



HAL
open science

Des cyclobutanones chirales vers la (-)-Salinosporamide A

Julien Grisel

► **To cite this version:**

Julien Grisel. Des cyclobutanones chirales vers la (-)-Salinosporamide A. Sciences agricoles. Université de Grenoble, 2012. Français. NNT : 2012GRENV058 . tel-00922996

HAL Id: tel-00922996

<https://theses.hal.science/tel-00922996>

Submitted on 1 Jan 2014

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Chimie organique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par :

Julien GRISEL

Thèse dirigée par **Jean-François POISSON**

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

Des cyclobutanones chirales vers la (-)-Salinosporamide A

Thèse soutenue publiquement le **19 Novembre 2012**,
devant le jury composé de :

Dr. Marc MAUDUIT

Directeur de Recherche, ISCR - Rennes

Rapporteur

Pr. Olivier PIVA

Professeur, ICBMS - Lyon

Rapporteur

Pr. David AITKEN

Professeur, ICMMO - Paris

Examineur

Dr. Andrew GREENE

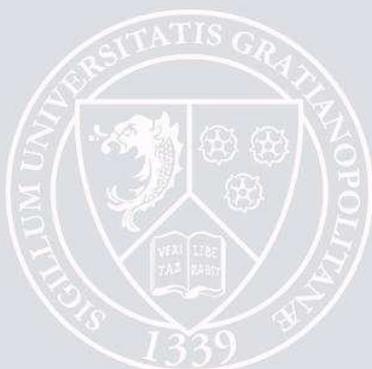
Directeur de Recherche, DCM - Grenoble

Examineur

Dr. Jean-François POISSON

Chargé de Recherche, DCM - Grenoble

Directeur de thèse



Remerciements

En tout premier lieu, je souhaite remercier chaleureusement les professeurs Olivier Piva et David Aitken et les docteurs Marc Mauduit et Andrew Greene d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

J'aimerais tout particulièrement remercier mon directeur de thèse, le docteur Jean-François Poisson pour m'avoir confié un projet aussi passionnant que diversifié, autant que pour sa disponibilité. Je tiens également à le remercier pour la confiance et la liberté qu'il m'a accordé pour l'élaboration de ce sujet.

Je souhaiterais aussi remercier le docteur Sébastien Carret pour ses conseils avisés que ce soit en chimie ou en informatique. Il a toujours été disponible pour répondre à mes questions avec le sourire et je lui en suis très reconnaissant. Je tiens aussi à le remercier pour son soutien moral et pour les bonnes parties de rigolades partagées avec Francisco et Bibi.

Je souhaiterais aussi remercier toutes les personnes qui ont participé à ce projet : Rudy Lhermet (stagiaire de Master 2) qui a débuté l'étude sur les éthers d'énols gem-disubstitués, Gaëlle Mingat (Stagiaire de Master 2) qui a participé à l'étude sur les bis-(alcoxyméthyl)cétènes et les cyclohexanediénylcétènes, Clément Poittevin (Stagiaire de Master 1 et Master 2) qui a travaillé sur la cycloaddition avec les cétènes monosubstitués et Marius Mamone qui a travaillé sur la cycloaddition [2+2] avec les cétènes disubstitués dissymétriques. Je souhaite bon courage à Pascale Cividino (technicienne) et Pauline Rullière (doctorante) qui travaillent à présent sur ce projet passionnant.

Durant ces trois années, j'ai eu l'occasion de rencontrer de nombreuses personnes. Je commencerai donc par remercier Grégory surnommé Bibi pour sa bonne humeur permanente et pour la bonne ambiance qu'il a amené dans le labo. Je le remercie aussi pour les discussions et les différents conseils. Je remercie aussi Cyrille Sabot pour ses conseils et les discussions scientifiques. Je n'oublie pas non plus les autres thésards de l'équipe Serco : Julien S., Fred., Charlie..., ainsi que les anciens Tatiana, Émilie, Julie, François, Marie et Anushree.

Je souhaite aussi remercier tous les autres membres du laboratoire, dont les permanents : Jacques Einhorn, Bernard Bessières, Frédéric Minassian, Nadia Pelloux-Léon, Sandrine Py,

Alice Kanazawa, Philippe Delair et ceux dont j'oublie le nom. Je tiens également à remercier les services communs du laboratoire pour les analyses : le service RMN et en particulier Mesdames Béatrice Gennaro et Sylvette Beyne, Laure Jullien du service de masse et le service de cristallographie notamment Messieurs Christian Philouze et André Durif.

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

Pour finir, un grand merci à Yolène qui m'a supporté et m'a poussé à donner le meilleur de moi-même au cours de cette thèse, surtout lors de la rédaction, et sans qui ce mémoire n'aurait pas vu le jour.

Merci à tous.

Sommaire

Sommaire	5
Abréviations	9
Introduction	15
I. La (-)-salinosporamide A	16
II. Les synthèses existantes de la (-)-Salinosporamide A	21
II.1. Synthèse de Corey	22
II.2. Synthèse de Danishefsky	23
II.3. Synthèse de Nereus Pharmaceuticals	26
II.4. Synthèse de Hatakeyama	28
II.5. Synthèse d'Omura	31
II.6. Synthèse de Romo	34
II.7. Synthèse de Fukuyama	35
II.8. Résumé des synthèses existantes	37
III. Notre approche synthétique de la (-)-Salinosporamide A	38
Chapitre I. Utilisation des cétènes en cycloaddition	43
I. Généralités	43
II. Structure et réactivité des cétènes	44
III. Méthode de préparation des cétènes.....	45
III.1. Génération par thermolyse	45
III.2. Génération via le réarrangement de Wolff	45
III.3. Génération par déchloration	46
III.4. Génération par déshydrohalogénéation.....	47
IV. Les cétènes en réaction de cycloaddition [2+2]	50
IV.1. Les divers cétènes utilisés en réactions de cycloaddition [2+2]	54
IV.2. Obtention de cyclobutanones chirales à partir de cétènes.....	61
V. Conclusion générale	64
Chapitre II. Préparation de cyclobutanones pour la synthèse de β-lactone-γ-lactames	67
I. Cycloaddition [2+2] du dichlorocétène avec des éthers d'énols <i>gem</i> -disubstitués.....	69

I.1. Préparation des éthers d'énols	71
I.2. Essai de cycloaddition [2+2] avec le dichlorocétène.....	73
II. Cycloaddition [2+2] de cétones autres que le dichlorocétène	77
II.1. Préparation d'éthers d'énols chiraux	77
II.2. Cas des cétones monosubstitués	81
II.3. Cas des cétones disubstitués symétriques.....	88
II.4. Cas des cétones disubstitués dissymétriques	103
II.5. Conclusion générale	109
Chapitre III. Dérivatisation des cyclobutanones.....	113
I. Transposition de Beckmann	113
I.1. Étude bibliographique.....	113
I.2. Résultats.....	116
II. Baeyer-Villiger – Aminolyse – Cyclisation	123
III. Conclusion	127
Chapitre IV. Vers une réaction de cycloaddition [2+2] catalysée	131
I. Cycloadditions [2+2] catalysées	131
I.1. Exemples de cyclisation [2+2] catalysées	132
I.2. Préparation de β -lactones.....	135
I.3. Préparation de β -lactames.....	138
II. Étude avec un éther d'énol possédant le Stericol [®]	140
II.1. Influence du solvant sur la réaction de cycloaddition	141
II.2. Influence de la température	142
II.3. Influence d'un acide de Lewis.....	143
III. Étude avec un éther d'énol benzylique	144
III.1. Influence du solvant et de la température	144
III.2. Influence d'un acide de Lewis	146
IV. Conclusion	147
Conclusion et perspectives.....	151
I. Conclusion	151
II. Perspectives	154

II.1. Préparation des cyclobutanones chirales	154
II.2. Synthèse de γ -butyrolactame- β -lactones	156
II.3. Mise en place d'une réaction de cycloaddition [2+2] catalysée.....	156
Experimental section.....	161
I. General points	161
II. Procedures and characterizations.....	162
II.1. Preparation of cyclobutanones.....	162
II.2. Derivatisation on cyclobutanones.....	211
II.3. First study towards a catalyzed [2+2] cycloaddition reaction	223
Bibliographie.....	225

Abréviations

Ac	acétyle
ACS	acide camphosulfonique
AIBN	aza-bis- <i>iso</i> -butyronitrile
AL	acide de Lewis
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique (<i>p</i> -TsOH)
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BDMS	bromure de bromodiméthylsulfonium
BEMP	2- <i>tert</i> -butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
BOPCI	chlorure de <i>N,N</i> -bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphorodiamidique
BQ	benzoylquinine
<i>n</i> -Bu	butyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
BuLi	butyllithium
Bz	benzoyle
CAN	nitrate d'ammonium cérique
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
Δ	chauffage
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DET	diéthyltartrate
Dibal-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DPP	diphénylphénantroline

Des cyclobutanones chirales vers la (-)-salinosporamide A

e ⁻	électron
ed	excès diastéréoisomérique
EDCI	1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]-carbodiimide
ee	excès énantiomérique
eq.	équivalent
Et	éthyle
gem-	géminal
GP	groupe partant
h.	heure
HMDS	hexaméthylsilazidure
HMPT	hexaméthylphosphoramide (HMPA)
HOMO	orbitale moléculaire occupée la plus haute en énergie
kDa	kilo Dalton
LDA	diisopropylamidure de lithium
LUMO	orbitale moléculaire inoccupée la plus basse en énergie
mCPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Me	méthyle
MEM	méthoxyéthoxyméthyl
Mes	mésityle
m.p.	point de fusion
Ms	mésyle
MSH	mésithylènesulfonylhydroxylamine
MTBE	méthyl- <i>tert</i> -butyl éther
MW	irradiation microonde
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	<i>N</i> -méthyl-morpholine- <i>N</i> -oxyde
nOe	effet nucléaire Overhauser
Nu	nucléophile
[o]	oxydation
PCC	chlorochromate de pyridinium
Ph	phényle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
4-PPY	4-phénylpyridine
Pr	propyle

<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyle
PS	polystyrène
RMN	résonance magnétique nucléaire
rd	rapport diastéréoisomérique
Rdt.	rendement
St	Stéricol®
t.a.	température ambiante
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tétraaryl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
⊖	température
TES	triéthylsilyle
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
TPAP	perruthénate de tetrapropylammonium
UV	irradiation ultraviolet

Introduction

Introduction

Les produits issus de la nature sont utilisés depuis des siècles pour leurs propriétés médicinales. Ces propriétés sont la résultante des molécules naturelles présentes au sein de ces plantes. L'extraction et l'étude des produits naturels sont des méthodes très répandues aujourd'hui pour la découverte et la mise au point de nouveaux médicaments. Toutefois, dans la plupart des cas, les quantités extraites de ces dérivés ne sont pas suffisantes pour exploiter leurs propriétés biologiques et développer un nouveau médicament. L'utilisation de ces substances directement extraites du milieu naturel conduirait à la disparition de l'espèce. Pour parer à ce problème, la synthèse totale de dérivés naturels a été envisagée et a fait ses preuves, permettant ainsi de préparer des quantités de produits suffisantes pour la détermination des propriétés biologiques, le développement, puis la mise sur le marché d'un médicament.

La synthèse de produits naturels permet également d'accéder facilement à des analogues de la molécule naturelle afin de moduler les propriétés biologiques du produit naturel et aboutir à un nouveau médicament plus actif dont les effets indésirables seront minimisés.

La synthèse totale de substances naturelles constitue souvent un véritable défi pour les chimistes organiciens qui doivent faire face à divers problèmes comme la réactivité, la sélectivité, le rendement ou encore le nombre d'étapes de synthèse. Tous ces paramètres influent sur l'efficacité de la stratégie développée et force le chimiste à développer de nouvelles approches synthétiques pour contourner toutes ces difficultés. Dans ce cadre nous nous sommes intéressés au développement d'une nouvelle méthodologie qui nous permettrait de préparer un γ -butyrolactame- β -lactone naturel, la (-)-Salinosporamide A (**1**).

I. La (-)-salinosporamide A

La (-)-salinosporamide A (**1**) a été isolée d'une bactérie marine *Salinispora tropica* en 2003, par l'équipe du Prof. Feling (Figure 1).¹

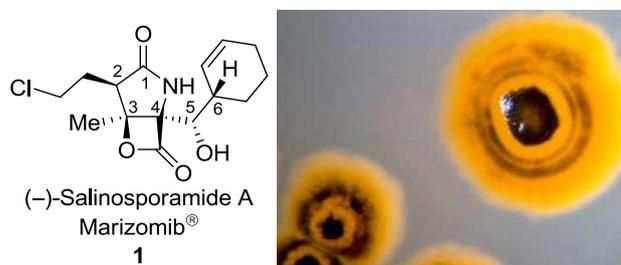


Figure 1 : La (-)-salinosporamide A (**1**) est extraite de *Salinispora tropica*.

Bien que la structure de la (-)-Salinosporamide A (**1**) soit en apparence simple par sa petitesse, ce γ -butyrolactame- β -lactone naturel possède cinq centres stéréogènes contigus et deux carbones quaternaires sur le cycle γ -butyrolactame.

De nombreuses molécules naturelles possédant une structure très voisine ont également été isolées. Parmi ces dérivés, la (+)-lactacystine,² l'(-)-omuralide,³ l'(-)-antiprotéalide peuvent être cités (Figure 2).⁴

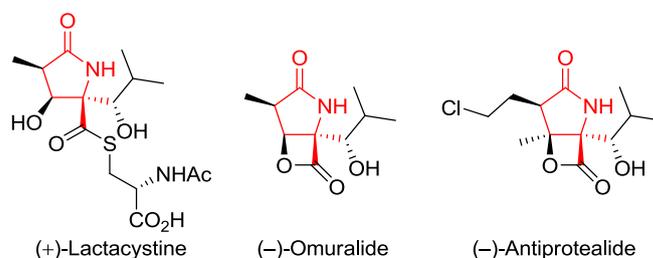


Figure 2 : La (+)-lactacystine, l'(-)-omuralide et l'(-)-antiprotéalide.

Certaines de ces molécules possèdent le même squelette γ -butyrolactame- β -lactone que la (-)-Salinosporamide A (**1**), d'autres ne possèdent que le squelette γ -butyrolactame avec un ou

¹. Feling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 355-357.

². ^(a) Omura, S.; Fujimoto, T.; Otoguro, K.; Matsuzaki, K.; Moriguchi, R.; Tanaka, H.; Sasaki, Y. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 113-116; ^(b) Omura, S.; Matsuzaki, K.; Fujimoto, T.; Kosuge, K.; Furuya, T.; Fujita, S.; Nakagawa, A. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 117-118.

³. ^(a) Fenteany, G.; Standaert, R. F.; Reichard, G. A.; Corey, E. J.; Schreiber, S. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 3358-3362; ^(b) Fenteany, G.; Standaert, R. F.; Lane, W. S.; Choi, S.; Corey, E. J.; Schreiber, S. L. *Science* **1995**, *268*, 726-730.

⁴. Manam, R. R.; Macherla, V. R.; Tsueng, G.; Dring, C. W.; Weiss, J.; Neuteboom, S. T. C.; Lam, K. S.; Potts, B. *C. J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 295-297.

deux centres quaternaires. D'autres salinosporamides (B-J),⁵ ainsi que la famille des cinnabaramides (A-G) qui a été isolée récemment d'une bactérie terrestre,⁶ possèdent une structure similaire à la (-)-salinosporamide A (Figure 3).

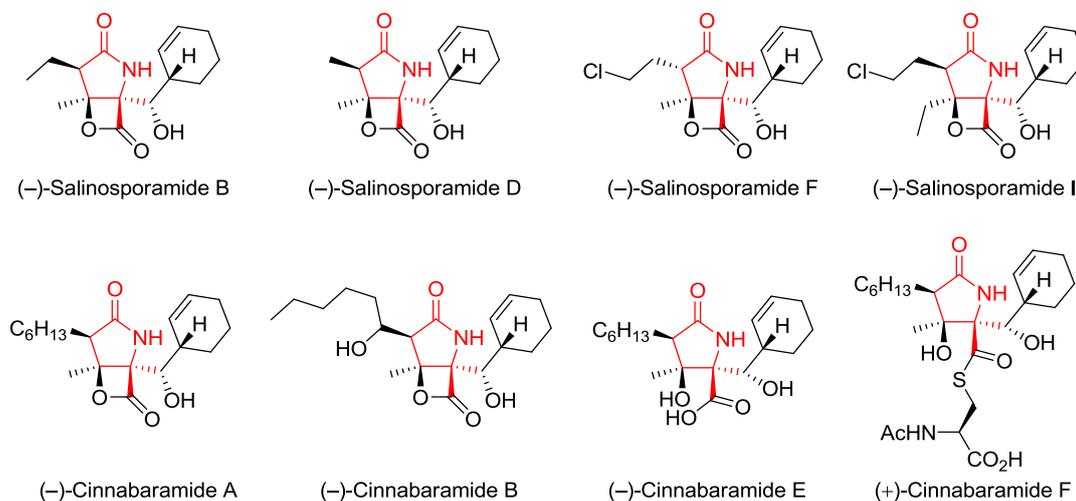


Figure 3 : Exemple de structures analogues à la (-)-salinosporamide A.

La (-)-Salinosporamide A (**1**) présente des propriétés biologiques intéressantes. Au cours d'un criblage, il s'est avéré que cette molécule présentait une activité cytotoxique contre le carcinome humain du colon HCT-116 ($IC_{50} = 80 \text{ ng.mL}^{-1}$).¹ Cette forte activité résulte de l'inhibition des sites actifs β_1 , β_2 et β_5 du protéasome.⁷

Le protéasome est un complexe multiprotéique de 2500 kDa présent dans le cytoplasme et le noyau des cellules dont le rôle consiste à dégrader des protéines obsolètes, mal repliées ou endommagées, en peptides possédant de 3 à 25 acides aminés. Par son rôle, le protéasome est impliqué dans divers processus cellulaires cruciaux comme, le cycle cellulaire, les signaux de transduction, les réponses au stress, la différenciation cellulaire et l'apoptose.⁸

5. ^(a) Williams, P. G.; Buchanan, G. O.; Feling, R. H.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6196-6203; ^(b) Reed, K. A.; Manam, R. R.; Mitchell, S. S.; Xu, J.; Teisan, S.; Chao, T.-H.; Deyanat-Yazdi, G.; Neuteboom, S. T. C.; Lam, K. S.; Potts, B. C. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 269-276.

6. Stadler, M.; Bitzer, J.; Mayer-Bartschmid, A.; Müller, H.; Benet-Buchholz, J.; Gantner, F.; Tichy, H.-V.; Reinemer, P.; Bacon, K. B. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 246-252.

7. Macherla, V. R.; Mitchell, S. S.; Manam, R. R.; Reed, K. A.; Chao, T.-H.; Nicholson, B.; Deyanat-Yazdi, G.; Mai, B.; Jensen, P. R.; Fenical, W. F.; Neuteboom, S. T. C.; Lam, K. S.; Palladino, M. A.; Potts, B. C. M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3684-3687.

8. ^(a) Goldberg, A. L. *Nature* **2003**, *426*, 895-899; ^(b) Goldberg, A. L. *Biochem. Soc. Trans.* **2007**, *035*, 12-17.

En 2004, Aaron Ciechanover, Avram Hershko, et Irvine Rose ont reçu le prix Nobel de chimie pour leur description du processus de dégradation des protéines par le protéasome.⁹ Ce processus passe par deux étapes principales : une première étape de poly-ubiquitination de la protéine à dégrader, suivie de la dégradation par le protéasome 26S (Figure 4).¹⁰

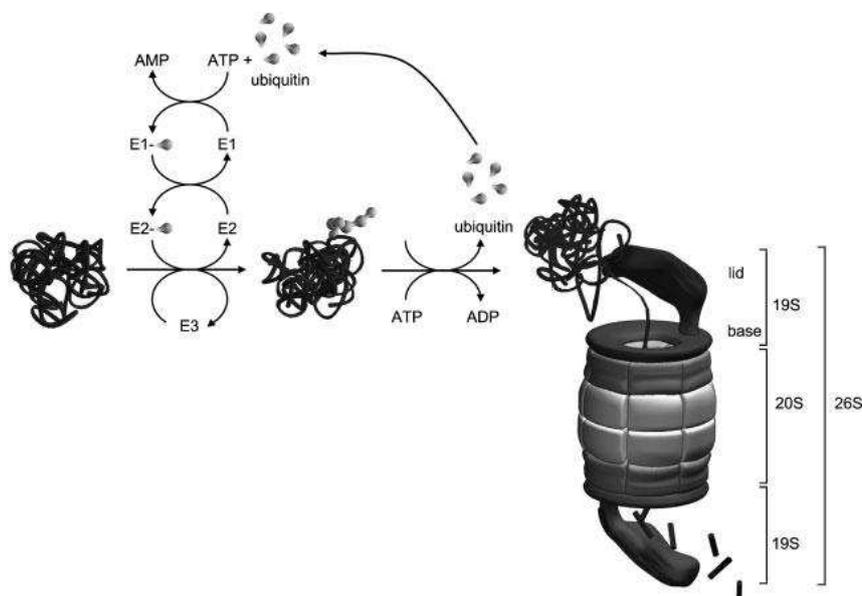


Figure 4 : Processus de dégradation des protéines par le système ubiquitine-protéasome.

La première étape passe par la fixation d'une molécule d'ubiquitine de manière covalente sur un résidu lysine du substrat.¹¹ Le processus d'ubiquitination se déroule selon un enchaînement en cascade dans lequel l'ubiquitine est dans un premier temps activée par l'enzyme E1. Puis avec l'aide d'une enzyme E2, la molécule d'ubiquitine est liée de manière covalente à la protéine grâce à une ligase spécifique E3. La seconde étape du processus de dégradation consiste en la dégradation des protéines possédant une chaîne poly-ubiquitine par le protéasome 26S. Ce dernier est constitué d'un corps possédant les sites catalytiques, le protéasome 20S, et deux complexes régulateurs 19S. Les complexes 19S, composés de 19 sous-unités différentes, sont divisés en deux parties différentes : un « chapeau » et une « base ». Les composants du « chapeau » possèdent les sites d'identification des chaînes poly-ubiquitines qui va permettre la reconnaissance des protéines à dégrader ainsi qu'une activité de dé-ubiquitination. La « base »

^{9.} (a) Ciechanover, A.; Hershko, A.; Rose, I. The Nobel Prize in chemistry 2004. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2004/ (accessed 06/10/2012); (b) Ciechanover, A.; Hershko, A.; Rose, I. Advanced information on the Nobel Prize in Chemistry, 6 october 2004. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2004/chemadv04.pdf (accessed 06/10/2008).

^{10.} Meiners, S.; Ludwig, A.; Stangl, V.; Stangl, K. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 309-327.^{11.} Hershko, A.; Ciechanover, A. *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 425-479.

^{11.} Hershko, A.; Ciechanover, A. *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 425-479.

est constituée de six ATPases qui forment une structure circulaire permettant au complexe 19S de se fixer sur la partie centrale et de contrôler l'ouverture du cylindre du protéasome 20S.

La partie centrale du protéasome 26S possédant les sites catalytiques, le protéasome 20S, a une structure cylindrique et possède un plan de symétrie central. Il est formé de quatre anneaux de sept sous-unités chacun (Figure 5).¹² Les anneaux extérieurs sont composés de sept sous-unités α ($\alpha_1 - \alpha_7$) tandis que les anneaux intérieurs sont constitués de sept sous-unités β ($\beta_1 - \beta_7$) qui forment une cavité centrale qui contient les sites protéolytiques.

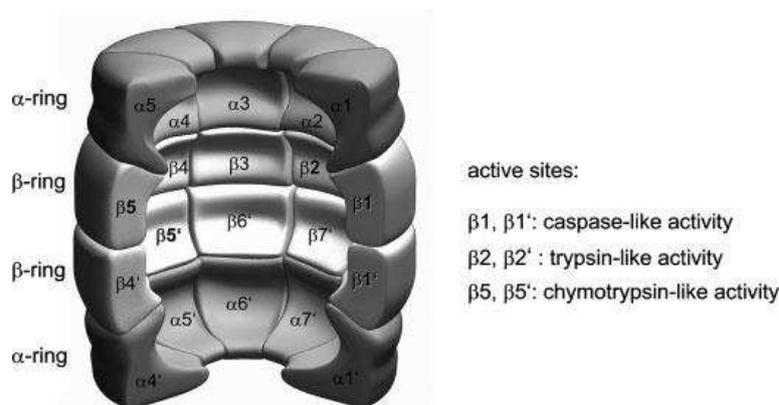


Figure 5 : Le protéasome 20S.

Au sein des cellules eucaryotes, l'activité protéolytique du protéasome est due à trois des sept sous-unités β : β_1 , β_2 et β_5 . Ces trois sous-unités possèdent une thréonine N-terminale (Thr) qui joue le rôle de nucléophile et permet une hydrolyse efficace des liaisons peptidiques. Toutefois, chaque site actif présente une activité spécifique. Il a été montré que le site actif de la sous-unité β_1 , également appelé site « caspase-like », coupe les liaisons peptidiques après un résidu acide. Quand au site β_2 , appelé « trypsin-like », il coupe les liaisons peptidiques situées après un résidu basique. Enfin les sites protéolytiques β_5 présentent une activité « chymotrypsin-like ». C'est-à-dire qu'ils hydrolysent les liaisons peptidiques situées après un résidu hydrophobe du type tyrosine, tryptophane, phénylalanine ou leucine.¹³

Le mécanisme d'inhibition du protéasome par la (-)-salinosporamide A (**1**) a été étudié par les équipes de Groll, Huber et Potts et s'est avéré être irréversible (Schéma 1).

¹² Groll, M.; Ditzel, L.; Löwe, J.; Stock, D.; Bochtler, M.; Bartunik, H. D.; Huber, R. *Nature* **1997**, *386*, 463-471.¹³ Kisselev, A. F.; Goldberg, A. L. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 739-758.¹⁴ Groll, M.; Huber, R.; Potts, B. C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5136-5141.

¹³ Kisselev, A. F.; Goldberg, A. L. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 739-758.¹⁴ Groll, M.; Huber, R.; Potts, B. C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5136-5141.

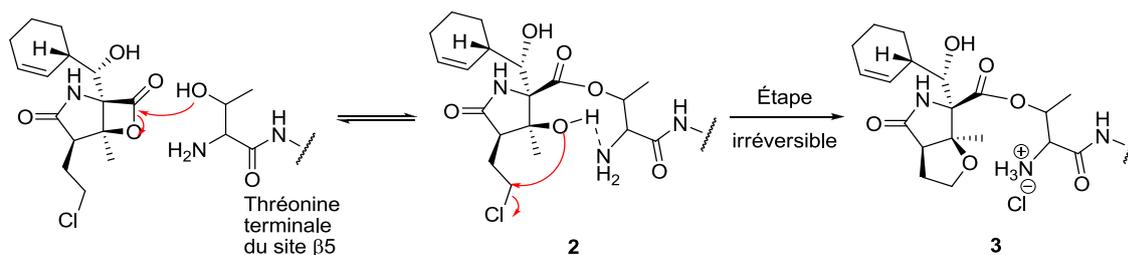


Schéma 1 : Mécanisme d'inhibition du site β_5 du protéasome par la (-)-salinosporamide A.

Dans un premier temps, l'alcool de l'hydroxyle de la thréonine terminale vient ouvrir la β -lactone de la salinosporamide A (**1**) pour former l'ester (**2**). Dans un second temps, l'alcool généré vient substituer le chlore présent sur la chaîne latérale de la (-)-salinosporamide A (**1**) pour former un cycle tétrahydrofurane de manière irréversible. Ceci a pour conséquence de bloquer le site catalytique de façon permanente. En effet, le cycle tétrahydrofurane forme une cage hydrophobe qui empêche l'approche d'une molécule d'eau. L'hydrolyse de l'ester formé est ainsi évitée et rend l'inhibition irréversible. L'établissement d'une carte de densité électronique à partir d'un monocristal du complexe protéasome 20S / (-)-Salinosporamide A (**1**) a permis de confirmer cette hypothèse (Figure 6).¹⁴

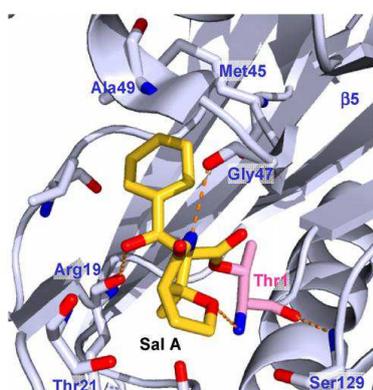


Figure 6 : Complexe Protéasome 20S / (-)-Salinosporamide A.

L'étude des propriétés biologiques de la (-)-salinosporamide A (**1**) a révélé que l'inhibition du protéasome est spécifique à certaines souches de cellules cancéreuses comme le myélome multiple, les lymphomes, certaines leucémies et certaines tumeurs solides.¹⁵ De plus, ce γ -butyrolactame montre une activité cytotoxique contre certains myélomes multiples résistants aux traitements existants à l'heure actuelle sans affecter les lymphocytes sains.¹⁶

¹⁴. Groll, M.; Huber, R.; Potts, B. C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5136-5141.

¹⁵. Potts, B. C.; Lam, K. S. *Marine Drugs* **2010**, *8*, 835-880.

¹⁶. Chauhan, D.; Catley, L.; Li, G.; Podar, K.; Hideshima, T.; Velankar, M.; Mitsiades, C.; Mitsiades, N.; Yasui, H.; Letai, A.; Ova, H.; Berkers, C.; Nicholson, B.; Chao, T.-H.; Neuteboom, S. T. C.; Richardson, P.; Palladino, M. A.; Anderson, K. C. *Cancer cell* **2005**, *8*, 407-419.

Ce composé naturel suscite donc un vif intérêt de la part des biologistes pour ses propriétés anticancéreuses particulières. Il fait actuellement l'objet d'une étude clinique en phase I contre les lymphomes, les tumeurs solides depuis 2006 et contre le myélome multiple depuis 2007.¹⁷ Par ailleurs, la complexité structurale induit que la préparation de cette molécule selon une approche asymétrique constitue un vrai défi synthétique suscitant l'intérêt de nombreux chimistes.

II. Les synthèses existantes de la (-)-Salinosporamide A

Depuis la découverte de la (-)-salinosporamide A (**1**), en 2003, de nombreux chimistes s'attèlent à l'élaboration d'une voie de synthèse concise, efficace pour cette molécule (Tableau 1).^{18,19}

Groupe	Année	Nombre d'étapes	Rdt	Étapes clés
E. J. Corey	2004	17	14 %	Aldolisation intramoléculaire de type Baylis-Hillman pour générer le centre stéréogène C3
J. Danishefsky	2005	28	2 %	Ouverture régiosélective du cycle lactone ; sélénocyclisation pour générer le centre stéréogène C3
Nereus pharma.	2007	19	< 1 %	Cyclisation aldolique intramoléculaire pour générer les trois centres stéréogènes C2, C3 et C4
S. Hatakeyama	2008	21	3 %	Réaction de Conia-ène catalysée par In(OTf) ₃
S. Omura	2008	36	2 %	Aldolisation intramoléculaire et intermoléculaire pour générer C3, C5 et C6 ; désymétrisation enzymatique pour générer C4
D. Romo	2010	8	2 %	Bis-cyclisation d'une amine β-céto-tertiaire
T. Fukuyama	2011	14	19 %	Cyclisation d'un diméthyl aminomalonate pour former une pyrrolidine et générer C2 et C3

Tableau 1

À l'heure actuelle, sept synthèses totales énantiosélectives et quelques synthèses formelles ont été décrites. Ces synthèses varient par l'originalité de l'approche, le nombre d'étapes et leur

¹⁷ Fenical, W.; Jensen, P. R.; Palladino, M. A.; Lam, K. S.; Lloyd, G. K.; Potts, B. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2175-2180.

¹⁸ ^(a) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Fukuda, N. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 20-38; ^(b) Gulder, T. A. M.; Moore, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9346-9367.

¹⁹ ^(a) Nguyen, H.; Ma, G.; Romo, D. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4803-4805; ^(b) Satoh, N.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3028-3031.

rendement global. D'une manière générale, le grand nombre d'étapes ainsi que les faibles rendements obtenus montrent bien les difficultés rencontrées pour synthétiser cette molécule. Les étapes clés de chacune des synthèses portent, pour la plupart, sur la construction du squelette γ -butyrolactame possédant les trois centres stéréogènes contigus et les deux carbones quaternaires. Seules les synthèses totales de la (-)-salinosporamide A (**1**) seront décrites dans cette partie.

II.1. Synthèse de Corey

La première synthèse totale de la (-)-salinosporamide A (**1**) a été décrite en 2004, soit seulement un an après la publication de sa structure.²⁰ L'approche synthétique, élaborée par Corey et coll., est souvent utilisée comme référence par les autres groupes de recherche.

La synthèse commence avec un dérivé de la (*S*)-thréonine (**4**) qui est cyclisé pour donner l'oxazoline (**5**) (Schéma 2). Le centre stéréogène quaternaire C4 est installé par alkylation de **5** avec l'éther chlorométhyl benzyle conduisant au dérivé **6**. La coupure réductrice de l'oxazoline conduit à l'amine **7** protégée par un groupement PMB qui est ensuite *N*-acylée sélectivement avec du chlorure d'acryloyle après une protection temporaire *in situ* de l'alcool secondaire en C3 (l'intermédiaire **8**). L'oxydation de l'alcool en C3 par le périodinane de Dess-Martin conduit à la cétone **9** qui est le précurseur permettant d'obtenir le squelette γ -butyrolactame avec les deux centres quaternaires. La cyclisation est réalisée via une réaction de type Baylis-Hillman en présence de quinuclidine comme base catalytique. Les lactames **10** et **11** sont obtenus avec un rapport diastéréoisomérique de 9 : 1 en faveur du bon isomère. La silylation de l'isomère **10** avec le chlorure de bromométhyltriméthylsilyle suivie d'une cyclisation radicalaire initiée avec l'hydruire de tributylétain conduit au dérivé bicyclique **12**. Après une *O*-débenzylation suivie d'une oxydation de type Dess-Martin, l'addition d'un organozincique sur l'aldéhyde généré permet de placer le groupement cyclohexényle avec un très bon contrôle de la stéréochimie des centres C5 et C6. Une oxydation de Tamao-Fleming sur le dérivé **13** suivie de la déprotection du groupement PMB présent sur l'azote du lactame conduit à un triol. La (-)-salinosporamide A (**1**) est ensuite obtenue via une saponification de l'ester méthylique, la formation de la lactone, suivie d'un échange de l'hydroxyle primaire de la chaîne latérale par un chlore.

²⁰ Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230-6231.

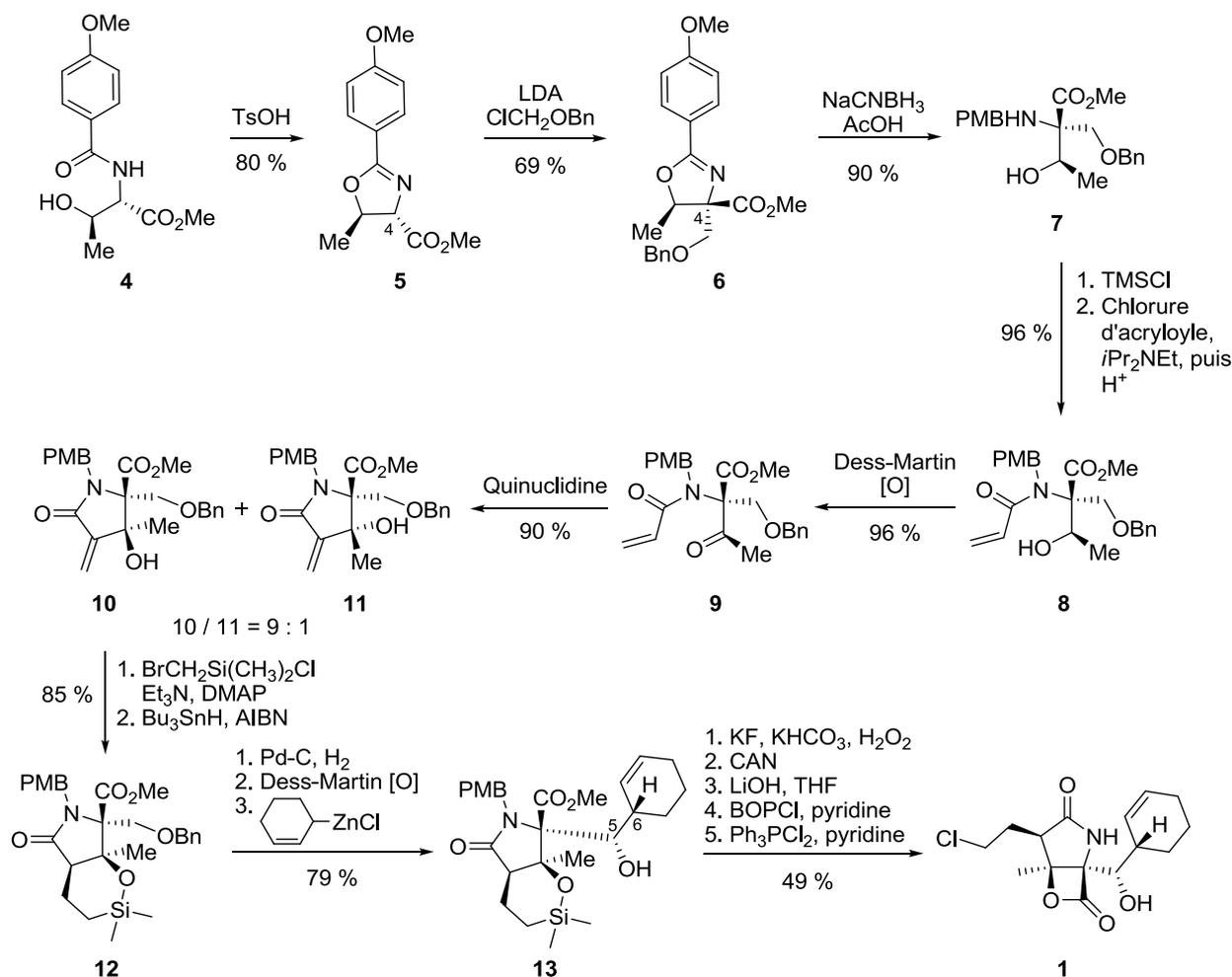


Schéma 2 : Synthèse totale de la (-)-salinosporamide A développée par le groupe de E. J. Corey.

La (-)-salinosporamide A (**1**) a été synthétisée en 17 étapes, avec un rendement global de 14 % à partir du composé **4** avec un excellent stéréocontrôle. La voie de synthèse développée par Corey se révèle être efficace du fait de la conservation des groupes protecteurs tout au long de la synthèse et du peu de changement de groupement protecteur durant cette séquence réactionnelle. Un des impacts majeurs de cette synthèse réside dans la mise au point de conditions réactionnelles pour introduire le groupement cyclohexényle, ainsi qu'en l'introduction d'un chlore à une étape avancée de la synthèse. Ces étapes importantes ont souvent été réutilisées dans les synthèses ultérieures de la (-)-salinosporamide A (**1**).

II.2. Synthèse de Danishefsky

Un an plus tard, le professeur Danishefsky a publié une approche entièrement différente pour la construction des centres stéréogènes du cycle γ -butyrolactame.²¹ La synthèse débute à partir du

²¹. Endo, A.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8298-8299.

pyroglutamate connu **14**, obtenu à partir du « pool-chiral ».²² Le substituant en C3 est introduit via une addition 1,4 d'un cuprate vinylique sur le dérivé **14** pour conduire au lactame **15** (Schéma 3). L'alkylation du lactame **15** en C2 permet de placer la chaîne latérale avec un rapport de diastéréoisomères de 14 : 1 en faveur du produit désiré **16**. Après une ozonolyse, il y a une réduction avec NaBH₄ suivie de la formation d'un carbonate et de la déprotection du *N,O*-acétal, l'alcool primaire **17** est converti en imidate **18** via une séquence d'oxydation, formation de l'ester et traitement avec le sel de Meerwein. Le centre quaternaire C4 est alors installé grâce à une acylation intramoléculaire avec le carbonate d'éthyle présent en C3. Une déprotection de l'imidate en milieu acide permet de régénérer le γ -lactame. Une protection de l'azote du lactame avec un groupement PMB, puis une hydrogénolyse conduit à l'alcool primaire **20**.

²² Thottathil, J. K.; Moniot, J. L.; Mueller, R. H.; Wong, M. K. Y.; Kissick, T. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3140-3143.

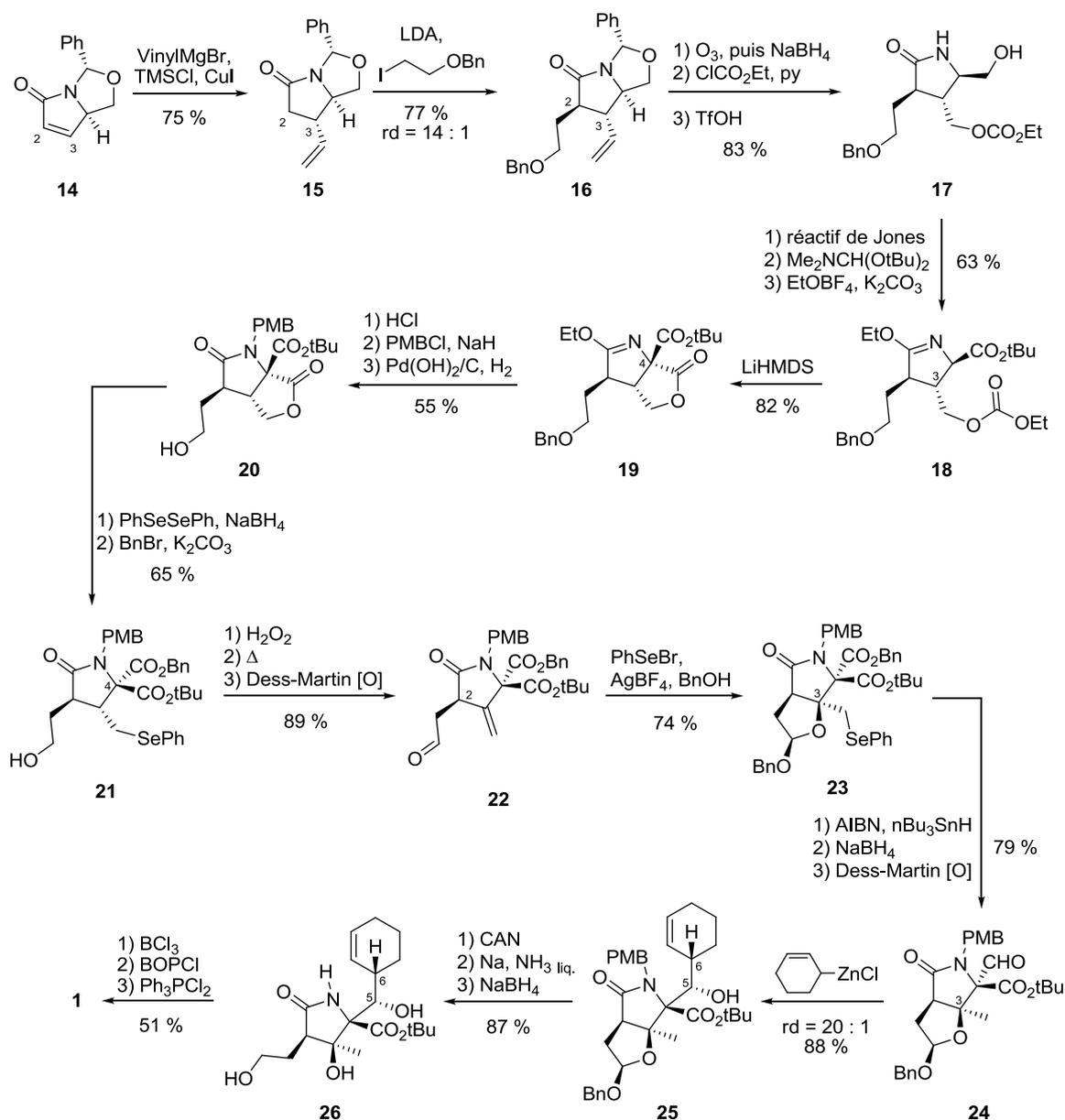


Schéma 3 : Synthèse totale de la (-)-salinosporamide A développée par le groupe de S. Danishefsky.

Une ouverture de la lactone par une attaque nucléophile de l'anion phénylsélenate donne un acide carboxylique qui est ensuite benzylé pour donner le dérivé **21**. Le groupement phénylsélenium est ensuite éliminé par une séquence d'oxydation avec de l'eau oxygénée, élimination à chaud, puis l'oxydation de l'hydroxyle primaire (aldéhyde **22**). Une cyclisation intramoléculaire est ensuite réalisée avec du bromure de phénylsélenium en présence d'AgBF₄ et permet d'obtenir l'acétal **23**. Cet acétal est ensuite désélenié selon un protocole radicalaire. S'en suit une réduction sélective de l'ester benzylique, suivie d'une oxydation de Dess-Martin qui conduit à l'aldéhyde **24** possédant le méthyle en C3 avec la stéréochimie adéquate. Les centres stéréogènes C5 et C6 sont ensuite générés simultanément selon le protocole établi par Corey.²⁰ La déprotection du groupement PMB, suivie d'une débenzylation dans des conditions de Birch,

conduit après réduction du lactol au triol **26**. La (-)-salinosporamide A (**1**) est ensuite obtenue en trois étapes : une déprotection de l'ester *tert*-butylique avec BCl₃, une lactonisation avec BOPCl et une substitution nucléophile d'un hydroxyle par un chlore avec Ph₃PCl₂.

II.3. Synthèse de Nereus Pharmaceuticals

Contrairement aux exemples précédents où les centres stéréogènes C2, C3 et C4 sont introduits étape par étape, la méthodologie envisagée par l'équipe de Nereus pharmaceuticals consiste à générer simultanément les trois centres stéréogènes du squelette γ -butyrolactame lors d'une étape d'aldolisation intramoléculaire en utilisant notamment le principe d'autorégénération des centres stéréogènes développé par Seebach et coll.^{23,24}

Après un couplage peptidique entre l'acide **27** et l'amine **28** réalisé en présence de chlorure de mésyle, un traitement au chlorure de cérium conduit au dérivé 1,3-dicarbonyl **29** (Schéma 4). Ce dernier est ensuite mis en présence de *t*BuOK, conduit au produit de cyclisation, le lactame **30**, avec une rétention de la stéréochimie en C4. Lors de cette cyclisation, la stéréochimie des centres C2 et C3 est contrôlée également. Une coupure oxydante de l'oléfine (tétraoxyde d'osmium / périodate de sodium) conduit à un aldéhyde en équilibre avec la forme lactol, qui est protégée par action de *t*BuOK et de bromure de benzyle. Ensuite, une réduction de l'ester méthylique en alcool primaire par LiBH₄, suivie de l'oxydation ménagée de cet alcool avec le mélange TPAP / NMO conduit à l'aldéhyde **31**.

²³. Ling, T. T.; Macherla, V. R.; Manam, R. R.; McArthur, K. A.; Potts, B. C. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2289-2292.

²⁴. Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708-2748.

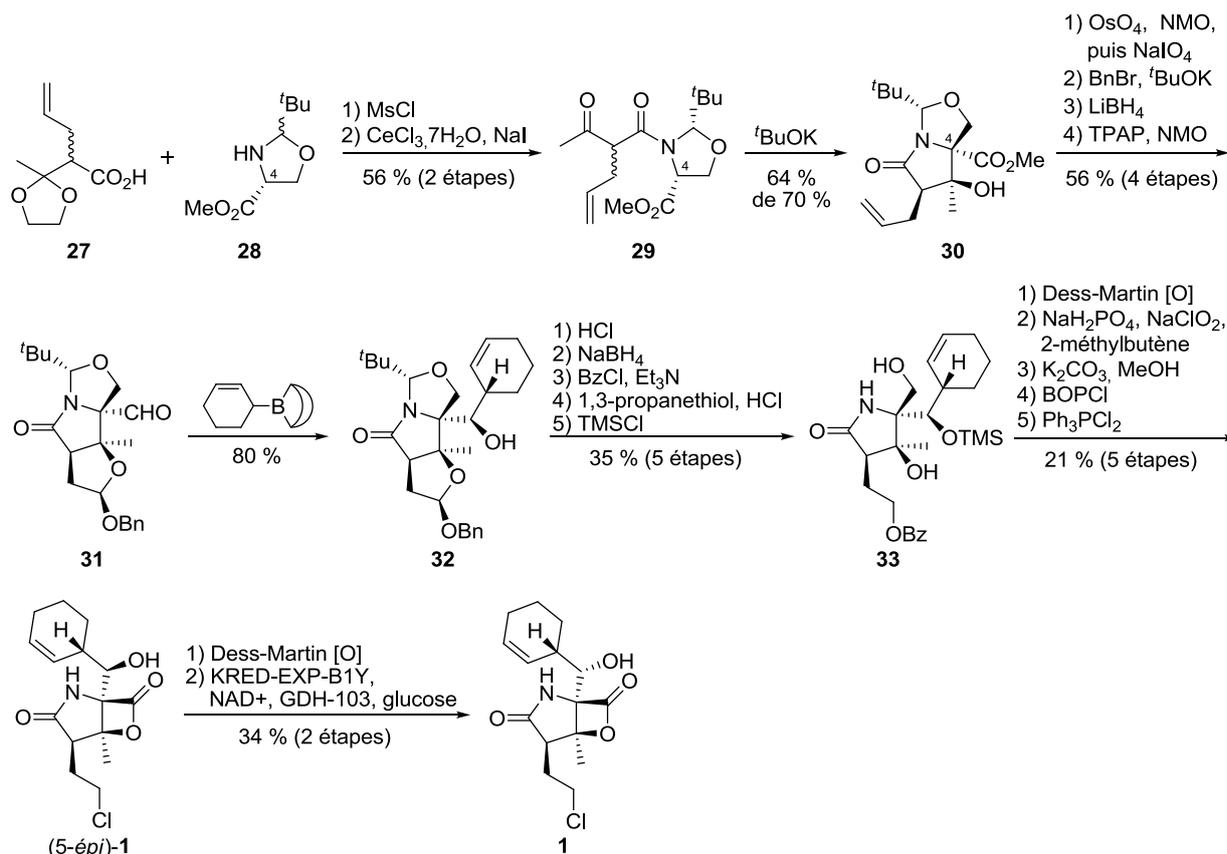


Schéma 4 : Synthèse totale de la (-)-salinosporamide A développée par le groupe Nereus Pharmaceuticals.

Lorsque l'aldéhyde **31** a été placé dans les conditions développées par Corey et coll. avec le cyclohexénylzinc, un produit de configuration *anti* possédant la configuration non désirée pour les centres C5 et C6 a été obtenu. Pour parer à ce problème, les auteurs ont utilisé la chimie du bore développée par Kramer et Brown²⁵ : la réaction de l'aldéhyde **31** avec du *B*-2-cyclohexène-1-yl-9-borabicyclo-[3.3.1]nonane conduit au produit de *syn*-addition **32** possédant la bonne stéréochimie pour le centre C6. Après plusieurs transformations, dont la formation du cycle β-lactone et l'échange OH-Cl développés par Corey et coll., ainsi que des étapes de déprotections de groupements fonctionnels, la 5-épi-salinosporamide A ((5-épi)-1) a été obtenue. Une oxydation de l'alcool secondaire en C5, suivie d'une réduction stéréosélective a donc été envisagée afin de modifier ce centre stéréogène. Cette réduction s'est révélée être inefficace avec les méthodes chimiques classiques. Cependant, l'utilisation d'une voie enzymatique avec la cétoréductase NADH-dépendante, KRED-EXP-B1Y, a permis la formation de la bonne configuration en C5 et conclu cette synthèse de la (-)-Salinosporamide A.

