



HAL
open science

**Développement de nouvelles stratégies de synthèses
d'alcaloïdes basées sur la métathèse d'oléfines
hétérosubstituées : Synthèse de la (+)-castanospermine
et de la 1-(+)-désoxynojirimycine.**

Grégory Danoun

► **To cite this version:**

Grégory Danoun. Développement de nouvelles stratégies de synthèses d'alcaloïdes basées sur la métathèse d'oléfines hétérosubstituées : Synthèse de la (+)-castanospermine et de la 1-(+)-désoxynojirimycine.. Chimie. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2010. Français. NNT: . tel-00560812

HAL Id: tel-00560812

<https://theses.hal.science/tel-00560812>

Submitted on 30 Jan 2011

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

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



UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE
Spécialité **Chimie Organique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée et soutenue publiquement par

Grégory DANOUN

le 7 décembre 2010

**Développement de nouvelles stratégies de synthèses d'alcaloïdes
basées sur la métathèse d'oléfines hétérosubstituées :
Synthèse de la (+)-castanospermine et de la (+)-1-désoxynojirimycine.**

Thèse dirigée par Jean-François POISSON et codirigée par Andrew E. GREENE

JURY

Pr. Philippe Compain
Pr. Peter Goekjian
Pr. Jean-Paul Quintard
Dr. Jean-François Poisson
Dr. Andrew Greene

Rapporteur
Rapporteur
Président du jury
Examineur
Examineur

Thèse préparée au sein du DCM – Département de Chimie Moléculaire – Equipe SERCO
dans l'Ecole Doctorale Chimie et Science du Vivant

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le professeur Philippe Compain, le professeur Peter Goekjian et le professeur Jean-Paul Quintard d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

J'aimerais tout particulièrement remercier le docteur **Jean-François Poisson** de m'avoir supporté pendant ces 5 années et pour la confiance et la liberté qu'il m'a accordées pour l'élaboration de ce sujet. Je tiens aussi à remercier le docteur **Andrew Greene** pour les nombreux conseils qu'il m'a apportés, ainsi que pour sa précieuse aide dans le contrôle de la langue de Shakespeare.

Je souhaiterais aussi remercier le docteur **Sébastien Carret** (dit le bique ET le bouc) pour son grand soutien et son aide à l'élaboration de cette thèse que ce soit scientifiquement ou littérairement. Je tiens aussi à le remercier pour son soutien moral lors des moments difficiles et pour les bonnes rigolades lors des conférences. Je souhaiterais également le remercier pour son « style » inimitable (dit biquÊbouc styleeeeeee) qui sera bientôt, j'en suis sûr, publié dans le J-ASS- (Journal of American style society).

Durant ces plusieurs années, j'ai eu l'occasion de croiser beaucoup de monde que je citerai par ordre chronologique : **Ben** « le plus fou de chimie de nous tous », merci de m'avoir montré le chemin à suivre et notamment d'avoir couvert mes conneries grâce aux tiennes !!!!! **Ella**, merci de ta patience notamment face à ma finesse légendaire qui, malgré tout ça, nous a permis de partager de bonnes discussions. **Thomas**, merci pour ces bonnes parties de poker et ces histoires improbables qui nous ont bien fait rigoler. **Tatiana**, merci de ton soutien que ce soit quand tu étais à Grenoble ou même encore maintenant en Allemagne. **Mr. Jacq, Emilie R., Julie R.** merci de m'avoir montré comment apprécier cette dernière année comme elle se doit avant même de la vivre. **Fransisco dit de la poya**, merci pour tes vanes gratuites ainsi que pour ton extrême franchise surtout concernant les ponts de distillation !!!! **Marie** ma collègue de promo, celle qui comprend ce que je ressens mais 10 000 000 000 fois plus intensément, je te remercie pour ton soutien pendant ces trois longues années qui n'auraient pas eu la même saveur sans toi. En effet, tu as gentiment balancé toutes les anecdotes qui pouvaient me rendre ridicule au sein du labo et je t'en remercie ☺ !!!!! **Anushree**, merci pour ses discussions sur la condition féminine en Inde et pour ses « exceptions » que tu as bien

voulu partager avec moi. Je tiens à remercier particulièrement **Morgane** qui m'a tenu compagnie 2 années consécutives à côté de ma paillasse et avec qui le courant est très bien passé. Je souhaiterais aussi remercier **Charlie** pour ses bonnes rigolades au sein du labo, le seul regret est de ne pas avoir pu manipuler en même temps que toi, mais je te laisse avec **Fred** qui est, en fait complètement pervers. Je tiens également à remercier une personne qui m'a surprise par son comportement, **Emilie** c'est toi qui a raison, il ne faut pas se confier à des gens que tu ne connais pas (surtout des gros barbus ☺) !!!!!, et j'essaierai de suivre ces directives durant mes prochaines rencontres professionnelles !!!!!!!

Je remercie également tous les autres du labo, permanent ou non, dont je ne citerai pas les noms de peur d'en oublier.

Je tenais à remercier aussi d'autres personnes qui ne font pas partie du labo mais qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse sans le savoir. Tout d'abord merci à **Yann** mon collègue de promotion de Master de Grenoble qui durant ces 5 longues années m'a permis de m'évader de temps en temps et qui est toujours d'attaque pour faire la fête. Je souhaite également remercier **Hugo**, l'homme toujours partant pour une bonne soirée jeux. Merci également à **Mehdi** qui m'a permis de partager mes premières folles soirées à Grenoble et qui m'a présenté à ses amis qui sont devenus les miens au fil du temps. Je remercie donc, pour leurs soutiens, **Chabou, Job, Kev, Hugo P.**, etc....

Je souhaite remercier également **Pascal, Florence, Alex, Fred** et tous mes collègues de promotions de Master 1 et 2.

Je souhaite enfin remercier **ma famille** pour leur soutien, particulièrement **mes parents** qui ont toujours cru en moi.

Et enfin, je tiens à remercier **Laure** qui m'a toujours poussé à donner le meilleur de moi-même durant toutes mes études et, sans qui, cette thèse n'aurait jamais vu le jour.

Tables des matières

ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION	5
I. Introduction générale	5
II. Alcaloïdes et métathèse	8
II.A. Les alcaloïdes	8
II.B. La métathèse et son application à la synthèse d'alcaloïdes	9
• Métathèse d'oléfines	9
• Synthèses d'alcaloïdes par métathèse cyclisante	12
III. Contexte de l'étude	15
IV. Diverses méthodes pour accéder au « motif <i>trans-trans</i> »	17
IV.A. Epoxydation puis ouverture de l'époxyde	17
• Sélectivité de l'époxydation	19
• Sélectivité de l'ouverture de l'époxyde	21
IV.B. Dihydroxylation puis ouverture d'un sulfate cyclique	23
IV.C. Dihydroxylation puis inversion via une protection sélective du diol <i>trans</i>	24
IV.D. Dihydroxylation puis inversion	25
V. Objectif de notre travail	26
CHAPITRE 1 ETUDE DE LA STRATEGIE ET APPLICATION A DES SUBSTRATS MODELES	29
I. Présentation de la méthodologie	29
II. Etude bibliographique de la voie de synthèse	29
II.A. Métathèse ène-éther d'énol	29
• Ether d'énol endocyclique	30
• Ether d'énol exocyclique	31
• Aspect mécanistique	34
II.B. Hydroboration-Oxydation d'éther d'énol cyclique	35
III. Etude de la stratégie sur des substrats types	39
III.A. Synthèse de substrats acycliques et tests de métathèse	39
III.B. Etude de la diastéréosélectivité de l'hydroboration	42
• Synthèse de substrats cycliques.....	42
• Optimisation de l'hydroboration-oxydation	43
IV. Conclusion	45
CHAPITRE 2 SYNTHÈSE DE LA (+)-CASTANOSPERMINE ET DE LA (+)-1-DESOXYNOSPERMINE	47
I. Propriétés et activités biologiques	47
II. La (+)-castanospermine	49
II.A. Isolement et synthèses antérieures	49
• Synthèse pool-chiral de Madsen et coll.	50
• Synthèse non pool-chiral de Denmark et coll.	51
• Synthèse non pool-chiral de Somfai et coll.	52
• Synthèse non pool-chiral de Mariano et coll.	54
II.B. Résultats et discussion	57
• Synthèse du lactame 168	57
• Synthèse de la (+)-castanospermine	59

III. La (+)-1-désoxynojirimycine	61
III.A. Isolement et synthèses antérieures.....	62
• Synthèse pool-chiral de Lopes et coll.	63
• Synthèse non pool-chiral de Vogel et coll.	64
• Synthèse non pool-chiral de Comins et coll.....	65
III.B. Résultats et discussion	67
IV. Conclusion	74
CHAPITRE 3 SYNTHÈSE DE CYCLE A 5 CHAINONS	77
I. Métathèse d'énamide	77
I.A. Métathèse d'énamide.....	78
I.B. Résultats et discussions	80
• Formation d'énamides par couplage vinylique et tests de métathèse	81
• Formation d'énamides par hydroamination et tests de métathèse.....	85
II. Métathèse d'ynamide	90
II.A. Métathèse d'ynamide.....	91
II.B. Résultats et discussions.	94
III. Métathèse croisée et couplage intramoléculaire	97
III.A. Bibliographie couplage intramoléculaire	98
• Couplage au cuivre	98
• Couplage au palladium	99
III.B. Résultats et discussions	100
• Premiers résultats.....	100
• Optimisation sur le composé 208 et ses dérivés	102
• Optimisation sur le composé 220 et ses dérivés	105
IV. Métathèse et hydroboration-oxydation d'éther d'énol pour la formation de cycle à 5 chaînons	108
V. Conclusion	110
CONCLUSION	113
I. Conclusion	113
II. Perspectives	118
II.A. Formation de cycles à 6 chaînons.....	118
II.B. Formation de cycle à 5 chaînons.....	119
PARTIE EXPERIMENTALE	123
I. Procédure générale	123
II. Descriptions des produits	124
II.A. Chapitre 1	124
II.B. Chapitre 2.....	131
• Synthèse de la (+)-castanospermine.....	131
• Synthèse de la (+)-1-désoxynojirimycine	137
II.C. Chapitre 3.....	149
• Métathèse d'énamide	149
• Métathèse d'ynamide.....	159
• Métathèse croisée et couplage intramoléculaire	161
• Métathèse et hydroboration-oxydation d'éthers d'énols pour la formation de cycle à 5 chaînons.....	167
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	171
ANNEXES	177

Abréviations

A ^{1,3}	contrainte allylique 1,3
Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique (<i>p</i> -TsOH)
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
BQ	1,4-benzoquinone
<i>n</i> -Bu	butyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
Bz	benzoyle
CAN	nitrate d'ammonium cérique
Cbz	benzyloxy-carbone
CCM	chromatographie sur couche mince
CM	métathèse croisée
CSA	acide camphorsulfonique
Cy	cyclohexyle
D-AB1	1,4-didésoxy-1,4-imino-D-arabinitol
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
Dibal-H	hydrure de <i>diisobutyl</i> aluminium
DIPEA	<i>diisopropyl</i> éthylamine
DIPT	<i>diisopropyle</i> tartrate
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMDP	2,5-dihydroxyméthyl-3,4-dihydroxypyrrolidine
DMEDA	diméthyle éthylènediamine
DMF	diméthylformamide
DNJ	1-désoxynojirimycine
DMP	périodinane de Dess-Martin
DMPU	<i>N,N'</i> -diméthyl- <i>N,N'</i> -propylène urée
dr	rapport diastéréoisomérique

DMS	diméthylsulfure
DMSO	diméthyle sulfoxyde
Δ	chauffage à reflux
Et	éthyle
HMDS	hexaméthylidisilylamidure
HPLC	chromatographie liquide haute performance
h ν	irradiation lumineuse
Me	méthyle
Mes	mésityle
MOM	méthoxyméthyle
Ms	mésyle
MSH	mésitylsulfonylhydroxylamine
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NHC	carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NMO	<i>N</i> -méthylmorpholine- <i>N</i> -oxyde
Nu	nucléophile
[Ox]	oxydation
Ph	phényle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
<i>i</i> -Pr	isopropyle
Py	pyridine
RCM	métathèse cyclisante
RMN	résonance magnétique nucléaire
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
S _N 2	substitution nucléophile de type 2
St	Stérical®
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBHP	<i>tert</i> -butylhydropéroxyde
TBDMS (TBS)	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-oxyle
TES	triéthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle

TFA	acide trifluoroacétique
Th	thyrosine
hexyl	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMEDA	tétraméthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle
UV	ultraviolet
μW	irradiation micro-ondes

Introduction

Introduction

I. Introduction générale

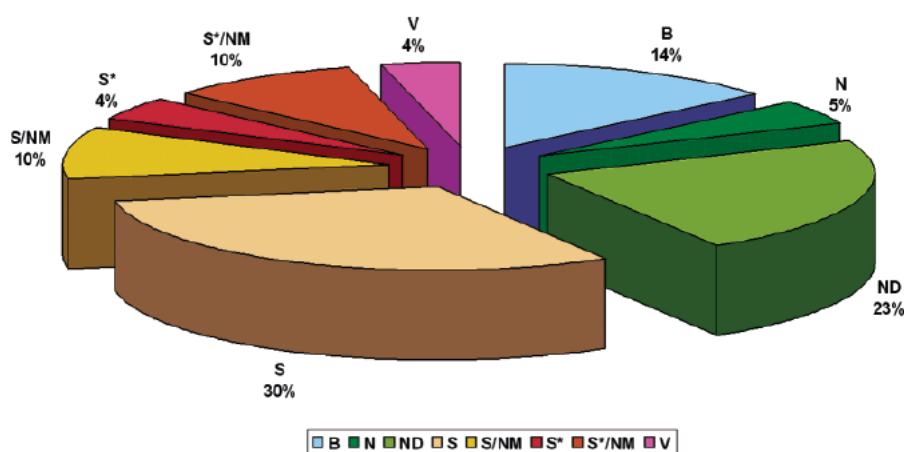
Les produits naturels sont des molécules issues d'organismes vivants (plantes, champignons, mammifères, etc...) et beaucoup d'entre eux sont convoités depuis plusieurs milliers d'années par l'homme pour leurs propriétés médicinales. De nos jours, l'intérêt pour ces composés est toujours aussi vif même si les voies d'utilisation ont grandement évolué ; jadis les plantes étaient directement consommées, tandis qu'aujourd'hui l'intérêt se porte principalement sur leurs principes actifs.

Dans de nombreux cas, de trop faibles quantités de composés actifs sont extraites du milieu naturel ce qui ne permet pas d'exploiter les activités biologiques. La production de médicaments à partir de ces composés, directement extraits du milieu naturel, conduirait potentiellement à la destruction de la biomasse. C'est dans ce contexte que la synthèse totale de produits naturels prend toute son importance, permettant l'accès à des quantités exploitables de ces molécules biologiquement intéressantes, tout en conservant la biomasse. La synthèse permet également de confirmer ou d'infirmer les structures proposées lors de l'isolement de ces composés naturels.

Enfin, la synthèse de produits naturels peut conduire à l'élaboration d'analogues, biologiquement plus actifs, permettant d'aboutir à de nouveaux médicaments.

Pour illustrer ces propos, une étude réalisée par David J. Newman révèle que 52% des médicaments sont issus de produits naturels, ou des produits mimant les structures des produits naturels, 14% proviennent de composés biologiques (peptides ou protéines – considérés dans certains cas comme des composés naturels) et seulement 30% sont d'origine purement synthétique (Figure 1).¹

¹ (a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477; (b) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037.



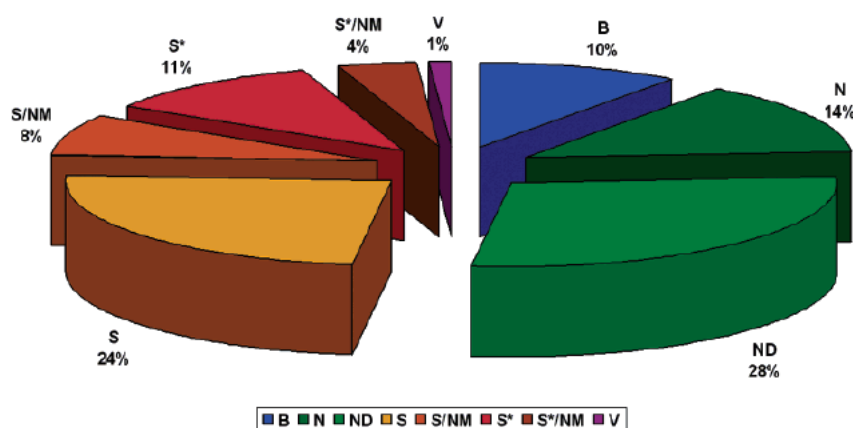
All new chemical entities, 01/1981–06/2006, by source ($N = 1184$).

N : Produits naturels. ; **ND** : Dérivés de produit naturel. ; **S** : Synthétiques. ; **S*** : Synthétiques comportant un pharmacophore naturel ; **V** : Vaccins ; **B** : Biologique. ; **NM** : Mimant des produits naturels.

Figure 1 : Origine des médicaments mis sur le marché entre 1981 et 2006

Parmi ces 52% de médicaments issus de produits naturels, comme le montre la Figure 1, seuls 5% des médicaments découverts sont issus directement des produits naturels (N), alors que 23% sont des analogues de produits naturels (ND), 4% sont issus de composés synthétiques contenant un pharmacophore naturel (S*), et 20% sont issus du mimétisme de la structure des produits naturels (NM).

Cette proportion atteint 65% ($N+ND+S/NM+S^*+S^*/NM$) pour la classe plus spécifique des anticancéreux (Figure 2).



All available anticancer drugs, 1940s–06/2006, by source ($N = 175$).

N : Produits naturels. ; **ND** : Dérivés de produit naturel. ; **S** : Synthétiques. ; **S*** : Synthétiques comportant un pharmacophore naturel ; **V** : Vaccins ; **B** : Biologique. ; **NM** : Mimant des produits naturels.

Figure 2 : Origine des anticancéreux mis sur le marché entre 1940 et 2006

Pour conclure, ces chiffres mettent en évidence l'importance qu'a la synthèse totale pour le développement et la mise sur le marché de nouveaux médicaments.

Les composés naturels comportent une vaste diversité structurale dépassant de loin notre imagination (Figure 3). Cette diversité se retrouve également dans les interactions avec les systèmes biologiques. Ces interactions produits naturels-systèmes biologiques permettent souvent d'étudier et de comprendre des mécanismes biologiques encore inconnus (marquage de composés naturels, cocristallisation d'enzyme avec des composés naturels, etc...).

De plus, d'un point de vue purement scientifique, ces structures complexes amènent les chimistes organiciens à développer de nouvelles réactions chimiques qui permettent une meilleure compréhension de la chimie en général.

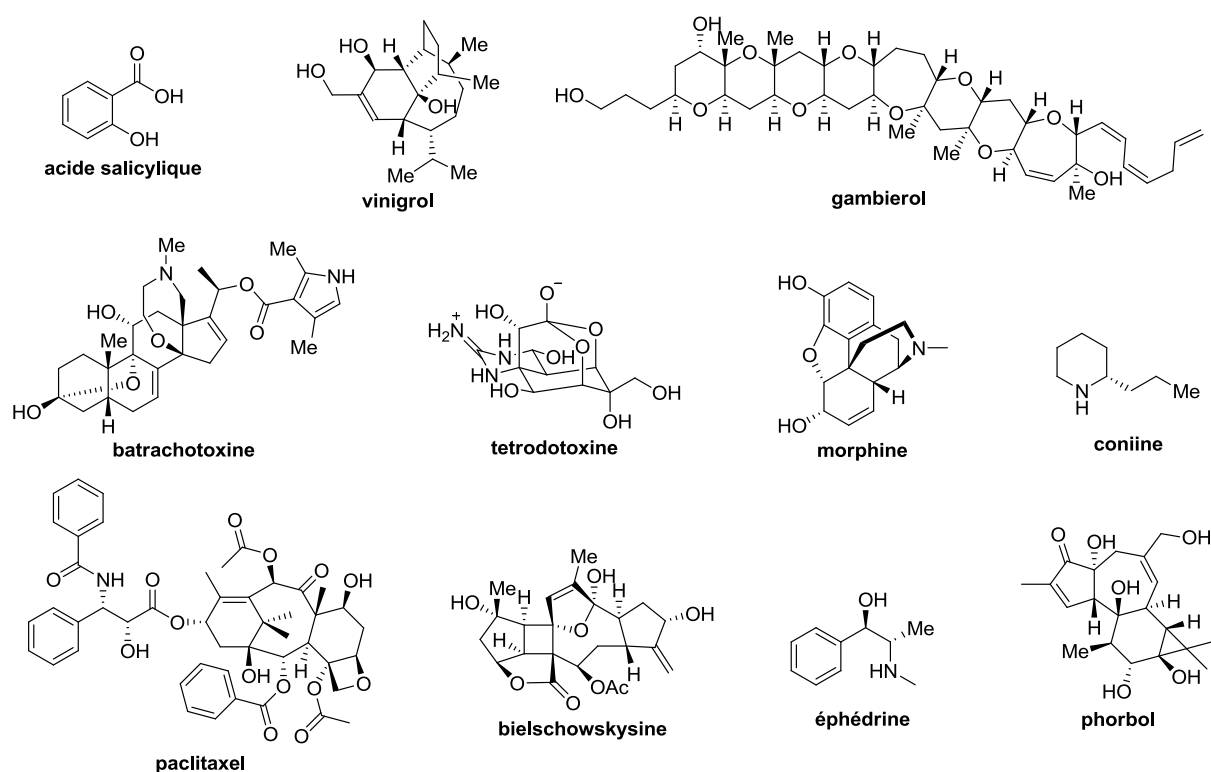


Figure 3 : Exemples de composés naturels

La synthèse de produits naturels est un domaine de la chimie où les problèmes sont multiples et conjugués: sélectivités, rendements, ou encore efficacité (conséquence du nombre d'étapes). C'est pourquoi, les chimistes de synthèse sont dans l'obligation de trouver de nouvelles méthodes synthétiques sélectives et efficaces. C'est dans cette optique que nous nous sommes intéressés à une nouvelle méthodologie de synthèse d'alcaloïdes polyhydroxylés.

II. Alcaloïdes et métathèse

II.A. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des molécules naturelles cycliques comportant un ou plusieurs atomes d'azote basique. Elles sont isolées de la plupart des organismes vivants (végétaux, champignons, mammifères, etc...) qui les utilisent notamment comme moyens de protection contre les attaques de différents prédateurs (insectes, champignons, herbivores) ou encore comme marqueurs de territoire, comme dans le cas de la (+)-castoramine sécrétée par le castor canadien (Figure 4). Cette catégorie de molécules comporte plus de 5000 composés répertoriés à ce jour et représente la classe de métabolites secondaires la plus structurellement diversifiée.

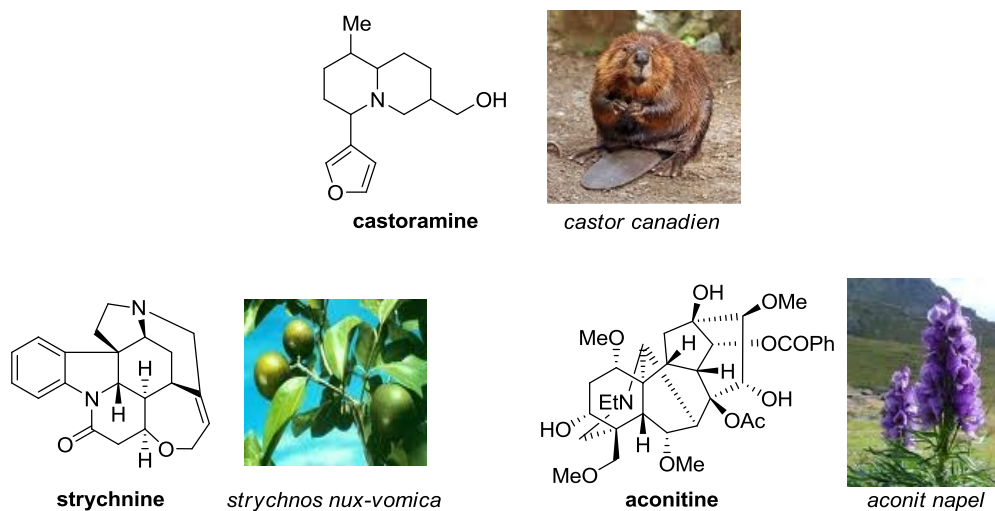
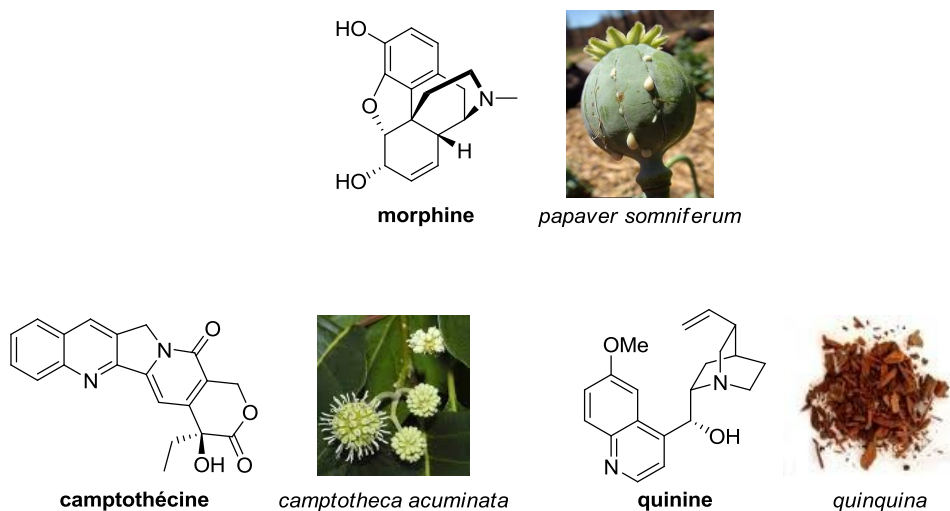


Figure 4 : Exemples d'alcaloïdes issus de plantes ou de mammifères

Bien que beaucoup d'alcaloïdes soient toxiques à faible dose (comme la strychnine ou l'aconitine) (Figure 4), certains sont utilisés par l'homme dans la médecine pour leurs activités biologiques intéressantes. Par exemple, la morphine, extraite du *papaver somniferum*, est utilisée depuis plus de 4000 ans pour ses propriétés analgésiques (Figure 5). Elle reste actuellement l'un des plus puissants antidouleurs, couramment utilisés en médecine. D'autres alcaloïdes possèdent des activités anticancéreuses, comme la camptothécine utilisée notamment dans le traitement des cancers des ovaires et du colon, ou antipaludiques comme la quinine, extraite des écorces du *quinquina*.



Ces activités biologiques intéressantes et ces structures originales ont motivé les chimistes à s'intéresser à la synthèse de cette classe de composés.

II.B. La métathèse et son application à la synthèse d'alcaloïdes

- *Métathèse d'oléfines*

Le mot métathèse provient du grec *meta* (changer) et *tera* (place) : la métathèse d'oléfines va donc conduire à un échange de « carbènes d'oléfines ». La métathèse de deux alcènes tétrasubstitués pourra par exemple conduire à un mélange de 10 alcènes tétrasubstitués (8+2 de départ), chacun existant potentiellement sous deux isomères *Z* et *E* (Schéma 1).

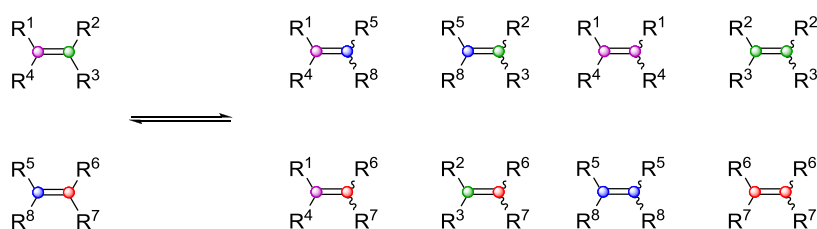


Schéma 1

Tous ces composés étant en équilibre dans cette réaction, seuls les composés thermodynamiquement les plus stables sont obtenus (Schéma 2). L'utilisation de doubles liaisons terminales ou faiblement substituées rend cette réaction totale car une partie des produits formés sont très volatils (éthylène, propène, butène) et l'équilibre est alors déplacé vers la formation des produits de couplage. De plus, l'utilisation d'alcènes monosubstitués ou fortement dissymétriques (substituants *gem*) permet d'éviter les mélanges d'isomères conduisant souvent au composé *E*, thermodynamiquement le plus stable.

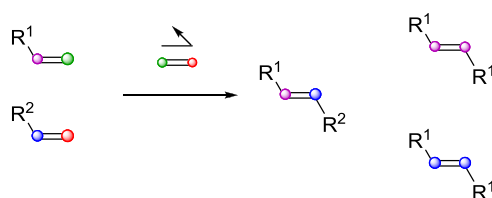


Schéma 2

C'est dans les années 1950 que Herbert Eleuterio et Karl Ziegler observent les premières réactions de métathèse d'oléfines, sans même le savoir, au cours de la formation d'éthylène et de but-2-ène à 725 °C à partir du propène.

En 1964, l'équipe industrielle de Banks s'aperçoit que cette réaction se produit également en chauffant le propène sur un oxyde de molybdène.² Par la suite, plusieurs systèmes catalytiques hétérogènes, impliquant des métaux de transition combinés à des acides de Lewis (WCl_6/Bu_4Sn , $WOCl_4/EtAlCl_2$, MoO_3/SiO_2 ou Re_2O_7/Al_2O_3), ont été développés pour réaliser ce type de réaction. Malheureusement, des gammes de températures relativement élevées (150-500 °C) sont nécessaires pour pouvoir utiliser ces systèmes catalytiques.

En 1971, Yves Chauvin décrit le mécanisme de cette réaction de métathèse, passant par la formation de carbènes métalliques permettant la formation de métallacycle à 4 chaînons pouvant expliquer la formation des produits obtenus (Schéma 3).³

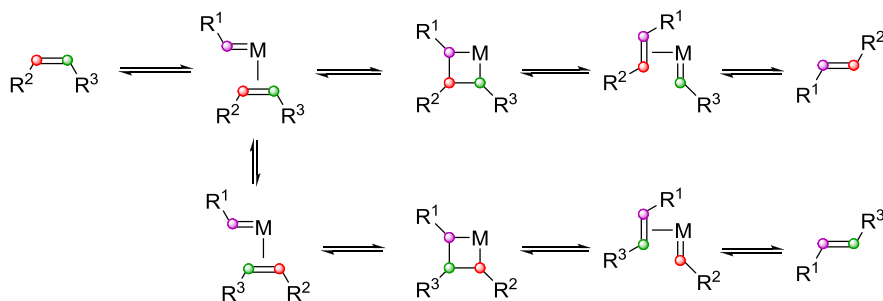


Schéma 3

Richard Schrock, en 1975, isole pour la première fois un alkylidène métallique à base de tallium (Figure 6). Malheureusement, ce dernier n'est pas actif en métathèse.⁴ Ce n'est que 5 ans plus tard que le mécanisme, décrit par Chauvin 10 ans auparavant, a pu être vérifié par Schrock en réalisant une réaction de métathèse avec un carbène alkylidène-niobium isolé.⁵

L'équipe de Richard Schrock accentue ses efforts sur la formation d'alkylidène métallique et permet de produire un grand nombre de complexes métalliques actifs en métathèse

² Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Int. Eng. Prod. Dev.* **1964**, *3*, 170.

³ Chauvin, Y.; Hérisson, J.-L. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.

⁴ (a) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 98-104; (b) Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796-6797.

⁵ Rocklage, S. M.; Fellmann, J. D.; Rupprecht, G. A.; Messerle, L. W.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1440-1447.

de formules identiques $[M(=CHCMe_2Ph)(=NAr)(OR_2)]$ à base de molybdène et de tungstène ; le plus connu est le catalyseur commercial dit de Schrock (1).

L'équipe de Grubbs, en 1992, fabrique le premier catalyseur de métathèse à base de ruthénium $[Ru(PR_3)_2(Cl)_2(=CHCH=CPh_2)]$,⁶ puis en 1995, un catalyseur de métathèse à base de ruthénium (2) est commercialisé, beaucoup plus stable à l'air et à haute température, mais aussi plus compatible aux différents groupements fonctionnels que celui de Schrock (1).⁷ Une modification d'un des ligands phosphine par un ligand de type NHC permet d'obtenir un catalyseur encore plus stable aux diverses conditions réactionnelles, mais aussi beaucoup plus actif en métathèse (3).⁸

Par la suite, de nombreux groupes se sont intéressés au développement de nouveaux catalyseurs : le groupe d'Hoveyda a par exemple échangé le ligand phosphine, impliqué en grande partie dans l'activité de ce catalyseur, par une liaison dative entre un atome d'oxygène porté par l'alkylidène et le centre métallique (4 et 5).⁹

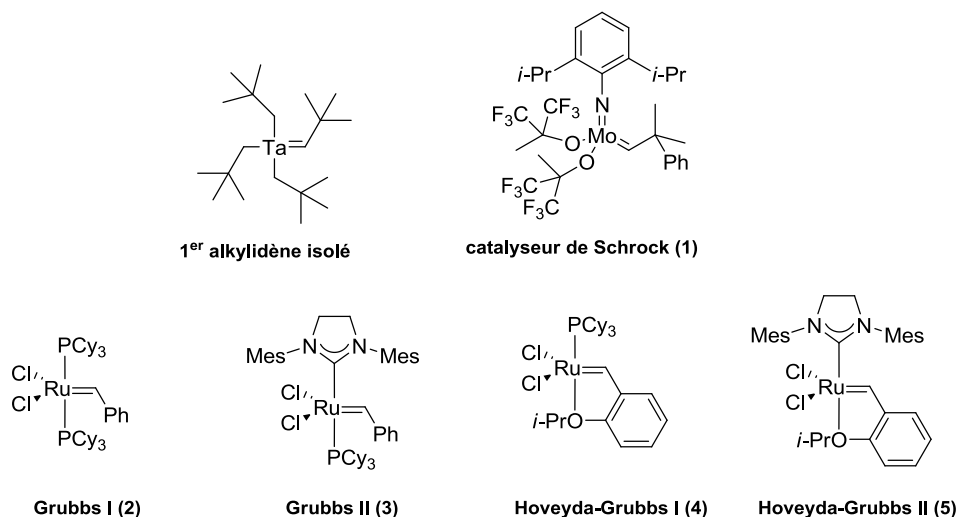


Figure 6 : Exemples d'alkylidènes métalliques et catalyseurs de métathèse commerciaux

Yves Chauvin, Robert Grubbs et Richard Schrock ont reçu le Prix Nobel de chimie en 2005 pour leurs recherches sur la métathèse, devenue au fil du temps un outil très puissant dans divers domaines de la chimie: polymères, chimie supramoléculaire, chimie verte, synthèse totale, etc...

⁶ Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.

⁷ (a) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110; (b) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039-2041.

⁸ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

⁹ (a) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179; (b) Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.

Tous les progrès récents apportés à cette réaction ont permis de reconsidérer les stratégies développées pour la synthèse de produits naturels notamment celles des alcaloïdes, aspect que nous allons discuter dans les paragraphes suivants.¹⁰

- **Synthèses d'alcaloïdes par métathèse cyclisante**

La synthèse d'alcaloïdes s'est fortement développée notamment grâce à la formation de cycle par métathèse couramment appelée métathèse cyclisante (Ring Closing Metathesis) (Schéma 4).

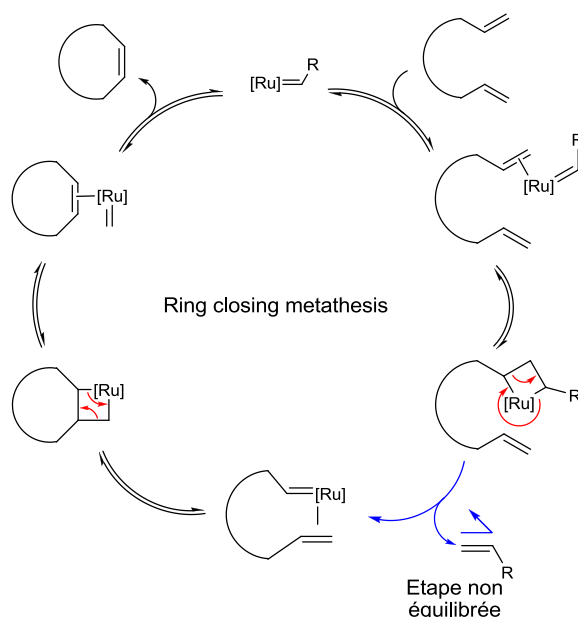


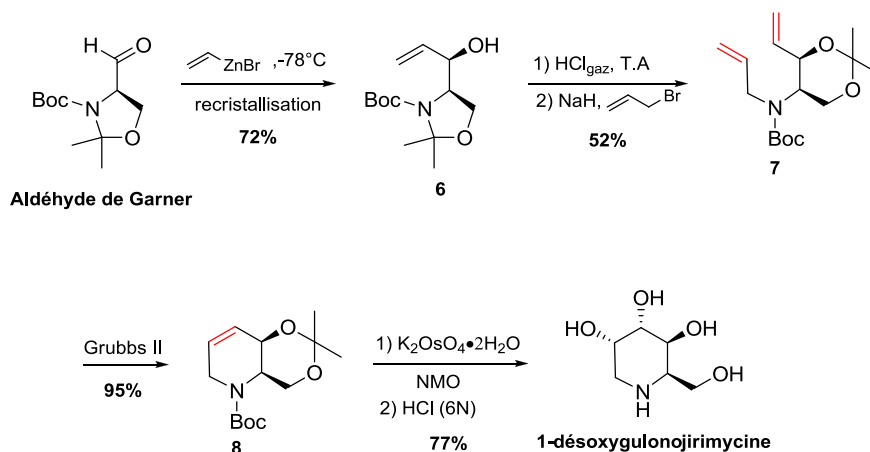
Schéma 4

La réaction de métathèse cyclisante (RCM) permet d'obtenir des cycles de différentes tailles comportant une double liaison fonctionnalisable. Les catalyseurs à base de ruthénium, tolérant de nombreux groupements fonctionnels, sont compatibles avec des substrats hautement fonctionnalisés.

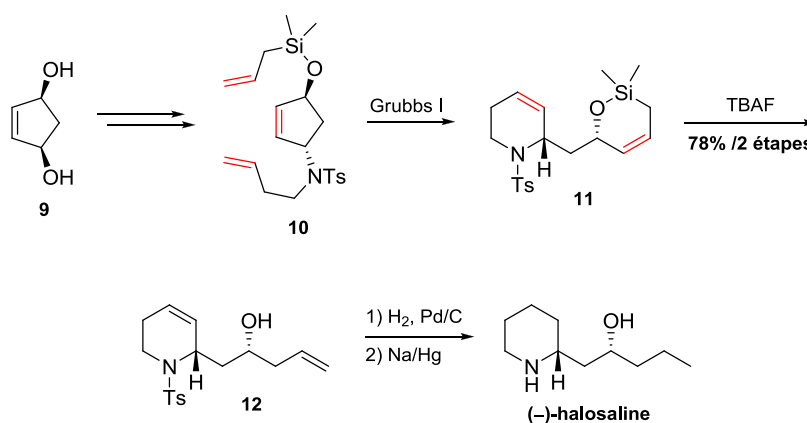
Une synthèse de la 1-désoxygulonojirimycine montre bien l'efficacité de cette réaction de métathèse pour la synthèse d'iminosucres (Schéma 5). Une métathèse cyclisante est réalisée à l'aide du catalyseur de Grubbs II entre deux doubles liaisons terminales (en rouge) donnant accès à la tétrahydropyridine **8** qui, après dihydroxylation de l'alcène formé et déprotection en milieu

¹⁰ (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527; (b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043; (c) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2036-2056; Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450.

acide, conduit à l'iminosucre correspondant en seulement 6 étapes à partir de l'aldéhyde de Garner.¹¹



Il est également possible de combiner deux métathèses cyclisantes, par une séquence impliquant une ouverture de cycle (Ring Closing, Ring Opening et Ring Closing Metathesis) (Schéma 6). Cette stratégie a par exemple été utilisée lors de la synthèse de la (-)-halosaline : une métathèse cyclisante entre une des doubles liaisons terminales et le cycle central à 5 chaînons conduit à l'ouverture de ce dernier et permet de réaliser encore une fois une métathèse cyclisante avec la dernière double liaison terminale (les deux doubles liaisons en rouge résultent des deux réactions de métathèse).¹²



La métathèse permet dans certains cas de former des composés bicycliques complexes, facilement et hautement fonctionnalisables (Schéma 7). La métathèse cyclisante entre la double liaison terminale et la triple liaison de la pyrrolidine **13** conduit au composé bicyclique **14** avec

¹¹ Takahata, H.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Nemoto, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2527-2529.

¹² Stragies, R.; Blechert, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8179-8188.

un très bon rendement de 85%. Le diène ainsi formé est ensuite transformé en cétone α,β -insaturée conduisant à la (+)-anatoxin-*a*.¹³

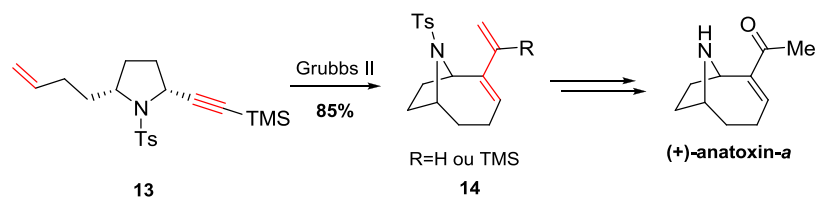


Schéma 7

La métathèse cyclisante permet de former des cycles de 5, 6, 7 ou 8 chaînons mais elle est également efficace dans la synthèse de macrocycles. Au cours de la synthèse de l'ircinal A (Schéma 8), le macrocycle du composé **17** est obtenu avec un bon rendement de 67% par une réaction de métathèse cyclisante (en rouge). Ensuite, le cycle à 8 chaînons est formé encore une fois par une réaction de métathèse. Grâce à ces deux étapes de métathèse, la synthèse de l'ircinal A, dont la structure est complexe, a pu être réalisée de façon assez directe. La fonctionnalisation variée du composé **16** montre bien la tolérance des catalyseurs à base de ruthénium vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels.¹⁴

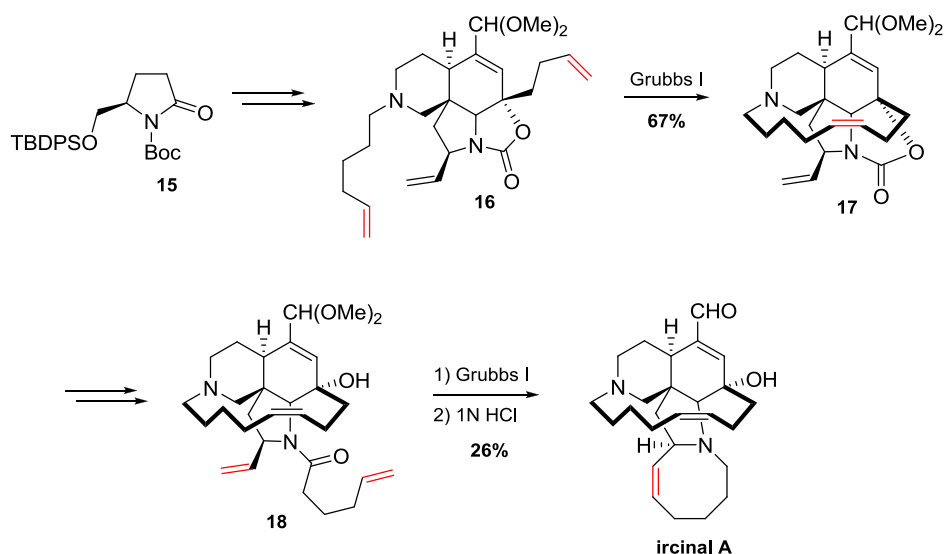


Schéma 8

A travers ces quelques exemples, il est possible de mesurer l'importance qu'a pu prendre la métathèse en synthèse totale, permettant d'envisager de nouvelles disconnections rétrosynthétiques et donc de nouvelles approches originales et efficaces.

¹³ Mori, M.; Tomita, T.; Kita, Y.; Kitamura, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4397-4399.

¹⁴ Martin, S. F.; Humphrey, J. M.; Ali, A.; Hillier, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866-867.

III. Contexte de l'étude

Au sein du laboratoire, la synthèse de certains produits naturels est effectuée avec une méthodologie reposant sur une cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur diverses oléfines suivie par différentes expansions de cycle¹⁵ ou déchloration des cyclobutanones obtenues (Schéma 9).¹⁶ Cette stratégie permet la synthèse efficace de terpènes grâce à une expansion de cycle au moyen de diazométhane (en bleu),¹⁷ la synthèse de lactone β -hydroxylée par expansion de cycle de Bayer-Villiger (en vert),¹⁸ et par expansion de cycle de type Beckmann à la synthèse efficace d'indolizidines (en rouge)¹⁹ et de pyrrolizidines (en violet).²⁰ Enfin, ces dichlorocyclobutanones peuvent subir une déchloration permettant la synthèse de cyclobutanes ou cyclobutènes (en jaune).¹⁶

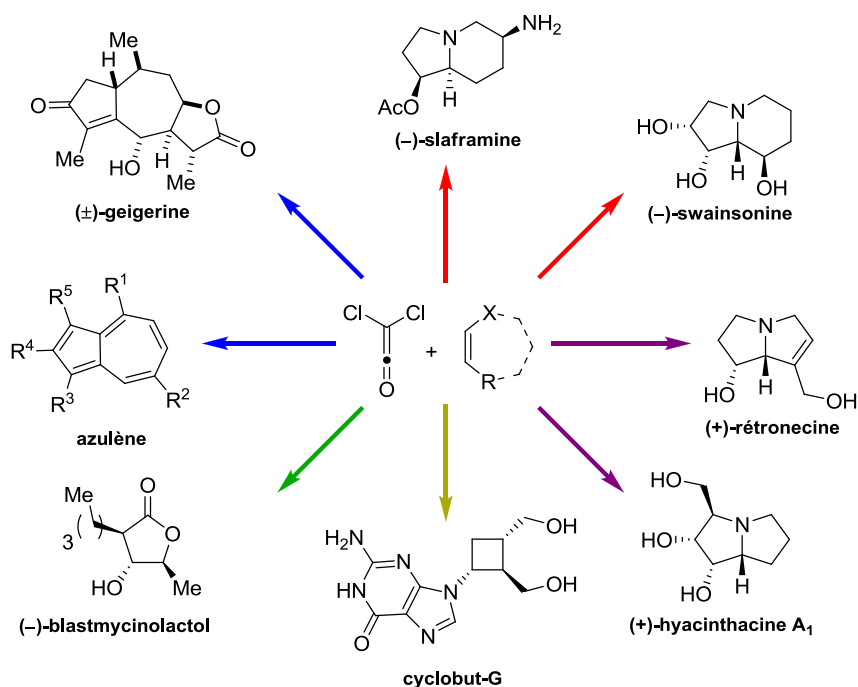


Schéma 9

¹⁵ Greene, A. E.; Depres, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003-4005.

¹⁶ (a) Darses, B.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3994-3997; (b) Darses, B.; Greene, A. E.; Coote, S. C.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 821-824.

¹⁷ (a) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873; (b) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133; (c) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455.

¹⁸ de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940-4942.

¹⁹ (a) Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739-4742; (b) Ceccon, J.; Poisson, J.-F.; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, *2005*, 1413-1416; (c) Rasmussen, M. O.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5438-5443; (d) Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmussen, M. O.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966-6972.

²⁰ (a) Reddy, P. V.; Veyron, A.; Koos, P.; Bayle, A.; Greene, A. E.; Delair, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1170-1172; (b) Roche, C.; Kadlečíková, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352-8363.

Lors de sa thèse, Julien Ceccon a réalisé la synthèse de deux indolizidines la (-)-swainsonine et la (+)-6-épicastanospermine par cycloaddition [2+2] et expansion de cycle de type Beckmann pour la construction du cycle à 5 chaînons (**I**) puis formation du cycle à 6 chaînons par réaction de métathèse cyclisante (**II**) (Schéma 10). Une suite naturelle était donc de synthétiser la (+)-castanospermine.¹⁹

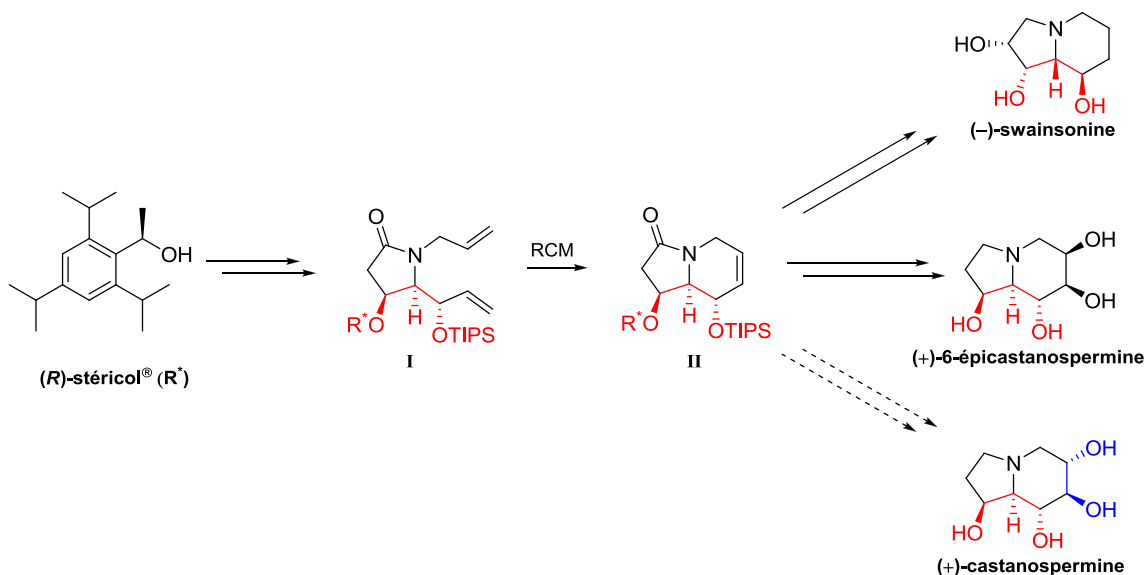


Schéma 10

Pour cette synthèse, il fallait donc trouver un moyen efficace pour transformer la double liaison obtenue par métathèse cyclisante en diol di-équatorial (en bleu).

De plus, ce motif particulier (enchaînement de trois groupements hydroxyles contigus tous équatoriaux), que nous nommerons dans la suite de cette thèse « motif *trans-trans* » est présent dans de nombreuses molécules comportant un cycle à 5 ou 6 chaînons de la famille des alcaloïdes. Quelques composés de la famille des iminosucres comme l'australine, la castanospermine, la calystégine C1, pour ne citer qu'eux, comportent ce motif tout équatorial d'au moins trois groupements hydroxyles ou hydroxyméthylène. Cet enchaînement est également présent dans des molécules encore plus complexes comme la pancratistatine, la narcissidine ou encore la cortistatine A (NMe₂, OH, OH dans ce dernier cas) (Figure 7).

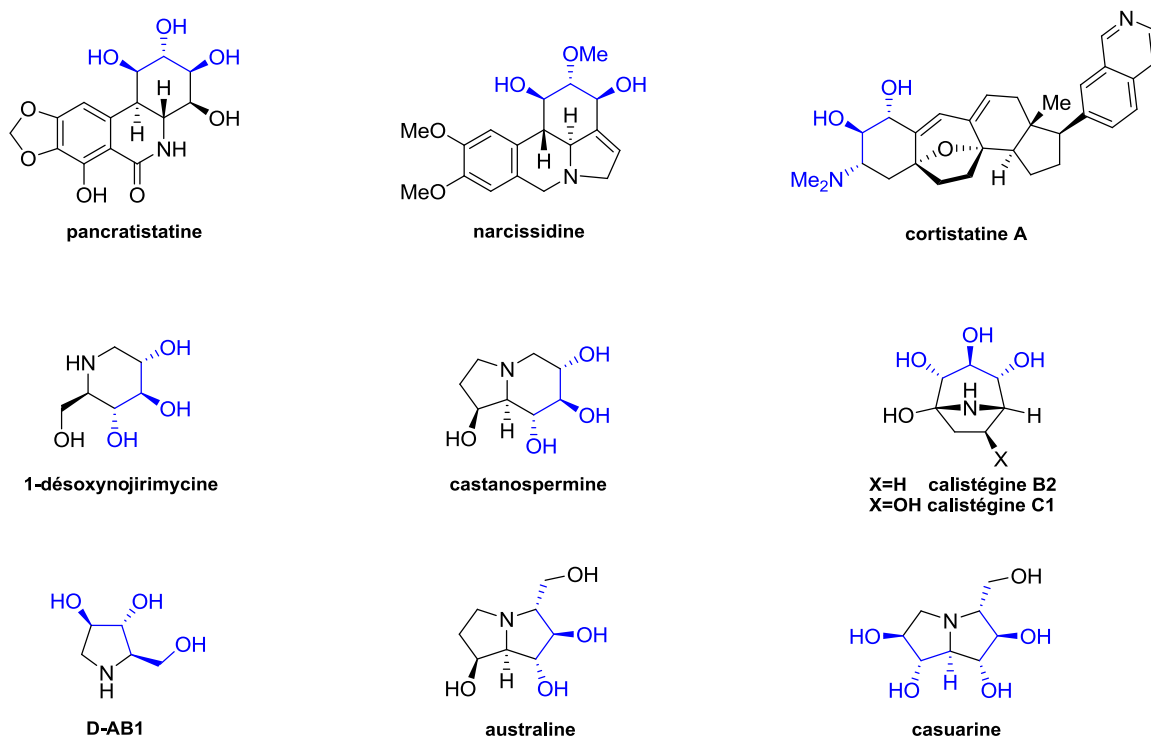


Figure 7 : Exemples d'alcaloïdes comportant le motif *trans-trans*

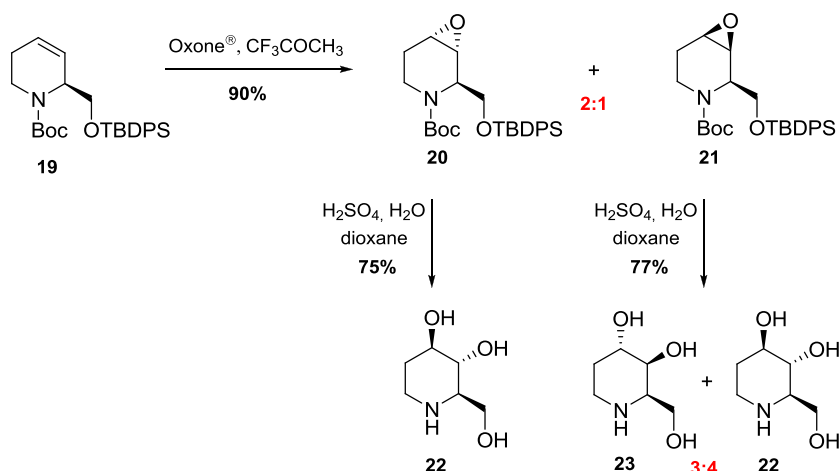
Une étude bibliographique sur la transformation d'alcools allyliques cycliques en motif triol tout équatorial a donc été réalisée. Quelques méthodes couramment utilisées seront maintenant détaillées.

IV. Diverses méthodes pour accéder au « motif *trans-trans* »

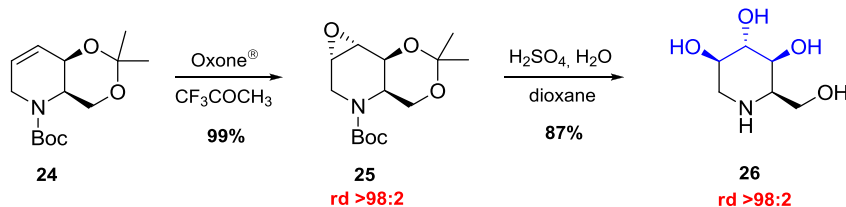
IV.A. Epoxydation puis ouverture de l'époxyde

L'époxydation d'une double liaison cyclique qui provient souvent d'une réaction de métathèse, suivie de l'ouverture de cet époxyde en milieu acide ou basique est probablement la méthode la plus couramment utilisée pour la synthèse de ce type de diastéréoisomère. Cependant, la sélectivité de cette stratégie est très dépendante du substrat. Les travaux publiés par Takahata illustrent bien cette sélectivité aléatoire (Schéma 11) : l'époxydation du composé **19**, obtenu par métathèse, conduit à un mélange de deux diastéréoisomères (**20** et **21**) dans un rapport 2:1. Ensuite, le composé **22** avec l'enchaînement des trois hydroxyles tous *trans* souhaité est obtenu par ouverture de l'époxyde **20** en milieu acide. Dans le cas de l'époxyde **21**, l'ouverture en milieu acide conduit à un mélange de diastéréoisomères **23** (*cis-trans*) et **22**

(*trans-trans*) en rapport 3:4. Cette stratégie d'époxydation/ouverture appliquée à un substrat simple telle que le composé **19**, conduit donc à l'obtention de mélanges de diastéréoisomères.²¹



Pourtant, dans d'autres cas, cette stratégie est relativement efficace, comme dans l'exemple suivant (Schéma 12).²² L'époxyde **25**, obtenu sélectivement par époxydation du composé **24**, conduit par ouverture en milieu acide au composé **26** comportant l'enchaînement souhaité avec une diastéréosélectivité totale.



En revanche, sur un composé assez similaire, l'époxydation du composé **27**, isomère en C-2 du composé **24**, conduit cette fois-ci à un mélange de deux diastéréoisomères **28** et **29** dans un rapport 1:1. L'ouverture de l'époxyde **28** en milieu acide mène au mélange équimolaire de deux diastéréoisomères **30** (*trans-trans*) et **31** (*cis-trans*) et enfin, l'ouverture de l'époxyde **29** conduit au composé **31**, avec la substitution *cis-trans* (Schéma 13).^{11,23}

²¹ Banba, Y.; Abe, C.; Nemoto, H.; Kato, A.; Adachi, I.; Takahata, H. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 817-819.

²² Takahata, H.; Banba, Y.; Sasatani, M.; Nemoto, H.; Kato, A.; Adachi, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8199-8205.

²³ Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2036-2044.

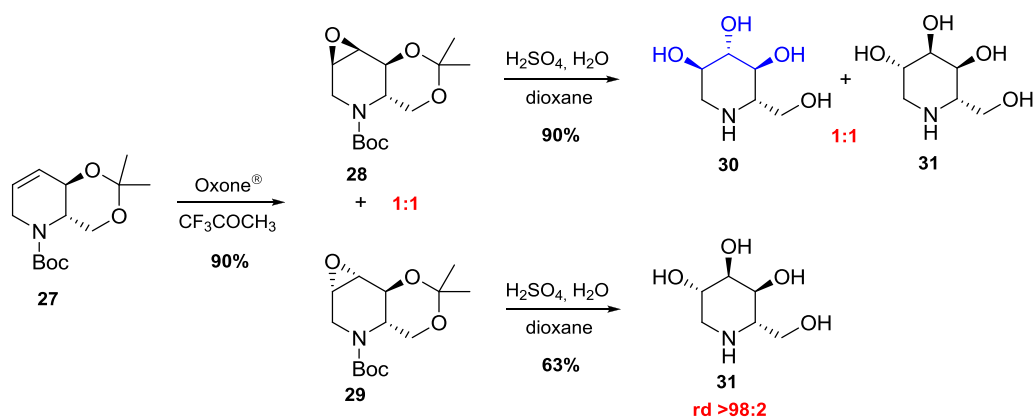


Schéma 13

L'absence de sélectivité, soit lors de l'époxydation, soit lors de l'ouverture de l'époxyde par un nucléophile est aussi un obstacle rencontré dans la synthèse de produits beaucoup plus complexes. Lors d'une synthèse de la cortistatine A, l'ouverture de l'époxyde **32** par la diméthylamine conduit à un mélange de produits d'ouvertures de l'époxyde **33** (cortistatin A) et **34** dans un rapport 5:4 (Schéma 14).²⁴

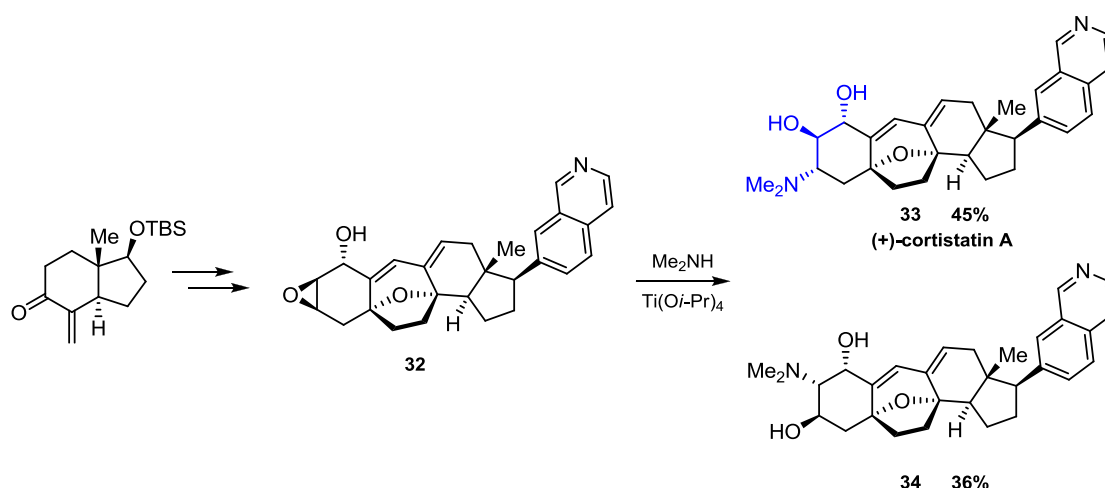


Schéma 14

Les sélectivités observées sont très substrats dépendantes, et résultent de différents paramètres que nous allons présenter dans les paragraphes suivants.

- **Sélectivité de l'époxydation**

Tout d'abord, comme dans le cas d'une chaise, les deux demi-chaises d'un cycle insaturé à 6 chaînons sont en équilibre (Schéma 15). Cet équilibre est déplacé vers la conformation de plus basse énergie c'est-à-dire celle où les substituants les plus encombrés sont en position

²⁴ Nicolaou, K. C.; Sun, Y.-P.; Peng, X.-S.; Polet, D.; Chen, David Y.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7310-7313.

pseudo-équatoriale. Lorsque un atome d'azote, protégé par un carbamate ou un amide, est présent dans ce cycle et qu'un substituant se trouve en α de ce dernier, une autre contrainte est à prendre en considération. Le caractère Sp^2 de la liaison azote-carbonyle oblige, par une contrainte de type allylique 1,3 ($A^{1,3}$), le système à placer le substituant en α de l'azote en position pseudo-axiale, conduisant à une compétition entre cette contrainte de type allylique et la conformation de plus basse énergie de la demi-chaise.

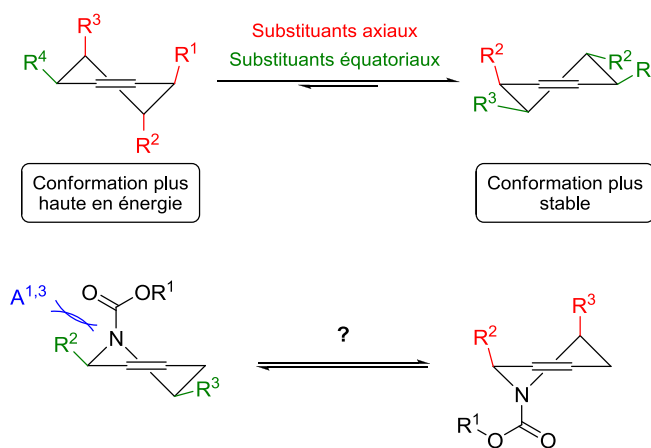


Schéma 15

Lors d'une réaction chimique, ces contraintes, déterminant la stéréochimie du produit obtenu, sont valables lorsque la barrière énergétique de l'interconversion des deux conformères est plus élevée que les énergies des états de transition des réactions correspondantes. Dans le cas inverse, le principe de Curtin-Hammett est à prendre en considération. La Figure 8 montre un exemple type de diagramme énergétique pour ce principe ($T^* \ll TS1$ et $TS2$). Dans ce cas, la proportion des composés C et D ne dépend plus de la stabilité énergétique des deux conformères (ΔG), mais de la différence d'énergie des états de transitions ($\Delta\Delta G^\ddagger$) des deux chemins réactionnels possibles.

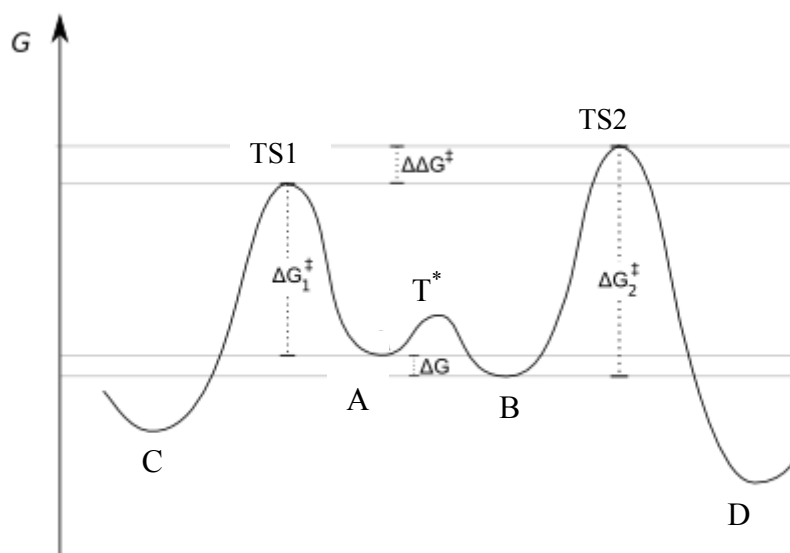


Figure 8 : Diagramme énergétique type du principe de Curtin-Hammett

La prise en compte de ce principe conduirait donc à l'obtention d'une sélectivité inverse.

- **Sélectivité de l'ouverture de l'époxyde**

Concernant l'ouverture d'un époxyde cyclique, les « règles » d'ouverture axiale d'un époxyde cyclique, conduisant au diol *trans* diaxial majoritaire, comme montré par Fürst-Plattner, sont à prendre en considération.²⁵ En effet, deux positions de l'époxyde peuvent être attaquées: l'attaque 1 (en vert) et l'attaque 2 (en rouge). Pour faciliter la compréhension, un substrat simple comportant un seul substituant est pris comme modèle. Concernant l'approche 1, l'ouverture de l'époxyde sur ce carbone conduirait à un état de transition de type bateau croisé, qui mène au diastéréoisomère *trans-trans*. Dans le cas de l'attaque 2, un état de transition de type chaise conduit au diastéréoisomère *cis-trans*. Dans la plupart des cas, l'état de transition de type bateau croisé est plus haut en énergie que l'état de transition chaise : cette différence d'énergie rend compte de la formation majoritaire de l'isomère *cis-trans*. Cependant, cette attaque 2 favorisée peut être encombrée stériquement par le groupement R (en bleu), pouvant conduire dans certains cas à l'ouverture de l'époxyde sur le conformère le moins stable (cf. Curtin-Hammett) (Schéma 16).

