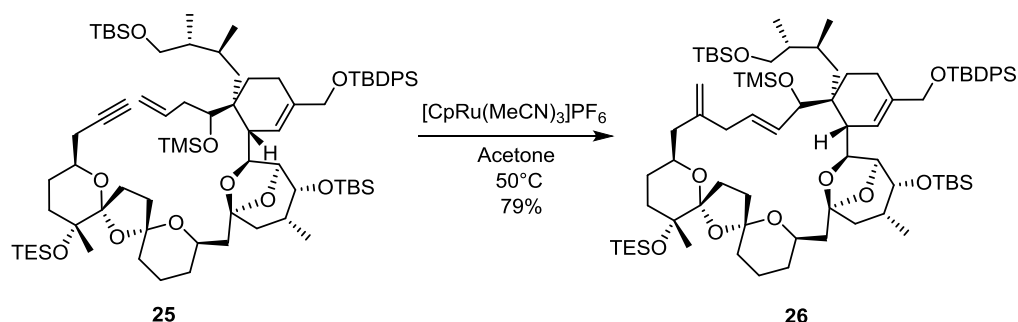


Schéma 22 : Macrocyclisation par une réaction de cycloisomérisation

2.2.b. Etude de la synthèse de la Gymnodimine par White

White *et al.* ont décrit la synthèse du fragment cyclohexène de la gymnodimine *via* une réaction de Diels-Alder diastéréosélective effectuée dès les premières étapes de synthèse.³⁸ Lors de cette réaction, un centre quaternaire adjacent à une position encombrée (C7) est créé. Des études préliminaires avaient montré que l'utilisation de diénophiles non symétriques conduisait à des régio- et stéréosélectivités trop faibles. Ainsi, ils ont utilisé un diénophile symétrique qui sera par la suite différencié au niveau de la fonctionnalité en C7.

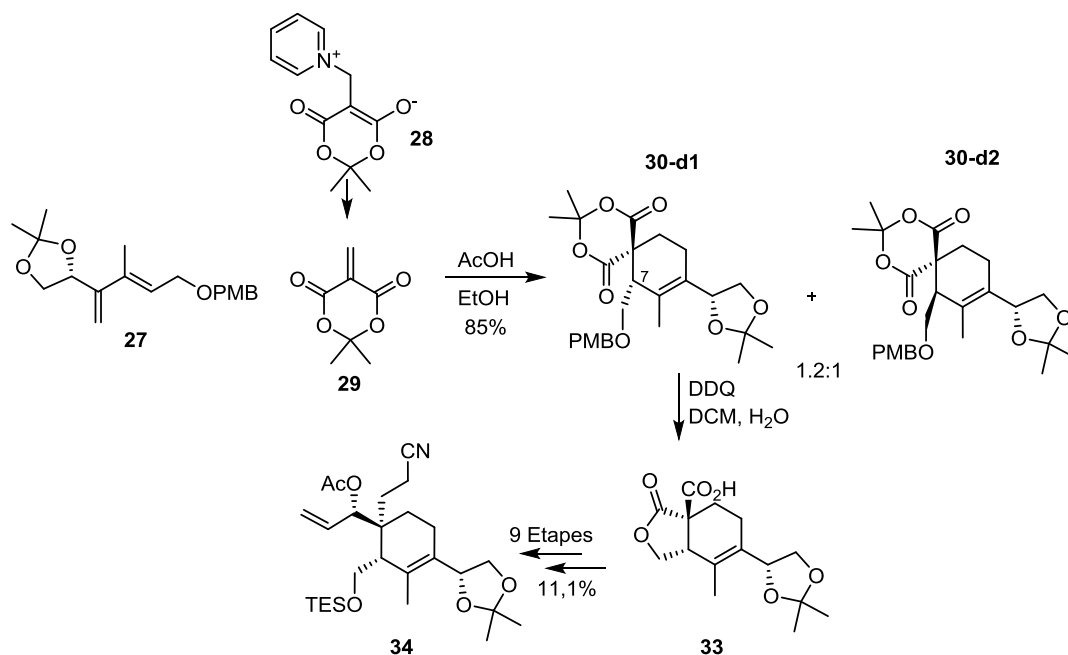


Schéma 23: Réaction de Diels-Alder entre un diène chiral et un diénophile symétrique par White *et al.*

Le diène chiral **27** (issu du (*S*)-glycéraldéhyde) réagit sur le diénophile **29** dérivé de l'acide de Meldrum et conduit à un mélange 1,2 : 1 de diastéréoisomères en C7. Alors qu'une régiosélectivité totale est observée, l'induction asymétrique à partir du centre stéréogène du dioxolane porté par le diène s'est avérée faible. Malgré cette faible sélectivité, les deux produits étant séparables, le fragment cyclohexène a pu être ensuite fonctionnalisé pour permettre un futur couplage avec le fragment THF en 9 étapes et 11,1% de rendement (Schéma 23).

³⁸ a) White, J. D.; Wang, G.; Quaranta, L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4983–4986. b) White, J. D.; Quaranta, L.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1717–1728.

Ce couplage est effectué à l’aide d’une réaction de Suzuki entre l’alkyl borane du cyclohexène **36** et l’iodure vinylique du THF **35** (Schéma 24). La macrocyclisation était prévue par réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) entre un halogénure vinylique et un aldéhyde. Cependant, aucune réaction n’ayant permis la transformation de l’alcyne de **37** en halogénure vinylique, la synthèse totale n’a pas pu être achevée.

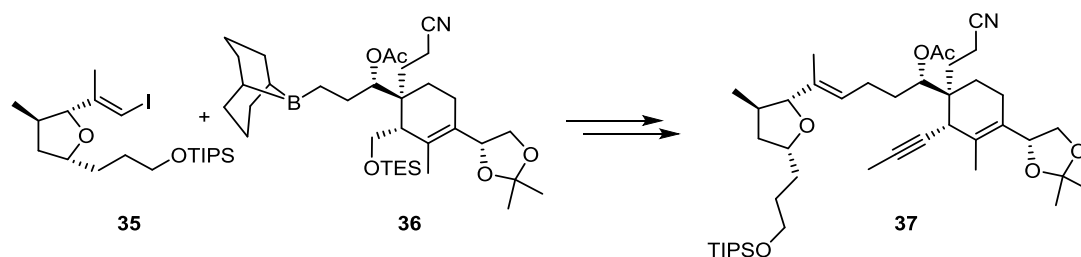


Schéma 24 : Couplage des deux fragments de la gymnodimine

2.2.c. Etude de la synthèse du Spirolide par Brimble

Le groupe de Brimble a beaucoup travaillé sur la synthèse du spirolide C en publiant notamment une synthèse du motif bis-spirocétal³⁹ et plusieurs approches à la synthèse de la spiromine.⁴⁰ La dernière stratégie développée pour la synthèse du cyclohexène est basée sur une réaction de Diels-Alder entre un diénophile chiral **39** et le diène de Danishefsky **38**.⁴¹

³⁹ a) Brimble, M. A. *Molecules* **2004**, 9, 394-404. b) Sperry, J.; Liu, Y.-C.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 29-38. c) Caprio, V.; Brimble, M. A.; Furkert, D. P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4023-4034. d) Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3655-3658. e) Meilert, K.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3497-3500. f) Meilert, K.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2184-2192. g) Brimble, M. A.; Halim, R. *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79, 153-162.

⁴⁰ a) Brimble, M. A.; Trzoss, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5613-5622. b) Brimble, M. A.; Crimmins, D.; Trzoss, M. *Arkivoc* **2005**, (i), 39-52. c) Guéret, S. M.; Brimble *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 425-433. d) Zhang, Y. C.; Furkert, D. P.; Guéret S. M.; Lombard F.; Brimble, M. A.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, 57, 4023-4034.

⁴¹ Guéret, S. M.; Furkert, D. P.; Brimble M. A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5226-5229.

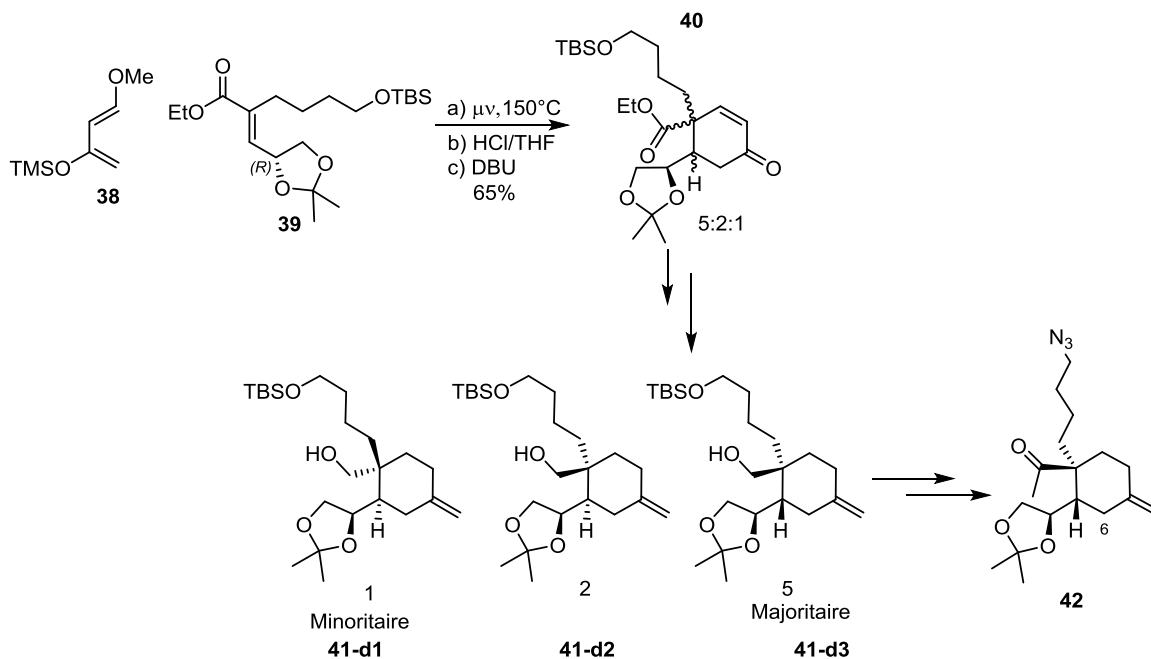


Schéma 25 : Synthèse du fragment spiromine par Brimble *et al.*

Une activation thermique à la fois thermique par micro-ondes sans solvant a été nécessaire pour obtenir une cycloaddition sur le diénophile chiral trisubstitué. Un mélange de 3 adduits de Diels-Alder **40** a été obtenu avec un ratio de 5 : 2 : 1. Quelques transformations fonctionnelles ont été nécessaires pour déterminer la structure et le rapport entre les différents produits. Le produit majoritaire **41-d3** est issu de l’approche sur la face *Si* la moins encombrée du diénophile, le minoritaire **41-d1** provenant de l’approche sur la face opposée. Le produit **41-d2** est issu de la réaction avec l’isomère *Z* du diénophile (Schéma 25). L’induction chirale à partir du dioxolane chiral, comme dans les travaux de White, est faible.

Le produit majoritaire possédant la stéréochimie du produit naturel a permis d’obtenir un cétazoture **42** qui, une fois cyclisé par réaction d’aza-Wittig à haute température, fournit la spiromine **43** (Schéma 26). Cette méthode est une alternative aux condensations acides et thermiques des céto-amines utilisées par Kishi³⁴ et Zakarian⁴⁹. Cependant dans cette stratégie le substituant méthyle en C6 est absent et le fragment nécessaire à la complétion de la synthèse totale du spirolide ne peut pas être obtenu.

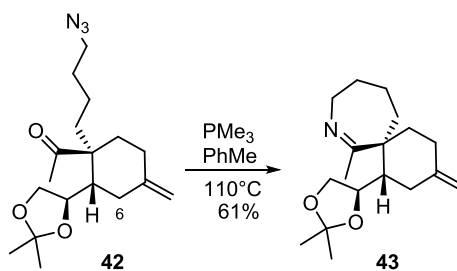


Schéma 26 : Réaction d’aza-Wittig pour la synthèse d’imine cyclique à 7 chaînons

2.2.d. Synthèse totale de la Gymnodimine par Romo

Romo *et al.* ont utilisé une réaction de Diels-Alder énantiosélective entre un lactame α -méthylénique **44** et un diène **45** portant un alcyne.⁴² Cette réaction fait appel au catalyseur de cuivre développé par Evans⁴³ [Cu(box)](SbF₆)₂ comme acide de Lewis. Dans ces conditions, le diène **45** réagit sur le lactame **44** pour former le cyclo-adduit **46** avec une parfaite sélectivité *exo* : *endo* >95 : 5 et un excès énantiomérique de 95% (Schéma 27).

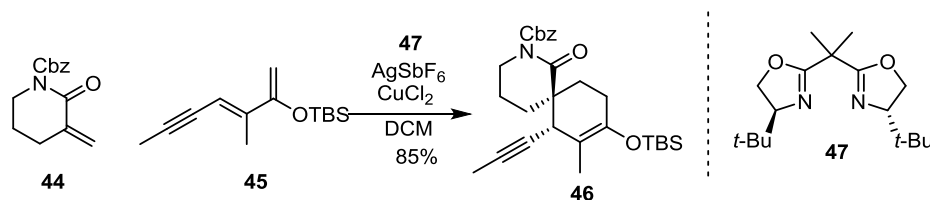


Schéma 27 : Réaction de Diels-Alder énantiosélective développée par Romo *et al.*

Cette haute sélectivité *exo* peut-être expliquée par la gêne stérique, lors de l’approche du diène, entre le substituant 2-siloxy du diène et le ligand chiral **47** coordonné sur le diénophile lors de l’approche du diène (Figure 6).

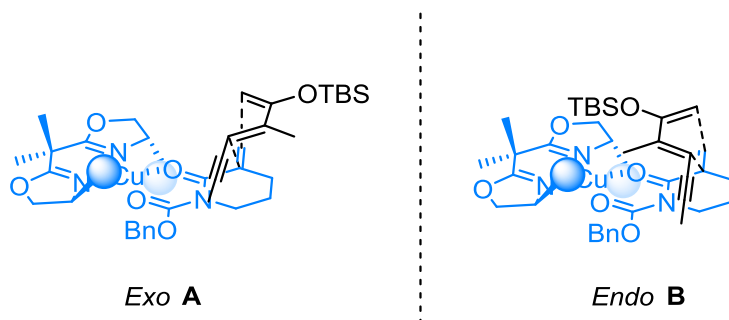


Figure 6 : Approche *exo* vs *endo*

Pour la suite de la synthèse, la formation de l’imine cyclique était envisagée par addition nucléophile d’un lithien sur un *N*-triméthylsilyl lactame **48**.⁴⁴ Mais cette stratégie s’est avérée infructueuse dans le cas de lactames portant les substituants nécessaires à la synthèse totale (Schéma 28).

⁴² a) Yang, J.; Cohn, S. T.; Romo, D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 763–766. b) Kong, K.; Moussa, Z.; Romo, D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5127–5130. c) Kong, K.; Romo, D.; Lee, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7402–7405. d) Kong, K.; Moussa, Z.; Lee, C.; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19844–19856.

⁴³ a) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; Matt, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7559–7573. b) Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J. S.; Lectka, T.; Matt, P. V.; Miller, S. J.; Murry, J. A.; Norcross, R. D.; Shaughnessy, E. A.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7582–7594.

⁴⁴ a) Hua, D. H.; Miao, S. W.; Bharathi, S. N.; Katsuhira, T.; Bravo, A. A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3682–3684. b) Ahn, Y.; Cardenas, G. I.; Yang, J.; Romo, D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 751–754.

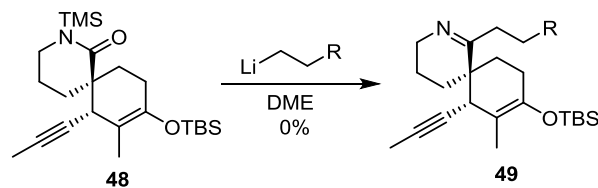


Schéma 28 : Tentatives de formation d'imines à partir de *N*-triméthylsilyl lactames

Les deux fragments sont rassemblés par une réaction de NHK entre le vinyle iodé dérivé du cyclohexène **51** et l'aldéhyde du THF **50**. La macrocyclisation est effectuée par une réaction de type Barbier d'ouverture du lactame. Le buténolide est introduit par une réaction vinylogue de Mukaiyama avec un silyloxy furane **54** en présence de TiCl_4 . La spiroimine est finalement obtenue en dernière étape par clivage en milieu acide de l'amine boc-protégée et cyclisation sous vide. La gymnodimine A a ainsi été élégamment synthétisée pour la première fois (Schéma 29). 1,9mg de produit naturel ont ainsi été obtenu en 30 étapes (séquence linéaire la plus longue) et un rendement 0,4% à partir du 1,3-propanediol.

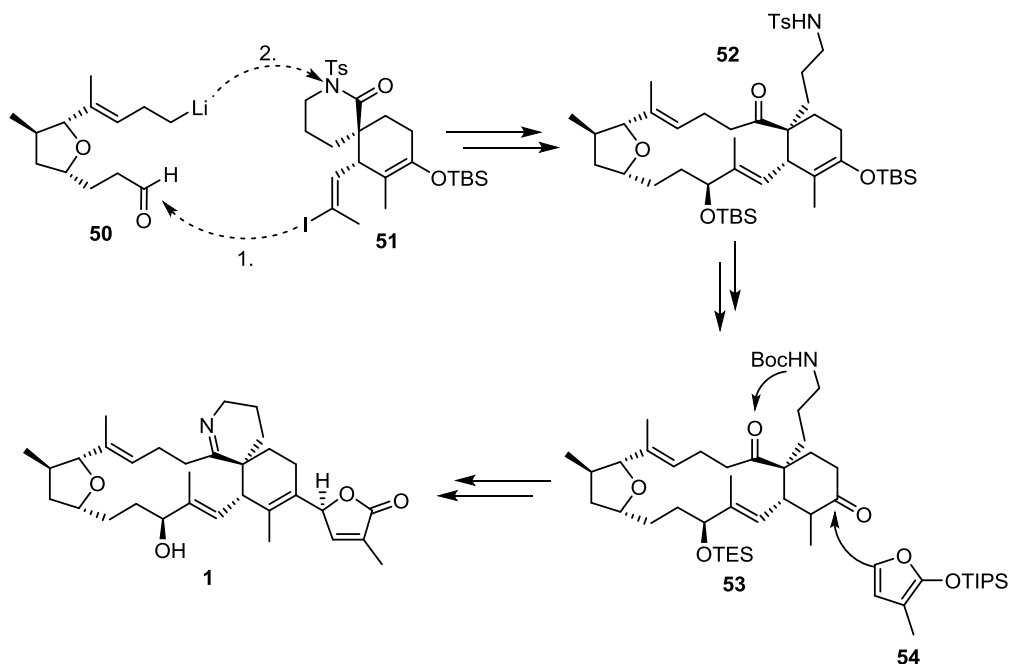


Schéma 29 : Complétion de la synthèse totale de la gymnodimine A par Romo *et al.*

2.3. Synthèse du fragment spiromine par réaction de réarrangement

2.3.a. Synthèse de la PnTX A par Zakarian

Le groupe de Zakarian s'est beaucoup intéressé à la synthèse de ces toxines marines. Il a travaillé parallèlement sur les synthèses de la pinnatoxine A et du 13-desméthyle spirolide C. La première

stratégie développée pour la synthèse du cyclohexène était basée sur une sigmatropie-[3,3] suivie d’un réarrangement de Mislow-Evans.⁴⁵

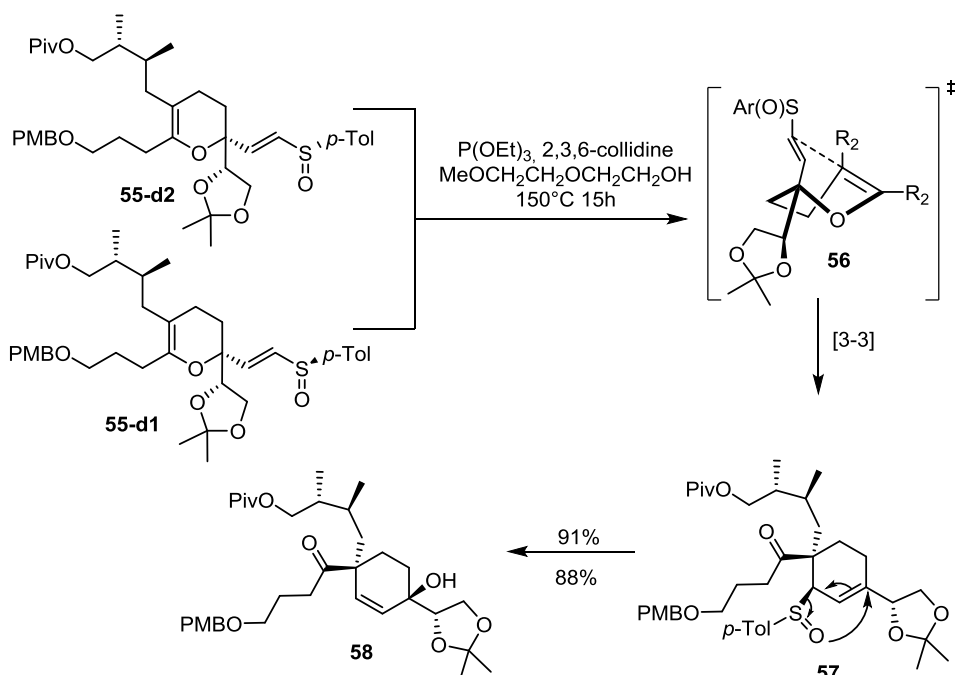


Schéma 30 : Cascade de réarrangements sigmatropiques développée par Zakarian *et al.*

Dans un premier temps le sulfoxyde vinylique **55** subit une sigmatropie [3,3] en présence d’un alcool à haut point d’ébullition et de 2,3,6-collidine, utilisé comme tampon, conduisant à la formation du centre quaternaire avec un contrôle parfait. Le passage par l’intermédiaire à 6 centres **56** permet le contrôle efficace de la stéréochimie des nouveaux centres asymétriques formés. Dans un second temps, le sulfoxyde allylique **57** subit un rapide réarrangement de Mislow-Evans pour donner l’alcool allylique **58** après piégeage du sulfénate par le phosphite. Les deux stéréoisomères **55-d1** et **55-d2** du sulfoxyde permettent d’obtenir la même stéréochimie sur le produit final (Schéma 30).

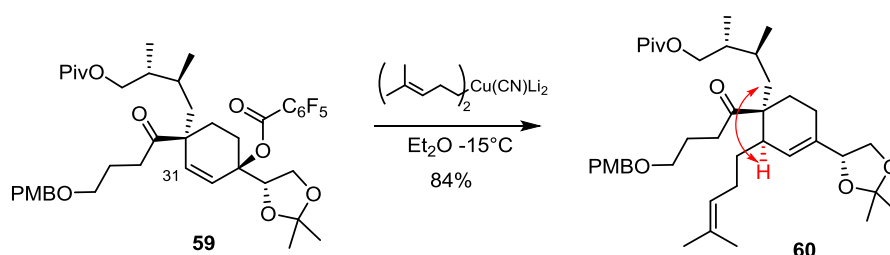


Schéma 31 : Tentative d’introduction de la chaîne en C31

L’introduction de la chaîne en C31 est effectuée par substitution allylique. L’addition d’un cuprate d’ordre supérieur sur le pentafluorobenzoate allylique **59** conduit au produit attendu **60** avec un bon rendement mais avec une stéréochimie en C31 inverse à celle du produit naturel (déterminée par analyse NOE d’un dérivé cyclique synthétisé en 8 étapes).⁴⁶ Cette addition procède en *syn* via un

⁴⁵ Pelc, M.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1629-1631.

⁴⁶ Beaumont, S.; Ilardi, E. A.; Tappin, N. D. C.; Zakarian, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 5743-5765.

mécanisme de type S_N2' . Cette observation est à l'opposé de celle faite par Corey sur des substrats modèles pour lesquels l'addition se fait en *anti*⁴⁷ (Schéma 31). Plusieurs facteurs peuvent influencer la stéréosélectivité de cette addition : la chaîne alkyle chirale présente sur le centre quaternaire adjacent peut gêner l'approche du cuprate et des interactions orbitales avec le carbonyle peuvent diriger cette addition. Devant l'impossibilité d'inverser la stéréochimie du carbone 31, cette stratégie a été abandonnée.

2.3.b. Etude de la synthèse du Spirolide et synthèse de la Pinnatoxine par Zakarian

La deuxième stratégie développée par le groupe de Zakarian est basée sur un réarrangement d'Ireland-Claisen en série acyclique à partir d'un ester chiral alkylé en α **61**, et permettant l'introduction tôt dans la synthèse des centres asymétriques en C5 et C31.⁴⁸

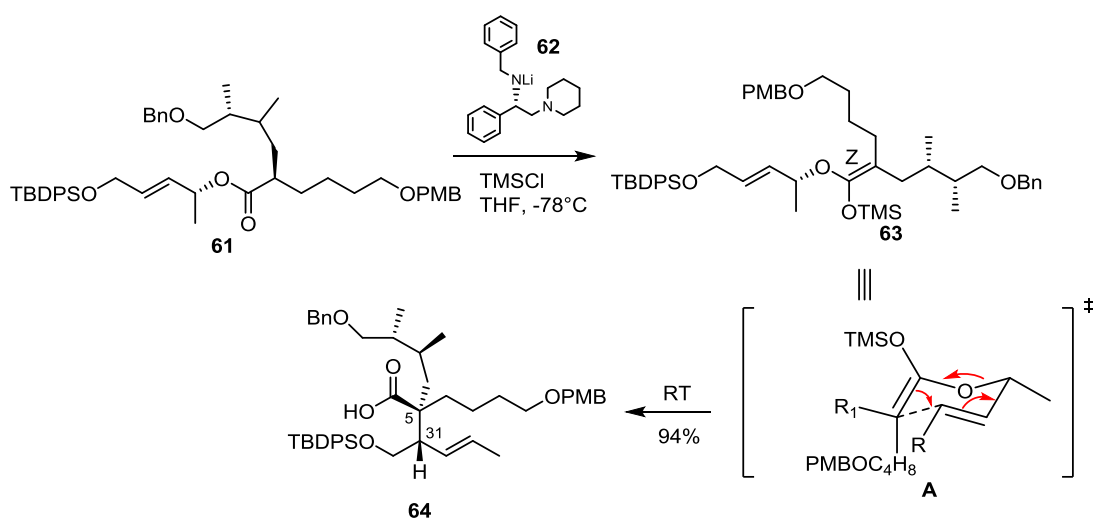


Schéma 32 : Réarrangement d'Ireland-Claisen développé par Zakarian *et al.*

L'énolate silylé d'un ester chiral **63** est généré en présence d'une base chirale **62**. Le réarrangement d'Ireland-Claisen-[3-3] procède alors spontanément à température ambiante formant le centre quaternaire avec une excellente diastéréosélectivité et un très bon rendement. L'amine chirale **62** est un élément crucial dans cette réaction, permettant d'obtenir uniquement l'énolate *Z* (96 : 4), lequel conduit à la stéréochimie désirée du centre quaternaire. A l'opposé, l'utilisation de LDA conduit à un mélange d'énolates *E* et *Z* ainsi qu'à un faible rendement (37%). L'état de transition **A** de type chaîne permet un transfert efficace de chiralité de l'ester vers les centres C5 et C31.

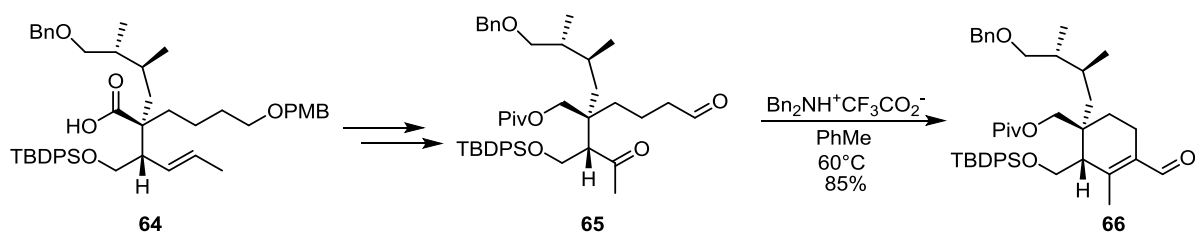


Schéma 33 : Obtention du cyclohexène par aldolisation

⁴⁷ Corey E. J.; Boaz, N. W. *Tetradedron Lett.* **1984**, 25, 3063-3066.

⁴⁸ Stivala, C. E.; A. Zakarian, A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 839-842.

Après quelques transformations fonctionnelles, le cyclohexène **66** a été obtenu par une réaction de cyclo-condensation aldolique du céto-aldéhyde **65** (Schéma 33). Cette même stratégie très efficace a ensuite été utilisée avec succès pour la synthèse totale des pinnatoxines A et G. 40mg de pinnatoxine A ont été obtenu en 44 étapes à partir de l’acide (*S*)- citronellique avec un impressionnant rendement de 1,1%.⁴⁹

2.4. Méthode par alkylation

2.4.a. Synthèse totale de la Pinnatoxine A par Hirama et Inoue

Hirama et Inoue ont utilisé une méthode innovante pour la synthèse du cyclohexène par alkylation intramoléculaire d’un époxynitrile.⁵⁰ Le mésylate **67** a été traité par un excès de KHMDS donnant l’époxyde attendu. Le proton en α du groupement cyano a été ensuite arraché, entraînant l’ouverture de l’époxyde chiral en *anti* via un mécanisme S_N2 . Le produit **69** a été obtenu sous la forme d’un seul diastéréoisomère. Cette sélectivité est en accord avec un état de transition **68** proposé par les auteurs où les plus longues chaînes carbonées encombrantes se placent en position pseudo-équatoriale.

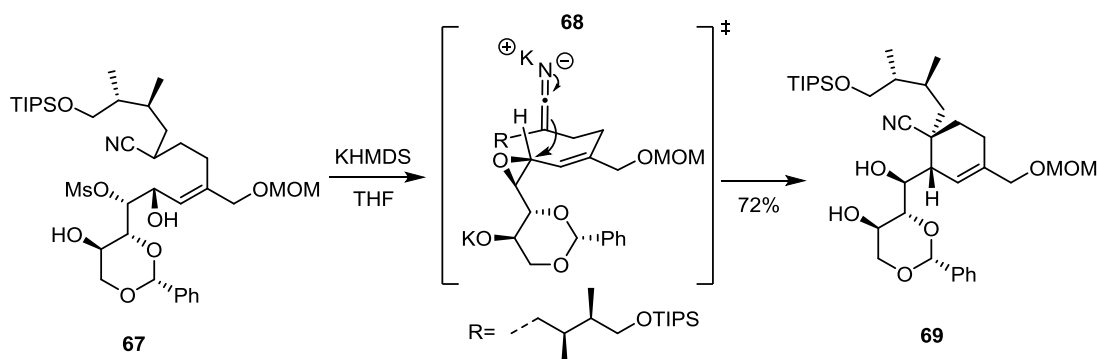


Schéma 34 : Alkylation intermoléculaire selon Hirama et Inoue

Cette méthode a permis d’obtenir efficacement en une seule étape les 2 centres asymétriques encombrés du cyclohexène.

Les deux fragments des molécules ont été ensuite couplés à l’aide d’une alkylation du dithiane **70** présent sur le motif bis-spirocétal. Les éthers silylés en C10, C6 et C29 encombrant les sites réactionnels, leur déprotection s’est avérée nécessaire afin de réussir la réaction de métathèse de fermeture de cycle (RCM). Le catalyseur de Grubbs II donne le produit sous la forme d’un seul isomère *E* (Schéma 35). Quelques transformations fonctionnelles de **73** ont encore été nécessaires pour obtenir le produit naturel. La synthèse totale de la pinnatoxine A a donc été effectuée en 58 étapes (chaînes linéaire la plus longue) avec un rendement de 0,016%.

⁴⁹ a) Stivala, C. E.; A. Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3774-3776. b) Araoz, R.; Molgó, J.; Benoit, E.; Iorga, B. I.; Servent, D.; Fruchart-Gaillard, C.; Gu, Z.; Stivala, C.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10499-10511.

⁵⁰ a) A. Nitta, A. Ishiwata, T. Noda, M. Hirama, *Synlett* **1999**, *6*, 695-696. b) Sakamoto, S.; Sakazaki, H.; Hagiwara, K.; Kamada, K.; Ishii, K.; Noda, T.; Inoue, M.; Hirama, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6505-6510.

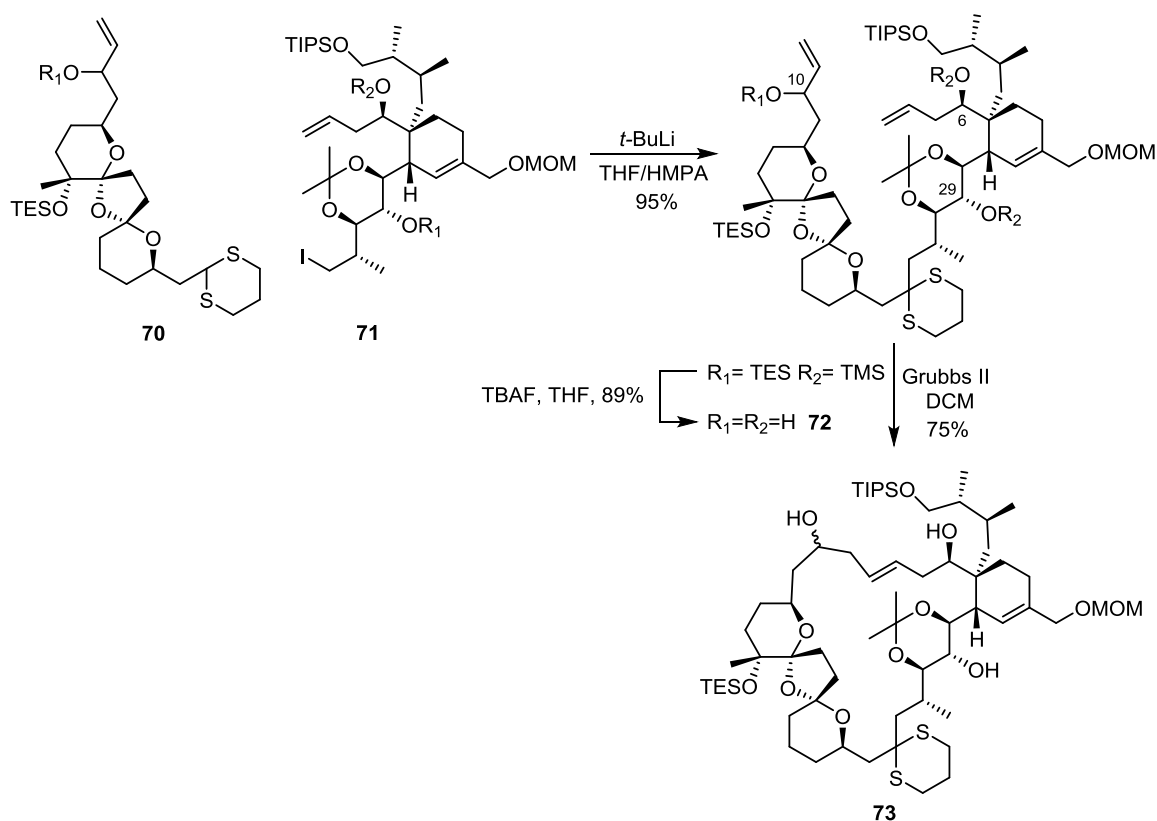


Schéma 35 : Réactions de couplage des fragments bis-spirocétal et de cyclohexène selon Hirama et Inoue

2.4.b. Etude de la synthèse de la Gymnodimine par Guillou

Guillou *et al.* ont développé une réaction d’alkylation asymétrique de Birch réductive comme réaction clé pour la formation du centre quaternaire (Schéma 36).⁵¹

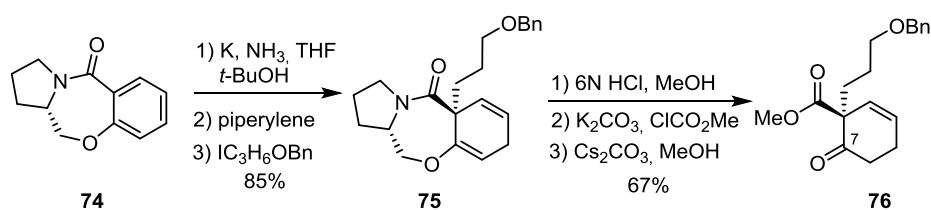


Schéma 36 : Alkylation de Birch pour la synthèse de spiroidimines par Guillou *et al.*

Une benzoxazépinone est alors utilisée comme auxiliaire chiral pour l’introduction d’un dérivé iodé avec formation du centre quaternaire avec 88% d’excès diastéréoisomérique. L’auxiliaire chiral est ensuite clivé en 3 étapes pour donner **76** avec une cétone en C7 et l’ester méthylique sur le centre quaternaire.

⁵¹ Jousseau, T.; Retaillieu, P.; Chabaud, L.; Guillou, C.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1370-1372.

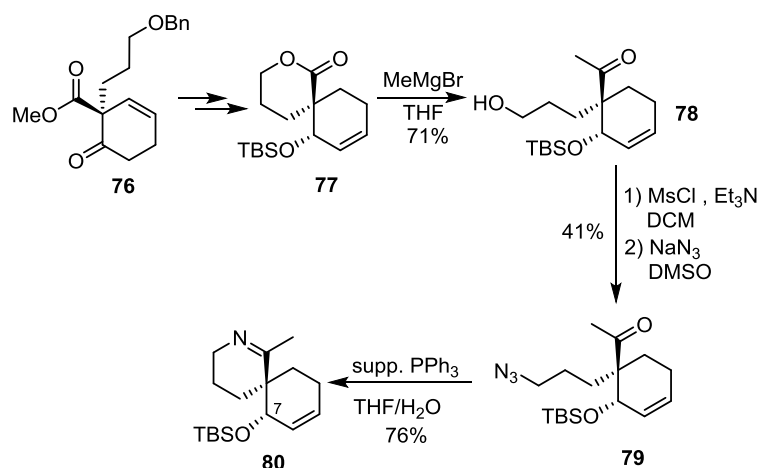


Schéma 37 : Synthèse d'une spiroimine modèle

Des transformations fonctionnelles ont ensuite permis d'obtenir la lactone **77** qui est ouverte en présence de bromure de méthylmagnésium pour conduire au cétole **78**. L'azote a alors été introduit en bout de chaîne carbonée par déplacement d'un mésylate par l'azoture de sodium. La spiroimine **80** a été finalement obtenue par réaction de Staudinger grâce à une phosphine supportée (Schéma 37). Le motif spiroimine naturel nécessiterait l'introduction de la chaîne sur le centre en C7.

3. Conclusion

L'introduction du centre quaternaire spiranique constitue la difficulté majeure de la synthèse du fragment spiroimine. La réaction de Diels-Alder a été largement utilisée afin de relever ce défi synthétique. La configuration du produit naturel étant issue d'une sélectivité *exo*, l'approche biomimétique de Kishi, a conduit à de faibles sélectivités lors de la cycloaddition. Plus récemment, une catalyse au cuivre a cependant permis à Romo d'obtenir le produit *exo* avec une très bonne sélectivité. Les approches par réarrangement développées par Zakarian se sont avérées efficaces pour l'introduction du centre quaternaire mais nécessitent des transformations fonctionnelles ultérieures importantes pour obtenir les fragments nécessaires à la synthèse totale.

En plus des difficultés inhérentes à leur synthèse les spiroimines présentent une sensibilité généralement élevée. La stabilité de ces imines a d'ailleurs été testée sur des modèles par Romo.⁴⁴ Sur des spiroimines à 6 chaînons possédant un motif *gem*-diméthyle à la place du cyclohexène, l'exposition à des conditions acides (6M HCl/THF 1/1) et basiques (3M NaOH/EtOH 1/1) pendant 6h à température ambiante n'entraîne aucune hydrolyse.

La spiroimine de la PnTX A, quant à elle est stable à pH 4,0 et 1,5 à 40°C pendant 24h. L'ouverture de l'imine est observée à 100°C en solution aqueuse à pH 7,3. 20% d'amino-cétone **81** sont obtenus après 24h. Cette transformation n'est pas réversible en milieu acide ou neutre. Aucune réaction de rétro-Diels-Alder **82** n'est observée dans ces expériences (Schéma 38).⁵²

⁵² Jackson, J. J.; Stivala, C. E.; Iorga, B. I.; Molgó, J.; Zakarian, A. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 10435-10440.

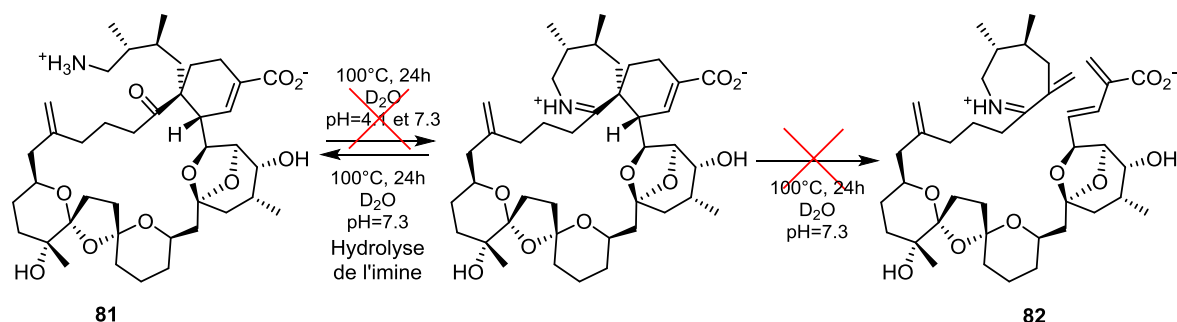


Schéma 38 : Stabilité de la PnTX A en milieu aqueux

Malgré cette stabilité en milieu aqueux, il est fortement indiqué de former la spiroimine dans les dernières étapes de synthèse à cause de sa réactivité vis-à-vis notamment des espèces nucléophiles.

V. Rétrosynthèse

1. Analyse rétrosynthétique générale

1.1. Cas de la Gymnodimine

La stratégie de synthèse de la gymnodimine A envisagée dans le cadre des travaux réalisés au laboratoire impliquerait la déconnexion de la molécule en deux fragments : un fragment de type spiroimine et un fragment de type THF. Ces deux fragments pourraient être couplés par des réactions classiques et déjà éprouvées telles que le couplage de Nozaki-Hiyama-Kishi et une alkylation, une de ces réactions entraînant la fermeture du macrocycle. Le buténolide serait introduit en fin de synthèse par une réaction de Mukaiyama vinylogue avec un silyloxy furane **54**. Dans les dernières étapes de synthèse, la condensation d’une amine sur une cétone conduirait à la formation de l’imine cyclique. Enfin la cétone cyclique proviendrait d’un alcène **83** et l’iodure vinylique d’un alcyne **84**. Cet alcyne pourrait être synthétisé à partir d’un aldéhyde provenant de l’alcool protégé **85** (Schéma 39).

L’objectif initial est donc de synthétiser de façon efficace et innovante, ce cyclohexène substitué **85** comportant un centre quaternaire adjacent à un centre tertiaire de façon efficace et innovante.

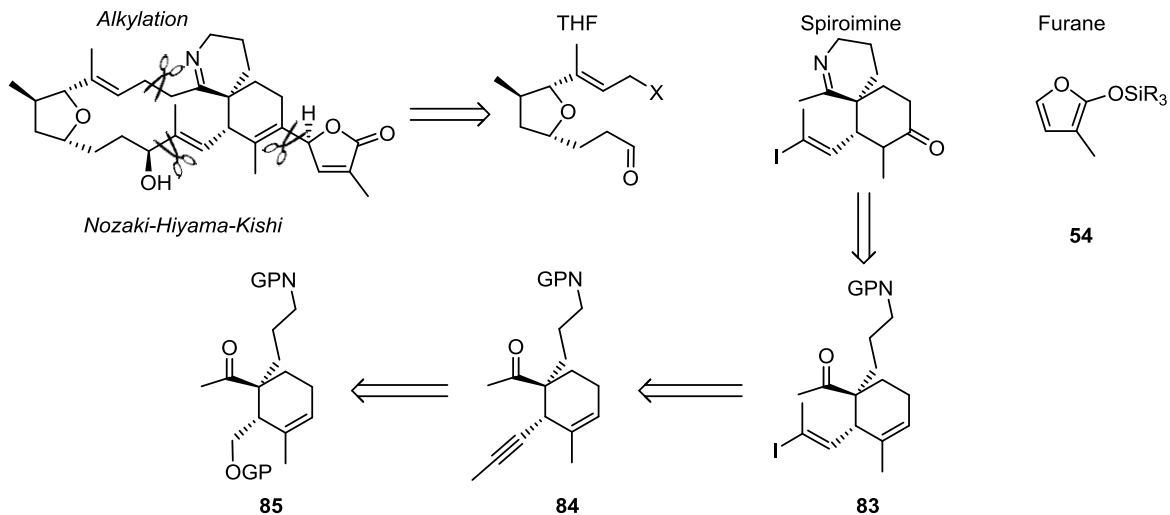


Schéma 39 : Gymnodimine A : rétrosynthèse générale envisagée

1.2. Cas du Spirolide

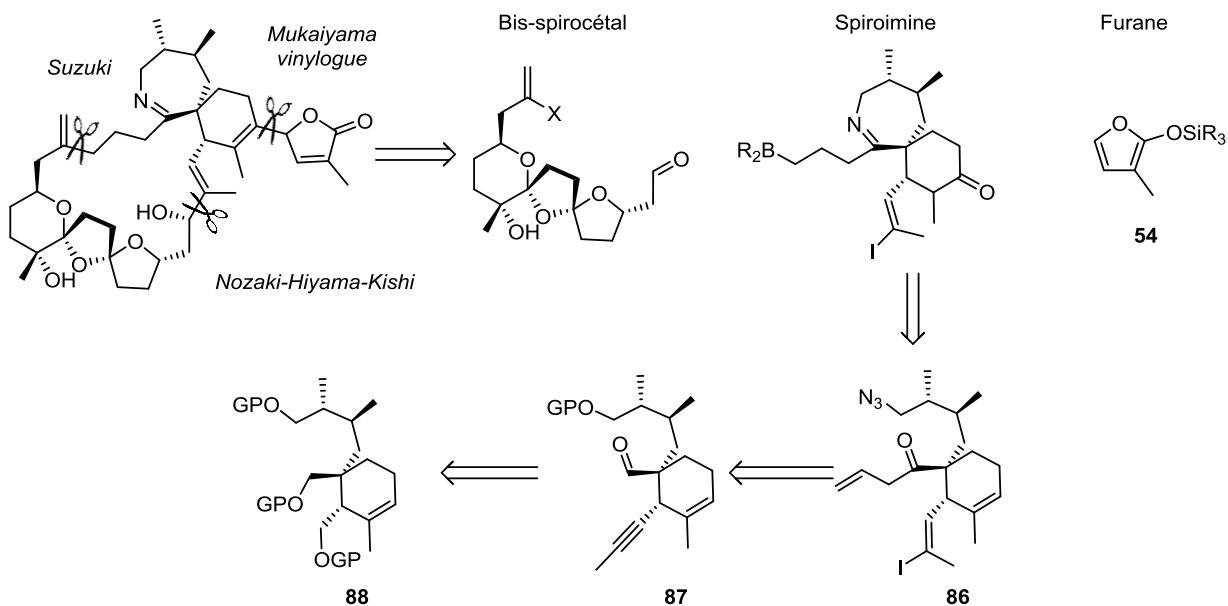


Schéma 40 : Rétrosynthèse générale envisagée du 13-desméthyle spirolide C

Le 13-desméthyle spirovide C est aussi découpé en deux grands fragments : le fragment nord de type spiroimine et le fragment sud de type bis-spirocétal. Ces deux fragments seraient reliés par un couplage de Suzuki et une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi. Le buténolide serait introduit de la même façon que pour la gymnodimine. L'imine serait, quant à elle, obtenue par une réaction d'aza-Wittig à partir d'un azoture et d'une cétone **86**. Le motif alkyleborane résulterait de l'hydroboration de l'alcène obtenu par allylation d'un aldéhyde **87**. L'azoture proviendrait d'un alcool protégé **88** (Schéma 40).

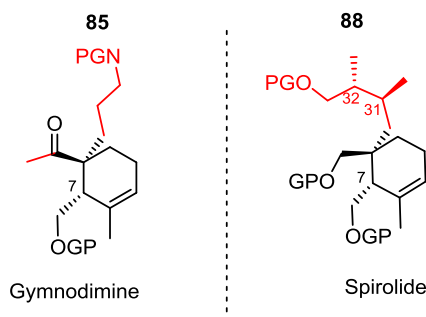


Schéma 41 : Comparaison des fragments spiromines de la gymnodimine et du spirolide

Les deux fragments spiromines ont pour grande différence la nature de la chaîne de l’imine cyclique : une chaîne alkyle simple portant une amine protégée pour la gymnodimine et une chaîne à quatre carbones substituée par deux groupements méthyles en C31 et C32 pour le spirolide. Une stratégie commune flexible devrait permettre d’obtenir ces deux fragments, leur squelette central étant un cyclohexène polysubstitué (Schéma 41). Le défi majeur consiste en la génération de manière stéréocontrôlée des deux centres asymétriques contigus, sachant que la chaîne de l’imine cyclique est en *cis* par rapport à la chaîne en C7 et que les deux chaînes oxygénées sont donc en *trans*. Plusieurs stratégies différentes ont été envisagées et testées. Les différentes approches étudiées sont présentées ci-après.

2. Stratégie par cyclisation cationique

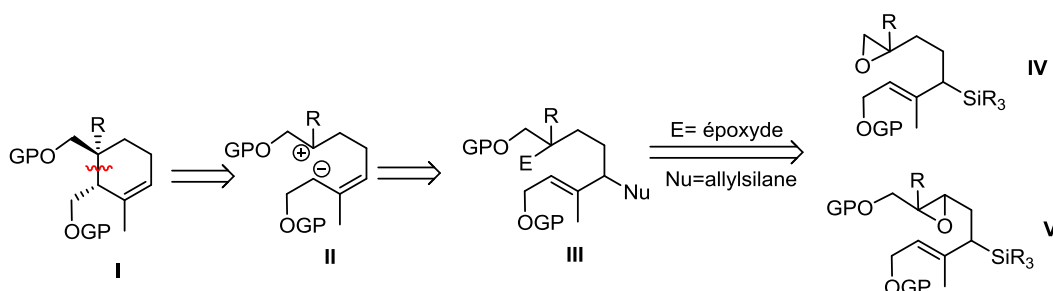


Schéma 42 : Rétrosynthèse du cyclohexène par une cyclisation cationique

La première stratégie envisagée consiste à générer les deux centres asymétriques de façon concomitante. L’analyse rétrosynthétique fait ainsi apparaître comme polarités formelles une charge positive sur le futur centre quaternaire et une charge négative en position allylique II. Nous avons choisi comme électrophile un époxyde et comme nucléophile un allylsilane. L’époxyde est localisé soit dans le cycle V soit à l’extérieur de celui-ci IV, la cyclisation procédant par ouverture intramoléculaire de l’époxyde. Ces deux cas feront l’objet de deux études différentes (Schéma 42).

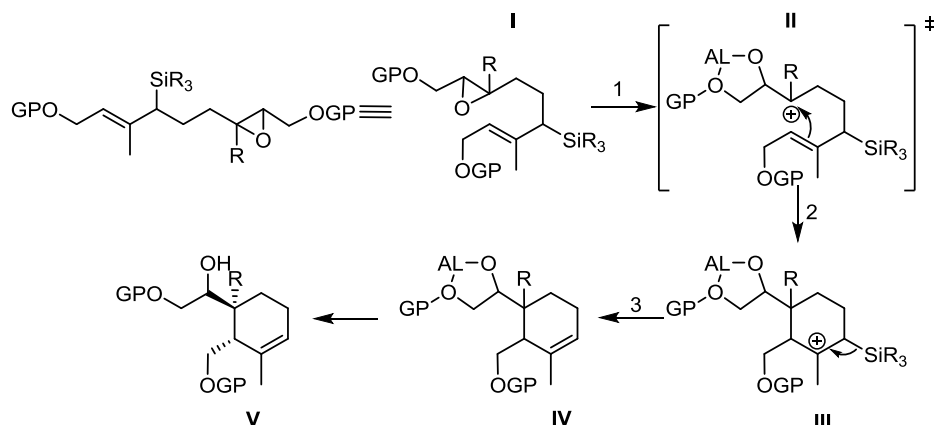


Schéma 43 : Mécanisme de cyclisation entre l'époxyde et l'allylsilane par une réaction de type 6-*exo-tet*

L'utilisation d'un acide de Lewis doit entraîner l'ouverture de l'époxyde et déclencher la cyclisation de l'allylsilane. Le carbocation tertiaire **III** ainsi formé est alors stabilisé par la présence du silicium en position β . L'élimination du groupement silylé permet de générer la double liaison endocyclique et ainsi de contrôler sa position. Les nombreux exemples de la littérature⁵³ indiquent que les étapes 1 et 2 devraient être concertées. La présence d'une fonction oxygénée à proximité de l'époxyde devrait assister l'activation de l'époxyde par l'acide de Lewis (Schéma 43).

Dans le cas où l'époxyde serait interne au cycle, l'ouverture entraînerait la présence d'une fonction alcool excédentaire dont l'élimination pourrait être envisagée par des réactions classiques de désoxygénation (Schéma 44).

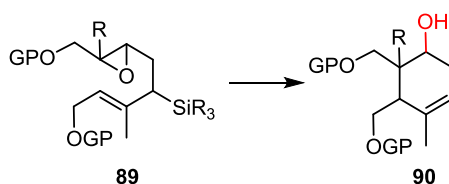


Schéma 44 : Cyclisation dans le cas d'un époxyde externe

3. Stratégie par cyclisation radicalaire

La deuxième stratégie est basée sur la même déconnexion principale, mais la cyclisation fait appel à un processus radicalaire. Le cyclohexène serait dans ce cas issu d'une cyclisation de type 6-*endo-trig*. La présence du silicium en R_3 est cruciale afin d'obtenir la double liaison endocyclique, l'élimination étant favorable en exocyclique si $R_3=H$. Le radical qui permettrait la cyclisation pourrait être généré de deux façons différentes (Schéma 45):

- par activation SOMO d'un aldéhyde **IV**
- par ouverture radicalaire d'un époxyde qui pourrait être soit interne **V** soit externe **VI**

⁵³ a) Fleming, I.; Dunoguès, J.; Smithers, R. *Org. React.* **1984**, 37, 54-575. b) Chabaud, L.; James, P.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173-3199.

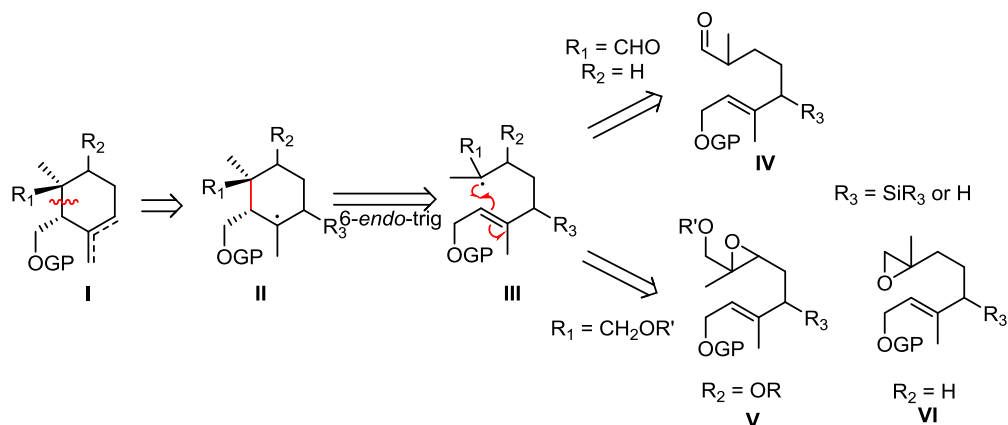


Schéma 45 : Rétrosynthèse du cyclohexène par une cyclisation radicalaire

Les époxydes nécessaires à ces cyclisations radicalaires sont les mêmes que pour les cyclisations cationiques. Une synthèse unifiée des produits de départ représente une opportunité pour réaliser ces cyclisations par différentes approches complémentaires, et ainsi augmenter nos chances d’accéder aux squelettes cibles.

4. Stratégie par réaction de Diels-Alder

Suite aux échecs des approches précédemment exposées, nous avons développé une dernière stratégie basée sur une réaction de Diels-Alder énantiosélective. Toutes les stratégies rapportées dans la littérature et basées sur cette réaction convergent vers l’obtention d’un produit issu d’une sélectivité *exo*, entraînant dans la majorité des cas des mauvaises sélectivités (*cf.* White, Kishi et Brimble). Nous avons décidé de contourner le problème en utilisant une réaction conduisant à une sélectivité *endo* classique et en transformant par la suite les chaînes nécessaires.

La stéréochimie du cyclohexène des produits naturels est celle où la chaîne carbonylée (en vert) et la chaîne située sur le carbone adjacent (en C7) sont en *trans* (Schéma 46). En faisant les déconnexions d’une réaction de Diels-Alder, le cyclohexène serait issu du diène **III** et du diénophile **II**. Cependant une réaction entre ces deux partenaires serait *endo* sélective et donnerait ainsi la mauvaise stéréochimie sur le centre quaternaire (*cis* entre la chaîne en C7 et la chaîne en vert).

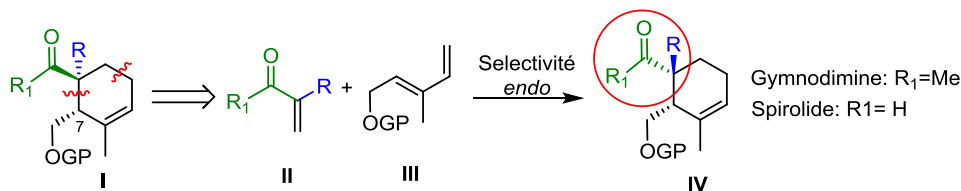


Schéma 46 : Déconnexion du cyclohexène en utilisant une réaction de Diels-Alder

En transférant la fonction carbonyle de la chaîne verte à la chaîne bleue, le produit serait issu du nouveau diénophile **III** et du diène **IV** (Schéma 47). Une réaction de Diels-Alder *endo* sélective permettrait alors d’obtenir la stéréochimie du produit naturel. L’ester en bleu du centre

Chapitre 1 – Etat de l’art : de l’isolement de la Gymnodimine et du 13-desméthyle Spirolide C à la synthèse du fragment spiromine de cette famille de neurotoxines marines

quaternaire devra alors être transformé par la suite en la chaîne nécessaire pour finaliser la synthèse totale.

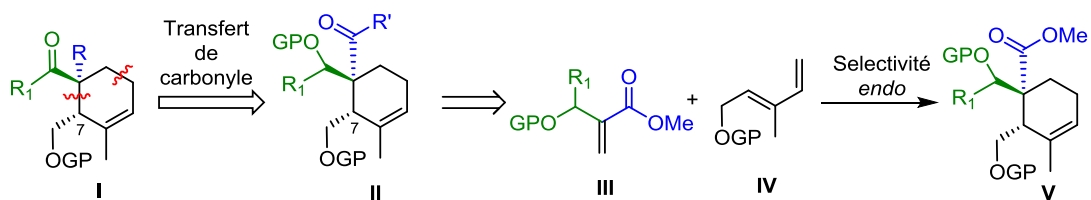


Schéma 47 : Transfert du carbonyle pour obtenir la stéréochimie du produit naturel

Chapitre 2 :

**Cyclisations cationique et radicalaire d'époxydes
« externes » et d'aldéhydes comportant un motif
allylsilane**

Chapitre 2 : Cyclisations cationique et radicalaire d'époxydes « externes » et d'aldéhydes comportant un motif allylsilane

La première voie de synthèse envisagée repose sur la cyclisation d'époxydes « externes » et d'aldéhydes présentant un motif allylsilane. Deux méthodes de cyclisation d'époxyde seront utilisées : la première est une cyclisation cationique en présence d'acides de Lewis et la seconde une cyclisation par ouverture radicalaire.

I. Cyclisations cationiques avec des allylsilanes : état de l'art

1. Généralités sur les allylsilanes

Les allylsilanes sont des réactifs d'allylation qui présentent l'avantage d'être isolables. Ils possèdent une moins grande toxicité que les allylstannanes et sont plus stables que les allylboranes et lithiens.

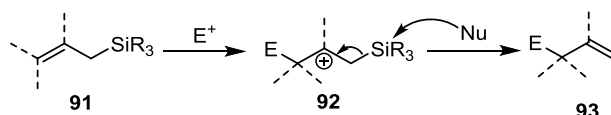


Schéma 48 : Activation d'un allylsilane

Ils réagissent avec des électrophiles en présence d'acides de Lewis par attaque sélective du carbone en γ sur électrophile, conduisant à un carbocation en β du groupe silylé **92** (Schéma 48). Ce cation est stabilisé par un recouvrement de type $\pi_{(\sigma-p)}$ entre l'orbitale σ de la liaison C-Si et l'orbitale p vacante. Cette stabilisation par la présence du silicium est appelée effet β .⁵⁴ Elle est de l'ordre de 28-30 kcal.mol⁻¹ et est optimale si les orbitales σ et p sont coplanaires (Schéma 49). Les allylsilanes réagissent donc suivant une réaction de substitution électrophile régiospécifique de type S_E2'.

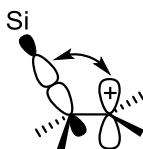


Schéma 49 : Stabilisation par effet β

L'une des premières réactions décrites utilisant cette réactivité est la réaction d'Hosomi-Sakurai.⁵⁵ (Schéma 50)

⁵⁴ a) Hanstein, W.; Traylor, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 4451-4455. b) Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1496-1500. c) Lambert, J. B. *Tetrahedron* **1990**, 46, 2677-2689.

⁵⁵ a) Hosomi, A.; Endo, M.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1976**, 941-942. b) Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1295-1298. c) Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1673-1675. d) Wilson, S. R.; Price, M.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1124-1126. e) Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 2, 563-593.

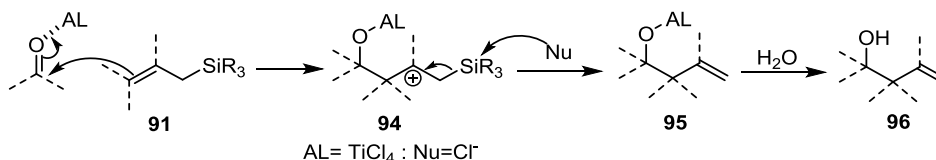


Schéma 50 : Réaction d'Hosomi-Sakurai : addition d'un allylsilane sur un carbonyle

Un carbonyle (un aldéhyde le plus souvent) est activé par un acide de Lewis. TiCl_4 a été le premier utilisé et reste l'un des plus communs. Cette activation entraîne une attaque du carbone γ . La double liaison est régénérée par une attaque nucléophile sur le silicium pour former le motif l'allyle **95**. Ce nucléophile provient de l'acide de Lewis, un ion chlorure dans le cas du TiCl_4 . Après hydrolyse, on récupère un alcool homoallylique **96**.

Dans ce type de réaction, l'approche de l'électrophile procède en *anti* par rapport au groupement silylé, suivant l'état de transition **A**. Dans cette conformation, la plus réactive, le plus petit substituant se place en position *inside* et la liaison carbone-silicium est presque perpendiculaire à l'alcène, géométrie nécessaire à la stabilisation du carbocation intermédiaire. L'approche de l'électrophile sur l'autre face dans une conformation où le groupement R_M serait alors en position *inside* induirait une plus forte contrainte allylique-1,3 et est donc de ce fait défavorisée (Schéma 51).

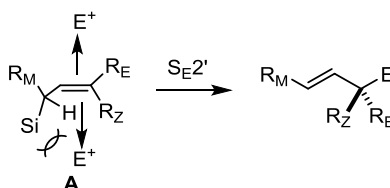


Schéma 51 : Stéréocontrôle lors d'additions d'allylsilanes

Une autre méthode d'activation des allylsilanes se fait par l'activation du silicium par un fluorure.⁵⁶ Le fluorure attaque de façon nucléophile le silicium entraînant la formation d'une espèce siliciée pentavalente **97**. Cette espèce libère le fluoro-silane ainsi que l'anion allylique **98** qui réagit alors sur l'électrophile (Schéma 52).

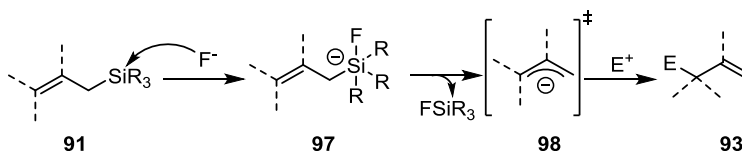


Schéma 52 : Activation d'un allylsilane par un fluorure

Dans le cas de carbonyles, le silicium devient hexacoordiné et forme un état de transition à 6 centres **99** pour former un alcool homoallylique (Schéma 53).

⁵⁶ Hosomi, A.; Shirahata, A.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1978**, 901-904.

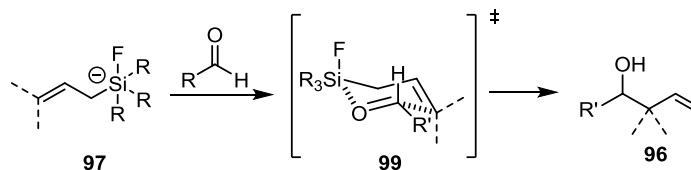


Schéma 53 : Réaction d'un allylsilane activé par un fluorure sur un aldéhyde

2. Réaction de Hosomi-Sakurai intramoléculaire

Cette réaction a été utilisée pour effectuer des cyclisations de type spiro ou « fused ».

Lors de la synthèse totale du (±)-Linaridial, Tokoroyama *et al.* ont utilisé un allylsilane pour obtenir le squelette *cis*-clérodane.⁵⁷ En présence de TiCl_4 , l'addition de l'allylsilane procède uniquement en 1,4, l'énolate généré étant ensuite piégé par le dérivé ylure de sulfonium **103**. Ainsi les quatre centres stéréogènes ont été contrôlés en une seule étape (Schéma 54).

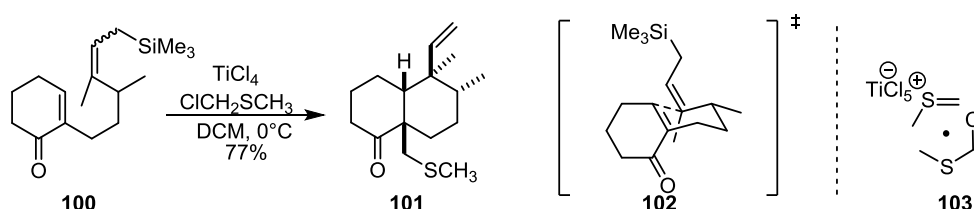


Schéma 54 : Cyclisation intramoléculaire d'un allylsilane sur une énone selon Tokoroyama *et al.*

L'attaque de l'allylsilane peut être rationalisée par un état de transition de type chaise **102**. L'énolate de titane ensuite généré a réagi avec le sulfonium complexé **103** issu de la réaction de TiCl_4 avec le dérivé chloré. Cette attaque est faite depuis la face convexe, la moins encombrée, conduisant à la jonction de cycle *cis*.

Yamamoto et Furuta ont décrit une spiro-cyclisation avec un allylsilane lors de la synthèse du (±)- α -acoradiène.⁵⁸ L'attaque a lieu en 1,4 et génère un cycle spiranique à 5 carbones avec une faible sélectivité: 3 produits ont été obtenus avec un rapport 2 : 2 : 1 (Schéma 55).

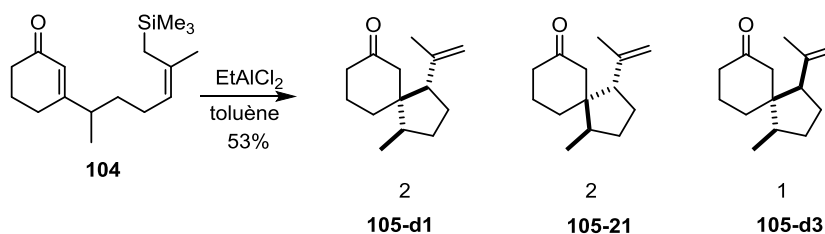


Schéma 55 : Spirocyclisation entre un allylsilane et une énone selon Yamamoto et Furuta

⁵⁷ Tokoroyama, T.; Tsukamoto, M.; Asada, T.; Iio, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6645-6648.

⁵⁸ a) Yamamoto, Y.; Furuta, T. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3971-3972. b) Schinzer, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, 23, 308-309.

Le produit désiré **105-d1** est issu de l'état de transition synclinal **A** ; les deux autres diastéréoisomères provenant d'états de transition antipériplanaires **B** et **C** (Schéma 56). Les états de transition de type synclinal sont normalement favorisés dans ce type de cyclisation^{58b}. Des états de transition antipériplanaires sont cependant également rapportés et permettent d'expliquer les sélectivités dans le cas de la spirocyclisation ci-dessus.

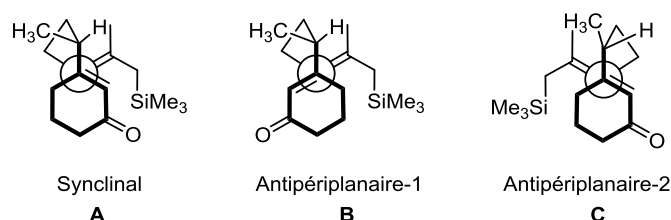


Schéma 56 : Différents états de transition lors de la spiro-cyclisation

3. Ouvertures d'époxydes par des allylsilanes

Les allylsilanes sont suffisamment nucléophiles pour effectuer des ouvertures d'époxydes, avec toutefois la présence d'un acide de Lewis. Saihia *et al.* ont décrit la réaction intermoléculaire d'un allylsilane **107** avec le 3-benzyl-époxyde (éther de benzyle et de glycidyle) **106** en présence de TiCl_4 entraînant l'ouverture de l'époxyde avec un bon rendement (Schéma 57).⁵⁹

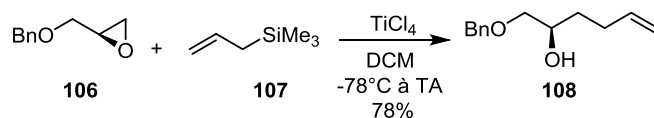


Schéma 57 : Ouverture d'un époxyde chiral par un allylsilane

L'attaque nucléophile régio- et diastéréocontrôlée d'un allylsilane sur un époxyde allylique **109** a également été décrite et procède uniquement selon un processus $\text{S}_{\text{N}}2$ (Schéma 58).⁶⁰

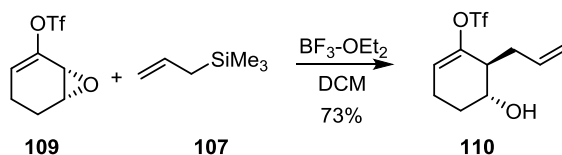


Schéma 58 : Régiosélectivité de l'ouverture d'un époxyde par un allylsilane

La version intramoléculaire a également été développée. Takano *et al.* ont ainsi rapporté une cyclisation de type 5-*exo-tet* entre un allylsilane et un époxyde lors de la synthèse de la (+)-Brefeldin C.⁶¹ L'époxy allylsilane chiral **111** cyclise rapidement en présence de SnCl_4 pour donner un mélange de diastéréoisomères. La jonction de cycle majoritaire *trans* est issue de l'état de

⁵⁹ Saikia. B.; Devi. T. J.; Barua. N. *C Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 905-913.

⁶⁰ Hentemann. M.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2699-2702.

⁶¹ Hatakeyama, S.; Osanai, K.; Numata, H.; Takano, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4845-4848.

transition **A** où les gênes stériques sont plus faibles qu'en **B**. L'excès énantiomérique est totalement conservé lors de cette réaction (Schéma 59).

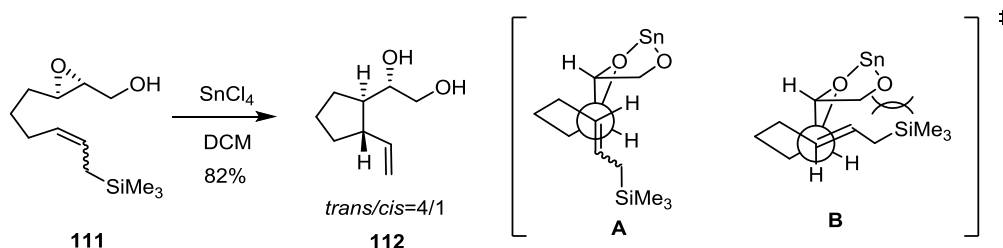


Schéma 59 : Cyclisation d'un époxy allylsilane par Takano *et al.*

La grande majorité de ces cyclisations permet la formation, avec de bonnes sélectivités, de cycle à 6 chaînons et découle d'états de transitions de type chaise.

Lors de la synthèse totale du (+)-karahana éther Weiler *et al.* ont décrit l'utilisation d'une cyclisation de type 6-*endo-tet*.⁶² L'époxy allylsilane **113** est cyclisé en présence de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ pour donner le produit avec le diol majoritairement *cis* **114**. D'autres isomères ont été obtenus mais pas quantifiés. Cette réaction implique un état de transition pseudochaise **115** où l'ester et le groupement silylé se placent en positions équatoriales (Schéma 60).

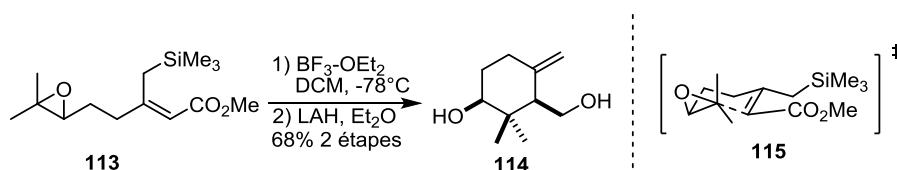


Schéma 60 : Formation d'un cycle à 6 par cyclisation d'un époxy allylsilane selon Weiler *et al.*

Une réaction similaire a été utilisée par Vidari *et al.* lors de la synthèse totale de la Pallescensone.⁶³ L'époxy allylsilane chiral **116** cyclise en présence de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$. Les deux produits formés sont alors issus des deux configurations de la double liaison de l'allylsilane, le produit majoritaire *cis* **117-d1** provenant de l'isomère *Z* et le produit *trans* **117-d2** de l'isomère *E*. L'état de transition mis en jeu est le même que dans la réaction précédente (Schéma 61).

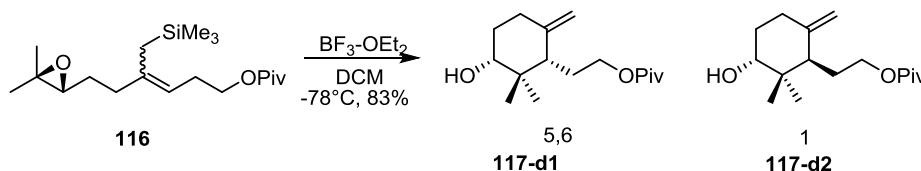


Schéma 61 : Formation d'un cycle à 6 par cyclisation d'un époxy allylsilane chiral par Vidari *et al.*

⁶² Armstrong, R. J.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 584-596.

⁶³ Vidari, G.; Lanfranchi, G.; Masciaga, F.; Moriggi, J.-D. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, 7, 3009-3020.

Un des rares exemples de cyclisation impliquant un allylsilane endocyclique a été décrit par Corey.⁶⁴ L'allylsilane **118** est engagé dans une double cyclisation sur l'époxyde par l'intermédiaire d'une double liaison relais (Schéma 62).

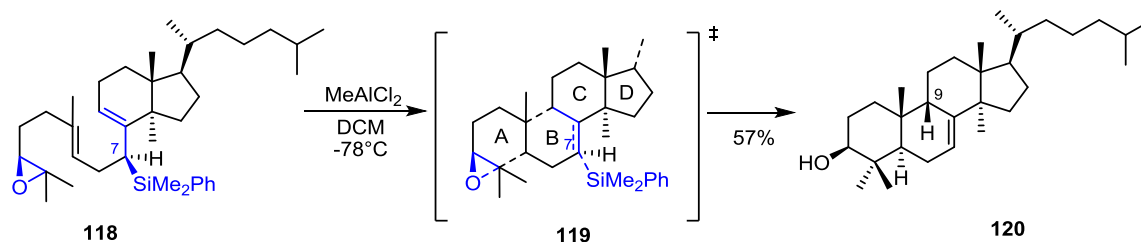


Schéma 62 : Polycyclisation d'un allylsilane endocyclique selon Corey *et al.*

La nouvelle double liaison générée entre les centres C7 et C8 est alors endocyclique. Ces réactions découlent généralement d'un état de transition de type pseudo-chaise, mais la présence de l'allylsilane endocyclique modifie cette préférence. Les auteurs font l'hypothèse d'un état de transition de type bateau **121** pour la formation du cycle B (Schéma 63).

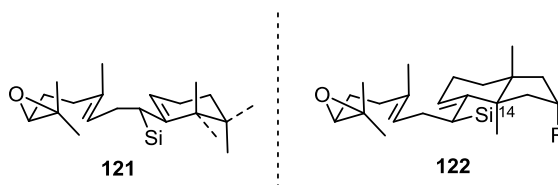


Schéma 63 : Etats de transition de cyclisation de type chaise/bateau/chaise et de type chaise/chaise/chaise

La même réaction réalisée avec l'épimère en C7 **118-d2** s'est avérée beaucoup moins efficace conduisant à l'isomère en C9 (Schéma 64). Cela peut s'expliquer par le passage par un état de transition pseudo-chaise **122** générant de fortes répulsions stériques entre le groupement silylé et le méthyle en C14.

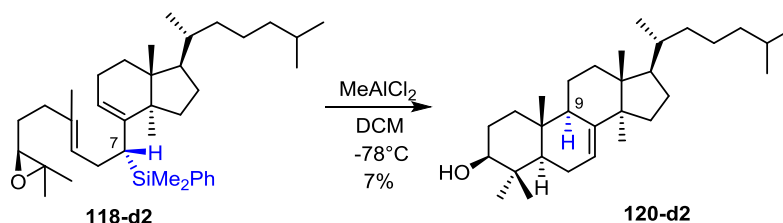


Schéma 64 : Cyclisation avec l'épimère en C7

⁶⁴ Corey, E. J.; Lee, J.; Liu, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9149-9152.

II. Cyclisations radicalaires

1. Ouverture réductrice d'époxydes en présence de Ti^{III}

1.1. Généralités

En 1988, Nugent et Rajanbabu décrivent l'utilisation de titane de basse valence pour effectuer une ouverture radicalaire d'un époxyde.⁶⁵ Le titane Cp_2TiCl^{III} utilisé est généré par réduction de dichlorure de titanocène en présence d'un métal (Zn ou Mn) (Schéma 65).

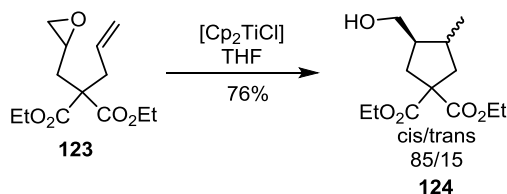


Schéma 65 : Première utilisation du Cp_2TiCl par Nugent et Rajanbabu

Le traitement de l'époxyde insaturé **123** par Cp_2TiCl^{III} conduit majoritairement au diastéréoisomère *cis* suivant une cyclisation de type 5-*exo-trig*. L'ouverture a lieu de façon totalement régiocontrôlée générant le radical secondaire le plus stable (Schéma 66). Une rapide cyclisation sur l'oléfine conduit alors au radical primaire **III** qui est efficacement piégé par un deuxième équivalent de Cp_2TiCl . Un traitement acide aqueux permet enfin l'hydrolyse de l'alkyl titane (IV) généré et de l'alcoolate de titane **IV** pour conduire à l'alcane et l'alcool **124** correspondants.

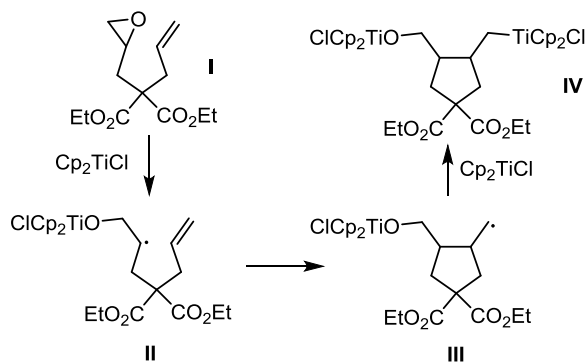


Schéma 66 : Mécanisme de la cyclisation par ouverture d'un époxyde par le Cp_2TiCl

1.2. Application à la synthèse de cycles à 6 chaînons

Quelques années plus tard cette méthode a été utilisée afin de synthétiser des cycles à 6 chaînons suivant une cyclisation de type 6-*endo-trig*.⁶⁶ Le traitement d'un époxyde comportant un motif acétate allylique par une solution de Ti^{III} généré *in situ*, conduit à un mélange de 6 produits (Schéma

⁶⁵ Nugent, W. A.; Rajanbabu T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561-8562.

⁶⁶ Barrero, A. F.; Cuerva J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078.

67). La double liaison présente dans les différents produits obtenus suggère une β -élimination d'un hydrure, préférentiellement de façon exocyclique (Schéma 68).⁶⁷

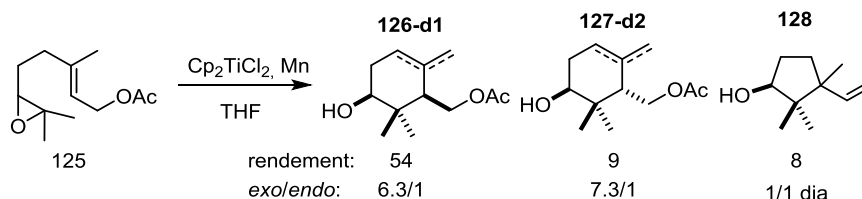


Schéma 67 : Cyclisation d'un époxyde comportant un motif un acétate allylique

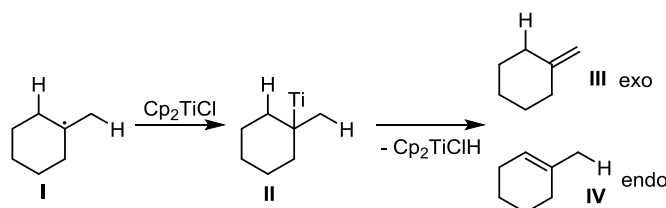


Schéma 68 : Mécanisme de formation des doubles liaisons

Les diastéréoisomères sont vraisemblablement issus de deux intermédiaires différents. Le produit *cis* **127-d1** résulte d'un état de transition de type pseudo-chaïse **A** et le produit *trans* **127-d2** d'un état de transition bateau **B**. Comme les états de transitions de type chaïses sont favorables le produit majoritaire est le *cis* (Schéma 69). Un cycle à 5 chaînons **128** provenant d'une cyclisation 5-*exo-trig* a aussi été isolé sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères.

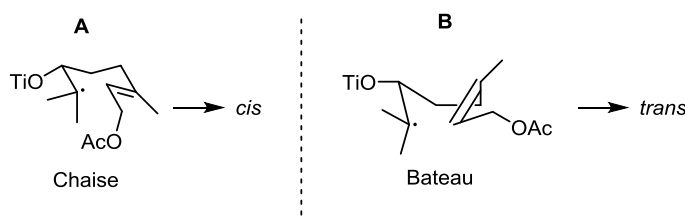


Schéma 69 : Conformation de type chaïse et bateau

La sélectivité de cette réaction est modeste et la formation d'une double liaison exo- ou endocyclique est toujours observée lors de la cyclisation *endo-trig*.

Une version catalytique en titane a été développée permettant un traitement plus aisé du milieu réactionnel.⁶⁸ Un mélange de TMSCl et de 2,4,6-collidine permet de régénérer le Cp_2TiCl_2 par coupure de la liaison O-Ti et formation d'un éther silylé. Le manganèse sert de réducteur pour la formation du Cp_2TiCl (Schéma 70).

⁶⁷ Hegedus, L. S. In *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*; University Science Books: Sausalito, CA, 1999.

⁶⁸ Barrero, A. F.; Quilez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Loayza, I.; Sanchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5215-5222.

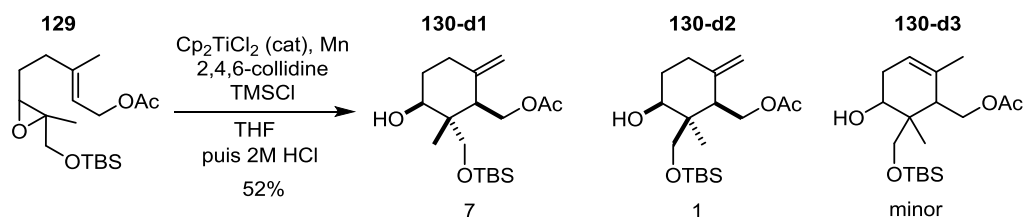


Schéma 70 : Version catalytique en titane

L'obtention majoritaire du produit **130-d1** peut s'expliquer par une cyclisation via une conformation peudso-chaïse où la chaîne CH₂OTBS est en position équatoriale. Une coordination entre l'alcoolate de titane et le groupement OTBS permet de forcer cette configuration pseudo-chaïse. Des traces de produits comportant une double liaison *endo* ont aussi été observées en faible quantité (non quantifié).

Cette méthode a également permis des cyclisations en chaîne conduisant à des polycycles notamment à 6 chaînons.⁶⁹ La présence d'une tripe liaison sur la chaîne principale entraîne la formation d'un deuxième cycle à 6 chaînons (Schéma 71).

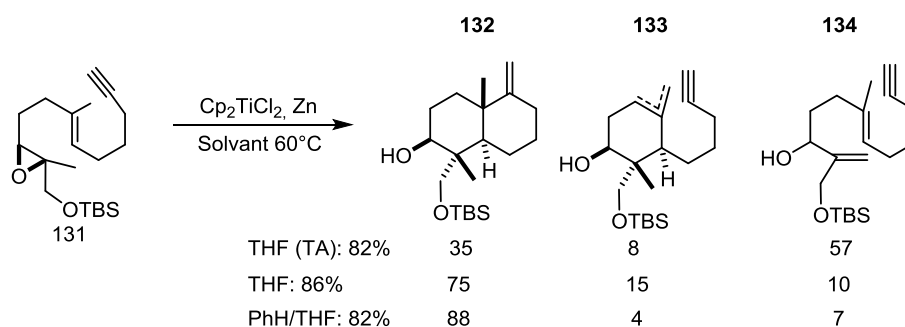


Schéma 71 : Polycyclisation d'un époxyde présentant des insaturations de type éne-yne

Une influence importante du solvant et de la température sur cette réaction a été rapportée. Dans le THF à température ambiante le produit d'ouverture de l'époxyde avec β -élimination directe d'un hydrure sans cyclisation **134** est majoritairement observé. L'augmentation de la température jusqu'à 60°C permet de favoriser la cyclisation, avec toutefois la présence de 15% de produit de monocyclisation. A cette même température, l'utilisation d'un mélange de THF et de benzène permet d'observer majoritairement le produit tricyclique **132**.