²⁵ W. Kramer, G.; C. Brown, H. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *132*, 9-27.

II.4. Synthèse de Hatakeyama

En 2008, le professeur Hatakeyama et son équipe a développée une nouvelle voie d'accès au squelette fonctionnalisé de la (-)-salinosporamide A (**1**), faisant intervenir une réaction de Conia-ène catalysée à l'indium sur un amidomalonate (Schéma 5).²⁶

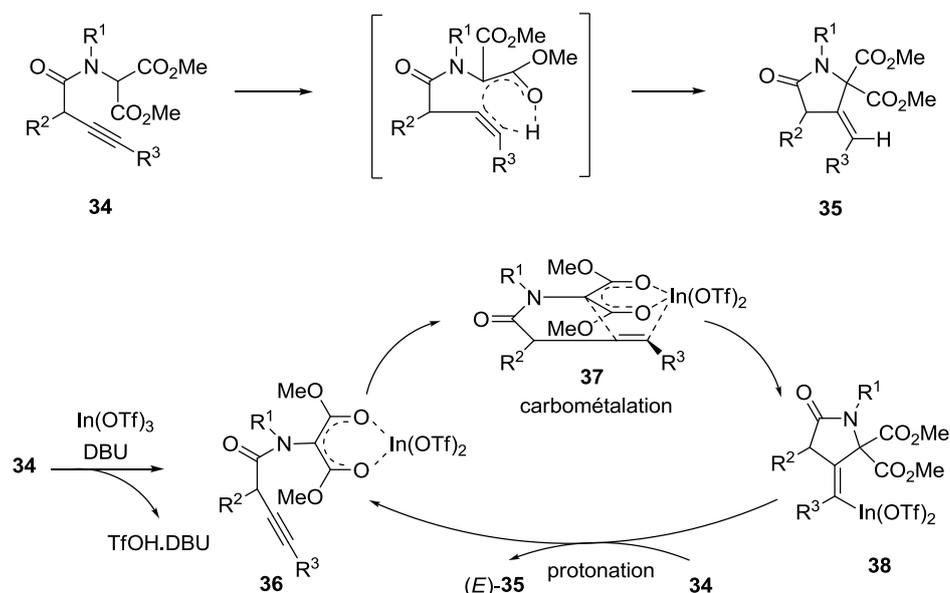


Schéma 5 : Réaction de Conia-ène et mécanisme de la version catalysée à l'indium.

La synthèse de la (-)-Salinosporamide A développée par Hatakeyama et coll. débute avec l'alcool propargylique **45**, obtenu en 7 étapes à partir du propane-1,3-diol (**39**) (Schéma 6).^{27,28}

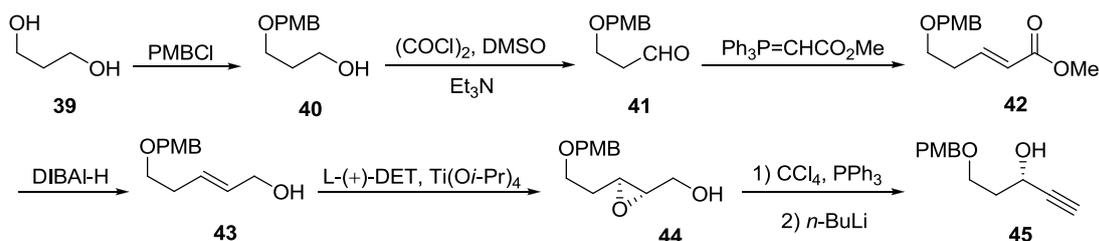


Schéma 6 : Préparation du précurseur 45 de la synthèse d'Hatakeyama.

²⁶ Takahashi, K.; Midori, M.; Kawano, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6244-6246.

²⁷ Kiyotsuka, Y.; Igarashi, J.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2725-2729.

²⁸ Oka, T.; Murai, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1-20.

L'alcool propargylique chiral **45** est mésylé pour donner le composé **46** qui est transformé en l'alcool homopropargylique **51**. Pour cela, Hatakeyama utilise la méthodologie décrite par Marshall qui consiste en la formation pallado-catalysée d'un allénylzinc chiral qui s'additionne sur l'aldéhyde **50** (Schéma 7).²⁹

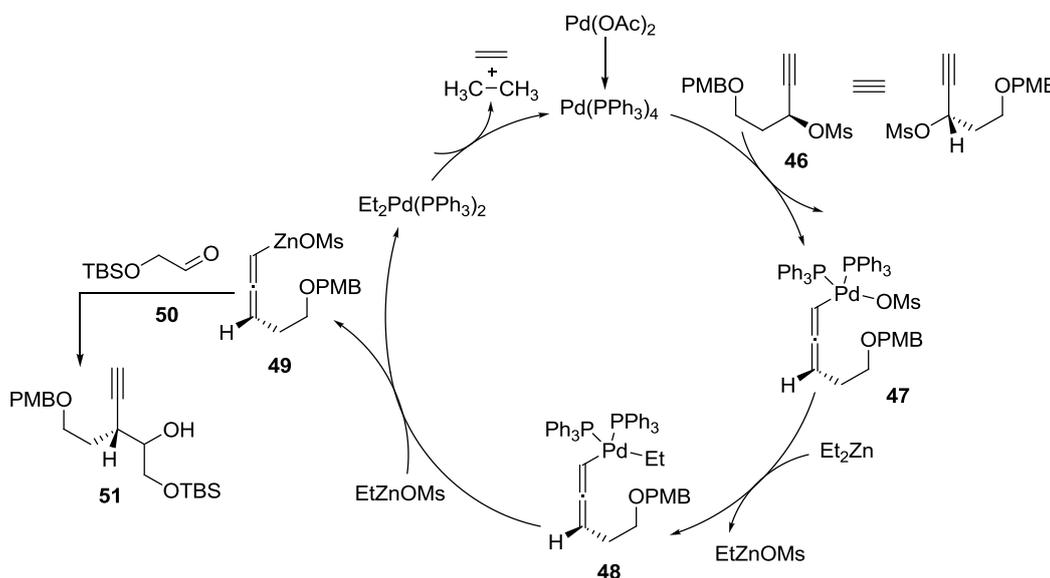


Schéma 7 : Cycle catalytique de la formation de l'allénylmétal **49** permettant d'obtenir l'intermédiaire **51**.

La configuration absolue de l'alcool homopropargylique **51** est contrôlée par les approches successives des réactifs : l'insertion du palladium en anti-parallèle de la liaison C-OMs qui se rompt détermine par la suite la position du groupement ZnOMs. Le zinc étant un très bon chélatant de l'oxygène, l'aldéhyde **50** approche l'allénylmétal du même côté que le zinc par rapport au plan formé par la double liaison et le groupement CH₂CH₂OPMB.

Pour préparer le précurseur de la réaction clé de cette synthèse, le composé **54**, le groupement protecteur PMB est coupé par action du DDQ, libérant ainsi un alcool primaire qui est sélectivement acétylé en présence de collidine (Schéma 8).³⁰ Après désilylation avec du TBAF, une coupure oxydante permet d'obtenir l'acide carboxylique **53**. Ce dernier est ensuite converti en chlorure d'acide avec du chlorure d'oxalyle, puis condensé sur le diméthyl 2-(4-méthoxybenzylamino)malonate, donnant le précurseur de cyclisation **54**. La réaction de Conia-ène catalysée à l'indium fournit alors la pyrrolidinone **55** avec un excès énantiomérique de 90 %. L'ester *O*-acétate est ensuite déprotégé sélectivement dans des conditions douces

²⁹. Marshall, J. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8153-8166.

³⁰. Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3791-3793.

(utilisation d'une lipase) afin de régénérer l'alcool primaire qui est ensuite oxydé en aldéhyde par le périodinane de Dess-Martin, (aldéhyde **56**).²⁶

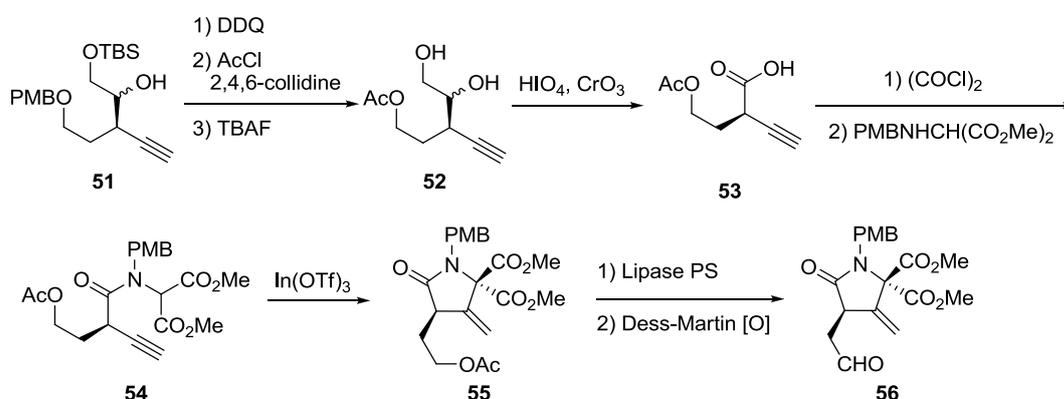


Schéma 8 : Préparation du précurseur **54** de la réaction de Conia-ène catalysée à l'indium.

Pour construire le carbone quaternaire en C3, l'acétal **58** a été formé par cyclisation cationique selon la méthode décrite par Danishefsky et Endo (Schéma 9).²¹ C'est la stéréochimie en C2 qui permet de contrôler celle en C3 : la chaîne de l'aldéhyde étant située au-dessus du plan de la pyrrolidinone, l'attaque se fait aussi de ce côté du plan.

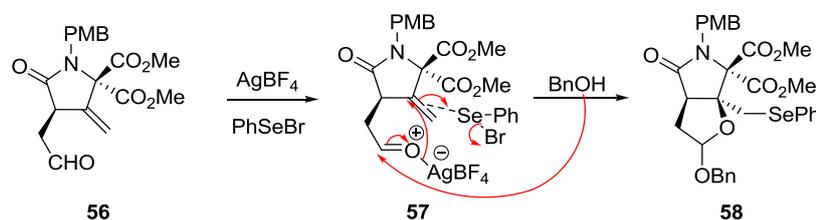


Schéma 9 : Formation d'un acétal **58** par cyclisation cationique.

La déséléniation radicalaire de **58** donne le composé **59** dont la réduction par NaBH₄ permet une excellente différenciation des esters géminaux (l'ester de la face supérieure est trop encombré pour être réduit) (Schéma 10).²⁶ Une oxydation de Dess-Martin conduit à l'aldéhyde **60** qui réagit avec le chlorure de 2-cyclohexénylzinc selon le protocole décrit par Corey et coll.²⁰ La déprotection du groupement PMB est réalisée avec du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN), puis le groupement benzyle est clivé. L'hémiacétal **62** subit ensuite une ouverture réductrice en présence de NaBH₄ dans un mélange eau/THF pour générer le triol **63**.

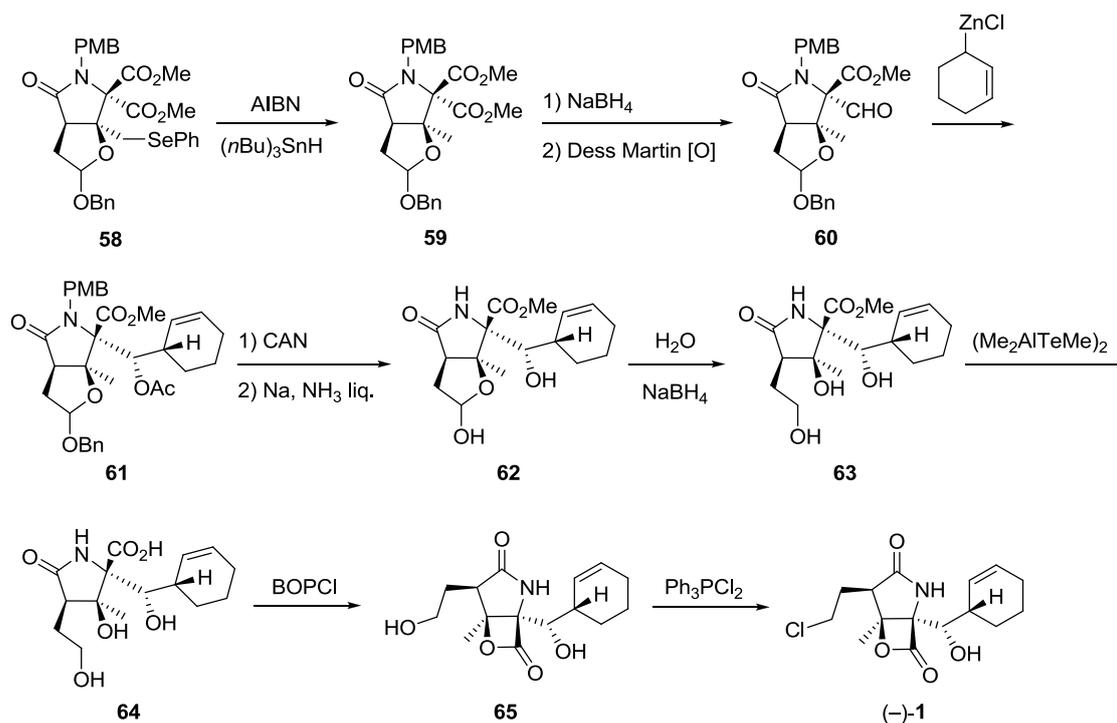


Schéma 10 : Fin de la synthèse totale de la (-)-Salinosporamide A (**1**) développée par Hatakeyama et coll.

L'acide carboxylique **64** est obtenu par une coupure de l'ester en utilisant $(\text{Me}_2\text{AlTeMe})_2$. L'acide est ensuite activé par réaction avec du BOPCl donnant, par cyclisation, la β -lactone **65**. Enfin, la substitution de l'hydroxyle primaire par un chlore avec Ph_3PCl_2 mène à la (-)-Salinosporamide A (**1**).

II.5. Synthèse d'Omura

Une approche totalement différente pour la synthèse de la (-)-salinosporamide A (**1**) a été développée par l'équipe du Prof. Omura.³¹ L'introduction du motif cyclohexényl à un stade peu avancé de la synthèse, via la construction du motif constitue la nouveauté majeure de l'approche développée.

La synthèse débute par une oléfination de Wittig de l'aldéhyde **66**, suivie d'une étape de déprotection, conduisant au diol **67** (Schéma 11). Ce diol subit ensuite une désymétrisation enzymatique avec une lipase, suivie d'une O-silylation conduisant au dérivé chiral **68** avec un excès énantiomérique de 97 %. Cette étape permet de différencier les deux substituants présents sur le futur carbone C4 de la (-)-salinosporamide A (**1**).

³¹ Fukuda, T.; Sugiyama, K.; Arima, S.; Harigaya, Y.; Nagamitsu, T.; Omura, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4239-4242.

Le groupement protecteur acétate est remplacé par un groupement MEM, puis l'éther silylé OTBDPS est déprotégé. La formation d'un carbamate cyclique et une protection de l'azote avec un groupement PMB donne le dérivé **70** qui est ensuite oxydé en l'aldéhyde **71**. L'étape suivante permet d'installer stéréosélectivement un groupement cyclohexanone via une réaction d'aldolisation. La *O*-benzoylation de l'hydroxyle secondaire résultant de l'étape précédente est réalisée *in situ* et mène au benzoate **72** avec un rapport diastéréoisomérique de 20 : 1.

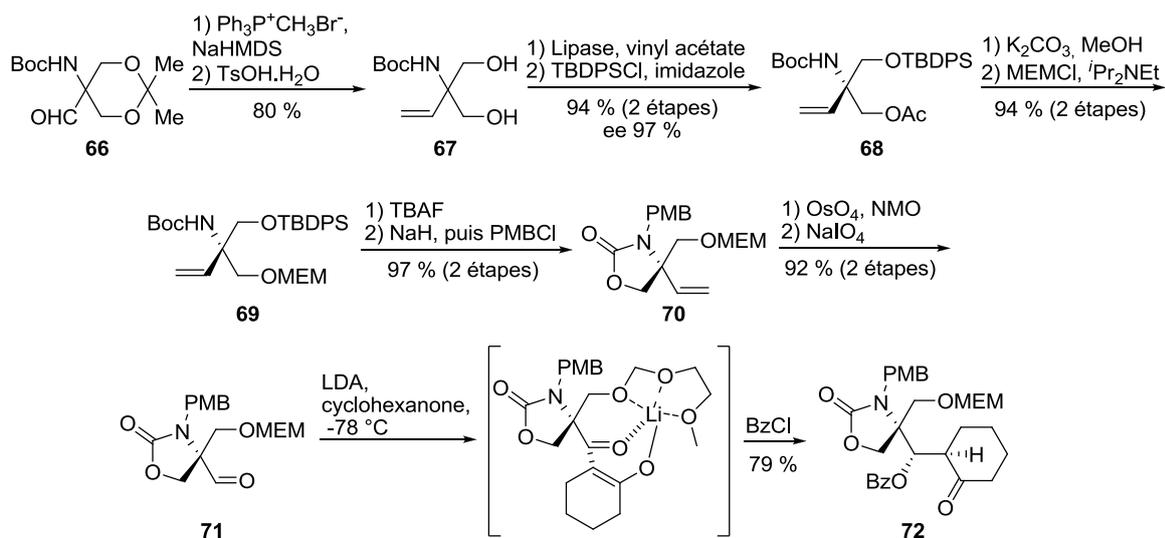
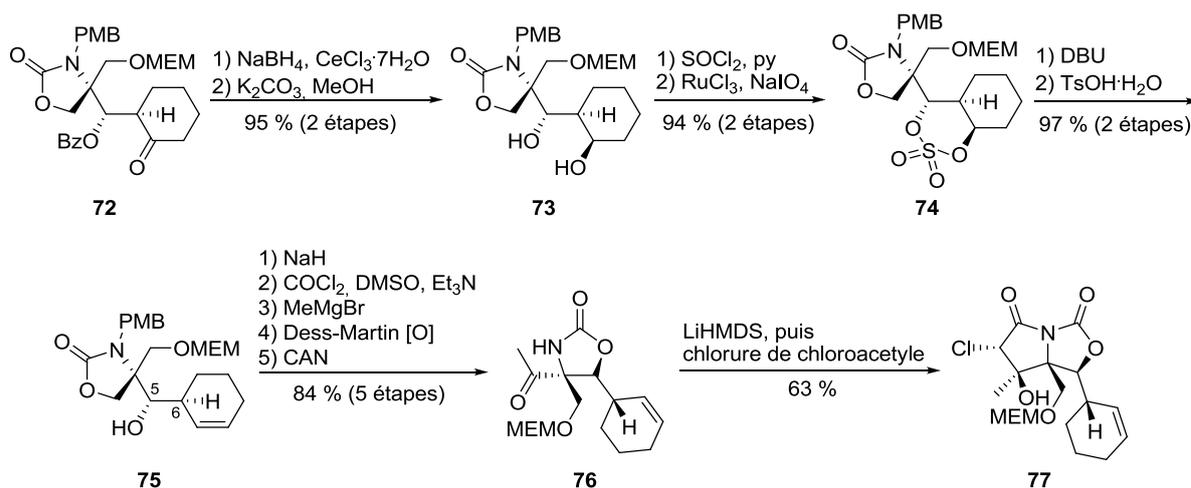
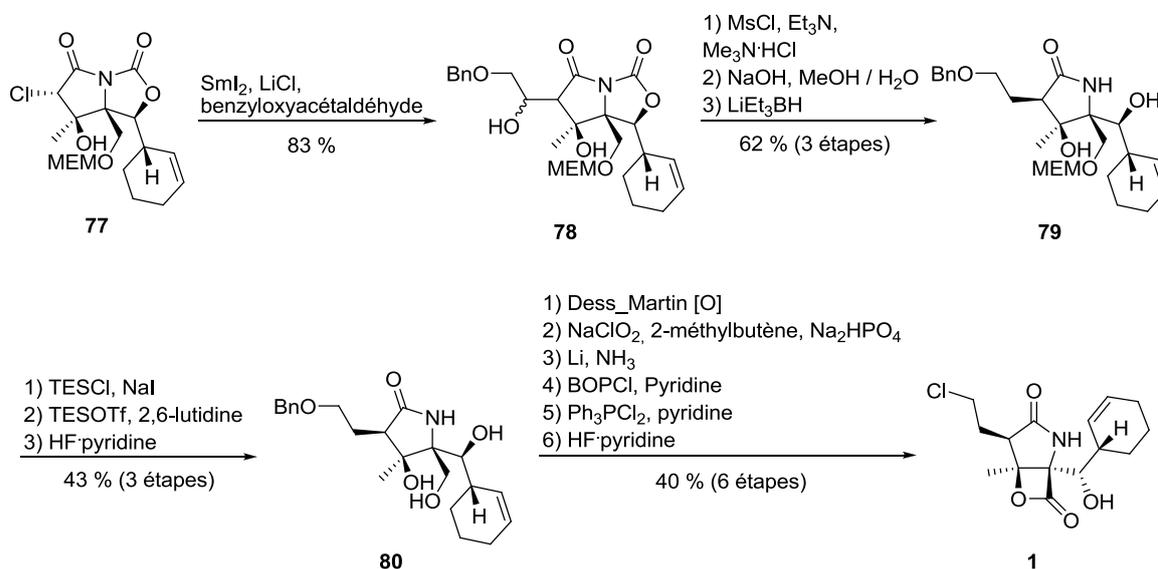


Schéma 11 : Préparation du précurseur du motif cyclohexène **72**.

La transformation du motif cyclohexanone en cyclohexène s'est révélé être non trivial et a nécessité un certain nombre d'étapes réactionnelles (Schéma 12). Le diol **73**, résultant d'une réduction de Luche suivie d'une solvolysse, est converti en sulfate **74** en 2 étapes. Le traitement de **74** avec du DBU, puis le traitement de l'acide sulfonique résultant avec du TsOH donne le cyclohexène **75**. Une trans-carbamation intramoléculaire, suivie d'une oxydation de Swern conduit à l'aldéhyde. Après addition de bromure de méthylmagnésium, puis oxydation de Dess-Martin, la déprotection du groupement PMB présent sur l'azote donne l'oxazolidinone **76**. Le cycle γ -lactame est ensuite introduit par une *N*-acétylation et une réaction d'aldolisation intramoléculaire conduisant au lactame **77** sous la forme d'un seul isomère.

Schéma 12 : Préparation de l'intermédiaire γ -butyrolactame **77**.

La suite de la synthèse porte sur l'installation de la chaîne latérale en C2 (Schéma 13). Ainsi, le lactame **77** subit une réaction de type Reformatsky en présence de SmI₂ et de benzyloxyacétaldéhyde conduisant au produit **78**. Comme une désoxygénation directe sur le composé **78** ne donnait pas de résultat satisfaisant, le retrait du groupement hydroxyle indésirable a été réalisé en deux temps : une méthylation suivie d'une élimination conduisant à un alcène qui est réduit diastéréosélectivement pour donner l'intermédiaire **79**.

Schéma 13 : Fin de la synthèse totale de la (-)-salinosporamide A (**1**) développée par Omura.

La synthèse est ensuite complétée en neuf étapes qui sont principalement des étapes de protection-déprotection de groupements ainsi que des étapes développées par l'équipe de Corey pour la construction du cycle β -lactone et l'introduction du chlore sur la chaîne en C2.

II.6. Synthèse de Romo

En 2010, le professeur Romo et son équipe ont publié une approche concise et énantiosélective pour la préparation de la (-)-Salinosporamide A.^{19a} L'étape clé de cette approche consiste en une étape de bis-cyclisation d'un β -céto-amide tertiaire où une conservation de la pureté optique est observée. Ceci résulte de la faible vitesse d'épimérisation, du fait de la présence d'une interaction allylique A^{1,3}, par rapport à la vitesse de la bis-cyclisation.

La synthèse débute avec une amination réductrice de la (*R*)-*O*-benzyl sérine commerciale (**81**) avec le *p*-anisaldéhyde. Cette étape est suivie d'une estérification conduisant à l'ester allylique (+)-**82** (Schéma 15). En parallèle, le dimère dissymétrique de cétène (\pm)-**83** est obtenu via une hétéro-dimérisation du chlorure d'acétyl avec le chlorure de (4)-chlorobutanoyl selon le procédé établi par Sauer.³² L'acylation du dérivé de la sérine (+)-**82** avec le dimère de cétène **83** donne le céto-amide **84** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomère (rd 1 : 1). Les deux diastéréoisomères sont séparés par chromatographie liquide moyenne pression et le (*R,R*)- β -céto-amide **84a** est isolé avec un rendement de 45 % et un rapport diastéréoisomérique de 30 : 1. Le diastéréoisomère non désiré est quant à lui recyclé via une épimérisation.

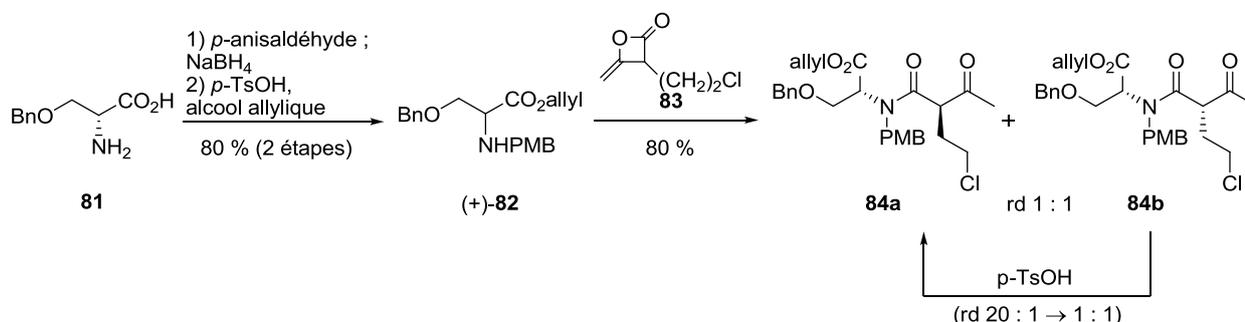
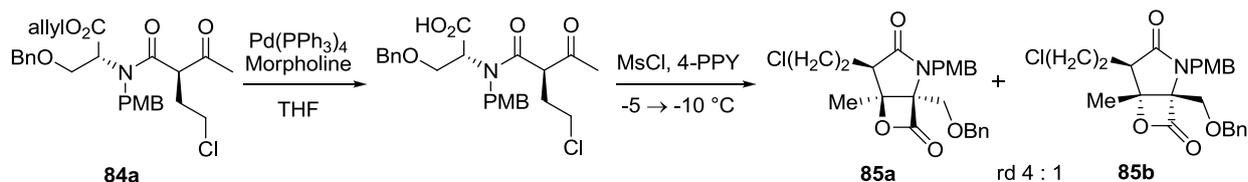


Schéma 14 : Préparation de l'intermédiaire **84a**.

Le précurseur **84a** subit ensuite une déprotection de l'ester allylique avant d'être engagé dans l'étape de bis-cyclisation qui a été développée en 2007 par la même équipe.³³ Cette étape est réalisée en présence de chlorure de mésyle et de 4-phénylpyridine à froid conduisant à un mélange des bicycles **85a** et **85b** dans un rapport de 4 : 1 et un rendement de 60 % (Schéma 15).

³². Sauer, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2444-2448.

³³. Ma, G.; Nguyen, H.; Romo, D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2143-2146.



Mécanisme proposé :

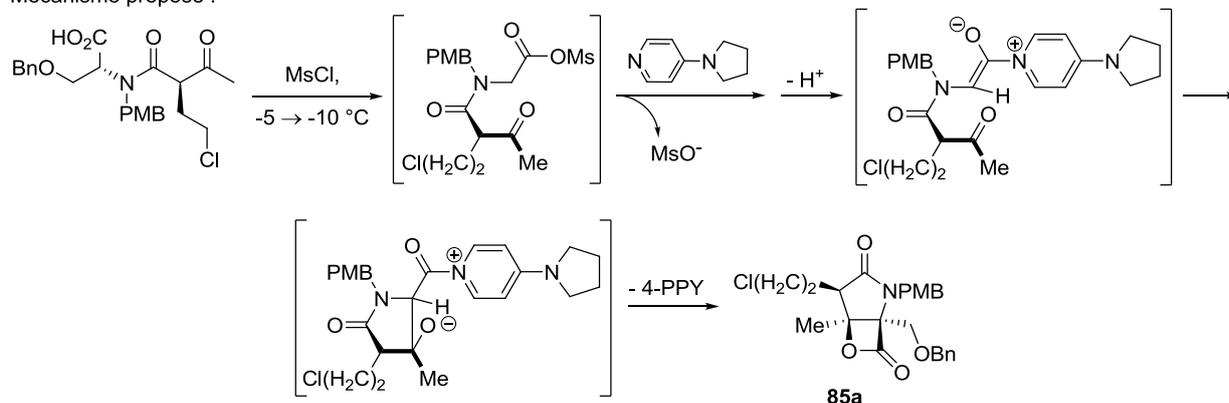


Schéma 15 : Étape de bis-cyclisation.

Le mélange des bicycles **85a** et **85b** subit ensuite une hydrogénolyse permettant la déprotection de l'alcool primaire en C4. Cette étape rend la séparation des deux diastéréoisomères plus facile et permet d'obtenir l'alcool (–)-**86** avec un rendement de 75 %. Une oxydation de Moffatt modifiée suivie de l'addition de chlorure de cyclohexénylzinc donne un mélange d'alcool sous la forme de quatre diastéréoisomères (rd 11 : 3 : 1 : 1). Le retrait du groupement du PMB réalisé sur le mélange de diastéréoisomère conduit à la (–)-salinosporamide A (**1**) pure après recristallisation.

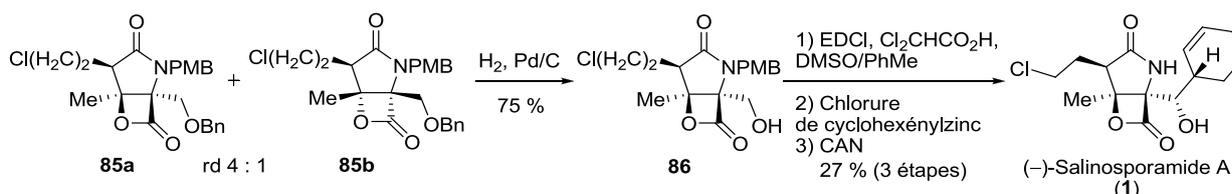


Schéma 16 : Fin de la synthèse décrite par Romo et coll.

II.7. Synthèse de Fukuyama

Très récemment, le professeur Fukushima et son équipe ont publié une approche concise et particulièrement efficace pour la synthèse de la (–)-salinosporamide A (**1**).^{19b} Cette synthèse de 14 étapes pour un rendement global de 19 % est, à ce jour, la synthèse totale la plus efficace. De plus, la salinosporamide A a été synthétisée à l'échelle du gramme afin de montrer la robustesse de la voie de synthèse développée.

La synthèse débute par une réaction de condensation entre l'acide 4-penténoïque commercial (**87**) et une oxazolidinethione chirale **88** (Schéma 17). L'alkylation diastéréosélective avec l'orthoester cyclique **89** donne le produit **90** sous la forme d'un seul isomère. Après déprotection de la copule chirale en présence de DIBAL-H, l'aldéhyde résultant est traité avec le diméthyl aminomalonate **91** et le NaBH₃CN, dans une séquence réactionnelle « one-pot », conduisant à l'amine énantiopure **92** (ee > 99 %). La formylation de l'amine suivie d'une déprotection de la cétone en milieu acide conduit à un mélange de trois produits : deux produits **93a** et **93b** résultant d'une cyclisation spontanée et un produit acyclique **94**. Après une cristallisation dans l'éther diéthylique, la pyrrolidine **93a** est traitée à l'ozone, puis placée en milieu acide conduit au produit **95** qui n'est pas isolé. Un traitement au chlorure d'acétyle permet de retirer le groupement formyle et d'obtenir un mélange 2 : 1 des amines **96a** et **96b**.

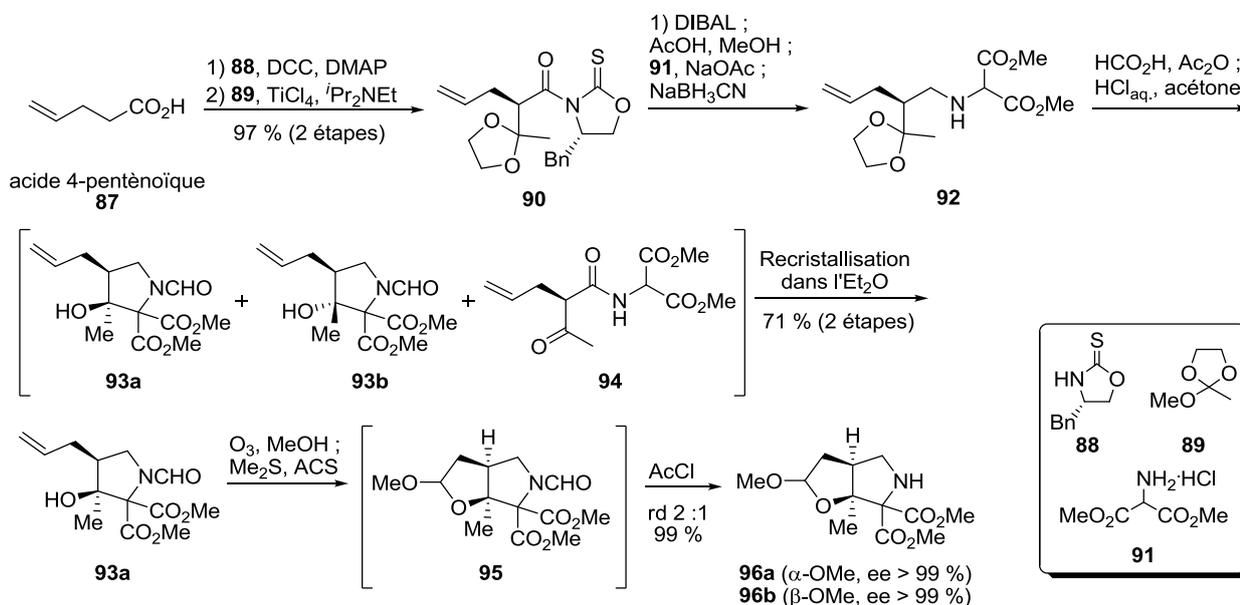


Schéma 17 : Préparation du précurseur **96**.

L'oxydation de **96** avec 2 mol% de RuO₂ en présence de NaIO₄ à 0 °C offre les lactames **97** avec un très bon rendement (Schéma 18).

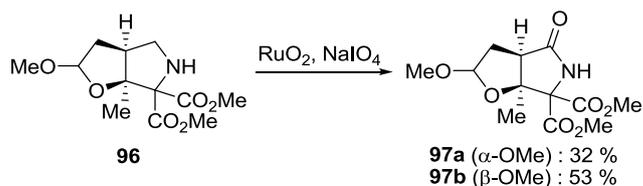


Schéma 18 : Formation du lactame **97**.

Les deux diastéréoisomères **97a** et **97b** sont ensuite séparés sur une colonne de gel de silice et les deux diastéréoisomères ont été soumis séparément à la séquence réactionnelle décrite ci-après.

Après une transestérification de **97a** en un diester benzylique, la réduction sélective avec NaBH_4 de l'ester le moins encombré conduit à l'alcool **98a** (Schéma 19). L'azote du lactame est ensuite protégé avec un groupement Boc, puis l'hydroxyle primaire est oxydé en aldéhyde et la chaîne cyclohexényle introduite avec le dérivé zincique pour donner un mélange des produits (**99a**) et **100a**. Ce dernier résulte de la migration partielle du groupement Boc pendant l'étape d'introduction de la chaîne cyclohexényle. La déprotection du groupement Boc sur le mélange des produits **99a** et **100a** et la conversion de l'acétal méthylique en lactol est réalisée en condition acide. Le lactol est ensuite réduit par NaBH_4 conduisant à un triol. La coupure de l'ester méthylique et la β -lactonisation suivie de la substitution de l'hydroxyle primaire par un chlore donne la (-)-salinosporamide A (**1**).

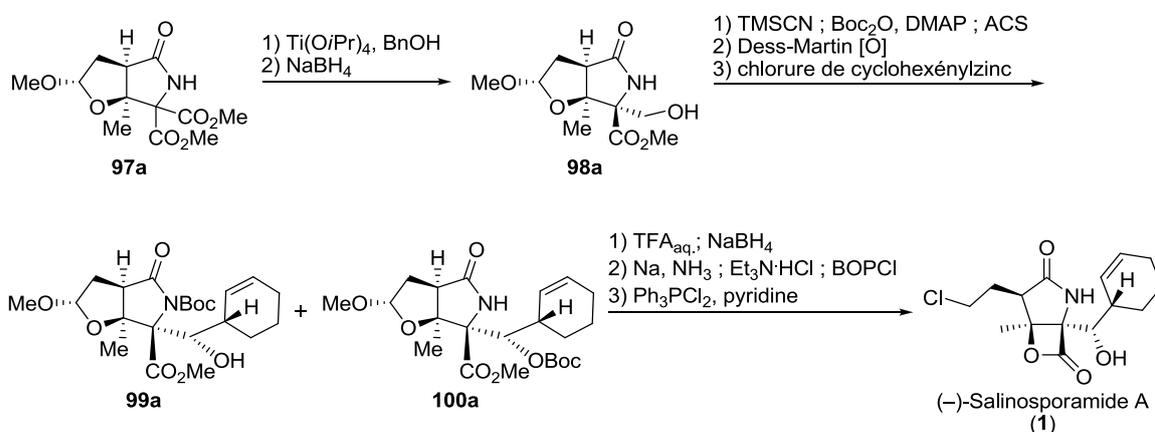
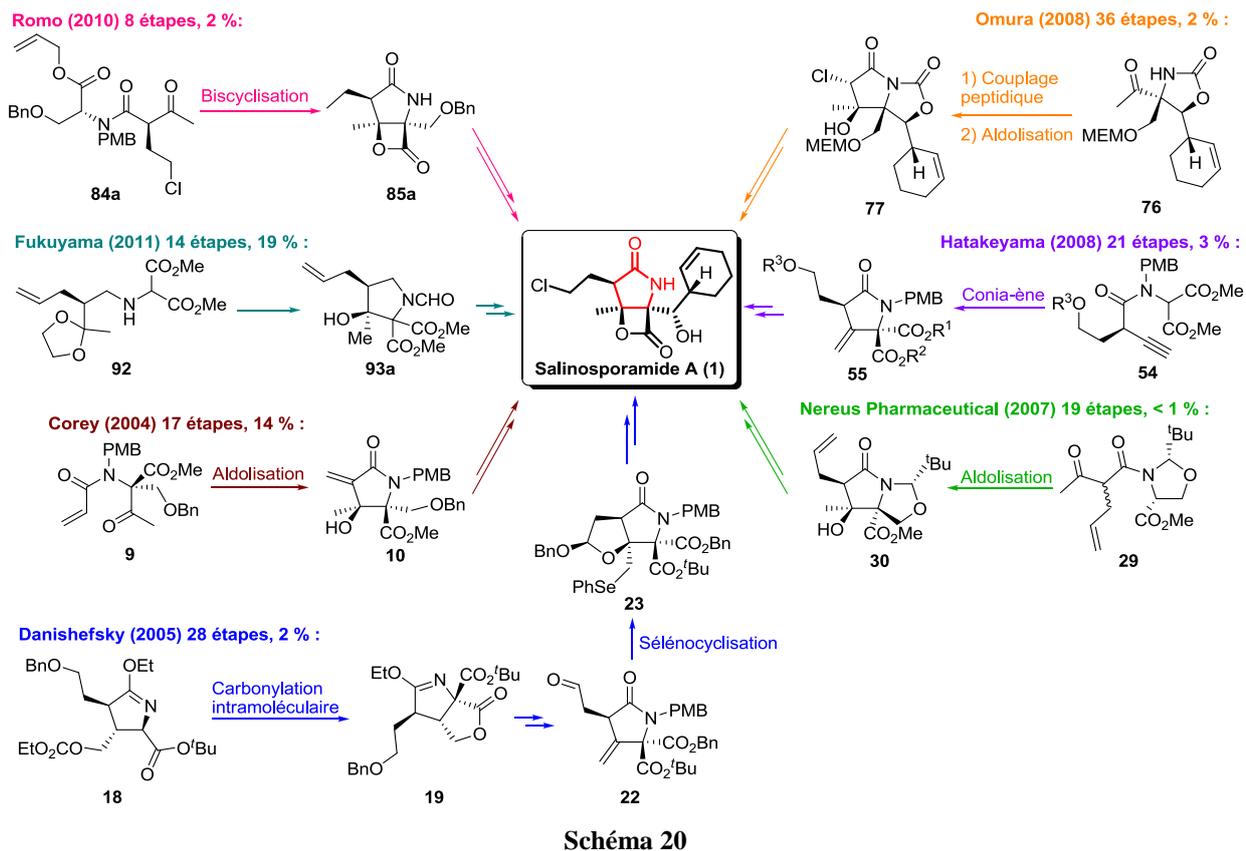


Schéma 19 : Fin de la synthèse totale décrite par l'équipe de Fukuyama.

II.8. Résumé des synthèses existantes

Les sept synthèses totales de la (-)-salinosporamide A décrites à ce jour montrent clairement la difficulté de préparation du cycle γ -butyrolactame avec les deux centres quaternaires avec la bonne stéréochimie pour les trois centres stéréogènes (Schéma 20).



III. Notre approche synthétique de la (-)-Salinosporamide A

L'approche que nous avons envisagé pour la synthèse totale de la (-)-salinosporamide A (1) consiste en la fonctionnalisation des chaînes latérales d'un γ -butyrolactame intermédiaire polyfonctionnalisé (A) (Schéma 21). Ce γ -butyrolactame sera préparé via une expansion de cycle de type Beckmann à partir d'une cyclobutanone chirale (B) possédant les trois centres stéréogènes contigus ainsi que un ou deux centres quaternaires nécessaire à la synthèse de la Salinosporamide A ou de la Lactacystine.

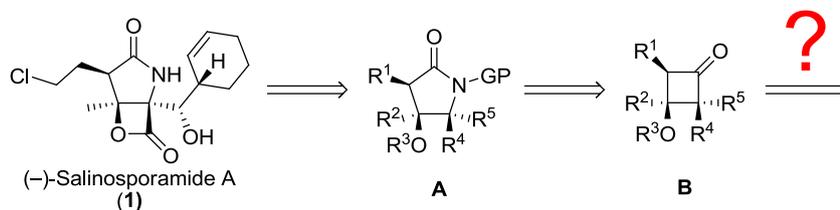


Schéma 21 : Approche rétrosynthétique.

De par sa structure particulière, le motif cyclobutanique a attiré l'attention de nombreux chimistes.^{34,35} Ainsi, plusieurs voies d'accès au motif cyclobutanique ont été développées. Les cyclobutanes peuvent être préparés par cyclisation³⁶, par expansion de cycle à partir d'un cyclopropane,³⁷ par cycloaddition [2+2] photochimique³⁸ ou thermique entre un cétène et une oléfine.

Au sein du laboratoire, une méthodologie reposant sur la réaction de cycloaddition [2+2] thermique a été développée et appliquée depuis de nombreuses années pour la préparation de cyclobutanes fonctionnalisés. Les cyclobutanes sont des molécules très réactives et sont souvent utilisés en tant qu'intermédiaires de synthèse. Du fait de leur tension de cycle, qui est approximativement identique à celle des cyclopropanes, ils sont souvent engagés dans des réactions d'expansion de cycle.

^{34.} Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449-1484.

^{35.} (a) Bellus, D.; Ernst, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 797-827; (b) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485-1537.

^{36.} (a) Paquette, L. A.; Cunière, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1927-1929; (b) Dong, S. J.; Parker, G. D.; Tei, T.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2429-2431; (c) Paquette, L. A.; Parker, G. D.; Tei, T.; Dong, S. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7125-7134.

^{37.} (a) Nemoto, H.; Ishibashi, H.; Nagamochi, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1707-1712; (b) Nemoto, H.; Yoshida, M.; Fukumoto, K.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 907-910; (c) Yoshida, M.; Ismail, M. A.-H.; Nemoto, H.; Ihara, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2629-2635; (d) Trost, B. M.; Yasukata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7162-7163; (e) Kingsbury, J. S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13813-13815.

^{38.} (a) Faure, R.; Piva-Le-Blanc, S.; Piva, O.; Pete, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 10445-1048; (b) Faure, S.; Piva-Le-Blanc, S.; Pete, J.-P.; Faure, R.; Piva, O. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1061-1070; (c) Doroh, B.; Sulikowski, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 903-906; (d) Le Liepvre, M.; Ollivier, J.; Aitken, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5953-5962; (e) Le Liepvre, M.; Ollivier, J.; Aitken, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1480-1485; (f) André, V.; Vidal, A.; Ollivier, J.; Robin, S.; Aitken, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1253-1255.

L'utilisation de cette méthodologie avec le dichlorocétène a permis de synthétiser de manière efficace diverses molécules naturelles comme des γ -butyrolactones β -hydroxylées (en rouge),³⁹ des terpènes (en rose),⁴⁰ des indolizidines (en bleu)⁴¹ et des pyrrolizidines (en orange)⁴² ou encore des cyclobutanes (en vert)⁴³ (Schéma 22).

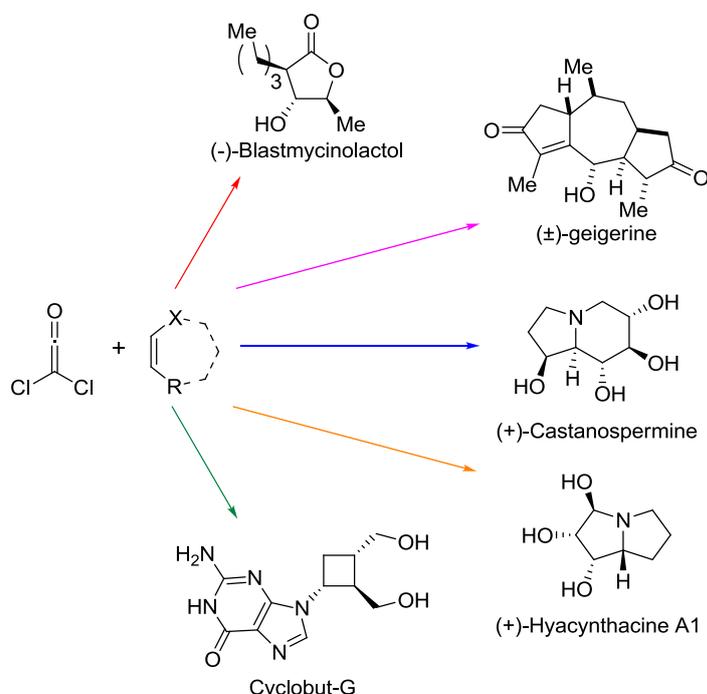


Schéma 22 : Exemples de molécules naturelles synthétisées via la méthodologie du laboratoire.

Nous nous sommes donc intéressé à la construction de motifs cyclobutaniques poly-fonctionnalisés via la réaction de cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol et un cétène. Les cétènes sont des espèces possédant une réactivité particulière qui rend possible les réactions de cycloaddition [2+2] thermique qui sont normalement très défavorables d'après les règles de Woodward et Hoffmann.⁴⁴ Une étude bibliographique sur la réactivité de ces derniers ainsi que sur leur utilisation en réaction de cycloaddition [2+2] sera présenté dans le chapitre suivant.

³⁹. de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940-4942.

⁴⁰. Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873.

⁴¹. Ceccon, J.; Danoun, G.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029-2031.⁴² (a) Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739-4742; (b) Reddy, P. V.; Veyron, A.; Koos, P.; Bayle, A.; Greene, A. E.; Delair, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1170-1172.

⁴². (a) Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739-4742; (b) Reddy, P. V.; Veyron, A.; Koos, P.; Bayle, A.; Greene, A. E.; Delair, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1170-1172.

⁴³. Darses, B.; Greene, A. E.; Coote, S.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 821-824.

⁴⁴. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*. Verlag Chemie: Weinheim, 1970.

Chapitre I.

Utilisation des cétènes en cycloaddition

Chapitre I.

Utilisation des cétènes en cycloaddition

I. Généralités

Le premier cétène a été caractérisé en 1905 par Staudinger.⁴⁵ Il travaillait alors sur les espèces radicalaires **101** et s'inspirait des travaux développés par Gomberg avec le radical triphénylméthyle. À sa surprise, par action du zinc sur le chlorure de chlorodiphénylacétyle (**102**), il n'a pas obtenu d'espèce radicalaire mais le diphénylcétène (**103**) qui a pu être identifié.

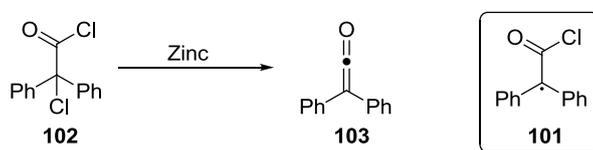


Schéma 23

Depuis leur découverte, les cétènes ont fait l'objet de nombreux articles et publications.⁴⁶ Du fait de leurs propriétés particulières, les cétènes sont des intermédiaires très communs et sont largement utilisés pour la préparation de nombreux composés. En effet, les cétènes, avec leurs propriétés atypiques et leur spectre de réactivité chimique unique, fascinent les chimistes organiciens. Leur potentiel synthétique qui a en partie pour origine la haute réactivité de ces derniers, s'est révélé être particulièrement important. Les cétènes peuvent notamment subir des additions de nucléophiles,⁴⁷ des réactions de cycloaddition [2+2] pour la préparation de β -lactames,⁴⁸ β -lactones⁴⁹ et de cyclobutanones.^{48a,50} De plus, depuis les dernières décennies, des

⁴⁵. Staudinger, H. *Chem. Ber.* **1905**, 38, 1735-1739.

⁴⁶. ^(a) Tidwell, T. T. *Ketenes*. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2006; ^(b) Tidwell, T. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 563-576; ^(c) Tidwell, T. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5778-5785; ^(d) Orr, R. K.; Calter, M. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3545-3565.

⁴⁷. ^(a) Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9-22; ^(b) Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 23-29; ^(c) Larsen, R. D.; Corley, E. G.; Davis, P.; Reider, P. J.; Grabowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7650-7651; ^(d) Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10006-10007; ^(e) Cannizzaro, C. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10992-11008.

⁴⁸. ^(a) Staudinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 51-123; ^(b) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223-3235.

⁴⁹. ^(a) Staudinger, H.; Bereza, S. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1911**, 380, 243-277; ^(b) Wynberg, H.; Staring, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 166-168; ^(c) Wynberg, H.; Staring, E. G. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1977-1979.

⁵⁰. Stevens, H. C.; Reich, D. A.; Brandt, D. R.; Fountain, K. R.; Gaughan, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5257-5259.

études ont montrés que les cétènes sont de bons précurseurs pour des réactions en catalyse asymétrique.⁵¹

II. Structure et réactivité des cétènes

Les cétènes sont caractérisés par une liaison "hétéroallénique" atypique qui est à l'origine de leur réactivité particulière. La HOMO d'un cétène est perpendiculaire au plan du cétène tandis que la LUMO se situe dans le plan (Figure 7).⁵¹ La nature électronique du carbone en position α explique le fait que les nucléophiles réagissent rapidement sur cette position.