²⁵ Fürst, A.; Plattner, P. A. *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 275-283; Parker, R. E.; Isaacs, N. S. *Chem. Rev.* **1959**, 59, 737-799.

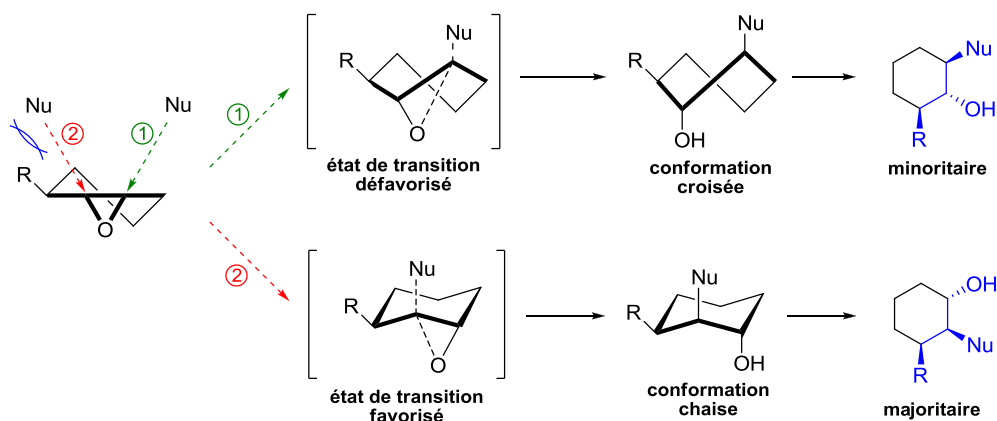


Schéma 16

Par exemple, si on ne considère que l'attaque formant le composé *trans* diaxial (Fürst-Plattner), le groupement R, de par son encombrement stérique avec le nucléophile, peut augmenter énergétiquement l'état de transition B* conduisant le système à prendre le chemin réactionnel de moins haute énergie (A→A*→C) malgré la différence d'énergie des deux conformères A et B (Figure 9).

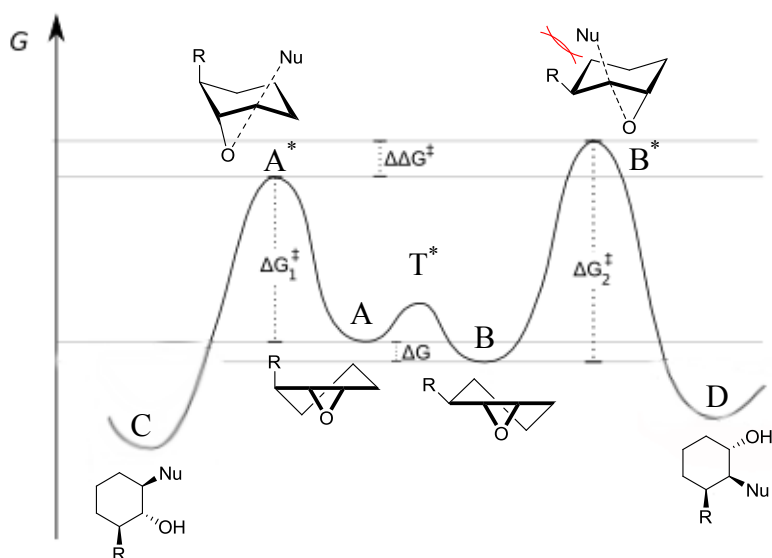


Figure 9 : Principe de Curtin-Hammett pour l'ouverture d'époxyde

Il se peut également que l'équilibre conformationnel soit lent ($T^* > B^*$), conduisant encore à une sélectivité différente.

Tous ces éléments montrent bien la difficulté de prévoir la stéréosélectivité de l'ouverture d'un époxyde cyclique. De plus, l'époxydation se fait parfois avec une mauvaise diastéréosélectivité démontrant que cette stratégie s'avère peu efficace et surtout difficilement prévisible.

IV.B. Dihydroxylation puis ouverture d'un sulfate cyclique

Une autre stratégie possible serait l'utilisation d'une réaction de dihydroxylation d'une double liaison cyclique suivie de la formation et de l'ouverture d'un sulfate cyclique. Par exemple, la dihydroxylation du composé **35**, obtenu par métathèse, conduit au diol **36** avec une excellente diastéréosélectivité et un excellent rendement, puis la réaction du chlorure de thionyle suivie d'une oxydation par le periodate de sodium mène au sulfate cyclique **37**. Ce dernier est ensuite ouvert par le benzoate de sodium conduisant, après hydrolyse en milieu acide, au composé **38** avec un rendement de 90%. La diastéréosélectivité de cette ouverture est très bonne (9:1) (Schéma 17).²⁶

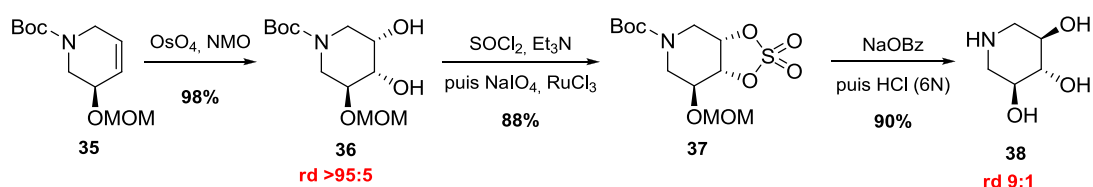


Schéma 17

Lorsque le substrat est un peu plus complexe, comme dans le cas du composé **41**, l'ouverture du sulfate cyclique se fait toujours avec une bonne sélectivité (20:1) mais conduit, cette fois au composé *cis-trans* **42** (Schéma 18).²⁷

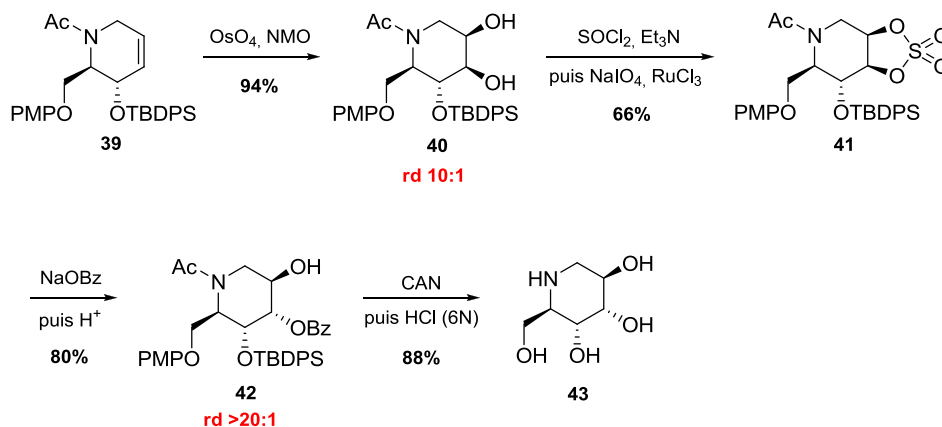


Schéma 18

Les sulfates cycliques ont une meilleure réactivité que les époxydes lors de réaction d'ouverture,²⁸ mais la sélectivité reste très difficile à prédire. En effet, les contraintes pour

²⁶ Han, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1567-1569.

²⁷ Singh, O. V.; Han, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2387-2391.

²⁸ Lohray, B. B.; Bhushan, V., 1,3,2-Dioxathiolane Oxides: Epoxide Equivalents and Versatile Synthons. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Alan R. Katritzky, F. R. S., Ed. Academic Press: 1997; Vol. Volume 68, pp 89-180.

l'ouverture d'un sulfate cyclique sont identiques à celles existantes lors de l'ouverture d'un époxyde (Principe de Curtin-Hammett, contraintes de type allyliques 1,3, Fürst-Plattner, etc...). La sélectivité de cette stratégie reste donc encore une fois dépendante du substrat et conduit donc dans certains cas, à l'isomère *cis-trans*, ou à l'isomère *trans-trans*. De plus, cette méthodologie, par rapport à l'époxydation-ouverture nécessite une étape supplémentaire.

IV.C. Dihydroxylation puis inversion via une protection sélective du diol *trans*

Il est également envisageable de réaliser une dihydroxylation de la double liaison cyclique puis d'effectuer une inversion de configuration d'un des groupements hydroxyles en protégeant sélectivement les hydroxyles *trans* (Schéma 19).

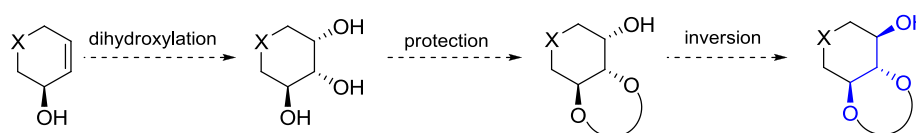


Schéma 19

Par exemple, le diol *trans* du quinate de méthyle est protégé sélectivement avec le diacétaldiméthyle de la butan-2,3-dione (Schéma 20).²⁹ Une séquence oxydation-élimination et réduction conduit alors au composé **45**. Après déprotection du diol *trans*, le composé **46** est obtenu, avec une substitution *trans-trans* des trois groupements hydroxyles.³⁰

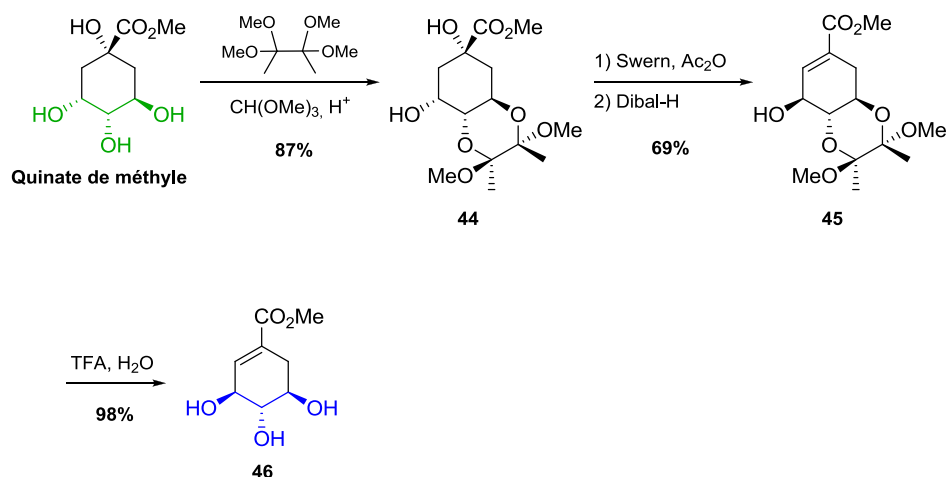


Schéma 20

²⁹ Alves, C.; Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8443-8456.

³⁰ Pour une revue sur les 1,2-diacétals voir : Ley, S. V.; Baeschlin, D. K.; Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ince, S. J.; Priepke, H. W. M.; Reynolds, D. J. *Chem. Rev.* **2000**, *101*, 53-80.

Cette transformation pourrait être envisagée sur un substrat issu de la dihydroxylation d'une double liaison cyclique obtenue par métathèse. Malheureusement, le nombre élevé d'étapes (5 étapes: dihydroxylation, protection, oxydation, réduction, déprotection) n'en fait pas une méthodologie efficace pour l'obtention de ce type de motif. Nous souhaitons trouver une méthode plus directe.

IV.D. Dihydroxylation puis inversion

Afin de diminuer le nombre d'étapes de la méthodologie précédente, il est envisageable de transformer sélectivement un groupement hydroxyle en bon nucléofuge et inverser la configuration par S_N2 (Schéma 21).

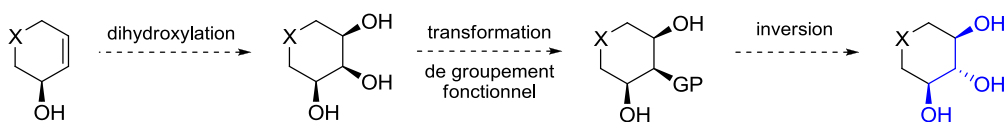


Schéma 21

C'est la stratégie utilisée par Jung au cours d'une synthèse de la (+)-1-désoxynojirimycine stratégie (Schéma 22).³¹ Après dihydroxylation de la déhydropipéridine **47**, un mélange de diastéréoisomères **48** et **49** est obtenu dans un rapport 1:6 en faveur du composé souhaité. Le groupement hydroxyle axial porté par le carbone C-4 est ensuite préférentiellement tosylé, mais avec une faible sélectivité (2.1:1). Ensuite, le composé **51** est protégé sous forme d'un groupement acétate puis le groupement sulfonyloxy est déplacé avec inversion de configuration par l'acétate de césium pour conduire au composé **52**.

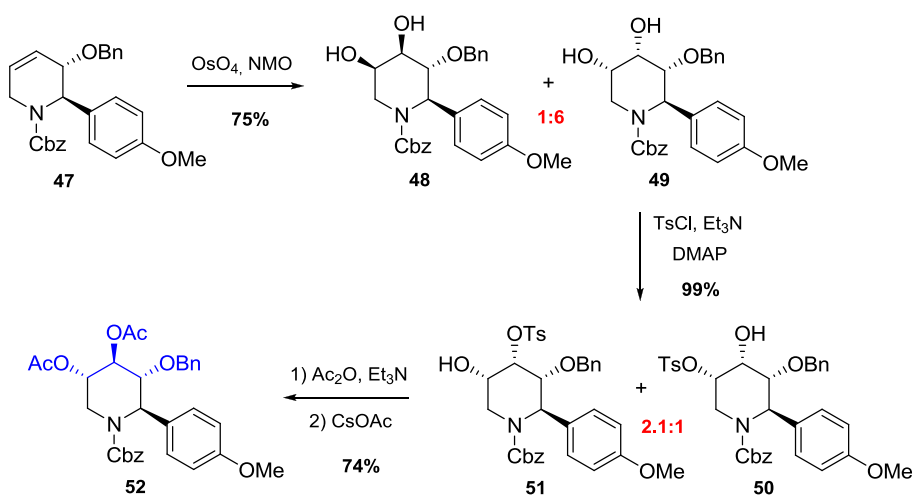


Schéma 22

³¹ Kim, I. S.; Lee, H. Y.; Jung, Y. H. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1787-1800.

Cette voie de synthèse par rapport à la précédente est courte (3 étapes: dihydroxylation, tosylation, inversion) mais se fait au détriment du rendement. La réaction clé de tosylation est en effet faiblement régiosélective.

Comme nous l'avons vu, les méthodes existantes permettant l'obtention d'une stéréotriade de groupement hydroxyle *trans-trans* sont en général soit peu efficaces, soit peu sélectives. Tout d'abord, l'époxydation-ouverture conduit souvent à l'obtention de multiples diastéréoisomères et la sélectivité est très difficile à prévoir.

Les méthodologies utilisant une étape de dihydroxylation peuvent s'avérer très sélectives mais nécessitent plusieurs étapes (dihydroxylation puis inversion après protection sélective) ou efficaces mais peu sélectives (dihydroxylation puis inversion) ou tout simplement peu généralisables (dihydroxylation puis ouverture d'un sulfate cyclique). C'est pourquoi, nous avons décidé d'étudier une alternative, qui permettra d'allier la sélectivité à l'efficacité tout en étant généralisable à de nombreux substrats.

V. Objectif de notre travail

Dans l'optique de développer une nouvelle méthodologie, il a été envisagé de remplacer la simple double liaison cyclique par un éther d'énol. Dans ce cas, seul un dernier groupement hydroxyle devra être introduit permettant peut-être une réaction sélective.

L'introduction de deux des trois groupements hydroxyles (en vert et en violet) pourrait être obtenue par une métathèse cyclisante entre un éther d'énol et une double liaison comportant un groupement hydroxyle en position allylique. Une séquence hydroboration-oxydation de l'éther d'énol cyclique permettrait d'introduire le dernier groupement hydroxyle. (Schéma 23).

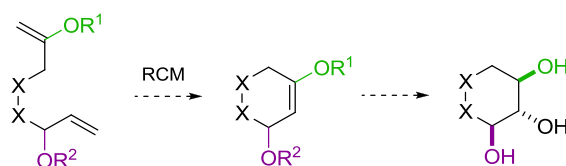


Schéma 23

L'hydroboration-oxydation d'un éther d'énol conduit à un diol *trans*.³² En effet, l'hydroboration, de par la forte polarisation de l'éther d'énol, est totalement régiocontrôlée et l'oxydation de la liaison carbone bore se fait avec rétention de configuration (Schéma 24).

³² Pasto, D. J.; Cumbo, C. C. *Org. Biolo. Chem.* **1964**, *86*, 4343-4350.

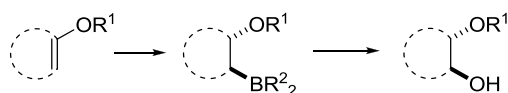


Schéma 24

Nous espérons que l'encombrement stérique entre le réactif boré et le groupement allylique conduira majoritairement à une approche *anti*. Il devrait donc être possible, en jouant d'une part, sur la nature du groupement protecteur de l'hydroxyle en position allylique et d'autre part, sur la taille du réactif d'hydroboration, de gérer le degré de sélectivité de l'hydroboration.

La combinaison, approche *anti* du réactif d'hydroboration et obtention d'un diol *trans* par la séquence d'hydroboration-oxydation, devrait conduire très sélectivement au diastéréoisomère *trans-trans* (Schéma 25).

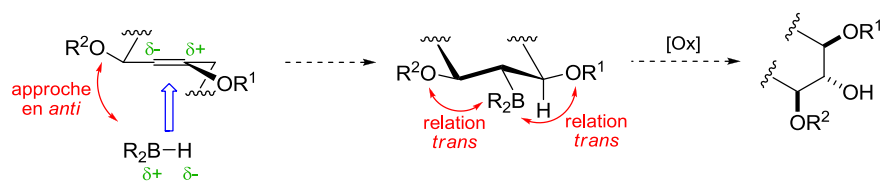


Schéma 25

Cette stratégie devrait de plus être indépendante de l'équilibre conformationnel des demi-chaises, car seul le groupement allylique devrait gérer l'approche du réactif boré (Schéma 26).

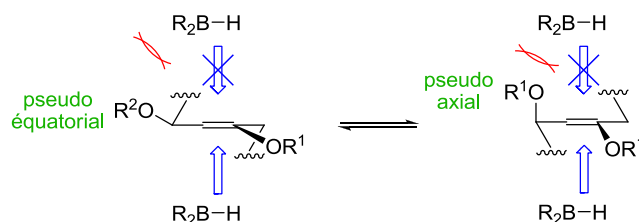


Schéma 26

Après une étude bibliographique des réactions de métathèse cyclisante et d'hydroboration-oxydation d'éthers d'énols, les problèmes rencontrés lors du développement de cette stratégie et son application à la synthèse totale d'alcaloïdes polyhydroxylés seront présentés dans ce manuscrit.

Chapitre 1

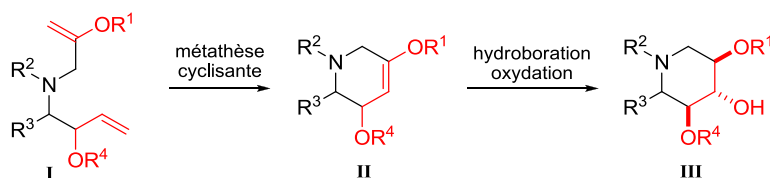
Etude de la stratégie et application à des
substrats modèles

Chapitre 1

Etude de la stratégie et application à des substrats modèles

I. Présentation de la méthodologie

La méthodologie étudiée consiste en un enchaînement de deux réactions; tout d'abord une métathèse entre un éther d'énol et une double liaison comportant un groupement hydroxyle ou alkoyle en position allylique **I** puis une séquence hydroboration-oxydation de l'éther d'énol cyclique **II** ainsi formé. Cette méthodologie devrait permettre l'obtention du composé **III** (Schéma 27).



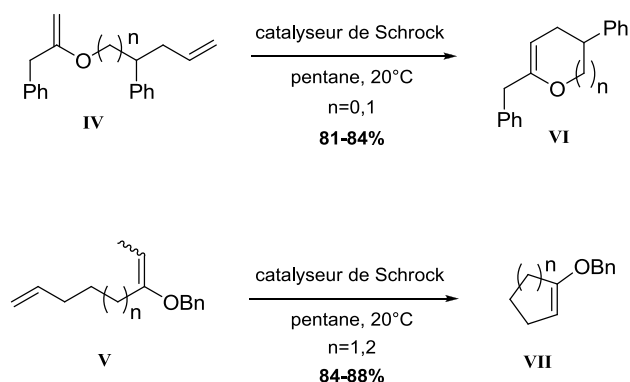
Une bibliographie sera développée par la suite, tout d'abord sur la métathèse cyclisante d'éther d'énol puis sur l'hydroboration-oxydation d'éthers d'énols cycliques, avant de présenter les résultats obtenus sur des substrats types.

II. Etude bibliographique de la voie de synthèse

II.A. Métathèse ène-éther d'énol

En 1994, le groupe de Grubbs est le premier à décrire la métathèse cyclisante d'éthers d'énols. Cette cyclisation est réalisée avec le catalyseur de Schrock sur des composés comportant l'éther d'énol endocyclique **IV** ou exocyclique **V** avec différentes tailles de cycle (5 ou 6 chaînons). Les composés cycliques **VI** et **VII** sont obtenus avec de bons rendements de l'ordre de 80%.³³ Ces tests ont été réalisés sur des substrats ne comportant pas d'autres groupements fonctionnels que l'éther d'énol et la double liaison (Schéma 28).

³³ Fujimura, O.; Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029-4031.

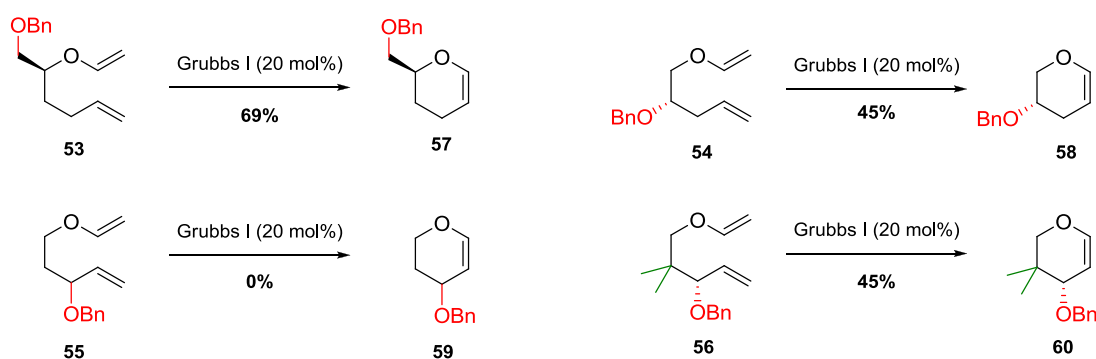


Pour la suite de l'étude bibliographique, les métathèses cyclisantes d'éthers d'énols endocycliques et exocycliques seront développées séparément.

- ***Ether d'énol endocyclique***

Il existe dans la littérature beaucoup d'exemples de métathèse cyclisante avec un éther d'énol endocyclique, seuls quelques exemples seront présentés dans cette bibliographie.

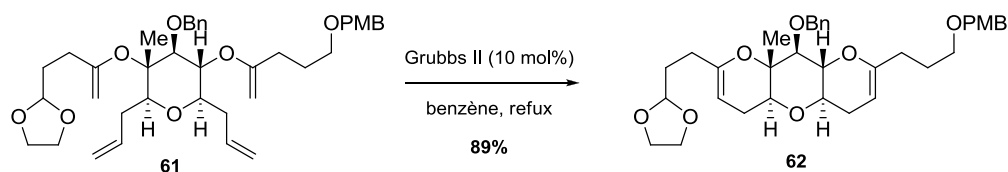
En 1998, le groupe de Sturino a décrit une étude sur la métathèse d'éthers d'énols endocycliques non-substitués avec le catalyseur de Grubbs I. Ce type de métathèse est relativement substrat dépendant ; en effet, en faisant varier la position d'un groupement benzyloxy (substrats **53**, **54** et **55**), le rendement de cyclisation varie entre 69% et nul (position allylique (**55**)). Cependant, l'ajout d'un groupement *gem*-diméthyle (effet Thorpe-Ingold) sur la chaîne permet de nouveau cette cyclisation (**56**→**60**) (Schéma 29).³⁴



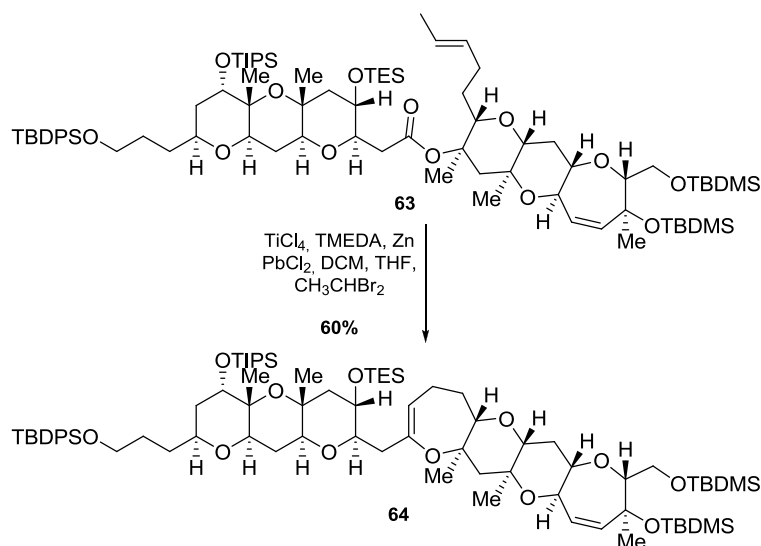
En 2005, lors d'une étude sur la synthèse de l'acide gambierique, l'équipe de Clark réalise une double métathèse cyclisante en utilisant cette fois-ci le catalyseur de Grubbs II, plus

³⁴ Sturino, C. F.; Wong, J. C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9623-9626.

efficace pour cette cyclisation. Cette méthodologie permet la construction du polycycle étheré **62** de façon efficace (rendement de 89%) (Schéma 30).³⁵



L'équipe de Grubbs³⁶ mais aussi celle de Nicolaou³⁷ ont montré qu'il est possible de réaliser une réaction d'oléfination suivie d'une réaction de métathèse avec un méthylidène de titane tel que le réactif de Tebbe ou Petasis. Rainier réalise, pour sa part, cette séquence en utilisant le réactif obtenu par Takaï et Utimoto permettant de former in-situ un éthyldène de titane, plus actif que le méthylidène correspondant (Schéma 31).³⁸



- **Ether d'énol exocyclique**

Il existe, dans la littérature, beaucoup moins d'exemples de métathèse cyclisante avec des éthers d'énols exocycliques qu'avec des éthers d'énols endocycliques. Quelques exemples seront décrits dans le cas des éthers d'énols exocycliques.

En 2001, Shibasaki et *coll.* ont comparé les réactivités des catalyseurs de Grubbs I et Grubbs II dans une réaction de métathèse cyclisante avec un composé comportant d'une part un

³⁵ Clark, J. S.; Kimber, M. C.; Robertson, J.; McErlean, C. S. P.; Wilson, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6157-6162.

³⁶ Stille, J. R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 855-856.

³⁷ Nicolaou, K. C.; Postema, M. H. D.; Yue, E. W.; Nadin, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10335-10336.

³⁸ Johnson, H. W. B.; Majumder, U.; Rainier, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 848-849.

éther d'énol exocyclique et d'autre part, un groupement *gem*-dialkyle (**65**) ou encore *gem*-diester (**69**). Ces résultats montrent une activité accrue du catalyseur de Grubbs II par rapport à celui de première génération (Grubbs I) ; ce dernier favorise l'isomérisation de l'éther d'énol (composé **67** résultant de l'isomérisation et cyclisation) mais aussi la réaction de désilylation (composé **68**) (Schéma 32).³⁹

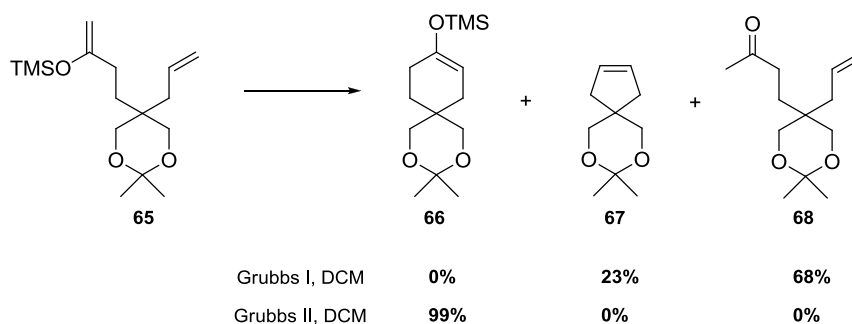


Schéma 32

D'une part, l'augmentation de la température permet une meilleure activité du catalyseur, d'autre part, le solvant a également un rôle important dans cette réaction permettant, dans le cas du composé **69**, d'éviter l'isomérisation de l'éther d'énol (composé **71**) (Schéma 33).

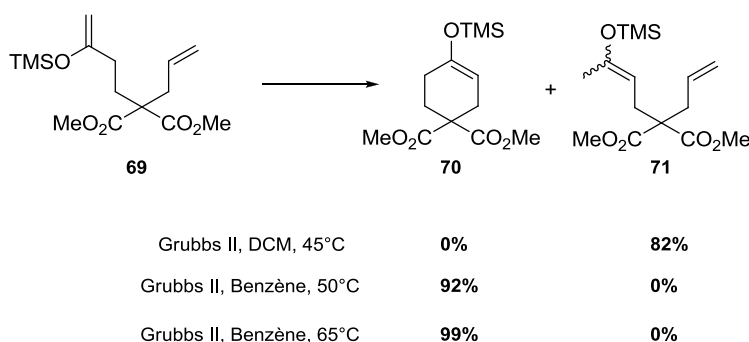
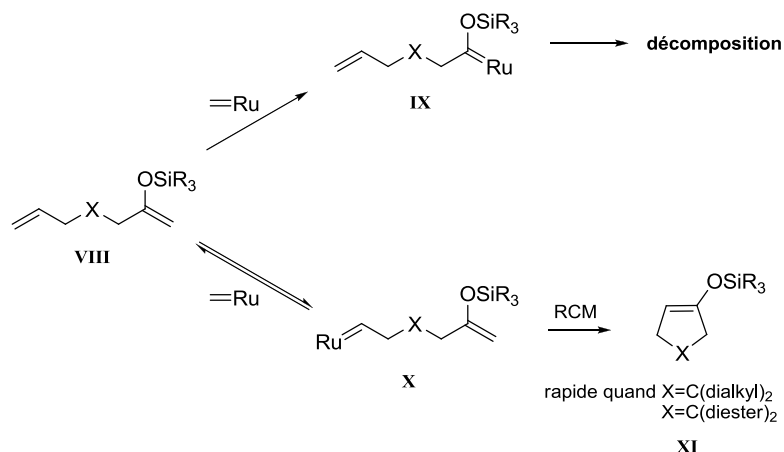


Schéma 33

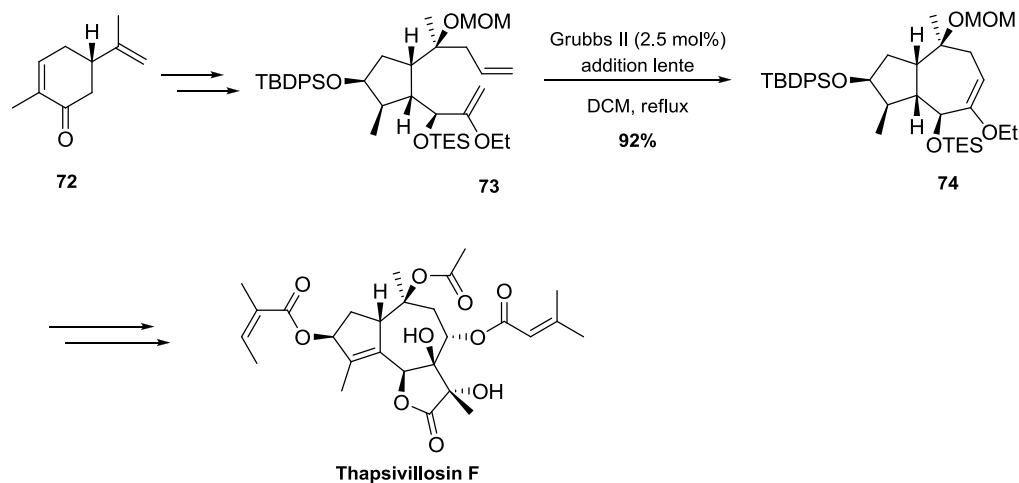
En 2002, l'équipe d'Aggarwal réalise une étude sur la métathèse de différents éthers d'énols silylés exocycliques, en jouant sur l'encombrement stérique du groupement silylé. Les auteurs postulent que l'approche du catalyseur peut se faire soit sur la double liaison pour conduire à l'intermédiaire **X** qui cyclise pour donner le produit souhaité, soit sur l'éther d'énol pour conduire à l'intermédiaire **IX** qui se décompose (Schéma 34). De plus, la «capacité» du substrat à cycliser est primordiale : en effet, un groupement *gem*-dialkyle ou *gem*-diester permet une augmentation significative de la vitesse de cyclisation du composé **X** (et donc son

³⁹ Okada, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8023-8027.

rendement). L'effet Thorpe-Ingold amené par les groupements *gem*-dialkyles favorise l'obtention des composés **XI** que le groupement silylé soit volumineux ou non.⁴⁰



En 2003, une synthèse de Thapsigargines décrite par Ley utilise la méta-thèse d'éther d'énol pour construire le squelette bicyclo[5.3.0]décane. Le produit cyclisé **74** est obtenu à partir du composé **73** en présence du catalyseur de Grubbs II (2.5 mol%) avec un excellent rendement de 92% (Schéma 35).⁴¹



Enfin, l'équipe de Crimmins décrit une méta-thèse avec un substituant en position allylique de la double liaison (composé **75**) : c'est l'exemple qui se rapproche le plus du substrat

⁴⁰ Aggarwal, V. K.; Daly, A. M. *Chem. Commun.* **2002**, 2490-2491.

⁴¹ Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996-6000.

que nous comptons utiliser. Le composé cyclique **76** est obtenu avec un très bon rendement de 93%, nécessitant pourtant l'utilisation de 10% de catalyseur de Grubbs II (Schéma 36).⁴²

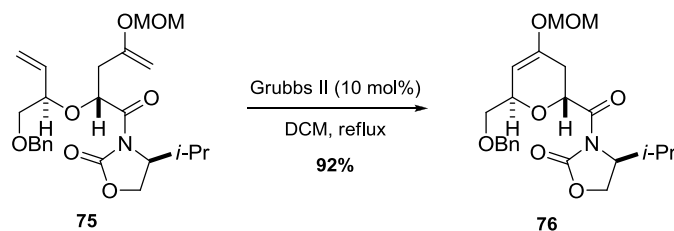


Schéma 36

- *Aspect mécanistique*

Grubbs et *coll.* ont réalisé une étude sur la réactivité du carbène de Fischer **77** formé entre le catalyseur de Grubbs I (**2**) et l'éthyl vinyl éther. A haute température, ils montrent que le carbène de Fischer **77** peut se décomposer en hydrure de ruthénium **78**, qui pourra ensuite catalyser des réactions parasites d'isomérisation (Schéma 37).

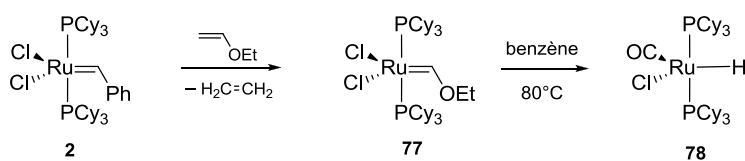


Schéma 37

Malgré cette instabilité, le carbène de Fischer **77** est actif dans des réactions de métathèse cyclisante à des températures supérieures à 60 °C. L'activité de ce carbène **77** peut toutefois être augmentée en remplaçant un ligand phosphine par un ligand NHC (catalyseur **79**), ce qui explique sûrement la plus grande activité du catalyseur de Grubbs II par rapport à celui de Grubbs I dans ce type de réaction (Schéma 38).⁴³

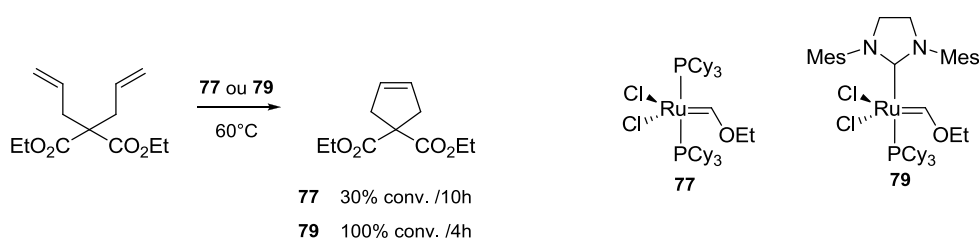


Schéma 38

⁴² Crimmins, M. T.; Diaz, C. J.; Emmitte, K. A. *Heterocycles* **2004**, *62*, 179-183.

⁴³ Louie, J.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 2153-2164.

Comme nous avons pu le voir dans certains exemples, la présence d'un groupement *gem* dialkyle ou diester favorise la cyclisation (effet Thorpe-Ingold). La différence entre le nombre d'exemples de métathèse cyclisante d'éthers d'énols endocycliques et exocycliques est donc sûrement due à la « facilité » de cyclisation de ces composés : lorsque l'atome d'oxygène est dans le cycle, les doublets libres de l'oxygène favorisent la cyclisation par un effet Thorpe-Ingold. Dans le cas des éthers d'énols exocycliques, la répulsion électronique des deux doublets n'a aucune influence sur la cyclisation ce qui peut diminuer relativement la cinétique de cyclisation (Schéma 39).

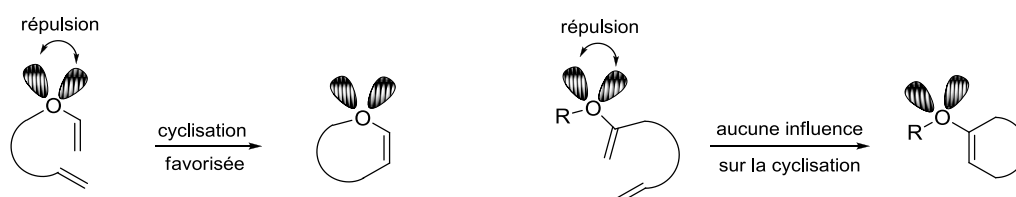


Schéma 39

II.B. Hydroboration-Oxydation d'éther d'énol cyclique

L'hydroboration d'éthers d'énols endocycliques a été bien étudiée notamment lors de la synthèse des polyéthers cycliques comme l'acide gambiérique ou le gambiérole. Les exemples d'hydroboration sur des éthers d'énols exocycliques sont beaucoup plus rares et concernent des publications plus anciennes.⁴⁴

En 1964, l'équipe de Pasto, décrit pour la première fois l'hydroboration d'éthers d'énols cycliques ou linéaires. Le composé **81**, accompagné de traces de **82** et **83**, est obtenu par hydroboration de l'éther d'énol cyclique **80** avec un rendement de 77% (Schéma 40).³²

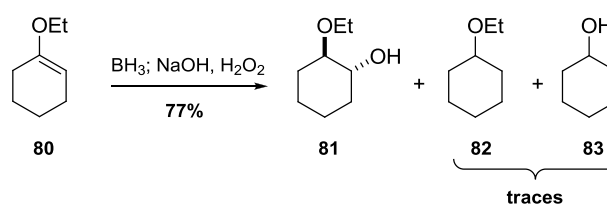


Schéma 40

Lors d'une étude sur la synthèse de prostaglandines, l'équipe de Larson réalise une hydroboration d'un éther d'énol exocyclique porté par un cycle à 5 chaînons substitué en α et

⁴⁴ (a) Stork, G.; Tang, P. C.; Casey, M.; Goodman, B.; Toyota, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16255-16262; (b) Crimmins, M. T.; McDougall, P. J.; Emmitte, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4033-4036; (c) Clark, J. S.; Kettle, J. G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8231-8248; (d) Bhide, R.; Mortezaei, R.; Scilimati, A.; Sih, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4827-4830; (e) Peterson, P. E.; Stepanian, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1903-1907; (f) Jung, M. E.; Light, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7614-7618; (g) Klein, J.; Levene, R.; Dunkelblum, E. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2845-2848; (h) Klein, J.; Levene, B.; Dunkelblum, E. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *39*, 4031-4032.

β .⁴⁵ L'éther d'énol **85** est synthétisé en 2 étapes à partir de l'énone **84** avec un rendement de 54%. Ensuite l'hydroboration du composé **85** est effectuée avec BH_3 dans le THF pour conduire à un mélange de deux diastéréoisomères **86** et **87** (2:1) avec un rendement de 87%. Les auteurs, afin d'augmenter la diastéréosélectivité de cette réaction en faveur du composé comportant la substitution *trans-trans*, utilisent un réactif boré plus encombré, le thexylborane et obtiennent le composé souhaité **86** avec un rendement de 72% et une diastéréosélectivité totale (Schéma 41).

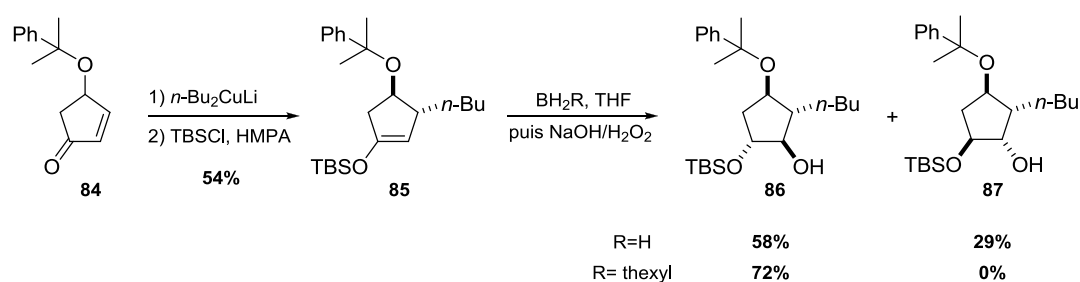


Schéma 41

Benezra réalise le même type d'étude sur des cycles à 6 chaînons et obtient sur les composés de type **89** une diastéréosélectivité totale en faveur du diastéréoisomère *trans-trans* (composés **90**), même en utilisant un borane faiblement encombré tel que le complexe borane-diméthylsulfure (Schéma 42).⁴⁶

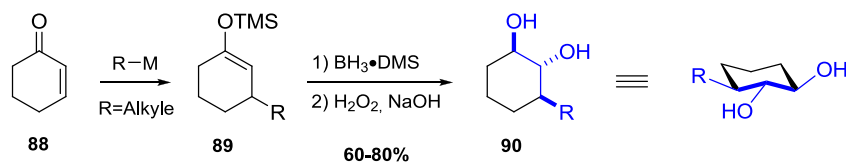


Schéma 42

Chandrasekaran a décrit l'obtention de composés secondaires (**93** et **94**) en réalisant des hydroborations/oxydations de dihydropyrane (**91**). Il est postulé qu'une seconde molécule de borane chélate l'atome d'oxygène (**95**) conduisant à une β -élimination conduisant au composé **96**. Ce dernier peut subir une nouvelle réaction d'hydroboration conduisant après oxydation aux deux composés **93** et **94** (Schéma 43).⁴⁷

⁴⁵ Larson, G. L.; Prieto, J. A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 855-860.

⁴⁶ (a) Mattes, H.; Benezra, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2732-2737; (b) Lepoittevin, J. P.; Benezra, C. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 287-291; (c) Lepoittevin, J.-P.; Benezra, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2505-2506.

⁴⁷ Ravikumar, K. S.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2973-2978.

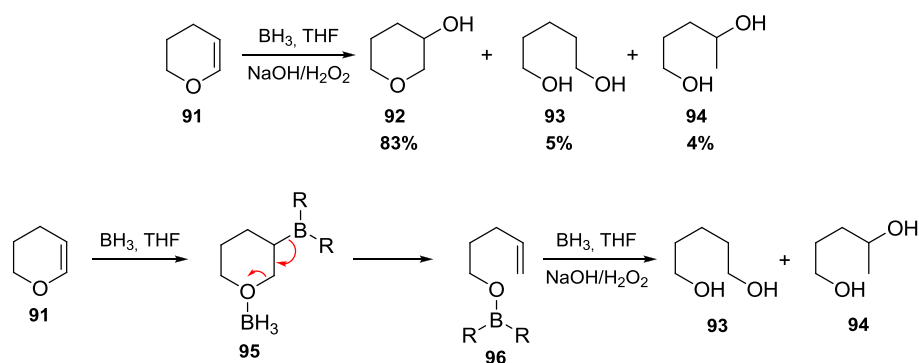


Schéma 43

Sato et collaborateurs ont décrit l'hydroboration-oxydation d'un éther d'énol endocyclique sur un cycle à 7 chaînons ne comportant pas de substituant en position allylique. Même en l'absence de groupement en position allylique, l'hydroboration avec le thexylborane est très sélective conduisant au composé **98** sous forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 44).⁴⁸

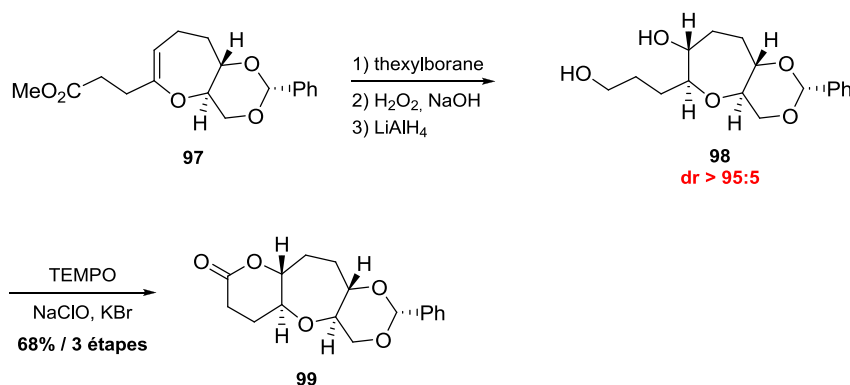


Schéma 44

L'hydroboration de l'éther cyclique **100** conduit au composé **101** avec une sélectivité totale : les deux groupements allyliques contrôlent parfaitement l'approche du borane (Schéma 45).⁴⁹

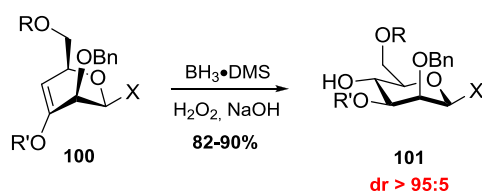


Schéma 45

⁴⁸ Kadota, I.; Takamura, H.; Sato, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4729-4731.

⁴⁹ Attolino, E.; Catelani, G.; D'Andrea, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8815-8818.

Enfin, un dernier exemple est celui de Mootoo lors de la synthèse de polysaccharides modifiés. Le composé **102**, comportant un éther d'énol endocylique et un groupement alkoxy en position allylique, est mis en réaction avec le complexe borane-diméthylsulfure puis oxydé par le peroxyde de sodium. Dans ce cas, la sélectivité apportée par les différents groupements donne un rapport médiocre de 5:1 des deux diastéréoisomères **103** et **104** (Schéma 46).⁵⁰

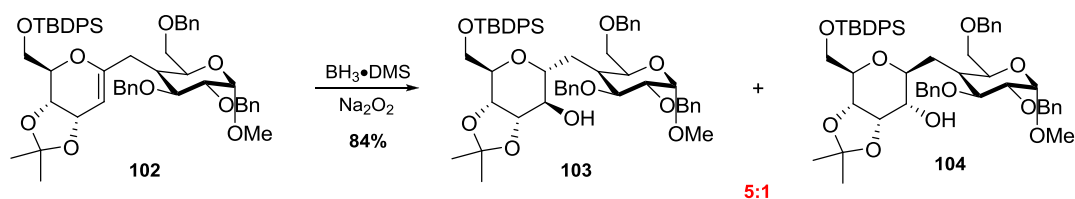


Schéma 46

Cette étude bibliographique montre la faisabilité des deux réactions, métathèse et hydroboration-oxydation d'éthers d'énols pour le développement de notre stratégie. Malgré le nombre peu élevé de publications sur des cas d'éthers d'énols exocycliques, cette stratégie semblait intéressante pour l'obtention efficace et sélective du motif souhaité. En effet, l'hydroboration-oxydation semble conduire à une bonne diastéréosélectivité lorsqu'un substituant allylique est présent. L'utilisation de borane encombré permet à priori d'augmenter la sélectivité.

Néanmoins, ces deux réactions n'ont jamais été réalisées sur des motifs pipéridiniques, deux problèmes devront donc être gérés : tout d'abord, il est connu que les catalyseurs à base de ruthénium sont peu compatibles avec les atomes d'azote, il faudra donc désactiver le doublet non-liant de l'azote par un groupement protecteur de type carbamate ou amide. Ensuite, lors de la réaction d'hydroboration-oxydation, il faudra vérifier que la présence de l'atome d'azote avec les réactifs d'hydroboration ne perturbe ni la réactivité ni la sélectivité.

D'autres problèmes sont à envisager : des réactions parasites d'isomérisation sont connues lors de réaction de métathèse avec des alcools allyliques, de plus, comme nous avons pu le voir, le carbène de Fischer formé entre l'éther d'énol et le catalyseur de métathèse semble se décomposer lors de la réaction (Schéma 47).

⁵⁰ Denton, R. W.; Mootoo, D. R. *J. Carbohydrate Chem.* **2003**, *22*, 671-683.

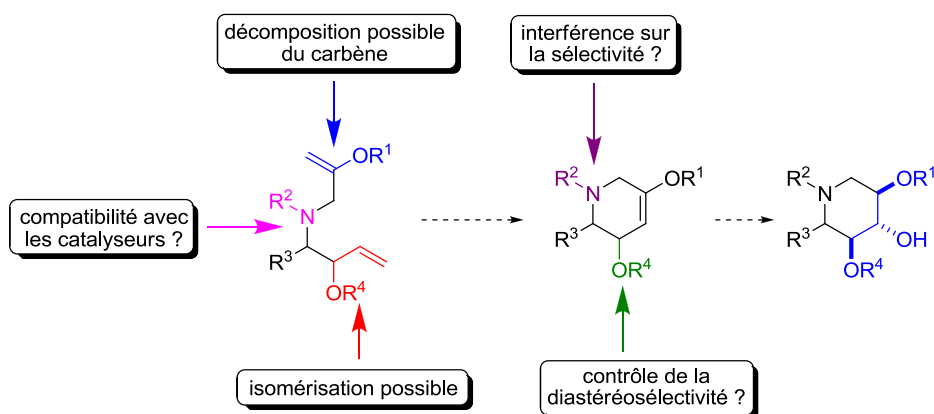


Schéma 47

Pour étudier cette séquence réactionnelle, un substrat type sera synthétisé. Pour rendre son accès rapide et étudier la sélectivité de l'hydroboration, celui-ci ne comportera qu'une substitution en position allylique. L'utilisation d'un groupement protecteur R^3 encombrant (Schéma 48) ou d'un borane encombré (groupements R^4 encombrés Schéma 48: cathécolborane, 9-BBN, ...) ou d'une combinaison de ces deux effets permettra, si nécessaire, de moduler la sélectivité de l'hydroboration. Après oxydation, le dérivé tout *trans* devrait être obtenu (Schéma 48).

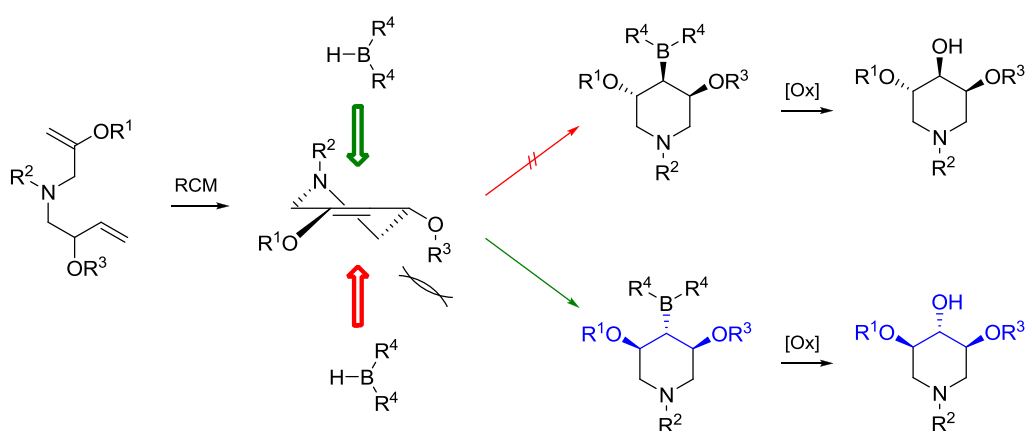


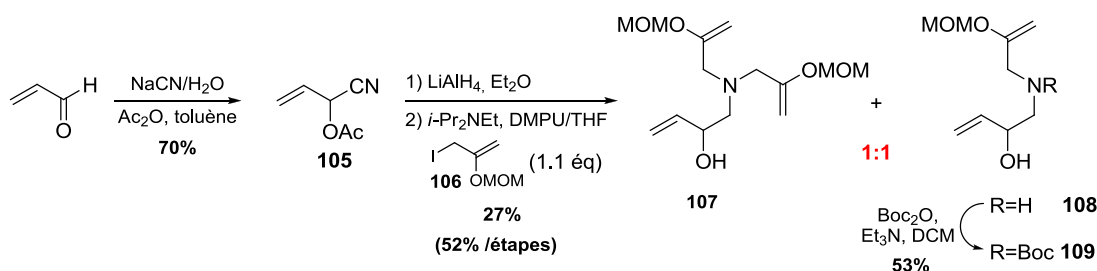
Schéma 48

III. Etude de la stratégie sur des substrats types

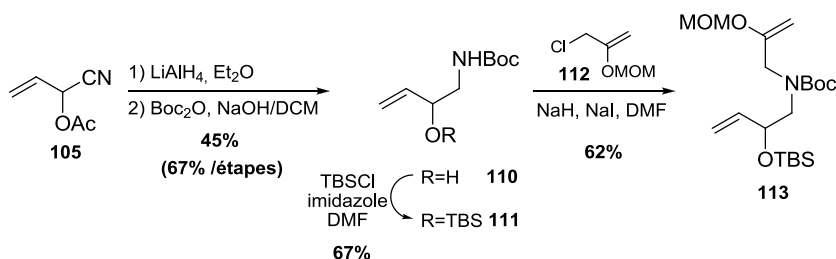
III.A. Synthèse de substrats acycliques et tests de métathèse

Un substrat modèle a été synthétisé pour pouvoir étudier la validité de notre stratégie métathèse-hydroboration/oxydation, pour la synthèse d'alcaloïdes comportant un cycle à 6 chaînons.

La première approche a consisté en une réaction de Strecker entre l'acroléine et le cyanure de sodium en présence d'anhydride acétique conduisant au composé **105** avec un rendement de 70%.⁵¹ Les groupements cyano et acétyl sont ensuite réduits en présence d'aluminohydrure de lithium, puis l'amine formée est allylée avec l'iodoéther d'énol **106** pour conduire aux composés monoallylé **108** et diallylé **107** avec un rendement faible de 27%. L'amine secondaire **108** est ensuite protégée par un groupement Boc (Schéma 49).

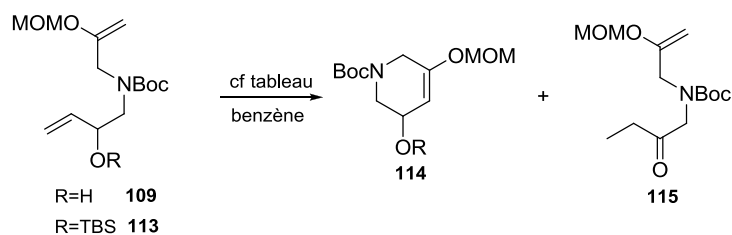


Afin d'éviter la formation de composé diallylé **107**, les étapes de protection de l'amine et d'alkylation ont été inversées. Les groupements cyano et acétyl ont été réduits en présence d'aluminohydrure de lithium puis l'amine protégée par un groupement Boc pour conduire au composé **110**. L'hydroxyle en position allylique est ensuite protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle et le carbamate allylé avec l'éther d'énol chloré **112** (Schéma 50).



Les composés **109** et **113** ont ensuite été placés dans diverses conditions de métathèse. Les résultats sont présentés dans le Tableau 1.

⁵¹ Stach, H.; Huggenberg, W.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 369-374.



Entrées	Composé de départ	Catalyseurs	Température	Produits obtenus
1	109	Grubbs II	Δ	115
2		Grubbs II, BQ	Δ	115
3	113	Grubbs II	Δ	113
4		Hoveyda- Grubbs II	T.A.	113
5			40 °C	113
6			75 °C	113 + Homodimère
7		Δ	113 + Homodimère	

Tableau 1

Le composé **109**, en présence du catalyseur de Grubbs II dans le benzène à reflux, n'a conduit qu'à l'obtention de la cétone **115** issue de l'isomérisation de l'alcool allylique (Tableau 1, entrée 1). Un mécanisme postulé pour expliquer cette réaction consiste en une β -élimination de l'hydrure en α de l'alcool à partir du métallacyclobutane formé. L'énol ainsi formé se tautomérise en cétone ne permettant pas la réversibilité de cette réaction (Schéma 51).⁵²

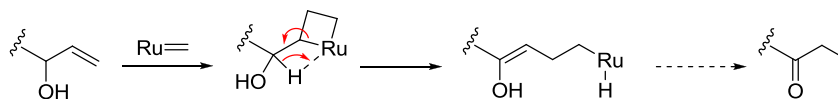


Schéma 51

En 2005, Grubbs a montré que l'ajout de benzoquinone dans le milieu réactionnel permet d'éviter cette réaction parasite d'isomérisation.⁵³ Cossy a aussi montré que le chlorocatécholborane permet d'éviter cette réaction.⁵⁴

Le composé **109** a donc été placé dans les mêmes conditions avec un ajout de 1,4-benzoquinone (BQ) mais encore une fois seul le composé **115**, issu de l'isomérisation, a été isolé (Tableau 1, entrée 2).

⁵² (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3817-3858; (b) Finnegan, D.; Seigal Benjamin, A.; Snapper Marc, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2603-6; (c) Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 1865-1880; (d) Schmidt, B. *Chem. Commun.* **2004**, 742-3; (e) Schmidt, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7672-87; (f) Sutton Amanda, E.; Seigal Benjamin, A.; Finnegan David, F.; Snapper Marc, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13390-1; (g) Arisawa, M.; Terada, Y.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4732-4.

⁵³ Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.

⁵⁴ Moïse, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1695-1698.

Des tests de métathèse ont aussi été réalisés avec le composé **113** comportant le groupement protecteur *tert*-butyldiméthylsilyle. Tout d'abord, ce dernier en présence du catalyseur de Grubbs II dans le benzène à reflux n'a conduit à aucune réaction (Tableau 1, entrée 3), comme avec le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs II à température ambiante et à 40°C (Tableau 1, entrées 4 et 5). Lorsque la température est augmentée à 75 °C ou à reflux, le produit de départ est isolé avec un composé semblant être le produit de dimérisation du composé **113** (Tableau 1, entrées 6 et 7).

Pour conclure sur ces résultats, la réaction de métathèse ne fonctionne pas du tout pour les substrats utilisés. Dans le cas du composé **109**, les catalyseurs semblent réagir préférentiellement avec l'alcool allylique pour réaliser une réaction d'isomérisation. Dans le cas du composé **113**, l'alcool allylique, étant protégé par un groupement encombrant, cette réaction d'isomérisation est supprimée mais l'approche du catalyseur doit aussi être défavorisée, conduisant l'approche sur l'éther d'énol et donc à la formation du carbène de Fischer qui n'est apparemment pas réactif en métathèse dans le cas de ce composé.

Face à ces premiers résultats décevants, la synthèse d'un substrat modèle déjà cyclique a été envisagée pour étudier la sélectivité de la réaction d'hydroboration-oxydation. En effet, la méthodologie développée repose sur l'efficacité du groupement hydroxyle ou alkoxy à diriger l'approche du borane et donc à conduire à une bonne diastéréosélectivité en faveur du diastéréoisomère *trans-trans*.

III.B. Etude de la diastéréosélectivité de l'hydroboration

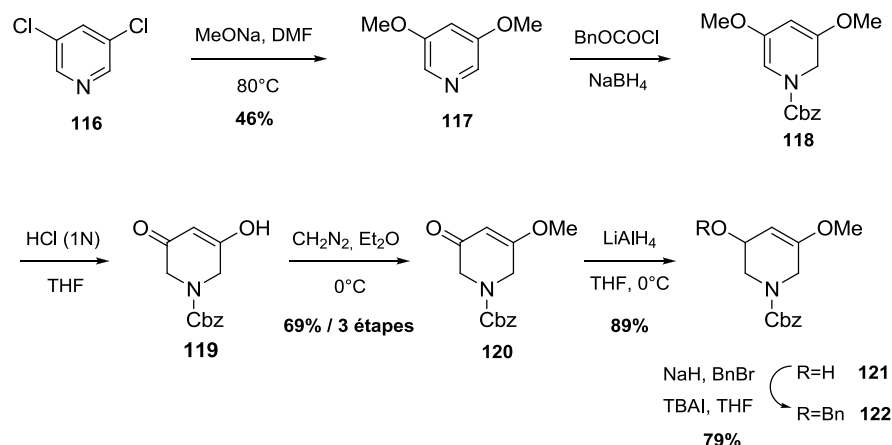
- *Synthèse de substrats cycliques*

Le composé cyclique modèle a été obtenu comme suit : la 3,5-dichloropyridine **116**, mise en réaction avec du méthanoate de sodium dans le DMF à 80 °C, conduit à la 3,5-diméthoxypyridine **117**.⁵⁵ En présence de chloroformate de benzyle et de borohydrure de sodium, le composé **117** conduit ensuite au diéther d'énol méthylique **118**.⁵⁶ Ce dernier est hydrolysé en milieu acide pour fournir le vinylogue d'acide **119** correspondant, qui est ensuite méthylé avec le diazométhane. Le substrat **120** est obtenu avec un rendement de 69% sur les 3 étapes. La fonction cétone du vinylogue d'ester **120** est réduite avec l'aluminohydrure de lithium pour conduire au composé **121** avec un bon rendement de 89%. Ce substrat **121** sera un des deux

⁵⁵ Testaferri, L.; Tiecco, M.; Tingoli, M.; Bartoli, D.; Massoli, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1373-1384.

⁵⁶ Grundl, M. A.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 23-25.

substrats types pour les tests d'hydroboration-oxydation. Le second substrat type est son équivalent benzylé **122** (Schéma 52).



• Optimisation de l'hydroboration-oxydation

Une fois ces substrats en main, une étude sur la réactivité ainsi que sur la sélectivité de la réaction d'hydroboration-oxydation a été réalisée. De façon surprenante, les boranes encombrés tels que le 9-BBN ou le catécholborane ne réagissent pas avec le substrat type **121** (Tableau 2, Entrées 1 et 2). Par contre, l'utilisation d'un borane faiblement encombré comme le complexe borane-diméthylsulfure suivi d'une oxydation avec l'hydropéroxyde de sodium, conduit au composé **123** avec un rendement de 51% et une diastéréosélectivité totale en faveur du composé comportant tous ses substituants en position équatoriale (Tableau 2, Entrée 3).

En optimisant les conditions d'oxydation du borane intermédiaire, le triol **123** a pu être isolé avec un rendement de 66% en utilisant le perborate de sodium comme oxydant (Tableau 2, Entrée 5). L'hydroboration réalisée dans l'éther diéthylique suivie d'une oxydation avec l'hydropéroxyde de sodium dans l'éthanol a conduit au triol **123** avec un rendement similaire de 65% (Tableau 2, Entrée 6).⁵⁷ Pour des raisons pratiques, les conditions d'oxydation au perborate de sodium ont été retenues. L'hydroboration-oxydation du dérivé **122** comportant un groupement benzyloxy en position allylique conduit à des résultats similaires : l'oxydation au perborate de sodium donne de meilleurs résultats que l'oxydation à l'hydropéroxyde de sodium (rendement de 68% contre 61%) (Tableau 2, Entrées 7 et 8) avec, de nouveau, une sélectivité totale.⁵⁸

⁵⁷ Pelter A.; Smith, K.; Brown, H. *Borane Reagents*; Academic Press, **1988**.

⁵⁸ Ceccon, J.; Danoun, G.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029-2031.

été réalisées à 80 °C pour éliminer les élargissements des signaux, dus à la présence de rotamères du carbamate.

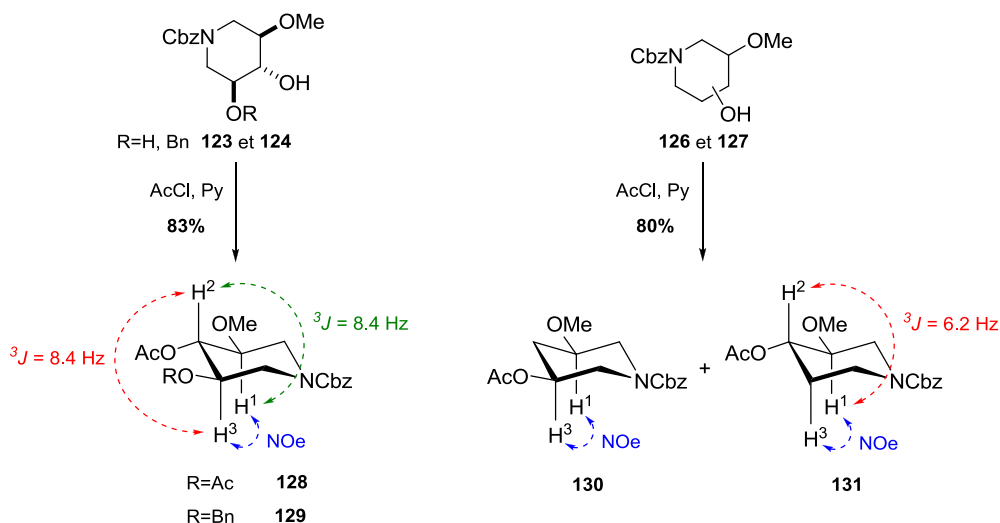


Schéma 54

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons exploré une séquence réactionnelle, comprenant une réaction de métathèse cyclisante entre un éther d'énol exocyclique et une double liaison comportant un groupement alkoxy ou hydroxyle en position allylique suivie d'une hydroboration-oxydation de l'éther d'énol ainsi formé.