L'ouverture radicalaire d'époxydes est donc une méthode efficace de génération de radicaux carbonés, lesquels peuvent ensuite être impliqués dans des réactions de formation de liaisons C-C et de cyclisation. Les sélectivités sont généralement bonnes si la stabilité d'un intermédiaire réactionnel prédomine sur celles des autres. Comme la réaction se termine par une β -élimination d'un hydrure peu sélective plusieurs alcènes peuvent être obtenus.

⁶⁹ Haruo, Y.; Hasegawa T.; Tanaka, H.; Takahashi, T. *Synlett*, **2001**, 12, 1935-1937.

2. Activation SOMO

2.1. Introduction

L'activation de fonctions carbonylées à l'aide d'amines secondaires est actuellement particulièrement explorée, et met en jeu des intermédiaires de type imine et énamine, étudiés dans les années 60 par Stork *et al.*⁷⁰ La renaissance de ces processus et le développement de versions catalytiques ont grandement contribué à l'essor de l'organocatalyse. Deux méthodes d'activation majeures ont été développées, basées sur la formation d'intermédiaires imine et/ou énamine.

Activation LUMO

La condensation transitoire d'une amine secondaire sur un carbonyle α,β -insaturé forme un iminium transitoire positivement chargé entraînant l'abaissement du niveau énergétique de l'orbitale vacante la plus basse (LUMO). L'électrophilie du système insaturé est ainsi augmentée rendant l'attaque d'une large gamme de nucléophiles plus facile (Schéma 72).⁷¹

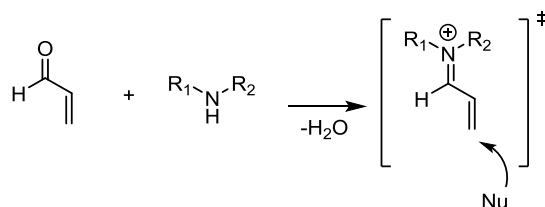


Schéma 72 : Activation LUMO via un iminium

Activation HOMO

La condensation d'une amine secondaire sur un carbonyl conduit à une énamine après élimination d'une molécule d'eau. De cette manière, le niveau énergétique de l'orbitale occupée la plus haute (HOMO) est augmenté, rendant le système plus réactif vis-à-vis de différents types d'électrophiles (Schéma 73).⁷²

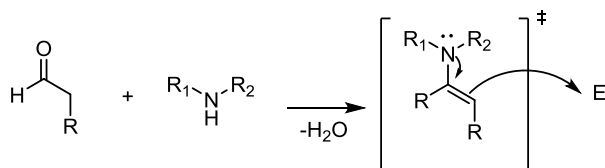


Schéma 73 : Activation HOMO via une énamine

Plus récemment le groupe de MacMillan a décrit une nouvelle méthode appelée activation SOMO.⁷³ Cette méthode se base sur l'oxydation sélective à un électron d'une énamine riche générant alors un radical cation possédant 3 électrons π , intermédiaire entre les iminiums à 2 électrons π et les

⁷⁰ a) Stork, G.; Terrell, R.; Szmuszkovicz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2029-2030. b) Stork, G.; Landesman, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5128-5129. c) Stork, G.; Landesman, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5129-5130. d) Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 78, 207-222.

⁷¹ Lelais, G.; MacMillan, D. W. C.; *Aldrichim Acta*, **2006**, 39, 79-87.

⁷² Mukherjee, S.; Yang J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471-5569.

⁷³ Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J. B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, 316, 582-585.

énamines à 4 électrons π . L'énergie de l'orbitale SOMO permet au système (électrophile) de réagir avec des espèces faiblement nucléophiles, dites « SOMOphiles ». Cette transformation est donc formellement une alkylation en α de la fonction carbonyle par un processus de type « Umpolung » (Schéma 74).

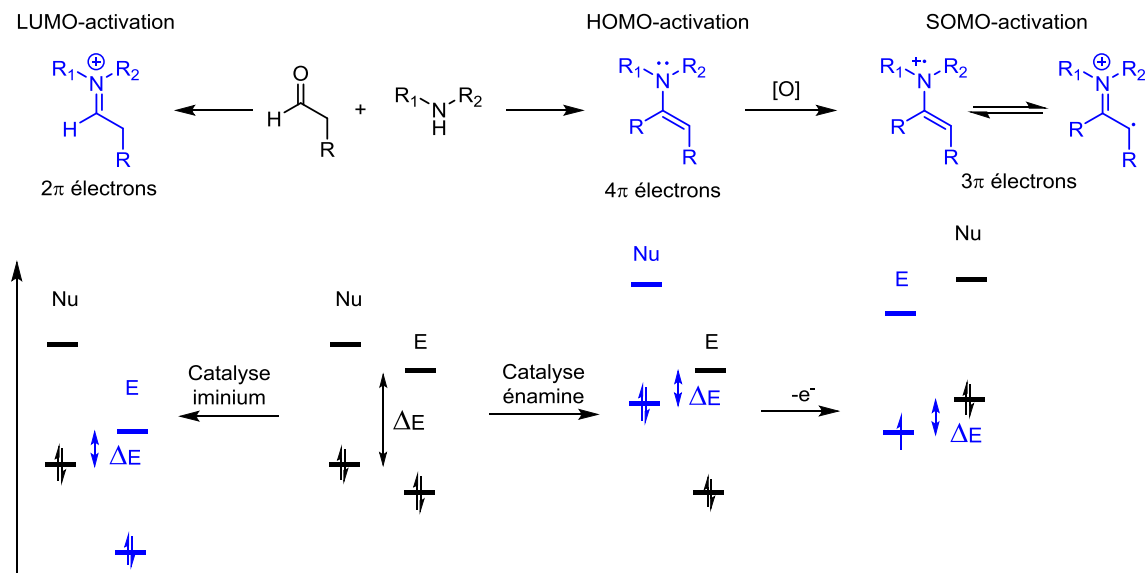


Schéma 74 : Activation SOMO par oxydation d'une énamine

2.2. Réactivité en activation SOMO

L'activation SOMO a été utilisée afin d'introduire en α d'un aldéhyde, différents nucléophiles de manière énantiosélective. Des imidazolidinones ont été développées notamment par McMillan et Sibi⁷⁴ afin d'activer l'aldéhyde et induire la chiralité. Le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) s'est avéré être un oxydant de choix pour l'activation SOMO. L'intermédiaire réactionnel de type radical cation s'additionne sur différents accepteurs :

- Les allylsilanes sont de très bons accepteurs de radicaux (électrophiles). Après addition, le radical en β du silicium est oxydé en carbocation entraînant l'élimination du silicium et la formation d'un nouvel alcène **136**.⁷³

- L'addition sur un vinyl trifluoroborate a conduit quant à elle à un radical stabilisé en β du borate. L'oxydation de ce radical par le CAN entraîne alors une élimination de type Peterson du groupement BF_3K avec une sélectivité *trans* permettant d'obtenir l'aldéhyde β,γ -insaturé **137**.⁷⁵

- Les nitronates silylés sont également de bons SOMOphiles qui permettent l'obtention de β -nitro aldéhydes **138**. Les produits *anti* et *syn* sont obtenus sélectivement en utilisant respectivement un groupement TIPS ou un nitronate protégé par un groupement TBS.⁷⁶

⁷⁴ Sibi, M. P.; Hasegawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124-4125.

⁷⁵ Kim, H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398-399.

⁷⁶ Wilson, J. E.; Casarez, A. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11332-11334.

-L'addition sur le styrène entraîne la formation d'un radical benzylique qui est oxydé par le CAN et le carbocation résultant est ensuite piégé par l'anion NO_3^- provenant du CAN. Cette transformation peut être considérée comme une carbo-oxydation du styrène.⁷⁷

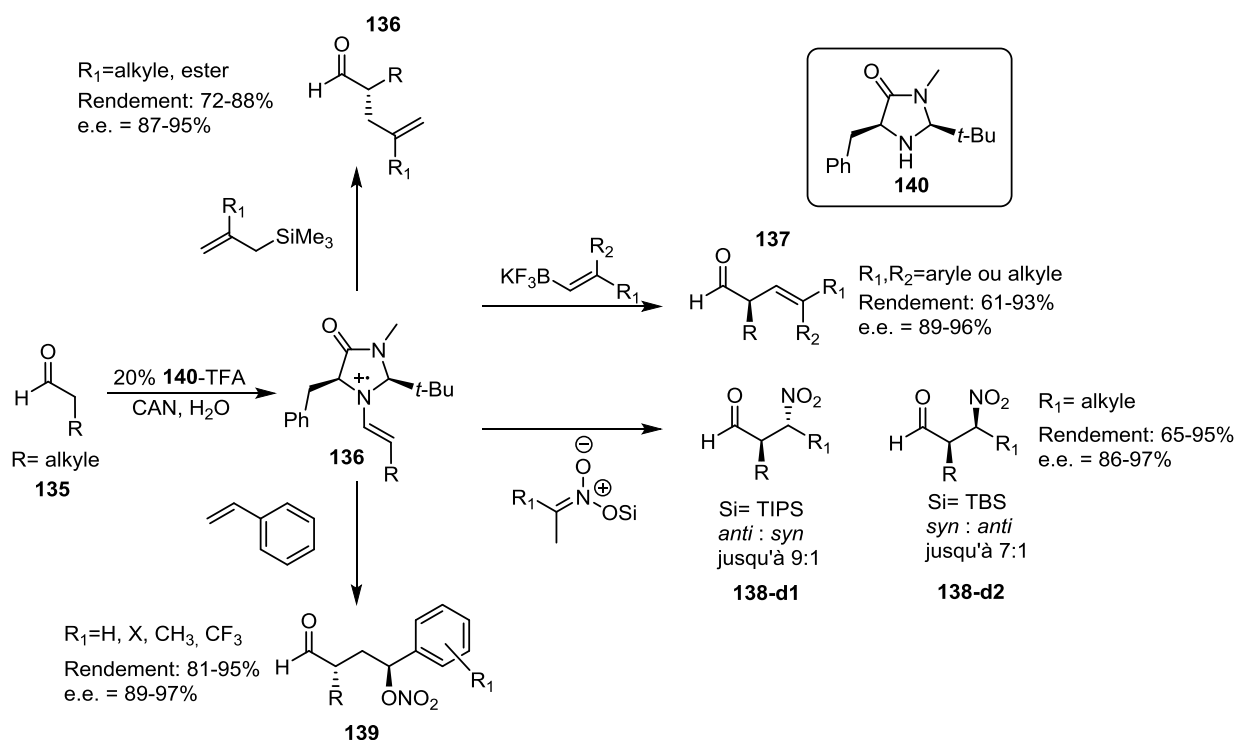


Schéma 75 : Réactivité de l'intermédiaire à 3 électrons vis-à-vis de différents nucléophiles

2.3. Application à la cyclisation sur des oléfines et des allylsilanes

Les conditions douces lors de l'activation SOMO permettent l'utilisation de nucléophiles variés. Une version intramoléculaire a été développée afin d'obtenir des cycles de tailles variées.

Le premier exemple développé récemment par le groupe de MacMillan décrit la cyclisation entre un aldéhyde et un allylsilane.⁷⁸ Par cette méthode des cycles à 5, 6 ou 7 chaînons sont obtenus avec de bons excès énantiomériques et de bons rapports diastéréoisomériques. Le produit 1,2-*anti* est toujours le produit majoritaire (Schéma 76).

⁷⁷ Graham, T. H.; Jones, C. M.; Jui, N. T.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16494-16495.

⁷⁸ Pham, P. V.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1470-1473.

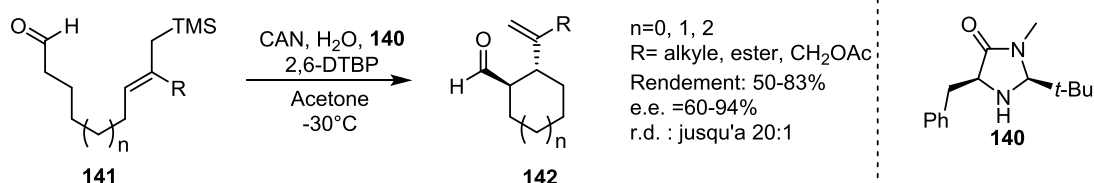


Schéma 76 : Construction de cycles par α -allylation asymétrique d'aldéhydes

L'allylsilane permet de générer la double liaison exocyclique finale *via* une élimination du silicium en β du carbocation. L'utilisation d'eau dans cette réaction est cruciale permettant d'hydrolyser de façon efficace l'iminium final et de régénérer le catalyseur.

Plus récemment encore des oléfines non activées **143** ont été utilisées comme nucléophiles, donnant accès à des produits de type homo-ène.⁷⁹ Le complexe triphénantroline de fer (III) s'est avéré un oxydant de choix pour cette réaction. Cette cyclisation intramoléculaire entre un aldéhyde et un alcène présente une tolérance à une grande variété d'oléfines : des cycloalcanes de différentes tailles, des méthyl styrènes et des oléfines non symétriques. La présence d'hétéroatomes (O, NTs) dans le cycle est également possible (Schéma 77).

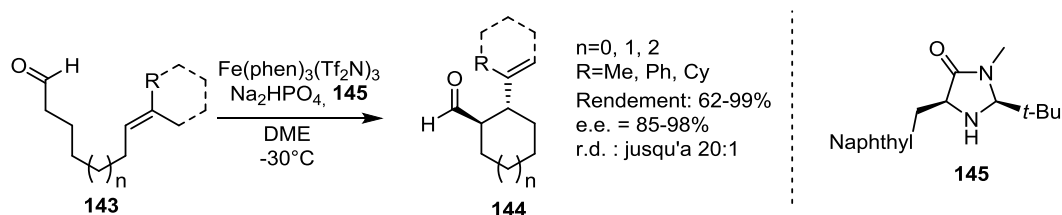


Schéma 77 : α -allylation intramoléculaire d'un aldéhyde insaturé

La formation des cycles à 6 chaînons **146** implique le passage par un état de transition de type chaise dans lequel l'oléfine et la chaîne de l'iminium se placent en position équatoriale (Schéma 78).

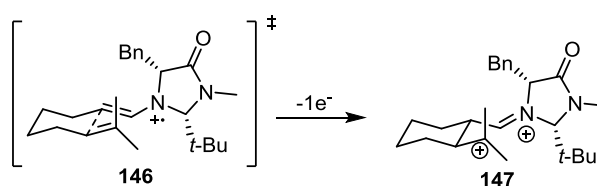


Schéma 78 : Etat de transition lors de la cyclisation de cycles à 6

Le même type d'état de transition pourrait être envisagé pour la synthèse de notre cyclohexène. L'allylsilane devra être localisé dans le cycle afin de permettre l'obtention d'une double liaison endocyclique (Schéma 79).

⁷⁹ Comito, R. J.; M.; Finelli, F. G.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9358-9361.

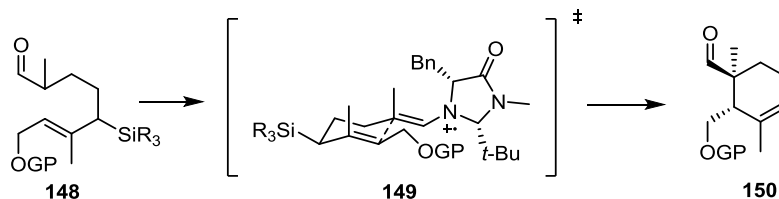


Schéma 79 : Etat de transition possible pour la cyclisation SOMO

III. Synthèse des précurseurs acycliques en vue de la synthèse du motif spiromine

Une stratégie unifiée a été imaginée pour la synthèse de l'époxyde et de l'aldéhyde nécessaires à la cyclisation. Dans l'approche envisagée, l'époxyde **I** serait issu d'un alcool allylique **III** et l'aldéhyde d'un composé vinylique **IV**. Ces deux produits pourraient être obtenus par couplage de Suzuki entre un halogénure vinylique (respectivement **VI** et **VII**) et un borane **V** résultant de l'hydroboration sélective d'un bis-allylsilane (Schéma 80).

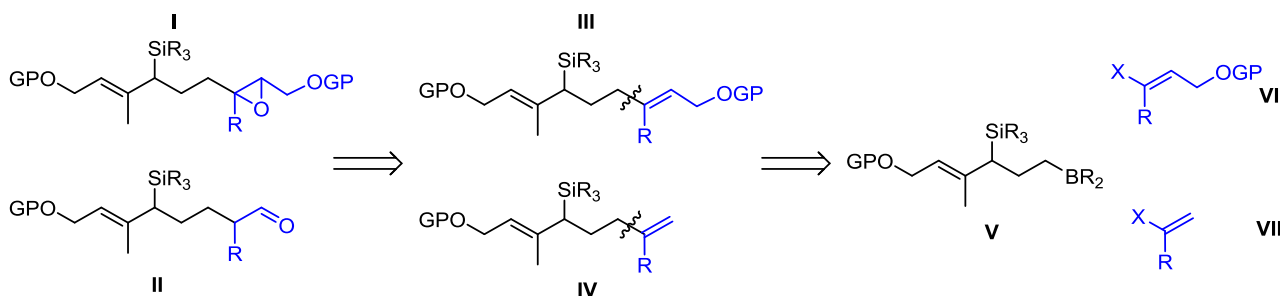


Schéma 80 : Rétrosynthèse de l'époxyde **I** et de l'aldéhyde **II**

Pour obtenir le bis-allylsilane clé **I**, une réaction de substitution nucléophile allylique a été envisagée (S_N2') entre un vinylsilane **III** possédant un groupe partant allylique et un fragment vinyl-métal tri substitué **II**. La possibilité d'une extension en version asymétrique doit aussi être considérée (Schéma 81).

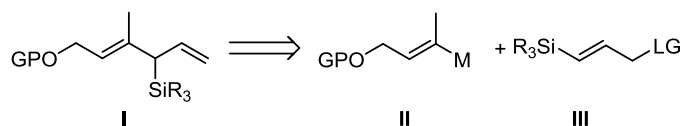


Schéma 81 : Bis-allylsilane obtenu par réaction de substitution allylique

1. Réaction de substitution nucléophile allylique

La réaction de substitution allylique est décrite comme l'attaque d'un nucléophile sur un substrat allyle comportant un groupe partant. La première difficulté est le contrôle de la régiosélectivité :

l'attaque directe sur le groupe partant fournit le produit de S_N2, tandis que l'attaque sur la position allylique fournit le produit de S_N2' (Schéma 82).

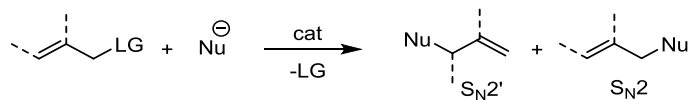


Schéma 82 : S_N2' vs S_N2

Ces réactions ont été particulièrement étudiées. La plus connue est la réaction de Tsuji-Trost⁸⁰ qui décrit la réaction d'un π -allylpalladium avec un grand nombre de nucléophiles. Plus récemment, de nombreux travaux ont porté sur le développement de versions asymétriques de cette réaction avec des nucléophiles carbonés de type magnésien, zincique ou borane.⁸¹

Dans ce contexte, le groupe d'Alexakis a développé une réaction de substitution allylique asymétrique avec un nucléophile dur et un chlorure allylique disubstitué **151** comme substrat.⁸² Le système catalytique est constitué de cuivre (I) et d'un ligand phosphoramidite chiral **153**. Ce système permet, à basse température, d'obtenir une bonne sélectivité S_N2'/S_N2 et de bons excès énantiomériques. Les magnésiens utilisés se limitent cependant à des dérivés alkyles (Schéma 83).

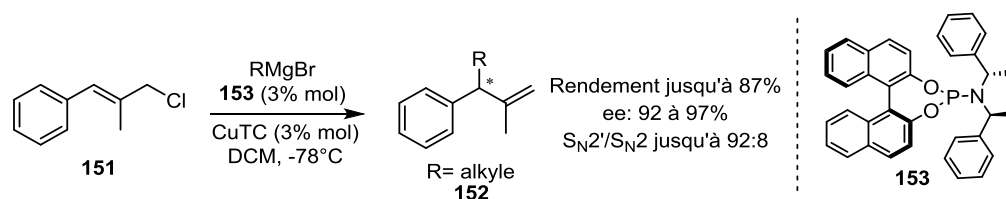


Schéma 83 : Substitution allylique énantiosélective sur un chlorure d'allyle selon Alexakis *et al.*

Des vinylsilanes ont été utilisés afin d'accéder facilement à des allylsilanes chiraux. Le groupe d'Ohmiya et Sawamura a employé dans un premier temps des phosphonates allyliques chiraux lors de l'étude de la substitution allylique 1,3 avec des alkyles boranes.⁸³ Ils ont, dans un second temps, développé une version asymétrique en utilisant la (*R*)-DTBM-SEGPHOS **157** comme ligand chiral du cuivre (I). L'alkyle 9-BBN **154** est quant à lui généré facilement par hydroboration d'un alcène. Différents hétéroatomes (OR, NR₂ et Cl) sont tolérés sur cette chaîne alkyle (Schéma 84).

⁸⁰ a) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M.; *Tetrahedron Lett.* **1965**, 9, 4387-4388. b) Trost, B. M.; Fullerton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 292-294.

⁸¹ Cherney, A. H.; Kadunce, N. T.; Reisman, S. E. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9587-9652.

⁸² a) Tissot-Croset, T.; Polet, D.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2426-2428. b) Falcioni, C. A.; Tissot-Croset, T.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5995-5998.

⁸³ a) Li, D.; Tanaka, T.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3344-3347. b) Nagao, K.; Yokobori, U.; Makida, Y.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8982-8987.

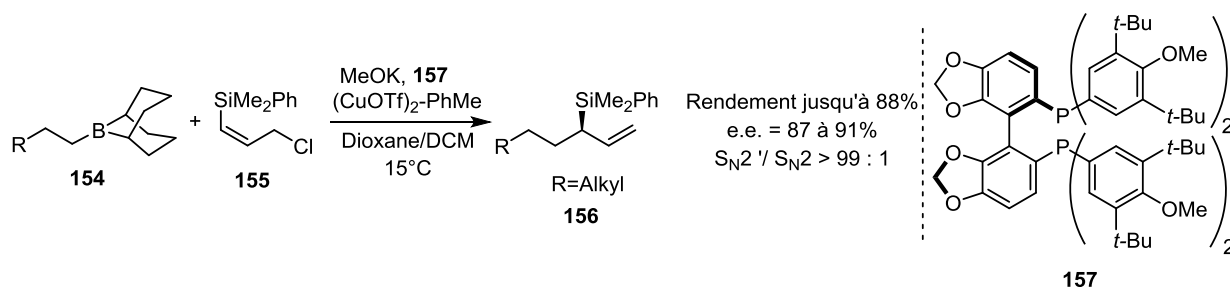


Schéma 84 : Synthèse d'allylsilanes chiraux par substitution allylique énantiosélective selon Sawamura *et al.*

La différenciation énantiofaciale résulte d'une interaction stérique entre le chlorure d'allyle et un des groupements aromatiques du ligand (Schéma 85). Les auteurs ont ainsi constaté que l'isomère *Z* donnait de meilleurs excès énantiomériques que l'isomère *E*.

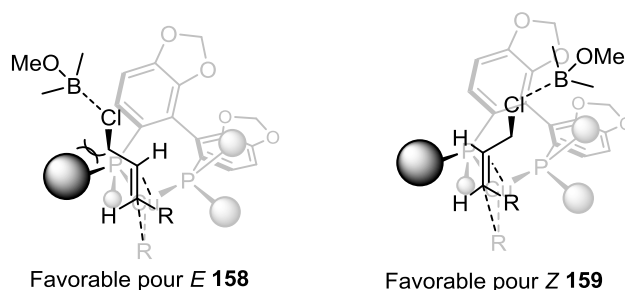


Schéma 85 : Discrimination énantiomérique

Le groupe de Hoveyda est l'un des groupes les plus productifs dans ce domaine. En 2007, il a publié l'utilisation de réactifs dialcyle zinc comme nucléophile pour la synthèse d'allylsilanes quaternaires.⁸⁴ Le système catalytique est composé de cuivre (II) et d'un complexe chiral d'argent (I) complexé par un carbène *N*-hétérocyclique (NHC) bidentate **162** et **163** (Schéma 87). Il permet d'obtenir de très bonnes sélectivités et très bons excès énantiomériques. Les organozinciques utilisés sont limités à des alkyles simples ou des arylzinciques (Schéma 86).

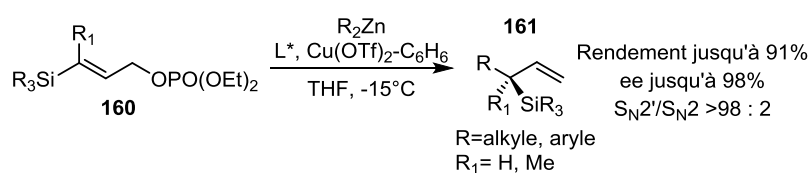


Schéma 86 : Synthèse d'allylsilanes chiraux par substitution allylique énantiosélective selon Hoveyda *et al.*

⁸⁴ Kacprzyński, M. A.; May, T. L.; Kazane, S. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4554-4558.

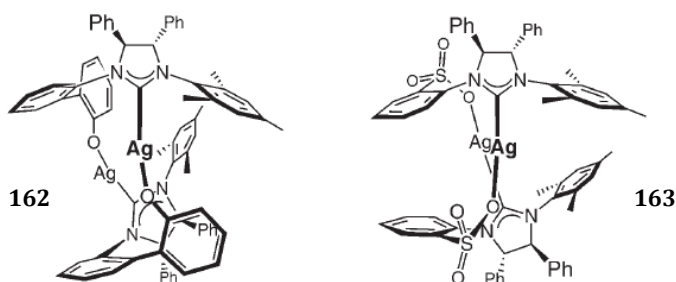


Schéma 87 : Complexes d'argent chiraux utilisés pour les réactions de S_N2'

Le premier exemple de réaction avec un vinyle métal n'a été publié qu'en 2008 par Hoveyda *et al.*⁸⁵

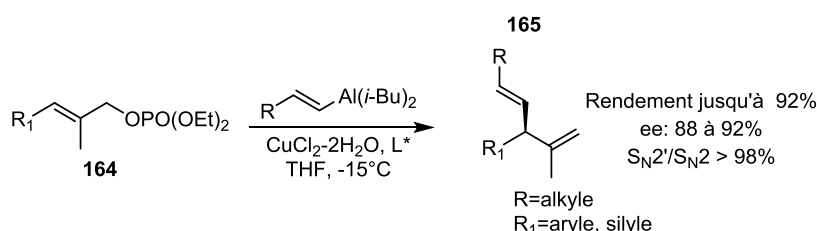


Schéma 88 : Première substitution allylique asymétrique par un réactif de type vinyle métal

Hoveyda *et al.* ont rapporté l'addition d'un aluminium vinylique généré par hydroaluminatation d'un alcyne vrai sur un phosphonate allylique pour produire un diène-1,4 chiral **165**. Le système catalytique est identique à celui utilisé dans les exemples précédents (Cu^{II} et complexe d'Ag). De faibles excès énantiomériques sont obtenus dans le cas où R₁ est un substituant alkyle (Schéma 88).

La forte réactivité et sensibilité du DIBAL-H et de l'aluminium vinylique diminuent grandement le champ d'application de cette réaction. Aussi en 2012, une variante utilisant des boranes vinyliques a été publiée,⁸⁶ ces derniers ayant l'avantage d'être à la fois robustes et faciles d'accès (Schéma 89).

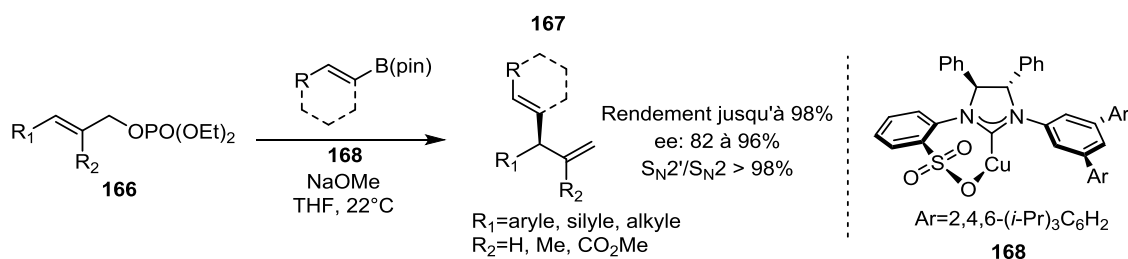


Schéma 89 : Substitution allylique asymétrique avec un vinyle borane

⁸⁵ a) Lee, Y.; Akiyama, K.; Gillingham, D. G.; Brown, M. K.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 446-447. b) Akiyama, K.; Gao, F.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 419-423. c) Gao, F.; McGrath, K. P.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14315-14320.

⁸⁶ a) Gao, F.; Carr, J. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6613-6617. b) Gao, F.; Carr, J. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 2149-2161.

Un grand nombre d'esters boroniques vinyliques sont introduits par cette méthode. Ils présentent différentes substitutions : des fonctions carbonyles (R = ester ou acétal), des cycles comportant des hétéroatomes (O ou NBoc) ou encore des chaînes alkyles simples. Comme toujours de très bonnes sélectivités et de très bons excès énantiomériques sont obtenus. Le ligand le plus efficace est un NHC bidentate encombré **168**.

Etant donné le grand nombre et la diversité des exemples de la littérature décrivant l'utilisation d'une réaction de substitution allylique catalysée au cuivre pour la synthèse d'allylsilanes, cette réaction nous a semblé bien adaptée à la synthèse de notre dérivé bis-allylsilane.

2. Optimisation de la réaction de S_N2'

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un cyclohexène modèle : la chaîne R et celle portée par le centre C7 étant réduites à un simple méthyle (Schéma 90) :

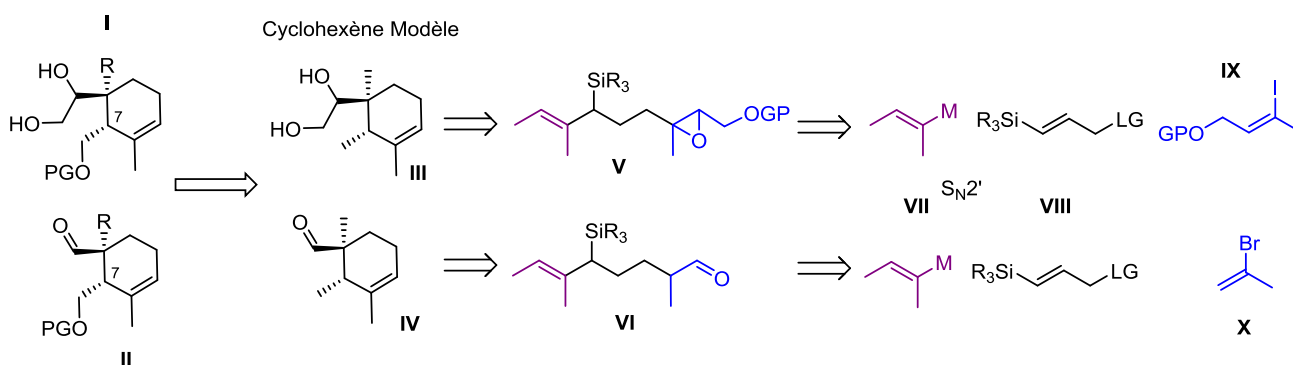


Schéma 90 : Analyse rétrosynthétique des cyclohexènes modèles

Comme vu précédemment, les réactions de S_N2' font le plus souvent intervenir un phosphate comme groupe partant. Nous avons donc choisi de synthétiser un vinylsilane portant également un phosphate.

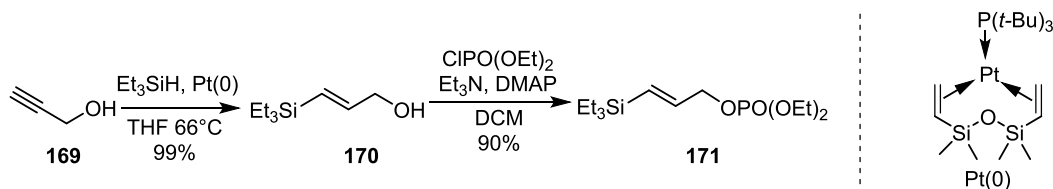
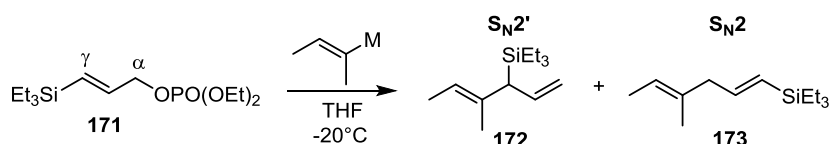


Schéma 91 : Synthèse du phosphate 171

Une réaction d'hydrosilylation⁸⁷ de l'alcool propargylique **169** conduit au vinylsilane **170** avec un rendement quantitatif. Le catalyseur utilisé est un complexe de platine (0) constitué à partir du catalyseur de Karstedt coordonné à la tri-*tert*-butyle phosphine. Ce dernier doit être synthétisé fraîchement avant chaque réaction afin d'obtenir de bons rendements. La réaction est totalement

⁸⁷ Beresis, R.T.; Solomon, J. S.; Yang, M. G.; Jain, N. F.; James S. Panek *Org. Synth.* **1998**, 75, 78-83.

régiosélective, seul le produit *E* est observé. L'alcool est ensuite mis en réaction avec le chlorure de phosphate, générant le phosphate désiré **170** (Schéma 91). La réaction entre différents réactifs vinyliques et le phosphonate s'est avérée très délicate et une optimisation est nécessaire pour trouver un compromis entre le rendement et la sélectivité.



Entrée	Métal, eq	Conditions	Conversion	S _N 2'/S _N 2
1	RMgBr, 1,5	CuCN (0,2eq), TMSCl (1eq)	100%	36/64
2	R₂Zn , 3	CuBr (0,1eq)	100%	40/60
3	R ₂ Zn, 1,5 + 1,5	(CuOTf)₂-PhMe (0,05eq)	62%	78/22
4	R ₂ Zn, 6	(CuOTf) ₂ -PhMe (0,05eq)	100%	5/95
5	R ₂ Zn, 3	(CuOTf) ₂ -PhMe (0,05eq) Addition au pousse seringue	89%	82/18 Rdt : 73%
6	R ₂ Zn, 3	(CuOTf) ₂ -PhMe (0,05eq) Ligand*	100%	49/51
7	RMgBr , 3	(CuOTf) ₂ -PhMe (0,05eq)	100%	43/57

* Ligand : $\text{Ph}-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{Ph}$

Tableau 3 : Optimisation de la réaction de S_N2'

Les premières conditions testées font intervenir le magnésien et une quantité catalytique de CuCN.⁸⁸ Un mélange de produits de S_N2' et S_N2 est obtenu (entrée 1). L'utilisation d'organozinciques favorise généralement une sélectivité γ . Le réactif divinylzinc est obtenu par réaction entre 2 équivalents de magnésien et un équivalent de ZnCl₂. La source de cuivre joue aussi un rôle important : avec CuBr (entrée 2) aucune sélectivité n'est observée alors qu'avec (CuOTf)₂-PhMe (entrée 3) la S_N2' est favorisée. Toutefois, étant donné que la conversion n'est pas totale, un excès plus important d'organozincique est ajouté, entraînant cependant une inversion totale de la sélectivité (entrée 4). Finalement la solution consiste à ajouter lentement le réactif organozincique au pousse seringue (entrée 5) afin de conserver la sélectivité et d'obtenir un bon rendement (73%). L'ajout d'un ligand (entrée 6) sur le cuivre n'améliore par la réaction. Utiliser l'organomagnésien dans les conditions optimales conduit à une faible sélectivité (entrée 7). Il est à noter que les deux produits étant séparables par chromatographie sur gel de silice, le produit est obtenu pur (Tableau 3).

⁸⁸ Kimura, M.; Yamazaki, T.; Kitazume, T.; Kubota, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4651-4654.

La qualité des réactifs s'avère cruciale pour cette réaction. En effet, le catalyseur $(\text{CuOTf})_2\text{-PhMe}$ doit impérativement être séché sous vide avant toute réaction car des traces d'acide trifique entraînent la formation d'un sous-produit non identifié (probablement issu d'une protodésilylation).

Compte tenu que, dans cette réaction, un excès de réactif dialkylzinc est nécessaire et qu'un seul groupe alkyle est transféré, nous avons envisagé l'emploi d'un organozincique mixte, lequel permettrait de limiter la quantité d'organomagnésien de départ. Knochel a ainsi décrit des dialkylzinc comportant un motif méthyltriméthylsilyle (TMSM) non transférable.⁸⁹

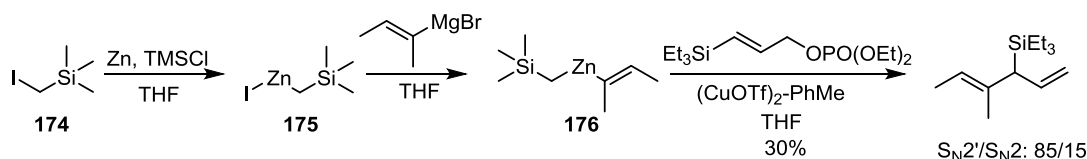


Schéma 92 : Réaction S_N2' en présence d'un zincique mixte

Le $(\text{TMSM})\text{ZnI}$ **175** est généré par insertion de zinc dans la liaison C-I. La solution est dosée⁹⁰ puis canulée sur une solution de magnésien. Les conditions optimisées précédemment ont été étendues à ce réactif, conduisant à une sélectivité identique mais surtout à un faible rendement de 30% (Schéma 92).

Le mécanisme le plus généralement admis pour cette réaction est le suivant⁹¹ :

⁸⁹ Berger, S.; Langer, F.; Lutz, C.; Knochel, P.; T. Andrew Mobley, A. T.; Reddy, C. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1497-1498.

⁹⁰ Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Synthesis* **2006**, 6, 8090-891.

⁹¹ Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2339-2372.

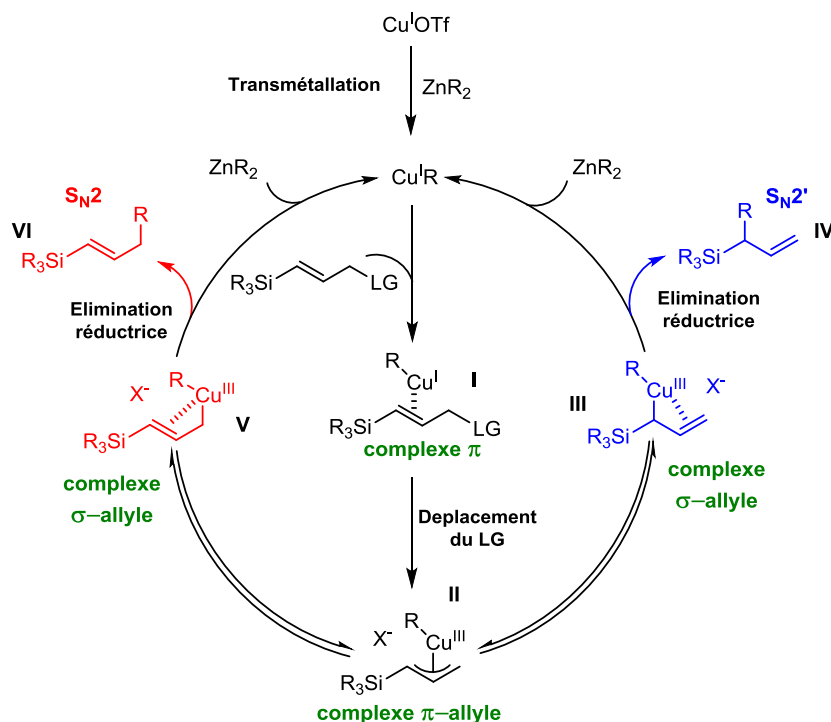


Schéma 93 : Mécanisme de la réaction de S_N2'

Une réaction de transmétallation entre le zincique et le catalyseur génère un organocuprate lequel se coordine avec la double liaison du vinylsilane pour donner le complexe π de cuivre (I) **I**. Le déplacement du groupe partant donne le complexe π -allyle de cuivre (II) **II**. Il est en équilibre avec deux complexes σ -allyle de cuivre (III) **III** et **V**. La formation des complexes σ est assistée par l'intervention du solvant dans la sphère de coordination. Une élimination réductrice permet d'obtenir le produit final et de régénérer le catalyseur par une nouvelle transmétallation. Cette élimination peut avoir lieu à partir du complexe σ -allyle ou π -allyle. La différence de stabilité entre ces deux complexes σ est à l'origine du ratio S_N2/S_N2' . Cette sélectivité est cependant très dépendante du système catalytique, des substrats et du solvant utilisés (Schéma 93).

3. Synthèse de l'époxyde

Comme vu précédemment (Schéma 90), la synthèse de l'époxyde devait impliquer un couplage de Suzuki entre le bis allylsilane et un iodure vinylique, suivie d'une époxydation de Sharpless. Le dérivé iodé nécessaire à la réaction de Suzuki est synthétisé en deux étapes : hydroalumination de l'alcyne **177**, suivie du piégeage de l'aluminium de vinyle par de l'iode⁹² et enfin protection de l'alcool libre sous forme d'un éther silylé **179** (Schéma 94).

⁹² Cui, Y.; Tu, W.; Floreancig, P. E. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4867-4873.

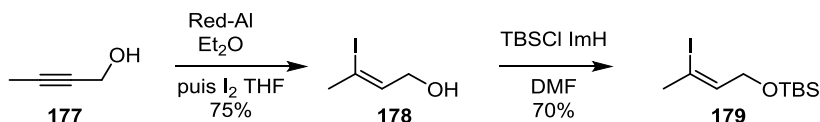


Schéma 94 : Synthèse du dérivé iodé 179

L'hydroboration du bis-allylsilane **172** a lieu sélectivement sur la double liaison la moins encombrée. Le 9-BBN permet de réaliser cette transformation de manière régiosélective et s'avère un bon précurseur pour la réaction de Suzuki. Le couplage sp^2-sp^3 est effectué dans les conditions développées par Danishefsky⁹³ et le produit **180** est obtenu avec un très bon rendement sous la forme d'un seul régioisomère.

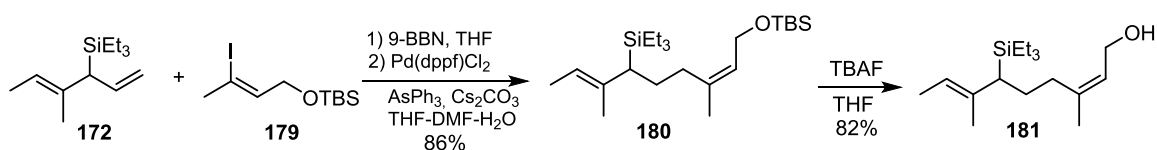


Schéma 95 : Synthèse de l'alcool allylique par réaction de Suzuki

Après déprotection, l'époxydation est effectuée dans les conditions de Sharpless.⁹⁴ Un mélange de deux diastéréoisomères **182** non séparables est obtenu avec un rapport 3 : 2. La réaction en version racémique ($VO(acac)_2$, TBHP, PhMe, 110°C) donne le produit **182** avec un rendement moyen de 50%.

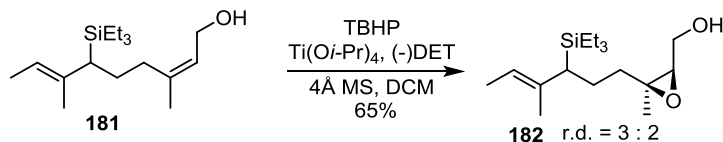


Schéma 96 : Réaction d'époxydation de Sharpless

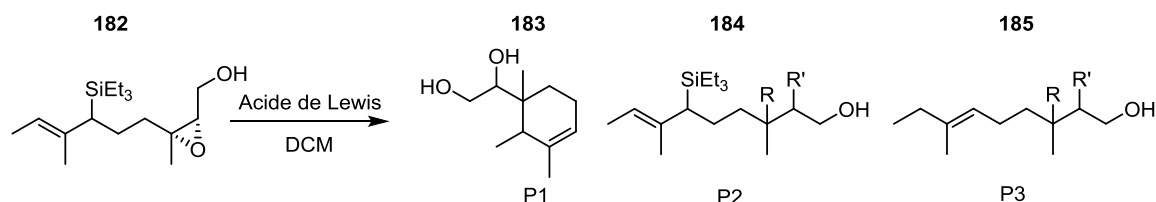
IV. Cyclisation de l'époxy-allylsilane

1. En présence d'acides de Lewis

Une fois l'époxy-allylsilane obtenu, nous avons pu effectuer des essais de cyclisation 6-*exo-tet* en présence de différents acides de Lewis.

⁹³ Su, D-S.; Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J.; Zheng, Y-H.; Chou, T-C.; He, L.; Horwitz, S. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 757-758.

⁹⁴ a) Kabuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974-5976. b) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1922-1925. c) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5765-5780.



Entrée	Conditions	Rendement 183/184/185
1	TiCl₄ (1M dans DCM), 2 eq, -78°C, 3h	Mélange complexe
2	TiCl₄ , 1 eq, éponge à proton 1,5eq, -78°C à 0°C, 10h	0/11/0 (R ou R'=Cl)
3	TiCl₂(Oi-Pr)₂ 2eq, -78°C à -56°C, 4h	0/40/0 (R ou R'=Cl)
4	BF₃-Et₂O 2 eq, -56°C à -15°C, 4h	0/0/60 (R ou R'=F)
5	BF₃-Et₂O 2,5 eq, éponge à proton 2 eq, -78°C à -56°C, 4h	0/13/0 (R ou R'=F)
6	FeCl₃·6H₂O 3 eq, TA, 5h	Mélange complexe
7	FeCl₃ 3 eq, TA, 12h	Mélange complexe
8	Sc(OTf)₃ 1,5 eq, -50°C à 0°C, 3h	0/0/37
9	AlMe₂Cl 1,5 eq, -78°C à TA, 12h	0/62/0 (R ou R'=Cl)
10	Et₃SiH 0,2 eq, Ph ₃ CB(C ₆ F ₅) ₄ 0,2eq, -78°C, 4h	Pas de réaction

Tableau 4 : Ouverture de l'époxyde avec différents acides de Lewis

TiCl₄ étant l'un des acides de Lewis les plus utilisés pour ce type de réaction, nous l'avons testé en premier. Une solution dans le dichlorométhane est utilisée, conduisant à une rapide dégradation du produit de départ (entrée 1). Afin d'éviter de possibles réactions secondaires liées à la présence de HCl, issu de la dégradation de TiCl₄, une base est ajoutée dans le milieu réactionnel (entrée 2). Cette modification des conditions ne permet pas la formation du produit désiré. Comme le montre sans ambiguïté l'analyse HRMS, les produits majoritaires sont issus de l'ouverture de l'époxyde par un atome de chlore.

L'utilisation de TiCl₂(Oi-Pr)₂, acide de Lewis moins fort que TiCl₄, augmente la formation de produit avec incorporation du chlore (entrée 3). Le BF₃-Et₂O entraîne la protodésilylation de l'allylsilane et l'ouverture de l'époxyde par un atome de fluor (entrée 4).⁹⁵ Dans ce cas, l'ajout d'une base empêche la dégradation du motif allylsilane mais l'époxyde est toujours ouvert par un atome de fluor (entrée 5).

L'utilisation de chlorure de fer, hydraté ou sec (entrée 6 et 7), dégrade le produit de départ. AlMe₂Cl (entrée 8) produit uniquement le produit **184**. Le triflate de scandium induit de la protodésilylation et l'ouverture de l'époxyde par un nucléophile dont la nature n'a pu être

⁹⁵ a) Takaishi, N.; Takahashi, H.; Inamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2361-2364. b) Islas-González, G.; Puigjaner, C.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Riera, A.; Pericàs, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6337-6341.

déterminée. L'utilisation d'un cation silylium comme acide de Lewis n'entraîne aucune conversion du produit de départ (entrée 10).

Certains essais ont été réalisés sur le réactif racémique sans qu'aucune modification des résultats ne soit observée. Aucune des conditions testées n'a permis d'obtenir le produit désiré. Au lieu de la cyclisation du produit de départ, c'est l'ouverture de l'époxyde par les ligands des acides de Lewis forts qui est obtenue. Ces résultats peuvent être expliqués par des contraintes stériques inhérentes à cette cyclisation où l'allylsilane tri-substitué doit attaquer un centre quaternaire de l'époxyde. De fortes contraintes gênent la faisabilité de la réaction lors de l'état de transition à cause de la présence de l'allylsilane dans le cycle (Schéma 97). On observe aussi que un seul des diastéréoisomères a ses orbitales alignées pour effectuer la cyclisation.

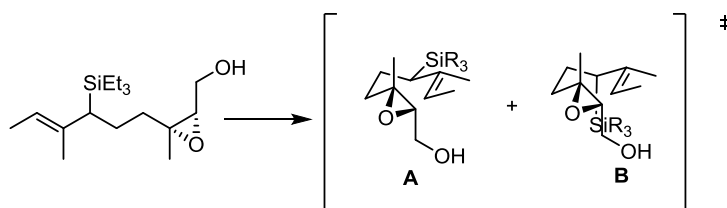


Schéma 97 : Etats de transition lors de la cyclisation

2. En présence de complexes de Ti^{III}

Suite à ces résultats peu probants, une cyclisation radicalaire est envisagée et testée. Dans ce but, l'alcool libre est protégé sous la forme d'un acétate et les essais sont réalisés à la fois sur le substrat alcool et sur sa forme protégée (Schéma 98).

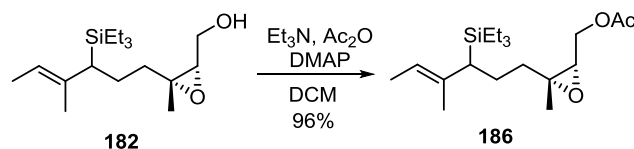
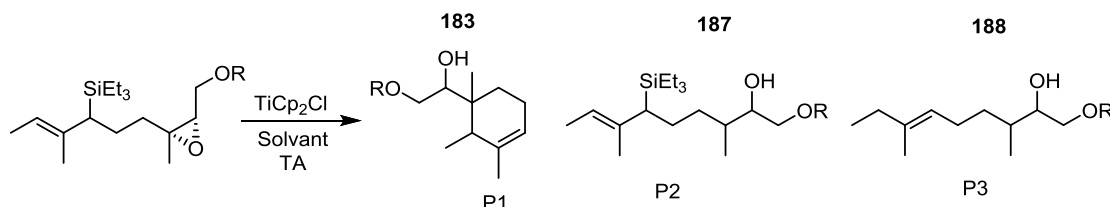


Schéma 98 : Protection de l'alcool sous la forme d'un acétate



Entrée	R	Conditions	Traitement	Rendement 183/187/188
1	H	Cp ₂ TiCl ₂ 2,2 eq, Mn 8 eq, THF	HCl 1M	Traces P2

2	Ac	Cp ₂ TiCl ₂ 2,2 eq, Mn 8 eq, THF	HCl 1M	0/0/37
3	Ac	Cp ₂ TiCl ₂ 2 eq, Mn 6 eq, THF puis benzène	Na ₂ HPO ₄ 1M	0/29/0 (65% BRSM)

Tableau 5 : Tentatives de cyclisation radicalaire en présence de Ti^{III}

L'époxyde comportant l'alcool libre est dans un premier temps traité avec 2,2 équivalents de Cp₂TiCl (entrée 1) conduisant à une faible conversion du produit de départ. Des traces de l'ouverture de l'époxyde sont observées mais aucune de cyclisation sur l'allylsilane. Le radical formé est probablement réduit par abstraction d'un proton du THF. Lorsque l'alcool est protégé par un acétate (entrée 2), le produit majoritaire obtenu est issu de la protodésilylation de l'allylsilane et de l'ouverture de l'époxyde suivie de la réduction du radical secondaire.

Pour éviter ces deux réactions secondaires, la réaction est effectuée dans le benzène et le traitement réalisé en milieu basique (entrée 3). La conversion du produit de départ s'avère alors faible, le produit majoritaire obtenu étant le produit **187**. Le Cp₂TiCl étant synthétisé dans le THF, il est possible que des molécules de THF puissent rester complexées au titane et entraîner ensuite la réduction du radical résultant de l'ouverture de l'époxyde.

Aucune trace de produit cyclisé n'est observée lors de ces réactions. La cyclisation n'est probablement pas favorable à cause des contraintes liées à la présence du groupement silylé dans le cycle.

V. Cyclisation par activation SOMO

Suite aux résultats décevants des cyclisations cationiques et radicalaires de l'époxy-allylsilane, l'activation SOMO d'un aldéhyde est investiguée.

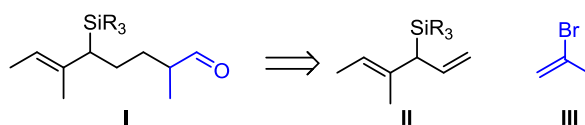
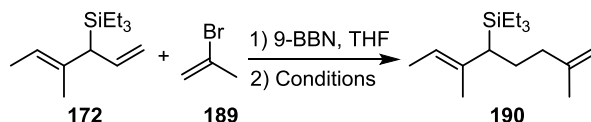


Schéma 99 : Rétrosynthèse de l'aldéhyde modèle pour la cyclisation SOMO

Pour obtenir l'aldéhyde nécessaire **I**, il suffit de modifier le partenaire de la réaction de Suzuki avec le bis-allylsilane **II** (Schéma 99).

1. Synthèse de l'aldéhyde acyclique par réaction de Suzuki

Dans un souci d'efficacité, l'aldéhyde nécessaire est synthétisé par une voie identique à celle utilisée pour l'époxyde à l'exception près de la nature du partenaire de la réaction de Suzuki. Une nouvelle réaction est mise au point avec le 2-bromopropène **189**.



Entrées	Conditions	Solvant	Résultat
1	189 0,75 eq; Cs ₂ CO ₃ 2 eq; Pd(dppf)Cl ₂ 0,07 eq; Ph ₃ As 0.13 eq	THF, DMF, H ₂ O	25%
2	189 0,95eq; K ₃ PO ₄ 1,5eq; Pd(dppf)Cl ₂ 0,025 eq	THF	0%
3	189 0,95eq; NaOH 3 eq; Pd(dppf)Cl ₂ 0,04 eq	THF, H ₂ O	92%

Tableau 6 : Optimisation de la réaction de Suzuki avec le 2-bromopropène

Les conditions utilisées précédemment pour la synthèse du précurseur de l'époxyde conduisent au produit attendu avec un faible rendement (entrée 1). En utilisant K₃PO₄ comme base et le THF comme solvant, aucune réaction n'est observée (entrée 2).⁹⁶ En revanche, l'utilisation de NaOH et l'ajout d'eau permettent d'obtenir le produit **190** avec un excellent rendement de 92%.⁹⁷

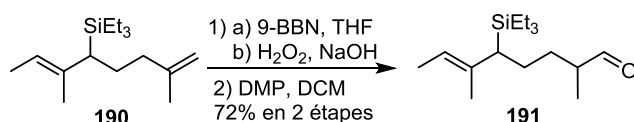
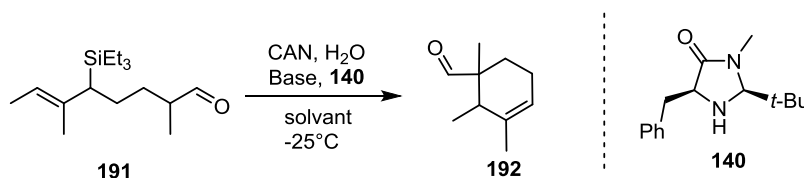


Schéma 100 : Transformation de l'alcène en aldéhyde

L'alcène terminal est alors transformé en aldéhyde **191** en deux étapes : en premier lieu l'hydroboration sélective/oxydation de la double liaison la moins encombrée suivie d'une oxydation de l'alcool en aldéhyde avec le periodinane de Dess-Martin (Schéma 100).⁷⁸

2. Réaction de cyclisation

Les conditions de McMillan (Schéma 76)⁷⁸ sont ensuite utilisées pour tester la cyclisation.



Entrée	Conditions	Conversion (¹ H RMN)
1	NaHCO ₃ , DME, 48h	38%
2	NaHCO ₃ , TFA cat, DME, 48h	35%

⁹⁶ Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Sato, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314–321.

⁹⁷ Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8579–8582.

3	NaHCO ₃ , DME, 9 jours	50%
4	2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine, acétone, 4 jours	100%

Détails des conditions : CAN, 2,5 eq ; H₂O 2 eq, Base 2,5 eq, cat.= 20%

Tableau 7 : Optimisation de la cyclisation SOMO

L'utilisation de NaHCO₃ et de DME, respectivement comme base et solvant permet d'observer une conversion de 38% du produit de départ en un nouvel aldéhyde en 48 heures. L'ajout de TFA comme co-catalyseur afin de faciliter la formation de l'iminium ne modifie pas la conversion (entrée 3). Après 9 jours de réaction la conversion ne dépasse pas les 50% (entrée 3).⁹⁸

L'utilisation de la 2,6-di-*tert*-butylpyridine dans l'acétone au lieu de NaHCO₃ conduit à une conversion totale du produit de départ (entrée 4). Une analyse HRMS du brut réactionnel indique que la masse du produit désiré est obtenue. Malheureusement le produit, semblant se dégrader rapidement, n'a pas pu être isolé. Une autre explication peut être la volatilité du produit à cause de son faible poids moléculaire.

Le mélange réactionnel est alors traité directement par NaBH₄ dans le THF afin de réduire l'aldéhyde instable, mais le produit désiré n'est toujours pas observé. Un mélange réactionnel issu d'une conversion de 50% de l'allylsilane de départ est traité par la 2,4- dinitrophénylhydrazine (2-4 DNPH) dans le but de former une hydrazone stable et moins volatile. Aucune trace du produit désiré n'est cependant observée, mais uniquement la formation de l'hydrazone du produit de départ (rendement non quantifié) (Schéma 101).

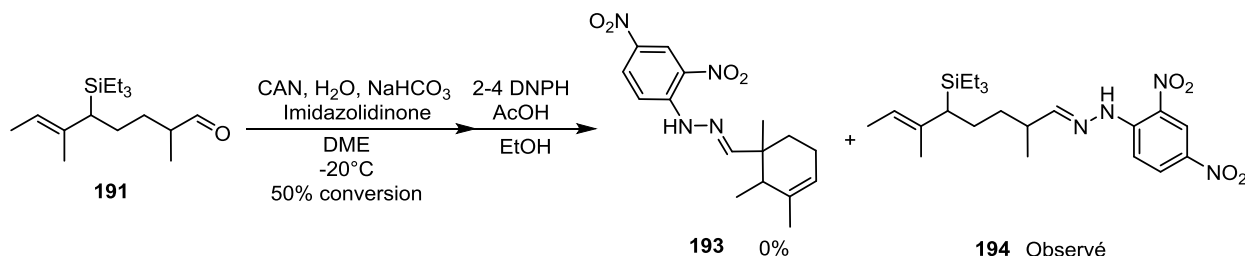


Schéma 101 : Tentative de conversion de l'aldéhyde cyclique en hydrazone

Les analyses par RMN et HRMS du mélange réactionnel lors de la cyclisation semblent prouver la formation du produit désiré mais toutes nos tentatives d'isolement du produit formé se sont malheureusement soldées par des échecs.

3. Extension de la réaction S_N2'

⁹⁸ Travaux de Master 2 de Simon Grélaud

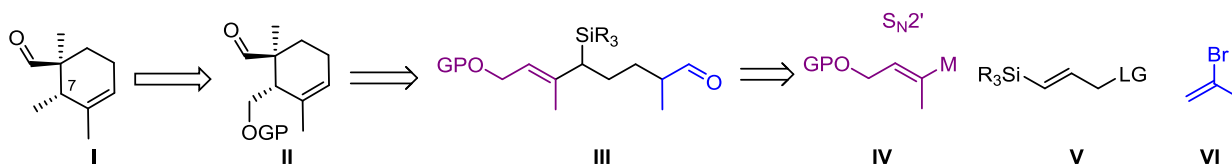


Schéma 102 : Modification du cyclohexène modèle

Dans la mesure où l'aldéhyde modèle semble se former malgré l'absence de preuves formelles, la première modification envisagée a été l'introduction en C7 de la chaîne nécessaire à la synthèse totale. Le groupement méthyle serait ainsi remplacé par une chaîne CH_2OGP . Afin d'obtenir le nouveau substrat, la réaction de $\text{S}_{\text{N}}2'$ a dû être effectuée avec un nouveau réactif vinylique **III** (Schéma 102).

3.1. Conditions optimisées précédemment

Le réactif vinylique est obtenu à partir du dérivé bromé correspondant par une réaction d'échange halogène/lithium. Le dérivé bromé **198** est synthétisé selon la méthode décrite par Smith *et al.* : la bromation d'une lactone α,β -insaturée **195** suivie d'une fragmentation hydrolytique permettant d'obtenir le bromure vinylique **197** de stéréochimie *E*.⁹⁹ L'alcool libre est ensuite protégé par un groupement TBDPS (Schéma 103).

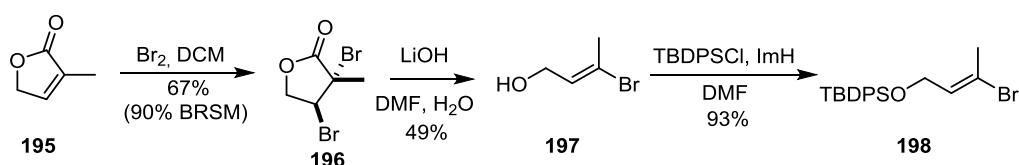
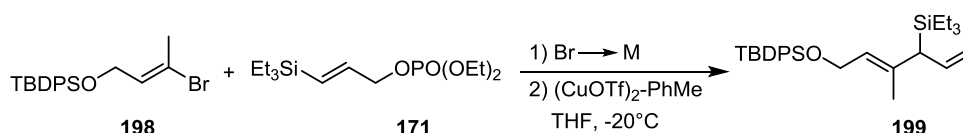


Schéma 103 : Synthèse du dérivé *E*-vinylique bromé

Différentes conditions de formation de réactif vinylique et de substitution allylique sont testé.



Entrée	Conditions	Observations
1	Mg, THF	Pas de formation du magnésien
2	<i>n</i> -BuLi, ZnCl_2 , THF, Et_2O	Pas d'échange Br/Li
3	<i>t</i> -BuLi, ZnCl_2 , THF, Et_2O	Pas de réaction
4	<i>t</i> -BuLi, ZnCl_2^a , THF, Et_2O	Pas de réaction
5	<i>t</i> -BuLi, THF puis DCM^b	Pas de réaction

^a : ZnCl_2 sublimé ; ^b : DCM au lieu de THF

Tableau 8 : Extension de la réaction de substitution nucléophile allylique

⁹⁹ Cho, C.-G.; Kim, W.-S.; Smith, A. B., III *Org. Lett.* **2005**, 7, 3569-3572.

La formation du bromure de vinyle magnésium n'a pas lieu même au reflux du THF en présence d'iode pendant 6 heures (entrée 1). Nous avons alors envisagé de synthétiser le lithien plus facilement accessible. Si l'échange n'est pas efficace avec le *n*-BuLi (entrée 2), il fonctionne en revanche parfaitement le *t*-BuLi. Aucune réaction n'est observée en utilisant du ZnCl₂ commerciale en solution dans le éther diéthylique (entrée 3) ou du ZnCl₂ sublimé (entrée 4) et seul le produit débromé est récupéré après réaction. Des réactions de S_N2' directement à partir de lithiens ont été récemment décrites par le groupe de Feringa.¹⁰⁰ Cependant, l'utilisation de ces mêmes conditions (entrée 5) n'a toujours pas donné de produit de substitution.

En appliquant les différentes conditions développées précédemment, aucune trace du produit de substitution allylique n'est observée. L'exploration de nouvelles conditions s'est donc avérée nécessaire.

3.2. Réaction S_N2' avec des vinyles boranes catalysée au cuivre (I)

Les travaux récents du groupe d'Hoveyda sur la substitution allylique en présence de nucléophiles vinyliques montrent que les vinyles boranes sont de très bons réactifs dans ce type de réaction.⁸⁶

Les vinylboranes nécessaires à la S_N2' sont obtenus par une hydroboration formelle régiosélective d'un alcool propargylique protégé par des groupements TBS **200** ou un benzyle **201**.¹⁰¹ L'ester boronique de pinacol est converti en acide boronique **204** et en trifluoroborate de sodium **205** (Schéma 104).¹⁰²

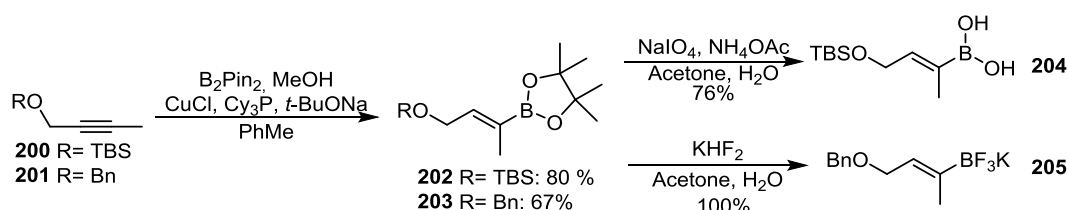


Schéma 104 : Synthèse de différents vinylboranes

Un nouveau groupe partant de type benzoate est aussi introduit sur le vinyasilane (Schéma 105).¹⁰³

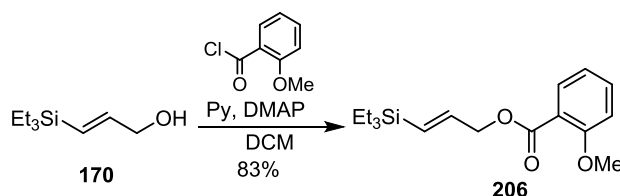


Schéma 105 : Introduction d'un groupe partant de type benzoate

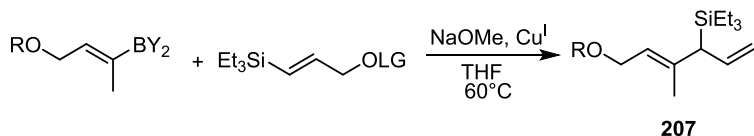
¹⁰⁰ a) Pérez, M.; Fañanás-Mastral, M.; Bos, P. H.; Rudolph, A.; Harutyunyan, S. R.; Feringa, B. L. *Nat. Chem.* **2011**, 3, 377-381. b) Fañanás-Mastral, M.; Pérez, M.; Bos, P. H.; Rudolph, A.; Harutyunyan, S. R.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1922-1925. c) Guduguntla, S.; Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8274-8280.

¹⁰¹ Moure, A.L.; Arrayas, R. G.; Cardenas, D.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7219-7222.

¹⁰² Lipshutz, B. H.; Bošković, Ž. V. Aue, D. H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1922-1925.

¹⁰³ Li, D.; Tanaka, T.; Ohmiya, H.; Sawamura M.; *Org. Lett.* **2010**, 12, 3344-3347.

Les réactions de couplage ont ensuite été testées sur ces substrats dans différentes conditions.



Entrée	BY ₂	LG	Ligand	Observations
1	BPin	PO(OEt) ₂	1,3 Diméthylimidazolium	Pas de réaction
2	BPin	PO(OEt) ₂	1,3-Dimésitylimidazolium	Pas de réaction
3	BPin	PO(OEt) ₂	Phenanthroline	Pas de réaction
4	BPin	PO(OEt) ₂	208	Pas de réaction
5	BF₃K	COPh(2-OMe)	208	Pas de réaction

BY₂ = BPin : R=TBS ; BY₂=BF₃K : R=Bn ; **208** :

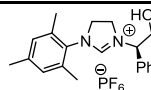


Tableau 9 : Substitution allylique catalysée au cuivre, en présence de vinylboranes

Un ligand du cuivre de type NHC est généralement utilisé pour ces réactions. Les diméthyle (entrée 1) et dimésityle (entrée 2) imidazoliums n'induisent aucune réaction, les produits de départ étant totalement récupérés. La phénantroline (entrée 3), ligand classique du cuivre, ne change rien à l'issue de la réaction. Le groupe d'Hoveyda a décrit l'utilisation systématique de ligands bidentates encombrés de type NHC pour ce type de réactions. Nous avons donc synthétisé le ligand **208**.¹⁰⁴ Malheureusement, aucune réaction n'est observée que ce soit en utilisant un ester vinylboronique (entrée 4) ou un vinyltrifluoroborate de potassium (entrée 5).

Aucune réactivité n'est observée au cours des différents essais effectués. Notre substrat vinylborane est 1-1'-2 substitué, or aucune réaction n'a jamais été réalisée avec des substrats vinyliques de ce type. Il n'est pas aberrant d'imaginer que l'encombrement stérique de ce motif soit à l'origine de cette inactivité.

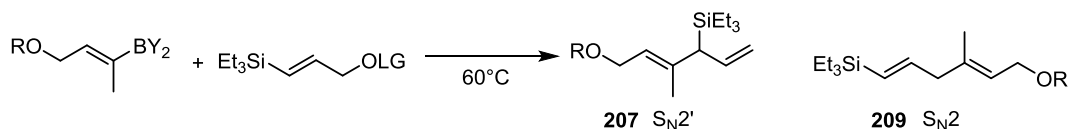
3.3. Réaction S_N2' avec des vinylboranes catalysée au palladium (II)

Le palladium a également été utilisé comme catalyseur pour faire des réactions de substitution allylique,¹⁰³ et notamment des réactions d'allylation avec des allyles boranes.¹⁰⁵ Nous avons donc

¹⁰⁴ Clavier, H.; Coutable, L.; Toupet, Guillemin, J.; Mauduit, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 23, 5237-5254.

¹⁰⁵ a) Zhang, P.; Brozek, L.A.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10686-10688. b) Zhang, P. A.; Le, H.; Kyne, R. E.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9716-9719. c) Brozek, L. A.; Ardolino, M. J.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16778-16781. d) Adolino, M. J.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7092-7100. e) Flegeau, E. F.; Schneider, U.; Kobayashi, S. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12247-12254.

envisagé de réaliser les même réactions que précédemment mais en utilisant une catalyse au palladium.



Entrée	BY ₂	LG	Conditions	Observations
1	BPin	COPh(2-OMe)	AgSbF ₆ , Pd(OAc) ₂ , Phen, DCE	Pas de réaction
2	B(OH)₂	COPh(2-OMe)	AgSbF ₆ , Pd(OAc) ₂ , Phen, BQ, DCE	Pas de réaction
3	BF₃K	COPh(2-OMe)	AgSbF ₆ , Pd(OAc) ₂ , Phen, BQ, DCE	Pas de réaction
4	BPin	COPh(2-OMe)	Base , AgSbF ₆ , Pd(OAc) ₂ , Phen, BQ, DCE	Pas de réaction
5	BPin	COPh(2-OMe)	NaOH, AgSbF ₆ , PdCl₂ , Phen, THF	Pas de réaction
6	BPin	COPh(2-OMe)	NaOMe, Pd(PPh₃)₄ , THF	S _N 2 Observée
7	BPin	PO(OEt)₂	NaOMe, Pd(PPh ₃) ₄ , THF	S _N 2 Observée

BY₂= BPin : R=TBS ; BY₂=BF₃K : R=Bn ; BY₂= B(OH)₂ : R=TBS

Tableau 10 : Substitution allylique catalysée au palladium en présence de vinylboranes

Dans un premier temps, nous avons utilisé les conditions développées par Sawamura *et al.*¹⁰³ Aucune réaction n'est observée que ce soit en présence d'ester boronique, d'acide ou de trifluoroborate de potassium (entrées 1, 2 et 3). Différentes bases sont également ajoutées (NaOMe, NaOH, Et₃N et Cs₂CO₃) afin d'activer l'ester boronique, mais sans plus de succès (entrée 4). La nature de la source de palladium (II) n'a pas plus d'influence sur le cours de la réaction (entrée 5).

L'utilisation d'une source de palladium (0) (entrées 6 et 7) conduit en revanche à la formation du produit de S_N2 quand on utilise le benzoate et le phosphate comme groupe partant.

Les catalyses au palladium (II), tout comme celles au cuivre, n'ont jamais fourni le produit désiré. En revanche, lorsque du Pd(0) est utilisé une réaction de S_N2 est observée.

3.4. Substitution allylique par un alcyne

Une autre stratégie possible pour la formation de l'allylsilane consiste à effectuer la substitution allylique à partir d'un vinyl phosphonate en présence d'un alcyne, la triple liaison pouvant ensuite être méthylée *via* un halogénure vinylique (Schéma 106).

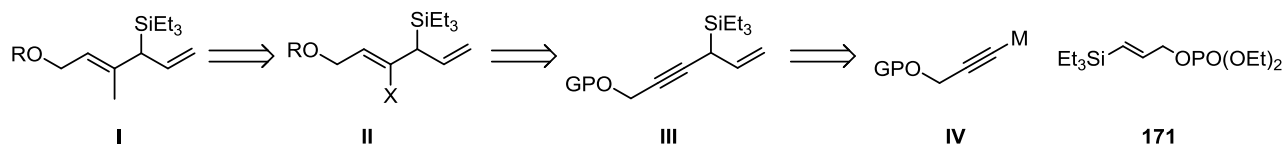
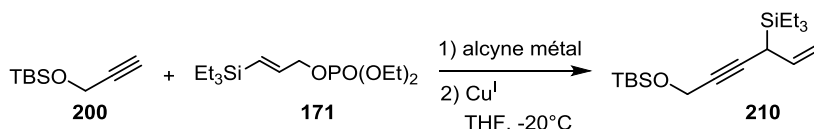


Schéma 106 : Stratégie par substitution allylique à partir d'un alcyne

L'alcyne-métal est d'abord synthétisé selon différentes méthodes reportées dans le tableau ci-dessous puis il est engagé dans la réaction de substitution allylique.



Entrée	Alcynyl-métal	S _N 2'	Observation
1	<i>n</i> -BuLi, CuI, THF, hexane -78°C à 0°C	-20°C	Pas de réaction
2	<i>n</i> -BuLi, ZnCl ₂ , THF, hexane -78°C à 0°C	(CuOTf) ₂ -PhMe, -20°C	Pas de réaction
3	<i>n</i> -BuLi, ZnBr ₂ , THF, hexane -78°C à 0°C	(CuOTf) ₂ -PhMe, -20°C	Pas de réaction
4	Zn(OTf) ₂ , Et ₃ N, toluène, TA	(CuOTf) ₂ -PhMe, -20°C	Pas de réaction
5	Et ₂ Zn, hexane, TA	CuBr.DMS, toluène, * TA	Pas de réaction
6	AlMe ₃ , Et ₃ N, THF, hexane, 60°C	(CuOTf) ₂ -PhMe, -20°C	Pas de réaction
7	DIBAL-H, Et ₃ N, hexane, TA	(CuOTf) ₂ -PhMe, -20°C	Pas de réaction
8	/	CuCl, Phen, <i>t</i> -BuOLi, 40°C	Pas de réaction

*Toluène au lieu de THF

Tableau 11 : Substitution allylique à partir d'un alcyne vrai

Un alcyne cuprate est obtenu par déprotonation au *n*-BuLi puis transmétallation avec du CuI. Le cuprate est ensuite ajouté à l'allyl-phosphate **171** (entrée 1), mais aucune réaction n'est observée. Comme précédemment où un divinylzincique a été utilisé (Tableau 3), un dialcynylzincique est synthétisé par réaction entre l'alcyne lithié et ZnCl₂ (entrée 2) ou ZnBr₂ (entrée 3).¹⁰⁶ Aucune conversion du phosphate n'est observée. Différentes méthode de génération du réactif zincique sont aussi testées : à partir de Zn(OTf)₂ en présence de Et₃N (entrée 4) ou de Et₂Zn (entrée 5)¹⁰⁷ sans plus de succès. Les zinciques obtenus n'ont jamais réagi en présence de (CuOTf)₂-PhMe ou de CuBr.SMe₂.

L'addition d'alcynyl-aluminiums est décrite par le groupe d'Hoveyda.¹⁰⁸ Afin d'obtenir ces derniers, l'alcyne est traité avec AlMe₃ et Et₃N selon le protocole de Micouin (entrée 6)¹⁰⁹ ou avec DIBAL-H en

¹⁰⁶ Cheng, G.; Fan, R.; Hernandez-Torres, J. M.; Boulineau, F. P.; Wei A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4849-4852.

¹⁰⁷ Frantz, D. E.; Fässler R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1806-1807.

¹⁰⁸ Dabrowski, J.A.; Gao, F.; Hovayda, A. H. et al *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4778-4781.

présence de Et₃N (entrée 7)¹⁰⁸. Malheureusement aucune de ces méthodes n'a permis d'obtenir le produit de substitution.

Le groupe de Sawamura a décrit très récemment une réaction de substitution allylique stéréosélective à partir d'alcynes terminaux.¹¹⁰ Une catalyse au cuivre (I) avec *t*-BuOLi comme base a conduit à la formation d'un organocuprate *in situ*. Ces conditions appliquées à notre système n'ont malheureusement conduit à aucune conversion des produits de départ.

3.5. Substitution allylique par un motif vinylique

Face aux difficultés rencontrées lors des réactions de substitution par des motifs vinyles substitués, une approche alternative a été envisagée dans laquelle un simple réactif vinyl-métal **II** est introduit par réaction de SN2' sur un vinylsilane **III** porteur de la chaîne CH₂OGP (Schéma 107).

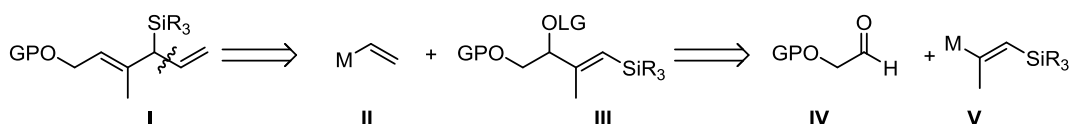


Schéma 107 : Modification de la chaîne rétrosynthèse

L'alcool allylique **III** porteur du motif vinylsilane est préparé par addition d'un réactif vinyl-métal silylé **V** sur le glycolaldéhyde protégé **IV**. Le réactif organométallique est préparé à partir de complexes alcynes de tantale développés par Takai et Utimoto (pour plus de détails sur la chimie des complexes de basse valence tantale/alcyne voir le chapitre 3).¹¹¹

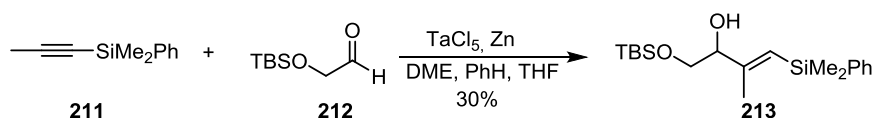


Schéma 108 : Addition de l'alcyne silylé sur le glycolaldéhyde

L'alcyne silylé **211** est obtenu par addition du 1-propynyllithium (généré par réaction de deux équivalents de *n*-BuLi sur le bromo-1-propène),¹¹² sur le PhMe₂SiCl. Le complexe alcyne tantale s'additionne sur le glycolaldéhyde protégé par un TBS **212**¹¹³ de manière totalement régiosélective pour fournir uniquement l'isomère *E* (Schéma 108).

¹⁰⁹ Wang, B.; Bonin, M.; Micouin, L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3481-3484.

¹¹⁰ Makida, Y.; Takayama, Y.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5350-5354.

¹¹¹ a) Takai, K.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1707-1708. b) Hanaki, N.; Link, J. T.; MacMillan D. W. C.; Overman, L. E.; Trankle, W. G.; Wurster, J. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 223-226. c) Oshiki, T.; Tanaka, K.; Yamada, J.; Ishiyama, T.; Kataoka, Y.; Mashima, K.; Tani, K.; Takai. *Organometallics* **2003**, 22, 464-472.

¹¹² Toussaint, D.; Suffert, J. *Org. Synth.* **1999**, 76, 547-551.

¹¹³ a) Rico, J. G.; Oh, Y.-I.; Condon, B. D.; McDougal, P. G. *J. Org. Chem.* **1986**, 17, 3388-3390. b) Aszodi, J.; Bonnet, A.; Teusch, G. *Tetrahedron* **1990**, 5, 1579-1586.

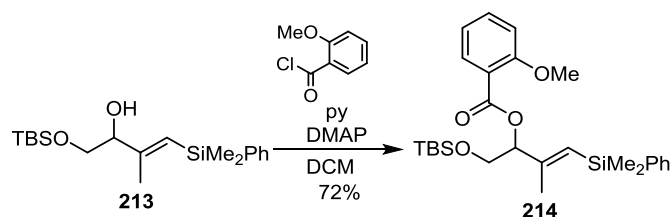


Schéma 109 : Synthèse d'un benzoate comme groupe partant

Un groupe partant de type benzoate est ensuite introduit sur l'alcool allylique (Schéma 109).

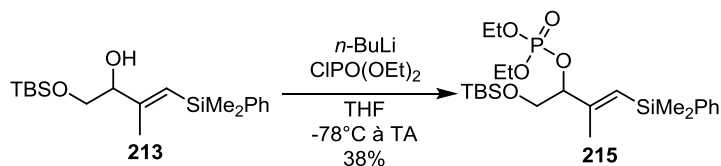
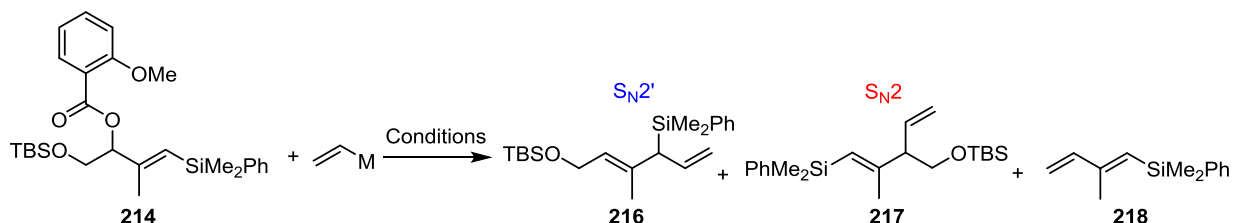


Schéma 110 : Synthèse d'un groupe partant de type phosphate

L'introduction du phosphate s'avère plus compliquée que prévu, les conditions classiquement utilisées n'ayant pas fonctionné (Et_3N , DMAP, $\text{ClPO}(\text{OEt})_2$, DCM). D'autres méthodes se montrent tout aussi inefficaces : DMAP, $\text{ClPO}(\text{OEt})_2$, pyridine et NaH, $\text{ClPO}(\text{OEt})_2$, THF. Seule la déprotonation au $n\text{-BuLi}$ de l'alcool allylique permet d'obtenir le produit désiré avec un faible rendement. Le produit très instable se dégrade en quelques heures à température ambiante et n'a donc pas pu être utilisé par la suite.



Entrée	M	Conditions	Observations
1	MgBr	CuBr-Me₂S , THF, -78°C à -20°C	Mélange de produits
2	MgBr	CuCN , THF, -20°C	Pas de réaction
3	MgBr	CuCN , THF, 0°C à TA	Pas de réaction
4	ZnCl	CuCN , THF, Et ₂ O -20°C	Pas de réaction
5	ZnCl	CuCN , THF, Et ₂ O, 0°C à TA	Pas de réaction
6	ZnR₂	(CuOTf)₂-PhMe , THF, Et ₂ O, -20°C	Pas de réaction
7	ZnR ₂	(CuOTf)₂-PhMe, NaOMe, L1 , THF, Et ₂ O, -20°C	Pas de réaction
8	BPin	NaOMe, CuCl, L1, THF, 66°C	Pas de réaction
9	BF₃K	NaOMe, CuCl, L1, THF, 66°C	Pas de réaction

Tableau 12 : Substitution allylique par un groupement vinylique

Le benzoate allylique est traité par du bromure de vinyle magnésium en présence de CuBr-SMe₂.¹¹⁴ On observe la formation du produit de S_N2 et d'un produit **218** où le TBS et le benzoate sont éliminés (entrée 1). L'addition d'un magnésien¹¹⁵ ou d'un zincique¹¹⁶ en présence de CuCN à -20°C ou à température ambiante ne conduit à aucune conversion du produit de départ (entrées 2 à 5).

L'utilisation des conditions développées lors de la première réaction de S_N2' ne donne aucune conversion, même quand un ligand NHC est complexé sur le cuivre (I) (entrée 6 et 7). Finalement les vinylboranes n'ont pas donné de meilleurs résultats en présence de CuCl et du ligand NHC bidentate (entrées 8 et 9).⁸⁶

Malgré tous nos efforts, nous n'avons pas réussi à étendre la réaction de substitution allylique aux précurseurs nécessaires à la synthèse totale de notre cyclohexène.

3.6. Extension de la réaction de Suzuki

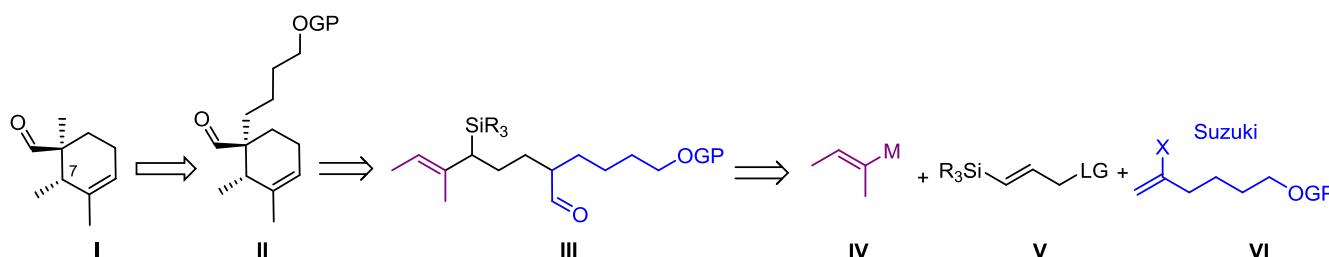


Schéma 111 : Extension de la chaîne alkyle sur le centre quaternaire

Nous avons alors décidé de modifier l'autre partie du modèle, la chaîne alkyle sur le centre quaternaire. Pour la construction du spirolide, une chaîne à 4 carbones est nécessaire dans cette position. Pour l'introduire, il était nécessaire de modifier le partenaire de la réaction de Suzuki (Schéma 111). Le vinyle 2-2 disubstitué est obtenu à partir d'un alcyne terminal portant la chaîne nécessaire. Plusieurs groupes protecteurs sont alors introduits sur l'alcool : TBDPS, TBS et TIPS (Schéma 112). Lors de la réaction du B-iodo-9-BBN sur l'alcyne, le groupement 9-BBN encombrant se place à l'opposé de la chaîne alkyle.¹¹⁷ Une hydroalumination catalysée au nickel est utilisée pour obtenir le produit bromé **226**.¹¹⁸

¹¹⁴ Oppolzer, W.; Spivey, A. C.; Bochet, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3139-3140.