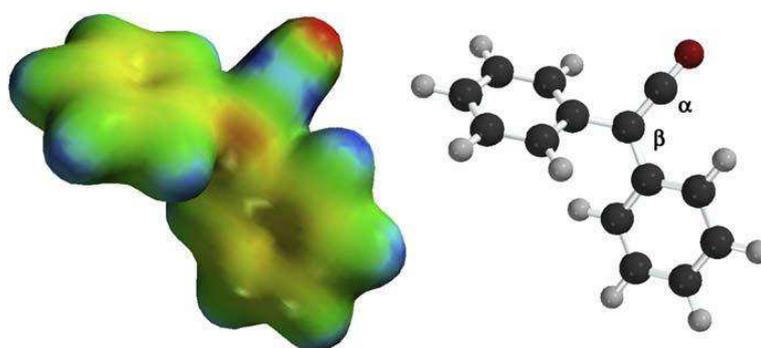


Figure 7 : densité électronique du diphenylcétène (rouge = riche en e^- , bleu = déficient en e^-)

Les substituants d'un cétène jouent un rôle majeur dans la réactivité de ce dernier.^{46c,51} En effet, d'un point de vue électronique, les groupements qui sont capables de donner des électrons au groupement carbonyle aussi bien que les groupements π -accepteurs stabilisent le cétène. Quant aux groupements électro-négatifs et π -donneurs, ils déstabilisent le cétènes. De façon similaire, les gros groupements, portés par le carbone en position β , induisent une forte gêne stérique ce qui stabilise le cétène. L'impact des groupements fonctionnels sur la stabilité des cétènes peut être illustré par quelques exemples. Le diphenylcétène est relativement stable. Il peut être conservé à température ambiante pendant plusieurs semaines et même être distillé, alors que le phénylcétène doit être conservé en solution à basse température afin d'éviter sa dégradation. Quant aux fluoro- et difluorocétènes, ils sont tellement réactifs qu'ils ne peuvent pas être observés même en solution.⁵²

⁵¹. Paull, D. H.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6771-6803.

⁵². Kötting, C.; Sander, W.; Senzlober, M.; Bürger, H. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1611-1615.

III. Méthode de préparation des cétones

Les cétones sont très souvent utilisés comme précurseurs dans diverses réactions. Pour cela, diverses méthodes pour générer les cétones ont été développées depuis leur découverte. Ceci peut s'expliquer par la grande diversité réactionnelle des cétones mais aussi du fait de la nécessité d'avoir des conditions de génération préservant les substituants du cétène. Ainsi, quatre grandes méthodes peuvent être citées.

III.1. Génération par thermolyse

La thermolyse est une méthode relativement efficace pour générer des cétones disubstituées et relativement stables. Par exemple, le diméthylcétène (**105**) peut être généré par craquage thermique de son dimère **104** (Schéma 24).⁵³

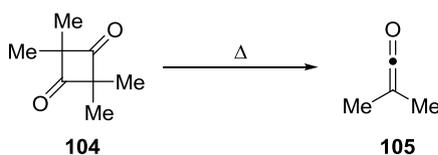


Schéma 24 : Génération du diméthylcétène par thermolyse.

Par ailleurs, certains cétones comme le méthylphénylcétène (**107**) peuvent être générés via une méthode hybride qui consiste à faire réagir de l'anhydride trifluoroacétique sur l'acide malonique suivie d'une pyrolyse (Schéma 25).⁵⁴

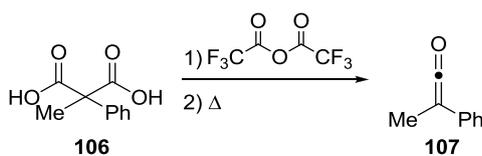


Schéma 25

Toutefois, la thermolyse reste une méthode peu envisageable pour générer des cétones possédant des fonctionnalités sensibles à la chaleur.

III.2. Génération via le réarrangement de Wolff

Des conditions plus douces ont également été développées pour générer les cétones. Parmi celles-ci, le réarrangement de Wolff permet la formation de cétones dans des conditions

⁵³. Moore, H. W.; Wilbur, D. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4483-4491.

⁵⁴. Kresze, G.; Runge, W.; Ruch, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *756*, 112-127.

relativement douces. Cette méthodologie consiste à générer un cétène à partir d'une α -diazocétone soumise à une irradiation dans l'ultra-violet (Schéma 26).⁵⁵ Le cétène est alors généré efficacement en solution diluée.

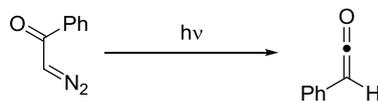


Schéma 26

Deux mécanismes peuvent être proposés pour ce réarrangement (Schéma 27) : un mécanisme concerté (Eq. 27.1) et un mécanisme séquentiel (Eq. 27.2).

Mécanisme concerté :



Mécanisme séquentiel :

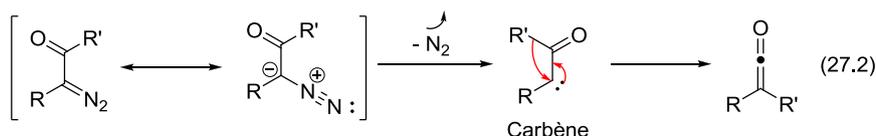


Schéma 27 : Mécanismes proposés pour le réarrangement de Wolff.

L'avantage de cette méthode est que le cétène peut être généré en solution diluée, sur une longue période de temps, permettant ainsi de diminuer les réactions secondaires comme la dimérisation. Toutefois, pour utiliser cette méthode, il est nécessaire d'avoir des groupements stables aux radiations U.V..

III.3. Génération par déchloration

Une autre méthode consiste à réaliser une déchloration sur un chlorure d'acide α -chloré. Cette déchloration est réalisée en général avec le couple zinc / cuivre (Schéma 28).

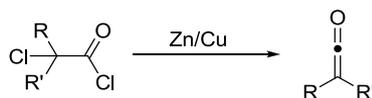


Schéma 28

⁵⁵. (a) Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Popik, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5930-5932; (b) Wagner, B. D.; Arnold, B. R.; Brown, G. S.; Luszyk, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1827-1834.

Cette méthode est particulièrement utilisée pour générer le dichlorocétène à partir du chlorure de trichloroacétyle, notamment au laboratoire pour la préparation de cyclobutanones chirales dichlorées (Schéma 29).^{39,41-43}

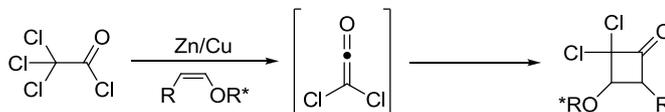


Schéma 29

III.4. Génération par déshydrohalogénéation

Une autre méthode, couramment utilisée, consiste à réaliser une déshydrohalogénéation sur un chlorure d'acide avec une amine tertiaire (Schéma 30).

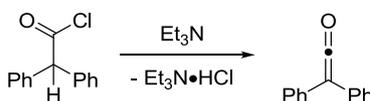


Schéma 30

Dans le cas de cétènes disubstitués stables et distillables, le cétène peut être généré et purifié avant d'être engagé dans la réaction. Dans le cas des autres cétènes, en particulier des cétènes monosubstitués qui sont généralement beaucoup plus réactifs, ces derniers doivent être générés *in situ*. La réaction envisagée avec le cétène se fait alors en présence d'un sous-produit, des sels de trialkylammonium, qui peuvent dans certains cas interagir avec le cétène formé et induire une baisse de réactivité et de sélectivité.

Afin d'éviter ce problème, des bases supportés sur des résines peuvent être utilisées ce qui permet d'obtenir une solution de cétène sans sous-produits après filtration. Dans cette optique, Lectka et son équipe ont utilisé une base phosphazène supporté sur résine (BEMP) (Schéma 31).

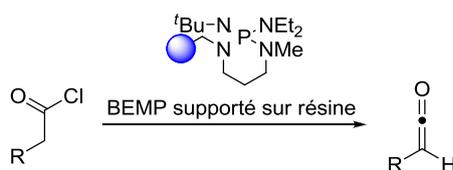


Schéma 31

L'addition d'une solution de chlorure d'acide sur un équivalent de BEMP à -78 °C a montré de bon résultats sur différents systèmes et a été appliqué pour générer des cétènes notamment pour la préparation de β-lactame en catalyse supporté (Schéma 32).⁵⁶

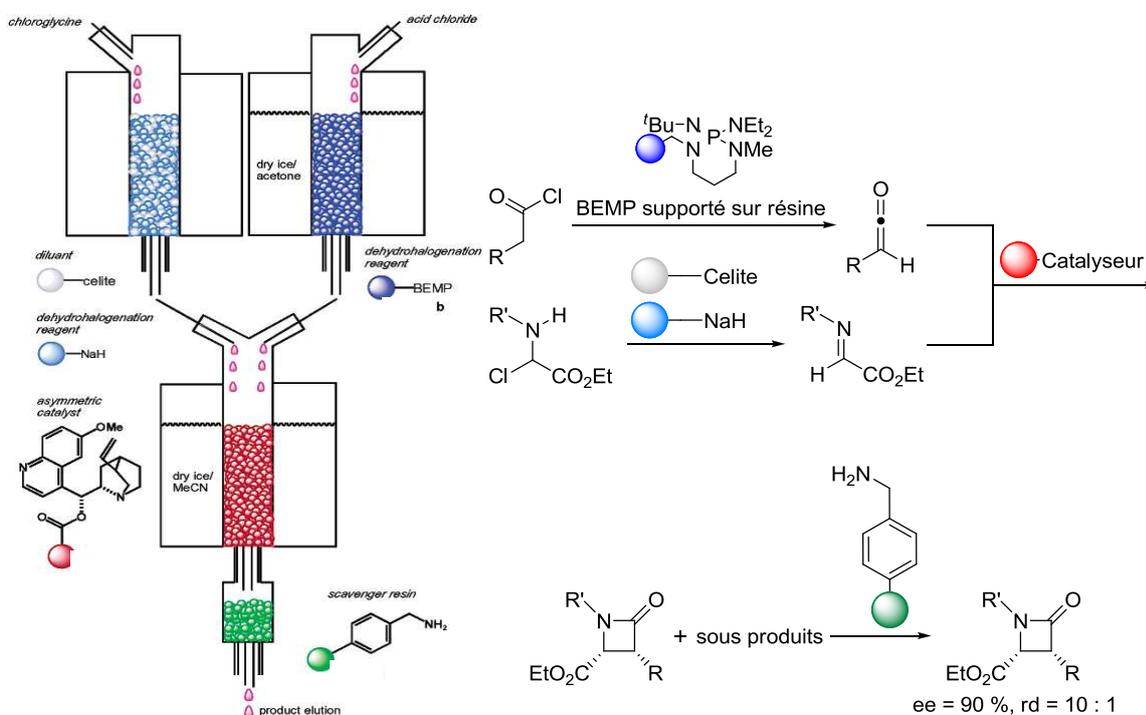


Schéma 32 : Préparation de β-lactames en catalyse supporté.

Bien que le BEMP permette de générer des cétènes en évitant la formation de sous-produits qui peuvent contaminer le milieu réactionnel, l'utilisation de cette méthode induit toutefois quelques désavantages. En effet, le BEMP est très sensible à l'humidité et se révèle être difficile à manipuler lors de l'utilisation de quantité importante de produit. De plus, cette méthode est également très chère (chez Aldrich, 176 € les 5 grammes de BEMP supporté comportant environ 2,2 mmol/g de base libre) en comparaison des autres méthodes de génération de cétènes.

Dans l'optique d'établir une méthode efficace, propre et économique, une méthode simple et accessible de génération de cétènes *in situ* a été développée par Lectka et coll. en 2000 (Schéma 33).⁵⁷ Cette méthode est connue sous le nom de « déprotonation avec une base relais ».

^{56.} (a) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 10-19; (b) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4114-4119; (c) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10853-10859; (d) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Wack, H.; Drury, W. J.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3963-3965.

^{57.} Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury, W. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831-7832.



Schéma 33 : Principe de la génération de cétène via l'utilisation d'une base relais.

Une base cinétique, introduite en quantité catalytique, permet de dé-hydrohalogéner le chlorure d'acide, et une base thermodynamique capte le proton après transfert. Les bases cinétiques souvent choisies sont des amines tertiaires comme la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, ou les dérivés de la quinine et de la quinidine. Quant aux bases thermodynamiques, qui séquestrent le proton, elles sont choisies en fonction de leur propriété non-nucléophile. Parmi les bases thermodynamiques couramment utilisées peuvent être citées l'éponge à proton (1,8-bis(diméthylamino)naphtalène), le carbonate de potassium, l'hydrogénocarbonate de sodium, ou encore l'hydrure de sodium.

Le cétène peut se générer de deux façons différentes (Schéma 34). La première voie envisageable consiste en une déshydrohalogénéation directe, tandis que la seconde voie fait intervenir un intermédiaire *N*-acyl ammonium qui est ensuite déprotoné pour générer un cétène énolate zwitterionique qui est en équilibre avec la forme libre du cétène.⁵⁸

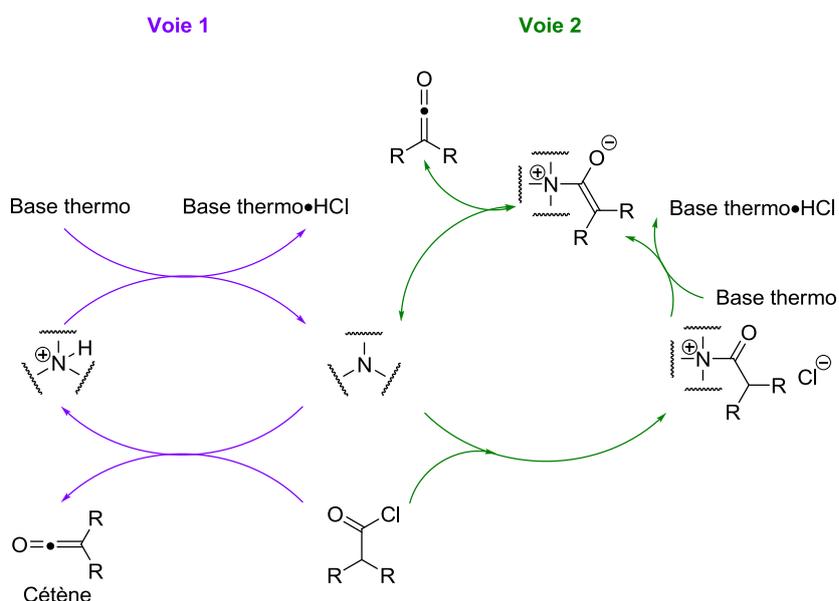


Schéma 34 : Mécanismes possible pour la formation du cétène lors de l'utilisation d'une base relais.

Les deux voies peuvent potentiellement avoir lieu simultanément mais il est difficile de déterminer laquelle prédomine.

⁵⁸ Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Wack, H.; Esterbrook, J.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2049-2051.

De part la facilité d'accès au chlorure d'acide ainsi que la facilité de mise en œuvre des conditions opératoires, la déshydrohalogénéation est une technique très largement utilisée pour générer des cétènes lors de réactions de cycloaddition [2+2].

IV. Les cétènes en réaction de cycloaddition [2+2]

Les cétènes peuvent être utilisés pour différentes réactions dont les réactions de cycloadditions [2+2]. Ces réactions peuvent être réalisées avec différents substrats comme des aldéhydes, des imines, des alcènes ou des alcynes, des énamines ou des énamides ou bien encore des éthers d'énols (Schéma 35).

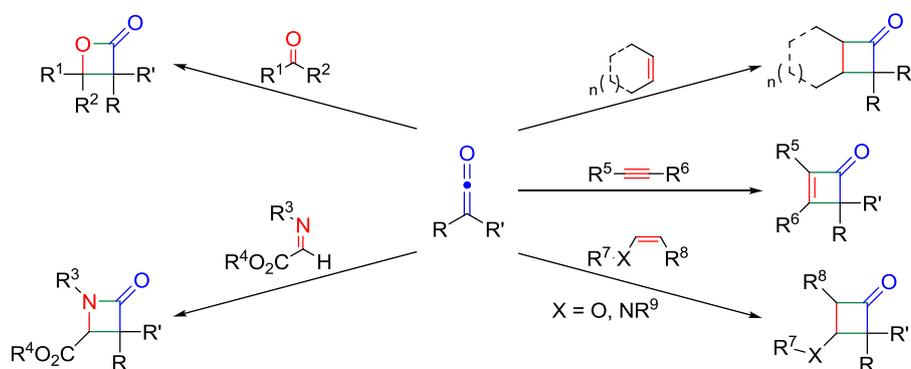


Schéma 35

Toutefois dans la suite de ce chapitre, seules les réactions de cycloaddition [2+2] entre des cétènes et des oléfines telles que les alcènes et les éthers d'énols seront abordées.

Les réactions de cycloaddition [2+2] entre des cétènes et des alcènes sont connues depuis le début du XX^e siècle. Les premières réponses sur le mécanisme de cette transformation ont été apportées par Woodward et Hoffmann dans les années 1970.⁴⁴ Ils ont montré que les réactions de cycloaddition [2+2] thermique doivent s'effectuer de façon *suprafaciale-antarafaciale*. Les contraintes géométriques requises pour obtenir ce type d'interaction ne permettent pas aux réactions de cycloaddition [2+2] entre deux oléfines d'avoir lieu. Toutefois, l'utilisation de cétènes permet de contourner ce problème de géométrie. Il a fallu attendre les années 80 - 90 pour que des études mécanistiques de cette réaction soit réalisées pour expliquer la grande chimio-, régio- et stéréosélectivité de la réaction.

Les études théoriques publiées en 1985 ont d'abord décrit ce processus selon un mécanisme de type $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ concerté mais asynchrone, traduisant la formation plus avancée de la liaison entre

l'oléfine et le carbonyle du cétène.⁵⁹ Des études plus récentes ont permis une meilleure compréhension du mécanisme.⁶⁰ Ce dernier serait plutôt du type $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$, comme déjà envisagé par Baldwin, de l'ensemble de ce qui reviendrait formellement à une approche *suprafaciale-antarafaciale*.⁶¹

Les cétènes présentent deux orbitales orthogonales au niveau du carbone central. Un recouvrement supplémentaire entre les orbitales d'un alcène nucléophile et celles du cétène est donc possible puisque les orbitales du carbonyle peuvent également intervenir (Figure 8).

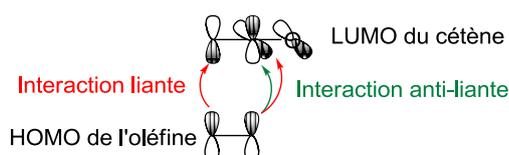


Figure 8 : Interaction entre les orbitales d'un cétène et d'une oléfine.

Ce mécanisme concerté asynchrone conduit à la formation précoce de la liaison C₁-C₄, ce qui induit la présence de charges partielles au niveau de l'état de transition (Schéma 36).

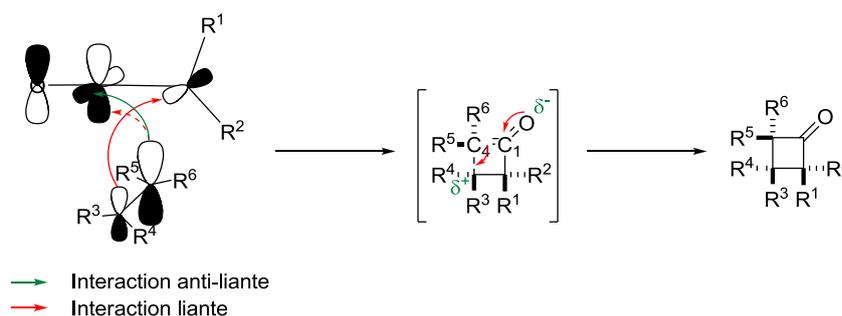


Schéma 36 : Cycloaddition concertée asynchrone.

Les différents substituants présents sur le cétène (R¹ et R²) et l'oléfine (R³ – R⁶) ont donc une grande influence sur la réaction : les groupements qui appauvrissent le cétène en électrons induisent une plus grande réactivité de ce dernier, et l'oléfine réagira d'autant plus facilement que les groupements R³ et R⁴ seront électro-donneurs et stabiliseront la charge positive de l'intermédiaire réactionnel.

Dans le cas du méthylcyclohexène (**108**), la présence d'un groupement méthyle permet de stabiliser la charge partielle positive, favorisant un des deux régioisomère(Schéma 37). En effet,

⁵⁹. Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149-3155.

⁶⁰. ^(a) Valenti, E.; Pericas, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582-3593; ^(b) Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754-1756.

⁶¹. ^(a) Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4868-4873; ^(b) Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4874-4879.

une diastéréosélectivité de 4 : 1 a été observée lors de la réaction de cycloaddition entre ce substrat et le dichlorocétène.⁶² Lorsque la charge partielle peut être stabilisée par effet mésomère, la sélectivité est souvent totale. Les réactions de cycloaddition [2+2] avec le cyclohexadiène **109** et l'éther d'énol silylé **110** ne conduisent qu'à un seul régioisomère.⁶³

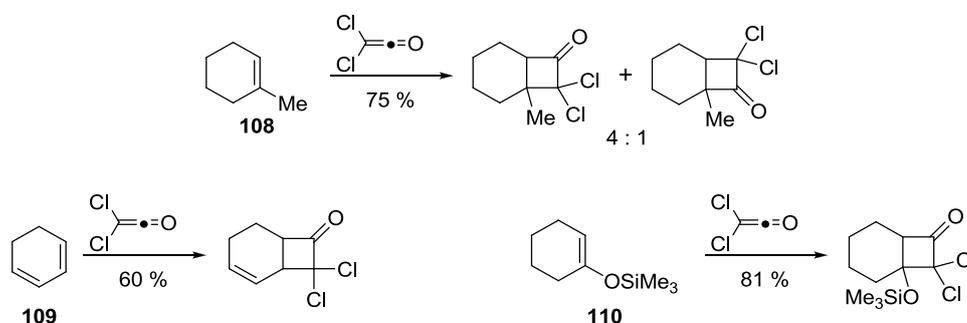


Schéma 37 : Régiosélectivité de la réaction de cycloaddition [2+2] avec différents groupements.

Les travaux réalisés par Hassner et coll. tendent à montrer de manière expérimentale que cette réaction est asynchrone grâce à des exemples ou une justification par contrôle orbitalaire de la réaction semble difficilement envisageable.⁶⁴ La réaction du 2-cholestène (**111**) avec le dichlorocétène conduit presque exclusivement au produit de cycloaddition sur la face inférieure qui est moins encombrée (Schéma 38). Le carbonyle de la cyclobutanone formée se situe en position axiale.

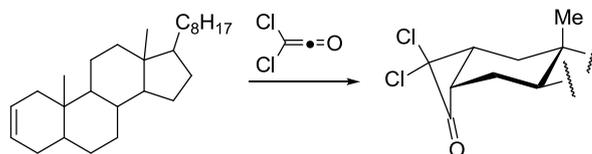


Schéma 38 : Régiosélectivité de la cycloaddition traduisant l'asynchronisme.

La formation précoce de la liaison C₁-C₄ pourrait être schématiquement rapprochée d'une attaque nucléophile de l'oléfine sur le centre électrophile du cétène, se faisant de préférence en position axiale (Schéma 39).

⁶² Bak, D. A.; Brady, W. T. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 107-110.

⁶³ (a) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Roussel, A.; Vanlierde, H.; Mollet, P. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 615-633; (b) Krepski, L. R.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3173-3179.

⁶⁴ (a) Fletcher, V. R.; Hassner, A. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 1071-1074; (b) Hassner, A.; Fletcher, V. R.; Hamon, D. P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 264-265; (c) Hassner, A.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1376-1379.

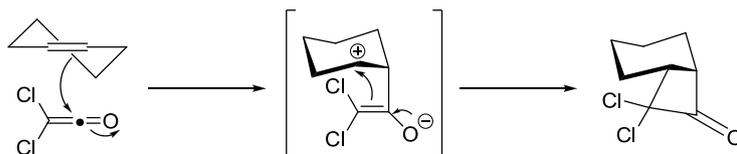


Schéma 39 : Mécanisme schématisé de la cycloaddition [2+2] par attaque nucléophile sur le cétène.

Si la réaction de cycloaddition [2+2] se produisait avec un total synchronisme, il n'y aurait probablement pas une aussi grande régiosélectivité, étant donné la très faible différenciation électronique entre les deux carbonnes de l'alcène. Cependant les calculs théoriques montrent que la réaction de cycloaddition reste concertée. Un indice en ce sens est apporté par la réaction de cycloaddition sur les éthers d'énols **Z-112** et **E-113** (Schéma 40). Différents mélanges d'isomères ont été mis en présence du dichlorocétène et ont conduit à des mélanges de cycloadduits isomères, dans des rapports identiques à ceux des produits de départ.

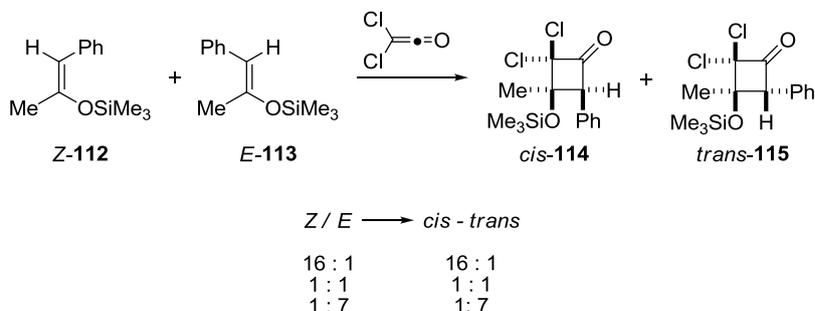


Schéma 40 : Conservation du rapport de stéréoisomères en faveur de l'hypothèse de la réaction concertée.

La réaction ne passe vraisemblablement pas par un intermédiaire zwitterionique pur. Dans une réaction de cycloaddition en deux étapes, une rotation de la liaison C₃-C₄ serait possible et pourrait conduire à une isomérisation vers le produit le plus stable, et non à la conservation du rapport initial.

La grande chimio- et régiosélectivité de la réaction peut aussi être illustrée par des exemples simples. La réaction du dichlorocétène ou du méthylchlorocétène sur le composé **116** se fait uniquement du côté de l'éther d'énol, bien que ce dernier soit disubstitué (Schéma 41).⁶⁵

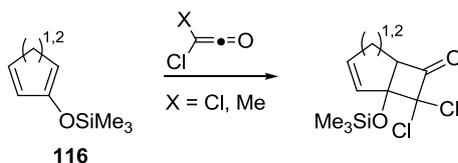


Schéma 41 : Chimiosélectivité de la réaction de cycloaddition [2+2].

⁶⁵. Brady, W. T.; Lloyd, R. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1322-1326.

De plus, lorsqu'un éther d'énol se trouve conjugué avec d'autres doubles liaisons, la cycloaddition a lieu sur la dernière double liaison (Schéma 42).⁶⁵

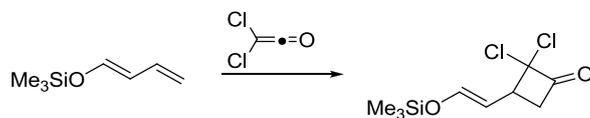


Schéma 42 : Cycloaddition sur un éther d'énol conjugué.

Les cétènes permettent donc d'obtenir des cyclobutanones de façon hautement régio-, chimio-, et éventuellement stéréosélective.

IV.1. Les divers cétènes utilisés en réactions de cycloaddition [2+2]

De nombreux cétènes ont été engagés dans des réactions de cycloaddition [2+2] avec des oléfines afin d'étudier leur réactivité et leur influence sur la régio- et la chimiosélectivité.

Les divers cétènes étudiés peuvent être classés dans trois familles différentes : les cétènes monosubstitués, les cétènes disubstitués symétriques et les cétènes disubstitués dissymétriques.

IV.1.a. Les cétènes monosubstitués

D'une manière générale, les cétènes monosubstitués sont très réactifs et sont sujet à la dimérisation. Ils sont par conséquent peu utilisés dans des réactions de cycloaddition [2+2] avec des oléfines. Seuls quelques exemples de cycloaddition avec des cétènes monosubstitués sont décrits dans la littérature.

Les alkylcétènes peuvent être engagés dans des réactions de cycloaddition [2+2] avec des oléfines. En 1970, Brady et son équipe ont décrit des réactions de cycloaddition [2+2] entre différents alkylcétènes (**117**) et le cyclopentadiène (**118**) (Schéma 43).⁶⁶ L'analyse du spectre RMN¹H du produit de cycloaddition **119a** indique que seul l'isomère *endo* est obtenu.

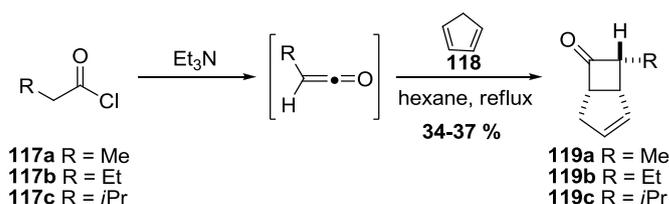


Schéma 43

⁶⁶ Brady, W. T.; Hoff, E. F. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3733-3737.

Dans la littérature, il existe également quelques exemples décrivant l'utilisation de cétones monosubstitués possédant une chaîne alkyle fonctionnalisée. En 1977, un exemple de cycloaddition [2+2] entre une oléfine et le ((triméthylsilyl)méthyl)cétène a été reporté par l'équipe du professeur Brady (Schéma 44).⁶⁷

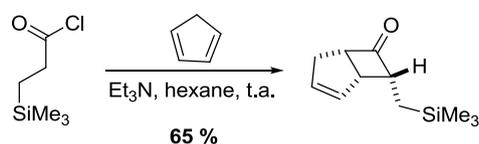


Schéma 44

De même, en 1995, Correia et son équipe ont montré que des (chloroalkyl)cétènes pouvaient être utilisés en réaction de cycloaddition [2+2] avec des ènecarbamates endocycliques.⁶⁸ Cette méthodologie a pu être appliquée à la synthèse d'indolizidines et de pyrrolizidines (Schéma 45).

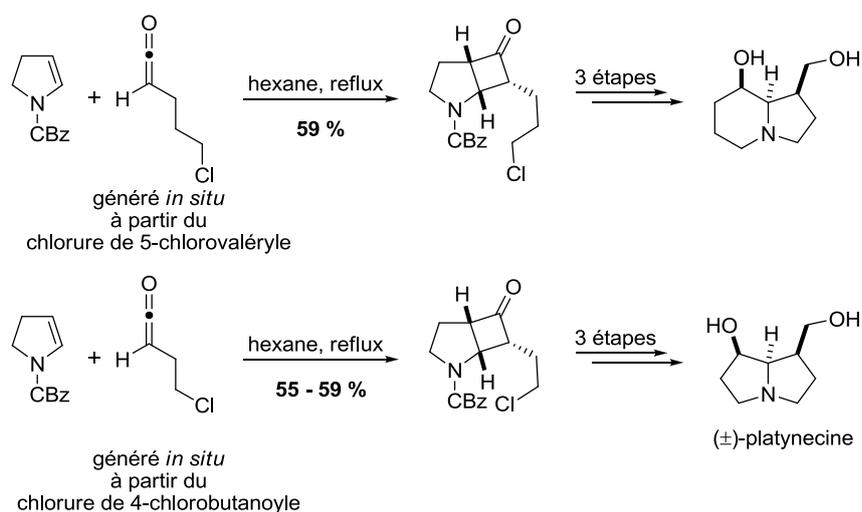


Schéma 45

En 2010, Bräse et son équipe ont publié une approche pour la préparation d'analogues de thiodicétopipérazines telles que les épiloccines.⁶⁹ Dans cette approche, une réaction de cycloaddition entre un alkylcétène généré *in situ* et une oléfine a été effectuée afin de préparer l'intermédiaire **120** avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité (Schéma 46).

⁶⁷. Brady, W. T.; Cheng, T. C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 732-734.

⁶⁸. Correia, C. R. D.; de Faria, A. R.; Carvalho, E. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5109-5112.

⁶⁹. Gross, U.; Nieger, M.; Bräse, S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11624-11631.

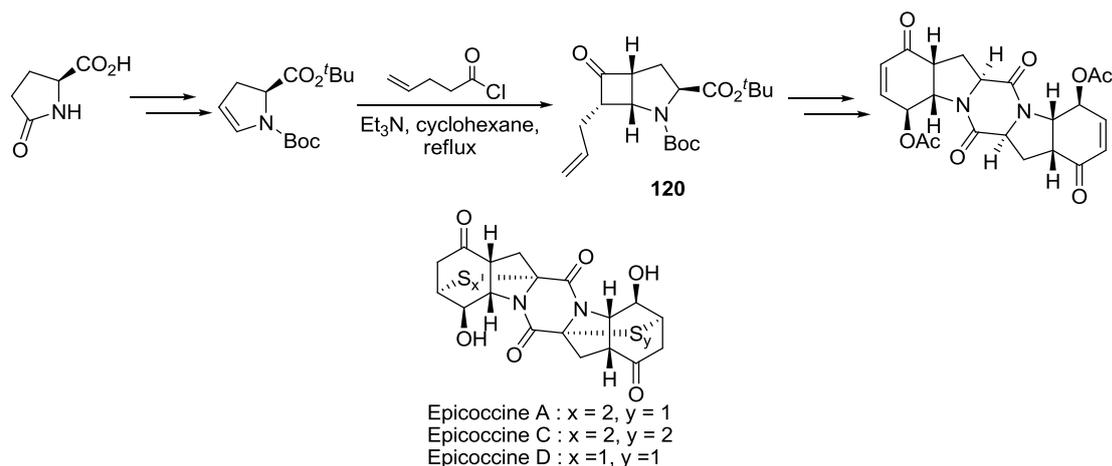


Schéma 46

Les arylcétènes peuvent également être utilisés pour la préparation de cyclobutanone. En effet, la cycloaddition du phénylcétène sur le dihydrofurane conduit à la cyclobutanone correspondante (**121**) avec un rendement supérieur à 80 % (Schéma 47).⁷⁰ Cependant, du fait de la grande réactivité du phénylcétène, la cyclobutanone **121** a été préparée par action d'un équivalent de triéthylamine sur une solution étherée de chlorure de phénylacétyle (1,1 eq.) contenant trois équivalents de dihydrofurane.

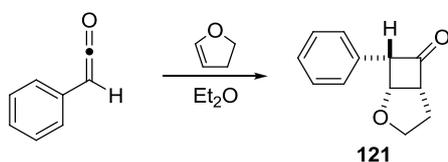


Schéma 47

Pour les différents cétènes monosubstitués utilisés, les substituants des cyclobutanones obtenues sont tous en *cis*. Lors de la réaction de cycloaddition [2+2], le cétène s'approche orthogonalement à l'oléfine. Cette approche peut se faire de deux manières : soit le substituant est au-dessus du plan d'attaque, soit le substituant est en dessous (Schéma 48).

⁷⁰ Duperrouzel, P.; Lee-Ruff, E. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 51-54.

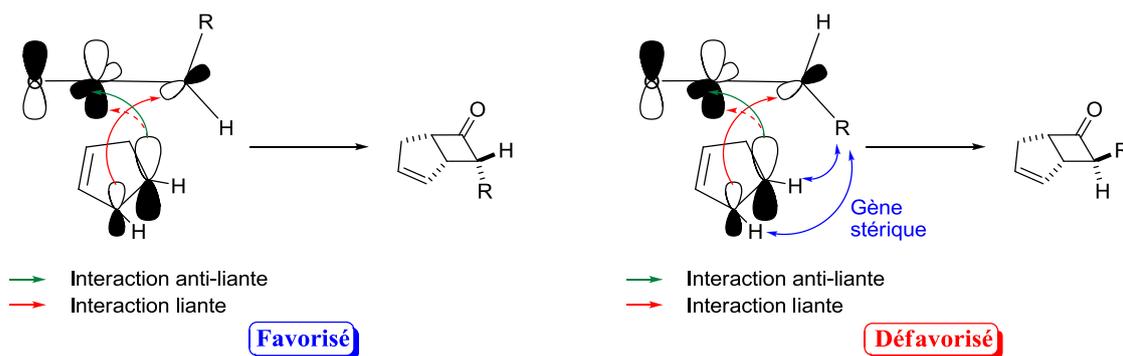


Schéma 48

Dans le cas où le substituant est au-dessus du plan d'attaque, les interactions sont minimisées. C'est donc cette approche qui va être privilégiée et conduire au produit de stéréochimie *cis*.

IV.1.b. Les cétones disubstitués symétriques

De la même façon que les cétones monosubstitués, les cétones disubstitués symétriques peuvent être utilisés dans des réactions de cycloaddition [2+2] avec des oléfines. Dans la littérature, nous rencontrons principalement des exemples de cycloaddition avec des dialkylcétènes symétriques, des diarylcétènes symétriques ou encore des dihalogénocétènes. D'une manière générale, les cétones disubstitués sont moins réactifs que les cétones monosubstitués et sont, par conséquent, moins sujet à la réaction dimérisation. De ce fait, ils sont plus couramment utilisés dans des réactions de cycloadditions [2+2] dans le cadre de la synthèse de molécules naturelles.

Les dialkylcétènes peuvent être engagés dans des réactions de cycloaddition [2+2] avec des oléfines afin de préparer des cyclobutanones *gem*-dialkylées. Dans la littérature, la réaction de cycloaddition [2+2] entre le diméthylcétène et l'éthylvinyl éther a été rapportée, en 1924, par l'équipe du professeur Staudinger.⁷¹

Quarante ans plus tard, il a été rapporté que le diméthylcétène pouvait réagir avec différentes oléfines.⁷² Les réactions de cycloaddition avec le cyclooctène, le 1,5-cyclooctadiène, le styrène, l'indène et le dihydropyrane ont permis d'obtenir les cyclobutanones correspondantes avec des rendements allant de faibles à corrects (Schéma 49).

⁷¹. Staudinger, H.; Meyer, P. J. *Helv. Chim. Acta* **1924**, 7, 19-22.⁷². Krapcho, A. P.; Lesser, J. H. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2030-2032.

⁷². Krapcho, A. P.; Lesser, J. H. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2030-2032.

Des cyclobutanones chirales vers la (-)-salinosporamide A

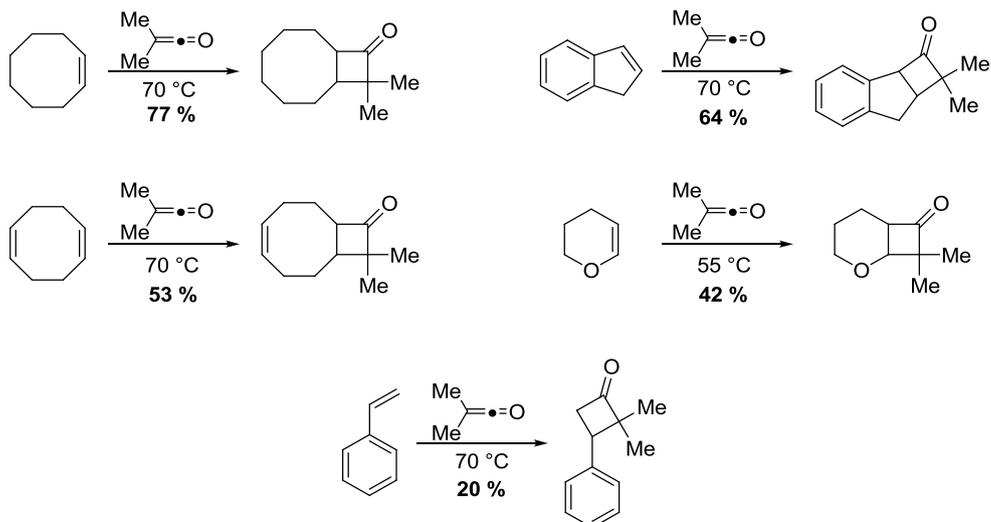


Schéma 49 : Cycloadditions entre différentes oléfines et le diméthylcétène.

La cycloaddition [2+2] de dialkylcétènes est utilisée dans des synthèses de molécules naturelles comme la synthèse racémique de l'Herbertène⁷³ ou la synthèse de l'isonitrile de Welwitindolinone A (Figure 9).⁷⁴

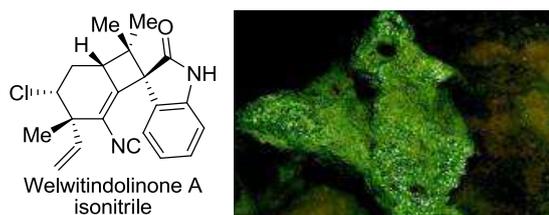


Figure 9 : La Welwitindolinone A isonitrile isolée de l'algue bleu-verte

L'herbertène, un sesquiterpène aromatique hydrocarboné isolé d'*Herberta adunca*, a été synthétisé en 4 étapes avec un rendement global de 30 % à partir de l'isopropénylméthylbenzène via une réaction de cycloaddition [2+2] avec le diméthylcétène (Schéma 50).

⁷³. Lriverend, M.-L.; Vazeux, M. *J Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 866-867.

⁷⁴. Ready, J. M.; Reisman, S. E.; Hirata, M.; Weiss, M. M.; Tamaki, K.; Ovaska, T. V.; Wood, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1270-1272.

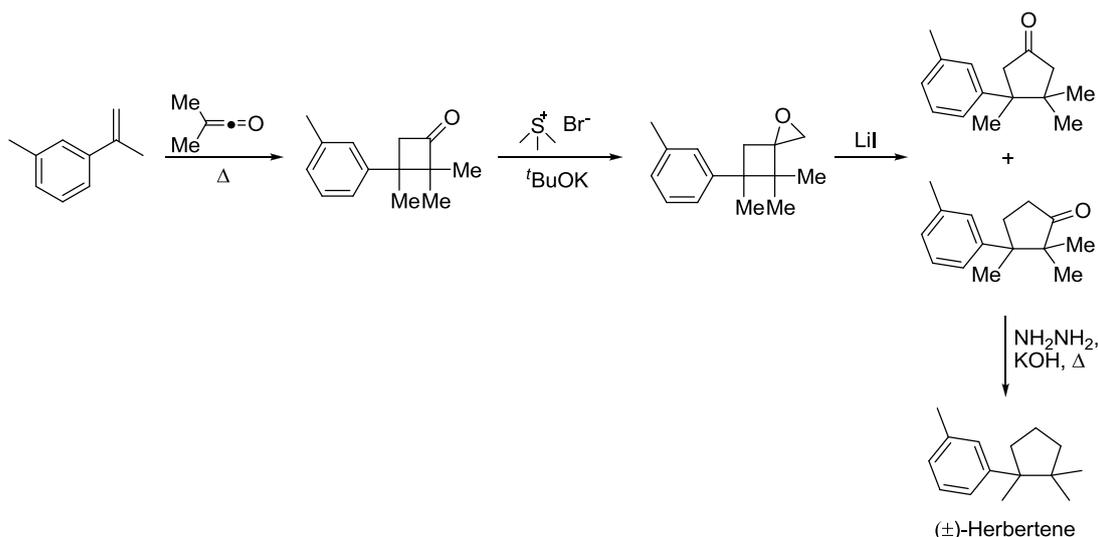


Schéma 50 : Synthèse de l'Herbertène.

La synthèse de l'isonitrile de Welwitindolinone A, isolée de l'algue bleue-verte, a été étudiée par l'équipe du professeur Wood.⁷⁴ La voie de synthèse fait intervenir dans les premières étapes une réaction de cycloaddition entre le cyclohexadiène acétonide **122** et le chlorure d'isobutyryle conduisant à la cyclobutanone **123** avec un rendement de 85 %. Cette cyclobutanone est ensuite engagée dans une réaction de Grignard afin de placer l'arylamine requise. Le produit de l'addition de type Grignard **124** est ensuite converti en cétone α,β -insaturée **125** en 4 étapes comprenant la réduction chimiosélective du triazène, la protection de l'amino alcool résultant, la déprotection de l'acétonide et l'oxydation sélective de l'alcool allylique. La protection de la cétone **125** en dithiolane suivie de l'oxydation de l'alcool secondaire conduit à un précurseur de substrat de cyclisation **126**. Après élimination pour former le cyclobutène, l'amine libérée est convertie en isocyanate puis en spiro-oxindole **127** qui possède le même squelette carboné que la Welwitindolinone A isonitrile (Schéma 51).

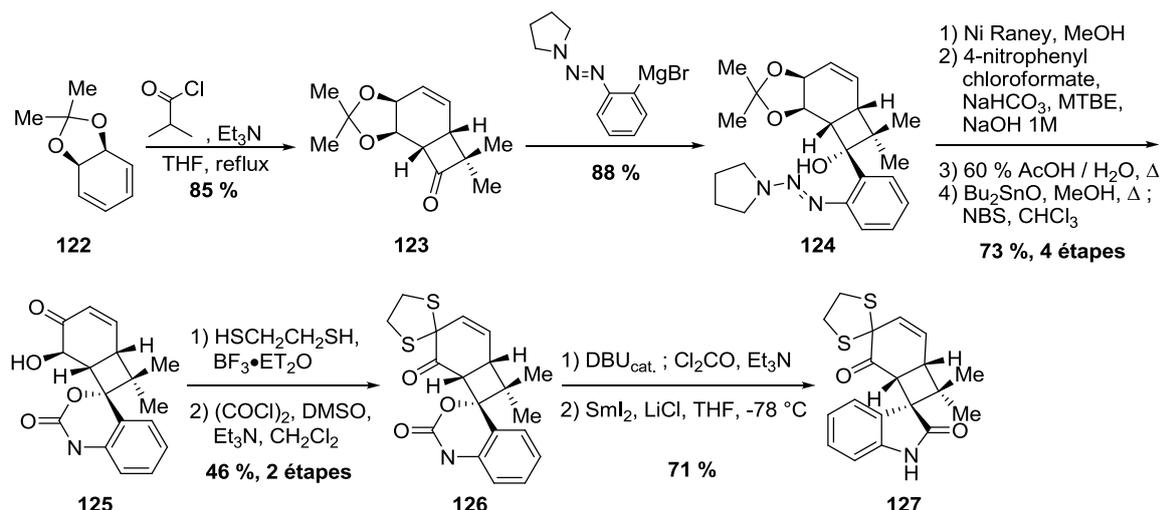


Schéma 51 : Synthèse du squelette de la Welwitindolinone A isonitrile.

De la même manière, des diarylcétènes symétriques peuvent être engagés dans des réactions de cycloaddition [2+2], le plus commun étant le diphenylcétène. Plusieurs publications relatent des réactions de cycloaddition entre le diphenylcétène et des oléfines, en particulier des éthers d'énols.⁷⁵

Le cétène le plus couramment employé pour la préparation de cyclobutanones est le dichlorocétène. Ce dernier est peu sujet à la dimérisation, et à la fois suffisamment réactif, ce qui en fait un réactif privilégié pour la réaction de cycloaddition. Ce cétène a été utilisé dans de nombreuses synthèses de molécules naturelles (Schéma 52).^{39,42,43,76}

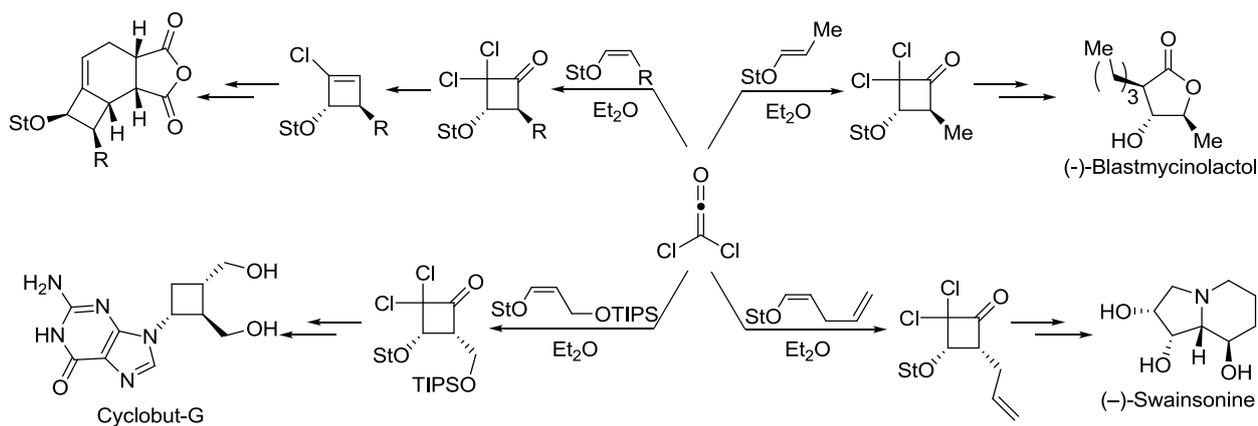


Schéma 52 : Utilisation du dichlorocétène pour la synthèse de molécules naturelles.

75. (a) Hurd, C. D.; Kimbrough, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1373-1376; (b) Raynolds, P. W.; DeLoach, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4566-4570; (c) Machiguchi, T.; Okamoto, J.; Takachi, J.; Hasegawa, T.; Yamabe, S.; Minato, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14446-14448.

76. Darses, B.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3994-3997.

IV.1.c. Les cétones disubstituées dissymétriques

L'utilisation de cétones disubstituées dissymétriques dans des réactions de cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énols est très peu rapportée dans la littérature.⁷⁷ Les quelques cas décrits sont des réactions avec des éthers d'énols simples tels que l'éthyl vinyl éther et les rendements obtenus en général sont assez faibles (Schéma 53).^{77g}

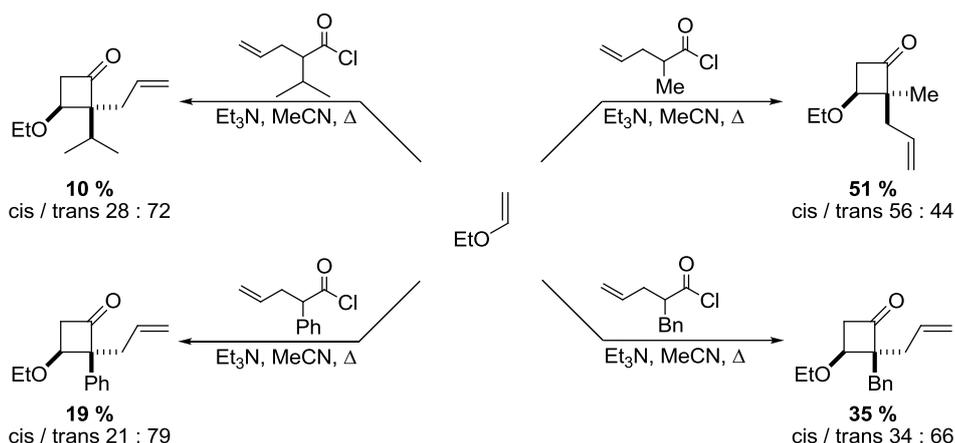


Schéma 53

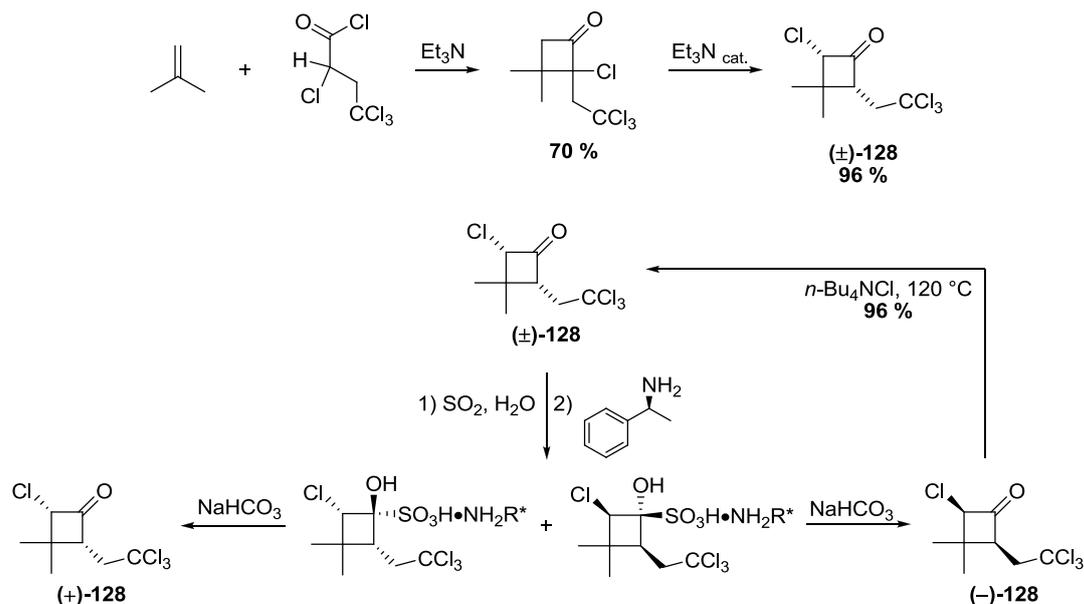
IV.2. Obtention de cyclobutanones chirales à partir de cétones

Différentes possibilités sont envisageables pour préparer des cyclobutanones chirales. La première est le dédoublement d'un mélange racémique de cyclobutanones résultant d'une réaction de cycloaddition [2+2] entre des cétones et des substrats achiraux afin d'obtenir des composés énantiomériques.