Pour étudier cette stratégie, deux substrats modèles (**109** et **113**) ont été synthétisés et placés dans des conditions de métathèse mais n'ont conduit qu'à la formation de sous-produits. Pour confirmer la diastéréosélectivité de la séquence hydroboration-oxydation, deux substrats types **121** et **122** ont été synthétisés en 4 et 5 étapes respectivement, à partir du composé **177** (61% et 49%). Ces composés comportent toutes les fonctionnalités nécessaires : azote protégé, éther d'énol exocyclique, groupement hydroxyle ou alkoxy en position allylique. Ces composés nous ont permis d'optimiser les conditions de réaction d'hydroboration-oxydation notamment en utilisant comme oxydant le perborate de sodium en présence d'eau. Ces conditions optimisées conduisent sélectivement aux pipéridines trihydroxylées **123** et **124** comportant l'enchaînement *trans-trans* équatorial des trois groupements hydroxyles et alkoxy (Schéma 55).

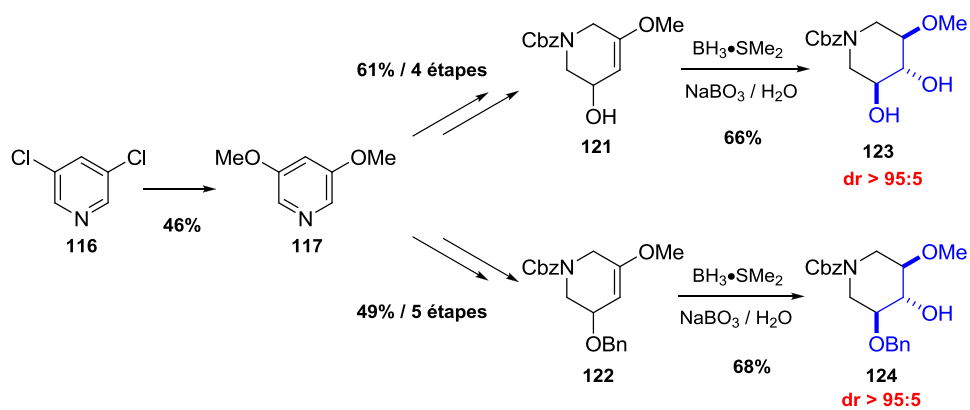


Schéma 55

Nous avons, à ce stade, décidé d'appliquer cette approche à la synthèse d'alcaloïdes polyhydroxylés ((+)-castanospermine et (+)-1-désoxynojirimycine) en espérant trouver des conditions réactionnelles plus performantes pour la réaction de cyclisation par métathèse (Figure 10).



Figure 10 : Produits naturels en vue de l'application de la stratégie

Chapitre 2

Synthèse de la (+)-castanospermine et
de la (+)-1-désoxynojirimycine

Chapitre 2

Synthèse de la (+)-castanospermine et de la (+)-1-désoxynojirimycine

I. Propriétés et activités biologiques

Les alcaloïdes polyhydroxylés de types pipéridines et indolizidines ont généralement des activités inhibitrices des glycosidases. Leurs analogies structurales avec des sucres leur permettent de rentrer en compétition avec les oligosaccharides au sein de l'enzyme, par exemple, la 1-désoxynojirimycine et la castanospermine comportent un enchaînement de groupements hydroxyles semblables au D-glucose (en bleu) (Figure 11).

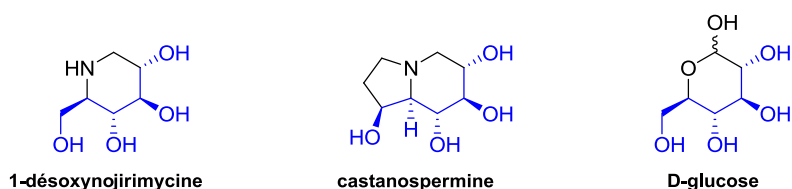


Figure 11 : Analogies structurales des iminosucres avec des sucres

Les glycosidases permettent de transformer les polysaccharides en sucres monomères correspondants. Cette transformation se réalise par hydrolyse des liaisons glycosidiques avec retention ou inversion de la configuration au niveau du carbone anomérique. Ces enzymes sont spécifiques des monosaccharides à hydrolyser : par exemple, les glucosidases vont permettre d'hydrolyser la liaison glycosidique du glucose. Le mécanisme d'hydrolyse de ces polysaccharides débute par une fixation du sucre terminal au sein du site actif de l'enzyme, puis des groupements acides carboxyliques et carboxylates présents au sein de l'enzyme permettent d'hydrolyser la liaison glycosidique pour libérer le monosaccharide.⁵⁹ De nombreux phénomènes biologiques tels que la reconnaissance cellulaire, la biosynthèse des chaînes oligosaccharidiques et des glycoprotéines utilisent ces monosaccharides (Figure 12).^{60,61}

⁵⁹ Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 750-770.

⁶⁰ Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From synthesis to Therapeutic Applications*; Wiley, Chichester, 2007.

⁶¹ Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265-295.

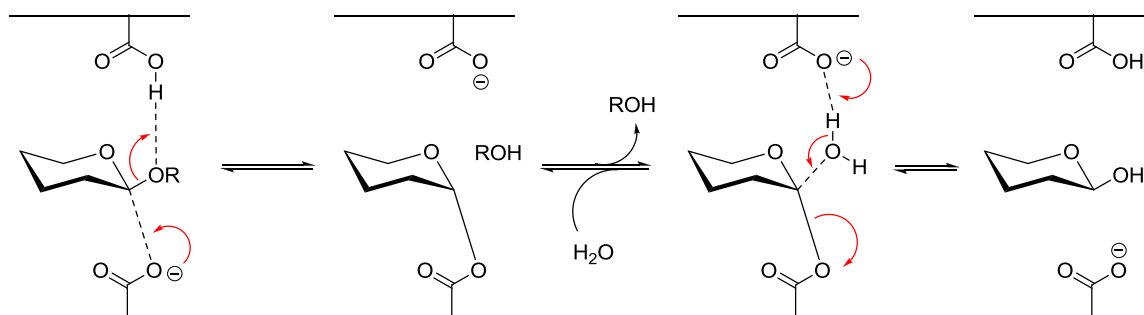


Figure 12 : Mécanisme d'hydrolyse des liaisons glycosidiques

Dans le cas des iminosucres, l'atome d'azote basique se protone au sein de l'enzyme et mime donc l'intermédiaire oxonium des sucres lors de leur hydrolyse. De plus, la plupart des iminosucres comme la 1-désoxynojirimycine ne possèdent pas de groupement hydroxyle en position anomérique ne permettant pas leur hydrolyse. Ces deux particularités leur confèrent des activités inhibitrices de l'enzyme qui est réversible et compétitive vis-à-vis de son substrat naturel. (Figure 13).



Figure 13 : Analogie entre l'état de transition oxonium et la DNJ protonée

Ces propriétés inhibitrices confèrent aux alcaloïdes polyhydroxylés des activités biologiques importantes dans le traitement de diverses maladies comme le diabète, le cancer, ou encore le SIDA. Pour exemple, la (+)-1-désoxynojirimycine a une activité importante vis-à-vis du diabète de type 2 avec des IC_{50} de l'ordre du $0,5 \mu\text{M}$ sur les maltases, et inférieure à $0,5 \mu\text{M}$ sur les sucrares et les isomaltases des intestins de rat.⁶² Un analogue *N*-alkylé de la (+)-1-désoxynojirimycine, le Miglitol (**132**) est commercialisé par Sanofi-Aventis sous le nom de Diastabol® et est actuellement utilisé dans le traitement du diabète de type 2 (Figure 14).

Ces molécules sont potentiellement efficaces dans le traitement de certains cancers. Dans le cas du cancer de la tête et du cou, la (+)-1-désoxynojirimycine permet d'augmenter la sensibilité au cisplatine (agent de chimiothérapie) des cellules cancéreuses.⁶³ La (+)-

⁶² (a) Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2004**, *48*, 2036-2044; (b) Yamashita, T.; Yasuda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Asano, N. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1875-1881; (c) Asano, N.; Kizu, H.; Oseki, K.; Tomioka, E.; Matsui, K.; Okamoto, M.; Baba, M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2349-2356; (d) Asano, N.; Oseki, K.; Kizu, H.; Matsui, K. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3701-3706.

⁶³ Noda, I.; Fujieda, S.; Seki, M.; Tanaka, N.; Sunaga, H.; Ohtsubo, T.; Tsuzuki, H.; Fan, G.-K.; Saito, H. *Int. J. Cancer* **1999**, *80*, 279-284.

castanospermine a montré une activité inhibitrice du développement de métastases du poumon chez la souris.⁶⁴ Cette dernière a aussi des activités antivirales : elle permet en effet de diminuer l'infection par des rétrovirus comme le SIDA. Un analogue 6-acylé de la castanospermine s'est avéré 20 fois plus actif pour cette activité que le composé naturel contre le virus du SIDA.⁶⁵ Cet analogue, Celgosivir (**133**), est testé en combinaison avec l'agent de thérapie classique dans le cadre d'un essai clinique de phase II pour des patients atteints d'hépatite C (Figure 14).⁶⁶

Enfin, un analogue *N*-alkylé de la 1-désoxynojirimycine, le Miglustat (**134**), est commercialisé sous le nom de Zavesca® par la compagnie Actelion dans le traitement de la maladie de Gaucher, maladie qui provoque des complications pulmonaires variées (Figure 14).

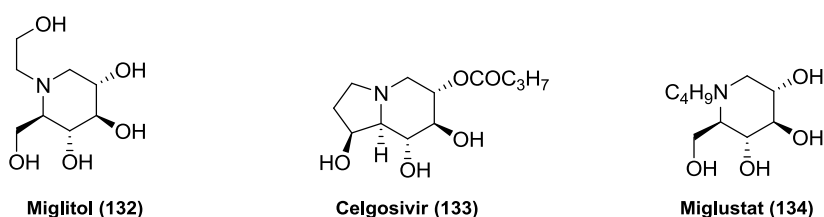


Figure 14 : Analogues d'imminosucres utilisés comme médicaments

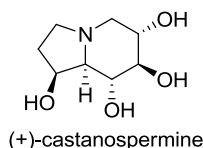
II. La (+)-castanospermine

II.A. Isolement et synthèses antérieures

La castanospermine a été isolée en 1981 des graines de la *Castanospermum australe* et aussi d'*Alexa leiopetala* en 1988.⁶⁷



Castanospermum australe



Il existe 27 synthèses de ce composé, décrites dans la littérature dont 20 utilisent le pool-chiral comme matière première.^{68,69,70,71,73} Etant donné le nombre élevé de synthèses, seuls 4

⁶⁴ (a) Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5215-5222; (b) Ostrander, G. K.; Scribner, N. K.; Rohrschneider, L. R. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 1091-1094.

⁶⁵ Taylor, D. L.; Sunkara, P. S.; Liu, P. S.; Kang, M. S.; Bowlin, T. L.; Tyms, A. S. *AIDS* **1991**, *5*, 693-698.

⁶⁶ Durantel, D. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2009**, *10*, 860-870.

⁶⁷ (a) Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Stirton, C. H.; Carter, D.; Hegarty, M. P.; Bell, E. A. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1403-1404; (b) Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811-814.

⁶⁸ (a) Liu, G.; Wu, T.-J.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5755-5768; (b) Machan, T.; Davis, A. S.; Liawruangrath, B.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2725-2732; (c) Karanjule, N. S.; Markad, S. D.; Shinde, V. S.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4667-4670; (d) Cronin, L.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2691-2693; (e) Kim, J. H.; Seo, W. D.; Lee, J. H.; Lee, B. W.; Park, K. H. *Synthesis* **2003**, 2473-2478; (f) Zhao, H.; Hans, S.; Cheng, X.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1761-1767; (g) Kang, S. H.; Kim, J. S. *Chem. Commun.*

exemples seront décrits : dans un premier temps, deux synthèses utilisant des approches originales seront présentées, puis une synthèse plus classique et enfin une dernière utilisant une étape de métathèse pour la construction du cycle à 6 chaînons qui permettra d'introduire notre synthèse.

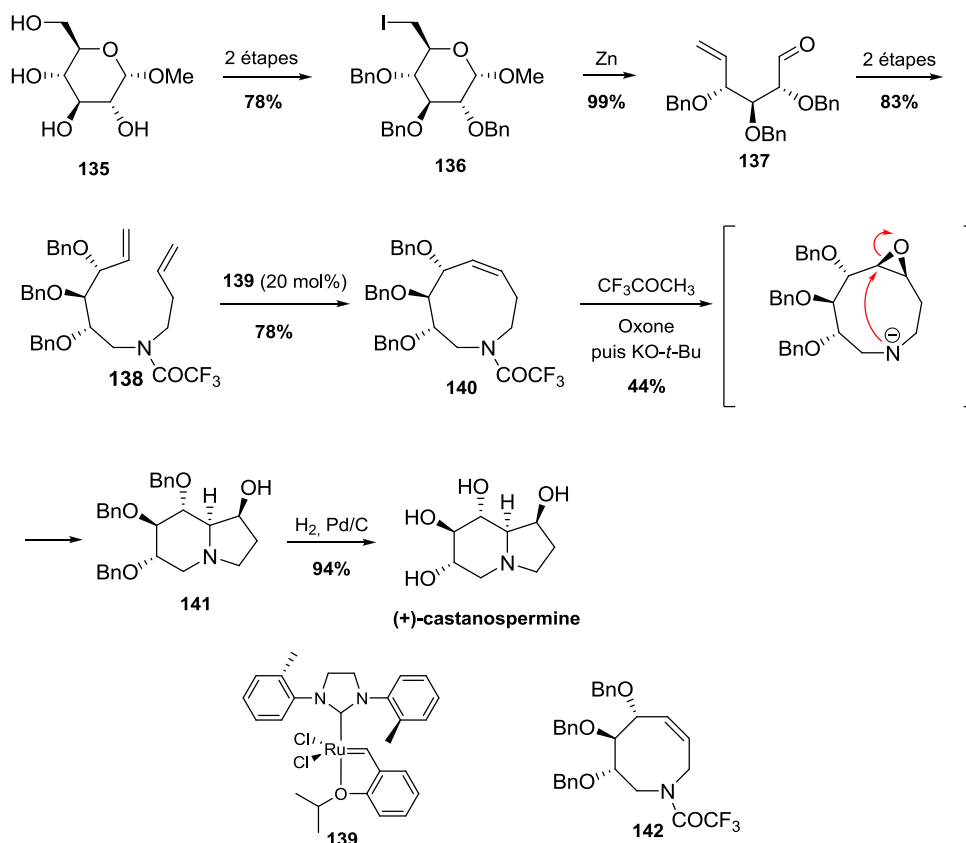
- **Synthèse pool-chiral de Madsen et coll.** ⁶⁹

Cette synthèse, utilisant un dérivé du D-glucose comme composé de départ, est relativement originale car les auteurs réalisent le bicyclic par la cyclisation transannulaire d'un macrocycle obtenu par métathèse.

Le groupement hydroxyle primaire du méthyl α -D-glucopyranose (**135**) est substitué par un atome d'iode, puis les groupements hydroxyles restants sont protégés sous forme d'éthers benzyliques. Le composé **136** subit ensuite une fragmentation en présence de zinc pour conduire à l'aldéhyde **137**. Après amination réductrice avec l'homoallylamine et protection, le précurseur **138** de métathèse est obtenu. La macrocyclisation par métathèse est réalisée avec le catalyseur **139**, analogue à celui de Hoveyda Grubbs II comportant des groupements *ortho*-tolyle sur le carbène *N*-hétérocyclique permettant une diminution du sous produit **142** issu de l'isomérisation du groupement homoallyle, lors de la cyclisation du composé **138**. De plus, pour diminuer encore la quantité du composé **142**, le catalyseur est additionné lentement (pendant 20 heures) à 80 °C. Le macrocycle **140**, dans ces conditions, est obtenu avec un rendement de 78%. L'époxydation de la double liaison du composé **140** est ensuite réalisée avec le méthyl(trifluorométhyl)dioxirane, suivi d'un clivage du groupement trifluoroacétyle permettant la cyclisation transannulaire. Cette séquence conduit au composé **141** avec un rendement de 44% sur les deux étapes. Après coupure des groupements benzyliques, la (+)-castanospermine est obtenue, de manière efficace avec un très bon rendement global de 22% pour seulement 9 étapes (Schéma 56).

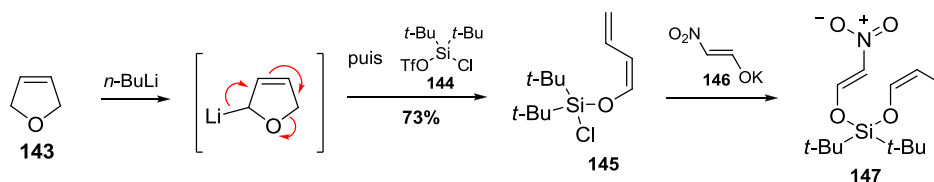
1998, 1353-1354; (h) Zhao, H.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6762-6763; (i) Overkleeft, H. S.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 547-50; (j) Kim, N. S.; Choi, J. R.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7096-9; (k) Ina, H.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 52-61; (l) Grassberger, V.; Berger, A.; Dax, K.; Fechter, M.; Gradnig, G.; Stuetz, A. E. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 379-90; (m) Mulzer, J.; Dehmlow, H.; Buschmann, J.; Luger, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3194-202; (n) Reymond, J. L.; Pinkerton, A. A.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2128-35; (o) Ina, H.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4147-50; (p) Gerspacher, M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3700-6; (q) Miller, S. A.; Chamberlin, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8100-12; (r) Bhide, R.; Mortezaei, R.; Scilimati, A.; Sih, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4827-30; (s) Anzeveno, P. B.; Angell, P. T.; Creemer, L. J.; Whalon, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4321-4; (t) Reymond, J. L.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 705-6; (u) Hamana, H.; Ikota, N.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5492-4; (v) Setoi, H.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4617-20; (w) Bernotas, R. C.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 165-8.

⁶⁹ Jensen, T.; Mikkelsen, M.; Lauritsen, A.; Andresen, T. L.; Gottfredsen, C. H.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8886-8889.



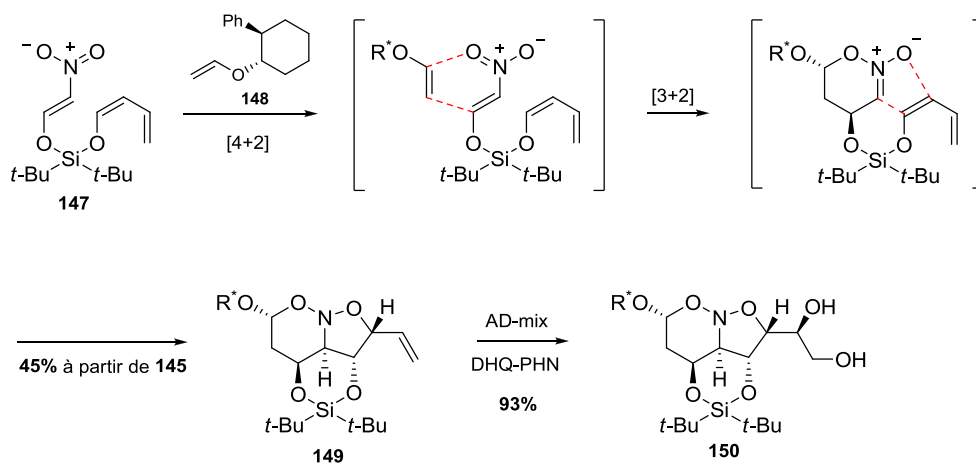
• *Synthèse non pool-chiral de Denmark et coll.*⁷⁰

Denmark et collaborateurs proposent une étape clé originale pour la synthèse de la (+)-Castanospermine, consistant en une cycloaddition tandem [4+2]/[3+2] de nitroalcène. Ce dernier est synthétisé à partir du dihydrofurane (**143**) par lithiation, élimination et piégeage par le silane **144**. L'éther d'énol **145** réagit ensuite avec l'énolate de potassium **146** pour former le siloxane **147** (Schéma 57).

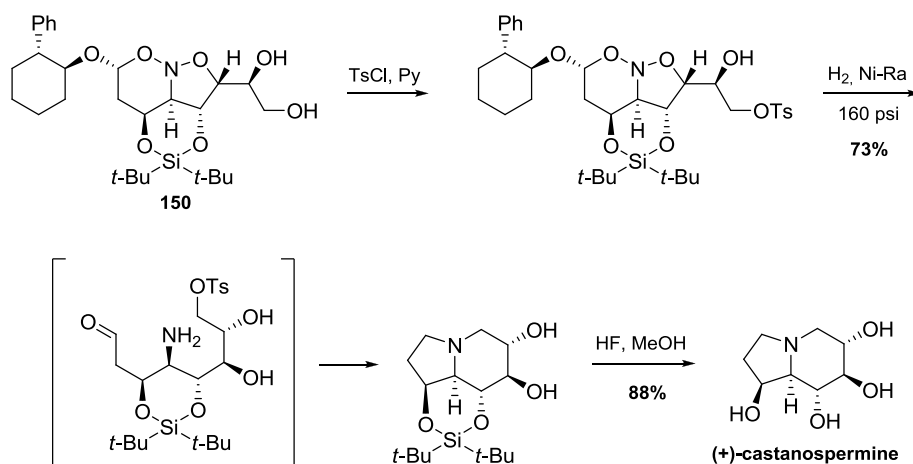


Le composé **147**, utilisé sans purification, subit ensuite l'étape clé de cycloaddition tandem [4+2]/[3+2] avec l'éther d'énol chiral **148**. Le nitrosoacétal **149** est obtenu avec une très bonne diastéréosélectivité (44:1) et subit par la suite une dihydroxylation asymétrique conduisant au composé **150** (Schéma 58).

⁷⁰ Denmark, S. E.; Martinborough, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3046-3056.



Après une suite de réaction relativement classique, la (+)-castanospermine est obtenue en seulement 8 étapes à partir du dihydrofurane avec un rendement global de 18% (Schéma 59).



• Synthèse non pool-chiral de Somfai et coll.⁷¹

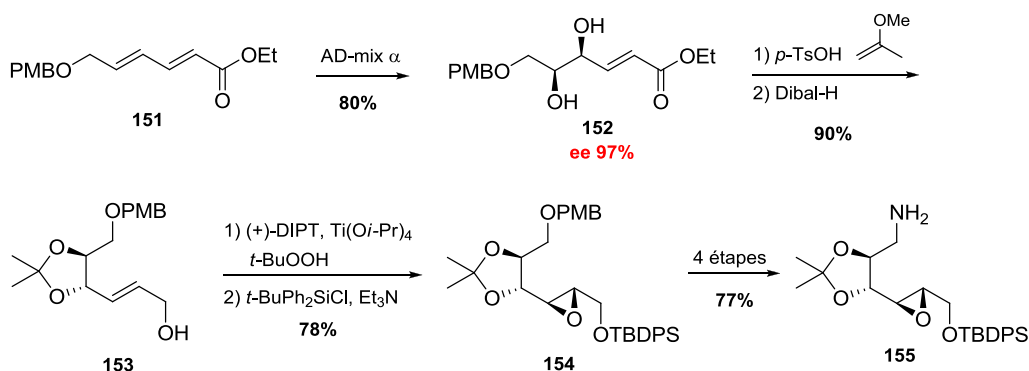
La synthèse réalisée par Somfai permet de remédier au problème de sélectivité d'une fonctionnalisation d'un substrat cyclique. La construction des différentes stéréochimies des groupements hydroxyles est réalisée sur un substrat linéaire par diverses réactions asymétriques suivies d'une cyclisation.

Cette synthèse de la (+)-castanospermine débute avec le diène **151** non-commercial (5 étapes, environ 35%).⁷² Une dihydroxylation de la double liaison terminale de la diénone **151** avec l'AD-mix α fournit le diol **152** avec un bon rendement de 80% et un excès énantiomérique

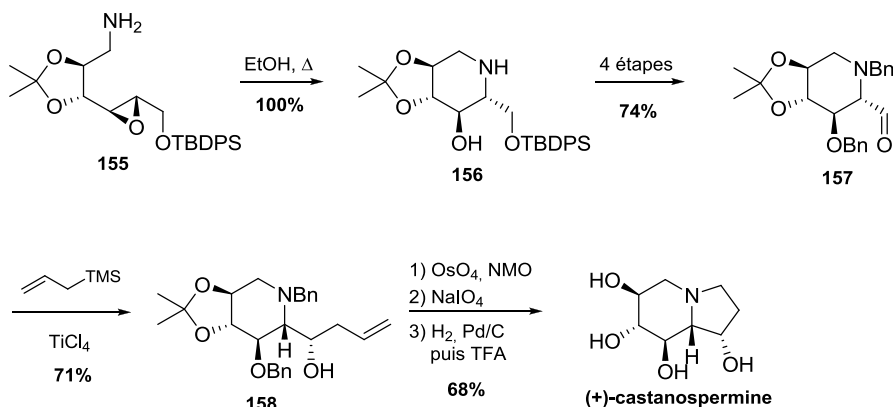
⁷¹ Somfai, P.; Marchand, P.; Torsell, S.; Lindstrom, U. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1293-1299.

⁷² (a) Bérubé, G.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 404-411; (b) Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139-4142; (c) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2647.

de 97%. Le diol **152** est ensuite protégé sous forme d'un isopropylidène et la fonction ester réduite en présence de Dibal-H. L'alcool allylique **153** est époxydé dans les conditions de Sharpless, puis la fonction hydroxyle protégée par un groupement *tert*-butyldiphénylesilyle. Le composé **154**, après déprotection, formation du mésylate, déplacement de ce dernier par un azoture puis réduction de cet azoture en amine, conduit finalement à l'amine **155** (Schéma 60).



Une cyclisation 6-endo-trig, par ouverture de l'époxyde par la fonction amine, conduit à la pipéridine **156**, qui est dibenzylée. L'éther silylé est ensuite déprotégé puis l'hydroxyle ainsi libéré oxydé dans les conditions de Swern (aldéhyde **157**). Une allylation de type Sakurai sur l'aldéhyde permet d'introduire le dernier centre asymétrique de la (+)-castanospermine. La très bonne diastéréosélectivité de cette réaction peut être expliquée par un modèle Cram-chélate. Ensuite, la double liaison est dihydroxylée et le diol subit une coupure oxydante en présence de NaIO_4 . Une amination réductrice permet de former le bicyclic indolizidine et la déprotection des groupements hydroxyles conduit à la (+)-castanospermine. Cette synthèse comporte 19 étapes (+ 5 étapes pour le composé de départ) avec un rendement global de 13% (4.6% en incluant la synthèse de **151**) (Schéma 61).



- **Synthèse non pool-chiral de Mariano et coll.**⁷³

Cette synthèse, réalisée par Mariano, utilise une stratégie couramment utilisée consistant en une fonctionnalisation d'un composé cyclique. Le substrat cyclique est obtenu par métathèse cyclisante comme dans de nombreuses synthèses.

Cette synthèse débute par une réaction photochimique de pyridine en présence d'acide perchlorique et d'eau qui aboutit à l'obtention du composé *méso* **159**. Les fonctions hydroxyles et amine sont ensuite acétylées pour conduire au composé **160** avec un rendement de 42% sur les deux étapes (Schéma 62).⁷⁴

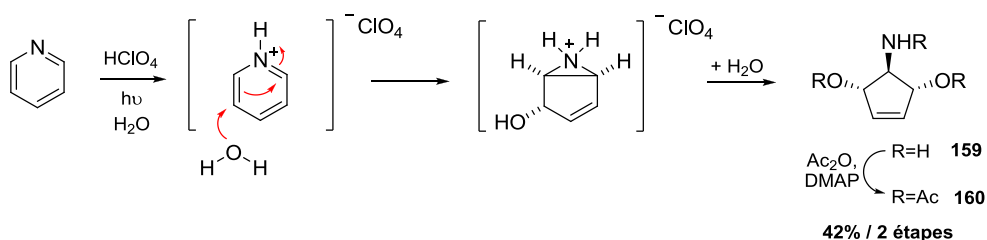


Schéma 62

Le composé triacétylé **160** subit une résolution asymétrique enzymatique avec *électrique eel acétylcholinestérase* (EEACE) pour conduire au composé chiral **161** avec un rendement de 68% et un excès énantiomérique moyen de 80%.⁷⁵ L'aminoalcool **162** est ensuite obtenu par inversion de configuration de l'hydroxyle libre du composé **161**. Le sel de Burgess transforme l'hydroxyle libre en bon groupement partant permettant de réaliser la substitution nucléophile avec inversion de configuration. Ce groupement hydroxyle est ensuite protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle. Une succession d'étapes de protection et de déprotection permet l'accès au composé **163**, qui après allylation de l'amine conduit au précurseur de métathèse **164**. En présence du catalyseur de Grubbs II, cet intermédiaire conduit à la déhydropipéridine **165** sous forme d'un seul stéréoisomère (Schéma 63).

⁷³ Zhao, Z.; Song, L.; Mariano, P. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8888-8894.

⁷⁴ Ling, R.; Yoshida, M.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4439-4449.

⁷⁵ Ling, R.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6072-6076.

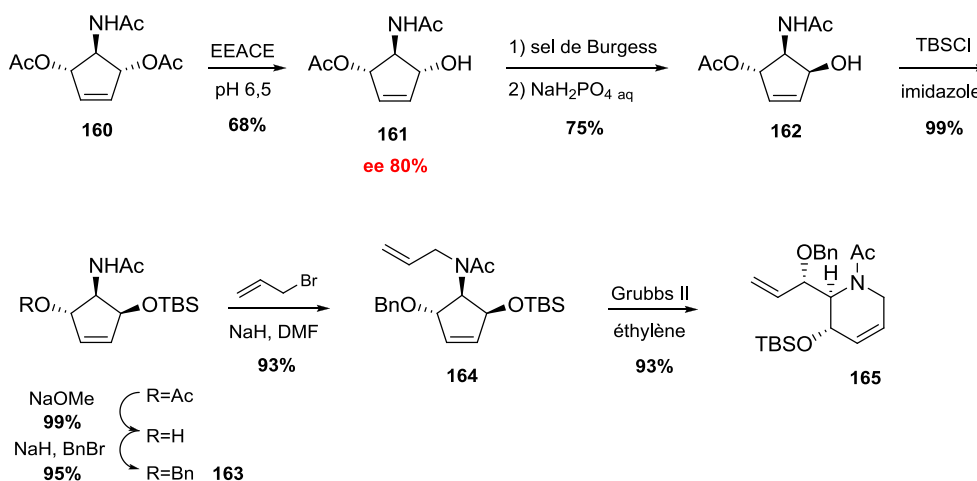


Schéma 63

La formation sélective du composé **165** s'explique par sa plus grande stabilité thermodynamique. Des calculs ont en effet montré une différence de 3 kJ/mol entre les deux isomères. Les deux stéréoisomères étant en équilibre lors de la réaction de métathèse, le composé **165**, thermodynamiquement plus stable, est obtenu (Schéma 64).⁷⁶

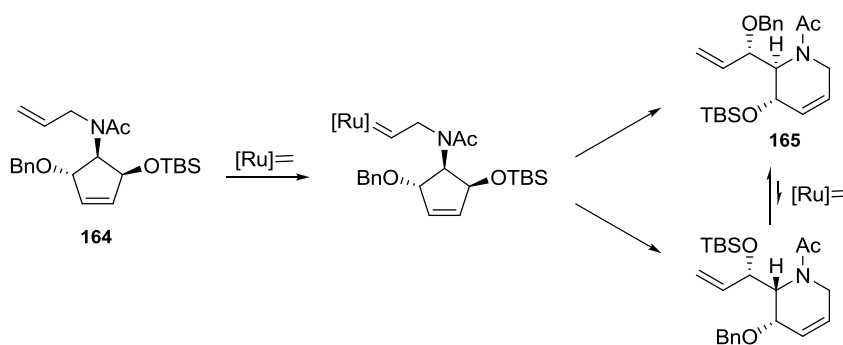


Schéma 64

Le composé **165** est ensuite déprotégé en présence de fluorure de tétrabutylammonium et la double liaison cyclique est époxydée en présence d'hydroperoxyde de *tert*-butyle. La diastéréosélectivité de cette époxydation est contrôlée par le groupement hydroxyle en position allylique en utilisant un oxyde de vanadium. Une contrainte de type allylique 1,3 ($A^{1,3}$) existe entre le groupement acétyle de l'amine (caractère Sp^2 de l'amide) et la chaîne allylique. Cette chaîne se place de manière axiale ce qui permet, après ouverture axiale (règle de Fürst-Plattner) de cet époxyde **166** par le benzoylate de sodium, de conduire à l'enchaînement équatorial des différents substituants. Il est à noter que même si la sélectivité est bonne, les rendements d'époxydation et d'ouverture, conduisant au composé souhaité **167** sont faibles : 28% sur les deux étapes, 50% sur l'époxydation et 55% sur l'ouverture (Schéma 65).

⁷⁶ Song, L.; Duesler, E. N.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7284-7293.

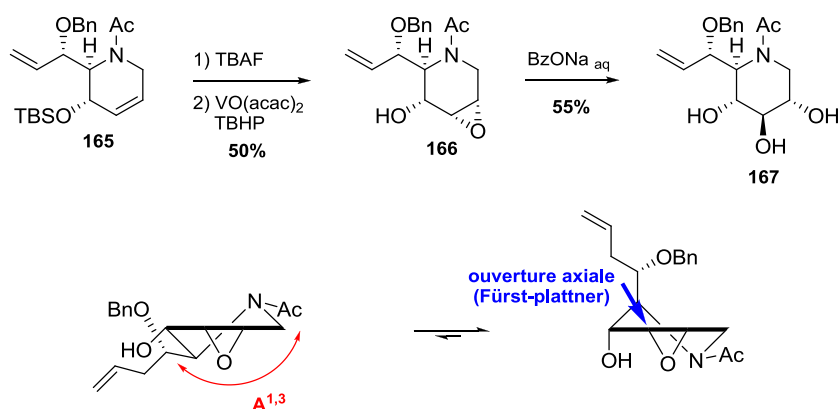


Schéma 65

Les différents groupements hydroxyles du composé **167** obtenus sont protégés par des groupements benzyles, puis l'hydroboration/oxydation de la double liaison terminale fournit l'alcool primaire qui est engagé dans une réaction de type Mitsunobu avec la fonction amine comme nucléophile. Après déprotection des groupements hydroxyles, la (+)-castanospermine est obtenue en 16 étapes avec un rendement global de 1.2% (Schéma 66).

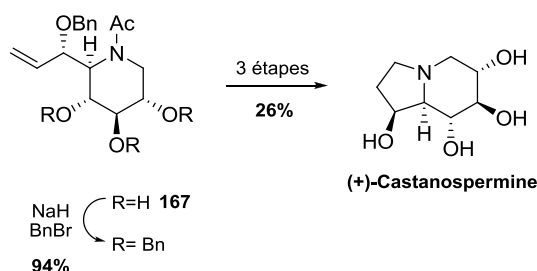


Schéma 66

Cette synthèse est plus courte que celle réalisée par Somfai (16 étapes à partir de la pyridine) mais le rendement global est beaucoup plus faible, ce qui peut notamment être expliqué par les rendements faibles des réactions d'époxydation et d'ouverture.

En conclusion, la castanospermine, possédant 5 centres stéréogènes contigus, est souvent synthétisée à partir du pool-chiral (synthèse de Madsen) pour pouvoir s'affranchir de la construction des différents stéréocentres hydroxylés. Ces synthèses sont souvent très efficaces et apparaissent comme les meilleures approches pour synthétiser ce type de composé. Malheureusement, elles ne permettent pas une différenciation facile des différents groupements hydroxyles.

II.B. Résultats et discussion

La séquence réactionnelle envisagée et étudiée au préalable, consistant en une métathèse et une hydroboration-oxydation d'éther d'énol, pourrait être appliquée à la synthèse de cette indolizidine en utilisant les intermédiaires déjà préparés au laboratoire (Figure 15). Les résultats obtenus lors de cette synthèse vont maintenant être détaillés.

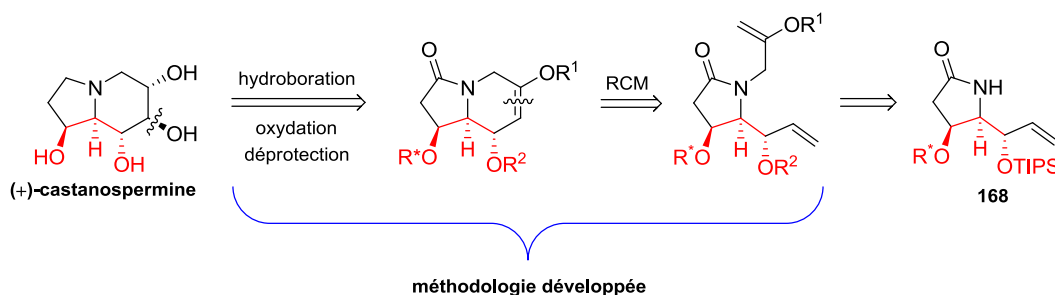


Figure 15 : Rétrosynthèse de la (+)-castanospermine

- **Synthèse du lactame 168**

Cette synthèse débute à partir du (*R*)-Stéricol[®], copule chirale développée au laboratoire.⁷⁷ L'éther d'énol dichloré **169** est tout d'abord formé par réaction de l'alcoolate de potassium du Stéricol[®] avec le trichloroéthylène (**170**). Ce composé **169** est transformé par la suite en éther d'ynol **173**. Le mécanisme de cette réaction, élucidé au laboratoire par un marquage au ³⁵Cl,⁷⁸ passe par une β-élimination de l'intermédiaire lithié **171** pour conduire à l'éther d'ynol chloré correspondant qui, par un échange halogène-métal, assure l'obtention de l'acétylure lithié **172**. Ce dernier est piégé par l'iodure d'allyle pour aboutir au composé **173**. L'éther acétylénique **173** est ensuite réduit de manière chimiosélective avec l'hydruure de diisobutylaluminium pour donner l'éther d'énol **174** de configuration *Z* (Schéma 67).

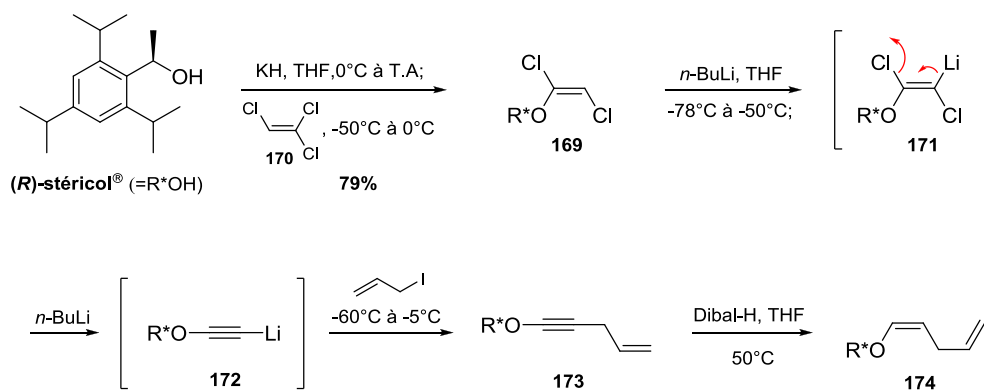
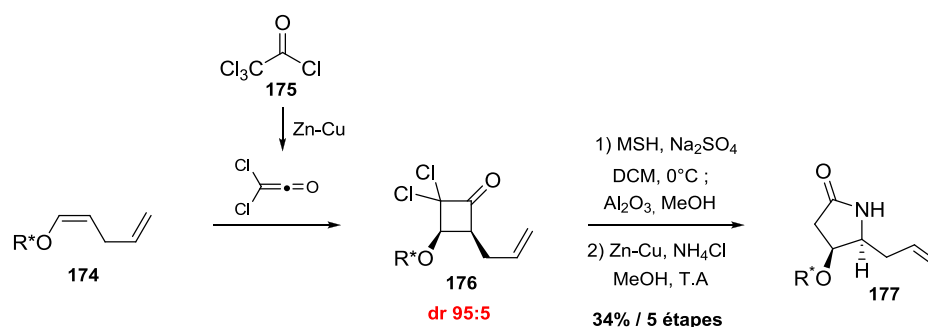


Schéma 67

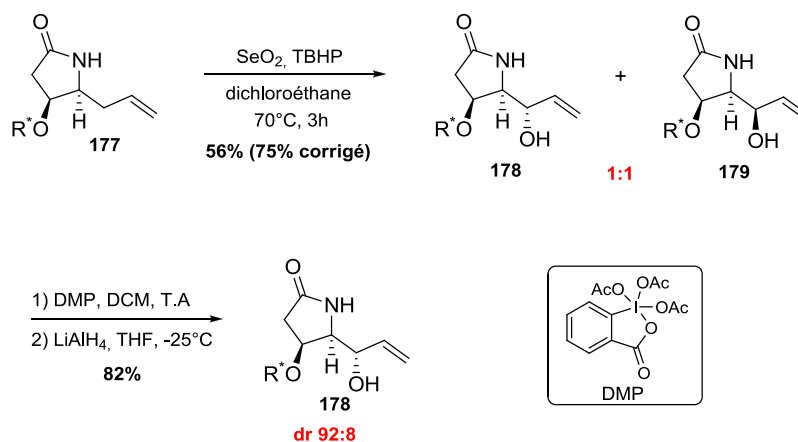
⁷⁷ Delair, P.; Kanazawa, A. M.; de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 2707-2710.

⁷⁸ Darses, B.; Milet, A.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4445-4447.

Une réaction de cycloaddition [2+2] régiosélective est réalisée à partir de l'éther d'énol **174** et du dichlorocétène (préparé avec le chlorure de trichloroacétyle **175** en présence du couple zinc-cuivre). La cyclobutanone dichlorée **176** est obtenue avec une excellente diastéréosélectivité (95:5). Cette dernière est engagée dans une expansion de cycle régiosélective de type Beckmann réalisée avec le réactif de Tamura. Le lactame dichloré est ensuite déchloré en présence du couple Zn-Cu dans du méthanol saturé en chlorure d'ammonium pour conduire au lactame **177**, sans purification intermédiaire, avec un rendement de 34% sur 5 étapes depuis **169** (81% par étape) (Schéma 68).



La position allylique du composé **177** est ensuite oxydée à l'aide du dioxyde de sélénium pour fournir un mélange des deux diastéréoisomères **178** et **179** en rapport 1:1. Ce rapport diastéréoisomérique est augmenté en faveur de l'isomère **178** souhaité par une séquence d'oxydation-réduction utilisant le réactif de Dess-Martin et l'aluminohydrure de lithium. Cette séquence permet d'obtenir un rapport de 92:8 pour le mélange de diastéréoisomères (Schéma 69).



Le groupement hydroxyle du composé **178** est protégé par un groupement triisopropylsilyle. L'utilisation de triisopropylsilyle trifluorosulfonate est obligatoire pour

pouvoir silyler le groupement hydroxyle. Ce réactif réagit également avec le groupement amide pour former l'imidate silylé **180**, qui est simplement déprotégé en présence d'acide acétique pour conduire au lactame **168** (Schéma 70).

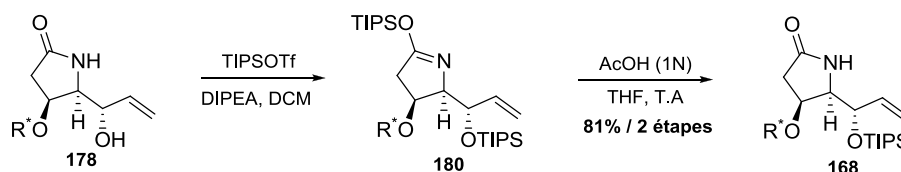


Schéma 70

• Synthèse de la (+)-castanospermine

Ce lactame **168**, synthétisé dans les conditions développées au laboratoire, est ensuite allylé par réaction effectuée en transfert de phase avec l'hydroxyde de sodium et l'iodure allylique **106**, synthétisé en 4 étapes à partir de l'épichlorohydrine,⁷⁹ pour conduire au composé **181** avec un rendement de 92%. Les premiers essais de métathèse cyclisante sur ce dernier n'ont donné lieu à aucune réaction de cyclisation que ce soit avec le catalyseur de Grubbs II ou d'Hoveyda-Grubbs II (Schéma 71).

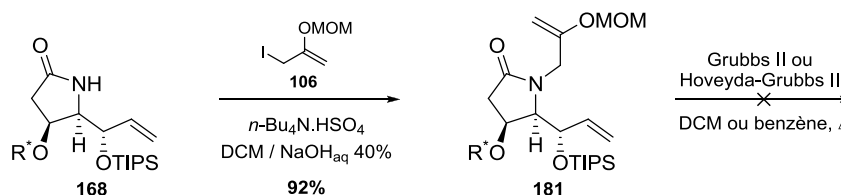


Schéma 71

Compte tenu de l'encombrement stérique du groupement triisopropylsilyle, l'approche du catalyseur se fait certainement sur l'éther d'énol ce qui peut conduire à la décomposition du carbène de Fischer correspondant (chapitre 1).⁴⁰ Afin de favoriser l'interaction du catalyseur avec la double liaison de l'alcool allylique, le groupement hydroxyle est déprotégé en présence de fluorure de tétrabutylammonium et le composé **182** est mis en réaction avec le catalyseur de Grubbs II dans le benzène à reflux. Cette fois-ci, l'éther d'énol cyclique **183** est obtenu avec un bon rendement de 76% (Schéma 72).

⁷⁹ (a) Janicki, S. Z.; Fairgrieve, J. M.; Petillo, P. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3694-3700; (b) Gu, X. P.; Nishida, N.; Ikeda, I.; Okahara, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3192-3196; (c) Gu, X. P.; Ikeda, I.; Okahara, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 397-398.

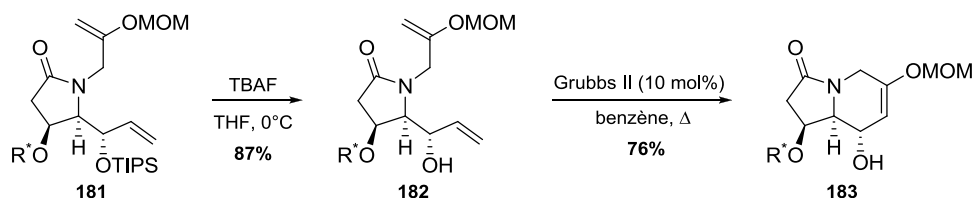


Schéma 72

L'hydroboration-oxydation est réalisée dans les conditions optimisées au préalable (Chapitre 1). L'éther d'énol **183** est donc hydroboré par le complexe diméthylsulfure-borane et oxydé par le perborate de sodium dans l'eau ce qui conduit au mélange de composés **184** et **185** (hydroboration + réduction du lactame) en rapport 1:1,5 avec un rendement combiné de 58%. La diastéréosélectivité, dans les cas des deux composés, est totale en faveur de l'enchaînement *trans* désiré (Schéma 73).

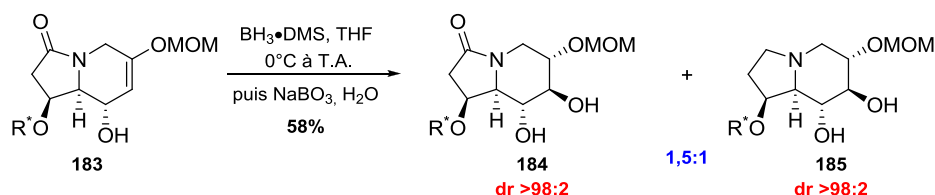


Schéma 73

Des tests ont été réalisés pour essayer d'obtenir uniquement le composé **185** issu de l'hydroboration-oxydation de l'éther d'énol et réduction du lactame. Malheureusement, aucun de ces essais n'a permis d'obtenir le composé **185** avec un rendement convenable.

Les deux composés **184** et **185** sont traités séparément pour conduire à la (+)-castanospermine. Tout d'abord, le composé **185** est traité par HCl dans l'éthanol puis purifié sur une colonne échangeuse d'ions (Dowex 50W-X8) pour conduire à la (+)-castanospermine ($[\alpha]_D^{20} +78,0^\circ$ (c 0,75, H₂O), mp 204–206 °C). Les données spectroscopiques mesurées sont identiques à celles d'un échantillon naturel (Schéma 74).

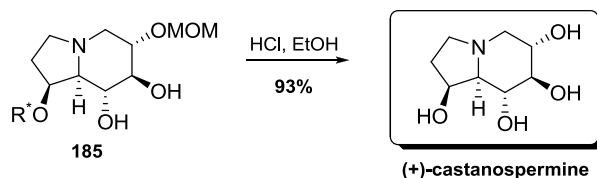


Schéma 74

L'autre composé **184** n'a pu être réduit directement, peut-être en raison de l'instabilité des alkoxyboranes qui sont obtenus par réaction entre les groupements hydroxyles et le

complexe borane-diméthylsulfure. En effet, après protection des fonctions hydroxyles sous forme d'un acétonide, la réduction du lactame en présence du complexe diméthylsulfure-borane a conduit au composé **186** avec un bon rendement de 80%. La déprotection de tous les groupements protecteurs en milieu acide a permis d'obtenir la (+)-castanospermine avec des données spectroscopiques correspondant une fois encore à celles de l'échantillon naturel (Schéma 75).

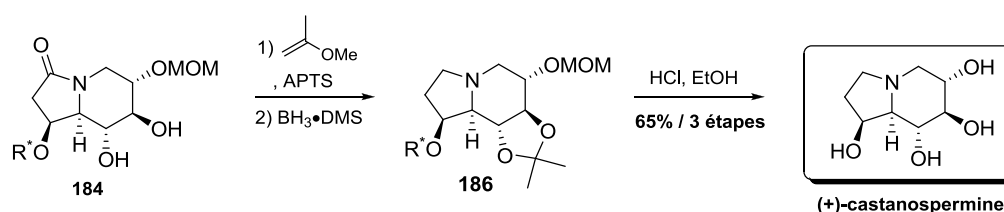


Schéma 75

En appliquant la séquence métathèse cyclisante d'un éther d'énol, puis hydroboration-oxydation au lactame **182**, la synthèse de la (+)-castanospermine a été réalisée en 17 étapes avec un rendement global de 3,7%, soit 82% par étape. L'approche originale permet la construction rapide et sélective d'un triol équatorial et s'avère efficace pour la synthèse d'un composé naturel. De plus, on peut remarquer que la diastéréosélectivité de la réaction d'hydroboration est entièrement contrôlée par le groupement allylique, malgré la forme concave du bicyclic indolizidine : le borane s'approche de façon *anti* au groupement allylique (Figure 16).⁵⁸

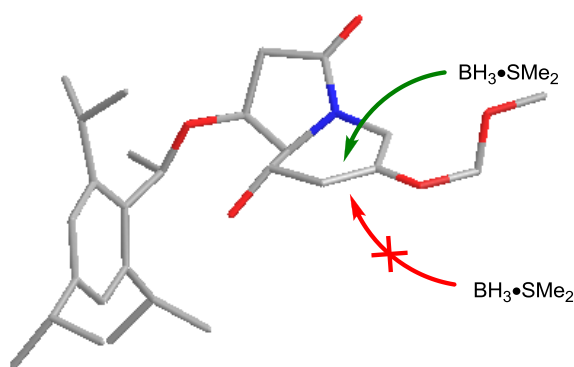


Figure 16 : Diastérocontrôle du groupement allylique

III. La (+)-1-désoxynojirimycine

Pour pouvoir valider une fois de plus cette méthodologie, nous avons entrepris la synthèse d'un autre composé. Il est envisageable, par analogie, de remplacer le lactame à 5 chaînons par une oxazolidinone à 5 chaînons qui permettra, en appliquant la même stratégie, de synthétiser la (+)-1-désoxynojirimycine (Figure 17).

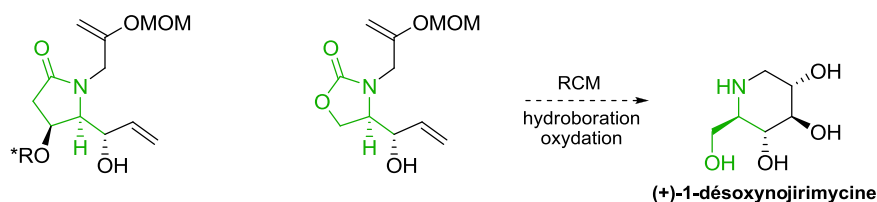
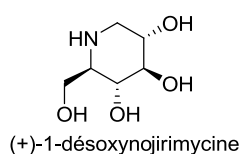


Figure 17 : Oxazolidinone permettant la synthèse de la DNJ

III.A. Isolement et synthèses antérieures

En 1966, Paulsen et ses collaborateurs en étudiant des analogues de sucres ont décrit, sans le savoir, la première synthèse de la (+)-1-déoxynojirimycine.⁸⁰ Ce n'est que dix ans plus tard, en 1976, que cette molécule est isolée d'une plante, le *Morus Alba* (murier blanc).⁸¹

*Morus Alba*

Comme dans le cas de la (+)-castanospermine, il existe un grand nombre de synthèses (48) de ce composé : 39 utilisent des composés de départ issus du pool chiral notamment des dérivés de sucres et 3 utilisent une résolution enzymatique complexe comprenant des acides aminés modifiés. Seulement 6 synthèses sont réalisées à partir de composés non issus du pool chiral.^{21b,31,80,82,83,85,86} Il sera présenté 3 synthèses de ce composé : une première, utilisant un

⁸⁰ Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 495-510.

⁸¹ Yagi, M.; Kouno, T.; Aoyagi, Y.; Murai, H. *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *50*, 571-572.

⁸² (a) Jadhav, V. H.; Bande, O. P.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 163-170; (b) Bagal, S. K.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Scott, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 136-139; (c) Concia, Alda L.; Lozano, C.; Castillo, José A.; Parella, T.; Joglar, J.; Clapès, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3808-3816; (d) Zhou, Y.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3777-3780; (e) Wennekes, T.; Lang, B.; Leeman, M.; Marel, G. A. v. d.; Smits, E.; Weber, M.; Wiltenburg, J. v.; Wolberg, M.; Aerts, J. M. F. G.; Overkleeft, H. S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 414-423; (f) Yokoyama, H.; Kobayashi, H.; Miyazawa, M.; Yamaguchi, S.; Hirai, Y. *Heterocycles* **2007**, *74*, 283-292; (g) Sugiyama, M.; Hong, Z.; Liang, P.-H.; Dean, S. M.; Whalen, L. J.; Greenberg, W. A.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14811-14817; (h) Song, X.; Hollingsworth, R. I. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3115-3118; (i) Danieli, E.; Lalot, J.; Murphy, P. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6827-6834; (j) Roy, A.; Achari, B.; Mandal, S. B. *Synthesis* **2006**, 1035-1039; (k) McDonnell, C.; Cronin, L.; O'Brien, J. L.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3565-3568; (l) Braga, R. M.; Kato, L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 822-827; (m) Takahashi, S.; Kuzuhara, H.; Nakajima, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6915-6926; (n) Kiguchi, T.; Tajiri, K.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5819-5833; (o) Lindstrom, U. M.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7173-7176; (p) Le Merrer, Y.; Poitout, L.; Depezay, J.-C.; Dosbaa, I.; Geoffroy, S.; Foglietti, M.-J. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 519-533; (q) Ikota, N.; Hirano, J.-i.; Gamage, R.; Nakagawa, H.; Hama-Inaba, H. *Heterocycles* **1997**, *46*, 637-644; (r) Kiguchi, T.; Tajiri, K.; Ninomiya, I.; Naito, T.; Hiramatsu, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 253-6; (s) Johnson, C. R.; Nerukar, B. M.; Golebiowski, A.; Sundram, H.; Esker, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1139-40; (t) Rudge, A. J.; Collins, I.; Holmes, A. B.; Baker, R. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2416-18; (u) Poitout, L.; Le Merrer, Y.; Depezay, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3293-6; (v) Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3175-85; (w) Chida, N.; Furuno, Y.; Ikemoto, H.; Ogawa, S. *Carbohydr. Res.* **1992**, *237*, 185-94; (x) Ermert, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 2043-53; (y) Behling, J.; Farid, P.; Medich, J. R.; Scaros, M. G.; Prunier, M.; Weier, R. M.; Khanna, I. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1383-6; (z) Straub, A.; Effenberger, F.; Fischer, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3926-32; (aa) Reitz, A. B.; Baxter, E. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6777-80; (ab) Fleet, G. W. J.; Carpenter, N. M.; Petursson, S.; Ramsden, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 409-12; (ac) Dax, R.; Gaigg, B.; Grassberger, B.; Koelblinger, B.; Stuetz, A. E. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 479-99; (ad) Anzeveno, P. B.;

dérivé d'un sucre comme composé de départ, puis une autre avec une approche originale utilisant une étape clé de cycloaddition [3+2], et enfin une dernière où l'installation de la stéréochimie des différents fonctions hydroxyles est réalisée sur un substrat cyclique.

• **Synthèse pool-chiral de Lopes et coll.**⁸³

De par son analogie structurale avec le D-glucose, de nombreuses synthèses de la (+)-1-désoxynojirimycine ont été réalisées en l'utilisant comme composé de départ. Son faible coût ainsi que sa disponibilité en font le substrat de départ idéal pour une application industrielle.

La synthèse développée par Lopes semble la plus efficace pour la (+)-1-désoxynojirimycine. Le glucose tétrabenzylé **187** (synthétisé en 3 étapes avec un rendement de 56%),⁸⁴ après réduction de la fonction lactol et oxydation des deux fonctions hydroxyles libres dans les conditions de Pfitzner-Moffat, conduit au substrat **188**. Par double amination-réductrice en présence de formate d'ammonium et de cyanoborohydrure de sodium, le composé **188** est transformé en (+)-1-désoxynojirimycine tétrabenzylée **189**. Les groupements benzyliques sont ensuite enlevés dans les conditions de Birch pour conduire à la (+)-1-désoxynojirimycine en seulement 4 étapes avec un rendement global de 65% (7 étapes et 36% de rendement) (Schéma 76).

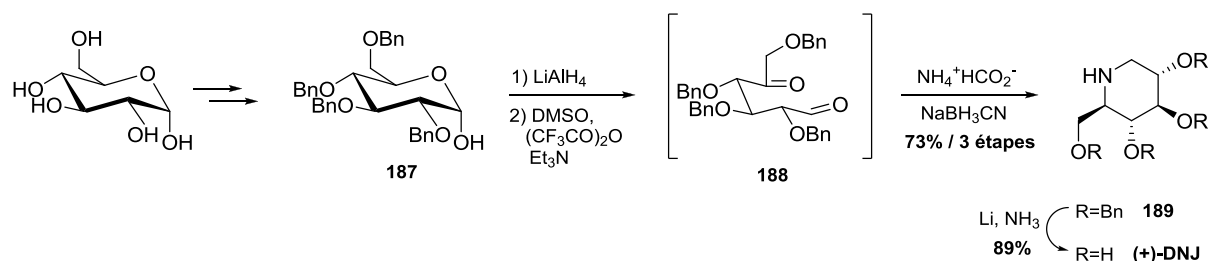


Schéma 76

Creemer, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2085-8; (ae) Von der Osten, C. H.; Sinskey, A. J.; Barbas, C. F.; Pederson, R. L.; Wang, Y. F.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3924-3927; (af) Schmidt, R. R.; Michel, J.; Ruecker, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 423-8; (ag) Pederson, R. L.; Wong, C. H. *Heterocycles* **1989**, 28, 477-80; (ah) Ikota, N. *Heterocycles* **1989**, 29, 1469-72; (ai) Beaupere, D.; Stasik, B.; Uzan, R.; Demailly, G. *Carbohydr. Res.* **1989**, 191, 163-6; (aj) Ziegler, T.; Straub, A.; Effenberger, F. *Angew. Chem.* **1988**, 100, 737-8; (ak) Pederson, R. L.; Kim, M. J.; Wong, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4645-8; (al) Iida, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3337-42; (am) Fleet, G. W. J.; Fellows, L. E.; Smith, P. W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 979-90; (an) Setoi, H.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 2642-5; (ao) Bernotas, R. C.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1123-6; (ap) Bernotas; Ganem; Kinast, G.; Schedel, M. *Angew. Chem.* **1981**, 93, 799-800; (aq) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, 24, 2125-2144.

⁸³ Matos, C. R. R.; Lopes, R. S. C.; Lopes, C. C. *Synthesis* **1999**, 571-573.

⁸⁴ (a) Zhang, G.; Guo, Z.; Hui, Y. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1907-1917; (b) Jansson, K.; Noori, G.; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3181-3185.

- **Synthèse non pool-chiral de Vogel et coll.**⁸⁵

La synthèse réalisée par Vogel utilise une étape clé originale de cycloaddition [3+2] entre le furane et le diéthylacétale du 2-cyanoxydéthanal permettant l'accès à l'isoxazoline **190** de façon racémique. L'éther d'énol cyclique est ensuite dihydroxylé et le diol ainsi formé protégé sous forme d'un acétone. Les conditions acides de l'acétalisation permettent de déprotéger l'aldéhyde conduisant au composé **191**. Un dédoublement de cet aldéhyde **191** est réalisé par la formation de deux imidazolidines diastéréoisomériques avec le (1*S*, 2*S*)-diphényléthylènediamine. Les deux diastéréoisomères (-)-**192** et (+)-**193** sont séparés par cristallisation et purification sur colonne (Schéma 77).

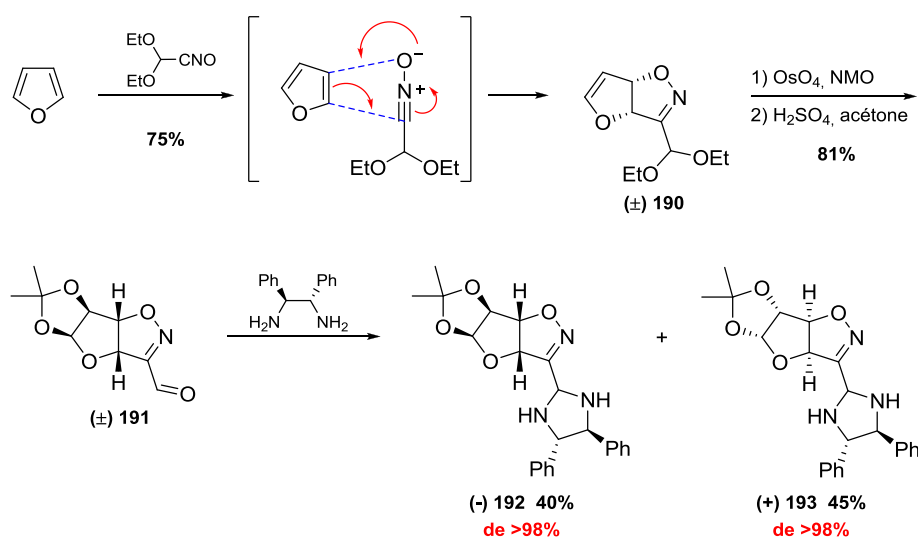
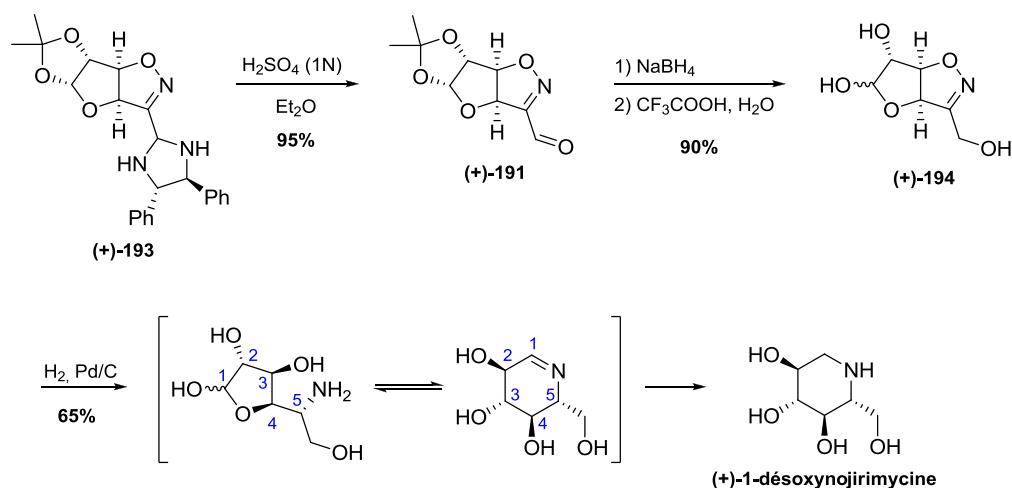


Schéma 77

Le groupement imidazolidine du composé (+)-**193** est hydrolysé sélectivement pour conduire au composé **191** énantiomériquement enrichi. L'aldéhyde est ensuite réduit en présence de borohydrure de sodium et l'acétone est hydrolysée. Le composé (+)-**194** est placé dans les conditions d'hydrogénolyse pour conduire à la (+)-1-désoxynojirimycine en 8 étapes avec un rendement global de 15%. (Schéma 78).

⁸⁵ Schaller, C.; Vogel, P.; Jager, V. *Carbohydr. Res.* **1998**, *314*, 25-35.



Cette synthèse très efficace permet en outre l'installation sélective des différents groupements hydroxyles mais la résolution asymétrique du composé **191** entraîne malheureusement la perte de 50% de produit à la troisième étape, diminuant considérablement le rendement global de la synthèse.

- **Synthèse non pool-chiral de Comins et coll.**⁸⁶

Comins, lors de cette synthèse, utilise une stratégie de fonctionnalisation d'un substrat cyclique. La 4-méthoxy-3-triisopropylsilylpyridine (**195**) est transformée en son acylpyridinium chiral qui subit ensuite l'addition d'un cuprate conduisant à la tétrahydropyridine **197** avec une bonne diastéréosélectivité de 9:1. La copule chirale ainsi que le groupement triisopropylsilyle sont coupés par le méthanoate de sodium suivi d'un traitement en milieu acide. La fonction amine du composé **198** est ensuite protégée sous forme d'un benzyloxycarbamate. L'oxydation diastéréosélective au tétraacétate de plomb permet de fonctionnaliser la position en α' de l'énone, conduisant au composé **200**. Le groupement acétate est coupé pour pouvoir diriger la réduction du carbonyle permettant l'accès au composé **201** avec un rendement de 62% sur les 2 étapes et une sélectivité totale pour le diastéréoisomère *trans-trans* (Schéma 79).

⁸⁶ Comins, D. L.; Fulp, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6839-6841.