¹¹⁵ a) Burke, S. D.; Piscopio, A. D.; Kort, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 855-886. b) Burke, S. D.; Piscopio, A. D.; Kort, M. E.; Matulenko, M. A.; Parker, M. H.; Armistead D. M.; Shankaran K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 332-347.

¹¹⁶ Ibuka, T.; Nakai, K.; Habashita, H.; Bessho, K.; Fuji, N. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9479-9488.

¹¹⁷ a) Brown, H. C.; Kulkarni, S. U. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 281-293. b) Corminboeuf, O. Overman, L. E., Pennington, L. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1543-1546.

¹¹⁸ Gao, F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10961-10963.

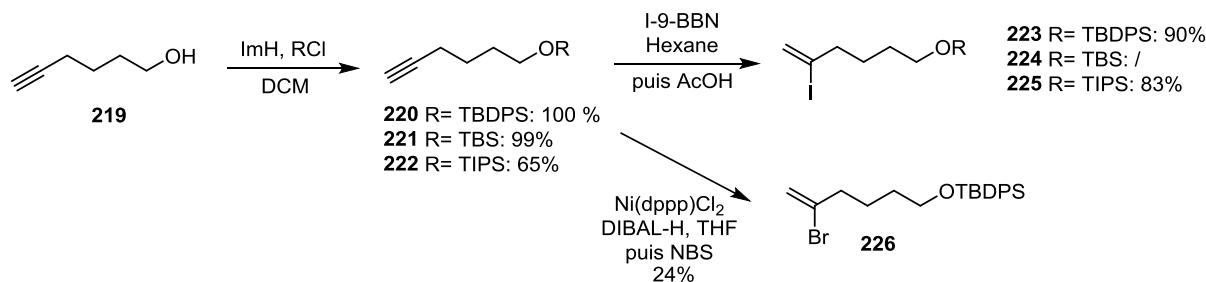


Schéma 112 : Synthèse de nouveaux partenaires pour la réaction de Suzuki

L'alcène 9-BNN est ensuite hydrolysé en milieu acide (Schéma 113). Lors de cette réaction, le groupement TBS se déprotège partiellement conduisant à un mélange de produits.

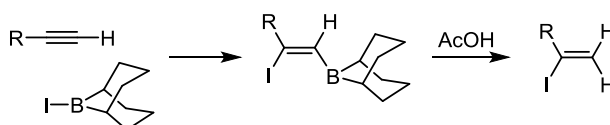
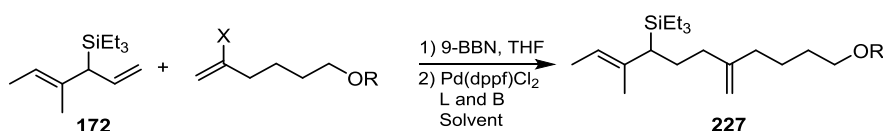


Schéma 113 : Synthèse d'iodures vinyliques à partir du B-iodo-9-BBN

La réaction de Suzuki est testée entre les nouveaux halogénures vinyliques et le bisallylsilane **172**.



Entrée	X	R	Conditions	Résultat
1	I	TBDPS	Cs ₂ CO ₃ 2 eq; Ph ₃ As 0,2 eq ; THF, DMF, H ₂ O	0%
2	I	TBDPS	NaOH 3 eq; THF, H ₂ O, 60°C	0%
3	Br	TBDPS	NaOH 3 eq; THF, H ₂ O, 60°C	0%
4	I	TIPS	Cs ₂ CO ₃ 2 eq; Ph ₃ As 0,2 eq ; THF, DMF, H ₂ O	60%

Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂, 0,1eq

Tableau 13 : Couplage de Suzuki à partir de nouveaux halogénures vinyliques

Avec le groupement TBDPS, le produit désiré n'est jamais observé, quelles que soient les conditions de réaction utilisées (entrées 1, 2 et 3). La réaction étant réalisée en milieu basique, le groupement TBDPS est susceptible de se déprotéger inhibant le couplage. Changer le groupement protecteur pour le TIPS (entrée 4), plus stable en milieu basique, conduit au produit attendu **227** avec un rendement de 60%. L'alcène est ensuite converti comme précédemment en aldéhyde **228** en deux étapes avec un rendement de 52% (Schéma 114).

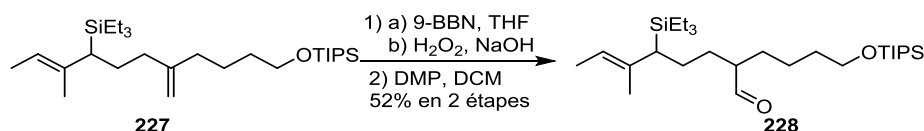
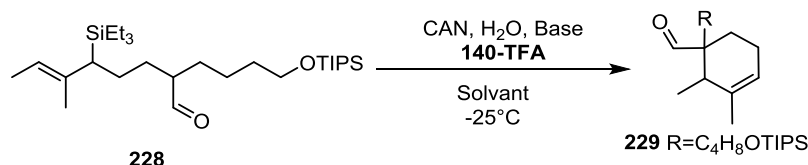


Schéma 114 : Transformation de l'alcène en aldéhyde

3.7. Cyclisation par activation SOMO

La réaction de cyclisation par activation SOMO est alors testée sur le nouvel aldéhyde.



Entrée	Conditions	Conversion
1	2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine, acétone, 4 jours	40%
2	NaHCO ₃ , DME, 4 jours	0%

Conditions CAN, 2,5 eq ; H₂O 2 eq, Base 2,5 eq, cat.= 20%

Tableau 14 : Cyclisation par catalyse SOMO

En présence de 2,6-di-*tert*-butylpyridine dans l'acétone (entrée 1), on observe 40% de conversion est observé, mais le produit ainsi formé ne correspond pas au produit désiré (analyse RMN du brut réactionnel). Quand NaHCO₃ dans le DME est utilisé (entrée 2), on n'observe aucune conversion du produit de départ.

Quand on traite le mélange réactionnel brut à l'aide de NaBH₄ dans le THF, on observe uniquement 12% d'alcool issu du produit de départ. L'aldéhyde de départ se dégrade probablement lors de la réaction de cyclisation du fait de la présence potentielle d'acide nitrique issue de l'hydrolyse du CAN.

Cette méthode de cyclisation ne permet donc pas d'obtenir le produit désiré. Des cyclisations de type 5- ou 6-*exo* d'allylsilanes présentant un groupement silyle extérieur au cycle sont pourtant très courantes dans la littérature. Or dans notre cas nous devons effectuer une cyclisation de type *exo* avec un allylsilane à l'intérieur du cycle. Dans un état de transition de type pseudo-chaire (Schéma 115), on observe une contrainte 1,3-diaxiale entre la chaîne R et le substituant méthyle de l'alcène et une gêne stérique possible entre le substituant méthyle terminal et la fonction imidazolidinone. Ces contraintes défavorisent probablement la conformation pseudo-chaire ci-dessous empêchant ainsi la cyclisation.

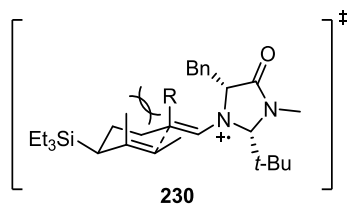


Schéma 115 : Etat de transition possible de cyclisation

Conclusion

Nous avons utilisé une réaction de substitution allylique pour obtenir le bis-allylsilane **172**. Une hydroboration sélective a permis d'effectuer une réaction de Suzuki et d'obtenir un époxy-allylsilane acyclique **182**. Des réactions de cyclisation cationique en présence d'acide de Lewis variés n'ont pas permis d'observer la formation du cyclohexène désirée. De même, une ouverture radicalaire de l'époxyde par le titane (III) pour former un radicalaire tertiaire n'a malheureusement pas conduit à une cyclisation de type *6-endo-trig*. Finalement une activation SOMO d'un aldéhyde, obtenu par un nouveau couplage de Suzuki, a permis d'observer la formation d'un cyclohexène modèle. Mais l'extension à un aldéhyde possédant les substituons nécessaires à la synthèse totale s'est avérée impossible. Comme la synthèse développée n'a pas permis de contrôler la stéréochimie de l'allylsilane et d'étendre la synthèse au produit naturel, une nouvelle approche permettant de résoudre ces deux problèmes a dû être imaginée.

Chapitre 3 :
Cyclisation d'un radical issu d'un époxyde
« interne » sur un allylsilane

Chapitre 3 : Cyclisation d'un radical issu d'un époxyde « interne » sur un allylsilane

Ce chapitre traite de réactions de cyclisation entre un allylsilane et un époxyde interne. Le but est de synthétiser le cyclohexène par une cyclisation radicalaire de type *6-endo-trig* entre un radical tertiaire issu de l'ouverture réductrice d'un époxyde par un complexe de titane **III** et un allylsilane **III** (Schéma 116).

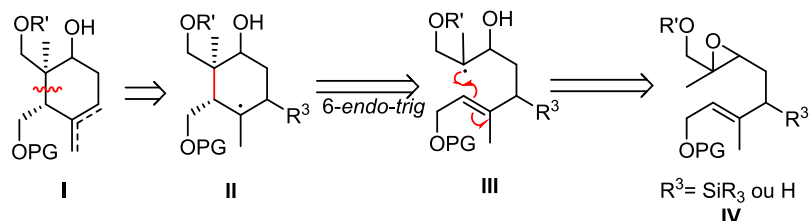


Schéma 116 : Cyclisations d'allylsilanes ou d'alcènes avec un époxyde interne

Lors de la synthèse effectuée précédemment la stéréochimie de l'allylsilane n'était pas contrôlée. Il y avait donc un doute quant à l'influence de la stéréochimie de ce centre sur l'issue de la réaction. Une approche où la stéréochimie des nouveaux centres stéréogènes serait contrôlée par un groupement silylé a donc été étudiée.

L'époxy-allylsilane **I** nécessaire à la cyclisation pourrait être obtenu à partir de l'aldéhyde **II** grâce à une réaction d'oléfination, permettant ainsi l'introduction de la chaîne portant l'époxyde. Cette transformation serait suivie d'une oxydation de la double liaison formée. L'allylsilane pourrait provenir d'un alcool allylique chiral *via* une réaction de transposition 1,3 de carbone (**IV**, type réarrangement de Claisen) ou de silicium (**III**) avec transfert de chiralité (Schéma 117).

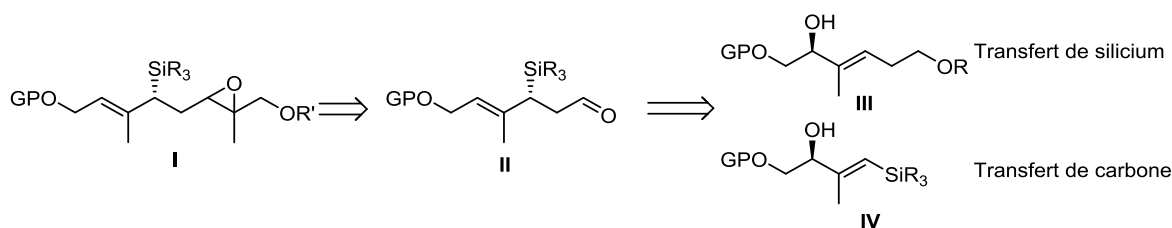


Schéma 117 : Rétrosynthèse de l'époxy-allylsilane

I. Synthèse diastéréosélective de l'allylsilane

1. Par réaction de transfert de groupement silylé

Dans le but de synthétiser et d'obtenir l'allylsilane **I** à partir d'un alcool allylique chiral **II**, une addition diastéreocontrôlée-1,2 d'un réactif vinyle métal **V** sur un aldéhyde énantiotpur α -hydroxylé **IV** est envisagée pour obtenir l'alcool **III** (Schéma 118).

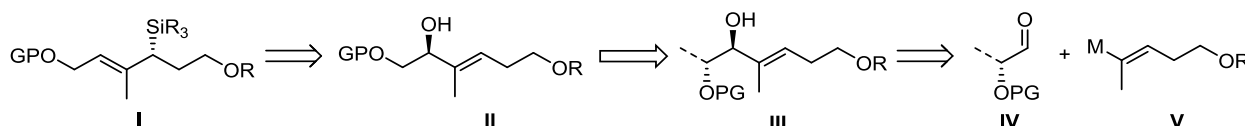


Schéma 118 : Rétrosynthèse de l'allylsilane

1.1. Etat de l'art sur la transformation d'alcools allyliques en allylsilanes

Le groupe de Fleming a décrit une méthode de synthèse d'allylsilanes polysubstitués à partir de dérivés d'alcools allyliques.¹¹⁹ Le déplacement nucléophile d'acétates ou de benzoates allyliques par des cuprates silylés conduit à un allylsilane. L'utilisation d'alcènes *Z* permet de favoriser une sélectivité γ et permet d'obtenir de meilleurs rapports *E* : *Z*. Lorsque la réaction est effectuée sur un benzoate allylique chiral **231**, le produit majoritaire **232** est issu d'une attaque stéréospécifique en *anti*. Le transfert de chiralité lors de cette réaction est total (Schéma 119).

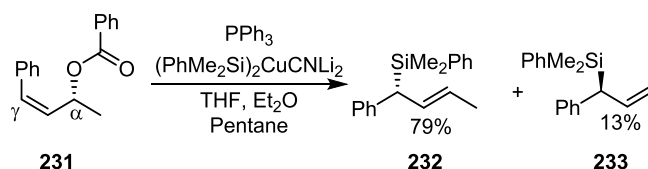


Schéma 119 : Réaction de substitution allylique *anti* par un cuprate silylé

L'utilisation d'un carbamate **234** au lieu d'un benzoate permet d'obtenir uniquement le produit **235** issu d'une addition *syn* (Schéma 120).

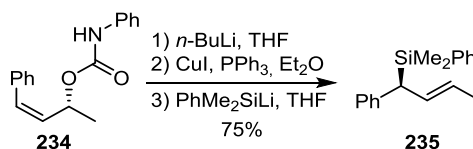


Schéma 120 : Réaction de substitution allylique *syn* de carbamate par un silyle cuprate

Cette réaction s'effectue par transfert intramoléculaire du groupement lié au cuivre, lequel est coordonné à l'azote du carbamate. Le produit *E* est obtenu majoritairement car on observe une contrainte allylique-1,3 qui défavorise fortement l'intermédiaire **B** (Schéma 121).

¹¹⁹ a) Fleming, I.; Marchi, D. *Synthesis*, **1981**, 560-561. b) Fleming, I.; Thomas, A. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1456-1457. c) Fleming, I.; Higgins, D.; Lawrence, N. J.; Thomas, A. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3331-3349

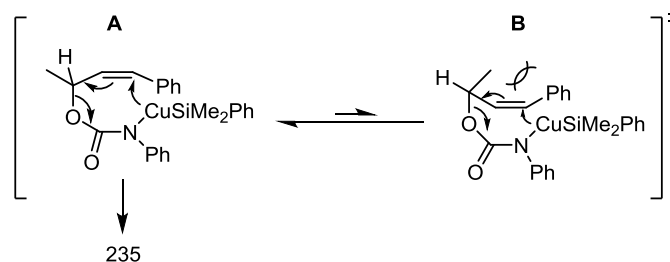


Schéma 121 : Intermédiaires mis en jeu lors de l'addition d'un cuprate sur un carbamate

Plus récemment, les groupes d'Oestreich et de Hayashi ont développé des réactions de substitution allylique énantiosélectives catalysées au cuivre avec des réactifs silyl-zinciques¹²⁰ et des silaboranes¹²¹.

Des réactions palladocatalysées ont également permis la formation d'allylsilanes directement à partir d'alcools allyliques **236**.¹²² Des disilanes sont alors utilisés comme source de silicium. Malheureusement, la sélectivité de ces réactions est très dépendante du substrat et un mélange de substitutions directe et allylique est souvent observé (Schéma 122).

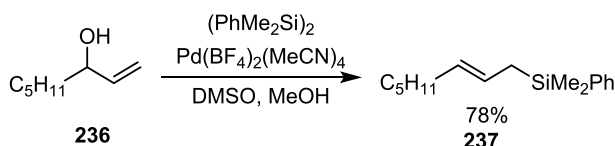


Schéma 122 : Réaction palladocatalysée de substitution d'alcools allyliques avec des disilanes

Une autre méthode, développée par le groupe d'Ito, est basée sur une réaction palladocatalysée de bis-silylation intramoléculaire.¹²³ Un éther de disilane **238** réagit en présence de palladium (0) pour donner, avec un stéréocontrôle total, l'allylsilane **240** et le siloxane cyclique **239**. Ce dernier peut, par ailleurs, être facilement transformé en allylsilane par addition nucléophile de *n*-BuLi suivie d'une élimination de Peterson avec une sélectivité *syn*. Le transfert de chiralité lors de cette réaction est total (Schéma 123).

¹²⁰ a) Oestreich, M.; Auer, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 637-640. b) Schmidtman, E. S.; Oestreich, M. *Chem. Commun.* 2006, 3643-3645. c) D. J. Vyas, M. Oestreich, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 568-570. d) Hensel, A.; Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 9062-9065.

¹²¹ a) Vyas, D. A.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8513-8515. b) Delvos, L. B.; Vyas, D. A.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4650-4653. c) Takeda, M.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5007-5017.

¹²² a) Tsuji, Y.; Kajita, S.; Isobe, S.; Funato, M.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3607-3608. b) Tsuji, Y.; Funato, M.; Ozawa, M.; Ogiyama, H.; Kajita, S.; Kawamura T. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5779-5787. c) Moser, R.; Nishikata, T.; Lipshitz, N. H. *Org. Lett.* **2010**, 12, 28-31. d) Selander, N.; Paasch, J. R.; Szabo, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 409-411.

¹²³ a) Murakami, M.; Andersson, P.; Sugimoto, M.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3987-3988. b) Sugimoto, M.; Matsumoto, A.; Nagata, K.; Ito, Y. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 499, C1-C3. c) Sugimoto, M.; Matsumoto, A.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3061-3062. d) Sugimoto, M.; Iwanami, T.; Matsumoto, A.; Ito, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 859-862. e) Sugimoto, M.; Iwanami, T.; Ohmori, Y.; Matsumoto, A.; Ito, Y. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 2954-2965.

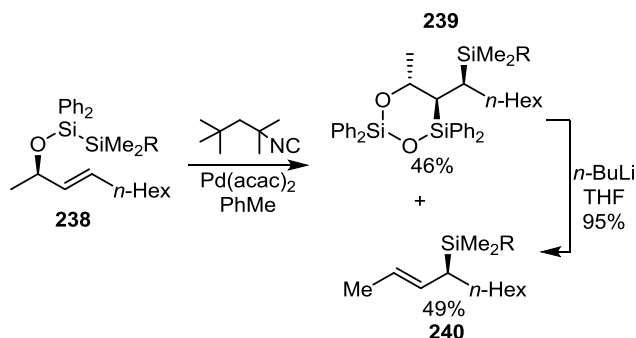


Schéma 123 : Bis-silylation intramoléculaire pour la synthèse d'allylsilanes selon Ito *et al.*

La réaction débute avec l'insertion dans la liaison Si-Si du palladium (0) complexé par un ligand isonitrile. L'insertion de la double liaison carbone-carbone dans la liaison Pd-Si suivie de l'élimination réductrice conduit au 1,2-oxasiletane **III**. Deux configurations sont possibles pour cet intermédiaire: R_1 peut être en position soit pseudo-équatoriale **II-1** soit pseudo-axiale **II-2**. L'intermédiaire **II-2** donnant le produit *cis* (R_1 pseudo-axial) n'est pas favorable en raison de l'interaction-1,3 diaxiale entre R_1 et le phényle porté par le silicium. C'est donc le *trans*-oxasiletane **III-2** qui est formé. Il dimérise alors rapidement pour donner le 1,5-dioxa-2,6-disilacyclooctane **IV**. Cette dimérisation est favorisée par l'exacerbation des caractères acide et base de Lewis du silicium et de l'oxygène, causée par la contrainte du cycle à 4. Une extrusion thermique donne l'allylsilane **VI** avec une grande sélectivité *syn* et le siloxane cyclique **V** (Schéma 124).

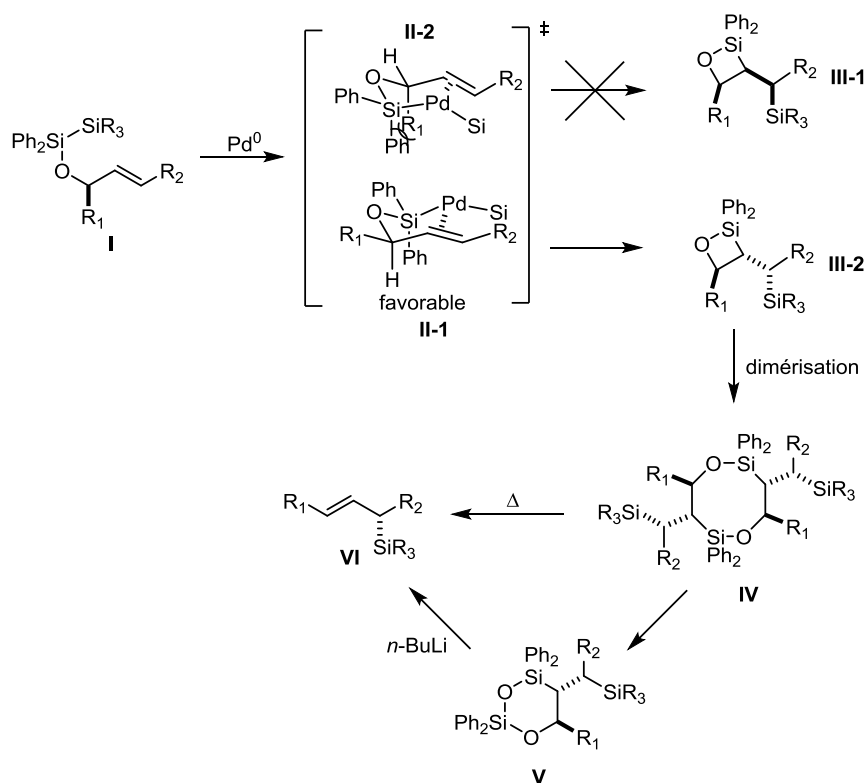


Schéma 124 : Mécanisme de la réaction de bis-silylation

Cette méthode, totalement régiosélective et simple à mettre en œuvre, a alors été envisagée pour effectuer le transfert de chiralité de l'alcool allylique sur l'allylsilane.

1.2. Addition de lithien vinylique sur un aldéhyde chiral

Nous avons choisi le D-(R)-glyceraldéhyde acétonide **241** comme aldéhyde chiral pour l'addition du vinyle métal. L'acétonide pourra facilement être déprotégé et transformé en la fonction aldéhyde, requise pour la suite de la synthèse du spirovide. **241** est obtenu à partir du D-mannitol en deux étapes.¹²⁴

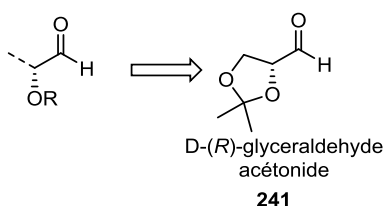


Schéma 125 : Choix de l'aldéhyde chiral

Le dérivé bromé précurseur du lithien vinylique est obtenu à partir du dihydrofurane **242** via un réarrangement métallate-1,2.¹²⁵ Le dérivé stannylé **243** est bromé puis l'alcool est protégé sous forme d'éther silylé (TBS) **244** (Schéma 126).

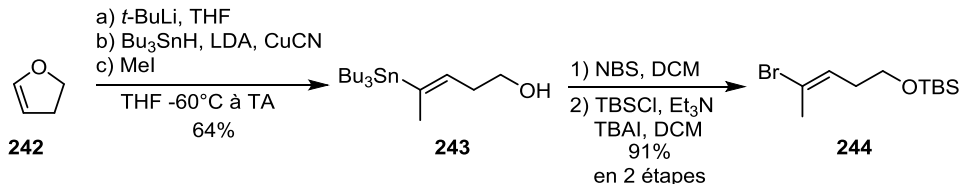


Schéma 126 : Synthèse du bromure vinylique

Le bromure vinylique **244** est ensuite traité avec deux équivalents de *t*-BuLi à -78°C. Le lithien ainsi formé réagit sur l'aldéhyde pour donner 86% d'alcool allylique sous la forme d'un mélange 2 : 1 d'isomères, dont le majoritaire est l'*anti* (Schéma 127).¹²⁶

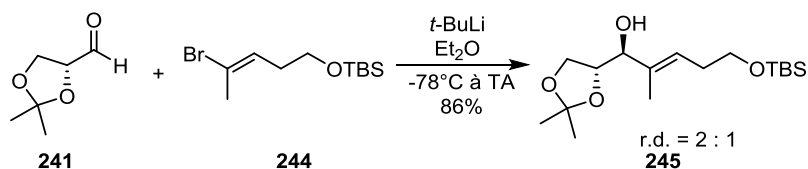


Schéma 127 : Addition 1,2 du vinyne lithien sur l'aldéhyde **241**

Cette sélectivité s'explique par un modèle de Felkin-Anh **A** où le nucléophile approche du côté le moins encombré (ici le proton) (Schéma 128).

¹²⁴ Schmid, C. R.; Bryant, J. D. *Org. Synth.* **1995**, 72, 6-9.

¹²⁵ Le Ménez, P.; Fargeas, V.; Poisson, J.; Ardisson J.; Lallemand, J.; Pancrazi, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35 7767-7770.

¹²⁶ a) Su, Z.; Tamm, C. *Hel. Chim. Acta* **1995**, 78, 1278-1290. b) Su, Z.; Tamm, C. *Tetrahedron* **1995**, 51, 11177-11182. c) Paquette, L. A.; Montgomery, F. J.; Wang, T. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7857-7864.

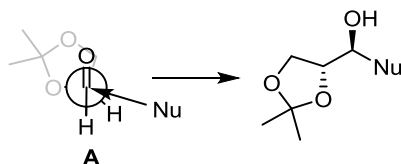


Schéma 128 : Modèle de Felkin-Anh pour l'addition de nucléophiles sur l'acétonide du D-(R)-glycéraldéhyde
acétonide

Plusieurs additifs (CuCN , ZnCl_2 , $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2\text{Cl}_2$) ont été testés afin d'augmenter le rapport diastéréoisomérique, malheureusement sans succès en raison de la sensibilité de l'aldéhyde et de sa tendance à polymériser.

1.3. Réaction de transfert de groupement silylés

L'alcool allylique synthétisé précédemment **245** réagit avec un chlorodisilane obtenu en 3 étapes à partir du dichlorure de diphenylsilane et du lithien du phényldiméthylesilyle.¹²⁷ Un bis-silyl éther est ainsi formé avec un bon rendement et, à ce stade, les deux diastéréoisomères sont séparés par chromatographie sur gel de silice. En traitant le disilane **246** par le complexe palladium (0)/isonitrile, aucune réaction n'est observée à l'issue de 3 heures à 110°C. Après 6 heures, le produit de départ se dégrade. Le traitement du mélange brut réactionnel avec du *n*-BuLi conduit à la conversion du reste de bis-silane **246** en alcool allylique **245** (Schéma 129).

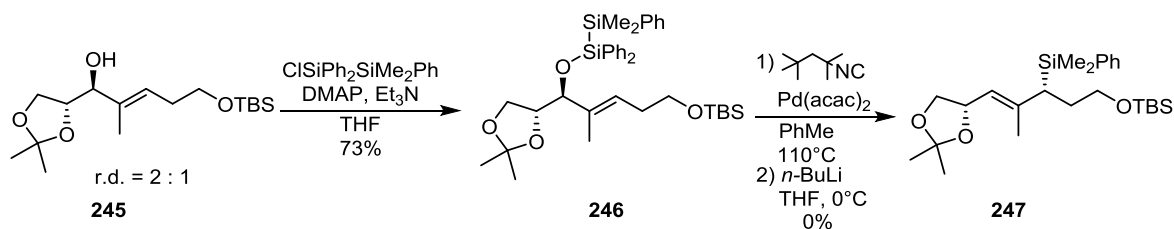


Schéma 129 : Synthèse du disilane et réaction de bis-silylation

Cette réaction ne fonctionne probablement pas à cause de l'incapacité de la double liaison à s'insérer dans la liaison Pd-Si. En effet, le méthyle supplémentaire (par rapport aux modèles décrits dans la littérature) sur la double liaison pourrait être à l'origine d'interactions stériques avec les ligands encombrants du palladium (1,1,3,3-tetraméthylbutyle isonitrile) (Schéma 130).

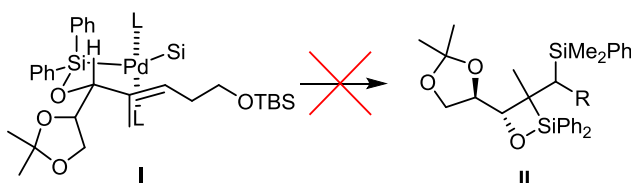


Schéma 130 : Modèle de la réaction de bis-silylation

¹²⁷ a) Murakami, M.; Sugimoto, M.; Fujimoto, K.; Nakamura, H.; Andersson, P.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6487-6498. b) Amrein, S.; Bossart, M.; Vasella, T.; Studer, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4281-4288.

Face à l'échec de la bis-silylation, nous avons tenté d'obtenir un dérivé carbamate de l'alcool allylique **245** par réaction de ce dernier avec des isocyanates mais sans succès. L'approche par transfert de silicium est alors abandonnée.

2. Par réaction de transfert de carbone : réarrangement de Claisen

Nous avons alors envisagé une autre méthode d'accès stéréocontrôlé à l'allylsilane **I**, à partir d'un alcool allylique chiral **II** *via* un réarrangement de Claisen (Schéma 131). Ce dernier, tout comme l'alcool allylique précédent, pourrait être issu de l'addition d'un vinyl-métal **V**, silylé cette fois, sur un aldéhyde chiral **IV**.

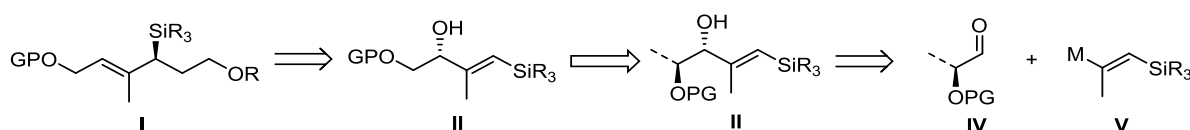


Schéma 131 : Rétrosynthèse de l'allylsilane par réarrangement de Claisen

2.1. L'utilisation du réarrangement de Claisen pour la synthèse d'allylsilanes

La première utilisation du réarrangement de Claisen pour la synthèse d'allylsilanes chiraux a été décrite en 1984 par le groupe de Nakai.¹²⁸

Un vinylsilane portant un alcool allylique chiral **248**, traité par de l'acétate de mercure et un excès d'éther d'éthyl et de vinyle, peut être converti en éther d'énol. Une activation thermique de ce dernier entraîne le réarrangement sigmatropique-[3,3], lequel procède via un état de transition **249** à 6 centres et de type chaise. Un transfert total de chiralité est observé lors de cette réaction (Schéma 132).

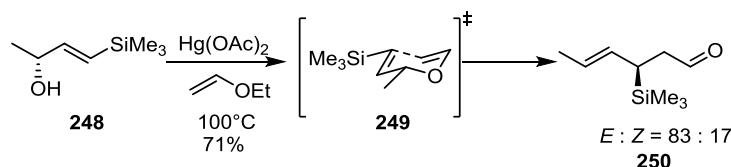


Schéma 132 : Réarrangement de Claisen d'un éther d'énol

Quelques années plus tard, le groupe de Panek a utilisé un réarrangement d'Ireland-Claisen afin d'accéder à un grand nombre d'allylsilanes de façon diastéréocontrôlée et avec un transfert total de chiralité.¹²⁹ Un très bon rapport *E-anti* et *Z-syn* de 12 : 1 est alors rapporté (Schéma 133). L'ester **251** est traité par la LDA et TMSCl à basse température conduisant à l'éther d'énol silylé cinétique *E* **253**.

¹²⁸ Mikami, K.; Maeda, T.; Kishi, N.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5151-5154.

¹²⁹ Sparks, M. A.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3431-3438.

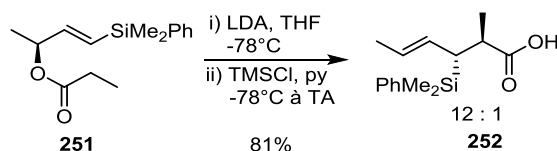


Schéma 133 : Réarrangement d'Ireland-Claisen

L'augmentation de la température entraîne ensuite le réarrangement sigmatropique-[3,3] procédant comme ci-dessus par un intermédiaire pseudo-chaise **254** (Schéma 134). Après hydrolyse de l'ester silylé, l'acide **252** *anti* est obtenu majoritairement (Schéma 134, A). Avec l'éther d'énol silylé thermodynamique *Z* **256** (LiHMDS, TBSCl, HMPA, -78°C à reflux), le produit *syn* **258** (16 : 1) est obtenu majoritairement. Cela peut s'expliquer par le passage par un intermédiaire pseudo-chaise **257** illustré par le Schéma 134-B.

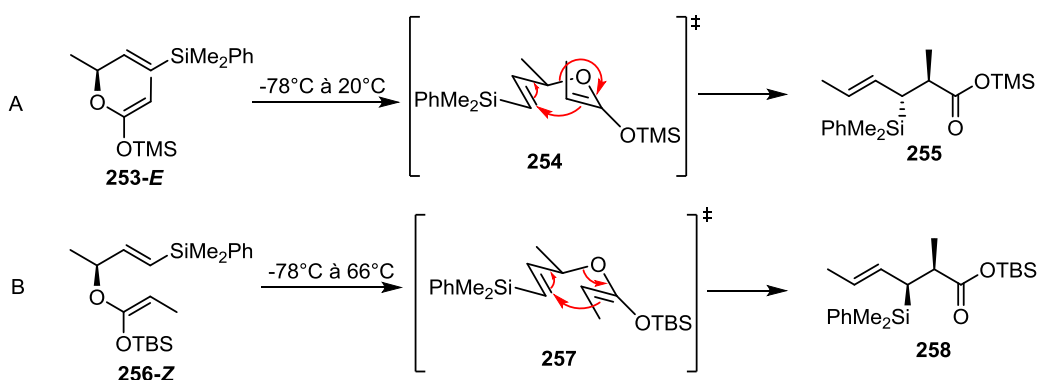


Schéma 134 : Sélectivité du réarrangement en fonction de la géométrie de l'énolate

Il est aussi possible d'utiliser un réarrangement de Johnson-Claisen afin d'obtenir directement un ester.¹³⁰ En chauffant l'alcool allylique chiral **259** en présence d'orthoacétate de triméthyle et d'une quantité catalytique d'acide propanoïque, l'éther d'énol méthylique est formé et se réarrange pour donner un ester γ - δ insaturé **260** avec un très bon rendement et un transfert de chiralité total (Schéma 135).

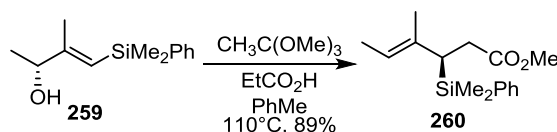


Schéma 135 : Utilisation du réarrangement de Johnson-Claisen pour la synthèse d'un allylsilane chiral

Différents réarrangements de Claisen conduisent de façon efficace des allylsilanes chiraux avec de bonnes sélectivités et un transfert de chiralité total.

¹³⁰ Schaus, J. V.; Jain, N.; Panek, J. S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 10263-10274.

2.2. Etat de l'art sur l'addition réductrice d'un alcyne sur un aldéhyde

Afin d'accéder à l'alcool allylique **I**, nous avons envisagé d'utiliser une addition réductrice d'un alcyne **III** sur un aldéhyde chiral **II** (Schéma 136). Plusieurs méthodes décrivant ce type de transformation ont été rapportées dans la littérature.

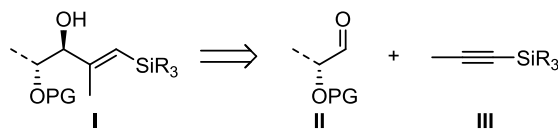


Schéma 136 : Rétrosynthèse du vinylsilane

2.2.a. La chimie des complexes alcyne/tantale

En 1990, le groupe de Takai et Utimoto a décrit l'utilisation de tantale pour la synthèse d'alcools allyliques *E*.¹³¹ Le tantale est réduit en présence de zinc et de DME (ce solvant est essentiel pour la solubilité du complexe), formant alors un complexe de basse valence avec l'alcyne : un métallacyclopropène **II**. Le complexe est stable à température ambiante et ne cyclotrimérise pas. L'ajout de THF et de pyridine permet de supprimer des réactions secondaires de type polymérisation ainsi que la formation du diène-1,3 par déshydratation. L'addition d'un substrat carbonyle permet la formation du vinyle tantale **III**, lequel peut être hydrolysé, pour conduire à l'alcool allylique **IV** ou alors piégé par de l'iode pour donner accès au dérivé iodé **V** correspondant (Schéma 137). La régiosélectivité est majoritairement contrôlée par des effets stériques, l'attaque ayant lieu sur le carbone de l'alcyne lié au plus petit substituant. Les effets électroniques semblent cependant avoir également de l'influence, l'attaque se faisant à partir du carbone de l'alcyne le plus riche en électron.

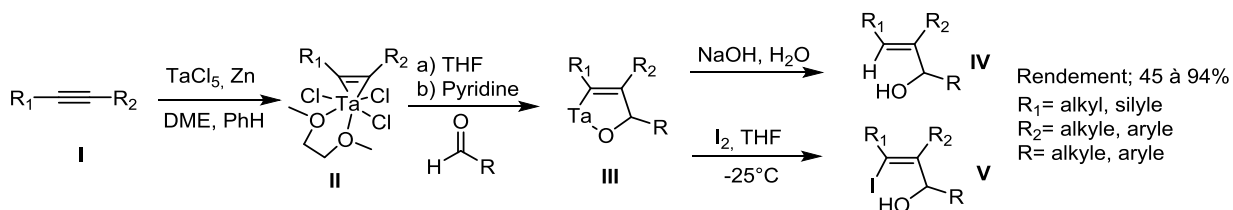
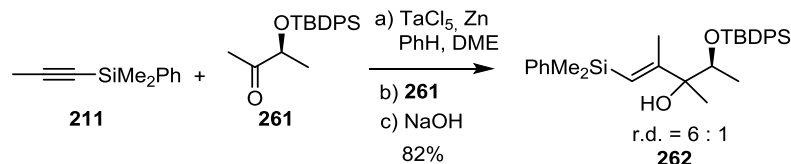


Schéma 137 : Réaction des complexes alcyne/tantale avec des aldéhydes

Cette réaction a été utilisée par Overman *et al.* lors de la synthèse totale du (-)-Citroviral.¹³² Un complexe de tantale portant respectivement des groupements méthyle et phényldiméthylsilyle réagit sur la cétone **261**. L'alcool allylique **262** est obtenu sous la forme d'un seul régioisomère mais de deux diastéréoisomères (6 : 1) (Schéma 138).

¹³¹ a) Takai, K.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1707-1708. b) Kataoka, Y.; Miyai, J.; Oshima, K.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1973-1981. c) Oshiki, T.; Tanaka, K.; Yamada, J.; Ishiyama, T.; Kataoka, T.; Mashima, K.; Tani, K.; Taki, K. *Organometallics* **2003**, 22, 464-472.

¹³² Hanaki, N.; Link, J. T.; Macmillan, D. W. C.; Overman, L. E.; Tranckle, W. G.; Wurster, J. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 223-226.


 Schéma 138 : Addition d'un complexe alcyne/tantale sur une cétone chirale par Overmann *et al.*

2.2.b. La chimie des complexes alcyne/titane

En 1995, le groupe de Sato a montré qu'un alkoxytitane ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$) pouvait, à l'instar du tantale ci-dessus, générer un complexe de basse valence avec des alcynes (Schéma 139).¹³³ En traitant ce dernier avec deux équivalents d' $i\text{-PrMgCl}$ un complexe titane/propylène **III** est obtenu. Un échange de ligand avec l'alcyne permet d'obtenir le complexe diisopropoxytitanacyclopropène **IV** similaire au complexe de tantale, il n'est cependant pas stable à des températures supérieures à -30°C . Ce complexe réagit avec une grande variété d'électrophiles, spécialement des dérivés carbonylés (Schéma 140).

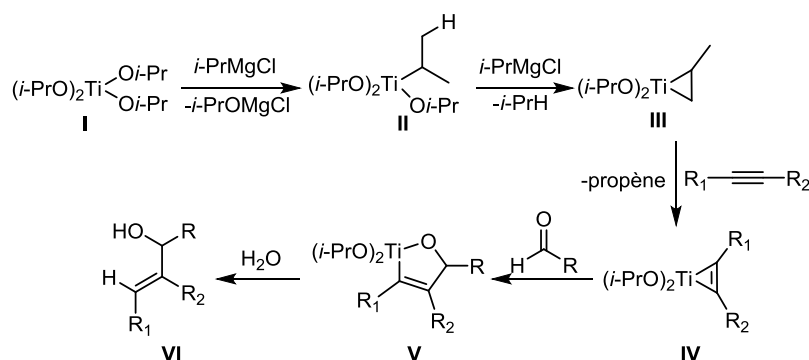


Schéma 139 : Mécanisme de la réaction du complexe di-isopropoxytitanacyclopropène

La régiosélectivité est majoritairement contrôlée par des facteurs stériques, le carbone le plus nucléophile étant celui porteur du plus petit substituant. La nature du partenaire carbonylé a également une influence : des aldéhydes plus encombrants donnent généralement de meilleures sélectivités.

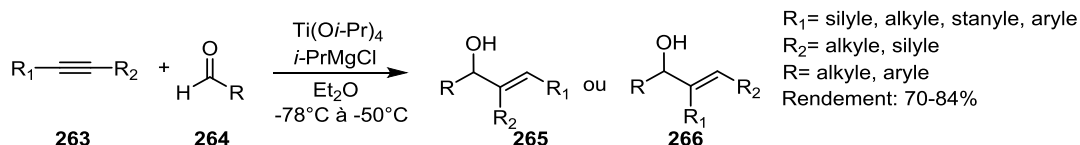


Schéma 140 : Réaction de complexes alcyne/titane avec des aldéhydes

Cette réactivité a été exploitée avec un alcyne silylé **267** portant une chaîne alkyle et un aldéhyde chirale, le D-(*R*)-glycéraldéhyde acétonide **241**, conduisant au produit attendu, avec une très bonne

¹³³ a) Harada, K.; Urabe, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3203-3206. b) Launay, V.; Beaudet, I.; Quintard, J.-P. *Synlett* **1997**, 821-823. Pour une revue sur utilisation de complexes alcynes-organotitane, voir: c) Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2835-2886. d) Sato, F.; Okamoto, S. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 759-784.

régiosélectivité, sous la forme d'un seul diastéréoisomère de stéréochimie *anti* (Schéma 26).¹³⁴ Cette sélectivité peut être expliquée à l'aide d'un modèle de Felkin-Anh ou un modèle chélaté **A** (via l'oxygène β de l'acétonide), ces deux modèles prédisant la même stéréochimie *anti*. Il est important de noter que l'oxygène en α n'intervient pas dans la sélectivité (Schéma 142).

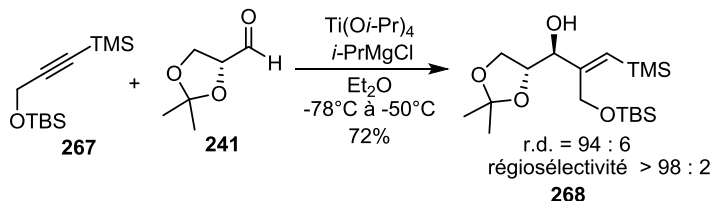


Schéma 141 : Addition diastérocontrôlée sur un aldéhyde chiral

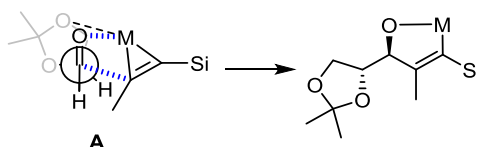


Schéma 142 : Modèle de Felkin-Anh

2.2.c. Additions réductrices d'alcynes catalysées au nickel

Une méthode développée plus récemment par les groupes de Jamison et de Montgomery est basée sur une catalyse au nickel (0).¹³⁵ L'alcool allylique est alors obtenu par couplage réducteur entre un alcyne et un aldéhyde en présence d'un réducteur de type silane ou trialkylborane (Schéma 143).

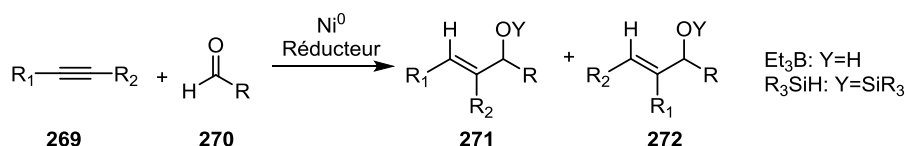


Schéma 143 : Addition réductrice d'alcynes sur un aldéhyde catalysée au nickel

Une cyclisation concertée oxydante ente l'alcyne et l'aldéhyde permet de générer un intermédiaire cyclique **III** à 5 chaînons de stéréochimie *syn* et comportant l'atome de nickel (Schéma 144). Cette étape est aussi l'étape cinétiquement déterminante et conditionne la régiosélectivité. Dans le cas de l'utilisation d'un trialkylborane, une élimination d'un hydrure en β permet de former l'hydrure de nickel **IV**. Ce dernier est obtenu, dans le cas de l'utilisation d'un silane, par rupture de la liaison Ni-O par le silane. Une élimination réductrice permet ainsi d'obtenir l'alcool libre **V** avec les trialkylboranes et l'éther silylé **V** avec les silanes.

¹³⁴ Yamashita, K.; Urabe, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4619-4622.

¹³⁵ Standeu, E. A.; Tasker, S. Z.; Jensen, K. L.; Jamison, T. F. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1503-1514. et les références 3 à 18 présentées dans cette publication

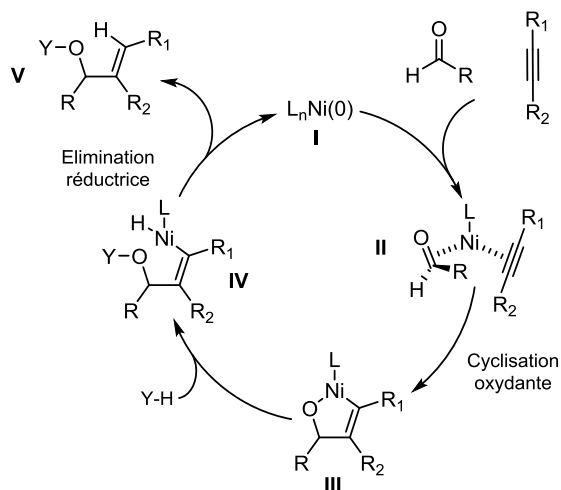


Schéma 144 : Mécanisme de l'addition réductrice d'alcynes sur un aldéhyde catalysée au nickel

Cette méthode a été utilisée pour synthétiser des diols 1,2 *anti* **275** (Schéma 145) ¹³⁶. Un alcyne silylé **273** est additionné sur un aldéhyde chiral α -oxygéné **274**. Un modèle de Felkin permet de prédire la stéréochimie *anti* de la réaction. Il n'est cependant pas admis que ce modèle soit applicable dans le cas de couplages au nickel : la cyclisation oxydante du complexe π nickel-aldéhyde demande des interactions orbitales, des considérations stériques et des trajectoires d'approches différentes par rapport à un nucléophile classique.

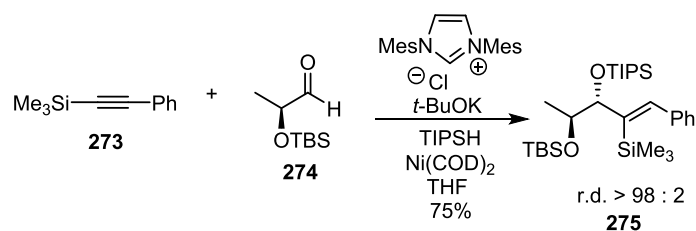


Schéma 145 : Addition diastérocontrôlée sur un aldéhyde chiral

Le ligand NHC est un élément-clé de cette réaction, il permet de contrôler de façon efficace la régiosélectivité. Il est montré que cette régiosélectivité peut être inversée dans le cas d'aldéhydes simples, seulement en fonction du ligand NHC utilisé.¹³⁷

Une version énantiosélective de l'addition d'un alcyne **273** sur un aldéhyde **276**, catalysée par les complexes de nickel, a été développée par Jamison *et al* et repose sur l'utilisation d'une phosphine chirale ligand du nickel, la (+)-(néomenthyl)diphénylphosphine (Schéma 146).¹³⁸

¹³⁶ Sa-ei, K.; Montgomery, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4441-4443.

¹³⁷ a) Malik, H. A.; Sormunen, G. J.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6304-6305. b) Jackson, E. P.; Malik, H. A.; Sormunen, G. J.; Baxter, R. D.; Liu, P.; Wang, W.; Shareef, A.; Montgomery, J. *Acc. Chem. Res.*, **2015**, 48, 1736-1745.

¹³⁸ Miller, K. M.; Huang, W.-S.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3442-3443.

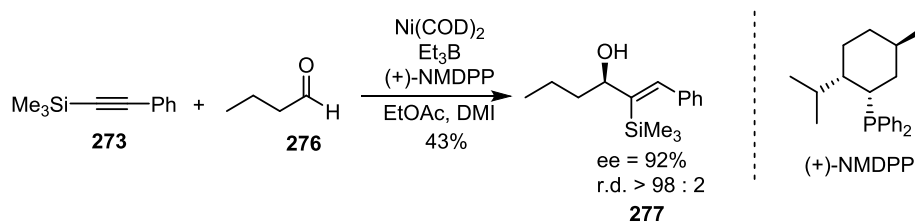


Schéma 146 : Addition énantiosélective d'un alcyne sur un aldéhyde

Le transfert s'opère durant la cyclisation oxydante, selon une conformation **278** du type de celle représentée ci-dessous (Schéma 147).

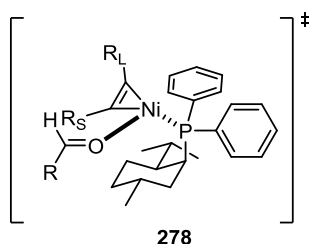


Schéma 147 : Etat de transition permettant le transfert de chiralité du ligand au substrat

Les trois méthodes présentées semblent efficaces pour la formation d'alcools allyliques à partir d'alcyne et d'aldéhydes. De bonnes diastéréosélectivités sont obtenues avec des aldéhydes chiraux α -hydroxylés comme ceux que nous envisageons d'utiliser.

2.3. Addition catalysée au nickel

Dans un premier temps, nous avons testé les conditions de couplage au nickel développées par Montgomery *et al.*¹²⁶ avec l'aldéhyde **274** obtenu en 2 étapes à partir du (S)-lactate de méthyle.¹³⁹ Pour la synthèse du fragment spiroimine, la fonction hydroxyle de l'aldéhyde sera présente sur le C7 du cyclohexène. Il sera possible d'oxyder l'alcool protégé **III** en cétone **II**, cette dernière pouvant finalement être transformée en ester **I** par une réaction de type haloforme (Schéma 148). Cet enchaînement permettra d'avoir les fonctions désirées pour la synthèse totale.

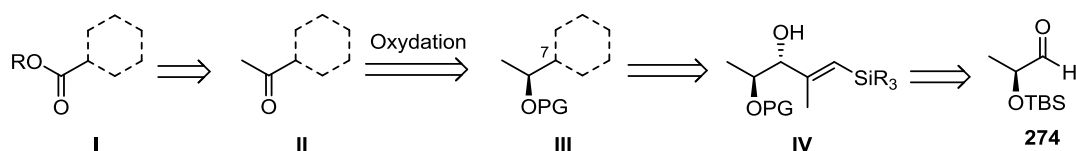


Schéma 148 : Transformation de la chaîne introduite par l'aldéhyde 274

La réaction fournit deux régioisomères **279** et **280** (ratio 1 : 1) avec un faible rendement (10%) mais sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 149).

¹³⁹ Hiram, M.; Shigemoto, T.; Ito, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3342-3346.

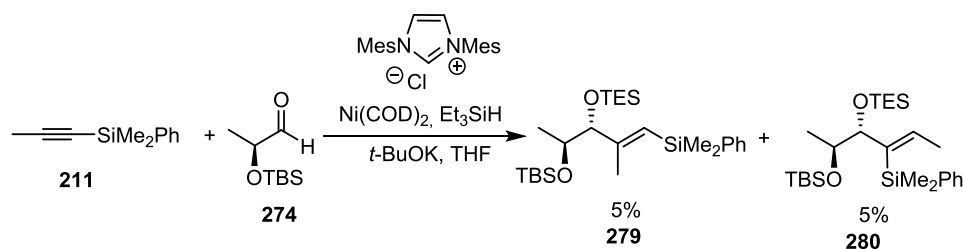


Schéma 149 : Addition de l'alcyne catalysée au nickel

A cause de son faible rendement et de sa faible sélectivité, cette méthode n'a pas pu être utilisée pour obtenir l'alcool allylique désiré. La méthode à base de tantale a donc été explorée.

2.4. Addition en présence de tantale

2.4.a. Réaction sur le glycéraldéhyde

Le D-glycéraldéhyde acétonide **241** est utilisé dans un premier temps comme aldéhyde chiral. Après plusieurs essais, le produit est obtenu au mieux avec un rendement de 54%, sous la forme d'un seul régioisomère et d'un seul diastéréoisomère (Schéma 150). Malheureusement ce résultat s'avère peu reproductible et le rendement généralement obtenu est d'environ 30%. L'ajout de pyridine permet d'augmenter très légèrement le rendement pour atteindre 34%. Sa coordination sur le tantale permet d'obtenir un complexe plus stable, entraînant une meilleure reproductibilité.

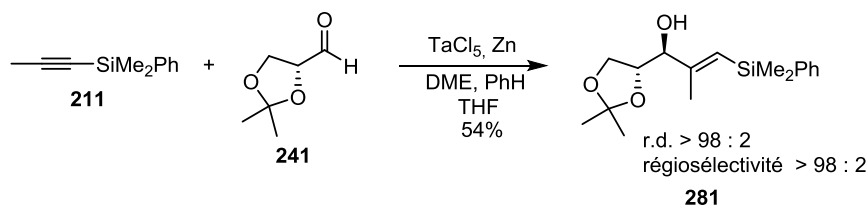


Schéma 150 : Addition de l'alcyne silylé en présence de tantale

L'acétonide du glycéraldéhyde **241** est un aldéhyde très sensible qui polymérise très rapidement et qui doit être fraîchement distillé avant chaque réaction afin d'obtenir des résultats reproductibles. Pour vérifier que ces faibles rendements sont dus à l'aldéhyde utilisé, un aldéhyde simple tel que l'isobutyraldéhyde **282** est utilisé comme modèle (Schéma 151). Dans ce cas, la réaction fonctionne correctement et de façon reproductible avec un rendement de 66% et dans tous les cas une parfaite régiosélectivité.

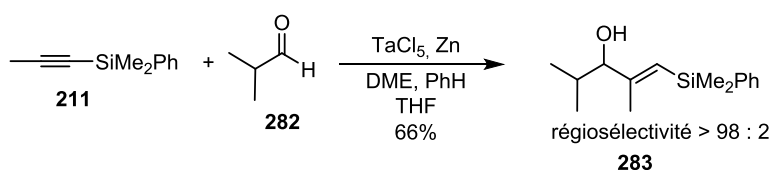


Schéma 151 : Addition sur un aldéhyde modèle

Le tantale étant un métal très oxophile, il est légitime d'imaginer que l'acétonide de l'aldéhyde **241** se coordine sur le métal, diminuant ainsi la réactivité du complexe et aussi la disponibilité de l'aldéhyde.

2.4.b. Réaction sur l'aldéhyde dérivé du lactate

Nous avons également reproduit la réaction ci-dessus à partir de l'aldéhyde **274**, dérivé du (S)-lactate de méthyle (Schéma 152). En présence de pyridine, le produit est obtenu avec 66% de rendement, sous la forme d'un seul régioisomère, mais de deux diastéréoisomères dans un rapport 1 : 0,9. L'absence de sélectivité dans cette réaction montre l'importance de la présence d'un oxygène en β de la fonction aldéhyde.

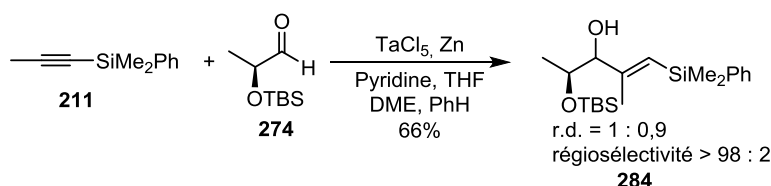


Schéma 152 : Addition sur un nouvel aldéhyde issu du lactate de méthyle

En résumé, les couplages à partir de complexes de tantale permettent d'obtenir de très bonnes régiosélectivités, mais les réactions ont lieu avec des rendements trop faibles ou sans diastéréosélectivité.

2.5. Addition en présence de titane

2.5.a. Réaction sur le glycéraldéhyde

Une autre approche, utilisant la chimie des complexes de basse valence de titane est explorée. En présence de Ti(IV), la réaction entre l'acétonide du glycéraldéhyde acétonide et l'alcyne silylé conduit à l'alcool allylique avec un rendement de 42% sous la forme de deux diastéréoisomères (ratio 88 : 12) (Schéma 153). La régiosélectivité s'avère un peu plus faible qu'avec le tantale mais reste satisfaisante. Les régioisomères ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice mais pas les diastéréoisomères.

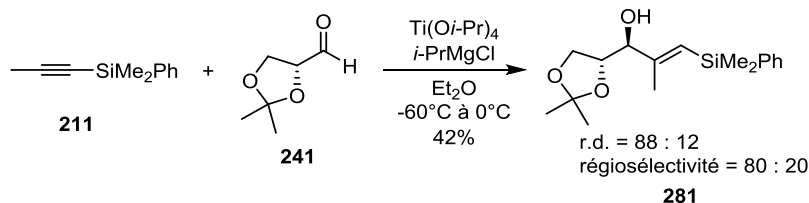


Schéma 153 : Addition de l'alcyne silylé en présence de titane

Une fois encore, nous avons observé qu'il était essentiel que l'aldéhyde soit fraîchement synthétisé afin d'obtenir des rendements reproductibles. Au vu de cette contrainte, il a donc été décidé d'utiliser l'aldéhyde dérivé du lactate qui s'avère beaucoup moins sensible.

2.5.b. Réaction sur l'aldéhyde dérivé du lactate

Différents groupes protecteurs sont introduits sur l'oxygène en α de l'aldéhyde dérivé du lactate. Ils sont ensuite testés (Tableau 15).

Entrée	R	r.d.	Régiosélectivité	Rendement
1	Bn	2,3 : 1	3,3 : 1	57%
2	TBDPS	5 : 1	1 : 0	46%
3	TBS	4 : 1	7 : 1	60%

Tableau 15 : Influence du groupe protecteur présent sur l'aldéhyde

La présence d'un éther benzylique (entrée 1) conduit à un faible rapport diastéréoisomérique (2,3 : 1) mais un rendement satisfaisant de 57%. L'utilisation d'un éther silylé TBS (entrée 3) permet d'obtenir un meilleur rapport diastéréoisomérique et un rendement très légèrement supérieur (60%). En augmentant la taille du groupement silylé (entrée 2) le rapport diastéréoisomérique est légèrement amélioré, mais le rendement s'avère plus faible.

Un modèle de Felkin-Anh **A** permet d'expliquer la stéréochimie *anti* observée et les rapports obtenus : plus le groupement porté sur l'oxygène est encombrant, plus la sélectivité est élevée (Schéma 154).

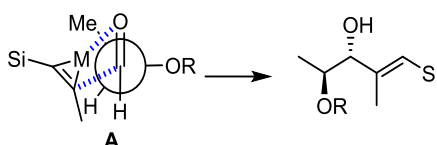


Schéma 154 : Couplage réducteur au titane. Modèle de Felkin-Anh

L'alcool allylique portant le groupement TBS **284** est le seul produit où les diastéréoisomères sont séparables. Quand l'échelle de travail est augmentée, par exemple de 200 mg à 1,5 g d'alcyne, une diminution significative du rendement (entre 24% et 31% en moyenne) est observée même en augmentant le nombre d'équivalents d'aldéhyde mis en jeu.

2.5.c. Addition sur un amide de Weinreb

Au cours de notre étude, le groupe de Rahaim a rapporté l'addition de complexes de titane sur des amides de Weinreb.¹⁴⁰ Nous avons alors utilisé cette réaction afin d'obtenir la cétone α,β -insaturée **286** avec un bon rendement et une régiosélectivité totale.

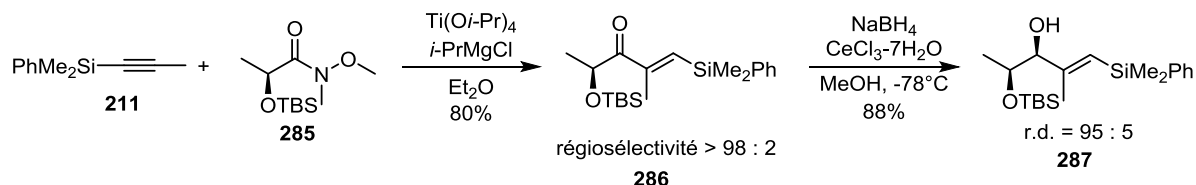


Schéma 155 : Addition d'un alcyne sur un amide de Weinreb et réduction de la cétone

Une réduction de Luche¹⁴¹ permet ensuite d'obtenir l'alcool allylique **287** avec un rapport diastéréoisomérique de 95 : 5. La stéréochimie du diol est *syn* soit l'opposée de celle du produit obtenu par addition sur l'aldéhyde. Cette observation peut être rationalisée par un modèle de Felkin-Anh¹⁴² où l'hydrure approche en *anti* du substituant OR (Schéma 156).

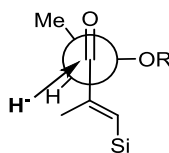
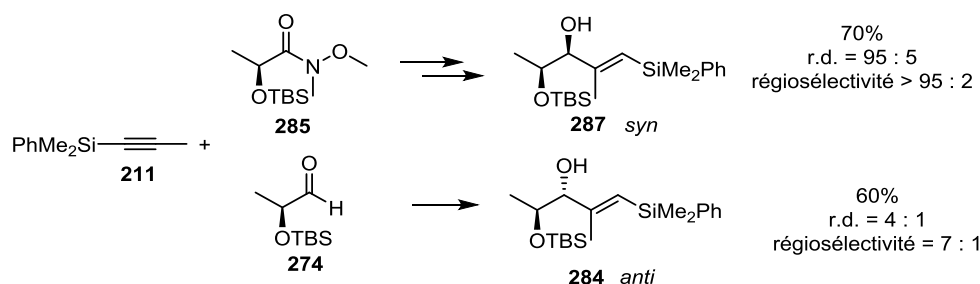


Schéma 156 : Modèle d'état de transition pour la réduction de Luche

Les deux approches nous ont ainsi permis d'accéder aux deux stéréoisomères de l'allylsilane désiré, soit par addition directe sur l'aldéhyde **274** (*anti*) soit par addition sur l'amide de Weinreb **285** suivie d'une réduction (*syn*) (Schéma 157). L'alcool allylique est obtenu avec de bons rendements et rapports diastéréoisomériques et devrait permettre d'accéder facilement aux allylsilanes souhaités.


 Schéma 157 : Synthèse des vinylsilanes alcools allyliques **284** et **287**

¹⁴⁰ Silwal, S.; Rahaim, R. J. et al. *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 8469-8476.

¹⁴¹ Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2228-2227.

¹⁴² Saito, T.; Fuwa, H.; Sasaki, M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 429-445.

II. Réaction de cyclisation

1. Synthèse de l'époxyallylsilane acyclique

Les époxyallylsilanes **I** devraient être obtenus par oléfination et époxydation des aldéhydes **II**. Un réarrangement de type Claisen permettrait d'obtenir les aldéhydes à partir de nos alcools allyliques **III**.

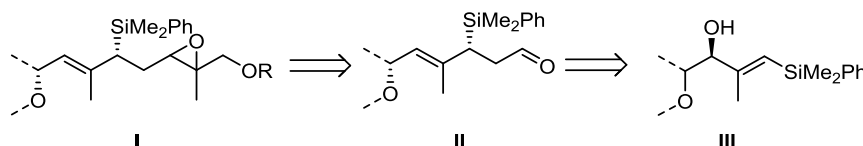


Schéma 158 : Rétrosynthèse de l'époxyallylsilane **I** à partir de l'alcools allyliques **III**

Plus précisément un réarrangement de Johnson-Claisen sera utilisé pour obtenir l'allylsilane. Les différents groupes protecteurs présents sur ces synthons permettront d'obtenir une variété d'allylsilanes.

1.1. A partir du vinylsilane dérivé du glycéraldéhyde.

Nous avons dans un premier temps développé la séquence réactionnelle menant à l'époxyallylsilane désiré à partir du vinylsilane dérivé du glycéraldéhyde. La réaction de Johnson-Claisen permet d'obtenir l'allylsilane **288** avec un bon rendement (84%). Un seul diastéréoisomère est observé en RMN (Schéma 159).

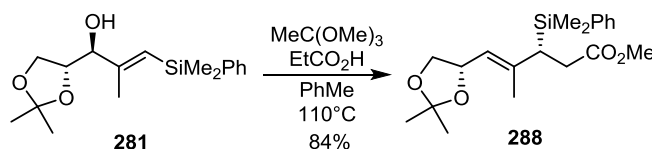


Schéma 159 : Synthèse de l'allylsilane par réaction de Johnson-Claisen

Pour parvenir à l'époxyde désiré, une homologation de deux carbones est nécessaire. Pour cela, une séquence réduction sélective au DIBAL-H de l'ester en aldéhyde¹⁴³/oléfination de Wittig¹⁴⁴ conduit à l'ester **289**. Seul l'isomère *E* de l'ester éthylique formé est observé et caractérisé par RMN. L'ester est ensuite réduit en l'alcool **290** en présence d'hydruure d'aluminium et de lithium. Malheureusement, étant donnés les faibles rendements des premières étapes, trop peu de produit est obtenu pour continuer la synthèse.

¹⁴³ Fleming I.; Mwaniki, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1237-1247.

¹⁴⁴ a) Zheng, Y. F.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5803-5809. b) Yadav, J. S.; Pratap, T. V.; Rajender, V. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5882-5885.

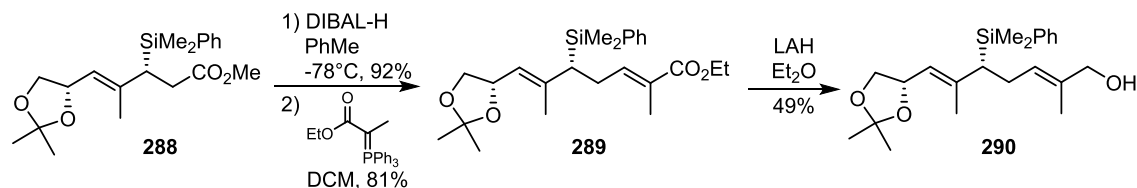


Schéma 160 : Synthèse de l'alcool allylique 290

Ces travaux exploratoires permettent toutefois de confirmer l'enchaînement d'étapes nécessaire à l'obtention des époxyallylsilanes désirés. La suite de la synthèse sera effectuée avec l'alcool allylique issu du dérivé du lactate.

1.2. Synthèse de l'époxyallylsilane protégé par un groupement TBS

La synthèse de l'époxyde est effectuée à partir de l'alcool allylique **284** issu de l'aldéhyde α -hydroxylé, protégé par un groupement TBS. En partant d'un seul diastéréoisomère, l'allylsilane **291** est obtenu avec un rendement quantitatif. L'ester est ensuite réduit en aldéhyde, puis engagé directement dans la réaction d'oléfination pour donner le nouvel ester **292** (Schéma 161).

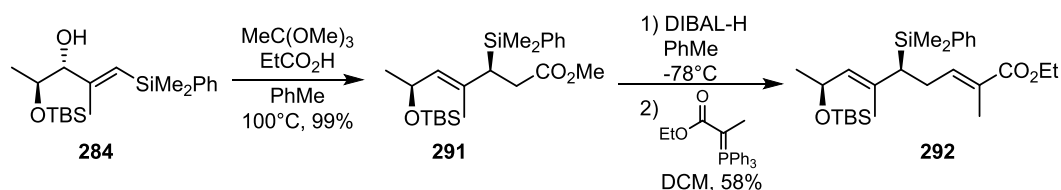


Schéma 161 : Synthèse de l'ester 292

L'ester est ensuite réduit en présence de LiAlH_4 et l'alcool **293** obtenu est époxydé dans les conditions de Sharpless en présence de (-)-tartrate de diéthyle. Un seul époxyde **294** est obtenu lors de cette réaction et la fonction hydroxyle distale libre est protégée sous forme d'un acétate **295** avec un excellent rendement (Schéma 162).

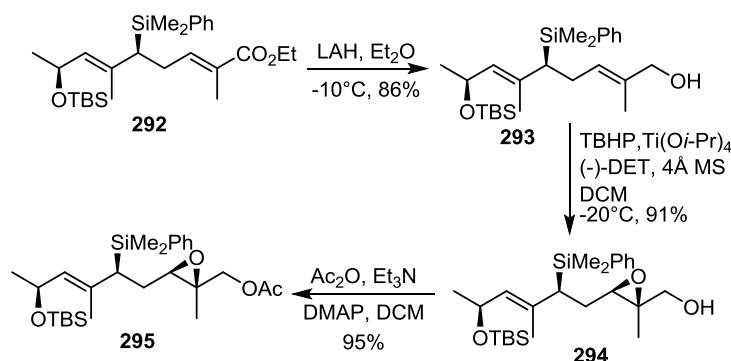


Schéma 162 : Synthèse de l'époxyde protégé 295

Il est aussi possible de synthétiser l'autre diastéréoisomère de l'époxyde en utilisant l'énantiomère du tartrate. L'alcool **296** est également protégé sous la forme d'un acétate **297** (Schéma 163).

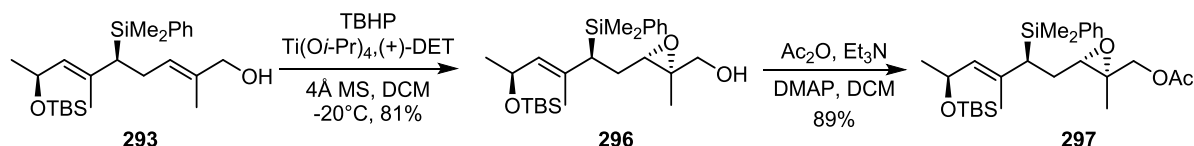


Schéma 163 : Synthèse du diastéréoisomère de l'époxyde 297

L'époxyallylsilane **295** nécessaire pour la cyclisation est ainsi finalement obtenu en 7 étapes à partir de l'alcyne **211** et de l'aldéhyde chiral **274** avec un rendement global de 26% (Schéma 164). L'autre diastéréoisomère de l'époxyde **297** est obtenu, quant à lui, avec un rendement de 21%.

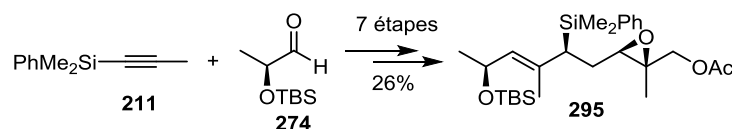


Schéma 164 : Synthèse de 295 en 7 étapes à partir de l'alcyne silylé 211 et de l'aldéhyde 274

1.3. Synthèse d'un époxyallylsilane protégé par un groupement benzyle

L'éther benzylique étant un groupement protecteur stable dans beaucoup de conditions réactionnelles, la synthèse de l'époxyde est aussi effectuée à partir de l'alcool allylique portant un groupement benzyloxy **298** (Schéma 165). Le produit de départ est utilisé sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (ratio 70 : 30). Ce ratio est conservé tout au long de la synthèse car aucun intermédiaire ne permet la séparation des deux isomères. En utilisant les mêmes conditions réactionnelles que celles utilisées lors de la synthèse avec le TBS, l'époxyde **303** est obtenu avec un rendement global de 24% (Schéma 165).

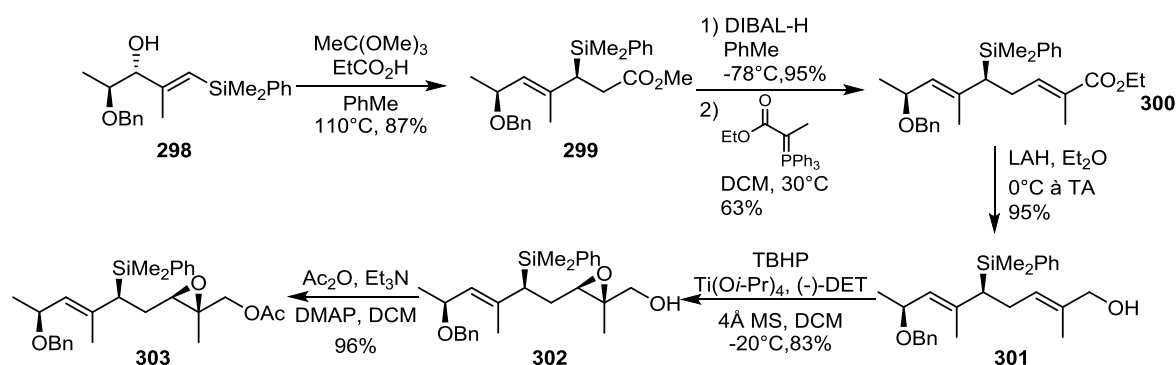


Schéma 165 : Synthèse de l'époxy allylsilane 303

Cet époxyallylsilane est ensuite traité en présence d'une série d'acides de Lewis capables de provoquer l'ouverture de l'époxyde et de déclencher la réaction de cyclisation électrophile à partir du fragment allylsilane (Schéma 166). Différents acides de Lewis, connus pour leur efficacité dans ce type de processus, ont ainsi été testés ($\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, TiCl_4 , $\text{TiCl}_2(\text{Oi-Pr})_2$, Me_2AlCl) avec l'époxyde comportant soit un alcool libre soit un groupement protecteur acétate. Malheureusement, à aucun moment le produit désiré n'a été observé, le substrat de départ se dégradant dans la majorité des cas dans le milieu réactionnel.

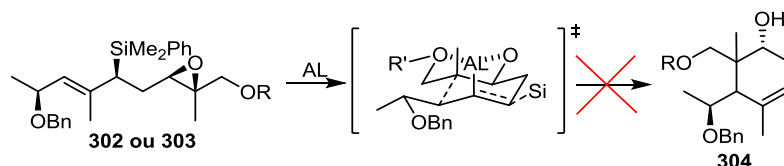
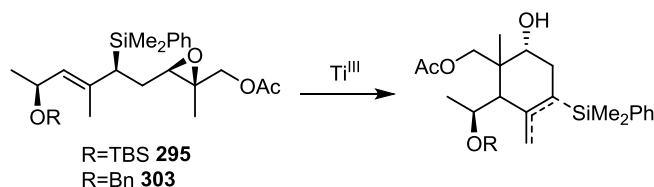


Schéma 166 : Tentative de cyclisation cationique de l'époxyallylsilane 303

Devant les échecs répétés de nos cyclisations électrophiles, des réactions de cyclisation dans des conditions radicalaires ont alors été explorées. Nous nous sommes penchés sur les processus radicalaires étudiés dans le chapitre 2, IV. 1. et utilisant les complexes de titane(III).

2. Cyclisation radicalaire des époxyallylsilanes

Les différents époxyallylsilanes sont traités en présence de titane III pour effectuer la cyclisation 6-*endo-trig* (Tableau 16).



Entrée	R	Conditions	Observation
1	Bn	TiCp ₂ Cl ₂ (2,5eq), Mn, THF	Conversion totale, pas de produit désiré
2	Bn	TiCp ₂ Cl ₂ (2,5eq), Mn, benzène	Conversion totale, pas de produit désiré
3	TBS	TiCp ₂ Cl ₂ cat, Mn, TMSCl, 2,4,6-collidine, THF	Conversion totale, pas de produit désiré
4	TBS	TiCp ₂ Cl ₂ cat, Mn, TMSCl, 2,4,6-collidine, THF*	Conversion totale, pas de produit désiré

*297 au lieu de 295

Tableau 16 : Cyclisation d'époxyallylsilanes dans des conditions radicalaires

Quand l'époxyallylsilane **303** protégé sous forme d'éther benzylique (entrée 1), est utilisé, un mélange de produits difficilement identifiables est obtenu. Le produit majoritaire semble ne plus posséder d'époxyde et serait issu de la réduction du radical formé **305**. Lorsque le THF est remplacé par du benzène (entrée 2), la formation d'un mélange de produits est observée. Le produit majoritaire pourrait être un alcène **306**, issu d'une β -élimination d'un hydrogène du substituant méthyle par le réactif au titane (Schéma 167). L'identification des sous-produits formés s'avère d'autant plus compliquée que le produit de départ utilisé est un mélange de diastéréoisomères.

Les conditions de cyclisation catalytiques en titane ont été également testées sur le substrat **295** protégé par un éther silylé de type TBS. Quand l'époxyde **295** (entrée 3) ou **297** (entrée 4) sont mis en réaction, un mélange complexe de produits est obtenu. D'après les données spectrales

recueillies, l'ouverture de l'époxyde a probablement lieu mais l'allylsilane demeure inchangé. Malheureusement, il est impossible d'obtenir des informations supplémentaires des analyses effectuées.

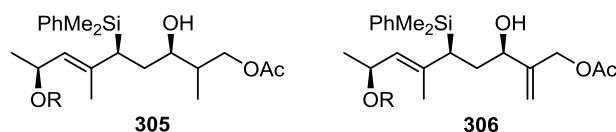


Schéma 167 : Sous-produits possibles

On a pu constater que l'élimination de l'allylsilane n'a lieu dans aucun cas. Au cours de nos investigations, le groupe de Cuerva a par ailleurs montré que, dans certains cas, les allylsilanes ne permettent pas la régénération de la double liaison.¹⁴⁵ Ils ont ainsi rapporté la formation d'un vinylsilane **308**, issu de l'abstraction d'un proton en α du silicium par le titane (III), et d'un alkylsilane **309**, issu de la réduction par le THF (Schéma 168).

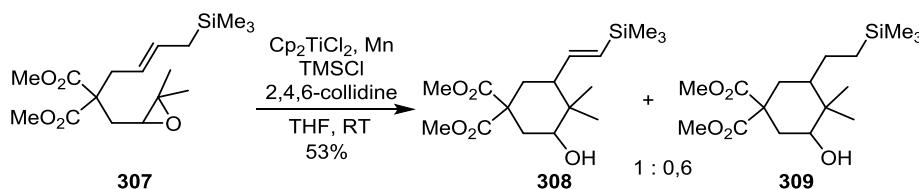


Schéma 168 : Cyclisation avec un allylsilane décrite par Cuerva *et al.*

Les mêmes auteurs ont aussi montré qu'un allylcarbonate peut jouer le rôle espéré de la part de l'allylsilane, mais aucun exemple avec un allylcarbonate interne au cycle n'a été décrit à ce jour.

Malgré nos efforts, la cyclisation radicalaire à partir des substrats **295** et **303** n'a pas conduit aux produits attendus. La présence d'un allylsilane et d'un époxyde endocyclique semble imposer de trop grandes contraintes rendant toute cyclisation impossible. L'état de transition **310** de la réaction de cyclisation présente une contrainte 1,3-diaxiale entre les deux méthyles ne favorisant pas la cyclisation (Schéma 169).

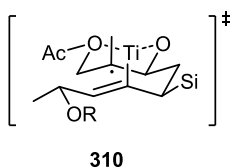


Schéma 169 : Possible état de transition de cyclisation

¹⁴⁵ Márquez, I. R.; Millán, A.; Campaña, A. G.; Cuerva, J. M. *Org. Chem. Front.*, **2014**, 1, 373-381.

III. Utilisation de modèles sans silicium

Face à ces échecs successifs et dans le but de vérifier que la présence du silicium est effectivement le problème majeur de cette réaction, le même type de cyclisation radicalaire a été envisagé sur un modèle possédant une oléfine simple **IV** au lieu d'un allylsilane. Dans ces conditions, la formation de la double liaison serait exclusivement exocyclique **III** et une isomérisation serait alors nécessaire pour obtenir le cyclohexène **II**.

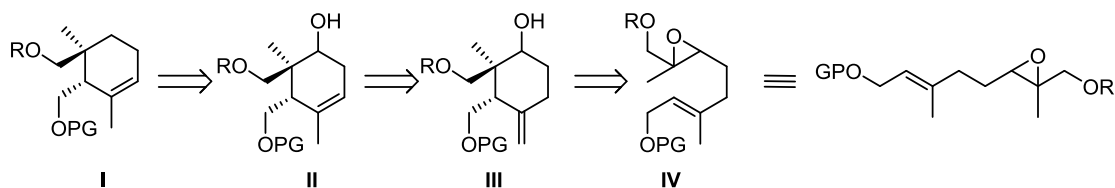


Schéma 170 : Analyse rétrosynthétique d'un modèle sans silicium

1. Cyclisation radicalaire de Takahashi *et al.*

Le groupe de Takahashi a utilisé une telle cyclisation dans une synthèse formelle du Taxol.¹⁴⁶ Un époxyallylacétate mis en présence de Cp_2TiCl_2 (III) fournit les produits de cyclisation 6-*endo* et 5-*exo* avec des rendements respectifs de 65% et 10%. Le produit majoritaire comporte une double liaison exocyclique et deux chaînes oxygénées *trans*.

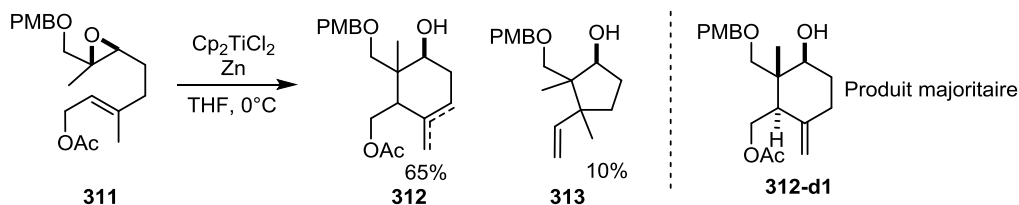


Schéma 171 : Cyclisation d'un époxy allyle acétate en présence de Ti^{III} selon Takahashi *et al.*

La détermination des rapports entre les 8 produits possibles non séparables (Schéma 172) a nécessité quelques transformations fonctionnelles. Les rapports obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous :

<i>cis/trans</i> 7-OH, 8-Me	<i>trans/cis</i> 8-Me, 3-H	<i>exo/endo</i> $\Delta^{4,20}$, $\Delta^{4,5}$
4,5 : 1	5 : 1	2,5 : 1

Tableau 17 : Ratios obtenus lors de la réaction

¹⁴⁶ Nakai, K; Kamoshita, M.; Doi, T.; Yamada, H.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7855-7857, Nakai, T.; Miyamoto, S.; Sasuga, D.; Doi, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7859-7862. Doi, T.; Fuse, S.; Miyamoto, S.; Nakai, K; Sasuga, D.; Takahashi, T. *Chem. Asian J.* **2006**, 1, 370-383.

On constate que la double liaison est préférentiellement exocyclique. Le méthyle C₈ est majoritairement en *cis* par rapport à l'alcool libre en C₇. La nouvelle liaison créée entre C₈ et C₃ possède majoritairement les chaînes oxygénées en *trans*.

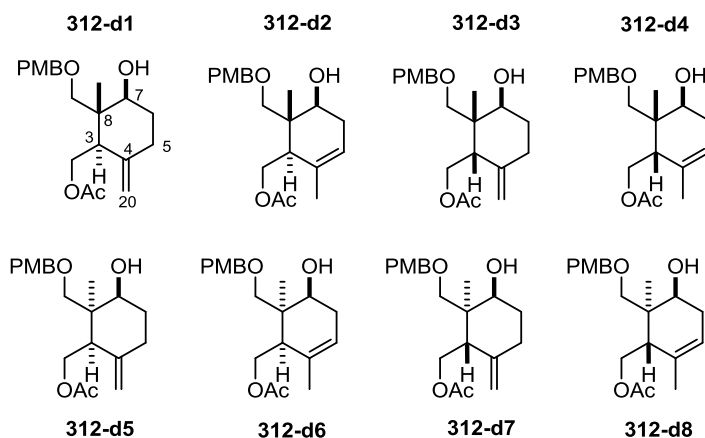


Schéma 172 : Produits obtenus lors de la cyclisation d'un époxyallylacétate en présence de Ti^{III}

Le produit majoritaire possède la même stéréochimie que celle de notre produit naturel. Utiliser cette cyclisation pourrait donc permettre d'obtenir le cyclohexène désiré. Toutefois, l'étude de Takahashi n'est qu'un modèle racémique, ne possédant pas les fonctionnalités nécessaires à notre synthèse totale. De plus amples investigations sont donc nécessaires.

2. Modèle de cyclisation avec un méthyle

2.1. Synthèse du produit acyclique

Dans un premier temps nous avons répété la réaction avec le cyclohexène modèle de Takahashi mais en série énantiopure, lequel est accessible à partir du géraniol **314**. Ce dernier est protégé par un acétate **315** puis une oxydation allylique en présence d'oxyde de sélénium¹⁴⁷ fournit l'alcool allylique *E* **316** (Schéma 173).