La chlorocyclobutanone énantiopure (+)-**128** provient du dédoublement du mélange racémique (±)-**128** qui a été réalisé selon la procédure suivante :⁷⁸

^{77.} (a) Huisgen, R.; Mayr, H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2969-2972; (b) Mayr, H.; Huisgen, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1349-1352; (c) Becker, D.; Brodsky, N. C. *J Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 237-238; (d) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3289-3296; (e) Ai-Husaini, A. H.; Khan, I.; Ali, S. A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3845-3852; (f) Lund, E. A.; Kennedy, I. A.; Fallis, A. G. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2401-2412; (g) Matsuo, J.-I.; Sasaki, S.; Hoshikawa, T.; Ishibashi, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 934-936.

^{78.} Greuter, H.; Dingwall, J.; Martin, P.; Belluš, D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2812-2820.



Bien que, dans le cas présent, l'énantiomère non désiré peut être recyclé, il est préférable d'une manière générale de préparer uniquement l'isomère souhaité au cours de la réaction de cycloaddition afin de limiter le nombre d'étapes.

L'utilisation de substrats chiraux présentant déjà au sein de leur structure la configuration adéquate permet de répondre au critère cité précédemment.⁷⁹

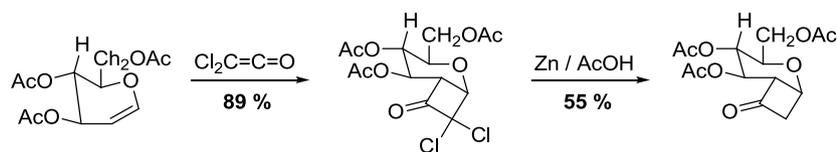


Schéma 55

Dans certains cas, les deux partenaires peuvent être présent au sein d'un même composé et conduire à une cycloaddition intramoléculaire.⁸⁰ Par cette méthode, il est cependant difficile d'envisager une approche générale pour la préparation de cyclobutanones énantiopures différemment substituées.

⁷⁹. Redlich, H.; Lenfers, J. B.; Kopf, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 777-778.

⁸⁰. Nori, K.; Miake, M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2229-2239.

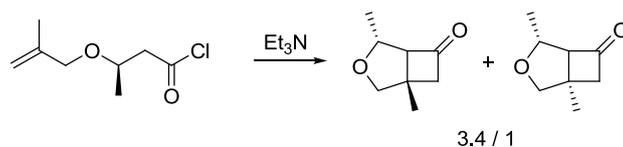


Schéma 56 : Cyclisation intramoléculaire d'un cétène.

Il peut également être envisagé de faire réagir une oléfine portant un auxiliaire chiral, ceci moyennant la présence d'un point d'ancrage tel qu'un atome d'oxygène. Cette possibilité a été utilisée de nombreuses fois de manière efficace. Quelques exemples d'oléfines portant un auxiliaire chiral sont présentés ci-après (Schéma 57).⁸¹

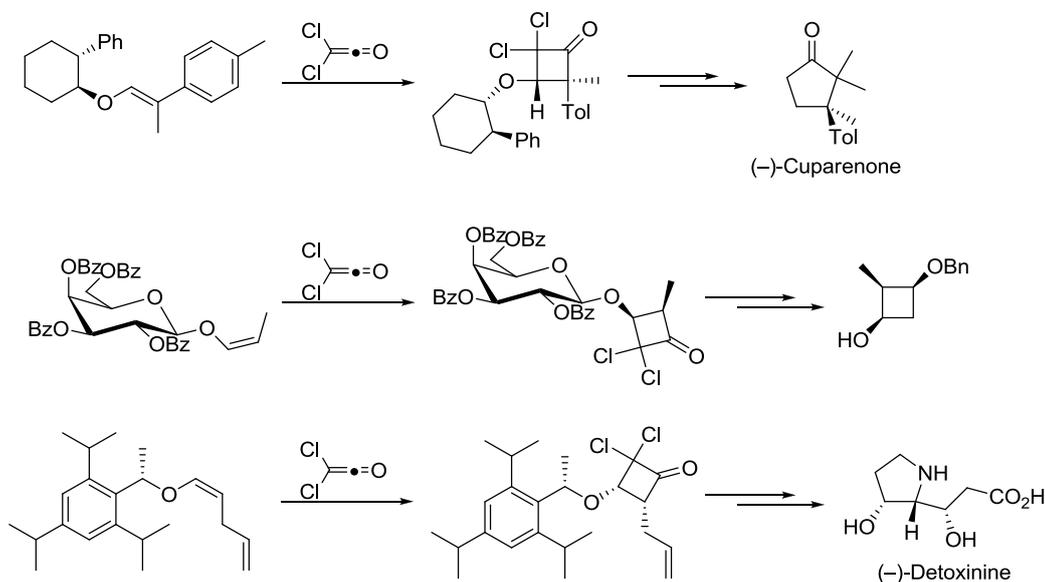


Schéma 57 : Utilisation d'éthers d'énols portant un auxiliaire chiral.

La diastéréosélectivité observée est issue de la différenciation des deux faces de l'oléfine en raison de l'encombrement préférentiel d'une face. Toutefois, à notre connaissance, il n'y a pas d'exemple dans la littérature de réaction de cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol possédant un auxiliaire chiral et un cétène autre que le dichlorocétène.

Il est aussi envisageable d'obtenir des cyclobutanones chirales à partir de cétènes portant l'auxiliaire chiral. Il existe un seul exemple décrivant ce type de méthodologie et l'excès diastéroisomérique obtenu dans le cas présenté est moyen (Schéma 58).⁸²

^{81.} (a) Greene, A. E.; Charbonnier, F.; Luche, M. J.; Moyano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4752-4753; (b) Ganz, I.; Kunz, H. *Synthesis* **1994**, 1353-1358; (c) Delair, P.; Kanazawa, A. M.; de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2707-2710; (d) Cecon, J.; Poisson, J.-F.; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, 1413-1416.

^{82.} Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1858-1861.

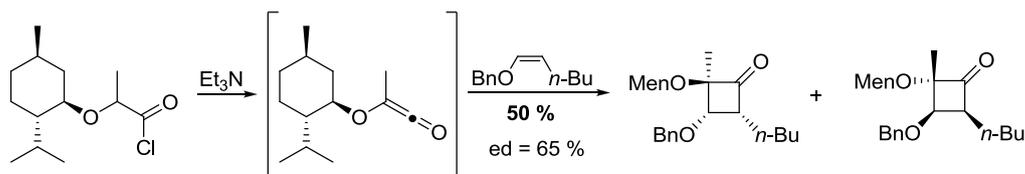


Schéma 58 : Utilisation d'un cétène portant un auxiliaire chiral.

Par ailleurs, l'utilisation du groupement menthyl en tant qu'auxiliaire chiral rend difficile la coupure ce dernier si l'oxygène doit être conservé.

V. Conclusion générale

D'une manière générale, l'accès aux cyclobutanones chirales hautement fonctionnalisées par cycloaddition [2+2] est relativement peu décrit dans la littérature. Ces cyclobutanones peuvent être obtenues par dédoublement mais cette méthode directe. Elles peuvent également être préparées par cycloaddition [2+2] intramoléculaire, ce qui ne permet pas d'avoir une approche générale, ou par cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énols possédant une copule chirale. Cette dernière approche permet une généralisation de la méthode pour l'obtention de cyclobutanones énantiopures différemment substituées.

Toutefois, bien que de nombreuses méthodes de génération de cétène aient été développées et que de divers cétènes aient été étudiés dans des réactions de cycloaddition [2+2] avec des oléfines, peu de cétènes, hormis le dichlorocétène, ont été utilisés pour la préparation de cyclobutanones chirales par réaction de cycloaddition [2+2] sur des éthers d'énols chiraux.

Dans le cadre de la synthèse de la (-)-Salinosporamide A, il serait donc intéressant de pouvoir accéder de façon sélective à des cyclobutanones fonctionnalisées énantiopures avec des configurations relatives et absolues maîtrisées.

Compte tenu de l'expérience du laboratoire dans l'utilisation de la réaction de cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énols chiraux, il était intéressant d'étudier une voie d'accès aux cyclobutanones chirales fonctionnalisées.

Chapitre II.

Préparation de cyclobutanones pour la synthèse de β -lactone- γ -lactames

Chapitre II.

Préparation de cyclobutanones pour la synthèse de β -lactone- γ -lactames

L'intérêt du laboratoire pour l'étude des cyclobutanones, obtenues par cycloaddition [2+2], provient de la découverte de plusieurs expansions de cycle très sélectives utilisées pour la synthèse de produits naturels.

La réaction de cycloaddition [2+2] avec le dichlorocétène a été utilisée pour la première fois au laboratoire en 1979 pour le développement d'une voie d'accès aux cyclopentanones, via une expansion de cycle au diazométhane.⁸³

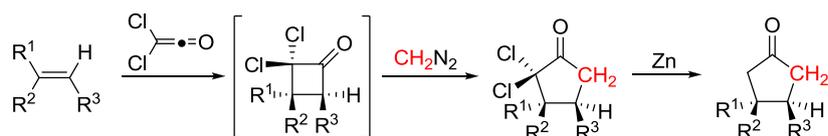


Schéma 59 : Expansion de cycle au diazométhane.

Les deux principaux avantages de cette méthodologie sont la grande réactivité du dichlorocétène dans la réaction de cycloaddition ainsi que la plus grande régiosélectivité de la réaction d'expansion de cycle pour les dichlorocyclobutanones que pour les cyclobutanones. Dans le cas des dichlorocyclobutanones, l'expansion de cycle permet d'obtenir sous la forme d'un seul régioisomère ou très majoritairement un des deux régioisomères possibles. Alors que dans le cas des cyclobutanones, l'expansion de cycle conduit à un mélange des deux régioisomères. Toutefois, ces dichlorocyclobutanones souffrent d'une plus grande instabilité que leurs analogues non-chlorés. Elles se dégradent dans la plupart des cas sur les différents supports de chromatographie.

⁸³. Greene, A. E.; Depres, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003-4005.

De façon similaire, il a été montré que les expansions de cycle pour conduire au lactame **134** et à la lactone **135** sont totalement régiosélectives par migration de la liaison la plus riche en électrons.^{84,85}

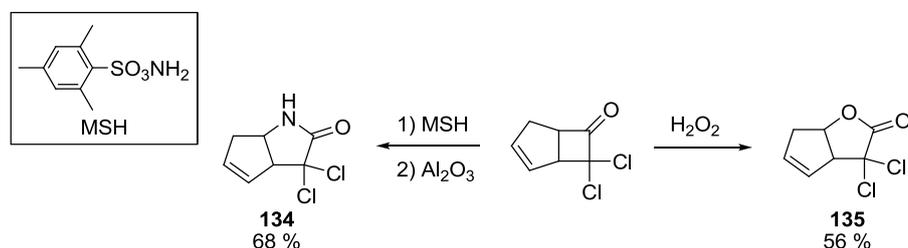


Schéma 60 : Expansion de cycle vers les lactames et lactones.

Ces méthodologies ont pu être appliquées à la synthèse de plusieurs molécules naturelles.^{41,42,86}

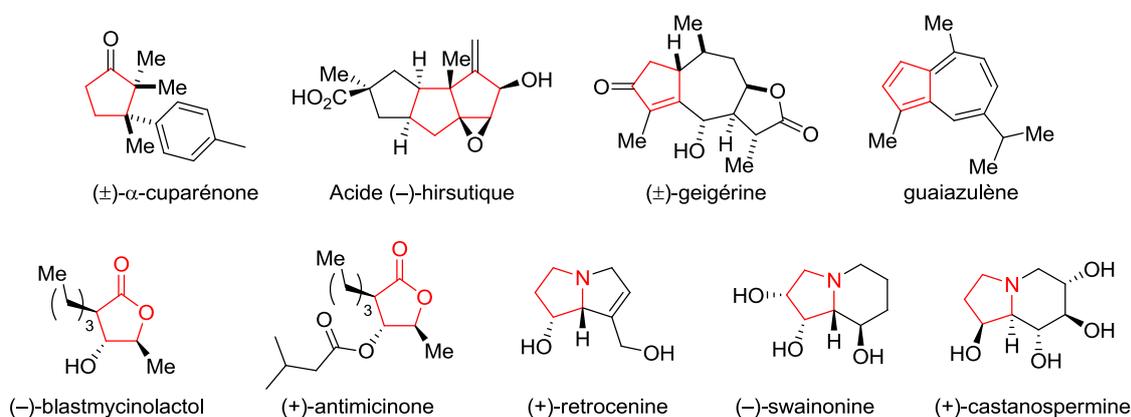


Figure 10

Ainsi, la première approche envisagée pour la synthèse de la (-)-Salinosporamide A consistait en une réaction de cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol gem-disubstitué et le dichlorocétène (Schéma 61).

^{84.} (a) Jeffs, P. W.; Molina, G.; Cortese, N. A.; Hauck, P. R.; Wolfram, J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3876-3881; (b) Luh, T.-Y.; Chow, H.-F.; Leung, W. Y.; Tam, S. W. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 519-525.

^{85.} Matsumoto, M.; Kobayashi, H. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2443-2447.

^{86.} (a) Greene, A. E.; Lansard, J. P.; Luche, J. L.; Petrier, C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4763-4764; (b) Greene, A. E.; Lansard, J. P.; Luche, J. L.; Petrier, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 931-932; (c) Greene, A. E.; Luche, M. J.; Serra, A. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3957-3962; (d) Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmussen, M. O.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966-6972; (e) Rasmussen, M. O.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5438-5443; (f) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455; (g) Roche, C.; Delair, P.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1741-1744; (h) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133; (i) Roche, C.; Kadlečíková, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352-8363; (j) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873.

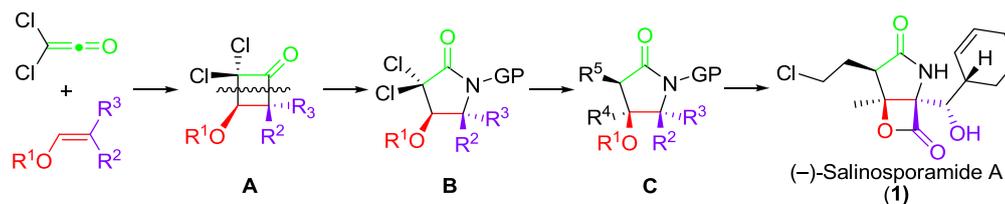


Schéma 61 : Première stratégie de synthèse de la (-)-Salinosporamide A envisagée.

La première partie de ce travail de thèse va être de déterminer si la réaction de cycloaddition avec le dichlorocétène peut être utilisée pour la préparation de cyclobutanones possédant un centre quaternaire.

I. Cycloaddition [2+2] du dichlorocétène avec des éthers d'énols *gem*-disubstitués

La (-)-Salinosporamide A possède deux groupements comportant des oxygènes sur le carbone en alpha de l'azote. Dans la première stratégie envisagée, ces deux groupements seront introduits sous une forme masquée sur l'éther d'énol (Schéma 61). Il est donc nécessaire que ce dernier possède une structure qui permette de générer les différentes fonctions présentes sur ce carbone. La première solution a donc été de préparer des éthers d'énols *gem*-disubstitués possédant deux fonctions hydroxyles en position allylique (Figure 11).

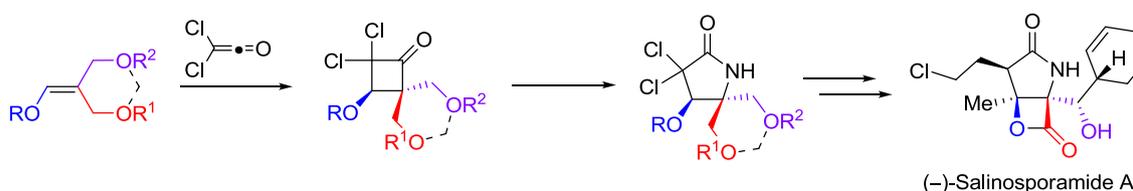


Figure 11

Dans la littérature, il existe peu d'exemples de cycloaddition [2+2] entre le dichlorocétène et un éther d'énol *gem*-disubstitués. Parmi les différents exemples décrits, nous pouvons citer ceux publiés par Hassner en 1978 et Brady en 1979 où les éthers d'énols engagés sont des éthers d'énols silylés (Schéma 62).^{63b,87} Tous ces essais ont été réalisés en formant le dichlorocétène *in situ* à partir du chlorure de trichloroacétyle, par déchloration en présence de zinc activé.

⁸⁷. Brady, W. T.; Lloyd, R. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2560-2564.

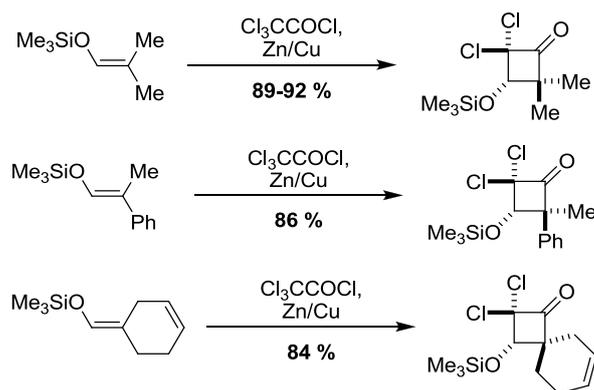


Schéma 62 : Exemples de cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énols silylés *gem*-disubstitués

Ce n'est qu'en 1987, que le premier exemple de cycloaddition entre le dichlorocétène et un éther d'énol non-silylé *gem*-disubstitué a été décrit (Schéma 63).^{80a} Pour cette réaction, l'utilisation d'un auxiliaire chiral tel que le 2-phényl-cyclohexyl permet de "masquer" l'une des faces de l'éther d'énol et d'induire une sélectivité lors de l'approche du dichlorocétène conduisant à la formation préférentielle d'un seul diastéréoisomère.

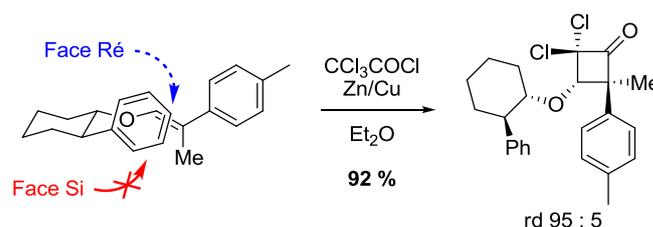


Schéma 63

Toutefois, à notre connaissance, il n'y a pas d'exemple de cycloaddition avec des éthers d'énols *gem*-disubstitués possédant deux fonctions hydroxyles en position allylique. Néanmoins, il a été montré au laboratoire que la réaction de cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol possédant une fonction alcool en position allylique conduit à la cyclobutanone correspondante avec un très bon rendement et une bonne diastéréosélectivité (Schéma 64).^{43,88}

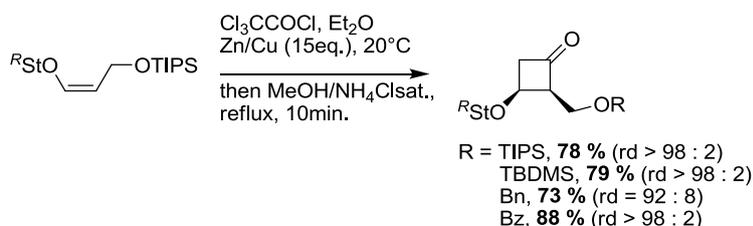


Schéma 64

⁸⁸. Darses, B.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1710-1721.

Nous nous sommes donc dans un premier temps intéressé à la synthèse d'éthers d'énols *gem*-disubstitués modèles afin de les étudier en réaction de cycloaddition [2+2].

I.1. Préparation des éthers d'énols

La première approche envisagée, pour la synthèse des éthers d'énols *gem*-disubstitués possédant deux fonctions hydroxyles en positions allyliques, consiste en une réaction d'acétalisation entre le chlorhydrate de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane **136** et différentes cétones pour obtenir plusieurs acétals.⁸⁹ Les aminoalcools obtenus **137** sont ensuite oxydés par du périodate de sodium pour conduire aux cétones correspondantes **138**. La formation des éthers d'énols **140** est réalisée par une réaction de Wittig avec des ylures de phosphore, formés par addition de KHMDS ou NaHMDS sur les sels de phosphonium.

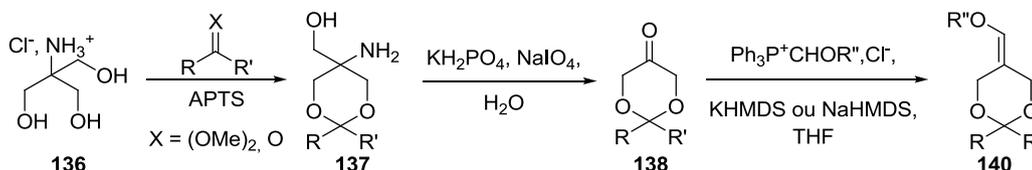


Schéma 65

Avec cette approche, quatre éthers d'énols ont été préparés : deux à partir du 2,2-diméthoxypropane, et deux autres à partir de la cyclohexanone.

⁸⁹. (a) Hoppe, D.; Schmincke, H.; Kleemann, H.-W. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 687-694; (b) Forbes, D. C.; Ene, D. G.; Doyle, M. P. *Synthesis* **1998**, *1998*, 879,882; (c) González-García, E. M.; Grognum, J.; Wahler, D.; Reymond, J.-L. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2458-2470.

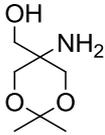
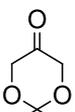
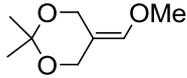
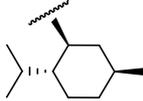
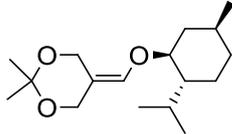
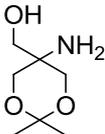
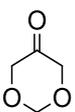
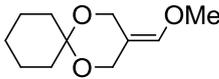
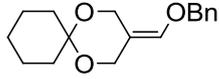
Acétalisation	Coupure oxydante	R''	Dérivés 140 et rendement obtenu
	 137a 85 %	 138a 60 %	Me  140a n.d.
		 140	 140b 22 %
	 137b 30 %	 138b 37 %	Me  140c 61 %
		Bn  140d 19 %	

Tableau 2

Pour la préparation de l'acétal cyclique **137a**, le chlorhydrate de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane (**136**) est mis en réaction avec le 2,2-diméthoxypropane dans du DMF à température ambiante. L'acétal cyclique **137b** est préparé à partir de la cyclohexanone dans le toluène au reflux avec un montage Dean-Stark. Il est à noter que le produit **140a** qui est relativement volatil, a été obtenu en solution dans du THF. Pour la préparation de l'éther d'énol **140b**, le chlorure de phosphonium **139** a été préparé par addition de triphénylphosphine sur le (+)-chlorométhylmenthyl éther. Cette séquence réactionnelle n'a pas été optimisée, le but étant au début de déterminer la faisabilité de la réaction de cycloaddition [2+2].

Cette séquence réactionnelle a été modifiée afin de préparer l'éther d'énol gem-disubstitué **145** (Schéma 66). Dans un premier temps, le chlorure de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane **136** est converti en l'aminal **141**.⁹⁰ Le diol résultant est ensuite dibenzylé afin d'obtenir l'intermédiaire **142**. Après déprotection de l'aminal en milieu acide, l'oxydation par le périodate de sodium donne la cétone **144**. L'éther d'énol **145** est ensuite préparé via une réaction de Wittig où l'ylure de phosphore est généré par addition de *n*-butyllithium sur le chlorure de phosphonium.

⁹⁰. (a) Pierce, J. S.; Lunsford, C. D.; Raiford, R. W.; Rush, J. L.; Riley, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2595-2596; (b) Darabantu, M.; Plé, G.; Silaghi-Dumitrescu, I.; Maieranu, C.; Turos, I.; Silberg, I. A.; Mager, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3785-3798.

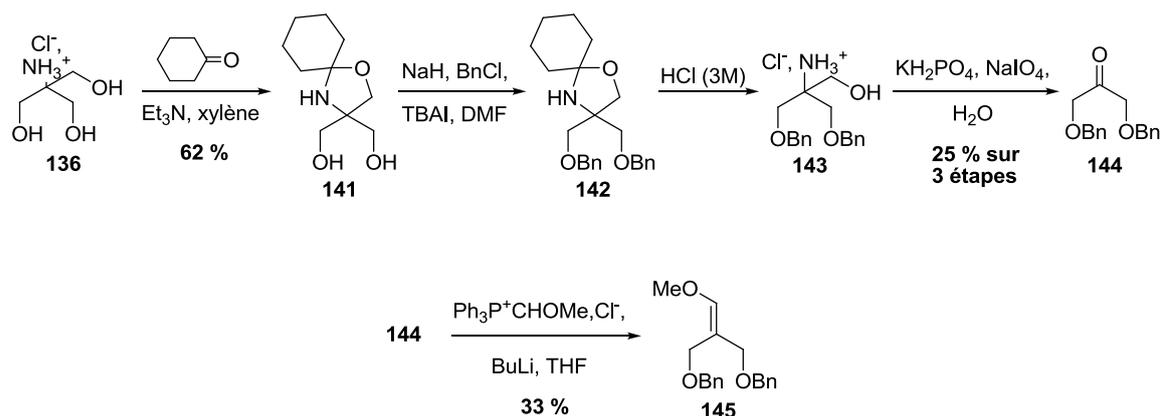


Schéma 66 : Préparation de l'éther d'énol 145.

Une autre séquence réactionnelle a été utilisée pour la préparation de l'éther d'énol 149 (Schéma 67). La silylation des deux alcools primaires du glycérol (146) par du TIPSCl en présence d'imidazole conduit à l'alcool 147. Puis, l'oxydation de l'alcool secondaire par du PCC permet d'obtenir la cétone 148. La conversion de cette cétone en éther d'énol est réalisée via une réaction de Wittig où l'ylure de phosphine est généré par addition de *n*-butyllithium sur le chlorure de phosphonium.

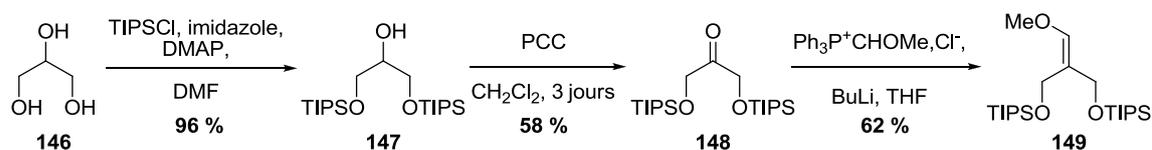


Schéma 67 : Préparation de l'éther d'énol 149.

Tous ces éthers d'énols ont ensuite été étudiés en cycloaddition [2+2].

I.2. Essai de cycloaddition [2+2] avec le dichlorocétène

Au laboratoire, la méthode couramment utilisée pour générer *in situ* le dichlorocétène dans les réactions de cycloaddition [2+2] consiste en l'action du couple zinc/cuivre activé sur le chlorure de trichloroacétyle. Ainsi, les éthers d'énols préparés précédemment ont été placés dans ces conditions de cycloaddition.

	Éther d'énol	Cl ₃ CCOCl Nb d'eq	Zn/Cu Nb d'eq	Solvant et température	Produit observé
1	 139a	2	5	Et ₂ O / DME t.a.	Dégradation
2	 139b	2	5	Et ₂ O / DME t.a.	Dégradation
3	 139c	2	5	Et ₂ O, t.a.	Dégradation
4		1,5	1,5	Et ₂ O / DME t.a.	Dégradation
5		1	1,5	Et ₂ O, t.a.	Dégradation
6	 139d	2	2	Et ₂ O, t.a.	Dégradation
7	 145	2	5	Et ₂ O / DME t.a.	Dégradation
8	 149	2	5	Et ₂ O / DME t.a.	Dégradation

Tableau 3

Ces conditions de cycloaddition conduisent à la dégradation de l'éther d'énol *gem*-disubstitué. Dans le cas de l'éther d'énol **139c**, divers paramètres tels que le solvant, ou le nombre d'équivalent de chlorure d'acide, ou de zinc ont été modifiés (entrée 3,4,5). Dans tous les cas, seul la dégradation du substrat a été observée.

Afin de vérifier la qualité des réactifs, la réaction de cycloaddition [2+2] a été réalisée sur un substrat modèle : le cyclohexène. La réaction a été réalisée dans l'éther avec 5 équivalents du couple zinc/cuivre activé, puis le chlorure de trichloroacétyl (2 équivalents) a été additionné goutte à goutte conduisant à la cyclobutanone correspondante.

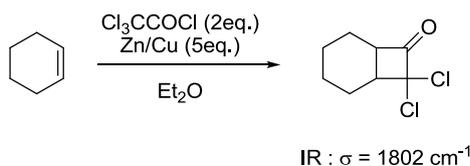
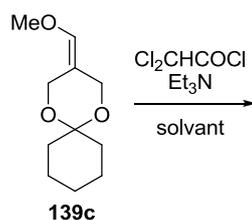


Schéma 68 : Réaction de cycloaddition [2+2] sur un substrat modèle.

Il a alors été envisagé de générer le cétène en absence d'acide de Lewis pouvant être responsable de la dégradation de l'éther d'énol. Les conditions qui ont été retenues sont la déshydrochloration du chlorure de dichloroacétyle par la triéthylamine.



	Éther d'énol	Cl ₂ HCCOCl Nb d'eq	Et ₃ N Nb d'eq	Solvant et température	Produit observé
1		2	2,5	pentane, t.a.	Produit de départ
2		1,5	1,5	Et ₂ O, -10°C → t.a.	Produit de départ
3		1,5	2,0	THF, reflux	Produit de départ

Tableau 4

L'éther d'énol **139c** a été placé en présence de triéthylamine dans différents solvants, à différentes températures, puis dans un second temps le chlorure de dichloroacétyle a été additionné goutte à goutte. Dans tous les cas testés, il n'y a pas eu de réaction. Cette fois, seul le produit de départ a été récupéré en fin de réaction, sans dégradation de l'éther d'énol.

Devant ces résultats peu encourageants, nous avons définie une nouvelle stratégie pour la synthèse de la (-)-Salinosporamide A (Schéma 69).

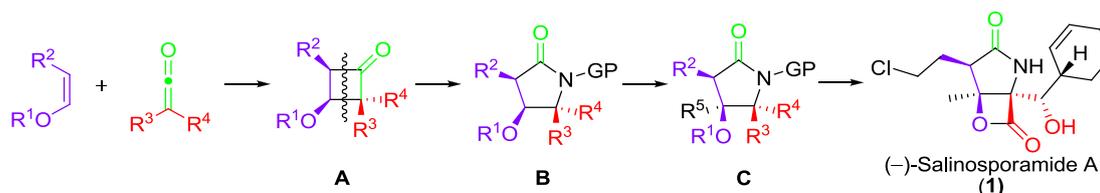


Schéma 69 : Deuxième stratégie envisagée pour la synthèse de la (-)-Salinosporamide A.

Cette nouvelle stratégie fait intervenir cette fois une réaction de cycloaddition entre un éther d'énol *cis*-monosubstitué et un cétène autre que le dichlorocétène afin de préparer une cyclobutanone avec un carbone quaternaire. Le cétène devra donc comporter des groupements R^3 et R^4 qui permettront de générer la β -lactone d'une part et l'alcool secondaire de la (-)-Salinosporamide A d'autre part (en rouge Schéma 69). Ce changement de stratégie soulève également une grande interrogation quant à la diastéréosélectivité de la réaction entre ces cétènes et des éthers d'énols chiraux. Dans la littérature, les seuls exemples de cycloadditions [2+2] avec des éthers d'énols chiraux ont été rapportés avec le dichlorocétène.

Dans le choix des cétènes, il y a plusieurs possibilités : ces derniers peuvent être symétriques ou dissymétriques. Dans le cas des cétènes symétriques, les deux substituants pourront être différenciés ultérieurement dans la synthèse. En effet, l'environnement des deux groupements, sur la cyclobutanone ou le γ -butyrolactame, est très différent et par conséquent leur réactivité est elle aussi différente (Schéma 70).

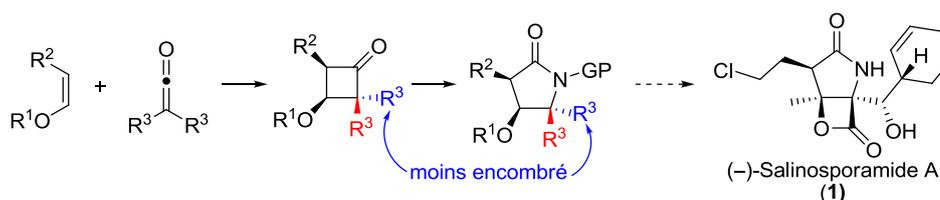


Schéma 70

Dans le cas des cétènes dissymétriques, la face d'approche du cétène devra également être contrôlée lors de la réaction de cycloaddition afin de contrôler la stéréochimie du carbone quaternaire (Schéma 71). En effet, le cétène peut s'approcher de deux façons conduisant à deux isomères.

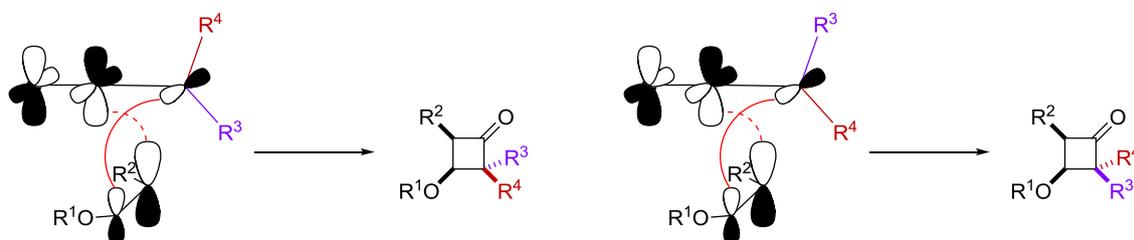


Schéma 71

II. Cycloaddition [2+2] de cétènes autres que le dichlorocétène

Dans la littérature, il existe relativement peu d'exemples de cycloaddition [2+2] entre des cétènes autres que le dichlorocétène et des éthers d'énols (Cf chap. I, p. 54). De plus, à notre connaissance, il n'a jamais été rapporté de cycloaddition [2+2] entre ce type de cétène et des éthers d'énols chiraux. Il est donc nécessaire de déterminer si la réaction de cycloaddition [2+2] entre des éthers d'énols chiraux et des cétènes autre que le dichlorocétène permet de synthétiser des cyclobutanones de manière sélective. Ainsi, après préparation d'éthers d'énols chiraux modèles, l'étude pour l'obtention de cyclobutanones chirales avec divers cétènes, tels que des cétènes monosubstitués, des cétènes disubstitués symétriques et des cétènes disubstitués dissymétriques, sera présentée.

II.1. Préparation d'éthers d'énols chiraux

La méthode développée au laboratoire pour la synthèse des éthers d'énols chiraux passe par la formation d'un éther d'énol dichloré. Initialement, cet éther d'énol dichloré n'était pas purifié mais utilisé directement pour la transformation suivante. Toutefois, il a été observé que ce dernier peut être purifié et conservé plusieurs mois à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

II.1.a. Synthèse de l'éther d'énol dichloré

L'auxiliaire chiral choisi est le 2,4,6-triisopropylphényléthanol, également nommé Stérical[®], qui a été développé au laboratoire, et avec lequel les meilleurs résultats en terme de diastéréosélectivité et facilité de cleavage ont été obtenus.^{81c} L'éther d'énol dichloré **150** est préparé par action d'hydrure de potassium sur cet alcool, suivie de l'addition de trichloroéthylène.⁹¹

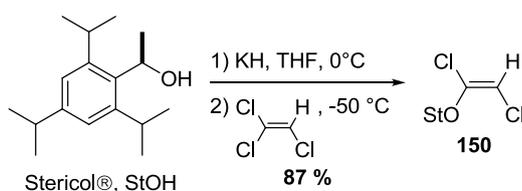


Schéma 72 : Préparation de l'éther d'énol dichloré **150**.

^{91.} (a) Moyano, A.; Charbonnier, F.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2919-2922; (b) Kann, N.; Bernades, V.; Greene, A. E. *Org. Synth.* **1997**, *14*, 13-22.

Cette réaction peut aisément être réalisée sur grosse échelle (près de 200 mmol, 50 g). L'éther d'énol dichloré **150** est ainsi obtenu avec un rendement de 87 % après purification par chromatographie sur gel de silice prétraitée par de la triéthylamine.

II.1.b. Synthèse des éthers d'énols

L'éther d'énol dichloré **150** est ensuite converti en différents éthers d'énols en deux étapes.⁹¹ La première étape consiste à générer *in situ* un acétylure lithié **151**, par action de deux équivalents de *n*-butyllithium, qui est alkylé avec différents électrophiles. L'éther d'ynol obtenu est utilisé brut dans l'étape suivante qui consiste en la réduction de la triple liaison. Cette réduction peut conduire sélectivement aux éthers d'énols *Z* ou *E* correspondants, en fonction des conditions réactionnelles utilisées.

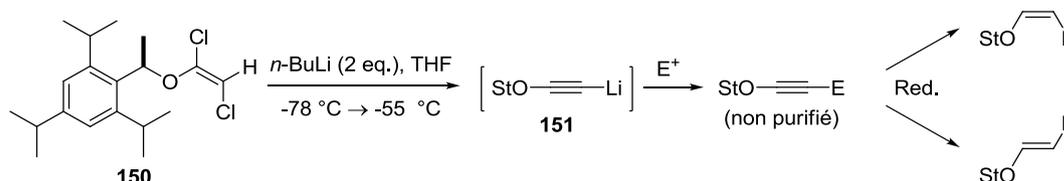


Schéma 73 : Préparation d'éthers d'énols *Z* et *E*.

Les réductions doivent être conduites à basse température et les éthers d'ynols ne peuvent pas être conservés car ces derniers subissent une décomposition thermique conduisant au dérivé styrénique **152**.

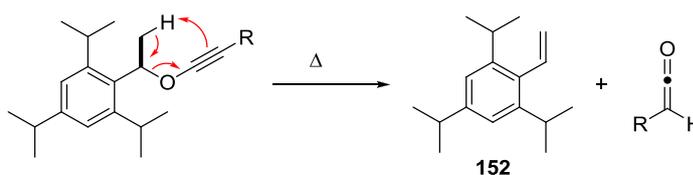


Schéma 74 : Décomposition thermique des éthers d'ynols du Stéricol®.

Bien que cette méthode pour générer des éthers d'ynols soit utilisée depuis plusieurs décennies, il a fallu attendre 2008 pour que son mécanisme soit élucidé.⁹² Pour cela, dans un premier temps, un seul équivalent de *n*-butyllithium à -78 °C a été utilisé puis l'espèce lithiée formée a été piégée par de l'iodure de méthyle. Ainsi, l'introduction du lithium à la place de l'hydrogène conduit à la formation du chloro-lithio alkyldènecarbénoïde correspondant **154**, qui est configurationnellement stable à basse température.

^{92.} (a) Darses, B.; Milet, A.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4445-4447; (b) Darses, B.; Philouze, C.; Greene, A.; Poisson, J.-F. *J. Chem. Cryst.* **2011**, *41*, 1053-1059.

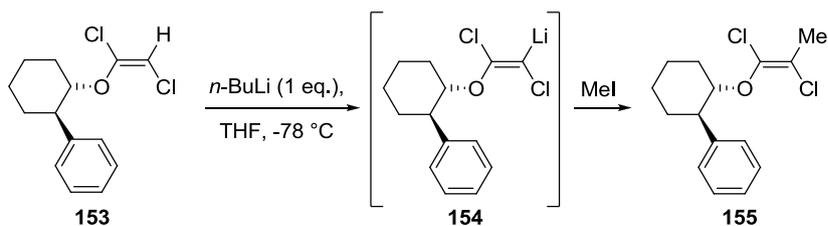


Schéma 75

Dans un second temps, le mécanisme de transformation du chloro-lithio alkylidène-carbène en éther d'énol a été déterminé par marquage de l'éther d'énol dichloré au ^{35}Cl et mesure du rapport isotopique au niveau de l'éther d'énol chloré formé. L'éther d'énol dichloré marqué au ^{35}Cl **153-35** a été préparé à partir de l'éther d'énol dichloré **153**. L'action d'un équivalent de n -butyllithium à -78°C puis retour à -10°C sur l'éther d'énol dichloré **153** permet d'obtenir le chloroéther d'énol **156**. L'addition d' H^{35}Cl sur ce dernier donne l'éther d'énol dichloré marqué **153-35**.

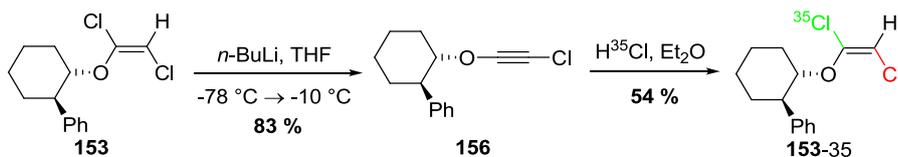


Schéma 76 : Marquage au ^{35}Cl par hydrochloration.

Lorsque **153-35** est soumis à l'action d'un seul équivalent de $n\text{-BuLi}$, l'éther d'énol **156** est alors produit.

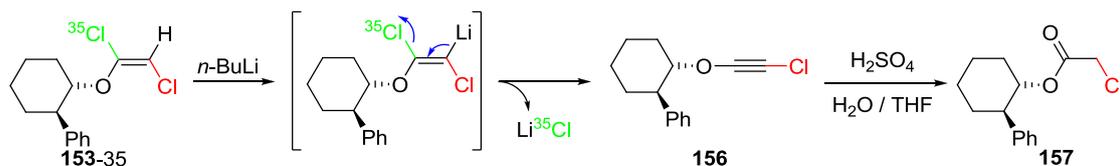


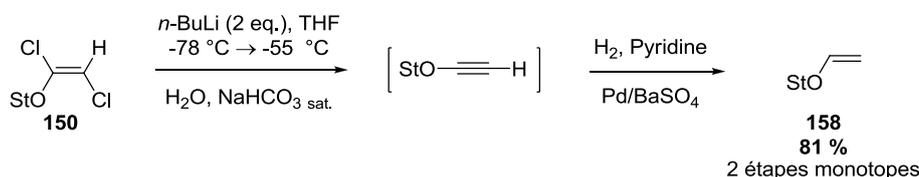
Schéma 77 : Détermination du mécanisme de la réaction.

Une hydrolyse de l'éther d'énol **156** en milieu acide conduit à l'ester **157**. L'analyse du spectre de masse haute définition (analyseur triple quadrupôle) de **157** a alors indiqué un rapport isotopique de 100 : 33.6 qui correspond exactement à la valeur attendue pour une abondance naturelle en chlore. Le mécanisme de formation des éthers d'énol est donc purement une β -élimination *cis*.

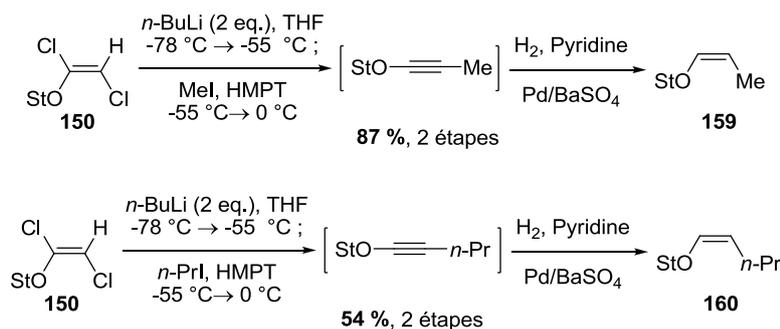
II.1.c. Préparation des substrats

Le choix des éthers d'énols pour les essais de cycloaddition s'est porté d'une part sur un éther d'énol ne possédant aucun substituant et d'autre part sur des éthers d'énols de configuration Z, l'un possédant un groupement méthyle, l'autre possédant un groupement *n*-butyle.

L'éther d'énol **158** qui ne possède aucun substituant a été préparé comme suit : après réaction de l'éther d'énol **150** avec du *n*-butyllithium, l'acétylure lithié **151** est hydrolysé et une réduction monotopie est réalisée en présence d'hydrogène et de palladium sur sulfate de barium dans la pyridine.⁹³

Schéma 78 : Préparation de l'éther d'énol **158**.

Dans le cas des éthers d'énols de configuration Z, l'un possédant un groupement méthyle **159**, l'autre possédant un groupement *n*-propyle **160**, l'acétylure lithié **151** est alkylé, respectivement par de l'iodure de méthyle et par de l'iodure de *n*-butyle, en présence d'hexaméthylphosphoramide (Fr. : HMPT ; Angl. : HMPA). Les éthers d'ynols obtenus sont ensuite réduits en présence d'hydrogène et de palladium sur sulfate de barium.

Schéma 79 : Préparation des éthers d'énols **159** et **160**.

La réaction de cycloaddition [2+2] entre ces éthers d'énols et des cétènes (autres que le dichlorocétène), tels que des cétènes monosubstitués, des cétènes disubstitués symétriques et des cétènes disubstitués dissymétriques, a ensuite été testée.

⁹³. Thèse de Benjamin Darses soutenue le 10/12/2008 à l'université Joseph Fourier – Grenoble.

II.2. Cas des cétènes monosubstitués

Comme mentionné dans le chapitre précédent, les cétènes monosubstitués sont très réactifs et très sujets à la réaction de dimérisation, donc peu utilisés en réaction de cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énols.^{67,70,77g,94}

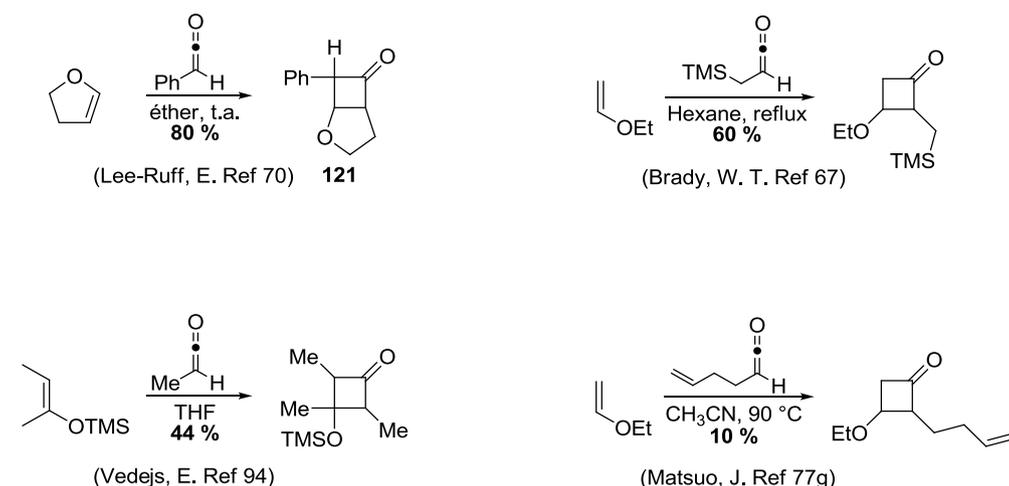


Schéma 80 : Exemples de cycloaddition [2+2] entre des éthers d'énols et des cétènes monosubstitués.

Les conditions réactionnelles décrites dans le cas des cétènes monosubstitués sont très diverses. La réaction peut être effectuée soit dans le diéthyléther à température ambiante,⁷⁰ soit dans l'acétonitrile à 90 °C,^{77g} ou bien encore dans des solvants apolaires tels que l'hexane.⁶⁷

Même si ces cétènes ne sont pas les plus pertinents pour la synthèse de la (-)-Salinosporamide A, nous avons choisi d'étudier leur réactivité en cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énols chiraux. Ces cétènes n'ont jamais été utilisés pour la préparation de cyclobutanones chirales via une réaction de cycloaddition [2+2] avec un éther d'énol portant un auxiliaire chiral.

II.2.a. Le méthylcétène

Le premier cétène étudié en cycloaddition est le méthylcétène. Celui-ci est généré *in situ* par déshydrochloration du chlorure de propionyle par de la triéthylamine.

⁹⁴. Vedejs, E.; Larsen, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3030-3032.

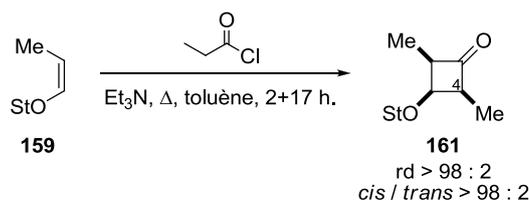


Schéma 81 : Synthèse de la cyclobutanone **161**.

L'éther d'énol **159** a été mis en solution dans du toluène en présence de triéthylamine. Le mélange est chauffé, puis une solution de chlorure de propionyle dans du toluène a été ajoutée goutte à goutte en 2 heures. La réaction a ensuite été laissée sous agitation à chaud pendant 17 heures.

	Base	Nombre d'équivalents de chlorure d'acide et de base	Température	Conversion RMN ¹ H	Rendement isolé
1	Et ₃ N	5	60 °C	15%	n.d.
2	Et ₃ N	10	80 °C	42%	33%
3*	Et ₃ N	20	80 °C	71%	63%
4*	Et₃N	20	80 °C en tube scellé	81%	73%

*Utilisation du chlorure de propionyle commercial préalablement distillé.

Tableau 5 : Mise au point des conditions de cycloaddition avec le méthylcétène.

Les entrées 1, 2 et 3 semblent indiquer que la température et le nombre d'équivalent de cétène influent sur l'efficacité de la réaction. L'utilisation d'un tube scellé permet d'améliorer encore le rendement de la réaction qui est alors de 73 % en cyclobutanone **161** : le cétène généré est certainement volatil. De manière très intéressante, la cyclobutanone est obtenue sous la forme d'un seul diastéréoisomère malgré la nécessité de chauffage à 80 °C pour activer la cycloaddition [2+2].