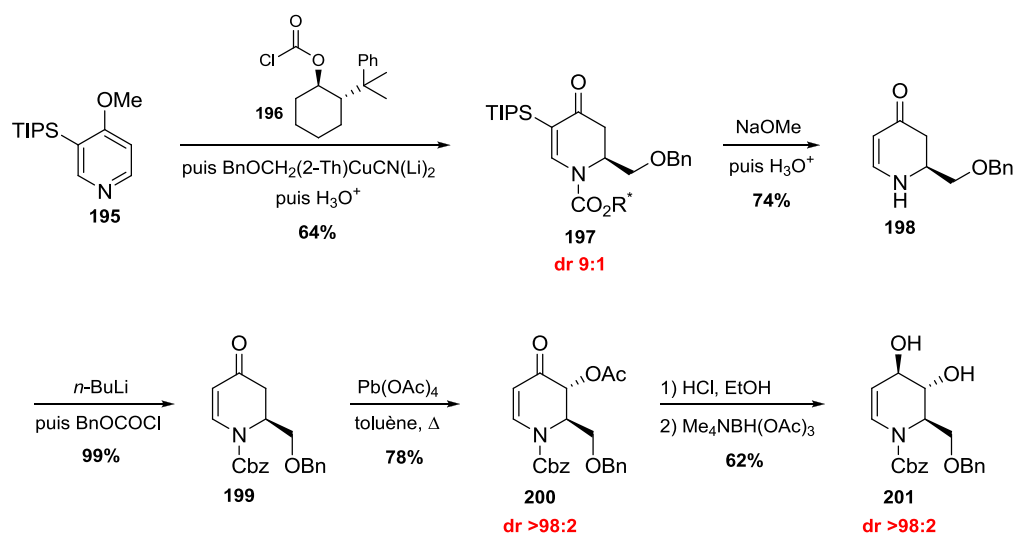


Schéma 79

L'introduction du dernier groupement hydroxyle est réalisée par dihydroxylation du composé **201** qui est suivi d'une hydrogénation et d'une hydrolyse pour fournir un mélange de la (+)-1-désoxyjirimycine et son diastéréoisomère **203** dans un rapport de 2,7:1. Cette synthèse de la (+)-1-désoxyjirimycine est réalisée en 8 étapes avec un rendement global de 13%.

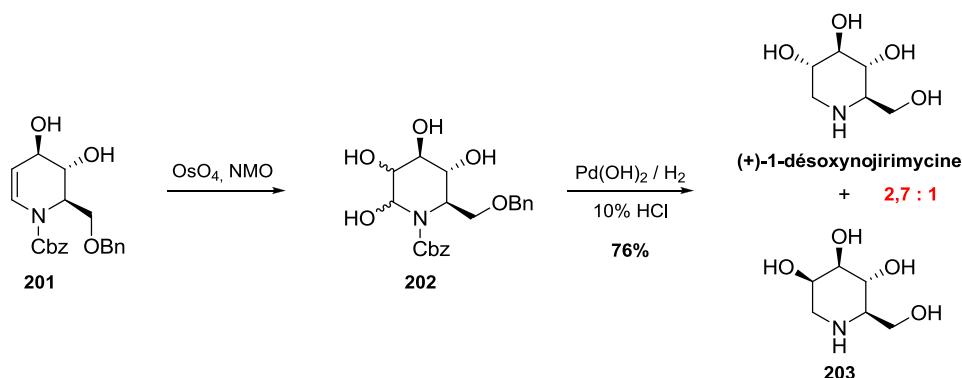


Schéma 80

En conclusion, comme dans le cas de la (+)-castanospermine, ce composé est souvent synthétisé à partir du pool-chiral notamment du D-glucose (synthèse de Lopes). Ces synthèses sont en général très efficaces et permettent l'obtention de ce composé à partir de composés très disponibles et donc peu chers.

III.B. Résultats et discussion

La synthèse de la (+)-1-désoxynojirimycine envisagée consiste en l'application de la stratégie développée, métathèse et hydroboration-oxydation d'éther d'énol, du composé **XV**. Cette dernière serait obtenue par allylation du substrat **XVI** provenant lui-même de l'ouverture de l'époxyde **XVII** par un carbamate. La condensation d'un isocyanate sur l'époxyde **204** permettrait l'accès au carbamate **XVII** et enfin cet époxyde **204** serait obtenu par époxydation asymétrique et réarrangement de Payne du 1,4-pentadièn-3-ol (**205**) (Figure 18).

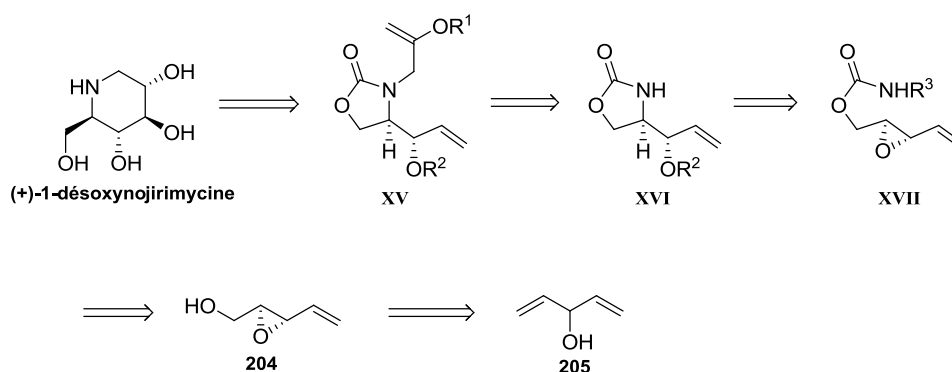


Figure 18 : Rétrosynthèse envisagée de la DNJ

La synthèse débute donc par l'époxydation asymétrique de Sharpless du divinylcarbinol (**205**).⁸⁷ Cette époxydation conduit au composé **206** avec une diastéréosélectivité totale et une énantiosélectivité qui n'a pu être déterminée. L'époxyde ainsi obtenu subit un réarrangement de Payne en présence d'hydroxyde de sodium 0.5 M.⁸⁸ L'alcool **204** est condensé sur l'isocyanate de benzoyle pour fournir le carbamate **207**, qui cyclise par ouverture de l'époxyde en présence d'un agent de transfert de phase. Le groupement benzoyle migre également sur l'hydroxyle dans les conditions de la réaction.⁸⁹ L'excès énantiomérique de la réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless est mesuré par HPLC chiral sur le composé **208** et s'est avéré supérieur à 99% (Schéma 81).⁹⁰

⁸⁷ (a) Schreiber, S. L.; Schreiber, T. S.; Smith, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1525-1529; (b) Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

⁸⁸ Romero, A.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8264-8268.

⁸⁹ Al-Rawi, S.; Hinderlich, S.; Reutter, W.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4366-4370.

⁹⁰ e.e. = 99,5%: Chiralcel OD-H, 5mm, hexane/2-propanol (7:3), 1,0 mL/min: t(R)= 8,2 min; t(S)= 12,2 min.

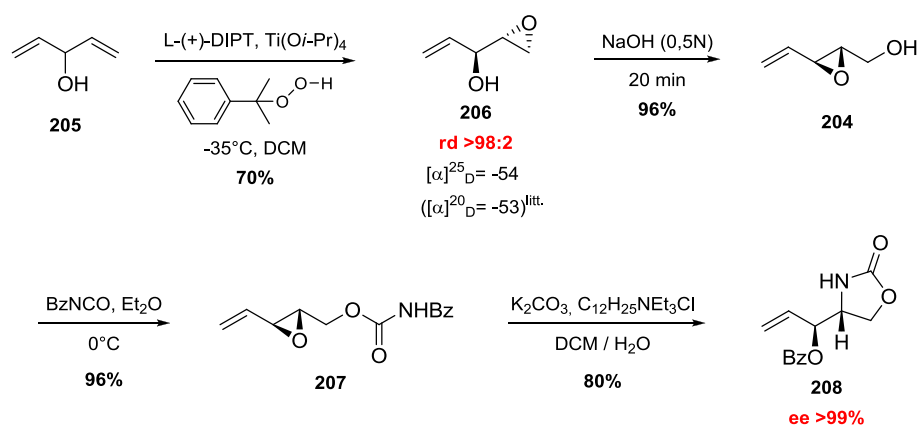


Schéma 81

Dans un premier temps, l'oxazolidinone **208** est allylée par l'iodure allylique **106**, puis engagée dans une réaction de métathèse. En présence du catalyseur de Grubbs II dans le benzène à reflux, seul le produit de départ a pu être isolé (Schéma 82).

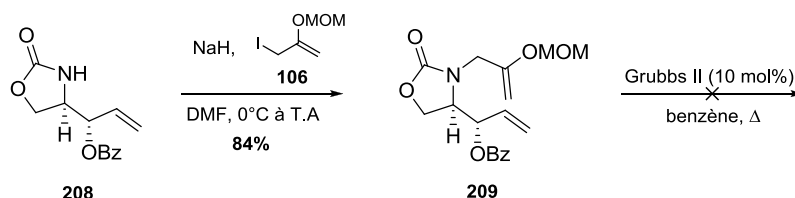


Schéma 82

Il a été montré qu'un groupement acyle sur un hydroxyle allylique diminue la réactivité de la double liaison dans des réactions de métathèse.⁹¹ En jouant sur cet effet, une excellente régiosélectivité entre deux doubles liaisons, l'une comportant un groupement hydroxyle protégé en position allylique et l'autre non, est obtenue. Il est donc possible d'obtenir soit le produit de mono-métathèse ou celui de di-métathèse en protégeant ou non l'alcool (Schéma 83).

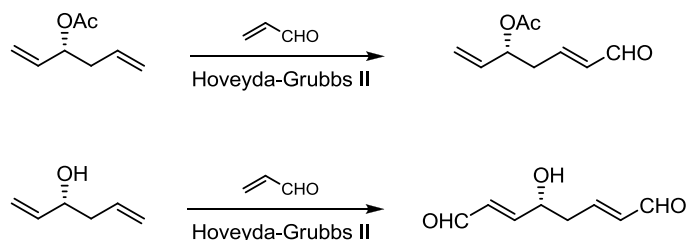


Schéma 83

Dans le cas du substrat étudié, le catalyseur peut se complexer à l'ester allylique (**XVIII**) pour former le métallacyclobutane **XIX**. Ce dernier est stabilisé par le doublet électronique de l'atome d'oxygène de la fonction ester et diminue donc fortement l'obtention du carbène **XX**

⁹¹ BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1451-1454.

actif en métathèse. Ce même catalyseur peut aussi se complexer à l'éther d'énol **XXI** pour conduire au carbène de Fischer **XXII** qui, comme nous l'avons vu dans l'étude d'Aggarwal,⁴⁰ pourra conduire à la décomposition de ce dernier (Schéma 84).

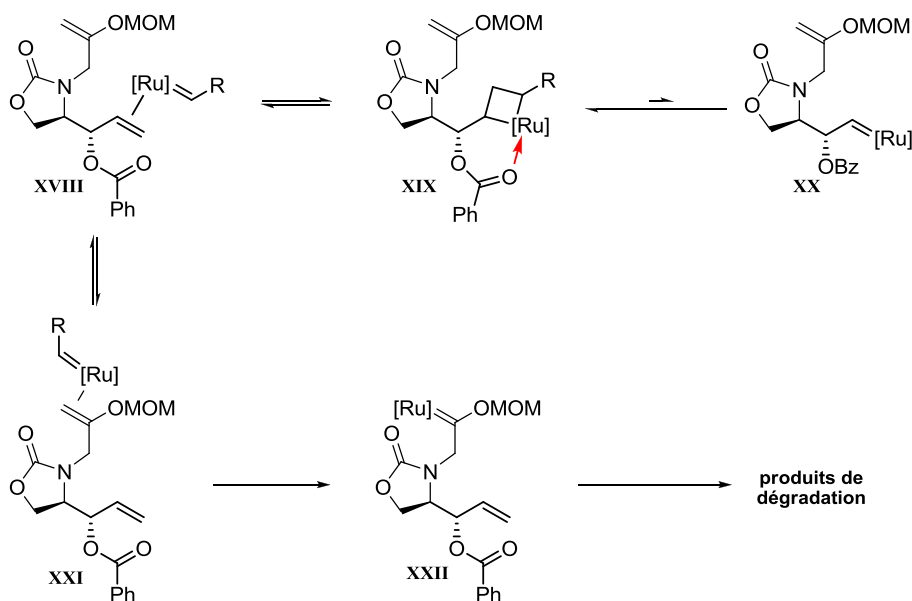
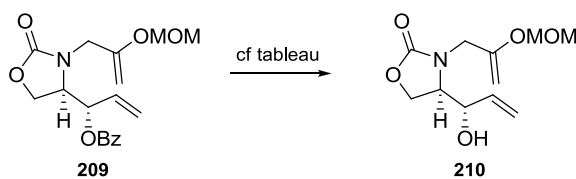


Schéma 84

Pour pouvoir étudier l'influence de ce groupement sur le substrat, le clivage du groupement benzyle a été envisagé. Il s'avère que cette déprotection est délicate. En effet, seule l'addition d'un organométallique, le méthyllithium, permet d'obtenir le composé souhaité **210** avec un bon rendement (Tableau 3).



Entrées	Conditions	Produit obtenu (Rdt)
1	LiOH, THF/H ₂ O	210 (28%)
2	MeONa, MeOH	-
3	Dibal-H, THF, -78 °C à T.A	209 + dégradation
4	MeLi, THF, -78 °C	210 (86%)

Tableau 3

Le composé **210** a ensuite été protégé par un groupement benzyle en présence d'hydrure de sodium et de bromure de benzyle permettant l'obtention d'un autre précurseur de métathèse (**211**) (Schéma 85).

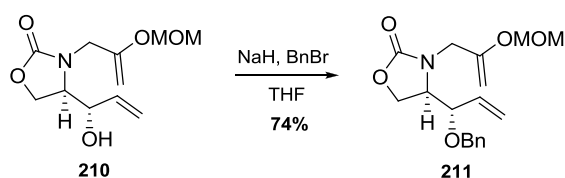
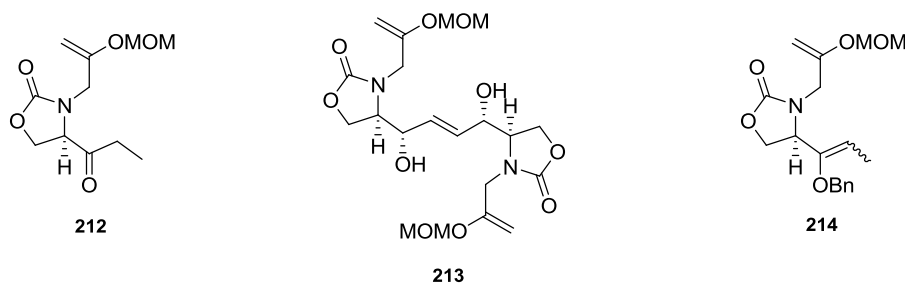


Schéma 85

Une fois ces substrats synthétisés, des essais de métathèse sont réalisés. Le composé **210** avec les catalyseurs de Grubbs II et d'Hoveyda-Grubbs II dans divers solvants ne mène qu'à l'isomérisation de l'alcool allylique (\rightarrow **212**) (Tableau 4, entrées 3,4 et 6) ou à une dimérisation (Tableau 4, entrée 5). De même, le composé **211** en présence du catalyseur de Grubbs II ne conduit qu'à l'obtention de son isomère **214** (Tableau 4, entrée 7). Sous haute pression (15 kBar), le composé **209** ne réagit pas dans ces conditions, en contraste avec le composé **210** (la haute pression favorise les réactions bimoléculaires).



Entrées	Substrat	Conditions	Produit obtenu
1	209	Grubbs II, benzène, Δ	209
2		Grubbs II, DCM, 15 kBar	209
3	210	Grubbs II, benzène, Δ	212
4		Grubbs II, DCE, Δ	212
5		Grubbs II, DCM, 15 kbar	213
6		Hoveyda-Grubbs II, toluène, Δ	212
7	211	Grubbs II, benzène, Δ	214

Tableau 4

Pancrazi, en 2002, a montré que le solvant est un facteur à prendre en compte dans la réaction d'isomérisation avec les catalyseurs de métathèse à base de ruthénium, l'utilisation de dichloroéthane permettant de diminuer la quantité de ces sous-produits.⁹²

Des tests ont donc été réalisés, en ajoutant de la benzoquinone (Chapitre 1) et en utilisant le dichloroéthane comme solvant, pour les composés **210** et **211**. Dans le cas de **210**, ces

⁹² Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 643-644, 247-252.

conditions ont encore conduit au composé **212**, issu de l'isomérisation de l'alcool allylique. Pour le composé **211**, cette fois-ci, aucune transformation n'a été observée (Schéma 86).

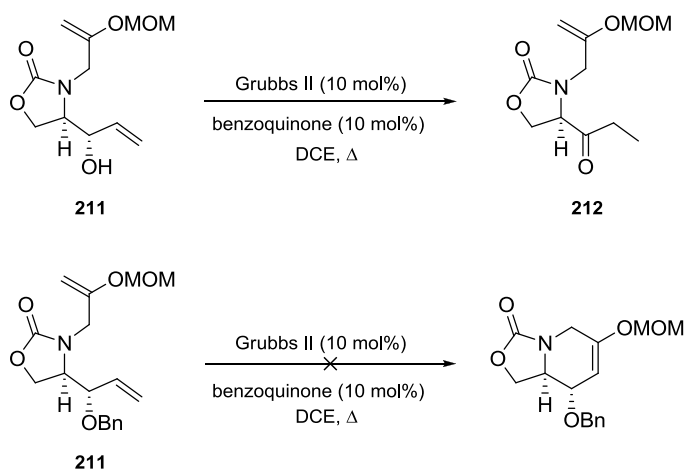


Schéma 86

Pour essayer de comprendre le rôle de l'hydroxyle allylique dans cette réaction, le substrat **217**, ne comportant pas de fonctionnalisation en position allylique, a été synthétisé en 3 étapes à partir de l'acide aminé **215**. Ce dernier est tout d'abord réduit en présence d'aluminohydrure de lithium au reflux du THF puis, sans étape de purification intermédiaire, mis en réaction avec le triphosgène conduisant à l'oxazolidinone **216** avec un rendement de 53%. L'allylation avec le composé **106** du composé **216** conduit ensuite au diène **217** avec un rendement de 85% (Schéma 87).

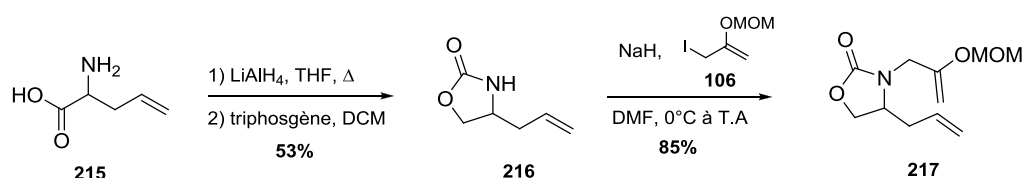


Schéma 87

Le diène **217** est placé dans les conditions de métathèse avec le catalyseur de Grubbs II dans le benzène ou le dichloroéthane à reflux. Ces deux essais ont uniquement conduit au produit d'isomérisation de la double liaison (**218**) (Schéma 88).

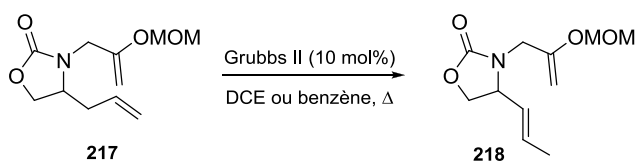


Schéma 88

Malgré leurs analogies structurales avec le lactame **182** utilisé lors de la synthèse de la (+)-castanospermine, les composés **210**, **211** et **217** ne sont pas réactifs dans des conditions classiques de métathèse. Il est connu que la formation d'un cycle à 6 chaînons pour générer un bicyclic est plus favorable lorsque la molécule de départ comporte un cycle à 6 chaînons plutôt qu'un cycle à 5 chaînons.⁹³ C'est pourquoi il a été décidé de modifier le substrat en réalisant un cycle à 6 chaînons entre les deux groupements hydroxyles (**XXIII**) (Figure 19).

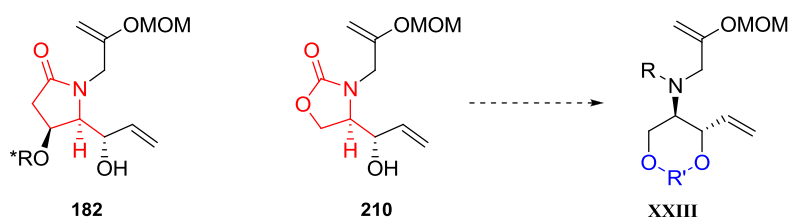


Figure 19 : Modifications envisagées de l'oxazolidinone **210**

L'oxazolidinone **208** est protégée par un groupement *tert*-butoxycarbonyl puis l'oxazolidinone et le groupement benzoyl sont coupés par l'éthanoate de sodium conduisant au carbamate **219**. Les deux fonctions hydroxyles sont protégées par un groupement benzylidène.⁹⁴ Le composé **220** est ensuite allylé dans les mêmes conditions que précédemment pour conduire au composé **221** (Schéma 89).

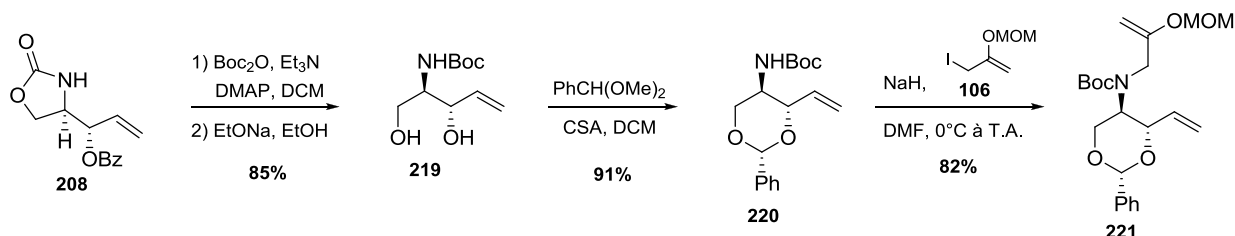


Schéma 89

Les premiers essais de métathèse sur le substrat **221** (catalyseur de Grubbs II, DCM, DCE, T.A, reflux) ont permis d'isoler le produit cyclisé accompagné du composé de départ dans différentes proportions. De nombreux essais ont ensuite été réalisés sur ce substrat toujours avec le catalyseur de Grubbs II (addition lente, ajout de catalyseur par petites quantités, température, solvant, additif,...) pour permettre d'obtenir une conversion totale en produit cyclisé. Les meilleures conditions obtenues, toluène à reflux avec 10% de catalyseur et 10% de benzoquinone, permettent la formation unique du composé cyclique **222** avec un rendement de

⁹³ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry; Part A: Structure and Mechanisms*, Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000, p 123-185.

⁹⁴ White, J. D.; Hrcnciar, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129-9142.

70%. En échangeant le catalyseur de Grubbs II par celui de Hoveyda-Grubbs II dans les mêmes conditions, le rendement est augmenté jusqu'à 88% (Schéma 90).

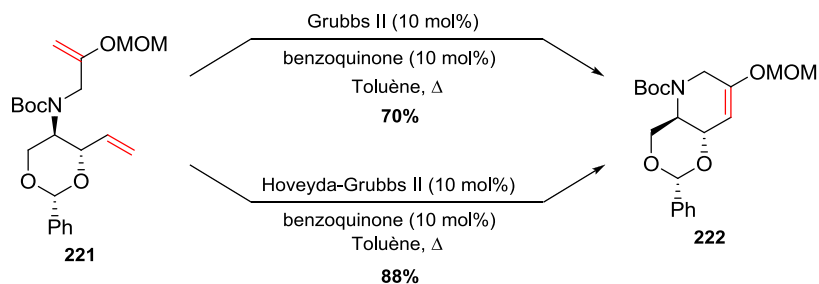


Schéma 90

Le composé **222** est ensuite hydroboré et oxydé dans les conditions optimisées. Cette hydroboration par le complexe diméthylsulfure-borane puis oxydation au perborate de sodium dans l'eau conduit au composé **223** sous forme, une fois de plus, d'un seul diastéréoisomère comportant l'enchaînement *trans-trans* des groupements hydroxyles et alkoxyes avec un bon rendement de 78% (Schéma 91).

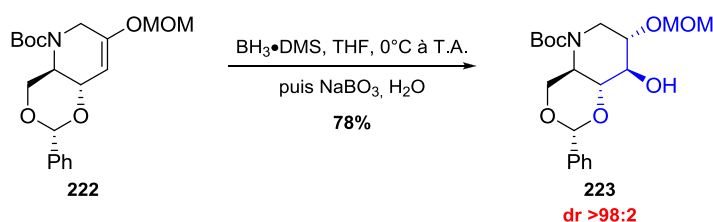


Schéma 91

Pour permettre encore une meilleure efficacité de cette stratégie et éviter de purifier l'éther d'énol cyclique **222**, potentiellement peu stable sur silice, nous nous sommes demandé si les deux réactions, métathèse et hydroboration-oxydation, ne pourraient pas être réalisées dans un même pot. Ces deux réactions ont donc été effectuées de façon monotope permettant l'obtention du composé **223** avec un rendement de 70% équivalent à celui réalisé en deux pots (88% et 78%). De cette façon, le diène **221** est transformé aisément en un seul pot avec un bon rendement et une diastéréosélectivité totale en pipéridine **223** (Schéma 92).

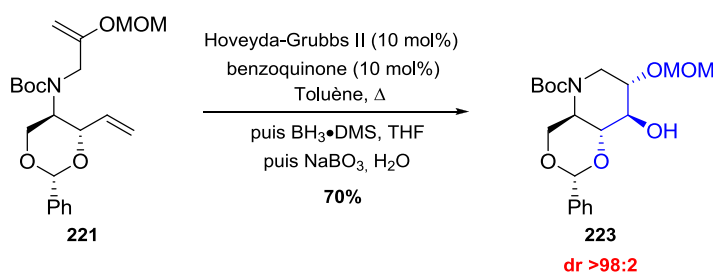


Schéma 92

La (+)-1-désoxynojirimycine ($[\alpha]_D^{20} +39,3^\circ$ (c 1,0, H₂O)) est obtenue de manière quantitative après coupure des différents groupements protecteurs en milieu acide et purification sur une colonne échangeuse d'ions (Dowex 50W-X8). Les données spectroscopiques sont identiques à celles de la littérature⁸² (Schéma 93).

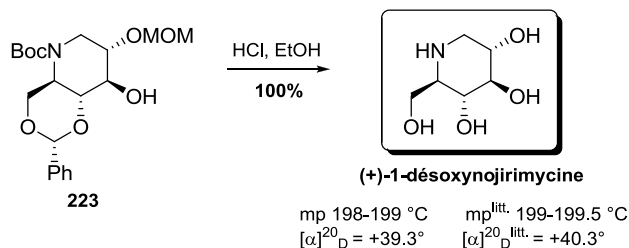


Schéma 93

Notre synthèse de la (+)-1-désoxynojirimycine est réalisée en seulement 10 étapes avec un rendement global de 24%, soit 87% par étape, ce qui en fait la synthèse asymétrique non pool-chiral la plus efficace à ce jour. Cette synthèse comporte un nombre d'étapes et un rendement comparable à une synthèse utilisant le D-glucose comme matière première et permet de différencier chaque groupement hydroxyle tout au long de la synthèse. Cette synthèse est donc complémentaire aux synthèses pool-chiral existantes car elle permettrait de produire des analogues *O*-fonctionnalisés sans augmenter le nombre d'étapes (Figure 20).⁹⁵

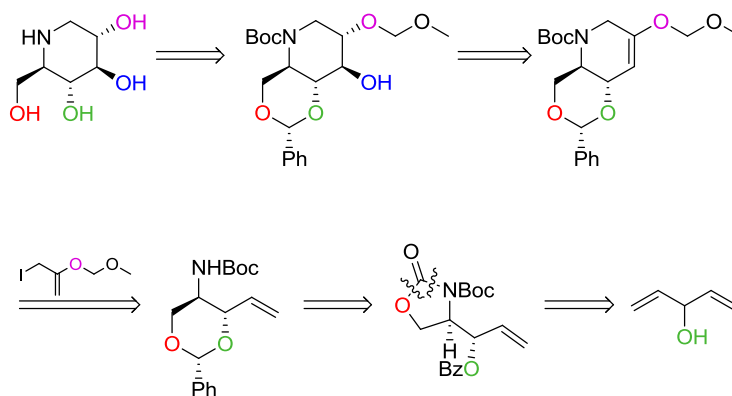


Figure 20 : Discrimination des groupements hydroxyles lors de la synthèse de la DNJ

IV. Conclusion

Les activités biologiques des indolizidines et des piperidines ont été brièvement décrites dans ce chapitre ainsi que les synthèses totales de la (+)-castanospermine et de la (+)-1-désoxynojirimycine réalisées durant cette thèse. Ces synthèses ont été réalisées en appliquant une méthodologie développée au préalable consistant en une séquence réactionnelle: métathèse

⁹⁵ Danoun, G.; Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 4221-4224.

cyclisante entre un éther d'énol et un alcool allylique puis hydroboration-oxydation de l'éther d'énol cyclique ainsi obtenu. De plus, dans le cas de la (+)-1-déoxynojirimycine, ces 2 étapes ont pu être réalisées de façon monotope pour la première fois. Ces synthèses sont entièrement diastérocontrôlées et sont réalisées en 17 étapes avec un rendement global de 3,7% dans le cas de la (+)-castanospermine et 10 étapes avec un rendement global de 24% dans le cas de la (+)-1-déoxynojirimycine. L'utilisation de la séquence métathèse et hydroboration-oxydation d'éthers d'énols, dans le cas de la (+)-1-déoxynojirimycine, en fait à l'heure actuelle la synthèse asymétrique non pool-chiral la plus efficace.

Chapitre 3

Synthèse de cycle à 5 chaînons

Chapitre 3

Synthèse de cycle à 5 chaînons

Afin d'étendre cette méthodologie, basées sur la métathèse et l'hydroboration-oxydation d'oléfines hétérosubstituées, à la synthèse d'alkaloïdes à 5 chaînons de type pyrrolidines et pyrrolizidines polyhydroxylées, d'autres stratégies ont été envisagées (Figure 21).

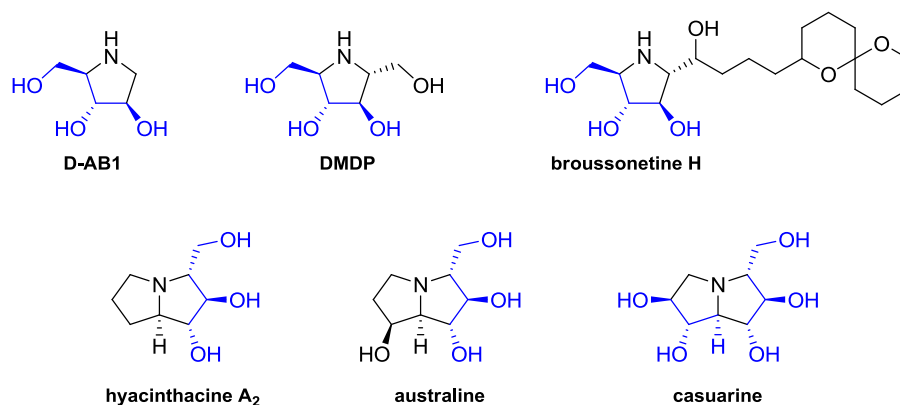


Figure 21 : Exemples d'iminosucres à 5 chaînons comportant une substitution *trans-trans*

I. Métathèse d'énamide

Nous avons souhaité étudier la métathèse d'énamide qui pouvait fournir un accès simple et rapide à des énammides cycliques (XXV) qui, après hydroboration-oxydation, permettraient l'accès à des motifs pyrrolidiniques comportant une substitution *trans-trans* de divers groupements (XXIV). Les précurseurs de métathèse (XXVI) pourraient être obtenus à partir d'amino alcools XXVII qui seraient, dans notre cas, les substrats déjà synthétisés lors de la synthèse de la castanospermine et de la 1-désoxynojirimycine (Figure 22).

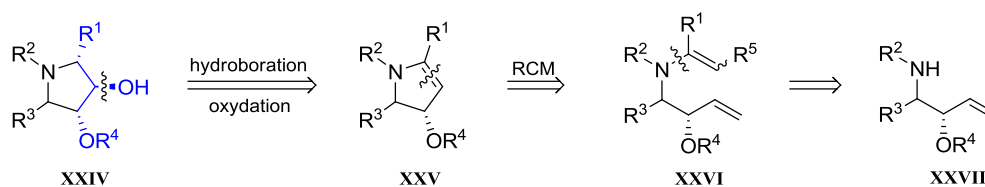


Figure 22 : Première approche basée sur la métathèse d'énamide

I.A. Métathèse d'énamide

La métathèse cyclisante avec des énammides est très peu décrite dans la littérature, seule une dizaine de publications décrivent cette réaction.⁹⁶

Tout d'abord, le premier exemple décrit de cette réaction sera abordé, puis suivra l'application de cette réaction dans la synthèse d'indoles substitués. Ensuite un exemple de macrocyclisation sera décrit et enfin un exemple sur des substrats substitués en position allylique, se rapprochant de notre cas, sera présenté.

La première étude de cette réaction, décrite en 2001 par le groupe de Hiemstra, résume l'influence de différents paramètres sur la cyclisation tels que la substitution de l'énamide, la nature du catalyseur utilisé, la taille du cycle formé et la nature du groupement protecteur de l'atome d'azote. Ainsi, une meilleure activité du catalyseur de Grubbs II par rapport au catalyseur de Grubbs I sur ce type de cyclisation est démontrée notamment sur les substrats substitués en R¹. De plus, le groupement protecteur, porté par l'azote a une importance dans cette réaction. Les groupements benzoyles et tosyloxy permettent en effet une meilleure réactivité alors que le groupement éthoxycarbonyl défavorise la cyclisation. Par exemple, pour n=2, R¹=Me, R²=H, le rendement passe de 93% avec le groupement benzoyl à 57% avec le groupement éthoxycarbonyl.⁹⁷

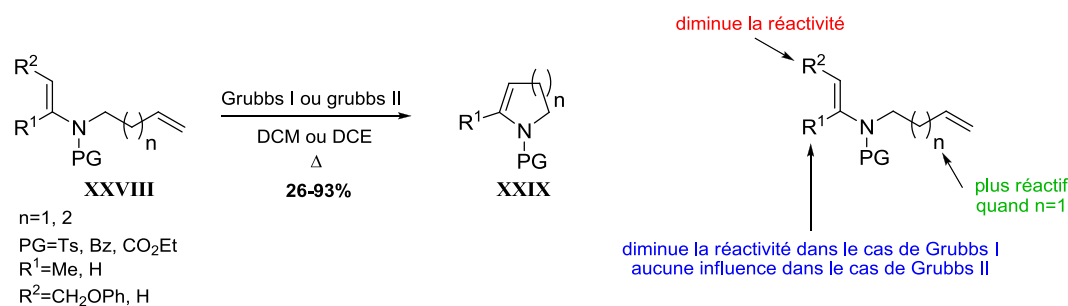


Schéma 94

L'équipe d'Arisawa a également travaillé sur cette réaction de métathèse d'énamide pour la formation d'indoles substitués (XXXI). Dans le cas de ce type de substrat (XXX), le groupement protecteur a aussi une importance et cette fois-ci encore la présence des

⁹⁶ (a) Zhou, J.; Rainier, J. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3774-3776; (b) Bannasar, M. L.; Roca, T.; Monerris, M.; Garcia-Diaz, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7028-7034; (c) Bannasar, M. L.; Roca, T.; Monerris, M.; Garcia-Diaz, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4035-4038; (d) van Otterlo, W. A. L.; Morgans, G. L.; Khanye, S. D.; Aderibigbe, B. A. A.; Michael, J. P.; Billing, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9171-9175; (e) Manzoni, L.; Colombo, M.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2623-2625; (f) Katz, J. D.; Overman, L. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9559-9568; (g) Chen, Y.; Zhang, H.; Nan, F. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 684-687.

⁹⁷ Kinderman, S. S.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2045-2048.

groupements carbamates (MeOCO, Boc) diminue fortement le rendement alors que le groupement acétyle donne de bons résultats. Le groupement R² a peu d'influence sur le rendement, comme dans le cas du substrat de Hiemstra (**XXVIII**), alors que si le groupement R¹ est un méthyle, le rendement diminue fortement.⁹⁸



Schéma 95

Le groupe d'Evano s'est intéressé à cette réaction dans le but de réaliser la synthèse d'un énamide cyclique par macrocyclisation. Le composé **224** (R=H) est mis en présence du catalyseur de Grubbs II et conduit seulement à 8% du composé **225**, issu de la cyclisation, et à 78% du composé **226**, issu d'une fragmentation thermique des énamides. Pour éviter la formation de ce composé **226**, la même réaction avec le composé **224**, où l'énamide est substitué par un méthyle (R=Me) est réalisée et conduit, cette fois-ci, à l'énamide **225** avec un rendement de 49% accompagné de 13% du composé **226**.⁹⁹

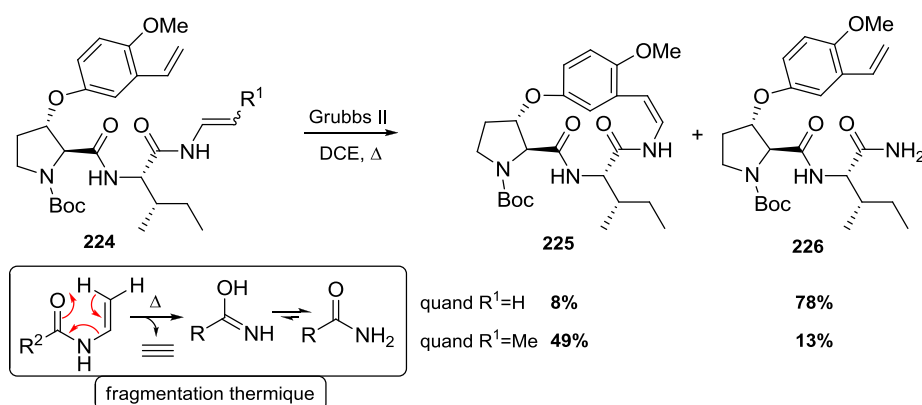


Schéma 96

Rutjes et collaborateurs ont réalisé une étude sur la métathèse cyclisante d'énamide comportant une substitution en position allylique. Il est à noter que les énamides utilisés

⁹⁸ (a) Kasaya, Y.; Hoshi, K.; Terada, Y.; Nishida, A.; Shuto, S.; Arisawa, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4606-4613; (b) Arisawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 1099-1118; (c) Arisawa, M.; Terada, Y.; Theeraladanon, C.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5398-5406.

⁹⁹ (a) Toumi, M.; Rincheval, V.; Young, A.; Gergeres, D.; Turos, E.; Couty, F.; Mignotte, B.; Evano, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3368-3386; (b) Toumi, M.; Couty, F.; Evano, G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1270-1281.

comportent un groupement méthoxycarbonyle qui appauvrit électroniquement la double liaison de l'énamide, ce qui peut potentiellement modifier leur réactivité dans des réactions de métathèse. Dans un premier temps, la réaction de cyclisation est réalisée sur un substrat ne comportant pas de substitution sur la position allylique (**227**, R=H) et ne conduit qu'à un mélange complexe de substrats. En revanche, l'ajout de 1,4-benzoquinone au milieu réactionnel permet la formation du composé **228** (R=H) avec un excellent rendement (98%). Par la suite, des tests sur des substrats comportant des groupements alkyles ou aryles en position allylique (**227**, R=Me, Ph) sont réalisés et les produits de cyclisation **228** sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 80%. Lorsque le substrat est substitué en position allylique par un groupement éther (**227**, R=OMOM, OTBS, OMe), la présence du catalyseur de Grubbs II conduit à un mélange de composé de cyclisation **228**, de composé **229** issu de l'isomérisation de la double liaison et de composé de départ **227**. Comme dans le cas du substrat ne comportant pas de substitution allylique (**227**, R=H), la présence de 1,4-benzoquinone permet d'augmenter la proportion de produit cyclisé **228** (R=MOM, OTBS, OMe).¹⁰⁰

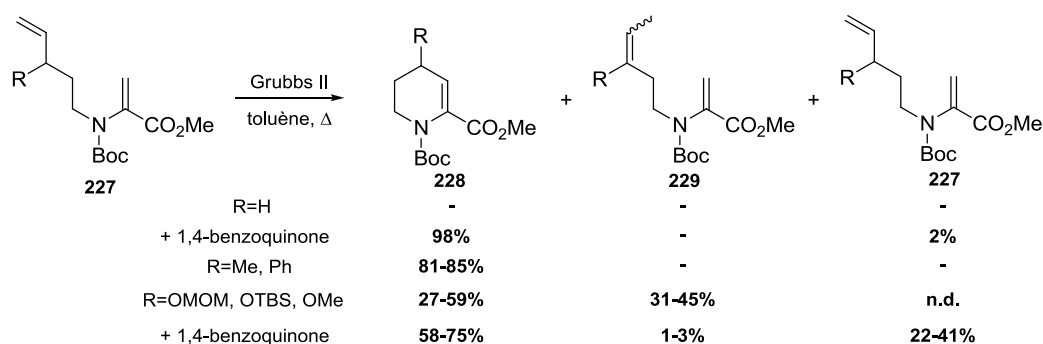


Schéma 97

Comme nous l'avons vu, la réaction de métathèse cyclisante d'énamide paraît efficace dans la formation de cycle à 5 ou 6 chaînons. Par contre, aucune étude n'a été réalisée sur la formation de cycle à 5 chaînons comportant un substituant en position allylique.

I.B. Résultats et discussions

Dans les paragraphes qui suivent, nos efforts pour explorer la métathèse d'énamide vont être présentés.

¹⁰⁰ Hekking, K. F. W.; Waalboer, D. C. J.; Moelands, M. A. H.; Delft, Floris L. v.; Rutjes, F. P. J. T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 95-106.

• **Formation d'énamides par couplage vinylique et tests de métathèse**

Dans un premier temps, nous avons décidé d'utiliser les substrats que nous avons à notre disposition pour faire une première évaluation de faisabilité.

Pour pouvoir former des énamides,¹⁰¹ le couplage entre un bromoalcène et un amide dans les conditions décrites par Buchwald¹⁰² paraît être une bonne approche.¹⁰³ Malheureusement, aucun des essais réalisés n'a permis d'obtenir les énamides correspondantes et seuls les composés de départ ont été isolés (Schéma 98).

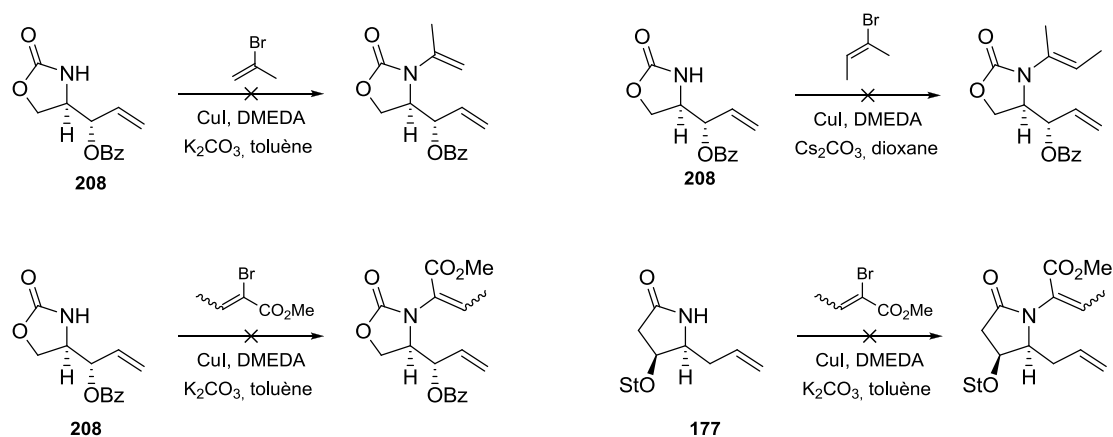


Schéma 98

L'absence de composé de couplages au cours de ces réactions peut s'expliquer par l'encombrement stérique des substrats que nous avons utilisés. Les exemples décrits dans la publication de Buchwald se rapprochant le plus de nos substrats ne comportent que de simples groupements benzyles ou phényles en α de l'atome d'azote (Schéma 99).

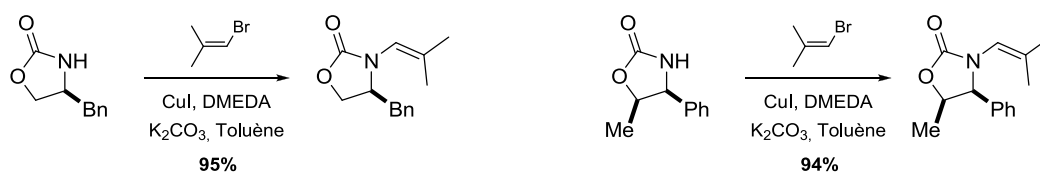


Schéma 99

¹⁰¹ Pour une revue sur la formation d'énamine, éthers d'énol par couplage :Dehli, J. R.; Legros, J.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2005**, 973-986.

¹⁰² Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3667-3669.

¹⁰³ Pan, X.; Cai, Q.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1809-1812.

Une autre méthode qui permet de réaliser ces énamides à partir de carbamates encombrés consiste en un transfert de vinyle à partir du butyl vinyl éther sur des carbamates comportant un groupement isopropyle en α de l'atome d'azote (Schéma 100).¹⁰⁴

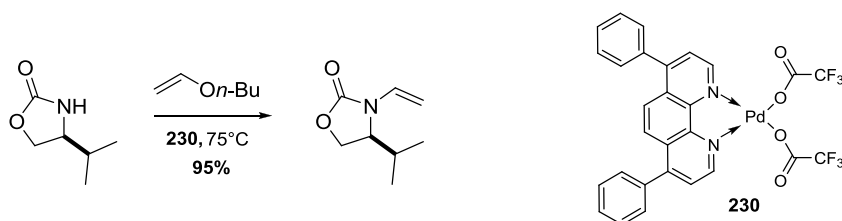


Schéma 100

Ces conditions réactionnelles ont donc été appliquées aux composés **208** et **177**, et ont conduit aux énamides **231** et **232** avec de bons rendements (83% et 76%) (Schéma 101).

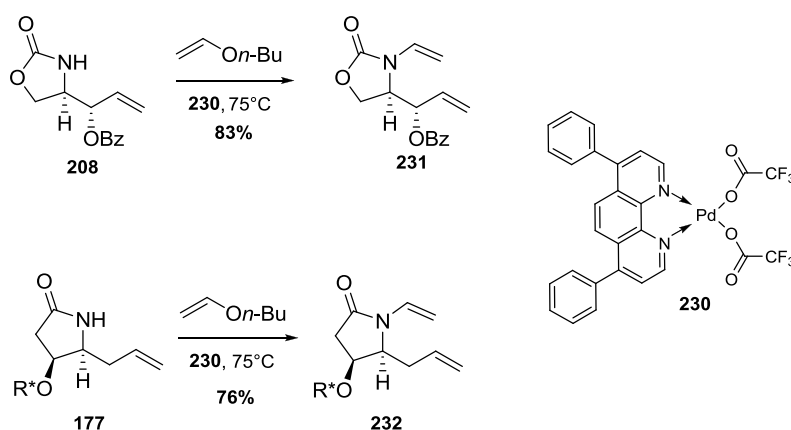


Schéma 101

En présence du catalyseur de Hoveyda-Grubbs II et de benzoquinone dans le toluène à reflux, le composé **231** ne réagit pas, tandis que dans les mêmes conditions le composé **232** conduit à un mélange complexe de composés issus de l'isomérisation de la double liaison (Schéma 102).

¹⁰⁴ Brice, J. L.; Meerdink, J. E.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1845-1848.

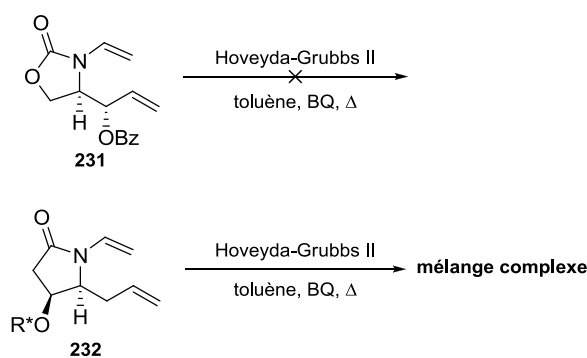


Schéma 102

Le groupement benzyle du composé **231** a ensuite été coupé en présence de K_2CO_3 dans le méthanol pour conduire au composé **233** avec un rendement non optimisé de 40%. Ce dernier, ensuite placé dans des conditions de métathèse (Hoveyda-Grubbs II, benzoquinone, toluène à reflux) n'a conduit qu'à des produits de dégradation, difficilement identifiables (Schéma 103).

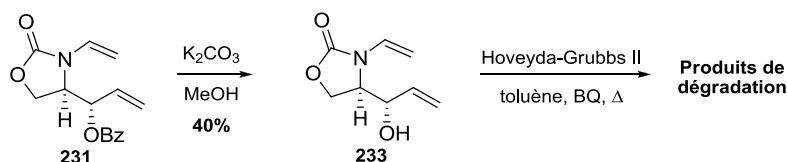


Schéma 103

Comme dans le cas des éthers d'énols, le catalyseur peut se chélater aux deux doubles liaisons et former le carbène de Fischer avec l'énamide ou le carbène classique avec la double liaison. Grubbs, lors d'une étude réalisée sur les activités des carbènes de Fischer dans des réactions de métathèse avait démontré la faible activité des carbènes formés avec des énamides (Schéma 104).⁴³

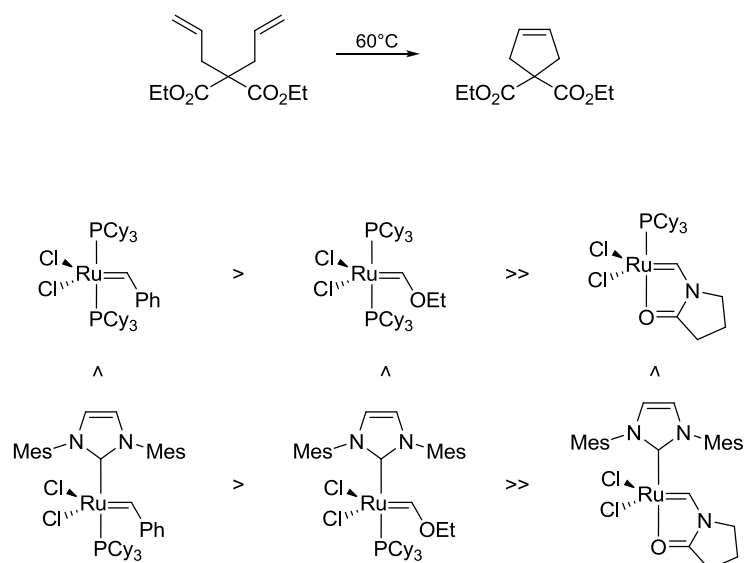


Schéma 104

Un substrat encombré sur l'énamide devrait donc permettre de favoriser l'approche du catalyseur de ruthénium sur la double liaison plutôt que sur l'énamide. Le transfert de vinyle a été tenté avec un éther d'énol substitué par un méthyle (**234**), obtenu par isomérisation de l'allyl butyl éther en présence d'hydruure de ruthénium.¹⁰⁵ L'oxazolidinone **208** et le lactame **177** sont placés dans les mêmes conditions de formation d'énamides avec l'éther d'énol **234** que pour ces composés avec le butyl vinyl éther, malheureusement, les énamides correspondants n'ont pas été obtenus. En effet, les exemples décrits par Stahl ne concernaient que le transfert de vinyle non substitué avec le butylvinyléther (Schéma 105).

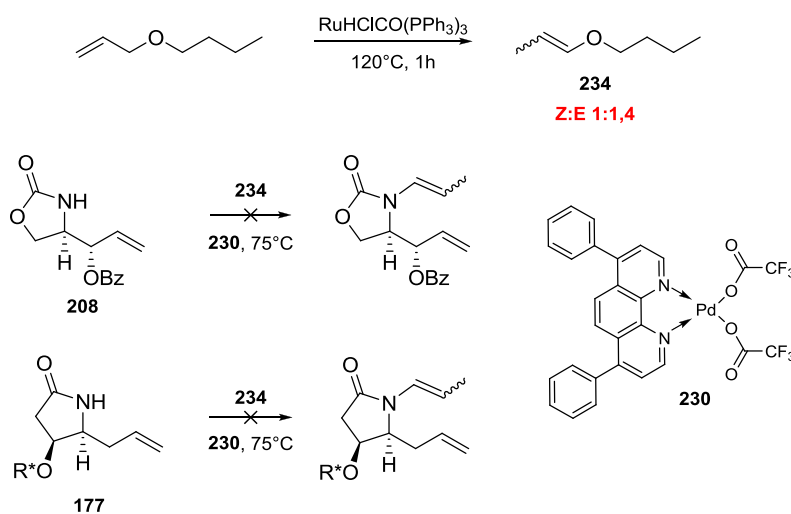


Schéma 105

Enfin, connaissant la faible capacité à cycliser dans les conditions de métathèse du composé **210**, le composé **220** a été placé dans les conditions de transfert vinylique. Malheureusement, ce composé n'a pas réagi (Schéma 106).

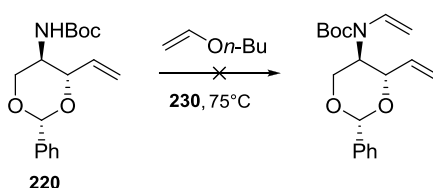


Schéma 106

Cette réaction, décrite par Stahl, n'a été réalisée que sur des fonctions oxazolidinone, lactame (pyrrolidin-2-one uniquement), amide (trifluoroacétamide uniquement) et tosylamine mais jamais carbamate. Un substrat équivalent à **220** comportant un groupement tosyloxy comme groupement protecteur de l'amine a donc été synthétisé.

¹⁰⁵ Krompiec, S.; Bujak, P.; Szczepankiewicz, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6071-6074.

Ainsi, l'oxazolidinone **208** est tosylé pour conduire au composé **235**, puis l'oxazolidinone et le groupement benzoyle sont coupés en présence de potasse dans un mélange eau/méthanol à reflux conduisant au composé **236** (Schéma 107).

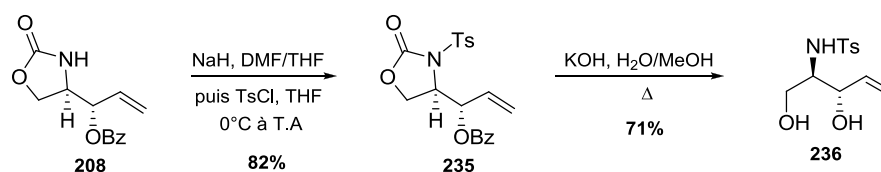


Schéma 107

Le diol **236** est ensuite protégé par un groupement benzylidène et la sulfonamide **237**, ainsi obtenue, est placée dans les conditions de transfert vinylique mais n'a conduit, encore une fois, qu'à la récupération du produit de départ (Schéma 108).

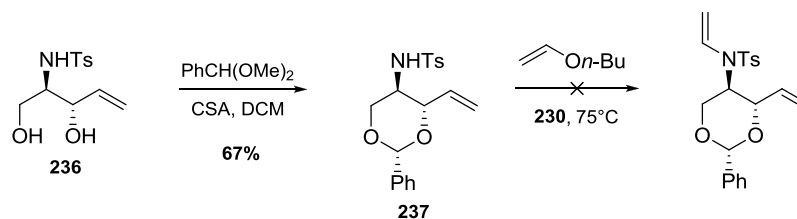


Schéma 108

- *Formation d'énamides par hydroamination et tests de métathèse*

Face à ces résultats décevants, nous avons envisagé une autre méthode pour pouvoir obtenir les énamides : l'hydroamination d'une triple liaison. En effet, le substrat **XXXII** pourrait fournir le diène **XXXIII** par hydroamination qui pourrait subir une métathèse cyclisante de l'énamide et conduirait, après hydroboration-oxydation, au substrat **XXXV** (Schéma 109).

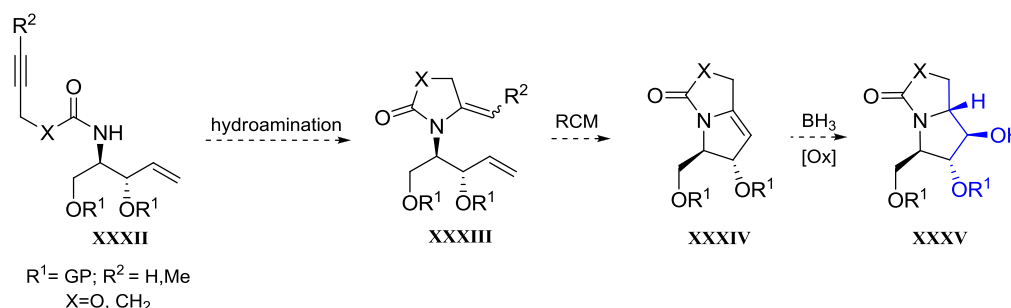


Schéma 109

De plus, en choisissant bien le groupement propargyle ($X=\text{O}$ ou CH_2), il serait possible de synthétiser deux composés naturels : la hyacinthacine A_2 et la DMDP (Figure 23).



Figure 23 : Composés naturels envisagés pour l'application de cette stratégie

Pour étudier cette réaction d'hydroamination, des substrats types ont été synthétisés comportant une amine α,α -disubstituée qui permettront de tester la stratégie hydroamination-métathèse (Figure 24).

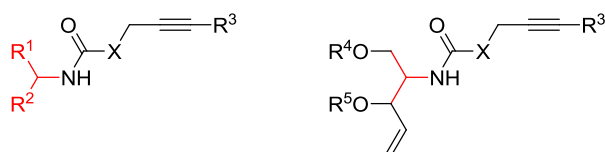


Figure 24 : Substrats modèles

L'amine utilisée pour synthétiser les substrats types est la méthylbenzylamine. Cette dernière réagit avec le chloroformate de propargyle et le chloroformate de but-2-yn-1-yle en présence de diisopropyléthylamine pour conduire aux dérivés **238** et **239** avec des bons rendements (respectivement 67% et 92%). Dans des conditions de couplage peptidique avec l'acide pent-4-ynoïque, l'amide **240** est obtenu de manière quantitative (Schéma 110).

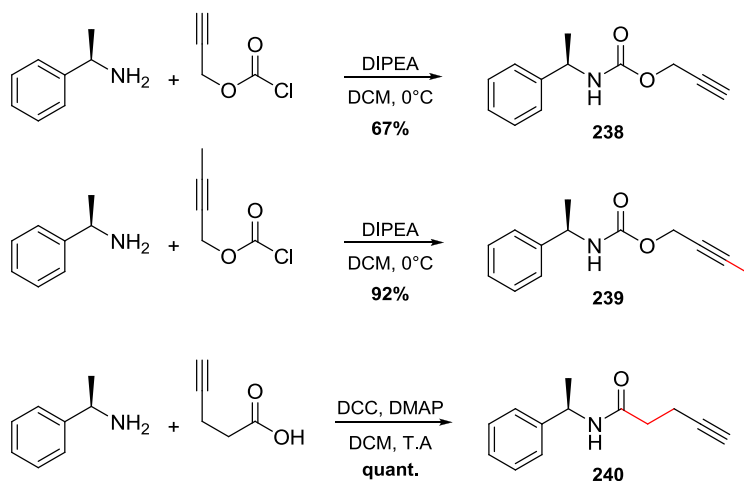


Schéma 110

Ces composés ont ensuite été placés dans des conditions d'hydroamination décrites par Nagasaka :¹⁰⁶ le catalyseur supposé, AgHMDS, est obtenu par addition de LiHMDS sur le triflate d'argent.

¹⁰⁶ Koseki, Y.; Kusano, S.; Nagasaka, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3517-3520.

Dans ces conditions, le carbamate **238** conduit à un mélange du produit de cyclisation, issu de l'hydroamination et de l'isomérisation du méthylène exocyclique (**241**), accompagné du produit de départ dans des proportions variables. Avec un substituant alkyle sur la triple liaison (composé **239**), le produit de cyclisation sans migration de la double liaison (**242**) est obtenu en mélange inséparable avec le produit de départ. Enfin le dérivé **240** conduit lui aussi au produit de cyclisation **243**, toujours accompagné du composé de départ **240** dans un rapport constant de 3:1 en faveur du composé **243**. Les composés **242** et **243** sont instables sur tous les supports de purification que nous avons testés : SiO₂, alumine basique ou neutre, florisil, etc... (Schéma 111).

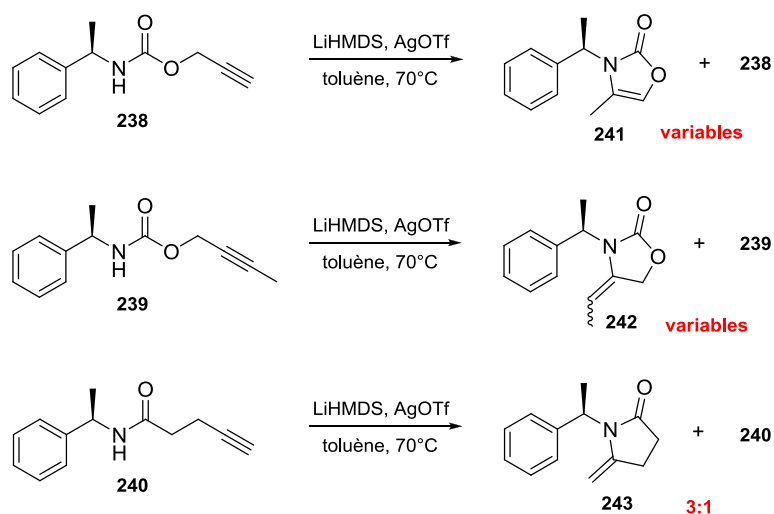


Schéma 111

Ces résultats n'étant pas totalement satisfaisants, nous avons décidé de tester d'autres conditions d'hydroamination, en utilisant le *tert*-butylate de potassium comme catalyseur.¹⁰⁷ Dans ces conditions, le carbamate **238** a conduit au composé **244**, sans isomérisation du méthylène exocyclique, avec un rendement brut de 87%. La purification du brut réactionnel sur gel de silice conduit uniquement au composé d'isomérisation **241**. De façon surprenante, l'utilisation de *t*-BuOK n'a pas permis d'obtenir les composés de cyclisation pour les dérivés **239** et **240** (Schéma 112).

¹⁰⁷ Kimura, M.; Kure, S.; Yoshida, Z.; Tanaka, S.; Fugami, K.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4887-90.

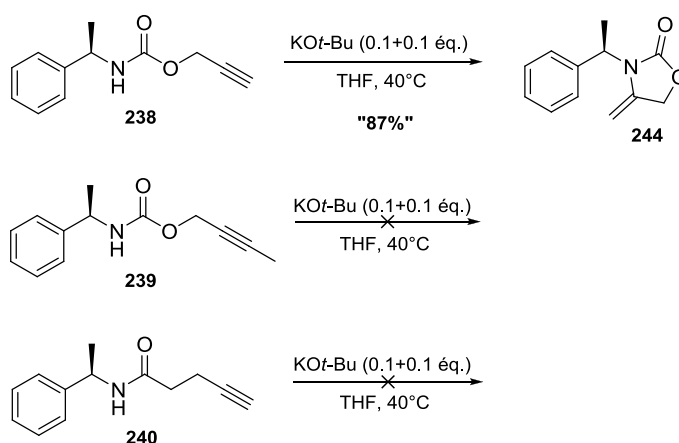


Schéma 112

Nous avons alors décidé d'utiliser un substrat nous permettant de tester la réaction de métathèse.

L'oxazolidinone **208**, utilisée lors de la synthèse de la 1-désoxynojirimycine a été entièrement déprotégée en présence de potasse dans un mélange éthanol-eau conduisant à l'aminodiol **245** qui est ensuite acylé par le chloroformate de propargyle en présence de diisopropyléthylamine fournissant le carbamate **246** (55% sur les 2 étapes soit 74% par étape). Les deux fonctions hydroxyles sont ensuite protégées sous forme de benzylidène (Schéma 113).

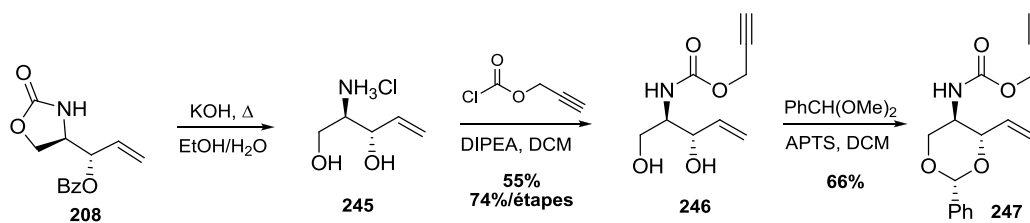


Schéma 113

Le composé **247** est ensuite mis en présence de *tert*-butylate de potassium dans le THF à 40 °C pour conduire à l'oxazolidinone **248**. Ce composé n'est pas purifié car le méthylène exocyclique a tendance à s'isomériser sur support de purification. Sur le spectre RMN du brut réactionnel, cette réaction est totale et seul le composé **248** est observé de façon très propre. Ce composé **248** est placé dans les conditions de métathèse utilisées pour la métathèse d'éther d'énol (catalyseur de Hoveyda-Grubbs II, benzoquinone, toluène à reflux) et n'a conduit, malheureusement, qu'au produit **249** issu de l'isomérisation du méthylène exocyclique. Pour éviter la réaction d'isomérisation, des tests ont été réalisés à différentes températures (température ambiante, 40 °C, 60 °C), dans tous les cas, seule la formation du composé **249** a été observée. Toujours dans l'optique d'éviter cette réaction d'isomérisation, des tests avec le catalyseur de Grubbs II et de la benzoquinone ont été réalisés à différentes températures

(température ambiante, 40 °C) et, cette fois-ci, le composé **248** semble se dégrader (Schéma 114).

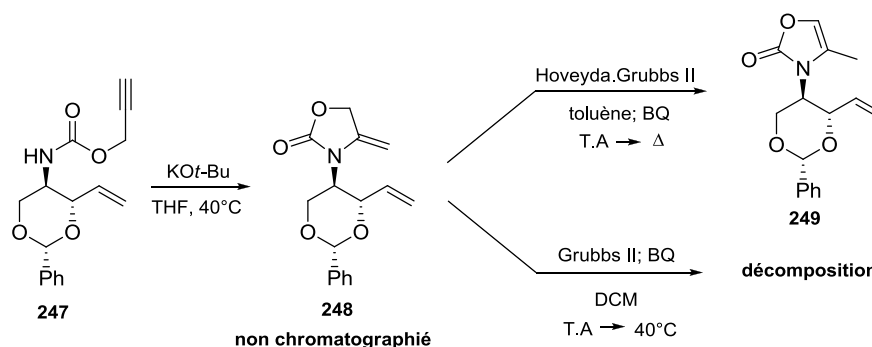


Schéma 114

Lors des premiers tests d'hydroamination, l'énamide **242**, substitué sur l'alcyne, semblait ne conduire à aucun composé d'isomérisation. La même séquence réactionnelle a donc été effectuée en utilisant, cette fois-ci, le chloroformiate de but-2-yn-1-yle. L'oxazolidinone **208** a été hydrolysée en présence de potasse, puis traitée par HCl pour conduire au chlorhydrate **245** qui mis ensuite en présence de chloroformiate donne accès au carbamate **250** (36% sur 2 étapes soit 60% par étape). Les deux fonctions hydroxyles sont ensuite protégées sous forme de benzyldène (**251**, 81%) (Schéma 115).