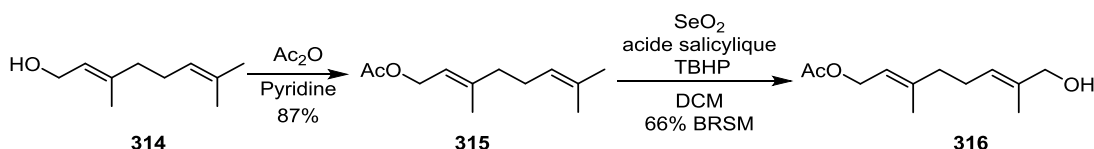


Schéma 173 : Synthèse de l'alcool allylique **316** par oxydation allylique du géraniol

L'alcool allylique **316** est ensuite époxydé dans les conditions de Sharpless. L'alcool **318** est alors protégé sous la forme d'un PMB en conditions acides en présence de PMB trichloroacetimidate (Schéma 174).¹⁴⁸

¹⁴⁷ a) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quilez del Moral, J. F.; Valdivia, M. V.; *Org. Lett.* **2002**, 4, 1379-1382. b) Yu, X.; Zhang, H.; Xiong, F.; Chen, X.; Chen, F. *Helv. Chim. Acta.* **2008**, 91, 1967-1973.

¹⁴⁸ Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4139-4142.

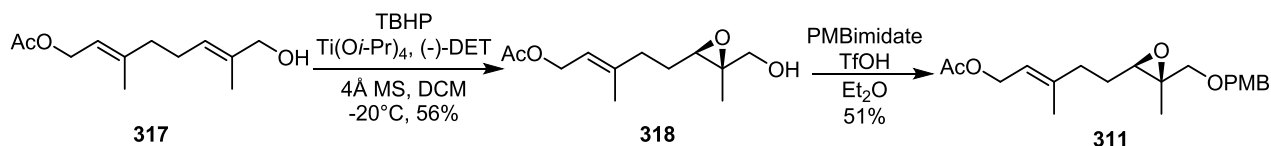


Schéma 174 Synthèse de l'époxyde 311.

2.2. Réaction de cyclisation radicalaire

Des conditions de cyclisations identiques à celles utilisées par Takahashi sont mises en place. Après traitement, le mélange **312** des huit différents produits (Schéma 172) est récupéré. Comme décrit dans la publication, le mélange n'est séparable que par HPLC préparative.

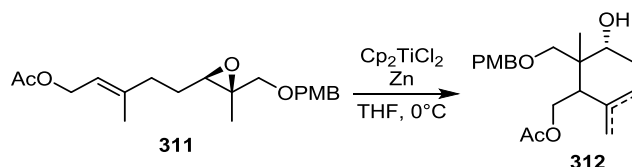


Schéma 175 : Réaction de cyclisation de l'époxyde 311 en présence de Ti(III)

Le mélange brut réactionnel est donc directement traité par un chlorure de thiocarbonate. Ce thiocarbonate **319** est ensuite traité dans les conditions de désoxygénation de Barton-McCombie (Schéma 176).¹⁴⁹ Un mélange complexe de produits difficilement identifiables est obtenu. Pour simplifier, le mélange **320** est alors traité en milieu acide afin d'effectuer l'isomérisation de la double liaison vers la position endocyclique.¹⁵⁰ Malheureusement aucune trace d'isomérisation n'est observée et le durcissement des conditions (en augmentant la température et la quantité d'acide) entraîne la dégradation rapide des produits de départ.

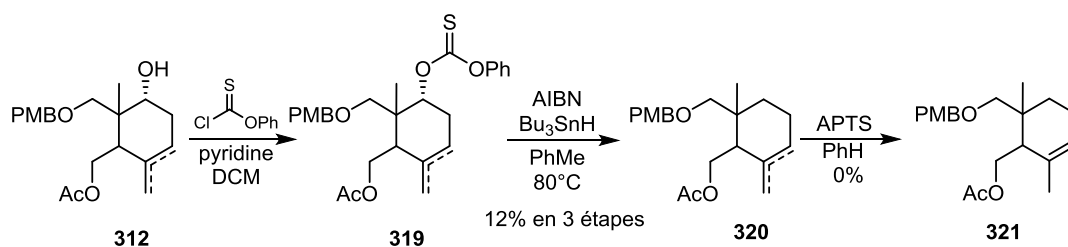


Schéma 176 : Tentative de désoxygénation et d'isomérisation du produit issu de la cyclisation

Ces travaux se sont avérés peu concluants en raison de la difficile identification des produits formés dans un mélange inséparable. L'isomérisation en conditions acides, solution pourtant séduisante, n'a malheureusement pas permis d'isomériser la double liaison. Ces difficultés nous ont donc amené à abandonner ce modèle.

¹⁴⁹ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574-1585.

¹⁵⁰ a) Zoretic, P. A.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2929-2932. b) Torre, M. C.; Garcia, I.; Sierra, M. A. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 661-668. c) Lyakhova, E. G.; Fedorov, S. N.; Shubina, L. K.; Radchenko, O. S.; Kalinovskiy, A. I.; Dvitrenok, P. S.; Stonik, V. A. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2003**, 52, 1022-1026.

3. Cyclisation d'un modèle comportant une chaîne C₄H₈OGP

3.1. Rétrosynthèse du produit acyclique

Afin obtenir un modèle **I** plus proche du produit naturel, nous avons décidé d'introduire une chaîne alkyle plus élaborée qu'un méthyle au niveau du centre quaternaire. L'époxyde désiré pourrait être obtenu à partir d'un ester α,β -insaturé **II**. Le groupement acétate serait introduit sur l'alcool allylique en fin de synthèse, étant donné son instabilité aux hydrures nécessaires ultérieurement pour la réduction de l'ester. Cet ester **II** pourrait provenir d'une réaction d'oléfination entre un aldéhyde **III** et un réactif de Wittig ou Horner-Wadsworth-Emmons **IV**. L'aldéhyde partenaire peut facilement être obtenu en trois étapes à partir du géraniol (Schéma 177).¹⁵¹

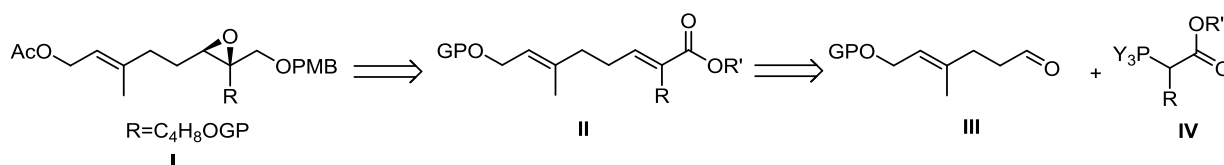


Schéma 177 : Rétrosynthèse de l'époxyde **I**

3.2. Réaction d'oléfination

Avant d'effectuer l'oléfination, nous avons dû synthétiser l'ylure de phosphore comportant la chaîne adéquate. Le dérivé bromé **323** est synthétisé en deux étapes à partir de l'hydroxy ester **322** par protection de l'alcool et bromation en α de l'ester.¹⁵² Le TIPS est utilisé comme groupe protecteur sur cette chaîne car il est usuellement stable dans les conditions de déprotection des groupements TBDPS et du PMB (les autres groupements protecteurs présents sur le modèle). Le produit bromé **323** est enfin traité par de la triphénylphosphine au reflux du THF¹⁵³ mais aucune trace du sel de phosphonium **324** n'est observée (Schéma 178).

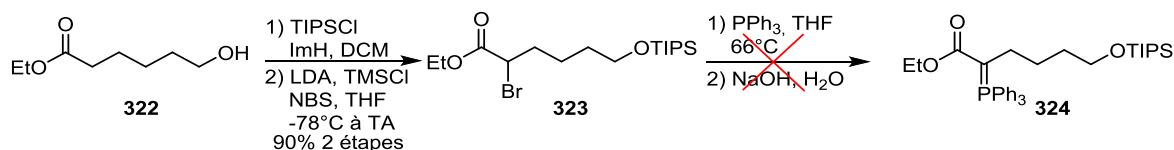


Schéma 178 : Préparation de l'ylure de phosphore **324**

Devant cet échec, nous avons envisagé de synthétiser un phosphonate utilisable ultérieurement dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Une simple réaction d'Arbuzov permet d'obtenir le phosphonate désiré **325** à partir du dérivé bromé **323** (Schéma 179).

¹⁵¹ Muto, S.; Nishimura, Y.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 21592-2165.

¹⁵² Kanai, K.; Wakabayashi, H.; Honda, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2549-2551.

¹⁵³ Baskar, B.; Dakas, P.; Kumar, K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1988-1991.

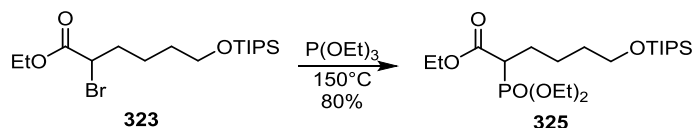


Schéma 179 : Synthèse du phosphonate 325

Une autre méthode de synthèse plus générale et plus flexible permettant d'introduire une grande variété de chaînes carbonées à partir du triéthyle phosphonoacétate est également envisageable. Le dérivé iodé nécessaire est alors synthétisé en une étape par ouverture du THF en présence de NaI et de TIPSCl.¹⁵⁴ Le triéthyle phosphonoacétate est enfin alkylé avec l'iodure d'alkyle **327** (Schéma 180).⁴¹

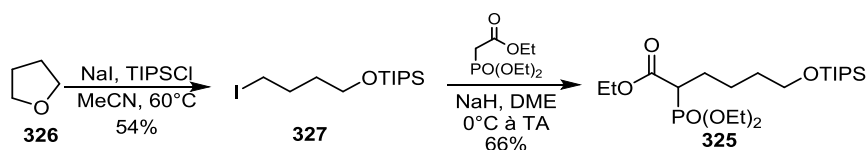
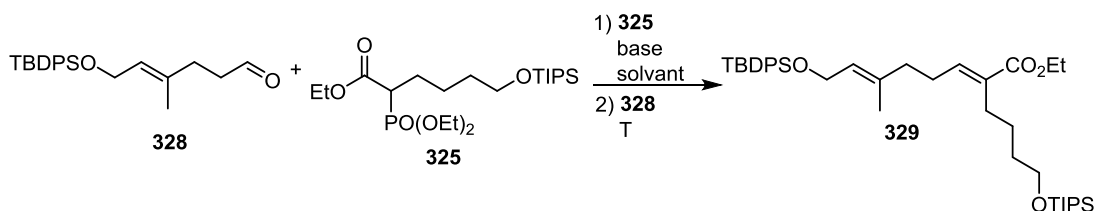


Schéma 180 : Méthode alternative de synthèse de 325

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre le phosphonate **325** et l'aldéhyde **328** est ensuite effectuée (Tableau 18).



Entrée	Conditions	<i>E</i> : <i>Z</i>	Rendement
1	NaH, THF, 0°C puis 0°C	1,05 : 1	76%
2	<i>t</i> -BuOK, DME, 0°C puis -78°C	5,25 : 1	92%

Tableau 18 : Optimisation de la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre 328 et 325

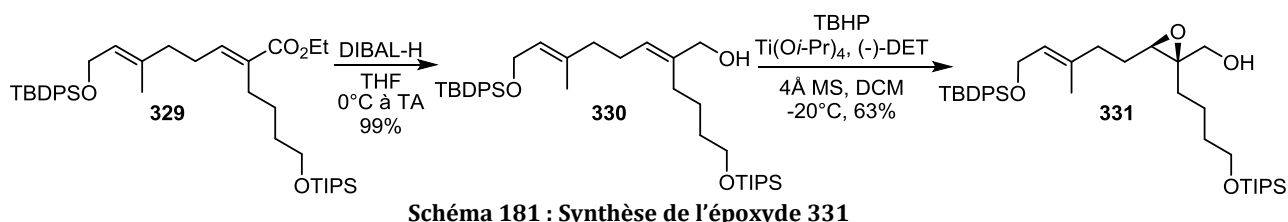
Lorsque le phosphonate **325** est déprotoné par NaH dans le THF¹⁵⁵, un mélange d'isomère *E* : *Z* = 1,05 : 1 est obtenu avec un rendement de 76% (entrée 1). Aucun contrôle n'est donc observé avec l'énolate de sodium. En revanche, en utilisant le *t*-BuOK dans le DME⁴¹ (entrée 2) et en diminuant la température d'addition de l'aldéhyde à -78°C, l'oléfine attendue est obtenue avec un bon rapport *E* : *Z* et un excellent rendement. Les produits étant séparables par chromatographie sur gel de silice, la suite des étapes est effectuée avec l'isomère *E*.

¹⁵⁴ Keck, G. E.; Heumann, S. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4783-4786.

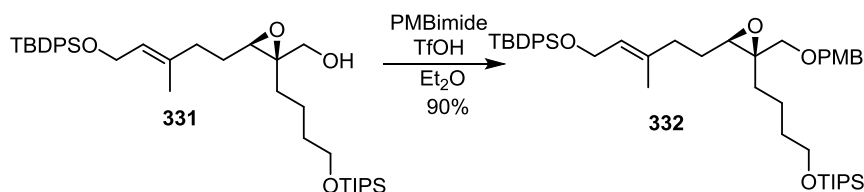
¹⁵⁵ Dias, L. C.; Meira, P. R. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 4762-4773.

3.3. Synthèse de l'époxyde acyclique

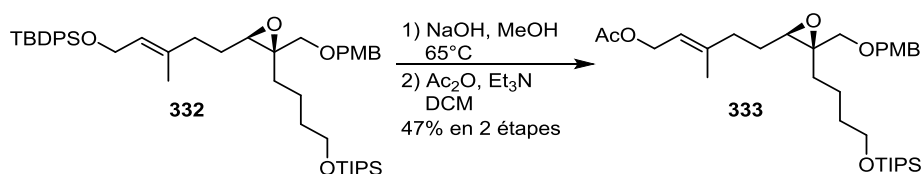
La réduction de l'ester **329** en alcool **330** par LAH conduit seulement à un rendement moyen de 55%. En revanche, l'utilisation du DIBAL-H permet d'obtenir un rendement quantitatif. Les deux isomères *E* et *Z* se sont avérés plus facilement séparables à ce stade. L'époxydation est ensuite effectuée classiquement dans les conditions de Sharpless (Schéma 181).



Comme précédemment l'alcool **331** est ensuite protégé par un groupement PMB **332** (Schéma 182). Nous avons cependant noté d'importants problèmes de reproductibilité lors de cette réaction. Lors des différents essais, le produit **332** est soit intégralement récupéré soit, à l'inverse, totalement dégradé. D'autres conditions sont testées sans succès (*e.g.* PMBimide, PPTS, cyclohexane, DCM ; PMBCl, NaH, TBAI, DMF ; BnBr, NaH, TBAI, DMF).



Le TBDPS est ensuite remplacé par un groupement acétate **333**, en deux étapes (Schéma 183). Le TBDPS est sélectivement déprotégé en milieu basique (NaOH, MeOH),¹⁵⁶ puis l'alcool libre est acétylé dans des conditions classiques.



3.4. Réaction de cyclisation radicalaire

L'époxyde **333** a ensuite été traité dans les conditions radicalaires décrites précédemment (Schéma 184).

¹⁵⁶ Hatakeyama, S.; Irie, H.; Shintani, T.; Noguchi, Y.; Yamada, H.; Nishizawa, M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 13369-13376.

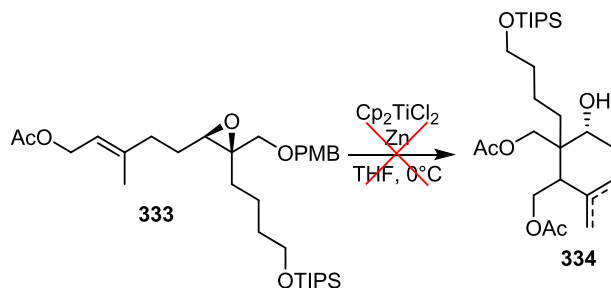


Schéma 184 : Cyclisation de l'époxyde 333 en présence de $\text{Ti}(\text{III})$

Une conversion totale du substrat de départ 333 est observée. L'analyse du mélange brut réactionnel montre la disparition de l'époxyde et la formation d'un mélange complexe de produits. Etant donné le peu de matière disponible, aucun produit majoritaire n'a pu être isolé.

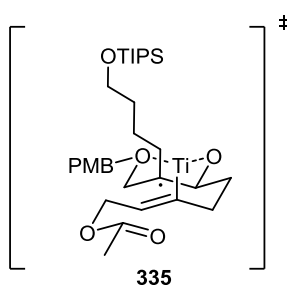


Schéma 185 : Etat de transition possible de la cyclisation de 333

En étudiant l'état de transition 335 proposé par Takahashi,¹⁴⁶ des interactions 1,3 diaxiales entre le méthyle de la double liaison et la longue chaîne alkyle sont mises en évidence. Cette cyclisation nous est donc alors apparue difficilement réalisable.

La faible sélectivité observée lors de la cyclisation radicalaire et les difficultés rencontrées lors de l'élaboration des précurseurs nécessaires à la synthèse totale laissent à penser que cette approche radicalaire n'est pas appropriée à la synthèse du fragment cyclohexène.

IV. Réaction de cyclisation dirigée par l'alcool allylique

Devant les différents échecs rencontrés lors de la transformation de nos systèmes polyéniques en conditions radicalaires, nous avons enfin opté pour une approche cationique, basée sur l'activation du système allylique par un électrophile, qu'il s'agisse d'un halogène ou d'un proton. La génération régiosélective d'un cation, ou d'un ion halonium, à partir du fragment allylique, et dirigée par la fonction alcool, devrait permettre de déclencher une cyclisation 6-*endo* et ainsi de former le cycle à 6 chaînons (Schéma 186).

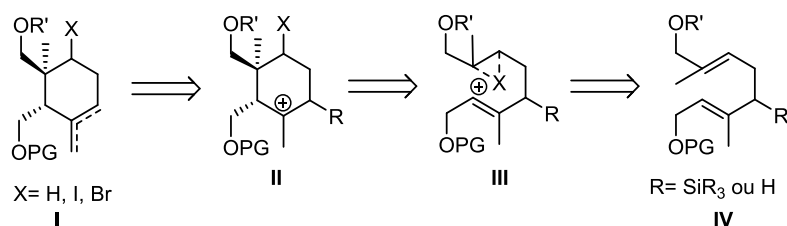


Schéma 186 : Activation cationique d'un diène 1,5

Les précurseurs nécessaires à cette cyclisation sont des diènes-1,5, déjà décrits ci-dessus lors de la synthèse des différents époxydes.

1. Etat de l'art sur les cyclisations de polyènes

1.1. Par protonation

L'étude de la biosynthèse des stéroïdes a montré que ces derniers sont issus de polyènes linéaires, les squalènes. Dans la nature, des enzymes sont capables de générer ces squalènes à partir de précurseurs d'acétates. D'autres enzymes nommées cyclases sont ensuite capables d'effectuer une cyclisation π -cationique.¹⁵⁷ Par exemple, l'hopène **338** est un triterpène pentacyclique de la famille des hopanoides qui est obtenu par cyclisation du squalène **337** par une cyclase présente chez de nombreuses bactéries. Cette cyclisation énantio et diastéréosélective est initiée par un transfert de proton sur la double liaison C2-C3 (Schéma 187).¹⁵⁸

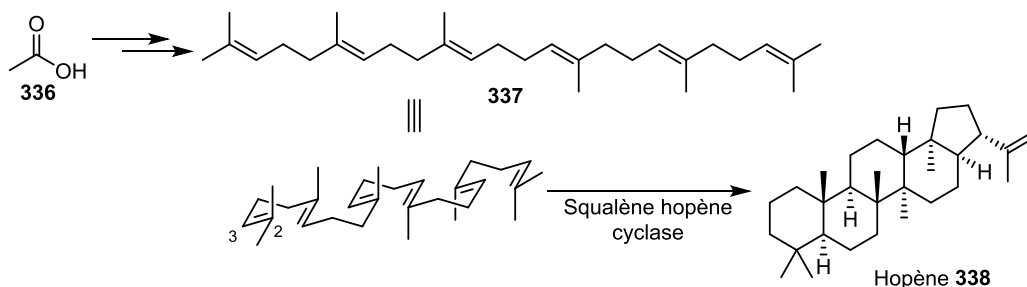


Schéma 187 : Biosynthèse de l'hopène

Les chimistes se sont grandement inspirés de ces cyclases pour former des polycycles. Les travaux pionniers de Stork et Eschenmoser ont montré qu'en traitant des polyènes en milieu acide de Lewis ou de Brønsted les mêmes types de cyclisation sont observés.

Par exemple, la *trans*-décalone **340** est obtenue par traitement de l'acide farnésique **339** par un mélange d'acide formique et d'acide sulfurique ou par de l'éthérate de trifluorure de bore.¹⁵⁹ La protonation a lieu sur la double liaison C2-C3, les deux autres oléfines jouant le rôle de nucléophiles (Schéma 188).

¹⁵⁷ Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730-4756.

¹⁵⁸ a) Ourisson, G.; Rohmer, M.; Poralla, K. *Annu. Rev. Microbiol.* **1987**, *41*, 301-333. b) Kannenberg, E. L.; Poralla, K. *Naturwissenschaften* **1999**, *86*, 168-176.

¹⁵⁹ a) Stadler, P. A.; Nechvatal, A.; Frey, A. J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1373-1376. b) Stadler, P. A.; Eschenmoser, A.; Schinz, H.; Stork, G. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 2191-2198.

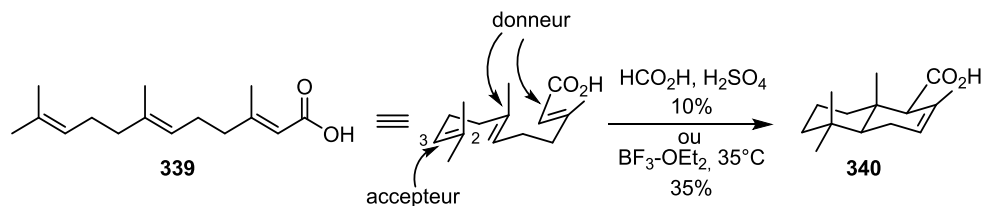


Schéma 188 : Cyclisation de l'acide farnésique en milieu acide

Seule la décaline *trans* **340** est observée, ce qui peut être rationalisé par l'attaque de l'alcène de manière *anti*-stéréospécifique (Schéma 189).

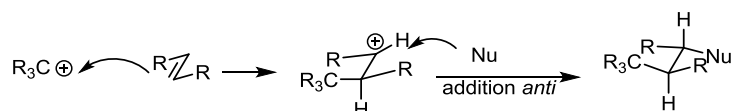


Schéma 189 : Addition de type *anti* lors des polycyclisations

Plus récemment, le groupe de Yamamoto a développé la première version énantiocontrôlée d'une polycyclisation d'oléfines non activées.¹⁶⁰ Pour cela des acides de Brønsted chiraux assistés par des acides de Lewis (LBA : *Lewis acid assisted chiral Brønsted Acid*) ont été utilisés : un template chiral comportant un alcool libre et une base de Lewis est alors activé par un acide de Lewis, rendant le proton acide (Schéma 190).

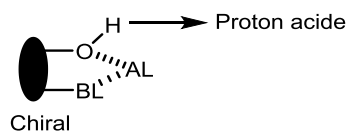


Schéma 190 : Conception des LBA chirales

Cette stratégie a été utilisée lors de la cyclisation énantiosélective du polyène **341** par l'intermédiaire d'un BINOL encombré **343**.¹⁶¹ Une conversion totale du produit de départ est observée. Lors de la première étape le produit désiré est obtenu en mélange avec des produits de monocyclisation. Ces derniers sont facilement cyclisés diastéroselectivement en conditions acides pour obtenir totalement le produit désiré, avec un bon excès énantiomérique. Quand un phénol chiral encombré **344** est utilisé,¹⁶² un très bon rendement, un bon rapport *trans* : *cis* et un bon excès énantiomérique sont rapportés (Schéma 191).

¹⁶⁰ Ishihara, K.; Nakamura, S.; Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4906-4907.

¹⁶¹ Ishibashi, H.; Ishihara, K.; Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11122-11123.

¹⁶² Kumazawa, K.; Ishihara, K.; Yamamoto H. *Org. Lett.* **2004**, *15*, 2551-2554.

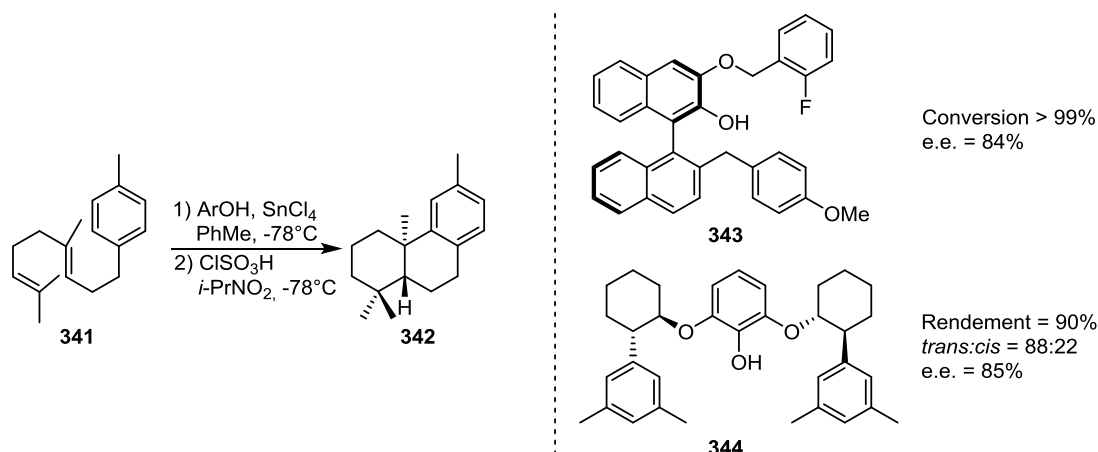


Schéma 191 : Cyclisation de polyènes par des LBA chirales par Yamamoto *et al.*

Le groupe de Corey a utilisé un mélange de BINOL dichloré en *ortho* et de SbCl_5 afin de cycliser le polyène **345** (Schéma 192).¹⁶³ Un composé tricyclique énantiomériquement enrichi **346** est obtenu facilement et permet la synthèse totale de l'acide déhydroabiétique.

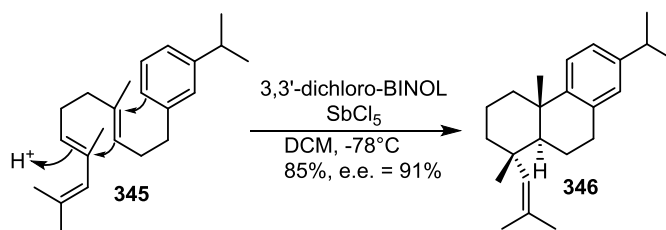


Schéma 192 : Cyclisation énantiosélective selon Corey *et al.*

1.2. Par halogénéation

Une autre méthode de cyclisation des polyènes repose sur l'activation sélective d'une double liaison par un ion halonium (Schéma 193).

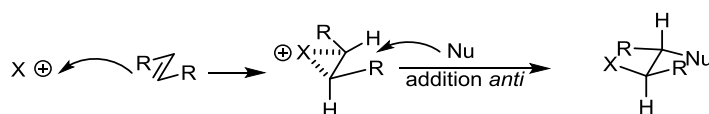


Schéma 193 : Addition *anti* sur des haloniums

Le groupe de Snyder a développé de puissants réactifs permettant d'effectuer des cyclisations π -cationiques. Le BDSB (bromodiéthylsulfonium bromopentachloroantimonate) et l'IDSI (Schéma 194) sont des sources d'ions haloniums réagissant efficacement sur des alcènes pour conduire aux intermédiaires pontés halonium, précurseurs des produits de cyclisation intermoléculaire.¹⁶⁴

¹⁶³ Surendra, K.; Rajendar, G.; Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 642-645.

¹⁶⁴ Snyder, S. A.; Treitler, D. S.; Brucks, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14303-14314.

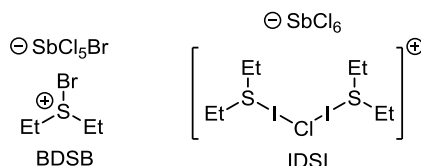


Schéma 194 : Structure du BDSB et de l'IDSI

Lorsque le polyène **347** est traité par le BDSB dans un solvant polaire (MeNO_2), le produit de double cyclisation **348** est obtenu avec un bon rendement sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 195).

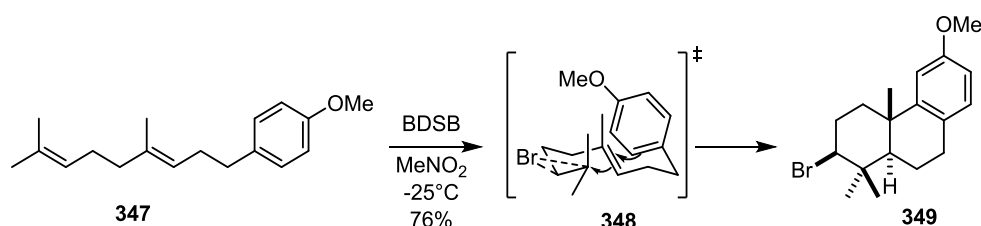


Schéma 195 : Cyclisation d'un polyène par le BDSB selon Snyder *et al.*

Plusieurs versions énantiosélectives de ces processus d'halogénéation d'alcènes ont été développées ces dernières années.¹⁶⁵ Le groupe d'Ishihara a ainsi mis au point des halocyclisations de polyènes énantiosélectives, induites par des phosphoramidites chiraux.¹⁶⁶ Le polyène **350** est par exemple traité par du N-iodosuccinimide en présence de **352** conduisant à un mélange de produits bicyclique et monocyclique. Ce mélange est ensuite traité en milieu acide pour conduire uniquement au produit bicyclique **351**. Le cycle halogéné *trans* est obtenu comme unique produit avec un excellent excès énantiomérique (Schéma 196).

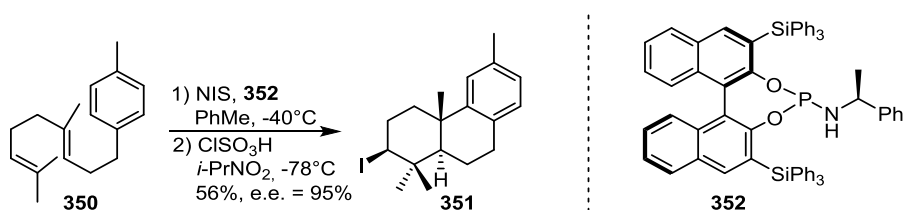


Schéma 196 : Halocyclisation énantiosélective selon Ishihara *et al.*

Le phosphoramidite **352** réagit sur le NIS pour donner un sel de phosphonium **353**. Dans le toluène, la paire d'ions de contact formée, empêche la rotation de la liaison P-N, permettant ainsi un transfert de chiralité efficace du BINOL vers le polyène (Schéma 197).

¹⁶⁵ a) Castellanos, A.; Fletcher, S. P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5766-5776. b) Denmark, S. E.; Kuester, W. E.; Burk, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10938-10953.

¹⁶⁶ Ishihara, K.; Sakakura, A.; Ukai, A. *Nature*, **2007**, *445*, 900-903.

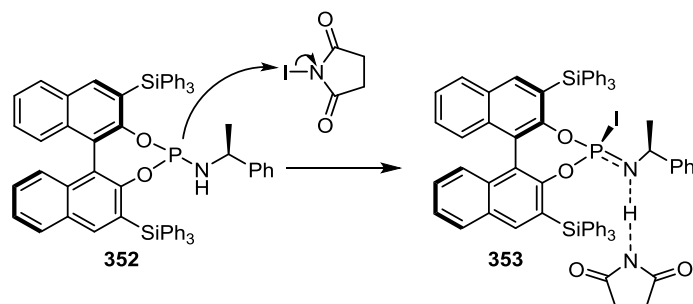


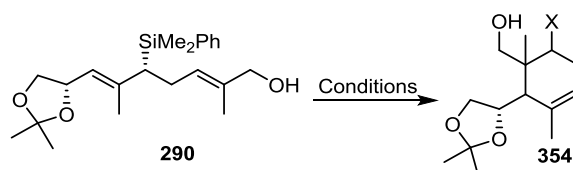
Schéma 197 : Formation de l'espèce active

2. Réaction de cyclisation

En nous appuyant sur les études rapportées dans la littérature, nous avons voulu tester la capacité de nos allylsilanes précédemment obtenus à cycliser soit par protonation soit par bromation sélective de la double liaison.

1.3. Allylsilane portant un groupement acétonide

Différentes conditions sont testées pour cycliser l'époxyallylsilane **290** (Tableau 19).



Entrée	Conditions	X	Observation
1	BINOL-PO ₂ H, DCM, 0°C à TA	H	Dégradation
2	2-méthyl-cbs-oxazaborolidine, TfOH, DCM, -78°C à 0°C	H	Dégradation
3	TiO(<i>i</i> -Pr) ₄ , dibromomalonate, DCM, 0°C à TA	Br	Pas de réaction

Tableau 19 : Essais de cyclisation par bromation ou protonation

L'acide phosphorique dérivé du BINOL est un acide chiral parmi les plus utilisés actuellement.¹⁶⁷ Utilisé en présence de notre allylsilane **290**, il conduit rapidement à une dégradation du substrat de départ. Nous avons également testé l'oxazaborolidine (Schéma 198) développée par le groupe de Corey et activée par TfOH.¹⁶⁸ Ce réactif super-acide doit permettre de délivrer le proton sur l'alcène de l'alcool allylique grâce à une coordination du bore sur l'alcool libre. Malheureusement, une dégradation rapide du substrat de départ est à nouveau observée. Les conditions acides ne semblent donc pas adaptées à notre substrat en raison, d'une part, de la sensibilité de l'acétonide dans ces conditions, et, d'autre part, des risques de protodésilylation de l'allylsilane.

¹⁶⁷ Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758.

¹⁶⁸ a) Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808-3809. b) Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5384-5387. c) Liu, D.; Hong, S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *126*, 8160-8161.

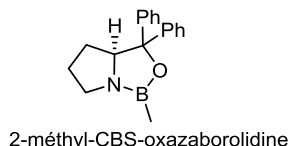


Schéma 198 : Structure de l'oxazaborolidine

Nous avons finalement testé des conditions plus douces et spécifiques de bromation de l'alcool allylique (Schéma 199).¹⁶⁹ Dans ces conditions, et malgré 24 heures de réaction, le substrat de départ est récupéré totalement inchangé.

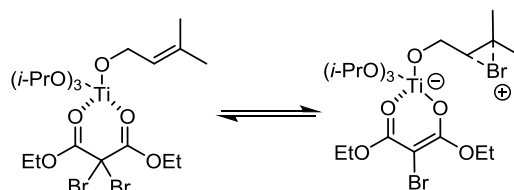
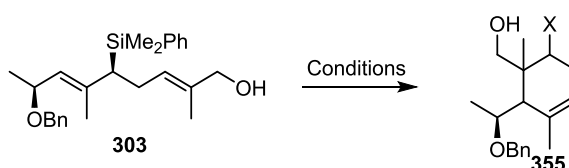


Schéma 199 : Hypothèse de formation du bromonium

Etant donné la rapide dégradation de notre acétonide en milieu acide, il est apparu opportun de tester un modèle plus stable permettant de varier plus aisément les conditions réactionnelles. La partie suivante traite donc des tentatives de fonctionnalisation d'un allylsilane comportant également un motif alcool allylique ainsi qu'un alcool protégé par un groupement benzyle plus stable en milieu acide.

1.4. Allylsilane possédant un benzyle

L'allylsilane **303** est ainsi traité par du NBS à 0°C, mais se dégrade très rapidement. Une deuxième tentative à plus basse température conduit au même résultat.



Entrée	Conditions	Observation
1	NBS, toluène, 0°C à TA	Dégradation
2	NBS, toluène, -78°C à -50°C	Dégradation

Tableau 20 : Tentative de bromocyclisation de l'allylsilane **303**

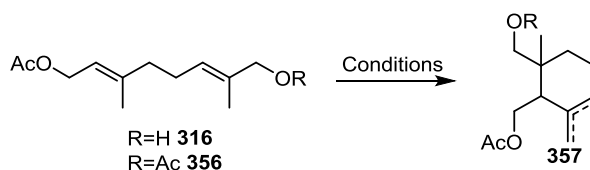
Sous forme d'éther benzyle comme groupe protecteur pour la fonction alcool, l'allylsilane **303** est traité par du NBS. Le produit s'est alors rapidement dégradé, même à basse température.

¹⁶⁹ Hu, D. X.; Shibuya, G. M.; Burns, N. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12960–12963.

En conclusion, aucun signe de cyclisation n'a pu être observé avec les allylsilanes, confirmant l'incapacité de ces produits à cycliser.

1.5. Modèle sans groupement silylé

L'étude sur les cyclisations cationiques a ensuite été effectuée sur un substrat dépourvu de motif allylsilane. Le modèle étant symétrique, la différenciation entre les deux fonctions alcools allyliques est réalisée par l'intermédiaire des groupements protecteurs.



Entrée	R	Conditions	Observation
1	PMB	SnCl ₄ , BINOL, DCM, -78°C à 0°C	Dégradation
2	PMB	SnCl ₄ , BINOL, DCM, -78°C	Pas de réaction
3	H	SnCl ₄ , BINOL, DCM, -78°C	75% de conversion
4	H	SnCl ₄ , Phénol, DCM, -78°C	23% d'incorporation du phénol
5	H	SnCl ₄ , BINOL, toluène, -78°C	Pas de réaction
6	H	BINOL-PO ₂ H, toluène, -78°C à TA	Pas de réaction
7	H	H ₃ PO ₄ , <i>i</i> -PrNO ₂ , 0°C à TA	Pas de réaction
8	H	ClSO ₃ H, <i>i</i> -PrNO ₂ , -50°C	Dégradation
9	H	BF ₃ -OEt ₂ , hexane	Dégradation

Tableau 21 : Tentatives de cyclisations de diènes 1,5

Dans un premier temps l'alcool allylique à activer est protégé à l'aide d'un PMB **356**. En présence d'un acide de type LBA (BINOL + SnCl₄) aucune réaction n'est observée à -78°C (entrée 2) et l'augmentation de la température jusqu'à 0°C entraîne la dégradation totale du produit de départ (entrée 1).

Afin de favoriser l'activation sélective, l'alcool est laissé libre **316** de façon à permettre une coordination efficace du SnCl₄. A basse température (entrée 3), une conversion partielle du produit de départ est observée. Les analyse RMN du mélange brut réactionnel et des produits ayant pu être isolés après chromatographie laissaient imaginer une incorporation du BINOL dans la molécule. Pour vérifier cette théorie, le BINOL est remplacé par le phénol (entrée 4). Une réaction de Friedel-Crafts entre l'acétate allylique et le phénol est alors observée (Schéma 200).

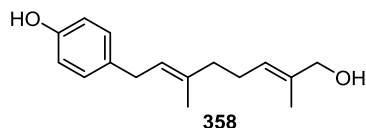


Schéma 200 : Sous-produit observé

L'utilisation de toluène (entrée 5) ou d'acide phosphorique (entrée 6) n'entraîne aucune conversion du substrat de départ. Un acide minéral, tel que l'acide phosphorique¹⁷⁰ dans un solvant polaire, ne permet pas d'observer la moindre conversion. Un acide plus fort tel que l'acide chlorosulfurique¹⁷¹ ($pK_a \approx -6$) dégrade le produit de départ, même à basse température. Finalement, un acide de Lewis est testé ($BF_3 \cdot OEt_2$,¹⁷² entrée 9) sans qu'aucune trace du produit cyclisé ne soit observée.

Les diènes 1,5 ont ainsi été soumis à différentes conditions de protonation ou d'halogénéation, mais aucune de ces dernières n'a permis d'obtenir un produit cyclique.

Conclusion

L'exploration d'une voie de synthèse originale du fragment cyclohexène du motif spiroimine nous a conduits à développer une approche diastéréosélective à de nouveaux allylsilanes. L'addition diastéréosélective et régiosélective d'un alcyne sur un aldéhyde par l'intermédiaire d'un complexe de titane de basse valence a permis d'obtenir efficacement un vinylsilane. Le réarrangement d'Ireland-Claisen de ce dernier a ensuite conduit à l'allylsilane attendu de façon stéréospécifique. Plusieurs époxydes ont ainsi été préparés à partir de ces substrats allyliques avec d'excellents rendements. Malheureusement, ces précurseurs n'ont pu être cyclisés pour conduire au produit désiré. Des modèles sans groupement silylé n'ont pas conduit à de meilleurs résultats. Suite à ces échecs répétés, une nouvelle stratégie, basée sur une réaction de Diels-Alder, a dû être envisagée pour accéder au cyclohexène. Nos efforts dans cette direction sont décrits dans le chapitre suivant.

¹⁷⁰ Gan, Y.; Li, A.; Pan, X.; Cha, A. S. C.; Yang, T. *Tetrahedron Asym.* **2000**, *11*, 781-787.

¹⁷¹ a) Snowden, R. L.; Eichenberger, J. Linder, S. M.; Sonnay, P.; Vial, C.; Schulte-Elte, K. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 955-960.
b) Tsangarakis, C.; Stratakis, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4435-4439.

¹⁷² Moiseenkov, A. M.; Lozanova, A. V.; Dragan, V. A.; Strelenko, Y. A.; Buevich, A. V. *Russian Chem. Bull.* **1994**, *43*, 153-160.

Chapitre 4 :
Approches synthétiques au motif spiroimine par
réaction de Diels-Alder

Chapitre 4 : Approches synthétiques au motif spiroimine par réaction de Diels-Alder

I. La réaction de Diels-Alder

1. Généralités

La réaction de Diels-Alder est une réaction péricyclique entre un diène et un alcène, appelé diénophile, conduisant à la formation d'un cycle à 6 chaînons. Les deux partenaires apportent respectivement 4 électrons π et 2 électrons π . Cette cycloaddition de type [4+2] permet la formation de deux nouvelles liaisons σ qui sont énergétiquement plus stables que les liaisons π . Elle a été décrite en 1928¹⁷³ par deux chimistes allemands, Otto Diels et Kurt Alder, qui ont été honorés du prix Nobel de chimie en 1950 pour cette découverte.

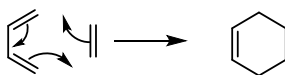


Schéma 201 : La réaction de Diels-Alder

La formation du cycle procède généralement *via* un seul état de transition cyclique et est sous contrôle orbitalaire. Un diène riche en électrons interagit par son orbitale HOMO avec l'orbitale LUMO d'un diénophile pauvre. Ce type de réaction est dit à demande électronique normale. Le cas inverse est aussi possible : un diène pauvre interagit par sa LUMO avec la HOMO d'un diénophile riche. Ce cas est connu sous le terme de réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse (Schéma 202).

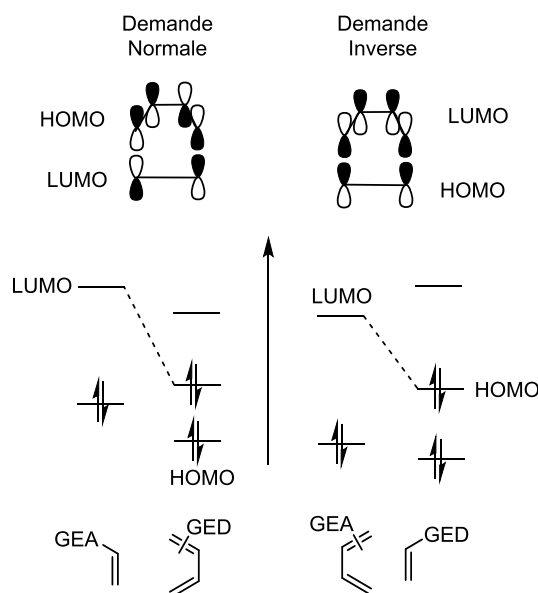


Schéma 202 : Orbitales moléculaires mises en jeu lors de la réaction de Diels-Alder

¹⁷³ Diels, O.; Alder, K. *Annalen der Chemie* **1928**, 460, 98-122.

Les réactions de Diels-Alder peuvent être accélérées par activation du diénophile par un acide de Lewis. Ce dernier peut augmenter la réactivité du diénophile jusqu'à un facteur 10^6 . Il diminue l'énergie de la LUMO du diénophile et donc la barrière d'énergie, facilitant ainsi la réaction (Schéma 203).

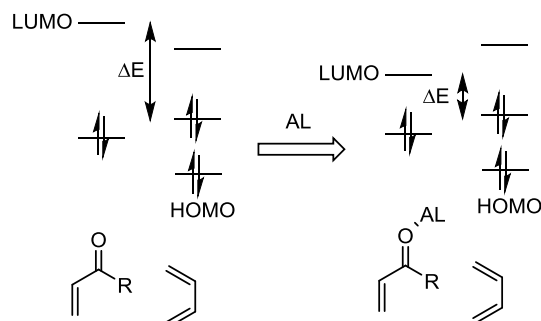


Schéma 203 : Diagramme des orbitales frontières lors de l'activation par un acide de Lewis

Ce type d'activation permet aussi souvent d'améliorer la sélectivité grâce à la possibilité d'effectuer les réactions à plus basse température.

Au cours de cette réaction, il est possible de former jusqu'à 4 centres asymétriques simultanément. Pour cela le diène doit se positionner en *s-cis* pour permettre la réaction.

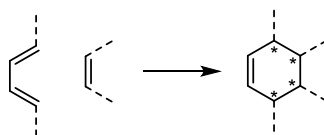


Schéma 204 : Formation de 4 centres asymétriques

Lorsque des réactifs non symétriques sont utilisés, il est possible d'obtenir plusieurs régioisomères. Le calcul des coefficients orbitaux permet de prédire cette régiosélectivité : les plus forts coefficients s'associent ensemble et les plus petits font de même (Schéma 205). Une simple analyse de la répartition des charges partielles permet de déterminer quel régioisomère sera préférentiellement formé. Par exemple, un diène portant un groupe électrodonneur mis en présence d'un diénophile portant un groupe électroattracteur réagira pour fournir quasi exclusivement le produit « ortho » (Schéma 205). Notons que, communément, un diène substitué en position 1 dirigera plus efficacement qu'un diène substitué en position 2. Il est cependant rare d'obtenir des mélanges de régioisomères de ce type, la sélectivité des réactions étant souvent excellente.

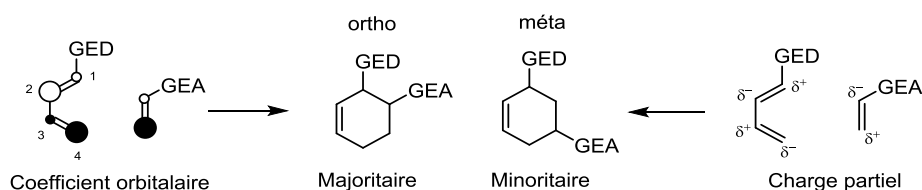


Schéma 205 : Régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder

Suivant la face d'approche, d'autres isomères peuvent également être obtenus. La réaction de Diels-Alder obéit aux règles de Woodward-Hoffmann.¹⁷⁴ Ainsi, un mouvement disrotatoire des orbitales lors de la formation des liaisons permet d'obtenir la sélectivité présentée ci-dessous :

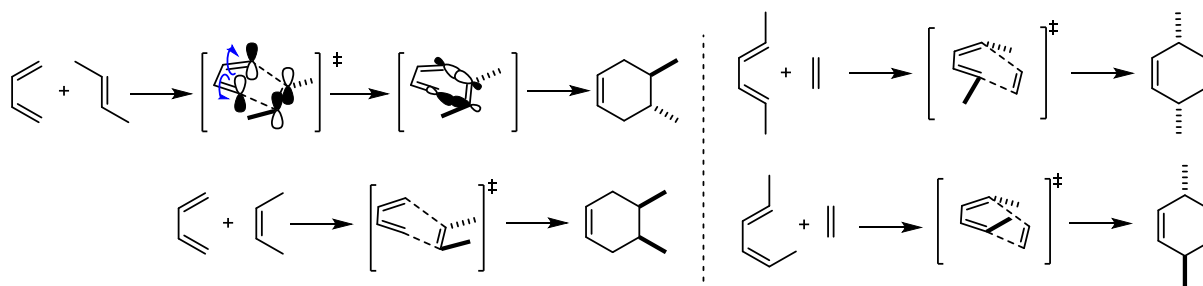


Schéma 206 : Influence des stéréochimies du diénophile (à gauche) et du diène (à droite)

Un diénophile *E* conduit à un cycloadduit *trans* alors qu'un diénophile *Z* donne le cycloadduit *cis*. Un diène *E,E* donne le cycloadduit *cis* et un diène *E,Z* le cycloadduit *trans* (Schéma 206).

Enfin, selon l'approche du diénophile sur le diène, deux produits différents peuvent être formés. L'utilisation du cyclopentadiène comme diène, entraîne la formation d'un produit résultant d'une approche *endo* (le groupement méthylène du cyclopentadiène est situé au-dessus du diénophile) et de son isomère résultant d'une approche *exo* (le diène du cyclopentadiène est situé au-dessus du diénophile). Le produit *exo* est le produit thermodynamique. Cependant le produit *endo* est souvent le majoritaire. Des interactions secondaires lors de l'état de transition permettent d'abaisser la barrière énergétique et favoriser la formation du produit *endo*. La compétition entre ces interactions secondaires et la gêne stérique engendrée par cette approche régit la sélectivité de la réaction. Cette dernière suit donc la règle *endo* d'Alder : la réaction est accélérée par un groupement donneur sur le diène et un groupement attracteur sur le diénophile favorisant les interactions secondaires (Schéma 207)

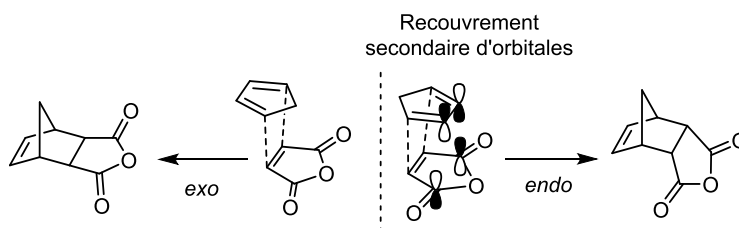


Schéma 207 : Approches *endo* et *exo*

La réaction de Diels-Alder est une réaction puissante permettant de former facilement des liaisons carbone-carbone, tout en assurant un contrôle simultané efficace de plusieurs centres stéréogènes. C'est actuellement une des méthodes les plus utilisées pour la génération de stéréocentres quaternaires.¹⁷⁵ La stéréochimie de cette réaction a été parfaitement rationalisée. Des versions énantiosélectives ont également été développées récemment. Quelques exemples sélectionnés font l'objet du prochain paragraphe.

¹⁷⁴ Woodward, R. B. ; Hoffmann, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1965**, 82, 395-397.

¹⁷⁵ a) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1650-1667. b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, c) 41, 1668-1698. Takao, K.; Munakata, R.; Tadano, K. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779-4807.

2. Versions asymétriques de la réaction de Diels-Alder

2.1. Activation du diénophile par un acide de Lewis

2.1.a. Diénophile comportant un auxiliaire chiral

Le groupe d'Evans a développé des oxazolidinones chirales qui peuvent être incorporées au diénophile permettant une approche diastéréosélective.¹⁷⁶ L'imide α,β -insaturé **359** ainsi obtenu, réagit en présence d'un acide de Lewis fort, sur le cyclopentadiène à basse température. Le cycloadduit **360** est obtenu avec un très bon rendement et un rapport diastéréoisomérique élevé, l'isomère *endo* étant majoritaire (Schéma 208).

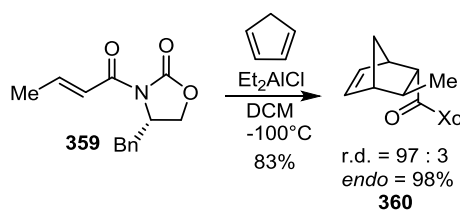


Schéma 208 : Utilisation des oxazolidinones chirales par Evans *et al.*

L'espèce réactive est ici une espèce cationique dans laquelle les deux groupements carbonyles du diénophile chélatent l'aluminium amenant le diénophile à adopter une conformation *s-cis*. Le diène approche alors sur la face la moins encombrée, à l'opposé du benzyle. L'existence d'interactions π entre l'alcène et le phényle permet de rigidifier la structure et donc d'améliorer la stéréosélectivité (Schéma 209).¹⁷⁷

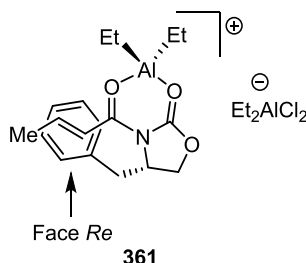


Schéma 209 : Diastéréosélectivité faciale avec une oxazolidinone chirale d'Evans

Toutefois, cette méthode est difficilement applicable aux imides *Z* et β,β -disubstitués en raison de leur plus faible réactivité. Une large variété de diènes cycliques et acycliques a pu être utilisée, conduisant à de très bons rendements. Ce type d'auxiliaire a également pu être exploité dans le cadre de réactions intramoléculaires.¹⁷⁸

¹⁷⁶ a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4261-4263. b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238-1256.

¹⁷⁷ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Hung, D. T.; Kawaguchi, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1184-1186.

¹⁷⁸ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4071-4074.

Un autre auxiliaire développé pour ces réactions dérive du camphre : le camphoresultame.¹⁷⁹ La réaction entre le *N*-crotonyle sultame **362** et le cyclopentadiène à -78°C est effectuée en présence d'un acide de Lewis (EtAlCl₂). L'aluminium se chélate au carbonyle et à la sulfone. La conformation de cet intermédiaire **363** a été démontrée par une étude de diffraction des rayons X du complexe entre le diénophile et TiCl₄. L'approche du diène a lieu sur la face opposée au camphre, par la face *Re* du carbone α .

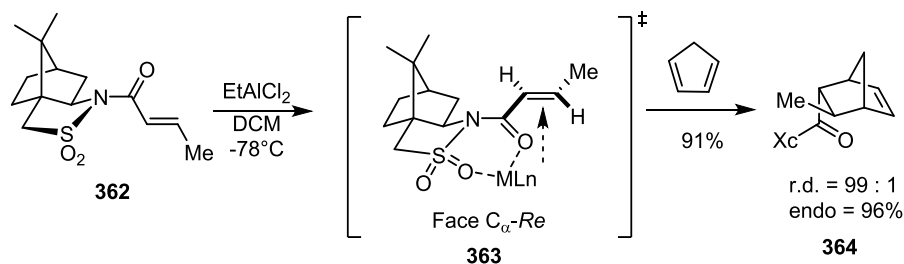


Schéma 210 : Utilisation d'un auxiliaire dérivé du camphre par Oppolzer et *al.*

Cette méthode efficace permet de facilement rationaliser la stéréochimie du cycloadduit attendu. Les deux énantiomères des copules décrites précédemment sont facilement disponibles donnant ainsi accès au deux énantiomères du produit. Des transformations fonctionnelles simples permettent ensuite de récupérer les auxiliaires.

Des diènes portant des auxiliaires chiraux ont aussi été développés mais leur utilisation ne sera pas détaillée ici.¹⁸⁰

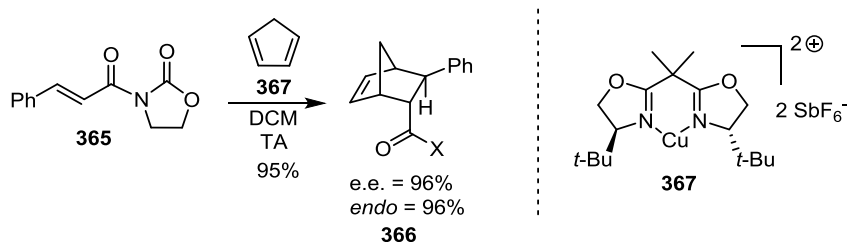
2.1.b. Catalyse avec un complexe de cuivre (II) chiral

En se basant sur leur expérience acquise lors du développement de l'approche diastéréosélective décrite ci-dessus, le groupe d'Evans a mis au point une approche énantiosélective basée sur l'utilisation de ligands chiraux de type bisoxazoline (BOX). Ces derniers complexent le métal, en l'occurrence le cuivre, activant le diénophile (Schéma 211).¹⁸¹ Un diénophile **365** portant un squelette 2-oxazolidone est ainsi engagé dans une réaction de Diels-Alder avec le cyclopentadiène modèle. La réaction, catalysée par un complexe de cuivre bisoxazoline chiral **367** (Cu BOX), permet d'obtenir l'adduit avec d'excellents rendements et excès énantiomérique. Le produit cinétique *endo* **366** est obtenu très majoritairement.

¹⁷⁹ a) Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Bernardinelli, G. *Helv. Chem. Acta.* **1984**, 67, 1397-1401. b) Oppolzer, W.; Dupuis, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5437-5440. c) Oppolzer, W.; Rodriguez, I.; Blagg, J.; Bernardinelli, G. *Helv. Chem. Acta.* **1989**, 72, 123-131.

¹⁸⁰ Barluenga, J.; Suárez-Sobrino, A.; López, L. A. *Aldrichimica Acta.* **1999**, 32, 4-15.

¹⁸¹ a) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka J. *Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6460-6461. b) Evans, D. A.; Murry, J. A.; von Matt, P.; Norcross, R. D.; Miller, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, 34, 798-800. c) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325-335.


 Schéma 211 : Utilisation d'un complexe d'un cuivre bisoxazoline chiral par Evans *et al.*

Les BOX sont des ligands bidentates permettant l'activation du cuivre afin qu'il complexe diénophile par coordination avec les deux carbonyles et impose une configuration *s-cis* au substrat. Le diène approche alors par la face *Si* opposée à celle bloquée par un groupement *t*-Bu permettant une énantiodifférenciation efficace (Schéma 212).

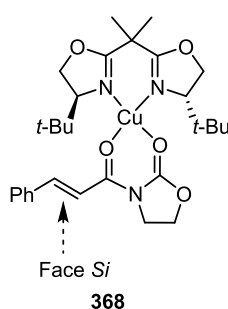


Schéma 212 : Enantiodifférenciation grâce au ligand bisoxazoline

Le contre-ion non coordonnant SbF_6^- permet d'obtenir une meilleure réactivité et de meilleurs excès énantiomériques qu'un triflate (OTf). L'utilisation de diènes 1-substitués acycliques conduit efficacement aux adduits désirés avec de très bons rendements et excès énantiomériques. Des réactions intramoléculaires ont aussi été développées avec ce même complexe **367** toujours avec de très bons rendements et sélectivités.¹⁸²

Cette méthode a permis de remplacer l'utilisation des auxiliaires chiraux stœchiométriques par une catalyse asymétrique efficace. C'est en utilisant cette catalyse au cuivre, lors d'une approche de type Diels-Alder, que le groupe de Romo a effectué la première synthèse totale de la gymnodimine. (Chapitre 1, 2.2.c)

2.2. Réaction de Diels-Alder organocatalysée

2.2.a. Avec une imidazolidinone chirale

La première réaction de Diels-Alder hautement énantiosélective organocatalysée a été développée au début des années 2000 par le groupe de MacMillan.¹⁸³ L'utilisation d'une imidazolidinone **140** permet en effet d'abaisser le niveau d'énergie de la LUMO de l'énal (en formant un iminium

¹⁸² Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J.; Lectka, T.; von Matt, P.; Miller, S. J.; Murry, J. A.; Norcross, R. D.; Shaughnessy, E. A.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582–7594.

¹⁸³ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.

intermédiaire) et ainsi de faciliter la réaction de cycloaddition (Schéma 214). Le cycloadduit **370** est obtenu avec de très bons rendement et excès énantiomérique, mais aucun contrôle de l'approche *endo* ou *exo* n'a été observé (Schéma 213).

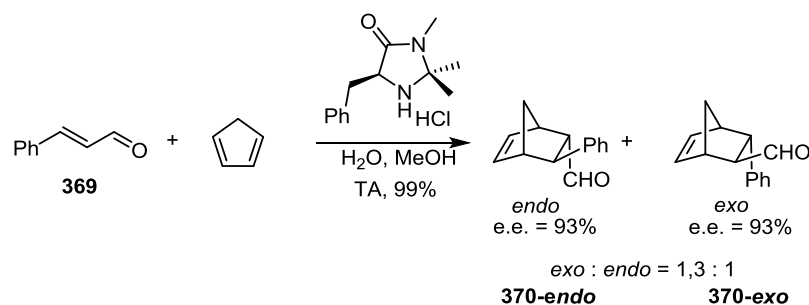


Schéma 213 : Diels-Alder énantiosélective organocatalysée par MacMillan *et al.*

L'iminium *E* est formé sélectivement afin d'éviter les interactions entre l'alcène et les deux méthyles géminés du catalyseur. Le substituant benzyle bloque alors la face *Re* du diénophile laissant la face *Si* libre pour l'approche du diène (Schéma 214).

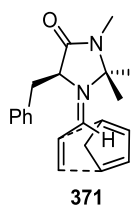


Schéma 214 : Intermédiaire permettant l'énantiosélectivité

Ce type de réaction a ensuite été étendu à des cétones α,β -insaturées avec un catalyseur portant un substituant 5-méthyle furyle au lieu du système gem-diméthyle.¹⁸⁴ Dans ce cas le produit *endo* est obtenu majoritairement.

Cette approche par organocatalyse permet de s'affranchir des acides de Lewis métalliques très réactifs mais sensibles à l'humidité. Cette réaction est effectuée directement avec un aldéhyde pouvant facilement subir différentes transformations fonctionnelles.

2.2.b. Avec des oxazaborolidines

(a) Première génération de catalyseurs chiraux

Les oxazaborolidines sont des catalyseurs chiraux principalement connus pour leur efficacité lors de la réduction énantiosélective de Corey-Bakshi-Shibata mais ils ont également été utilisés comme catalyseurs chiraux pour des réactions de Diels-Alder.

En 1991, le groupe de Corey a décrit l'utilisation d'une oxazaborolidine dérivée du tryptophane **374**, pour la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et la 2-bromo acroléine **372**.¹⁸⁵ Un

¹⁸⁴ Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *124*, 2458-2461

¹⁸⁵ Corey, E. J.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966-8967.

excellent rendement en bromoaldéhyde *exo* énantiopur **373** est obtenu (Schéma 215). Le *N*-tosyltryptophane précurseur du catalyseur est facilement récupéré en fin de réaction.

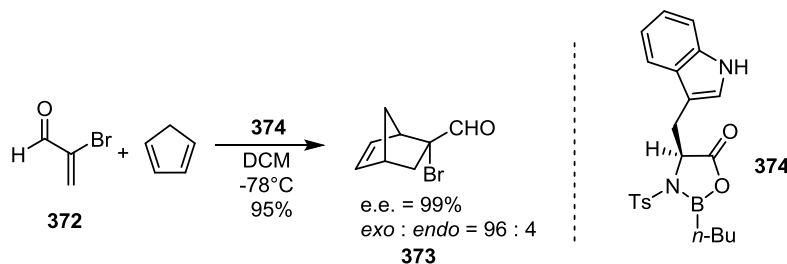


Schéma 215 : Réaction énantiosélective catalysée par **374** de Corey *et al.*

Cette excellente sélectivité peut être expliquée par l'état de transition **375** (Schéma 216). Le diénophile est activé par le catalyseur grâce à une interaction carbonyle/bore, et adopte alors une configuration *s-cis*. Une interaction de type π -stacking entre l'indole riche et le diénophile pauvre permet d'organiser l'état de transition et de bloquer une face d'approche possible du diène. La réaction se produit donc uniquement sur la face *Re*, par l'arrière du système sur le Schéma 216.¹⁸⁶

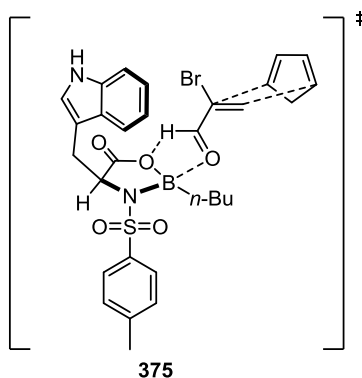


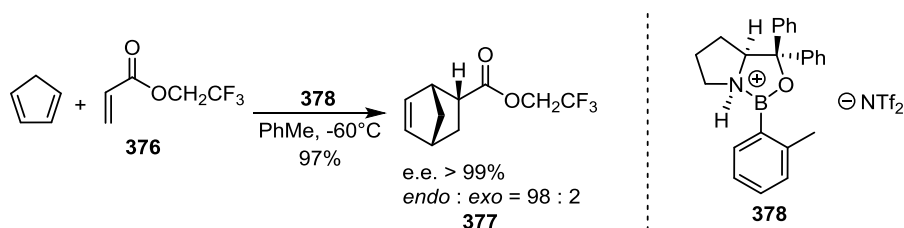
Schéma 216 : Etat de transition **375**

(b) Deuxième génération : catalyseurs cationiques

Quelques années plus tard, le même groupe a décrit l'utilisation d'oxazaborolidines cationiques dans des réactions de Diels-Alder asymétriques.¹⁸⁷ En traitant des oxazaborolidines dérivées de la proline par des acides forts, *e.g.* HNTf₂ et HOTf, des acides de Lewis chiraux forts sont obtenus. La réaction entre le cyclopentadiène et l'acrylate de trifluoroéthyle **376** est ainsi catalysée par **378** alors que l'utilisation d'une oxazaborolidine neutre n'entraîne aucune réaction avec ce genre d'acrylate. L'adduit est obtenu avec d'excellents rendements, excès énantiomériques et rapport *endo* : *exo*.

¹⁸⁶ Corey, E. J.; Loh, T.-P.; Roper, T. D.; Azimioara, M. D.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290-8292.

¹⁸⁷ a) Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808-3809. b) Ryu, D. H.; Lee, T. W.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992-9992. c) Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388-6390. d) Ryu, D. H.; Zhou, G.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4800-4802.

Schéma 217 : Utilisation d'une oxazaborolidine cationique selon Corey *et al.*

Les contre-ions triflimides de ces catalyseurs sont plus stables thermiquement que les triflates (dégradation significative au-dessus de 0°C) et donc les plus utilisés. Différents diènes ont été employés: de type éther d'énol, ou diène cyclique portant différentes substitutions. L'étendue des diénophiles possibles est tout aussi large: énonés, acrylates, quinones ou encore acroléines.

La méthode d'activation est similaire à celle du premier catalyseur. Le substituant aromatique sur le bore est à l'origine d'une interaction de type π -stacking avec le diénophile. Une interaction entre l'oxygène du catalyseur et un hydrogène du diénophile a été mise en évidence par des analyses de diffraction des rayons X de complexes entre BF_3 et des énonés et des aldéhydes α,β -insaturés. Cette interaction, en plus de celle entre l'oxygène et le bore, rigidifie l'état de transition. Ainsi, l'approche du diène se fait sur la face opposée au phényle du complexe catalyseur/diénophile. La topicité de la réaction est opposée dans le cas d'énals par rapport à des énonés ou encore des acrylates (Schéma 218).

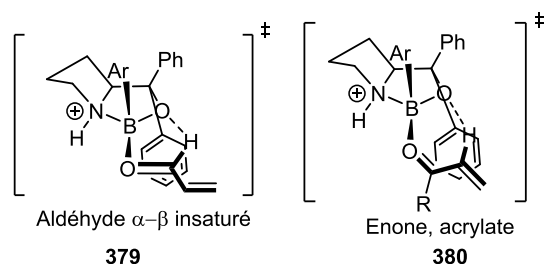
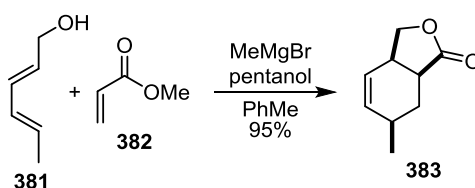


Schéma 218 : Etat de transition proposé pour des aldéhydes et pour des cétones, esters.

2.3. Réaction de Diels-Alder *via* un complexe auto-assemblé

En 2000, le groupe de Ward a décrit une réaction de Diels-Alder hautement sélective entre un diénol **381** et un acrylate **382** en présence d'un acide de Lewis non classique, le bromure de méthyl magnésium.¹⁸⁸

Schéma 219 : Réaction de Diels-Alder catalysée par MeMgBr par Ward *et al.*

¹⁸⁸ Ward, D. E.; Abaee, M. S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3937-3940.

MeMgBr joue le rôle de base et déprotone le diénol puis active le carbonyle de l'acrylate. L'acide de Lewis sert alors d'agrafe entre les deux molécules. L'intermédiaire auto-assemblé permet une réaction intramoléculaire hautement régio- et stéréosélective (Schéma 220). Une lactonisation spontanée du produit est observée lors de la réaction (Schéma 219). Si un éther méthylique est présent à la place de l'alcool libre, le cycloadduit est obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. Le pentanol permet une réaction plus rapide et plus efficace. Cette réaction de Diels-Alder basée sur un complexe auto-assemblé grâce à une catalysé par un acide de Lewis, est abrégée LACASA-DA (pour *Diels-Alder reactions based on a Lewis acid-catalyzed reaction of a "self-assembled" complex*).

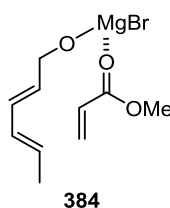


Schéma 220 : Méthode d'activation par MeMgBr

Une version énantiosélective de cette réaction a été ensuite développée,¹⁸⁹ basée sur l'utilisation d'agrafes chirales reliant le diénol **381** et l'acrylate **382** (Schéma 221). Différents diols ont été testés et le BINOL s'est avéré le plus efficace. L'assemblage chiral est effectué, d'une part, par déprotonation par le diméthylzinc d'une fonction alcool du BINOL et de celle du diénol, et d'autre part, par la déprotonation de l'autre fonction alcool du BINOL et l'activation de l'acrylate par le bromure de méthyl magnésium (Schéma 222). Un très bon excès énantiomérique est obtenu ainsi que de parfaites régio- et stéréosélectivités.

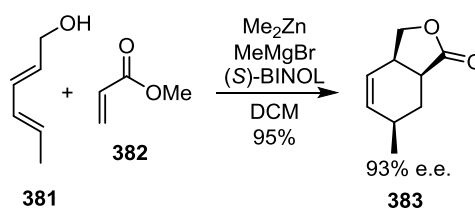


Schéma 221 : Réaction de Diels-Alder énantiosélective de Ward *et al.*

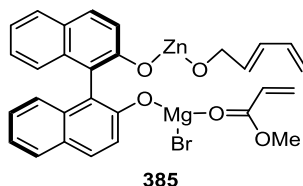


Schéma 222 : Assemblage chiral catalysant la réaction

Le champ d'application de la réaction reste encore limité et une modification des substituants sur le diène ou sur l'acrylate entraîne une diminution significative de l'excès énantiomérique.

¹⁸⁹ Ward, D. E.; Souweha, M. S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3533-3536.

Cette méthode simple et non couteuse utilisant des réactifs commerciaux permet d'obtenir des lactones de tailles variées avec un excellent contrôle de la stéréochimie.

II. Utilisation de la réaction de Diels-Alder pour la synthèse du fragment spiroimine

Nous avons choisi d'utiliser la méthode de Ward pour effectuer notre réaction de Diels-Alder. Une lactone commune **III** permettrait alors d'obtenir à la fois le fragment de la gymnodimine et celui du spirolide.

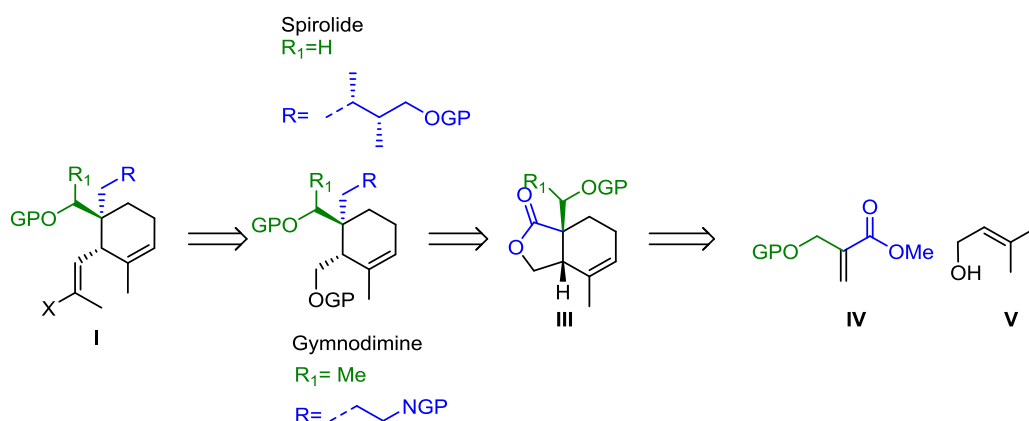


Schéma 223 : Rétrosynthèse du fragment cyclohexène par réaction de Diels-Alder

Le cyclohexène polysubstitué **I** serait issu de l'homologation de l'alcool pour conduire à l'halogénure vinylique. L'introduction de la chaîne R se ferait à partir de la fonction carbonyle de la lactone **III**. Pour la gymnodimine, il serait nécessaire d'introduire une chaîne éthylamine protégée. Pour le spirolide, la difficulté serait d'introduire sur le centre quaternaire, la chaîne carbonée chirale. La lactone clé serait finalement issue d'une réaction de Diels-Alder entre l'acrylate substitué **IV** et le diénol **V** (Schéma 223).

1. Réaction entre un diénol simple et un acrylate α -substitué

L'acrylate nécessaire est synthétisé par une réaction de Baylis-Hillman.¹⁹⁰ Deux groupes protecteurs différents sont introduits : un PMB **388** et un TBDPS **389** (Schéma 224).

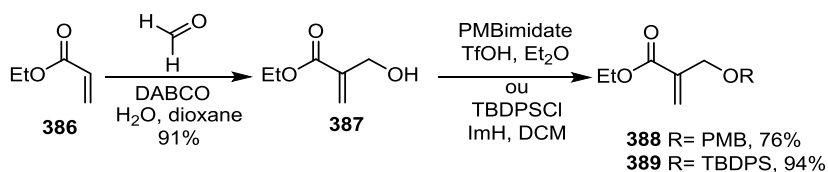


Schéma 224 : Synthèse des diénophiles

¹⁹⁰ Yu, C.; liu, B.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5413-5418.

Le diénol **392** est obtenu en deux étapes à partir de l'aldéhyde **390** commercial par méthylation *via* une réaction de Wittig puis réduction de la fonction ester.¹⁹¹ L'ester intermédiaire **391**, très volatil, est facilement entraîné par l'éther lors de l'évaporation pouvant expliquer un rendement légèrement plus faible que celui décrit dans la littérature.

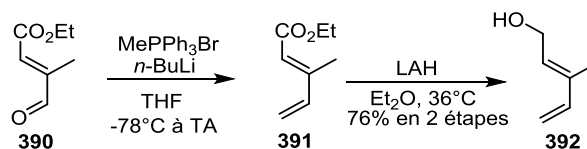


Schéma 225 : Synthèse du diénol **392** pour la réaction de Diels-Alder

L'utilisation de l'acrylate **389** dans les conditions décrites par Ward conduit au produit sous la forme d'un seul diastéréoisomère mais avec un faible rendement. La stéréochimie relative et absolue sont déduites des réactions développés par Ward et al.

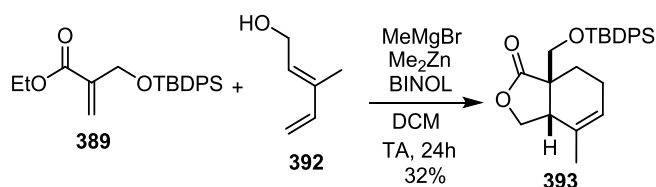
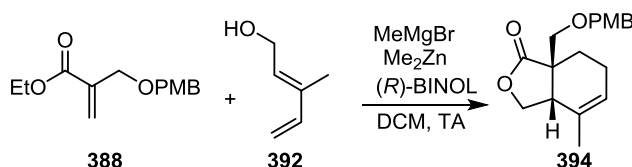


Schéma 226 : Synthèse de la lactone **393**

Le TBDPS est un groupement encombrant pouvant gêner l'assemblage du complexe réactif intermédiaire discuté plus haut. L'acrylate **388** portant le PMB plus petit est donc utilisé préférentiellement.



Entrée	Conditions	Rendement (BRSM)
1	5eq diénophile, 2 jours	16% (28%)
2	5eq diénophile, 3 jours*	73%

¹⁹¹ Yildizhan, S.; Schulz, S. *Synlett* **2011**, 19, 2831-2833.

3	2eq diénophile, 3 jours	18% (57%)
*1 eq de Me ₂ Zn au lieu de 0,75 eq		

Tableau 22 : Optimisation de la cycloaddition entre 388 et 392

Dans les conditions classiques, un faible rendement est obtenu et une grande partie de l'acrylate est récupérée (entrée 1). En augmentant le nombre d'équivalents de Me_2Zn (entrée 2), un bon rendement de 73% est finalement atteint. Si on diminue la quantité de diénophile (entrée 3), la conversion chute fortement.

L'analyse HPLC du produit révèle un faible excès énantiomérique du produit final (31%). Aucun exemple de réaction de Diels-Alder basée sur cette méthode n'est décrit dans la littérature sur un acrylate substitué. L'encombrement est sans doute à l'origine de la baisse de l'excès énantiomérique. On envisage donc d'introduire le substituant dans un second temps, par alkylation de la lactone.

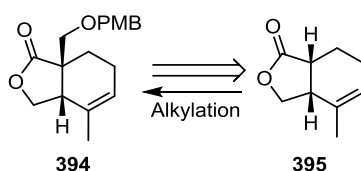
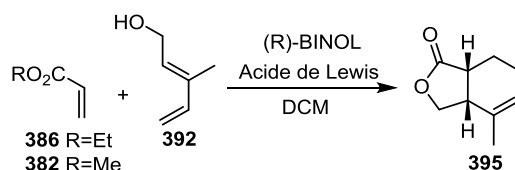


Schéma 227 : Nouvelle rétrosynthèse de la lactone 395

2. Optimisation de l'énantiosélectivité de réaction de Diels-Alder entre un diénol et un acrylate

La réaction de Diels-Alder entre un acrylate simple et notre diénol est optimisée en utilisant différents acides de Lewis.



Entrée	R	Conditions	Rendement	e.e.
1	Et	Me ₂ Zn, MeMgBr	58%	70%
2	Et	Me ₂ Zn, MeMgBr ^a	80%	46%
3	Et	Me ₂ Zn, MeMgBr, -20°C	0%	/
4	Et	AlMe ₃	63%	70%
5	Et	AlMe ₃ , 0°C	37%	67%
6	Me	Me ₂ Zn, MeMgBr	81%	80%

7	Me	Me ₂ Zn, MeMgBr, 0°C	28%	30%
8	Me	AlMe ₃	36%	55%
9	Me	Me ₂ Zn, MeMgBr ^b	95%	50%

Détails conditions : 1eq diène, 1eq Me₂Zn, 1eq MeMgBr, (1eq AlMe₃), 1eq BINOL, 15eq diénophile, 0°C à TA, 2/3 jours, 0,02M DCM

^a 1,3eq Me₂Zn au lieu de 1eq ; ^b 0,04M au lieu de 0,02M

Tableau 23 : Mise au point des conditions réactionnelles pour la formation de 395

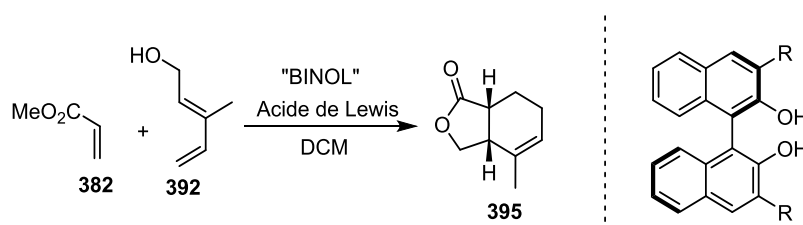
Dans les conditions classiquement utilisées, un rendement satisfaisant et un excès de 70% sont obtenus (entrée 1). En augmentant la quantité de diméthylzinc, on observe une augmentation du rendement mais une diminution de l'excès (entrée 2). Cette observation s'explique par la compétition entre la réaction directement catalysée par le diméthylzinc et celle catalysée par le complexe chiral avec le BINOL. A -20°C aucune réaction n'est observée (entrée 3). L'utilisation d'AlMe₃ conduit à un e.e. identique mais un meilleur rendement (entrée 4). On constate qu'abaisser la température à 0°C est très préjudiciable au rendement (entrée 5).

L'utilisation de l'acrylate de méthyle **382** au lieu de l'acrylate d'éthyle **384**, conduit à l'augmentation du rendement et de l'e.e. pour atteindre 80% (entrée 6). La réaction fonctionne à 0°C mais avec un faible rendement et un faible e.e. (entrée 7). Le triméthyle aluminium donne un faible rendement avec le méthyl acrylate (entrée 8). Finalement, une concentration de 0,04M, provoque une diminution significative de l'e.e.

Le meilleur résultat est finalement obtenu en utilisant l'acrylate de méthyle à température ambiante à une concentration de 0,02M. La réaction s'est avérée très sensible à ces trois paramètres.

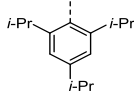
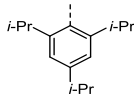
Le meilleur résultat est finalement obtenu en utilisant le méthyl acrylate à température ambiante à une concentration de 0,02M. La réaction s'est avérée très sensible à ces trois paramètres.

Malheureusement un excès énantiomérique de 80% n'est pas suffisant pour notre objectif de synthèse totale. Afin d'améliorer l'énantiosélectivité de la réaction, un encombrement plus important autour du site réactionnel a été envisagé, en testant notamment l'influence de la substitution en 3,3' du BINOL. Différents BINOL ont donc été synthétisés, en variant les substitutions sur ces positions.¹⁹²



Entrée	R	Conditions	Rendement	e.e.
--------	---	------------	-----------	------

¹⁹² Romanov-Michailidis, F.; Guénée, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9266-9270.

1	Ph, 396	Me ₂ Zn, MeMgBr	62%	-41%
2	Ph, 396	AlMe ₃	n.d.	74%
3	Naphtyle 397	Me ₂ Zn, MeMgBr	n.d.	-41%
4	Naphtyle 397	AlMe ₃	42%	66%
5	 398	Me ₂ Zn, MeMgBr	91%	5%
6	 398	AlMe ₃	0%	/

Détails des conditions : 1eq diène, 1eq Me₂Zn, 1eq MeMgBr, (1eq AlMe₃), 1eq « BINOL », 15eq diénophile, 0°C à TA, 2 jours, 0,02M DCM

Tableau 24 : Influence des substituant en 3,3' du BINOL sur l'excès énantiomérique

Avec un BINOL substitué par des groupements phényles, on observe majoritairement la formation de l'énantiomère opposé avec un excès faible (entrée 1). Avec AlMe₃, l'excès augmente de 55 à 74%. La même tendance est observée avec le groupement naphtyle (entrées 3 et 4). En utilisant un groupement très encombrant, le 2,4,6-triisopropylphényle, une forte chute de l'excès est constatée. Enfin, la réaction ne fonctionne pas en changeant l'acide de Lewis (entrée 6).

En conclusion, l'utilisation de BINOL substitués en 3,3' ne permet pas d'obtenir un meilleur excès énantiomérique. L'augmentation de la taille de ces substituants diminue même fortement l'excès. Une inversion de l'énantiomère majoritaire est constatée dans certain cas.

Quelques temps après que nous ayons effectué cette étude, le groupe d'Ishihara a décrit l'utilisation de BINOL partiellement hydrogéné pour cette réaction.¹⁹³ Cette modification permet d'obtenir de très bons excès énantiomériques. Il est à noter que l'ajout de tamis moléculaire dans le milieu accélère la réaction.

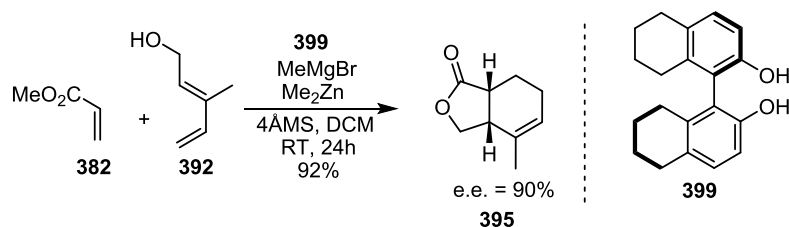


Schéma 228 : Utilisation de 399 décrite selon Ishihara *et al.*

¹⁹³ Hishihara, J.; Nakadachi, S.; Watanabe, Y.; Hatakeyama, S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2037-2041.

Nous avons donc utilisé l'octahydrobinaphthole **399** (H₈-BINOL)¹⁹⁴ dans les conditions décrites. D'excellents rendements et excès énantiomériques sont obtenus sur une échelle de 100 mg à 6 g, et ce de façon reproductible. Cette méthode permet aussi d'utiliser le complexe d'acide de Lewis en quantité catalytique et non stœchiométrique comme précédemment (Schéma 228). Cette augmentation de l'énantiosélectivité du processus peut être rationalisée par un accroissement de l'angle dièdre dans le cas du H₈-BINOL par rapport au BINOL. En effet, dans le cas d'un complexe titane/BINOL, le H₈-BINOL présente un angle de 7 degrés supérieur au BINOL simple (Figure 7).¹⁹⁵

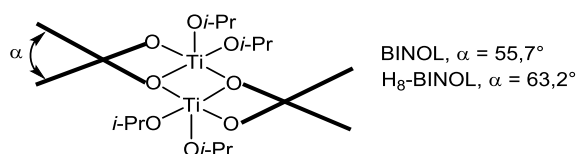


Figure 7 : Différence d'angle dièdre entre le complexe 2Ti(Oi-Pr)₄/2BINOL et 2Ti(O-i-Pr)₄/2H₈-BINOL

3. Réaction entre un diénol éther d'énol et un acrylate : hypothèse pour la synthèse totale

Lors de la suite de la synthèse totale du fragment spiroimine, le fragment cyclohexène devra être transformé en cyclohexanone afin d'incorporer un motif buténolide. Afin de faciliter cette transformation nous avons envisagé d'introduire un éther d'énol au début de la séquence, lequel serait facilement accessible par une réaction de Diels-Alder entre un acrylate et un diénol éther d'énol silylé **IV**.