L'analyse du spectre RMN du proton montre qu'un seul diastéréoisomère est obtenu lors de la cycloaddition. Les configurations relatives ont été déterminées, d'une part grâce aux constantes de couplage entre les protons H^a, H^b et H^c ($J = 7,5$ Hz caractéristique des cyclobutanes de stéréochimie *cis*), et d'autre part par mesure de nOe.

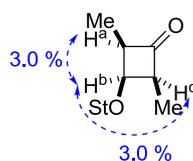


Figure 12 : Mesure de nOe sur **161**.

La sélectivité observée pour le centre en C4 peut être expliquée par le mécanisme de la réaction. Ces études prédisent que le cétène vient se positionner perpendiculairement à l'éther d'énol de manière à minimiser les interactions stériques.⁶⁰ Dans notre cas, le cétène vient donc préférentiellement du côté de l'hydrogène, conduisant à la cyclobutanone de stéréochimie *cis* (Schéma 82).

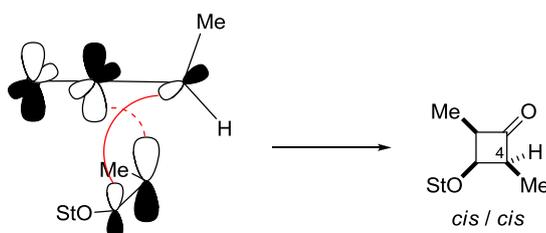


Schéma 82 : Prédiction de la stéréochimie d'après le mécanisme.

Si l'on ne tient pas compte du centre en C4, deux diastéréoisomères pouvait être obtenu (par rapport au centre stéréogène de la copule chirale), (Figure 13).

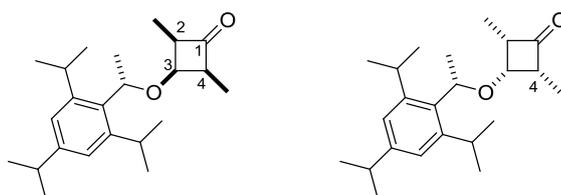


Figure 13 : Diastéréoisomères possibles.

La configuration du centre C3 par rapport à la configuration du centre stéréogène de la copule, n'a pu être déterminée : seule la diffraction des rayons X aurait pu répondre à cette question mais ce composé n'est pas cristallin.

II.2.b. Le propylcétène

De la même manière, le propylcétène a été étudié en cycloaddition [2+2]. La réaction est effectuée à 80 °C et le cétène est généré par action de triéthylamine sur le chlorure de pentanoyle.

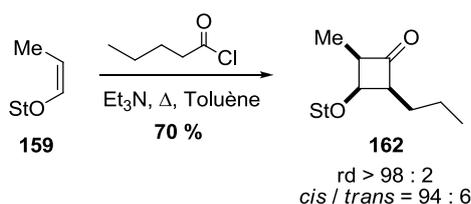


Schéma 83 : Préparation de la cyclobutanone 162.

En se basant sur les résultats précédents, la cyclobutanone **162** a été obtenu avec un rendement de 70 % et toujours avec un excellent contrôle de la face d'attaque de l'éther d'énol en utilisant 10 équivalents de chlorure d'acide et de base. Cette réaction n'a pas été effectuée avec plus d'équivalents de base et de chlorure d'acide, le rendement obtenu dans les conditions utilisées étant satisfaisant.

Sur un cycle cyclobutane, les constantes de couplage de protons de configuration *cis* et *trans* sont différentes (de l'ordre de 7,5 à 9.0 Hz pour des protons *cis* et de l'ordre de 5.0 à 7.0 Hz pour des protons en *trans*). Dans notre cas, une constante de couplage de 7.5 Hz pour le composé majoritaire et une constante 6.9 de Hz pour le composé minoritaire sont observées, indiquant un rapport *cis* / *trans* de 94 : 6.

La réaction de cycloaddition avec le méthylcétène et le propylcétène conduisant à la cyclobutanone avec de bons rendements, il a été envisagé d'utiliser des cétènes possédant des chaînes fonctionnalisées afin de généraliser la méthode. Le choix des différents cétènes répond à deux attentes : tout d'abord, tenter d'observer l'influence de chaînes plus longues sur la réaction, mais aussi essayer d'introduire directement des fonctions nouvelles pour vérifier la tolérance de la méthode.

II.2.c. Le non-8-énylcétène

Dans cette optique, le chlorure d'undéc-10-énoyle **163**, préparé à partir de l'acide carboxylique correspondant par action de chlorure d'oxalyle, a été additionné sur une solution d'éther d'énol **159** et de triéthylamine dans le toluène à chaud (Schéma 84). La cyclobutanone **164** a été obtenu avec un rendement de 58 % et un rapport *cis* / *trans* de 95 : 5 avec toujours un excellent rapport diastéréoisomérique.

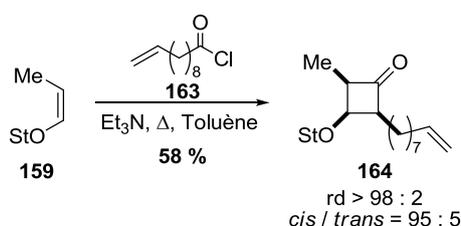


Schéma 84 : Préparation de la cyclobutanone **164**.

Le taux de conversion obtenu pour cette réaction est de 70 % pour un rendement isolé de 58 % seulement. Cette différence s'explique de la manière par : la difficulté de purification de la

cyclobutanone par chromatographie sur gel de silice du fait de la présence de grande quantité de dimère de cétène dont le Rf est très proche du produit.

II.2.d. Le benzylcétène

La cycloaddition avec le benzylcétène généré à partir du chlorure de phénylpropionyle conduit à la cyclobutanone **165** qui a été isolée avec un rendement de 10 % (Schéma 85).

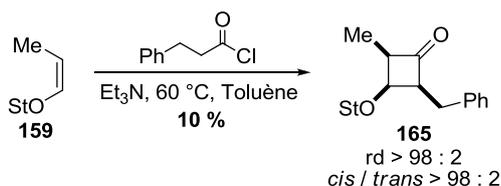


Schéma 85 : Préparation de la cyclobutanone **165**.

Ce faible rendement peut s'expliquer par le fait que dans les conditions utilisées, le taux de conversion de l'éther d'énol est relativement faible (environ 30 %). De plus, la cyclobutanone **165** est difficilement purifiable sur colonne de gel de silice. En effet, cette dernière co-élue de nouveau avec un autre produit de la réaction : le dimère de cétène **166** qui est présent en très grande quantité (Figure 14).

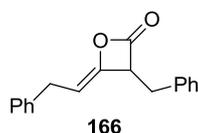


Figure 14 : Dimère du benzylcétène **166**.

La faible réactivité de ce cétène en cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énols est surprenante ; toutefois, nous n'avons pas d'améliorer cette réaction.

II.2.e. Le (diméthylphénylsilyl)méthylcétène et le (phénylthio)éthylcétène

Deux autres cétènes possédant des chaînes fonctionnalisables ont également été étudiés en réaction de cycloaddition [2+2] avec un éther d'énol (Figure 15).



Figure 15 : Le (diméthylphénylsilyl)méthylcétène **167** et le (phénylthio)éthylcétène **168**.

Les chlorures d'acides ou les acides carboxyliques correspondants n'étant pas commerciaux, il est nécessaire de les préparer. Pour cela, une séquence réactionnelle à partir du malonate de diéthyle (**169**) a été utilisée (Schéma 86).

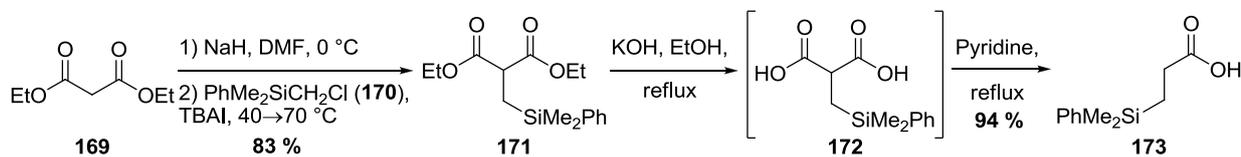


Schéma 86 : Synthèse de l'acide carboxylique **173**.

Le malonate de diéthyle (**169**) est déprotoné par de l'hydrure de sodium, puis alkylé avec l'halogénoalcane **170** en présence de TBAI. Le malonate **171** est ainsi obtenu avec un très bon rendement. Après saponification avec KOH dans l'éthanol au reflux, le diacide **172** subit ensuite une décarboxylation pour donner l'acide **173**.

L'acide **173** est converti en chlorure d'acide **174** avec du chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane. Après évaporation des volatils et reprise du résidu dans du toluène, ce dernier est engagé dans la réaction de cycloaddition [2+2] avec l'éther d'énol **159**.

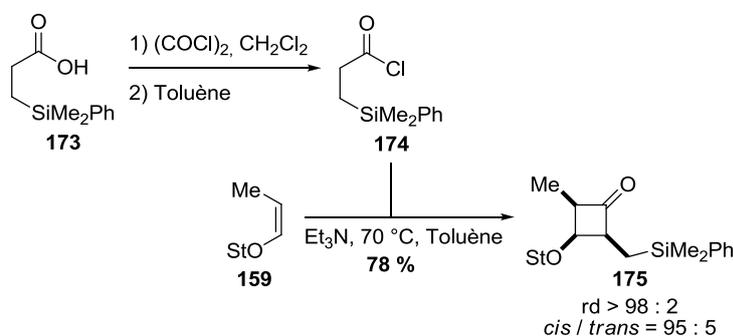


Schéma 87 : Préparation de la cyclobutanone **175**.

Avec dix équivalents de chlorure d'acide **174** et dix équivalents de triéthylamine, la cyclobutanone **175** est obtenue avec un rendement 78 % et la sélectivité est toujours excellente. Le rendement étant très bon, nous n'avons pas essayé avec plus d'équivalents.

De la même manière, l'acide **179** est préparé à partir du diéthyle malonate (**169**) (Schéma 88).

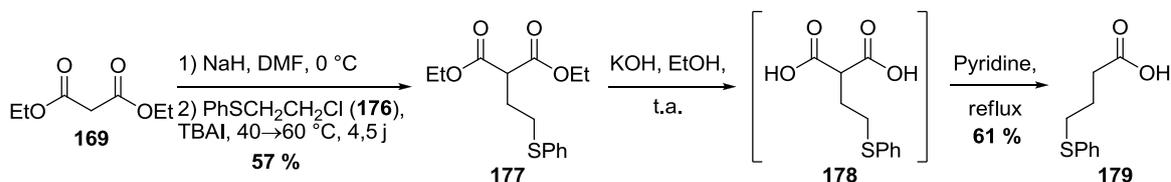


Schéma 88 : Synthèse de l'acide carboxylique **179**.

Le dérivé thiol **177** est obtenu avec un rendement modeste de 57 % après quatre jours et demi de réaction. Le malonate **177** est ensuite saponifié pour former le diacide **178**. L'acide **179** est alors obtenu via une décarboxylation réalisée au reflux de la pyridine.

Le chlorure d'acide **180** est généré par action du chlorure d'oxalyle sur l'acide **179**. La réaction de cycloaddition [2+2] avec l'éther d'énol **159** conduit à la cyclobutanone **181** avec un rendement de 19 %.

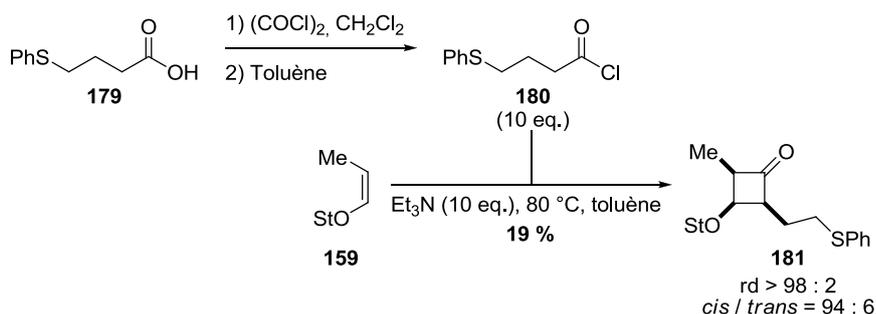


Schéma 89 : Préparation de la cyclobutanone **181**.

Dans ces conditions réactionnelles, une partie de l'éther d'énol n'a pas réagi ce qui explique en partie le rendement observé. De plus, des produits résultant de la dégradation de l'éther d'énol ou de la cyclobutanone formée ont également été observés. Lorsque cette réaction de cycloaddition [2+2] est réalisée à 110 °C dans un tube scellé, seule des traces de cyclobutanone **181** sont observées, ainsi que des produits de dégradation. Cette réaction peut sûrement encore être améliorée mais nous n'avons pas été plus avant.

II.2.f. Conclusion

D'un point de vue pratique, la préparation de cyclobutanone par cycloaddition [2+2] entre un cétène monosubstitué et un éther d'énol a soulevé quelques problèmes. Comme décrit dans la littérature, les cétènes monosubstitués sont très sujets à la réaction de dimérisation, il est donc nécessaire de générer des quantités importantes de cétènes afin de favoriser la cycloaddition

[2+2]. Par ailleurs, la présence de grande quantité de dimère de cétène rend souvent les purifications difficiles, le dimère ayant, dans la plupart des cas, une polarité très proche de la cyclobutanone obtenue.

Toutefois, la cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol encombré et un cétène monosubstitué permet d'obtenir des cyclobutanones avec, dans la plupart des cas, de bons rendement et avec un très bon contrôle des trois centres stéréogènes. En effet, toutes les cyclobutanones sont obtenues avec une stéréochimie *cis* / *cis* et un excès diastéréoisomérique supérieur ou égal à 88 % dans des conditions d'activation thermique. Les diastéréosélectivités observées sont du même ordre de grandeur que celles observées avec le dichlorocétène alors que les conditions réactionnelles sont très différentes. Dans le cas du dichlorocétène, les réactions se font à 25 °C alors que dans le cas des cétènes monosubstitués étudiés, les réactions se font à chaud (60 °C < Θ < 110 °C). De plus, cette méthodologie permet d'obtenir des cyclobutanones potentiellement fonctionnalisables (Figure 16).

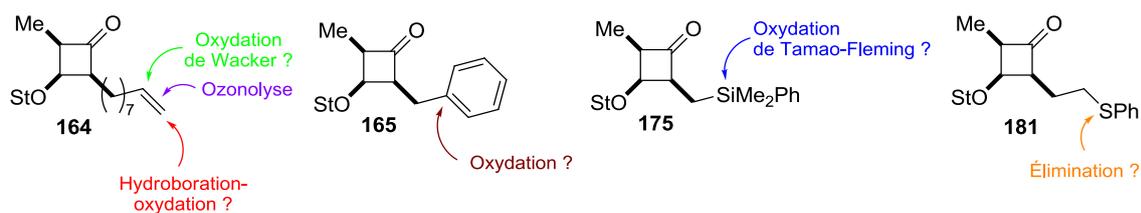


Figure 16 : Fonctionnalisations potentielles de cyclobutanones.

II.3. Cas des cétènes disubstitués symétriques

L'utilisation de cétènes disubstitués symétriques est connue en cycloaddition [2+2] avec des éthers énoles, notamment le diméthylcétène et le diphénylcétène.⁷¹⁻⁷⁵ Nous nous sommes donc intéressés à des cétènes disubstitués symétriques pour la préparation de cyclobutanones qui nous permettrait d'accéder à la (-)-Salinosporamide A. Ces cétènes n'ont jusqu'à présent pas été utilisés en cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énols possédant un auxiliaire chiral. Il se pose donc de nouveau le problème de la sélectivité de la réaction. Ainsi, divers cétènes disubstitués symétriques ont été étudiés en cycloaddition.

II.3.a. Le diméthylcétène

Le diméthylcétène généré *in situ* à partir du chlorure d'isobutyle commercial préalablement distillé en présence de l'éther d'énol **159** conduit à la cyclobutanone **182** (Schéma 90). Cette

cyclobutanone est obtenue avec un rendement isolé de 99 % sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

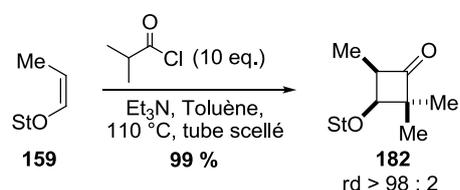


Schéma 90 : Préparation de la cyclobutanone **182**.

Cette réaction a été réalisée, dans un tube scellé, avec 10 équivalents de base et de chlorure d'acide dans le toluène à 110 °C (ce qui est moitié moins d'équivalents que dans le cas du méthylcétène). La température de réaction plus élevée confirme aussi que les cétènes symétriques sont moins réactifs, mais également moins sujet à la dimérisation (moins d'équivalents de chlorure d'acide nécessaire).

Les résultats obtenus avec le diméthylcétène étant très prometteurs, nous nous sommes intéressés à la préparation de cyclobutanones portant des groupements fonctionnalisables en vue de la synthèse de la (-)-Salinosporamide A.

II.3.b. Les diarylcétènes

◆ Le diphénylcétène

Le diphénylcétène est le premier cétène qui ait été utilisé en cycloaddition [2+2].⁴⁸ De plus, il est connu pour réagir en cycloaddition avec des éthers d'énols.⁷⁵ D'autre part, le groupement phényle pourrait être ultérieurement converti en acide carboxylique.⁹⁵

Ainsi, comme décrit dans la littérature, la cyclobutanone **184** est préparée par cycloaddition [2+2] entre le diphénylcétène généré *in situ* par déshydrochloration et l'éthyl vinyl éther (**183**) avec un rendement de 72 %.

⁹⁵. (a) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938; (b) Kasai, M.; Ziffer, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2346-2349; (c) Nunez, M. T.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1928-1932.

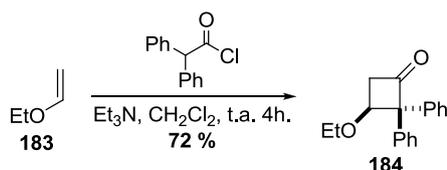


Schéma 91 : Préparation de la cyclobutanone **184**.

La cycloaddition réalisée avec les éthers d'énols **158** et **159** possédant un auxiliaire chiral, dans les mêmes conditions, conduit aux cyclobutanones sous la forme d'un seul diastéréoisomère, mais néanmoins avec un rendement notablement plus faible (et ce, malgré l'augmentation du temps de la réaction).

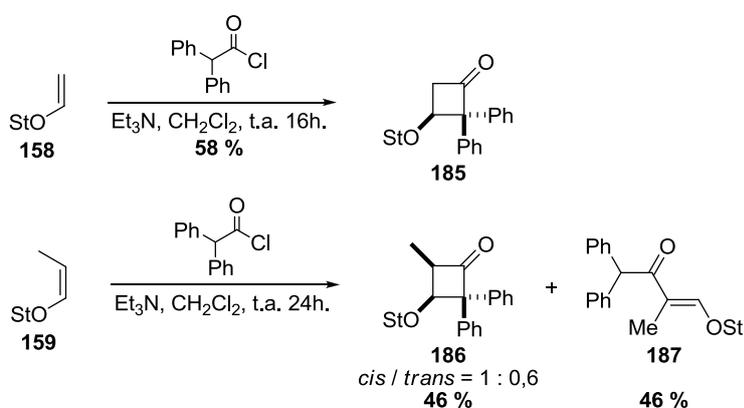


Schéma 92 : Cycloaddition avec les éthers d'énols **158** et **159**.

Dans le cas de l'éther d'énol **159**, le rendement en cyclobutanone **186** est seulement de 46 %. Un produit secondaire **187** a pu être isolé. Ce produit peut résulter de la cycloaddition entre l'éther d'énol et la liaison C=O du cétène suivi de l'ouverture de l'oxétane intermédiaire **188**.^{75c}

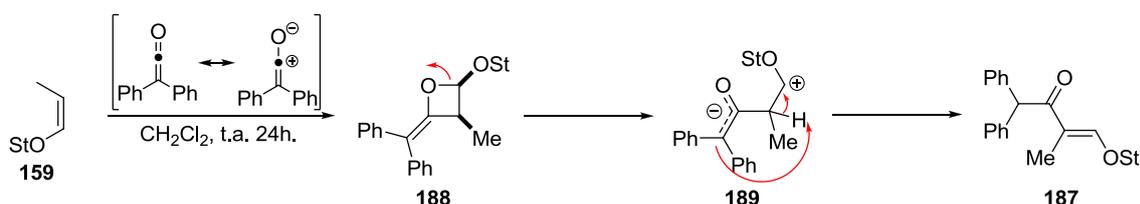


Schéma 93 : Formation du produit secondaire **187**.

Le solvant de la réaction a alors été modifié et le choix s'est porté sur le toluène (moins polaire que le dichlorométhane) qui devrait défavoriser l'intermédiaire zwitterionique. Avec l'éther d'énol **158**, dans le toluène le rendement obtenu est alors de 90 % en cyclobutanone **185** et pour l'éther d'énol **159**, seule la cyclobutanone **186** est obtenue avec un rendement de 80 % (Schéma 94).

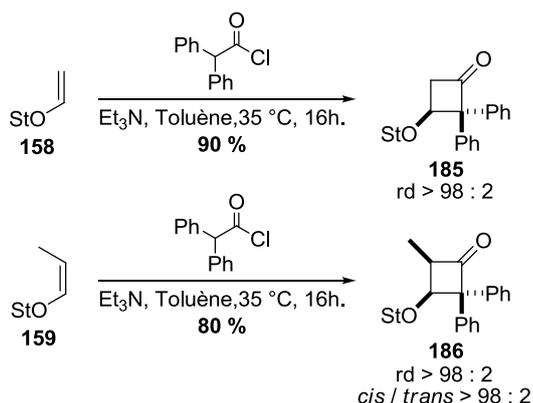


Schéma 94

La nature du solvant est donc très importante dans cette réaction de cycloaddition entre un éther d'énol encombré et le diphenyldiacétène : un solvant apolaire favorise la cycloaddition [2+2] sur la double liaison.

◆ Le difurylcétène

Toujours dans l'optique d'une oxydation d'aromatiques pour générer des acides carboxyliques, la préparation de cyclobutanone avec le difurylcétène a été étudiée. À notre connaissance, ce cétène n'a jamais été utilisé en cycloaddition [2+2]. Le chlorure d'acide correspondant n'est pas commercial, nous nous sommes donc tout d'abord intéressés à la préparation de l'acide difurylacétique (Figure 17).

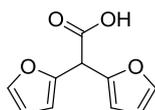


Figure 17 : Acide difurylacétique.

Dans la littérature, un seul article relate la préparation de ce type de substrat :⁹⁶ l'ester difurylacétate de méthyle (**192**) est préparé à partir du chlorométhoxyacétate de méthyle (**191**) en présence de chlorure de zinc. Pour la préparation de notre substrat, le diméthoxyacétate de méthyle (**190**), commercial, a été converti en chlorométhoxyacétate de méthyle (**191**) par action de chlorure d'acétyle et de diiode à 60 °C avec un rendement de 75 %.⁹⁷ L'ester difurylacétate de méthyle (**192**) est ensuite préparé selon la procédure décrite par Heaney avec un rendement de 41

⁹⁶. Earle, M. J.; Fairhurst, R. A.; Heaney, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6171-6174.

⁹⁷. Bach, K. K.; El-Seedi, H. R.; Jensen, H. M.; Nielsen, H. B.; Thomsen, I.; Torssell, K. B. G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7543-7556.

%. L'acide **193** est obtenu avec un rendement de 92 % par saponification de l'ester **192** avec du KOH dans le méthanol à température ambiante.

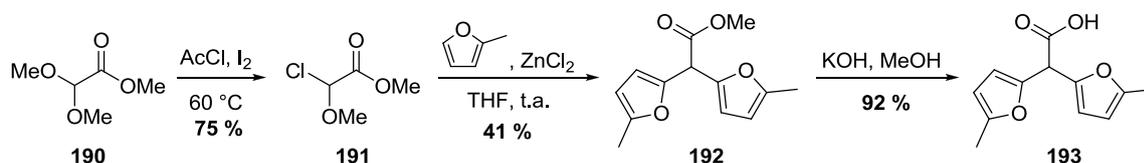


Schéma 95 : Préparation de l'acide di-(5-méthylfur-2-yl)acétique **193**.

L'acide **193** est converti en chlorure d'acide **194** avec 3 équivalents de chlorure d'oxalyle. Le chlorure d'acide fraîchement préparé est ensuite engagé en réaction de cycloaddition [2+2] avec l'éther d'énol **159** (Schéma 96).

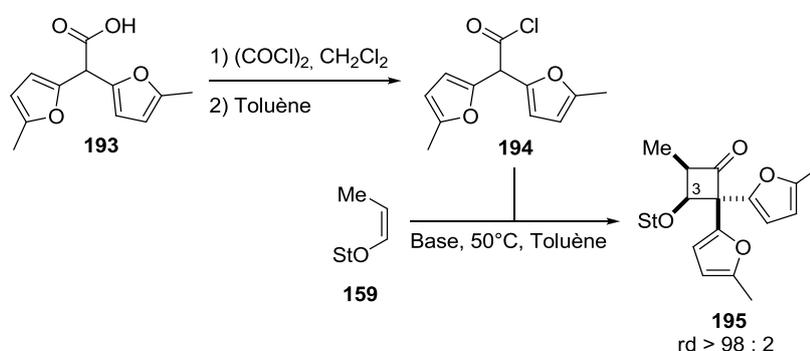


Schéma 96 : Préparation de la cyclobutanone **195**.

La réaction a été réalisée avec différentes bases afin d'optimiser la cycloaddition (Tableau 6).

	Base	Nb. Eq. (RCOCl et base)	Température	Temps	Rendement isolé	Rapport <i>cis</i> / <i>trans</i>
1	Et ₃ N	3	50 °C	4 h.	76 %	6 : 4
2	Proton sponge® + <i>i</i> Pr ₂ NEt (0.1 eq.)	5	50 °C	4 h.	80 %	10 : 2
3	Proton sponge® + <i>i</i>Pr₂NEt (0.1 eq.)	4	50 °C	2 h.	80 %	95 : 5

Tableau 6

En présence de triéthylamine, la réaction de cycloaddition conduit à un mélange d'isomère *cis* / *trans* de 6 : 4. Le produit de stéréochimie *trans* résulte de l'épimérisation du carbone en alpha du carbonyle de la cyclobutanone **195** (Schéma 97).

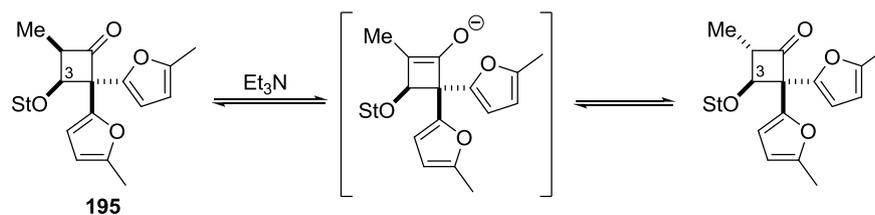


Schéma 97

Pour générer le cétène, une méthode utilisant une base en quantité catalytique en présence d'une base relai peut être utilisée.⁵⁷ Par conséquent, l'épimérisation de la cyclobutanone est ralentie.

En utilisant la diisopropyléthylamine en quantité catalytique en présence d'une base relais, le « Proton sponge® », à 50 °C, en 4 heures, la cyclobutanone est obtenue avec un rendement de 80 % et un rapport *cis* / *trans* de 10 : 2 (entrée 2). En diminuant le temps réactionnel à 2 heures (entrée 3), le rendement obtenu reste le même et le rapport *cis* / *trans* est alors de 95 : 5.

La configuration relative du diastéréoisomère majoritaire a pu être déterminée par diffraction des rayons X (Figure 18). La configuration relative (S^* , $3S^*$) observée est la même que celle obtenue lors de cycloaddition avec le dichlorocétène. La copule chirale joue donc le même rôle dans les deux cycloadditions. Par extrapolation, nous avons considéré que cette configuration relative est la même pour toutes les cyclobutanones que nous avons formées.

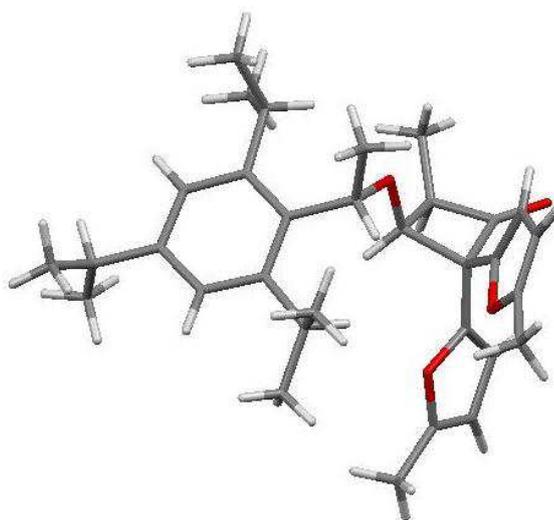


Figure 18 : Configuration relative de la cyclobutanone **195** déterminée par diffraction des rayons X.

La cycloaddition [2+2] a également été essayée avec l'éther d'énol **160** qui possède une chaîne *n*-propyle. La cyclobutanone **196** est alors obtenue avec un rendement de 65 % sous la forme d'un seul isomère.

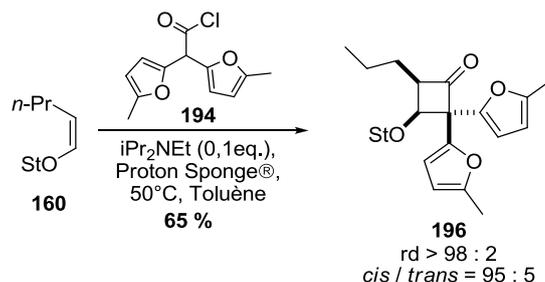


Schéma 98 : Préparation de la cyclobutanone **196**.

II.3.c. Les bis-(hydroxyméthyl)cétènes

L'utilisation de bis-(hydroxyméthyl)cétène pour préparer des cyclobutanones possédant des groupements fonctionnalisables a également été étudiée. La présence d'alcools protégés sur la cyclobutanone générée permettrait de fonctionnaliser facilement les deux groupements du carbone quaternaire et d'accéder ainsi à la (-)-Salinosporamide A en relativement peu d'étapes.

La préparation de l'acide carboxylique qui permettra ensuite de générer le cétène, a été réalisée à partir du méthylène propane-1,3-diol (**197**) selon le protocole du Schéma 99. Le diol **197** a été protégé en di-éther benzylique. L'alcène **198** subit ensuite une hydroboration suivie d'une oxydation pour former l'alcool primaire **199** avec un rendement de 91 % sur 2 étapes. Cet alcool est alors oxydé en aldéhyde **200** dans les conditions de Swern puis en acide carboxylique **201**.

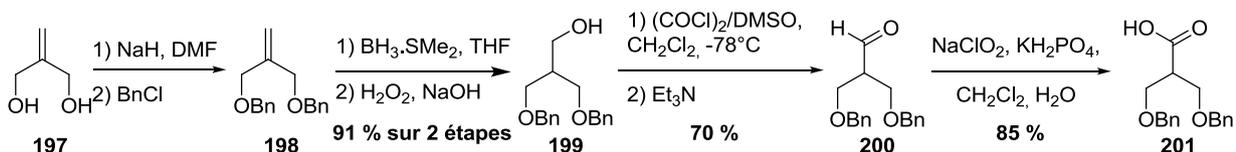
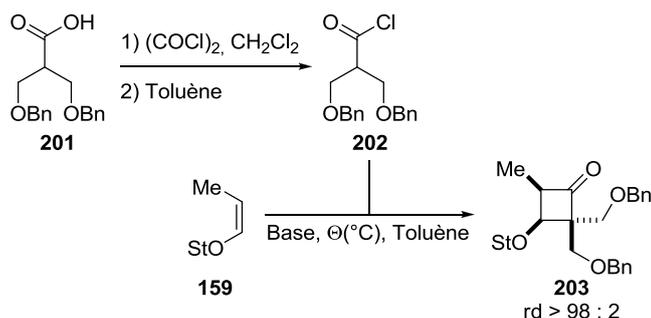


Schéma 99 : Préparation des acides carboxyliques.

Le chlorure d'acide **202** est généré juste avant d'être engagé dans la réaction de cycloaddition à partir de l'acide **201** par action de 3 équivalents de chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane. Après évaporation de l'excès de chlorure d'oxalyle et du solvant, le résidu est repris dans du toluène, puis additionné sur l'éther d'énol **159** qui est en solution dans le toluène avec une base (Schéma 100).

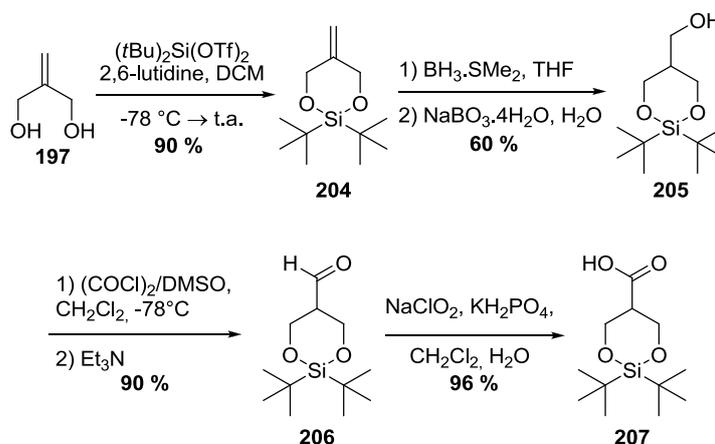

 Schéma 100 : Préparation de la cyclobutanone **203**.

La réaction de cycloaddition a été testée à différentes températures et avec différentes bases (Tableau 7). La cyclobutanone a pu être obtenue au mieux avec un rendement de seulement 2 %.

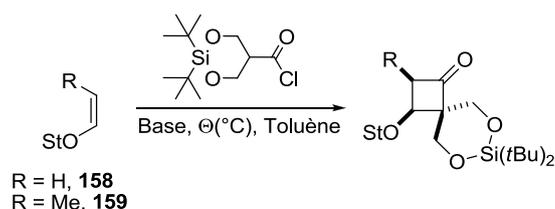
	Base	Nb. eq. (RCOCl et base)	Température	Temps	Rendement Isolé
1	Et_3N	5	60 °C	18 h.	Traces
2	Et_3N	5	80 °C	20 h.	0 %
3	Proton sponge® + $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.2 eq.)	5	55 °C	22 h.	0 %

Tableau 7

Le faible rendement observé pourrait s'expliquer par le fait que le cétène peut potentiellement s'additionner sur l'oxygène de l'éther benzylique d'un autre cétène, ou du chlorure d'acide, ce qui inhiberait la cycloaddition. Pour essayer de contourner ce problème, des cétènes cycliques plus encombrés ont donc été envisagés. Ainsi, l'acide carboxylique **207** a été préparé selon le même protocole (Schéma 101), puis converti en chlorure d'acide.


 Schéma 101 : Préparation de l'acide carboxylique **204**.

Plusieurs essais de cycloaddition [2+2] ont été réalisés avec les éthers d'énols **158** et **159** avec la diisopropyléthylamine en quantité catalytique et une « base relais ».



	Éther d'énol	Base	Nb. Eq. (R'COCl et base)	Θ (°C)	Produits Obtenus
1	158	Et ₃ N	5	85 °C	Dégradation de 158
2	158	Proton sponge® + <i>i</i> Pr ₂ NEt (0.1 eq.)	5	85 °C	Dégradation de 158
3	158	K ₂ CO ₃ + <i>i</i> Pr ₂ NEt (0.1 eq.)	5	110 °C	Dégradation de 158
4	159	Proton sponge® + <i>i</i> Pr ₂ NEt (0.1 eq.)	5	50 °C	Dégradation de 159

Tableau 8

Dans les conditions testées, la cyclobutanone n'a pu être obtenue, sans y trouver une explication simple.

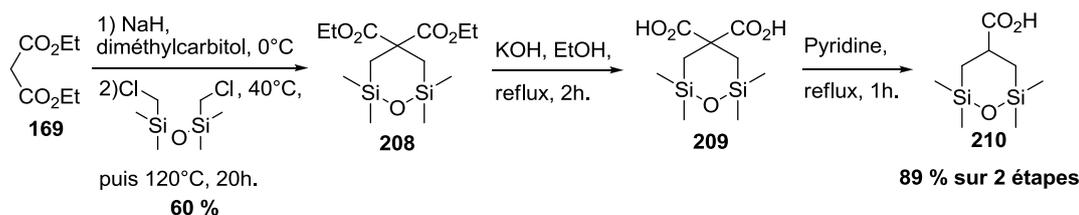
Les résultats obtenus en cycloaddition [2+2] avec le bis-(hydroxyméthyl)cétène étant décevant, une approche consistant à masquer les oxygènes a été envisagée. Dans cette optique, deux familles de cétènes ont été étudiés : les bis-(silylméthyl)cétènes et les divinylcétènes.

II.3.d. Les bis-(silylméthyl)cétènes

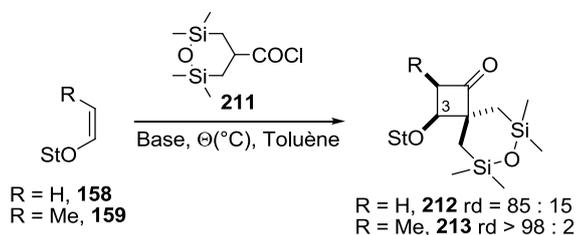
À notre connaissance, aucun exemple de cycloaddition [2+2] avec des oléfines et des bis-(silylméthyl)cétènes n'a été rapporté.

L'acide qui a été testé en cycloaddition est préparé à partir du malonate de diéthyle (**169**) (Schéma 102).⁹⁸ Ce dernier subit tout d'abord une dialkylation conduisant au malonate **208** puis une saponification conduit au diacide **209**. Une décarboxylation dans la pyridine au reflux conduit à l'acide désiré **210** avec un rendement de 53 % sur trois étapes.

⁹⁸. Tang, H.-D.; Xiong, Y.; Zhang, X.-L. *Wuhan Univ. J. Nat. Sci.*; **2000**, *5*, 233-237.


Schéma 102 : Préparation de l'acide **210**.

Les essais de cycloaddition [2+2] sont alors réalisés avec un éther d'énol et le chlorure d'acide **211**. Ce dernier est fraîchement préparé, comme dans les précédents essais, par action de 3 équivalents de chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane suivi de l'évaporation des volatils. Il est ensuite repris dans du toluène avant d'être engagé en cycloaddition [2+2].



	Éther d'énol	Base	Nb. Eq. (R'COCl et base)	Θ (°C)	Temps	Produit	Rendement
1		Et ₃ N	5	60 °C	48 h.		62 %
2		Et ₃ N	5	70 °C	22 h.		82 %
3	159	Proton sponge® + Et ₃ N (0.1 eq.)	5	70 °C	22 h.	213	0 %
4		<i>i</i> Pr ₂ NEt	5	70 °C	22 h.		0 %
5		Proton sponge® + <i>i</i> Pr ₂ NEt (0.1 eq.)	5	70 °C	22 h.		0 %
6	158	Et ₃ N	5	70 °C	22 h.	212	86 %

Tableau 9

Avec l'éther d'énol **159** en présence de triéthylamine dans le toluène à 60 °C, la cyclobutanone **213** est obtenu, après 48 heures de réaction, avec un rendement modeste de 62 %. En réalisant la même réaction à 70 °C, la réaction est complète au bout de six heures et la cyclobutanone est obtenue sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 82 %. Toutefois, le remplacement de la triéthylamine par de la diisopropyléthylamine ne donne pas de produit de cycloaddition. Seul l'éther d'énol est recouvré en fin de réaction. Dans les conditions optimales, la cycloaddition avec l'éther d'énol **158** conduit au produit **212** avec un rendement de 86 % et un rapport diastéréoisomérique de 85 : 15. Avec cet éther d'énol, une baisse de la sélectivité de la réaction est observée.

La cyclobutanone **213** étant cristalline, nous avons de nouveau pu vérifier par diffraction des rayons X que la configuration relative entre le centre asymétrique du Stéricol et le centre C3 de la cyclobutanone est toujours la même (S^* , $3S^*$).

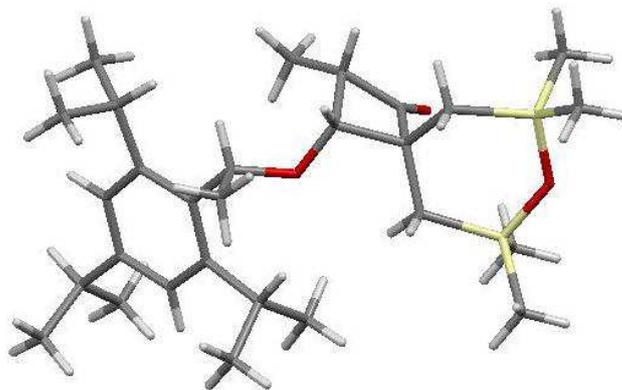


Figure 19 : Structure de la cyclobutanone **213** déterminée par diffraction des rayons X.

Sans surprise, la copule chirale joue donc le même rôle quelque soit le cétène engagé dans la réaction de cycloaddition, justifiant notre extrapolation à tous les substrats.

D'autres bis-(silylméthyl)cétènes pourraient être envisagés, notamment avec des groupements sur le silicium qui permettrait également de réaliser l'oxydation de Tamao-Fleming (Figure 20).

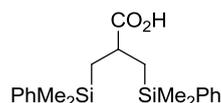


Figure 20

Cet acide pourrait être préparé à partir de l'acrylate de méthyle via la séquence réactionnelle suivante (Schéma 103).⁹⁹

⁹⁹. (a) Betson, M. S.; Fleming, I.; Ouzman, J. V. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4017-4024; (b) George, M. V.; Peterson, D. J.; Gilman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 403-406; (c) Ojima, I.; Kumagai, M.; Nagai, Y. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *111*, 43-60; (d) Fleming, I.; Newton, T. W.; Roessler, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2527-2532; (e) Trost, B. M.; King, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 408-422; (f) Fleming, I.; Kilburn, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3295-3302; (g) Crump, R. A. N. C.; Fleming, I.; Urch, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 701-706.

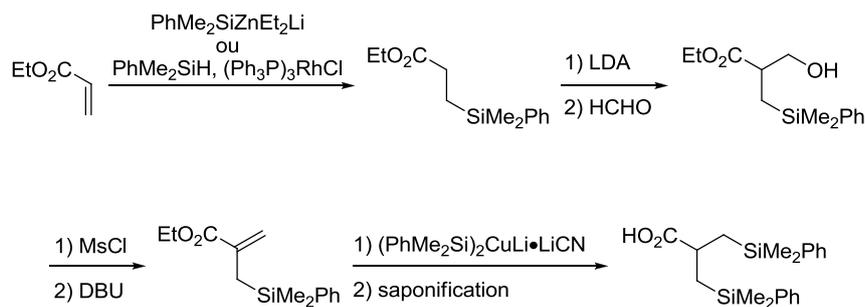


Schéma 103

II.3.e. Les dérivés de type "divinylcétènes"

Les "divinylcétènes" n'ont pas été non plus testés en cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énols. Parmi les "divinylcétènes", nous nous sommes surtout intéressés au cyclohexanediénylcétène. Une réduction de Birch sur l'acide benzoïque (**214**) conduit à l'acide 1,4-dihydrobenzoïque (**215**) (Schéma 104).¹⁰⁰

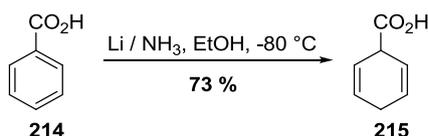


Schéma 104 : Préparation de l'acide 1,4-dihydrobenzoïque (**215**).

L'acide **215** n'est pas stable en présence d'oxygène : il s'oxyde pour régénérer l'acide benzoïque (Schéma 105).

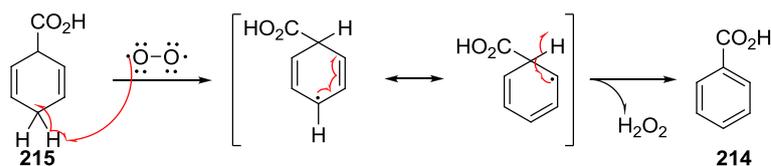
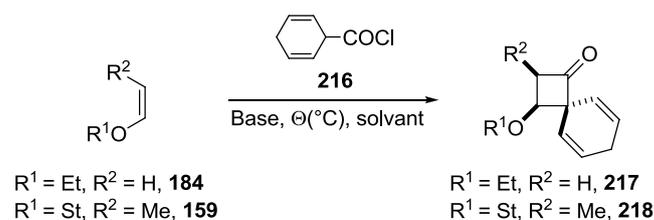


Schéma 105 : Dégradation de l'acide 1,4-dihydrobenzoïque (**215**) en présence d'oxygène.

L'acide **215** est converti en chlorure d'acide **216** avec 3 équivalents de chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane, puis les volatils sont évaporés sous vide. Le chlorure d'acide fraîchement préparé est alors dilué dans du toluène et engagé au sein d'une réaction de cycloaddition. Plusieurs essais de cycloaddition [2+2] ont été réalisés avec différents éthers d'énols et différentes bases (Tableau 10).

¹⁰⁰. Kuehne, M. E.; Lambert, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4278-4287.

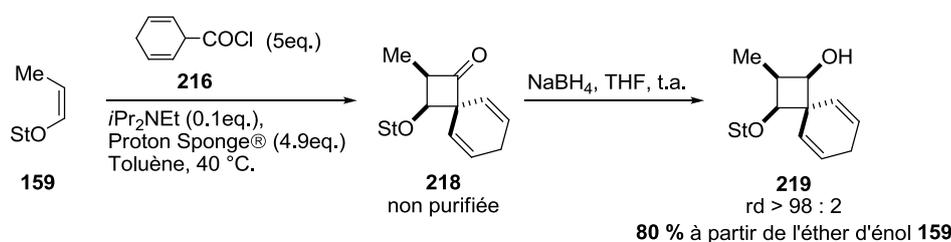


	Éther d'énol	Base	solvant	Θ (°C)	Temps	Produit	η (%)
1	184 (3eq.)	Et ₃ N (1 eq.)	CH ₂ Cl ₂	-78 °C	3 h.	Dégradation de 216	-
2		Et ₃ N (1 eq.)	CH ₂ Cl ₂	0 °C	3 h.	Dégradation de 216	-
3	184 (5eq.)	Proton sponge® (1eq.) + Et ₃ N (0.1 eq.)	Toluène	t.a.	3 h.	Produit dégradé sur colonne	-
4	159 (1 eq.)	Proton sponge® (2eq.) + Et ₃ N (0.2 eq.)	Toluène	t.a.	2 h.	159 + Traces de 218	-
5	159 (1 eq.)	Proton sponge® (4.9 eq.) + <i>i</i> Pr ₂ NEt (0.1 eq.)	Toluène	40 °C	3 h.	218	42 %

Tableau 10

Avec l'éthyl vinyl éther (**184**) et le chlorure d'acide **216** en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à -78 °C et à 0 °C, seuls des dérivés aromatiques résultant de la dégradation du chlorure d'acide **216** sont observés (Entrées 1 et 2). En remplaçant la triéthylamine présente en quantité stœchiométrique par le système Proton Sponge® / triéthylamine cat., et le dichlorométhane par du toluène, à température ambiante, un nouveau produit qui pouvait être le produit de cycloaddition se forme (Entrée 3). Toutefois ce produit s'est totalement dégradé lors de la purification sur colonne de gel de silice. En effectuant la cycloaddition [2+2] avec l'éther d'énol **159** (1 équivalent) en présence de Proton Sponge® (2 équivalents) et de 0,2 équivalent de triéthylamine dans le toluène à température ambiante, seules des traces de cyclobutanones **218** sont obtenues, accompagnée de l'éther d'énol **159** qui n'a pas réagi (Entrée 4). À 40 °C dans le toluène, avec de la diisopropyléthylamine en quantité catalytique et 5 équivalents de chlorure d'acide **216**, la conversion de l'éther d'énol **159** est totale (Entrée 5). Cependant, la cyclobutanone **218** est obtenue après purification sur colonne de gel de silice avec un rendement de seulement 42 %. L'acide **215** étant instable en présence d'oxygène, nous nous sommes demandé à la vue du rendement si la cyclobutanone obtenue était instable. Une CCM 2D nous a révélé que la cyclobutanone **218** n'était effectivement pas stable sur silice. De plus, la cyclobutanone se dégrade totalement en moins de 4 heures si elle est conservée à température ambiante et environ 48 heures si elle est conservée à -20 °C sous atmosphère inerte.

Afin de pouvoir caractériser le produit, la réduction de la cyclobutanone **218**, fraîchement préparée et non purifiée, par NaBH_4 dans le THF a été effectuée et conduit au cyclobutanol **219** sous la forme d'un seul isomère avec un rendement de 80 % à partir de l'éther d'énol **159** (Schéma 106).



Ce cyclobutanol est beaucoup plus stable que la cyclobutanone correspondante. Il peut être purifié sur colonne de gel de silice et conservé plusieurs mois à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ sous atmosphère inerte.

Nous avons pensé que l'instabilité de la cyclobutanone provenait probablement du site di-allylique. Il a alors été envisagé de bloquer la position 4 du cyclohexadiène afin d'empêcher la ré-aromatisation du cycle : pour tester cette hypothèse, le cétène bicyclique **220** (Figure 21) a été préparé.

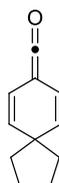


Figure 21 : Cétène bicyclique **220**.

L'ester **221** subit un échange halogène-métal puis une alkylation pour conduire au dérivé **222** (Schéma 107).¹⁰¹ Ce dernier est ensuite saponifier pour donner l'acide **223**. Enfin, une réduction de Birch conduit à l'acide désiré **224**.¹⁰²

^{101.} (a) Dohle, W.; Lindsay, D. M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2871-2873; (b) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320.

^{102.} Julia, M.; Malassiné, B. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2495-2498.

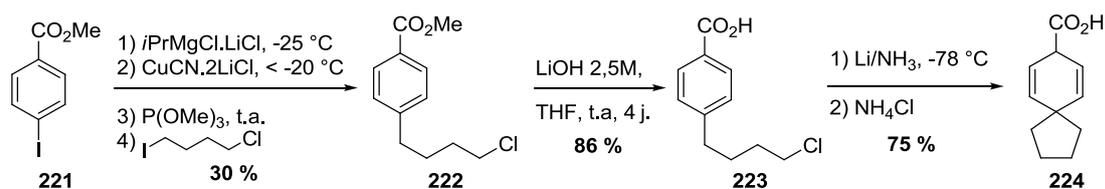


Schéma 107 : Préparation de l'acide **224**.

Cet acide est ensuite converti en chlorure d'acide **225**, juste avant d'être engagé en réaction de cycloaddition [2+2] comme dans les exemples précédents.

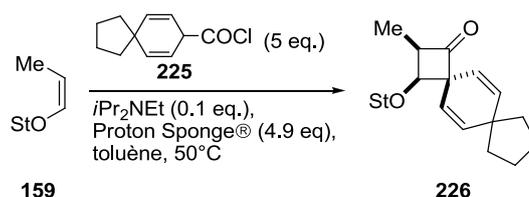


Schéma 108

Dans les conditions de cycloaddition employée pour la préparation de la cyclobutanone **226**, seul 50 % de l'éther d'énol **159** a été consommé. Le spectre RMN¹H du produit brut montre bien la présence de la cyclobutanone **226**. Mais le produit s'est totalement dégradé lors de la purification par chromatographie flash sur gel de silice (silice flash prétraitée avec Et₃N). Cette cyclobutanone étant encore plus instable que la cyclobutanone **218**, la réduction de la fonction cétone n'a pas été tentée. Il semble donc que le manque de stabilité de la cyclobutanone **218** n'est pas dû à la présence d'une position oxydable sur le cycle hexadiénique.