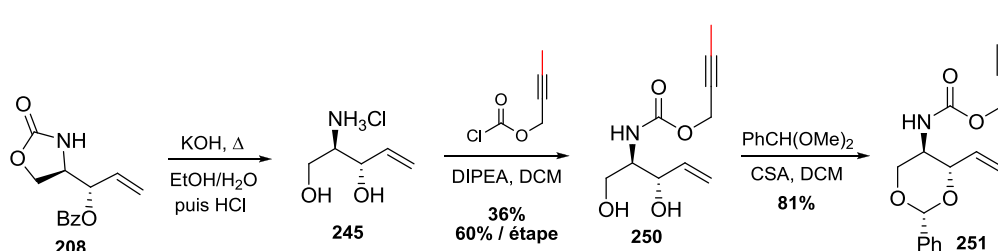


Schéma 115

Le composé **251**, placé dans les conditions d'hydroamination décrite par Nagasaka (LiHMDS, AgOTf), qui avaient donné les meilleurs résultats sur le substrat type, n'a conduit à aucun produit de cyclisation (Schéma 116).

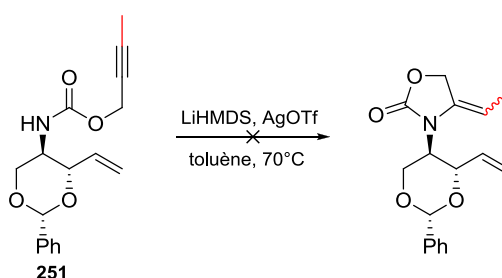


Schéma 116

Finalement, un dernier substrat a été synthétisé afin de tester la viabilité de la réaction de métathèse d'énamide sur ce type de substrat. Le chlorhydrate de but-3-énamine est placé dans les conditions de couplage peptidique avec l'acide pent-4-ynoïque pour conduire au composé **252** de façon quantitative. Ce dernier en présence d'hexaméthyldisilylamidure de lithium et de triflate d'argent conduit, comme attendu, à un mélange des composés **253** et **252** dans un rapport 2:1 (Schéma 117).

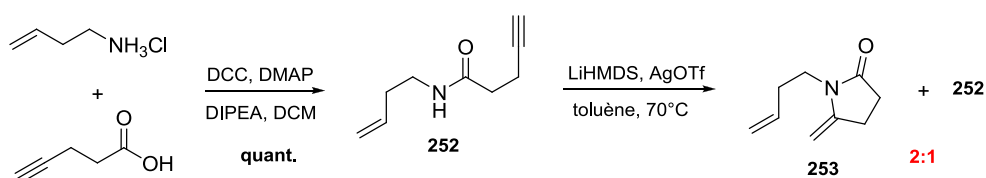


Schéma 117

Ce mélange est ensuite placé, sans purification, en présence du catalyseur de Hoveyda-Grubbs II et de benzoquinone, mais seule la dégradation du mélange réactionnel a été observée (Schéma 118).

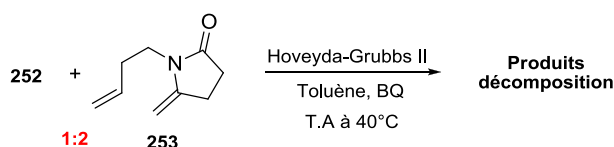


Schéma 118

Ces différents essais permettent de se rendre compte de la difficulté de former des énammides efficacement que ce soit par couplages à base de cuivre (Buchwald) ou par transfert de vinyle (Stahl) sur nos substrats. Des paramètres électroniques (Ts, Boc, oxazolidinone) et aussi stériques entrent en jeu dans ces réactions, et il est relativement difficile de jouer sur ces deux aspects dans le cas de nos composés. Concernant l'approche par hydroamination, le problème principal de cette stratégie réside dans la formation de composé stable vis-à-vis des réactions d'isomérisation avant cyclisation.

Ces problèmes de réactivité associés à la difficulté de synthétiser efficacement des précurseurs de métathèse, nous ont amenés à considérer une nouvelle stratégie.

II. Métathèse d'énamide

Toujours dans l'optique de réaliser une réaction de métathèse cyclisante pour pouvoir former un énamide cyclique, une métathèse cyclisante d'énamide a été envisagée. Le composé

XXIV pourrait provenir de l'hydroboration-oxydation de l'énamide cyclique et de la transformation de la double liaison du substrat **XXXVI**. Ce dernier pourrait être obtenu par métathèse cyclisante de l'ynamide **XXXVII**. Enfin, cet ynamide **XXXVII** serait synthétisé à partir des aminoalcools **XXVII**, préalablement préparés lors des synthèses de la 1-désoxojirmycine et de la castanospermine (Figure 25).

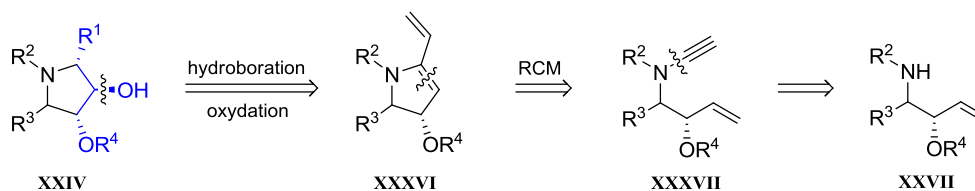


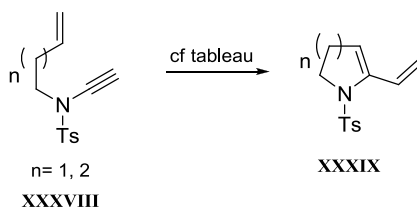
Figure 25 : Deuxième approche basée sur la métathèse d'ynamide

II.A. Métathèse d'ynamide

A notre connaissance, la métathèse cyclisante ène-ynamide n'est décrite dans la littérature qu'à trois reprises.

Le groupe de Mori, en 2002, décrit la métathèse d'ynamides pour la formation d'énamides cycliques avec des tailles de cycles de 5 et 6 chaînons.¹⁰⁸ L'utilisation du catalyseur de Grubbs II semble indispensable dans cette réaction pour conduire au produit cyclique avec un bon rendement. En effet, dans les mêmes conditions (DCM, reflux), le produit de cyclisation du substrat **XXXVIII** (n=1) est obtenu avec seulement 7% de rendement en utilisant le catalyseur de Grubbs I et 66% avec Grubbs II. La température joue également un rôle important puisqu'une plus grande efficacité de cyclisation est obtenue dans le toluène à 80 °C (83% contre 66% dans DCM à 40 °C). Un dernier paramètre à considérer est l'utilisation d'une atmosphère d'éthylène : la même réaction a été réalisée dans une atmosphère inerte d'argon conduisant au substrat de cyclisation avec un rendement de 76% (contre 83% avec une atmosphère d'éthylène). Cette réaction fonctionne aussi sur des cycles à 6 chaînons mais nécessite une quantité de catalyseur plus importante (10 mol%) (Tableau 5).

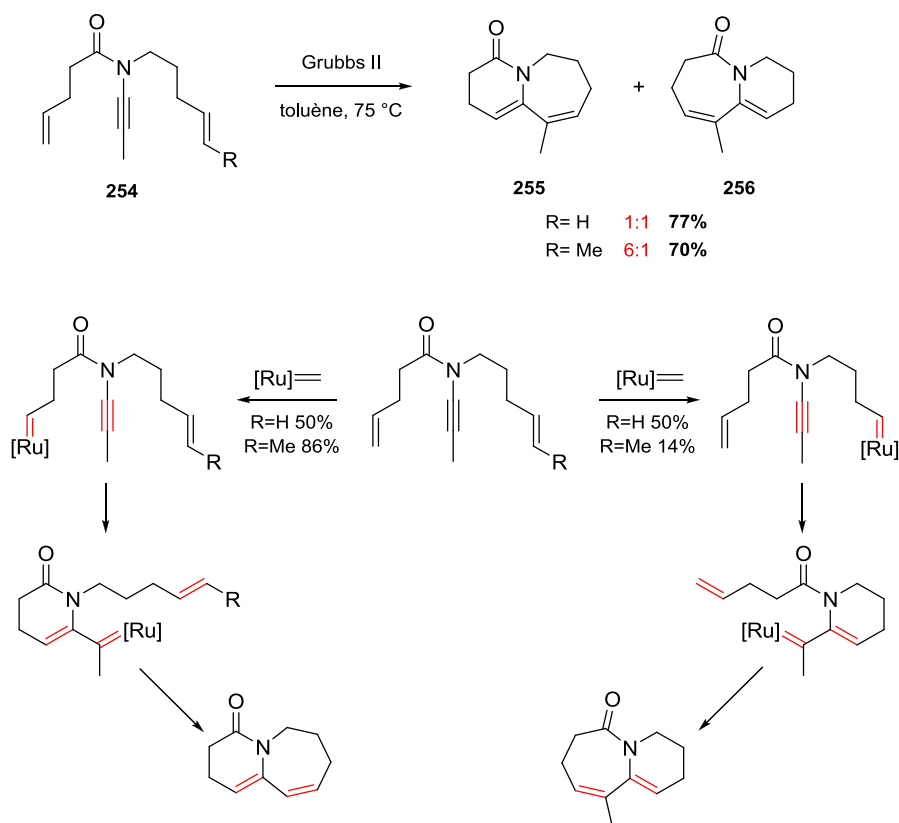
¹⁰⁸ (a) Mori, M.; Wakamatsu, H.; Saito, N.; Sato, Y.; Narita, R.; Sato, Y.; Fujita, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3872-3881; (b) Saito, N.; Sato, Y.; Mori, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 803-805.



n	Catalyseur (mol%)	Solvant (température)	Atmosphère	Rdt
1	Grubbs I (5 mol%)	DCM (reflux)	éthylène	7%
	Grubbs II (5 mol%)	DCM (reflux)	éthylène	66%
		toluène (80 °C)	éthylène argon	83% 76%
2	Grubbs II (5 mol%)	DCM (reflux)	éthylène	36%
	Grubbs II (10 mol%)			85%

Tableau 5

Un autre exemple de métathèse d'ynamide met en jeu une réaction tandem ène-ynamide-ène. En présence du catalyseur de Grubbs II, un mélange de deux composés **255** et **256** en rapport 1:1 est obtenu avec un bon rendement (77%) à partir du composé non-substitué (R=H) alors que le rapport obtenu avec le composé substitué (R=Me) est de 6:1 (Schéma 119).¹⁰⁹



¹⁰⁹ Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2417-2420.

La cycloisomérisation d'ène-ynamide conduit également au composé issu de la réaction de métathèse mais uniquement pour la formation de cycle à 5 chaînons. En effet, le diène **258** est obtenu à partir de l'énamide **257** en utilisant une quantité catalytique de chlorure de platine (II) (Schéma 120).¹¹⁰

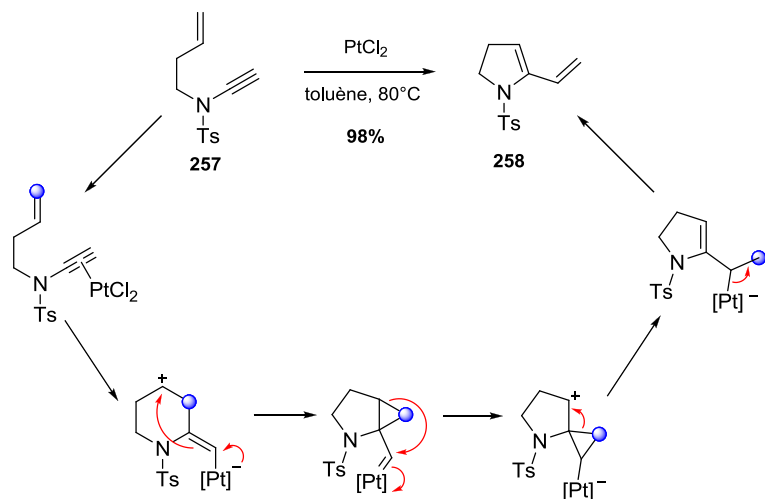


Schéma 120

Lorsque cette réaction est réalisée pour la formation de cycle à 6 chaînons, seul la formation du composé bicyclique **260** est observée (Schéma 121).

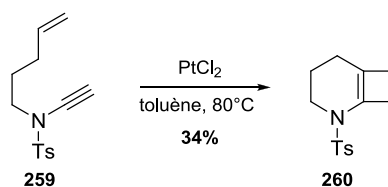


Schéma 121

Ces exemples montrent qu'il est envisageable de réaliser des réactions de métathèse cyclisante sur des ynamides, mais la faible fonctionnalité des substrats étudiés ne permet pas de prédire la réussite de cette stratégie sur nos composés.

¹¹⁰ (a) Marion, F.; Coulomb, J.; Servais, A.; Courillon, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3856-3871; (b) Soriano, E.; Ballesteros, P.; Marco-Contelles, J. *Organometallics* **2005**, *24*, 3172-3181; (c) Marion, F.; Coulomb, J.; Courillon, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1509-1511.

II.B. Résultats et discussions.

Parmi les différentes méthodes de formation d'ynamides,¹¹¹ le couplage entre un amide et une triple liaison bromée semble la plus rapide à mettre en œuvre pour obtenir les précurseurs de métathèse. Ainsi, le bromoacétylène **261**, obtenu par réaction entre le triisopropylsilylacétylène et le *N*-bromosuccinimide en présence d'une quantité catalytique de nitrate d'argent, est placé en réaction avec l'oxazolidinone **208** en présence de cyanure de cuivre, de diméthyléthylènediamine et de phosphate de potassium dans le toluène à 110 °C. Le produit de couplage **262** est alors obtenu avec un bon rendement de 79%.¹¹² Une tentative de cyclisation a été réalisée avec le catalyseur de Grubbs II dans le toluène à 80 °C avec une atmosphère d'éthylène et seul le produit de départ a été récupéré. Deux facteurs peuvent défavoriser cette cyclisation : tout d'abord, le groupement triisopropylsilyle très volumineux gêne l'approche du carbène de ruthénium, puis le groupement benzoyle en stabilisant le métallacyclobutane intermédiaire peut entraver la formation du carbène actif en métathèse (Schéma 122).

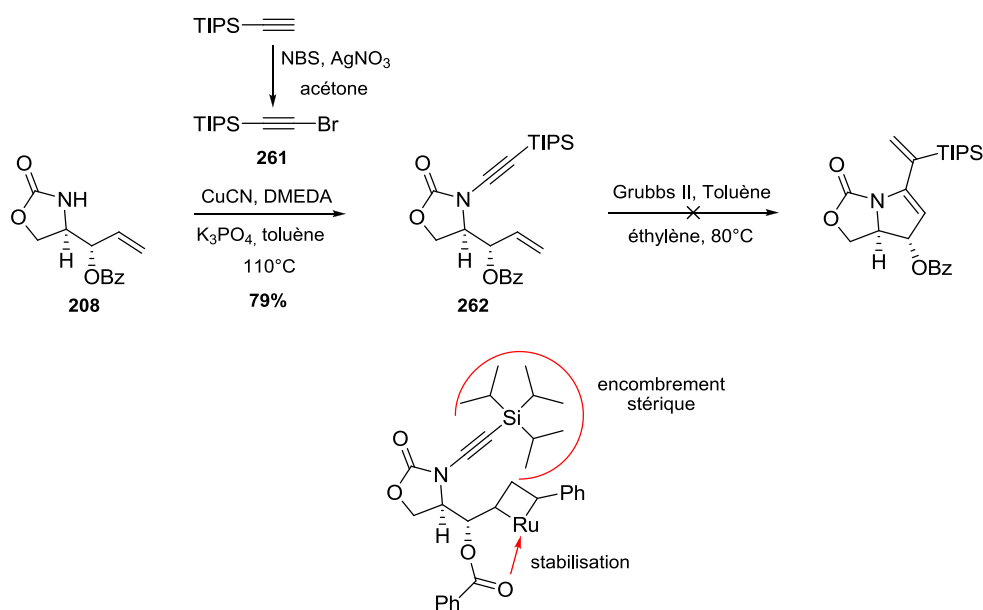


Schéma 122

Le groupement triisopropylsilyle a donc été déprotégé en présence de fluorure de tétrabutylammonium. L'ynamide **263**, obtenu quantitativement, a ensuite été engagé dans des conditions de métathèse (catalyseur de Grubbs II, toluène, 80 °C, atmosphère d'éthylène). Dans ces conditions, le composé de départ s'est dégradé. D'autres conditions ont été tentées

¹¹¹ (a) Pour une revue sur la formation et la réactivité d'ynamide voir: Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840-2859; (b) Pour un issue complet sur les ynamides voir: Issue 16, *Tetrahedron* **2006**, 3771-3938.

¹¹² Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.; Douglas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368-2369.

(catalyseur d'Hoveyda-Grubbs II, variations de la température, etc...) mais chaque essai conduit à la dégradation du produit de départ. En utilisant le chlorure de platine (II), cette fois l'ynamide **263** est récupéré sans dégradation apparente (Schéma 123).

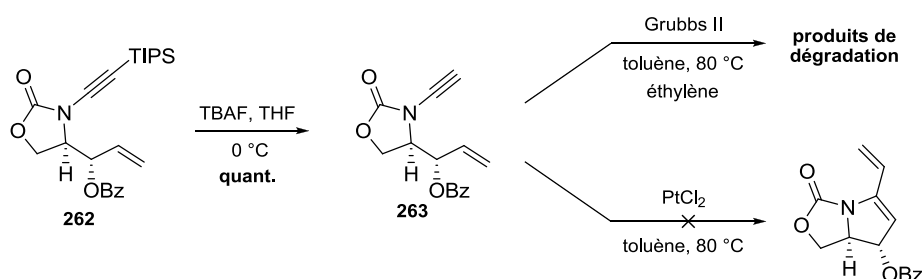


Schéma 123

Pour supprimer l'éventuelle interaction du métallacyclobutane avec le groupement benzoyle, ce dernier a été déprotégé en présence de méthyllithium conduisant à l'oxazolidinone **264** avec un rendement non optimisé de 52% celle-ci a été engagée dans la réaction de métathèse et n'a conduit encore une fois qu'à la dégradation du substrat de départ (Schéma 124).

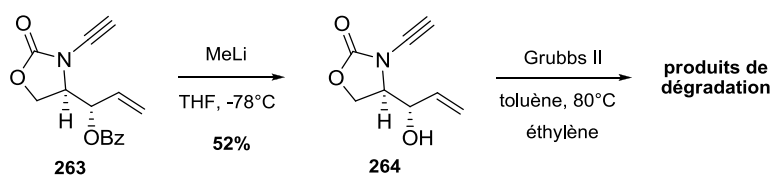


Schéma 124

Cette même séquence de couplage et déprotection a ensuite été appliquée au lactame **107**. Le produit de couplage **265** a été obtenu et, sans purification, a été engagé dans l'étape de déprotection pour conduire à l'ynamide **266** avec un faible rendement de 17% sur les 2 étapes (41% par étape). Très peu d'exemples sont décrits pour ce type de couplage sur des lactames à 5 chaînons, leur faible réactivité vis-à-vis de ce type de couplage pourrait expliquer ce faible rendement (Schéma 125).

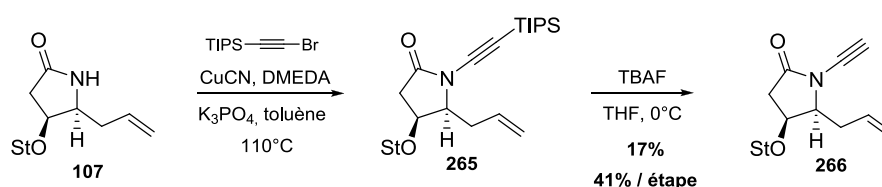


Schéma 125

En présence du catalyseur de Grubbs II dans le toluène à 80 °C avec une atmosphère d'éthylène, le composé **266** n'a pas réagi (Schéma 126).

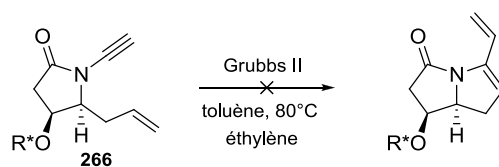


Schéma 126

Connaissant la difficulté de la cyclisation par métathèse du substrat **210**, nous avons décidé de tester le benzilidène **220** qui avait donné de très bons résultats de cyclisation avec les éthers d'énols. Malheureusement, dans les conditions de couplage au cuivre avec le bromoacétylène **261**, le carbamate **220** n'a pas réagi (Schéma 127).

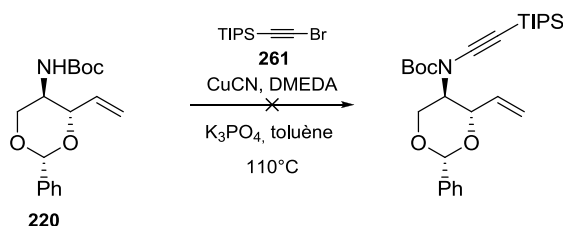


Schéma 127

Tout comme la réaction de transfert de vinyle, peu d'exemples sont décrits sur ce type de couplage sur des groupements Boc. Par contre, le groupement tosylé paraît être un groupement protecteur de choix pour ce type de couplage. Nous avons donc décidé de tester cette réaction sur la tosylamine **237**, malheureusement, la réaction de couplage entre le composé **237** et le bromoacétylène **261** n'a pas conduit à l'ynamide souhaité mais seulement à la récupération du composé de départ (Schéma 128).

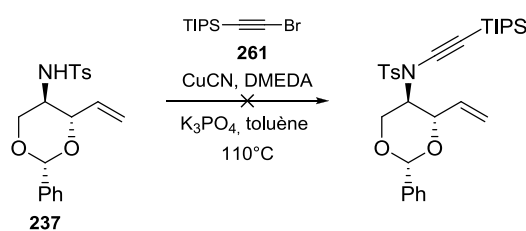


Schéma 128

Stang décrit une procédure de formation d'ynamide en faisant réagir un amidure de lithium avec une triple liaison comportant un iodonium,¹¹³ et cette procédure a été étendue aux amidures de potassium.^{110a} C'est cette dernière qui a été appliquée au benzilidène **237** ; mais sans succès puisque seul le produit de départ a pu être isolé du brut réactionnel (Schéma 129).

¹¹³ Murch, P.; Williamson, B. L.; Stang, P. J. *Synthesis* **1994**, 1994, 1255-1256.

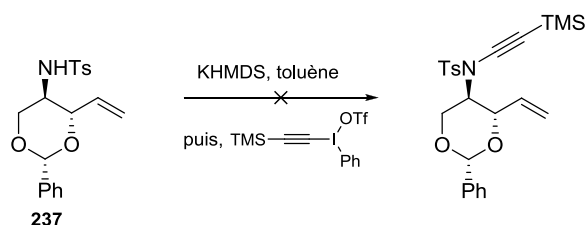


Schéma 129

Ces premiers essais de métathèse sur les substrats **262**, **263**, **264** et **266** ne sont pas concluants. Ceci peut toutefois être expliqué par les tensions de cycle existant sur ce type de bicyclic azoté [3.3.0].⁹³ Les essais de couplage sur les composés **220** et **237** n'ont pas conduit aux précurseurs de métathèse.

Une autre stratégie, réalisée en parallèle à ces travaux, nous paraissait plus efficace et plus prometteuse, donc nous n'avons donc pas mené plus en avant cette étude.

III. Métathèse croisée et couplage intramoléculaire

Une autre stratégie a été envisagée pour pouvoir accéder aux énammides cycliques. De nouveau, le composé **XL** pourrait être obtenu par hydroboration-oxydation et réduction de l'ester de l'énamide cyclique **XLI**. Ce dernier proviendrait du couplage intramoléculaire entre une fonction amine protégée et un ester α,β -insaturé α -halogéné. Le substrat **XLII** serait obtenu par une réaction de métathèse croisée entre les aminoalcools de type **XXVII** et un acrylate d'alkyle suivie d'une dihalogénéation-élimination. Comme pour les autres méthodologies développées, les composés de départ **XXVII** sont ceux synthétisés lors des synthèses de la 1-désoxynojirimycine et de la castanospermine (Figure 26).

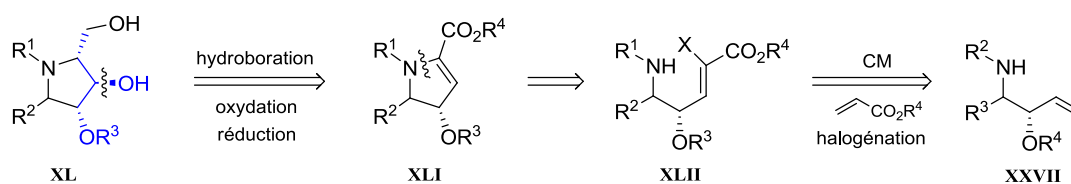


Figure 26 : Troisième approche basée sur un couplage intramoléculaire

III.A. Bibliographie couplage intramoléculaire

- **Couplage au cuivre**

La réaction de couplage intramoléculaire entre une amine et un halogénure de vinyle a été étudiée avec des catalyseurs à base de cuivre¹¹⁴ ou de palladium.¹⁰¹

L'équipe de Li a étudié, en 2008, des couplages intramoléculaires entre des sulfonamides et des doubles liaisons halogénées pour la formation de cycles de 4 à 8 chaînons comportant des énamides exocycliques ou endocycliques. Dans le cas des énamides exocycliques, une meilleure réactivité est obtenue avec l'utilisation d'alcène bromé, notamment sur la formation de cycle à 6 chaînons ou plus. Les rendements obtenus, pour la formation de substrats cycliques à 5 et 6 chaînons comportant un méthylène exocyclique, sont de l'ordre de 90%. Lorsque le cycle formé comporte 7 chaînons (**XLIV**, X=Br, n=1, R=O-1,2-Ph), le rendement est plus faible (66%) (Schéma 130).

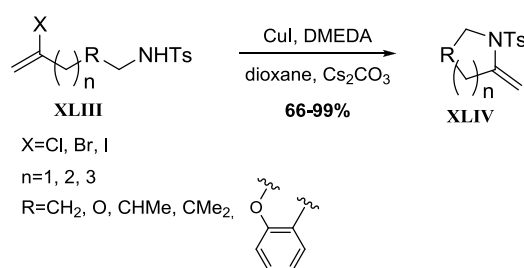


Schéma 130

De plus, ces conditions peuvent conduire à des cycles tendus, comme le cyclobutane **268**, obtenu quantitativement après couplage intramoléculaire du dérivé **267** (Schéma 131).

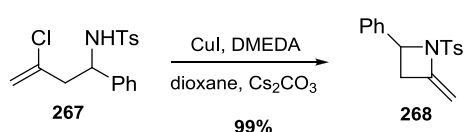


Schéma 131

Dans le cas des énamides endocycliques, comme notre substrat, les cycles à 5, 6 et 7 chaînons sont obtenus avec de bons rendements (~ 90%) mais lorsque la cyclisation concerne un cycle à 8 chaînons, la cyclisation est moins efficace (62%) (Schéma 132).¹¹⁵

¹¹⁴ Pour une revue sur les différents couplages au cuivre et ses applications en synthèses de produits naturels : Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054-3131.

¹¹⁵ Lu, H.; Yuan, X.; Zhu, S.; Sun, C.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8665-8668.

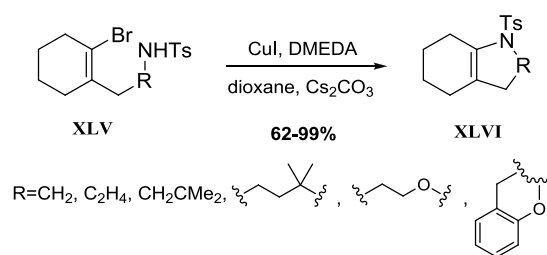


Schéma 132

• Couplage au palladium

Une étude sur la formation d'énamides endocycliques à 5 chaînons par couplage intramoléculaire entre un amide et un ester α,β -insaturé α -halogéné, permet de prouver l'efficacité d'un système catalytique à base de palladium (Pd(OAc)₂, DPEphos). Lors de cette étude sur le β -lactame **269**, l'influence de la base et de l'halogène porté par l'ester α,β -insaturé α -halogéné a été étudiée. L'utilisation d'un substrat iodé et de carbonate de potassium comme base conduit au composé **270** avec un bon rendement de 90% alors que l'utilisation d'un composé bromé et de carbonate de sodium conduit à seulement 11% de dérivé **270** (Schéma 133).¹¹⁶

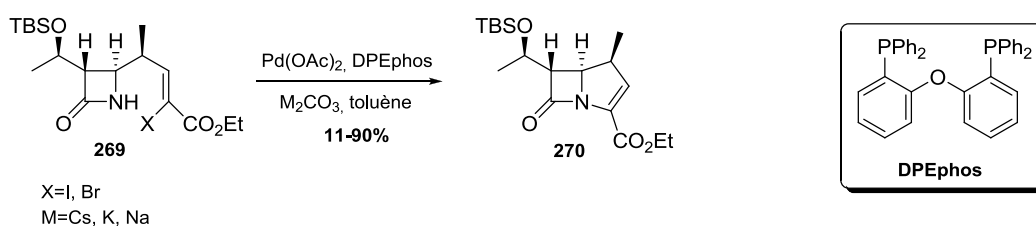


Schéma 133

D'autres essais ont été de plus réalisés sur des substrats pour lesquels la fonction ester est réduite avant cyclisation et dans ce cas, l'utilisation de dérivé bromé et de carbonate de césium mène au composé **272** avec un rendement de 96% (Schéma 134).

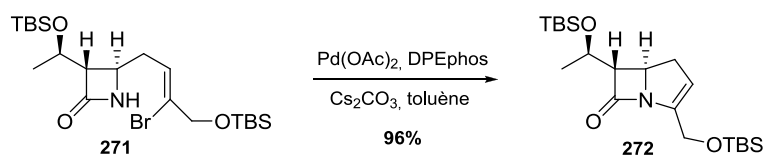


Schéma 134

Ces différents exemples permettent d'envisager une bonne viabilité de notre stratégie, notamment l'exemple de Mori. En effet, le système catalytique à base de palladium permet de réaliser une cyclisation avec un ester α,β -insaturé α -iodé.

¹¹⁶ (a) Kozawa, Y.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3064-3067; (b) Kozawa, Y.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 111-114.

III.B. Résultats et discussions

• Premiers résultats

Le composé **208** est engagé dans une réaction de métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle en présence du catalyseur de Hoveyda-Grubbs II conduisant à l'ester α,β -insaturé **273** de géométrie *E* (thermodynamiquement plus stable) avec un rendement non-optimisé de 49%. Le composé **274** de géométrie *Z* est obtenu avec un rendement non reproductible de 49% par bromation de la double liaison suivie de l'élimination du brome en β de l'ester en présence de triéthylamine (Schéma 135).¹¹⁷

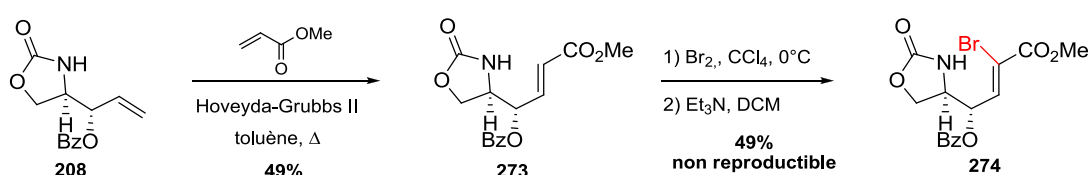


Schéma 135

La stéréochimie *Z* de l'ester α,β -insaturé α -bromé de la séquence bromation-élimination peut être expliquée par la stéréosélectivité de la réaction d'élimination. En effet, la bromation de la double liaison conduirait à deux diastéréoisomères **277** et **278**. Le bromure ouvrirait le bromonium en *anti* de la liaison carbone-brome menant à l'obtention d'un enchaînement *anti* des deux bromes (en bleu) (Schéma 136).

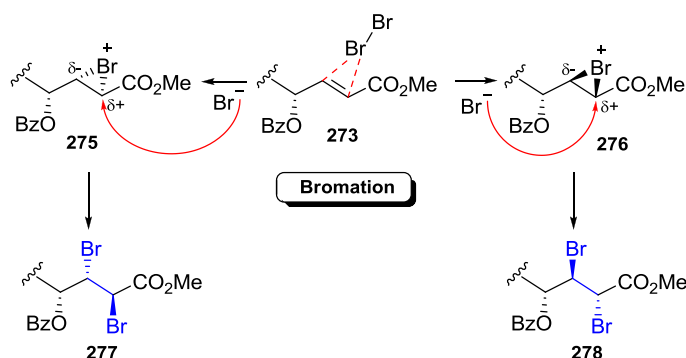


Schéma 136

Ensuite, la triéthylamine pourrait déprotoner le proton en α de la fonction ester des composés **277** et **278** pour conduire aux énolates bromés correspondants. Pour éliminer l'atome de brome en β , la molécule doit adopter une conformation où la liaison carbone-brome est alignée avec les orbitales π de l'énolate. Les deux conformations possibles de chaque composé

¹¹⁷ Trost, B. M.; Probst, G. D.; Schoop, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9228-9236.

279 et **281** ou **280** et **282** sont en équilibre mais la contrainte allylique 1,3 ($A^{1,3}$) favorise les configurations **281** et **282**. L'élimination conduit, dans les deux cas, à l'obtention de la configuration *Z* de l'ester α,β -insaturé α -bromé (**274**) (Schéma 137).

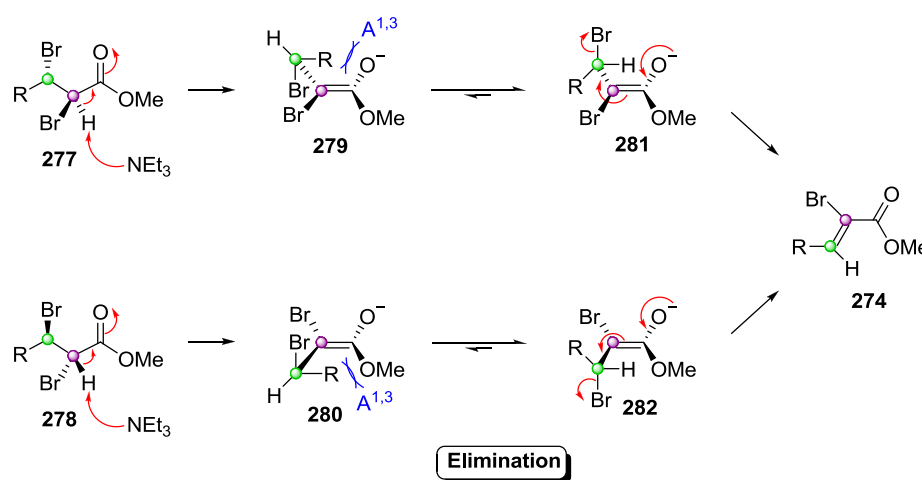


Schéma 137

Le composé **274** a été soumis aux deux conditions de couplage intramoléculaire présentées dans la partie bibliographique. Le couplage avec le système catalytique au palladium ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, K_2CO_3 , DPEPhos) n'a pas conduit au produit cyclisé, par contre le système catalytique au cuivre (CuI , diméthyléthylènediamine) a permis d'isoler le produit bicyclique **283**, instable sur tous les supports de purification essayés (SiO_2 , $\text{SiO}_2/\text{Et}_3\text{N}$, Al_2O_3 , florisil, etc...) (Schéma 138).

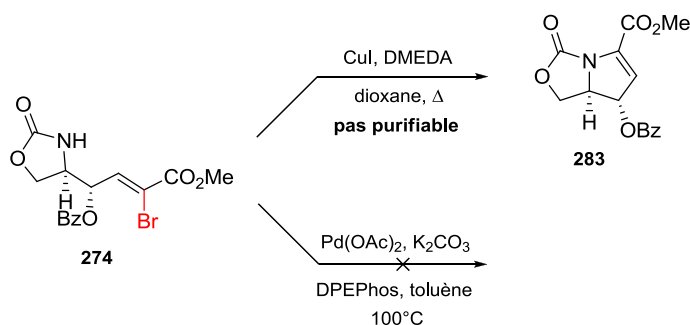


Schéma 138

Le composé **283** a donc été engagé sans purification dans des conditions d'hydroboration-oxydation ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, NaBO_3) pour déterminer la diastéréosélectivité de cette réaction sur un énamide cyclique à 5 chaînons ; malheureusement, seule la dégradation du composé de départ a été observée. L'instabilité du bicyclic **283**, observée lors des tentatives de purification, peut expliquer la dégradation obtenue lors de la réaction d'hydroboration (Schéma 139).

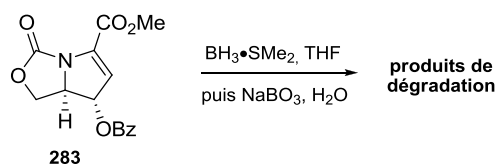


Schéma 139

Dans l'optique de rendre le composé plus stable, la réduction de la fonction ester a été tentée en présence d'hydruure de diisobutylaluminium mais malheureusement l'énamide cyclique **283** s'est dégradé lors de cet essai (Schéma 140).

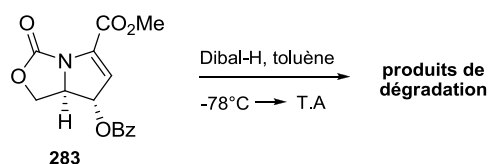


Schéma 140

Une réduction, en présence d'hydruure de diisobutylaluminium, a également été tentée avant cyclisation sur l'oxazolidinone **274**, mais celle-ci a conduit à un mélange complexe de composés (Schéma 141).



Schéma 141

Malgré ces premiers tests décevants d'hydroboration et de réduction, l'obtention d'énamides cycliques par couplage intramoléculaire paraît une bonne stratégie. C'est pourquoi, nous avons donc décidé d'optimiser les deux étapes de métathèse croisés et de bromation.

- **Optimisation sur le composé 208 et ses dérivés**

Tout d'abord, pour augmenter le rendement de la réaction de métathèse croisée, nous avons changé le partenaire α,β -insaturé. Avec l'acrylate d'éthyle, le même rendement de couplage croisé avec le composé **208** a été obtenu.

Ensuite, le groupement benzoyle a été coupé : c'est seulement en présence de LiAlH_4 à 0 °C que l'oxazolidinone **284** a pu être obtenue avec un bon rendement de 75% (Schéma 142).

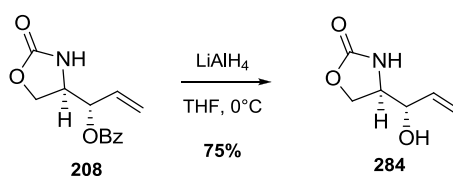


Schéma 142

Le composé **284** a donc été engagé dans une réaction de métathèse croisée avec l'acrylate d'éthyle dans le dichlorométhane à température ambiante mais ces conditions n'ont conduit à aucune réaction. Par contre, l'ester α,β -insaturé **285** est obtenu avec 40% de rendement dans les mêmes conditions au reflux du dichlorométhane. Ce rendement peut atteindre 57%, lorsque la réaction est menée sous micro-ondes dans le dichloroéthane (Schéma 143).

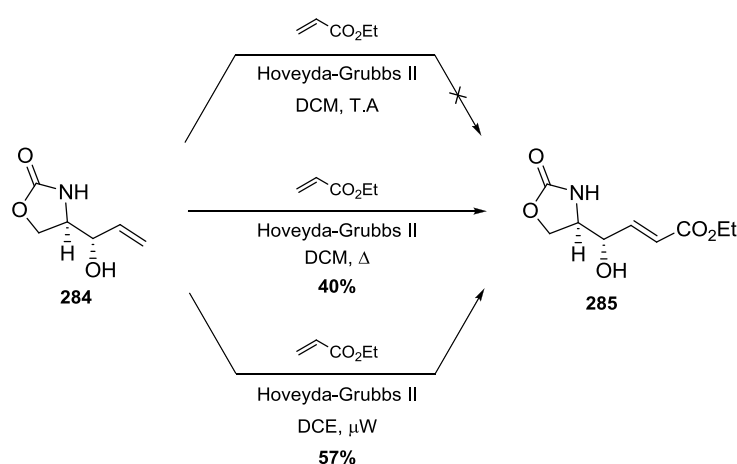


Schéma 143

Le composé **285** a ensuite été engagé dans des tests de bromation-élimination, pour valider la séquence métathèse bromation-élimination, avec deux agents de bromation : le dibrome et le tribromure de pyridinium.¹¹⁸ Ces deux conditions n'ont conduit qu'à la dégradation du composé de départ **285** (Schéma 144).

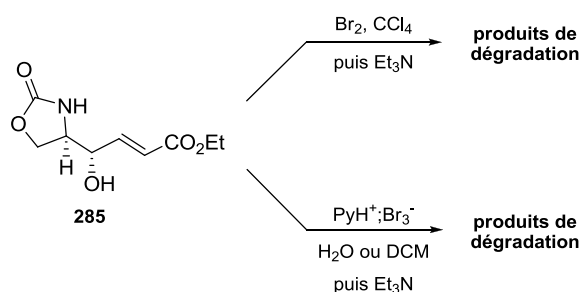


Schéma 144

¹¹⁸ Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Mohr, Galla P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2001, 3545-3551.

La bromation de cétone α,β -insaturée cyclique et d'aldéhyde α,β -insaturé est décrite en utilisant une combinaison de réactifs doux, le *N*-bromosuccinimide et le *N*-oxyde de pyridinium. Ces conditions conduisent directement aux cétones ou aldéhydes α,β -insaturés α -bromés avec d'excellents rendements de l'ordre de 90%. La stéréochimie de la double liaison est uniquement *Z*, comme dans le cas de la bromation-élimination au dibrome (Schéma 145).¹¹⁹



Schéma 145

Pour appliquer cette réaction à nos substrats, la métathèse croisée est réalisée, cette fois-ci, avec de l'acroléine. L'oxazolidinone **208** a été placée en réaction avec de l'acroléine fraîchement distillée en présence du catalyseur de Hoveyda-Grubbs II dans le dichlorométhane à température ambiante : seul le composé de départ a été récupéré. Un test a été réalisé à reflux du dichlorométhane mais avec une addition lente d'acroléine pour éviter sa polymérisation, et dans ces conditions le composé **286** a été obtenu avec un rendement faible de 6%, accompagné de produit de départ (Rdt corrigé 25%). Ce faible rendement corrigé indique soit une forte décomposition du produit attendu dans ces conditions, soit une décomposition du produit de départ (Schéma 146).

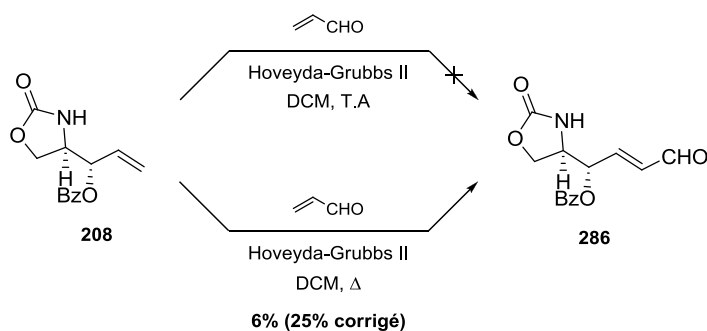


Schéma 146

Des essais de métathèse croisée avec l'acroléine ont aussi été réalisés sur le substrat **284** mais malheureusement, malgré plusieurs essais (température ambiante et 40 °C), aucun produit de couplage n'a été identifié dans le brut réactionnel (Schéma 147).

¹¹⁹ Bovonsombat, P.; Rujiwarangkul, R.; Bowornkiengkai, T.; Leykajarakul, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8607-8610.

diéthylacétal, température plus élevée, addition lente de l'acroléine, ajout de catalyseur par petite quantité, etc...), malheureusement la conversion n'a pas pu être améliorée (Schéma 150).

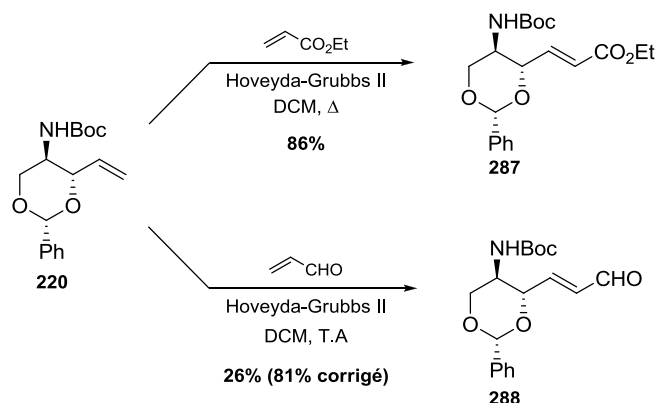


Schéma 150

Le substrat **287** a été placé dans les conditions de bromation puis d'élimination mais que ce soit avec le dibrome ou le tribromure de pyridinium cela n'a mené qu'à la décomposition du substrat de départ (Schéma 151).

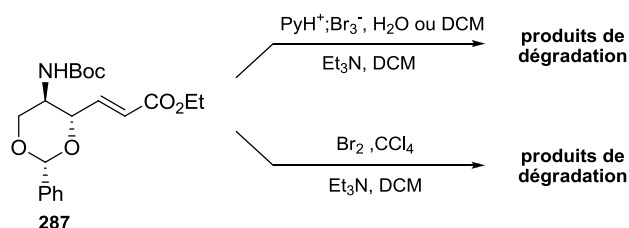


Schéma 151

Pour le composé **288**, un premier essai dans les conditions douces de bromation-élimination (*N*-oxyde de pyridinium, NBS) a conduit à l'aldéhyde α,β -insaturé α -bromé **289** de géométrie *Z* avec un rendement de 55%. Un premier essai de couplage au cuivre avec le composé **289** n'a pas permis de conduire au composé de cyclisation. Ce dernier a aussi été placé dans des conditions de réduction avec le Dibal-H, conduisant à la dégradation de l'aldéhyde **289** (Schéma 152).

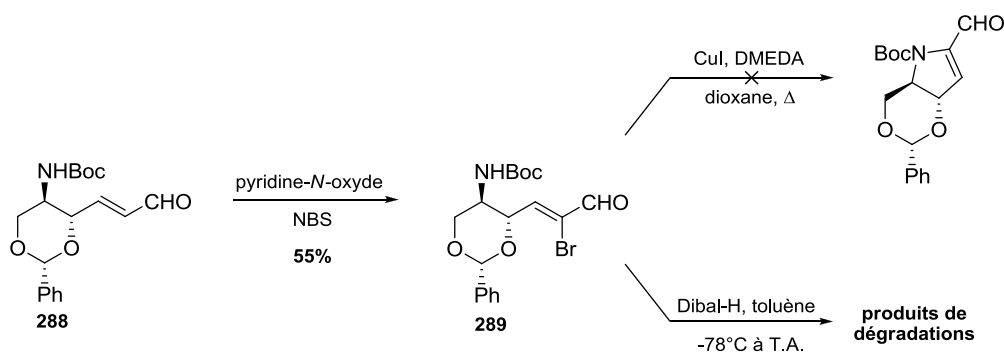


Schéma 152

A ce stade, nous avons décidé de changer à la fois le groupement benzylidène mais aussi le groupement *tert*-butyloxycarbonyle, tous deux très sensibles aux conditions acides (le dibrome contient une quantité non négligeable de HBr et le tribromure de pyridinium conduit à la formation de HBr en présence d'eau). C'est pourquoi, la synthèse d'un dérivé plus stable en conditions acides a été envisagée en remplaçant le groupement Boc par un groupement *p*-toluène sulfonyle et le groupement benzylidène par un groupement di-*tert*-butylsilyle (**290**) (Figure 27).

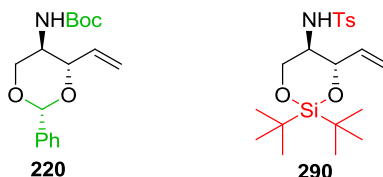


Figure 27 : Modifications envisagées du substrat 220

L'oxazolidinone **208** a donc été transformée en composé **235** par une séquence réactionnelle identique à celle utilisée lors des essais de métathèse avec les énammides, puis la protection des deux fonctions hydroxyles, en présence de di-*tert*-butylsilylbistrifluorométhanesulfonate, a conduit au composé **290** (79%) (Schéma 153).

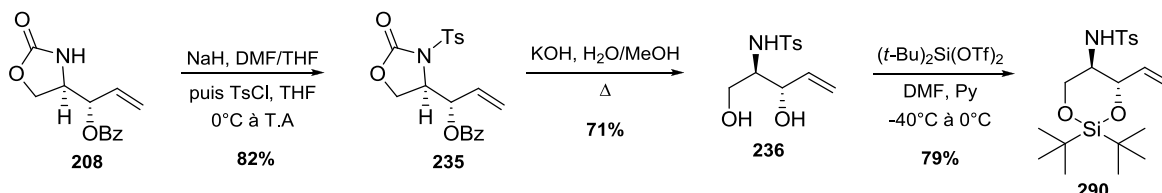


Schéma 153

Le composé **290** a ensuite été engagé dans une réaction de métathèse croisée avec l'acrylate d'éthyle en présence du catalyseur de Grubbs II dans le dichlorométhane à reflux conduisant au composé **291** avec un rendement de 92%. Ensuite, ce dernier a été placé dans les deux conditions de bromation-élimination testées (Br₂ puis Et₃N, PyHBr₃ puis Et₃N). Avec le

tribromure de pyridinium, seul le composé de départ est isolé, alors qu'en présence de dibrome, le composé **292** attendu est obtenu avec un rendement non-optimisé de 57% (Schéma 154).

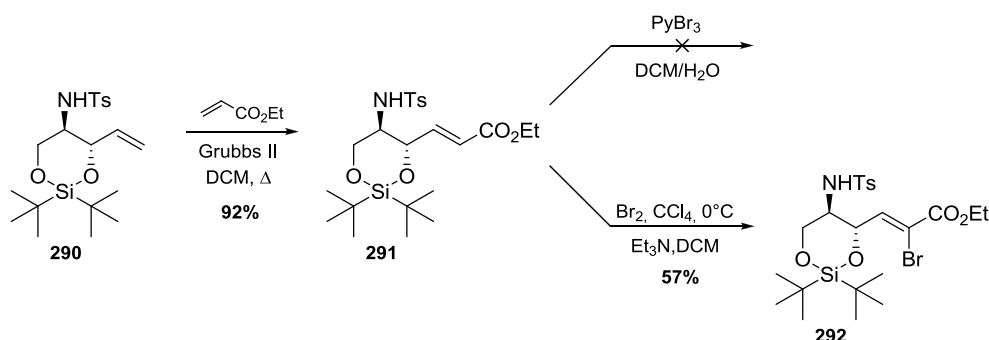


Schéma 154

Le composé **292** est ensuite engagé dans les conditions de couplage intramoléculaire (CuI, DMEDA, dioxane à reflux) mais malheureusement seule la dégradation du composé de départ a été observée (Schéma 155).

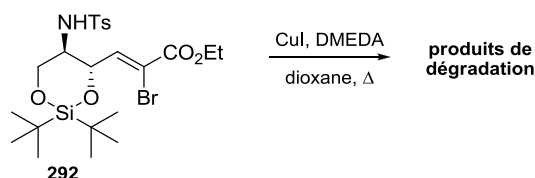


Schéma 155

Nos réserves quant à l'influence négative du groupement Boc et benzylidène se sont avérées fondées et ont permis d'améliorer considérablement les rendements des trois premières étapes. Le premier essai de couplage n'a pas été concluant mais d'autres tests sont envisageables. Par manque de temps, cette stratégie n'a pas pu être davantage développée et doit donc être poursuivie.

IV. Métathèse et hydroboration-oxydation d'éther d'énol pour la formation de cycle à 5 chaînons

En parallèle à ces travaux, la formation d'un cycle à 5 chaînons a été envisagée avec la méthodologie développée dans le chapitre 1 (métathèse et hydroboration-oxydation d'éthers d'énols). L'hydroboration-oxydation de substrat **XLVIII** conduirait au composé **XLVII** comportant un enchaînement *trans-trans* des fonctions hydroxyles, alkoxyles et alkyles (R^2) (en bleu). Cet éther d'énol cyclique à 5 chaînons pourrait être obtenu par métathèse cyclisante du

substrat **XLIX** qui sera lui-même obtenu par allylation du composé **L** (Figure 28). C'était un moyen de vérifier l'efficacité de la première méthode pour la formation de cycles à 5 chaînons.

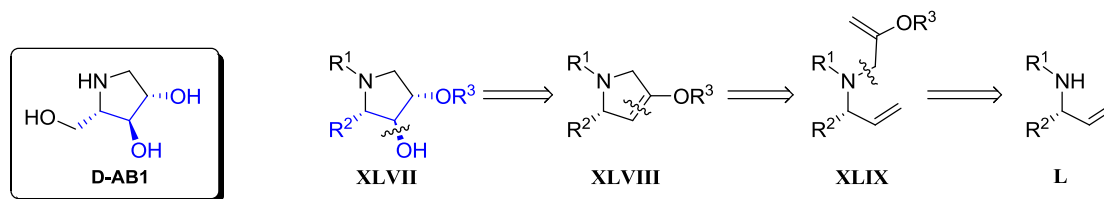


Figure 28 : Métathèse et hydroboration d'éthers d'énols pour la formation de cycles à 5 chaînons

Pour tester cette stratégie, métathèse cyclisante d'éther d'énol puis hydroboration-oxydation sur un cycle à 5 chaînons et synthétiser le produit D-AB1, un substrat de type **L** a été préparé. Tout d'abord, une réaction de type Tsuji-Trost est réalisée entre l'époxyde **293** et le phtalimide (**294**) pour conduire au composé **295** optiquement actif. L'excès énantiomérique de ce dernier est déterminé par RMN du fluor par formation des esters de Mosher racémique et énantiomériquement pur. Le composé **296** est ensuite obtenu par protection du groupement hydroxyle par un groupement triisopropylsilyle (Schéma 156).¹²⁰

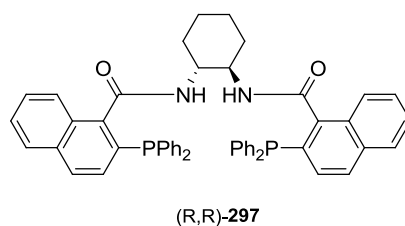
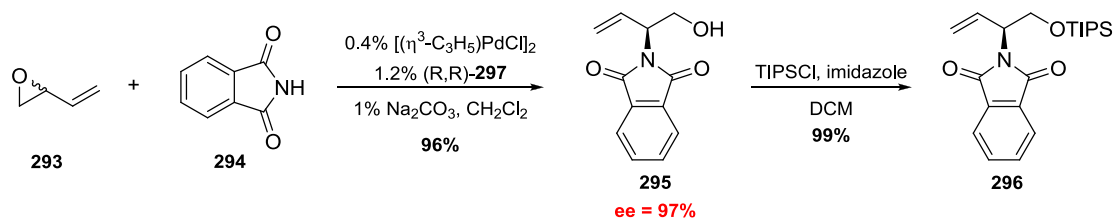
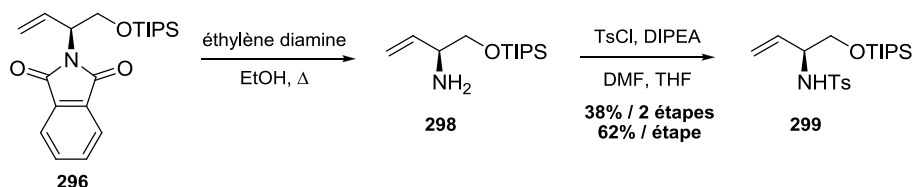


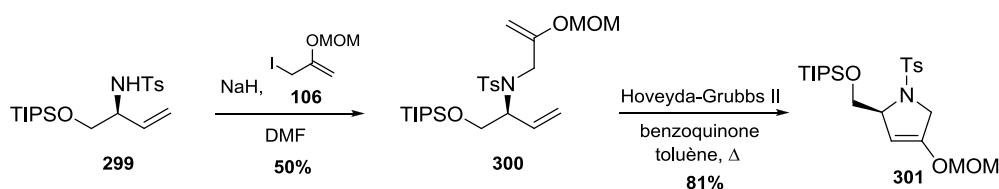
Schéma 156

En présence d'éthylène diamine, le composé **296** a été transformé en amine **298** qui a été protégée sous forme de sulfonamide (**299**) avec un rendement non optimisé de 38% sur 2 étapes soit 62% par étape (Schéma 157).

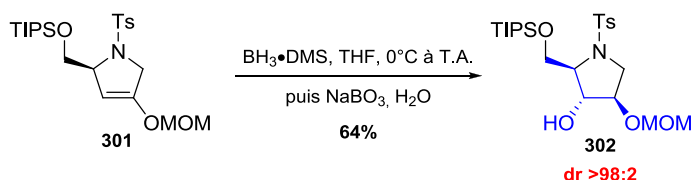
¹²⁰ Trost, B. M.; Horne, D. B.; Woltering, M. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6607-6620.



Comme dans le cas des synthèses de la castanospermine et de la 1-désoxynojirimycine, le composé **299** est alkylé avec l'iodoéther d'énol **106**, puis le composé **300** est placé dans les conditions de métathèse cyclisante utilisées lors de la synthèse de la 1-désoxynojirimycine et conduit à l'obtention de l'éther d'énol cyclique **301** avec un rendement de 81% sensiblement similaire à celui obtenu lors de la synthèse de la 1-désoxynojirimycine (Schéma 158).



Ce dernier subit ensuite une hydroboration suivie d'une oxydation pour conduire au composé **302** avec un rendement de 64% et une totale diastéréosélectivité (Schéma 159).



La séquence métathèse et hydroboration-oxydation d'éther d'énol fonctionne pour la construction de cycle à 5 chaînons. De plus, l'étape d'hydroboration-oxydation semble conduire, encore une fois, à une bonne sélectivité même s'il reste à vérifier la nature de l'enchaînement obtenu. Les étapes de protection de l'amine et d'alkylation restent à être optimisées pour fournir une synthèse efficace de la D-AB1

V. Conclusion

Dans ce chapitre, une nouvelle stratégie a tout d'abord fait l'objet de plusieurs essais notamment en essayant de réaliser une hydroboration-oxydation d'énamide cyclique. Différentes

méthodes ont été étudiées pour préparer ces énammides cycliques : tout d'abord, une métathèse cyclisante d'énamide a été envisagée, malheureusement la formation d'énammides à partir de substrats obtenus lors des synthèses de la 1-désoxyojirimycine et de la castanospermine ainsi que les réactions de métathèse n'ont pas conduit aux substrats attendus. Ensuite, une métathèse cyclisante d'ynamides a été envisagée pour obtenir des énammides cycliques. Enfin, une autre approche passant par un couplage intramoléculaire entre un ester ou un aldéhyde α,β -insaturé α -bromé a été envisagée ; nous avons finalement pu obtenir un substrat de ce type de manière efficace (**292**) mais le premier test de cyclisation n'a pas fonctionné. Même si les résultats d'hydroboration-oxydation à partir de l'énamide instable **283** ont été décevants, cette voie devra être approfondie (Schéma 160).

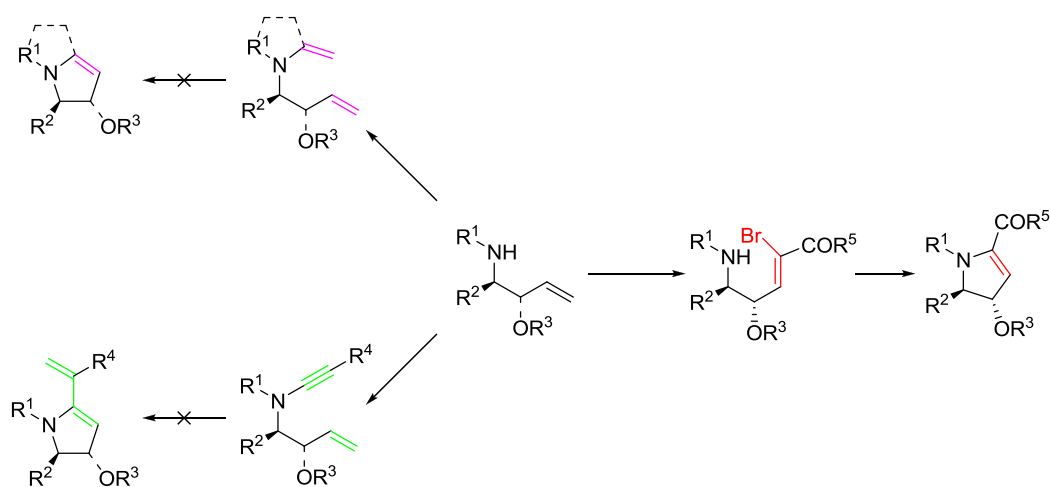


Schéma 160

Enfin, une application de la séquence métathèse et hydroboration-oxydation d'éther d'énol pour la formation de cycle à 5 chaînons a conduit à une pyrrolidine. La réaction de métathèse est efficace et l'hydroboration-oxydation conduit à un seul diastéréoisomère. Une optimisation de certaines étapes permettra une synthèse efficace d'un composé naturel, la D-AB1 (Schéma 161).

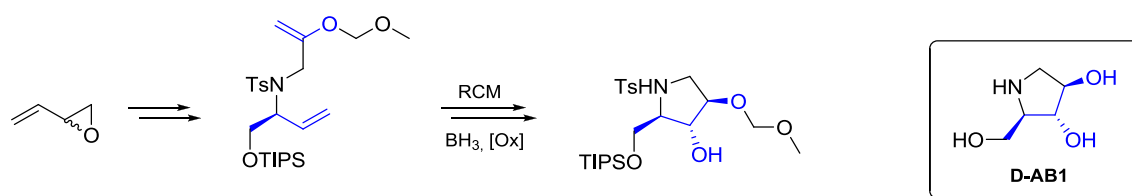


Schéma 161

Conclusion

Conclusion

I. Conclusion

L'objectif principal de ce travail était de développer une nouvelle stratégie permettant la construction d'un motif triol tout *trans* de façon efficace et sélective. Comme nous l'avons vu dans l'introduction, aucune méthode ne permettait d'allier ces deux aspects pour la construction de ce motif pour la synthèse d'alcaloïdes polyhydroxylés. Une séquence réactionnelle de métathèse cyclisante et d'hydroboration-oxydation d'éther d'énol a été envisagée pour synthétiser ce motif. Un substrat type cyclique a été synthétisé à partir de la 3,5-dichloropyridine permettant d'étudier la sélectivité de la réaction d'hydroboration sur un motif pipéridinique ainsi que d'optimiser les conditions de la réaction. L'hydroboration des éthers d'énols cycliques avec le complexe borane-diméthyle sulfure a conduit à un seul diastéréoisomère après oxydation au perborate de sodium (66% et 68% pour les composés contenant respectivement les groupements hydroxyle libre et benzyloxy) (Schéma 162).

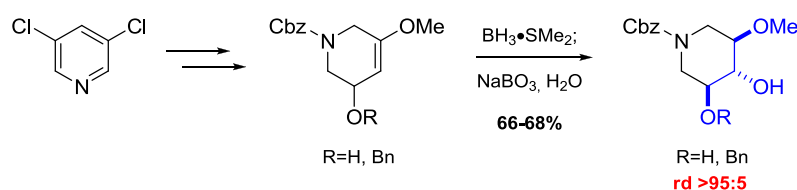


Schéma 162

Cette stratégie a ensuite été appliquée à la synthèse totale d'alcaloïdes comportant un motif pipéridinique. Tout d'abord, la synthèse d'une indolizidine, la (+)-castanospermine, a été réalisée à partir d'un intermédiaire déjà synthétisé au laboratoire et a permis, en appliquant la stratégie développée, de synthétiser ce composé naturel en 17 étapes avec un rendement global de 3.7%. Le stéréocontrôle des différents centres asymétriques de cette molécule a été réalisé grâce à une étape de cycloaddition [2+2], à une séquence oxydation allylique-oxydation-réduction et enfin à l'application de la stratégie développée au préalable (Schéma 163).

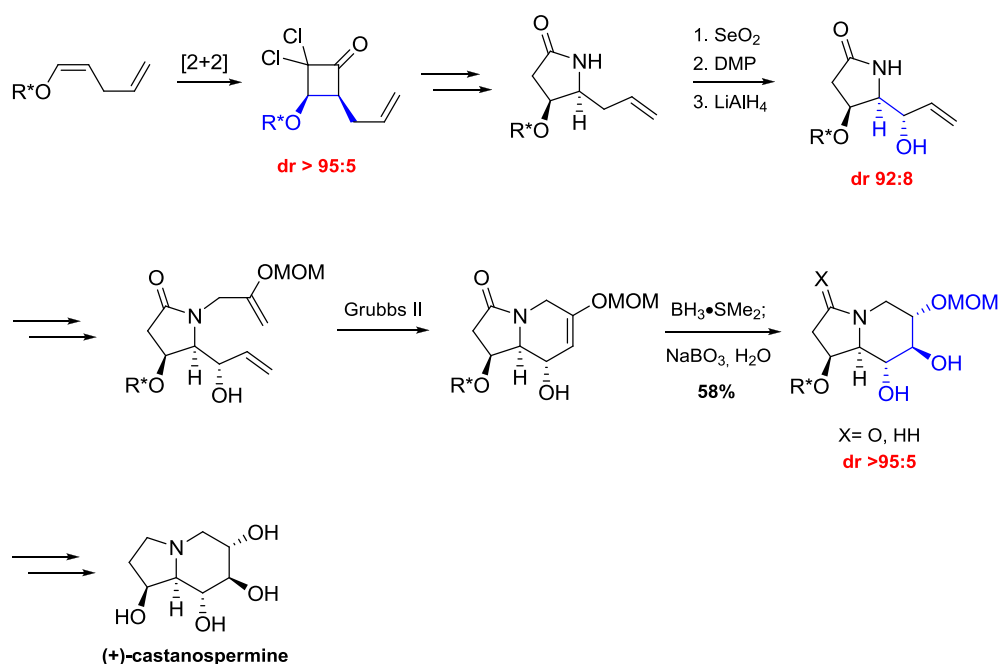


Schéma 163

La synthèse d'une pipéridine, la (+)-1-désoxynojirimycine, a ensuite fait l'objet de l'application de cette méthodologie. Il a été, tout d'abord, envisagé de réaliser la séquence métathèse cyclisante puis hydroboration-oxydation sur une oxazolidinone structuellement proche du lactame utilisé lors de la synthèse de la castanospermine. Malheureusement, l'étape de métathèse n'a jamais conduit à la formation du composé bicyclique mais seulement aux composés de départ (R=Bz), ou aux composés d'isomérisation de l'oléfine (R=H, Bn) (Schéma 164).