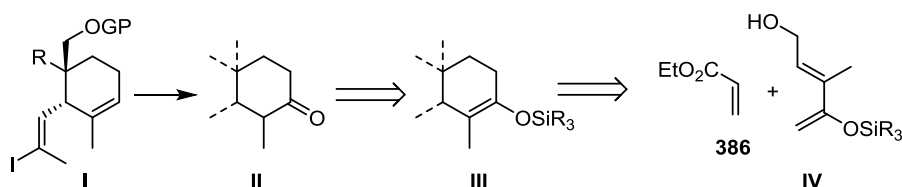


Schéma 229 : Rétrosynthèse de la cétone cyclique à partir d'un éther d'énol

Ce nouveau diène **404** est synthétisé aisément en 3 étapes à partir de la 2,3-butanedione **400**.¹⁹⁶

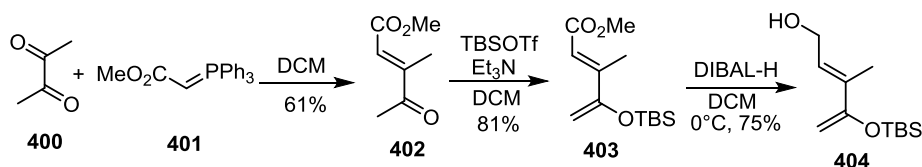


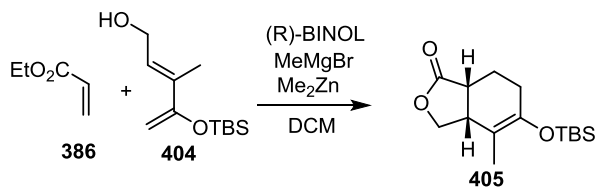
Schéma 230 : Synthèse du diénol éther d'énol **404**

Il est ensuite engagé avec succès dans la réaction de Diels-Alder avec l'acrylate d'éthyle.

¹⁹⁴ Korostylev, A.; Tararov, A. I.; Fischer, C.; Monsees, A.; Börner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3220-3221.

¹⁹⁵ a) Walz, K. M.; Carroll, P. J.; Walsh, J. P. *Organometallics*, **2004**, 23, 127-134. b) Kim, J. G.; Camp, E. H.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4413-4416.

¹⁹⁶ Abbasov, M. E.; Hudson B. M.; Tantillo, D. J.; Romo, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4492-4495.



Entrée	Conditions	Rendement
1	TA, 2 jours	64%
2	-20°C, 2 jours	54%

Tableau 25 : Synthèse de la lactone 405

Un bon rendement est obtenu dans les conditions décrites préalablement et impliquant le (R)-BINOL (entrée 1). La réaction fonctionne aussi correctement à -20°C grâce à la plus grande réactivité du diène **404**. Malheureusement, l'excès énantiomérique n'a pu être mesuré par HPLC chirale, les produits n'étant pas séparables sur les colonnes disponibles.

Une dérivatisation du produit est alors effectuée pour essayer de séparer et quantifier les deux énantiomères en HPLC. L'éther d'énol est facilement transformé en cétone par un traitement au TBAF.¹⁹⁷ Deux diastéréoisomères sont observés après la création du nouveau centre. Malheureusement, l'absorption en UV des deux diastéréoisomères s'est avérée trop faible pour permettre leur détection en HPLC.

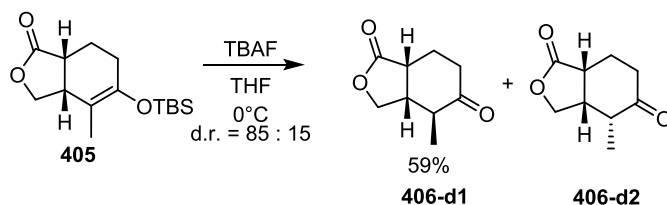


Schéma 231 : Régénération de la cétone

Pour la suite de la synthèse, nous avons utilisé le cyclohexène simple **395**, en gardant toutefois à l'esprit le recours possible à un éther d'énol si la transformation de la double liaison en cétone posait problème.

4. Introduction du centre quaternaire

4.1. Cas du spirolide

La synthèse du squelette du spirolide requière l'introduction d'une chaîne de type -CH₂OPG en α de la lactone. Nous avons envisagé cette fonctionnalisation par aldolisation sur la lactone. L'énolate de la lactone réagit facilement avec le formaldéhyde pour donner l'alcool **408**. Dans cette réaction une solution monomérique anhydre de formaldéhyde dans le THF est utilisée (Schéma 232).¹⁹⁸ Le produit est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère, l'approche du formaldéhyde se faisant

¹⁹⁷ Lee, H. M.; Niet-Oberhuber, C.; Shair, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16864-16866.

¹⁹⁸ Schlosser, M.; Jenny, T.; Guggisberg, Y. *Synlett* **1990**, *11*, 704.

uniquement du côté de l'hydrogène en C7. L'alcool est ensuite protégé par un groupement PMB en milieu acide.

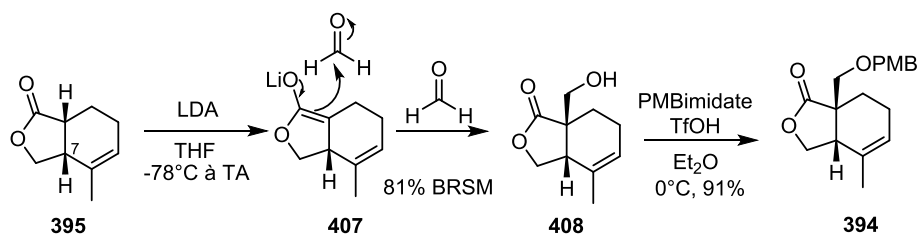


Schéma 232 : Synthèse de 394 par une réaction d'aldolisation

Une réaction d'alkylation de la lactone **395**¹⁹⁹ avec le BOMCl²⁰⁰ permet enfin d'obtenir en une seule étape le produit désiré protégé par un groupement benzyle (Schéma 233).

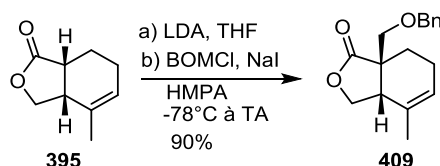


Schéma 233 : Alkylation de la lactone 395

Dans les deux réactions, on observe la formation d'un seul diastéréoisomère. L'électrophile ne réagit uniquement sur la face porteuse de l'hydrogène en C7 convexe. L'autre face étant encombrée à cause de la forme du cyclohexène (Figure 8).

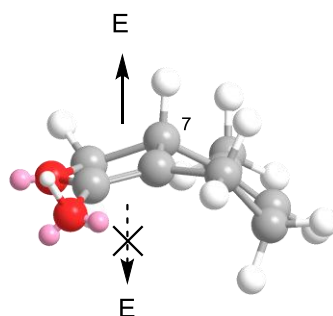


Figure 8 : Approche de l'électrophile sur l'énolate 407

4.2. Cas de la gymnodimine

La synthèse du squelette de la gymnodimine requière quant à elle l'introduction d'une chaîne de type $-\text{CH}(\text{Me})\text{OPG}$. Cette fonctionnalisation est réalisée *via* une réaction d'aldolisation de la lactone avec l'acétaldéhyde, produisant l'alcool **410** sous la forme de deux diastéréoisomères. La stéréochimie du nouvel alcool n'est pas contrôlée. Afin d'éviter l'utilisation d'un mélange de

¹⁹⁹ Chen, L.; Ahmed, K. B. R.; Huang, R.; Jin, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3446-3449.

²⁰⁰ Oh, C. Y.; Ham, W. H. *Chem. Commun.* **1999**, 23, 2365-2366.

diastéréoisomères, l'alcool est oxydé en cétone dans les conditions de Swern²⁰¹ puis protégé sous la forme d'un dioxolane **411** avec de l'éthylène glycol. Cet enchaînement d'étapes se fait avec d'excellents rendements (Schéma 234).

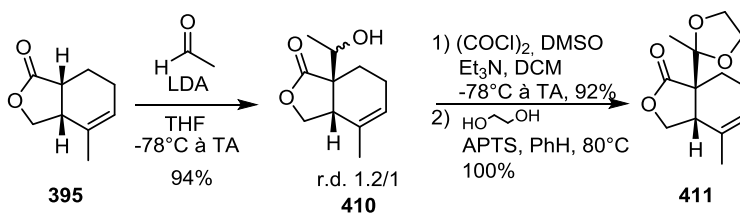


Schéma 234 : Synthèse de **411** par aldolisation, oxydation et protection

III. Formation de la chaîne alkyle sur le centre quaternaire par ouverture de la lactone

L'introduction de la chaîne alkyle au niveau du centre quaternaire et d'une fonction alcool protégée en C7 a été envisagée par ouverture de la lactone par différents nucléophiles, suivie d'une protection de l'alcool (Schéma 235). Les nucléophiles carbonés testés seront soit de type organométallique (additionné sur un intermédiaire de type amide de Weinreb) soit un cétène imine (additionné directement sur la lactone).

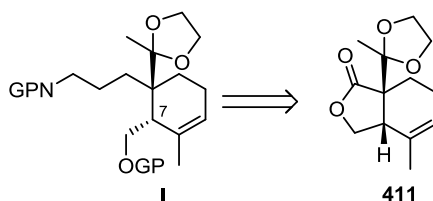
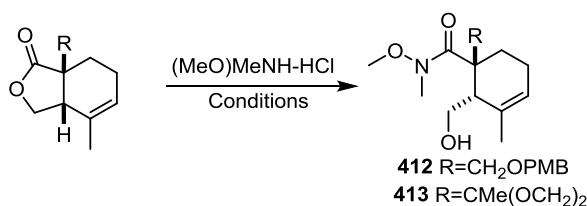


Schéma 235 : Introduction de la chaîne alkyle sur le centre quaternaire

1. Formation d'un amide de Weinreb

L'introduction d'une fonction amide de Weinreb à partir de la lactone devrait permettre ultérieurement d'introduire facilement une chaîne alkyle sur le centre quaternaire. Nous avons donc cherché à ouvrir la lactone avec le chlorhydrate de la N-méthylméthoxyamine.



²⁰¹ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron*, **1978**, 34, 1651-1660.

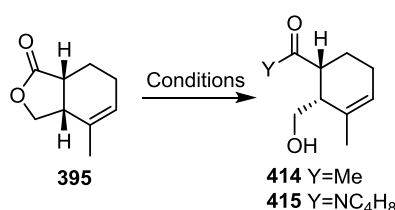
Entrée	R	Conditions	Observations
1	CH ₂ OPMB	<i>i</i> -PrMgCl, THF	Pas de conversion
2	CH ₂ OPMB	AlMe ₃ , DCM	Pas de conversion
3	CMe(OCH ₂) ₂	<i>i</i> -PrMgCl, THF	Pas de conversion
4	CMe(OCH ₂) ₂	AlMe ₂ Cl, DCM	Pas de conversion

Tableau 26 : Tentatives d'ouverture de la lactone en amide de Weinreb

L'addition nucléophile du chlorhydrate d'amine en présence d'une base telle que *i*-PrMgCl, sur les lactones présentant des substituants PMB **394** (entrée 1) ou dioxolane **411** (entrée 3) ne conduit à aucune conversion du produit de départ. Des acides de Lewis à base d'aluminium ont également été testés (AlMe₃ et AlMe₂Cl,²⁰² entrées 2 et 4) mais ne conduisent pas non plus à la conversion du produit de départ.

La lactone reste inerte vis-à-vis de toutes les conditions de formation de l'amide de Weinreb. Sa faible réactivité peut sans doute être attribuée à la présence du centre quaternaire et du cycle adjacent.

Dans la littérature, peu de méthodes décrivent l'ouverture d'une lactone *cis* présente sur un cycle à 6 chaînons.



Entrée	Conditions	Y	Observations
1	MeOH, H ₂ SO ₄ , 60°C	MeO	Pas de conversion
2	Pyrrolidine, NaOMe, toluène, 80°C	pyrrolidine	Pas de conversion

Tableau 27 : Tentatives d'ouverture de la lactone 395

Le traitement de la lactone **395**, avant la formation du centre quaternaire, par du méthanol en milieu acide ne donne aucune conversion du produit de départ. Le même résultat est observé en utilisant la pyrrolidine en milieu basique.²⁰³

Même sans le centre quaternaire, l'ouverture de la lactone est difficile car elle recycle spontanément en milieu acide ou basique.

²⁰² Shimizu, T.; Osako, K.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2685-2688.

²⁰³ a) Nohira, H.; Ehara, K.; Miyashita, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, 43, 2230-2233. b) Brion, F.; Marie, C.; Mackiewicz, P.; Roul, J. M.; Buendia, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4889-4892.

2. Ouverture par addition d'un cétène imine

Dans le cas de la gymnodimine, nous avons noté que la chaîne à introduire correspondait à un équivalent d'acétonitrile. Il a donc été envisagé d'ouvrir la lactone avec de l'acétonitrile.²⁰⁴

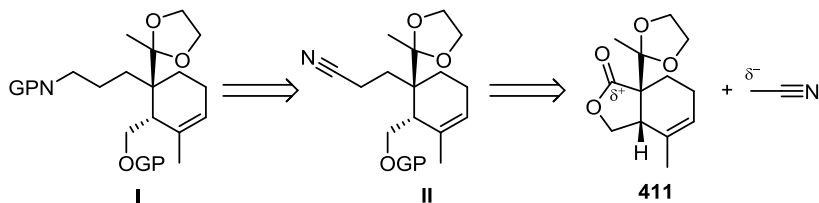


Schéma 236 : Introduction d'une chaîne alkyle grâce à de l'acétonitrile

2.1. Formation d'un hémicétal

L'acétonitrile déprotoné grâce au *n*-BuLi s'additionne facilement sur la lactone, le produit de départ étant totalement converti en un nouveau produit. L'analyse RMN ¹H et ¹³C de ce dernier montre l'introduction de l'acétonitrile dans la molécule et l'analyse par diffraction des rayons X indique qu'un hémicétal est formé en lieu et place de l'alcool primaire attendu (Schéma 237).

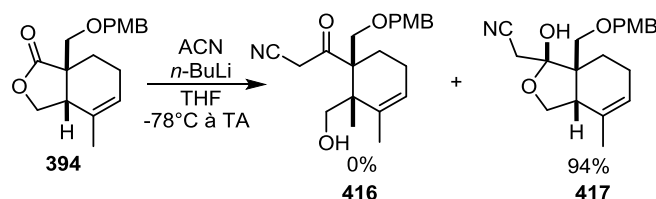
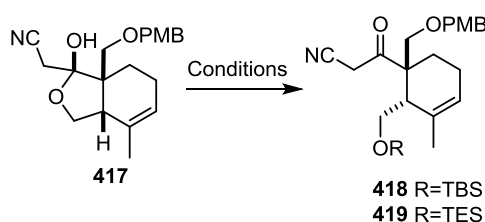


Schéma 237 : Addition d'un cétène imine de lithium sur la lactone 394

La forme ouverte de **417** étant nécessaire dans la suite de la synthèse, différentes conditions de protection de l'alcool ont donc été testées.



Entrée	Conditions	R	Observations
1	TBSCl, ImH, DMF	TBS	Pas de réaction
2	TBSOTf, 2,6-lutidine, DCM, 0°C à TA	TBS	Pas de réaction
3	TESCl, pyridine	TES	Pas de réaction

²⁰⁴ a) Ji, N.; Meredith, E.; Liu, D.; Adams, C. M.; Artman III, G. D.; Jendza, K. C.; Ma, F.; Mainolfi, N.; Powers, J. J.; Zhang, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6799-6801. b) Komine, K.; Nomura, Y.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3918-3921.

4 NaH, THF puis TESCl, 0°C à TA TES Pas de réaction

Tableau 28 : Tentatives de protection de la forme ouverte de l'hémicétal 417

Dans des conditions classiques d'introduction d'un groupement silylé (entrée 1) aucune conversion du produit n'est observée. Plusieurs autres conditions sont testées (y compris *via* la formation de l'alcoolate avec NaH, entrée 4) sans succès.

L'hémicétal ne pouvant pas être protégé pour accéder à la forme ouverte correspondante, il faut éviter la formation de cette fonction.

2.2. Piégeage de l'éther d'énol par un chlorosilane

Au cours de la réaction l'addition de la cétène imine sur la lactone entraîne la formation d'une α -cyano cétone. Cette dernière est facilement déprotonée pour donner le dianion **III** (Schéma 238). En piégeant cet intermédiaire avec un chlorosilane, l'alcool sera protégé sous la forme d'un éther silylé et la cétone sous la forme d'un éther d'énol silylé.

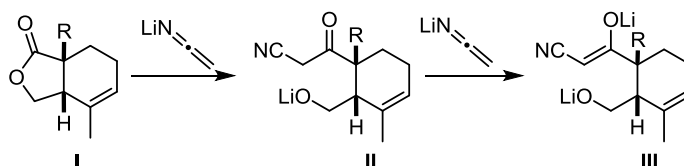


Schéma 238 : Addition du cétène imine de lithium sur la lactone

Le groupement triéthylsilyl est ainsi introduit sur la molécule. L'éther d'énol dérivé étant sensible, il se déprotège spontanément lors du traitement aqueux pour fournir uniquement **419** (Schéma 239).

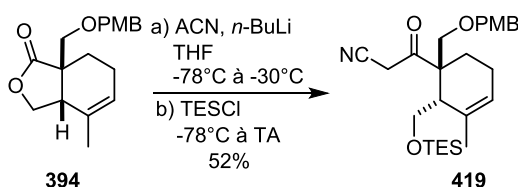


Schéma 239 : Piégeage de l'éther d'énol par un chlorosilane

D'autres groupements silylés plus stables ont été testés. Le groupement TIPS, plus encombrant, donne accès à l'éther d'énol avec un rendement plus faible. En revanche, il est sélectivement déprotégé par un rapide traitement en présence de fluorures (Schéma 240).

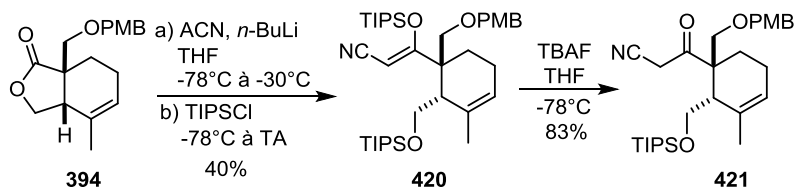


Schéma 240 : Utilisation du TIPSCl comme agent de piégeage

L'utilisation du groupement TBS permet d'observer de meilleurs rendements lors de la formation de l'intermédiaire **422** et la régénération de la cétone est tout aussi efficace (Schéma 241).

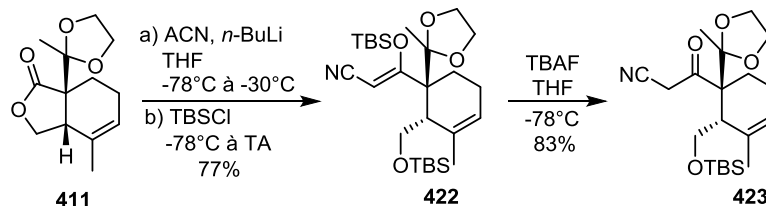


Schéma 241 : Utilisation du TBSCl comme agent de piégeage

A ce stade, la chaîne nécessaire à la synthèse de la gymnodimine a bien été introduite mais la fonction cétone doit encore être totalement réduite afin d'accéder à la chaîne désirée.

2.3. Réduction de la fonction carbonyle

2.3.a. Par formation d'une hydrazone

Dans un premier temps, une réaction de Wolff-Kishner²⁰⁵ est envisagée pour réduire le carbonyle en alcane.

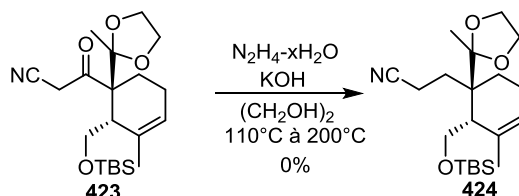
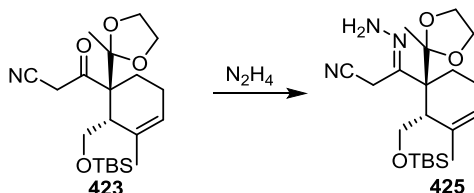


Schéma 242 : Tentative de réaction de Wolff-Kishner

Malheureusement, le produit s'est totalement dégradé dans ces conditions, ce qui n'est pas très surprenant compte tenu des conditions drastiques de réaction (200°C en milieu basique).

Des rapports récents de la littérature montrent cependant que cette transformation peut être réalisée dans des conditions plus douces.²⁰⁶ Nous avons donc souhaité nous assurer, dans un premier temps, de la formation de l'hydrazone.



Entrée	N ₂ H ₄	Conditions	Observations
--------	-------------------------------	------------	--------------

²⁰⁵ a) Kishner, N. Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-Va., Chast. Khim. **1911**, 43, 582-595. b) Wolff, L. Ann. Chem. **1912**, 394, 86-108.

²⁰⁶ a) Cram, D. J.; Sahyun, M. R. V. J. Am. Chem. Soc., **1962**, 84, 1734-1735. b) Grundon, M. F.; Henbest, H. B.; Scott, M. D. J. Chem. Soc. **1963**, 1855-1858.

1	Hydratée	PhH, Dean-Stark, 90°C	Pas de conversion
2	Anhydre	PhH, Dean-Stark, 90°C	Pas de conversion
3	1M THF	THF, PPTS, 70°C	Dégradation partielle du produit de départ
4	1M THF	MeOH, AcOH	Pas de conversion
5	Anhydre	EtOH, 120°C	Dégradation du produit de départ
6	Anhydre	Éthylène glycol, 120°C	Dégradation du produit de départ
7	Anhydre	Sc(OTf) ₃ , DCM	Pas de conversion

Tableau 29 : Essais de formation d'une hydrazone

Lors du chauffage dans un Dean-Stark de la cétone en présence de l'hydrazine hydratée dans le benzène, aucune conversion du produit n'est observée. Afin d'éviter la présence d'eau, nous avons utilisé par la suite soit de l'hydrazine en solution dans un solvant anhydre soit de l'hydrazine pure anhydre. Dans les mêmes conditions (entrée 2), toujours aucune conversion du produit de départ n'est observée. Dans des solvants polaires en présence d'acide (entrées 3 et 4), la cétone s'est légèrement dégradée au cours de la réaction à 70°C mais aucune trace du produit désiré n'est observée. A haute température dans des solvants polaires (entrées 5 et 6), on note une dégradation totale de la cétone. Pour finir, l'utilisation d'un acide de Lewis comme catalyseur ne permet pas non plus d'obtenir la conversion de la cétone.

L'impossibilité d'obtenir l'hydrazone désirée peut être due soit à l'encombrement important de la cétone par le dioxolane, soit à un possible équilibre céto-énolique favorisant la forme énol dans les conditions de la réaction. La possibilité qu'un produit secondaire se forme par cyclisation de l'hydrazone sur le nitrile n'est pas non plus à exclure (Schéma 243).²⁰⁷

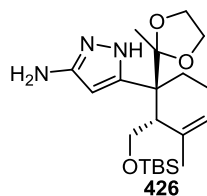


Schéma 243 : Possible produit secondaire

Des méthodes de réduction de carbonyle plus douces ont été développées, utilisant notamment des tosylhydrazones.²⁰⁸ La cétone **419** a donc été traitée avec de la tosylhydrazine dans l'éthanol (Schéma 244). Aucune trace de l'hydrazone attendue n'est malheureusement observée, tandis qu'une déprotection totale du TES et une cyclisation spontanée conduisent à l'hémicétal **417**. Afin d'éviter cette déprotection, le TBS plus stable est utilisé.

²⁰⁷ a) Inoue, T.; Morita, M.; Tojo, T.; Nagashima, A.; Moritomo, A.; Imai, K.; Miyake, H. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21 2478-2494. b) Banister, S. D.; Wilkinson, S. M.; Hanani, R.; Reynolds, A. J.; Hibbs, D. E.; Kassiou, M. *Tetrahedron Letters* 2012, 53, 3780-3783.

²⁰⁸ a) Caglioti, L.; Magi, M. *Tetrahedron*, **1963**, 19, 1127-1131. b) Kabalka, G. W.; Yang, D. T. C.; Baker, J. D. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 574-575.

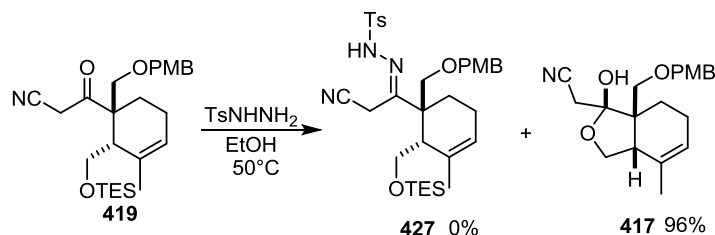


Schéma 244 : Tentative de formation d'une tosylhydrazone

Même en présence d'un acide, aucune trace de l'hydrazone n'est observée, le produit de départ est récupéré inchangé (Schéma 245).

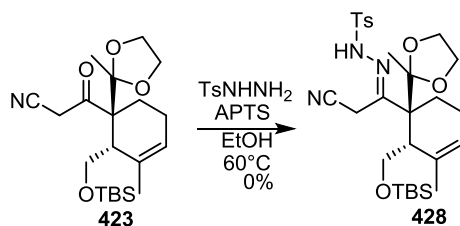
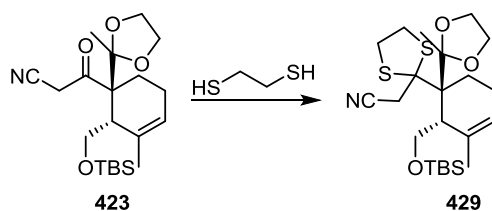


Schéma 245 : Essai de formation d'une tosylhydrazone avec 428

Malheureusement, malgré l'utilisation de nombreuses conditions de réaction pour conduire à la formation de l'hydrazone, le produit désiré n'a pu être obtenu.

2.3.b. Par formation d'un dérivé soufré

Une autre méthode de réduction de carbonyle consiste à transformer la cétone en un thiocétal, lequel peut ensuite être réduit par du nickel de Raney.²⁰⁹



Entrée	Conditions	Observations
1	AcOH, PhMe, 80°C	Pas de conversion
2	BF ₃ -OEt ₂ , DCM	Déprotection du TBS

Tableau 30 : Essais de formation d'un thiocétal

²⁰⁹ a) Mozingo, R.; Wolf, E.; Harris, S. A.; Folkers, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 65, 1013-1016. b) Mitchell, R. H.; Lai, Y. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2637-2638.

Les conditions décrites dans la littérature sont testées sans observer la condensation de l'éthanedithiol en milieu acide. L'ajout d'un acide de Lewis tel que $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ entraîne uniquement la déprotection du TBS.

Suite à l'échec de la synthèse d'un thiocétal, nous avons cherché à obtenir une thiocétone qui peut être réduite de façon similaire. La cétone est traitée par le réactif de Lawesson²¹⁰ mais seule la dégradation du substrat de départ est observée (Schéma 246).

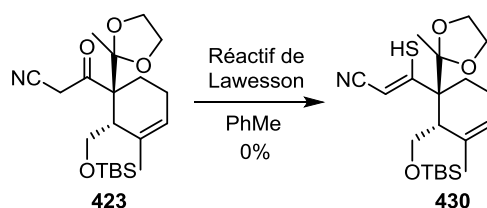


Schéma 246 : Tentative de formation d'une thiocétone

Une dernière possibilité a consisté à réduire la fonction cétone en un alcool, lequel pourrait ensuite être éliminé. Le nitrile α,β -insaturé ainsi obtenu pourrait ensuite subir une réduction pour conduire au nitrile saturé désiré. La réduction ne fonctionne malheureusement ni avec NaBH_4 ni avec LiBH_4 pourtant plus réactif (Schéma 247).

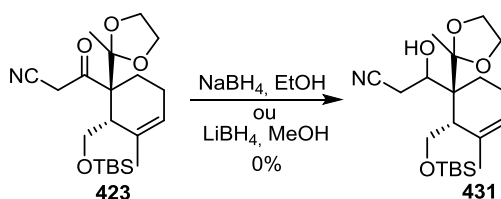


Schéma 247 : Tentative de réduction de la cétone 423

Tous ces échecs tendent à prouver que la cétone est sous sa forme énol dans le milieu réactionnel. L'analyse RMN ^1H montre bien la présence de la cétone, mais en RMN ^{13}C les signaux correspondant aux deux formes attestent de la présence de la fonction énol.

IV. Formation de la chaîne alkyle sur le centre quaternaire - réaction sur un lactol

1. Synthèse d'un lactol

Suite aux résultats décrits ci-dessus, il nous a semblé préférable d'effectuer la réduction préalable de la lactone en lactol avant l'addition de nucléophiles carbonés de type magnésien ou lithien. Cette stratégie permet ainsi d'éviter la refermeture de cycle ou une nouvelle addition nucléophile.

²¹⁰ a) Lecher, H. Z.; Greenwood, R. A.; Whitehouse, K. C.; Chao, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5018-5022. b) Scheibye, S.; Kristensen, J.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1979**, 35, 1339-1343.

La lactone **394** est donc traitée au DIBAL-H à basse température, conduisant au lactol attendu avec un rendement brut de 86%. La purification sur colonne de silice entraîne une légère dégradation du produit et une diminution du rendement (~60%) (Schéma 248).

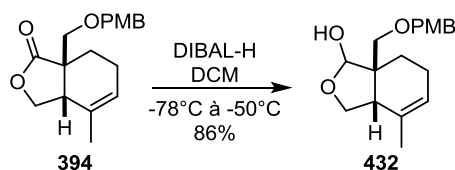


Schéma 248 : Réduction de la lactone **394** en lactol **332**

Le lactol étant souvent en équilibre avec sa forme ouverte, nous avons tenté de protéger la fonction alcool de manière à libérer la fonction aldéhyde pour une utilisation ultérieure. Malgré nos différentes tentatives, aucune trace d'aldéhyde n'est observée et seul le lactol protégé est obtenu. Dans ce cas précis, la forme ouverte est sans doute peu favorisée, puisqu'on n'observe pas en RMN le proton de l'aldéhyde, même en milieu acide (TFA) (Schéma 249).

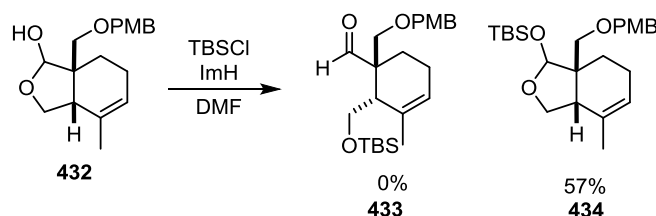


Schéma 249 : Tentative de protection du lactol

En comparaison, la réduction de la lactone **411** a nécessité deux équivalents de DIBAL-H et une température plus élevée de -40°C , probablement en raison du fort encombrement stérique de la chaîne dioxolane par rapport à la chaîne PMB de **394**.

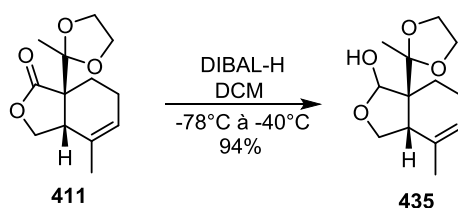
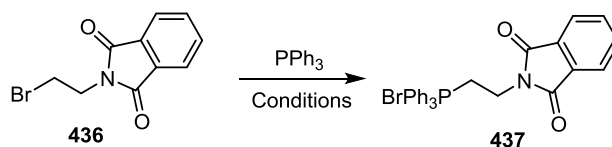


Schéma 250 : Formation du lactol **435** protégé par le dioxolane

Les deux lactols sont obtenus avec de bons rendements et vont permettre l'introduction des chaînes carbonées nécessaires par addition de différents nucléophiles.

2. Allongement de la chaîne par réaction d'oléfination

Nous avons envisagé pour la synthèse de la gymnodimine d'introduire la chaîne sur le lactol à l'aide d'une réaction d'oléfination. Un réactif de Wittig permettant d'introduire directement deux carbones avec un azote protégé est donc synthétisé.



Entrée	Conditions	Résultat
1	Toluène, 110°C, 48h	Pas de conversion
2	Acétonitrile, 150°C, μw , 1hr	80% conversion*, rendement 50%

*Conversion ^1H RMN et ^{31}P RMN

Tableau 31 : Formation du sel de phosphonium **437**

Le dérivé bromé **436**²¹¹ est traité par de la triphénylphosphine pour donner le sel de phosphonium correspondant. Dans le toluène à 110°C, aucune conversion n'est observée.²¹² En revanche, en utilisant une activation par micro-ondes dans l'acétonitrile,²¹³ en une heure de réaction, 80% de conversion est obtenu en une heure de réaction. Le prolongement du temps de chauffage n'augmente malheureusement pas cette conversion, et le produit est isolé avec un rendement de 50%.

Un phosphonate est également obtenu facilement par une réaction d'Arbuzov (Schéma 251).

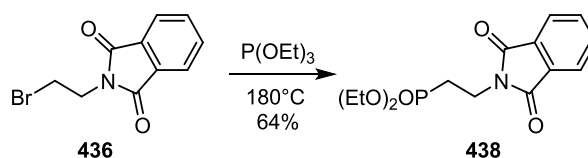
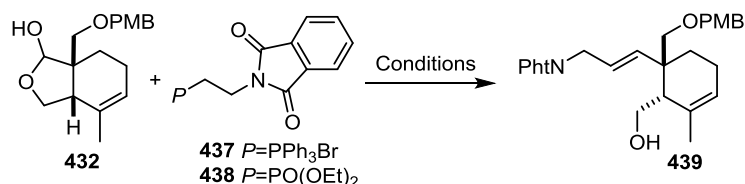


Schéma 251 : Synthèse du phosphonate **438**

Les deux réactifs obtenus sont alors testés dans les réactions d'oléfination du lactol (Tableau 32).



Entrée	P	Conditions	Résultat
--------	---	------------	----------

²¹¹ Krchová, T.; Kotek, J.; Jiráček, D.; Havlíčková, J.; Čisářová, I.; Hermann, P. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 15735-15748.

²¹² Gerpe, A.; Bollini, M.; Ganzalez, M.; Cerecetto, H. *Synth. Comm.* **2009**, 39, 29-47.

²¹³ Harusawa, S.; Sawada, K.; Magata, T.; Yoneyama, H.; Akari, L.; Usami, Y.; Htano, K.; Yamamoto, K.; Yamamoto, D.; Yamatodni, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 6415-6420.

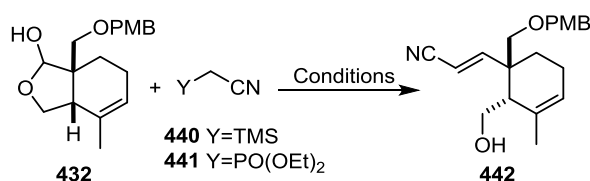
1	PPh ₃ Br	<i>t</i> -BuOK, THF, -78°C à 66°C	Pas de conversion
2	PPh ₃ Br	K ₂ CO ₃ , 18-C-6, toluène, 110°C	Dégradation
3	PO(OEt) ₂	LDA, THF, -78°C à TA	Pas de conversion
4	PO(OEt) ₂	LDA, THF, -78°C à TA*	Pas de conversion

* 3 eq de phosphonate au lieu de 2 eq

Tableau 32 : Tentatives d'oléfination du lactol 432

L'ylure de phosphore est obtenu par déprotonation du sel de phosphonium **437** par *t*-BuOK.²¹⁴ Le lactol ne réagit cependant pas avec ce réactif (entrée 1), aucune conversion n'étant observée. La génération de l'ylure *in situ* grâce à K₂CO₃ en présence d'éther-couronne à 110°C entraîne une dégradation totale du lactol.²¹³ Enfin, le phosphonate **438** déprotoné par la LDA ne réagit pas sur le lactol (entrée 3) même en présence d'un excès de phosphonate (entrée 4).

Le lactol ne réagissant ni sur l'ylure de phosphore **437** ni sur le phosphonate **438**, probablement en raison de contraintes stériques, une oléfination avec un réactif porteur d'un groupement nitrile plus petit (A-value = 0,21) est testée dans l'espoir d'obtenir plus facilement l'espèce réactive.



Entrée	Y	Conditions	Observations
1	TMS	LDA, THF, -78°C puis lactol, -78°C à TA	Pas de conversion
2	TMS	<i>n</i> -BuLi, THF, -78°C puis lactol -78°C à TA	Pas de conversion
3	PO(OEt) ₂	<i>n</i> -BuLi, THF, 0°C puis lactol, 0°C à TA	Pas de conversion

Tableau 33 : Tentative de cyano oléfination du lactol 432

Une oléfination de Peterson avec l' α -silyl acétonitrile a été testée dans un premier temps.²¹⁵ La déprotonation est effectuée soit en présence de LDA (entrée 1, Tableau 12) soit directement avec le *n*-BuLi (entrée 2). Dans les deux cas, aucune conversion du produit de départ n'est observée. Le même résultat est obtenu avec le cyano phosphonate déprotoné au *n*-BuLi (entrée 3). Le lactol est totalement récupéré après chaque réaction.

Aucune oléfination n'a permis d'introduire sur le produit **432** la chaîne à deux carbones désirée. La prédominance de la forme fermée du lactol peut expliquer ce manque de réactivité

²¹⁴ Wolin, R.; Connolly, M.; Afonso, A.; Hey, J. A.; She, H.; Rivelli, M. A.; Williams, S. M.; West, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2157-2162.

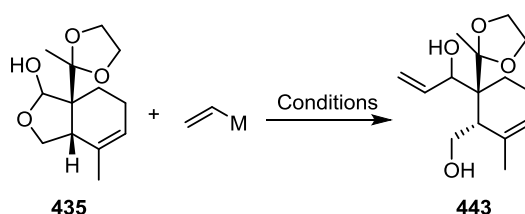
²¹⁵ a) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 780-784. b) Yamakado, Y.; Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5568-5570.

3. Addition d'organométalliques sur le lactol

Le lactol **435** peut également être traité avec différents nucléophiles carbonés permettant d'introduire la chaîne désirée. Etant donné que les réactifs organométalliques fonctionnalisés en β -par un hétéroatome ne sont pas stables (β -élimination et formation d'un alcène), nous avons envisagé d'introduire un groupement vinyle ou allyle qui pourraient être facilement transformés ultérieurement en une chaîne portant une amine protégée.

3.1. Addition d'un substituant vinyle

L'introduire d'un substituant vinyle est envisagée par addition d'un magnésien ou lithien vinylique sur le lactol, une réaction d'hydroamination ou d'hydroboration sélective permettant ensuite de fonctionnaliser le carbone terminal de la double liaison.



Entrée	M	Conditions	Observations
1	MgBr	THF, -78°C à TA	Pas de conversion
2	MgBr	THF, 66°C	Pas de conversion
3	Li	THF, 0°C à TA	Pas de conversion

Tableau 34 : Tentatives d'addition d'un substituant vinyle sur le lactol **435**

L'addition du bromure de vinylmagnésium à basse température ou à 66°C sur la lactone ne conduit à aucune conversion du produit de départ qui est totalement récupéré en fin de réaction. Le même résultat est obtenu à partir d'un lithien vinylique généré par réaction du *n*-BuLi sur le tétravinylétain.

L'addition d'autres types de lithien est aussi testée. L'anion de l'acétonitrile par exemple qui réagissait efficacement sur la lactone ne réagit pas sur le lactol (Schéma 252).

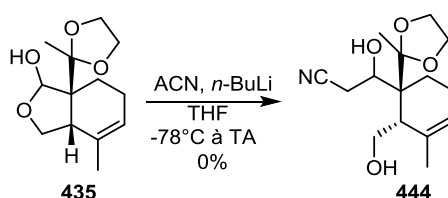


Schéma 252 : Tentative d'addition d'acétonitrile déprotoné sur le lactol **435**

Les tentatives de réaction d'un organolithien sp^3 , obtenu par échange halogène/lithium, n'ont pas conduit à la réaction souhaitée (Schéma 253).

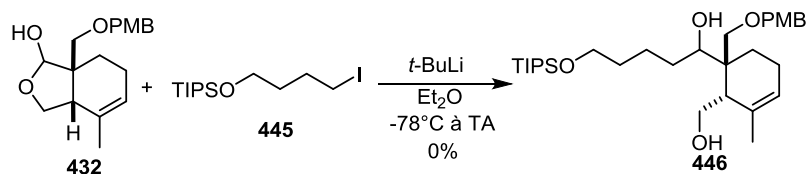


Schéma 253 : Tentative d'addition d'un alkyle sur 432

Les lactols **435** et **432** ne semblent donc pas réagir avec des nucléophiles lithiés.

3.2. Réaction d'allylation

Suite aux échecs des additions de réactifs vinyliques et de différents lithiens, une réaction d'allylation a été explorée. Après quelques essais, il s'avère que l'introduction d'un groupement allyle est efficace en utilisant 5 équivalents de chlorure d'allylmagnésium à température ambiante.²¹⁶ Le diol est obtenu avec un rendement quantitatif (Schéma 254).

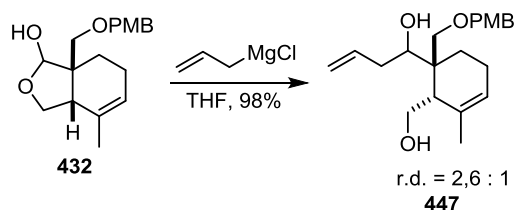


Schéma 254 : Addition d'un allyle sur 432

Ces mêmes conditions utilisées sur le lactol **435** fournissent le diol désiré avec un rendement de 84% (Schéma 255). Cette légère chute de rendement peut être expliquée par l'augmentation de l'encombrement liée à la présence du dioxolane voisin.

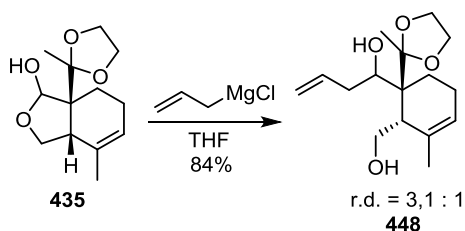
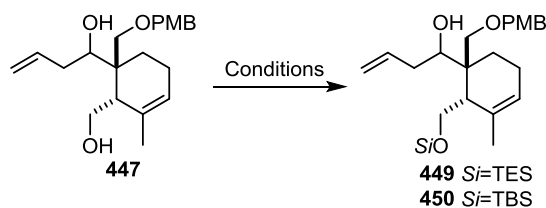


Schéma 255 : Addition d'un allyle sur 435

3.3. Réaction de déoxygenation

Le diol obtenu, la protection sélective de l'alcool primaire a ensuite été réalisée, afin de permettre la déoxygenation de l'alcool secondaire.

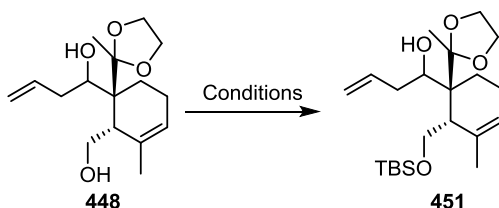
²¹⁶ Zeng, J.; Zhang, Q.; Zhang, H.; Chen, A. *RSC Adv.* **2013**, 3, 20298-20307.



Entrée	Conditions	Si	Rendement
1	TBSCl, ImH, DMF, TA	TBS	0%
2	NaH, DMF, 0°C puis TESCl, 0°C	TES	0%
3	TBSOTf, Et ₃ N, DCM, 0°C	TBS	62%

Tableau 35 : Protection sélective de l'alcool primaire

Des conditions classiques de silylation en présence d'un équivalent de chlorosilane ne donnent aucune conversion (entrée 1, Tableau 35). Avec NaH comme base, seule de la dégradation est observée (entrée 2). Finalement la réaction en présence d'un silyltriflate permet d'effectuer la protection sélective comme désirée avec un rendement satisfaisant de 62% (entrée 3). Le produit doublement protégé est également formé dans cette réaction sans pouvoir cependant être quantifié.



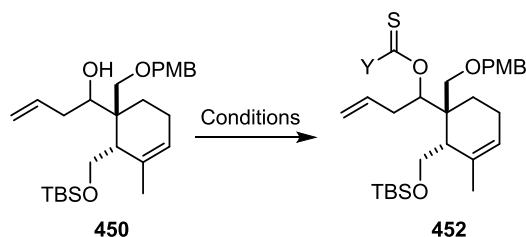
Entrée	Conditions	Rendement
1	TBSOTf, Et ₃ N, DCM, 0°C	26%
2	NaH, THF, 0°C puis TBSCl, -78°C	86%

Tableau 36 : Protection sélective de l'alcool primaire de 448

L'application des conditions ci-dessus pour la protection du diol **447** conduit à un faible rendement en produit protégé (entrée 1, Tableau 36). Le produit disilylé est observé majoritairement. Nous avons alors envisagé la déprotonation des deux fonctions alcools en présence de deux équivalents de NaH, puis l'ajout à basse température d'un équivalent de chlorosilane. Dans ces conditions, le produit est obtenu avec un bon rendement de 86% (entrée 2).²¹⁷

La déoxygenation de l'alcool secondaire par réaction de Barton-McCombie nous a ensuite amené à préparer un xanthate ou un de ses dérivés (Tableau 37).

²¹⁷ Yun, S. Y.; Zheng, J. Lee, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6201-6203.



Entrée	Conditions	Y	Observations
1	(Im) ₂ CS, DMAP, DCM	Im	Pas de conversion
2	(PhO)CSCl, Et ₃ N, DMAP, DCM	OPh	Pas de conversion
3	<i>n</i> -BuLi, CS ₂ , MeI, THF, 0°C à TA	SMe	Dégradation
4	NaHMDS, CS ₂ , MeI, THF, -78°C à TA	SMe	43%

Tableau 37 : Formation d'un xanthate sur 450

Le *N,N'* thiocarbonyl diimidazole (entrée 1) et le chlorure de thiocarbonate (entrée 2) ne réagissent pas sur l'alcool secondaire. L'utilisation de *n*-BuLi à 0°C pour déprotoner l'alcool entraîne la dégradation du produit (entrée 3).²¹⁸ En revanche, l'alcoolate de sodium généré par NaHMDS à -78°C réagit sur le sulfure de carbone (entrée 4).²¹⁹ Ajouter l'iodure de méthyle permet alors d'obtenir le méthyle xanthate avec un rendement moyen de 43%.

Les mêmes conditions sont utilisées sur l'alcool **451**. Le xanthate est dans ce cas obtenu avec un rendement de 56% (Schéma 256).

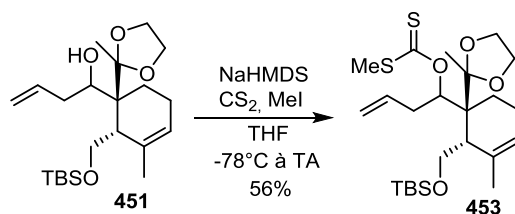


Schéma 256 : Formation du xanthate de 451

²¹⁸ Hosoya, H.; Kawaia, N.; Hagiwaraa, H.; Suzukia, T.; Nakazakia, A.; Takaoa, K.; Umezawab, K.; Kobayashi S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4961-4964.

²¹⁹ Katoh, T.; Nakatani, M.; Shikita, S.; Sampe, R.; Ishiwata, A.; Ohmori, O.; Nakamura, M.; Terashima, S. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2701-2704.

Avec les xanthates en main, nous avons ensuite étudié la réaction de Barton-McCombie. Le xanthate est traité à 90°C par Bu₃SnH en présence d'AIBN. Une conversion rapide du produit de départ est observée mais un mélange complexe de produits est obtenu. Malgré nos efforts, aucun produit majoritaire n'a pu être isolé et ne semble correspondre au produit désiré. Une dégradation du produit se produit donc probablement au cours de la réaction (Schéma 257).

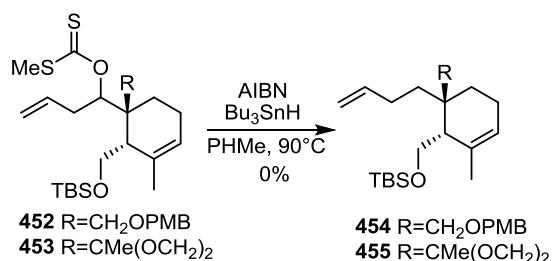


Schéma 257 : Tentative de déoxygenation dans les conditions de Barton-McCombie

Suite aux échecs rencontrés avec la réaction de déoxygenation de l'alcool secondaire, nous avons envisagé l'oxydation de l'alcool en cétone, laquelle pourrait ensuite subir une réaction de déoxygenation. Une oxydation au periodinane de Dess-Martin permet d'obtenir la cétone avec un rendement de 76% (Schéma 258).

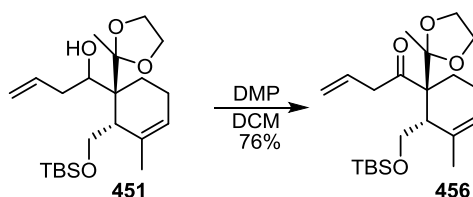


Schéma 258 : Oxydation de 451 en cétone 456

Cette cétone **456** est ensuite traitée dans les conditions de Wolff-Kishner sans succès car elle se dégrade rapidement. La formation respective de l'hydrazone ou de la tosylhydrazone s'avère inefficace, laissant le produit intact à température ambiante et le dégradant au-delà de 70°C.

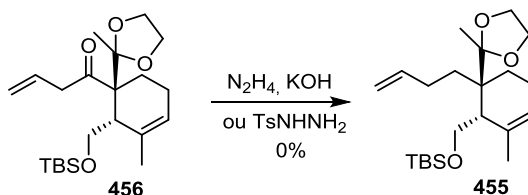


Schéma 259 : Tentative de réaction de Wolff-Kishner avec 456

En conclusion, toutes nos tentatives d'introduction de chaînes carbonées sur le lactol, *via* l'addition d'organométalliques ou par réaction d'oléfination, ont échoué à l'exception de l'addition d'un substituant allyle. La réduction ultérieure de la fonction oxygénée, alcool ou cétone, de cette nouvelle chaîne n'a malheureusement pas pu être réalisée (Schéma 260). Cette voie a donc également été abandonnée.

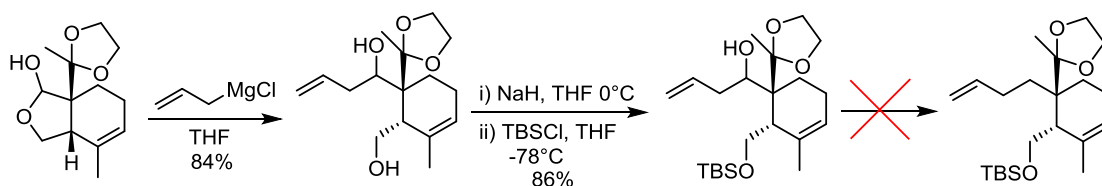


Schéma 260 : Résumé de l'approche par addition d'une fonction allyle

V. Synthèse du fragment cyclohexène de la gymnodimine

Suite aux échecs d'incorporation d'une chaîne alkyle sur la lactone **411** ou le lactol **435**, nous avons envisagé de réaliser une réduction totale de la lactone en diol qui nous permettrait de protéger et d'oxyder sélectivement chaque alcool. Avec un aldéhyde **II** en main, des réactions d'oléfination devraient être plus facilement réalisables pour l'introduction de la chaîne alkyle désirée **I** (Schéma 261).

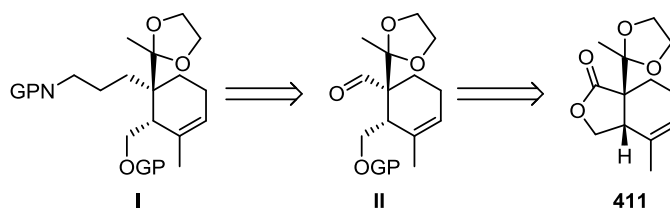


Schéma 261 : Nouvelle approche rétrosynthétique pour l'introduction de la chaîne alkyle

1. Réaction de protection sélective

La lactone **411** est réduite en diol en présence de LAH avec un rendement quantitatif. Il est à noter que la réaction doit être effectuée à température ambiante afin de réduire efficacement le lactol intermédiaire, lequel est obtenu majoritairement à -15°C (Schéma 262).

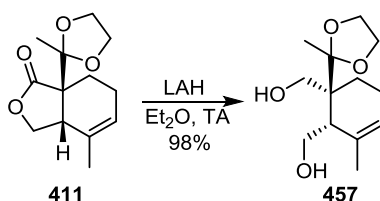
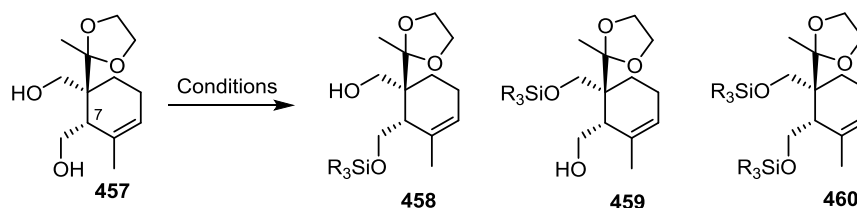


Schéma 262 : Réduction de lactone **411** en diol **457**

La protection sélective de l'alcool sur la chaîne en C7 est effectuée par une réaction de silylation.



Entrée	Conditions	Observations
1	TBSCl, ImH, DMF	16% de 458 , 16% de 459
2	TIPSCl, ImH, DMF	Pas de conversion
3	TBSOTf, 2,6-lutidine, DCM, -78°C	39% de 458 , 5% de 460
4	NaH, THF, 0°C puis TBSCl, -78°C	91% de 458

Tableau 38 : Protection sélective de l'alcool primaire en C7

Des conditions classiques de protection (entrée 1, Tableau 38) dans le DMF en présence d'imidazole conduisent à un faible rendement et un mélange 1 : 1 des produits **458** et **459**. Si on augmente la taille du groupement protecteur (TIPS, entrée 2), aucune conversion du substrat de départ n'est constatée. En utilisant un triflate à basse température en présence d'une base encombrée, on obtient majoritairement le produit **458** désiré mais avec un faible rendement et des traces de produit disilylé **459** (entrée 3). Le dialcoolate de sodium généré avec 2 équivalents de NaH réagit, quant à lui, sélectivement au niveau de la chaîne en C7 sur un seul équivalent de TBSCl (entrée 4). Le produit désiré **458** est obtenu avec un très bon rendement.²¹⁷

La différenciation des deux alcools primaires est donc rendue possible par la différence d'encombrement stérique au voisinage des fonctions alcools. La présence du dioxolane sur le centre quaternaire est probablement à l'origine de cette sélectivité élevée.

L'oxydation de l'alcool **459** est ensuite réalisée avec le periodinane de Dess-Martin avec un bon rendement de 84%. La réaction étant effectuée sur une échelle de plusieurs grammes, l'utilisation des conditions de Swern s'est avéré plus économique et a conduit à un rendement encore meilleur. Dans ces conditions, l'aldéhyde **461** est obtenu avec un rendement de 98% (Schéma 263).

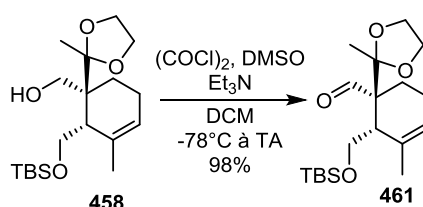


Schéma 263 : Oxydation de l'alcool 459 dans les conditions de Swern

2. Extension de la chaîne alkyle par oléfination

2.1. Réaction d'oléfination

Lors des précédentes approches, différentes réactions de déoxygenation ont été testées sans succès. Nous avons donc décidé d'utiliser une oléfination de façon à installer une double liaison. Nous avons envisagé d'introduire un groupement électroattracteur sur la nouvelle oléfine afin de la différencier électroniquement de celle du cyclohexène. L'oléfination est ainsi effectuée avec un cyano phosphonate, lequel constitue un bon précurseur pour l'incorporation de la fonction amine de la gymnodimine.³⁸ Le cyano phosphonate **441** est déprotoné en présence de *n*-BuLi à 0°C puis mis en réaction avec l'aldéhyde **461**. Le nitrile α,β -insaturé **462** est obtenu avec un rendement quantitatif sous la forme d'un seul isomère de stéréochimie *E* (Schéma 264).

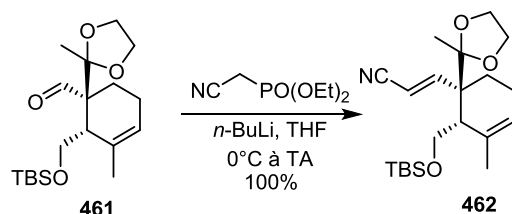
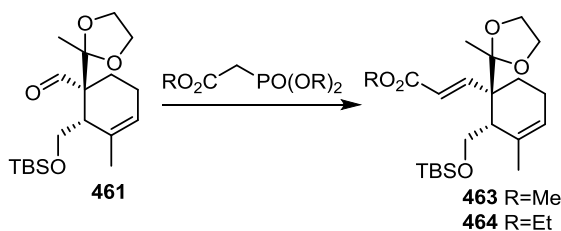


Schéma 264 : Oléfination de **461** en présence du cyanophosphonate **441**

L'oléfination est aussi testée avec un phosphonate substitué par un ester.



Entrée	R	Conditions	Observations
1	Et	NaH, THF, 0°C à TA	Pas de conversion
2	Me	NaH, THF, 0°C à TA	Pas de conversion
3	Et	Et ₂ Ni-Pr, LiCl acétonitrile, 55°C	Pas de conversion

Tableau 39 : Tentatives de formation d'un ester α,β -insaturé

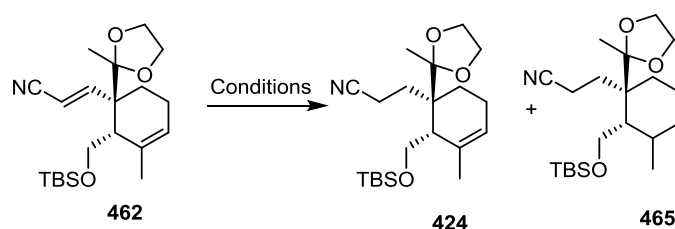
En comparaison, les triméthyl- et triéthyl-phosphonoacétates déprotonés au NaH ne réagissent pas sur l'aldéhyde **461** (entrée 1 et 2, Tableau 39). Les conditions de Horner-Wadsworth-Emmons développées par Roush et Masamune ne permettent pas non plus d'effectuer l'oléfination (entrée 3).²²⁰

²²⁰ Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essensfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183-2186.

En conclusion, l'encombrement stérique important au voisinage du centre quaternaire ne permet d'introduire qu'une fonction nitrile par oléfination. Cette réaction est rendue possible grâce à la faible taille du substituant CN et à la géométrie linéaire de la céténimine.

2.2. Réduction du nitrile α,β -insaturé

Plusieurs méthodes ont ensuite été testées afin de réduire sélectivement la double liaison conjuguée au nitrile (Tableau 40).



Entrée	Conditions	Résultat
1	I ₂ , Mg, MeOH	Pas de conversion
2	NaBH ₄ , DME, 70°C	Pas de conversion
3	H ₂ , Pd/C, AcOEt, 0°C à TA, 15h	50% 424 , 50% 465
4	H ₂ , Pd/C, AcOH, AcOEt, TA, 3h	60% 424 , 25% 465
5	H ₂ , Pd/C, AcOH, AcOEt, 0°C, TA, 3h*	42% 424 , 42% 465
6	H ₂ , Pd/C, Et ₂ NH, EtOH, AcOEt, 0°C à TA, 3h	88% 424

*Echelle : 150mg au lieu de 20mg

Tableau 40 : Réduction sélective du nitrile α,β -insaturé 462

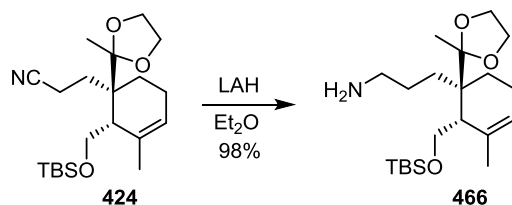
Une réduction par transfert mono électronique en présence de magnésium dans le méthanol ne donne aucune conversion même en présence d'iode (entrée 1, Tableau 19).²²¹ Le même résultat est observé avec NaBH₄ dans le DME à 70°C (entrée 2).²²² L'hydrogénation en présence de palladium sur charbon (entrée 3) entraîne la conversion du substrat de départ avec la formation de 50% de produit désiré **424** et 50% de produit totalement hydrogéné **465**. L'ajout d'acide acétique (entrée 4) permet de réduire sélectivement l'insaturation en α du nitrile avec une conversion incomplète.²²³ Malheureusement, ces mêmes conditions appliquées à une échelle plus grande entraînent aussi la réduction du cyclohexène. C'est finalement en ajoutant de la diéthylamine comme cosolvant que le produit est obtenu avec une parfaite sélectivité et un très bon rendement de manière reproductible (entrée 6).³⁸

²²¹ Ornstein, P. L.; Arnold, M. B.; Augenstein, N. K.; Lodge, D.; Leander, J. D.; Schoepp, D. D. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2046-2048.

²²² Guoqing, C.; Cushing, T. D.; Fisher, B.; He, X.; Lin L.; Li, Z.; Mcgee, L. R.; Pattaropong, V.; Faulder, P.; Seganish J.; Shin Y. WO2009158011 (A1), 2009-12-30.

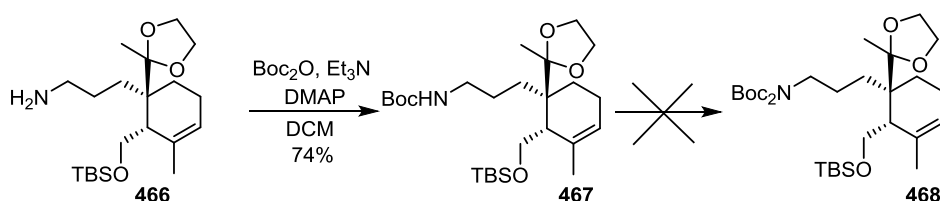
²²³ Toro, A.; Nowak, P.; Deslongchamps, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4526-4527.

Le nitrile **424** est ensuite totalement réduit de façon quantitative en amine libre **466** avec LAH (Schéma 265).

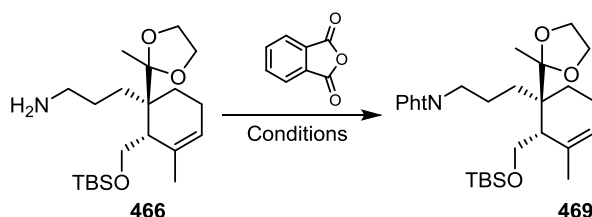
Schéma 265 : Réduction du nitrile **424** en amine **466**

2.3. Protection de l'amine libre

La fonctionnalisation ultérieure de la chaîne en C7 ne pouvant être réalisée en présence d'une amine libre, nous avons souhaité protéger complètement l'amine primaire **466**. La réaction en présence de dicarbonate de di-*tert*-butyle permet d'obtenir un *tert*-butyle carbamate. L'introduction d'un deuxième groupement protecteur s'est en revanche avérée impossible (Schéma 266).²²⁴

Schéma 266 : Tentative de double protection de l'amine primaire **467**

L'amine **466** peut également être protégée en une seule étape sous la forme d'un phtalimide.



Entrée	Conditions	Rendement
1	CHCl ₃ , 80°C	64%
2	CHCl ₃ , 4ÅMS, 80°C	46%
3	ZnBr ₂ , HMDS, benzène, 80°C	/
4	Pyridine, 115°C	91%

Tableau 41 : Protection de l'amine primaire en phtalimide

²²⁴ Van Esseveldt, B. C. J.; Van Delft, F. L.; Smits, J. M. M.; De Gelder, R.; Schoemaker, H. E.; Rutjes, F. P. J. T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 823-834.

L'amine **466** est ainsi soumise à un chauffage au reflux du chloroforme en présence d'anhydride phtalique (entrée 1, Tableau 41) conduisant au produit désiré avec un rendement de 64%.²²⁵ L'ajout de tamis moléculaire diminue le rendement de la réaction (entrée 2). L'utilisation d'un acide de Lewis et de la bis(triméthylsilyl)amine comme agent activant (entrée 3) conduit à un mélange complexe de produits.²²⁶ C'est finalement en milieu basique, dans la pyridine à reflux que le meilleur rendement est obtenu (91%) (entrée 4).²²⁷

Une fois la chaîne alkyle introduite de façon efficace, il reste alors à transformer la chaîne en C7 en un alcyne méthylé. L'alcyne permettra d'obtenir l'iodure vinylique nécessaire au couplage avec le fragment THF (Schéma 267).

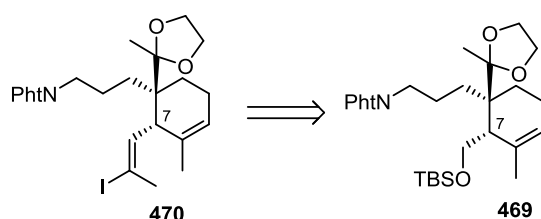
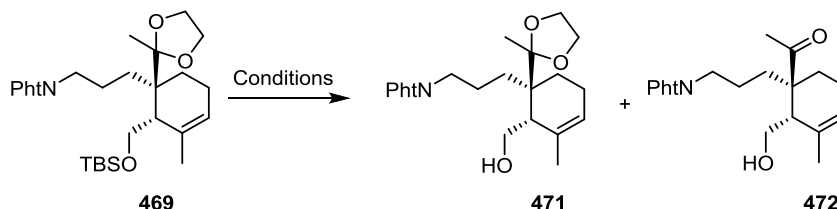


Schéma 267 : Rétrosynthèse de la chaîne en C7 pour le fragment spiroimine de la gymnodimine

2.4. Déprotection de l'alcool primaire

Dans un premier temps, nous avons étudié la déprotection de la fonction alcool primaire afin de pouvoir ensuite l'oxyder. Cette étape s'est avérée plus compliquée que prévu et des conditions ont dû être mises au point pour permettre l'accès au produit désiré.



Entrées	Conditions	Observations
1	TBAF, THF	Dégradation
2	TBAF, THF, Bouteille neuve	Pas de réaction
3	TBAF, AcOH, THF	44% 471
4	HF-Py, THF	62% 472
5	HF-Py, pyridine, THF	Pas de réaction

²²⁵ Sasaki, T.; Minamoto, K.; Itoh, H. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2320-2325.

²²⁶ Reedy, P. Y.; Kondo, S.; Toru, T.; Ueno, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2652-2654.

²²⁷ Toumi, M.; Couty, F.; Marrot, Evano, G. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5027-5030.

6	HF-Py, pyridine	Pas de réaction
7	HF, acétonitrile	66% 472
8	PPTS, acétonitrile	Pas de réaction
9	CSA, MeOH	68% 472
10	CSA, éthylène glycol, THF	98% 472
11	DAST, THF	Pas de réaction
12	<i>n</i> -Bu ₄ N(Ph ₃ SiF ₂), DMF	Pas de réaction
13	KF, 18-C-6, THF	Pas de réaction
14	NMe ₄ F, DMF	Pas de réaction
15	NH ₄ F, DMF	Pas de réaction
16	NH ₄ HF ₂ , DMF	33% 471
17	LiBF ₄ , H ₂ O, Acétonitrile, 45°C	100% 472
18	TASF, THF, DMF	63% 471
19	TASF, DMF, 45°C	44% 471
20	TASF, DMF, 80°C, 5jours	68% 471
21	TBAF 8eq, AcOH 6eq, DMF, 7jours	61% 471
22	TBAF 8eq, AcOH 6eq, Ac ₂ O 2eq, DMF, 6jours	Quantitatif 471
23	TBAF 6eq, AcOH 6eq, Ac ₂ O 2eq, DMF, 7jours*	90% 471 (96% BRSM)

*2g de **469** au lieu de 40mg

Tableau 42 : Essais de déprotection de l'alcool **469**

L'éther silylé **469** est dans un premier temps traité par le TBAF dans le THF, conduisant uniquement à la dégradation du substrat (entrée 1, Tableau 42). Un lot de TBAF plus récent (entrée 2) est alors utilisé mais aucune réaction n'est observée même après 48h. Le phtalimide étant sensible en milieu basique, de l'acide acétique est ajouté au milieu (entrée 3).²²⁸ Dans ces conditions, le produit **471** est obtenu avec un rendement moyen de 44%. Avec HF-pyridine à 70% dans le THF (entrée 4), la déprotection simultanée du TBS et du dioxolane est observée. Ce dernier étant éliminé en milieu acide, la pyridine est ajoutée (entrée 5 et 6) mais aucune conversion n'est observée. D'autres conditions acides conduisent au même résultat; *e.g.* HF dans l'acétonitrile (entrée 7)²²⁹ et CSA dans le MeOH et dans l'éthylène glycol (entrées 9 et 10).

²²⁸ Smith III, A. B.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 1178, 13095–13096.

²²⁹ Newton, R. F.; Reynolds, D. P.; Finch, M. A. W.; Kelly, D. R.; Roberts, S. M. *Tetradedron Lett.* **1995**, 36, 4563-4564.

L'utilisation de CSA dans le méthanol produit également 38% de produit **473** issu de la cyclisation de l'alcool sur l'aldéhyde, le méthanol réagissant ensuite avec l'hémicétal ainsi formé (Schéma 268).

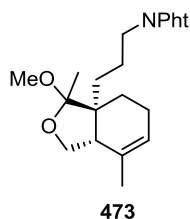
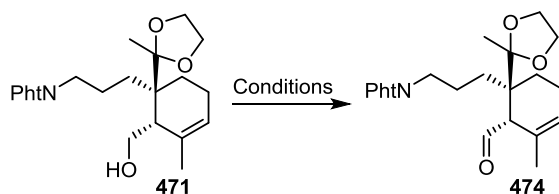


Schéma 268 : Produit de cyclisation en présence de méthanol

Différentes sources de fluorure ont également été testées : DAST, *n*-Bu₄N(Ph₃SiF₂), KF²³⁰, NMe₄F, NH₄F (entrées 11 à 16) mais aucune n'aboutit à la conversion du substrat. Le difluorure d'ammonium déprotège le groupement TBS mais avec un faible rendement. Le produit P2 est obtenu quantitativement, lors de la réaction en présence de LiBF₄ dans l'eau et l'acétonitrile à 40°C (entrée 17).²³¹ Le TASF, source de fluorure neutre,²³² entraîne la déprotection avec un bon rendement, mais sa faible solubilité dans le THF nécessite l'ajout de DMF (entrée 18). La conversion étant lente la réaction est également chauffée à 45°C (entrée 19) et 80°C (entrée 20). Dans ce dernier cas un rendement de 68% est obtenu. Malheureusement, le rendement n'atteint plus que 47% à l'échelle de 1g de substrat **469**. De nouvelles conditions à base de TBAF (beaucoup moins onéreux que le TASF) ont été également testées. En présence d'un excès de TBAF et d'acide acétique (entrée 21), on obtient ainsi 61% du produit désiré en 7 jours. L'ajout d'anhydride acétique permet de piéger l'eau présente dans le TBAF et d'augmenter le rendement (entrée 22). Ces conditions reproductibles permettent finalement de synthétiser le produit désiré en 7 jours sur une échelle de 2g avec un très bon rendement.

Par la suite l'oxydation de l'alcool **471** en présence du réactif de Dess-Martin conduit finalement à l'aldéhyde avec un rendement de 85% (entrée 1, Tableau 43). Ce résultat est cependant variable et le rendement baisse fortement lors de l'augmentation d'échelle. D'autres conditions ont donc été testées. Si les conditions de Swern ne donnent pas de trace du produit désiré (entrée 2), l'utilisation du TPAP décrite par Ley *et al.*²³³ conduit finalement à un très bon rendement, reproductible, de 96%.



²³⁰ Tandon, M.; Begley, T. P. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2953-2959.

²³¹ Garg, N. K.; Caspi, D. D.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9552-9553.

²³² Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2085-2088.

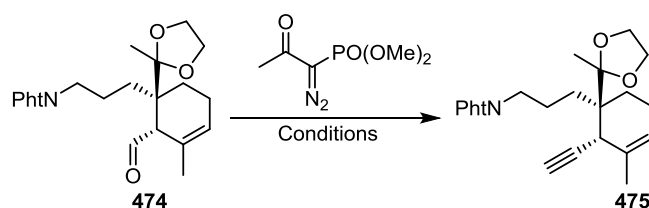
²³³ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639-666.

Entrée	Conditions	Rendement
1	DMP, DCM, 0°C à TA	85%
2	(COCl) ₂ , DMSO, Et ₃ N, DCM, -78°C à TA	0%
3	NMO, TPAP, DCM, 4ÅMS, 0°C	96%

Tableau 43 : Oxydation de l'alcool 471 en aldéhyde

3. Introduction de la fonction alcyne et modification de la rétrosynthèse

D'après l'analyse rétrosynthétique discutée plus haut (Schéma 267), la fonction aldéhyde obtenue précédemment doit être transformée en iodure vinylique, ce dernier devant servir ultérieurement afin de relier le fragment spiroimine à l'autre partie de la chaîne. Cet iodure vinylique devrait être accessible à partir d'un fragment alcyne, lui-même préparé à partir de l'aldéhyde **474** et du réactif d'Ohira-Bestmann.²³⁴



Entrée	Conditions	Résultat
1	K ₂ CO ₃ , MeOH, 0°C à TA	Dégradation
2	NaOMe, THF, -78°C à TA	Pas de conversion

Tableau 44 : Essais de formation d'alcyne

Quand l'aldéhyde est traité avec ce réactif dans le méthanol en présence de K₂CO₃, on observe une rapide dégradation de **474** (entrée 1, Tableau 44). Ces conditions étant fortement basiques, l'espèce active est d'abord pré-formée grâce à du méthanolate de sodium puis l'aldéhyde est ajouté à basse température. Dans ces conditions (entrée 2) aucune conversion n'est observée.

L'autre méthode classique de transformation d'un aldéhyde en alcyne est la réaction de Corey-Fuchs.²³⁵ Dans les conditions usuelles de cette transformation (PPh₃ 4eq, CBr₄ 4eq), aucune conversion n'est observée en 4 heures de réaction (Schéma 269). L'allongement du temps de réaction entraîne la décomposition de l'aldéhyde.

²³⁴ a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561-564. b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett*, **1996**, 521-522.

²³⁵ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 32, 3769-3772.

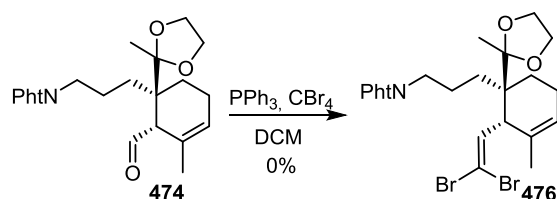


Schéma 269 : Tentative de synthèse d'un dibromoalcène 476

Suite à ces échecs répétés et ayant déjà en main l'aldéhyde **474** comme intermédiaire avancé de synthèse, nous avons envisagé d'introduire une légère modification dans la rétrosynthèse de la gymnodimine en faisant appel, pour la macrocyclisation, à une addition 1,2 entre un alkyl-métal porté par le THF **I** et un aldéhyde α,β -insaturé **II** porté par la spiroimine (Schéma 270). Ce dernier pourrait provenir de l'aldéhyde **474** par une réaction d'oléfination.

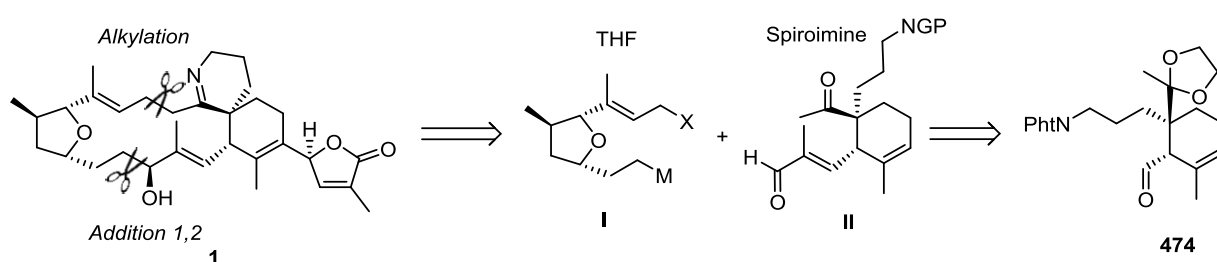


Schéma 270 : Modification de la rétrosynthèse générale pour la Gymnodimine A

Une modification similaire est envisagée pour l'approche synthétique au fragment spiroimine du 13-desméthyle spirolide C.

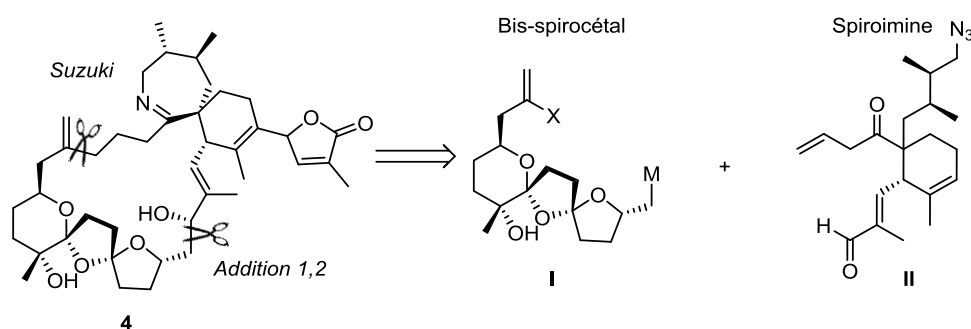
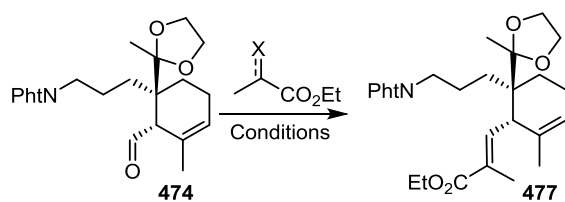


Schéma 271 : Modification de la rétrosynthèse générale pour le 13-desméthyle spirolide C.

4. Introduction de l'aldéhyde α,β -insaturé

Un aldéhyde pouvant facilement être obtenu à partir d'un ester, nous avons envisagé de transformer l'aldéhyde en α du cycle en un ester α,β -insaturé. Dans ce but, plusieurs conditions sont testées.



Entrée	X	Conditions	Résultat
1	PPh ₃	DCM, TA	Pas de conversion
2	PPh ₃	Toluène, 110°C	Pas de conversion
3	PO(OEt) ₂	LDA, THF, -78°C à TA	Dégradation
4	TMS	LDA, THF, -78°C à TA	23%E : 16%Z
5	TMS	LDA, B(Oi-Pr) ₃ , THF, -78°C à TA	16%E : 23%Z

Tableau 45 : Essais d'oléfination de l'aldéhyde 474

La réaction de Wittig dans le dichlorométhane à température ambiante (entrée 1, Tableau 45) ou le toluène à 110°C (entrée 2) ne conduit à aucune conversion de l'aldéhyde. La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (entrée 2) entraîne une dégradation totale du substrat de départ. Les conditions de Peterson (entrée 4) donnent quant à elles un mélange de produits *E* et *Z* inséparables avec un faible rendement (19% du substrat de départ est également récupérés).²³⁶ L'ajout de borate de triisopropyle sur l'énolate, dans l'espoir d'améliorer le contrôle de la stéréochimie lors de l'addition sur l'aldéhyde (entrée 5) n'a pas produit les effets escomptés. On observe alors une inversion du rapport *E* : *Z* (41 : 59) avec un rendement toujours aussi faible et une conversion incomplète (14% d'aldéhyde **474** sont récupérés).²³⁷

Les réactions d'oléfination standards ne conduisant pas au résultat attendu, une méthode peu usuelle a aussi été testée, consistant en la réaction entre un ynolate et notre aldéhyde **474**. L'ynolate de lithium est obtenu par réaction entre le *t*-BuLi et le dibromopropionate d'éthyle (Schéma 272).²³⁸

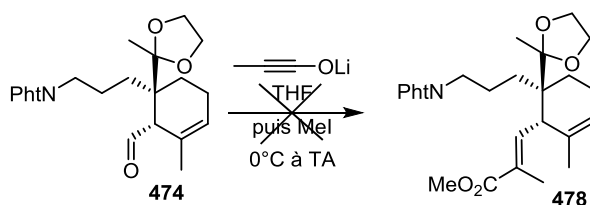


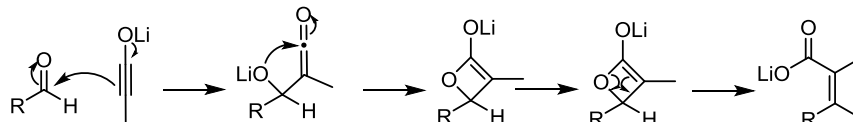
Schéma 272 : Tentative d'addition d'un ynolate sur l'aldéhyde 474

²³⁶ Oppolzer, W.; Grayson J. I.; Wegmann, H.; Urrea, M. *Tetrahedron*, **1983**, 39, 3695-3705.

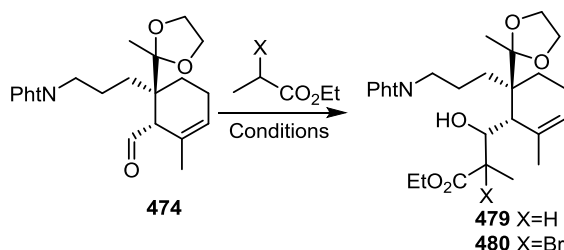
²³⁷ Williams, G. M.; Roughley, S. D.; Davies, J. E.; Holmes, A. B.; Adams, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4900-4901.

²³⁸ a) Shindo, M.; Sato, Y.; Yoshikawa, T.; Korestone, R.; Shishido, K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3912-3916. b) Shindo, M.; Mori, S. *Synlett*, **2008**, 15, 2231-2243.

Sa réaction avec l'aldéhyde produit un énolate de β -lactone qui subit une rapide ouverture électrocyclique (Schéma 273). Le carboxylate ainsi généré est alors piégé par du iodométhane pour produire l'ester. Malheureusement, notre substrat, dans ces conditions particulières, n'a conduit à aucune trace de l'ester désiré.

Schéma 273 : Mécanisme de formation d'un acide α,β -insaturé

Une méthode alternative a également été envisagée, basée sur l'addition à notre substrat d'un énolate d'ester²³⁹ ou d'ester α -bromé,²⁴⁰ conduisant à la formation d'un alcool, lequel générerait l'ester α,β -insaturé par β -élimination.



Entrée	X	Conditions	Observations
1	Br	1,5 eq ester, LDA, THF, -78°C à TA	Pas de conversion
2	Br	5 eq ester, LDA, THF, -78 à TA	Dégradation
3	H	LDA, THF, -78°C à TA	Dégradation

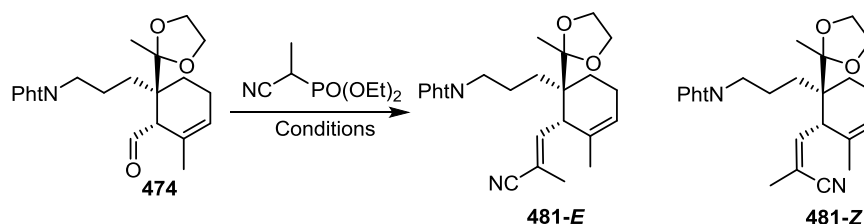
Tableau 46 : Essais d'addition d'énolates sur l'aldéhyde 474

L'énolate du 2-bromopropanoate d'éthyle est obtenu avec de la LDA puis additionné sur l'aldéhyde. Aucune conversion n'est observée avec 1,5 équivalents de réactif (entrée 1, Tableau 46) et uniquement de la dégradation avec 5 équivalents. Un résultat similaire est observé avec le propanoate d'éthyle.

Comme nous l'avons observé précédemment avec les phosphonates et les ylures, l'addition d'un énolate sur l'aldéhyde 474 n'est pas efficace. En revanche, nous avons observé une excellente réactivité des cyano-phosphonates. Nous avons donc effectué l'oléfination dans ces conditions (Tableau 47) (V. 2.1).

²³⁹ Stivala, C. E.; Gu, Z.; Smith, L. L.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 804-807.

²⁴⁰ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Del Amo, V.; Díaz, P. *Synthesis*, **2009**, 15, 2634-2645.



Entrée	Conditions	Résultat
1	<i>n</i> -BuLi, THF, -78°C à TA	45% ; <i>E</i> : <i>Z</i> = 1 : 2
2	NaH, THF, -78°C à TA	Pas de conversion
3	<i>t</i> -BuOK, THF, -78°C à TA	Pas de conversion
4	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O, -78°C à TA	52% ; <i>E</i> : <i>Z</i> = 1,3 : 1
5	<i>n</i> -BuLi, THF, HMPA, -78°C à TA	57% ; <i>E</i> : <i>Z</i> = 1 : 3
6	<i>n</i> -BuLi, Et ₂ O, HMPA, -78°C à TA	20% ; <i>E</i> : <i>Z</i> = 1,45 : 1

Tableau 47 : Optimisation de la synthèse du nitrile α,β -insaturé

Lorsque le phosphonate est déprotoné à l'aide du *n*-BuLi avant l'addition de l'aldéhyde, le produit est obtenu avec un rendement de 45% sous la forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z* (entrée 1, Tableau 26). Les déplacements chimiques du nouvel alcène indiquent que le produit majoritaire est le produit *Z* (déterminé grâce au déplacement RMN du proton en β du nitrile). De manière contrastée, la déprotonation au NaH ou *t*-BuOK (entrées 2 et 3) n'entraîne aucune conversion du produit départ. L'utilisation d'éther comme solvant (entrée 4) conduit à une faible sélectivité et un rendement similaire à celui obtenu avec le THF. Finalement, l'ajout d'HMPA au THF (entrée 5) permet d'obtenir de façon reproductible le nitrile attendu avec un rendement de 57% et un rapport *E* : *Z* de 1 : 3. Quand le même additif est utilisé dans l'éther (entrée 6) le rendement chute fortement.

Un rendement satisfaisant est finalement obtenu grâce à l'utilisation d'HMPA, lequel doit exacerber la réactivité de l'énolate en dissociant les agrégats lithiés. Le rapport *E* : *Z* ne pouvant pas être amélioré, l'isomérisation ultérieure de la double liaison a alors été envisagée.

5. Formation de la spiroimine

Tous les groupements fonctionnels de notre cyclohexène étant désormais en place, il nous reste à examiner la formation de la spiroimine après déprotection de l'azote et cyclisation.

Le phthalimide est déprotégé sélectivement en présence d'hydrate d'hydrazine dans l'éthanol.²⁴¹ L'amine libre **482** est isolée avec un rendement de 74%. Le dioxolane est ensuite déprotégé en milieu acide et une cyclisation spontanée est observée, la spiroimine **483** attendue est isolée avec un très bon rendement de 96% sous la forme de deux isomères *E* : *Z* avec un ratio de 1 : 3 (Schéma

²⁴¹ Sasaki, T.; Minamoto, K.; Itoh, H. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2320-2325.

274). Elle est obtenue avec un rendement global de 21% à partir du diénol **392** et de l'acrylate de méthyle **382** en 16 étapes.