II.3.f. Conclusion

La cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol *Z* encombré possédant un auxiliaire chiral et un cétène disubstitué symétrique permet d'obtenir des cyclobutanones avec un très bon contrôle des deux centres stéréogènes. En effet, toutes les cyclobutanones sont obtenues avec une stéréochimie *cis* et un excès diastéréoisomérique supérieur ou égal à 96 % (hormis le cas de la cyclobutanone **212**, ed = 70 %). De plus, cette méthodologie permet d'obtenir des cyclobutanones fonctionnalisées et potentiellement modifiables (Figure 22). L'environnement des deux groupements fonctionnalisés est très différent ce qui devrait impliquer une différenciation entre les deux substituants.

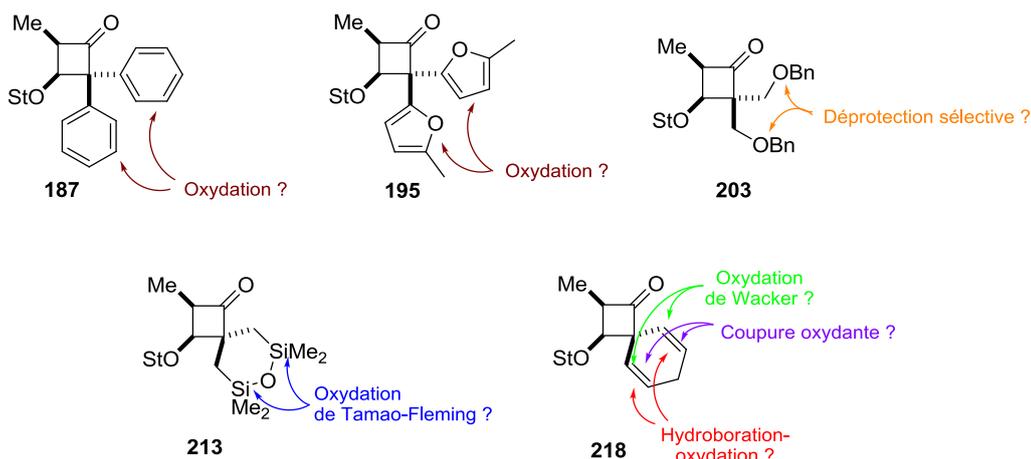


Figure 22 : Fonctionnalisations potentielles de cyclobutanones.

Les différents cétènes testés en cycloaddition [2+2] ont montrés des réactivités différentes vis-à-vis de l'éther d'énol, fortement dépendante des groupements présents sur le cétène. Une échelle de réactivité des cétènes, générés *in situ* par déshydrochloration, dans le cas des cycloadditions [2+2] avec des éthers d'énols se basant sur les résultats observés peut être avancée, en sachant que beaucoup de doutes subsistent sur les différences de cinétique de formation des cétènes eux-mêmes (Figure 23).

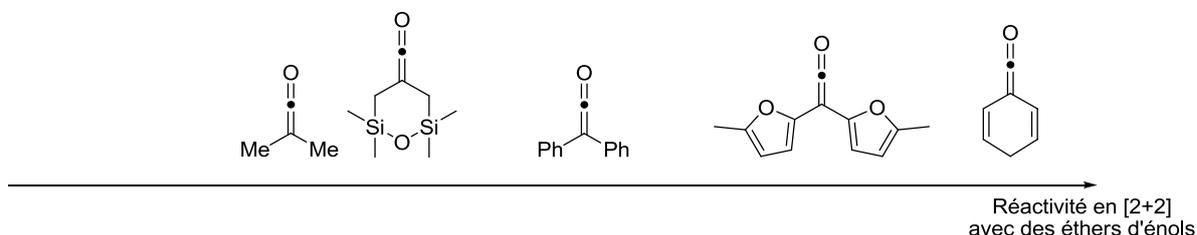


Figure 23 : Ordre de réactivité des cétènes générés *in situ* en cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énols.

Par conséquent, il a été nécessaire pour chaque cétène étudié d'optimiser les conditions réactionnelles telles que le choix de la base, la température, le temps d'ajout du cétène ainsi que le temps total de la réaction.

II.4. Cas des cétènes disubstitués dissymétriques

Dans le cadre de la synthèse de la (-)-Salinosporamide A, il a également été envisagée de préparer des cyclobutanones possédant trois centres stéréogènes avec le carbone quaternaire en α du carbonyle via l'utilisation de cétènes disubstitués dissymétriques (Figure 24).

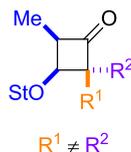


Figure 24 : Cyclobutanone envisagée.

Comme énoncé dans le chapitre I, les exemples de cycloaddition [2+2] entre un cétène disubstitué dissymétrique sont peu rapportés dans la littérature. Dans les rares cas décrits, l'éther d'énol employé est l'éthyl vinyl éther et les rendements obtenus sont relativement faible.⁷⁷

Afin d'étudier la réactivité des cétènes disubstitués dissymétriques en cycloaddition, nous avons commencé l'étude avec le méthylphénylcétène dont l'acide carboxylique correspondant est commercial.

Dans un premier temps, l'acide 2-phénylpropanoïque **227** est converti maintenant classiquement en chlorure d'acide **228** (Schéma 109).

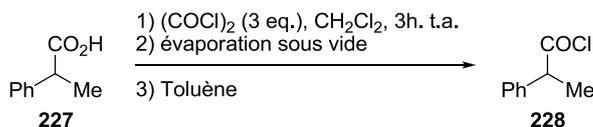
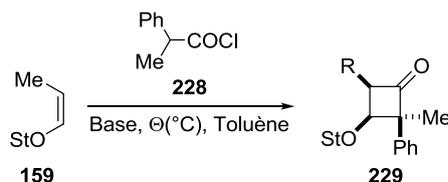


Schéma 109 : Préparation du chlorure d'acide **228**.

Après 3 heures de réaction, l'excès de chlorure d'oxalyle est évaporé sous vide, le résidu est repris dans du toluène, puis engagé directement dans la réaction de cycloaddition [2+2] avec l'éther d'énol **159**.

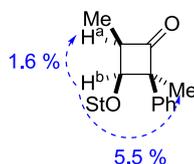


	Base	Nb. Eq. (R'COCl et base)	temps d'ajout R'COCl	Θ (°C)	temps de réaction	rendement	rd	rapport <i>cis/trans</i>
1	Et ₃ N	5	3 h.	40 °C	4 h.	départ	-	-
2	Et ₃ N	5	3 h.	70 °C	18 h.	départ	-	-
3	Et ₃ N	10	2 h.	110 °C tube scellé	18 h.	44 % + dégradation	nd	nd
4	Et ₃ N	10	2 h.	100 °C tube scellé	18 h.	68 %	> 98 : 2	85 : 15

Tableau 11

En présence de 5 équivalents de chlorure d'acide et de triéthylamine, aucun produit de cycloaddition n'est formé, que la réaction soit effectuée à 40 ou 70 °C. À 110 °C dans un tube scellé avec 10 équivalents de cétène, la cyclobutanone désirée est obtenue avec un rendement de 44 %. Toutefois, la réaction n'est pas propre, beaucoup de produits de dégradation sont formés. La réaction a donc été testée dans les mêmes conditions mais avec une température légèrement inférieure. Ainsi, lorsque la cycloaddition avec l'éther d'énol **159** est réalisée dans le toluène, à 100 °C, avec 10 équivalents de chlorure de 2-phénylpropanoyle (**228**), dans un tube scellé, la cyclobutanone **229** est obtenue avec un rendement de 68 % et un rapport *cis* / *trans* de 85 : 15.

La configuration relative des centres du diastéréoisomère majoritaire a été déterminée, d'une part grâce aux constantes de couplage entre les protons H^a et H^b ($J = 8,2$ Hz caractéristique des cyclobutanes de stéréochimie *cis*), et d'autre part par mesure de nOe (Figure 25).


 Figure 25 : Mesure de nOe sur **229**.

La sélectivité observée pour le centre en C4 peut être expliquée par le mécanisme de la réaction. Ces études prédisent que le cétène vient se positionner de manière à minimiser les interactions de ses substituants avec l'éther d'énol. Dans notre cas, le cétène vient donc préférentiellement du côté du groupement le moins encombrant, ici le groupement méthyle, conduisant majoritairement à la cyclobutanone de stéréochimie *cis* / *cis* (Schéma 110).

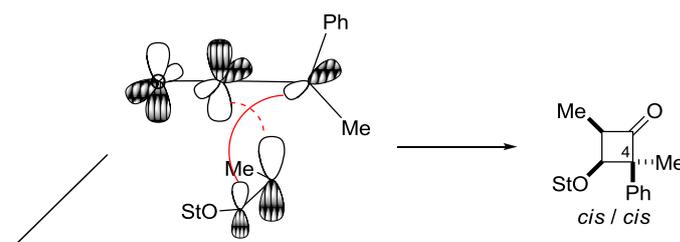


Schéma 110 : Prédiction de la stéréochimie d'après le mécanisme.

Les configurations relatives des centres du diastéréoisomère minoritaire n'ont, quant-à-elle, pas pu être totalement déterminées. Grâce aux constantes de couplage entre les protons H^a et H^b, il est possible de déterminer la configuration relative des centres C2 et C3 ($J = 7,2$ Hz caractéristique des cyclobutanes de stéréochimie *cis*). La détermination de la configuration des autres centres nécessite des mesures de nOe et/ou des analyses par spectrométrie RX qui n'ont pas pu être effectuées du fait des faibles quantités de produit obtenu. Il y a donc plusieurs configurations possibles pour le diastéréoisomère minoritaire (Figure 26).

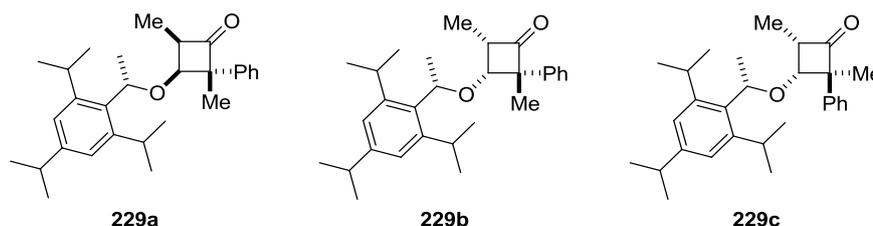


Figure 26 : Configurations possibles pour le diastéréoisomère minoritaire.

Le dérivé **229a** résulterait de l'attaque du cétène par la face la plus encombrée et la cyclobutanone **229b** résulterait de l'attaque du cétène par la face la moins encombrée sur l'autre face de l'éther d'énol. Quant au composé **229c**, il proviendrait de l'attaque du cétène par la face la plus encombrée, l'autre face de l'éther d'énol. Il est très peu probable que la cyclobutanone minoritaire soit le dérivé **229c** car alors on observerait également la présence des dérivés **229a** et **229b**. Or seulement deux diastéréoisomères sont observés. Il serait également surprenant que le diastéréoisomère minoritaire obtenu soit le composé **229b**, car ceci impliquerait un excellent contrôle de la face d'approche du cétène et un contrôle partiel de la face d'approche de l'éther d'énol. Or, cette dernière est très bien contrôlée dans le cas des cétènes monosubstitués et des cétènes disubstitués symétriques. Il est donc probable que la cyclobutanone minoritaire soit le composé **229a**.

Ce résultat étant encourageant, d'autres cétènes disubstitués dissymétriques ont été étudiés. Pour cela, plusieurs acides ont été préparés à partir du méthylmalonate de diéthyle (**230**). Le malonate

230 est tout d'abord déprotoné avec NaH dans le DMF puis alkylé avec du 2-iodopropane, ou du bromure d'allyle en présence d'iodure de tétrabutylammonium conduisant aux malonates **231** et **232** avec des rendements de 64 % et 92 %. Ces nouveaux malonates sont ensuite saponifiés par action d'hydroxyde de potassium au reflux de l'éthanol, puis décarboxylés dans la pyridine au reflux pour donner les acides **233** et **234**.

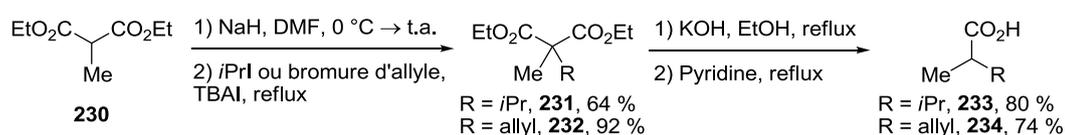


Schéma 111 : Préparation des acides **233** et **234**.

Ces acides sont ensuite convertis en chlorures d'acides **235** et **236** (trois équivalents de chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane, évaporation, repris dans du toluène).

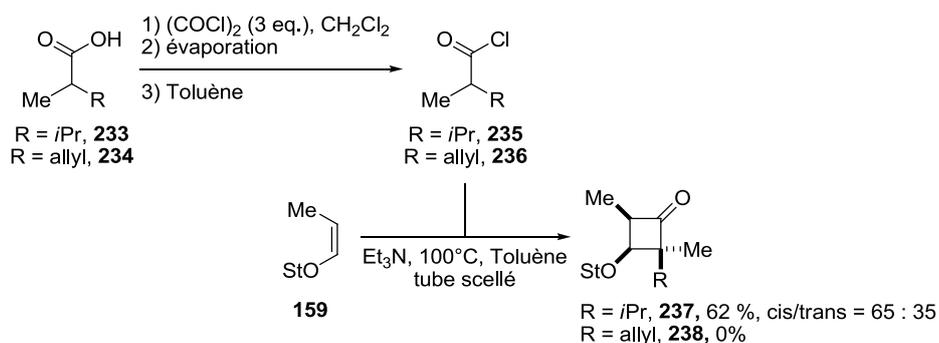


Schéma 112 : Cycloadditions avec les chlorures d'acides **235** et **236**.

Avec le chlorure d'acide **235**, la cyclobutanone **237** est obtenue avec un rendement modeste de 62 % et un rapport en *cis* / *trans* de 65 : 35. Dans le cas du chlorure d'acide **236**, aucun produit de cycloaddition n'est obtenu, seul l'éther d'énol est recouvré en fin de réaction. Une explication possible pouvait être le faible point d'ébullition du chlorure d'acide qui entrainerait la perte d'une bonne partie du chlorure d'acide lors de l'évaporation de l'excès de chlorure d'oxalyle.

Afin de confirmer cette hypothèse, une autre séquence de formation du chlorure d'acide a été testée (Schéma 113). Dans cette nouvelle séquence, un seul équivalent de chlorure d'oxalyle est additionné sur la solution d'acide dans le toluène. Puis, avant d'être ajouté, un bullage avec de l'argon est réalisé afin d'enlever l'acide chlorhydrique formé et les traces de chlorure d'oxalyle restantes.

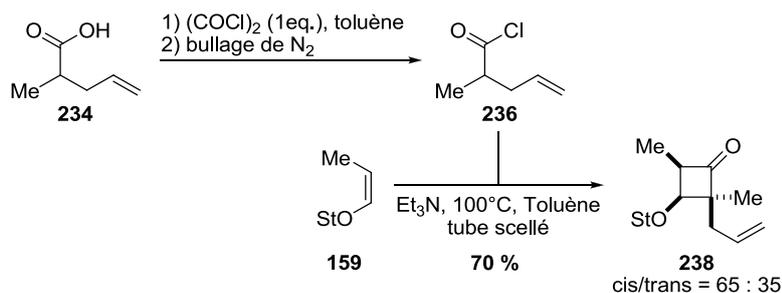


Schéma 113 : Préparation de la cyclobutanone **238**.

La solution est ensuite ajoutée goutte à goutte sur l'éther d'énol avec la triéthylamine dans le toluène, dans un tube scellé. Avec ce mode opératoire, la cyclobutanone est obtenue avec un rendement de 70 % et un rapport *cis* / *trans* de 65 : 35, confirmant donc l'hypothèse de la volatilité du chlorure d'acide **236**.

II.4.a. Conclusion

Les premiers résultats de cycloaddition entre un éther d'énol encombré, possédant un auxiliaire chiral, avec des cétones disubstitués dissymétriques sont encourageants. En effet, il est possible d'obtenir des cyclobutanones possédant trois centres stéréogènes et un carbone quaternaire avec de bons rendements et un bon contrôle de deux des trois centres stéréogènes. Le troisième centre stéréogène correspondant au carbone quaternaire n'est pour l'instant pas contrôlé, mais imposé par le mécanisme de la réaction. La stéréochimie observée pour le carbone quaternaire correspond aux prédictions mécanistiques, le produit majoritaire étant de configuration *cis* / *cis*.

Ces résultats nous invitent à poursuivre l'étude des réactions de cycloaddition [2+2] avec des cétones disubstitués dissymétriques possédant des chaînes qui pourront par la suite être dérivatisées afin de synthétiser la (-)-Salinosporamide A.

Un premier essai a été réalisé avec le cétène dérivé de l'acide **240**, conduisant à la cyclobutanone **241** avec un rendement très modeste de 17 % qu'il faudra optimiser.

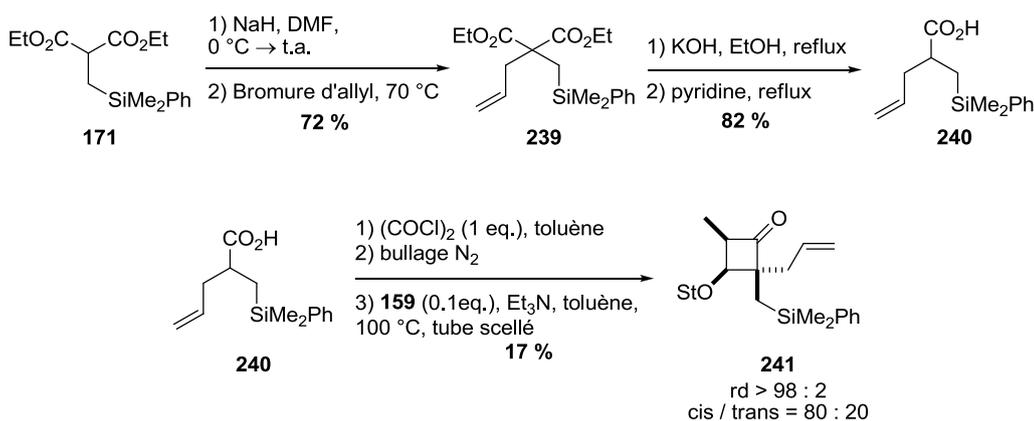


Schéma 114 : Premier essai de cycloaddition avec un cétène possédant des chaînes fonctionnalisables.

II.5. Conclusion générale

Dans ce chapitre, nous avons pu synthétiser de nombreuses cyclobutanones chirales peuvent être obtenues par cycloaddition [2+2] avec des cétènes autres que le dichlorocétène avec un excellent contrôle stéréochimique.

Lorsque des éthers d'énols de configuration *Z* sont soumis à l'action de différents cétènes générés par addition lente de chlorures d'acides en présence de base, des cyclobutanones *cis* sont obtenues avec un très bon contrôle des centres créés. Cette méthodologie conduit à la formation préférentielle de cyclobutanones de configuration *cis / cis* dans le cas des cétènes monosubstitués et des cétènes disubstitués dissymétriques. De plus, avec des cétènes disubstitués, les cyclobutanones possèdent un carbone quaternaire.

Cette méthode permet donc d'accéder à des cyclobutanones énantioenrichies *cis* et différemment fonctionnalisées à partir d'éthers d'énols encombrés possédant un auxiliaire chiral, par une cycloaddition [2+2] hautement régio-, chimio-, et diastéréosélective. Dix huit cyclobutanones ont déjà été préparées par cette méthode, avec de bons rendements et un bon contrôle de la diastéréosélectivité.

Des cyclobutanones chirales vers la (-)-salinosporamide A

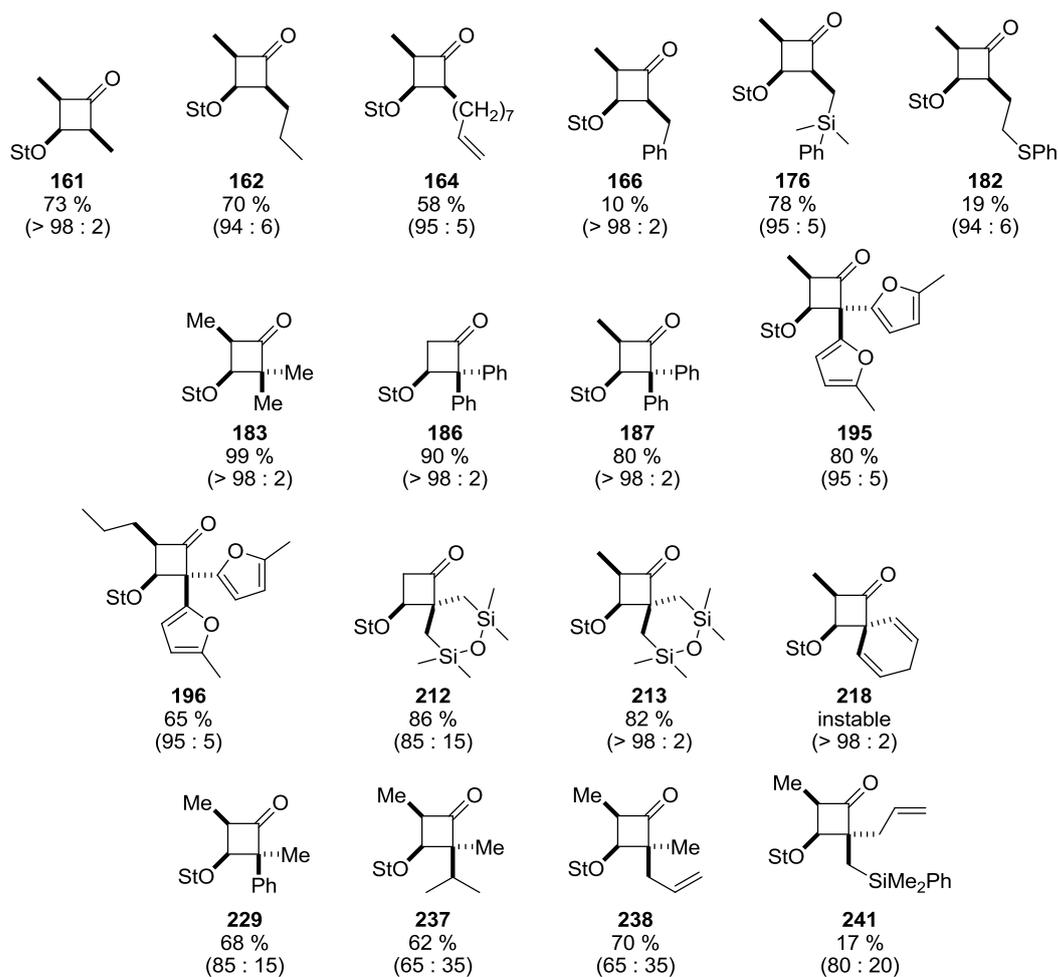


Figure 27 : Récapitulatif des cyclobutanones obtenues.

Différentes transformations sont maintenant envisageables à partir de ces nouveaux composés cyclobutaniques.

Chapitre III.
Dérivatisation des cyclobutanones

Chapitre III.

Dérivatisation des cyclobutanones

L'approche synthétique que nous cherchons à développer pour la préparation de la (-)-Salinosporamide A ou la (+)-Lactacystine passe par la préparation des cyclobutanones chirales hautement fonctionnalisées par cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol et un cétène (chapitre II). Puis, notre stratégie prévoit de réaliser une expansion de cycle sur ces cyclobutanones afin de préparer le squelette γ -butyrolactame de la (-)-Salinosporamide A. Pour réaliser cette expansion de cycle, il y a plusieurs stratégies envisageables : la première que nous avons envisagée consiste en l'expansion de cycle de type Beckmann.

I. Transposition de Beckmann

I.1. Étude bibliographique

La formation d'une fonction amide à partir d'une cétone selon la transposition de Beckmann s'effectue en plusieurs étapes. La première étape consiste en la conversion de la fonction cétone en oxime libre ou protégée. Dans le cas d'une oxime libre, le groupement hydroxyle peut ensuite être converti en groupement partant. Puis la transposition de Beckmann est ensuite effectuée afin de former la fonction amide. Cette transposition peut s'effectuer selon divers protocoles que nous allons détailler.

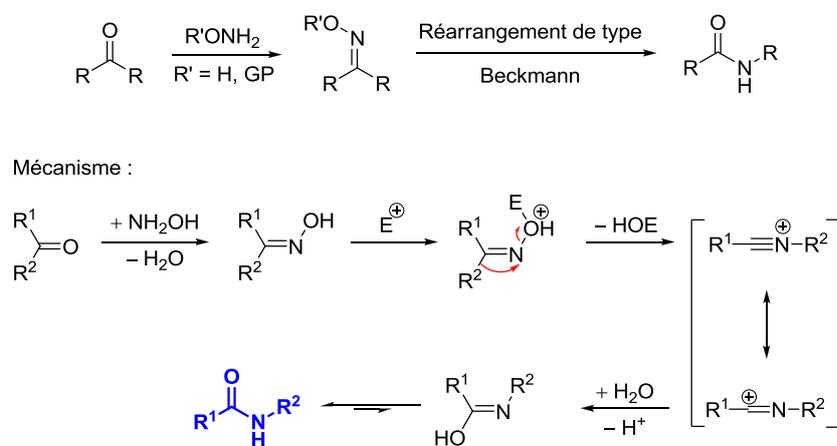


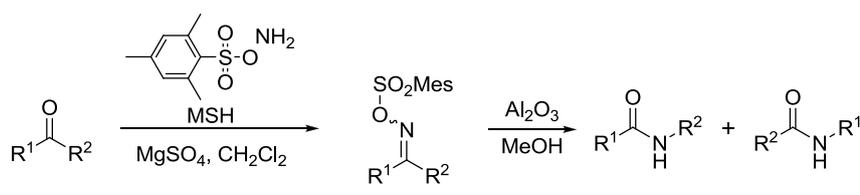
Schéma 115 : Transposition de Beckmann.

Lors de la transposition, seul le groupement en anti du groupement partant porté par l'azote peut théoriquement migrer. Ainsi la régiosélectivité de la réaction est contrôlée par la stéréochimie de l'oxime.



Schéma 116 : Régiosélectivité de la réaction.

Une des approches possibles pour réaliser cette transposition est celle développée par le professeur Tamura.¹⁰³ L'oxime est générée avec le mésithylènesulfonyl hydroxylamine (MSH) en présence d'un agent déshydratant le sulfate de magnésium dans du dichlorométhane. Après évaporation du solvant, une élution sur alumine basique avec du méthanol conduit à l'amide ou au lactame.



	Réactif	Produit	Rendement
1			81 %
2			77 %
3			50 % + 28 %

Tableau 12

Dans le cas de la cétone α,β -insaturée (Entrée 3), le rendement modéré observé est dû à la formation des deux isomères de l'oxime en proportion 1 : 1. Or, un seul isomère se réarrange pour conduire au lactame (Schéma 117).

¹⁰³. (a) Tamura, Y.; Fujiwara, H.; Sumoto, K.; Ikeda, M.; Kita, Y. *Synthesis* **1973**, 4, 295-296; (b) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1-17.

Dérivatisation des cyclobutanones

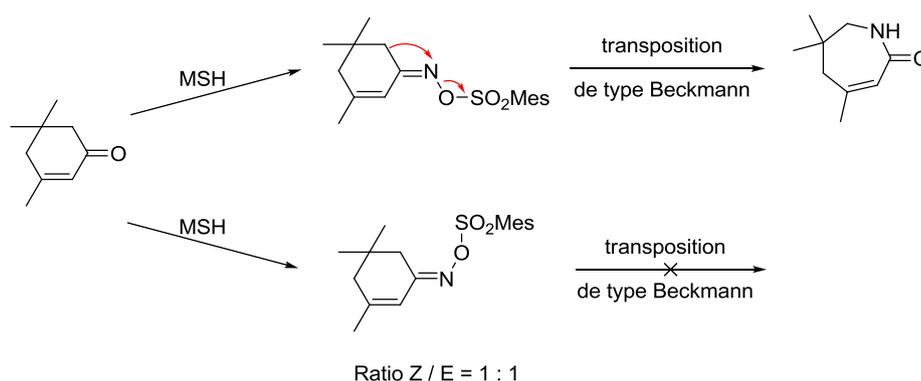


Schéma 117

Pour générer l'amide ou le lactame, de nombreuses autres procédures sont décrites dans la littérature, en particulier des méthodes à partir de l'oxime non-activée.¹⁰⁴

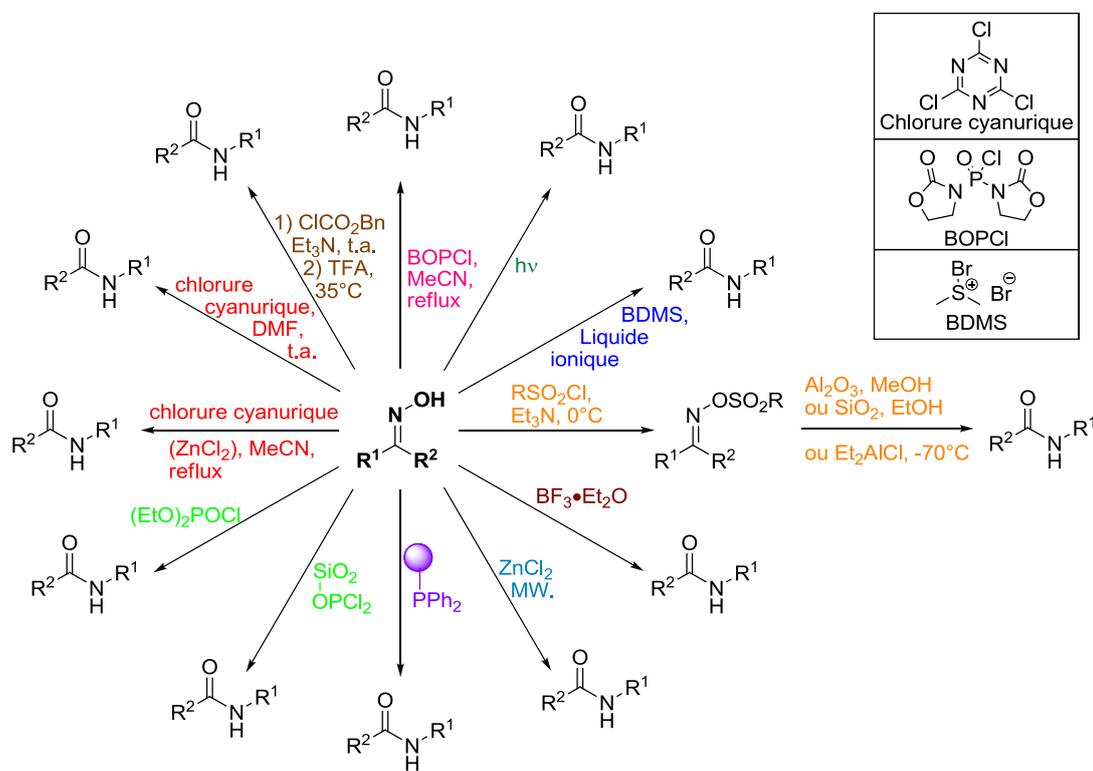


Schéma 118

¹⁰⁴. (a) Hayakawa, K.; Yodo, M.; Ohsuki, S.; Kanematsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6735-6740; (b) Loupy, A.; Régnier, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6221-6224; (c) Anilkumar, R.; Chandrasekhar, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5427-5429; (d) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6272-6274; (e) His, S.; Meyer, C.; Cossy, J.; Emeric, G.; Greiner, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8581-8584; (f) Furuya, Y.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11240-11241; (g) Buser, S.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 416-426; (h) Zhu, M.; Cha, C.; Deng, W.-P.; Shi, X.-X. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4861-4863; (i) Sardarian, A. R.; Shahsavari-Fard, Z.; Shahsavari, H. R.; Ebrahimi, Z. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2639-2643; (j) Li, Z.; Lu, Z.; Zhu, A.; Feng, X.; Liu, J.; Tian, G. *Catalysis Letters* **2008**, *120*, 100-105; (k) Yadav, L. D. S.; Garima; Srivastava, V. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 739-743; (l) Yadav, L. D. S.; Patel, R.; Srivastava, V. P. *Synthesis* **2010**, 1771-1776.

À partir de l'oxime libre, la conversion peut se faire en une étape (avec du chlorure cyanurique, du BOPCl, ou du BDMS) ou en deux étapes (sulfonate puis alumine) (Schéma 118).

I.2. Résultats

L'expansion de cycle de type Beckmann a été testée sur les cyclobutanones décrites dans le chapitre II, en particulier celles préparées à partir de cétènes symétriques. Le premier protocole choisi pour l'expansion de cycle de type Beckmann est celui qui a déjà été utilisé au laboratoire pour réaliser des expansions de cycle avec des dichlorocyclobutanones.

Tout d'abord, la réaction d'expansion de cycle de type Beckmann avec le réactif de Tamura (MSH) a été réalisée avec une cyclobutanone modèle : la cyclobutanone **184** résultant de la cycloaddition [2+2] entre l'éthyl vinyl éther et le diphénylcétène.

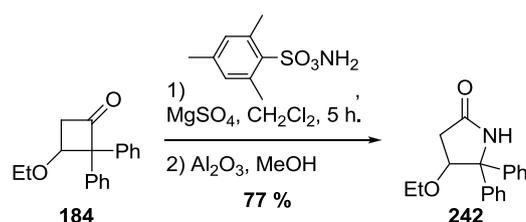


Schéma 119

Le γ -butyrolactame **242** est alors obtenu avec un rendement de 77 % sous la forme d'un seul régioisomère. Cette sélectivité peut s'expliquer de la façon suivante : lors de la formation de l'oxime, seul l'isomère *E* (**243**) se forme (Schéma 120). L'encombrement apporté par les deux groupements phényles empêche la formation de l'isomère *Z* (**244**) qui conduirait à l'autre régioisomère.

Dérivatisation des cyclobutanones

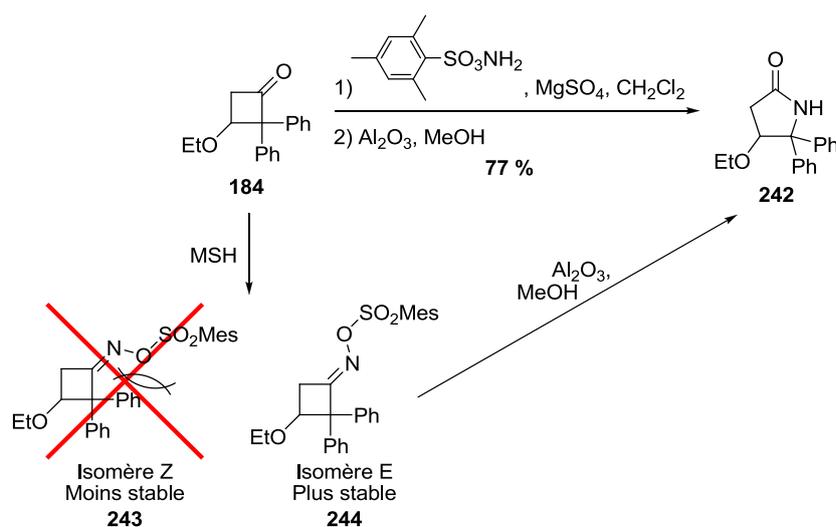


Schéma 120

Ce résultat étant très encourageant, l'expansion de cycle de type Beckmann a donc été testée sur les cyclobutanones chirales synthétisées au laboratoire.

Les cyclobutanones chirales résultant de la cycloaddition entre le diphénylcétène et un éther d'énol possédant l'auxiliaire chiral Stéricol® ont été testées en premier. Après formation de l'oxime par action de mésithylènesulfonylhydroxylamine (MSH) dans le dichlorométhane en présence de sulfate de magnésium puis évaporation du solvant, le résidu est déposé sur une colonne d'alumine basique et élué avec du méthanol. Lors de l'élué, le réarrangement s'effectue conduisant au lactame correspondant.

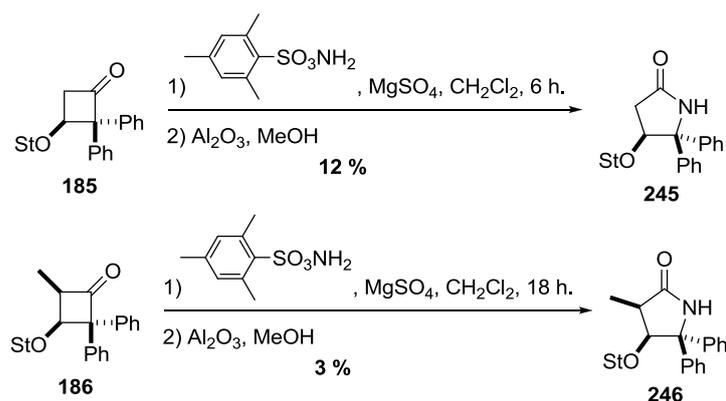


Schéma 121

Avec les cyclobutanones **185** et **186**, les rendements observés en lactames **245** et **246** sont faibles (respectivement 12 % et 3 %) alors que celui obtenu avec la cyclobutanone **184** est correct. Ces

résultats laissent supposés que la copule Stérical génère un encombrement et influe sur la réactivité de cette dernière.

Dans la littérature, une méthode permettant d'oxyder un groupement phényle en acide carboxylique a été développée par Sharpless.⁹⁴ Nous avons donc appliqué cette méthodologie sur les γ -butyrolactames **242** et **247** (ce dernier résulte de la protection de la fonction amide avec un groupement Boc). Toutefois, seule la dégradation du substrat est observée dans le cas du lactame **242** et une déprotection du groupement Boc ainsi qu'une dégradation partielle du substrat est observée dans le cas du lactame **247** (Schéma 122). Les conditions d'oxydation développées par Sharpless permettent aussi l'oxydation des éthers (la position secondaire en C3), ce qui engendrerait sans doute ensuite la dégradation du substrat.

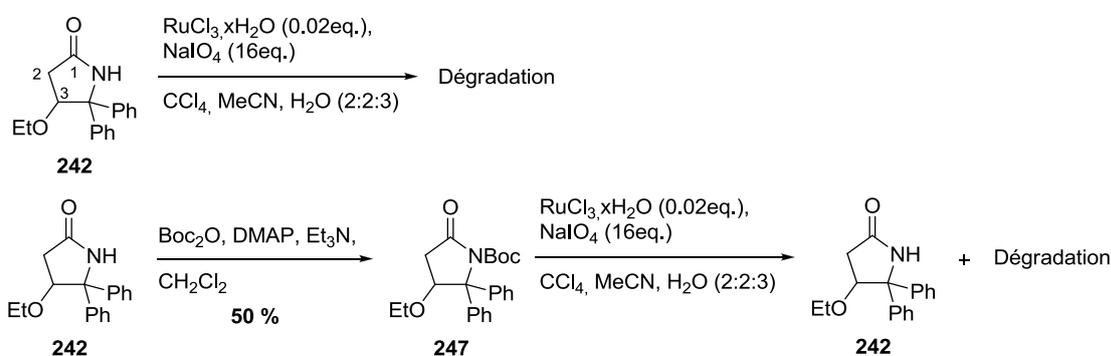


Schéma 122

L'expansion de cycle de type Beckmann a également été expérimentée sur d'autres cyclobutanones chirales préparées précédemment (Tableau 13).

Dérivatisation des cyclobutanones

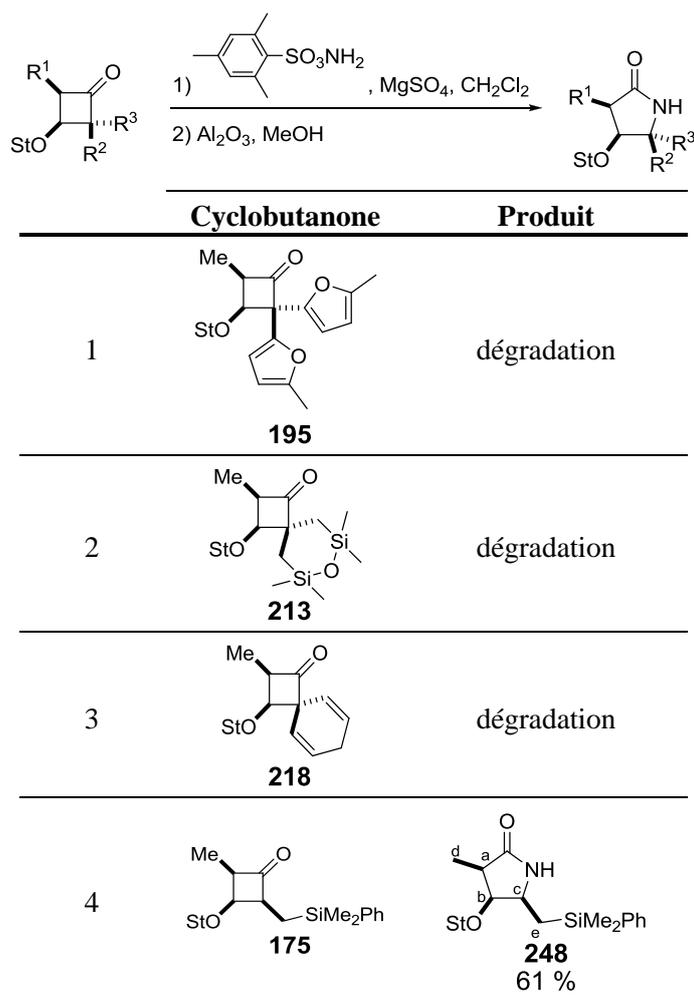


Tableau 13

Lorsque les cyclobutanones **195**, **213** et **218** sont placés dans les conditions d'expansion de cycle de Beckmann développée par Tamura, seule la dégradation de ces dernières est observée. Dans le cas de la cyclobutanone **175**, le γ -butyrolactame **248** est obtenu avec un rendement de 61 %. La régiosélectivité de la transposition a été déterminée par analyse RMN¹H et par RMN 2D COSY. Le déplacement de Ha ($\delta = 2.36$ ppm) correspond à un déplacement d'un proton sur un carbone en α d'un carbonyle et le déplacement de Hc ($\delta = 3.77$ ppm) correspond à celui d'un proton porté par un carbone comportant un azote. La structure a été établie par les corrélations sur le spectre COSY.

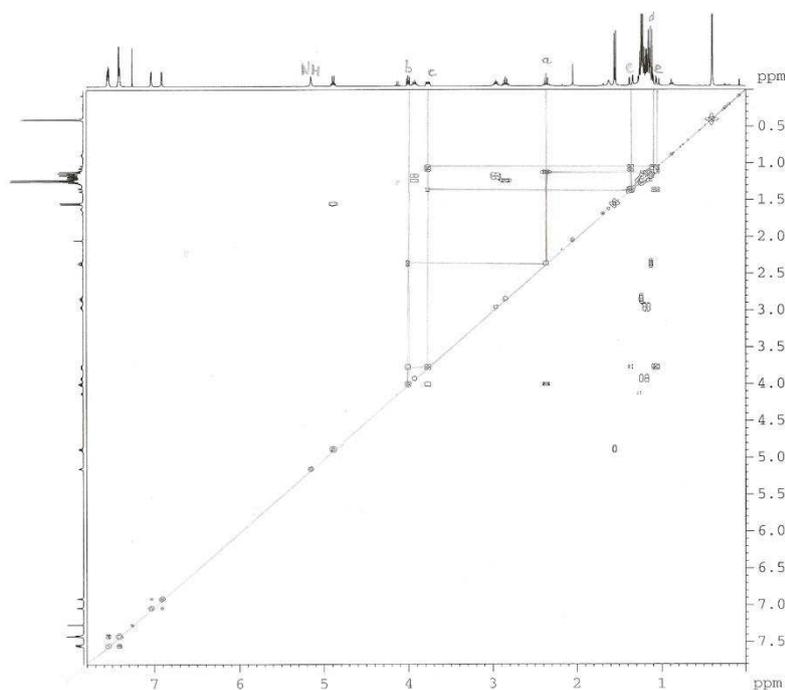


Figure 28 : Spectre RMN 2D COSY de **248**.

Pour les cyclobutanones **195**, **213** et **218**, la méthode d'expansion de cycle développée par Tamura ne conduisant pas au produit désiré, d'autres conditions opératoire d'expansion de cycle de type Beckmann ont été testées. Pour cela, les oximes libres correspondantes ont été préparées par action de chlorure d'hydroxylammonium en présence de carbonate de potassium dans un mélange de solvant diéthyl éther, méthanol, eau en proportion 1 : 1 : 1.

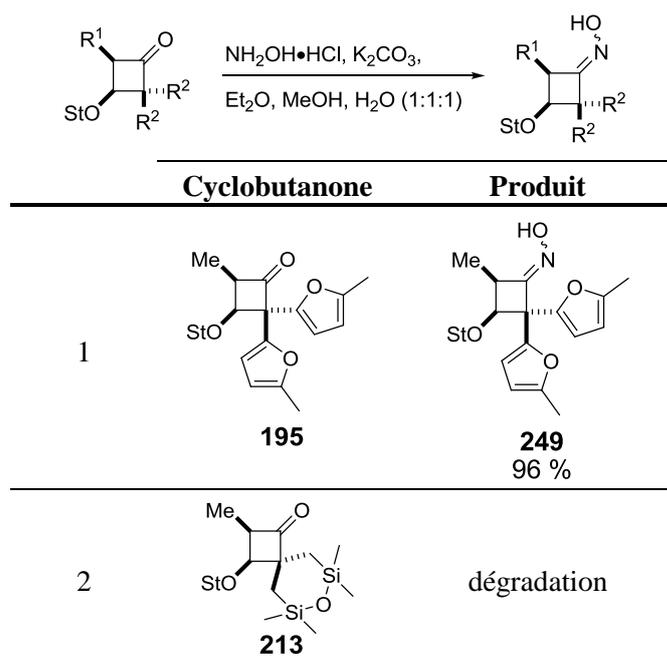
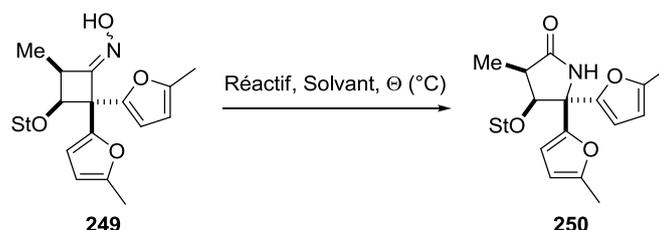


Tableau 14

Dérivatisation des cyclobutanones

Dans ces conditions, la cyclobutanone **195** est transformée en l'oxime **249** avec un rendement de 96 % alors que la cyclobutanone **213** se dégrade.

L'oxime **249** a ensuite été placée dans des conditions de réarrangement de type Beckmann.



	Réactif	solvant	Température	Produit
1	BOPCl 10 % mol	MeCN	reflux	départ
2	BOPCl 2 % mol / ZnCl ₂ 2 % mol	MeCN	reflux	dégradation
3	Chlorure cyanurique / DMF	DMF	25 °C	dégradation
4	PPh ₃	CCl ₄	90 °C	dégradation
5	(EtO) ₂ POCl	toluène	reflux	dégradation
6	1) MesSO ₂ Cl, <i>i</i> Pr ₂ NEt 2) Al ₂ O ₃ , MeOH	CH ₂ Cl ₂	t.a.	250 15 - 20 %

Tableau 15

Parmi toutes les conditions que nous avons testées, une seule a conduit au lactame **250** : l'addition de chlorure de mésitylènesulfonyle sur l'oxime **249** en présence de diisopropyléthylamine suivie d'un ajout d'alumine basique et de méthanol (entrée 6). Cependant le rendement est très modeste (15 - 20 %).

Lors du suivi de la réaction par infra-rouge, une bande à $\lambda = 2264 \text{ cm}^{-1}$ apparaît lors de l'étape de sulfonylation de l'oxime puis disparaît lors de l'étape de réarrangement sur alumine basique. Cette bande semble indiquer la formation d'un intermédiaire nitrile qui correspondrait à un réarrangement de Beckmann dit "anormal" qui se produirait spontanément. En effet, dans le cas de ce dérivé, les charges positives sont fortement stabilisées par mésomérie par les deux groupements furyles.

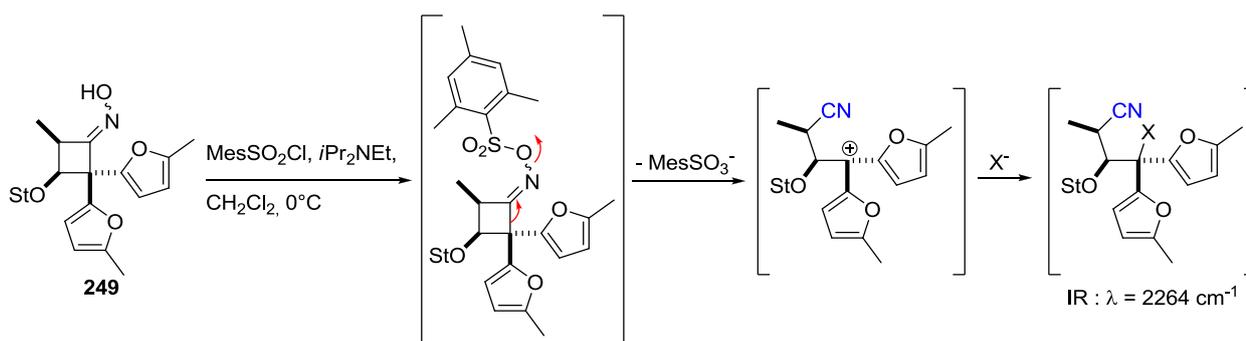


Schéma 123 : Réarrangement de Beckmann dit "anormal".

Dans un second temps, lors de l'ajout de l'alumine basique et du méthanol au milieu réactionnel, la réaction qui se ferait ne serait donc plus un réarrangement de type Beckmann mais une réaction de type Ritter.

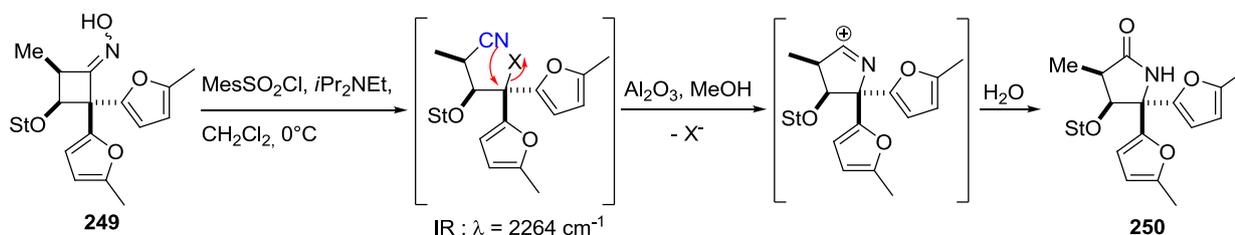


Schéma 124 : Conversion de l'oxime **249** selon une séquence Beckmann "anormal" – réaction de Ritter.

Afin de confirmer notre hypothèse, nous avons envisagé de réaliser le réarrangement de Beckmann avec un substrat où la charge positive en C4 serait déstabilisée. Pour cela nous avons choisi le groupement fluorène où la présence d'une charge positive créerait une espèce anti-aromatique, peu favorable.