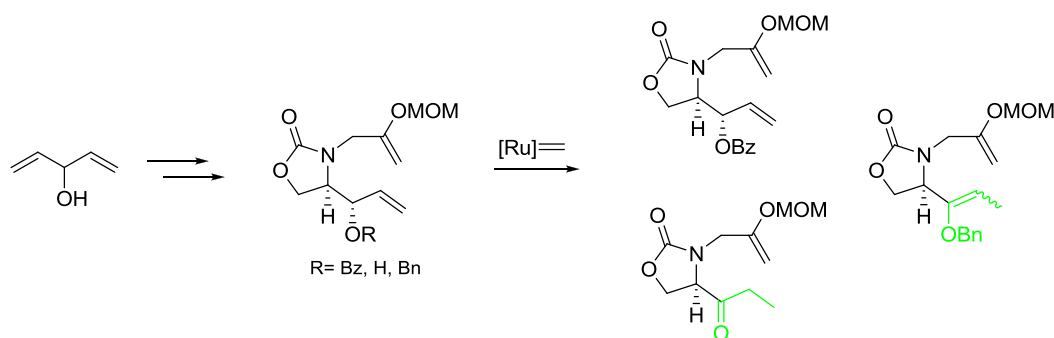


Schéma 164

Un substrat ne comportant pas de groupement hydroxyle en position allylique a aussi été synthétisé pour étudier la viabilité de cette réaction sur ce type de composé, mais ce dérivé n'a pas conduit au composé bicyclique, mais une fois encore à l'isomérisation de la double liaison (Schéma 165).

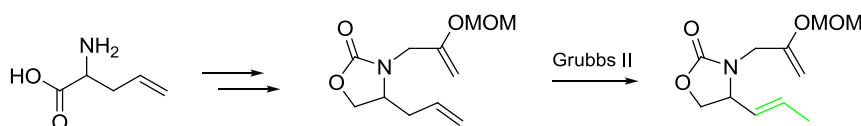


Schéma 165

Une modification du substrat a permis de réaliser cette réaction de métathèse de façon efficace en utilisant le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs II. De plus, l'hydroboration-oxydation de l'éther d'énol cyclique ainsi obtenu conduit, encore une fois, à un seul diastéréoisomère possédant la substitution souhaitée. Enfin, ces deux réactions ont pu être effectuées dans un seul pot pour rendre cette séquence encore plus efficace. L'application de cette stratégie a permis de réaliser la synthèse totale la plus efficace de la (+)-1-désoxynojirimycine en 10 étapes avec un rendement global de 24% et un diastérocontrôle total des différents centres asymétriques (Schéma 166).

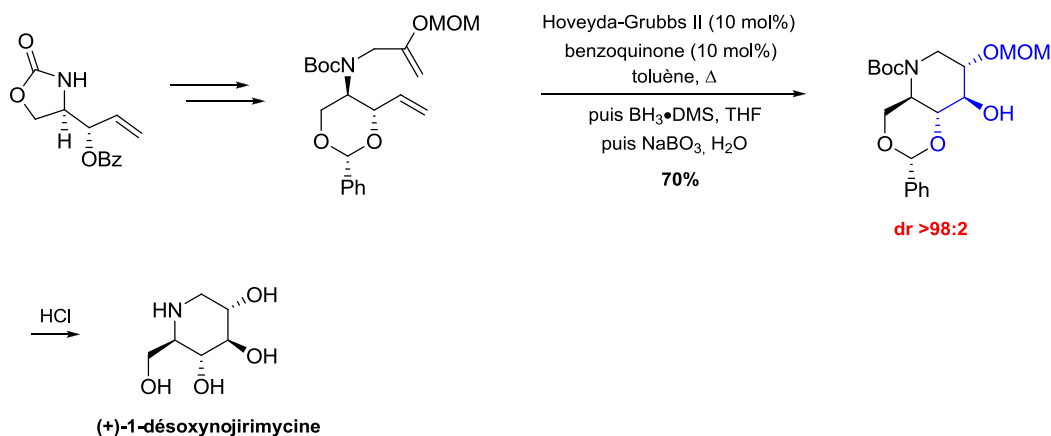


Schéma 166

Dans l'optique de synthétiser des alcaloïdes polyhydroxylés comportant un motif pyrrolidinique avec des substitutions *trans-trans*, une hydroboration-oxydation d'énamides cycliques a été envisagée. Différentes méthodes permettant l'obtention de cet énamide ont été explorées : tout d'abord une métathèse cyclisante d'énamide, puis une métathèse cyclisante d'ynamide et enfin un couplage intramoléculaire (Schéma 167).

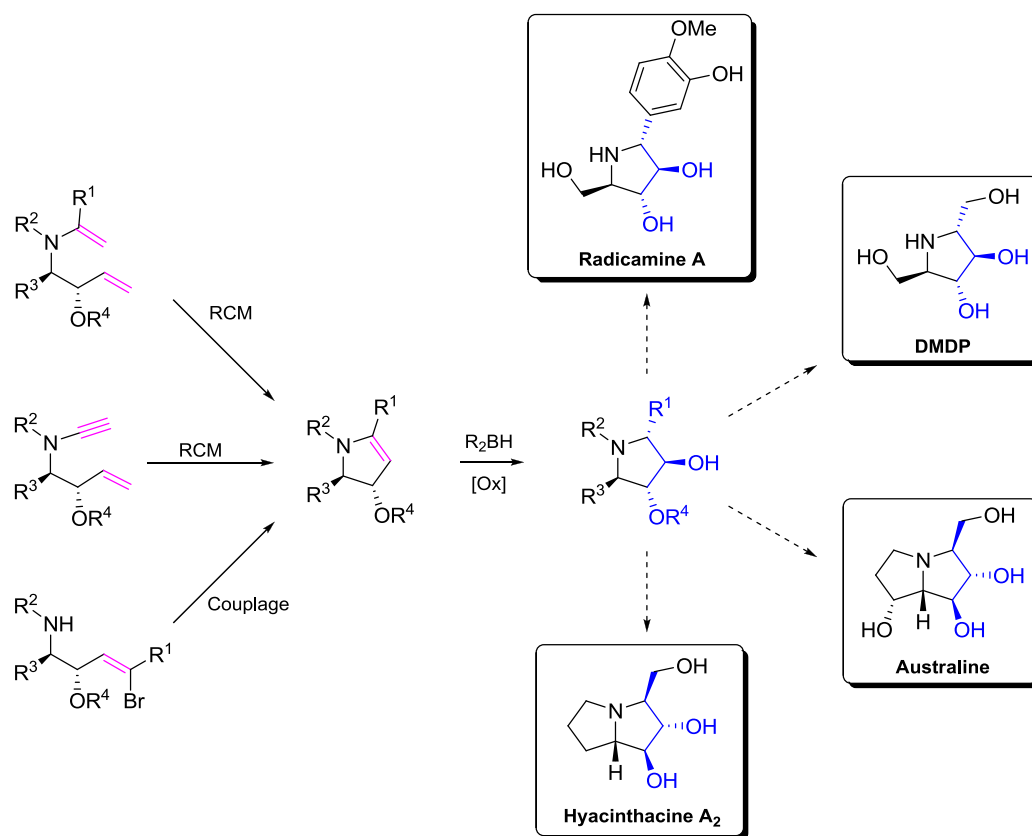


Schéma 167

Concernant la première approche (métathèse cyclisante d'énamide) des substrats types ont été synthétisés par transfert d'un groupement vinyle sur des intermédiaires utilisés lors des synthèses antérieures. Malheureusement, les réactions de métathèse n'ont donné lieu à aucune réaction de cyclisation (Schéma 168).

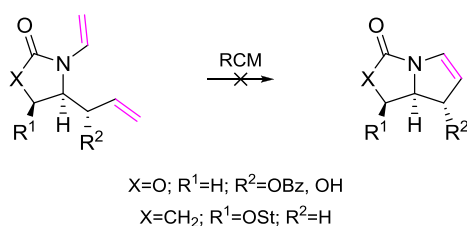


Schéma 168

De façon à obtenir des énammes substitués, une hydroamination de triple liaison a été envisagée, mais une fois les précurseurs de métathèse obtenus, aucune réaction de cyclisation dans les conditions de métathèse n'a été observée (Schéma 169).

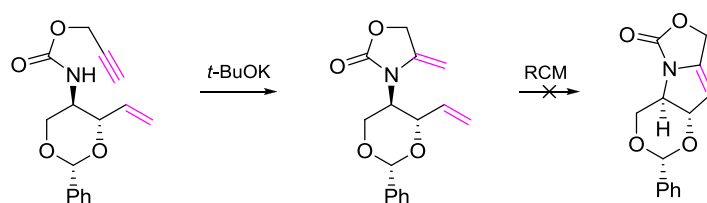


Schéma 169

Une autre approche, envisagée pour former des énammides cycliques, a consisté en une métathèse cyclisante avec des ynamides. Lorsque les précurseurs ont été obtenus, aucune réaction de cyclisation n'a été observée (Schéma 170).

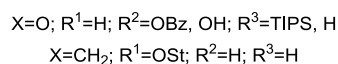
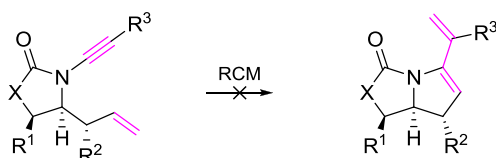


Schéma 170

Un couplage intramoléculaire entre une double liaison α -halogénée et un atome d'azote a enfin été considéré en vue de former des énammides cycliques. Les premiers essais par cette voie se sont avérés encourageants car ils ont permis l'accès à un énamide cyclique. La séquence utilisée pour obtenir la double liaison bromée consistait en une métathèse croisée avec un ester ou un aldéhyde α,β -insaturé suivi d'une bromation et d'une élimination. Malgré de nombreuses optimisations, cette séquence n'a pas fourni efficacement les énammides cycliques souhaités. Le seul énamide cyclique obtenu a été **283**, mais inefficacement (Schéma 171).

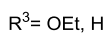
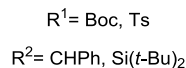
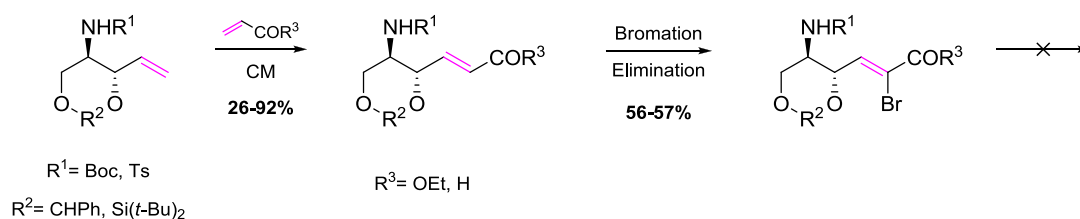
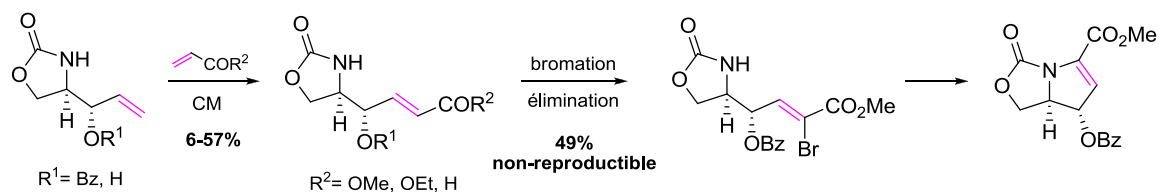


Schéma 171

Enfin, l'application de la stratégie, métathèse cyclisante hydroboration-oxydation d'éther d'énol, a été appliquée à la synthèse de motif pyrrolidinique et a conduit à la formation d'une pyrrolidine avec une substitution *trans-trans* des différents groupements. Ce composé est un intermédiaire avancé pour la synthèse de la D-AB1 (Schéma 172).

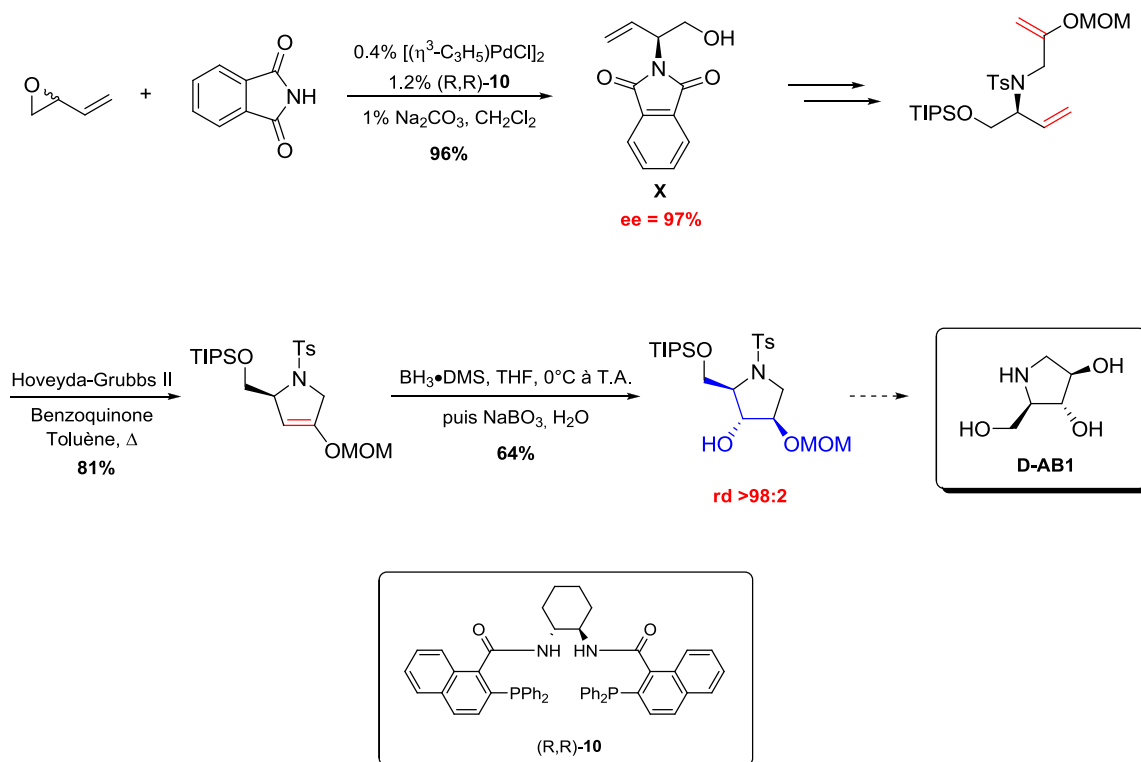


Schéma 172

II. Perspectives

II.A. Formation de cycles à 6 chaînons

Concernant la séquence métathèse et hydroboration-oxydation d'éther d'énol pour la formation de cycles à 6 chaînons, une étude est en cours au laboratoire pour synthétiser un autre composé naturel, la (+)-fagomine (Schéma 173).

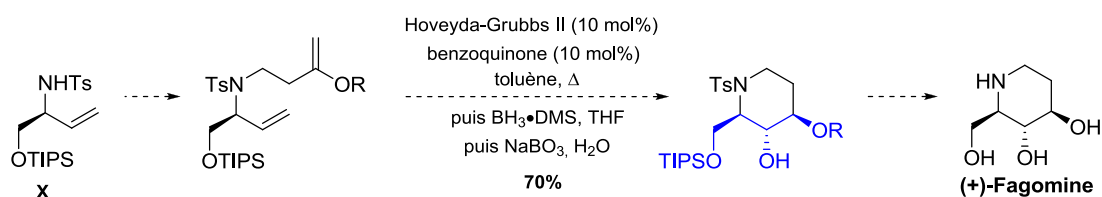


Schéma 173

Une métathèse tandem éne-ynol-ène peut être envisagée pour former cette fois-ci un bicyclic [4.3.0] azanonane permettant la formation d'éther d'énol bicyclique qui pourrait subir ensuite une hydroboration-oxydation ou époxydation-réduction pour former, là encore, le motif souhaité (Schéma 174).

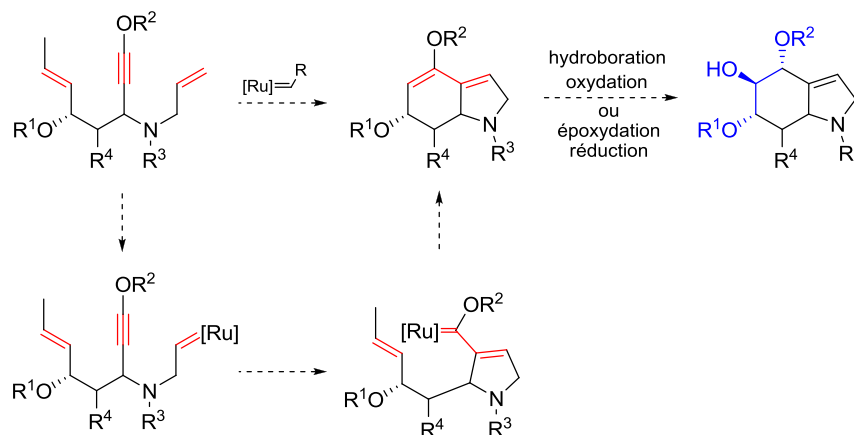


Schéma 174

Cette approche permettra peut-être l'accès à un composé naturel, encore jamais synthétisé, la (-)-narcissidine. Cette approche est en cours d'étude au laboratoire (Figure 29).

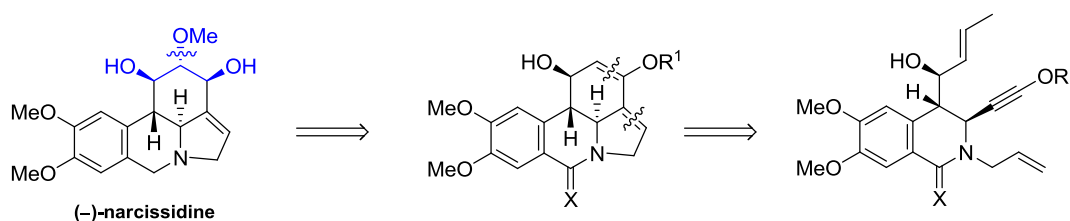


Figure 29 : Rétrosynthèse envisagée de la narcissidine

II.B. Formation de cycle à 5 chaînons

Dans l'optique d'éviter les réactions parasites d'isomérisation lors des métathèses d'énamides et de faciliter les réactions d'hydroamination, la synthèse d'un substrat comportant une triple liaison substituée par une fonction alkoxy-carbonyle pourrait être envisagée (formation d'énamide par addition conjuguée 1,4). De plus, la fonction alkoxy-carbonyle devrait éviter les réactions parasites d'isomérisation et permettre peut-être les synthèses de deux composés naturels, la hyacinthacine A_2 et la DMDP (Schéma 175).

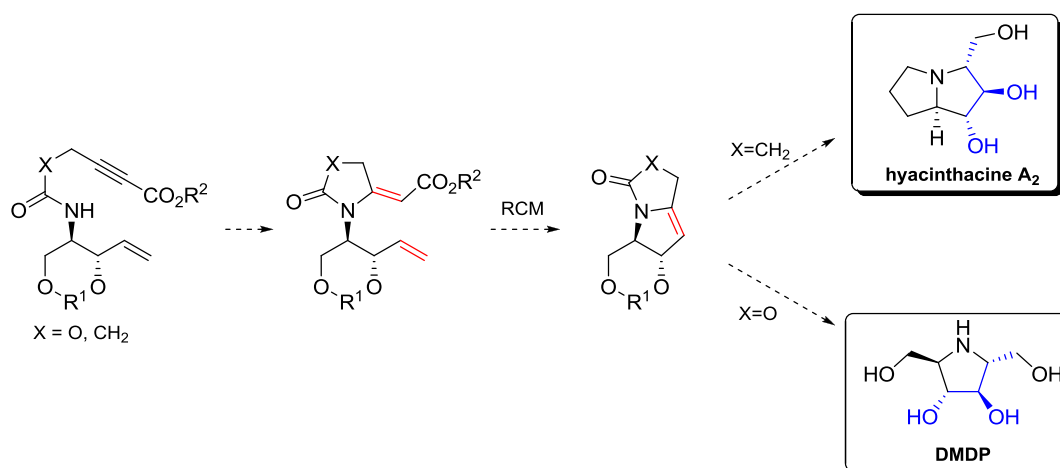


Schéma 175

Concernant la métathèse d'ynamide, d'autres voies d'accès d'ynamides pourraient être envisagées de manière à tester cette réaction sur d'autres substrats. Tout d'abord, un couplage peptidique avec l'acide formique permettrait d'obtenir l'amide correspondant qui, en réaction avec la triphénylphosphine et le tétrachlorométhane, conduirait à l'énamide dichloré. En présence de butyllithium, l'ynamide serait obtenu. Une autre voie de synthèse de cet ynamide consisterait à faire réagir l'amidure de potassium avec le trichloroéthylène conduisant à l'énamide dichloré qui, en présence encore une fois de butyllithium, donnerait accès à l'ynamide correspondant (Schéma 176).

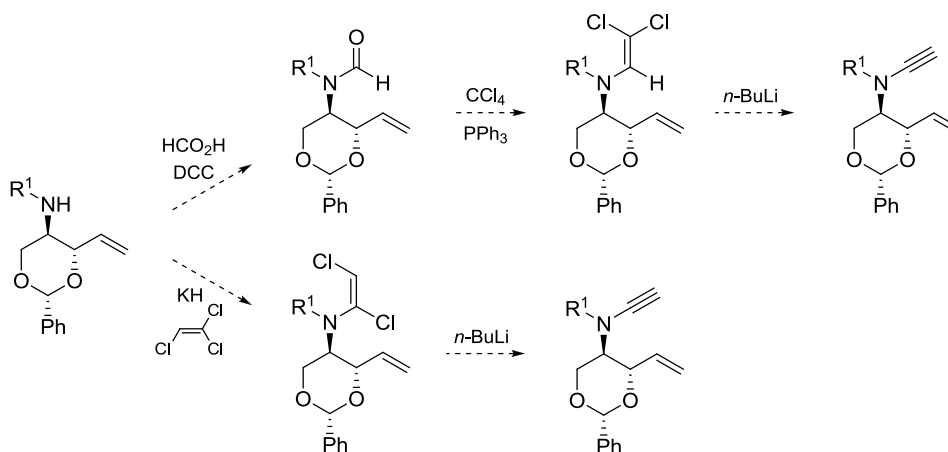


Schéma 176

Enfin, la synthèse de la D-AB1, par métathèse et hydroboration-oxydation de l'éther d'énol, reste à terminer, notamment en optimisant les étapes de déprotection du phthalimide, de protection de l'amine ainsi formée et d'alkylation (Schéma 177).

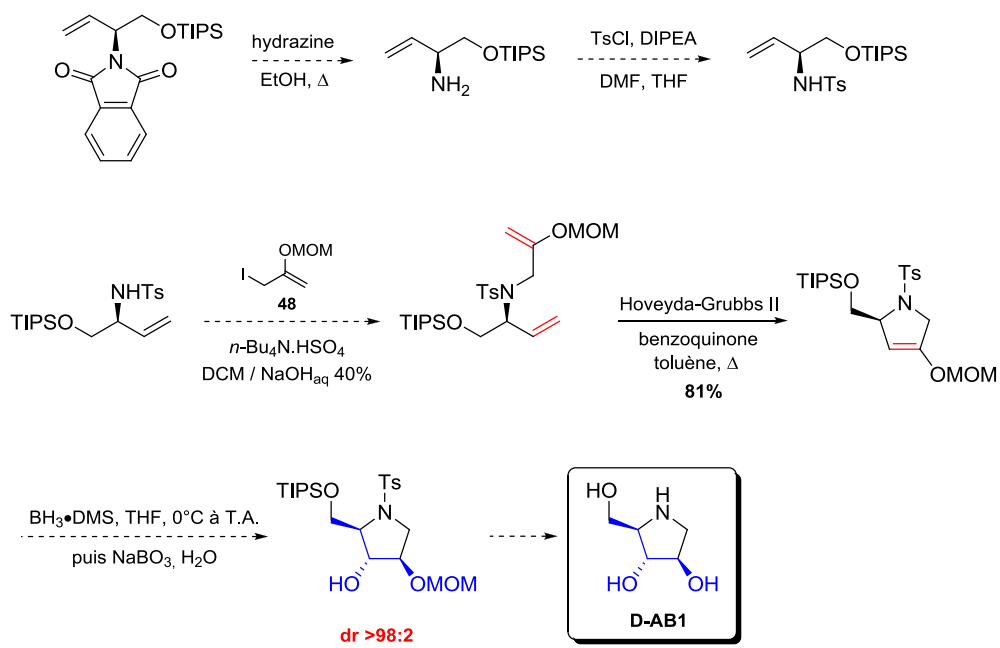


Schéma 177

Partie expérimentale

Partie expérimentale

I. Procédure générale

Les réactions sont réalisées sous agitation magnétique en utilisant des solvants distillés, sous atmosphère d'argon et dans une verrerie préalablement séchée dans une étuve à 110 °C.

Solvants et réactifs: Le THF, l'éther, le dichlorométhane et le toluène anhydre sont obtenus avec le distributeur de solvant MBRAUN: le THF anhydre a été obtenu par filtration sur tamis moléculaire activé; le toluène, le diéthyléther ainsi que le dichlorométhane anhydre ont été obtenus par filtration sur alumine activée. La pyridine, la diisopropyléthylamine et la triéthylamine ont été distillées sur hydrure de calcium et conservées sur KOH. Les autres produits commerciaux ont été, en général, directement utilisés sans purification préalable.

Chromatographies: les chromatographies analytiques sur couches minces (CCM) ont été réalisées sur gel de silice sur feuille d'aluminium Merck (gel de silice Kieselgel 60F₂₅₄-0.2mm). Les plaques ont été ensuite révélées par UV (λ 365 et 312 nm) puis au moyen d'un révélateur adapté: avec une solution à 10% d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol, avec une solution de *p*-anisaldéhyde (80 mL d'éthanol 95%, 2.9 mL d'H₂SO₄, 0.86 mL d'AcOH et 2.1 mL de *p*-anisaldéhyde), avec une solution de ninhydrine dans l'éthanol ou avec une solution basique de KMnO₄ dans l'eau. Les chromatographies sur colonnes «flash» ont été réalisées sous pression d'air sur un gel de silice Merck Kieselgel Geduran SI60 (40-60).

Points de fusion: les points de fusion ont été déterminés en tube capillaires sur un appareil Büchi B-545 et ne sont pas corrigés.

Caractérisation des produits par spectroscopie: les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés à température ambiante (sauf indications contraires) sur un spectromètre Bruker AV300 ou AV400. Tous les déplacements chimiques pour les spectres ¹H et ¹³C sont rapportés au pic résiduel du solvant et sont en ppm. Les abréviations utilisées sont: s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet ; quint = quintuplet ; sept = septuplet ; m = multiplet ou massif ; *J* = constante de couplage en Hertz (Hz) ; δ = déplacement chimique en ppm.

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés avec un polarimètre Perkin-Elmer 341.

Un spectromètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) a été utilisé pour réaliser les spectres IR.

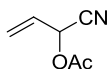
Les spectres de masse ont été réalisés par ionisation chimique (DCI, mélange ammoniac/isobutane 63/37) sur un appareil Polaris Q Thermo Finnigan ou par électrospray (ESI) sur un appareil Brücker Esquire 3000 plus.

Les microanalyses ont été réalisées par les services analytiques du DCM.

Nomenclature: la nomenclature utilisée pour les produits de la partie expérimentale est la nomenclature IUPAC générée avec ChemDraw 11.0.

II. Descriptions des produits

II.A. Chapitre 1



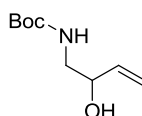
1-Cyanoallyl acetate (105): To a solution of distilled acrolein (10.4 mL, 0.155 mol) in toluene (30 mL) at -10 °C, acetic anhydride (14.6 mL, 0.155 mol) was added. Then, NaCN (11.0 g, 0.22 mol) in water was added dropwise over 2 h to the mixture. After 1 h at -10 °C, the mixture was extracted with toluene and the organic layers were washed with 1N acetic acid, saturated NaHCO₃, and water. The organic layers was dried over MgSO₄, filtered and concentrated at 40 °C under reduced pressure. The residue was purified by distillation (88 °C / 5 torr) to give **105** (13.5 g, 70%) as a colorless oil.

IR (neat) 2950, 1757, 1650, 1420, 1375, 1220, 1112, 1030, 985, 955, 910 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.95-5.85 (m, 2H); 5.77-5.70 (m, 1H); 5.59-5.54 (m, 1H); 2.17 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 128.0, 122.4, 115.1, 61.5, 20.3.

MS (DCI) *m/z* 143.07 [M+NH₄]⁺.

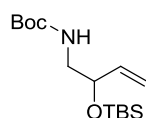


tert-Butyl 2-hydroxybut-3-enyl carbamate (110): To a solution of LiAlH₄ (908 mg, 24 mmol) in ether (20 mL) at 0 °C, a solution of **105** (1.0 g, 8 mmol) in ether (20 mL) was added dropwise. After 1.5 h at 0 °C and 1 h at room temperature, the mixture was hydrolysed using water (1 mL), 15% NaOH (1 mL), and finally water (3 mL). The solid was filtered on a celite pad and the filtrate was concentrated at 40 °C under reduced pressure. The crude product was dissolved in 1N NaOH (6.9 mL) at 0 °C and a solution of Boc₂O (1.7 g, 7.6 mmol) in DCM (20 mL) was added dropwise. After 5 h at room temperature, the mixture was extracted with DCM and the

organic layers were washed with 0.1 N HCl, saturated NaHCO₃, and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated at 40 °C under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, eluent pentane/EtOAc 7/3 to 6/4) to give **110** (673 mg, 45%) as a white solid.

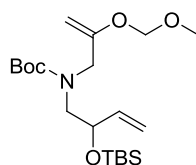
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.94-5.82 (ddd, *J*= 17.4, 10.5, 5.4 Hz, 1H); 5.4-5.33 (app. dt, *J*= 17.4, 1.5 Hz, 1H); 5.25-5.20 (app. dt, *J*= 10.5, 1.5 Hz, 1H); 5.00-4.80 (br s, NH); 4.20-4.30 (br m, 1H); 3.45-3.30 (br m, 1H); 3.20-3.00 (m, 1H); 2.45-2.35 (br s, 1H); 1.47 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.5, 138.0, 116.0, 85.9, 72.2, 46.2, 26.3.



tert-Butyl 2-(tert-butyldimethylsilyloxy)but-3-enyl carbamate (111): To a solution of **110** (188 mg, 1 mmol) in DMF (10 mL), imidazole (82 mg, 1.2 mmol) and TBSCl (166 mg, 1.1 mmol) were added. After 1 h at room temperature and 4 h at 40 °C. The mixture was treated with water and the organic layer extracted with Et₂O. The organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, eluent pentane/Et₂O 95/5 to 9/1) to give **111** (201 mg, 67%) as a yellow oil.

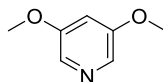
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.82-5.71 (ddd, *J*= 17.4, 10.5, 5.4 Hz, 1H); 5.28-5.22 (app. dt, *J*= 17.4, 1.5 Hz, 1H); 5.14-5.10 (app. dt, *J*= 10.5, 1.5 Hz, 1H); 4.65-4.8 (br s, NH); 4.30-4.15 (br m, 1H); 3.35-3.20 (br m, 1H); 3.10-2.90 (m, 1H); 1.47 (s, 9H); 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H); 0.04 (s, 3H).



tert-Butyl 2-(tert-butyldimethylsilyloxy)but-3-enyl(2-(methoxymethoxy)allyl)carbamate (113): To a suspension of NaH (19 mg, 0.5 mmol) and NaI (3 mg, cat.) in DMF (1 mL) at 0 °C, a solution of carbamate **112** (100 mg, 0.3 mmol) and 3-chloro-2-(methoxymethoxy)prop-1-ene (54 mg, 0.4 mmol) in DMF (2.3 mL) was added. After 5 h at room temperature, the mixture was treated with NaH (19 mg, 0.5 mmol), followed by 3-chloro-2-(methoxymethoxy)prop-1-ene (54 mg, 0.4 mmol). After 2 h, the mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The organic layers were washed with 0.1N HCl, water, and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, eluent pentane/Et₂O 98/2 to 9/1) to give **113** (82.3 mg, 62%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.90-5.70 (m, 1H); 5.28-5.07 (m, 2H); 4.93 (s, 2H); 4.50-4.20 (m, 1H); 4.25-4.15 (m, 1H); 4.13-4.10 (m, 2H); 3.83-3.67 (m, 1H); 3.43-2.93 (m, 2H); 3.39 (s, 3H); 4.44 (s, 9H); 0.90 (s, 9H); 0.02 (m, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.0, 139.6, 115.5, 93.8, 85.4, 85.0.



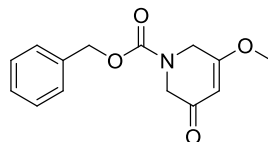
3,5-Dimethoxypyridine (117):⁵⁵ To a stirred solution of 3,5-dichloropyridine (10.0 g, 0.068 mole) in distilled DMF (250mL) under argon, sodium methoxide (60 g, 1.08 mole) was added. The mixture was heated at 80 °C for 20 h, cooled to 0°C, and then treated dropwise with water. The mixture was extracted with Et₂O and the organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, eluent Et₂O/Pentane 6/4 to 1/0) to give the 3,5-dimethoxypyridine (**117**) (4.31 g, 46%) as a colorless oil.

IR (neat) 3399, 2940, 2840, 1589, 1426, 1302, 1211, 1167, 1051 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.9 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.7 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.8 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 129.4, 106.5, 55.5.

MS (DCI) *m/z* 140.2 [M+H]⁺.



Benzyl 3-methoxy-5-oxo-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (120): To a solution of 3,5-dimethoxypyridine (**117**) (2.01 g, 0.015 mole) in MeCN (50 mL) at -45 °C, NaBH₄ (1.01 g, 0.027 mmole) was added in portions over 10 min. Benzyl chloroformate was then added dropwise to the mixture at -45 °C, and after 2 h, a solution of 1N HCl (30 mL). The HCl addition was followed immediately by addition of a saturated solution of K₂CO₃ (until the basic pH, reaction temperature at -40 °C). The mixture was allowed to warm to room temperature and was extracted with EtOAc. The organic layers were concentrated at 40 °C and the crude product was dissolved in THF (94 mL) and a solution of 1N HCl (139 mL) was added at room temperature. After 3.5 h, the mixture at 0°C was basified with pellets of NaOH. The reaction mixture was washed once with EtOAc and the organic layer was subsequently washed with 1N NaOH until the aqueous layer was no longer yellow. The combined aqueous layers were acidified at 0 °C with 6N HCl, saturated with NaCl, and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. The crude product at 0 °C was dissolved in Et₂O and diazomethane was added dropwise. The

reaction mixture was then concentrated at 40 °C under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂/2.5%Et₃N, eluent Et₂O/pentane 7/3 to 8/2) to afford **120** (2.69 g, 69%) as a yellow solid.

mp 47 – 48 °C

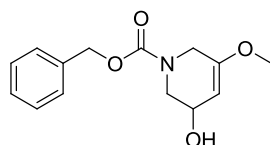
IR (neat) 3031, 2945, 2848, 1706, 1665, 1616, 1433, 1390, 1330, 1225, 1104, 1012, 824, 764, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (m, 5H), 5.48 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 192.9, 154.6, 135.8, 128.4, 128.2, 128.0, 100.8, 67.7, 56.1, 50.5, 44.3 (missing Cq enol ether).

MS (ESI) *m/z* 262.0 [M+H]⁺, 284.0 [M+Na]⁺.

Anal. Calcd. for C₁₄H₁₅NO₄: C, 64.36; H, 5.79; N, 5.37. Found: C, 64.20; H, 5.86; N, 5.56.



Benzyl 5-hydroxy-3-methoxy-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (121): To a solution of LiAlH₄ (68 mg, 1.7 mmole) in THF (2 mL) at -78 °C, a solution of **120** (268.7 mg, 1.03 mmole) in THF (4 mL) was added dropwise. After 10 min at -78 °C, H₂O (68 μL), NaOH 15% (68 μL), and H₂O (204 μL) were sequentially added. The mixture was allowed to warm to room temperature and diluted with EtOAc. The reaction was then filtered through a celite pad and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel Et₃N (3.5%vol) (eluent Et₂O/pentane 5/5 to 7/3) gave **121** (250 mg, 92%) as a colorless oil.

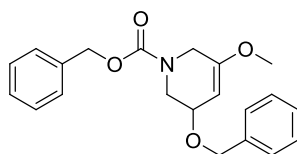
IR (neat) 3425 (br), 2905, 1703, 1668, 1435, 1362, 1234, 1121, 1079, 1054, 1015, 830, 764, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.92 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.25-4.10 (br m, 1H), 3.91 (dd, *J* = 13.5, 3.6 Hz, 1H), 3.68 (br d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.28 (dd, *J* = 13.5, 3.6 Hz, 1H), 1.72 (br, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.7, 136.4, 128.5, 128.0, 127.9, 95.3, 67.4, 63.6, 54.6, 48.5, 44.4 (missing Cq enol ether).

MS (ESI) *m/z* 286.1 [M+Na]⁺, 302.0 [M+K]⁺, 549.1 [2M+Na]⁺.

Anal. Calcd. for C₁₄H₁₇NO₄: C, 63.87; H, 6.51; N, 5.32. Found: C, 63.76; H, 6.76; N, 5.28.



Benzyl 5-(benzyloxy)-3-methoxy-5,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (122): To a solution of NaH (60%) (47 mg, 1.18 mmole) in THF (2 mL) at 0 °C, a solution of **121** (221 mg, 0.84 mmole) in THF (8 mL) was added. After 20 min, TBAI (cat.) was added followed by, dropwise, benzyl bromide (119.9 μ L, 1.0 mmole). After 2 h at room temperature, a saturated solution of NaHCO₃ was added. The mixture was extracted with Et₂O and the organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent Et₂O/pentane 3/7 to 5/5) gave **122** (233 mg, 79%) as a colorless oil.

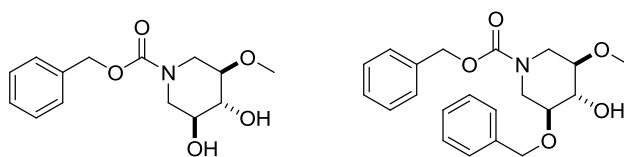
IR (neat) 3063, 3030, 2858, 1704, 1669, 1497, 1453, 1432, 1388, 1360, 1282, 1234, 1124, 1091, 1066, 1027, 810, 736, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 7.36-7.31 (m, 10H), 5.18 (m, 2H), 4.93 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.75-4.52 (br m, 2H), 4.30-4.09 (br m, 3H), 3.79-3.73 (br d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.37-3.29 (br m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 156.7, 156.0, 155.3, 138.2, 136.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.5, 93.5, 92.9, 70.3, 70.1, 69.8, 67.2, 54.4, 44.7, 44.2, 44.0.

MS (ESI) m/z 376.1 [M+Na]⁺, 342.0 [M+K]⁺.

Anal. Calcd. for C₂₁H₂₃NO₄: C, 71.37; H, 6.56; N, 3.97. Found: C, 71.41; H, 6.76; N, 3.97.



(3*R,4*S**,5*S**)-Benzyl 3,4-dihydroxy-5-methoxypiperidine-1-carboxylate (123) and (3*R**,4*R**,5*S**)-benzyl 3-(benzyloxy)-4-hydroxy-5-methoxypiperidine-1-carboxylate (124):**

To a solution of enol ether **121** (66.8 mg, 0.254 mmole) or **122** (51 mg, 0.145 mmole) in THF (1.5 mL) at 0 °C, BH₃.SMe₂ (72 μ L, 0.762 mmole for **121**, 28 μ L, 0.289 mmole for **122**) was added dropwise. After 3 h at room temperature, water (1 mL) and NaBO₃•4H₂O (352 mg, 2.29 mmole for **121**, 223 mg, 1.45 mmole for **122**) were added and the mixture was stirred for 15 h. The mixture was extracted with EtOAc and the organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂, gradient of pentane/EtOAc) afforded **123** (48.2 mg, 66%) or **124** (36.5

mg, 68%) as a colorless oil; in the case of **121**, an inseparable mixture of **126** and **127** (11.3 mg, 17%) was also isolated.

For diol 123:

IR (neat) 3430 (br), 2929 (br), 1698, 1433, 1365, 1218, 1100, 969, 877, 765, 699 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 7.50-7.26 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.42-4.08 (m, 2H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.20-3.05 (br s, 1H), 3.05-2.74 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 155.4, 136.3, 128.5, 128.2, 127.9, 78.7, 76.7, 69.5, 67.6, 57.9, 47.3, 44.4.

MS (ESI) m/z 282.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 304.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 585.2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (FT, ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$: 304.1155. Found: 304.1159.

For alcohol 124:

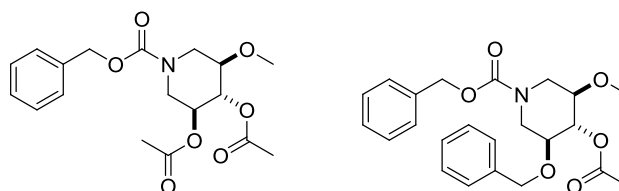
IR (neat) 3449 (br), 3030, 2918 (br), 1703, 1497, 1454, 1431, 1363, 1316, 1248, 1217, 1103, 1029, 737, 698 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 7.50-7.26 (m, 10H), 5.13 (br s, 2H), 4.69 (br s, 2H), 4.60-4.15 (br s, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.14 (br s, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.74 (br s, 1H), 2.63-2.40 (br t, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers) δ 155.0, 137.9, 136.4, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 78.8, 77.6, 77.1, 72.7, 67.6, 58.2, 45.7, 45.1.

MS (ESI) m/z 372.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 394.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 410.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

HRMS (FT, ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$: 394.1625. Found: 394.1629.



(3R*,4R*,5S*)-1-(Benzyloxycarbonyl)-5-methoxypiperidine-3,4-diyl diethanoate (128) and (3R*,4R*,5S*)-benzyl 3-(benzyloxy)-4-(ethanoxy)-5-methoxypiperidine-1-carboxylate (129): To a solution of **123** (48.2 mg, 0.171 mmole) or **124** (34.5 mg, 0.093 mmole) in pyridine (1 mL) at 0 °C, acetylchloride (37 μL , 0.51 mmole for **123**, 13 μL , 0.19 mmole for **124**) was added dropwise. After 15 h at room temperature, the reaction was quenched with water. The mixture was extracted with Et_2O and the organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO_2 , gradient of pentane/ Et_2O) gave **128** (52.1 mg, 83%) or **129** (30.9 mg, 80%) as a colorless oil.

For diacetate 128:

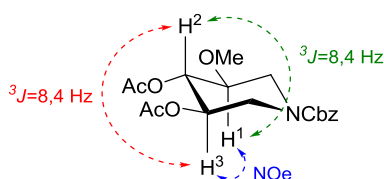
IR (neat) 2942 (br), 1745, 1701, 1432, 1359, 1233, 1163, 1107, 1042, 960, 886, 699 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, toluene D_8 , 85 °C) δ 7.24-6.99 (m, 5H), 5.06 (app. t, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.82 (ddd, $J=9.2, 8.4, 5.2$ Hz, 1H); 4.16-4.08 (m br, 2H) ; 3.10 (s, 3H) ; 3.05 (ddd, $J=9.2, 8.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J=12.8, 9.2$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J=13.2, 9.2$ Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, toluene D_8 , 85 °C) δ 168.6, 168.3, 154.6, 137.0, 128.1, 127.7, 127.6, 76.8, 74.5, 69.0, 67.2, 57.0, 45.0, 44.9, 19.7, 19.5.

MS (ESI) m/z 366.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 388.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 404.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 753 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (FT, ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{Na}$: 388.1367. Found: 388.1371.



For acetate 129:

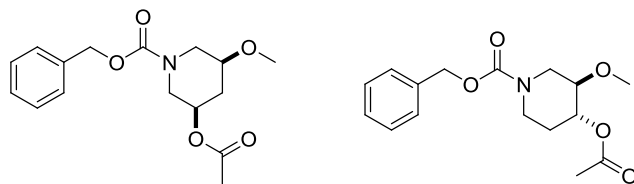
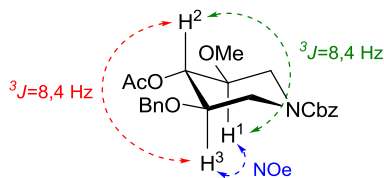
IR (neat) 2924 (br), 1740, 1701, 1450, 1428, 1363, 1315, 1233, 1172, 1098, 1055, 886, 734, 699 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, toluene D_8 , 85 °C) δ 7.25-6.95 (m, 10H), 5.12 (app. t, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.28 (ddd, $J=9.6, 8.4, 5.2$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.02 (ddd, $J=9.6, 8.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J=13.3, 9.6$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J=13.3, 9.6$ Hz, 1H), 1.77 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, toluene D_8 , 85 °C) δ 170.1, 155.0, 137.8, 136.3, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.6, 77.2, 76.3, 75.0, 72.2, 67.6, 58.1, 45.7, 45.3, 21.0.

MS (ESI) m/z 414.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 436.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 849 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (FT, ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{Na}$: 436.1731. Found: 436.1733.



(3R*, 5S*)-Benzyl 3-acetoxy-5-methoxypiperidine-1-carboxylate (130) and (3R*, 4R*)-benzyl 4-acetoxy-3-methoxypiperidine-1-carboxylate (131): To a solution of a mixture of **126** and **127** (21.8 mg, 0.082 mmole) in pyridine (1 mL) at 0 °C, acetyl chloride (18 μL , 0.25 mmole)

was added dropwise. After 15 h at room temperature, the reaction was quenched with water. The mixture was extracted with Et₂O and the organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂, eluent pentane/Et₂O, 8/2) afforded **130** (10.1 mg, 40%) and **131** (8.2 mg, 32%) as colorless oils.

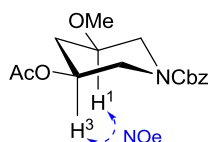
For acetate 130:

¹H NMR (400 MHz, toluene D₈, 85 °C) δ 7.40-6.74 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.63 (tt, *J* = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 12.7, 4.6 Hz, 1H), 4.16-4.03 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.90 (tt, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 12.7, 9.5 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 12.9, 9.2 Hz, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.31 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, toluene D₈, 85 °C) δ 168.6, 168.3, 154.6, 137.0, 128.1, 127.6, 73.3, 67.0, 66.6, 55.5, 47.3, 47.1, 35.8, 19.5.

MS (ESI) *m/z* 308.0 [M+H]⁺, 330.0 [M+Na]⁺, 346.0 [M+K]⁺.

HRMS (FT, ESI) calcd for C₁₆H₂₁NO₅Na: 330.1312. Found: 330.1317.



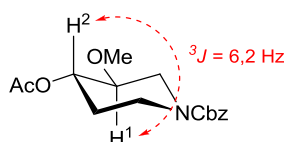
For acetate 131:

¹H NMR (400 MHz, toluene D₈, 85 °C) δ 7.52-7.14 (m, 5H), 5.34 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.09 (dt, *J* = 6.2, 4.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 14.2, 2.3 Hz, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.53 (dd, *J* = 14.2, 6.2 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (dt, *J* = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 2.11 (tdd, *J* = 13.6, 7.8, 4.3 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.53 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, toluene D₈, 85 °C) δ 168.6, 168.3, 154.6, 137.0, 128.1, 127.6, 77.6, 72.5, 68.1, 57.9, 45.2, 41.6, 28.7, 19.5.

MS (ESI) *m/z* 308.0 [M+H]⁺, 330.0 [M+Na]⁺.

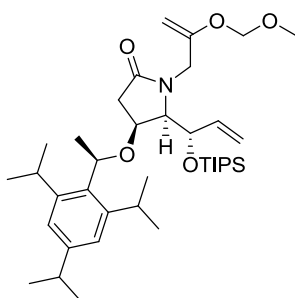
HRMS (FT, ESI) calcd for C₁₆H₂₁NO₅Na: 330.1312. Found: 330.1316.



II.B. Chapitre 2

- *Synthèse de la (+)-castanospermine*

The lactam **168** was prepared according to a previously reported procedure.^{19a}



(4*S*,5*R*)-1-(2-(Methoxymethoxy)allyl)-4-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-5-((*S*)-1-(triisopropylsilyloxy)allyl)pyrrolidin-2-one (181**):** A mixture of lactam **168** (583 mg, 1.07 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) and aqueous NaOH (40 wt%, 7.5 mL) at room temperature was treated with 3-iodo-2-(methoxymethoxy)prop-1-ene (**106**) (2x980 mg, 2x4.30 mmol) and *n*-Bu₄N.HSO₄ (2x182 mg, 2x0.536 mmol), each in two portions. The biphasic mixture was vigorously stirred for 1 day and then diluted with water (20 mL) and the product was extracted with Et₂O (3x30mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂, eluent Et₂O/pentane, 2/8 to 6/4) afforded diene **181** (635 mg, 92%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{23} +15.8$ (*c* 1.0, CHCl₃).

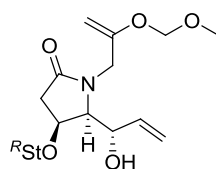
IR (neat) 2959, 2867, 1705, 1462, 1154, 1102, 1015 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.00 (ddd, *J* = 17.3, 10.6, 6.6 Hz, 1H), 5.40 (app. d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.25 (app. dd, *J* = 10.6, 1.1 Hz, 1H), 5.09 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.89 (app. d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.12 (dt, *J* = 9.7, 8.3 Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 3H), 3.87 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.14 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.86 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 15.6, 9.7 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 15.6, 8.3 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.30-1.11 (m, 18H), 1.07 (s, 21H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 155.5, 148.6, 177.8, 146.3, 137.7, 131.0, 123.1, 121.0, 93.7, 85.8, 74.4, 71.3, 70.0, 65.4, 56.0, 44.1, 36.6, 33.9, 29.0, 27.8, 25.3, 25.2, 25.1, 24.1, 23.8, 23.4, 18.0, 12.3.

MS (DCI) *m/z* 644.2 [M+H]⁺.

Anal. Calcd. for C₃₈H₆₅NO₅Si: C, 70.87; H, 10.17; N, 2.17. Found: C, 70.53; H, 9.89; N, 2.34.



(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-Hydroxyallyl)-1-(2-(methoxymethoxy)allyl)-4-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-one (182): To a solution of diene **181** (624 mg, 0.969 mmol) in THF (15 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of TBAF (1 M in THF, 1.95 mL, 1.95 mmol). The resulting solution was stirred at 0 °C for 3h, then diluted with water (25 mL), and the crude product was extracted with Et₂O (3x30 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂, eluent Et₂O/pentane 5/5 to 9/1) afforded enol ether **182** (412 mg, 87%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{23} +32.3$ (*c* 1.0, CHCl₃).

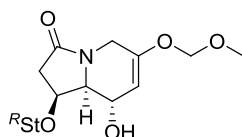
IR (neat) 3427, 2960, 2930, 2869, 1681, 1454, 1154, 1018 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.99 (ddd, *J* = 17.3, 10.6, 6.2 Hz, 1H), 5.34 (dt, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 5.23 (dt, *J* = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 5.16 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.75 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.20 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.14 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 16.0, 7.9 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 16.0, 7.9 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.32-1.14 (m, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 154.8, 148.6, 148.2, 146.1, 137.6, 130.7, 123.3, 121.0, 117.1, 93.7, 87.9, 72.4, 72.3, 63.6, 56.1, 44.6, 37.1, 34.0, 29.2, 28.2, 25.4, 25.2, 24.9, 24.0, 23.9, 23.8, 23.1.

MS (ESI) *m/z* 510.4 [M+Na]⁺.

Anal. Calcd. for C₂₉H₄₅NO₅: C, 71.42; H, 9.30; N, 2.87. Found: C, 71.62; H, 9.61; N, 2.78.



(1*S*,8*S*,8*aS*)-8-Hydroxy-6-(methoxymethoxy)-1-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)-ethoxy)-8,8*a*-dihydroindolizin-3(1*H*,2*H*,5*H*)-one (183): Diene **182** (74 mg, 0.15 mmol) was dissolved in anhydrous, degassed benzene (7.5 mL) and Grubbs 2nd generation catalyst (12.4 mg, 0.015 mmol) was added. The mixture was refluxed for 1h and subsequently quenched with aqueous NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C

under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂, eluent Et₂O/pentane, 6/4 to 10/0) to afford cyclic enol ether **183** (53 mg, 76%) as a light yellow oil.

$[\alpha]_D^{23} +53.1$ (*c* 1.0, CHCl₃).

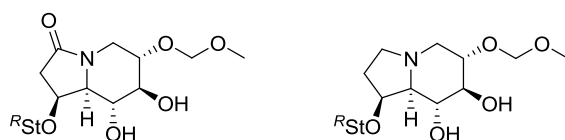
IR (neat) 3435, 2960, 2929, 2868, 2243, 1698, 1667, 1445, 1383, 1154, 732 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.19 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.00 (app. d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.38 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.33 (dt, *J* = 17.3, 1.7 Hz, 1H), 3.68 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.45 (app. d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (app. d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.16 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.86 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 16.6, 8.1, 0.9 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 16.6, 8.1 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.32-1.16 (m, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 149.9, 148.7, 148.3, 146.3, 130.6, 123.4, 121.0, 100.9, 94.0, 72.4, 70.7, 63.9, 61.3, 56.4, 40.0, 36.5, 34.0, 29.2, 28.8, 25.3, 25.0, 24.2, 28.8, 23.1.

MS (DCI) *m/z* 460.0 [M+H]⁺.

Anal. Calcd. for C₂₇H₄₁NO₅: C, 70.56; H, 9.00; N, 3.05. Found: C, 70.42; H, 8.96; N, 3.19.



(1S,6S,7S,8R,8aS)-7,8-Dihydroxy-6-(methoxy-methoxy)-1-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)hexahydroindolizin-3(5H)-one (184) and (1S,6S,7S,8R,8aS)-6-(Methoxymethoxy)-1-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-octahydroindolizine-7,8-diol (185): To a solution of cyclic enol ether **183** (34.6 mg, 0.075 mmol) in THF (2 mL) at 0 °C was added dropwise BH₃•DMS (37 μL, 0.37 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 15 h. The mixture was then diluted with water (2 mL) and NaBO₃•4H₂O (173 mg, 1.12 mmol) was added in three portions. After an additional 8 h at 20 °C, the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/EtOAc, 4/6 to 0/10) gave amide **184** (13.0 mg, 36%) and amine **185** (7.2 mg, 22%) as a colorless oils.

Amide diol 184:

$[\alpha]_D^{23} +67.4$ (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (neat) 3449, 2959, 2927, 2867, 1697, 1103, 1070, 1036.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.18 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.38-4.31 (m, 2H), 3.73 (dt, *J* = 9.3, 1.9 Hz, 1H), 3.64 (sept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.54 (dt, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.44

(d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.15 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.66 (ddd, $J = 17.0, 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 17.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.31-1.16 (m, 18H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 148.7, 146.1, 123.4, 121.0, 97.2, 76.8, 72.6, 70.2, 61.6, 55.8, 41.6, 37.0, 34.0, 29.2, 28.9, 25.2, 25.1, 24.2, 23.9, 22.9.

MS (DCI, $\text{NH}_3/\text{isobutane}$) m/z 478 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 430, 279, 248, 231.

HRMS (FT, ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{Na}$: 500.2988. Found: 500.2983.

Amino diol 185:

$[\alpha]_D^{23} +62.0$ (c 0.8, CHCl_3).

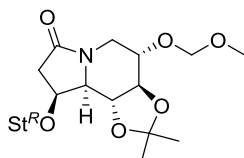
IR (neat) 3452, 2868, 2797, 1461, 1149, 1108, 1072, 1033 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.63 (ddd, $J = 10.1, 8.8, 5.3$ Hz, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (dd, $J = 11.1, 5.2$ Hz, 1H), 3.25 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.11 (dt, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 2.84 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.31 (OH, 1H), 2.23-2.00 (m, 5H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30-1.15 (m, 18H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148.8, 147.7, 145.5, 132.8, 123.2, 120.7, 97.3, 79.1, 77.8, 77.1, 71.2, 69.8, 55.6, 54.3, 51.9, 34.0, 31.9, 29.3, 28.7, 25.9, 25.1, 24.6, 24.13, 23.9, 23.8, 23.3.

MS (ESI) m/z 464.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (FT, ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}_5$: 464.3376. Found: 464.3371.



Acetonide of (1S,6S,7S,8R,8aS)-7,8-Dihydroxy-6-(methoxymethoxy)-1-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)hexahydroindolizin-3(5H)-one (184'): To a solution of amide **184** (8.2 mg, 0.017 mmol) in toluene (0.5 mL) at 0 °C was added APTS (cat.) and 2-methoxypropene (10 μL , 0.086 mmol). After 30 min, Et_3N (50 μL) added and the mixture was then concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\%$ Et_3N , eluent pentane/ EtOAc , 6/4) gave amide **184'** (7.1 mg, 80%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{23} -18$ (c 1.2, CHCl_3).

IR (neat) 2959, 2927, 2866, 1703, 1370, 1231, 1152, 1106, 1078, 1028 cm^{-1} .

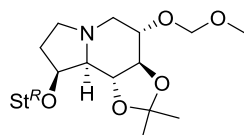
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.14 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 13.4, 5.7$ Hz, 1H), 4.21 (dt, $J = 5.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.87 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.15 (sept, J

= 6.8 Hz, 1H), 2.84 (sept $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.68-2.465 (m, 3H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.30-1.17 (m, 21H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 148.9, 147.5, 145.5, 132.1, 123.2, 120.5, 111.0, 96.1, 82.1, 72.6, 72.5, 72.4, 69.0, 63.8, 55.6, 42.8, 38.0, 34.0, 29.1, 28.1, 26.7, 26.3, 25.6, 25.3, 24.8, 24.3, 23.9, 23.9, 22.6.

MS (ESI) m/z 518.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 540.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (FT, ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{NO}_6\text{Na}$ 540.3296 Found: 540.3283.



Acetone of **(1S,6S,7S,8R,8aS)-6-(Methoxymethoxy)-1-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)octahydroindolizine-7,8-diol (186)**: To a solution of amide **184'** (7.1 mg, 0.013 mmol) in THF (0.5 mL) at room temperature was added $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (13 μL , 0.137 mmol). The resulting solution was refluxed for 20 min and then diluted with water (2 mL) and the organic layer was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\%$ Et_3N , eluent pentane/EtOAc, 9/1) gave amine **186** (6.0 mg, 87%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{23} + 5.9$ (c 0.4, CHCl_3).

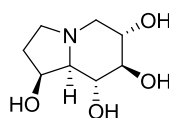
IR (neat) 2958, 2926, 2867, 1153, 1086, 1029 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.16 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.67 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 5.2, 11.2$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.12 (dt, $J = 2.8, 8.4$ Hz, 1H), 2.83 (sept., $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.25 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 5.2, 9.2$ Hz, 1H), 2.11-1.98 (m, 3H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.34-1.17 (m, 18H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 149.3, 147.1, 145.6, 132.9, 123.1, 120.4, 110.5, 96.3, 83.5, 74.8, 74.3, 73.4, 70.3, 69.0, 55.5, 54.8, 51.6, 34.0, 31.3, 29.0, 28.0, 26.8, 26.6, 25.8, 25.7, 25.2, 24.1, 24.0, 23.9, 22.9.

MS (ESI) m/z 504.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (FT, ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{NO}_5$ 504.3684. Found: 504.3672.

**(+)-castanospermine**

(+)-castanospermine: A stirred solution of amine **186** (6 mg, 0.011 mmol) or amine **185** (28.3 mg, 0.061 mmol) in EtOH/HCl (2.5%, 1.0 mL or 3 mL) was refluxed for 12 h and then concentrated under reduced pressure. Purification of the residue (DOWEX 50W-X8, H⁺ form, water, then 1 N aqueous ammonia) gave (+)-castanospermine (2.5 mg, 93% or 10.3 mg, 93%) as a white solid.

mp 204 – 206 °C (dec) [lit. mp 208-211 °C].^{68k}

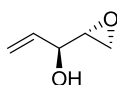
[α]²³_D + 78 (*c* 0.75, H₂O) [lit. **[α]²⁵_D** +76.8 (*c* 0.1, H₂O)].^{68k}

¹H NMR (400 MHz, D₂O) 4.42 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.33 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 10.8, 5.1 Hz, 1H), 3.09 (dt, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.23 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.07 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.04 (dd, *J* = 9.9, 4.4 Hz, 1H), 1.72 (ddt, *J* = 14.1, 8.8, 1.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 78.9, 71.3, 70.0, 69.5, 68.8, 55.3, 51.5, 32.6.

MS (ESI) *m/z* 189.9 [M+H]⁺.

- **Synthèse de la (+)-1-désoxynojirimycine**



(S)-1-((R)-Oxiran-2-yl)prop-2-en-1-ol (206):^{87a} A mixture of crushed 4 Å molecular sieves (4 g) in CH₂Cl₂ (100 mL) was cooled to -35 °C. Titanium tetraisopropoxide (3.1 mL, 10.3 mmol) and L-(+)-diisopropyl tartrate (2.8 mL, 13.4 mmol) were then added. After stirring for 30 min at -35 °C, 1,4-pentadien-3-ol (8.63 g, 103 mmol) was added, followed by cumene hydroperoxide (34 mL, 206 mmol). The reaction mixture was stirred at -35 °C for 36 h. Aqueous saturated Na₂S₂O₃ (9 mL) was added and the mixture was diluted with Et₂O (20 mL). After the mixture was stirred at ambient temperature for 3 h, it was filtered through a pad of Celite, and the resulting yellow solution was concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂, gradient of pentane/Et₂O, 70/30 to 40/60) and Kugelrohr distillation (120 °C / 39 mbar) gave **206** (7.11 g, 70 %) as a colorless oil.

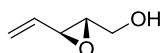
[α]²⁰_D -54 (*c* 1.0, CHCl₃) (Lit. **[α]²⁵_D** -53 (*c* 0.73, CHCl₃)).^{87a}

IR (neat) 3421, 2989, 2925, 995, 887 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.85 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 6.3 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 17.0, 1.3 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.81 (dd, *J* = 4.9, 2.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 4.9, 3.8 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 135.5, 117.7, 70.1, 53.8, 43.4.

MS (ESI) m/z 122.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 222.9 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.



((2S, 3S)-3-Vinyloxiran-2-yl)methanol (204): A solution of **206** (7.11 g, 70.9 mmol) in NaOH (0.5M) (71 mL) was stirred for 20 min. The mixture was then extracted 3 times with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure to provide **204** (6.82 g, 96%) as a colorless oil.

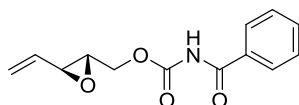
$[\alpha]_D^{20}$ -51 (c 1.0, CHCl_3).

IR (neat) 3582, 2922, 1021 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.61 (ddd, $J = 17.3, 10.0, 7.4$ Hz, 1H), 5.51 (td, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.32 (td, $J = 10.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.97 (ddd, $J = 12.9, 4.3, 2.6$ Hz, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.42 (dd, $J = 7.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.09 (td, $J = 4.3, 2.2$ Hz, 1H), 1.70 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 134.7, 120.0, 61.1, 59.9, 55.8.

MS (ESI) m/z 122.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 222.9 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.



2S,3S)-3-Vinyloxiran-2-yl)methyl benzoylcarbamate (207): To a solution of alcohol **204** (1.14 g, 11.4 mmol) in 70 mL of Et_2O at 0 °C was added a solution of benzoyl isocyanate (1.84 g, 12.5 mmol) in 30 mL of Et_2O . The reaction mixture was stirred at 20 °C for 2 h, whereupon water was added dropwise at 0 °C. The resulting mixture was extracted with Et_2O and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography (SiO_2 , pentane/ EtOAc , 7/3 to 4/6) gave carbamate **207** (2.70 g, 96%) as a colorless oil.

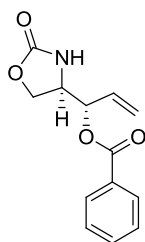
$[\alpha]_D^{25}$ -32.2 (c 1.0, CHCl_3).

IR (neat) 3284, 2994, 1766, 1517, 1489, 1196 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 7.94-7.81 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 5.56-5.47 (m, 2H), 5.34-5.25 (m, 1H), 4.56 (dd, $J = 12.2, 3.0$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 12.2, 6.2$ Hz, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.14 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.1, 150.8, 134.0, 133.1, 132.8, 128.8, 127.8, 120.7, 65.6, 56.8, 56.4.

MS (ESI) m/z 247.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 269.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



(S)-1-((R)-2-Oxooxazolidin-4-yl)allyl benzoate (208): A mixture of carbamate **207** (2.70 g, 10.9 mmol), K_2CO_3 (1.66 g, 12.0 mmol), and $(C_{12}H_{25})NMe_3Cl$ (cat.) in CH_2Cl_2/H_2O (1/1, 60 mL) was stirred for 16 h at 20 °C. Ether and water were then added and the resulting mixture was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography (SiO_2 , pentane/ $EtOAc$, 7/3 to 5/5) gave oxazolidinone **208** (2.14 g, 80%) as a colorless oil.

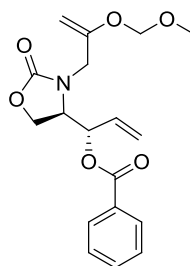
$[\alpha]_D^{25}$ -34.3 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

IR (neat) 3284, 2976, 2916, 1753, 1719, 1267, 1107 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08-7.96 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 6.45 (br s, 1H), 5.83 (ddd, *J* = 17.0, 10.6, 6.1 Hz, 1H), 5.58-5.51 (m, 1H), 5.46 (td, *J* = 17.0, 1.1 Hz, 1H), 5.40 (td, *J* = 10.6, 1.1 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 4.16 (app. dt, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5, 159.7, 133.5, 130.7, 129.8, 129.3, 128.6, 120.8, 74.9, 65.9, 54.6.

MS (ESI) *m/z* 248.0 $[M+H]^+$, 270.0 $[M+Na]^+$.



(S)-1-((R)-3-(2-(Methoxymethoxy)allyl)-2-oxooxazolidin-4-yl)allyl benzoate (209): To a solution of NaH (183 mg, 4.58 mmol) in DMF (20 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of **208** (944 mg, 3.82 mmol) in DMF (20 mL). After 30 min, 3-iodo-2-(methoxymethoxy)prop-1-ene (**106**) (1.04 g, 4.58 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred for 30 min. The reaction was then quenched with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash

chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/EtOAc, 7/3 to 6/4) gave **209** (1.12 g, 84%) as a colorless oil.

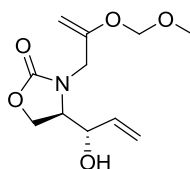
IR (neat) 2932, 1758, 1723, 1645, 1436, 1268, 1098, 1024, 935, 713 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06-7.97 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 5.89-5.73 (m, 2H), 5.51-5.34 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 4.47-4.27 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 2H), 4.11 (ddd, *J* = 8.91, 5.20, 1.96 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 15.59 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.5, 133.7, 131.0, 129.9, 128.8, 119.9, 94.0, 88.7, 88.1, 71.4, 62.8, 56.9, 56.5, 45.9 (missing CO benzoyl and Cq enol ether).

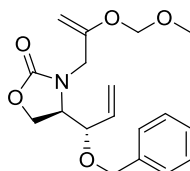
MS (ESI) *m/z* 370.1 [M+Na]⁺.

Anal. Calcd. for C₁₈H₂₁NO₆: C, 62.24; H, 6.1; N, 4.04. Found: C, 62.49; H, 6.04; N, 4.19.