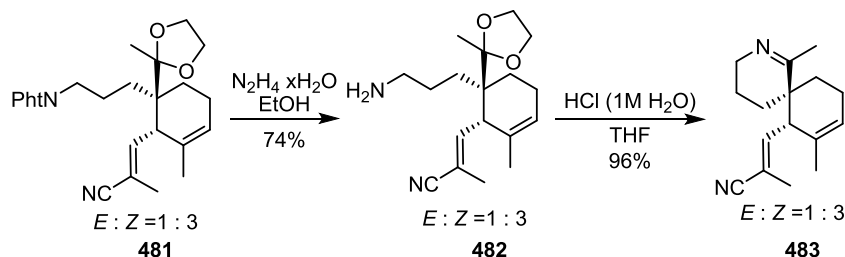


Schéma 274 : Synthèse d'une spiroimine **483**

Afin d'achever la synthèse totale du motif spiroimine de la gymnodimine, il nous reste cependant à isomériser la double liaison en α du nitrile. Ce type de réaction est souvent décrit pour des aldéhydes ou des esters mais jamais avec un nitrile.²⁴²

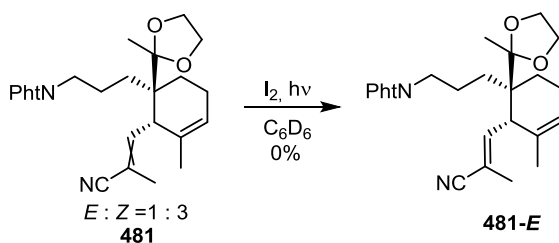


Schéma 275 : Tentative d'isomérisation du nitrile α,β -insaturé

Le produit est donc traité par une quantité catalytique d'iode et exposé à la lumière naturelle pendant 2 heures. Comme aucune isomérisation n'est observée, le produit est irradié avec une lampe à la longueur d'onde de 256nm, sans qu'aucune modification du rapport $E : Z$ ne soit visible (Schéma 275).

Une transformation fonctionnelle du nitrile semble donc nécessaire au préalable afin d'effectuer l'isomérisation désirée.

Une réduction au DIBAL-H a donc été tentée pour conduire à l'imine qui pourrait alors être hydrolysée. Le réducteur ne réagit pas sur le nitrile et aucune trace d'aldéhyde n'est observée. Une réaction a vraisemblablement lieu au niveau du phtalimide car on observe une modification des signaux aromatiques (Schéma 276).

²⁴² a) Clark, D. A.; Clark, J. R.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2055-2058. b) Dash, U.; Sengupta, S.; Sim, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *18*, 3963-3970. c) Metternich, J. B.; Gilmour, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11254.

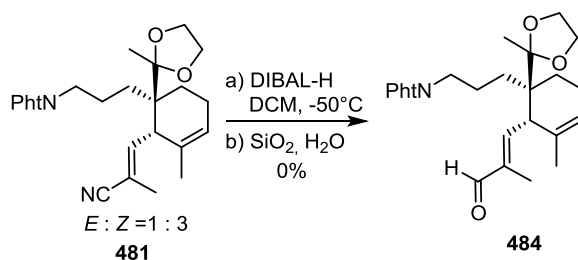


Schéma 276 : Tentative de réduction du nitrile 481

La réduction est donc testée sur l'amine libre **482**. A nouveau aucun produit n'est isolé après réaction à cause de la possible dégradation du produit et de sa forte polarité (Schéma 277).

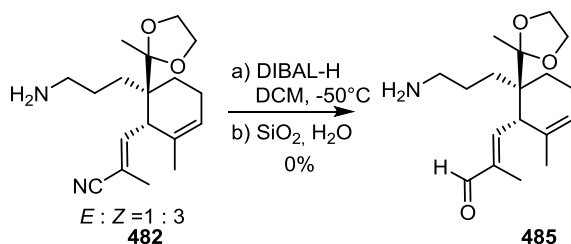


Schéma 277 : Tentative de réduction du nitrile en présence de l'amine libre

Une hydrolyse du nitrile est alors envisagée. Des conditions basiques²⁴³ sont testées sans succès, aucune conversion du nitrile n'étant observée. Le phtalimide semble en revanche avoir réagi car on observe une modification des signaux ^1H RMN du phtalimide (Schéma 278).

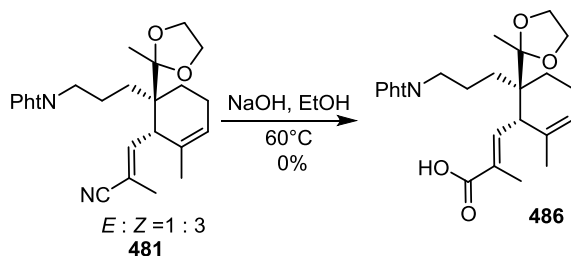


Schéma 278 : Essai d'hydrolyse en milieu basique de 481

En conclusion, le phtalimide semble donc être le souci majeur de cette approche puisqu'il réagit dans toutes les conditions qui devraient permettre une transformation du nitrile.

Cette stratégie basée sur une réaction de Diels-Alder a permis de synthétiser de façon efficace un fragment avancé de la gymnodimine. Les groupements protecteurs en place permettent de former facilement la spiroimine. Seules une transformation et une isomérisation du nitrile α - β insaturé seraient encore nécessaires pour poursuivre la synthèse totale.

²⁴³ Yoneda, R.; Harusawa, S.; Kurihara, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 3163-3166.

VI. Vers la synthèse du fragment spiroimine du spirolide

Suite à nos résultats en série gymnodimine, nous avons dû apporter quelques modifications à la rétrosynthèse du fragment spiroimine du spirolide. Il a ainsi été envisagé que l'aldéhyde **I** serait issu de l'alcool protégé **II**, la chaîne alkyle pouvant être introduite à partir de l'aldéhyde **III** et d'un lithien secondaire chiral **IV**. Une séquence addition/désoxygénation serait alors nécessaire (Schéma 279).

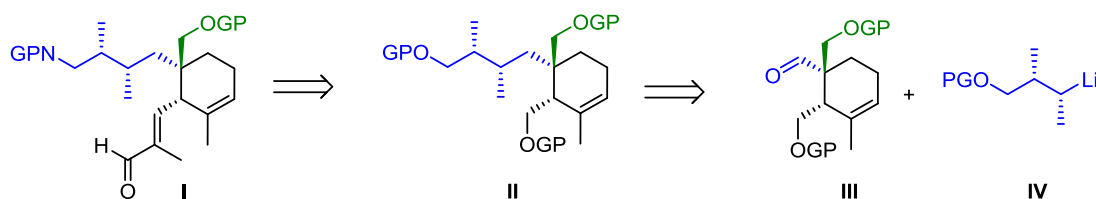


Schéma 279 : Rétrosynthèse du fragment spiroimine du spirolide

1. Introduction de la chaîne alkyle par addition sur une hydrazone

1.1. Etat de l'art des additions/réductions d'hydrazones

L'addition d'une chaîne carbonée sur une fonction carbonyle peut directement conduire à l'alcane correspondant si l'addition est réalisée sur l'hydrazone correspondante.²⁴⁴ Sur le plan mécanistique, le premier équivalent d'organolithien déprotone l'hydrazone. Le second effectue alors une addition nucléophile-1,2 conduisant au dianion **489**. Une élimination spontanée de tosyl-lithium, suivie d'une fragmentation anionique du diazène entraînant l'élimination d'azote produit le lithien **491**. Une protonation permet enfin d'obtenir l'alcane **492** désiré. L'addition d'organocuprates sur ces hydrazones produit également l'alcane correspondant.²⁴⁵ Ces réactions sont cependant limitées et les rendements souvent moyens voire faibles (Schéma 280).

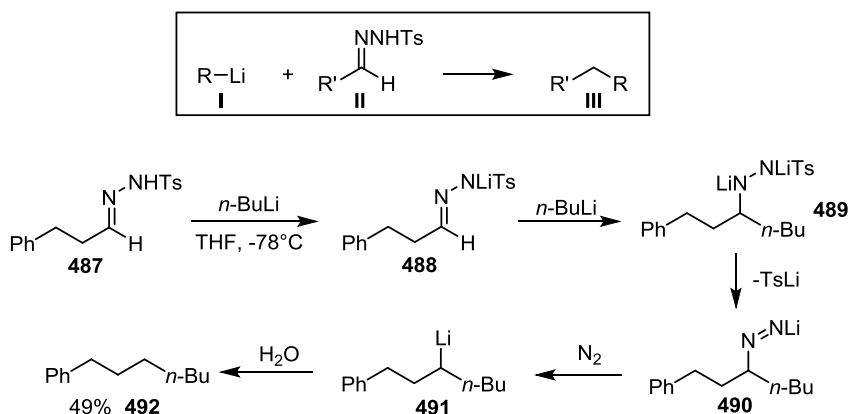


Schéma 280 : Addition/réduction d'un lithien avec une tosylhydrazone selon Vedejs *et al.*

²⁴⁴ a) Vedejs, E.; Stolle, W. T. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2, 135-138. b) Chandrasekhar, S.; Venkat Reddy, M.; Srinivasa Reddy, K.; Ramarao, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2267-2670.

²⁴⁵ Bertz, B. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3151-3154.

Dans les années 90, le groupe de Myers améliore cette réaction en utilisant une tosylhydrazone silylée.²⁴⁶ L'addition réductrice du lithien **494** sur l'hydrazone **493** donne l'alcane **495** avec un très bon rendement de 95% (Schéma 281).

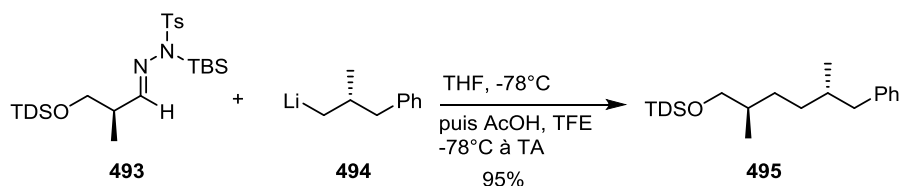


Schéma 281 : Addition d'un organolithien sur une tosylhydrazone silylée par Myers *et al.*

Les silylhydrazones sont des espèces neutres possédant une géométrie planaire au niveau de l'azote de la sulfonamine. Le groupement TBS se place du côté du double non liant de l'azote et le sulfonyle est *syn*-coplanaire avec l'hydrogène de l'aldimine. Dans cette configuration, les atomes d'oxygène de la sulfone sont placés idéalement pour diriger l'attaque de l'organolithium. L'ajout de trifluoroéthanol et d'acide acétique protone l'anion **II**. Une élimination spontanée d'acide *p*-toluène sulfinique produit le silyl diazène **IV** qui est alors protodésilylé dans des conditions acides. L'alkyldiazène **V** est ensuite décomposé au cours d'un processus radicalaire pour former l'alcane **VI** correspondant (Schéma 282).

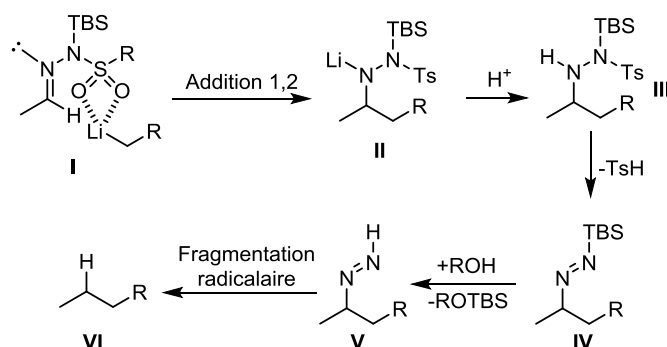


Schéma 282 : Mécanisme du couplage entre un organo-lithien et une silylhydrazone

Un des rares exemples d'utilisation de cette chimie en synthèse totale est la synthèse du Cylindrocyclophane F par le groupe de Smith III.²⁴⁷ Après l'addition d'un lithien sp^3 **496** sur une tosylhydrazone **497**, le produit de couplage **498** est obtenu avec un bon rendement (Schéma 283).

²⁴⁶ a) Myers, A. G.; Kukkola, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8208-8210. b) Myers, A. G.; Movassaghi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8891-8892.

²⁴⁷ a) Smith III, A. B.; Kozmin, S. A.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7423-7424. b) Smith III, A. B.; Adams, C. M.; Kozmin, S. A.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925-5937.

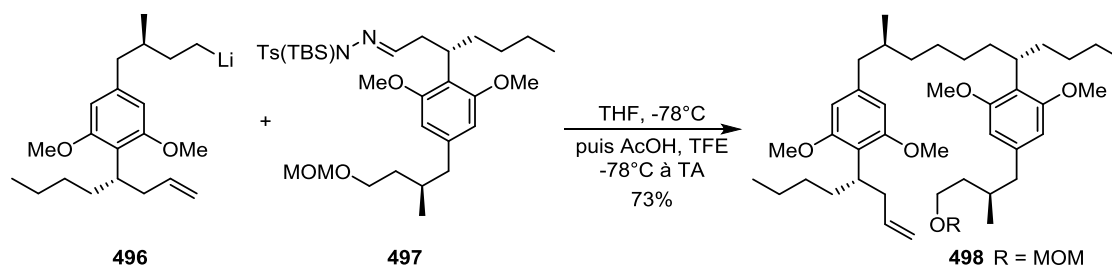


Schéma 283 : Utilisation en synthèse totale par Smith III *et al.*

Cette méthode permet la formation efficace de liaisons carbone-carbone ($C_{sp^3} - C_{sp^3}$) de façon originale. Cependant, à notre connaissance, aucun exemple d'addition de lithiens secondaires et encore moins chiraux n'a été décrit à ce jour.

1.2. Addition sur l'hydrazone en présence du dioxolane

L'aldéhyde **461** comportant le motif dioxolane est converti en tosylhydrazone. Une catalyse acide au PPTS permet d'obtenir le produit désiré avec un très bon rendement (Schéma 284).

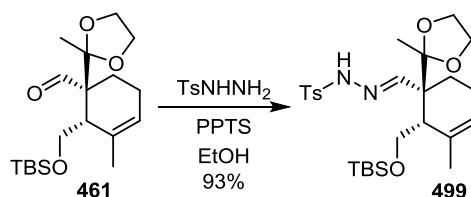
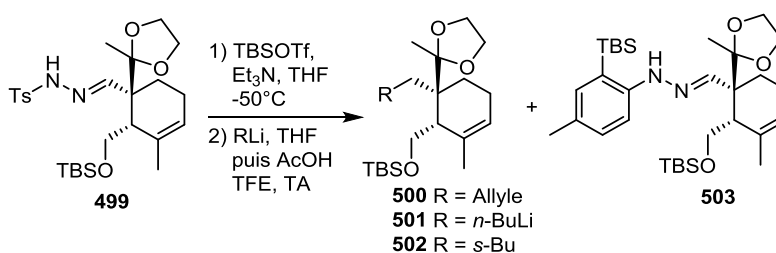


Schéma 284 : Synthèse de l'hydrazone 499

L'addition de différents réactifs lithiés est alors étudiée et les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 48).



Entrée	Conditions	R	Observations
1	AllylLi, -78°C à TA	Allyle	Pas de conversion
2	<i>n</i> -BuLi, -78°C, 30min	<i>n</i> -Bu	Traces de 503
3	<i>n</i> -BuLi, -78°C à 0°C, 5h	<i>n</i> -Bu	40% 501 , 22% 503
4	<i>s</i> -BuLi, -78°C à 0°C, 5h	<i>s</i> -Bu	14% 503

Tableau 48 : Essais d'addition d'organolithiens sur l'hydrazone 499

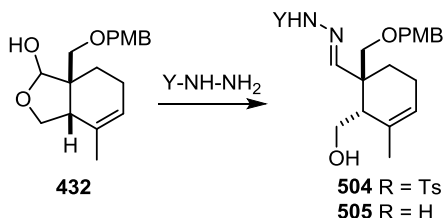
La silylhydrazone est dans un premier temps obtenue par réaction de l'hydrazone avec TBSOTf à -50°C. La formation du produit est vérifiée par CCM et RMN. Il est rapidement isolé à cause de son instabilité, puis traité par différents réactifs lithié. L'addition d'allyllithium (entrée 1) n'entraîne aucune conversion du produit de départ.

Quand on additionne du *n*-BuLi à -78°C (entrée 2), on observe uniquement des traces de formation de **503** par ortho-métallation et migration-1,3 du silicium. Quand on augmente la température jusqu'à 0°C après addition de l'organolithien (entrée 3), on observe la formation du produit désiré **501** (40%) ainsi que 34% de produit de départ et 22% de **503**. Les mêmes conditions avec du *s*-BuLi ne conduisent qu'à une faible conversion du produit de départ (62% récupérés) et seul le produit **503** est obtenu.

Il est probable que le dioxolane entraîne une trop grande gêne stérique pour permettre l'approche d'un lithien secondaire. Notons enfin que la formation de **503** peut être évitée en utilisant une tris-triisopropylphénylsulfonylhydrazone.

1.3. Addition sur l'hydrazone en présence d'un benzyle

Si le dioxolane est effectivement la cause de l'absence de réactivité, l'utilisation d'un cyclohexène substitué par un groupement PMB devrait résoudre le problème. Nous avons donc envisagé de transformer directement le lactol **432** en tosylhydrazone.



Entée	Y	Conditions	Observations
1	Ts	PPTS, THF, TA	Pas de réaction
2	Ts	4ÅMS, MeOH, 55°C	Pas de réaction
3	Ts	PPTS, Benzène, Dean Stark, 90°C	Pas de réaction
4	Ts	Sc(OTf) ₃ , Benzène, 60°C	Dégradation
5	H [#]	AcOH, DCM	Pas de réaction
6	H [*]	EtOH, 120°C	Pas de réaction
7	H [*]	H ₂ SO ₄ , EtOH, 120°C	Dégradation

#hydrazine hydratée *hydrazine sèche

Tableau 49 : Essais de synthèse de l'hydrazone à partir du lactol **432**

Différentes conditions d'introduction de la tosylhydrazine ont été testées. En conditions acides (entrées 1, 3 et 4, Tableau 49) et en présence de tamis moléculaire (entrée 2) aucune trace du produit désiré n'est observée. Le produit de départ est totalement récupéré pour les essais 1, 2 et 3.

L'introduction d'une hydrazine moins encombrante n'a pas conduit à plus de succès. En présence d'acide acétique ou à 120°C dans l'éthanol (entrées 5 et 6), le lactol est totalement récupéré. En présence d'acide le produit se dégrade rapidement (entrée 7).

Face à ces échecs, le composé analogue mais portant un aldéhyde sur le carbone voisin du carbone quaternaire a été synthétisé (Schéma 285). Le cyclohexène protégé par un groupement benzyle, plus simple d'accès est utilisé pour la suite. La lactone est totalement réduite en diol en présence de LAH et des essais de protection sélective sont ensuite effectués.

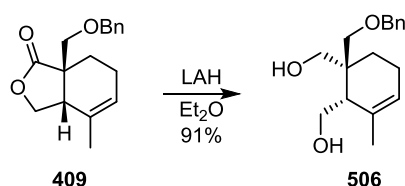
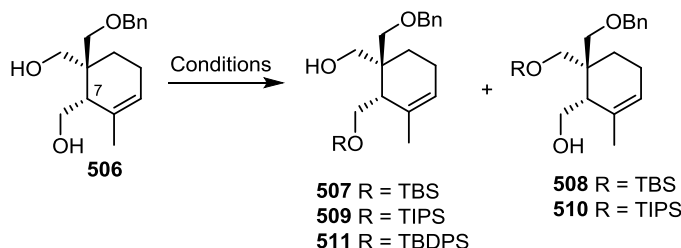


Schéma 285 : Réduction de la lactone 409 en diol 506

Pour protéger sélectivement l'alcool sur la chaîne en C7, différentes conditions sont testées.



Entrée	Conditions	R	Résultat
1	NaH, THF, 0°C, TBSCl, -78°C	TBS	59% ; 507 : 508 = 1 : 2
2	NaH, THF, 0°C, TIPSCl, -78°C	TIPS	90% ; 509 : 510 = 1 : 1,3
3	Et ₃ N, DMAP, TBSCl, DMF, -15°C	TBS	34% ; 507 : 508 = 2,4 : 1
4	2,6-lutidine, TBSOTf, DCM, -78°C	TBS	8% de 507
6	ImH, DMAP, TBDPSCl, DMF, -15°C	TBDPS	80% de 511

Tableau 50 : Protection sélective de l'alcool primaire

Les mêmes conditions de protection que précédemment (entrée 1, Tableau 29) ont été utilisées dans un premier temps, conduisant malheureusement à un faible rendement et une régiosélectivité inverse de celle obtenue auparavant. Le choix d'un silane plus encombrant tel que le TIPS (entrée 2) donne un meilleur rendement mais aucune sélectivité. En présence de triéthylamine et de DMAP à -15°C (entrée 3), le produit désiré est obtenu majoritairement mais avec un faible rendement. Quand un triflate est utilisé, un très faible rendement en **507** est observé. Finalement, l'introduction

d'un éther silylé de type TBDPS, en présence d'imidazole et de DMAP à -15°C (entrée 4) permet d'obtenir uniquement le produit **511** avec un bon rendement de 80%.

L'alcool primaire restant est alors oxydé en aldéhyde **512** dans les conditions de Swern avec un bon rendement et la tris-triisopropylphénylsulfonyl (Tris) hydrazone **513** est obtenue en conditions acides également avec un bon rendement (Schéma 286).

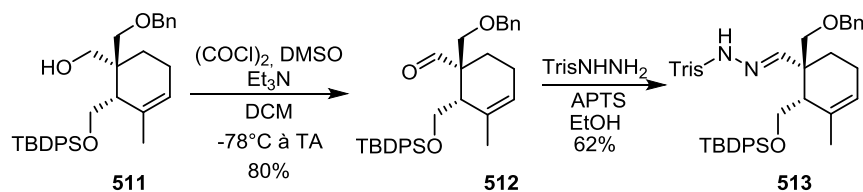
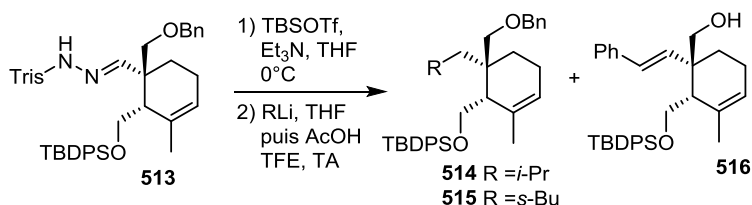


Schéma 286 : Synthèse de l'hydrazone **513** à partir de l'alcool **511**

L'hydrazone **513** est mise en réaction avec des lithiens secondaires (Tableau 51).



Entrée	Conditions	R	Observations
1	<i>i</i> -PrLi, -78°C à 0°C, 5h	<i>i</i> -Pr	Dégradation
2	<i>s</i> -BuLi, -78°C à TA, 5h	<i>s</i> -Bu	Dégradation
3	<i>s</i> -BuLi, 0°C à TA, 5h	<i>s</i> -Bu	15% 516

Tableau 51 : Essais d'addition d'organolithiens secondaires sur l'hydrazone **513**

Ainsi, après addition de l'isopropyl-lithium à -78°C (entrée 1), la température du milieu réactionnel est remontée à 0°C. On observe, après traitement en milieu acide, une dégradation du produit de départ. L'utilisation du *s*-BuLi conduit au même résultat. Enfin, l'addition à 0°C de l'organolithien entraîne la formation du produit **516** avec un faible rendement. Le composé **516** est issu de la déprotonation de l'éther benzylique par le *s*-BuLi. Cet anion **517** s'additionne de façon intramoléculaire sur l'hydrazone, *via* un processus 5-*exo*-trig favorable. La β -élimination du tris-triisopropylphénylsulfonate de lithium (Tris-Li), suivie de la désilylation du silyldiazène conduit à un alkylidiazène **519** lequel se fragmente entraînant l'élimination de diazote et l'ouverture du cycle avec la formation de l'alcène et de l'alcool libre **516** (Schéma 287).

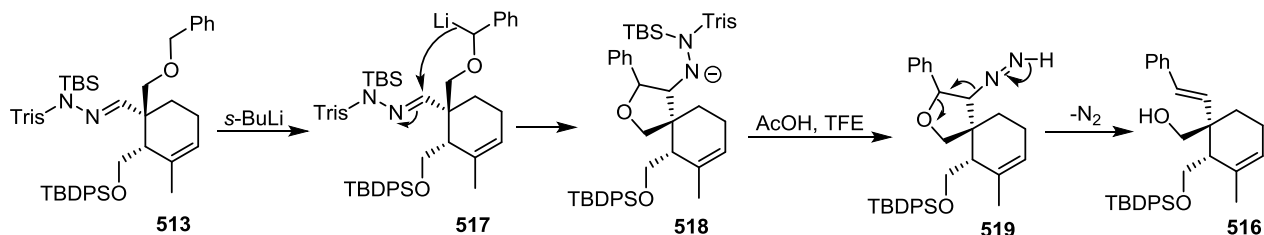


Schéma 287 : Mécanisme de formation de 516

Dans les conditions de Myers, aucune trace du produit d'addition/réduction avec un lithien secondaire n'a pu être observée. L'addition de cuprates primaires ou secondaires ne donne aucune conversion de l'hydrazone, qui est totalement récupérée en fin de réaction (Schéma 288).

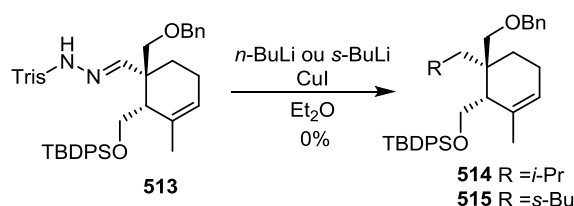
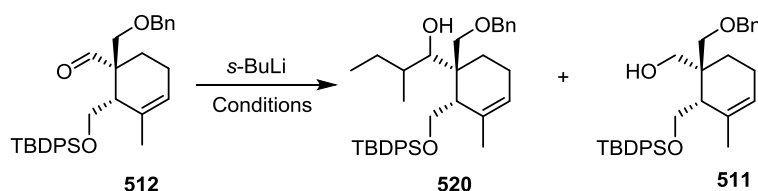


Schéma 288 : Tentative d'addition de cuprates sur l'hydrazone 513

2. Addition de réactifs organométalliques sur l'aldéhyde

Les hydrazones n'ayant conduit à aucune réaction avec des organolithiens secondaires, nous avons voulu tester l'addition directe sur l'aldéhyde.



Entrée	Equivalent s-BuLi	Conditions	Observations
1	1,5 eq	THF, -78°C à TA	Dégradation
2	21 eq	Et ₂ O, -78°C	Dégradation
3	5 eq	ZnCl ₂ , THF, 0°C à TA	Pas de conversion
4	5 eq	MgBr ₂ , THF, -78°C à TA	51% de 511
5	5 eq	CeCl ₃ , Et ₂ O, 0°C à TA	43% de 511

Tableau 52 : Essais d'addition d'organométalliques sur l'aldéhyde 512

Lorsque l'on additionne 1,5 équivalents de s-BuLi à -78°C (entrée 1, Tableau 52), aucune conversion n'est observée et l'élévation de la température jusqu'à l'ambiante entraînant une dégradation totale

du substrat de départ. L'utilisation d'un large excès de lithien à basse température (entrée 2), entraîne la dégradation totale de l'aldéhyde.²⁴⁸

Les organolithiens étant très réactifs, différentes transmétallations ont ensuite été testées. L'ajout de ZnCl₂ (entrée 3) n'entraîne aucune conversion du produit de départ. Aucune trace du produit d'addition n'est observée quand on ajoute MgBr₂ (entrée 4) ou CeCl₃ (entrée 5) mais l'aldéhyde est réduit en alcool **511** par transfert mono électronique ou par transfert d'un hydrure en β.²⁴⁹

Malgré tous nos efforts visant à introduire une chaîne carbonée proche de celle présente dans les spiroolides, il nous a été impossible de réaliser des additions nucléophiles-1,2 d'organométalliques secondaires que ce soit sur notre aldéhyde **512** ou sur l'hydrazone correspondante **513**. Ceci met en évidence une fois encore l'encombrement stérique important au voisinage du centre quaternaire.

Conclusion

Après avoir optimisé la réaction de Diels-Alder pour la formation de la lactone **395**, nous avons effectué une alkylation ou une aldolisation pour former le centre quaternaire des cyclohexènes. L'extension de la chaîne sur le centre quaternaire s'est avérée délicate et plusieurs stratégies ont été testées. L'ouverture de la lactone par un cétène imine a permis d'obtenir le nombre de carbone et la fonctionnalité nécessaire en vue de la synthèse de la gymnodimine. Malheureusement le carbonyle excédentaire sur cette chaîne n'a pas pu être éliminé.

La réduction en lactol a permis l'introduction efficacement une chaîne allyle. Toutefois, des problèmes de déoxygenation ont été observés, identiques à ceux rencontrés lors de la stratégie précédente.

Finalement une protection sélective du diol **457** issu de la lactone **411** a permis d'obtenir l'aldéhyde **461**. Un enchaînement oléfination/hydrogénation a permis d'obtenir la chaîne alkyle nécessaire. Après quelques transformations une spiroimine modèle **483** a été obtenue avec un très bon rendement de 26% en 16 étapes sous la forme de deux isomères *E* : *Z*. Des travaux sont encore nécessaires pour isomériser le nitrile α-β insaturé **481**.

La chaîne du spiroolide s'est avérée plus compliquée à introduire. Des additions de lithiens secondaires sur l'aldéhyde **512** ou l'hydrazone **513** n'ont jamais conduit à l'observation du produit désiré.

²⁴⁸ Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 839-842.

²⁴⁹ a) Kharasch, M. S.; Weinhouse, S. J. *Org. Chem.* **1936**, *01*, 209-230. b) Whitmore, F.; George, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1239-1242.

Conclusion et Perspectives

Conclusion

La synthèse des toxines marines à imine cyclique représente encore un réel défi pour le chimiste organicien. Quelques caractéristiques structurales notamment la présence de deux centres asymétriques contigus dont un quaternaire et d'un imine cyclique), rendent ces molécules difficiles d'accès. A ce jour, une seule synthèse totale de la gymnodimine a été publiée et aucune du 13-desméthyle spirovide C.

L'objectif des travaux de thèse relatés dans ce manuscrit était la synthèse du fragment spiroimine du 13-desméthyle spirovide C et de la gymnodimine. Une synthèse unifiée a été testée dans un premier temps, basée sur une cyclisation cationique de type 6-*exo-tet* par ouverture d'un époxyde (chapitre II). L'époxyde acyclique a été synthétisé à partir d'un bis-allylsilane **172** obtenu par une réaction de substitution allylique (Schéma 289). La réaction de cyclisation cationique, en présence d'acides de Lewis variées, n'a malheureusement pas conduit au cyclohexène attendu. Des résultats similaires ont été obtenus lors de l'ouverture radicalaire de l'époxyde **182** en présence de complexes de Ti(III).

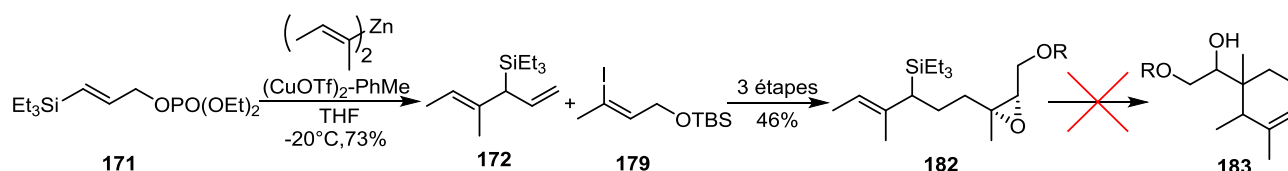


Schéma 289 : Utilisation du bis-allylsilane pour la synthèse du précurseur époxy-allylsilane

Une réaction d'activation SOMO d'un aldéhyde **190**, obtenu à partir du même bis-allylsilane **172**, a conduit dans le cas où R=CH₃, à la formation du produit désiré **192** issu d'une cyclisation de type 6-*exo-trig* (observé par RMN ¹H et HRMS) (Schéma 290). Le passage à un modèle **227** (ou R=C₄H₈OTIPS) plus proche du produit naturel, n'a pas permis de mettre en évidence la formation du produit désiré **229**.

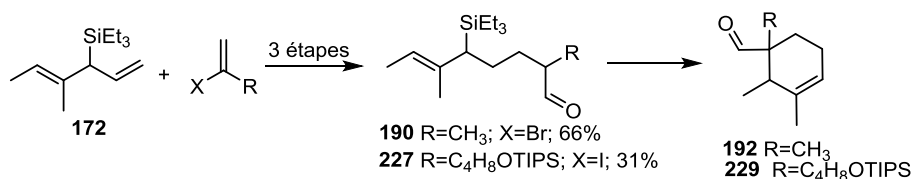


Schéma 290 : Activation SOMO d'un aldéhyde

Une synthèse diastéréosélective d'époxy-allylsilanes a ensuite été réalisée en partant du *pool chiral* (chapitre III). L'addition d'un complexe alcyne-titane sur l'aldéhyde **274** issu de l'acide (*S*)-lactique a conduit à l'alcool allylique **284** avec de bonnes régiosélectivité et diastéréosélectivité (Schéma 291). Le réarrangement d'Ireland-Claisen sur ce dernier a ensuite permis d'obtenir facilement un allylsilane **291**, lequel a été transformé de manière classique en époxy-allylsilane **295**. Malgré nos efforts, l'ouverture radicalaire de l'époxyde n'a pas permis d'obtenir le cyclohexène désiré.

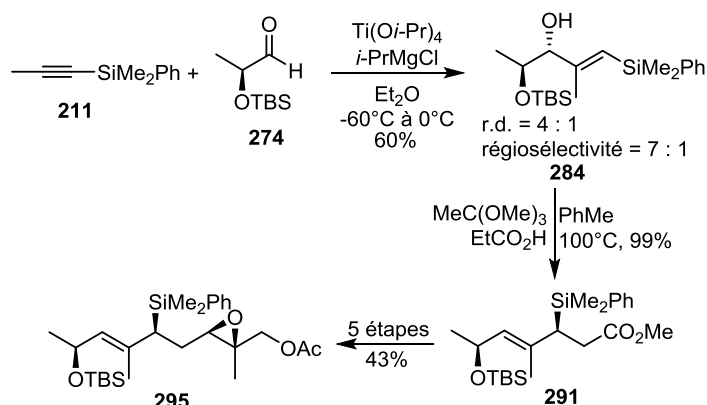


Schéma 291 : Synthèse diastéréosélective d'un époxy-allylsilane

Un modèle sans groupement silylé a été testé dans des conditions de cyclisation radicalaire similaires. Le mélange d'isomères obtenu n'a malheureusement pas conduit au cyclohexène désiré.

La dernière stratégie étudiée est basée sur une réaction énantiosélective de Diels-Alder (Chapitre IV). L'utilisation du 8H-BINOL a permis d'obtenir avec de très bons rendements et excès énantiomériques la lactone **395** (Schéma 292). Le centre quaternaire est ensuite introduit de manière totalement diastéréosélective *via* une réaction d'aldolisation dans laquelle la stéréochimie du centre en α de la lactone est conservée.

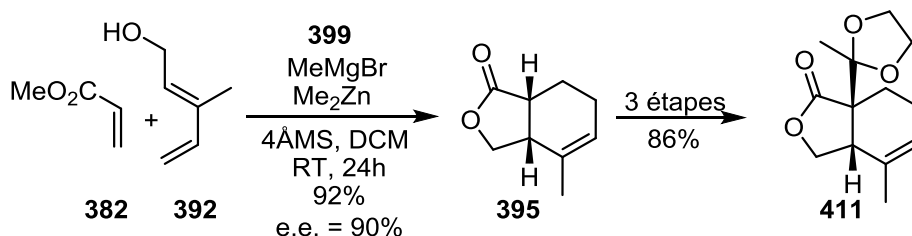


Schéma 292 : Obtention de la lactone clé 411 par réaction de Diels-Alder

L'ouverture de la lactone par l'anion de l'acétonitrile a ensuite permis d'obtenir efficacement la chaîne comportant le bon nombre de carbones et la fonction azotée (Schéma 293). Malheureusement, malgré nos efforts, la fonction carbonyle n'a pu être totalement réduite en alcane.

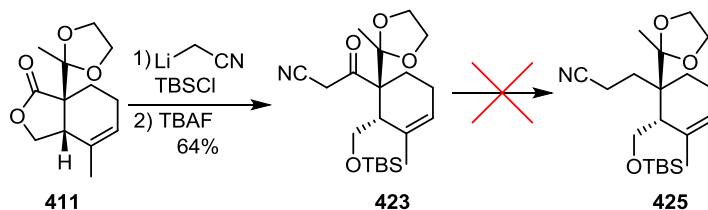


Schéma 293 : Ouverture de la lactone par l'anion de l'acétonitrile

Conclusion

L'addition d'un groupement allyle sur le lactol **432** obtenu par réduction de la lactone a permis d'introduire la chaîne carbonée désirée (Schéma 294). La déoxygenation par l'intermédiaire d'un xanthate ou de la cétone s'est malheureusement avérée impossible. Ces résultats montrent la difficulté de fonctionnaliser la fonction en α du centre quaternaire.

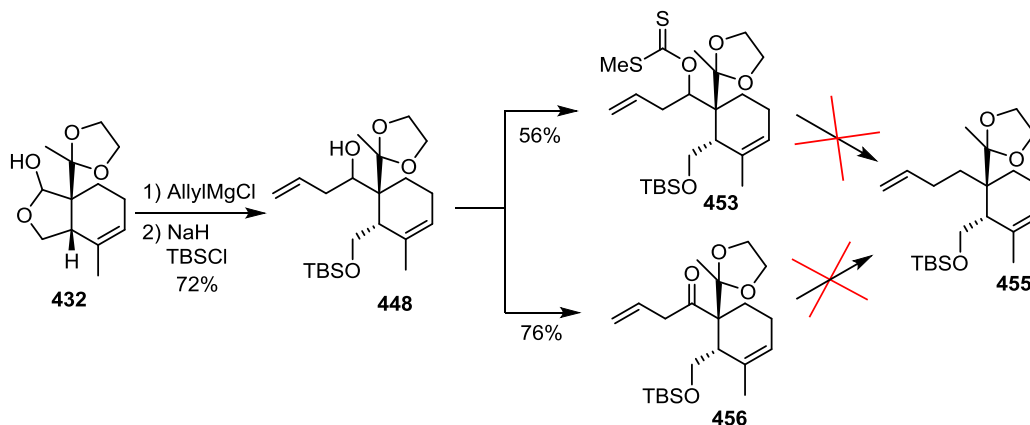


Schéma 294 : Addition d'un groupement allyl sur le lactol **432**

Afin d'éviter cette étape difficile, une réaction d'oléfination à partir d'un cyano phosphonate a été testée sur un aldéhyde obtenu par réduction de la lactone **411** en diol suivie d'une protection sélective. Le nitrile α,β -insaturé ainsi obtenu a ensuite été totalement réduit en amine en deux étapes puis protégé sous la forme d'un phtalimide. Malgré quelques difficultés liées à la présence du phtalimide il nous a été possible d'accéder à une spiroimine modèle **483** avec un très bon rendement global de 21% en 16 étapes à partir de l'acrylate de méthyle (Schéma 295).

Conclusion

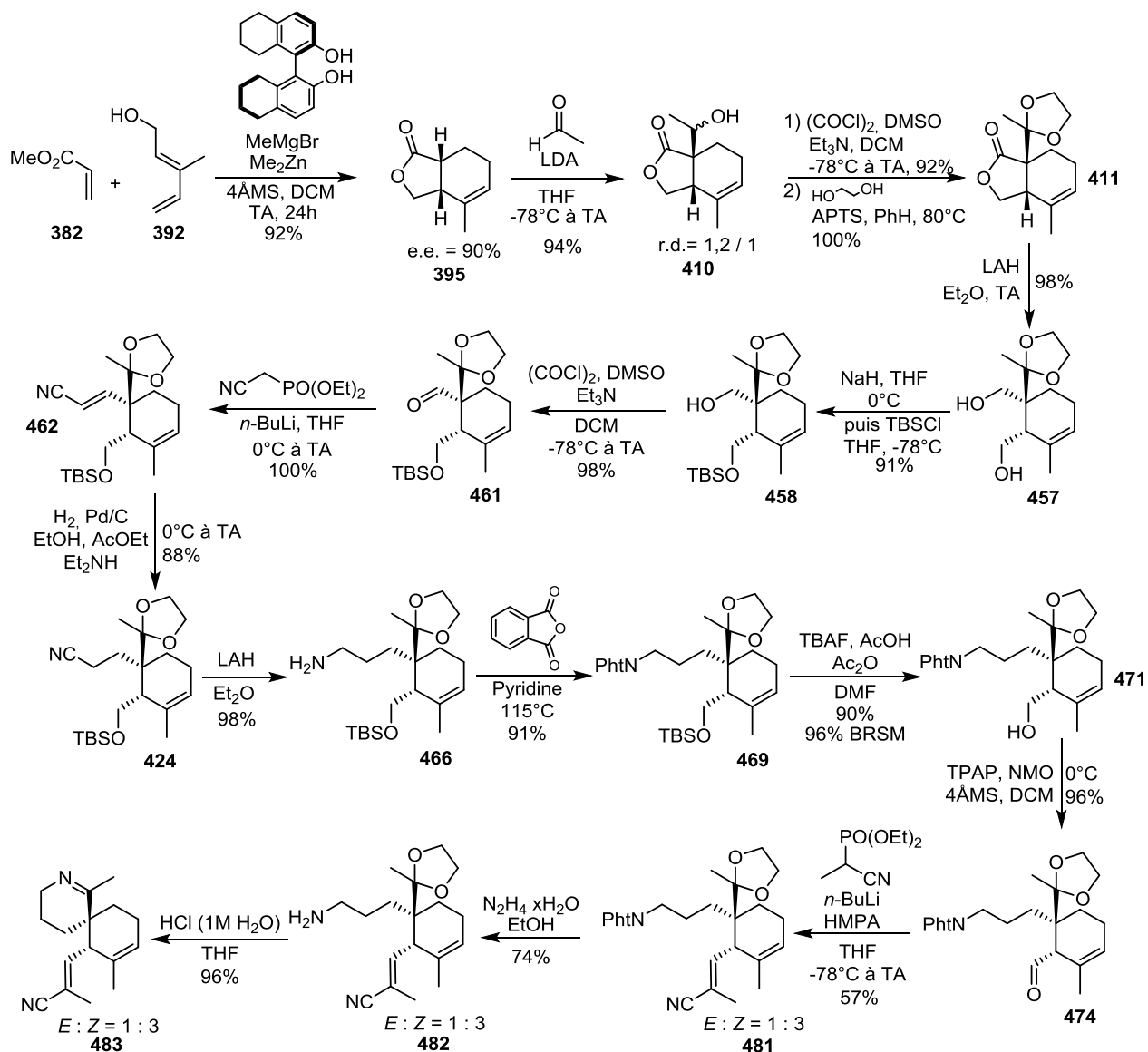


Schéma 295 : Résumé de la synthèse de la spiroimine 483

Perspectives

Synthèse totale du 13-desméthyle Spirolide C

Des travaux réalisés précédemment au laboratoire ont permis la synthèse du fragment bis-spirocétal-6,5,5 du 13-desméthyle spirolide C.²⁵⁰ La synthèse a été effectuée grâce à une réaction de sila-Stetter entre une énone **521** et un acylsilane **522**. La dicétone-1,4 obtenue a été cyclisée en bis-spirocétal en milieu acide donnant un mélange de trois isomères avec un très bon rendement. Une isomérisation de l'isomère *transoïde* majoritaire **523-d1** en faveur de l'isomère *cisoïde* naturel (représenté) **523-d2** devrait être possible une fois le macrocycle formé (Schéma 296).

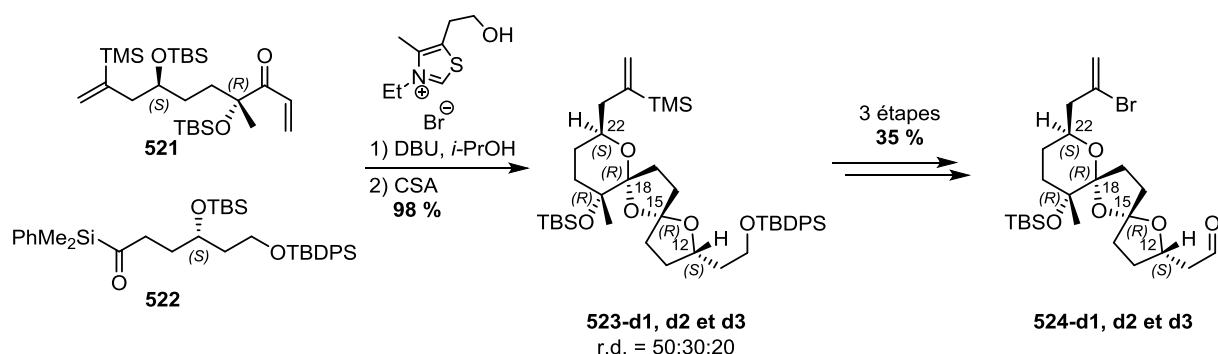


Schéma 296 : Synthèse du fragment bis-spirocétal **524** développée au laboratoire

Il sera nécessaire de modifier la synthèse du fragment bis-spirocétal en incorporant un carbone de moins sur chaîne en C12 (Schéma 297) à cause du changement de rétrosynthèse effectué dans le chapitre 4 (Schéma 271). La synthèse étant très flexible le produit désiré pourra être obtenu par la même séquence d'étapes.

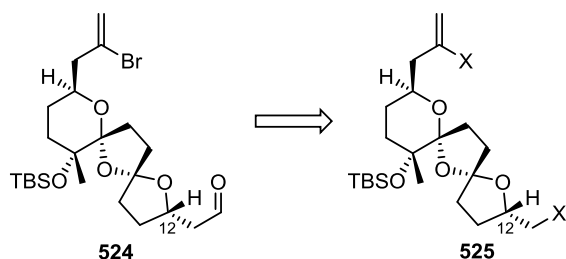


Schéma 297 : Modification du fragment bis-spirocétal suite à la nouvelle rétrosynthèse

Tous les essais pour former le fragment spiroimine à partir de la lactone **409** ont été infructueux. Une potentielle stratégie avec la même idée d'addition d'un lithien chiral sur le cyclohexène est possible en utilisant un ester boronique dérivé à partir de notre hydrazone (Schéma 298).²⁵¹ Ce nouveau centre, moins encombré car plus loin sur la chaîne, pourrait être attaqué par le lithien chiral **528**. Ce dernier serait issu d'un de la déprotonation à basse température de **527** sans perte

²⁵⁰ Labarre-Lainé, J.; Periñan, I.; Desvergnès, V.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9336-9341.

²⁵¹ Li, H.; Wang, L.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2943-2946.

de l'information chirale sur le carbone.²⁵² Le borate **529** subirait alors une migration-1,2 entraînant la formation du produit **530**.²⁵³ Un protodéboration permettrait d'obtenir la chaîne chirale désirée **531**.²⁵⁴

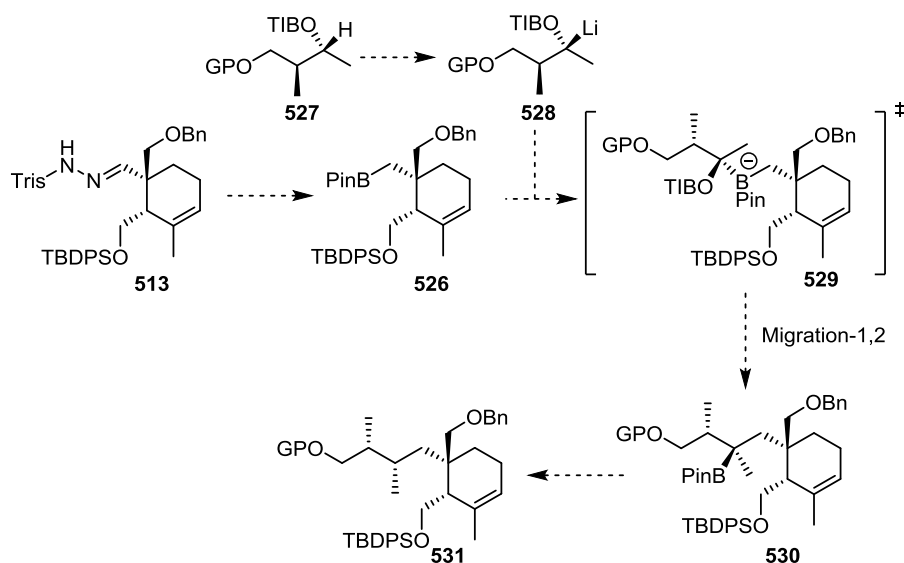


Schéma 298 : Stratégie possible par addition d'un lithien chiral sur l'ester boronique **526**

Synthèse totale de la Gymnodimine

Le phthalimide n'étant pas suffisamment stable lors des réactions d'oléfination ou de réduction que nous avons été amenés à tester, une légère modification de la stratégie a été décidée. Une chaîne portant une fonction alcool protégé (avec un groupement benzyle) devra être introduite à partir du nitrile afin de s'affranchir des problèmes liés à la présence d'une fonction amine (Schéma 299).

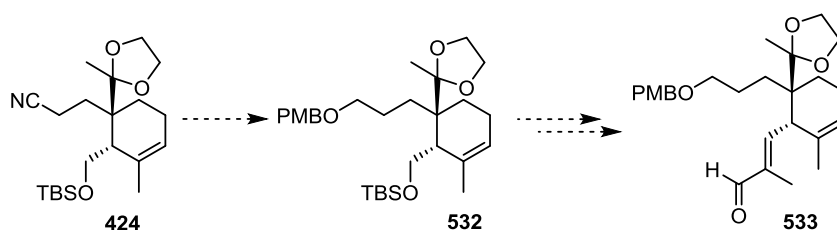


Schéma 299 : Transformation du nitrile en alcool protégé

Par ailleurs, le laboratoire est engagé dans une nouvelle synthèse du fragment THF de la gymnodimine **534**. Ce fragment est généré via une réaction d'addition radicalaire d'un aldéhyde **538** convenablement substitué sur une oléfine activée **539**, comme illustré dans le Schéma 300 ci-dessous. Cette addition est suivie d'une déprotection de l'alcool silylé **537**, suivie de la formation de oxonium **536** et de la réduction de ce dernier par un hydrure. Des études sur des substrats modèles

²⁵² Pulis, A. P.; Blair, D. J.; Torres, E.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16054-16057.

²⁵³ Leonori, D.; Aggarwal, V. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3174-3183.

²⁵⁴ a) Rasappan, R. Aggarwal, V. K. *Nat. Chem.*, **2014**, *6*, 810-814. b) Roesner, S.; Blair, D. J.; Aggarwal, V. K. *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 3718-3723

montrent que les THF désirés peuvent être obtenus avec des rendements et des diastéréosélectivités très élevées lorsque les réactions d'addition d'aldéhydes et de réduction de l'oxonium sont réalisées en présence de $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ (Schéma 300).

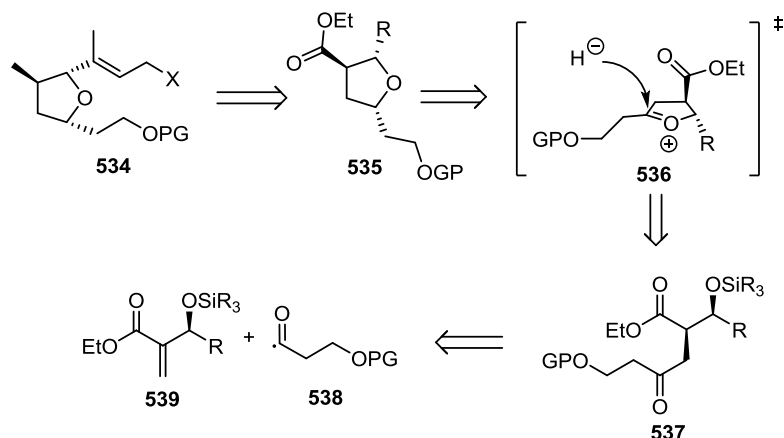


Schéma 300 : Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse du fragment THF

Le couplage entre les deux parties pourra alors être envisagé. Dans un premier temps une addition-1,2 du fragment THF **540** (d'un organolithien ou d'un organocerique) sur l'aldéhyde **533** devrait conduire à l'alcool **541** (Schéma 301). Si un faible diastérocontrôle est observé l'addition pourra être effectuée sur un amide de Weinreb suivie d'une réduction contrôlée (type CBS) du carbonyle. Dans un second temps, la macrocyclisation sera effectuée par une alkylation de la cétone **541**.

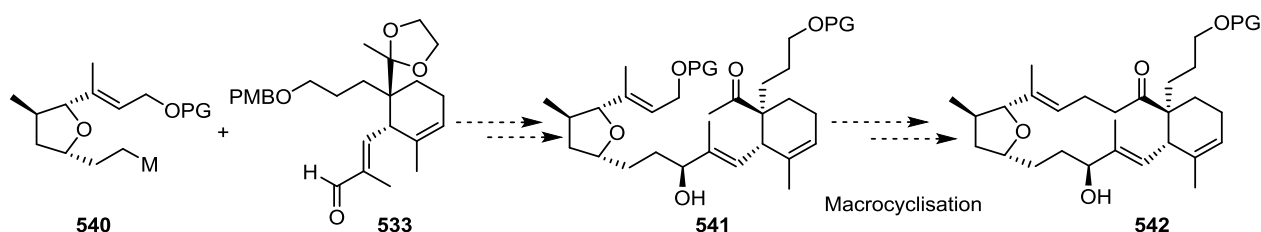


Schéma 301 : Stratégie pour la macrocyclisation de la gymnodimine

L'introduction du fragment buténolide nécessitera la présence d'une cétone qui devra être préparée par modification du cyclohexène, via une réaction d'hydroboration suivie d'une oxydation de l'alcool. Le motif buténolide sera enfin introduit à l'aide d'une réaction de Mukaiyama aldol vinylogue entre un silyloxyfurane **54** et la cétone **543**. La spiroimine sera enfin élaborée en dernier lieu par condensation de l'amine sur la fonction cétone exocyclique (Schéma 302).

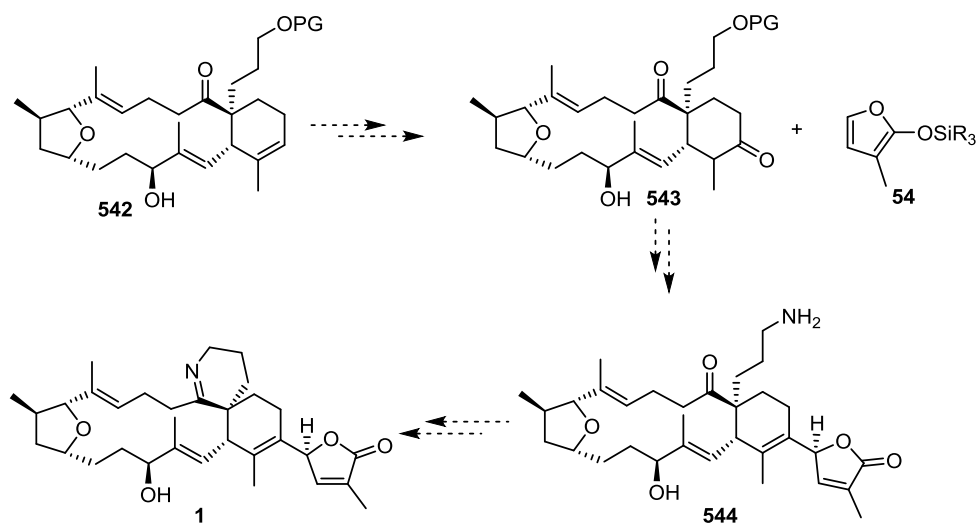


Schéma 302 : Stratégie pour la fin de la synthèse totale de la gymnodimine

Cette stratégie devrait permettre de conclure la synthèse de la gymnodimine au sein de notre laboratoire.

Partie expérimentale

Experimental part

General information

All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry solvents under anhydrous conditions unless otherwise noted. Dichloromethane, Et₂O, THF, MeOH and toluene were dried over activated alumina columns on MBraun Solvent Purification System (SPS-800). Acetonitrile and DME were distilled from CaH₂. Benzene was distilled from Na/benzophenone. All commercial reagents were used as received without further purification unless otherwise stated. Diisopropylamine and hydrazine were distilled over KOH. Et₃N, pyridine, 2,6-lutidine, 2,4,6-collidine, HMPA were distilled from CaH₂ and stored over 4ÅMS. Ti(O^{*i*}-Pr)₄ and oxalyl chloride were distilled and stored under argon. Lithium aluminum hydride was purified by stirring in dry Et₂O, filtrated, concentrated under vacuum and dried under vacuum at 30°C. 4Å molecular sieve (bead or powder) were dried under vacuum at 500°C for 15min prior to use.

Yields refer to chromatographically and spectroscopically (¹H and ¹³C NMR) homogeneous materials unless otherwise stated.

¹H NMR and ¹³C NMR were recorded on a Brüker DPX 200 (¹H: 200 MHz, ¹³C: 50 MHz), a Brüker Avance 300 (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75.46 MHz) using CDCl₃ as internal reference unless otherwise indicated. The chemical shifts (δ) and coupling constants (J) are expressed in ppm and Hz respectively. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad, quint = quintuplet, hex = hexuplet. FT-IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum 100 using a ZnSe crystal ATR accessory. HRMS were recorded with a Waters Q-TOF 2 spectrometer in the electrospray ionization (ESI) mode. Analytical thin layer chromatography was performed using silica gel 60 F254 pre-coated plates (Merck) with visualization by ultraviolet light, potassium permanganate or vanillin stains. Fluka silica gel 60Å (230-400 mesh particle size) was used for flash chromatography.

n-BuLi and *t*-BuLi were titrated using *N*-benzylbenzamide.²⁵⁵ Grignard reagents were titrated using salicylaldehyde phenylhydrazone.²⁵⁶

²⁵⁵ Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281-283.

²⁵⁶ Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756.

Experimental part for chapter II:

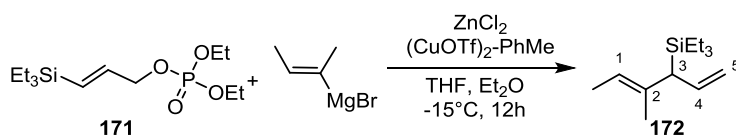
(E)-diethyl (3-(triethylsilyl)allyl) phosphate 171:



To solution of alcohol (9.65 g, 56 mmol, 1 eq) in DCM (100 mL) was added DMAP (1.37 mg, 11.2 mmol, 0.2 eq) and Et₃N (11.67 mL, 84 mmol, 1.5 eq). Diethyl chlorophosphate (12.2 mL, 84 mmol, 1.5 eq) was added at 0°C and the reaction was allowed to stir at RT for 12h. The mixture was quenched with NH₄Cl (sat. aq. 80 mL) and diluted with DCM (30 mL). The layers were separated and the aqueous layer was washed with DCM (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuum. The resulting yellow oil was purified by flash chromatography (SiO₂, hexane-AcOEt 1-1) as a colorless oil (15.54 g, 90 %).

R_f=0.3 (PE-AcOEt 1-1); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2954, 1625, 1264, 1027, 970, 775, 720; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.10 (dt, *J* = 18.8, 4.8 Hz, 1H, C₂H), 5.93 (dt, *J* = 18.8, 1.4 Hz, 1H, C₁H), 4.55 (ddd, *J* = 8.1, 4.8, 1.4 Hz, 2H, C₃H₂), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, OCH₂), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 0.93 (t, *J* = 8.1 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.57 (q, *J* = 7.2 Hz, 6H, SiCH₂); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 141, 1(C₂), 129.0 (C₁), 70, 70 (C₃), 63, 6 (OCH₂), 16, 2 (OCH₂CH₃), 7.4 (SiCH₂), 3.4 (SiCH₂CH₃); **HRMS** (ESI) calculated for C₁₃H₃₀O₄P [M+H]⁺ 308,15727, found : 308,15660.

Bis-Allylsilane 172:

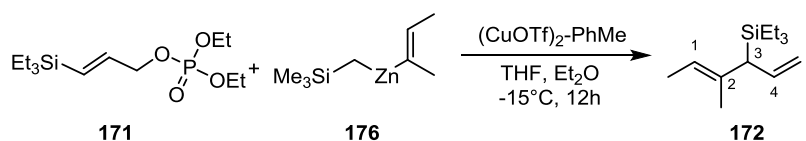


To a solution of Grignard reagent (1.5 mL, 0.65 mmol, 0.42M THF, 4 eq) was added a solution of ZnCl₂ (0.32 mL, 0.32 mmol, 1M Et₂O, 2 eq) at 0°C. The resulting mixture was allowed to stir vigorously for 3h at room temperature. The reaction let settle at 0°C without stirring for 10 min. The solution of zinc reagent was separated from the solid carefully with a syringe from the flask. To a solution of (CuOTf)₂-PhMe (8.3 mg, 0.016 mmol, 0.1 eq) and phosphonate (50 mg, 0.16 mmol, 1 eq) in THF (2 mL) was added the solution of zinc reagent with a syringe pump during 3hr at -30°C. The mixture was allowed to stir for 12h at -15°C. The reaction mixture was quenched with NH₄Cl (aq. sat. 5mL) and stirred for 10min. The blue aqueous layer was washed with Et₂O (3 x 5 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude green oil was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane) to afford the desired diallylsilane as a colorless oil (26 mg, 77%).

R_f= 0.95 (pentane); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2953, 2912, 2876, 1655, 1623, 1457, 1414, 1376, 1009, 971, 895, 744, 709; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.01 (dt, *J* = 16.8, 9.9 Hz, 1H, C₄H), 5.11 (m, 1H, C₁H), 4.86 (m, 2H, C₅H₂), 3.12 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, C₃H), 1.76 – 1.72 (m, 3H, MeC₁), 1.60 – 1.52 (m, 3H, MeC₂), 0.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.59 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, SiCH₂); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 141, 1(C₂), 129.0 (C₁), 70, 70 (C₃), 63, 6 (OCH₂), 16, 2 (OCH₂CH₃), 7.4 (SiCH₂), 3.4 (SiCH₂CH₃).

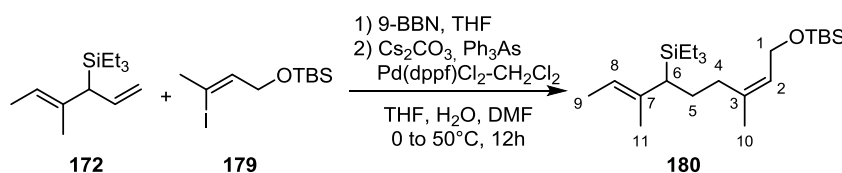
Experimental part

δ (ppm) 137.6, 135.8, 117.1 (C_1), 112.0 (C_5), 37.5 (C_3), 22.9 (C_2Me), 13.6 (C_1Me), 7.7 ($SiCH_2CH_3$), 3.2 ($SiCH_2$). **HRMS** (EI) calculated for $C_{13}H_{16}Si_2$ [$M+H$] $^+$ 210.18038, found : 210.18015.



To a solution of TMSmethyl iodide (11.2 mL, 7.18 mmol, 0.65 M in THF, 3.1 eq) (prepared according to the literature with Zn(0), TMSCl and iodomethyltrimethylsilane) was added the Grignard reagent (14.34 mL, 7.18 mmol, 0.5 M in Et₂O, 3.1 eq) at 0°C. The resulting mixture was allowed to stir vigorously for 3h at room temperature. The reaction let settle at 0°C without stirring for 10min. The solution of zinc reagent was separated from the solid carefully with a syringe from the flask. To a solution of (CuOTf)₂-PhMe (75 mg, 0.14 mmol, 0.06 eq) and phosphonate (631.7 mg, 2.31 mmol, 1 eq) in THF (20mL) was added the solution of zinc reagent with a syringe pump during 3h at -30°C. The mixture was allowed to stir for 12h at -15°C. The reaction mixture was quenched with NH₄Cl (aq. sat. 30 mL) and stirred for 10min. The blue aqueous layer was washed with Et₂O (3 x 15 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude green oil was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane) to afford the desired diallylsilane (69.7 mg, 16%) as a colorless oil.

Compound 180:

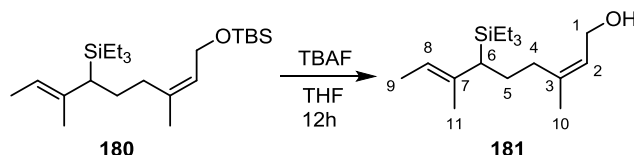


To a solution of diallylsilane (92 mg, 0.389 mmol, 1.5 eq) in THF (3 mL) was added 9-BBN (1.05 mL, 0.51 mmol, 0.5 M in THF, 2 eq) 0°C. The reaction was stirred at 0°C for 30 min then warmed up at room temperature. After 5h, Cs₂CO₃ (169 mg, 0.52 mmol, 2 eq) in H₂O (1.5 mL) and Ph₃As (15.9 mg, 0.052 mmol, 0.2 eq), Pd(dppf)Cl₂·DCM (21.2 mg, 0.026 mmol, 0.1 eq) in DMF (1.5 mL) was added to the solution of borane. After 5min, the vinyl iodide (81 mg, 0.259 mmol, 1 eq) was added and the reaction was stirred at 50°C overnight. The reaction mixture was diluted with Et₂O (5 mL) and H₂O (5 mL). The aqueous layer was washed with AcOEt (3 x 3 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane-Et₂O 100-0 to 99-1) to afford the desired product as a colorless oil (87.1 mg, 85%).

R_f = 0.5 (pentane-Et₂O 96-4); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 2953, 2875, 2857, 1667, 1462, 1377, 1253, 1077, 1058, 1006, 834, 774, 732; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.28 (t, J = 6.3Hz, 1H, C₈H), 5.21 (m, 1H, C₂H), 4.13 (m, 2H, C₁H₂OTBS), 2.10 (dd, J = 11.4 ; 4.2 Hz, 2H, C₆H) 1.70 (m, 3H, C₁₀H₃), 1.63 (m, 3H, C₁₁H₃), 1.54 (m, C₉H₃ + CH₂), 0.96 (t, J = 7.8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.90 (s, 9H, OSiC(CH₃)₃), 0.55 (q, J = 7.5 Hz, 6H, SiCH₂), 0.07 (s, 6H, OSiCH₃); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 140.6 (C₃), 136.3 (C₇), 125.02 (C₂), 118.8 (C₈), 60.0 (C₁), 31.9, 28.5, 26.5, 23.6, 7.8 (SiCH₂), 3.4 (SiCH₂CH₃), -4.9 (OSiCH₃); **HRMS** (ESI) calculated for C₂₃H₄₈OSi₂Na [$M+Na$] $^+$ 419.31359, found : 419.3139.

Experimental part

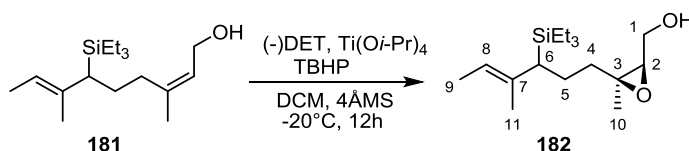
Compound 181:



To a solution of TBS protected alcohol (494 mg, 1.24 mmol, 1 eq) in THF (10 mL) was added TBAF (1.86 mL, 1.86 mmol, 1M in THF, 1.5 eq) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4h. The mixture was quenched by the addition of a saturated solution of NH₄Cl (10 mL) and diluted with Et₂O (15 mL). The layers were separated and the aqueous layer was washed with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuum. The crude yellow oil was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-Et₂O 95-5) to afford the desired alcohol as a colorless oil (33 mg, 58%).

R_f=0.4 (PE-Et₂O 95-5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 3310, 2951, 2875, 1667, 1448, 1376, 1240, 1005, 712; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.44 (t, *J* = 6.9Hz, 1H, C₈H), 5.25 (qd, *J* = 6.9, 1.2Hz, 1H, C₂H), 4.13 (m, 2H, C₁H₂OH), 2.15 (dd, *J* = 11.4, 3.9 Hz, 1H, C₆H), 1.98 (m, 2H C₄H₂), 1.77 (m, 3H, C₆CH₃), 1.67 (m, 3H, C₂CH₃), 1.57 (m, 5H, C₉H₃ + C₅H₂), 0.99 (t, *J* = 8.1 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.59 (q, *J* = 7.5 Hz, 6H, SiCH₂); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 140.6, 136.3, 124.3, 118.9, 59.2, 31.9, 31.1, 28.5, 26.5, 23.6, 21.9, 13.8, 7.8, 3.4; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₇H₃₄OSiNa [M+Na]⁺ 305.22766, found: 305.2269.

Epoxy-allylsilane 182:



To a suspension of 4Å activated molecularsieves (100 mg) in DCM (5 mL) was added *D*-(-)-Diethyl tartrate (34 mg, 0.179 mmol, 0.56 eq) and Ti(Oi-Pr)₄ (0.04 mL, 0.147 mmol, 0.45 eq) at -30°C. Then TBHP (0.1 mL, 0.51 mmol, 5 M in isooctane, 1.56 eq) was added slowly at -20°C and stirred for 20 min. A solution of allylic alcohol (73 mg, 0.33 mmol) in DCM (2 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for an additional 12h at -15 °C. The reaction was quenched with H₂O (1 mL, 20 times the amount of Ti(Oi-Pr)₄) and let warm up to room temperature. Then NaOH sat. in NaCl (2 mL, 30%) was added and the mixture was stirred for 30min. The mixture was filtrated over celite. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 80-20) to give the desired product as a colorless oil (137 mg, 65%).

Racemic version:

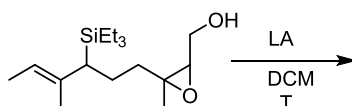
To a solution of allylic alcohol (40 mg, 0.14 mmol, 1 eq) in toluene (3 mL) was added VO(acac)₂ (7.5 mg, 0.028 mmol, 0.2 eq) and dropwise TBHP (0.028mL, 0.51mmol, 5.5 M in isooctane, 1.1eq). The mixture was stirred for an additional 12h at 110°C. Then TBHP (0.01mL, 0.05mmol, 5.5 M in isooctane, 0.39 eq) was added for 3h at 110°C. The reaction was let cool down to RT then quenched

Experimental part

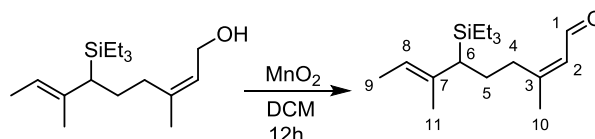
with H₂O (5 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 x 5 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 90-10 to 80-20) to give the desired product as a colorless oil (21mg, 50%).

R_f =0.15 (PE-AcOEt 95-5); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.24 (q, J =6.6 1H, C₈H), 3.83 (m, 1H, C₁H₂OH, d1 or d2), 3.68 (m, 1H, C₁H₂OH, d1 or d2), 2.99 (m, 1H, C₂H, d1+d2), 2.12 (m, 1H, C₆H, d1+d2), 1.89 (m, 1H, OH), 1.68 (m, 7H, C₄H₂, C₅H₂, C₁₁H₃, d1+d2), 1.55 (m, 3H, C₉H₃, d1+d2), 1.36 (m, 3H, C₁₀H₃, d1+d2) 0.99 (t, J = 6.9 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.61 (q, J = 6.6 Hz, 6H, SiCH₂); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 135.8 (C₇), 119.3 (C₈, d1 or d2), 119.2 (C₈, d2 or d1), 64.4 (C₂, d1 or d2), 64.2 (C₂, d1 or d2), 61.9 (C₃, d1 or d2), 61.8 (C₃, d1 or d2), 61.5 (C₁, d1 or d2), 61.3 (C₁, d1 or d2), 33.2 (C₄, d1 or d2), 33.1 (C₄, d1 or d2), 28.9 (C₆, d1 or d2), 28.8 (C₆, d1 or d2), 23.6 (C₅), 22.5 (C₁₀), 21.8 (C₁₁), 13.7 (C₉), 7.8 (SiCH₂CH₃), 3.4 (SiCH₂); **HRMS** (ESI) calculated for C₁H₂N₃O₄Si₄Na [M+Na]⁺ 321.22258, found : 321.2228.

General procedure for Lewis acid cyclisation



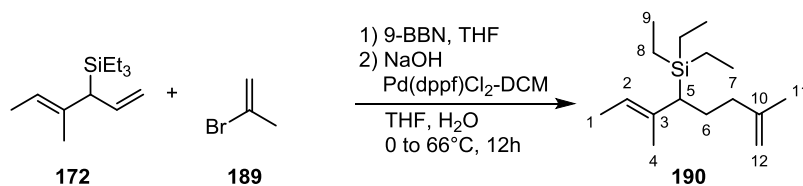
To a solution of allylsilane epoxide (1 eq) in DCM (0.1 - 0.05 M) was added the Lewis acid at T°C. The reaction was stirred for t. The reaction mixture was quenched with NaHCO₃ (sat. aq). The aqueous layer was extracted with DCM (3x). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂) to give side product.



To a solution of allylic alcohol (31.9 mg, 0.11 mmol, 1 eq) in DCM (3.5 mL) was added MnO₂ (125 mg, 1.43 mmol, 13 eq). The reaction mixture was stirred for 12h at room temperature. The solid material was removed by filtration over celite, washed with DCM (10 mL) and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude oil was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane-AcOEt 97-3) give the desired product as a colorless oil (32 mg, 100%).

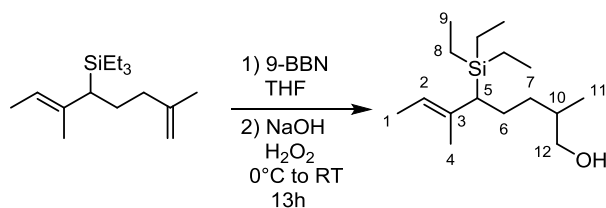
R_f = 0.84 (PE-AcOEt 95-5); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.88 (d, J = 8.4, 1H, C₁H), 5.85 (d, J = 8.15, 1H, C₂H), 5.24 (q, J = 6.6, 1H, C₈H), 2.45 (m, 2H, C₄H₂), 2.14 (m, 1H, C₆H), 1.96 (d, J = 1.8, 3H, C₁₀H₃), 1.76 (m, 2H, C₅H₂), 1.65 (m, 3H, C₁₁H₃), 1.49 (m, 3H, C₉H₃), 0.95 (t, J = 8.1 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.56 (q, J = 7.5 Hz, 6H, SiCH₂); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 190.8 (C₁), 164.7 (C₃), 135.1 (C₇), 128.7 (C₂), 119.7 (C₈), 32.4 (C₄), 28.0 (C₆), 26.7 (C₅), 24.8 (C₁₀), 21.7 (C₁₁), 13.6 (C₉), 7.6 (SiCH₂CH₃), 3.2 (SiCH₂).

Compound 190:



To a solution of allylsilane (440 mg, 2.09 mmol, 1.03 eq) in THF (8 mL) was added 9-BBN (6.8 mL, 3.40 mmol, 0.5 M in THF, 1.68 eq) at 0°C. The solution was stirred for 9h at room temperature and degassed with argon for 10 minutes. NaOH (2.25 mL, 6.75 mmol, 3 M H₂O, 3.3 eq), 2-bromopropene (180 μ L, 2.02 mmol, 1 eq) and Pd(dppf)Cl₂ (74 mg, 0.09 mmol, 0.05 eq) were added and the reaction mixture was refluxed for 12h. The reaction mixture was cold to 0°C and quenched with NaOH (4 mL, 12 mmol, 3 M H₂O, 6 eq) and H₂O₂ (1.12 mL, 12 mmol, 35% H₂O, 6 eq) and the reaction mixture was stirred for 1h at room temperature. H₂O (10 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 x 10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, hexane) to provide the desired product (314 mg, 60%) as colorless oil.

R_f = 0.91 (hexane); IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 2951, 2936, 2912, 2876, 1649, 1455, 884, 711; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.25-5.14 (m, 1H, C₂H), 4.75-4.60 (m, 2H, C₁₂H), 2.22-2.11 (m, 1H, C₅H), 2.07-1.48 (m, 13H, C₇H₂ + C₁₁H₃ + C₆H₂ + C₄H₃ + C₁H₃), 0.96 (t, J = 7.8 Hz, 9H, C₉H₃), 0.57 (q, J = 7.8 Hz, 6H, C₈H₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 146.3 (C₁₀), 136.3 (C₃), 118.7 (C₂), 110.0 (C₁₂), 37.5 (C₇), 27.9 (C₅), 25.9 (C₆), 22.6 (C₁₁), 22.0 (C₄), 13.8 (C₁), 7.9 (C₈), 3.4 (C₉). HRMS (ESI) calculated for C₁₆H₃₄OSiNa [M+H]⁺ 252.22733, found :252.22746.



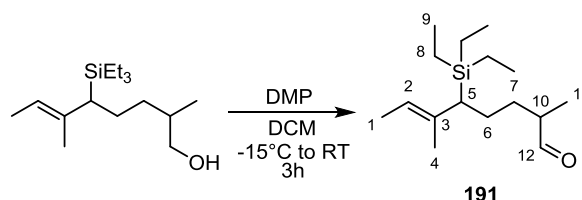
To a solution of alkene (314 mg, 1.24 mmol, 1 eq) in THF (5 mL) was added 9-BBN (4.78 mL, 2.39 mmol, 0.5 M in THF, 1.9 eq) at 0°C. The solution was stirred for 12h at room temperature. NaOH (2 mL, 6 mmol, 3 M H₂O, 4.8 eq) and H₂O₂ (0.6 mL, 6.4 mmol, 35% H₂O, 5.1 eq) were added at 0°C and the reaction mixture was stirred for 1h at room temperature. H₂O (10 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 x 10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude material was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane-Et₂O 85-15) to provide the desired product (310 mg, 92%) as a mixture of diastereoisomers (1/1) d1 and d2, as a colorless oil.

R_f = 0.55 (Et₂O-pentane 15-85) ; IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 3334, 2953, 2912, 2875, 1377, 1240, 1046, 713; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.23-5.12 (m, 1H, C₂H, d1+d2), 3.57-3.32 (m, 2H, C₁₂H₂, d1+d2), 2.16-2.05 (m, 1H, C₅H, d1+d2), 1.68-1.01 (m, 11H, C₁₀H + C₄H₃ + C₁H₃ + C₆H₂ + C₇H₂, d1+d2),

Experimental part

0.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, C_9H_3 , d1+d2), 0.95-0.83 (m, 3H, $C_{11}H_3$, d1+d2), 0.55 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H, C_8H_2 , d1+d2); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 136.6 (C_3 , d1 or d2), 136.5 (C_3 , d1 or d2), 118.5 (C_2 , d1 or d2), 118.3 (C_2 , d1 or d2), 68.8 (C_{12} , d1 or d2), 68.3 (C_{12} , d1 or d2), 36.0 (C_{10} , d1 or d2), 35.7 (C_{10} , d1 or d2), 33.2 (C_7 , d1 or d2), 32.8 (C_7 , d1 or d2), 28.8 (C_5 , d1 or d2), 28.3 (C_5 , d1 or d2), 25.1 (C_6 , d1 or d2), 24.8 (C_6 , d1 or d2), 21.9 (C_4 , d1+d2), 17.2 (C_{11} , d1 or d2), 16.4 (C_{11} , d1 or d2), 13.72 (C_1 , d1 or d2), 13.69 (C_1 , d1 or d2), 7.9 (C_9 , d1+d2), 3.43 (C_8 , d1 or d2), 3.41 (C_8 , d1 or d2).; **HRMS** (ESI) calculated for $C_{16}H_{34}OSiNa$ $[M+Na]^+$ 293.22766, found : 293.2279.

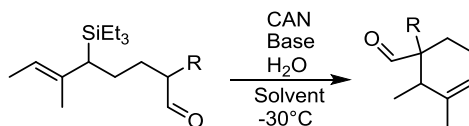
Compound 191 :



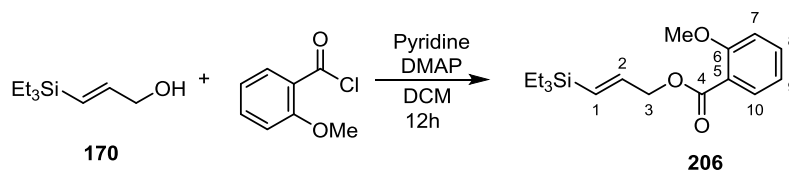
To a solution of alcohol (315 mg, 1.17 mmol, 1 eq) in DCM (5 mL) was added Dess-Martin periodinane (995 mg, 2.34 mmol, 2 eq) -15°C. The reaction mixture was stirred for 2h at -15°C and for an additional 1h at RT. The reaction was quenched with $NaHCO_3$ (10%, 10 mL) and layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude material was purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane- Et_2O 97-3) to provide the desired product as a colorless oil (244 mg, 78%), as mixture of (1/1) diastereoisomers d1 and d2.

$R_f = 0.6$ (pentane- Et_2O 97-3); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.5H, $C_{12}H$, d1 or d2), 9.57 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.5H, $C_{12}H$, d1 or d2), 5.24-5.16 (m, 1H, C_2H , d1+d2), 2.37-2.22 (m, 1H, $C_{10}H$, d1+d2), 2.18-2.06 (m, 1H, C_5H , d1+d2), 1.79-1.10 (m, 10H, $C_7H_2 + C_4H_3 + C_1H_3 + C_6H_2$, d1+d2), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H, $C_{11}H_3$, d1 or d2), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H, $C_{11}H_3$, d1 or d2), 0.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 4.5H, C_9H_3 , d1 or d2), 0.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 4.5H, C_9H_3 , d1 or d2), 0.55 (q, $J = 7.8$ Hz, 3H, C_8H_2 , d1 or d2), 0.54 (q, $J = 7.8$ Hz, 3H, C_8H_2 , d1 or d2).; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 205.3 (C_{12} , d1+d2), 136.0 (C_3 , d1 or d2), 135.8 (C_3 , d1 or d2), 119.0 (C_2 , d1 or d2), 118.9 (C_2 , d1 or d2), 46.4 (C_{10} , d1 or d2), 46.2 (C_{10} , d1 or d2), 30.7 (C_7 , d1 or d2), 30.1 (C_7 , d1 or d2), 28.5 (C_5 , d1 or d2), 28.1 (C_5 , d1 or d2), 25.0 (C_6 , d1 or d2), 24.7 (C_6 , d1 or d2), 21.8 (C_4 , d1+d2), 13.8 (C_1 , d1 or d2), 13.7 (C_1 , d1 or d2), 13.1 (C_{11} , d1 or d2), 7.8 (C_9 , d1+d2), 3.4 (C_8 , d1+d2); **HRMS** (ESI) calculated for $C_{16}H_{32}O_2SiNa$ $[M+Na]^+$ 307.20693, found : 307.2069

General procedure for the SOMO cyclisation:

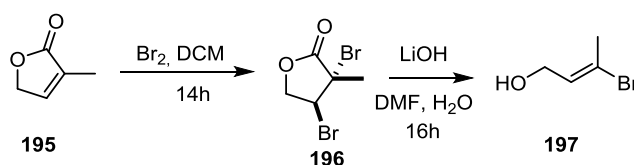


To a solution of the aldehyde (1 eq) in the appropriate solvent (0.06 M) was added H_2O (2 eq). The mixture was degassed at -60°C three time with Argon. Then CAN (3 eq), base (3 eq) and the imidazolidinone (0.2 eq). The solution was stirred for Xh at -30°C. The mixture was filtrated over florisile, washed with Et_2O and concentrated under vacuum to give the crude mixture.

(E)-3-(triethylsilyl)allyl 2-methoxybenzoate 206 :

To a solution of allylic alcohol (720 mg, 4.17 mmol, 1 eq) in DCM (6 mL) was added pyridine (1 mL, 12.53 mmol, 3 eq), o-methoxybenzoyl chloride (1.24 mL, 8.53 mmol, 2 eq) and DMAP (51 mg, 0.41 mmol, 0.1 eq) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5) to afford the desired product as a colorless oil (1.07 g, 83%).

R_f=0.25 (PE-AcOEt 95-5) ; **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 2952, 2874, 1729, 1708, 1600, 1491, 1463, 1435, 1296, 1245, 1129, 1086, 1017, 753, 719 ; **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.83 (m, 1H, C₁₀H), 7.46 (m, 1H, C₈H), 6.98 (m, 2H, C₇H+C₉H), 6.19 (m, 1H, C₂H), 5.98 (m, 1H, C₁H) 4.84 (dd, *J* = 1.2 Hz, 4.6 Hz, 2H, C₃H₂), 3.89 (s, 3H, C₁₁H₃), 0.94 (t, *J* = 8.2 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.59 (m, 6H, SiCH₂) ; **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.3 (C₄), 158.7 (C₆), 140.2 (C₂), 132.9 (C₈), 131.1 (C₁), 128.9 (C₁₀), 119.6 (C₅ C₉), 111.5 (C₇), 66.7 (C₃), 55.4 (C₁₁), 6.7 (SiCH₂), 2.8 (SiCH₂CH₃) ; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₇H₂₆O₃SiNa [M+Na]⁺ 329.1543, found : 329.1555.

Compound 197:

To a solution of 3-methyl-2,5-dihydrofuran-2-one (2 g, 18.4 mmol, 1 eq) in DCM (20 mL) was added Br₂ (4.7 mL, 91.7 mmol, 5 eq) slowly over 10 min at -10 °C (wet ice/acetone bath). The reaction was slowly let warm up to RT in 2h and stirred for 12h. The reaction mixture was carefully quenched with NaHSO₃ (sat. aq. 30 mL) and ice (30 g). The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 x 20mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 90-10) to afford the desired product as a white solid (3.2 g, 67%).

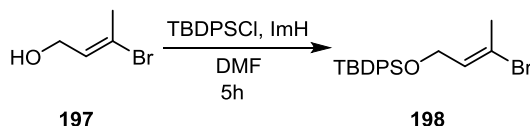
To a flask charged dibromolactone (5.52 g, 21.4 mmol, 1 eq) were added 50 mL of DMF/H₂O (4:1) and LiOH.H₂O (2.7 g, 64.2 mmol, 3 eq) at RT. The reaction mixture was stirred for 16h at RT. After 16 h, the reaction mixture was quenched with HCl (1 M, 50 mL) until pH=5. The aqueous phase was washed with AcOEt (4 x 30mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over

Experimental part

Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 60-40) to afford the desired product as a colorless oil (1.7 g, 52%).

*NMR data were consistent with those described in literature.*⁹⁹

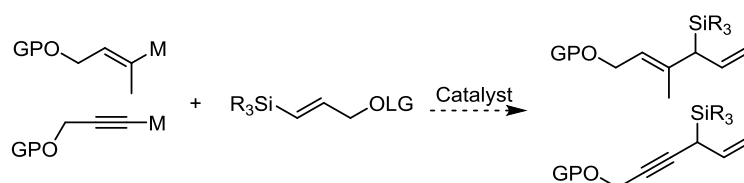
Compound 198:



To a solution of alcohol (1.42 g, 9.4 mmol, 1 eq) in DMF (18 mL) was added TBDPSCl (4.9 mL, 18.9 mmol, 2 eq) and imidazole (1.28 g, 18.9 mmol, 2 eq) at 0°C. The reaction mixture was stirred at RT for 5h. The reaction mixture was quenched with water (40 mL) and HCl (10 mL, 1 M H₂O). The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 x 30 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 98-2) to afford the desired product as a colorless oil (3.4 g, 93%).