Dans un premier temps, la cyclobutanone correspondante a été préparée par cycloaddition [2+2] entre l'éther d'énol **159** et le fluorénylcétène qui est généré in situ par action de diisopropyléthylamine sur le chlorure d'acide. La cyclobutanone **251** en solution dans le dichlorométhane a ensuite été mise en présence de MSH. Dans ces conditions, le lactame **252** est obtenu avec un rendement de 33 %. Le suivi de la réaction par infrarouge ne montre pas l'apparition d'une bande de vibration vers 2260 cm^{-1} caractéristique d'une fonction nitrile ce qui confirme notre hypothèse, mais le rendement n'est que faiblement amélioré.

Dérivatisation des cyclobutanones

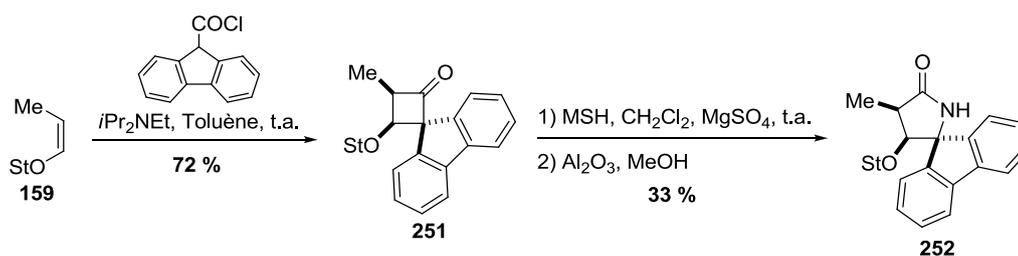
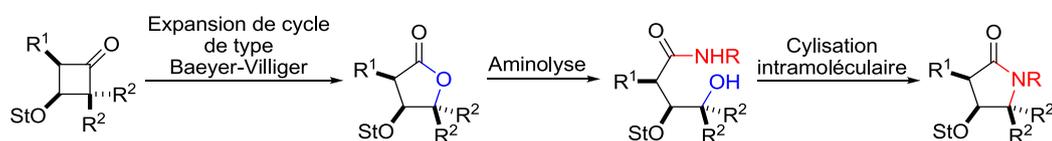


Schéma 125

La conversion des cyclobutanones préparées en γ -butyrolactames selon le réarrangement de type Beckmann s'est révélée être délicate. En effet, les résultats obtenus sont soit la dégradation du substrat, soit la non conversion, soit encore la conversion en lactame mais avec des rendements très modeste. Ces résultats peuvent s'expliquer par l'encombrement et la forte tension de cycle des cyclobutanones.

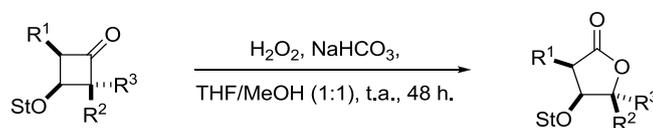
À la vue de ces résultats, une autre approche a été envisagée pour la conversion des cyclobutanones en γ -butyrolactame. Cette nouvelle approche fait intervenir une séquence réactionnelle comprenant une expansion de cycle de type Baeyer-Villiger, suivie d'une aminolyse, puis d'une étape de cyclisation intramoléculaire (Schéma 126).

Schéma 126 : Nouvelle approche synthétique envisagée pour la conversion de cyclobutanones en γ -butyrolactames.

II. Baeyer-Villiger – Aminolyse – Cyclisation

Ainsi, l'expansion de cycle de Baeyer-Villiger a tout d'abord été étudiée sur les cyclobutanones préparées. Pour réaliser cette expansion de cycle, plusieurs peroxydes peuvent être envisagés dont l'eau oxygénée.

Les cyclobutanones ont été mis en présence d'eau oxygénée et d'hydrogencarbonate de sodium dans un mélange THF / méthanol en proportion 1 : 1.



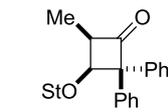
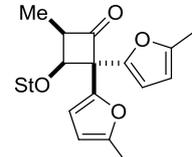
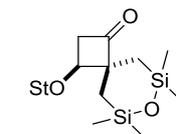
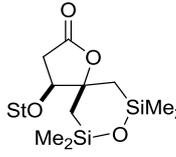
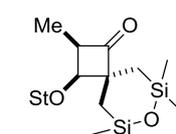
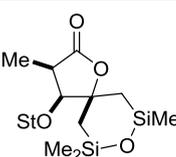
	Cyclobutanone	Produit
1	 186	départ + dégradation
2	 195	dégradation
3	 212	 253 91 %
4	 213	 254 95 %

Tableau 16

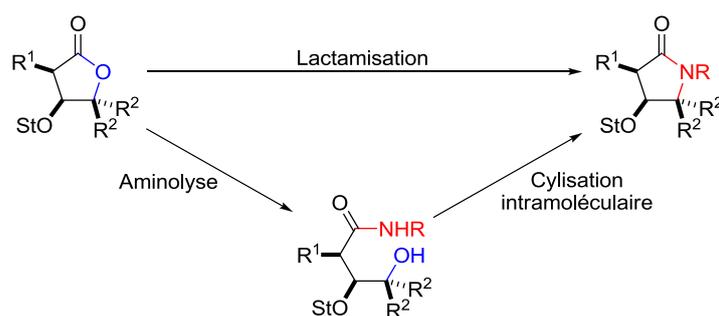
Dans ces conditions, la cyclobutanone **186** se dégrade, tout comme la cyclobutanone **195**. Pour la cyclobutanone **195**, la dégradation peut s'expliquer par l'oxydation facile des groupements furyles en présence d'eau oxygénée. Quant aux cyclobutanones **212** et **213**, dans ces conditions d'expansion de cycle, les γ -butyrolactones correspondantes **253** et **254** sont obtenues avec des rendements respectifs de 91 % et 95 %, sous la forme d'un seul régioastéroisomère.

Dans cette approche via la lactone, il faut convertir la γ -butyrolactone en γ -butyrolactame. Dans la littérature, plusieurs méthodes sont décrites pour réaliser cette séquence réactionnelle (Schéma 127). Il existe des méthodes mono-séquentielles¹⁰⁵ et des méthodes en plusieurs étapes.¹⁰⁶

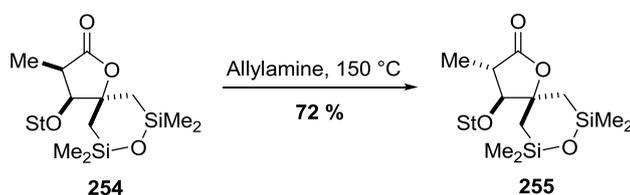
^{105.} (a) Kulig, K.; Holzgrabe, U.; Malawska, B. *Tetrahedron Asym.* **2001**, *12*, 2533-2536; (b) Hoefgen, B.; Decker, M.; Mohr, P.; Schramm, A. M.; Rostom, S. A. F.; El-Subbagh, H.; Schweikert, P. M.; Rudolf, D. R.; Kassack, M. U.; Lehmann, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 760-769; (c) Orrling, K. M.; Wu, X.; Russo, F.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8627-8630.

^{106.} (a) Fujita, M.; Kitagawa, O.; Yamada, Y.; Izawa, H.; Hasegawa, H.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1108-1114; (b) Kanno, O.; Miyauchi, M.; Kawamoto, I. *Heterocycles* **2000**, *53*, 173-181; (c) Konno, H.; Hiura, N.; Yanaru, M. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1793-1797; (d) Elworthy, T. R.; Brill, E. R.; Chiou, S.-S.; Chu, F.; Harris, J. R.; Hendricks, R. T.; Huang, J.; Kim, W.; Lach, L. K.; Mirzadegan, T.; Yee, C.; Walker, K. A. M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6124-6127.

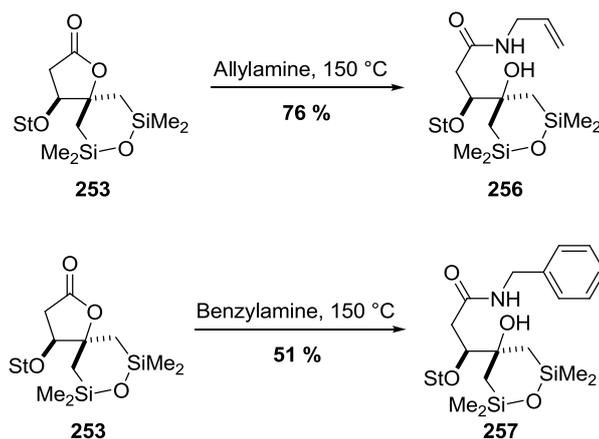
Dérivatisation des cyclobutanones



Dans un premier temps, la lactone **254** a été mise en présence d'allylamine à chaud. Toutefois, ni le lactame, ni l'hydroxyamide n'ont été obtenus. Seul l'épimérisation du centre en α de la cétone est observée, conduisant au produit **255**.



En revanche, lorsque la lactone **253** est mise en présence d'allylamine à 150 °C dans un tube scellé, l'hydroxyamide **256** est obtenu avec un rendement de 76 %. De même, par action de benzylamine à 150 °C, l'hydroxyamide **257** est obtenu (51 %).



La différence de réactivité observée entre les lactones **253** et **254** est très surprenante, puisque pour **254**, aucune trace du produit acyclique n'est observée et seul l'épimère **255** est obtenu en mélange avec la lactone **254**.

La cyclisation intramoléculaire a ensuite été étudiée sur les hydroxyamides **256** et **257**. Pour cela, l'alcool libre doit être converti en groupement partant. Diverses conditions d'activation de l'hydroxyle ont été testées sans succès : seul le produit de départ, et/ou des produits de dégradation ont été obtenus (Schéma 130).

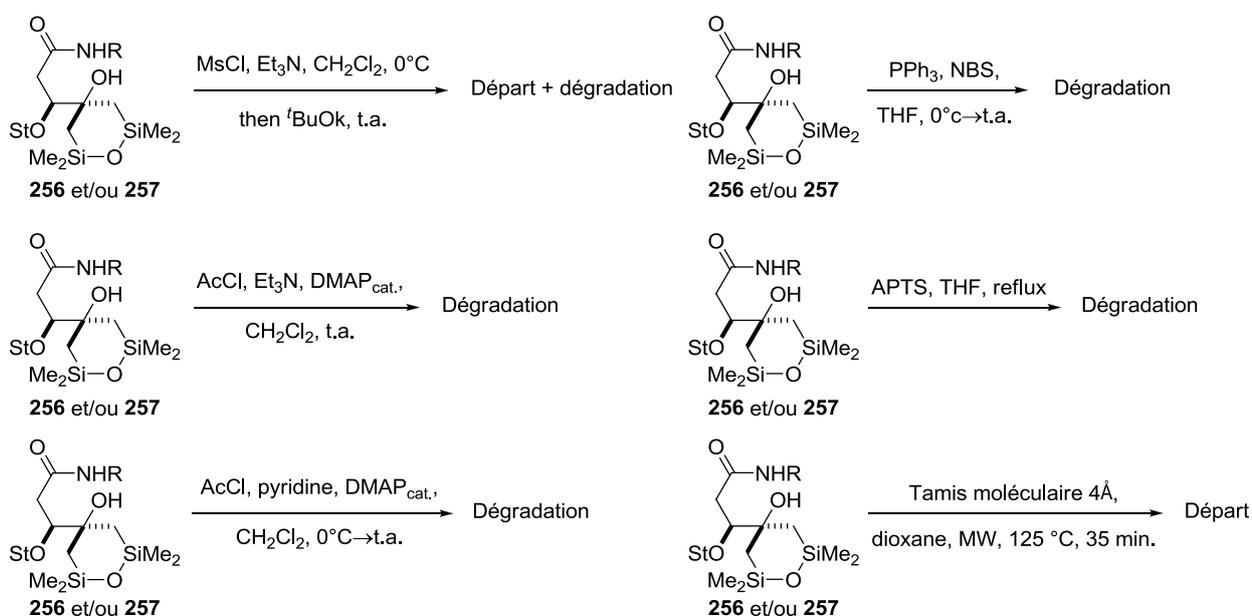


Schéma 130

Une voie d'accès directe au lactame développée par Larhed et son équipe a également été testée sur la lactone **253**.^{106c} Lorsque la lactone est mis en solution dans du 1,4-dioxane en présence de benzylamine et d'un liquide ionique, le [bmim]PF₄, à 220°C au microonde, seule la dégradation de cette dernière a été observée.

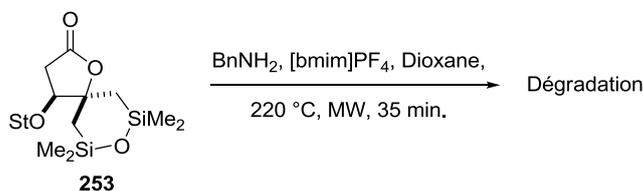


Schéma 131

En parallèle de ces travaux, la conversion des groupements silicium en hydroxyle a été étudiée sur la γ -butyrolactone **254**. L'oxydation de Tamao-Fleming d'un motif siloxane nécessite des conditions dures telles que de l'anhydride triflique afin d'effectuer la coupure de la liaison Si-

Dérivatisation des cyclobutanones

O.¹⁰⁷ Or, les composés étudiés possèdent de fonctionnalités qui ne permettent pas d'utiliser ces conditions. L'oxydation de Tamao-Fleming de la lactone **254** avec le fluorure de potassium et le bifluorure de potassium suivie de l'addition d'eau oxygénée ne conduit pas au produit attendu, seul le produit de départ est obtenue en fin de réaction. Lorsque la lactone **254** est mise en présence de TBAF dans du THF à température ambiante, l'acide **258** est obtenu avec un rendement de 30 %.

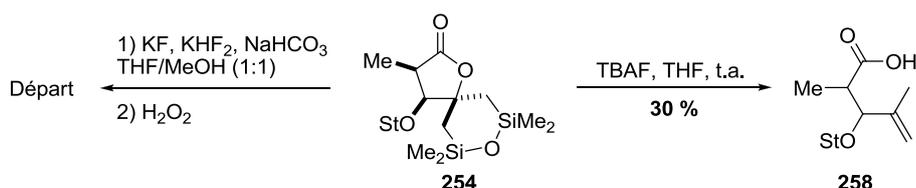


Schéma 132

III. Conclusion

Pour convertir une fonction cétone en amide ou lactame de nombreuses méthodologies sont décrites dans la littérature. Toutefois, la conversion des cyclobutanones hautement fonctionnalisées en γ -butyrolactame correspondant s'est révélée difficile. En effet, les différentes fonctionnalités et l'encombrement des cyclobutanones rendent ces dernières peu réactives et confèrent à ces dernières, et aux intermédiaires réactionnels, une stabilité relativement faible dans les conditions utilisées.

Afin de préparer la (-)-Salinosporamide A ou la (+)-Lactacystine, d'autres conditions peuvent encore être testées pour réaliser l'expansion de cycle et obtenir le squelette γ -butyrolactame. D'autres cyclobutanones pourront également être envisagées pour la synthèse de la (-)-Salinosporamide A (Figure 29).

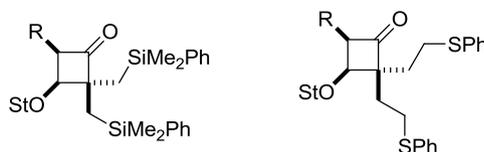


Figure 29

¹⁰⁷. (a) Tamao, K.; Ishida, N. *Journal of Organometallic Chemistry* **1984**, 269, c37-c39; (b) Voronkov, M.; Trukhina, A.; Belousova, L.; Kuznetsova, G.; Vlasova, N. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2007**, 43, 501-506.

Des cyclobutanones chirales vers la (-)-salinosporamide A

En parallèle de cette étude sur la transformation des cyclobutanones, des travaux en vue du développement d'une réaction de cycloaddition [2+2] catalysée dans le cas des éthers d'énols ont été effectués.

Chapitre IV.
Vers une réaction de cycloaddition [2+2]
catalysée

Chapitre IV.

Vers une réaction de cycloaddition [2+2] catalysée

La cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol possédant un auxiliaire chiral et un cétène permet d'obtenir des cyclobutanones chirales avec de bons rendements. Toutefois, cette méthodologie fait intervenir une copule permettant l'induction asymétrique ce qui n'est pas économique en terme d'atomes. Il serait très intéressant de mettre au point une méthodologie qui permettrait d'accéder à des cyclobutanones chirales via une réaction de cycloaddition [2+2] catalysée. L'induction de la chiralité se ferait alors grâce au catalyseur.

I. Cycloadditions [2+2] catalysées

Dans la littérature, quelques exemples de préparation de cyclobutanes via l'utilisation de catalyseurs métalliques ou d'acide de Lewis sont rapportés. L'utilisation de ces catalyseurs permet d'obtenir une cyclisation entre deux oléfines thermiquement non réactives et éventuellement l'induction d'une chiralité par ce catalyseur. Dans la plupart des cas, un carbonyle α,β -insaturé est rendu plus électrophile et subit alors une attaque nucléophile par une oléfine portant un hétéroatome (Schéma 133).

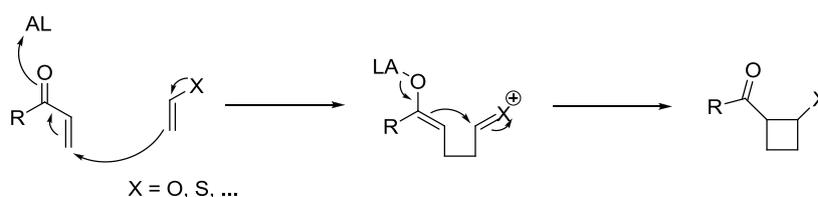


Schéma 133 : Mécanisme général des cyclisations thermiques catalysées.

Ce type de réaction n'est pas à considérer, à proprement parler, comme une réaction de cycloaddition [2+2], mais doit être considéré plutôt comme une réaction de cyclisation. En effet, une cycloaddition sous-entend un mécanisme concerté, ce qui n'est pas le cas ici.

I.1. Exemples de cyclisation [2+2] catalysées

Le produit de cyclisation sur le lactame bicyclique **259** (dérivé du (S)-phénylgycol) a été obtenu avec de bons rendements et avec une sélectivité faciale totale par réaction du méthylidène dithiolane **260** catalysée au chlorure de diméthylaluminium (Schéma 134).¹⁰⁸

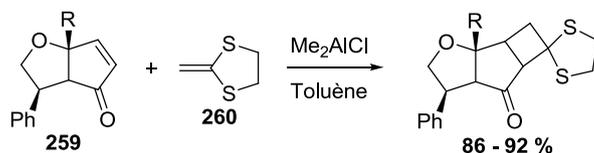


Schéma 134 : Cycloaddition de thioacétal de cétène catalysée par un sel d'aluminium.

La recherche de nouveaux analogues de nucléoside et en particulier d'analogues de l'oxetanocine-A a conduit à la recherche de méthodes de synthèse innovantes pour la préparation de cyclobutanes polysubstitués. Ainsi, l'utilisation de composés portant deux auxiliaires agissant de manière synergique a permis d'accéder à des cyclobutanes *trans* 1,2-disubstitués.

La réaction de cyclisation du 1,1-diméthoxyéthylène (**261**) avec le fumarate de (-)-dimenthyle (**262**) catalysée par le chlorure de diéthylaluminium conduit au cyclobutane **263** avec une sélectivité faciale supérieure à 99 % (Schéma 135).¹⁰⁹

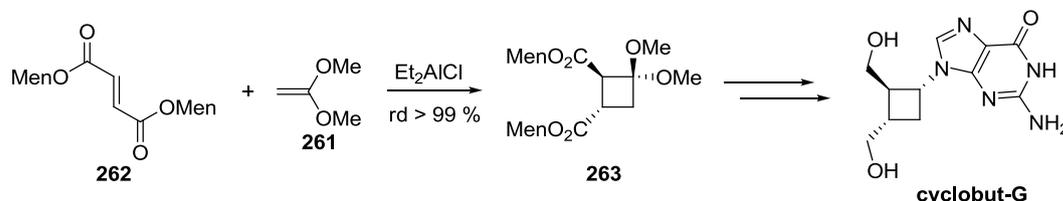


Schéma 135 : Induction synergique par deux auxiliaires.

Dans les exemples présentés, les substrats portent l'inducteur de chiralité en quantité stœchiométrique. Une méthode moins coûteuse en matériel énantiopur consiste en la réalisation de la réaction par catalyse asymétrique.

Par exemple, le complexe entre l'analogue du TADDOL **264** et le dichlorodiisopropyltitane catalyse efficacement la réaction entre le 1,1-bis-(méthylthio)éthylène et des alcènes conjugués (Schéma 136).¹¹⁰ Cette réaction a été utilisée pour la préparation du (+)-grandisol.

¹⁰⁸. Meyers, A. I.; Tschantz, M. A.; Brengel, G. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4359-4362.

¹⁰⁹. Ahmad, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6997-7000.

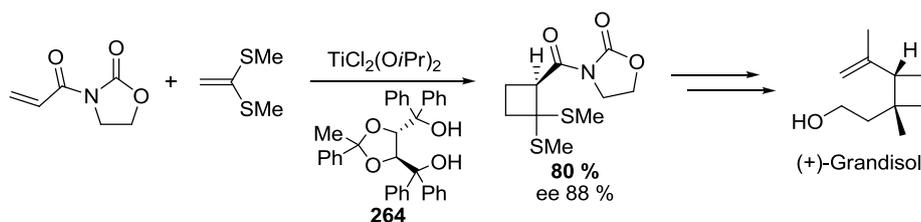


Schéma 136 : Cycloaddition catalysée par un complexe de titane chiral.

Corey et coll. ont montré qu'un complexe chiral à base d'aluminium (le bromure d'aluminium complexé à une oxazaborolidine) peut être utilisé. Dans ce cas, l'atome de bore semble être l'acide de Lewis activant le carbonyle. Ce complexe avait déjà été employé pour la catalyse asymétrique de cycloadditions de type Diels-Alder.¹¹¹ Par réaction entre des éthers d'énols cycliques et des esters α,β -insaturés, les cyclobutanes correspondants sont obtenus avec de très bons rendements et des sélectivités très élevées (Schéma 137).¹¹²

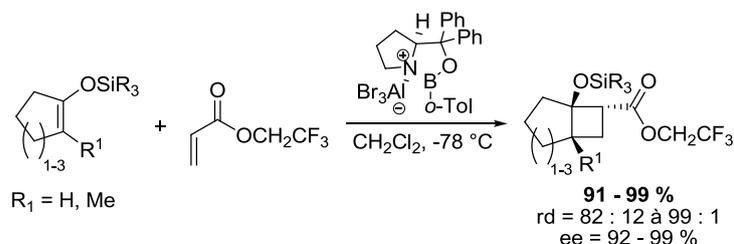


Schéma 137 : Cycloaddition catalysée par un complexe entre AlBr_3 et une oxazaborolidine chirale.

L'organocatalyse asymétrique a aussi démontré son efficacité pour la préparation de cyclobutanes chiraux. Le mécanisme postulé est un mécanisme en plusieurs étapes, faisant intervenir une amine chirale et un acide de Brønsted. En présence de l'acyloxyacroléine **265**, l'amine produit une imine qui est protonée par l'acide. Cette espèce hautement électrophile est alors attaquée par l'oléfine, générant une charge positive qui conduit à la cyclisation par attaque de l'énamine (Schéma 138).¹¹³

¹¹⁰. Narasaka, K.; Kusama, H.; Hayashi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1991**, *64*, 1471-1478.

¹¹¹. Liu, D.; Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1498-1499.

¹¹². Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12686-12687.

¹¹³. Ishihara, K.; Nakano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8930-8931.

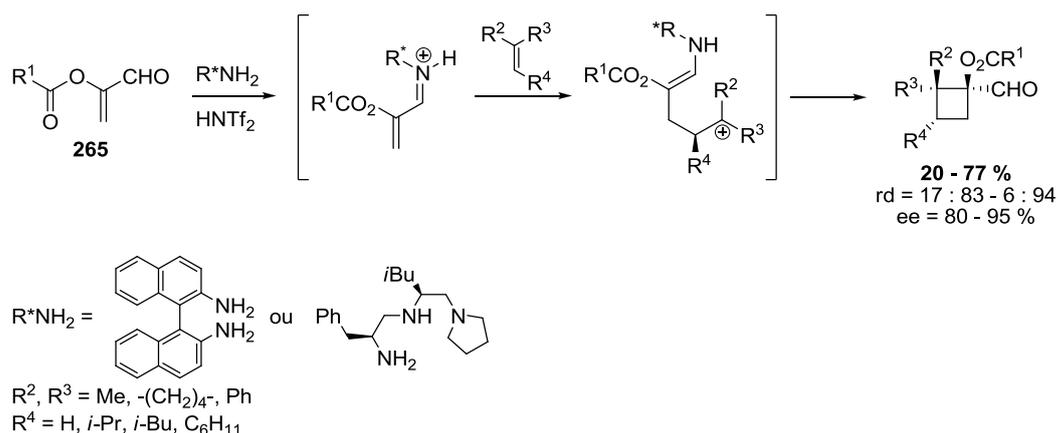


Schéma 138 : Préparation de cyclobutanes par organocatalyse asymétrique.

Avec cette méthodologie, des cyclobutanes chiraux ont pu être générés avec une diastéréosélectivité et une énantiosélectivité élevées, avec formation simultanée de deux centres quaternaires.

Les cyclobutanes peuvent également être préparés par cycloaddition [2+2] photochimique. En 2000, Bach et coll. ont développé une méthodologie se basant sur l'interaction entre un des deux partenaires de cycloaddition et un hôte chiral par des liaisons faibles, de type hydrogène, générant un espace chiral autour de ce partenaire. Avec cette méthodologie, une différenciation efficace des faces de l'oléfine excitée en employant un hôte chiral en excès a été possible. Ainsi, par réaction de cycloaddition [2+2] photochimiques catalysées entre des oléfines monosubstituées et la quinolone, plusieurs cyclobutanes ont été obtenus avec de bons rendements ainsi qu'une diastéréosélectivité et une énantiosélectivité élevées.¹¹⁴

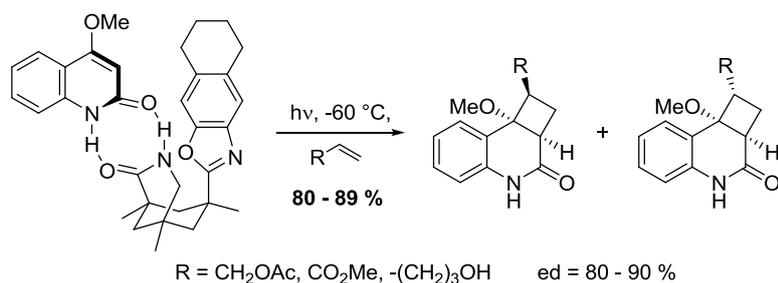


Schéma 139

^{114.} (a) Bach, T.; Bergmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11525-11526; (b) Bach, T.; Bergmann, H.; Harms, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2302-2304; (c) Selig, P.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5082-5084.

En 2010, il a été montré que la réaction de cycloaddition [2+2] intramoléculaire photochimique avec des dérivés de la coumarine pouvait être catalysée avec des acides de Lewis.¹¹⁵

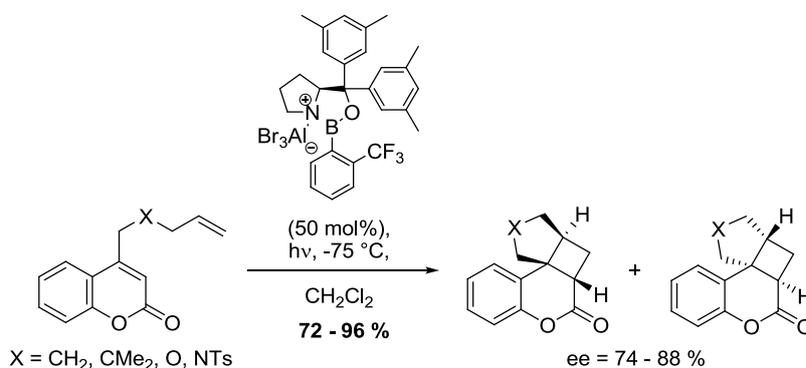


Schéma 140

Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas d'exemple de réaction de cycloaddition [2+2] entre un cétène et un éther d'énol catalysée par un complexe métallique ou des acides de Lewis. Les seuls exemples rapportés de cycloadditions [2+2] catalysées faisant intervenir un cétène ont été réalisés avec des cétones ou des imines conduisant à des β-lactones ou des β-lactames.

I.2. Préparation de β-lactones

La première synthèse de β-lactones par cycloaddition [2+2] a été décrite par Staudinger en 1911.^{49a} Il faut attendre près de 70 ans pour qu'une version de cycloaddition [2+2] catalysée soit décrite par Winberg (Schéma 141).^{49b}

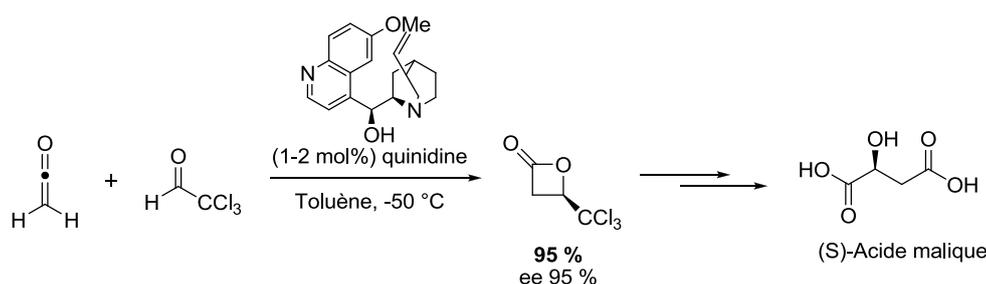


Schéma 141 : Préparation de β-lactones avec une amine chirale présente en quantité catalytique.

Dans cet exemple, le cétène n'est pas généré *in situ* : il est introduit dans le milieu réactionnel sous forme de gaz, ce qui nécessite d'en utiliser un large excès. En 2000, Romo et coll. ont

^{115.} (a) Guo, H.; Herdtweck, E.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7782-7785; (b) Brimiouille, R.; Guo, H.; Bach, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7552-7560.

publié une amélioration de cette réaction en générant le cétène *in situ* par déshydrochloration du chlorure d'acétyle avec une base (Schéma 142).¹¹⁶

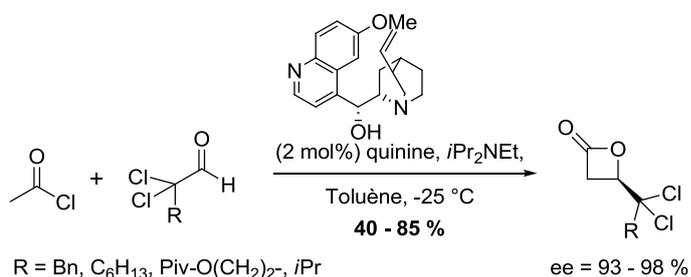


Schéma 142

Le mécanisme postulé fait intervenir la diisopropyléthylamine pour générer le cétène par déshydrochloration. Puis, la quinine s'additionne sur le cétène pour générer l'intermédiaire **266** qui va réagir avec l'aldéhyde pour former la β-lactone (Schéma 143).

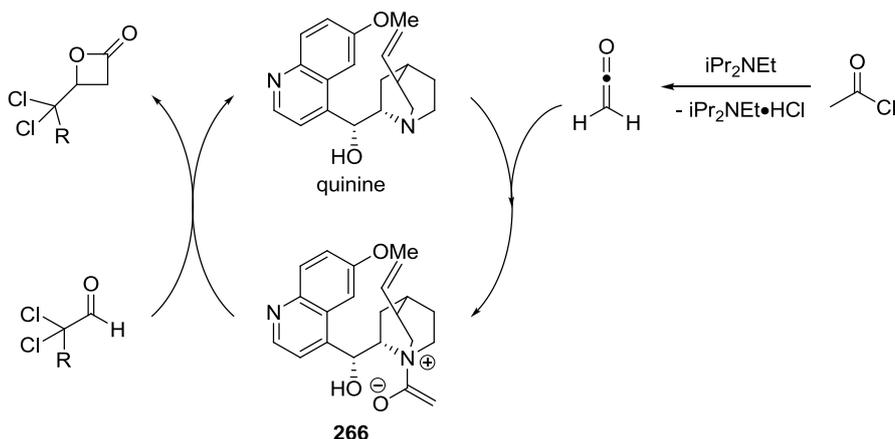


Schéma 143 : Mécanisme postulé pour la formation de β-lactone par cycloaddition [2+2] catalysée avec la quinine.

Cette réaction peut également être catalysée avec des complexes métalliques à base de titane,¹¹⁷ d'aluminium¹¹⁸, de cuivre¹¹⁹, ou bore.¹²⁰

¹¹⁶. Tennyson, R.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7248-7252.

¹¹⁷. Yang, H. W.; Romo, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2877-2880.

¹¹⁸. (a) Romo, D.; Harrison, P. H. M.; Jenkins, S. I.; Riddoch, R. W.; Park, K.; Yang, H. W.; Zhao, C.; Wright, G. D. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1255-1272; (b) Nelson, S. G.; Peelen, T. J.; Wan, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9742-9743; (c) Nelson, S. G.; Wan, Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1883-1886.

¹¹⁹. Evans, D. A.; Janey, J. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2125-2128.

¹²⁰. Gnanadesikan, V.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4943-4945.

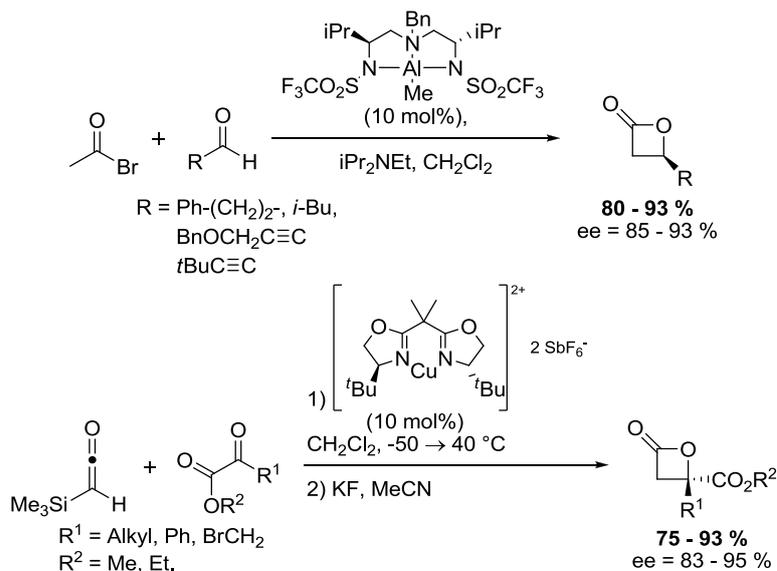


Schéma 144 : Cycloadditions [2+2] catalysées décrites par Nelson et Evans.

Dans le cas décrit par Evans et coll. un complexe au cuivre est utilisé comme catalyseur. Ce dernier se chélate, dans un premier temps, au β-cétoester. Puis, l'intermédiaire formé subit l'approche du cétène sur la face Si (Figure 30).

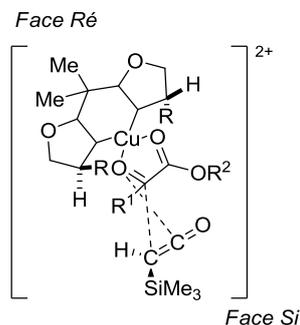


Figure 30 : Intermédiaire clé avec le complexe au cuivre décrit par Evans.

La réaction de cycloaddition [2+2] avec des aldéhydes ou des cétones peut aussi être catalysée avec des ferrocènes¹²¹ ou carbènes N-hétérocycliques.¹²²

¹²¹. Wilson, J. E.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6358-6360.

¹²². He, L.; Lv, H.; Zhang, Y.-R.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8101-8103.

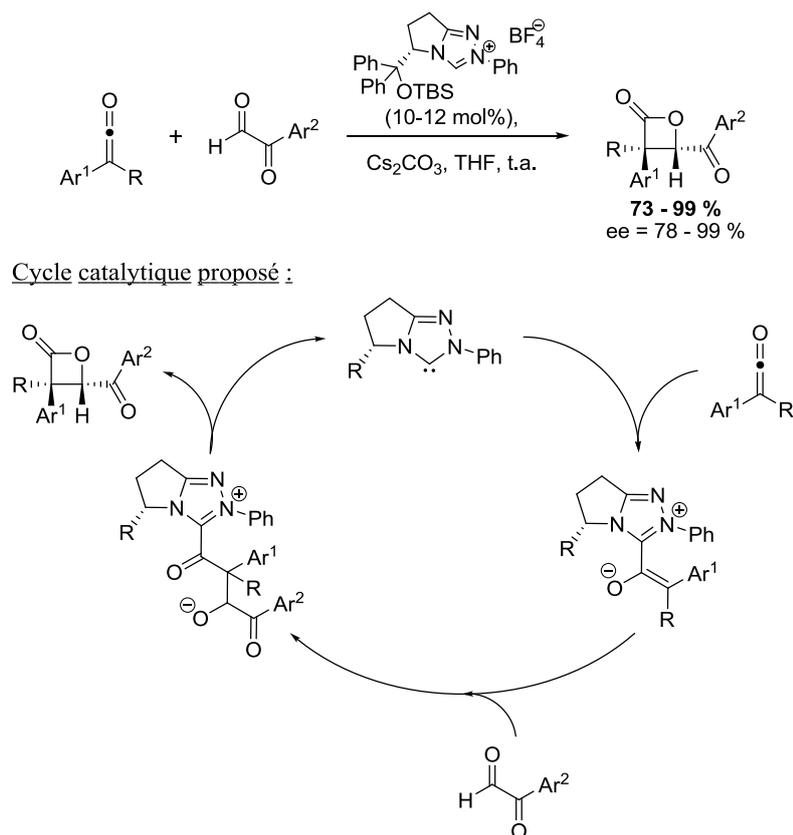


Schéma 145 : Exemple de cycloaddition [2+2] catalysée avec un carbène N-hétérocyclique.

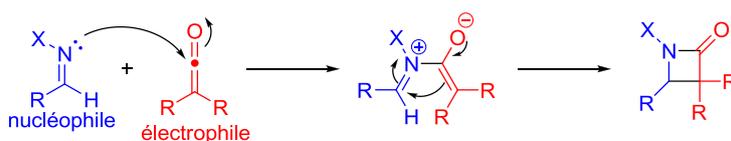
I.3. Préparation de β -lactames

En utilisant une imine à la place d'un aldéhyde ou d'une cétone, un β -lactame est obtenu. La formation d'un β -lactame par cycloaddition [2+2] entre une imine et un cétène a été décrite pour la première fois en 1907 par Staudinger.⁴⁸ Cette réaction de cycloaddition est très efficace et ne nécessite pas l'utilisation de catalyseur, même à basse température ce qui rend la formation de β -lactame chiraux peu aisée. Il faut attendre les années 2000 pour qu'une version en catalyse asymétrique soit décrite par Lectka.^{56,57,123} Pour cela, il a été nécessaire de contourner le processus classique de cycloaddition où l'azote de l'imine agit comme un nucléophile face au cétène. L'approche décrite par Lectka consiste en une modification des énergies HOMO / LUMO entre l'imine et le cétène. Cette modification est rendu possible par la présence d'un groupement électroattracteur sur l'azote de l'imine et la présence d'un groupement carboalkoxy sur le carbone en *alpha*. Quand au cétène, il est rendu nucléophile par l'attaque d'un nucléophile présent en quantité catalytique (Schéma 146).¹²⁴

¹²³. Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Ferraris, D.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626-6635.

¹²⁴. France, S.; Weatherwax, A.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 592-600.

Approche classique :



Approche développée par Lectka :

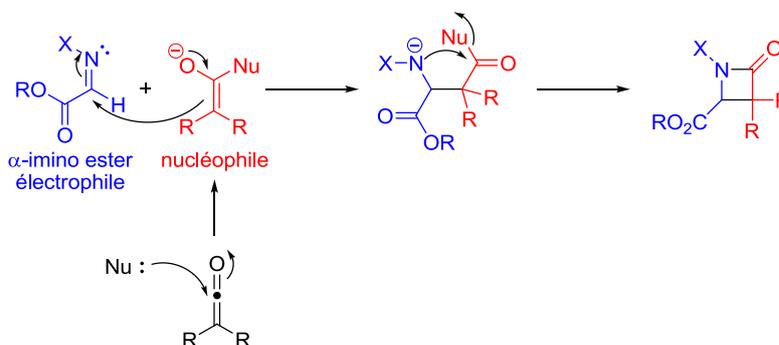


Schéma 146 : Réaction de Staudinger.

Dans l'exemple décrit par Lectka en 2002, le catalyseur utilisé est la benzoylquinine.¹²³ Avec ce catalyseur, différents β-lactames sont synthétisés avec des rendements compris entre 45 et 65 %, de bonnes diastéréosélectivités (25 : 1 < rd < 99 : 1) et de très bons excès énantiomériques (95 % < ee < 99 %).

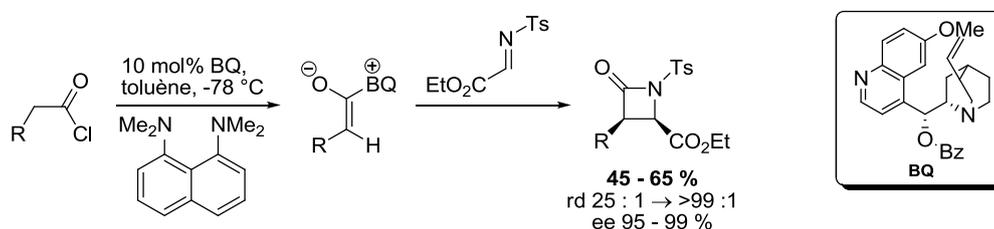
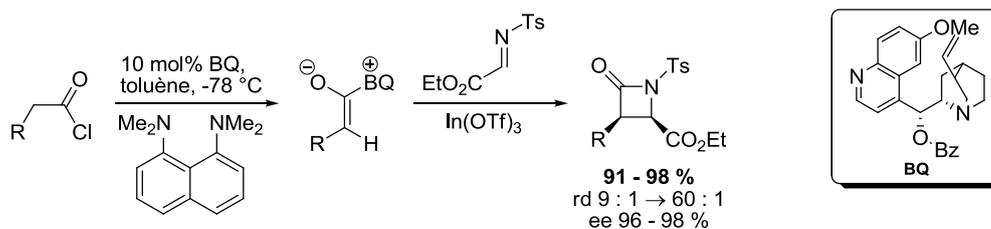


Schéma 147 : Préparation de β-lactames avec la benzoylquinine et Proton sponge®.

Afin d'optimiser la réaction, Lectka et son équipe ont mis en évidence la possibilité d'utiliser un co-catalyseur.¹²⁵ Le triflate d'indium s'est révélé être le meilleur co-catalyseur permettant d'obtenir les β-lactames avec des rendements compris entre 91 et 98 %, et avec des excès énantiomériques et des rapports diastéréoisomériques excellents.

^{125.} (a) France, S.; Wack, H.; Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Witsil, D. R.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1603-1605; (b) France, S.; Shah, M. H.; Weatherwax, A.; Wack, H.; Roth, J. P.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1206-1215.



Cycle catalytique proposé :

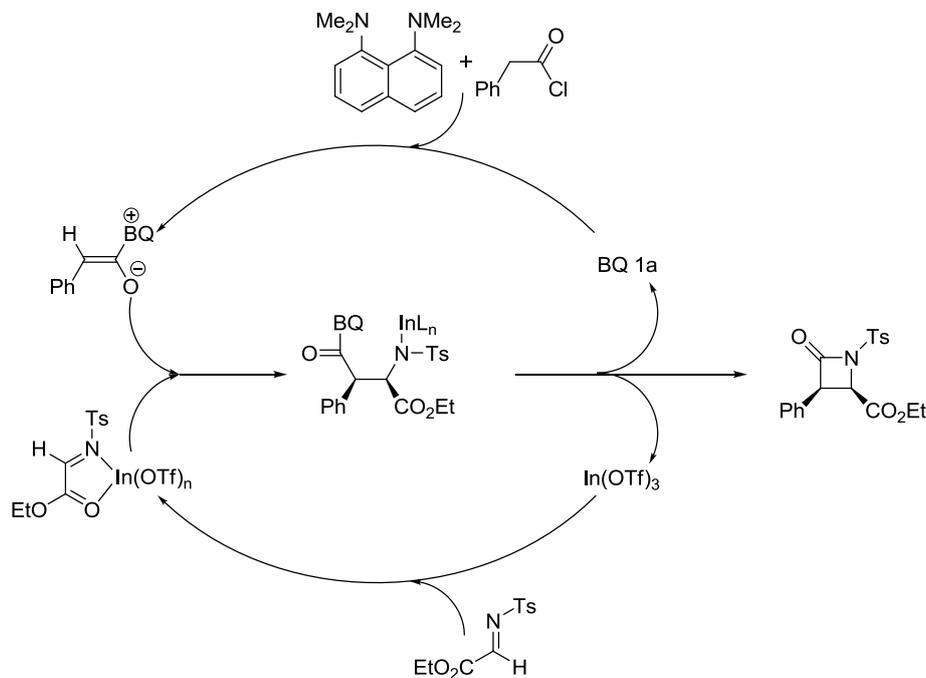


Schéma 148 : Synthèse de β-lactames avec la benzoylquinine et le triflate d'indium.

Dans l'optique de développer une réaction de cycloaddition [2+2] entre un cétène et une oléfine faisant intervenir un catalyseur asymétrique, nous avons étudié différents paramètres tels que la température et le solvant. Puis dans un second temps, des acides de Lewis ont été ajoutés au milieu réactionnel afin d'étudier leur influence sur la réaction.

II. Étude avec un éther d'énol possédant le Stericol[®]

Pour cette étude, le choix du cétène s'est porté sur le di-(silylméthyl)cétène cyclique **267** (Figure 31) en raison de sa faible réactivité. En effet, ce dernier réagit avec l'éther d'énol dans le toluène à 70 °C et nécessite un temps de réaction relativement long.

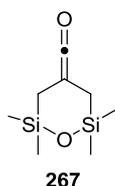


Figure 31

II.1. Influence du solvant sur la réaction de cycloaddition

Le premier paramètre étudié est le solvant. Dans le cas du diphénylcétène nous avons vu une grande différence de réactivité entre le dichlorométhane et le toluène. Ainsi, la réaction de cycloaddition entre l'éther d'énol **159** et le cétène **267** a été réalisée avec différents solvants en se plaçant à 70 °C pour le toluène et au reflux pour les autres solvants.

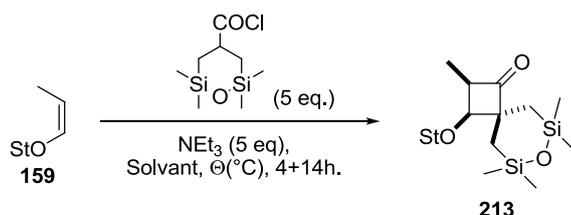


Schéma 149

Pour réaliser la cycloaddition, l'éther d'énol **159** est mis en solution dans différents solvants en présence de 5 équivalents de triéthylamine et chauffé. L'ajout de la solution de chlorure d'acide est effectué sur 4 heures avec l'aide d'une pousse seringue. Puis, le mélange réactionnel est laissé à chaud sous agitation pendant 14 heures, avant que la réaction ne soit stoppée. La conversion en éther d'énol et le rendement sont déterminés par RMN¹H via un étalon interne, l'anthracène.

	Solvant	Température	Conversion	Rendement RMN ¹ H
1	Toluène	70 °C	100 %	75 %
2	THF	Reflux (65°C)	15 %	8 %
3	CH ₃ CN	Reflux (82 °C)	20 %	10 %
4	CH ₂ Cl ₂	Reflux (40 °C)	100 %	70 %

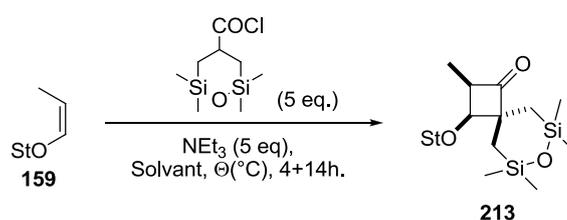
Tableau 17 : Étude de l'influence du solvant sur la réaction de cycloaddition [2+2].

Dans le cas où la réaction est réalisée dans le toluène et le dichlorométhane (Entrée 1 et 4), les résultats obtenus sont similaires. Le seul paramètre qui change est la température (40 °C pour le dichlorométhane et 70 °C pour le toluène). La réaction dans le dichlorométhane semble donc être plus efficace. Lorsque la réaction est effectuée dans le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile (Entrée 2 et 3), la conversion en éther d'énol et le rendement en cyclobutanone sont très inférieurs à ceux obtenus avec le toluène.

Les solvants qui ont été retenus pour la suite de l'étude sont donc le toluène et le dichlorométhane.

II.2. Influence de la température

Dans le cas de ces deux solvants, une étude de l'influence de la température a ensuite été menée. En utilisant le même protocole : l'éther d'énol **159** en solution dans du toluène, ou du dichlorométhane, en présence de 5 équivalents de triéthylamine, ajout en 4 heures de la solution de chlorure d'acide dans le toluène, ou le dichlorométhane, puis agitation pendant 14 heures à la température étudiée. La conversion en éther d'énol et le rendement sont toujours déterminés par RMN¹H avec l'antracène comme étalon interne.



	Solvant	Température	Conversion	Rendement RMN ¹ H
1	Toluène	70 °C	100 %	75 %
2		t.a.	2 %	-
3	CH ₂ Cl ₂	reflux	100 %	70 %
4		t.a.	100 %	75 %
5		0 °C	23 %	22 %
6		-10 °C	20 %	9 %
7		-15 °C	9 %	7 %
8		-20 °C	0 %	-

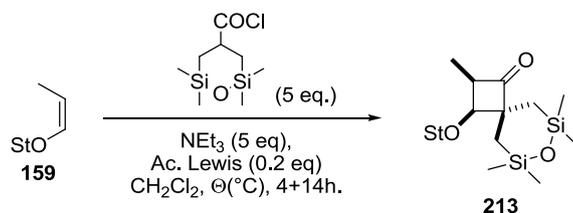
Tableau 18 : Étude de l'influence de la température solvant sur la réaction de cycloaddition [2+2].

Dans le toluène, à température ambiante, il n'y a pas de réaction (Entrée 2) alors que dans le dichlorométhane, la conversion en éther d'énol est totale et la cyclobutanone est obtenue avec un rendement RMN¹H de 75 % (Entrée 4). Dans le dichlorométhane, lorsque l'on diminue encore la température, la réaction s'arrête progressivement. À 0 °C, la cyclobutanone est obtenue avec un rendement de 22 %, à -10 °C, elle est obtenue avec un rendement de seulement 9 % et à -20 °C, il n'y a plus de réaction. Le cétène **267** est peu réactif en cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énols ainsi lorsque l'on diminue la température la réaction ne se fait plus.

Nous avons décidé de commencé l'étude de l'influence d'un acide de Lewis dans le dichlorométhane, malgré la plus grande réactivité du cétène, pour des raisons de solubilité de l'acide de Lewis.

II.3. Influence d'un acide de Lewis

L'étude de l'influence d'un acide de Lewis sur la formation de cyclobutanone a été effectuée avec l'éther d'énol **159** en solution dans le dichlorométhane en présence de 0,2 équivalent d'acide de Lewis.