(R)-4-((S)-1-Hydroxyallyl)-3-(2-(methoxymethoxy)allyl)oxazolidin-2-one (210): To a solution of oxazolidinone **209** (416.3 mg, 1.198 mmol) in THF (10 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of MeLi (1.6 M in THF, 1.7 mL, 2.64 mmol). After 15 min, H₂O (5 mL) was added. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/EtOAc, 6/4 to 3/7) gave **210** (240.6 mg, 83%) as a colorless oil.

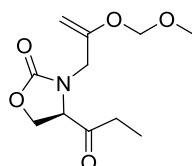
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.73 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 4.7 Hz, 1H), 5.47 (td, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.31 (td, *J* = 10.6, 1.6 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.40 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.85 (ddd, *J* = 9.2, 6.8, 2.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.57 (m, 1H).



(R)-4-((S)-1-(Benzyloxy)allyl)-3-(2-(methoxymethoxy)allyl)oxazolidin-2-one (211): To a solution of NaH (9.3 mg, 0.233 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of alcohol **210** (47.2 mg, 0.194 mmol) in THF (1 mL). After 30 min at 0 °C, benzyl bromide added dropwise. After 1.5 h at room temperature, the reaction was quenched with a saturated solution

of NaHCO₃ and extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/EtOAc, 7/3 to 5/5) gave **211** (48 mg, 74%) as a colorless oil.

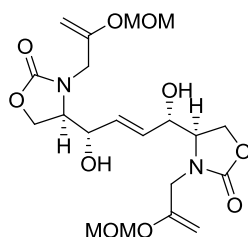
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81-6.90 (m, 5H), 5.88-5.56 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.68 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.38-4.25 (m, 3H), 4.24 (s, 1H), 4.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 6.9, 3.4 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 8.8, 5.4, 3.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H).



(R)-3-(2-(Methoxymethoxy)allyl)-4-propionyloxazolidin-2-one (212): Diene **210** (10.6 mg, 0.04 mmol) was dissolved in anhydrous, degassed benzene (0.5 mL) and Grubbs 2nd generation catalyst (3.7 mg, 4 μmol) was added. The mixture was refluxed for 1 h and then concentrated at 40 °C under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent EtOAc/pentane, 3/7 to 10/0) to afford **212** (1.9 mg, 18%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.94 (s, 2H), 4.49 (dd, *J* = 9.8, 8.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 5.6, 4.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 6.7, 4.2 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.61-2.35 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.2, Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* 244.0 [M+H]⁺, 266.0 [M+Na]⁺, 282.0 [M+K]⁺.



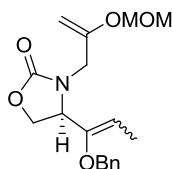
(4R, 4'R)-4,4'-((1S, 4S, E)-1,4-Dihydroxybut-2-ene-1,4-diyl)bis(3-(2-(methoxymethoxy)allyl)oxazolidin-2-one) (213): Diene **210** (28.3 mg, 0.121 mmol) was dissolved in anhydrous DCM (1 mL) and Grubbs 2nd generation catalyst (5.1 mg, 6 μmol) was added. The mixture was subjected to 15 kbar at room temperature for 18 h and then concentrated at 40 °C under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent EtOAc/pentane, 4/6 to 1/0) to afford **213** (10.7 mg, 39%) as a colorless oil.

IR (neat) 3382, 2928, 1736, 1440, 1153, 1094, 1020 cm⁻¹.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.82 (br s, 2H), 5.00 (s, 4H), 4.54 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 4.20-4.13 (m, 4H), 3.97 (s, 4H), 3.86 (app t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.43 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 137.1, 129.3, 94.2, 88.9, 68.2, 62.1, 59.5, 56.7, 46.5.

MS (ESI) m/z 493.0 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

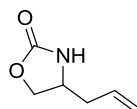


(R)-4-(1-(Benzyloxy)prop-1-enyl)-3-(2-(methoxymethoxy)allyl)oxazolidin-2-one (214):

Diene **211** (14.1 mg, 0.042 mmol) was dissolved in anhydrous DCM (0.5 mL) and Grubbs 2nd generation catalyst (3.6 mg, 23 μmol) was added. The mixture was refluxed for 15 h and then concentrated at 40 °C under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2 /2.5% Et_3N , eluent EtOAc/pentane, 2/8 to 4/6) to afford **214** (2 mg, 14%) as a colorless oil.

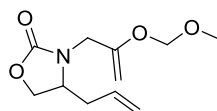
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.23 (m, 5H), 4.95 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 3H), 4.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.69 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 3H).

MS (ESI) m/z 334.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 356.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 372.0 $[\text{M}+\text{K}]^+$.



4-Allyloxazolidin-2-one (216): To a suspension of LiAlH_4 (131.5 mg, 3.47 mmol) in THF (7 mL) at reflux, (\pm)-2-amino-4-pentenoic acid (200 mg, 1.74 mmol) was added portions wise. After 6 h, 10% NaOH (0.2 mL) and water (0.26 mL) were added at room temperature, followed by 6N NaOH (1.30 mL) and DCM (4.3 mL). A solution of triphosgene (246.7 mg, 0.83 mmol) in DCM (1.5 mL) was next added over 1 h to the mixture at -5 °C. After 2 h at 20 °C, the mixture was extracted with DCM, which was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , eluent pentane/EtOAc, 4/6 to 3/7) to give **216** (117.7 mg, 53%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.73 (tdd, $J = 17.7, 10.8, 7.0$ Hz, 1H), 5.24-5.12 (m, 2H), 4.48 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 2.34 (dt, $J = 7.01, 1.10$ Hz, 2H).

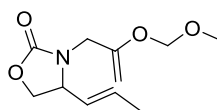


4-Allyl-3-(2-(methoxymethoxy)allyl)oxazolidin-2-one (217): To a suspension of NaH (29.7 mg, 0.74 mmol) in DMF (2 mL) at 0 °C, a solution of **216** (52.5 mg, 0.41 mmol) in DMF (2 mL) was added dropwise. After 30 min at 0 °C, 3-iodo-2-(methoxymethoxy)prop-1-ene (**106**) (188.4 g, 0.83 mmol) was added dropwise. After 45 min, water was added to the mixture, which was extracted with Et₂O, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, eluent pentane/EtOAc, 8/2 to 4/6) to give **217** (79.4 mg, 85%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.82-5.45 (m, 1H), 5.23-5.13 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.39-4.29 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 2H), 4.02 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 3.89 (ddt, *J* = 8.5, 6.4, 3.72 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.30 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.2, 154.7, 131.2, 119.6, 93.8, 87.9, 66.5, 56.3, 53.8, 45.2, 36.0.

MS (ESI) *m/z* 228.0 [M+H]⁺, 250.0 [M+Na]⁺, 477.1 [2M+H]⁺.

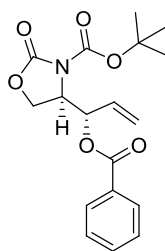


(E)-3(2-(Methoxymethoxy)allyl)-4-(prop-1-enyl)oxazolidin-2-one (218): Diene **217** (25.0 mg, 0.11 mmol) was dissolved in anhydrous, degassed benzene (1 mL) and Grubbs 2nd generation catalyst (9.3 mg, 11 μmol) was added. The mixture was refluxed for 8 h and then concentrated at 40 °C under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/Et₂O, 7/3 to 5/5) to afford **218** (11.7 mg, 47%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.78 (qd, *J* = 15.2, 6.5 Hz, 1H), 5.38-5.22 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.46-4.28 (m, 2H), 4.28-4.07 (m, 2H), 3.92 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.41 (br s, 3H), 1.75 (dd, *J* = 6.5, 1.7 Hz, 3H), 1.73-1.62 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.2, 154.7, 133.2, 127.4, 93.7, 87.5, 67.5, 58.1, 56.2, 44.7, 17.7.

MS (ESI) *m/z* 228.0 [M+H]⁺, 250.0 [M+Na]⁺, 477.1 [2M+H]⁺.



(R)-tert-Butyl 4-((S)-1-(benzoyloxy)allyl)-2-oxooxazolidine-3-carboxylate (208'): A solution of oxazolidinone **208** (587 mg, 2.37 mmol), Et₃N (0.840 mL, 6.03 mmol), DMAP (94 mg, 0.77 mmol), and Boc₂O (1.86 g, 8.52 mmol) in CH₂Cl₂ (22 mL) was stirred for 1.5 h and then concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, pentane/Et₂O 7/3 to 4/6) gave Boc derivative **208'** (753 mg, 91%) as a white solid.

mp 72-73 °C

[α]²⁰_D +101.9 (*c* 1.0, CHCl₃).

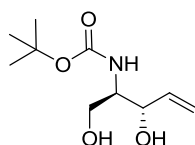
IR (neat) 2981, 2931, 1820, 1727, 1369, 1264, 1070 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04-7.98 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 6.08 (ddd, *J* = 4.8, 3.4, 1.6 Hz, 1H), 5.83 (ddd, *J* = 17.2, 10.8, 4.8 Hz, 1H), 5.49-5.44 (m, 2H), 5.44-5.36 (m, 2H), 4.52 (dt, *J* = 9.5, 2.8 Hz, 2H), 4.34 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.3, 151.8, 148.9, 133.6, 131.2, 129.8, 129.1, 128.6, 119.4, 84.6, 72.4, 61.9, 56.7, 27.9.

MS (ESI) *m/z* 370.0 [M+Na]⁺.

HRMS (FT, ESI) calcd for C₁₈H₂₁NO₆ Na: 370.1261. Found: 370.1270.



tert-Butyl (2R,3S)-1,3-dihydroxypent-4-en-2-ylcarbamate (219):⁹⁴ A solution of Boc derivative **208'** (223 mg, 0.64 mmol) in dry ethanol (14 mL) at 0 °C was treated dropwise with a solution of EtONa in ethanol (0.80 mL, 2.4 M, 1.9 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and then allowed to warm to 20 °C over 1 h. Solid NH₄Cl was added and the resulting mixture was filtered through a plug of celite. The filtrate was concentrated at 40 °C under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, pentane/EtOAc, 5/5 to 3/7) to give diol **219** (130 mg, 93%) as a colorless oil.

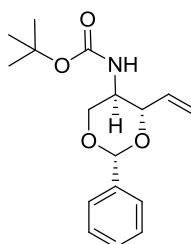
[α]²⁰_D -4.2 (*c* 0.7, CHCl₃) [lit. [α]²³_D -5.4 (*c* 1.1, CHCl₃)].⁹⁴

IR (neat) 3368, 2978, 2932, 1691, 1510, 1170 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.94 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 5.3 Hz, 1H), 5.39 (td, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.26 (td, *J* = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.63 (br s, 1H), 2.91 (br d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.64 (br s, 1H), 1.45 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 137.4, 116.5, 79.9, 74.9, 62.5, 54.9, 28.4.

MS (ESI) *m/z* 239.9 [M+Na]⁺.



***tert*-Butyl (2*R*,4*S*,5*R*)-2-phenyl-4-vinyl-1,3-dioxan-5-ylcarbamate (220):**⁹⁴ A solution of diol **219** (60 mg, 0.28 mmol), benzaldehyde dimethylacetal (0.084 mL, 0.560 mmol), and camphorsulfonic acid (6 mg, 0.03 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was stirred at 20 °C for 6 h. Solid NaHCO₃ was then added and the resulting mixture was filtered through a plug of celite and the filtrate was concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, pentane/Et₂O, 8/2 to 6/4) gave benzylidene **220** (77 mg, 91%) as a white solid.

mp 124-125 °C

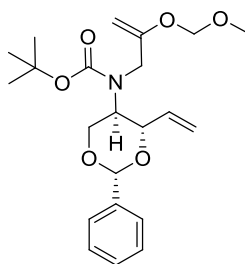
[α]²⁵_D -31.9 (*c* 1.5, CHCl₃) [lit. **[α]²³_D** -29.6 (*c* 1.5, CHCl₃)].⁹⁴

IR (neat) 3349, 2981, 2855, 1680, 1528, 1307 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.45 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 5.96 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 6.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.42 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 10.5, 4.9 Hz, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.61 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 137.6, 134.5, 129.0, 128.3, 126.2, 119.0, 101.0, 82.1, 69.9, 47.7, 29.7, 28.3.

MS (ESI) *m/z* 306.0 [M+H]⁺, 328.0 [M+Na]⁺.



tert-Butyl 2-(methoxymethoxy)allyl((4*S*,5*R*)-2-phenyl-4-vinyl-1,3-dioxane-5-yl)carbamate (221): To a stirred mixture of NaH (5.5 mg, 0.14 mmol, 60% in mineral oil) in dry DMF (0.20 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of benzylidene **220** (28.2 mg, 0.092 mmol) in dry DMF (1.5 mL). After being stirred for 45 min, the mixture was treated dropwise with 3-iodo-2-(methoxymethoxy)prop-1-ene (**106**) (42.1 mg, 0.185 mmol) and then stirred for an additional h. Saturated aqueous NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/ 2.5% Et₃N, pentane/Et₂O, 9/1 to 7/3) afforded Boc derivative **221** (30.6 mg, 82%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ -43.4 (*c* 1.0, CHCl₃)

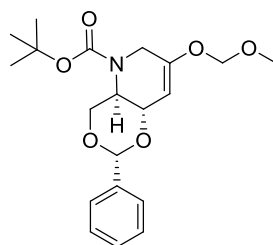
IR (neat) 2975, 1697, 1155, 1023 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 7.56-7.44 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 3H), 5.93 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 6.8 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.39 (dd, *J* = 17.3, 7.9 Hz, 1H), 5.26 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.47 (br s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.43 (s, 4H), 1.54 (s, 4H), 1.45 (s, 5H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, mixture of rotamers) δ 156.8, 156.6, 154.8, 138.0, 135.1, 134.7, 128.9, 128.8, 128.2, 126.2, 126.1, 118.4, 118.2, 100.8, 93.9, 93.8, 93.7, 87.6, 86.5, 81.1, 80.2, 79.3, 78.5, 70.3, 68.3, 67.4, 56.3, 56.1, 28.6, 28.3

MS (ESI) *m/z* 428.2 [M+Na]⁺.

HRMS (FT, ESI) calcd for C₂₂H₃₁NO₆Na: 428.2044. Found: 428.2040.



(2*R*,4*aR*,8*aS*)-tert-Butyl-7-(methoxymethoxy)-2-phenyl-6,8*a*-dihydro-4*H*-[1,3]dioxino[5,4-*b*]pyridine-5(4*aH*)-carboxylate (222): A stirred solution of Boc derivative **221** (69.4 mg, 0.171 mmol), Hoveyda-Grubbs 2nd generation catalyst (10.7 mg, 0.017 mmol), and benzoquinone (1.9 mg, 0.017 mmol) in degassed toluene (2.0 mL) was refluxed for 4.5 h. The volatiles were then

removed under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/Et₂O, 9/1 to 6/4) gave enol ether **222** (56.5 mg, 87%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} +26.5$ (*c* 1.1, CHCl₃).

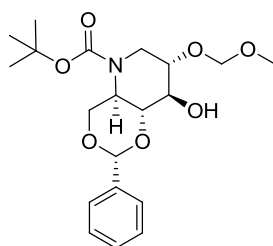
IR (neat) 2920, 1697, 1671, 1155, 1103, 1064 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.47 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 5.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.43 (ddd, *J* = 8.8, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.64 (td, *J* = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.25 (ddd, *J* = 10.9, 8.8, 3.7 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.1, 151.9, 137.7, 129.0, 128.3, 126.2, 101.4, 98.5, 94.1, 81.0, 75.4, 70.1, 56.5, 56.0, 46.9, 28.4.

MS (ESI) *m/z* 400.1 [M+Na]⁺.

HRMS (FT, ESI) calcd for C₂₀H₂₇NO₆ Na: 400.1731. Found: 400.1730.



(2R,4aR,7S,8R,8aR)-tert-Butyl 8-hydroxy-7-(methoxymethoxy)-2-phenyltetrahydro-4H-[1,3]dioxino-[5,4-b]pyridine-5(4aH)-carboxylate (223): A solution of cyclic enol ether **222** (56.5 mg, 0.150 mmol) in THF (1.5 mL) was treated dropwise at 0 °C with BH₃·Me₂S (0.071 mL, 0.748 mmol). After being stirred for 7 h at 20 °C, the reaction mixture was treated with water (2.0 mL), followed by NaBO₃·4H₂O (1.15 g, 7.48 mmol). After an additional 18 h at 20 °C, the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/Et₂O, 6/4 to 3/7) gave alcohol **223** (45.9 mg, 78%) as a white solid.

One-pot procedure: A stirred solution of Boc derivative **221** (30.2 mg, 0.074 mmol), Hoveyda-Grubbs 2nd generation catalyst (4.7 mg, 0.007 mmol), and benzoquinone (0.8 mg, 0.007 mmol) in degassed toluene (0.7 mL) was refluxed for 4.5 h. The toluene was then removed under reduced pressure and the residue was dissolved in THF (3 mL) and treated dropwise at 0 °C with BH₃·Me₂S (0.042 mL, 0.444 mmol). After being stirred for 7 h at 20 °C, the reaction mixture was treated with water (3.0 mL), followed by NaBO₃·4H₂O (683 mg, 4.44 mmol). After an additional 18 h at 20 °C, the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic phases

were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$, eluent pentane/ Et_2O 6/4 to 3/7) gave alcohol **223** (20.5 mg, 70%) as a white solid.

mp 125-126 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +3.6$ (c 1.0, CHCl_3).

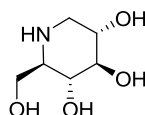
IR (neat) 3449 (br), 2972, 2924, 2890, 1697, 1146, 1090, 1020 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.46 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 4.76 (m, 3H), 4.37 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 13.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.53 (ddd, $J = 10.0, 7.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.24 (app. dt, $J = 10.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.6, 10.0$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.2, 137.4, 129.2, 128.3, 126.3, 101.7, 96.9, 81.2, 80.4, 77.4, 75.6, 69.8, 55.8, 54.4, 47.8, 28.3.

MS (ESI) m/z 418.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 813.3 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (FT, ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{Na}$: 418.1836. Found: 418.1832.



(+)-1-deoxynojirimycin

(+)-1-Deoxynojirimycin: A stirred solution of alcohol **223** (45.9 mg, 0.116 mmol) in EtOH/HCl (1%, 3.0 mL) was refluxed for 18 h and then concentrated under reduced pressure. Purification of the residue (DOWEX 50W-X8, H^+ form, water, then 1 N aqueous ammonia) gave (+)-1-deoxynojirimycin (18.9 mg, 100%) as a white solid.

mp 197-198 °C [lit. mp 199-199.5 °C].⁸²

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +39.3$ (c 1.0, H_2O) [lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +40.3$ (c 1.5, H_2O)].⁸²

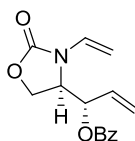
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 3.76 (dd, $J = 11.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 11.7, 6.2$ Hz, 1H), 3.44 (ddd, $J = 10.6, 9.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.26 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 12.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 9.3, 6.0, 2.7$ Hz, 1H), 2.43 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 78.5, 71.6, 71.0, 61.5, 60.7, 48.8.

MS (ESI) m/z 164.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 186.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

II.C. Chapitre 3

- *Métathèse d'énamide*



(S)-1-((R)-2-Oxo-3-vinylloxazolidin-4-yl)allyl benzoate (231): To a solution of **208** (20.5 mg, 0.083 mmol) in butyl vinyl ether (1.1 mL), (DPP)Pd(OCOCF₃)₂ (5.6 mg, 8.2 μmol) was added and the mixture was heated at 75 °C for 18 h under air. The mixture was then purified by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/EtOAc, 7/3 to 5/5) to give **231** (18.8 mg, 83%) as a white solid.

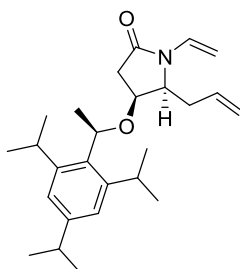
mp 120-121 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12-7.80 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 6.76 (dd, *J* = 16.2, 9.3 Hz, 1H), 6.09 (m, 1H), 5.85 (ddd, *J* = 17.3, 10.7, 4.9 Hz, 1H), 5.46 (ddd, *J* = 17.3, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 5.44 (ddd, *J* = 10.7, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 16.2, 1.6 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.8, 1H), 4.35 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 155.1, 133.6, 131.0, 129.7, 129.0, 128.6, 128.5, 119.6, 94.6, 69.8, 63.0, 55.6.

MS (ESI) *m/z* 296.1 [M+Na]⁺, 569.2 [2M+Na]⁺.

HRMS (FT, ESI) calcd for C₁₅H₁₅NO₄Na: 296.0893. Found: 296.0892.



(4S, 5S)-5-Allyl-4-((R)-1-(2, 4, 6-triisopropylphenyl)ethoxy)-1-vinylpyrrolidin-2-one (232):

To a solution of **177** (35.7 mg, 0.092 mmol) in butyl vinyl ether (1.2 mL), (DPP)Pd(OCOCF₃)₂ (6.2 mg, 9.2 μmol) was added and the mixture was heated at 75 °C for 10 h under air. The mixture was directly purified by flash chromatography (SiO₂/Et₃N, eluent pentane/Et₂O, 1/0 to 8/2) to give **232** (27.9 mg, 76%) as a white solid.

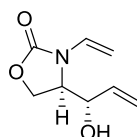
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 16.3, 9.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.91 (tdd, *J* = 17.4, 10.2, 7.4 Hz, 1H), 5.21-4.96 (m, 3H), 4.46 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.14 (td, *J* = 9.5, 8.0 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.25-3.04 (m, 1H),

2.95-2.76 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 3H), 2.55-2.41 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24 (m, 18H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 148.7, 147.8, 146.1, 134.1, 131.8, 127.8, 123.4, 120.7, 118.7, 95.3, 71.5, 70.3, 58.7, 37.7, 34.0, 30.6, 29.1, 25.1, 25.0, 24.3, 23.9, 23.3.

MS (ESI) m/z 398.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 420.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 817.6 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (FT, ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{Na}$: 420.2873. Found: 420.2874.



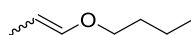
(R)-4-((S)-1-Hydroxyallyl)-3-vinyloxazolidin-2-one (233): To a solution of **231** (18.4 mg, 0.067 mmol) in MeOH (0.7 mL), K_2CO_3 (18.6 mg, 0.135 mmol) was added. After 9 h at room temperature, the mixture was concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\%$ Et_3N , eluent pentane/EtOAc, 7/3 to 5/5) gave alcohol **233** (4.5 mg, 40%) as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (dd, $J = 16.2, 9.3$ Hz, 1H), 5.78 (ddd, $J = 17.2, 10.6, 4.4$ Hz, 1H), 5.51 (td, $J = 17.2, 1.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.36 (td, $J = 10.6, 1.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.52 (dd, $J = 9.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 16.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 8.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.14 (ddd, $J = 9.2, 3.6, 1.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.1, 134.8, 129.0, 118.0, 94.0, 67.1, 62.4, 57.0.

MS (ESI) m/z 192.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (FT, ESI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}$: 192.0631. Found: 192.0630.



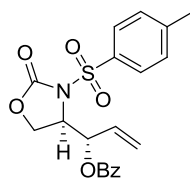
1-(Prop-1-enyloxy)butane: To allyl butyl ether (3.6 mL, 25 mmol), $\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3$ (119 mg, 0.125 mmol) was added and the mixture was heated at 120 °C for 1 h in a sealed tube. The mixture was filtered through a silica gel pad ($\text{SiO}_2, 2.5\%$ Et_3N) to give **234** (*E:Z*, 1:1.4) as a colorless oil.

Isomere E:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.21 (ddd, $J = 12.6, 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.77 (qd, $J = 12.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.73-1.46 (m, 5H), 1.48-1.24 (m, 2H), 0.92 (m, 3H).

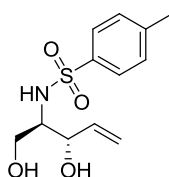
Isomere Z:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.94 (ddd, $J = 6.1, 3.4, 1.7$ Hz, 1H), 4.46-4.25 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.73-1.46 (m, 5H), 1.48-1.24 (m, 2H), 0.92 (m, 3H).



(S)-1-((R)-2-Oxo-3-tosyloxazolidin-4-yl)allyl benzoate (235): To a solution of NaH (60%, 35 mg, 0.875 mmol) in DMF (1 mL) and THF (0.2 mL) at 0 °C, a solution of **208** (108.2 mg, 0.438 mmol) in THF (0.5 mL) was added dropwise. After 30 min, a solution of TsCl (167 mg, 0.875 mmol) in THF (0.4 mL) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After being stirred for 1h, the mixture was quenched with saturated NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/Et₂O, 7/3 to 5/5) gave **235** (143.3 mg, 82%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.89 (td, *J* = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 5.79 (ddd, *J* = 17.1, 10.8, 5.6 Hz, 1H), 5.47-5.37 (m, 1H), 5.40-5.32 (m, 1H), 4.77 (td, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H).

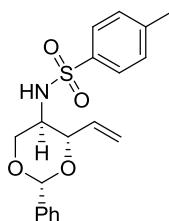


N-((2R,3S)-1,3-Dihydroxypent-4-en-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (236): To a solution of **235** (143.3 mg, 0.357 mmol) in a mixture of MeOH:H₂O (4:1, 2 mL), KOH (160.2 mg, 2.86 mmol) was added and the resulting mixture was heated to reflux. After 2 h, the mixture was acidified with citric acid (5%) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/EtOAc, 6/4 to 4/6) gave **236** (69 mg, 71%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.91 (br s, 1H), 5.76 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 5.2 Hz, 1H), 5.29 (td, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.17 (td, *J* = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 4.33-4.17 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 5.2, 3.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

MS (ESI) *m/z* 294.1 [M+Na]⁺, 565.2 [2M+Na]⁺.

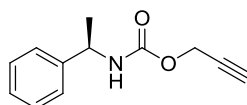
HRMS (FT, ESI) calcd for C₁₂H₁₇NO₄NaS: 294.0771. Found: 294.0771.



4-Methyl-N-((2R, 4S, 5R)-2-phenyl-4-vinyl-1,3-dioxan-5-yl)benzenesulfonamide (237): To a solution of **236** (122.4 mg, 0.451 mmol) in DCM (5 mL), dimethylacetal benzaldehyde (135 μ L, 0.902 mmol) and CSA (cat.) were added. After 2 h, the mixture was quenched with solid NaHCO_3 and filtered and the filtrate was concentrated at 40 $^\circ\text{C}$ under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$, eluent pentane/ Et_2O , 7/3 to 5/5) gave **237** (108.4 mg, 67%) as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 5H), 5.58 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.36 (ddd, $J = 17.2, 1.4, 0.9$ Hz, 1H), 5.12 (ddd, $J = 10.3, 1.4, 0.9$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 10.2, 5.1$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.26 (dt, $J = 11.2, 6.6$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 143.9, 137.2, 136.9, 133.3, 129.7, 129.0, 128.2, 127.2, 126.0, 119.8, 100.8, 80.8, 70.4, 50.1, 21.5.



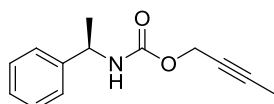
(R)-Prop-2-ynyl 1-phenylethylcarbamate (238): To a solution of 1-phenylethylamine (500 μ L, 3.88 mmol) in DCM (30 mL) at 0 $^\circ\text{C}$, DIPEA (1.35 mL, 7.76 mmol) and then propargyl chloroformate (473 μ L, 4.65 mmol) were added. After 30 min, the mixture was quenched with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with EtOAc . The organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 $^\circ\text{C}$ under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$, eluent pentane/ Et_2O , 9/1 to 6/4) gave **238** (529 mg, 67%) as a white solid.

IR (neat) 3298, 3027, 2971, 2922, 1703, 1530, 1449, 1243, 1058, 694 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.26 (m, 5H), 5.02 (br s, 1H), 4.93-4.79 (m, 1H), 4.75-4.57 (m, 2H), 2.45 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 154.2, 128.7, 127.5, 126.0, 77.2, 74.6, 52.5, 50.9, 22.4.

MS (ESI) m/z 204.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 226.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

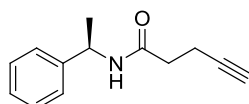


(R)-But-2-ynyl 1-phenylethylcarbamate (239): To a solution of 1-phenylethylamine (300 μL , 2.33 mmol) in DCM (23 mL) at 0 $^{\circ}\text{C}$, DIPEA (811.7 μL , 4.66 mmol) and then but-2-ynyl chloroformate (323 μL , 2.79 mmol) were added. After 1.5 h, the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with EtOAc. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure at 40 $^{\circ}\text{C}$. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$, eluent pentane/ Et_2O , 8/2 to 5/5) gave **239** (469 mg, 92%) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51-6.98 (m, 5H), 5.05 (br s, 1H), 4.91-4.76 (m, 1H), 4.73-4.51 (m, 2H), 1.84 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 154.2, 128.7, 127.4, 125.9, 77.2, 73.6, 53.3, 50.8, 22.4, 3.7.

MS (ESI) m/z 218.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 240.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 457.0 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

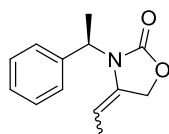


(R)-N-(1-Phenylethyl)pent-4-ynamide (240): To a solution of 1-phenylethylamine (239 μL , 1.855 mmol), DCC (459.3 mg, 2.23 mmol), and DMAP (22.7 mg, 0.186 mmol) in DCM (12 mL), pent-4-ynoic acid (200 mg, 2.04 mmol) was added. After 15 h, the mixture was filtered through a pad of celite, and the filtrate was concentrated at 40 $^{\circ}\text{C}$ under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$, eluent pentane/EtOAc, 8/2 to 5/5) gave **240** (370 mg, 99%) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59-6.89 (m, 5H), 5.31-4.99 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 4.6, 2.2$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 6.6, 1.4$ Hz, 1H), 1.99 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 143.0, 128.7, 127.4, 126.2, 77.2, 69.4, 48.9, 35.5, 21.8, 14.9.

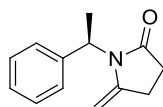
MS (ESI) m/z 202.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 224.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 425.2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.



(R)-4-ethylidene-3-(1-phenylethyl)oxazolidin-2-one (242): To a solution of **239** (50 mg, 0.230 mmol) and AgOTf (11.7 mg, 0.046 mmol) in toluene (1.2 mL), LiHMDS (1M / hexane, 91 μL ,

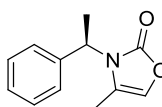
0.09 mmol) was added dropwise. After 4 h at 75 °C, the mixture was treated with ice and then filtered through a pad of celite. The filtrate was washed several times with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00-5.94 (m, 5H), 5.53 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.82-4.70 (m, 2H), 4.45-4.27 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.40 (m, 3H).



(R)-5-Methylene-1-(1-phenylethyl)pyrrolidin-2-one (243): To a solution of **240** (50 mg, 0.248 mmol) in toluene (0.3 mL), a mixture of LiHMDS (1M / hexane, 75 μL, 0.07 mmol) and AgOTf (9.6 mg, 0.04 mmol) in toluene (0.5 mL) was added dropwise. After 2 h at 75 °C, the mixture was treated with ice and then filtered through a pad of celite. The filtrate was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure.

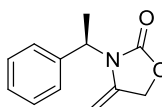
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81-6.18 (m, 5H), 5.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.05 (q, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.97 (q, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.59-2.48 (m, 2H), 1.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).



(R)-4-Methyl-3-(1-phenylethyl)oxazol-2(3H)-one (241): oxazolidinone **241** was formed as a by-product for the hydroamination of compound **238**.

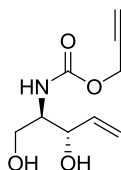
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62-6.90 (m, 5H), 6.53 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.38 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.75 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.2, 139.9, 128.7, 127.8, 126.5, 122.4, 74.6, 52.0, 18.3, 9.8.



(R)-4-Methylene-3-(1-phenylethyl)oxazolidin-2-one (243): To a solution of **238** (21.5 mg, 0.106 mmol) in THF (0.6 mL), a solution of KO*t*-Bu in THF (1.58 M, 6.7 μL, 0.011 mmol) was added. After 2 h at 40 °C, an additional portion of KO*t*-Bu in THF (1.58 M, 6.7 μL, 0.011 mmol) was added. The reaction was followed by IR until disappearance of the alkyne band (2922 cm⁻¹). The mixture was quenched with dilute NaHCO₃, and extracted with EtOAc. The organic layers were washed with dilute NaHCO₃, brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure to give « unstable » oxazolidinone **243** (18.6 mg, 87%) as a colorless oil. IR (neat) 3060, 2979, 2934, 1764, 1679, 1453, 1384, 1223, 1199, 1054, 763, 694 cm⁻¹.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78-6.60 (m, 5H), 5.32 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 1.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H).



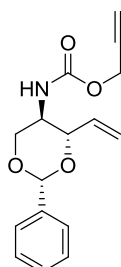
Prop-2-ynyl (2R, 3S)-1,3-dihydroxypent-4-en-2-ylcarbamate (246): To a solution of **208** (40.1 mg, 0.162 mmol) in EtOH and H_2O (1/1, 1.6 mL), KOH (42.8 mg, 0.649 mmol) was added and the mixture was heated at reflux for 15 h. The mixture was then acidified with HCl (1N) and concentrated at 40 °C under reduced pressure. The residue was diluted with water, which was washed three times with Et_2O and then concentrated at 40 °C under reduced pressure. The residue was diluted with DMF (1.6 mL) and cooled to 0 °C and DIPEA (113 μL , 0.65 mmol), followed by propargyl chloroformate (33 μL , 0.32 mmol) were then added dropwise. The reaction was quenched with dilute NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2 /2.5% Et_3N , eluent pentane/EtOAc, 4/6 to 0/1) gave **246** (19.0 mg, 55%) as a colorless oil.

For aminodiol 245:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.92 (ddd, $J = 17.0, 10.5, 5.8$ Hz, 1H), 5.47 (td, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.34 (td, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.82 (dd, $J = 11.7, 4.1$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.7, 8.2$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 8.2, 4.1$ Hz, 1H).

For carbamate 246:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.94 (ddd, $J = 17.1, 10.6, 5.2$ Hz, 1H), 5.74 (br s, 1H), 5.41 (td, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.29 (td, $J = 10.6, 1.3$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.2, 3.1$ Hz, 1H), 3.78-3.63 (m, 2H), 2.49 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H)

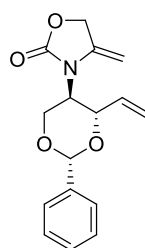


Prop-2-ynyl (2R, 4S, 5R)-2-phenyl-4-vinyl-1,3-dioxan-5-ylcarbamate (247): To a solution of **246** (19.0 mg, 0.095 mmol) in DCM (1.5 mL), APTS (cat.) and benzaldehyde dimethylacetal (29 μL , 0.191 mmol) were added. After 15 h at room temperature, the mixture was quenched with dilute NaHCO_3 and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine,

dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$, eluent pentane/EtOAc, 8/2 to 6/4) gave **247** (18.4 mg, 66%) as a colorless oil.

IR (neat) 3267, 3076, 2963, 2920, 2859, 2126, 1697, 1549, 1385, 1311, 1241, 1025 cm^{-1} .

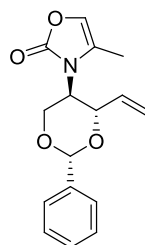
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.32 (m, 3H), 5.94 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 4.5$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.43 (td, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.33 (ddd, $J = 10.4, 1.2, 0.9$ Hz, 1H), 4.77-4.54 (m, 3H), 4.40 (dd, $J = 10.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.19-3.94 (m, 1H), 3.88-3.71 (m, 1H), 3.64 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.49 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H).



4-Methylene-3-((2R, 4S, 5R)-2-phenyl-4-vinyl-1,3-dioxan-5-yl)oxazolidin-2-one (248): To a solution of **247** (18.4 mg, 0.063 mmol) in THF (0.6 mL), a solution of $\text{KO}t\text{-Bu}$ in THF (1.58 M, 4.0 μL , 6.3 μmol) was added and the reaction mixture was heated at 40 °C. The reaction was followed by IR until disappearance of the alkyne band (2920 cm^{-1}). The reaction mixture was quenched with dilute NaHCO_3 and extracted with EtOAc. The organic layers were washed with dilute NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure to give « unstable » oxazolidinone **248** (18.4 mg, 100%) as a colorless oil.

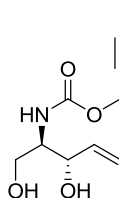
IR (neat) 3072, 2963, 2881, 1771, 1684, 1398, 1224, 1103, 1025, 699 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.21 (m, 2H), 7.43-7.19 (m, 3H), 5.87 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 6.9$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.46 (dd, $J = 17.2, 1.0$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 10.5, 1.0$ Hz, 1H) 5.21 (m, 1H), 4.88 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.25-4.09 (m, 2H), 3.73 (m, 1H).



4-Methyl-3-((2R, 4S, 5R)-2-phenyl-4-vinyl-1,3-dioxan-5-yl)oxazol-2(3H)-one (249): compound **249** was formed as a by-product for the attempted ring closing metathesis of compound **248**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.32 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 3H), 6.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.83 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 6.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.48-5.38 (m, 1H), 5.31-5.22 (m, 1H), 5.27-5.17 (m, 1H), 4.73 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.76-3.50 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H).



But-2-ynyl (2*R*, 3*S*)-1,3-dihydroxypent-4-en-2-ylcarbamate (250): To a solution of **208** (14.7 mg, 0.06 mmol) in EtOH and H₂O (1/1, 0.5 mL), KOH (15.7 mg, 0.238 mmol) was added and the mixture was heated at reflux for 15 h. The mixture was then acidified with HCl (1N) and concentrated at 40 °C under reduced pressure. The residue was diluted with water, which was washed three times with Et₂O and then concentrated at 40 °C under reduced pressure. The residue was diluted with DMF (0.6 mL) and cooled to 0°C and DIPEA (31.1 μL, 0.179 mmol) followed by but-2-yn-1-yl chloroformate (10 μL, 0.09 mmol) were added dropwise. The reaction was quenched with dilute NH₄Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/EtOAc, 5/5 to 2/8) gave **250** (4.6 mg, 36%) as a colorless oil.

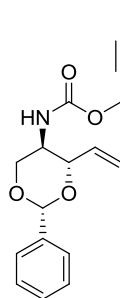
For aminodiol 245:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 5.8 Hz, 1H), 5.47 (td, *J* = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.34 (td, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.7, 8.2 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1H).

For carbamate 250:

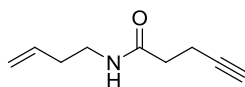
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.94 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 5.2 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.40 (td, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.28 (td, *J* = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 4.7, 2.3 Hz, 2H), 4.41 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.86 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.8, 137.1, 116.8, 83.1, 74.7, 73.5, 62.2, 55.2, 53.5, 3.6.



But-2-ynyl (2R, 4S, 5R)-2-phenyl-4-vinyl-1,3-dioxan-5-ylcarbamate (251): To a solution of **250** (11.2 mg, 0.048 mmol) in DCM (1 mL), APTS (cat.) and benzaldehyde dimethylacetal (15 μ L, 0.097 mmol) were added. After 15 h at room temperature, the mixture was quenched with dilute NaHCO_3 and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\%$ Et_3N , eluent pentane/EtOAc, 8/2 to 6/4) gave **251** (11.8 mg, 81%) as a colorless oil.

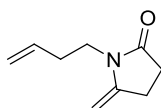
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.43 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 3H), 5.94 (ddd, $J = 17.2, 11.3, 6.1$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.43 (td, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 4.78-4.59 (m, 2H), 4.59-4.46 (m, 1H), 4.41 (dd, $J = 10.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.19-3.90 (m, 1H), 3.88-3.70 (m, 1H), 3.63 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.86 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H).



N-(But-3-enyl)pent-4-ynamide (252): To a solution of but-3-enamine hydrochloride (100.0 mg, 0.930 mmol), DCC (230 mg, 1.115 mmol) and DMAP (11.4 mg, 0.093 mmol) in DCM (6 mL), pent-4-ynoic acid (100.3 mg, 1.022 mmol) was added. After 15 h, the mixture was filtered through a pad of celite and the filtrate was concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\%$ Et_3N , eluent pentane/EtOAc, 75/25 to 3/7) gave **252** (142.4 mg, 100%) as a white solid.

IR (neat) 3302, 3081, 2979, 2933, 2122, 1714, 1536, 1254, 1129, 1033 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.22 (br s, 1H), 5.70 (tdd, $J = 17.0, 10.2, 6.8$ Hz, 1H), 5.03 (ddd, $J = 17.0, 3.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.09-4.94 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 12.6, 6.8$ Hz, 2H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.26-2.13 (app. qt, $J = 6.8, 1.5$ Hz, 2H), 1.93 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H).

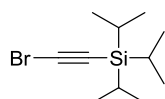


1-(But-3-enyl)-5-methylenepyrrolidin-2-one (253): To a solution of **252** (20.7 mg, 0.137 mmol) in toluene (0.5 mL), a mixture of LiHMDS (95 μ L, 0.095 mmol) and AgOTf (12.2 mg,

0.048 mmol) in toluene (0.5 mL) was added and the resulted mixture was heated at 70 °C. After 3 h, the mixture was quenched with ice and filtered through a pad of celite. The filtrate was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure.

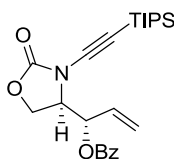
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.06-5.53 (m, 1H), 5.19-4.93 (m, 2H), 4.22 (q, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 8.2, 6.7 Hz, 2H), 2.58-2.42 (m, 2H), 2.30 (m, 4H).

- *Métathèse d'ynamide*



(Bromoethynyl)triisopropylsilane (261): To a solution of triisopropylsilylacetylene (449 μL, 2 mmol) in distilled acetone (20 mL), NBS (427 mg, 2.4 mmol) and AgNO₃ (34 mg, 0.2 mmol) were added. After 2 h at room temperature, the mixture was quenched with water, which was extracted with pentane. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated at 40 °C under reduced pressure.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (m, 21H).



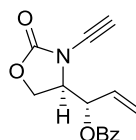
(S)-1-((R)-2-Oxo-3-(triisopropylsilyl)ethynyl)oxazolidin-4-yl allyl benzoate (262): To a solution of **208** (34.2 mg, 0.138 mmol) in toluene (1 mL), K₃PO₄ (58.6 mg, 0.276 mmol), DMEDA (5.9 μL, 0.055 mmol), CuCN (2.5 mg, 0.028 mmol), and **261** (2M/toluene, 0.3 mL, 0.67 mmol) were added. The mixture was heated at 110 °C in a sealed tube for 12 h. The mixture was then filtered through a pad of celite and the filtrate was concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/Et₂O, 7/3 to 5/5) gave **262** (46.8 mg, 79%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.26-7.85 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 6.04-5.73 (m, 2H), 5.56-5.39 (m, 2H), 4.53 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 4.56-4.41 (m, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 7.8, 5.4, 2.4 Hz, 1H), 1.04 (br s, 21H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.8, 155.3, 133.5, 130.4, 129.7, 129.1, 128.6, 120.2, 91.1, 72.4, 71.6, 63.6, 59.3, 18.5, 11.2.

MS (ESI) *m/z* 428.3 [M+H]⁺, 450.3 [M+Na]⁺, 877.4 [2M+Na]⁺.

HRMS (FT, ESI) calcd for C₂₄H₃₃NO₄NaSi: 450.2071. Found: 450.2071.

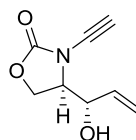


(S)-1-((R)-3-Ethynyl-2-oxooxazolidin-4-yl)allyl benzoate (263): To a solution of **262** (19.1 mg, 0.045 mmol) in THF (0.5 mL) at 0 °C, TBAF (1M/THF, 89 μ L, 0.089 mmol) was added dropwise. After 30 min at 0 °C, the mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/Et₂O, 6/4 to 4/6) gave **263** (12.2 mg, 100%) as a colorless oil.

IR (neat) 3284, 2924, 2152, 1779, 1723, 1402, 1263, 1098 cm⁻¹.

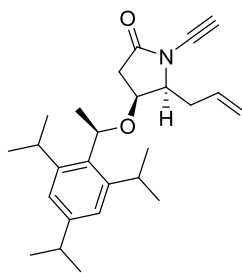
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11-7.90 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.51-7.36 (m, 2H), 5.98-5.76 (m, 2H), 5.58-5.35 (m, 2H), 4.59-4.42 (m, 2H), 4.32 (ddd, $J = 7.9, 5.8, 2.2$ Hz, 1H), 2.91 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 155.6, 133.7, 129.9, 129.8, 129.0, 128.7, 120.7, 71.7, 63.9, 61.6, 59.0 (missing Cq ynamide).



(R)-3-Ethynyl-4-((S)-1-hydroxyallyl)oxazolidin-2-one (264): To a solution of **263** (5.0 mg, 0.018 mmol) in THF (0.2 mL) at -78 °C, MeLi (1.6 M/hexane, 46 μ L, 0.07 mmol) was added dropwise. After 2 h at -78 °C, the mixture was quenched with saturated NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/EtOAc, 7/3 to 5/5) gave **264** (1.6 mg, 52%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (ddd, $J = 17.2, 10.6, 4.6$ Hz, 1H), 5.55 (td, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.38 (td, $J = 10.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.42 (dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.10-4.01 (ddd, $J = 8.8, 5.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.94 (s, 1H).

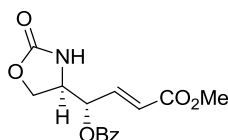


(4*S*,5*S*)-5-Allyl-1-ethynyl-4-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)pyrrolidin-2-one (266):

To a solution of **177** (40.8 mg, 0.105 mmol) in toluene (1 mL), K_3PO_4 (44.6 mg, 0.21 mmol), DMEDA (4.5 μ L, 0.042 mmol), CuCN (1.9 mg, 0.021 mmol), and **261** (0.5 mmol) were added. The mixture was heated at 110 °C in a sealed tube for 12 h. The mixture was then filtered through a pad of celite and the filtrate was concentrated at 40 °C under reduced pressure. The crude product was then stirred with THF (0.5 mL) at 0 °C, and TBAF (210 μ L, 0.21 mmol) was added dropwise. After 30 min at 0 °C, the mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2 /2.5% Et_3N , eluent pentane/ Et_2O , 8/2 to 5/5) gave **266** (6.9 mg, 17%) as a colorless oil.

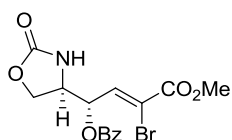
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.03-5.81 (m, 1H), 5.26-4.97 (m, 3H), 4.18 (m, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.71-2.44 (m, 4H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.23 (m, 21H).

- **Métathèse croisée et couplage intramoléculaire**



(*S*,*E*)-4-Methoxy-4-oxo-1-((*R*)-2-oxooxazolidin-4-yl)but-2-enyl benzoate (273): To a solution of **208** (196.2 mg, 0.794 mmol) in toluene (8 mL), methyl acrylate (215 μ L, 2.38 mmol) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (10 mg, 0.016 mmol) were added. After 7 h at reflux, the mixture was concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2 /2.5% Et_3N eluent pentane/ $EtOAc$, 55/45 to 3/7) gave **273** (117.6 mg, 49%) as a colorless oil.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15-7.84 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 15.8, 5.2$ Hz, 1H), 6.51 (br s, 1H), 6.13 (dd, $J = 15.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.75 (ddd, $J = 5.2, 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 9.0, 4.1$ Hz, 1H), 4.20 (dtd, $J = 5.0, 4.1, 0.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H).

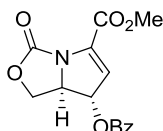


(S,Z)-3-Bromo-4-methoxy-4-oxo-1-((R)-2-oxooxazolidin-4-yl)but-2-enyl benzoate (274): To a solution of **273** (65.2 mg, 0.21 mmol) in CCl_4 (0.6 mL) at 0 °C, Br_2 (33 μL , 0.64 mmol) was added dropwise. After 6 h at room temperature, additional Br_2 (33 μL , 0.64 mmol) was added dropwise over 20 min. After 12 h, the brown mixture was treated with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ until complete decoloration. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. The crude product was dissolved in DCM (0.6 mL) and Et_3N (149 μL , 1.07 mmol) was added. After 3 h at room temperature, the mixture was concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2 /2.5% Et_3N , eluent pentane/EtOAc, 5/5 to 2/8) gave **274** (40 mg, 49%) as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11-7.90 (m, 2H), 7.69-7.54 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.1, 0.4$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.94 (dd, $J = 8.1, 3.8$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 8.9, 4.3$ Hz, 1H), 4.36 (ddd, $J = 8.9, 4.3, 3.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.4, 161.0, 158.5, 137.2, 134.0, 129.9, 128.7, 128.5, 120.8, 73.8, 65.7, 53.9, 53.8.

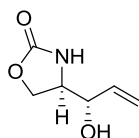
MS (ESI) m/z 385.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 407.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



(7S,7aR)-Methyl 7-(benzoyloxy)-3-oxo-1,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[1,2-c]oxazole-5-carboxylate (283): To a solution of **274** (11 mg, 0.029 mmol) in dioxane (1 mL), Cs_2CO_3 (18.6 mg, 0.057 mmol), DMEDA (1.2 μL , 0.011 mmol), and CuI (1.1 mg, 0.006 mmol) were added. The mixture was refluxed for 1.5 h and filtered through a pad of celite. The resulting mixture was concentrated at 40 °C under reduced pressure.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31-7.80 (m, 2H), 7.70-7.56 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 6.36 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 9.4, 6.4$ Hz, 1H), 4.61 (ddd, $J = 9.4, 7.1, 6.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

MS (ESI) m/z 304.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 326.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

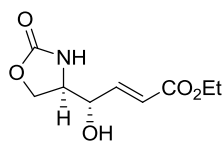


(R)-4-((S)-1-Hydroxyallyl)oxazolidin-2-one (284): To a solution of LiAlH_4 (34 mg, 0.891 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C, a solution of **208** (110.1 mg, 0.445 mmol) in THF (3 mL) was added dropwise. After 1 h at 0 °C, H_2O (34 μL), NaOH (15%, 34 μL), and H_2O (102 μL) were sequentially added to the mixture. MgSO_4 was added to the suspension, the resulting mixture was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure at 40 °C. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$, eluent EtOAc) gave **284** (48 mg, 75%) as a colorless oil.

IR (neat) 3355, 2924, 1736, 1412, 1240, 1035 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.66 (br s, 1H), 5.76 (ddd, $J = 17.2, 10.6, 5.5$ Hz, 1H), 5.41 (td, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.28 (td, $J = 10.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.44-4.28 (m, 2H), 4.24 (ddd, $J = 5.5, 3.3, 1.5$ Hz, 1H), 3.91 (ddd, $J = 8.0, 6.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.80 (br s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 130.5, 120.9, 79.8, 61.6, 57.1.



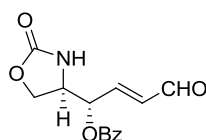
(S,E)-Ethyl 4-hydroxy-4-((R)-2-oxooxazolidin-4-yl)but-2-enoate (285): To a solution of **284** (23.5 mg, 0.164 mmol) in DCM (1.6 mL), ethyl acrylate (54 μL , 0.492 mmol) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (15.7 mg, 0.025 mmol) were added. The mixture was refluxed for 5 h and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$, eluent EtOAc) gave **285** (14.1 mg, 40%) as a colorless oil.

Microwaves conditions: To a solution of **284** (20.3 mg, 0.142 mmol) in DCE (1.5 mL), ethyl acrylate (46 μL , 0.426 mmol) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (2.2 mg, 0.004 mmol) were added. The mixture was heated in microwave for 10 min at 140 °C (300 W), and subsequently concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$, eluent EtOAc) gave **285** (17.4 mg, 57%) as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.80 (dd, $J = 15.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.23 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.41-4.25 (br m, 2H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.06-3.93 (br m, 1H), 3.26 (br s, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 160.8, 144.0, 123.5, 77.2, 65.4, 60.8, 55.8, 14.1.

MS (ESI) m/z 216.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 238.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 453.0 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

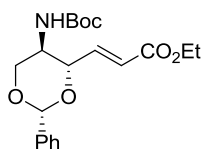


(S,E)-4-Oxo-1-((R)-2-oxooxazolidin-4-yl)but-2-enyl benzoate (286):

With acrolein: To a solution of **208** (102 mg, 0.414 mmol) in DCM (4 mL), distilled acrolein (83 μ L, 1.24 mmol) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (3.2 mg, 0.005 mmol) were added. After 5 h at room temperature, additional Hoveyda-Grubbs II catalyst (3.2 mg, 0.005 mmol) was added. After 20 h, additional distilled acrolein (83 μ L, 1.24 mmol) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (3.2 mg, 0.005 mmol) were added. After 3 h at reflux, additional distilled acrolein (83 μ L, 1.24 mmol) was added dropwise over 1 h and the mixture refluxed for 12 h and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/EtOAc, 6/4 to 3/7) gave **286** (6.4 mg, 6%) as a colorless oil.

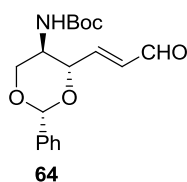
With diethylacetal acrolein: To a solution of **208** (59 mg, 0.238 mmol) in toluene (2.4 mL), diethylacetal acrolein (363 μ L, 2.38 mmol) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (7.5 mg, 0.012 mmol) were added. After 17 h at reflux, the reaction mixture was concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/EtOAc, 6/4 to 3/7) gave **286** (5.1 mg, 8%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.73-7.57 (m, 1H), 7.57-7.39 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 15.8, 4.7 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 15.8, 7.4 Hz, 1H), 5.97-5.80 (m, 1H), 4.41 (m, 3H).



(E)-Ethyl 3-((2R,4S,5R)-5-(tert-butoxycarbonylamino)-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl)acrylate (287): To a solution of **220** (24.2 mg, 0.079 mmol) in DCM (0.8 mL), ethyl acrylate (26 μ L, 0.238 mmol) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (1.2 mg, 0.002 mmol) were added. After 2 h at reflux, the mixture was concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/Et₂O, 7/3 to 5/5) gave **287** (25.7 mg, 86%) as a colorless oil.

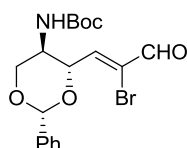
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.21 (m, 2H), 7.43-7.21 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 15.7, 4.8 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.54-4.27 (br m, 1H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85-3.63 (br m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).



***Tert*-Butyl (2*R*, 4*S*, 5*R*)-4-((*E*)-3-oxoprop-1-enyl)-2-phenyl-1,3-dioxan-5-ylcarbamate (**288**):**

To a solution of **220** (64.4 mg, 0.211 mmol) in DCM (2 mL), distilled acrolein (42 μ L, 0.63 mmol) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (1.6 mg, 0.003 mmol) were added. After 5 h at room temperature, additional Hoveyda-Grubbs II catalyst (1.6 mg, 0.003 mmol) and distilled acrolein (42.3 μ L, 0.633 mmol) were added. After 20 h, the mixture was concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/Et₂O, 8/2 to 5/5) gave **288** (18.6 mg, 26%) as a colorless oil.

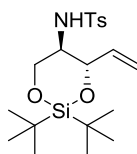
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.42 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 15.7, 4.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 15.7, 7.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.68-4.22 (br m, 1H), 4.35 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 3.99-3.59 (br m, 1H), 3.76-3.59 (br m, 1H), 1.44 (s, 9H).



***Tert*-Butyl (2*R*,4*S*,5*R*)-4-((*Z*)-2-bromo-3-oxoprop-1-enyl)-2-phenyl-1,3-dioxan-5-ylcarbamate (**289**):**

To a solution of **288** (18.6 mg, 0.056 mmol) in CH₃CN (0.6 mL), NBS (9.9 mg, 0.056 mmol) and PyNO (8 mg, 0.084 mmol) were added. After 22 h at room temperature, the mixture was concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/Et₂O, 7/3 to 5/5) gave **289** (12.8 mg, 55%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (s, 1H), 7.59-7.42 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.87 (dd, J = 9.8, 8.1 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 10.9, 5.1 Hz, 1H), 4.22-3.92 (br m, 1H), 3.74 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).



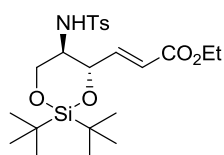
***N*-((4*S*,5*R*)-2,2-Di-*tert*-butyl-4-vinyl-1,3,2-dioxasilinan-5-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**290**):**

To a solution of **236** (28.7 mg, 0.106 mmol) in DMF (1.1 mL) at -40 °C, pyridine (21 μ L, 0.254 mmol) and (*t*-Bu)₂Si(OTf)₂ (46 μ L, 0.127 mmol) were added. After 2 h at -40 °C, the mixture was allowed to warm to room temperature. After 30 min, the mixture was quenched with dilute NH₄Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with

brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$, eluent pentane/ Et_2O , 7/3 to 5/5) gave **290** (34.6 mg, 79%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.52 (ddd, $J = 16.6, 10.2, 6.1$ Hz, 1H), 5.26 (td, $J = 16.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.04 (td, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 9.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 10.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.29-3.09 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.08-0.83 (s, 9H), 0.97 (s, 9H).

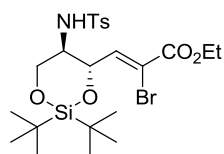
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 143.8, 137.2, 136.7, 129.7, 127.2, 117.3, 78.3, 67.6, 55.0, 27.3, 26.9, 22.6, 21.5, 20.1.



(E)-Ethyl 3-((4S,5R)-2,2-di-tert-butyl-5-(4-methylphenylsulfonamido)-1,3,2-dioxasilinan-4-yl)acrylate (291): To a solution of **290** (11.0 mg, 0.027 mmol) in DCM (0.3 mL), ethyl acrylate (15 μL , 0.135 mmol) and Grubbs II catalyst (2.3 mg, 0.003 mmol) were added. After 4 h at reflux, the mixture was concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$, eluent pentane/ Et_2O 6/4 to 3/7) gave **291** (12 mg, 92%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.78 (dd, $J = 15.6, 4.2$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 15.6, 1.0$ Hz, 1H), 4.37 (ddd, $J = 10.0, 4.2, 1.0$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.00 (dd, $J = 10.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.27 (ddd, $J = 10.8, 10.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.99 (s, 9H).

MS (ESI) m/z 484.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 506.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 989.4 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.



(Z)-Ethyl 2-bromo-3-((4S,5R)-2,2-di-tert-butyl-5-(4-methylphenylsulfonamido)-1,3,2-dioxasilinan-4-yl)acrylate (292): To a solution of **291** (14.7 mg, 0.030 mmol) in CCl_4 (0.3 mL) at -40 °C, Br_2 (5 μL , 0.09 mmol) was added dropwise. After 2 h at 0 °C, the brown mixture was treated with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ until complete decoloration, and the resulting mixture was extracted with EtOAc . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. The crude product was dissolved in DCM (0.3 mL) and Et_3N (21 μL , 0.152 mmol) was added. After 15 h at room temperature, the

mixture was concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/Et₂O, 8/2 to 6/4) afforded **292** (9.7 mg, 57%) as a colorless oil.

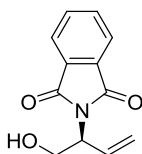
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 4.95 (dd, *J* = 10.1, 8.6 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.20 (dd, *J* = 11.0, 4.7 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.34-3.16 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.97 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.1, 146.1, 143.5, 137.2, 130.0, 126.8, 113.5, 73.8, 68.3, 63.5, 54.2, 27.2, 26.9, 22.6, 21.6, 19.9, 13.9.

MS (ESI) *m/z* 586.1 [M+Na]⁺, 1147.2 [2M+Na]⁺.

HRMS (FT, ESI) calcd for C₂₃H₃₆NO₆NaBrSSi: 584.1108, 586.1088. Found: 584.1103, 586.1077.

- **Métathèse et hydroboration-oxydation d'éthers d'énols pour la formation de cycle à 5 chaînons**



(S)-2-(1-Hydroxybut-3-en-2-yl)isoindoline-1,3-dione (295):¹²⁰ To Na₂CO₃ (37 mg, 0.36 mmol), phthalimide (1.04 g, 7.1 mmol), [(C₃H₅)PdCl]₂ (10.4 mg, 0.028 mmol) and ligand **297** (68 mg, 0.085 mmol), DCM (60 mL) was added. After 10 min at room temperature, butadiene monoxide (575 μL, 7.1 mmol) was added to the mixture. After 14 h at room temperature, the mixture was concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO₂/2.5% Et₃N, eluent pentane/Et₂O, 5/5 à 4/6) gave **295** (1.51 g, 96%) as a white solid.

[α]²⁵_D -72 (*c* 1.01, CH₂Cl₂) [lit. [α]²⁵_D -74 (*c* 1.02, CH₂Cl₂)].¹²⁰

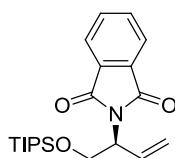
mp : 59.5-60 °C [lit. mp 58 °C].¹²⁰

IR (neat) 3466, 2929, 1771, 1710, 1467, 1389, 1029, 717 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dd, *J* = 5.6, 3.1 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* = 5.6, 3.1 Hz, 2H), 6.00 (ddd, *J* = 17.4, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 5.13 (td, *J* = 17.4, 1.1 Hz, 1H), 5.13 (td, *J* = 10.4, 1.1 Hz, 1H), 4.78 (ddd, *J* = 8.6, 7.1, 5.2 Hz, 1H), 4.11-3.95 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.1, 133.7, 131.8, 131.3, 122.9, 118.5, 61.8, 55.6.

MS (ESI) *m/z* 240.1 [M+Na]⁺.



(S)-2-(1-(Triisopropylsilyloxy)but-3-en-2-yl)isoindoline-1,3-dione (296): To a solution of **295** (111 mg, 0.51 mmol) in DCM (5 mL), imidazole (139 mg, 2.05 mmol) and DMAP (cat.) were added, followed by the dropwise addition of TIPSCl (223 μ L, 1.02 mmol). After 4.5 h, the mixture was quenched with dilute NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 $^\circ\text{C}$ under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$, eluent pentane/ Et_2O , 98/2 to 9/1) provided **296** (188 mg, 99%) as a white solid.

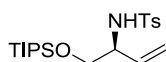
mp 75-76 $^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -19.6 (*c* 1.4, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 6.20 (ddd, $J = 17.5, 10.4, 7.3$ Hz, 1H), 5.31 (dt, $J = 17.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.25 (dt, $J = 10.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.01-4.87 (m, 1H), 4.26 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 9.6, 6.1$ Hz, 1H), 0.97-0.94 (m, 21H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 133.8, 132.5, 132.1, 123.1, 118.8, 62.7, 56.0, 17.8, 11.9.

MS (ESI) m/z 374.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 396.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



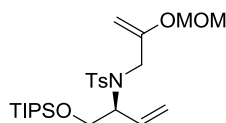
(S)-4-Methyl-N-(1-(triisopropylsilyloxy)but-3-en-2-yl)benzenesulfonamide (299): To a solution of **296** (99 μ L, 0.27 mmol) in EtOH (1 mL), ethylenediamine (36 μ L, 0.53 mmol) was added and the mixture was refluxed for 3.5 h. The mixture was filtered through a pad of celite, and the filtrate was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated at 40 $^\circ\text{C}$ under reduced pressure. The crude product was diluted with DMF (1.5 mL), cooled to 0 $^\circ\text{C}$, and DIPEA (371 μ L, 2.13 mmol) was added, followed dropwise by a solution of TsCl (304 mg, 1.6 mmol) in THF (1.5 mL). After 15 h at room temperature, the mixture was quenched with dilute NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 $^\circ\text{C}$ under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$, eluent pentane/ Et_2O , 9/1 to 7/3) gave **299** (36 mg, 38%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +1.9 (*c* 1.1, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.71 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 6.5$ Hz, 1H), 5.16 (td, $J = 17.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.09 (td, $J = 10.3, 1.2$ Hz, 1H), 4.97 (br d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.85-3.64 (m, 1H), 3.67-3.52 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.06-0.95 (m, 21H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.3, 137.6, 135.4, 129.5, 127.3, 117.4, 65.6, 57.8, 21.5, 17.8, 11.8.

MS (ESI) m/z 398.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 420.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 817.5 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.



(S)-N-(2-(Methoxymethoxy)allyl)-4-methyl-N-(1-(triisopropylsilyloxy)but-3-en-2-

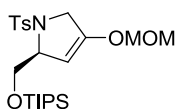
yl)benzenesulfonamide (300): To a stirred mixture of NaH (10 mg, 0.24 mmol, 60% in mineral oil) in dry DMF (0.3 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of **299** (32 mg, 0.08 mmol) in dry DMF (0.7 mL). After being stirred for 45 min, the mixture was treated dropwise with 3-iodo-2-(methoxymethoxy)prop-1-ene (36.7 mg, 0.161 mmol) and then stirred for an additional h. Saturated aqueous NaHCO_3 was added and the mixture was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2 /2.5% Et_3N , toluene/ Et_2O , 98/2 to 9/1) afforded **300** (19.5 mg, 50%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25}$ -2.8 (c 1.7, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.80 (ddd, J = 17.2, 10.6, 6.4 Hz, 1H), 5.17 (td, J = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 5.11 (td, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.45-4.31 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 2H), 4.03 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.78 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.02 (m, 21H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.9, 142.9, 138.4, 134.1, 129.3, 127.5, 118.8, 93.9, 87.7, 64.5, 62.0, 56.3, 47.9, 21.4, 17.9, 11.9.

MS (ESI) m/z 520.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



(S)-4-(Methoxymethoxy)-1-tosyl-2-((triisopropylsilyloxy)methyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole

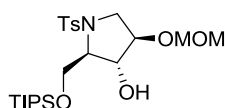
(301): A stirred solution of **300** (17.1 mg, 0.034 mmol), Hoveyda-Grubbs 2nd generation catalyst (2.2 mg, 0.003 mmol), and benzoquinone (0.4 mg, 0.003 mmol) in degassed toluene (0.4 mL) was refluxed for 4.5 h. The volatiles were then removed under reduced pressure at 40 °C. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2 /2.5% Et_3N , eluent pentane/ Et_2O , 95/5 to 8/2) gave enol ether **301** (12.9 mg, 81%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25}$ -70 (c 1.3, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.13-3.94 (m, 3H), 3.69 (dd, $J = 9.4, 7.5$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.1-0.9 (m, 21H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 150.5, 143.5, 134.5, 129.8, 127.6, 96.3, 95.3, 67.7, 66.7, 56.4, 53.1, 21.5, 18.0, 11.9.

MS (ESI) m/z 470.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 492.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 961.4 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.