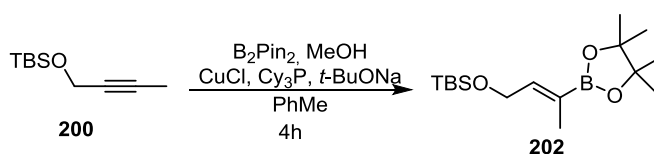
NMR data were consistent with those described in literature.

General procedure for the vinyl/alkyne metal S_N2' reaction



To a solution of allylic acetate/phosphate (1 eq) in the appropriate solvent was added the catalytic system. Then the vinyl/alkyne metal was added T°C and the reaction was stirred for t h. The mixture was quenched with NH₄Cl (sat. aq.), extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give the crude product.

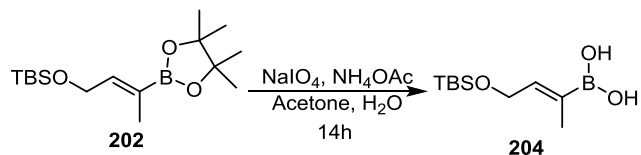
TBS protected vinyl pinacolborane 202:



A dry flask was charged with CuCl (53.7 mg, 0.54 mmol, 0.1 eq), NaOt-Bu (78.2 mg, 0.81 mmol, 0.15 eq), bis(pinacolato)diboron (1.51 g, 5.9 mmol, 1.1 eq). Then in the glove box was added tricyclohexylphosphine (182 mg, 0.65 mmol, 0.12 eq). To this mixture were added toluene (15 mL), the alkyne (1 g, 5.4 mmol, 1 eq) and MeOH (0.44 mL, 10.8 mmol, 2 eq), and the resulting solution was stirred at room temperature for 4h. The reaction was quenched with MeOH (5 mL), filtered through a pad of Celite (washed with DCM) and the filtrate was concentrated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 90-10) to afford the desired product as a colorless oil (1.36 g, 80%).

*NMR data were consistent with those described in literature.*¹⁰¹

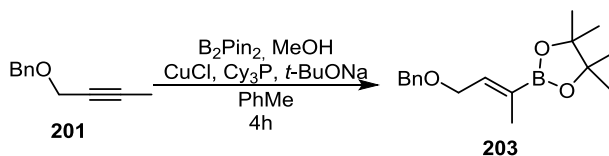
Experimental part



To a solution of NaIO_4 (1.16 g, 5.44 mmol, 6.8 eq) and NH_4OAc (388.7 mg, 5.04 mmol, 6.3 eq) in acetone/water mixture (14 mL / 6 mL) was added the boronate (250 mg, 0.80 mmol, 1 eq) at RT was added and the mixture stirred overnight. Acetone was evaporated under vacuum and the mixture extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The organic phases were concentrated under vacuum to give the desired product as a light orange solid (140 mg, 76%).

*NMR data were consistent with those described in literature.*¹⁰²

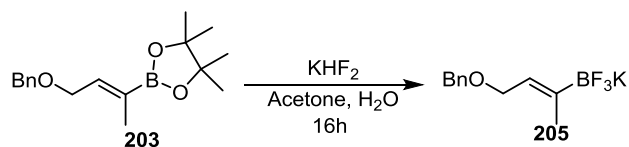
Bn protected vinyl pinacolborane **202**:



Same procedure as **202**

*NMR data were consistent with those described in literature.*¹⁰¹

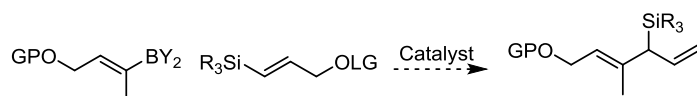
Trifluoroborate **205**:



To a solution of vinyl pinacolborane (200 mg, 0.69 mmol, 1 eq) in acetone (4 ml) and water (1.5 ml) was added potassium hydrogen difluoride (0.52 g, 6.94 mmol, 10 eq) by portion every 4h until total conversion. The solvent was evaporated and the residue was triturated in warm acetonitrile (8 ml). The solids were removed by filtration. The filtrate was concentrated to dryness to give the desired product.

*NMR data were consistent with those described in literature.*¹⁰²

General procedure for the vinyl boronate $\text{S}_{\text{N}}2'$ reaction:

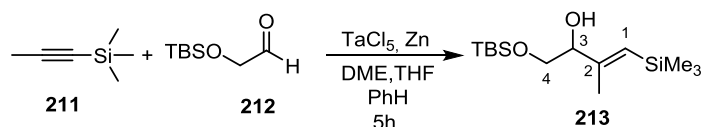


To a solution of vinyl boronate (1.5 eq) and allylic acetate/phosphate (1 eq) in the appropriate solvent was added the base and the catalytic system. The reaction was stirred at $T^\circ\text{C}$ for t h. The

Experimental part

mixture was filtrated over silica gel, washed with Et₂O, and the solvent was removed under vacuum.

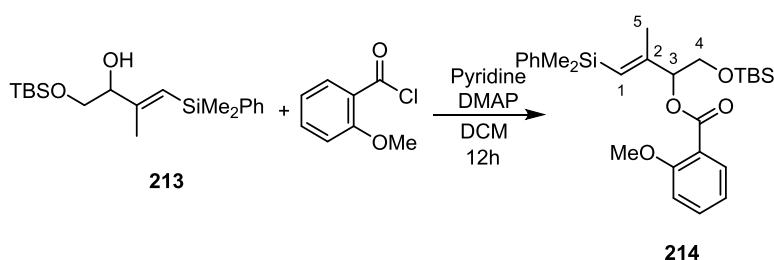
Allylic alcohol 213:



To a pale yellow solution of TaCl₅ (1.59 g, 4.45 mmol, 2 eq) in DME-benzene (1/1, 10 mL) was added Zinc (0.437 g, 6.68 mmol, 3 eq) and the mixture was stirred 1h. The colour of the mixture turned to greenish dark blue with a slightly exothermic process. To the mixture was added 1-(trimethylsilyl)-1-propyne (0.25 g, 2.22 mmol, 1 eq), and the whole mixture was stirred for 1h. THF (11 mL) was added to the mixture. After the mixture was stirred for 1h, the aldehyde (0.388 g, 2.2 mmol, 1 eq) was added, and the resulting mixture was stirred for 2h. NaOH (5mL, 15% H₂O) was added, and the mixture was stirred at 25 °C for an additional 1 h. The deposited white solid was removed by filtration with Celite and washed well with ethyl acetate (3 x 5 mL). The filtrate was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 100-0 to 95-5) to afford the desired product (194 mg, 30%) as a colorless oil.

R_f=0.34 (PE-AcOEt 97-3); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 2954, 2857, 1622, 1472, 1248, 1111, 1067, 833, 774, 689; **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.57 (s, 1H, C₁H), 4.10-3.98 (m, 1H, C₃H), 3.69 (dd, *J* = 9.9, 3.6 Hz, 1H, C₄H), 3.44 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H, C₄H), 2.67 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, OH), 1.78 (s, 3H, C₂Me), 0.90 (s 9H, *t*-Bu), 0.12 (s, 9H, SiMe₃), 0.08 (s, 6H, SiMe₂); **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 152.10, 124.40, 77.62, 66.40, 26.02, 18.45, 18.37, 0.09, -5.18, -5.23.

Compound 214:



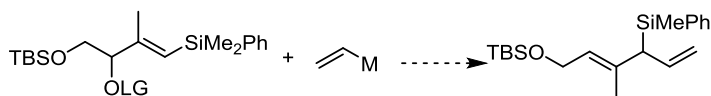
To a solution of alcohol (252 mg, 0.72 mmol, 1 eq) in DCM (8 mL) was added pyridine (0.17 mL, 2.16 mmol, 3 eq), o-methoxybenzoyl chloride (0.214 mL, 1.43 mmol, 2 eq) and DMAP (8.78 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq) were sequentially at 0 °C. The mixture was warmed to RT, stirred overnight. The reaction mixture was quenched with H₂O (10 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5) to give the desired product (238 mg, 68%) as a colorless oil

R_f = 0.5 (PE-AcOEt 95-5); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.82 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H, Ar), 7.60-7.40 (m, 3H, Ar), 7.40-7.26 (m, 3H, Ar), 7.09-6.94 (m, 2H, Ar), 5.90 – 5.77 (m, 1H, C₁H), 5.41 (t, *J* =

Experimental part

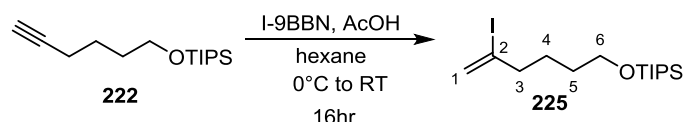
5.2 Hz, 1H, C₃H), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.84-3.80 (m, 2H, C₄H₂), 1.81 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, C₅H₃), 0.86 (s, 9H, *Sit-Bu*), 0.36 (s, 6H, SiMe₂), 0.04 (d, *J* = 2.7 Hz, 6H, SiMe₂)

General procedure for the vinyl SN2' reaction



To a solution of allylic acetate/phosphate (1 eq) in the appropriate solvent was added the catalytic system. Then the vinyl/alkyne metal was added T°C and the reaction was stirred for *t* h. The mixture was quenched with NH₄Cl (sat. aq.), extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give the crude product.

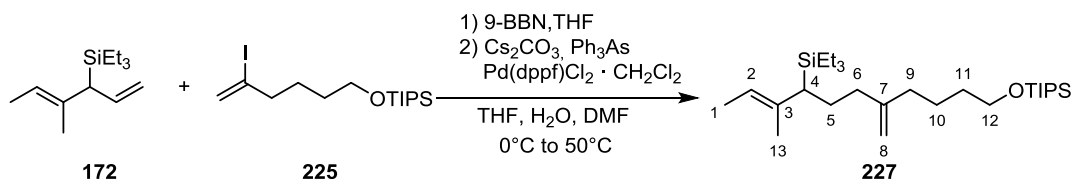
Compound 225:



To a stirred solution alkyne (900 mg, 3.35 mmol, 1 eq) in dry hexanes (30 mL) at 0°C was added B-iodo-9-BBN (4.24 mL, 4.24 mmol, 1 M in hexanes, 1.25 eq). The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature and stirred for 16h. AcOH (0.7 mL, 12.3 mmol, 3.7 eq) was added and the reaction was stirred for 1h. The reaction mixture was quenched by Na₂S₂O₃ (10 mL, 1 M in H₂O) and NaHCO₃ (sat. aq. 10 mL). This mixture was stirred until colorless and pH=7. The aqueous layer was separated and extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude material was filtered through a plug of SiO₂ (PE-AcOEt 97-3) to give vinyl iodide (1.18 g, 87%) as a light pink oil.

R_f = 0.3 (PE-AcOEt 97-3); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2941, 2892, 2865, 1723, 1463, 1384, 1369, 1259, 1107, 1014, 882, 680; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.02 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H, C₁H), 5.70-5.68 (m, 1H, C₁H), 3.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, C₆H₂), 2.41 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, C₃H₂), 1.67-1.49 (m, 3H), 1.18-1.01 (m, 20H).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 125.5 (C₁), 112.7 (C₂), 63.2 (C₆), 45.3 (C₃), 31.6 (C₅), 25.7 (C₄), 18.4 (TIPS), 12.2 (TIPS).; **HRMS** (ESI): degradation.

Compound 227:



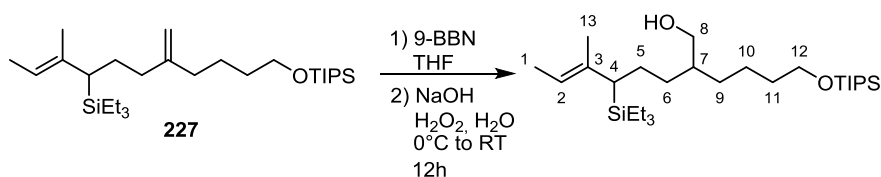
To a solution of diallylsilane (466 mg, 1.83 mmol, 1.5 eq) in THF (10 mL) was added 9-BBN (5.15 mL, 2.57 mmol, 0.5 M in THF, 2.1 eq) at 0°C. The reaction was stirred at 0°C for 30min then warmed up at room temperature. After 10h, Cs₂CO₃ (798 mg, 2.5 mmol, 2 eq) in H₂O (2.5 mL) and Ph₃As (75

Experimental part

mg, 0.25 mmol, 0.2 eq), Pd(dppf)Cl₂·DCM (100 mg, 0.12 mmol, 0.1eq) in DMF(2.5 mL) was added to the solution of borane. After 5min, the vinyl iodide (468 mg, 1.23 mmol, 1 eq) was added and the reaction was stirred at 50°C overnight. The reaction mixture was quenched with NH₄Cl (sat. aq. 5 mL). The aqueous layer was washed with Et₂O (3 x 5 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude oil was filtration over florisil eluted with pentane/Et₂O (1/1) and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude was dissolved in acetone (2 mL) and H₂O₂ (0.1 mL, 1.2 mmol, 35%, 1 eq) was added stirred for 1h and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane-Et₂O 100-0 to 95-5) to afford the desired product as a colorless oil (343 mg, 60%).

R_f= 0.3 (pentane-Et₂O 95-5); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2941, 2891, 2865, 1462, 1106, 1069, 1013, 883, 719, 679; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.20 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, C₂H), 4.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C₈H₂), 3.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, C₁₂H₂), 2.16 (dd, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H, C₄H), 2.11-1.96 (m, 3H, C₁₁H₂), 1.88-1.42 (m, 15H), 1.34-1.25 (m, 1H) 1.07 (m, 21H, SiCH(CH₃)₂), 0.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.57 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, SiCH₂CH₃).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 150.2 (C₇), 136.3 (C₃), 118.7 (C₂), 109.0 (C₈), 63.5 (C₁₂), 35.6 (C₆), 35.8 (C₉), 32.9 (C₁₁), 30.0 (C₄), 26.1 (C₅), 24.2 (C₁₀), 22.0 (C₁₁), 18.2 (SiCH(CH₃)), 13.8 (C₉), 12.2 (SiCH(CH₃)), 7.9 (SiCH₂CH₃), 3.4 (SiCH₂CH₃).; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₈H₅₈OSi₂Na [M+Na]⁺ 466.4026, found : 466.4035.

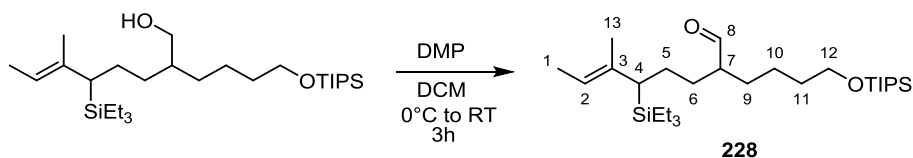
Compound 228:



To a solution of alkene (200 mg, 0.43 mmol, 1 eq) in THF (3 mL) was added 9-BBN (1.71 mL, 0.86 mmol, 0.5M in THF, 2 eq) at 0°C. The solution was stirred for 12h at room temperature. NaOH (171.3 mg, 4.28 mmol, 10 eq) in H₂O (1 mL) and H₂O₂ (0.024 mL, 4.28 mmol, 50% in H₂O, 10 eq) were added at 0°C and the reaction mixture was stirred for 1h at room temperature. The reaction mixture was quenched with H₂O (3 mL) and HCl (1 M) to pH=7. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 4mL). The combined organic layers were washed with brine (4 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash column chromatography (SiO₂, pentane-AcOEt 95-5) to provide the desired product (165.7 mg, 80%) as a mixture of diastereoisomers (1/1) as a colorless oil.

R_f= 0.3 (pentane-AcOEt 95-5); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3365, 2938, 2866, 1462, 1102, 1047, 1014, 882, 718, 679; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.18 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.69-1.18 (m, 22H), 1.17-1.02 (m, 21H), 0.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 9H), 0.55 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 136.5 (C₃), 118.5 (C₂), 66.1 (C₈, d1 or d2), 65.6 (C₈, d1 or d2), 63.5 (C₁₂), 42.1 (C₇, d1 or d2), 40.7 (C₇, d1 or d2), 40.0, 33.5, 31.3, 30.98, 30.7, 30.6, 28.5, 28.6, 27.3, 25.8, 24.8, 23.3, 23.2, 21.9, 18.2 (SiCH(CH₃)), 13.7(C₉), 12.2 (SiCH(CH₃)), 7.9 (SiCH₂CH₃), 3.4 (SiCH₂CH₃); **HRMS** (ESI) calculated for C₂₈H₆₀O₂SiNa [M+Na]⁺ 507.4030, found : 507.4024.

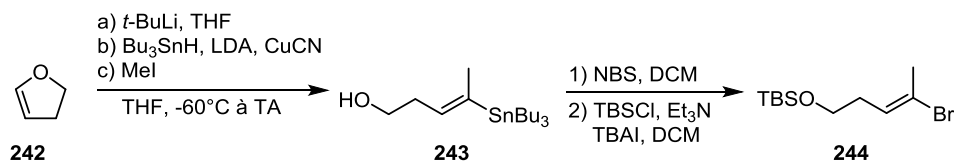
Experimental part



To a solution of alcohol (21.4 mg, 0.044 mmol, 1 eq) in DCM (4 mL) was added Dess-Martin periodinane (28 mg, 0.066 mmol, 1.5 eq) at -15°C (ice/acetone). The reaction mixture was stirred for 2h at -15°C and for an additional 1h at room temperature. The reaction mixture was quenched with NaHCO₃ (sat. aq. 3 mL) containing Na₂S₂O₃ (73 mg, 7 equiv/DMP). This mixture was stirred vigorously until both layers became clear. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 5 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (pentane-AcOEt 97-3) to afford the product as a colorless oil (13.6 mg, 64%).

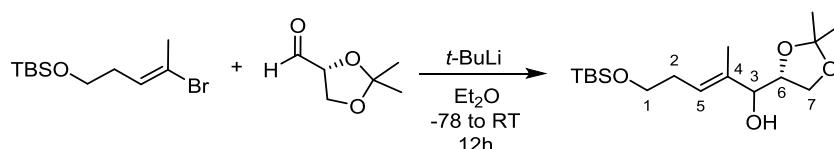
Experimental part for chapter III:

Compound 244:



Preparation and characterization already described in literature.¹²⁵

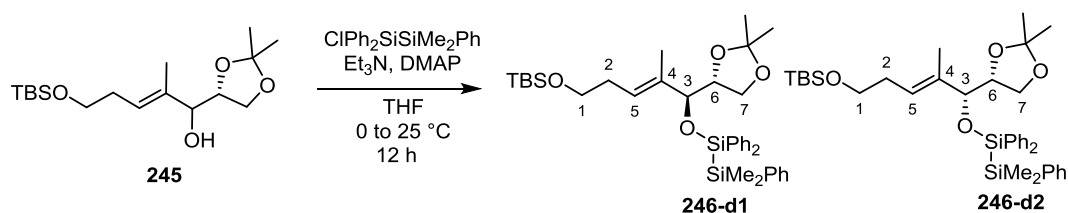
Compound 245:



To a solution of vinyl bromide (500 mg, 1.79 mmol, 1 eq) in Et₂O (25 mL) was slowly added *t*-BuLi (2.45 mL, 3.58 mmol, 1.46 M in pentane, 2 eq) at -78°C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 1h then warm up to -40°C and stirred for a further 30min. Then the aldehyde (233 mg, 1.79 mmol, 1 eq) in Et₂O (1 mL) was added slowly at -78°C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 2h then slowly warm up to RT overnight. The reaction mixture was quenched NH₄Cl (sat. aq. 10 mL) and the pH adjuste to 7 with HCl (1 M). The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude colorless oil was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 85-15) to give of the desired product (513 mg, 66%) as a mixture of diastereoisomere (2/1).

R_f= 0.3 (PE-AcOEt 85-15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 2985, 2955, 2932, 2884, 2858, 1371, 1253, 1214, 115, 1100, 1060, 1007, 834, 775 ; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) δ 5.60-5.42 (m, 1H, C₅H), 4.23-4.06 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.69-3.51 (m, 2H), 2.34-2.17 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.38-1.32 (m, 3H), 0.92 (s, 2H), 0.87 (s, 7H, SiC(CH₃)₃), 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 135.4, 134.9, 125.9, 123.8, 109.9, 79.2, 78.1, 77.7 77.1 , 76.8, 76.7, 75.6, 66.4, 65.1, 64.5, 62.7, 62.5, 31.5, 27.0, 26.6, 26.0, 25.6, 25.3, 18.4, 13.2, 12.1, -5.2, -5.2.; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₇H₃₄O₄Si₄ [M+H]⁺ 330,2226, found : 330,2242.

Compound 246:



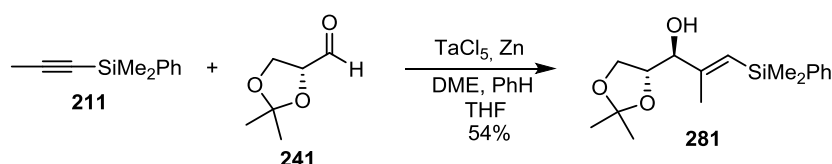
To a solution of alcohol (300 mg, 0.90 mmol, 1 eq), Et₃N (0.38 mL, 2.72 mmol, 3 eq) and DMAP (11 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq) in THF (10 mL) was added chlorodisilane (640 mg, 1.8 mmol, 2 eq) at 0°C. The reaction was stirred at RT during 6h. The reaction mixture was quenched with NH₄Cl (sat. aq.

Experimental part

10mL). The aqueous layer was washed with AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude oil was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 97-3) to give the 2 diastereoisomere (73% overall): 114,6mg of pur **246-d1** 312,3 mg of a mixture of **246-d1** and **246-d2**.

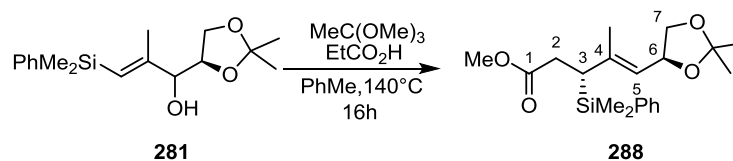
246-d1 *R*_f = 0.3 (PE-AcOEt 97-3); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2954, 2931, 2887, 2857, 1428, 1251, 1104, 1076, 1049, 834, 809, 775, 734, 697; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.54-7.19 (m, 16H, Ar), 5.06 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, C₃H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C₁H₂OTBS), 2.08-1.98 (m, 2H, C₂H₂), 1.40 (s, 3H, C₄CH₃), 1.28 (s, 3H, CCH₃), 1.25, (s, 3H, CCH₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.43 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H, Si(CH₃)₂Ph), 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂*t*-Bu); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 138.3, 136.4, 136.3, 135.9, 135.3, 134.5, 129.6, 128.8, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 125.2, 109.2, 80.1, 77.6, 66.7, 62.5, 31.6, 26.8, 26.1, 25.7, 18.5, 12.3, -2.6, -2.7, -5.1. (Major Isomere); **HRMS** (ESI) calculated for C₃₇H₅₄O₃Si₃Na [M+Na]⁺ 669.32222, found: 669.3219.

Compound 281:



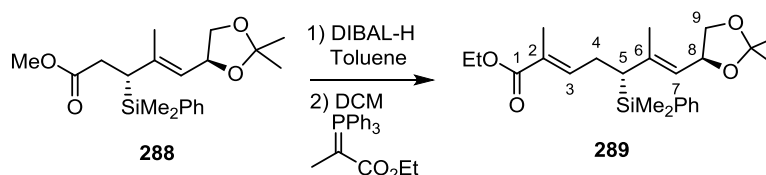
To a pale yellow solution of TaCl₅ (822 mg, 2.29 mmol, 2 eq) in DME- benzene (1:1 10 mL) was added zinc powder (225 mg, 3.44 mmol, 3 eq) and the mixture was stirred 1h. The color of the mixture turned to greenish dark blue with a slightly exothermic process. To the mixture was added 1-(trimethylsilyl)-1-propyne (200 mg, 1.14 mmol, 1 eq), and the whole mixture was stirred for 1h. THF (11 mL) was added to the mixture. After the mixture was stirred for 1h, the aldehyde (150 mg, 1.14 mmol, 1 eq) was added, and the resulting mixture was stirred for 2h. Aqueous NaOH solution (15%, 5 mL) was added, and the mixture was stirred at 25 °C for an additional 1 h. The deposited white solid was removed by filtration with Celite and washed well with ethyl acetate (3 x 15mL). The filtrate was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 90-10 to 85-15) to afford the desired product as a colorless oil (107.4 mg, 31%) as a single diastereoisomere.

*R*_f = 0.4 (PE-AcOEt 85-15); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3463, 2913, 2899, 1428, 1371, 1248, 1215, 1155, 1112, 1065, 837, 816, 778, 729, 699; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.55-7.47 (m, 2H, Ph), 7.39-7.30 (m, 3H, Ph), 5.87 (s, C₁H, 1H), 4.33-4.16 (m, 2H), 3.96-3.77 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, OH), 1.70 (s, 3H, C₂CH₃), 1.46 (s, 3H, CCH₃), 1.38 (s, 3H, CCH₃), 0.39 (s, 3H, SiCH₃) 0.38 (s, 3H, SiCH₃); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 152.7 (C₂), 139.5 (Ph), 133.8 (Ph), 129.0 (Ph), 128.0, 122.3 (C(CH₃)₂), 109.6 (C₁), 77.1(C₄) 75.1 (C₃), 64.2 (C₅), 26.6 (CCH₃), 25.5 (CCH₃), 19.4 (C₂CH₃), -0.9 (SiCH₃), -1.0 (SiCH₃); **HRMS** (ESI) calculated for C₁₇H₂₆N₃O₃SiNa [M+Na]⁺ 329.15489, found: 329.1548

Compound 288:

To a solution of allylic alcohol (265.2 mg, 0.86 mmol, 1 eq) in toluene (3 mL) was added trimethyl orthoacetate (0.44 mL, 3.46 mmol, 4 eq) and propionic acid (one drop). The solution was warmed to reflux for 16h. The reaction mixture was cooled to room temperature. The toluene was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5, 92.5-7.5 to 95-5) to afford the desired allylsilane (265 mg, 84%) as a colorless oil.

R_f = 0.3 (PE-AcOEt 90-10); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.53-7.41 (m, Ph, 2H), 7.41-7.30 (m, Ph, 3H), 4.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H, C₅H), 4.84-4.67 (m, 1H, C₆H), 4.04-3.96 (m, 1H, C₇H₂), 3.57 (s, 1H, OCH₃), 3.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H, C₇H₂), 2.61-2.36 (m, 2H, C₂H₂), 2.27-2.16 (m, 1H, C₃H), 1.58 (d, J = 1.1 Hz, 3H, C₄CH₃), 1.38 (s, 3H, CCH₃), 1.37 (s, 3H, CCH₃), 0.33 (s, 3H, SiCH₃), 0.30 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.7 (C₁), 141.6 (Ph), 136.9 (C₄), 134.1 (Ph), 129.5 (Ph), 128.0 (Ph), 122.0 (C₅), 108.9 (C(CH₃)₂), 73.5 (C₆), 69.6 (C₇), 51.6 (OCH₃), 34.6 (C₂), 34.4 (C₃), 27.0 (C(CH₃)₂), 26.2 (C(CH₃)₂), 18.9 (C₄CH₃), -3.8 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃).

Compound 289:

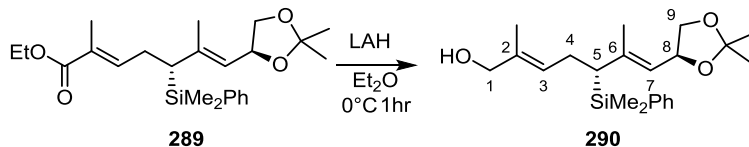
To a solution of ester (265 mg, 0.73 mmol, 1 eq) in toluene (3 mL) was added DIABL-H (0.88 mL, 0.88 mmol, 1 M in hexane, 1.2 eq) was added dropwise over 15 min at -78°C. The mixture was stirred for 2h, quenched with methanol (0.3 mL) and allowed to warm to room temperature. The mixture was washed with potassium sodium tartrate (sat. aq. 3 mL) and Et₂O (5 mL) was added. The mixture was filtrated. The aqueous layer was further extracted with Et₂O (3 × 5 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude aldehyde was dissolved in DCM (5 mL) and was added ethyl 2-(triphenylphosphoranylidene)propionate (313 mg, 0.812 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred overnight at RT and then 2 days at 35°C. The solvent was evaporated to give a yellow solid. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5 to 92.5-7.5) to give the desired vinyl ester (173.6 mg, 77%) as a colorless oil.

R_f = 0.3 (PE-AcOEt 92.5-7.5); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.51-7.44 (m, 2H, Ph), 7.39-7.30 (m, 3H, Ph), 6.60 (td, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H, C₂H), 5.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H, C₆H), 4.87-4.71 (m, 1H, C₇H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.02 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 1H, C₈H₂), 3.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H, C₈H₂), 2.40-2.27 (m, 2H, C₃H₂), 1.84-1.75 (m, 1H, C₄H), 1.73 (d, J = 1.0 Hz, 3H, C₁CH₃), 1.52 (d, J = 1.1 Hz, 3H, C₅CH₃), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.38 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.35 (s, 3H,

Experimental part

SiCH₃), 0.30 (s, 3H, SiCH₃).; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.2(CO), 142.2(C₂), 141.2(C₁), 137.5 (Ph), 134.0 (Ph), 129.4 (Ph), 127.9 (Ph), 127.7 (C₅), 122.7(C₆), 108.9 (C(CH₃)₂), 73.5(C₇), 69.7(C₈), 60.5(OCH₂CH₃), 38.8(C₄), 28.1(C₃), 27.0(C(CH₃)₂), 26.2(C(CH₃)₂), 18.5(C₅CH₃), 14.4(OCH₂CH₃), 12.5(C₁CH₃), -3.6 (SiCH₃), -4.4(SiCH₃).;

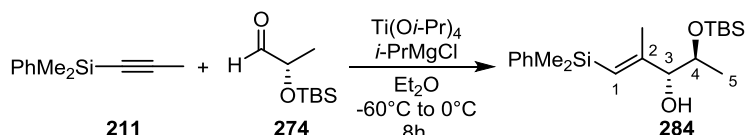
Compound 290:



To a solution of ester (151 mg, 0.36 mmol, 1 eq) in Et₂O (0.7 mL) was added LAH (26 mg, 0.68 mmol, 1.9 eq) at 0°C the reaction mixture was stirred at 0°C for 1h The reaction mixture was quenched with NaOH (15 mg) in 2 mL of a mixture of THF/H₂O (1/1), then filtrated, washed with Et₂O, and evaporated under vacuum. Purification by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 80-20 to 70-30) to afforded the desired product as a colorless oil (105.2 mg, 77%).

R_f=0.5 (PE-AcOEt 70-30); IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 3399, 3957, 1715, 1428, 1379, 1258, 1040, 1026, 795, 738, 700; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.52-7.42 (m, 2H, Ph), 7.41-7.29 (m, 3H, Ph), 5.27-5.18 (m, 1H, C₃H), 4.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₇H), 4.84-4.74 (m, 1H, C₉H₂), 4.06 - 3.95 (m, 1H, C₉H₂), 3.86 (s, 2H, C₁H₂), 3.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, C₉H₂), 2.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, C₄H₂), 1.71 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, C₅H), 1.62 (s, 1H, OH), 1.56 (s, 3H, C₂CH₃), 1.53 (m, 3H, C₆CH₃), 1.39(s, 3H, C(CH₃)₂), 1.37 (s, 3H, C(CH₃)₂), 0.33 (s, 3H, SiCH₃), 0.28 (s, 3H, SiCH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 142.1 (C₂), (Ph), 134.8 (C₆), 134.0 (Ph), 129.2 (Ph), 127.8 (Ph), 126.4 (C₃), 121.7 (C₇), 108.8 (C(CH₃)₂), 73.5 (C₈), 69.6 (C₉), 69.0 (C₁), 39.1 (C₅), 26.9 (C₄ + C(CH₃)₂), 26.2 (C(CH₃)₂), 19.2 (C₆CH₃), 13.9 (C₂CH₃), -3.6 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃).; HRMS (ESI) calculated for C₂₂H₃₄O₃SiNa [M+Na]⁺ 397.2175, found : 397.2169.

Compound 284:

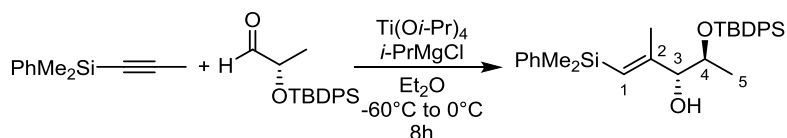


To a solution of the dimethyl(phenyl)prop-1-yn-1-ylsilane (52 mg, 0.29 mmol, 1 eq) and Ti(Oi-Pr)₄ (0.116 mL, 0.39 mmol, 1.35 eq) in ether (2 mL) was added *i*-PrMgCl (0.37 mL, 0.75 mmol, 2 M in Et₂O, 2.6 eq) at -78°C. The resulting yellow solution was warmed to -50°C over 1h. After stirring at the same temperature for 2h the aldehyde (140 mg, 0.75 mmol, 2.6 eq) was added at -50°C and the stirring was continued for 5h at -45 °C. Then the reaction mixture was warmed up to 0°C over 30 min and quenched with H₂O (0.3 mL). To the mixture were added MgSO₄. After filtration through a short pad of Celite, the filtrate was concentrated to give an oil. The reaming aldehyde was removed by Kugelrohr distillation (1 mmHg, 60°C). The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane-AcOEt 97-3) to give the product as a single diastereomer (52.4 mg, 57%)

R_f= 0.3 (pentane-AcOEt 97-3); IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 2983, 1711, 1428, 1371, 1254, 1117, 1055, 1025, 831, 791, 735, 700; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.55-7.47 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 3H), 5.87 (s, 1H, C₁H), 4.33-4.16 (m, 1H, C), 3.96-3.77 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 1.70 (s, 9H), 1.46

Experimental part

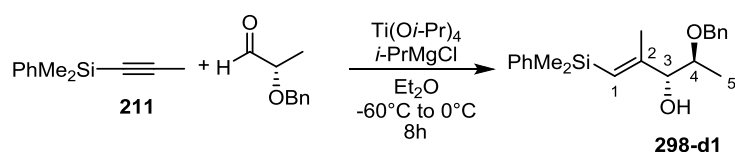
(s, 9H), 1.38 (s, 6H), 0.38 (d, $J = 4.2$ Hz, 6H).; **^{13}C NMR** (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.7, 139.5, 133.8, 129.0, 127.9, 122.3, 109.5, 77.1, 75.1, 64.2, 26.6, 25.4, 19.4, -0.9, -1.0.; **HRMS** : degradation



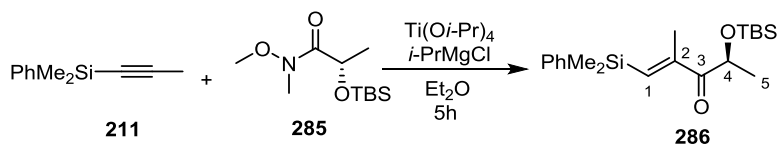
To a solution of the dimethyl(phenyl)prop-1-yn-1-ylsilane (100 mg, 0.57 mmol, 1 eq) and $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (0.22 mL, 0.74 mmol, 1.3 eq) in ether (2 mL) was added $i\text{-PrMgCl}$ (1.82 mL, 1.43 mmol, 1.82 M in Et_2O , 2.5 eq) at -78°C . The resulting yellow solution was warmed to -50°C over 1 h. After stirring at the same temperature for 2h the aldehyde (358 mg, 1.15 mmol, 2 eq) was added at -50°C and the stirring was continued for 5h at -45°C . Then the reaction mixture was warmed up to 0°C over 30 min and quenched with H_2O (0.5 mL). To the mixture were added MgSO_4 . After filtration through a short pad of Celite, the filtrate was concentrated to give an oil. The remaining aldehyde was removed by kugel Rohr distillation (0.5 mmHg, 100°C). The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane- AcOEt 98-2) to give the product as a colorless oil (129 mg, 46%) as mixture of diastereomers (1.5/1).

$R_f = 0,3$ (pentane- AcOEt 98-2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 3469, 2966, 1716, 1602, 1451, 1375, 1261, 1094, 1071, 1027, 801, 702; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.87-7.26 (m, 15H), 5.83 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.23- 3.56 (m, 2H), 1.29- 0.92 (m, 15H), 0.49- 0.41 (m, 6H).; **^{13}C NMR** (50MHz, CDCl_3) δ (ppm) 139.1, 139.0, 138.5, 138.1, 138.0, 137.3, 133.9, 133.8, 129.2, 128.3, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 127.3, 70.81, 69.5, 69.4, 65.7, 65.6, 61.8, 60.6, 60.6, 60.3, 60.2, 60.1, 37.5, 36.0, 27.1, 26.5, 21.8, 21.5, 18.6, 17.9, 16.5, 14.5, 13.8, -3.9, -3.9, -4.3, -4.6; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 511.2465, found : 511.2459.

Compound 298:

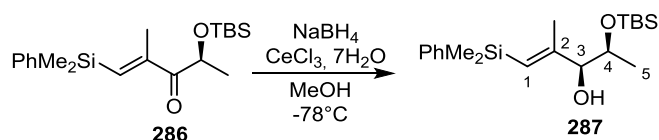


To a solution of the dimethyl(phenyl)prop-1-yn-1-ylsilane (200 mg, 1.14 mmol, 1 eq) and $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (0.44 mL, 1.5 mmol, 1.3 eq) in ether (2 mL) was added $i\text{-PrMgCl}$ (1,58 mL, 2.89 mmol, 1.82 M in Et_2O , 2.5 eq) at -78°C . The resulting yellow solution was warmed to -50°C over 1h. After stirring at the same temperature for 2h the aldehyde (471 mg, 2.89 mmol, 2.5 eq) was added at -50°C and the stirring was continued for 5h at -45°C . Then the reaction mixture was warmed up to 0°C over 30 min and quenched with H_2O (0.5 mL). To the mixture were added MgSO_4 . After filtration through a short pad of Celite and washed with Et_2O , the filtrate was concentrated to give an oil. The remaining aldehyde was removed by kugel Rohr distillation (0.6 mmHg, 80°C). The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane- AcOEt 95-5) to give the product as a colorless oil (223.6 mg, 57%) mixture of diastereomers (2.3/1)

Compound 286:

To a solution of alkyne (88 mg, 0.5 mmol, 5 eq) and Weinreb amide (250 mg, 0.1 mmol, 1 eq) in Et₂O (5 mL) was added Ti(O*i*-Pr)₄ (0.226 mL, 0.75 mmol, 7.5 eq). To this stirring mixture was added *i*-PrMgCl (0.76 mL, 1.5 mmol, 2 M in ether, 15 eq) dropwise over 1 h with a syringe pump. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. The mixture was quenched with H₂O (0.5 mL). The mixture filtrated over celite/Na₂SO₄, washed with Et₂O and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane-AcOEt 98-2) to give the desired product (146.7 mg, 80%) as a colorless oil.

R_f=0.3 (pentane-AcOEt 98-2) ; **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 3070, 2956, 2856, 1701, 1258, 1090, 1018, 831, 777, 699 ; **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.60-7.45 (m, 2H, Ar), 7.37 (dd, *J* = 4.7, 2.0 Hz, 3H, Ar), 6.80 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, C₁H), 4.86 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, C₄H), 1.87 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, C₆H₃), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C₅H₃), 0.88 (s, 9H, *t*-Bu), 0.46 (s, 6H, SiMe₂Ph), 0.05 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H, SiMe₂*t*-Bu); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 203.4 (C₄), 151.0 (C₂), 138.2 (Ar), 137.8 (Ar), 133.8 (Ar), 129.4 (Ar), 128.2 (C₁), 71.70 (C₄), 25.9 (*t*-Bu), 22.1 (C₅), 18.3 (*t*-Bu), 18.0 (C₆), -1.4 (SiMe₂), -4.5 (SiMe), -4.7 (SiMe); **HRMS** (ESI) calculated for C₂₀H₃₄O₂Si₂Na [M+Na]⁺ 385.1689, found : 385.1990.

Compound 286:

To a solution of α-β unsaturated ketone (137 mg, 0.38 mmol, 1 eq) and CeCl₃·7H₂O (140.8 mg, 0.38 mmol, 1 eq) in MeOH (3.7 mL) was added NaBH₄ (14.3 mg, 0.38 mmol, 1 eq) at -78°C. After 5min, the reaction was quenched with NH₄Cl (sat aq, 2 mL) and let warm up to RT. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane-AcOEt 97-3) to afford the desired allyl alcohol (120.9 mg, 88%) as a single diastereomer as a colorless oil.

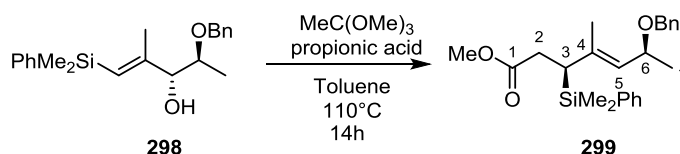
R_f= 0.3 (pentane-AcOEt 97-3); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 2983, 1711, 1428, 1371, 1254, 1117, 1055, 1025, 831, 791, 735, 700; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.55-7.47 (m, 2H, Ph), 7.39-7.30 (m, 3H, Ph), 5.70-5.67 (m, 1H, C₂H), 3.84-3.69 (m, 2H, C₃H + C₄H), 2.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, OH), 1.69 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, C₂Me), 1.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, C₅H₃), 0.89 (s, 9H, SiMe₂*t*-Bu), 0.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H,

Experimental part

SiMe₂Ph), 0.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 6H, SiMe₂*t*-Bu); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 152.7, 139.5, 133.8, 129.0, 127.9, 122.3, 109.5, 77.1, 75.1, 64.2, 26.6, 25.4, 19.4, -0.9, -1.0.; **HRMS** : degradation

Bn series

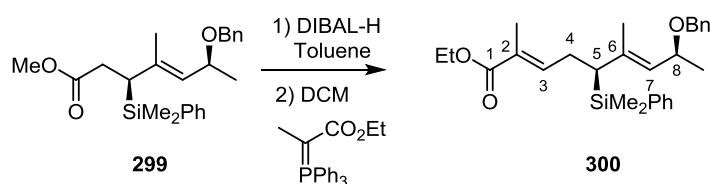
Compound 299:



To a solution of allylic alcohol (1.66 g, 3.9 mmol, 1 eq) in toluene (15 mL) was added trimethyl orthoacetate (2.74 mL, 21.4 mmol, 5.5 eq) and propionic acid (one drop). The solution was warmed to reflux for 16h. The reaction mixture was cooled to room temperature. The toluene was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5 to 92.5-7.5) to afford the desired allylsilane as a colorless oil (1.34 g, 87%, dr 2.3/1).

R_f = 0.3 (PE-AcOEt 95-5); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3451, 2954, 1724, 1452, 1428, 1272, 1252, 1173, 1048, 1026, 831, 790, 735, 699; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.56-7.47 (m, 2H, Ph), 7.40-7.23 (m, 8H), 5.02 (d, $J = 9.3$ Hz, 0.28H, C₅Hd₂), 4.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.72H, C₅Hd₁), 4.58-4.37 (m, 1H, C₆H), 4.32-4.16 (m, 2H, OCH₂Ph), 3.59 (s, 0.76H, OMed₂), 3.56 (s, 2.24H, OMed₁), 2.69-2.53 (m, 1H, C₂H₂), 2.51-2.38 (m, 1H, C₂H₂), 2.34-2.16 (m, 1H, C₃H), 1.54 (d, $J = 1.2$ Hz, 2.1H, C₄CH₃d₁), 1.51 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, C₄CH₃d₂), 1.33-1.13 (m, 6H, C₇H₃), 0.40-0.30 (m, 6H, Si(CH₃)₂).; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.9, 139.3, 139.2, 138.6, 137.0, 134.1, 134.0, 129.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.9, 127.8, 127.8, 127.4, 126.5, 71.0, 70.9, 69.5, 69.3, 51.6, 34.9, 34.6, 34.3, 22.0, 19.3, 18.0, -3.80, -4.0, -4.6; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₄H₃₂O₃SiNa [M+Na]⁺ 419.2012, found : 419.2024.

Compound 300:

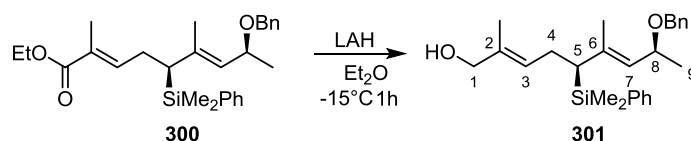


To a solution of ester (1.34 g, 3.38 mmol, 1 eq) in toluene (15 mL) was added DIABL-H (4.32 mL, 4.32 mmol, 1M in hexane, 1.3 eq) was added dropwise over 15min at -78°C and further stirred at -78°C for 2h. The reaction mixture was quenched at -78°C with H₂O (0.17 mL) and let warm up to 0°C over 10min. NaOH (0.17 mL, 15% aq.) was added and let arm up to RT. H₂O (0.5 mL) was added and stirred for 10min. Then MgSO₄ was added. The reaction mixture was filtrated over celite, washed with Et₂O. The solvent was evaporated to give the crude product. The crude aldehyde was dissolved in toluene (20 mL) and was added ethyl 2-(triphenylphosphoranylidene)propionate (1.95 g, 5.07 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred at 35°C for 2 days. The solvent was evaporated to give a yellow solid. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5 to 92.5-7.5) to give the desired vinyl ester (886.6 mg, 58%, d.r. = 2.3/1) as a colorless oil.

Experimental part

R_f = 0.3 (PE-AcOEt 92.5-7.58); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2958, 1717, 1452, 1427, 1376, 1254, 1111, 1067, 1025, 828, 733, 698; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.56-7.46 (m, 2H, Ph), 7.40-7.21 (m, 8H, Ph), 6.72 (td, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H, C₃H), 5.07-4.95 (m, 1H, C₇H), 4.54 (d, J = 12 Hz, 0.2H, C₈H_a), 4.45 (d, J = 12 Hz, 0.8H, C₈H_b), 4.31-4.15 (m 2H, OCH₂Ph), 4.15-4.06 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.51-2.29 (m, 2H, C₅H₂), 1.96-1.76 (m, 4H, C₂CH₃ + C₅H), 1.45 (d, J = 1.2 Hz, 2.3H, C₆CH₃d₁), 1.42 (d, J = 1.2 Hz, 0.7H, C₆CH₃d₂), 1.26-1.14 (m, 6H, OCH₂CH₃ + C₉H₃), 0.41-0.30 (m, 6H, Si(CH₃)₂).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.1, 142.7, 142.5, 139.2, 138.4, 138.1, 137.6, 134.0, 134.0, 129.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 127.4, 71.0, 70.7, 69.5, 60.4, 39.1, 38.5, 28.0, 27.3, 22.0, 21.8, 18.7, 16.9, 14.3, 12.6, -3.6, -3.8, -4.3; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₄H₃₈O₃SiNa [M+Na]⁺ 473.2482, found : 473.2499.

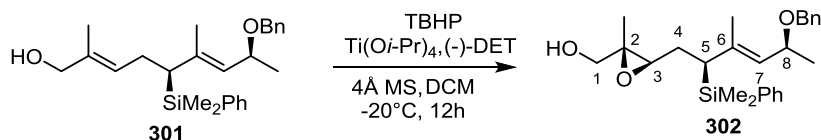
Compound 301:



To a suspension of LAH (149.3 mg, 3.93 mmol, 2 eq) in dry Et₂O (15 mL) was added a solution of ethyl ester (886.6 mg, 1.97 mmol, 1 eq) in Et₂O (3 + 2 mL) at -10°C. The reaction was stirred at -10°C for 30min. The reaction mixture was cooled to 0°C and Et₂O was added (1mL). The reaction mixture was quenched with 140 μ L of H₂O, 140 μ L of NaOH (15%) and 300 μ L of H₂O. After 15min at RT, MgSO₄ was added and stirred for another 15min. The reaction mixture was filtrated over celite. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 85-15) to give the desired product (765.1 mg, 95%, d.r. = 2.3/1) as a colorless oil.

R_f = 0.5 (PE-AcOEt 85-15); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2965, 1717, 1601, 1451, 1373, 1263, 1098, 1026, 803, 715; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.56-7.47 (m, 2H, Ph), 7.41-7.22 (m, 8H, Ph), 5.35-5.27 (m, 1H, C₃H), 5.06-4.95 (m, 1H, C₇H), 4.57-4.41 (m, 1H, OCH₂Ph), 4.33-4.15 (m, 2H, C₈H + OCH₂Ph), 3.87 (s, 2H, C₁H₂), 2.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H, C₄H₂), 1.86-1.68 (m, 1H, C₅H), 1.60 (m, 3H, C₂CH₃), 1.45 (m, 3H, C₆CH₃), 1.30-1.15 (m, 3H, C₉H₃), 0.37 (s, 3H, SiCH₃), 0.33 (s, 3H, SiCH₃); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 139.37, 139.1, 138.3, 134.7, 134.0, 129.2, 128.4, 128.4, 127.8, 127.7, 127.4, 127.0(C7), 126.6(C3), 71.2(C8), 69.4(OCH₂Ph), 69.0(C1), 39.1(C5), 27.0(C4), 22.0(C9), 18.7(C6), 13.9(C2), -3.5(SiCH₃), -4.3(SiCH₃).; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₆H₃₆O₂SiNa [M+Na]⁺ 431.2376, found : 431.2373.

Compound 302:



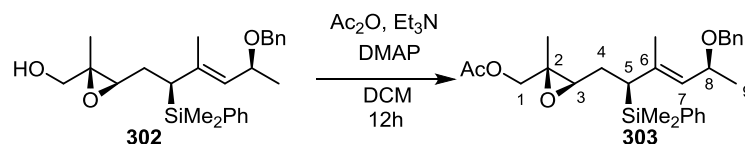
To a suspension of 4Å activated molecular (100 mg) sieves in DCM (10 mL) was added *D*-(-)-Diethyl tartrate (60.5 mg, 0.29 mmol, 0.2 eq) and Ti(Oi-Pr)₄ (0.087 mL, 0.29 mmol, 0.2 eq) at -20°C. Then TBHP (587 μ L, 2.94 mmol, 5 M in isooctane, 2 eq) was added slowly at -20°C and stirred for 20 min. A solution of allylic alcohol (600 mg, 1.47 mmol, 1 eq) in DCM (5 + 5 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for an additional 12h at -20 to -15 °C. The reaction was quenched with H₂O (1.6 mL, 10 times the amount of Ti(Oi-Pr)₄) and let warm up to room temperature. Then NaOH (2 mL,

Experimental part

30% sat in NaCl) was added and the mixture was stirred for 30min. The mixture was filtrated over celite washed with DCM. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 80-20) to give the desired product (519.5 mg, 83%, d.r. = 2.1/1) as a colorless oil.

R_f = 0.4 (PE-AcOEt 80-20); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2963, 2925, 1452, 1427, 1369, 1248, 1111, 1067, 1043, 831, 814, 771, 734, 697; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.53-7.46 (m, 2H, Ph), 7.38-7.24 (m, 8H, Ph), 5.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 0,3H, C₇H d2), 5.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 0,7H, C₇H, d1), 4.58-4.15 (m, 2H, C₉H + OCH₂Ph), 3.63-3.37 (m, 2H, C₁H₂), 3.07-2.95 (m, 1H, C₃H), 1.99-1.79 (m, 2H, C₄H₂), 1.74-1.62 (m, 2H, C₅H + OH), 1.52 (s, 0.7H, C₆Me d2), 1.48 (s, 2.1H, C₆Me d1), 1.29-1.13 (m, 6H, C₉H₃ + C₂Me), 0.37-0.29 (m, 6H, SiMe₂); **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 139.1, 139.0, 138.56, 138.1, 138.0, 137.3, 134.0, 133.8, 129.2, 128.3, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 127.3, 71.1, 70.8, 69.5, 69.4, 65.8, 65.6, 61.8, 60.6, 60.6, 60.3, 60.2, 60.1, 37.5, 36.0, 27.1, 26.6, 21.8, 21.5, 18.6, 17.9, 16.6, 14.5, 13.9, -3.9, -3.9, -4.3, -4.6; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₆H₃₆O₃SiNa [M+Na]⁺ 447.2325, found : 447.2323.

Compound 303:



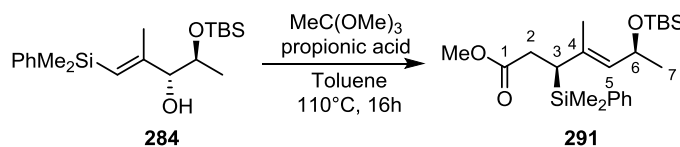
To a solution alcohol (200 mg, 0.47 mmol, 1 eq) in DCM (2.8 mL) was added Et₃N (0.13 mL, 0.94 mmol, 2 eq), Ac₂O (0.066 mL, 0.7 mmol, 1.5 eq) and DMAP (5.7 mg, 0.047mmol, 0.1 eq). The reaction mixture was stirred for 12h. Silica gel was added to the flask until all the liquid was absorbed. The volatile was evaporated under reduce pressure. The crude product absorbed on silica was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5) to give the desired product (210.5 mg, 96%, d.r. = 2.5/1) as a colorless oil.

R_f = 0.5 (PE-AcOEt 95-5); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2964, 1745, 1454, 1428, 1307, 1260, 110, 1070, 1038, 866, 813, 737, 700; **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.54-7.45 (m, 2H, Ph), 7.39-7.22 (m, 8H, Ph), 5.18-5.01 (m, 1H, C₇H), 4.59-4.03 (m, 4H, C₈H + C₁H + OCH₂Ph), 3.93-3.74 (m, 1H, C₁H), 2.97-2.81 (m, 1H, C₃H), 2.05-1.97 (m, 3H, COMe), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.90-1.59 (m, 3H, C₄H₂ + C₅H), 1.53 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, C₆CH₃d2), 1.50 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, C₆CH₃d1), 1.29-1.14 (m, 6H, C₉H₃ + C₂CH₃), 0.38-0.30 (m, 6H, SiMe); **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.7, 139.1, 138.4, 137.9, 137.4, 134.1, 134.0, 129.4, 128.4, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5, 71.3, 69.7, 68.4, 61.0, 59.3, 58.1, 36.0, 27.2, 22.0, 20.8, 18.7, 17.1, 14.8, 14.2, -3.8, -4.2.; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₈H₃₈O₄SiNa [M+Na]⁺ 489.2431, found : 489.2437.

TBS Series

Compound 291:

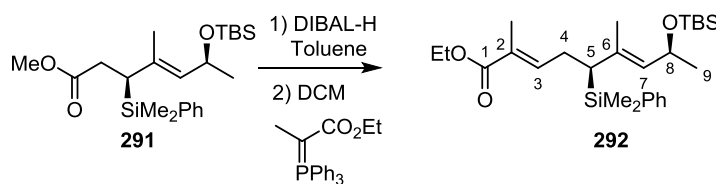
Experimental part



To a solution of allylic alcohol (330.7 mg, 0.9 mmol, 1 eq) in toluene (3 mL) was added trimethyl orthoacetate (0.59 mL, 4.53 mmol, 5 eq) and propionic acid (one drop). The solution was warmed to reflux for 16h. The reaction mixture was cooled to room temperature. The toluene was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 98-2 to 97-3) to afford the desired allylsilane (376.8 mg, 99%) as a colorless oil.

R_f = 0.2 (PE-AcOEt 98-2); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 2954, 2856, 1740, 1434, 1377, 1249, 1167, 1071, 1002, 831, 815, 773, 734, 699; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.53-7.44 (m, 2H, Ph), 7.39-7.30 (m, 3H, Ph), 5.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C₅H), 4.56-4.46 (m, 1H, C₆H), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 2.63-2.31 (m, 2H, C₂H₂), 2.19-2.01 (m, 1H, C₃H), 1.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, C₄CH₃), 1.19-1.12 (m, 3H, C₇H₃), 0.86 (s, 9H, SiCH₃*t*-Bu), 0.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H, SiCH₃Ph), 0.00 (d, *J* = 4.4 Hz, SiCH₃*t*-Bu); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.8 (C₁), 137.3 (C₄), 134.4 (Ph), 134.0 (Ph), 129.7 (Ph), 129.4 (C₅), 127.9 (Ph), 66.4 (C₆), 51.5 (OCH₃), 34.5 (C₃), 33.6 (C₂), 26.0 (*t*-Bu), 25.0 (C₇), 19.1 (C₄CH₃), -3.9 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃), -4.7 (SiCH₃), -4.8 (SiCH₃); **HRMS** (ESI) calculated for C₂₃H₄₀N₃O₃Si₄Na [M+Na]⁺ 444.2486, found : 444.2483.

Compound 292:



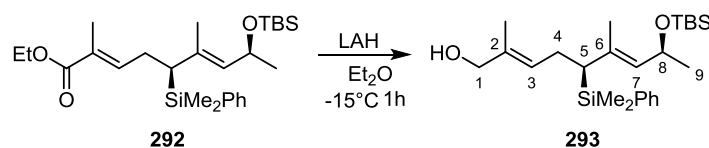
To a solution of ester (671 mg, 1.45 mmol, 1 eq) in toluene (8 mL) was added DIABL-H (1.86 mL, 1.86 mmol, 1 M in hexane, 1.3 eq) was added dropwise over 15min at -78°C and further stirred at -78°C for 2h. The reaction mixture was quenched at -78°C with H₂O (0.1 mL) and let warm up to 0°C over 10min. NaOH (0.1 mL, 15% aq.) was added and let warm up to RT. H₂O (0.2 mL) was added and stirred for 10min. Then MgSO₄ was added. The reaction mixture was filtrated over celite, washed with Et₂O. The solvent was evaporated to give the crude product. The crude aldehyde was dissolved in DCM (8 mL) and was added ethyl 2-(triphenylphosphoranylidene)propionate (518 mg, 1.34 mmol, 0.92 eq). The reaction mixture was stirred at reflux for 2 days. The solvent was evaporated to give a yellow solid. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 97-3) to give the desired vinyl ester (246 mg, 58%) as a colorless oil.

R_f = 0.3 (PE-AcOEt 97-3); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 3454, 2958, 1713, 1650, 1447, 1371, 1252, 1177, 1118, 1056, 1026, 831, 788, 699; **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.58-7.43 (m, 2H, Ph), 7.42-7.30 (m, 3H, Ph), 6.68-6.58 (m, *j*, H, C₃H), 5.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C₇H), 4.63-4.42 (m, 1H, C₈H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.49-2.22 (m, 2H, C₅H₂), 1.85-1.65 (m, 4H, C₂CH₃ + C₅H), 1.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, C₆CH₃), 1.34-1.12 (m, 6H, OCH₂CH₃ + C₉H₃), 0.96-0.82 (m, 9H, *t*-Bu), 0.32 (d, *J* = 9.8 Hz, 6H, SiCH₃), 0.01 (s, *J* = 3.3 Hz, 6H, SiCH₃); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.2 (C₁), 142.9 (C₃), 137.9 (Ph), 134.1 (Ph), 133.5, 130.6, 129.3 (Ph), 127.9 (Ph), 127.5, 66.4 (C₈), 60.4 (OCH₂CH₃), 39.0

Experimental part

(C₅), 28.1 (C₄), 26.0 (*t*-Bu), 25.0 (C₉), 18.7 (C₆CH₃), 14.4 (OCH₂CH₃), 12.6 (C₂CH₃), -3.6 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃), -4.7 (SiCH₃).; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₇H₄₆O₃Si₂Na [M+Na]⁺ 497.2877, found : 497.2873.

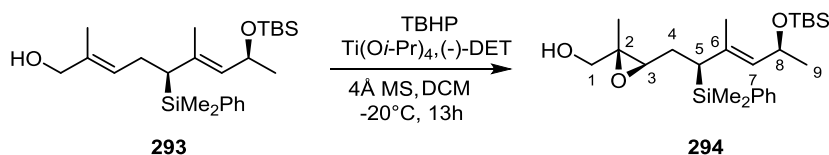
Compound 293:



To a suspension of LAH (168 mg, 3.92 mmol, 2 eq) in dry Et₂O (4 mL) was added a solution of ethyl ester (256 mg, 1.96 mmol, 1 eq) in Et₂O (1 + 1 mL) at -10°C. The reaction was stirred at -10°C for 30min. The reaction mixture was cooled to 0°C and Et₂O was added (1 mL). The reaction mixture was quenched with 100 μL of H₂O, 100 μL of NaOH (15%) and 300 μL of H₂O. After 15min at RT, MgSO₄ was added and stirred for another 15min. The reaction mixture was filtrated over celite. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 85-15) to give the desired product (193.7 mg, 86%) as a colorless oil.

R_f = 0.5 (PE-AcOEt 85-15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 3386, 2955, 2856, 1248, 1070, 1045, 1000, 830, 810, 771, 734, 699; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.55 -7.44 (m, 2H, Ph), 7.43-7.31 (m, 3H), 5.29-5.21 (m, 1H, C₃H), 5.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, C₇H), 4.60-4.47 (m, 1H, C₈H), 3.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, C₁H₂), 2.28-2.16 (m, 2H, C₄H₂), 1.65-1.55 (m, 4H, C₅H + C₂CH₃), 1.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, C₆CH₃), 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, C₉H₃), 0.91-0.85 (m, 9H, *t*-Bu), 0.33 (s, 3H, SiMe₂Ph), 0.27 (s, 3H, SiMe₂Ph), 0.06-0.01 (m, 6H, SiMe₂*t*-Bu); **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 138.6, 134.4, 134.3, 134.1, 130.1, 129.1, 127.8 (C₇), 127.0 (C₃), 69.2 (C₈), 66.5 (C₁), 38.6 (C₅), 27.1 (C₄), 26.0 (C(CH₃)₃), 25.1 (C₉), 18.8 (C₆Me), 18.4 (C(CH₃)₃), 13.9 (C2Me), -3.5 (SiMe), -4.4 (SiMe), -4.5 (SiMe), -4.6 (SiMe).; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₅H₄₄O₂SiNa [M+Na]⁺ 455.2772, found : 455.2771.

Compound 294



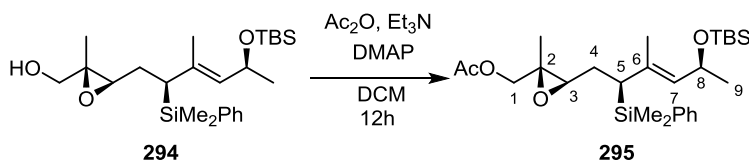
To a suspension of 4Å activated molecular (100 mg) sieves in DCM (4 mL) was added *D*-(-)-Diethyl tartrate (18 mg, 0.09 mmol, 0.2 eq) and Ti(O*i*-Pr)₄ (26 μL, 0.09 mmol, 0.2 eq) at -20°C. Then TBHP (179 μL, 0.89 mmol, 5 M in isooctane, 2 eq) was added slowly at -20°C and stirred for 20 min. A solution of allylic alcohol (193.7 mg, 0.448 mmol, 1 eq) in DCM (3mL) was added dropwise. The mixture was stirred for an additional 12 h at -20 to -15 °C. The reaction was quenched with H₂O (0.25 mL, 10times the amount of Ti(O*i*-Pr)₄) and let warm up to room temperature. Then 0.5mL of

Experimental part

30% NaOH sat in NaCl (2 mL) was added and the mixture was stirred for 30min. The mixture was filtrated over celite. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 90-10 to 80-20) to give the desired product (183 mg, 91%) as a colorless oil.

R_f=0.4 (PE-AcOEt 85-15); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2927, 2856, 1472, 1327, 1380, 1249, 1111, 1067, 998, 831, 772, 735, 699; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.51-7.44 (m, 2H, Ph), 7.38-7.30 (m, 3H, Ph), 5.11 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, C₇H), 4.60-4.48 (m, 1H, C₈H), 3.61-3.36 (m, 2H, C₁H₂), 3.00-2.91 (m, 1H, C₃H), 1.87-1.77 (m, 2H, C₄H₂), 1.69-1.60 (m, 2H, OH + C₅H), 1.50 (d, 1.2 Hz, 3H, C₆CH₃), 1.21 (s, 3H, C₂CH₃), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, C₉H₃), 0.90-0.84 (m, 9H, *t*-Bu), 0.33 (s, 3H, SiMe), 0.28 (s, 3H, SiMe), 0.04 (s, 3H, SiMe), 0.02 (s, 3H, SiMe).; **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 137.8, 134.1 (Ph), 134.1, 134.0, 130.3 (C₇), 129.3, 127.9 (Ph), 66.3 (C₈), 65.8 (C₁), 61.7 (C₃), 60.4 (C₂), 35.4 (C₅), 27.5 (C₄), 26.0 (C(CH₃)₃), 25.1 (C₉), 19.0 (C₆Me), 18.4 (C(CH₃)₃), 14.7 (C₂Me), -3.8 (SiMe), -4.4 (SiMe), -4.5 (SiMe).; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₅H₄₄O₃Si₂Na [M+Na]⁺ 471.2721, found : 471.2730.

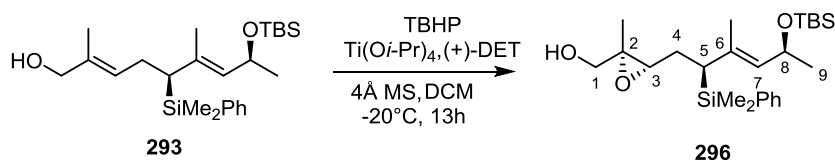
Compound 295:



To a solution alcohol (183 mg, 0.4 mmol, 1 eq) in DCM (2 mL) was added Et₃N (0.05 mL, 0.6 mmol, 1.5 eq), Ac₂O (0.045 mL, 0.49 mmol, 1.25 eq) and DMAP (4.9 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq). The reaction mixture was stirred for 12h. Silica gel was added to the flask until all the liquid was absorbed. The volatile was evaporated under reduce pressure. The crude product absorbed on silica was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5) to give the desired product (190 mg, 95%) as a colorless oil.

R_f= 0.5 (PE-AcOEt 95-5); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2956, 2856, 1746, 1472, 1378, 1247, 1244, 1068, 1000, 830, 812, 772, 735, 700; **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.52-7.42 (m, 2H, Ph), 7.41-7.29 (m, 3H, Ph), 5.17-5.07 (m, 1H, C₇H), 4.65-4.45 (m, 1H, C₈H), 4.08 (d, *J* = 11.8, 1H), 3.78 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H, C₃H), 2.05 (s, C₆Me, 3H, C₆Me), 1.88-1.68 (s, 2H, C₄H₂), 1.63-1.52 (m, 1H, C₅H), 1.49 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, C₆CH₃), 1.22 (s, 3H, C₂CH₃), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, C₉H₃), 0.32 (s, 3H, SiMe), 0.28 (s, 3H, SiMe), 0.03 (s, 3H, SiMe), 0.01 (s, 3H, SiMe).; **¹³C NMR** (75MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.7 (C=O), 137.7 (Ph), 134.1 (Ph), 133.8 (C₆), 130.4 (C₇), 129.3 (Ph), 127.9 (Ph), 68.7 (C₁), 66.3 (C₈), 61.1 (C₃), 59.2 (C₂), 35.2 (C₅), 27.5 (C₄), 26.0 (C(CH₃)₃), 25.1 (C₉), 20.9 (C₆Me), 19.0 (C₆CH₃), 18.4 (C(CH₃)₃), 14.8 (C₂Me), -3.8 (SiMe), -4.4 (SiMe), -4.5 (SiMe).; **HRMS** (ESI) calculated for C₁H₂N₃O₄Si₄Na [M+Na]⁺ 513.2826, found : 513.2823.

Compound 296:

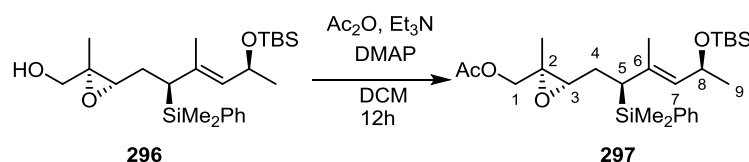


Experimental part

To a suspension of 4Å activated molecular (100 mg) sieves in DCM (4 mL) was added *L*-(+)-Diethyl tartrate (10 mg, 0.058 mmol, 0.2 eq) and $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (17 μL , 0.058 mmol, 0.2 eq) at -20°C . Then TBHP (116 μL , 0.85 mmol, 5 M in isooctane, 2 eq) was added slowly at -20°C and stirred for 20 min. A solution of allylic alcohol (126 mg, 0.291 mmol, 1 eq) in DCM (2 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for an additional 12h at -20 to -15°C . The reaction was quenched with H_2O (0.2mL, 10times the amount of $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$) and let warm up to room temperature. Then 0.5 mL of 30% NaOH sat in NaCl (2mL) was added and the mixture was stirred for 30min. The mixture was filtrated over celite. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude yellow oil was purified by flash chromatography (SiO_2 , PE-AcOEt 90-10 to 85-15) to give the desired product (105.9 mg, 81%) as a colorless oil.

$R_f=0.4$ (PE-AcOEt 85-15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 2927, 2856, 1472, 1327, 1380, 1249, 1111, 1067, 998, 831, 772, 735, 699; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.52-7.43 (m, 2H, Ph), 7.39-7.29 (m, 4H), 5.19 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, C_7H), 4.59-4.48 (m, 1H, C_8H), 3.62-3.38 (m, 2H, C_1H_2), 2.95 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H, C_3H), 2.02-1.91 (m, 2H, C_4H_2), 1.66-1.56 (m, 1H, C_5H), 1.55-1.47 (m, 3H, C_6CH_3), 1.19 (m, 3H, C_2CH_3), 1.09 (s, 3H, C_9H_3), 0.88 (m, 9H, *t*-Bu), 0.34 (s, 3H, SiMe), 0.28 (s, 3H, SiMe), 0.03 (m, 6H, SiMe).; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 137.7, 134.0 (Ph), 133.4, 130.8 (C_7), 129.3, 127.9 (Ph), 66.2 (C_8), 65.8 (C_1), 60.7 (C_3), 60.0 (C_2), 36.5 (C_5), 27.3 (C_4), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.0 (C_9), 18.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 13.9 (C_2Me), -3.7 (SiMe), -4.5 (SiMe), -4.6 (SiMe), -4.8 (SiMe).; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 471.2721, found : 471.2730.

Compound 297:

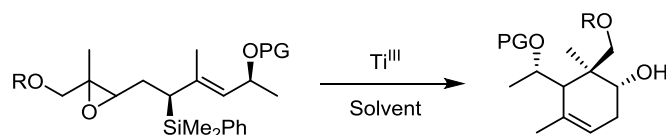


To a solution alcohol (106 mg, 0.24 mmol, 1 eq) in DCM (2 mL) was added Et_3N (0.05 mL, 0.35 mmol, 1.5 eq), Ac_2O (0.026 mL, 0.28 mmol, 1.25 eq) and DMAP (2 mg, 0.023 mmol, 0.1 eq). The reaction mixture was stirred for 12h. Silica gel was added to the flask until all the liquid was absorbed. The volatile was evaporated under reduce pressure. The crude product absorbed on silica was purified by flash chromatography (SiO_2 , PE-AcOEt 95-5) to give the desired product (102.9 mg, 89%) as a colorless oil.

$R_f=0.5$ (PE-AcOEt 95-5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 2955, 2857, 1746, 1427, 1378, 1248, 1233, 1067, 1002, 831, 772, 735, 700; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.54-7.41 (m, 2H, Ph), 7.41-7.31 (m, 3H, Ph), 5.24-5.09 (m, 1H, C_7H), 4.60-4.49 (m, 1H, C_8H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 8.1, 4.5$ Hz, 1H, C_3H), 2.06 (s, 3H, COMe), 2.02-1.94 (m, 2H, C_4H_2), 1.65-1.54 (m, 1H, C_5H), 1.53-1.46 (m, 3H, C_6CH_3), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, C_2CH_3), 1.10 (s, 3H, C_9H_3), 0.91-0.85 (m, 9H, *t*-Bu), 0.33 (s, 3H, SiMe), 0.28 (s, 3H, SiMe), 0.06-0.01 (m, 6H, SiMe).; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.7 ($\text{C}=\text{O}$), 137.6 (Ph), 134.0 (Ph), 133.3 (C_6), 130.8 (Ph), 129.4 (C_7), 129.3 (Ph), 127.9 (Ph), 68.8 (C_1), 66.2 (C_8), 60.9 (C_3), 58.2 (C_2), 36.4 (C_5), 27.2 (C_4), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.0 (C_9), 20.9 (COMe), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 (C_6CH_3), 14.0 (C_2CH_3), -3.8 (SiMe), -4.4 (SiMe), -4.6 (SiMe), -4.8 (SiMe); **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 513.2826, found : 513.2823.

Experimental part

Typical Ti^{III} cyclisation procedure:



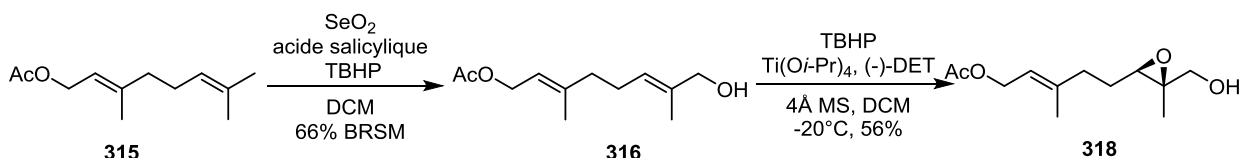
Stoichiometric version:

To a suspension of Cp_2TiCl_2 (2.5 eq) in deoxygenated solvent (0.05 M) was added Mn dust/Zn Dust (8 eq) at RT. The reaction was stirred until the red solution turn green (2h). Then this solution was added to a solution of epoxide (1 eq) in deoxygenated solvent (0.01 M overall) at 0°C. The reaction was stirred at RT for X h. The reaction was quenched with Na_2HPO_4 (5% aq.) or HCl (1 M aq), extracted with Et_2O , washed with water, dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography.

Catalytic version:

To a suspension of Cp_2TiCl_2 (0.2 eq) in deoxygenated THF (0.1 M) was added Mn/Zn (8.0 eq) and the suspension was stirred at room temperature until it turned green. A solution epoxyde (1 eq) in THF (0.1 M) was added, followed by Me_3SiCl (4 eq) and 2,4,6-collidine (6 eq) was then added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16h and then diluted with $AcOEt$, washed with HCl (10% aq.), dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified by to flash column chromatography.

Siliconless series



Preparation and characterization already described in literature.¹⁴⁷

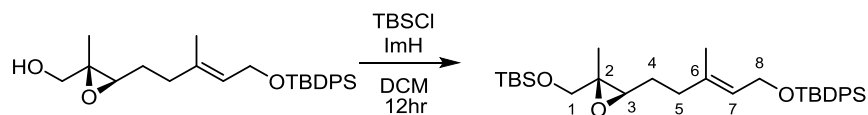


To a solution of alcohol (397 mg, 0.93 mmol, 1 eq) and DMAP (11.4 mg, 0.093 mmol, 0.1 eq) in DCM (2 mL) was added Et_3N (0.56 mL, 1.87 mmol, 2 eq) and Ac_2O (0.1 mL, 1.12 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was quenched with H_2O (5 mL). The aqueous phases was extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2 , PE- $AcOEt$ 95-5) to give the desired product (363 mg, 83%) as a colorless oil.

R_f = 0.5 (PE- $AcOEt$ 95-5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 2931, 2857, 1744, 1472, 1428, 1381, 1232, 1110, 1036, 822, 739, 701, 688; **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.73-7.65 (m, 4H, Ph), 7.46-7.33 (m, 228

Experimental part

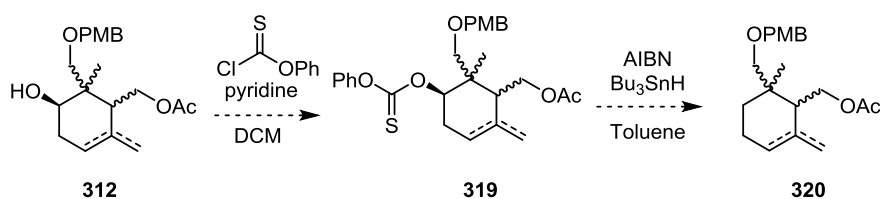
6H, Ph), 5.42 (td, $J = 6.3, 1.1$ Hz, 1H, C₇H), 4.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, C₈H₂), 4.16 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, C₁H), 3.93 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, C₁H), 2.87 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, C₃H), 2.20-2.02 (m, 5H, C₄H₂ + OAc), 1.73-1.56 (m, 2H, C₅H₂), 1.47 (s, 3H, C₆Me), 1.31 (s, 3H, C₂Me), 1.05 (s, 9H, *Sit-Bu*).; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.8 (C=O), 135.9, 135.7 (Ph), 134.1, 129.7, 127.7 (Ph), 125.0 (C7), 68.6 (C1), 61.2 (C8), 61.1 (C3), 58.6 (C2), 36.1 (C4), 27.0 (*t*-Bu), 26.6 (C5), 20.9 (Ac), 19.3 (*t*-Bu), 16.5 (C6Me), 14.6 (C2Me).; HRMS (ESI) calculated for C₂₈H₂₈O₄SiNa [M+Na]⁺ 489.2431, found : 489.2415.



To a solution of alcohol (348 mg, 0.81 mmol, 1 eq) and imidazole (111.6 mg, 1.6 mmol, 2 eq) in DCM (2 mL) was added TBSCl (150mg, 1mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was quenched with H₂O (5 mL). The aqueous phases was extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (PE-AcOEt 90-10) to give the desired product (410 mg, 93%) as a colorless oil.

R_f = 0.6 (PE-AcOEt 90-10); IR (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2930, 2857, 1472, 1428, 1254, 1111, 1083, 835, 823, 776, 738, 700, 688; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.74-7.67 (m, 4H, Ph), 7.46-7.34 (m, 6H, Ph), 5.43 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, C₇H), 4.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, C₈H), 3.65-3.52 (m, 2H, C₁H₂), 2.85 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, C₃H), 2.22-2.02 (m, 2H, C₄H₂), 1.75-1.58 (m, 2H, C₅H₂), 1.47 (s, 3H, C₆Me), 1.28 (s, 3H, C₂Me), 1.05 (s, 9H, *Sit-Bu*), 0.91 (s, 9H, *Sit-Bu*), 0.06 (d, $J = 3.7$ Hz, 6H, SiMe₂).; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 136.2, 135.7 (Ph), 134.1, 129.7 (Ph), 127.7 (Ph), 124.8 (C7), 68.1 (C1), 61.2 (C8), 60.7 (C3), 36.2 (C4), 27.0 (*t*-Bu), 26.9 (C5), 26.0 (*t*-Bu), 19.3 (*t*-Bu), 18.5 (*t*-Bu), 16.5 (C6Me), 14.3 (C2Me), -5.2 (SiMe).; HRMS (ESI) calculated for C₃₂H₅₀O₃Si₂Na [M+Na]⁺ 561.3189, found : 561.3189.

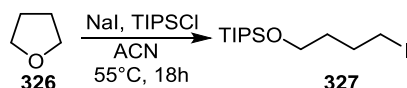
General procedure for the deoxygenation sequence:



To a solution of alcohol (1 eq) in DCM (0.1 M) was added phenyl chlorothionocarbonate (1.5 eq) and pyridine (2 eq). After 12h, the reaction mixture was quenched with water, extracted with AcOEt (3 x). The combined organic layers were washed with HCl (1M, aq), brine, dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude xanthate was dissolved in PhMe (0.05 M) and Bu₃SnH (2 eq) was added. The mixture was heated to 80°C. AIBN (0.1 eq) was added x time every 2h. The volatile were removed under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography.

Compound 327:

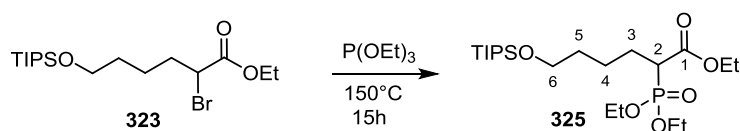
Experimental part



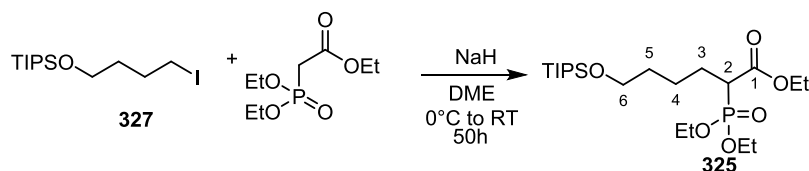
THF (3 mL, 36.6 mmol, 1 eq) was added to dry acetonitrile (30 mL), followed by addition of sodium iodide (10.98 g, 73.2 mmol, 2 eq) and TIPSCl (7.82 mL, 36.6 mmol, 1 eq) and the solution heated at 55 °C for 18h. H₂O was added (100 mL) and the suspension extracted with petroleum ether/diethyl ether (9/1, 3 × 75 mL). The combined organic extracts were washed with saturated sodium hydrogen sulfite solution (75 mL) and brine (75 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the desired product (7.1 g, 54%) as a colorless liquid, which was used without any further purification.

Analyse were consistent with those described in literature.²⁵⁷

Compound 325:



A solution of α bromo ester (2 g, 5.06 mmol, 1 eq) in triethyl phosphite (1.74 mL, 10.1 mmol, 2 eq) was heated a 150°C for 15h. After cool down to RT, the excess of phosphite was removed under high vacuum. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 1-1) to give the desired product (1.82 g, 80%) as a yellow oil.



To a suspension sodium hydride (0.72 g, 17.9mmol, 60% in oil, 2.6 eq) in DME (10 mL) was added ethyl phosphonate (3.42 mL, 17.3 mmol, 2.5 eq) was added dropwise via syringe at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. Then the iodine (2.46 g, 6.9 mmol, 1 eq) in DME (10 + 5 mL) was added dropwise over 10 min. The clear mixture was then stirred for two days at room temperature, leading to formation of a cloudy yellow mixture becoming gradually cloudy. After cooling to 0 °C, H₂O (40 mL) was carefully added and the solvent was removed in vacuo. The aqueous layer was extracted with AcOEt (4 × 40 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 1-1) to give the desired product (2.0 g, 66%) as a yellow oil.

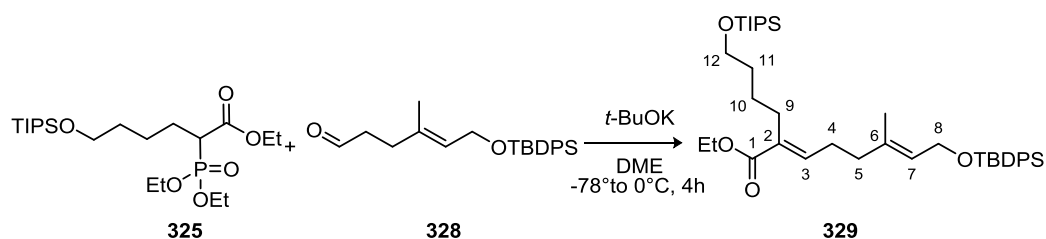
R_f = 0.3 (PE-AcOEt 1-1); IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 2942, 2866, 1736 ; 1463, 1257, 1099, 1050, 1022, 964, 882, 679 ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.30- 4.01 (m, 6H, OEt+C₆H₂), 3.65 (t, *J* = 6.2 Hz, C(O)OCH₂CH₃, 2H), 2.92 (ddd, *J* = 22.4, 11.0, 3.8 Hz, 1H, C₂H), 2.09-1.75 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 1H),

²⁵⁷ Lee, S. Y.; Clark, R. C.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 9860–9861.

Experimental part

1.48-1.17 (m, 10H), 1.07-0.97 (m, 21H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.4 (C_1), 63.1, 62.8, 62.8, 62.6, 46.9, 45.2, 32.7, 27.1, 27.0, 25.1, 24.9, 18.1, 16.5, 14.3, 12.1.; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{45}\text{O}_6\text{PSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 475.2615, found : 475.2620.

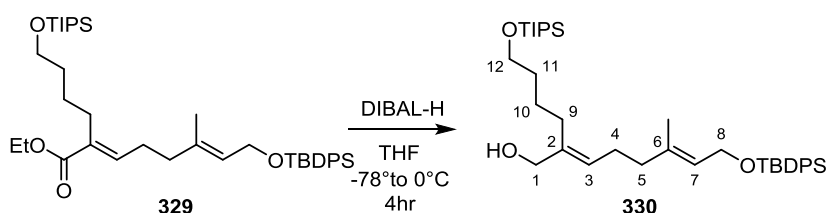
Compound 329:



To a solution of ethyl phosphonate (1.7 g, 3.75 mmol, 1.2 eq) in DME (18 mL) at 0°C was added $t\text{-BuOK}$ (0.48 g, 4.07 mmol, 1.3 eq) in one portion. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 h. The resulting anion was cooled to -78°C followed by addition of a solution of aldehyde (1.15 g, 3.13 mmol, 1 eq) in DME (20 mL + 10 mL wash). The clear yellow mixture was stirred at -78°C for 3h; then quenched by addition of saturated aqueous solution of NH_4Cl (sat. aq. 20 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3×25 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo to afford an orange oil that was purified by flash chromatography (PE-AcOEt 97-3) to afford the product (1.91 g, 92%) as a mixture of E/Z (3.4/1). Careful chromatography allow to separate the 2 isomers.

$R_f = 0.25$ (PE-AcOEt 97-3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.74-7.64 (m, 4H, Ar), 7.47 – 7.31 (m, 6H, Ar), 6.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, C_3H), 5.48-5.31 (m, 1H, C_7H), 4.29-4.11 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}+\text{C}_8$), 3.69 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, C_{12}H_2), 2.38-2.19 (m, 4H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.63-1.45 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 6H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.17-0.90 (m, 27H).; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.1, 141.9, 136.1, 135.7, 134.1, 132.6, 129.6, 127.7, 124.9, 77.2, 63.4, 61.2, 60.4, 38.5, 33.1, 27.0, 26.8, 25.8, 19.3, 18.2, 16.5, 14.4, 12.2.;

Compound 330:



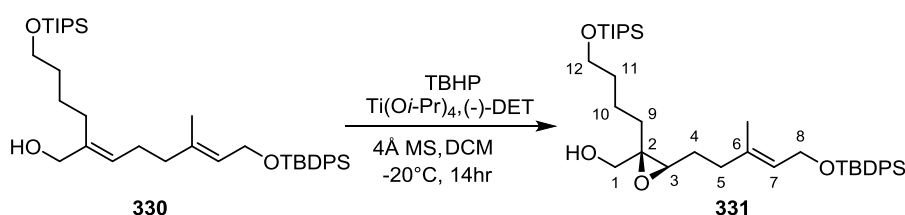
To a solution of ester (690 mg, 1.04 mmol, 1 eq) in THF (5 mL) was added slowly DIBAL-H (3.11 mL, 3.11 mmol, 1M in hexane, 3 eq) at -78°C . The reaction was slowly let warm up to 0°C in 4h.