(2R,3R,4R)-4-(methoxymethoxy)-1-tosyl-2-((triisopropylsilyloxy)methyl)pyrrolidin-3-ol

(302): A solution of cyclic enol ether **301** (10.8 mg, 0.023 mmol) in THF (0.2 mL) was treated dropwise at 0 °C with $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (11 μL mL, 0.115 mmol). After being stirred for 7 h at 20 °C, the reaction mixture was treated with water (1.0 mL), followed by $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (177 mg, 1.15 mmol). After an additional 18 h at 20 °C, the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated at 40 °C under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\%$ Et_3N , eluent pentane/ Et_2O , 6/4 to 3/7) provided alcohol **302** (7.2 mg, 64%) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.13 (dd, $J = 9.9, 4.1$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 9.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.1, 6.6$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 12.1, 6.6$ Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.35 (dd, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.09 (m, 21H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 143.8, 134.2, 129.8, 127.6, 96.5, 80.8, 76.9, 65.9, 64.7, 55.8, 51.4, 21.5, 18.0, 11.9.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. (a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477; (b) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037.
2. Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Int. Eng. Prod. Dev.* **1964**, *3*, 170.
3. Chauvin, Y.; Hérisson, J.-L. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.
4. (a) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 98-104; (b) Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796-6797.
5. Rocklage, S. M.; Fellmann, J. D.; Rupprecht, G. A.; Messerle, L. W.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1440-1447.
6. Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.
7. (a) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110; (b) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039-2041.
8. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
9. (a) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179; (b) Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.
10. (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527; (b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043; (c) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2036-2056; (d) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450.
11. Takahata, H.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Nemoto, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2527-2529.
12. Stragies, R.; Blechert, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8179-8188.
13. Mori, M.; Tomita, T.; Kita, Y.; Kitamura, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4397-4399.
14. Martin, S. F.; Humphrey, J. M.; Ali, A.; Hillier, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866-867.
15. Greene, A. E.; Depres, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003-4005.
16. (a) Darses, B.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3994-3997; (b) Darses, B.; Greene, A. E.; Coote, S. C.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 821-824.
17. (a) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873; (b) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133; (c) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455.
18. de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940-4942.
19. (a) Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739-4742; (b) Ceccon, J.; Poisson, J.-F.; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, *2005*, 1413-1416; (c) Rasmussen, M. O.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5438-5443; (d) Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmussen, M. O.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966-6972.
20. (a) Reddy, P. V.; Veyron, A.; Koos, P.; Bayle, A.; Greene, A. E.; Delair, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1170-1172; (b) Roche, C.; Kadlečíková, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352-8363.
21. Banba, Y.; Abe, C.; Nemoto, H.; Kato, A.; Adachi, I.; Takahata, H. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 817-819.
22. Takahata, H.; Banba, Y.; Sasatani, M.; Nemoto, H.; Kato, A.; Adachi, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8199-8205.
23. Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2036-2044.

24. Nicolaou, K. C.; Sun, Y.-P.; Peng, X.-S.; Polet, D.; Chen, David Y.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7310-7313.
25. (a) Fürst, A.; Plattner, P. A. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 275-283; (b) Parker, R. E.; Isaacs, N. S. *Chem. Rev.* **1959**, *59*, 737-799.
26. Han, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1567-1569.
27. Singh, O. V.; Han, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2387-2391.
28. Lohray, B. B.; Bhushan, V., 1,3,2-Dioxathiolane Oxides: Epoxide Equivalents and Versatile Synthons. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Alan R. Katritzky, F. R. S., Ed. Academic Press: 1997; Vol. Volume 68, pp 89-180.
29. Alves, C.; Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8443-8456.
30. Pour une revue sur les 1,2-diacétales voir : Ley, S. V.; Baeschlin, D. K.; Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ince, S. J.; Priepke, H. W. M.; Reynolds, D. J. *Chem. Rev.* **2000**, *101*, 53-80.
31. Kim, I. S.; Lee, H. Y.; Jung, Y. H. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1787-1800.
32. Pasto, D. J.; Cumbo, C. C. *Org. Biolo. Chem.* **1964**, *86*, 4343-4350.
33. Fujimura, O.; Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029-4031.
34. Sturino, C. F.; Wong, J. C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9623-9626.
35. Clark, J. S.; Kimber, M. C.; Robertson, J.; McErlean, C. S. P.; Wilson, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6157-6162.
36. Stille, J. R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 855-856.
37. Nicolaou, K. C.; Postema, M. H. D.; Yue, E. W.; Nadin, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10335-10336.
38. Johnson, H. W. B.; Majumder, U.; Rainier, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 848-849.
39. Okada, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8023-8027.
40. Aggarwal, V. K.; Daly, A. M. *Chem. Commun.* **2002**, 2490-2491.
41. Oliver, S. F.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Smith, M. D.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996-6000.
42. crimmins, M. T.; Diaz, C. J.; Emmitte, K. A. *Heterocycles* **2004**, *62*, 179-183.
43. Louie, J.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 2153-2164.
44. (a) Stork, G.; Tang, P. C.; Casey, M.; Goodman, B.; Toyota, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16255-16262; (b) Crimmins, M. T.; McDougall, P. J.; Emmitte, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4033-4036; (c) Clark, J. S.; Kettle, J. G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8231-8248; (d) Bhide, R.; Mortezaei, R.; Scilimati, A.; Sih, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4827-4830; (e) Peterson, P. E.; Stepanian, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1903-1907; (f) Jung, M. E.; Light, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7614-7618; (g) Klein, J.; Levene, R.; Dunkelblum, E. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2845-2848; (h) Klein, J.; Levene, B.; Dunkelblum, E. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *39*, 4031-4032.
45. Larson, G. L.; Prieto, J. A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 855-860.
46. (a) Mattes, H.; Benezra, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2732-2737; (b) Lepoittevin, J. P.; Benezra, C. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 287-291; (c) Lepoittevin, J.-P.; Benezra, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2505-2506.
47. Ravikumar, K. S.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2973-2978.
48. Kadota, I.; Takamura, H.; Sato, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4729-4731.
49. Attolino, E.; Catelani, G.; D'Andrea, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8815-8818.
50. Denton, R. W.; Mootoo, D. R. *J. Carbohydrate Chem.* **2003**, *22*, 671-683.
51. Stach, H.; Huggenberg, W.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 369-374.
52. (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3817-3858; (b) Finnegan, D.; Seigal Benjamin, A.; Snapper Marc, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2603-6; (c) Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 1865-1880; (d) Schmidt, B. *Chem. Commun.* **2004**, 742-3; (e) Schmidt, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7672-87; (f) Sutton Amanda, E.; Seigal Benjamin, A.; Finnegan David, F.; Snapper Marc, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13390-1; (g) Arisawa, M.; Terada, Y.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4732-4.

53. Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.
54. Moïse, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1695-1698.
55. Testaferri, L.; Tiecco, M.; Tingoli, M.; Bartoli, D.; Massoli, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1373-1384.
56. Grundl, M. A.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 23-25.
57. Pelter A.; Smith, K.; Brown, H. *Borane Reagents*; Academic Press, **1988**.
58. Ceccon, J.; Danoun, G.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029-2031.
59. Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 750-770.
60. Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From synthesis to Therapeutic Applications*; Wiley, Chichester, 2007.
61. Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265-295.
62. (a) Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2004**, *48*, 2036-2044; (b) Yamashita, T.; Yasuda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Asano, N. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1875-1881; (c) Asano, N.; Kizu, H.; Oseki, K.; Tomioka, E.; Matsui, K.; Okamoto, M.; Baba, M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2349-2356; (d) Asano, N.; Oseki, K.; Kizu, H.; Matsui, K. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3701-3706.
63. Noda, I.; Fujieda, S.; Seki, M.; Tanaka, N.; Sunaga, H.; Ohtsubo, T.; Tsuzuki, H.; Fan, G.-K.; Saito, H. *Int. J. Cancer* **1999**, *80*, 279-284.
64. (a) Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5215-5222; (b) Ostrander, G. K.; Scribner, N. K.; Rohrschneider, L. R. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 1091-1094.
65. Taylor, D. L.; Sunkara, P. S.; Liu, P. S.; Kang, M. S.; Bowlin, T. L.; Tyms, A. S. *AIDS* **1991**, *5*, 693-698.
66. Durantel, D. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2009**, *10*, 860-870.
67. (a) Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Stirton, C. H.; Carter, D.; Hegarty, M. P.; Bell, E. A. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1403-1404; (b) Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811-814.
68. (a) Liu, G.; Wu, T.-J.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5755-5768; (b) Machan, T.; Davis, A. S.; Liawruangrath, B.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2725-2732; (c) Karanjule, N. S.; Markad, S. D.; Shinde, V. S.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4667-4670; (d) Cronin, L.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2691-2693; (e) Kim, J. H.; Seo, W. D.; Lee, J. H.; Lee, B. W.; Park, K. H. *Synthesis* **2003**, 2473-2478; (f) Zhao, H.; Hans, S.; Cheng, X.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1761-1767; (g) Kang, S. H.; Kim, J. S. *Chem. Commun.* **1998**, 1353-1354; (h) Zhao, H.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6762-6763; (i) Overkleeft, H. S.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 547-50; (j) Kim, N. S.; Choi, J. R.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7096-9; (k) Ina, H.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 52-61; (l) Grassberger, V.; Berger, A.; Dax, K.; Fechter, M.; Gradnig, G.; Stuetz, A. E. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 379-90; (m) Mulzer, J.; Dehmlow, H.; Buschmann, J.; Luger, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3194-202; (n) Reymond, J. L.; Pinkerton, A. A.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2128-35; (o) Ina, H.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4147-50; (p) Gerspacher, M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3700-6; (q) Miller, S. A.; Chamberlin, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8100-12; (r) Bhide, R.; Mortezaei, R.; Scilimati, A.; Sih, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4827-30; (s) Anzeveno, P. B.; Angell, P. T.; Creemer, L. J.; Whalon, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4321-4; (t) Reymond, J. L.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 705-6; (u) Hamana, H.; Ikota, N.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5492-4; (v) Setoi, H.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4617-20; (w) Bernotas, R. C.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 165-8.

69. Jensen, T.; Mikkelsen, M.; Lauritsen, A.; Andresen, T. L.; Gotfredsen, C. H.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8886-8889.
70. Denmark, S. E.; Martinborough, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3046-3056.
71. Somfai, P.; Marchand, P.; Torsell, S.; Lindstrom, U. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1293-1299.
72. (a) Bérubé, G.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 404-411; (b) Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139-4142; (c) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2647.
73. Zhao, Z.; Song, L.; Mariano, P. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8888-8894.
74. Ling, R.; Yoshida, M.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4439-4449.
75. Ling, R.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6072-6076.
76. Song, L.; Duesler, E. N.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7284-7293.
77. Delair, P.; Kanazawa, A. M.; de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 2707-2710.
78. Darses, B.; Milet, A.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4445-4447.
79. (a) Janicki, S. Z.; Fairgrieve, J. M.; Petillo, P. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3694-3700; (b) Gu, X. P.; Nishida, N.; Ikeda, I.; Okahara, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3192-3196; (c) Gu, X. P.; Ikeda, I.; Okahara, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 397-398.
80. Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 495-510.
81. Yagi, M.; Kouno, T.; Aoyagi, Y.; Murai, H. *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *50*, 571-572.
82. (a) Jadhav, V. H.; Bande, O. P.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 163-170; (b) Bagal, S. K.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Scott, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 136-139; (c) Concia, Alda L.; Lozano, C.; Castillo, José A.; Parella, T.; Joglar, J.; Clapés, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3808-3816; (d) Zhou, Y.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3777-3780; (e) Wennekes, T.; Lang, B.; Leeman, M.; Marel, G. A. v. d.; Smits, E.; Weber, M.; Wiltenburg, J. v.; Wolberg, M.; Aerts, J. M. F. G.; Overkleeft, H. S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 414-423; (f) Yokoyama, H.; Kobayashi, H.; Miyazawa, M.; Yamaguchi, S.; Hirai, Y. *Heterocycles* **2007**, *74*, 283-292; (g) Sugiyama, M.; Hong, Z.; Liang, P.-H.; Dean, S. M.; Whalen, L. J.; Greenberg, W. A.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14811-14817; (h) Song, X.; Hollingsworth, R. I. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3115-3118; (i) Danieli, E.; Lalot, J.; Murphy, P. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6827-6834; (j) Roy, A.; Achari, B.; Mandal, S. B. *Synthesis* **2006**, 1035-1039; (k) McDonnell, C.; Cronin, L.; O'Brien, J. L.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3565-3568; (l) Braga, R. M.; Kato, L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 822-827; (m) Takahashi, S.; Kuzuhara, H.; Nakajima, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6915-6926; (n) Kiguchi, T.; Tajiri, K.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5819-5833; (o) Lindstrom, U. M.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7173-7176; (p) Le Merrer, Y.; Poitout, L.; Depezay, J.-C.; Dosbaa, I.; Geoffroy, S.; Foglietti, M.-J. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 519-533; (q) Ikota, N.; Hirano, J.-i.; Gamage, R.; Nakagawa, H.; Hama-Inaba, H. *Heterocycles* **1997**, *46*, 637-644; (r) Kiguchi, T.; Tajiri, K.; Ninomiya, I.; Naito, T.; Hiramatsu, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 253-6; (s) Johnson, C. R.; Nerukar, B. M.; Golebiowski, A.; Sundram, H.; Esker, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1139-40; (t) Rudge, A. J.; Collins, I.; Holmes, A. B.; Baker, R. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2416-18; (u) Poitout, L.; Le Merrer, Y.; Depezay, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3293-6; (v) Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3175-85; (w) Chida, N.; Furuno, Y.; Ikemoto, H.; Ogawa, S. *Carbohydr. Res.* **1992**, *237*, 185-94; (x) Ermert, P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 2043-53; (y) Behling, J.; Farid, P.; Medich, J. R.; Scaros, M. G.; Prunier, M.; Weier, R. M.; Khanna, I. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1383-6; (z) Straub, A.; Effenberger, F.; Fischer, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3926-32; (aa) Reitz, A. B.; Baxter, E. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6777-80; (ab) Fleet, G. W. J.; Carpenter, N. M.; Petursson, S.; Ramsden, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 409-12; (ac) Dax, R.; Gaigg, B.; Grassberger, B.; Koelblinger, B.; Stuetz, A. E. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 479-99; (ad) Anzeveno, P. B.; Cremer, L. J. *Tetrahedron*

- Lett.* **1990**, *31*, 2085-8; (ae) Von der Osten, C. H.; Sinskey, A. J.; Barbas, C. F.; Pederson, R. L.; Wang, Y. F.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3924-3927; (af) Schmidt, R. R.; Michel, J.; Ruecker, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 423-8; (ag) Pederson, R. L.; Wong, C. H. *Heterocycles* **1989**, *28*, 477-80; (ah) Ikota, N. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1469-72; (ai) Beaupere, D.; Stasik, B.; Uzan, R.; Demailly, G. *Carbohydr. Res.* **1989**, *191*, 163-6; (aj) Ziegler, T.; Straub, A.; Effenberger, F. *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 737-8; (ak) Pederson, R. L.; Kim, M. J.; Wong, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4645-8; (al) Iida, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3337-42; (am) Fleet, G. W. J.; Fellows, L. E.; Smith, P. W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 979-90; (an) Setoi, H.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2642-5; (ao) Bernotas, R. C.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1123-6; (ap) Bernotas, R. C.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 165-168; (aq) Kinast, G.; Schedel, M. *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 799-800; (ar) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125-2144.
83. Matos, C. R. R.; Lopes, R. S. C.; Lopes, C. C. *Synthesis* **1999**, 571-573.
84. (a) Zhang, G.; Guo, Z.; Hui, Y. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1907-1917; (b) Jansson, K.; Noori, G.; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3181-3185.
85. Schaller, C.; Vogel, P.; Jager, V. *Carbohydr. Res.* **1998**, *314*, 25-35.
86. Comins, D. L.; Fulp, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6839-6841.
87. (a) Schreiber, S. L.; Schreiber, T. S.; Smith, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1525-1529; (b) Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.
88. Romero, A.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8264-8268.
89. Al-Rawi, S.; Hinderlich, S.; Reutter, W.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4366-4370.
90. e.e. = 99,5%; Chiralcel OD-H, 5mm, hexane/2-propanol (7:3), 1,0 mL/min: t(R)= 8,2 min; t(S)= 12,2 min.
91. BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1451-1454.
92. Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643-644*, 247-252.
93. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry; Part A: Structure and Mechanisms*, Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000, p 123-185.
94. White, J. D.; Hrnčiar, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129-9142.
95. Danoun, G.; Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4221-4224.
96. (a) Zhou, J.; Rainier, J. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3774-3776; (b) Bannasar, M. L.; Roca, T.; Moneris, M.; Garcia-Diaz, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7028-7034; (c) Bannasar, M. L.; Roca, T.; Moneris, M.; Garcia-Diaz, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4035-4038; (d) van Otterlo, W. A. L.; Morgans, G. L.; Khanye, S. D.; Aderibigbe, B. A. A.; Michael, J. P.; Billing, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9171-9175; (e) Manzoni, L.; Colombo, M.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2623-2625; (f) Katz, J. D.; Overman, L. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9559-9568; (g) Chen, Y.; Zhang, H.; Nan, F. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 684-687.
97. Kinderman, S. S.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2045-2048.
98. (a) Kasaya, Y.; Hoshi, K.; Terada, Y.; Nishida, A.; Shuto, S.; Arisawa, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4606-4613; (b) Arisawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1099-1118; (c) Arisawa, M.; Terada, Y.; Theeraladanon, C.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5398-5406.
99. (a) Toumi, M.; Rincheval, V.; Young, A.; Gergeres, D.; Turos, E.; Couty, F.; Mignotte, B.; Evano, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3368-3386; (b) Toumi, M.; Couty, F.; Evano, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1270-1281.

100. Hekking, K. F. W.; Waalboer, D. C. J.; Moelands, M. A. H.; Delft, Floris L. v.; Rutjes, F. P. J. T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 95-106.
101. Pour une revue sur la formation d'énamine, éthers d'énol par couplage :Dehli, J. R.; Legros, J.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2005**, 973-986.
102. Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667-3669.
103. Pan, X.; Cai, Q.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809-1812.
104. Brice, J. L.; Meerdink, J. E.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1845-1848.
105. Krompiec, S.; Bujak, P.; Szczepankiewicz, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6071-6074.
106. Koseki, Y.; Kusano, S.; Nagasaka, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3517-3520.
107. Kimura, M.; Kure, S.; Yoshida, Z.; Tanaka, S.; Fugami, K.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4887-90.
108. (a) Mori, M.; Wakamatsu, H.; Saito, N.; Sato, Y.; Narita, R.; Sato, Y.; Fujita, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3872-3881; (b) Saito, N.; Sato, Y.; Mori, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 803-805.
109. Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2417-2420.
110. (a) Marion, F.; Coulomb, J.; Servais, A.; Courillon, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3856-3871; (b) Soriano, E.; Ballesteros, P.; Marco-Contelles, J. *Organometallics* **2005**, *24*, 3172-3181; (c) Marion, F.; Coulomb, J.; Courillon, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1509-1511.
111. (a) Pour une revue sur la formation et la réactivité d'ynamide voir: Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840-2859; (b) Pour un issue complet sur les ynamides voir: Issue 16, *Tetrahedron* **2006**, 3771-3938.
112. Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.; Douglas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368-2369.
113. Murch, P.; Williamson, B. L.; Stang, P. J. *Synthesis* **1994**, *1994*, 1255-1256.
114. Pour une revue sur les différents couplages au cuivre et ses applications en synthèses de produits naturels : Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054-3131.
115. Lu, H.; Yuan, X.; Zhu, S.; Sun, C.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8665-8668.
116. (a) Kozawa, Y.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3064-3067; (b) Kozawa, Y.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 111-114.
117. Trost, B. M.; Probst, G. D.; Schoop, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9228-9236.
118. Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Mohr, Galla P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 3545-3551.
119. Bovonsombat, P.; Rujiwarangkul, R.; Bowornkiengkai, T.; Leykajarakul, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8607-8610.
120. Trost, B. M.; Horne, D. B.; Woltering, M. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6607-6620.

Annexes

Annexes

Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-1-Deoxynojirimycin

G. Danoun; J. Ceccon; A. E. Greene; J.-F. Poisson *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4221-4224.

Asymmetric synthesis of (+)-castanospermine through enol ether metathesis-hydroboration/oxidation

J. Ceccon; G. Danoun; A. E. Greene; J.-F. Poisson *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2029-2031.

Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-1-Deoxynojirimycin

Gregory Danoun,^[a] Julien Ceccon,^[a] Andrew E. Greene,^[a] and Jean-François Poisson*^[a]**Keywords:** Total synthesis / Synthetic methods / Metathesis / Natural products / Azasugars

A highly efficient non-chiral-pool synthesis of (+)-1-deoxynojirimycin has been realized (24 % overall yield, 11 steps, complete stereocontrol). A novel one-pot enol ether metathesis/hydroboration/oxidation sequence is used for the selective formation of the all-*trans* cyclic triol.

(© Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, Germany, 2009)

Introduction

Iminosugars have been widely studied due primarily to their therapeutic potential as glycosidase inhibitors.^[1] A large effort has been devoted to date to the synthesis of both natural and non-natural iminosugars in order to study the influence of substitution and conformational changes on inhibition.^[2] Whereas derivatives of (–)-swainsonine and (+)-castanospermine have shown encouraging results against HIV and cancers,^[3] those of deoxynojirimycin (**1**) are arguably the most interesting: Miglusat (**2**) is currently used in the treatment of type-II diabetes, and Miglitol (**3**) has recently received FDA authorization for use against Gaucher's disease (Figure 1).^[1]

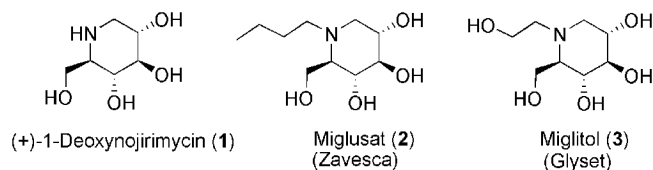


Figure 1. (+)-1-Deoxynojirimycin (**1**) and two drug derivatives, Miglusat (**2**) and Miglitol (**3**).

In a program devoted to the synthesis of polyhydroxylated alkaloids, we became interested in the total synthesis of this piperidine. The first synthesis of (+)-1-deoxynojirimycin was accomplished by Paulsen in 1966,^[4] ten years before its earliest isolation from the leaves of mulberry trees (*morus alba*),^[5] in the course of preparing nojirimycin analogs. The vast majority of the ca. 30 subsequent syntheses of (+)-1-deoxynojirimycin have started from monosaccharides, in particular D-glucose.^[6] Only four have begun

from non-natural material,^[7] and of these, only one is fully stereocontrolled.^[7b] This is surprising since total synthesis provides opportunities for analog preparation that are unavailable when natural products are used as starting material. This would appear to be particularly true for deoxynojirimycin derivatives.

A metathesis approach to (+)-1-deoxynojirimycin has been realized; however, the synthesis was not selective.^[8] The lack of selectivity stemmed from the difficulty in transforming the endocyclic double bond obtained on ring-closing metathesis into the desired *trans*-diol. A method commonly used with dehydropiperidines for obtaining the *trans*-diol involves epoxidation, followed by epoxide opening, but this approach generally lacks selectivity in one, if not both, steps.^[8,9] Clean epoxide opening is particularly difficult, being governed by several, often opposing factors.^[10]

We have recently demonstrated in a preparation of castanospermine^[11] that an effective strategy for overcoming this type of stereocontrol problem, while still using ring-closing metathesis, can be achieved with indolizidines by placing an alkoxy group on one of the double bonds of the precursor. The enol ether, now generated on metathesis, subsequently undergoes facially selective hydroboration/oxidation to produce the desired *trans*-diol derivative. We felt that this stereocontrol strategy might also be successful for the synthesis of (+)-1-deoxynojirimycin, and if so would suggest a broad scope for the approach and possible use for other piperidines, such as (+)-calystegin B₂, (+)-adenophorine, and (+)-fagomine (Figure 2). Herein, we report a totally

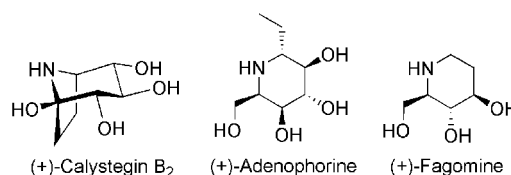


Figure 2. Examples of polyhydroxylated alkaloids with *trans,trans* substitution.

[a] Université Joseph Fourier, Département de Chimie Moléculaire (SERCO), UMR-5250, ICMG FR-2607, 38041 Grenoble Cedex 9, France
Fax: +33-4-76635754

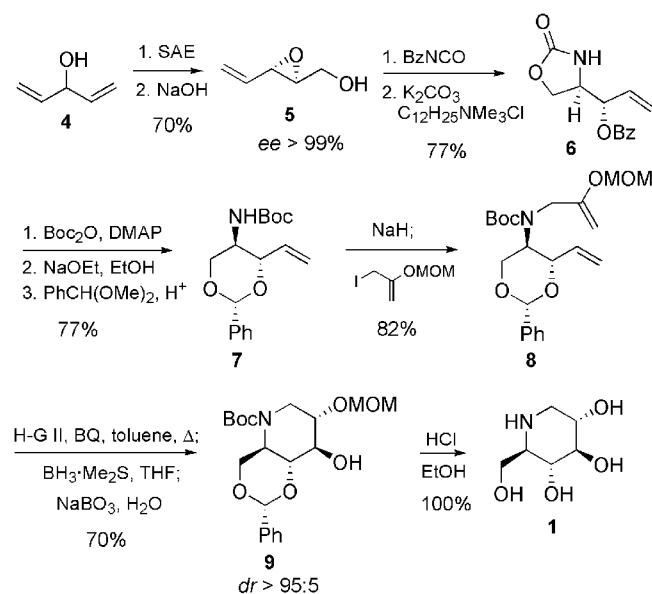
E-mail: jean-francois.poisson@ujf-grenoble.fr

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200900595>.

stereoselective, highly efficient synthesis of (+)-1-deoxyojirimycin through the use of this novel enol ether metathesis/hydroboration/oxidation tandem.

Results and Discussion

The synthesis began with the asymmetric epoxidation of penta-1,4-dien-3-ol (**4**, Scheme 1), which was followed by a base-promoted Payne rearrangement to give alcohol **5** (*ee* > 99%).^[12] The reaction of alcohol **5** with benzoyl isocyanate set up a base-induced epoxide opening and benzoyl migration to generate oxazolidinone **6** as a single product in 77% yield.^[13] *N*-Alkylation of **6** with 3-iodo-2-(methoxymethoxy)prop-1-ene^[14] provided what was hoped would be a suitable ring-closing metathesis precursor. However, all attempts to achieve metathesis led to either recovery of starting material or olefin isomerization, even in the presence of a number of ruthenium hydride traps.



Scheme 1. (+)-1-Deoxyojirimycin synthesis.

Fortunately, much more satisfactory results were obtained with benzylidene derivative **7**. This substrate was readily prepared in 77% yield by conversion of oxazolidinone **6** into its *tert*-butyl carbamate, followed by concomitant cleavage of the oxazolidinone and benzoate and protection of the resulting diol.^[15] *N*-Alkylation of **7** with 3-iodo-2-(methoxymethoxy)prop-1-ene then provided the desired diene **8**. Pleasingly, the diene in the presence of Grubbs II catalyst and benzoquinone in refluxing toluene was converted into the cyclized enol ether (not shown) in 70% yield. Even better, though, it was found after some experimentation that the Hoveyda–Grubbs II catalyst (10 mol-%), again in combination with benzoquinone in refluxing toluene, gave the same product in 87% yield. The subsequent key hydroboration with borane, followed by oxidation with sodium perborate, afforded alcohol **9** as a single isomer (*dr* > 95:5) in 77% yield. More conveniently, however, these last operations, ring-closing metathesis and hydroboration/oxi-

dation, could also be accomplished in a single reaction vessel, without isolation of the intermediate cyclic enol ether, to afford **9**, once more as a single isomer, but now in 70% overall yield. This simplified, efficient protocol should make this approach to the *trans,trans*-triol array even more attractive.

The synthesis was completed by the simultaneous removal of the three protecting groups in **9** through treatment with ethanolic HCl to afford (+)-1-deoxyojirimycin (**1**) in quantitative yield. The synthetically derived (+)-1-deoxyojirimycin (m.p. 198–199 °C, $[\alpha]_D^{20} = +39.3$) provided spectroscopic data in complete agreement with those in the literature for the naturally derived material (m.p. 199–199.5 °C, $[\alpha]_D^{23} = +40.3$).^[6]

Conclusion

We have developed a totally stereocontrolled synthesis of (+)-1-deoxyojirimycin that proceeds in 11 steps with an overall yield of 24%, which makes it the most efficient of the non-chiral-pool approaches and competitive with those from monosaccharides. The one-pot enol ether metathesis/hydroboration/oxidation sequence, which is the key to this synthesis, should prove useful for the preparation of a number of other biologically active natural products.

Experimental Section

[(2*S*,3*S*)-3-Vinyloxiran-2-yl]methyl Benzoylcarbamate (5'**):^[13] To a solution of alcohol **5** (1.14 g, 11.4 mmol) in Et₂O (70 mL) at 0 °C was added a solution of benzoyl isocyanate (1.84 g, 12.5 mmol) in Et₂O (30 mL). The reaction mixture was stirred at 20 °C for 2 h, whereupon water was added dropwise at 0 °C. The resulting mixture was extracted with Et₂O, and the combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography (SiO₂; pentane/AcOEt, 7:3 to 4:6) gave carbamate **5'** (2.70 g, 96%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{25} = -32.2$ (*c* = 1.0, CHCl₃). IR (neat): $\tilde{\nu}_{\max} = 3284, 2994, 1766, 1517, 1489, 1196$ cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.67$ (s, 1 H, NH), 7.94–7.81 (m, 2 H, Ar-H), 7.61–7.51 (m, 1 H, Ar-H), 7.50–7.41 (m, 2 H, Ar-H), 5.56–5.47 (m, 2 H, 4'-H), 5.34–5.25 (m, 1 H, 3'-H), 4.56 (dd, *J* = 12.2, 3.0 Hz, 1 H, 1a-H), 4.03 (dd, *J* = 12.2, 6.2 Hz, 1 H, 1b-H), 3.34–3.29 (m, 1 H, 3'-H), 3.14 (m, 1 H, 2'-H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 165.1$ (C=O), 150.8 (C=O), 134.0 (C-4'), 133.1 (C-Ar), 132.8 (Cq-Ar), 128.8 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 120.7 (C-5'), 65.6 (C-1), 56.8 (C-2'), 56.4 (C3') ppm. MS (ESI): *m/z* = 247.9 [M + H]⁺, 269.9 [M + Na]⁺.**

(*S*)-1-[(*R*)-2-Oxooxazolidin-4-yl]allyl Benzoate (6**):^[13] A mixture of carbamate **5'** (2.70 g, 10.9 mmol), K₂CO₃ (1.66 g, 12.0 mmol), and (C₁₂H₂₅)NMe₃Cl (cat.) in CH₂Cl₂/H₂O (1:1, 60 mL) was stirred at 20 °C for 16 h. Diethyl ether and water were then added, and the resulting mixture was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography (SiO₂; pentane/AcOEt, 7:3 to 5:5) gave oxazolidinone **6** (2.14 g, 80%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{25} = -34.3$ (*c* = 1.0, CHCl₃). IR (neat): $\tilde{\nu}_{\max} = 3284, 2976, 2916, 1753, 1719, 1267, 1107$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.08$ –7.96 (m, 2 H,**

Ar-H), 7.61–7.52 (m, 1 H, Ar-H), 7.46–7.39 (m, 2 H, Ar-H), 6.45 (br. s, 1 H, NH), 5.83 (ddd, $J = 17.0, 10.6, 6.1$ Hz, 1 H, 2-H), 5.58–5.51 (dd, $J = 6.0, 4.4$ Hz, 1 H, 1-H), 5.46 (td, $J = 17.0, 1.1$ Hz, 1 H, 3-H), 5.40 (td, $J = 10.6, 1.1$ Hz, 1 H, 3-H), 4.48 (t, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 5a'-H), 4.38 (dd, $J = 8.9, 4.7$ Hz, 1 H, 5b'-H), 4.16 (app. dt, $J = 8.9, 4.7$ Hz, 1 H, 4'-H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.5$ (C=O), 159.7 (C=O), 133.5 (C-Ar), 130.7 (C-2), 129.8 (C-Ar), 129.3 (C-Ar), 128.6 (Cq-Ar), 120.8 (C-3), 74.9 (C-1), 65.9 (C-5'), 54.6 (C-4') ppm. MS (ESI): $m/z = 248.0$ [M + H] $^+$, 270.0 [M + Na] $^+$.

(R)-tert-Butyl 4-[(S)-1-(Benzoyloxy)allyl]-2-oxooxazolidine-3-carboxylate (6'): A solution of oxazolidinone **6** (587 mg, 2.37 mmol), Et_3N (0.840 mL, 6.03 mmol), DMAP (94 mg, 0.77 mmol), and Boc_2O (1.86 g, 8.52 mmol) in CH_2Cl_2 (22 mL) was stirred for 1.5 h and then concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\%$ Et_3N ; pentane/ Et_2O , 7:3 to 4:6) gave Boc derivative **6'** (753 mg, 91%) as white solid. m.p. 72–73 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +101.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3). IR (neat): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2981, 2931, 1820, 1727, 1369, 1264, 1070$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.04$ – 7.98 (m, 2 H, Ar-H), 7.61–7.53 (m, 1 H, Ar-H), 7.49–7.39 (m, 2 H, Ar-H), 6.08 (ddd, $J = 4.8, 3.4, 1.6$ Hz, 1 H, 1'-H), 5.83 (ddd, $J = 17.2, 10.8, 4.8$ Hz, 1 H, 2'-H), 5.49–5.44 (m, 2 H, 3'-H), 4.44–4.36 (m, 2 H, 4,5a-H), 4.34 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 5b-H), 1.55 (s, 9 H, *t*Bu) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.3$ (C=O), 151.8 (C=O), 148.9 (C=O), 133.6 (C-Ar), 131.2 (C-2'), 129.8 (C-Ar), 129.1 (Cq-Ar), 128.6 (C-Ar), 119.4 (C-3'), 84.6 (Cq-*t*Bu), 72.4 (C-1'), 61.9 (C-5), 56.7 (C-4), 27.9 (C-*t*Bu) ppm. MS (ESI): $m/z = 370.0$ [M + Na] $^+$. HRMS (FT, ESI): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ Na 370.12611, found 370.12701.

tert-Butyl [(2R,3S)-1,3-Dihydroxypent-4-en-2-yl]carbamate (6'') $^{[15]}$ A solution of Boc derivative **6'** (223 mg, 0.64 mmol) in dry ethanol (14 mL) at 0 °C was treated dropwise with a solution of EtONa in ethanol (0.80 mL, 2.4 M, 1.9 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then warmed to 20 °C over 1 h. Solid NH_4Cl was added, and the resulting mixture was filtered through a plug of Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\%$ Et_3N ; pentane/ AcOEt , 5:5 to 3:7) to give diol **6''** (130 mg, 93%) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.2$ ($c = 0.7$, CHCl_3) {ref. $^{[13]}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -5.4$ ($c = 1.1$, CHCl_3)}. IR (neat): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3368, 2978, 2932, 1691, 1510, 1170$ cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.94$ (ddd, $J = 17.2, 10.6, 5.3$ Hz, 1 H, 4-H), 5.39 (td, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1 H, 5-H), 5.33 (br. s, 1 H, NH), 5.26 (td, $J = 10.6, 1.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.38 (m, 1 H, 3-H), 3.93 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1 H, 1a-H), 3.71 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1 H, 1b-H), 3.63 (br. s, 1 H, 2-H), 2.91 (br. d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, OH), 2.64 (br. s, 1 H, OH), 1.45 (s, 9 H, *t*Bu) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.4$ (C=O), 137.4 (C-4), 116.5 (C-5), 79.9 (Cq-*t*Bu), 74.9 (C-3), 62.5 (C-1), 54.9 (C-2), 28.4 (C-*t*Bu) ppm. MS (ESI): $m/z = 239.9$ [M + Na] $^+$.

tert-Butyl [(2R,4S,5R)-2-Phenyl-4-vinyl-1,3-dioxan-5-yl]carbamate (7) $^{[15]}$ A solution of diol **6''** (60 mg, 0.28 mmol), benzaldehyde dimethyl acetal (0.084 mL, 0.560 mmol), and camphorsulfonic acid (6 mg, 0.03 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) was stirred at 20 °C for 6 h. Solid NaHCO_3 was then added, the resulting mixture was filtered through a plug of Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\%$ Et_3N ; pentane/ Et_2O , 8:2 to 6:4) gave benzylidene compound **7** (77 mg, 91%) as a white solid. m.p. 124–125 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -31.9$ ($c = 1.5$, CHCl_3) {ref. $^{[13]}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -29.6$ ($c = 1.5$, CHCl_3)}. IR (neat): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3349, 2981, 2855, 1680, 1528, 1307$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ – 7.45 (m, 2 H, Ar-H), 7.40–7.31 (m, 3 H, Ar-H), 5.96 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 6.8$ Hz, 1 H, 1'-H), 5.52

(s, 1 H, 2-H), 5.42 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, 2'-H), 5.31 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, 2'-H), 4.37 (dd, $J = 10.5, 4.9$ Hz, 1 H, 6a-H), 4.29 (br. s, 1 H, NH), 4.03 (br. s, 1 H, 4-H), 3.72 (br. s, 1 H, 5-H), 3.61 (t, $J = 10.5$ Hz, 1 H, 6b-H), 1.44 (s, 9 H, *t*Bu) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.0$ (C=O), 137.6 (Cq-Ar), 134.5 (C-1'), 129.0 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 126.2 (C-Ar), 119.0 (C-2'), 101.0 (C-2), 82.1 (C-4), 69.9 (C-6), 47.7 (C-5), 28.3 (C-*t*Bu) ppm. MS (ESI): $m/z = 306.0$ [M + H] $^+$, 328.0 [M + Na] $^+$.

tert-Butyl [2-(Methoxymethoxy)allyl][(4S,5R)-2-phenyl-4-vinyl-1,3-dioxan-5-yl]carbamate (8): To a stirred mixture of NaH (5.5 mg, 0.14 mmol, 60% in mineral oil) in dry DMF (0.20 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of benzylidene compound **7** (28.2 mg, 0.092 mmol) in dry DMF (1.5 mL). After being stirred for 45 min, the mixture was treated dropwise with 3-iodo-2-(methoxymethoxy)prop-1-ene (42.1 mg, 0.185 mmol) and then stirred for an additional 1 h. Saturated aqueous NaHCO_3 was added, and the mixture was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\%$ Et_3N ; pentane/ Et_2O , 9:1 to 7:3) afforded Boc derivative **8** (30.6 mg, 82%) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3). IR (neat): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2975, 1697, 1155, 1023$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers): $\delta = 7.56$ – 7.44 (m, 2 H, Ar-H), 7.41–7.28 (m, 3 H, Ar-H), 5.93 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 6.8$ Hz, 1 H, 1'-H), 5.64 and 5.55 (2 br. s, 1 H, 2-H), 5.42 and 5.37 (2 d, $J = 17.6$ Hz, 1 H, 2'-H), 5.28 and 5.26 (2 d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 5.00–4.95 (m, 1 H), 5.01 and 4.96 (2 s, 2 H, OCH_2O), 4.47 (br. s, 1 H), 4.36 (m, 1 H), 4.29 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 4.16 (m, 2 H), 3.98 (s, 1 H), 3.61–3.41 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H, CH_3O), 1.54 and 1.45 (2 s, 9 H, *t*Bu) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , mixture of rotamers): $\delta = 156.8, 156.6, 154.8, 138.0, 135.1, 134.7, 128.9, 128.8, 128.2, 126.2, 126.1, 118.4, 118.2, 100.8, 93.9, 93.8, 93.7, 87.6, 86.5, 81.1, 80.2, 79.3, 78.5, 70.3, 68.3, 67.4, 56.3, 56.1, 28.6, 28.3$ ppm. MS (ESI): $m/z = 428.2$ [M + Na] $^+$. HRMS (FT, ESI): calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{Na}$ 428.20436, found 428.20397.

(2R,4aR,7S,8R,8aR)-tert-Butyl 8-Hydroxy-7-(methoxymethoxy)-2-phenyltetrahydro-4H-[1,3]dioxino[5,4-b]pyridine-5(4aH)-carboxylate (9): A stirred solution of Boc derivative **8** (69.4 mg, 0.171 mmol), Hoveyda–Grubbs 2nd-generation catalyst (10.7 mg, 0.017 mmol), and benzoquinone (1.9 mg, 0.017 mmol) in degassed toluene (2.0 mL) was refluxed for 4.5 h. The toluene was then removed under reduced pressure, and the residue $^{[16]}$ was dissolved in THF and treated dropwise at 0 °C with $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (0.071 mL, 0.748 mmol). After being stirred at 20 °C for 7 h, the reaction mixture was treated with water (2.0 mL), followed by $\text{NaBO}_3\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.15 g, 7.48 mmol). After an additional 18 h at 20 °C, the mixture was extracted with AcOEt . The combined organic phases were washed with brine, dried with MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography ($\text{SiO}_2/2.5\%$ Et_3N ; pentane/ Et_2O , 6:4 to 3:7) gave alcohol **9** (45.9 mg, 70%) as a white solid. m.p. 125–126 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3). IR (neat): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 3449$ (br.), 2972, 2924, 2890, 1697, 1146, 1090, 1020 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54$ – 7.46 (m, 2 H, Ar-H), 7.40–7.31 (m, 3 H, Ar-H), 5.57 (s, 1 H, 2-H), 4.76 (m, 3 H, 4-H and OCH_2O), 4.37 (t, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 4-H), 4.23 (dd, $J = 13.6, 4.6$ Hz, 1 H, 6-H), 3.74–3.58 (m, 2 H, 8,8a-H), 3.53 (ddd, $J = 10.0, 7.7, 4.6$ Hz, 1 H, 7-H), 3.43 (s, 3 H, CH_3O), 3.24 (app. dt, $J = 10.0, 4.6$ Hz, 1 H, 4a-H), 2.80 (dd, $J = 13.6, 10.0$ Hz, 1 H, 6-H), 1.47 (s, 9 H, *t*Bu) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.2$ (C=O), 137.4 (Cq-Ar), 129.2 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 126.3 (C-Ar), 101.7 (C-2), 96.9 (OCH_2O), 81.2 (Cq-*t*Bu), 80.4 (C-8a), 77.4 (C-7), 75.6 (C-8), 69.8 (C-4), 55.8 (OCH_3), 54.4 (C-4a), 47.8

(C-6), 28.3 (C-*t*Bu) ppm. MS (ESI): $m/z = 418.2 [M + Na]^+$, 813.3 $[2 M + Na]^+$. HRMS (FT, ESI): calcd. for $C_{20}H_{29}NO_7Na$ 418.18362, found 418.18323.

(+)-1-Deoxynojirimycin (1): A stirred solution of alcohol **9** (45.9 mg, 0.116 mmol) in EtOH/HCl (1%, 3.0 mL) was refluxed for 18 h and then concentrated under reduced pressure. Purification of the residue (DOWEX 50W-X8, H⁺ form, water, then 1 N aqueous ammonia) gave **1** (18.9 mg, 100%) as a white solid. M.p. 197–198 °C (ref.^[8] m.p. 199–199.5 °C). $[α]_D^{20} = +39.3$ ($c = 1.0$, H₂O) {ref.^[8] $[α]_D^{23} = +40.3$ ($c = 1.5$, H₂O)}. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): $δ = 3.76$ (dd, $J = 11.7, 2.7$ Hz, 1 H, 6a-H), 3.57 (dd, $J = 11.7, 6.2$ Hz, 1 H, 6b-H), 3.44 (ddd, $J = 10.6, 9.3, 5.1$ Hz, 1 H, 2-H), 3.26 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 3-H), 3.18 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 4-H), 3.07 (dd, $J = 12.3, 5.1$ Hz, 1 H, 1a-H), 2.52 (ddd, $J = 9.3, 6.0, 2.7$ Hz, 1 H, 5-H), 2.43 (t, $J = 11.7$ Hz, 1 H, 1b-H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, D₂O): $δ = 78.5, 71.6, 71.0, 61.5, 60.7, 48.8$ ppm. MS (ESI): $m/z = 164.0 [M + H]^+$, 186.0 $[M + Na]^+$.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Experimental details and spectroscopic data for the metathesis product (**8'**), ¹H and ¹³C NMR spectra of compounds **5'**, **6'**, **6''**, **7**, **8**, **8'**, **9**, and **1**.

Acknowledgments

We thank Professor P. Dumy (UJF) for his interest in our work. Financial support from the CNRS and the Université Joseph Fourier (UMR 5250, FR 2607) and a fellowship award (to G. D.) from the Research Ministry (MENRT) are gratefully acknowledged.

- [1] a) P. Compain, O. R. Martin, *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*, Wiley, Chichester, **2007**; b) A. E. Stütz, *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [2] a) G. Legler, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319–384; b) T. D. Heightman, A. T. Vasella, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 750–770; c) D. L. Zechel, S. G. Withers, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11–18; d) V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. Liang, M. Bols, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515–554.
- [3] a) A. A. Watson, G. W. J. Fleet, N. Asano, R. J. Molyneux, R. J. Nash, *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265–295; b) R. Nash, *Chem. World* **2004**, *1*, 42–44.

- [4] H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 495–510.
- [5] M. Yagi, T. Kouno, Y. Aoyagi, H. Murai, *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *50*, 571–572.
- [6] For selected recent references, see: a) T. Wennekes, B. Lang, M. Leeman, G. A. Van der Marel, E. Smits, M. Weber, J. van Wiltenburg, M. Wolberg, J. M. F. G. Aerts, H. S. Overkleeft, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 414–423; b) Y. Zhou, P. V. Murphy, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3777–3780; c) A. Roy, B. Achari, S. B. Mandal, *Synthesis* **2006**, 1035–1039 and references cited therein.
- [7] a) C. Schaller, P. Vogel, V. Jäger, *Carbohydr. Res.* **1998**, *314*, 25–35; b) U. M. Lindström, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7173–7176; c) D. L. Comins, A. B. Fulp, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6839–6841; d) I. S. Kim, H. Y. Lee, Y. H. Jung, *Heterocycles* **2007**, *71*, 1787–1800.
- [8] H. Takahata, Y. Banba, M. Sasatani, H. Nemoto, A. Kato, I. Adachi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8199–8205.
- [9] a) L. Banfi, G. Guanti, M. Paravidino, R. Riva, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1729–1737; b) H. Ouchi, Y. Mihara, H. Takahata, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5207–5214; for a review on piperidine azasugar synthesis, see: c) M. S. M. Pearson, M. Mathé-Allainmat, V. Fargeas, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2159–2191.
- [10] a) A. Fürst, P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 275–283; b) H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, W. A. Benjamin, Reading, **1972**, pp. 300–301.
- [11] J. Ceccon, G. Danoun, A. E. Greene, J.-F. Poisson, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029–2031.
- [12] a) S. L. Schreiber, T. S. Schreiber, D. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1525–1529; b) A. Romero, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8264–8268. The enantiomeric excess was more accurately measured by HPLC of compound **6** ($ee = 99.5\%$): Chiracel OD-H, 5 mm, hexane/2-propanol (7:3), 1.0 mL/min: $t_R = 8.2$ min; $t_R(\text{enantiomer}) = 12.2$ min.
- [13] S. Al-Rawi, S. Hinderlich, S. Reutter, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4366–4370.
- [14] a) X.-P. Gu, I. Ikeda, M. Okahara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 397–398; b) X.-P. Gu, N. Nishida, I. Ikeda, M. Okahara, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3192–3196; c) S. Z. Janicki, J. M. Fairgrieve, P. A. Petillo, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3694–3700.
- [15] J. D. White, P. Hrnčiar, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129–9142.
- [16] For the physical data of the purified enol ether from a separate experiment, see the Supporting Information.

Received: May 30, 2009

Published Online: July 21, 2009

Asymmetric synthesis of (+)-castanospermine through enol ether metathesis–hydroboration/oxidation†

Julien Ceccon, Grégory Danoun, Andrew E. Greene and Jean-François Poisson*

Received 23rd January 2009, Accepted 12th March 2009

First published as an Advance Article on the web 23rd March 2009

DOI: 10.1039/b901488h

An asymmetric synthesis of (+)-castanospermine is presented in which enol ether metathesis–hydroboration/oxidation is used for stereoselective installation of the *trans-trans* hydroxyl groups on the piperidine ring of the alkaloid.

(+)-Castanospermine (**1**, Fig. 1) is a polyhydroxylated indolizidine first isolated in 1981 from *Castanospermum australe*,¹ and later from *Alexa leiopetala*.² This alkaloid, because of its resemblance to glucose, is a strong inhibitor of α - and β -glucosidases. (+)-Castanospermine and certain of its derivatives have been advanced for possible use in the treatment of cancers, diabetes, viral infections, and immunosuppressive deficiencies.³

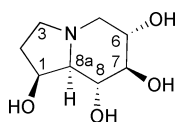


Fig. 1 (+)-Castanospermine (**1**).

Due to its biological activity and intrinsic complexity—an amino tetraol with five contiguous stereocenters—(+)-castanospermine has been the subject of numerous total synthesis studies over the past 30 years.⁴ As four of the five stereocenters in this indolizidine correspond to those in D-glucose, it is not surprising that a majority of the syntheses to date have started from sugars. What is surprising, though, is that there are only four syntheses that are non chiral-pool,^{4a–d} an approach that generally offers more flexibility for analog preparation. In a program aimed at the total synthesis of polyhydroxylated indolizidines from non chiral-pool starting material through [2 + 2] cycloaddition of dichloroketene to chiral enol ethers, (+)-castanospermine was targeted. Its efficient synthesis, which showcases a new approach to the often problematic introduction of the *trans-trans* triol array on six-membered rings, is described below.

The six membered-ring of indolizidines has been obtained⁵ through ring-closing metathesis, but this approach has to date never been used for the synthesis of (+)-castanospermine. The formation of the *trans-trans* (all equatorial) triol arrangement found in (+)-castanospermine from a 6,7-dehydroindolizidine (e.g., **III**, X = H, Fig. 2) through overall *trans* dihydroxylation of the double

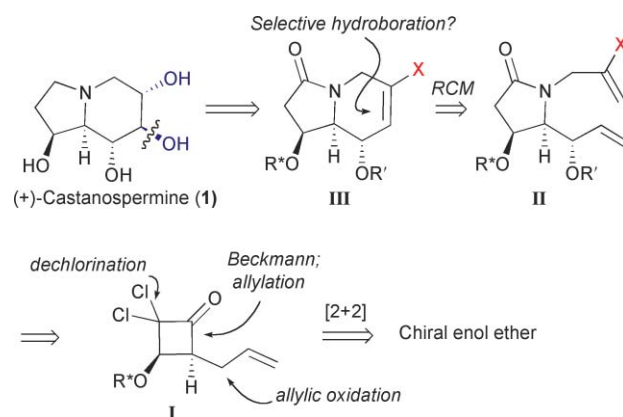


Fig. 2 Retrosynthetic analysis.

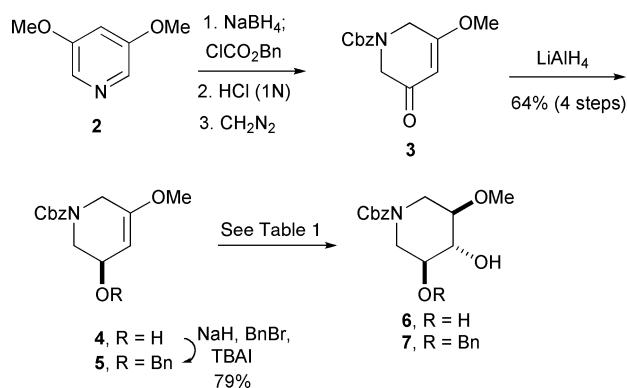
bond is far from obvious: epoxidation, followed by ring opening, would be expected to lead to the alternative, undesired *trans* diol, embedded in a *trans-cis* array, as the major product through a more favorable transition state.⁶ On the other hand, selective protection of the hydroxyl group(s) after *cis* dihydroxylation^{5d} to permit subsequent inversion at C-6 would, if in fact feasible, most likely require several unattractive protection/deprotection steps. There was, though, an option that seemed worth exploring: modification of the above-mentioned ring-closing metathesis in which an alkoxy-substituted olefin would now be used as one of the olefinic partners.⁷ We postulated that the hydroboration of the resultant cyclic enol ether (**III**, X = OR') would lead directly to the required *trans-trans* hydroxyl stereochemistry on the six-membered ring because of steric shielding by the allylic substituent, which would be expected to force hydroboration to occur on the concave face of the molecule.⁸

Hydroboration had never been applied to an alkoxy-substituted cyclic olefin with an allylic oxygen substituent. Therefore, to study the selectivity and efficiency of the proposed hydroboration, a model substrate was first prepared (Scheme 1). 3,5-Dimethoxypyridine⁹ was reduced in the presence of benzyl chloroformate to afford an intermediate bis-enol ether, which was hydrolyzed with aqueous acid. The resulting vinylogous acid was etherified with diazomethane to yield the corresponding vinylogous ester **3**, which was reduced with lithium aluminium hydride to give piperidine **4** in good overall yield from **2**. A sample of **4** was converted into benzyl ether **5** to study the influence, if any, of hydroxyl-group protection on the stereochemical outcome of the hydroboration.

The hydroboration/oxidation was first tested by treatment of **4** with the borane-dimethyl sulfide complex in THF at 0 °C, followed by oxidation of the resulting organoborane using sodium

Université Joseph Fourier, Département de Chimie Moléculaire (SERCO) UMR-5250, ICMG FR-2607, CNRS, BP 53, 38041, Grenoble Cedex 9, France. E-mail: jean-francois.poisson@ujf-grenoble.fr; Fax: +33 4 76 63 57 54; Tel: +33 4 76 63 59 86

† Electronic supplementary information (ESI) available: Complete characterization data and ¹H and ¹³C NMR spectra for new compounds. See DOI: 10.1039/b901488h



Scheme 1 Model substrate synthesis.

Table 1 Hydroboration of piperidines **4** and **5**

Entry	Cpd	Hydroboration	Oxidation	Yield ^a	dr ^b
1	4	BH ₃ ·SMe ₂ , THF	NaOH/H ₂ O ₂	51%	> 98 : 2
2	4	BH ₃ ·SMe ₂ , THF	Me ₃ NO	^c	
3	4	BH ₃ ·SMe ₂ , THF	NaBO ₃	66%	> 98 : 2
4	4	BH ₃ ·SMe ₂ , Et ₂ O	NaOH/H ₂ O ₂ /EtOH	65%	> 98 : 2
5	4	9-BBN	NaOH/H ₂ O ₂	^d	
6	4	Catecholborane	NaOH/H ₂ O ₂	^d	
7	5	BH ₃ ·SMe ₂ , THF	NaOH/H ₂ O ₂	61%	> 98 : 2
8	5	BH ₃ ·SMe ₂ , THF	NaBO ₃	68%	> 98 : 2

^a Isolated yield. ^b Determined by ¹H NMR. ^c Only decomposition. ^d No hydroboration (starting material recovered).

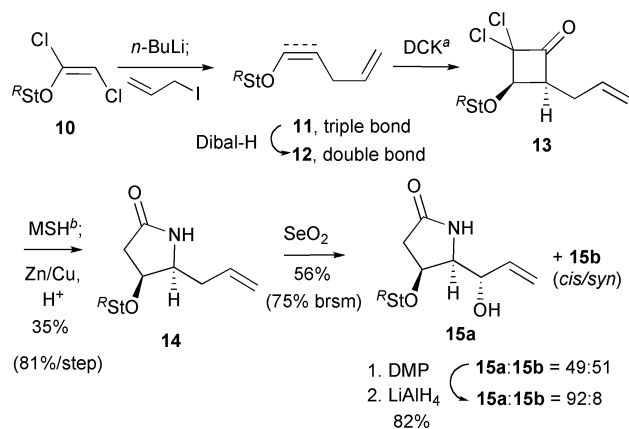
hydroperoxide. Encouragingly, the triol derivative **6** was isolated as a single isomer in 51% yield (Table 1, entry 1). Other oxidants that could improve the overall yield of the transformation were then tested: the use of trimethylamine *N*-oxide surprisingly led to complete decomposition of the intermediate borane adduct (entry 2), but sodium perborate did produce an improved yield (66%, entry 3). Performing the hydroboration in diethyl ether instead of THF, followed by sodium hydroperoxide oxidation in the presence of ethanol, was nearly as effective, however (entry 4). Neither 9-BBN nor catecholborane led to hydroboration (entries 5 and 6). The hydroboration/oxidation sequence (of entries 1 and 3) applied to the benzyl-protected derivative **5** again provided a single isomer **7** in good yield (entries 7 and 8), a better result once more being obtained with sodium perborate as the borane oxidant.

The relative configuration of triol derivatives **6** and **7** could be assigned by high-temperature NMR (to eliminate signal broadening due to conformers) of acetates **8** and **9** (Scheme 2). The two ³J coupling constants of 8.4 Hz in **8** and **9** are diagnostic of diaxial relationships of the three contiguous carbinolic protons. Noe experiments provided additional proof of the all equatorial arrangement in both molecules.



Scheme 2 Relative configuration assignments.

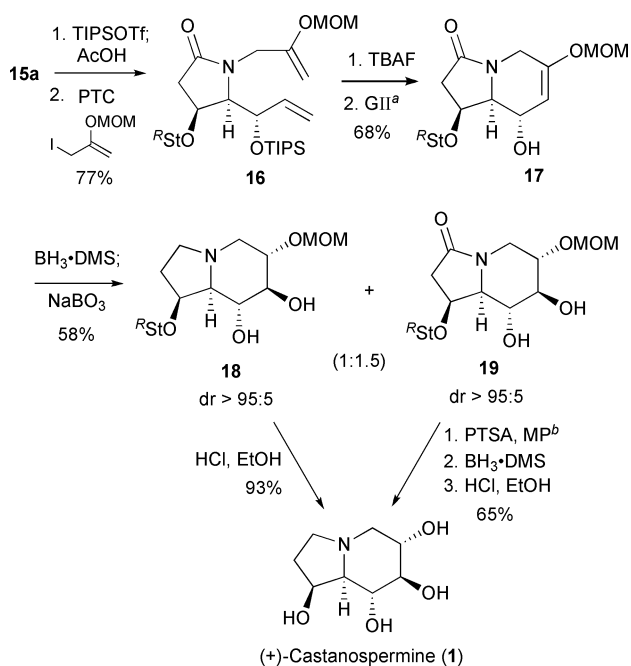
With the completely diastereoselective model-system results as support for our synthetic strategy, the synthesis of (+)-castanospermine was undertaken (Scheme 3). The preparation of intermediate **15a** began, as earlier,^{5d} with the synthesis of dichloro enol ether **10**, which was generated by reaction of the potassium alkoxide of (*R*)-stericol¹⁰ with trichloroethylene (79% yield). Treatment of **10** with butyllithium produced sequentially deprotonation, *cis* β-elimination, and chlorine–lithium exchange¹¹ to afford the intermediate lithio-ynol ether, which was allylated to give **11**. The ynol ether was next reduced by using Dibal-H at 50 °C to the corresponding enol ether **12**, which underwent diastereoselective cycloaddition with dichloroketene to provide dichlorocyclobutanone **13** (dr = 96:4). Beckmann ring expansion with Tamura's reagent and dechlorination then afforded γ-lactam **14** in 35% overall yield (5 steps, 81%/step). Allylic oxidation of **14** under Sharpless conditions afforded the corresponding allylic alcohols **15a,b** in 56% yield (75% brsm) as a 1:1 diastereomeric mixture.¹² The desired *cis-anti* isomer **15a** could be obtained as the major product (92:8 diastereoisomeric ratio) in 82% yield (2 steps) by applying an oxidation/reduction sequence to **15a,b**.^{5d}



Scheme 3 Intermediate lactam **15a** synthesis. ^a DCK = dichloro-ketene. ^b MSH = *O*-mesitylenesulfonylhydroxylamine. St = 1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethyl. brsm = based on recovered starting material.

The allylic hydroxyl group was next protected as its triisopropylsilyl ether, which allowed *N*-alkylation with 3-iodo-2-(methoxymethoxy)prop-1-ene¹³ under phase transfer conditions to proceed smoothly to give **16** in 77% overall yield (Scheme 4). The key ring-closing metathesis of **16** could not be achieved, though, despite considerable effort with a number of different catalysts under various reaction conditions. This failure can reasonably be ascribed, at least to some extent, to steric hindrance by the TIPS ether, which would favor formation of the ruthenium Fischer carbene, non-reactive in this system.¹⁴ Pleasingly, after removal of the TIPS protecting group (TBAF, 87%), the diene readily underwent ring-closing metathesis in the presence of Grubbs II catalyst to produce **17** in 78% yield. This RCM product was accompanied by 9% of the ethyl ketone, the result of olefin isomerization in the allylic alcohol; the presence of benzoquinone did not significantly suppress its formation.¹⁵

With the cyclic enol ether **17** in hand, the above studied hydroboration/oxidation sequence could now be applied. To our delight, addition of excess borane-dimethyl sulfide complex followed by sodium perborate to **17** in THF afforded the product



Scheme 4 Completion of the synthesis. ^a GII = Grubbs 2nd generation catalyst. ^b MP = 2-methoxypropene.

of hydroboration/oxidation and lactam reduction **18**, together with the corresponding unreduced lactam **19** (1:1.5 ratio), both as single isomers (*dr* > 95:5), in a combined yield of 58%. Since efforts to increase the transformation of **17** into **18** at the expense of **19** proved unrewarding, diol **19** was converted into its acetonide derivative, which underwent smooth reduction with BH_3 to provide the protected indolizidine (70%, 2 steps). The cleavage of the numerous protecting groups in the two indolizidines with hydrochloric acid in ethanol led, in each case, to (+)-castanospermine in > 90% yield. The synthetically derived (+)-castanospermine ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} +78.0$ (*c* 0.75, H_2O), mp 204–206 °C (dec)) was spectroscopically and chromatographically identical with an authentic sample of the natural product.¹⁶

In summary, we have developed a new, efficient strategy, based on sequential enol ether metathesis—hydroboration/oxidation for the introduction of the all equatorial hydroxyl substituents on the six membered ring of (+)-castanospermine. Using this novel approach, a highly stereoselective non chiral-pool synthesis of (+)-castanospermine could be realized in 3.7% overall yield and 17 steps. Since several other biologically active polyol natural products share this *trans-trans* hydroxyl arrangement (inter alia, deoxyojirimycin, pancratistatin, siculinine, calystegin B₂), this metathesis–hydroboration/oxidation tandem should find additional application.

Acknowledgements

Financial support from the CNRS and the Université Joseph Fourier (UMR 5250, ICMG FR 2607) is gratefully acknowledged. We thank Professor P. Dumy for his interest in our work.

Notes and references

- L. D. Hohenschutz, E. A. Bell, P. J. Jewess, D. P. Leworthy, R. J. Pryce, E. Arnold and J. Clardy, *Phytochemistry*, 1981, **20**, 811–814.
- R. J. Nash, L. E. Fellows, J. V. Dring, C. H. Stirton, D. Carter, M. P. Hegarty and E. A. Bell, *Phytochemistry*, 1988, **27**, 1403–1404.
- For a review, see: (a) A. A. Watson, G. W. J. Fleet, N. Asano, R. J. Molyneux and R. J. Nash, *Phytochemistry*, 2001, **56**, 265–295; See also: (b) G. K. Ostrander, N. K. Scribner and L. R. Rohrschneider, *Cancer Res.*, 1988, **48**, 1091–1094; (c) P. S. Sunkara, D. L. Taylor, M. S. Kang, T. L. Bowlin, P. S. Liu, A. S. Tyms and A. Sjoerdsma, *Lancet*, 1989, **1**, 1206; (d) V. A. Johnson, B. D. Walker, M. A. Barlow, T. J. Paradis, T. C. Chou and M. S. Hirsch, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1989, **33**, 53–57; (e) D. L. Taylor, P. S. Sunkara, P. S. Liu, M. S. Kang, T. L. Bowlin and A. S. Tyms, *AIDS*, 1991, **5**, 693–8; (f) D. O. Willenborg, C. R. Parish and W. B. Cowden, *Immunol. Cell Biol.*, 1992, **70**, 369–377.
- For non chiral-pool syntheses, see: (a) J.-L. Reymond, A. A. Pinkerton and P. Vogel, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2128–2135; (b) S. E. Denmark and E. A. Martinborough, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 3046–3056; (c) P. Somfai, P. Marchand, S. Torsell and U. M. Lindstrom, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 1293–1299; (d) Z. Zhao, L. Song and P. S. Mariano, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 8888–8894; For other recent strategies, see: (e) L. Cronin and P. V. Murphy, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 2691–2693; (f) N. S. Karanjule, S. D. Markad, V. S. Shind and D. D. Dhavale, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 4667–4670; (g) T. Machan, A. S. Davis, B. Liawruangrath and S. G. Pyne, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 2725.
- For recent examples, see: (a) A. O. H. El-Nezhawy, H. I. El-Diwani and R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 4137–4142; (b) K. L. Chandra, M. Chandrasekhar and V. K. Singh, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 4630–4633; (c) F. Chevallier, E. Le Grogne, I. Beaudet, F. Fliegel, M. Evain and J.-P. Quintard, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 3128–3133; (d) J. Cecon, A. E. Greene and J.-F. Poisson, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 4739–4742.
- (a) A. Fürst and P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta*, 1949, **32**, 275–283; (b) H. O. House and W. A. B. Reading, *Modern Synthetic Reactions*, 1972, pp. 300–301; For a recent example, see: (c) K. C. Nicolaou, Y.-P. Sun, X.-S. Peng, D. Ploet and D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 7310–7313.
- For a review on the formation of alkoxy-substituted cyclic olefins through metathesis, see: P. Van de Weghe, P. Bissere, N. Blanchard and J. Eustache, *J. Organomet. Chem.*, 2006, **691**, 5078–5108.
- For examples of hydroboration of alkoxy-substituted cyclic olefins, see: (a) M. E. Jung and L. A. Light, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 7614–7618; (b) H. Mattes and C. Benezra, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 2732–2737; (c) P. E. Peterson and M. Stepanian, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 1903–1907; (d) G. Stork, P. C. Tang, M. Casey, B. Goodman and M. Toyota, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 16255–16262.
- L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli, D. Bartoli and A. Massoli, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 1373–1384.
- (*R*)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethanol. See: P. Delair, A. M. Kanazawa, M. M. B. de Azevedo and A. E. Greene, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 2707–2710.
- B. Darses, A. Milet, C. Philouze, A. E. Greene and J.-F. Poisson, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4445–4447.
- J. Cecon, A. E. Greene and J.-F. Poisson, *Synlett*, 2005, 1413–1416.
- (a) X.-P. Gu, I. Ikeda and M. Okahara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1987, **60**, 397–398; (b) X.-P. Gu, N. Nishida, I. Ikeda and M. Okahara, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 3192–3196; (c) S. Z. Janicki, J. M. Fairgrieve and P. A. Petillo, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 3694–3700.
- (a) V. K. Aggarwal and A. M. Daly, *Chem. Commun.*, 2002, 2490–2491; (b) J. Louie and R. H. Grubbs, *Organometallics*, 2002, **21**, 2153–2164; (c) U. Majumder, J. M. Cox, H. W. B. Johnson and J. D. Rainier, *Chem.–Eur. J.*, 2006, **12**, 1736–1746.
- S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee and R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 17160–17161.
- Purchased from Sigma-Aldrich.