Experimental part

Then H₂O (120 μ L), NaOH (120 μ L, 15% aq) was added at 0°C and let warm up to RT. H₂O (360 μ L) was added and let stirred for 10min, MgSO₄ was finally added. The mixture was filtrated washed with Et₂O. Crude used directly for the next steps as the product (583 mg, 90%) as a single isomer.

R_f = 0.42 (PE-AcOEt 92.5-7.5); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3425, 2941, 2864, 1263, 1106, 800, 736, 701; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.76-7.65 (m, 4H, Ar), 7.51-7.33 (m, 6H, Ar), 5.49-5.32 (m, 2H, C₃H+C₇H), 4.23 (d, J = 6.3 Hz, 2H, C₈H₂), 4.03 (s, 2H, C₁H₂), 3.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H, C₁₂H₂), 2.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H, C₃H₃), 2.07-1.93 (m, 2H, C₅H₂), 1.64-1.24 (m, 10H), 1.07 (d, J = 4.1 Hz, 30H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 139.4 (Ar), 136.7 (C₄), 134.2 (Ar), 129.6 (C₆), 127.7 (Ar), 126.6 (C₇), 124.5 (C₃), 67.3 (C₁), 63.3 (C₁₂), 61.2 (C₈), 39.5 (C₅), 33.2, 28.0, 27.0, 25.8, 25.0, 19.3, 16.4, 12.1.; **HRMS** (ESI) calculated for C₃₈H₆₂O₃Si₂Na [M+Na]⁺ 647.4286, found : 647.4282.

Compound 331:

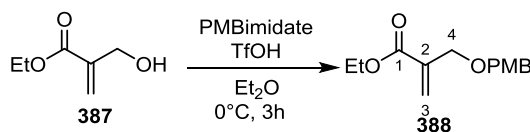


To a suspension of 50 mg of 4Å activated molecular sieves in DCM (3 mL) was added D-(-)-Diethyl tartrate (96 mg, 0.46 mmol, 0.5 eq) in DCM (1 mL) and Ti(O*i*-Pr)₄ (0.14 mL, 0.46 mmol, 0.5 eq) at -20°C. TBHP (0.28 mL, 1.45 mmol 5 M in isooctane, 1.5 eq) was slowly added over 5min. The resulting mixture was stirred at -20 °C for 20 min. The allylic alcohol (583 mg, 0.93 mmol, 1eq) in DCM (2mL) was then added dropwise. The mixture was stirred for an additional 12 h at -20 to -15 °C. The reaction was quenched with H₂O (2.8mL) and let warm up to room temperature. Then 0.4 mL of 15% NaOH sat in NaCl was added and the mixture was stirred for 30min. The mixture was filtrated over a celite. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 90-10 to 85-15) to give the product (441 mg, 74%) as a light yellow oil.

R_f = 0.4 (PE-AcOEt 90-10); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2961, 1261, 1101, 1025, 801; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.73-7.64 (m, 4H, Ar), 7.47-7.33 (m, 6H, Ar), 5.50-5.34 (m, 1H, C₇H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H, C₈H₂), 3.80-3.55 (m, 4H, C₁H₂+C₁₂H₂), 3.03 (dd, J = 7.1, 5.3 Hz, 1H, C₃H), 2.25-2.03 (m, 2H,), 1.78-1.43 (m, 9H), 1.05 (d, J = 4.2 Hz, 33H).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 136.1 (Ar), 135.7 (Ar), 134.0 (C₆), 129.7 (Ar), 124.9 (C₇), 63.5 (C₂) 63.4 (C₂), 63.1 (C₁₂), 61.2 (C₈), 60.2 (C₃), 36.4 (C₅), 33.4 (C₉), 28.8 (C₁₁), 27.0 (*t*-Bu), 26.4 (C₄), 21.6 (C₁₀), 19.3 (*t*-Bu), 18.2 (*i*-Pr), 16.4 (C₃), 12.1 (*i*-Pr).; **HRMS** (ESI) calculated for C₃₈H₂₆O₄Si₂Na [M+Na]⁺ 661.4078, found : 661.4099.

Experimental part for chapter IV:

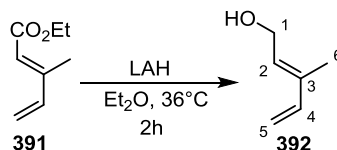
Acrylate 388:



To a solution of alcohol (1 g, 7.7 mmol, 1 eq) in Et₂O (60 mL) was added PMBimide (2.6 g, 9.2 mmol, 1.2 eq) in Et₂O (5 mL) and TfOH (0.75 mL, 0.75 mmol, 0.01 eq, 0.1 M in Et₂O) at 0°C. After 3h at 0°C, the reaction mixture was quenched with NaHCO₃ (sat. aq. 30mL) and extracted with Et₂O (3X30mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Trichloroacetamide was crystallized from the crude with DCM and hexane. Then the crude was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5) to give the product (1.47g, 76%) as a light yellow oil.

Analyse were consistent with those described in literature.²⁵⁸

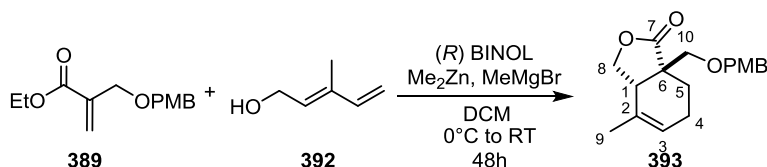
Compounds 392:



Ethyl (2*E*)-3-methylpenta-2,4-dienoate (16.1 g, 114.9 mmol, 1 eq) was added to a suspension of LiAlH₄ (13.08 g, 344 mmol, 3 eq) in Et₂O (300 mL). The mixture was heated to reflux for 2h. The reaction mixture was cooled to 0°C and 13 mL of H₂O was added then 13 mL of NaOH (aq. 15%) was added 39 mL of H₂O was added stirred to RT for 15min then MgSO₄ was added and stirred for another 15min. The reaction mixture was filtrated over celite. The crude was purified by distillation (55°C, 1 mmbar) to give the product (8.1 g, 72%) as a colorless liquid.

Analyse were consistent with those described in literature.¹⁹¹

Lactone 393:



To a solution of diene-ol (57.8 mg, 0.589 mmol, 1 eq) in DCM (3 mL) was added Me₂Zn (0.69 mL, 0.589 mmol, 0.85 M in toluene, 1 eq) at 0°C. To a solution of (*R*)-BINOL (168.9 mg, 0.589 mmol, 1 eq) in DCM (3 mL) was added MeMgBr (0.23 mL, 0.589 mmol, 2.5 M in Et₂O, 1 eq) was added at 0°C. After 5min the diene-ol/Me₂Zn solution was added to the solution of MeMgBr/BINOL at 0°C. After 5

²⁵⁸ Min S.-J.; Jones, G. O.; Houk, K. N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10078-10079.

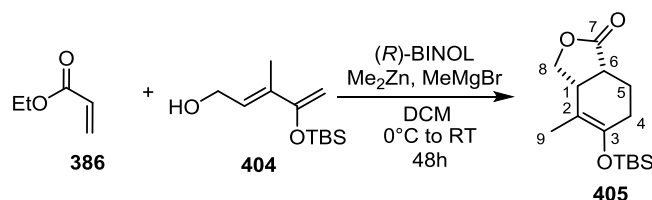
Experimental part

min, the mixture was diluted with DCM (10 mL) and the acrylate (737 mg, 2.94 mmol, 5 eq) in DCM (10 mL) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 days. The reaction was quenched by addition of saturated NaHCO_3 (ca. 2 mL). The resulting mixture was filtrated over $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{Celite}$ (1/1), washed with DCM and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2 , PE-AcOEt 90-10 to 85-15) to give the desired product (129.4 mg, 73%) as a colorless oil.

R_f = 0.4 (PE-AcOEt 85-15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 2914, 1765, 1611, 1512, 1246, 1031, 816, 734; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25-7.18 (m, 2H), 6.93-6.82 (m, 2H), 5.62-5.52 (m, 1H), 4.58-4.36 (m, 3H), 3.95 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 3H), 1.53-1.41 (m, 1H); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 180.4, 159.3, 131.8, 130.0, 129.3, 123.4, 113.1, 73.3, 73.3, 71.1, 55.4, 47.3, 41.9, 24.3, 21.9, 21.6; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 325.1410, found : 325.1418

The same procedure was used for all the diene, dienophile and BINOL.

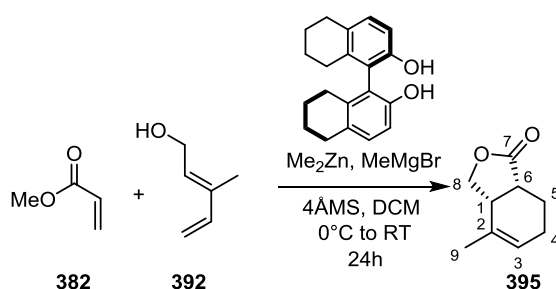
Compound 405:



Same procedure as above using: Ethyl acrylate (1 mL, 9.8 mmol, 15 eq), **404** (150 mg, 0.65 mmol, 1eq), Me_2Zn (0.73 mL, 0.65 mmol, 1 eq, 0.9 M in PhMe), MeMgBr (0.23 mL, 0.65 mmol, 1 eq, 2.8 M in Et_2O), (R) -BINOL (188 mg, 0.65 mmol, 1 eq) and DCM (32 mL) to give **405** (119 mg, 64%) as a colorless oil.

R_f = 0.5 (PE-AcOEt 85-15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 2953, 2932, 2857, 1772, 1679, 1257, 1196, 1148, 1023, 922, 838, 678; **^1H NMR** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.42-4.25 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.11 – 2.98 (m, 1H, C_6H), 2.82-2.71 (m, 1H, C_1H), 2.18-2.01 (m, 3H), 1.92-1.75 (m, 1H), 1.62 (s, 3H, C_9H_3), 0.93 (s, 9H, $\text{Si}t\text{-Bu}$), 0.10 (d, J = 1.1 Hz, 6H, SiMe_2); **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 305.1543, found : 305.1551.

Lactone 395:



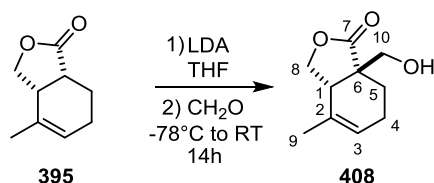
To a solution of diene-ol (2 g, 20.38 mmol, 1 eq) in DCM (100 mL) was added dimethylzinc (3.4 mL, 4 mmol, 1.2 M in toluene, 0.2 eq) at 0°C , and the mixture was stirred for 30 min. In another vessel,

Experimental part

MeMgBr (1.36 mL, 4 mmol, 3.0 M in Et₂O, 0.2 eq) was added to a mixture of (*R*)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro- 1,1'-bi-2-naphthol (11.2 g, 4.076 mmol, 0.2 eq) and dried 4 Å-MS powder (2 g) in DCM (20 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min. The former mixture and washings with DCM (30 mL) were added to the latter one, and stirring was continued for 30 min. The combined mixture was diluted with DCM (48 mL), methyl acrylate (2.75 mL, 30.57 mmol, 1.5 eq) was added, and stirring was continued at RT for 24h. The reaction mixture was quenched with NaHCO₃ (sat. aq. 5 mL), filtered over Na₂SO₄/Celite (1/1 w) and washed with DCM. The filtrate was concentrated under vacuum. The crude was dissolved in dried DCM (30 mL) and TESOTf (2.32 mL, 10.19 mmol, 0.5 eq) and Et₃N (1.7 mL, 12.23 mmol, 0.6 eq) were added at 0°C. After 30min, the reaction was quenched with NH₄Cl (sat. aq. 30 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and the aqueous layer was extracted with DCM (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 90-10 to 85-15) to afford the product (2.85 g, 92%) as a colorless oil.

Analyse were consistent with those described in literature¹⁹³

Compound 408:

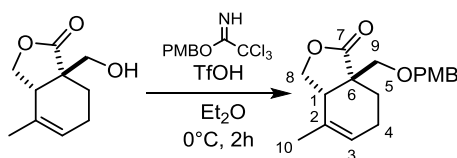


To a solution of diisopropylamine (1.07 mL, 7.54 mmol, 1.5 eq) in THF (15 mL) was added a solution of *n*-BuLi (3.77 mL, 2 M in hexane, 7.54 mmol, 1.5 eq) at -30 °C. After the reaction mixture was stirred at -30 °C for 15 min and cooled to -78 °C, the solution of lactone (765 mmol, 5.03 mmol, 1 eq) in THF (5 mL) was slowly added to the above solution. The light yellow solution was warmed up to -30 °C in 30 min and cooled to -78 °C again. Formaldehyde in solution was added (21.8 mL, 10.05 mmol, 0.46 M in THF, 2 eq). The reaction was stirred let slowly warm up to RT in 4h and stirred at RT for 8h. The reaction mixture was quenched with NH₄Cl sat aq. and extracted with Et₂O (3 × 30mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 85-15 to 70-30) to give the desired product (496.9 mg, 54%) and 247 mg of starting material recovered (80% BRSM).

R_f= 0.4 (PE-AcOEt 70-30); IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 3449, 2918, 1749, 1207, 1030, 730; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.67-5.51 (m, 1H, C₃H), 4.56 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, C₈Ha), 3.95 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, C₈Hb), 3.81-3.71 (m, 1H, C₁₀Ha), 3.65-3.57 (m, 1H, C₁₀Hb), 2.85 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₁H), 2.57-2.44 (m, 1H, OH), 2.08-1.96 (m, 1.5H), 1.81-1.59 (m, 5.5H).; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 181.3 (C₇), 130.7 (C₂), 123.1 (C₃), 71.3 (C₁₈), 64.5 (C₁₀), 47.0 (C₆), 41.4 (C₁), 22.7 (C₄ or C₅), 22.0 (C₉), 21.3 (C₄ or C₅).; HRMS (ESI) calculated for C₁₀H₁₄O₃Na [M+Na]⁺ 208.0835, found : 205.0845

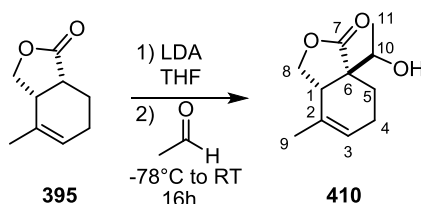
Compound 364:

Experimental part



To a solution of alcohol (624 mg, 3.42 mmol, 1 eq) in Et₂O (35 mL) was added TfOH (0.1 mL, 0.001 mmol, 0.1 M in Et₂O, 0.0003 eq) Then was added at 0°C (4-methoxyphenyl)methyl 2,2,2-trichloroethanecarboximidate (1.42 mmol, 6.8 mmol, 2 eq). After 2h the reaction was quenched by addition of NaHCO₃ (sat aq, 30 mL). The aqueous phases were extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The residue was diluted with DCM and hexane to induce crystallization at 0°C. The white crystals of trichloroacetamide were removed by filtration. The filtrate was concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 85-15) to give the desired product (750 mg, 91%) as a colorless oil.

Compound 410:

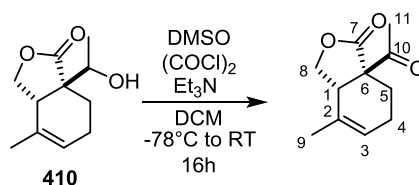


To a solution of diisopropylamine (2.37 mL, 16.76 mmol, 1.5 eq) in THF (50 mL) was added a solution of *n*-BuLi (9.3 mL, 16.76 mmol, 1.8 M in hexane, 1.5 eq) at -30°C. After the reaction mixture was stirred at -30 °C for 15 min and cooled to -78 °C, the solution of lactone (1.7 g, 11.17 mmol, 1 eq) in THF (20 mL + 15 mL) was added to the above solution. The light yellow solution was warmed up to -30 °C in 30min and cooled to -78 °C again. Acetaldehyde (1.88 mL, 33.51 mmol, 3 eq) was added. The reaction mixture was warm up to 0°C overnight. The reaction mixture was quenched with NaHCO₃ (sat aq, 100 mL), extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography, (SiO₂, PE-AcOEt 80-20 to 70-30) to give the product (2.08 g, 95%) as a light yellow oil as a mixture of 2 diastereoisomeres (1.4/1).

R_f= 0.2 (PE-AcOEt 85-15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 3455, 2918, 1759, 1667, 1375, 1150, 1012, 785; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.58 (s, 1H), 4.51 (td, *J* = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.98-3.74 (m, 2H), 3.85 – 3.78 (m, 0H), 3.01-2.76 (m, 2H), 2.68-2.46 (m, 1H), 2.11-1.85 (m, 2H), 1.75-1.54 (m, 5H), 1.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 1.3H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 181.6, 180.3, 132.0, 131.9, 124.0, 123.5, 123.3, 77.2, 71.8, 71.6, 71.5, 69.7, 51.4, 50.6, 42.7, 40.5, 24.0, 23.8, 21.9, 21.8, 18.8, 18.3; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₁H₁₆O₃Na [M+Na]⁺ 219.0991, found : 219.0984; [α]_D²⁵ = -160.75 (c=1.0, CHCl₃).

Compound 411:

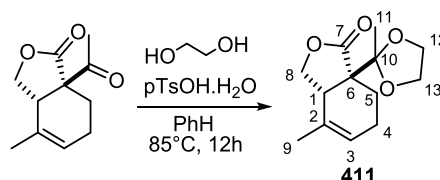
Experimental part



To a solution of oxalyl chloride (1.95 mL, 22.63 mmol, 1.5 eq) in DCM (50 mL) was added DMSO (3.2 mL, 45.25 mmol, 3 eq) dropwise over 5 min at -78°C . The solution of alcohol (2.96 g, 15.08 mmol) in DCM (10 mL + 5 mL) was added to the mixture, and the resulting solution was stirred at -78°C for 2h. Et_3N (10.48 mL, 75.42 mmol, 5 eq) was subsequently added, and the mixture was stirred at -70°C for 30 min. The reaction was allowed to warm to ambient temperature gradually over 3h and stirred at this temperature for 12h. The reaction mixture was quenched with H_2O (50 mL). The aqueous phases was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2 , PE-AcOEt 85-15) to give the desired ketone (2.69 g, 92%).

$R_f=0.5$ (PE-AcOEt 85-15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 2961, 1757, 1702, 1461, 1355, 1196, 1044, 824, 630; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.62-5.54 (m, 1H, C_3H), 4.41 (dd, $J = 8.9, 7.5$ Hz, 1H, C_8Ha), 4.07 (dd, $J = 8.9, 4.6$ Hz, 1H, C_8Hb), 3.46-3.36 (m, 1H, C_1H), 2.37 (s, 3H, C_{11}H_3), 2.25-2.16 (m, 1H, C_1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 3H, C_9H_3).; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 203.0 (C_{10}), 175.4 (C_7), 130.8 (C_2), 123.7 (C_3), 70.6 (C_8), 60.5 (C_6), 40.8 (C_1), 25.8 (C_{11}), 25.5 (C_4), 21.8 (C_5), 21.5 (C_9).; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 195.10212, found : 195.10255; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}=-31.68$ ($c=0.8$, CHCl_3).

Compound 411 :

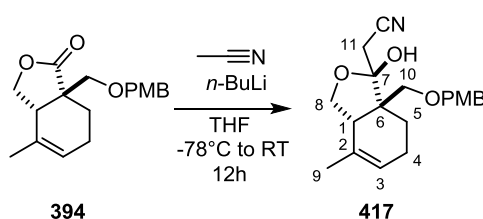


To a solution of ketone (878 mg, 4.52 mmol, 1 eq) in benzene (30 mL) was added ethylene glycol (2.52 mL, 45.2 mmol, 10 eq) and APTS (7.84 mg, 0.45 mmol, 0.1 eq). The reaction was heated at reflux with a Dean Stark for 12h. The reaction mixture was quenched with 1 mL of NaHCO_3 (sat. aq., filtrated over Celite/ Na_2SO_4 (w: 1/1), washed with Et_2O , concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (SiO_2 , PE-AcOEt 85-15) to give the desired protected ketone (1.08 g, 100%) as a white solid.

$R_f = 0.55$ (PE-AcOEt 85-15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 2933, 1756, 1378, 1201, 1057, 1033, 889; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.66-5.54 (m, 1H, C_3H), 4.50 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, C_8Ha), 4.05-3.86 (m, 5H, $\text{C}_8\text{Ha}+\text{C}_{12}\text{H}_2+\text{C}_{13}\text{H}_2$), 2.95-2.83 (m, 1H, C_1H), 2.17-1.79 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 3H, C_9H_3), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.42 (s, 3H, C_{11}H_3).; **^{13}C NMR** (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 178.3(C_7), 132.7(C_2), 124.1(C_3), 112.2(C_{10}), 71.6(C_8), 65.2(C_{12}), 65.0(C_{13}), 54.7(C_6), 41.5(C_1), 25.0(C_5), 21.9(C_4), 21.7(C_9), 19.8(C_{11}).; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 261.1097, found : 261.1096; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}=-142.04$ ($c=0.32$, CHCl_3); **mp**: 93°C (AcOEt/PE).

Acetonitrile series

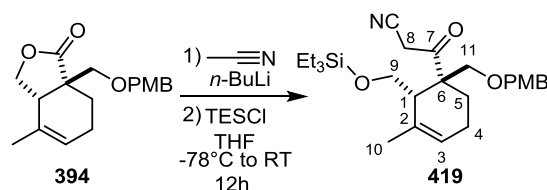
Compound 417:



To a solution of acetonitrile (0.092 μ L, 1.75 mmol, 10 eq) in THF (2 mL) was added *n*-BuLi (0.86 mL, 1.17 mmol, 2 M in hexane, 6.7 eq) slowly. The reaction mixture was stirred for 1h to -30°C . At -78°C was added the lactone (53 mg, 0.175 mmol, 1 eq) in THF (1 mL) and let warm up to RT in 12h. The reaction mixture was quenched NH_4Cl (sat aq, 5 mL) at RT and washed with Et_2O (3 x 5mL). The combined organic phases were washed with brine, dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO_2 , PE-AcOEt 75-25) to give the desired product (56.6 mg, 94%) as a white solid.

R_f = 0.5 (PE-AcOEt 75-25); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 3413, 2929, 2256, 1612, 1513, 1246, 1080, 1030, 816, 734 ; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25-7.18 (m, 2H, CAr), 6.92-6.82 (m, 2H, CAr), 5.40-5.34 (m, 1H, C_3H), 4.54-4.37 (m, 2H, OCH_2Ar), 4.30 (dd, $J = 9.7, 7.9$ Hz, 1H ; C_8Ha), 4.15 (s, 1H, OH), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.64-3.48 (m, 3H, $\text{C}_8\text{Ha} + \text{C}_{10}\text{H}_2$), 2.95 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, C_{11}H_a), 2.83-2.69 (m, 2H, $\text{C}_{11}\text{H} + \text{C}_{11}\text{H}_b$), 2.16-1.80 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 3H, C_9H_3), 1.48-1.16 (m, 2H); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.5 (CAr), 132.2 (C_2), 129.8 (CAr), 129.4 (CAr), 120.1 (C_3), 117.3 (C_7), 114.0 (CAr), 105.2 (CN), 73.4 (OCH_2Ar), 72.0 (C_8), 68.8 (C_{10}), 55.4 (ArOCH_3), 48.8 (C_6), 42.6 (C_1), 26.7 (C_{11}), 23.3 (C_9), 22.1 ($\text{C}_{4/5}$), 21.9 ($\text{C}_{4/5}$); **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 366.1675, found : 366.1692; **mp**: 105°C (AcOEt/PE).

Compound 419:



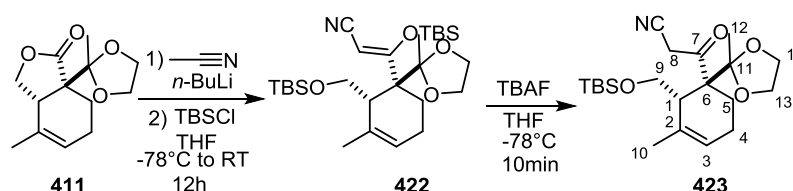
To a solution of acetonitrile (0.033 mL, 0.62 mmol, 3 eq) in THF(2 mL) was added *n*-BuLi (0.3 mL, 0.6 mmol, 2 M in hexane, 2.9 eq) slowly at -78°C . The reaction mixture was warm up to -40°C during 1h. The lactone (62.6 mg, 0.207 mol, 1 eq) was added in THF (1+1 mL) at -78°C . The reaction

Experimental part

mixture was warm up to -60°C over 1h. Then TESCl (0.17 mL, 1 mmol, 4.8 eq) was added slowly and the mixture was warm up to RT overnight. The reaction mixture was quenched with NaHCO_3 (sat. aq. 20 mL) and washed with Et_2O (3 x 15 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO_2 , PE-AcOEt 95-5 to 92.5-7.5) to give the desired product (49 mg, 52%) as a colorless oil.

$R_f=0.5$ (PE-AcOEt 92.5-7.5) ; **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 2911, 2876, 1724, 1512, 1246, 1078, 1028, 791, 734; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.23-7.15 (m, 2H, Ar), 6.94-6.84 (m, 2H, Ar), 5.36 (s, 1H, C_3H), 4.38 (q, $J = 11.8$ Hz, 2H, OCH_2Ar), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.75 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H, C_8H), 3.55 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H, C_8H), 3.50-3.34 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_2+\text{C}_{11}\text{H}_2$), 2.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, C_{11}H), 2.15-1.97 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.71-1.66 (m, 3H, C_{10}H_3), 0.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, SiCH_2CH_3), 0.63-0.53 (m, 6H, SiCH_2CH_3); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.3 (C_7), 159.6 (Ar), 130.3 (C_2), 129.6 (CAr), 129.5 (CAr), 123.5 (C_3), 115.1 (CN), 114.0 (Ar), 73.3 (OCH_2Ar), 70.7 ($\text{C}_{11/9}$), 62.1 ($\text{C}_{11/9}$), 55.4 (OMe), 53.2 (C_6), 47.9 (C_1), 30.0 (C_8), 23.0 (C_{10}), 22.0 (C_4), 19.1 (C_3), 6.9 (SiCH_2CH_3), 4.0 (SiCH_2CH_3).; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 480.2540, found : 480.2536.

Compound 423:



To a solution of acetonitrile (0.239 mL, 4.54 mmol, 3 eq) in THF (15 mL) was added $n\text{-BuLi}$ (2.09 mL, 4.39 mmol, 2 M in hexane, 2.9 eq) slowly at -78°C . The reaction mixture was warm up to -40°C during 1h. The lactone (360.7 mg, 1.51 mmol, 1 eq) was added in THF (3 + 2 mL) at -78°C . The reaction mixture was warm up to -60°C over 1h. Then TBSCl (1 g, 6.055 mmol, 4 eq) in THF (2 mL) was added slowly and the mixture was warm up to RT overnight. The reaction mixture was quenched with NaHCO_3 (sat. aq. 20 mL) and washed with Et_2O (3 x 15 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude mixture was filtrated over SiO_2 , washed with 20% AcOEt in pentane to give the crude TBS enol ether (499mg).

To a solution of enol ether in THF (20 mL) was added TBAF (1 mL, 0.98 mmol, 1 M in THF, 1 eq) at -78°C . After 10min the reaction is quenched with H_2O (20mL), let warm up to RT, extracted with Et_2O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane-AcOEt 85-15) to give the desired product (298.9 mg, 48% over 2 steps) as a colorless oil.

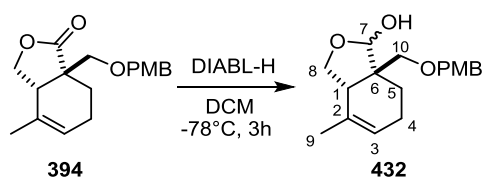
$R_f=0.4$ (PE-AcOEt 85-15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 2955, 2888, 2856, 2258, 1719, 1471, 1379, 1248, 1080, 1034, 835, 801, 782; **^1H NMR** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.42 (s, 1H), 4.02-3.78 (m, 6H), 3.65-3.40 (m, 2H, C_9H_2), 2.68-2.53 (m, 1H), 2.31-1.80 (m, 4H), 1.79-1.73 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199.2 (C_7), 131.1 (C_2), 123.6, 123.3 (C_8), 115.3 (C_{11}), 112.4 (CN), 64.6, 64.4, 64.0, 60.5 (C_6), 45.21 (C_1), 31.7 (C_8), 26.1 (t-Bu), 23.6, 23.0 (C_{10}), 22.1,

Experimental part

21.4 (C₁₂), 18.6 (t-Bu), -5.5 (SiMe₂).; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₁H₃₅NO₄SiNa [M+Na]⁺ 416.227, found : 416.2233.

Allyl series

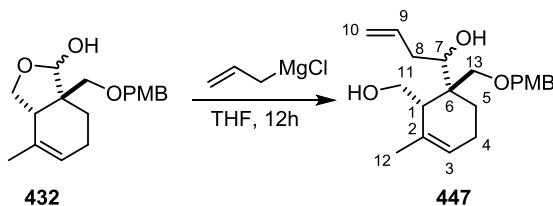
Lactol 432:



To a solution of lactone (200 mg, 0.66 mmol, 1 eq) in DCM (10 mL) at -78°C was slowly added DIBAL-H (0.72 mL, 0.72 mmol, 1 M in DCM, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred at this temperature for 3h. The reaction was slowly quenched with H₂O (0.02 mL) and NaOH (15%, 0.02 mL) then at 0°C H₂O (0.07 mL). The mixture was let warm up to RT and stir 15 min then MgSO₄ was added. After 15min, the mixture was filtrated over Celite, washed with DCM. The product can be used directly for the next step (173.4 mg, 86%) or can be purified by flash chromatography (SiO₂, pentane-AcOEt 80-20) to give the desired product as a colorless oil (104.8 mg, 52%).

R_f=0.5 (PE-AcOEt 80-20); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 3405, 2959, 1612, 1513, 1253, 1083, 1015, 792cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30-7.13 (m, 2H), 6.98-6.79 (m, 2H), 5.46-5.33 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.56-4.27 (m, 3H), 3.82-3.78 (m, 3H), 3.63-3.35 (m, 3H), 2.56 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 3H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.4, 132.5, 130.1, 129.6, 129.4, 122.0, 120.8, 114.3, 113.9, 104.8, 103.7, 73.3, 72.4, 69.7, 61.3, 55.4, 47.9, 42.1, 23.8, 21.7.; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₈H₂₄O₄Na [M+Na]⁺ 327.1566, found : 327.1570.

Compound 447:



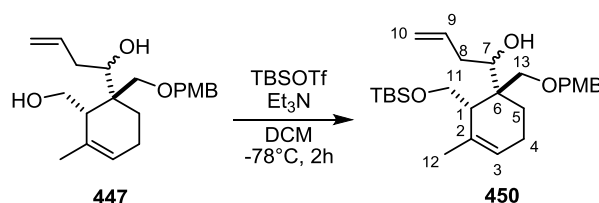
To a solution of lactol (34 mg, 0.11 mmol, 1 eq) in THF (3 mL) was added allylmagnesium chloride (0.34 mL, 0.45 mmol, 1.3 M in THF, 4 eq) at RT and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with NH₄Cl (sat. aq., 5 mL) extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The combined organic phases

Experimental part

were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (SiO_2 , PE-AcOEt 70-30) to give the desired product as a colorless oil (30.2 mg, 78%) as a mixture of diastereomers (5.6/1).

R_f = 0.4 (PE-AcOEt 70-30); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 3339, 2910, 1612, 1512, 1246, 1033, 906, 803; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.22-7.19 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.03-5.88 (m, 1H), 5.49 (s, 0.15H), 5.41-5.35 (m, 0.85H), 5.16-5.05 (m, 2H), 4.61-4.50 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 2H), 3.95 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.82-3.79 (m, 3H), 3.74-3.26 (m, 4H), 2.63 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.30-1.86 (m, 1H), 1.82-1.56 (m, 4H), 1.47-1.12 (m, 2H).; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.6, 136.9, 136.7, 132.6, 129.6, 129.4, 121.8, 117.1, 116.6, 114.1, 113.9, 77.3, 74.5, 73.6, 73.5, 72.8, 62.0, 61.1, 55.4, 46.2, 45.8, 42.8, 42.4, 36.8, 36.5, 29.8, 23.8, 23.2, 23.0, 22.3, 22.1.; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.2036, found : 369.2002.

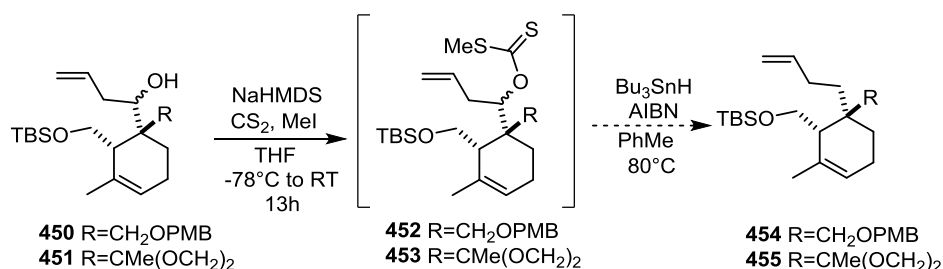
Compound 450:



To a solution of diol (143.2 mg, 0.41 mmol, 1 eq) in DCM (4 mL) was added Et_3N (91 μL , 0.66 mmol, 1.6 eq) and TBSOTf (114 μL , 0.49 mmol, 1.2 eq) at -78°C and stirred at this temperature for 2h. The reaction mixture was quenched with NaHCO_3 (sat. aq., 5 mL) extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2 , PE-AcOEt 96-4) to give the desired monoprotected alcohol (80 mg, 42%) as a colorless oil.

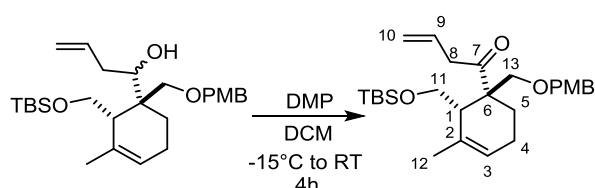
R_f = 0.4 (PE-AcOEt 96-4); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 2954, 2929, 2857, 1248, 1092, 1060, 930, 831, 773; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.28-7.14 (m, 2H), 6.92-6.76 (m, 2H), 6.07-5.89 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.16-4.97 (m, 2H), 4.46-4.25 (m, 2H, OCH_2Ar), 3.87 (d, J = 6.8, 0.8 Hz, 1H, C_{11}Ha), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.77-3.70 (m, 2H, $\text{C}_{11}\text{Ha}+\text{OH}$), 3.67-3.51 (m, 2H $\text{C}_{13}\text{Hb}+\text{C}7\text{H}$), 3.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H, C_{13}Ha), 2.51-2.33 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 3H), 1.54-1.22 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (d, J = 3.4 Hz, 6H).; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138.5 (C_9), 131.7 (C_{Ar}), 130.9 (C_2), 129.1 (C_{Ar}), 123.6 (C_3), 123.4 ($\text{C}_{3'}$), 115.3 (C_{10}), 113.8 (C_{Ar}), 75.9 (C_7), 73.1 (OCH_2Ar), 71.7 (C_{13}), 62.3 (C_{11}), 55.4 (OMe), 45.2 (C_1), 43.5 (C_6), 36.6 (C_8), 25.95 ($t\text{-Bu}$), 23.4 (C_{12}), 22.8 (C_4), 22.5 (C_5), 18.3 ($t\text{-Bu}$), -5.4 (SiMe).; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 483.2901, found : 483.2895.

Compound 454 and 455:



Experimental part

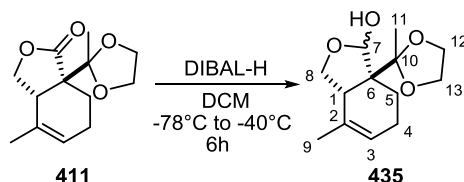
To a solution of alcohol (1 eq) in THF (0.01 M) was added NaHMDS (1.5 eq, 1 M in THF) at -78°C. The reaction was let warm up to -40°C in 1h. CS₂ (30eq) was added at -78°C and the mixture was warm up to 0°C in 4h. Then MeI (15 eq) was added at -78°C and the mixture was let warm up to RT overnight. The reaction mixture was quenched with H₂O, extracted with Et₂O (3 x). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was quickly filtrated over SiO₂. The crude xanthate was dissolved in PhMe and Bu₃SnH (4 eq) was added. The mixture was heated to 80°C. AIBN (0.1 eq) was added x time every 2h. The volatile were removed under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography.



To a solution of alcohol (9.1 mg, 0.0197 mmol, 1 eq) in DCM (1 mL) was added DMP (16.7 mg, 0.0395 mmol, 2 eq) at -15°C. The reaction mixture was slowly warm up to RT in 4h. The reaction mixture was quenched with NaHCO₃ (sat. aq., 3 mL) containing sodium thiosulfate pentahydrate (34 mg). After 30 min the phases a clear. The aqueous phases was extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane-AcOEt 95-5) to give the desired product (7.1 mg, 78%) as a colorless oil.

R_f=0.4 (PE-AcOEt 95-5) ; **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 2956, 2855, 1693, 1513, 1256, 1086, 1025, 801, 778 ; **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.23-7.09 (m, 2H), 6.92-6.79 (m, 2H), 6.15 – 5.85 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.18-4.89 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58-3.31 (m, 4H), 2.13 – 1.93 (m, 4H), 1.69 (s, 4H), 1.44-1.18 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), -0.02 (d, *J* = 0.7 Hz, 6H). ; **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 212.0, 159.1, 132.3, 131.8, 130.3, 129.1, 123.0, 117.26, 113.7, 76.4, 72.9, 72.2, 63.2, 55.3, 53.4, 47.1, 43.6, 26.0, 23.2, 22.2, 19.8, 18.4, -5.5. ; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₇H₄₂O₄SiNa [M+Na]⁺ 481.2744, found : 481.2732.

Lactol 435:

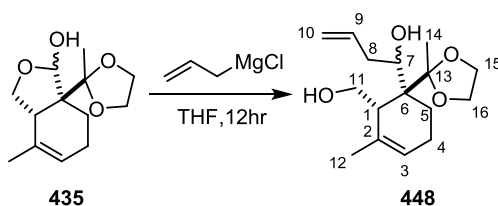


To a solution lactone (261 mg, 1 mmol, 1 eq) was slowly added DIBAL-H (1.64 mL, 1.64 mmol, 1 M in hexane, 1.64 eq) at -78°C. After 6h at -40°C, H₂O (60 μ L) was added, the reaction was let warm up to RT and NaOH (15%, 60 μ L) was added followed by H₂O (180 μ L) . After 15min MgSO₄ was added, stirred for 5min and filtrated over celite, washed with DCM. The crude product can be used directly for the next step (246 mg, 94%) or was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 80-20 to 70-30) to give the desired product (160 mg, 61%) as a white solid.

Experimental part

R_f = 0.3 (PE-AcOEt 70-30); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3404, 2882, 1438, 1.78, 1170, 1074, 1023, 949, 872, 802 ; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.57-5.43 (m, 2H), 5.10-4.88 (m, 0.5H), 4.33 (t, J = 8.6 Hz, 0.25H), 4.13 (m, J = 8.1, 1.7 Hz, 1.35H), 4.02 -3.93 (m, 3.3H), 3.90-3.71 (m, 1.35H), 3.67 -3.50 (m, 1.25H), 2.83-2.53 (m, 2H), 2.34-2.06 (m, 2H), 1.88-1.59 (m, 6H), 1.37-1.29 (m, 3H), 1.29-1.21 (m, 1H) ; **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 133.2, 122.6, 121.7, 112.9, 112.8, 105.4, 102.8, 72.2, 71.4, 65.2, 64.8, 64.5, 64.4, 54.7, 54.3, 43.8, 40.7, 26.6, 23.6, 23.4, 23.3, 22.7, 21.3, 20.7 ; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₃H₂₀O₄Na [M+Na]⁺ 267.1253, found : 263.1247; **mp**: 68°C (AcOEt/PE).

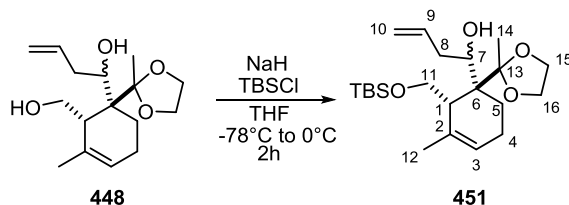
Compound 448:



To a solution of lactol (290.8 mg, 1.21 mmol, 1 eq) in THF (20 mL) was added allylmagnesium chloride (3.72 mL, 4.84 mmol, 1.3 M in THF, 4 eq) at RT and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with NH₄Cl (sat aq, 30 mL), extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 70-30) to give the desired product (286 mg, 84%) as a colorless oil.

R_f = 0.35 (PE-AcOEt 70-30); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3366, 2892, 1639, 1437, 1193, 1033, 800 ; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.05-5.80 (m, 1H, C₉H), 5.52 – 5.37 (m, 1H, C₃H), 5.20 – 5.01 (m, 2H, C₁₀H₂), 4.05-3.86 (m, 4H), 3.76-3.58 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 0.7H), 1.80-1.75 (m, 2.3H), 1.70-1.36 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 3H, C₁₄) ; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 137.8, 137.4, 137.4, 134.6, 134.13, 123.3, 122.9, 121.7, 116.4, 116.1, 77.0, 76.0, 64.9, 64.1, 63.6, 62.6, 61.7, 61.3, 50.4, 46.6, 44.9, 38.7, 36.3, 25.9, 24.4, 24.0, 23.7, 22.8, 22.8, 21.1, 20.1; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₆H₂₆O₄Na [M+Na]⁺ 305.1723, found : 305.1713.

Compound 451:



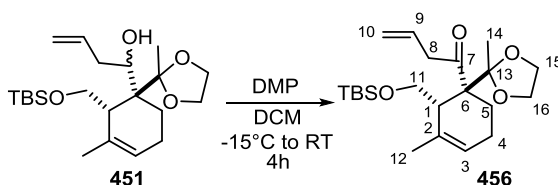
To a solution of diol (286 mg, 1 mmol, 1 eq) in THF (10 mL) was added NaH (81 mg, 2 mmol, 60%, 2 eq) was added at 0 °C and stirred for 1 h at 0°C. The mixture was cooled to -78 °C and TBSCl (152mg, 1 mmol, 1 eq) was added in one portion. After being stirred for an additional 1h at -78°C, the mixture was quenched with H₂O and extracted with Et₂O (3 x 10mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude

Experimental part

product was purified by flash chromatography (SiO₂ PE-AcOEt 95-5 to 90-10) to give the desired product (329 mg, 85%) as a colorless oil.

R_f = 0.5 (PE-AcOEt 85-15); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 2963, 1261, 1095, 1024, 800, 703; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.08-5.81 (m, 1H), 5.53 (s, 0.77H), 5.41 (s, 0.23H), 5.08-4.91 (m, 2H), 4.31-3.62 (m, 8H), 2.64-2.19 (m, 3H), 2.06-1.79 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.63-1.47 (m, 1H), 1.28 (s, 0.7H), 1.25 (s, 2.3H), 0.88 (s, 7H), 0.85 (s, 2H), 0.06 (d, J = 4.0 Hz, 4.6H), 0.01 (d, J = 5.6 Hz, 1.4H).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 138.8, 134.0, 133.0, 124.9, 122.3, 116.3, 115.4, 114.8, 76.6, 74.2, 64.7, 64.0, 63.5, 62.2, 61.3, 50.3, 49.0, 45.7, 44.8, 38.7, 37.0, 25.9, 25.7, 25.2, 23.9, 23.6, 22.8, 22.2, 21.7, 21.2, 18.3, -5.4, -5.5, -5.6.; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₂H₄₀O₄SiNa [M+Na]⁺ 419.2588, found : 419.2587.

Compound 456:

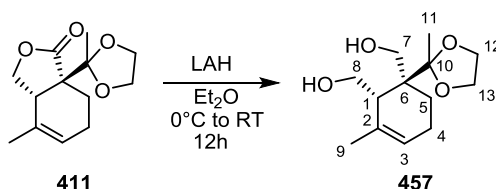


To a solution of alcohol (329 mg, 0.86 mmol, 1 eq) in DCM (4 mL) was added DMP (583 mg, 1.38 mmol, 1.6 eq) at -15°C. The reaction mixture was slowly warm up to RT in 4h. The reaction mixture was quenched with NaHCO₃ (sat. aq., 10 mL) containing sodium thiosulfate pentahydrate (951 mg). After 30 min the phases a clear. The aqueous phases was extracted with DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5) to give the desired product (247.7 mg, 76%) as a colorless oil.

R_f = 0.6 (PE-AcOEt 95-5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.09-5.84 (m, 1H, C₉H), 5.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H, C₃H), 5.24-4.94 (m, 2H, C₁₀H₂), 4.04-3.82 (m, 4H), 3.67 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 6.8 Hz, 2H, C₈H₂), 2.56 (s, 1H, C₁H), 2.35-2.04 (m, 2H), 2.05-1.81 (m, 2H), 1.80 (s, 3H, C₁₂H₃), 1.28 (s, 3H, C₁₄H₃), 0.85 (s, 9H, Si-*t*-Bu), -0.02 (d, J = 1.4 Hz, 6H, SiMe₂); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 210.6 (C₇), 133.1 (C₃), 132.6 (C₉), 122.5 (C₃), 117.5 (C₁₀), 113.5 (C₁₃), 64.5, 64.2, 64.0, 60.8 (C₆), 45.7 (C₈), 44.9 (C₁), 26.0 (*t*-Bu), 24.0, 23.8, 23.0 (C₁₂), 21.0 (C₁₄), 18.3 (*t*-Bu), -5.5 (SiMe₂); **HRMS** (ESI) calculated for C₂₂H₃₈O₄SiNa [M+Na]⁺ 417.2431, found : 417.2437.

Gymnodimine series

Compound 457:



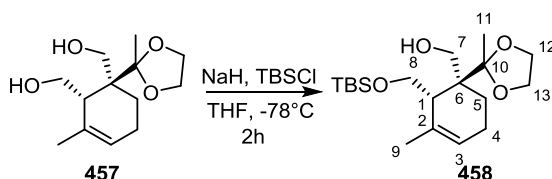
To a solution of LAH (240.2 mg, 6.33 mmol, 2 eq) in Et₂O (15 mL) was added lactone (753.9 mg, 3.164 mmol, 1 eq) in Et₂O (10 mL + 5 mL) at 0°C. Then the reaction was stirred at RT for 10h. The reaction mixture was quenched by adding H₂O (240 μ L), of NaOH (240 μ L, 15%) then H₂O (700 μ L).

Experimental part

The mixture was stirred for 10min then MgSO_4 was added. The mixture was filtrated over celite and concentrated under vacuum. The crude product (754 mg, 98%) was directly use for the next steps.

$R_f=0.55$ (PE-AcOEt 1-1) ; **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 3381, 2890, 1444, 1377, 1195, 1035, 872 ; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.53-5.41 (m, 1H, C_3H), 4.62-4.46 (m, 1H, C_8Ha), 4.25 (dd, $J = 9.9, 1.9$ Hz, 1H), 4.05-3.53 (m, 6H), 2.30 (s, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.78 (s, 3H, C_9H_3), 1.66-1.37 (m, 2H) 1.27 (m, 3H, C_{11}H_3) ; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 133.2 (C_2), 123.3 (C_3), 115.6 (C_{10}), 66.8 (C_7), 64.6 ($\text{C}_{12/13}$), 63.9 ($\text{C}_{12/13}$), 62.1 (C_8), 46.6 (C_6), 44.4 (C_1), 24.7 (C_5), 23.0 (C_9), 22.5 (C_4), 19.5 (C_{11}). ; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Si}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 265.1410 , found : 265.1402; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}=+67.50$ ($c=1.1$, CHCl_3) **mp**: 85°C (AcOEt/PE).

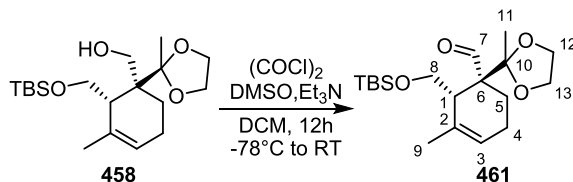
Compound 458:



To a solution of diol (1.93 g, 7.96 mmol, 1 eq) in THF (80 mL), NaH (0.637 g, 15.92 mmol, 60 wt % in mineral oil, 2 eq) was added at 0 °C and stirred for 1 h at 0°C. The mixture was cooled to -78 °C and TBSCl (1.2 g, 7.96 mmol, 1 eq) was added in one portion. After being stirred for an additional 30 min, the mixture was quenched with H_2O (60 mL) and extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2 , PE-AcOEt 95-5 to 90-10) to give the desired product (2.59 g, 91%) as a colorless oil.

$R_f = 0.4$ (PE-AcOEt 90-10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 3538, 2955, 2886, 1257, 1090, 1023, 835, 796, 771 ; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.56-5.50 (m, 1H, C_3H), 4.11-3.70 (m, 8H), 3.58 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.24 (s, 1H, C_1H), 2.19-1.93 (m, 2H, C_4H_2), 1.91-1.75 (m, 1H, C_5Ha), 1.75-1.70 (m, 3H, C_9H_3), 1.56-1.41 (m, 1H, C_5Hb), 1.27 (s, 3H, C_{11}H_3), 0.87 (s, 9H, $\text{Si}t\text{-Bu}$), 0.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, SiMe_2) ; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 133.0 (C_2), 124.3 (C_3), 115.8 (C_{10}), 65.5, 64.7, 63.8, 61.5 (C_8), 47.2 (C_6), 43.7 (C_1), 26.0 ($t\text{-Bu}$), 25.8, 23.0, 22.7 (C_9), 19.8 (C_{11}), 18.3 ($t\text{-Bu}$), -5.4 (SiMe), -5.6 (SiMe) ; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 379.2275 , found : 379.2282 ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}=+53.38$ ($c=1.02$, CHCl_3).

Compound 461:



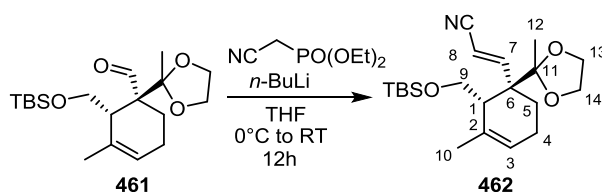
To a solution of oxalyl chloride (1.1 mL, 12.9 mmol, 1.2 eq) in DCM (60 mL) was added DMSO (1.53 mL, 21.5 mmol, 2 eq) dropwise over 5min at -78 °C. The solution of alcohol (3.84 g, 10.77 mmol, 1 eq) in DCM (5 + 5 mL) was added to the mixture, and the resulting solution was stirred at -78 °C to -50°C in 1h. Et_3N (4.5 mL, 32.3 mmol, 3 eq) was subsequently added, and the mixture was stirred at -70 °C for 30 min. The reaction was allowed to warm to ambient temperature gradually over 3 h and stirred at RT for 8h. The reaction mixture was quenched with H_2O . The aqueous phases was

Experimental part

extracted with DCM (3 x 50mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5) to give the desired product (3.72 g, 98%) as a colorless oil.

R_f= 0.3 (PE-AcOEt 95-5); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2956, 2856, 1715, 1257, 1096, 1024, 834, 800, 775 ; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.85 (s, 1H, C₇H), 5.48 (s, 1H, C₃H), 4.01 – 3.76 (m, 4H, C₁₂H₂+C₁₃H₂), 3.70 (dd, *J* = 10.8, 3.1 Hz, 1H, C₈Ha), 3.49 (dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H, C₈Hb), 2.74-2.67 (m, 1H, C₁H₁), 2.11-1.93 (m, 3H), 1.79-1.73 (m, 3H, C₉H₃), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.21 (s, 3H, C₁₁H₃), 0.85 (s, 8H, Sit-Bu), 0.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, SiMe₂).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 205.3 (C₇), 131.4 (C₂), 124.2 (C₃), 112.7 (C₁₀), 64.9 (C_{12/13}), 64.5 (C_{12/13}), 62.4 (C₈), 58.3 (C₆), 45.0 (C₁), 25.9 (*t*-Bu), 23.0 (C₉), 22.8 (C_{4/5}), 21.6 (C₁₁), 20.5 (C_{4/5}), 18.3 (*t*-Bu), -5.5 (SiMe), -5.5 (SiMe).; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₉H₃₄N₃O₄SiNa [M+Na]⁺ 377.2118, found : 377.2135; [α]_D²⁵=+124.33 (*c*=0.97, CHCl₃).

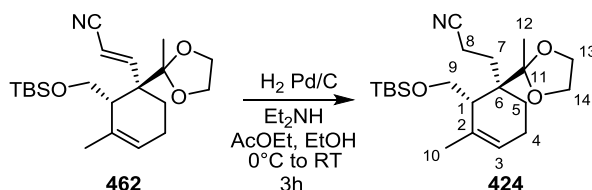
Compound 462:



To a solution of diethyl cyanomethylphosphonate (0.215 mL, 1.35 mmol, 3.8 eq) in THF (6 mL) was added *n*-BuLi (0.5 mL, 1 mmol, 2.1 M in hexane, 2.8 eq) at 0°C and stirred at this temperature for 1h. Then the aldehyde (124 mg, 0.35 mmol, 1 eq) was added at 0°C in THF (2 + 1 mL). The reaction mixture was slowly let warm up to RT overnight. The reaction mixture was quenched with NH₄Cl sat. aq. (20 mL), extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5) to give the desired product (133 mg, 100%) as a colorless oil.

R_f= 0.41 (PE-AcOEt 95-5); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3956, 2221, 1258, 1092, 1020, 835, 797; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.23 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, C₇H), 5.48 (s, 1H, C₃H), 5.36 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, C₈H), 4.00 – 3.73 (m, 4H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 2.28 (s, 1H, C₁H), 2.13 – 1.81 (m, 3H), 1.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, C₁₀H₃), 1.71 – 1.65 (m, 1H), 1.17 (s, 3H, C₁₂H₃), 0.88 (s, 9H, Sit-Bu), 0.02 (d, *J* = 3.7 Hz, 6H, SiMe₂).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.2 (C₇), 132.5 (C₂), 123.6 (C₃), 118.5, 113.2 (C₁₁), 98.5, 65.6 (C_{13/14}), 64.2 (C_{13/14}), 62.1 (C₉), 51.1 (C₁), 45.1 (C₆), 26.0 (*t*-Bu), 24.6, 22.9, 22.7, 20.9 (C₁₁), -5.4 (SiMe), -5.5 (SiMe).; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₁H₃₅NO₃SiNa [M+Na]⁺ 400.2278, found : 400.2280; [α]_D²⁵=+121.07 (*c*=1.27, CHCl₃).

Compound 424:

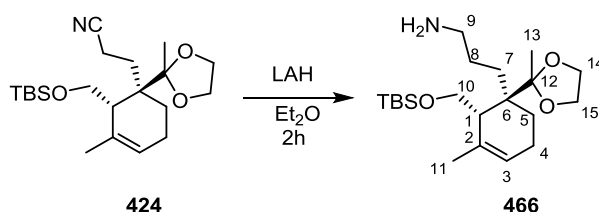


Experimental part

To a solution of α - β insaturated cyano (851.5 mg, 2.25 mmol, 1 eq) in AcOEt (19 mL), EtOH (19 mL) and Et₂NH (3.9 mL) was added Pd/C (240 mg, 0.225 mmol, 10% dry, 0.1 eq). Three vacuum/N₂ cycles was made follow by a vacuum/H₂ cycle. H₂ was bubble in the reaction mixture for 5min at 0°C. Then the mixture was slowly warm up to RT in 3h The reaction mixture was filtrated over celite, concentrated under vacuum and the residue was purified by chromatography (PE-AcOEt 92.5-7.5) to give the desired product (749.1 mg, 88%). The product can also be used crude for the next step.

R_f = 0.32 (PE-AcOEt 95-5); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2955, 2856, 1465, 1257, 1091, 1046, 835, 774; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.46 (s, 1H, C₃H), 4.06-3.73 (m, 6H, C₁₃H₂+C₁₄H₂+C₉H₂), 2.66-2.33 (m, 2H, C₈H₂), 2.31-2.24 (m, 1H, C₁H₁), 2.15-1.82 (m, 5H), 1.75 (s, 3H, C₁₀H₃), 1.60-1.44 (m, 1H), 1.22 (s, 3H, C₁₂H₃), 0.88 (s, 9H, Sit-Bu), 0.04 (d, J = 6.1 Hz, 6H, SiMe₂).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 134.1 (C₂), 122.7 (C₃), 121.5 (CN), 114.5 (C₁₁), 64.8 (C_{13/14}), 62.7 (C_{13/14}), 61.2 (C₉), 46.3 (C₁), 45.6 (C₆), 26.7, 26.5, 26.0 (*t*-Bu), 22.7, 22.4 (C₁₀), 19.7 (C₁₂), 18.2 (*t*-Bu), 13.7 (C₁₆), -5.4 (SiMe), -5.6 (SiMe).; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₁H₃₇NO₃SiNa [M+Na]⁺ 402.2434, found: 402.2441; [α]_D²⁵=8.33 (c=1.0, CHCl₃).

Compound 466:

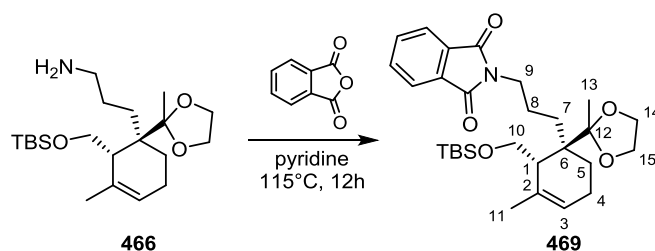


To a solution of LAH (593 mg, 15.6 mmol, 2.3 eq) in Et₂O (60 mL) was added the cyanide (2.55 g, 6.72 mmol, 1 eq) in Et₂O (10 + 5 mL) at RT. The reaction mixture was stirred for 2h. The reaction mixture was quenched with H₂O (600 μ L), NaOH (600 μ L, 15% aq) and then H₂O (1.8 mL). The reaction mixture was stirred for 15min then MgSO₄ was added. The mixture was filtrated over celite and concentrated under vacuum. The crude product (2.52 g, 98%) was directly used for the next step.

IR (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2953, 2928, 2855, 1576, 1376, 1252, 1090, 1042, 834, 772, 736; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.44 (s, 1H, C₃H), 4.06-3.93 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 3H), 3.7-3.68 (m, 1H, C₁₀Ha), 2.66-2.53 (m, 2H, C₉H₂), 2.29 (s, 1H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.74 (s, 3H, C₁₁H₃), 1.63-1.37 (m, 5H), 1.25 (s, 3H, C₁₃H₃), 1.13 (s, 2H), 0.89-0.82 (m, 9H, Sit-Bu), 0.01 (s, 6H, SiMe₂).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 134.8 (C₂), 122.6 (C₃), 115.1 (C₁₂), 64.9 (C_{14/15}), 63.0 (C_{14/15}), 61.6 (C₁₀), 46.8 (C₁), 45.8 (C₆), 44.1 (C₉), 30.0, 27.5, 27.2, 26.0 (*t*-Bu), 22.9, 22.7 (C₁₁), 20.7 (C₁₃), 18.2 (*t*-Bu), -5.4 (SiMe), -5.5 (SiMe).; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₁H₄₂NO₃Si [M+H]⁺ 384.2928, found: 384.2941; [α]_D²⁵=+53.38 (c=1.02, CHCl₃).

Compound 469:

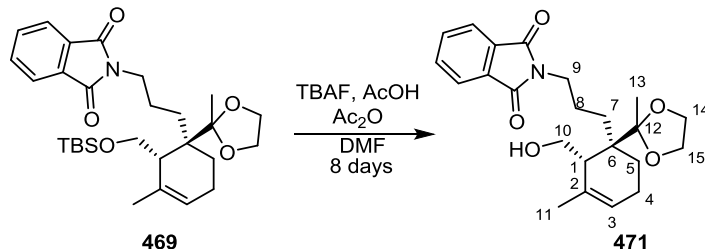
Experimental part



To a solution of amine (56.9 mg, 0.148 mmol, 1 eq) in pyridine (2 mL) was added phthalic anhydride (22 mg, 0.148 mmol, 1 eq). The mixture was stirred at 115°C overnight. The solvent was evaporated and the crude was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 90-10) to get the protected amine (69.3 mg, 91%) as a colorless oil.

R_f = 0.4 (PE-AcOEt 90-10); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2962, 1715, 1259, 1087, 1019, 795; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.85-7.79 (m, 2H, Ar), 7.73-7.65 (m, 2H, Ar), 5.45 (s, 1H, C₃H), 4.06-3.68 (m, 6H), 3.59-3.43 (m, 2H, C₉H₂), 2.27 (s, 1H, C₁H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.75 (s, 3H, C₁₁H₃), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.55-1.39 (m, 2H), 1.23 (s, 3H, C₁₃H₃), 0.86 (s, 9H, Si-*t*-Bu), 0.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H, SiMe₂).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.5 (C=O), 134.6 (C₂), 133.9 (Ar), 132.4 (Ar), 132.4 (Ar), 123.3 (Ar), 123.2 (Ar), 122.7 (C₃), 115.0 (C₁₂), 65.1 (C_{14/15}), 62.9 (C_{14/15}), 61.5 (C₁₀), 46.8 (C₁), 45.9 (C₆), 39.5 (C₉), 27.3, 27.0, 26.0 (*t*-Bu), 24.8, 22.9, 22.6 (C₁₁), 20.5 (C₁₃), 18.2 (*t*-Bu), -5.4 (SiMe), -5.5 (SiMe).; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₉H₄₃NO₅SiNa [M+Na]⁺ 536.2802, found: 536.2776; **[α]²⁵_D** = +6.44 (*c* = 0.94, CHCl₃).

Compound 471:

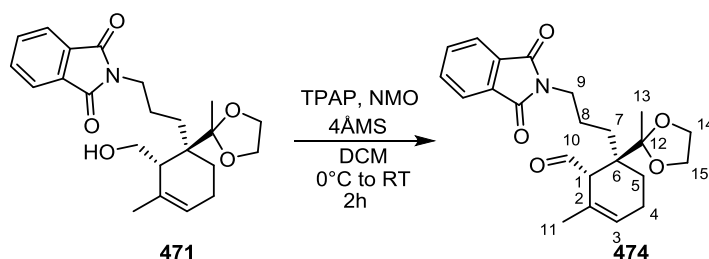


To a solution of protected alcohol (2.47 g, 4.81 mmol, 1 eq) in DMF (60 mL) was added AcOH (1.65 mL, 28.9 mmol, 6 eq), TBAF (28.8 mL, 28.8 mmol, 1 M THF, 6 eq) and Ac₂O (0.90 mL, 9.6 mmol, 2 eq). The reaction mixture was stirred for 8 days at RT. The reaction was quenched with H₂O (80 mL) and extracted with Et₂O (4 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 70-30) to give the free alcohol (1.73 g, 90%) as an oily solid and the starting material (136.7 mg, BRSM 96%).

R_f = 0.5 (PE-AcOEt 60-40); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3464, 2960, 2888, 1705, 1395, 1043, 795, 719; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.85-7.78 (m, 2H, Ar), 7.72-7.67 (m, 2H, Ar), 5.55 (s, 1H, C₃H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.96-3.71 (m, 5H), 3.63-3.49 (m, 2H, C₉H₂), 3.28-3.19 (m, 1H, OH), 2.49 (s, 1H, C₁H), 2.01-1.78 (m, 4H), 1.77-1.68 (m, 5H), 1.62-1.32 (m, 3H), 1.30 (s, 3H, C₁₃H₃).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.6 (C=O), 134.0 (C₂), 132.6 (Ar), 132.3, 124.9, 123.3, 123.2, 115.0 (C₁₂), 65.0 (C_{14/15}), 63.1 (C_{14/15}), 60.7 (C₁₀), 47.3 (C₁), 45.2 (C₆), 39.4 (C₉), 27.7, 26.6, 24.7, 23.0, 22.7 (C₁₁), 20.0 (C₁₃).; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₃H₂₉NO₅Na [M+Na]⁺ 422.1937, found: 422.1936; **[α]²⁵_D** = +1.32 (*c* = 1.09, CHCl₃).

Experimental part

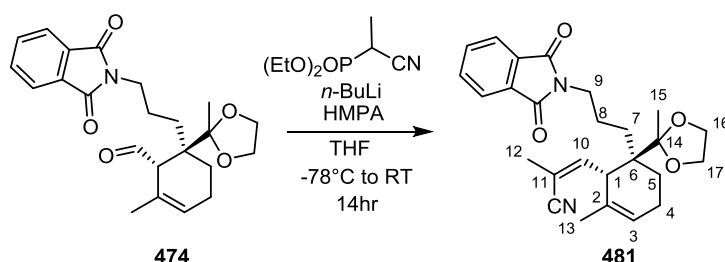
Compound 474:



To a solution of alcohol (1.7 g, 4.3 mmol, 1 eq), NMO (761 mg, 6.5 mmol, 1.5 eq), 4Å MS (2.15 g, power) in DCM (22 mL) was added TPAP (76.3 mg, 0.22 mmol, 0.05 eq) at 0°C. The reaction mixture was slowly warm up to RT in 2h. The reaction mixture was filtrated over SiO₂, washed with AcOEt. The filtrate was concentrated under vacuum to give the crude product. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 80-20) to give the desired aldehyde (1.65 g, 96%) as sticky oil.

R_f= 0.4 (PE-AcOEt 80-20); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2953, 2928, 2855, 1576, 1376, 1252, 1090, 1042, 834, 772, 736; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, C₁₀H), 7.85-7.79 (m, 2H, Ar), 7.75-7.65 (m, 2H, Ar), 5.64 (s, 1H, C₃H), 3.99-3.71 (m, 4H, C₁₄H₂+C₁₅H₂), 3.65-3.58 (m, 2H, C₉H₂), 3.08 (s, 1H, C₁H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.99-1.71 (m, 5H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.55 (s, 3H, C₁₁), 1.25 (s, 3H, C₁₃H₃).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 203.2 (C₁₀), 168.5 (C=O), 134.0 (Ar) 132.2 (C₂), 128.0 (Ar), 124.8 (C₃), 123.3 (Ar), 113.6 (C₁₂), 65.0 (C_{14/15}), 63.6 (C_{14/15}), 57.8 (C₁), 47.1 (C₆), 39.1 (C₉), 29.2, 28.1, 26.4, 24.8, 22.88, 22.6 (C₁₁), 20.4 (C₁₃).; **HRMS** (ESI) calculated for C₂₃H₂₇NO₅Na [M+Na]⁺ 420.1781, found :420.1770, [α]_D²⁵= +110.23 (c=1.09, CHCl₃).

Compound 481:



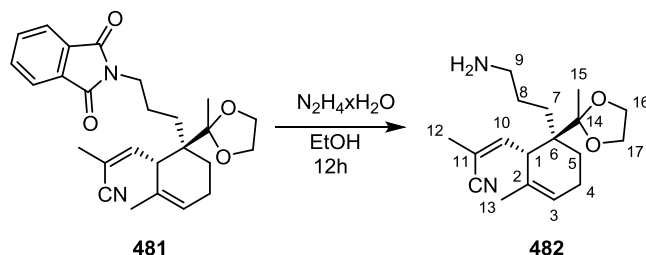
To a solution of diethyl (1-cyanoethyl)phosphonate (450 mg, 2.35 mmol, 3.7 eq) in THF (12 mL) was added *n*-BuLi (1.3 mL, 2.47 mmol, 1.9 M in hexane, 3.9 eq) at -78°C. After 1h at -78°C, HMPA (0.43 mL, 2.51 mmol) was added followed by the aldehyde (250 mg, 0.63 mmol, 1 eq) in THF (3 + 3 mL). The reaction was let slowly warm up to RT in 3h then stirred at RT for 2h. The reaction mixture was quenched with NH₄Cl (4 mL), extracted with AcOEt (3 x 10 mL) and then DCM (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 80-20) to give the desired product (154 mg, 57%) as a mixture of 2 isomers (*E/Z*: 1/3)

R_f= 0.42 (PE-AcOEt 80-20); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2961, 2884, 2214, 1707, 1395, 1038, 720, 529cm; **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.93-7.56 (m, 4H), 6.35-6.14 (m, 0.27H, C₁₀Ha), 6.09-5.89 (m,

Experimental part

0.74H, C₁₀Hb), 5.57-5.45 (m, 1H, C₃H), 4.00-3.72 (m, 4H), 3.68-3.35 (m, 3H), 2.04-1.90 (m, 6H), 1.85-1.41 (m, 10H), 1.24 (s, 3H), 1.18 (s, 1H).; ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.5, 149.3, 134.0, 132.3, 132.0, 131.5, 130.1, 123.8, 123.3, 123.3, 123.3, 118.8, 118.8, 113.9, 113.6, 113.6, 109.8, 64.9, 64.7, 47.6, 46.7, 46.7, 46.3, 39.1, 39.0, 29.2, 28.4, 26.4, 25.1, 24.5, 22.9, 22.8, 22.6, 21.1, 20.5, 20.4, 18.1, 15.5.; HRMS (ESI) calculated for C₂₆H₃₀N₂O₄Na [M+Na]⁺ 457.2097, found: 457.2085 ; [α]_D²⁵=+93.92 (c=0.93, CHCl₃).

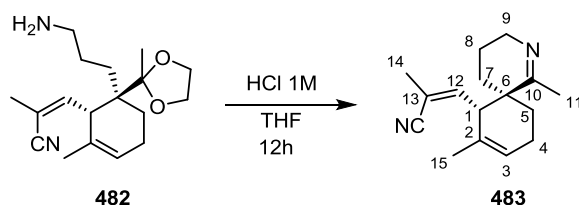
Compound 481:



To a solution of protected amine (154 mg, 0.35 mmol, 1 eq) in EtOH (6 mL) was added hydrazine hydrate (0.22 mL, 7.09 mmol, 20 eq). The reaction mixture was stirred at RT overnight. The reaction was quenched with H₂O (5 mL), extracted with AcOEt (2 x 5 mL) and then CHCl₃ (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂, DCM-MeOH-NH₄OH 93-6-1) to give the free amine (80.3 mg, 73%) as a sticky solid.

R_f = 0.5 (DCM-MeOH-NH₄OH 93-6-1); IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 2961, 2214, 1259, 1086, 1038, 792, 734, 702; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.38-6.26 (m, 0.25H, C₁₀Ha), 6.12-5.95 (m, 0.75H, C₁₀Hb), 5.54 (s, 1H, C₃H), 3.98-3.80 (m, 4H), 3.57-3.46 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 5H), 1.86-1.70 (m, 1H), 1.65-1.36 (m, 10H), 1.26 (s, 2.3H), 1.19 (s, 0.75H).; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 150.7, 149.8, 132.0, 131.6, 123.7, 123.3, 121.0, 118.9, 113.9, 113.6, 109.9, 109.4, 65.2, 64.9, 63.9, 63.7, 47.8, 47.0, 46.4, 44.6, 43.7, 43.5, 29.3, 29.0, 28.8, 27.7, 26.1, 24.8, 22.9, 22.8, 22.6, 22.5, 21.3, 20.7, 20.4, 15.5.; HRMS (ESI) calculated for C₁₈H₂₈N₂O₂Na [M+Na]⁺ 327.2042, found: 327.2041; [α]_D²⁵=+157.52 (c=0.78, CHCl₃).

Spiroimine 483:



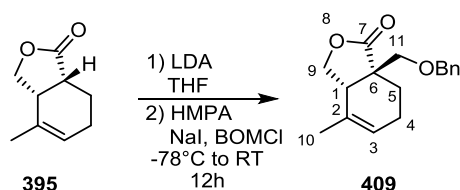
To solution of protected ketone (36.9 mg, 1.12 mmol, 1 eq) in THF (2.5 mL) was added HCl (0.36 mL, 0.36 mmol, 1 M H₂O, 3 eq). The reaction was stirred overnight at RT. The reaction mixture was quenched with NaHCO₃ (sat. aq. 2mL) to pH≈7, extracted with AcOEt (3 x 5 mL) then with DCM (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, DCM-MeOH-NH₄OH 95-4-1) to give the desired spiroimine (28.1 mg, 96%) as a yellow oil.

Experimental part

R_f = 0.5 (DCM-MeOH-NH₄OH 95-4-1); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2930, 2853, 2215, 1643, 1436, 917, 729; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.25-6.13 (m, 0.22H), 6.04-5.88 (m, 0.78H), 5.54-5.45 (m, 1H), 3.58-3.28 (m, 3H), 2.07-1.96 (m, 5H), 1.91 (s, 2.3H), 1.89 (s, 1.4H), 1.86-1.61 (m, 2.4H), 1.56-1.37 (m, 7.6H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.5, 148.0, 147.7, 131.3, 131.1, 123.4, 122.9, 118.2, 111.5, 49.3, 49.2, 48.5, 44.9, 41.5, 31.2, 31.0, 26.7, 26.5, 23.4, 23.4, 22.7, 22.5, 22.0, 22.0, 20.6, 20.0, 19.7, 15.5; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₆H₂₂N₂Na [M+Na]⁺ 265.1675, found: 265.1678 ; $[\alpha]^{25}_D$ = +55.08 (c=1.3, CHCl₃).

Spirolide Serie

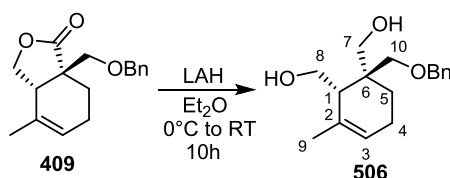
Compound 409:



To a solution of LDA (*i*-Pr₂NH (1.44 mL, 10.18 mmol, 1.55 eq) and *n*-BuLi (4.92 mL, 2 M in hexane, 9.85 mmol, 1.5 eq) in THF (40 mL) at -30 °C) was added the lactone (1.0 g, 6.57 mmol, 1 eq) in THF (10 + 10 mL) at -78°C. The light yellow solution was warmed up to -30 °C in 30 min and cooled to -78 °C again. HMPA (1.71 mL, 9.85 mmol, 1.5 eq) was added at -78°C. Then a solution of BOMCl (1.82 mL, 13.14 mmol, 2 eq) and NaI (100 mg, 0.66 mmol, 0.1 eq) in THF (10 mL) was added at -78°C and the mixture was let warm up to RT overnight. The reaction mixture was quenched with NaHCO₃ sat aq. (50mL), extracted with Et₂O (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine dried over Na₂SO₄. The crude mixture was purified by flash chromatography, (SiO₂, PE-AcOEt 80-20 to 70-30) to give the product (1.536 g, 86%) as a colorless oil.

R_f = 0.35 (PE-AcOEt 70-30); **IR** (ATR) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 2915, 2854, 1766, 1452, 1202, 1090, 1030, 796, 729, 697 ; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36-7.23 (m, 5H), 5.57-5.53 (m, 1H, C₃H), 4.58 -4.42 (m, 3H, OCH₂Ar+C₉Hb), 3.94 (dd, *J* = 8.4, 5.8 Hz, 1H, C₉Ha), 3.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, C₁₁Ha), 3.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, C₁₁Hb), 2.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, C₁H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.81-1.39 (m, 5H). ; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 180.3 (C₇), 137.9 (C₂), 131.7 (Ar), 128.5 (Ar), 127.6 (Ar), 123.4 (C₃), 73.6 (OCH₂Ar), 73.6 (C₁₁), 71.1 (C₉), 47.3 (C₆), 41.8 (C₁), 24.3, 21.9 (C₁₀), 21.6. ; **HRMS** (ESI) calculated for C₁₇H₂₀O₄Na [M+Na]⁺ 295.1304, found : 295.1295.

Compound 506:



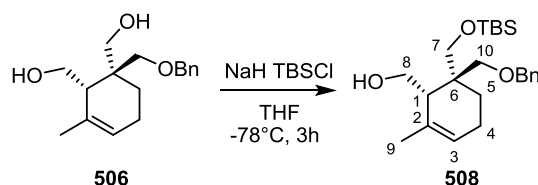
To a solution of lactone (1.54 g, 5.64 mmol, 1 eq) in Et₂O (20 mL) was added LAH (428 mg, 11.28 mmol, 2 eq) at 0°C. Then the reaction was stirred at RT during 10h. The reaction mixture was quenched by adding H₂O (450 μ L), NaOH (450 μ L, 15%) then H₂O (1.35 mL). The mixture was

Experimental part

stirred for 10min then MgSO_4 was added. The mixture was filtrated over celite and concentrated under vacuum. The crude product (1.42 g, 91%) was directly use for the next step.

R_f = 0.2 (PE-AcOEt 1-1); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 3306, 2914, 1452, 1073, 1046, 803, 736, 697; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.52-7.12 (m, 5H), 5.41 (s, 1H, C_3H), 4.50 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}}$ = 6.8 Hz, J = 12 Hz, 2H, OCH_2Ar), 3.95-3.59 (m, 8H), 3.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H, C_1H), 2.00-1.66 (m, 3H), 1.76 (s, 3H, C_9H_3), 1.43-1.16 (m, 3H).; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 137.9 (Ar), 131.7 (C_2), 128.6 (Ar), 128.0 (Ar), 127.6 (Ar), 122.0 (C_2), 76.3 (C_9), 73.9 (OCH_2Ar), 69.8, 62.12, 44.8 (C_1), 40.4 (C_6), 23.1 (C_9+C_4), 21.8 (C_5); **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 299.1617, found: 299.1617.

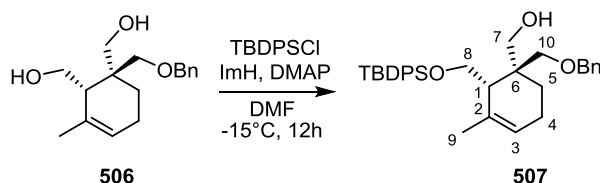
Compound 508:



To a solution of NaH (37 mg, 0.92 mmol, 60 wt % in mineral oil, 2 eq) was added diol (127 mg, 0.46 mmol, 1 eq) in THF (5 mL) at 0°C and stirred for 1 h at 0°C . The mixture was cooled to -78°C and TBSCl (70 mg, 0.46 mmol, 1 eq) was added in one portion. After being stirred for an additional 30min, the mixture was quenched with water (5 mL) and extracted with Et_2O (3 x 5mL). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO_2 , PE-AcOEt 90-10) to give the desired monoprotected alcohol (62.6 mg, 35%) as a colorless oil.

R_f =0.5 (PE-AcOEt 90-10); **IR** (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) 2928, 2856, 1470, 1258, 1077, 834, 801, 776, 696; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.38-7.28 (m, 5H, Ar), 5.42 (s, 1H, C_3H), 4.56-4.35 (m, 2H, OCH_2Ar), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 2H), 3.38-3.23 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H, C_1H), 1.73 (s, 3H, C_9H), 1.57-1.22 (m, 2H), 0.92 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 0.10 (s, 6H, SiMe_2).; **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138.8 (Ar), 131.7 (C_2), 128.4 (Ar), 127.5 (Ar), 123.7 (C_3), 73.3, 70.7, 65.9, 61.7, 46.5 (C_1H), 41.4 (C_6), 25.9 ($t\text{-Bu}$), 23.0 (C_9H_3), 21.9, 21.8, 18.3 ($t\text{-Bu}$), -5.5 (SiMe_2).; **HRMS** (ESI) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 413.2482, found: 413.2480.

Compound 507:



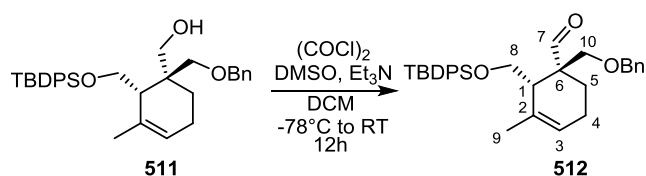
To a solution of diol (908 mg, 3.28 mmol, 1 eq) in DMF (30 mL) was added imidazole (447 mg, 6.57 mmol, 2 eq), DMAP (40 mg, 0.328 mmol, 0.1 eq) and TBDPSCI (1 mL, 3.94 mmol, 1.2 eq) at -15°C . The reaction is stirred at this temperature overnight. The reaction mixture is quenched with H_2O (60 mL), extracted with Et_2O (3 x 30mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude product is purified by flash

Experimental part

chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5) to give the desired mono protected alcohol (1.32 g, 78%) with TBDPSOH as an impurity.

R_f= 0.3 (PE-AcOEt 95-5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 3501, 2929, 2757, 1427, 1260, 1100, 1016, 782, 732, 704, 503; **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.73-7.65 (m, 6H), 7.44-7.23 (m, 13H), 5.32 (s, 1H, C₃H), 4.50 (ABq, $\Delta\nu_{\text{AB}}$ = 18.9 Hz J = 18Hz, 2H), 3.86-3.53 (m, 6H), 3.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H, OH), 2.97-1.86 (m, 3H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 4H), 1.30-1.14 (m, 1H), 1.13-0.97 (m, 13H).; **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 139.0, 135.8, 135.8, 135.3, 134.9, 132.7, 130.9, 130.1, 129.7, 128.4, 127.9, 127.8, 127.4, 124.3, 73.6, 72.0, 66.6, 63.5, 45.2, 41.5, 26.9, 26.7, 22.9, 22.1, 21.4, 19.2.; **HRMS** (ESI) calculated for C₃₃H₄₂O₃SiNa [M+Na]⁺ 537.2795, found : 537.2787.

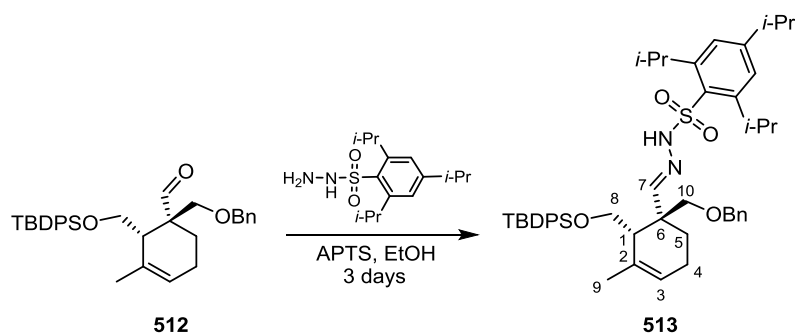
Compound 511:



To a solution of oxalyl chloride (0.24 mL, 2.856 mmol, 1.2 eq) in DCM (15 mL) was added DMSO (0.338 mL, 4.75 mmol, 2 eq) dropwise over 10min at -78 °C. The solution of alcohol (1.22 g, 2.38 mmol, 1 eq) in DCM (5 + 3 mL) was added to the mixture, and the resulting solution was stirred at -78 °C for 30min. Et₃N (1 mL, 7.14 mmol, 3 eq) was subsequently added, and the mixture was stirred at -78 °C for 30min. The reaction was allowed to warm to ambient temperature gradually over 3 h and stirred at this temperature for 12h. The reaction mixture was quenched with H₂O (40 mL), extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5) to give the desired aldehyde (977 mg, 80%) as a colorless oil.

R_f= 0.5 (PE-AcOEt 95-5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 2930, 2857, 1727, 1430, 1260, 1072, 1020, 792, 732, 697; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.93 (s, 1H, C₇H), 7.68-7.63 (m, 4H, Ar), 7.46-7.27 (m, 11H, Ar), 5.36 (s, 1H, C₃H), 4.50 (s, 2H, OCH₂Ar), 3.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H) 3.55-3.48 (m, 2H), 2.31 (t, J = 5.7 Hz, 3H, C₁H), 2.08-2.82 (m, 4H), 1.46-1.42 (m, 3H, C₉H₃), 1.03 (s, 9H, *t*-Bu).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 205.0(C7), 138.4(C2), 135.8, 133.3, 133.0, 130.1, 129.8, 128.5, 127.8, 127.7, 127.5, 124.0 (C3), 73.5 (OCH₂Ar), 70.7 (C10), 62.8 (C₈), 52.2 (C₆), 46.6 (C₁), 26.8 (*t*-Bu), 22.8 (C₉), 21.8, 19.2 (*t*-Bu), 18.4; **HRMS** (ESI) calculated for C₃₃H₄₀O₃SiNa [M+Na]⁺ 535.2638, found : 535.2630.

Compound 513:



Experimental part

To a solution of aldehyde (490 mg, 0.95 mmol, 1 eq) in EtOH (20 mL) was added the 2,4,6-trisisopropylbenzenesulfonohydrazide (550 mg, 1.84 mmol, 2 eq) and PPTS (20 mg, 0.08 mmol, 0.08 eq). The mixture was stirred for 3 days. The solvent was removed under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO₂, PE-AcOEt 95-5) to give the desired hydrazone (507.9 mg, 67%) as a sticky colorless solid.

R_f = 0.3 (PE-AcOEt 95-5); **IR** (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) 2960, 1599, 1260, 1102, 1023, 797, 737, 700; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.67-7.61 (m, 4H), 7.45-7.25 (s, 10H), 7.22-7.08 (m, 5H), 5.33 (s, 1H, C₃H), 4.27 (s, 2H, CH₂OAr), 4.22-4.12 (m, 2H, *i*-Pr), 3.63-3.52 (m, 2H, C₈H₂), 3.40 (d, 8.9 Hz, 1H), 3.22 (d, 8.9 Hz, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H, *i*-Pr), 2.25 (s, 1H, C₁H), 1.95-1.61 (m, 4H), 1.48 (s, 3H, C₉), 1.31-1.19 (m, 18H, *i*-Pr), 1.04 (s, 9H, *t*-Bu).; **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.3 (C₇), 153.1, 151.5, 138.6, 135.9, 133.4, 133.3, 131.9, 131.5, 129.9, 129.8, 128.4, 127.9, 127.8, 127.5, 127.3, 123.7, 123.1, 73.7 (C₁₀), 73.2 (OCH₂Ar), 63.3 (C₈), 46.2 (C₁), 44.4 (C₆), 34.3 (*i*-Pr), 30.1 (*i*-Pr), 27.1 (*t*-Bu), 25.1 (*i*-Pr), 25.0 (*i*-Pr), 23.8, 23.0, 22.8 (C₉), 22.0, 19.3 (*t*-Bu).; **HRMS** (ESI) calculated for C₄₈H₆₄N₂O₄SSiNa [M+Na]⁺ 815.4248, found : 815.4247.