	Température	Acide de Lewis	Conversion	Rendement RMN ¹ H
1		-	0 %	-
2		BiCl ₃	18 %	15 %
3		InCl ₃	15 %	13 %
4		Sc(OTf) ₃	0 %	-
5	-20 °C	Er(OTf) ₃	10 %	9 %
6		Y(OTf) ₃	17 %	16 %
7		In(OTf) ₃	15 %	13 %
8		Yb(OTf) ₃	32 %	31 %
9		Et ₂ AlCl	30 %	20 %
10		B-OMe-9-BBN	51 %	50 %
11		-	20 %	9 %
12	-10 °C	Er(OTf) ₃	60 %	42 %
13		Y(OTf) ₃	70 %	69 %
14		Yb(OTf) ₃	70 %	55 %
15		-	23 %	22 %
16		Cu(OTf) ₂	0 %	-
17	0 °C	BiCl ₃	70 %	66 %
18		Et₂AlCl	85 %	80 %
19		Er(OTf)₃	100 %	87 %
20		B-OMe-9-BBN	100 %	80 %

Tableau 19 : Essais de cycloaddition [2+2] avec des acides de Lewis en quantité catalytique.

Divers acides de Lewis ont été testés dans un premier temps à -20 °C sans montrer une réelle activation de la réaction (9 < Rdt. < 16 %), hormis avec le *B-OMe-9-BBN* où un rendement modeste de 50 % est obtenu. Ces résultats étant peu concluants, l'étude a été effectuée dans un second temps à -10 °C puis à 0 °C. À 0 °C, les résultats sont encourageants. En effet, l'ajout d'acide de Lewis tel que le *B-OMe-9-BBN*, le triflate d'erbium ou encore le chlorure de diéthylaluminium influe sur la réaction de cycloaddition [2+2] entre l'éther d'énol **159** et le

cétène **250** ($80 < \text{Rdt.} < 87 \%$). Cependant, à partir de ces résultats, il n'est pas possible de savoir où l'acide de Lewis joue un rôle dans la réaction. Il y a plusieurs possibilités : il peut jouer un rôle sur la vitesse de la réaction de déshydrochloration du chlorure d'acide pour former le cétenne ou influencer sur la vitesse de la réaction de cycloaddition [2+2]. Pour déterminer le rôle de l'acide de Lewis, une étude complémentaire devra être effectuée, notamment en étudiant la réaction de cycloaddition en générant le cétenne *ex-situ*.

L'étude de la réaction de cycloaddition [2+2] a été effectuée avec un éther d'énol possédant une copule chirale. Or dans l'optique de mettre au point une réaction asymétrique de cycloaddition [2+2] catalysée, il est évidemment intéressant d'étudier cette réaction avec des éthers d'énols qui ne possèdent pas de copule chirale.

III. Étude avec un éther d'énol benzylique

Dans ce but, la réaction de cycloaddition [2+2] a été étudiée avec le benzyl vinyl éther **268**. Avant d'étudier l'influence d'un acide de Lewis sur la réaction de cycloaddition [2+2] avec le benzyl vinyl éther **268**, le choix du solvant ainsi que l'influence de la température ont de nouveau été étudiés.

Tout d'abord, l'éther d'énol a été préparé par *trans*-éthérification à partir du *n*-butyl vinyl éther, réaction catalysée par du palladium (Schéma 150).¹²⁶ L'éther d'énol **268** est obtenu avec un rendement de 67 %.

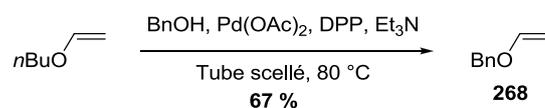
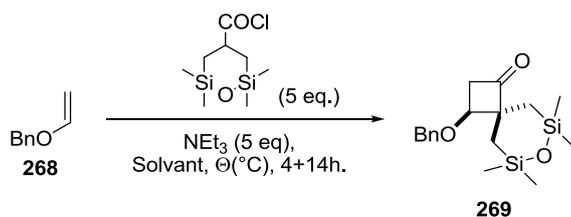


Schéma 150 : Préparation de l'éther d'énol benzylique **268**.

III.1. Influence du solvant et de la température

La réaction de cycloaddition entre le cétenne **267** et l'éther d'énol **268** a été réalisée avec différents solvants en se plaçant à 70 °C pour le toluène et au reflux pour les autres solvants.

¹²⁶. Bosch, M.; Schlaf, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5225-5227.



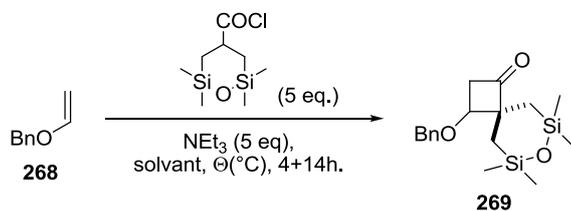
Le protocole maintenant bien étudié : l'éther d'énol **268** est mis en solution dans le solvant étudié en présence de 5 équivalents de triéthylamine, puis chauffé. La solution de chlorure d'acide est ajoutée en 4 heures. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 14 heures. La conversion et le rendement sont déterminés par RMN¹H avec un étalon interne (l'antracène).

	Solvant	Température	Conversion	Rendement RMN ¹ H
1	Toluène	70 °C	n.d.	95 %
2	THF	Reflux (65 °C)	n.d.	46 %
3	CH ₃ CN	Reflux (82 °C)	n.d.	91 %
4	CH ₂ Cl ₂	Reflux (40 °C)	n.d.	94 %

Tableau 20 : Étude de l'influence du solvant sur la réaction de cycloaddition [2+2].

Comme dans le cas de l'éther d'énol **159** possédant la copule Stericol®, les deux meilleurs solvants pour la réaction sont le toluène et le dichlorométhane. Comme cet éther d'énol est volatil, la détermination du taux de conversion n'a pas pu être effectuée.

Dans le cas de ces deux solvants, une étude de l'influence de la température a ensuite été effectuée avec le même protocole mais en variant la température.



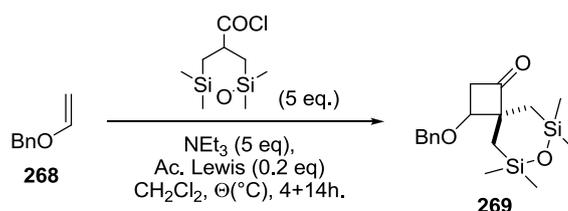
	Solvant	Température	Conversion	Rendement RMN ¹ H
1	Toluène	70 °C	n.d.	95 %
2		t.a.	n.d.	0 %
3		reflux	n.d.	94 %
4	CH ₂ Cl ₂	t.a.	n.d.	80 %
5		0 °C	n.d.	24 %
6		-20 °C	n.d.	0%

Tableau 21 : Étude de l'influence de la température solvant sur la réaction de cycloaddition [2+2].

Dans le toluène, à température ambiante, il n'y a pas de formation de cyclobutanone (Entrée 2) alors que dans le dichlorométhane, la cyclobutanone **252** est obtenue avec un rendement RMN de 80 % (Entrée 4). Dans le dichlorométhane, la même tendance est observée qu'avec l'éther d'énol stérique **159** : à 0 °C, la cyclobutanone **252** est obtenue avec un rendement de 24 % et à -20 °C, il n'y a plus de réaction. Pour les même raison et afin de comparer ces résultats avec les précédents, nous avons étudié l'influence d'un acide de Lewis dans le dichlorométhane.

III.2. Influence d'un acide de Lewis

L'étude de l'influence d'un acide de Lewis sur la formation de la cyclobutanone **269** a été effectuée avec l'éther d'énol **268** en solution dans le dichlorométhane en présence de 5 équivalents de triéthylamine avec 0,2 équivalent d'acide de Lewis, toujours avec les même temps d'addition (4h) et d'agitation (14h).



	Température	Acide de Lewis	Conversion	Rendement RMN ¹ H
1	-20 °C	-	n.d.	0 %
2		<i>B</i> -OMe-9-BBN	n.d.	0 %
3	0 °C	-	n.d.	24 %
4		Bu ₂ BOTf	n.d.	20 %
5		(icp) ₂ BOMe	n.d.	0 %
6		Et ₂ AlCl	n.d.	22 %
7		<i>B</i> -OMe-9-BBN	n.d.	26 %

Tableau 22 : Essais de cycloaddition [2+2] avec des acides de Lewis en quantité catalytique.

Les résultats obtenus avec le benzyl vinyl éther **251** sont assez surprenants. Ils semblent montrer qu'il n'y a pas d'activation par l'acide de Lewis avec cet éther d'énol alors que les résultats avec l'éther d'énol **159** portant la copule chirale Stéricol® semblaient être prometteurs. Une hypothèse possible pour expliquer ces résultats serait la diminution de l'encombrement au niveau de l'oxygène de l'éther d'énol qui entrainerait une complexation de l'acide de Lewis sur cet atome dans le cas du benzyl vinyl éther, alors que l'encombrement apporté par la copule Stéricol® empêcherait cette coordination. L'acide de Lewis se complexerait alors sur un autre site qui favoriserait la réaction de cycloaddition [2+2].

IV. Conclusion

Les résultats obtenus avec l'éther d'énol **159** possédant la copule Stéricol® sont encourageants. Ils semblent qu'une activation de la réaction de cycloaddition [2+2] avec des acides de Lewis soit possible. Il reste cependant à déterminer le rôle de l'acide de Lewis dans la réaction de cycloaddition [2+2] ainsi que le site de coordination. En effet, il y a plusieurs sites de complexation possibles chacun influençant la réaction de manière différente.

Une autre partie de l'étude consistera à étudier la réaction de cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énols achiraux encombrés afin de vérifier l'hypothèse émise et d'obtenir une activation de la réaction avec des acides de Lewis dans le cas d'éthers d'énols achiraux avec pour objectif lointain de mettre au point une voie d'accès aux cyclobutanones par catalyse asymétrique. Cette étude n'a pu être menée à son terme, mais reste un sujet exploré au laboratoire.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

I. Conclusion

Ce travail de thèse, ayant pour objectif la préparation de dérivés naturels appartenant à la famille des γ -butyrolactame- β -lactones tel que la (-)-Salinosporamide A ou la (+)-Lactacystine, a essentiellement été articulé autour de deux axes : tout d'abord la réaction de cycloaddition [2+2] entre un cétène et un éther d'énol afin de préparer des cyclobutanones possédant un carbone quaternaire, et ensuite la préparation du squelette γ -butyrolactame de la (-)-Salinosporamide A via une expansion de cycle des cyclobutanones préparées.

La préparation de cyclobutanones possédant un carbone quaternaire a, dans un premier temps, été envisagée via une réaction de cycloaddition [2+2] entre un éther d'énol *gem*-disubstitué et le dichlorocétène généré *in situ* par action du couple zinc / cuivre sur le chlorure de trichloroacétyle. Toutefois, dans ces conditions tous les éthers d'énols testés se sont dégradés et lorsque le dichlorocétène est généré par action de triéthylamine sur le chlorure de dichloroacétyle, il n'y a pas de réaction ; l'éther d'énol est entièrement recouvré en fin de réaction.

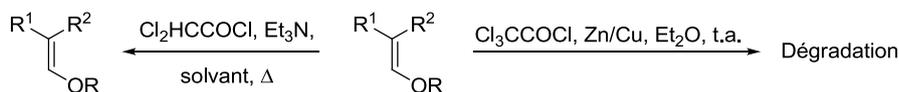


Schéma 152

Une seconde approche a alors été envisagée pour la préparation de cyclobutanone possédant un carbone quaternaire. Cette dernière consiste en une réaction de cycloaddition [2+2] entre des éthers d'énols chiraux monosubstitués et des cétènes substitués autres que le dichlorocétène.

Cette étude a commencé par la préparation d'éthers d'énols par action de deux équivalents de *n*-BuLi sur l'éther d'énol dichloré **150** suivi d'un piégeage de l'éther d'énol lithié par différents électrophiles. Enfin la triple liaison est hydrogénée de façon catalytique pour conduire aux éthers d'énols correspondants. En parallèle, différents chlorures d'acides permettant de générer *in situ* des cétènes monosubstitués par déshydrochloration, disubstitués symétriques et disubstitués dissymétriques, ont été préparés. À partir de ces éthers d'énols chiraux et de ces chlorures

d'acides, nous avons développé une procédure de cycloaddition [2+2] pour accéder à des cyclobutanones chirales dans des conditions d'activation thermique.

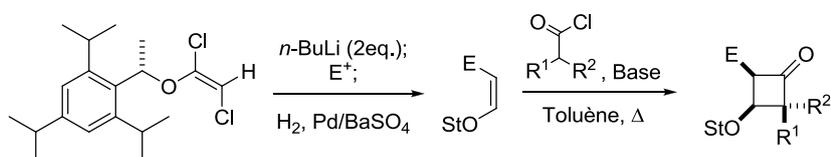


Schéma 153

Au cours de la réaction de cycloaddition, le contrôle des centres stéréogènes en C2 et C3 est régi par la copule chirale qui oriente l'approche du cétène sur une des faces de l'éther d'énol. Bien que les conditions de cycloaddition [2+2] avec ces cétènes (réaction à chaud, $50 < \Theta < 110$ °C) soient différentes de celle du dichlorocétène (réaction à température ambiante), le contrôle des différents centres stéréogènes se fait de la même manière et les excès diastéréoisomériques sont du même ordre de grandeur.

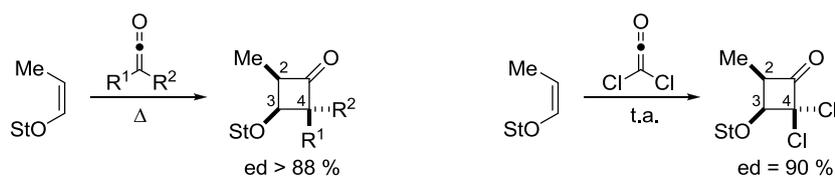


Schéma 154

D'autre part, dans le cas des cétènes monosubstitués et des cétènes disubstitués dissymétriques, la configuration *cis* du centre en C4 est imposée par le mécanisme de la réaction.

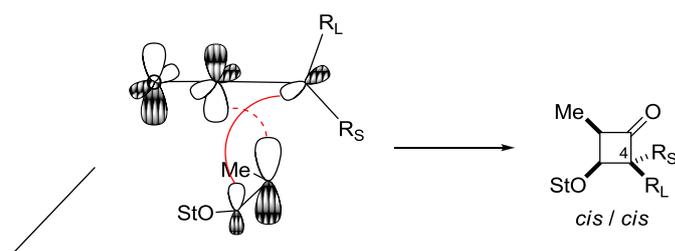
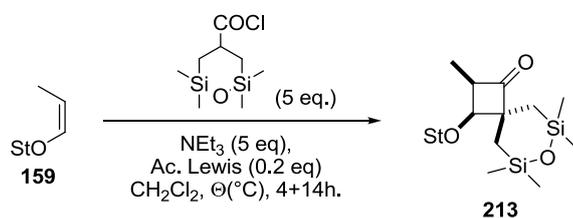


Schéma 155

Ces réactions de cycloadditions [2+2] avec des cétènes substitués autres que le dichlorocétène s'effectuant à chaud dans le toluène, nous nous sommes orienté vers le développement d'une voie d'accès aux cyclobutanones mettant en œuvre une activation avec un catalyseur de type acide de Lewis.

Une première étude a été effectuée avec le cétène **250** sur l'éther d'énol **159** possédant la copule chirale Stérical®.



	Température	Acide de Lewis	Conversion	Rendement RMN ¹ H
1	-20 °C	-	0 %	-
2	-20 °C	<i>B</i> -OMe-9-BBN	51 %	50 %

Schéma 156

Dans le dichlorométhane à -20 °C, sans acide de Lewis, il n'y a pas de réaction. Dans les mêmes conditions avec 0,2 équivalent de *B*-OMe-9-BBN, on observe une conversion de 51 % et un rendement de 50 % en cyclobutanone **213**.

La deuxième partie du travail a consisté en la préparation du squelette γ -butyrolactame de la Salinosporamide A via une expansion de cycle effectué sur les cyclobutanones préparées possédant un carbone quaternaire.

Pour cela plusieurs approches ont été envisagées et testées. La première approche a consisté en une expansion de cycle de type Beckmann avec le réactif de Tamura (MSH) qui a permis d'obtenir le γ -butyrolactame **242** avec un bon rendement à partir de la cyclobutanone modèle **184**. En appliquant cette méthodologie à des cyclobutanones possédant la copule Stérical®, donc plus encombré, le rendement en lactame a alors chuté drastiquement.

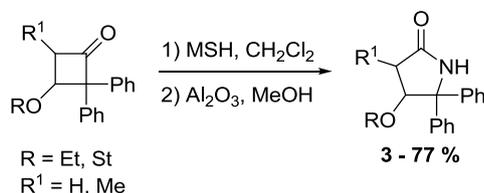


Schéma 157

Une approche consistant, dans un premier temps, en la préparation de l'oxime libre, puis dans un second temps, en la réalisation de la transposition a également été envisagée. Avec cette méthodologie, le γ -butyrolactame **250** a pu être préparé avec un rendement de 15-20 %.

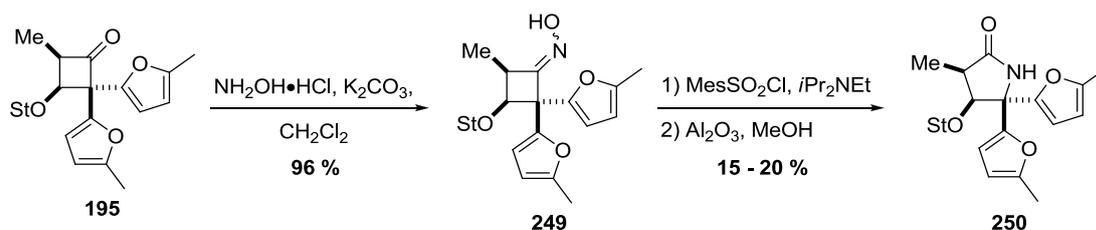


Schéma 158

Un γ -butyrolactame peut être préparé par aminolyse d'une γ -butyrolactone suivie d'une cyclisation intramoléculaire. La γ -butyrolactone peut quant-à-elle être préparée via une expansion de cycle de type Baeyer-Villiger sur une cyclobutanone. En appliquant cette séquence réactionnelle à nos cyclobutanones, les lactones **253** et **254** ainsi que les hydroxyamides **256** et **257** ont été obtenues avec de bons rendements. L'étape de cyclisation a mis en évidence la faible réactivité de la fonction hydroxyle et n'a pas permis jusqu'à présent d'aboutir au lactame.

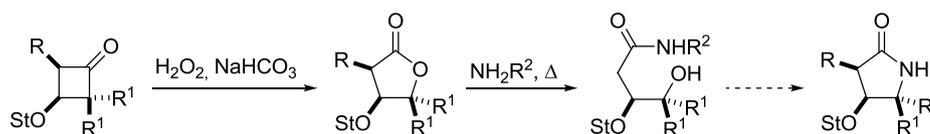


Schéma 159

Jusqu'à présent, aucune des approches testées n'a permis d'obtenir des γ -butyrolactames, possédant un carbone quaternaire et permettant d'être dérivatisé en vue de la synthèse de la salinosporamide A, avec des rendements satisfaisants.

II. Perspectives

II.1. Préparation des cyclobutanones chirales

L'étude de cycloaddition [2+2] avec des cétones autres que le dichlorocétène a montré que dans le cas des éthers d'énols de configuration *Z*, les cyclobutanones sont obtenues avec un très bon contrôle de la diastéréosélectivité.

Afin de compléter cette étude d'autres cétones pourraient être étudiés en réaction de cycloaddition avec des éthers d'énols, en particulier des cétones disubstitués symétriques et dissymétriques.

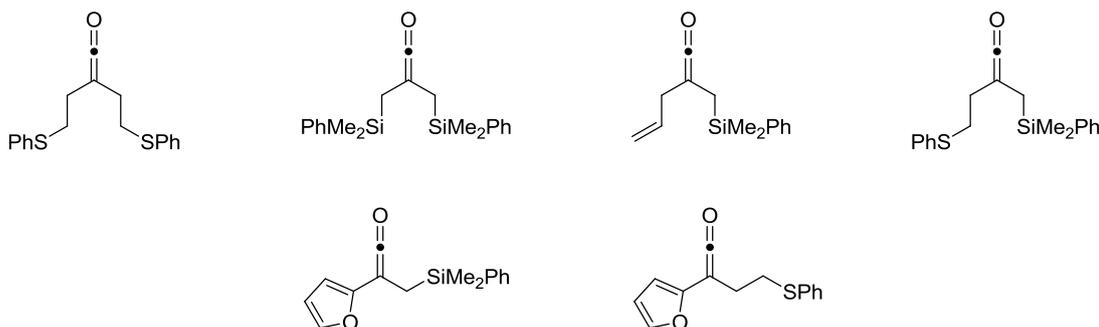


Figure 32

Il serait également intéressant d'étudier la réaction cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énols de configuration *E* afin d'observer les diastéréosélectivités obtenues sachant que dans le cas du dichlorocétène celles-ci sont moins bonnes dans le cas des éthers d'énols *Z*.

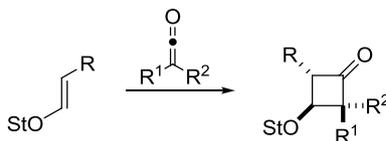


Schéma 160

Au cours de l'étude, seulement des éthers d'énols possédant des substituants de type alkyle ont été engagés en réaction de cycloaddition. Une diversification des substituants présents sur l'éther d'énol pourrait être effectuée et conduirait à des cyclobutanones très fonctionnalisées.

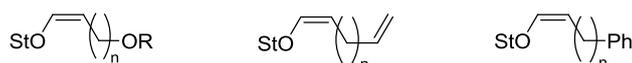


Figure 33

En vue de la préparation de la (-)-Salinosporamide A, il serait également intéressant d'étudier la réaction de cycloaddition [2+2] entre différents cétones et des éthers d'énols disubstitués qui conduirait à des cyclobutanones possédant deux carbones quaternaires consécutifs. La préparation de ces éthers d'énols pourrait être effectuée selon un protocole développé par le prof. Marek en 2009.¹²⁷

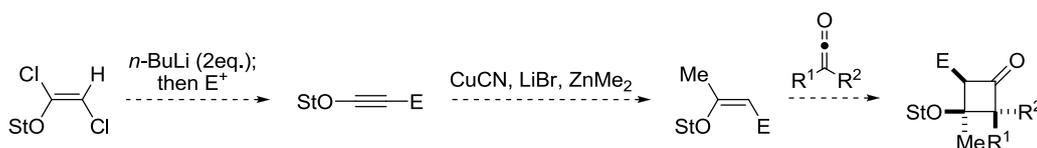


Schéma 161

¹²⁷. Levin, A.; Basheer, A.; Marek, I. *Synlett* **2010**, 2010, 329-332.

II.2. Synthèse de γ -butyrolactame- β -lactones

Notre approche pour la synthèse de dérivés naturels appartenant à la famille des γ -butyrolactame- β -lactones tel que la (-)-Salinosporamide A ou la (+)-Lactacystine consiste en la préparation de cyclobutanones suivie d'une expansion de cycle afin de construire le squelette γ -butyrolactame avant de fonctionnaliser les différentes chaînes.

La construction du squelette γ -butyrolactame pourra être effectuée via différentes approches à partir d'autres cyclobutanones qui pourront être préparées avec des cétones symétriques ou dissymétriques.

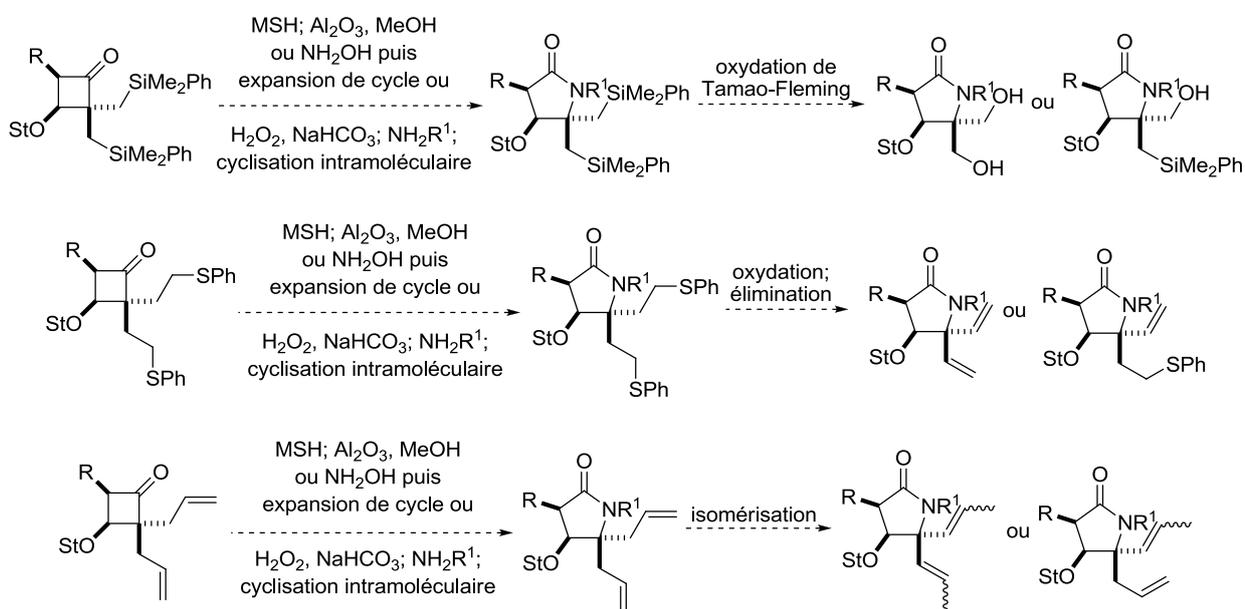


Schéma 162

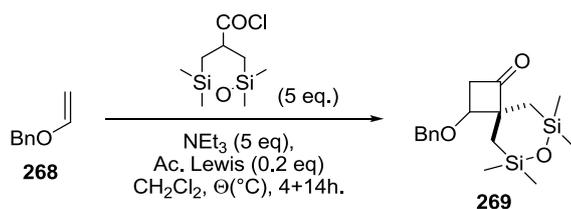
Dans le cas où les deux groupements portés par le carbone en α de l'azote sont symétriques, ceux-ci pourront normalement être différenciés dans la suite de la synthèse du fait de la très grande différence d'environnement ; le groupement en *trans* étant beaucoup moins encombré il devrait réagir en premier.

II.3. Mise en place d'une réaction de cycloaddition [2+2] catalysée

La réaction de cycloadditions [2+2] avec des cétones fonctionnalisés autres que le dichlorocétène s'effectue à chaud dans le toluène. À la vue de ces conditions, il est envisageable de développer une voie d'accès aux cyclobutanones mettant en œuvre une activation avec un catalyseur de type

acide de Lewis. À terme, il serait même intéressant de développer une réaction de cycloaddition [2+2] où l'induction asymétrique serait apportée par le catalyseur.

Dans cette optique, il est important d'étudier la réaction de cycloaddition [2+2] avec des éthers d'énols achiraux dont l'oxygène pourra être déprotégé dans une étape ultérieure. Toutefois, avec l'éther d'énol benzylvinyl éther (**268**) dans le dichlorométhane à -20 °C, il semble qu'il n'y ait plus d'activation par l'acide de Lewis.



	Température	Acide de Lewis	Conversion	Rendement RMN ¹ H
1	-20 °C	-	n.d.	0 %
2	-20 °C	<i>B</i> -OMe-9-BBN	n.d.	0 %

Schéma 163

L'oxygène de l'éther d'énol **268** étant moins encombrés que celui de l'éther d'énol **159**, il peut alors interagir avec l'acide de Lewis ce qui empêcherait l'activation de la réaction par ce dernier.

Ainsi pour la suite de cette étude, la réaction de cycloaddition [2+2] pourrait être effectuée avec des éthers d'énols achiraux plus encombrés tel que le (2,4,6-triisopropylphényl)méthylvinyl éther, le *tert*-butylvinyl éther, ou encore le (2,4,6-triisopropylphényl)prop-2-ylvinyl éther.

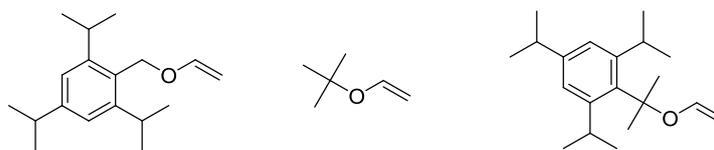


Figure 34

Experimental section

Experimental section

I. General points

Reactions were performed using oven dried glassware (110 °C) under an atmosphere of dry argon. The reactions were followed by Thin Layer Chromatography (TLC) using commercial aluminium silica gel plates (Merck, Kieselgel 60 PF₂₅₄). TLC spots were viewed under UV light at 254 nm and visualization by heating the plate after treatment with a staining agent (KMnO₄, phosphomolybdic acid).

Solvents and reagents: anhydrous THF, diethyl ether, dichloromethane and toluene were obtained with a MBRAUN dry solvents device. Anhydrous THF was obtained by filtration on activated molecular sieves and dichloromethane, diethyl ether and toluene were obtained by filtration on activated alumina.

Hexamethylphosphoramide (HMPA) was distilled on calcium hydride. Pyridine, triethylamine and diisopropylethylamine were distilled on calcium hydride and stored on potassium hydroxide. Oxalyl chloride was distilled on calcium chloride. Other commercial solvents or reagents were used without further purification.

Chromatography: Flash chromatography was performed under air pressure with Merck Kieselgel Geduran SI60 (40-60 µm) silica gel.

Melting point: melting points were obtained on a Büchi apparatus and are uncorrected.

NMR spectra: NMR spectra were recorded on a Bruker Advance 300 or Bruker Advance III 400 spectrometer. Chemical shifts (δ) are given in ppm (parts per million) using solvent residual peak as reference. Coupling constants J are given in Hertz (Hz). Multiplicities are indicated as follows:

s	singlet	q	quadruplet
br. s	broad singlet	quint	quintuplet
d	doublet	hept	heptuplet
m	multiplet	t	triplet

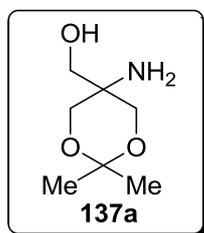
Mass spectra: Mass spectra were recorded on a Brüker Esquire 3000+ by the mass spectrometry service of the Département de Chimie Moléculaire, Grenoble.

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Thermoquest Orbitrap spectrometer at the LCOSB, UMR 7613, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

II. Procedures and characterizations

II.1. Preparation of cyclobutanones

II.1.a. [2+2] Cycloaddition with dichloketene and gem-disubstituted enol ether



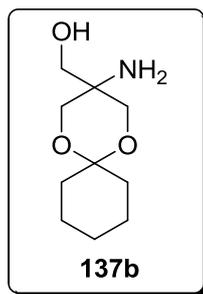
(5-Amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-methanol (137a).^{85a}

To a suspension of tris-(hydroxymethyl)-aminomethane (20.0 g, 137 mmol) in anhydrous DMF (50 mL) were added 2,2-dimethoxypropane (18 mL, 146 mmol) and a catalytic amount of APTS. The mixture was stirred at room temperature for 15 hours, then Et₃N (1 mL) was added prior removal of the volatiles under reduced pressure. The resulting gel was dissolved in AcOEt (500 mL) and Et₃N (16 mL) was again added. The white precipitate was filtered on a Büchner and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford a colorless solid. This solid was recrystallized in Et₂O to afford 17.4 g of amino-alcohol **137a** (85 %) as a white solid.

m.p.: 59 – 61 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 98.6 (Cq), 67.2 (2CH₂), 64.9 (CH₂OH), 50.4 (Cq), 25.1 (CH₃), 22.4 (CH₃).

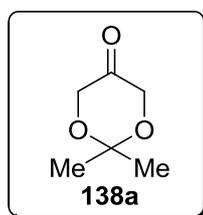


(3-Amino-1,5-dioxaspiro[5,5]undecan-3yl)-methanol (137b).

To a suspension of tris-(hydroxymethyl)-aminomethane (**136**) (10.0 g, 63.4 mmol) in anhydrous toluene (25 mL) were added cyclohexanone (7.6 mL, 73.0 mmol) and a catalytic amount of APTS. A Dean-Stark receiver was adapted and the mixture was reflux for 15 hours. Et₃N (0.5 mL) was then added before removal of the volatiles under reduced pressure. The resulting gel was dissolved in AcOEt (150 mL) and Et₃N (7 mL) was again added. The white precipitate was filtered on a Büchner and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized in AcOEt to afford 4.25 g of amino-alcohol **137b** (30 %) as a pale yellow solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.86 (s, 2H), 3.74 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 1.89-1.44 (m, 10H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 98.1 (C_q), 71.9 (CH₂OH), 67.4 (2CH₂), 58.6 (C_q), 37.6 (2CH₂), 25.4 (CH₂), 23.8 (2CH₂).

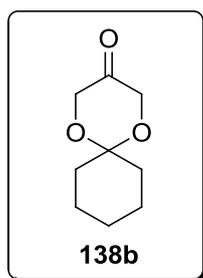


2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-one (138a).

To a solution of the amino-alcohol **137a** (2.0 g, 12.4 mmol) in water (40 mL) was added KH₂PO₄ (1.69 g, 12.4 mmol). The mixture was stirred at 10 °C and a solution of NaIO₄ (2.65 g, 12.4 mmol) in water (35 mL) was added over 3 hours. The solution was stirred for 1 hour at 10 °C, and for further 5 hours at room temperature. After addition of Na₂S₂O₃ (3.07 g, 12.4 mmol), the aqueous phase was extracted with dichloromethane, and the combined organic layers were then concentrated under reduced pressure. The residue was distilled under reduced pressure (bp = 50 °C, 22 mbar) to afford 968 mg of ketone **138a** (60 %) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.15 (s, 4H), 1.46 (s, 6H).

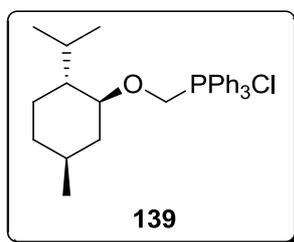
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 208.7 (C_q), 100.7 (C_q), 67.4 (2CH₂), 24.1 (2CH₃).



1,5-Dioxaspiro[5,5]undecan-3-one (138b).

To a solution of amino-alcohol **137b** (2.25 g, 11.2 mmol) in water (25 mL) were added KH_2PO_4 (1.67 g, 12.3 mmol) and dioxane (35 mL). The mixture was stirred at 0 °C and a solution of NaIO_4 (3.12 g, 14.6 mmol) in water (35 mL) was added over 2 hours. The solution was stirred for 1 hour at 0 °C and for further 5 hours at room temperature. After addition of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (4.4 g, 16.8 mmol), the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic layers were then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 pretreated with 2.5% of Et_3N (v/v), pentane / Et_2O 9:1) to afford 711 mg of ketone **138b** (37 %) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.15 (s, 4H), 1.99-1.55 (m, 10H).



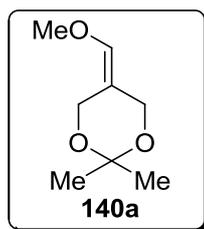
(Menthylloxymethyl)-triphenylphosphonium chloride (139).

To a solution of triphenylphosphine (1.41 g, 5.33 mmol) in solution in freshly distilled acetone (3 mL) was added (+)-chloromethylmenthyl ether (1 mL, 4.78 mmol) at 40 °C. After 5 min. a white precipitate was formed. The mixture was stirred for 6 hours. The white solid was then filtered on a Büchner, washed with acetone and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude compound **139** (2.07 g, 92 %) was obtained as a white paste and used without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.99-7.21 (m, 15H), 5.91-5.88 (m, 2H), 3.62 (dt, $J = 10.7$, 4.5 Hz, 1H), 2.35-2.11 (m, 3H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.11-0.90 (m, 4H), 0.88-0.73 (m, 3H), 0.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 135.4, 134.3, 134.2, 134.1, 133.9, 133.6, 117.5, 116.3, 83.8, 83.7, 63.1, 62.2, 48.4, 39.4, 31.2, 25.7, 23.1, 22.2, 20.3, 16.2.

$^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 19.3.



5-(Methoxymethylene)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane (**140a**).

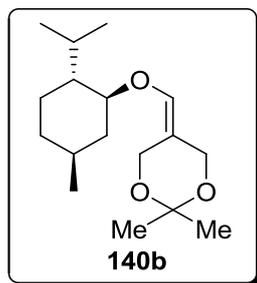
To a solution of (methoxymethyl)-triphenylphosphonium chloride (2.1 g, 6.15 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was added KHMDS (0.5M in toluene, 10.8 mL, 5.38 mmol) at -35 °C. The red mixture was stirred for 10 min. at this temperature, and for further 3.5 hours at room temperature. The ketone **138a** (200 mg, 1.54 mmol in THF (10 mL) was then added at -35 °C. The resulting mixture was allowed to warm to 0 °C before being refluxed for 2 hours. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5% of Et₃N (v/v), pentane / Et₂O 9:1) to afford 351 mg of enol ether **140a** as a brown oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.92 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.44 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 141.5 (CH), 109.4 (C_q), 99.1 (C_q), 61.0 (CH₂), 60.0 (CH₃), 57.8 (CH₂), 24.3 (2CH₃).

IR (neat): ν 3050, 2980, 2933, 2850, 1692, 1267, 1232, 1072 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 181.0 [M+Na]⁺.

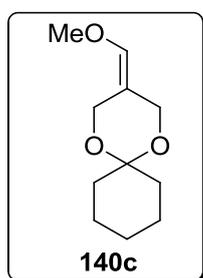


5-(Menthylloxymethylene)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane (**140b**).

To a solution of **140** (1.44 g, 3.1 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was added KHMDS (0.5M in toluene, 5.39 mL, 2.7 mmol) at -35 °C. The red mixture was stirred for 10 min. at this temperature and for further 3.5 hours at room temperature. The ketone **138a** (100 mg, 0.77 mmol) in solution in THF (6 mL) was then added at -35 °C. The resulting mixture was allowed to warm to 0 °C before being refluxed for 2 hours. The reaction was quenched with water and the

aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5% of Et₃N (v/v), pentane / Et₂O 9:1) to afford 46 mg of enol ether **140b** (22 %) as a brown oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.02 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H), 4.21 (dd, *J* = 17.4, 12.9 Hz, 2H), 3.38 (dt, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1H), 2.08 (d sept, *J* = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.40-1.21 (m, 2H), 0.92-0.88 (m, 9H), 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

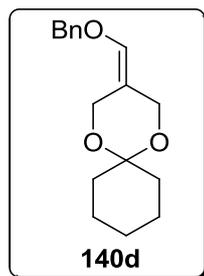


3-(Methoxymethylene)-1,5-dioxaspiro[5,5]undecane (140c).

To a solution of (methoxymethyl)-triphenylphosphonium chloride (1.00 g, 2.94 mmol) in anhydrous THF (4.5 mL) was added NaHMDS (1M in THF, 2.9 mL, 2.94 mmol) at -35 °C. The red mixture was stirred for 30 min at this temperature and for further 10 min at 0 °C. The ketone **138b** (100 mg, 0.59 mmol) in THF (3.5 mL) was then added at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 1 hour, then allowed to warm to room temperature and stirred for further 2 hours. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5% of Et₃N (v/v), pentane / Et₂O 9:1) to afford 72 mg of enol ether **140c** (61 %) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.92 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.79-1.75 (m, 4H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.45-1.39 (m, 2H).

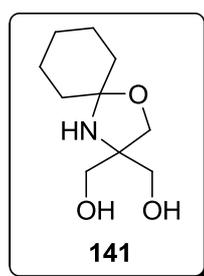
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 141.4 (CH), 60.2 (CH₂), 59.8 (CH₃), 57.0 (CH₂), 33.2 (2CH₂), 25.6 (CH₂), 22.5 (2CH₂).



3-(Benzyloxymethylene)-1,5-dioxaspiro[5,5]undecane (**140d**).

To a solution of (benzyloxymethyl)-triphenylphosphonium chloride (615 mg, 1.46 mmol) in anhydrous THF (2.5 mL) was added NaHMDS (1M in THF, 1.4 mL, 1.4 mmol) at -35 °C. The red mixture was stirred for 30 min at this temperature and for further 30 min at 0 °C. The ketone **138b** (170 mg, 0.29 mmol) in THF (1.5 mL) was then added at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 1 hour, then allowed to warm to room temperature and stirred for further 31 hours. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5% of Et₃N (v/v), pentane / Et₂O 9:1) to afford 15 mg of enol ether **140d** (19 %) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.36-7.29 (m, 5H), 6.07 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 1.78-1.74 (m, 4H), 1.57-1.39 (m, 6H).

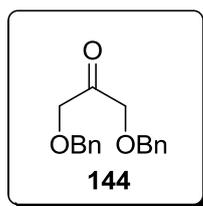


2,2-Bis-(hydroxymethyl)-1-aza-4-oxaspiro[4,5]decane (**141**).

To a suspension of tris-(hydroxymethyl)-aminomethane (**136**) (2.0 g, 12.7 mmol) in xylene (10 mL) were added cyclohexanone (1.31 mL, 12.7 mmol) and Et₃N (2.1 mL, 15.2 mmol). A Dean-Stark receiver was adapted and the mixture was refluxed for 7 hours. The volatiles were removed under reduced pressure and the residue was recrystallized in AcOEt to afford 1.58 g of oxazolidine **141** (62 %) as a pale yellow solid.

m.p.: 118 – 120 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.82 (s, 2H), 3.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 1.85-1.39 (m, 10H).



1,3-Bis-(benzyloxy)propan-2-one (144).

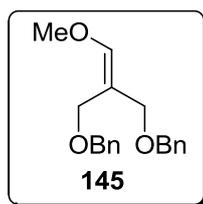
To a solution of oxazolidine **141** (1.58 g, 7.87 mmol) in anhydrous DMF (40 mL) was slowly added at 0 °C a suspension of NaH (60 wt% in oil, 1.26 g, 31.5 mmol) followed by a catalytic amount of TBAI and benzyl chloride (2.72 mL, 23.6 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The excess of sodium hydride was then hydrolyzed at 0 °C with methanol and water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to lead to dibenzylated oxazolidine **142**. This compound was treated with a solution of 3M HCl and the mixture was heated at 60 °C for 2 hours. After addition of ice, the mixture was neutralized with NaHCO₃. After extraction with dichloromethane, the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the alkoxyammonium **143**. To a solution **143** in water (20 mL) was added KH₂PO₄ (1.07 g, 7.87 mmol). The mixture was stirred at 0 °C and a solution of NaIO₄ (1.68 g, 7.87 mmol) in water (17 mL) was added over 2 hours. The solution was stirred for 1 hour at 0 °C and for further 5 hours at room temperature. After addition of Na₂S₂O₃ (1.95 g, 7.87 mmol), the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5% of Et₃N (v/v), pentane / Et₂O 8:2) to afford 533 mg of ketone **144** (25 %) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.37-7.29 (m, 10H), 4.55 (s, 4H), 4.22 (s, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 205.7 (C_q), 137.2 (C_q), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 73.7 (2CH₂), 73.6 (2CH₂).

IR (neat): ν 3050, 2980, 1740, 1419, 1263 cm⁻¹.

MS (DCI) *m/z* 288.0 [M+NH₄]⁺.

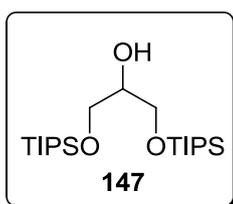


1,3-Bis-(benzyloxy)-2-(methoxymethylene)-propane (**145**).

To a solution of (methoxymethyl)-triphenylphosphonium chloride (254 mg, 0.74 mmol) in anhydrous THF (2.0 mL) was added *n*-BuLi (0.868M in toluene, 0.75 mL, 0.65 mmol) at -35 °C. The red mixture was stirred for 10 min. at this temperature and for further 1.5 hours at room temperature. The ketone **144** (50 mg, 0.19 mmol) in THF (2.0 mL) was then added at -35 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 1 hour, then allowed to warm to room temperature and stirred for further 2 hours. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5% of Et₃N (v/v), pentane / Et₂O 85:15) to afford 18 mg of enol ether **145** (32 %) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.34-7.26 (m, 10H), 6.21 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 4H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.64 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 149.5, 138.8, 138.6, 128.3, 128.2, 127.8, 127.5, 127.4, 111.5, 72.0, 71.8, 68.9, 63.3, 60.0.



1,3-Bis-(triisopropylsilyloxy)propan-2-ol (**147**).

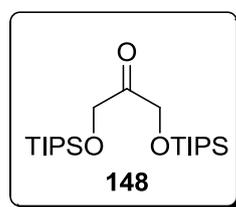
To a solution of glycerol **146** (0.4 mL, 5.43 mmol) in anhydrous DMF (5 mL) were added imidazole (1.11 g, 16.3 mmol), a catalytic amount of DMAP and TIPSCl (2.44 mL, 11.4 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 24 hours and neutralized with a saturated solution of NaHCO₃. The aqueous phase was extracted with AcOEt and the combined organic layer were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5% of Et₃N (v/v), pentane / Et₂O 19:1) to afford 2.10 g of alcohol **147** (96 %) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.80-3.71 (m, 5H), 1.11-1.00 (m, 42H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 72.2 (CH), 63.9 (2CH₂), 19.6 (12CH₃), 17.9 (6CH).

IR (neat): ν 3427, 2937, 2872, 1462, 1380, 1106 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 405.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 427.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 831.5 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.



1,3-Bis-(triisopropylsilyloxy)propan-2-one (148).

To a solution of alcohol **147** (1.55 g, 3.83 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added pyridinium chlorochromate (1.65 g, 7.67 mmol). The mixture was stirred for 3 days, and then filtered over a plug of silica. After concentration of the filtrate under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (SiO_2 pretreated with 2.5% of Et_3N (v/v), pentane / Et_2O 19.5:0.5) to afford 894 mg of ketone **148** (58 %) as a colorless oil.

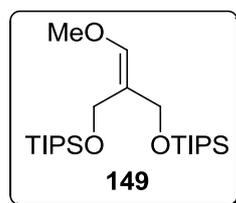
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.55 (s, 4H), 1.11-1.00 (m, 42H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 208.7 (C_q), 68.6 (2CH_2), 18.0 (12CH_3), 12.1 (6CH).

IR (neat): ν 2950, 2868, 1740, 1458, 1384, 1102 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 403.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 420.2 $[\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 425.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 441.2 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

Anal calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}_2$: C 62.63, H 11.52. Found: C 62.65, H 11.77.



1,3-Bis-(triisopropylsilyloxy)-2-(methoxymethylene)propane (149).

To a solution of (methoxymethyl)-triphenylphosphonium chloride (170 mg, 0.50 mmol) in anhydrous THF (2.0 mL) was added *n*-BuLi (0.87 M in toluene, 0.5 mL, 0.44 mmol) at $-35\text{ }^\circ\text{C}$. The red mixture was stirred for 10 min at this temperature and for further 1.5 hours at room temperature. The ketone **148** (50 mg, 0.12 mmol) in THF (2.0 mL) was then added at $-35\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 hour, then allowed to warm to room temperature and stirred for further 2 hours. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 pretreated with 2.5% of Et_3N (v/v), pentane / Et_2O 19.75:0.25) to afford 33 mg of enol ether **149** (64 %) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.01 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.21-1.03 (m, 42H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144.2 (CH), 117.5 (C_q), 61.5 (CH₂), 59.6 (CH₂), 56.4 (CH₃), 18.0 (12CH₃), 12.1 (3CH), 12.0 (3CH).

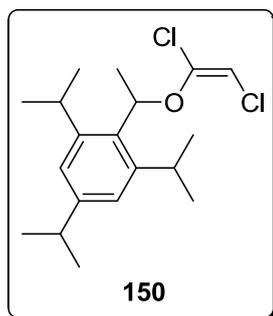
IR (neat): ν 3050, 2937, 2867, 1679, 1469, 1267, 1060 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 453.2 [M+Na]⁺, 469.2 [M+K]⁺.

General procedure for [2+2] cycloaddition with dichloroketene.

To enol ether (0.5 mmol) in degassed Et₂O (10 mL) at 20 °C was added Zn(Cu) (480 mg, 7.3 mmol), followed by trichloroacetyl chloride (0.11 mL, 1.0 mmol) dropwise over 30 min. the reaction was monitored by TLC and IR. The mixture was then filtered over celite®, and the filtrate was washed with a saturated solution of NaHCO₃, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

II.1.b. Synthesis of enol ethers



(*E*)-2-(1-(1,2-dichlorovinyl)oxyethyl)-1,3,5-triisopropylbenzene (**150**).

Potassium hydride (30% wt in oil, 19.6 g, 146.3 mmol) was weighed in a 500 mL two-necked round-bottom flask and degreased with pentane (3x30 mL). Under argon, dry THF (130 mL) was added. To the mixture at 0 °C was added dropwise a solution of Stericol® (24.2 g, 97.3 mmol) in dry THF (150 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 hours and then cooled down to -50 °C. A solution of trichloroethylene (9.6 mL, 106.9 mmol) in dry THF (50 mL) was added dropwise. The reaction was stirred at room temperature until TLC (pentane/ether 95:5) showed completion (2 hours). The reaction was cooled down to 0 °C and quenched by addition of methanol (10 mL) followed by water (20 mL). The mixture was poured on cold water (300 mL), extracted with pentane. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure at 0 °C to afford a black oil. This

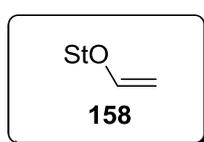
oil was purified by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5% of Et₃N (v/v), pentane 100%) to afford 29.2 g of dichloroenol ether **150** (87 %) as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.04 (s, 2H), 5.96 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.54 (bs, 2H), 2.87 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.29-1.24 (m, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.5 (Cq), 146.1 (Cq), 142.9 (Cq), 131.3 (Cq), 120.4 (CH), 119.3 (Cq), 98.3 (CH), 76.4 (CH), 34.3 (CH), 34.1 (CH), 29.4 (CH), 24.7 (CH₃), 24.5 (CH₃), 24.1 (CH₃), 23.9 (CH₃), 21.0 (CH₃).

IR (neat): ν 3088, 2955, 1622, 1603, 1457, 1046, 751 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 349.1 [M+Li]⁺.



1,3,5-Triisopropyl-2-(1-(ethenyloxy)ethyl)benzene (158).

To a solution of dichloroenol ether **150** (5.0 g, 14.6 mmol) in anhydrous THF (55 mL) at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 12.8 mL, 32.1 mmol). The solution was allowed to warm to -55 °C, stirred 10 min, and then quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ (6 mL) and water (6 mL). The solution was allowed to warm to 0 °C and was stirred for further 15 minutes. 30 mL of pyridine was added and the mixture was hydrogenated (1 atm of H₂) over palladium (10% w/w on BaSO₄, 960 mg) at room temperature until IR showed no remaining starting material (triple bond ≈ 2260 cm⁻¹, 1.5 h). The reaction mixture was filtered through Celite[®] and water was added. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with a saturated aqueous solution of CuSO₄, water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5% of Et₃N (v/v), pentane 100%) to afford 3.2 g of enol ether **158** (81 %) as a colorless oil.

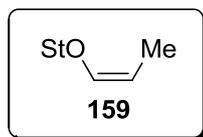
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.03 (bs, 2H), 6.34 (dd, *J* = 14.1, 4.2 Hz, 1H), 5.49 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.1, 1.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.27 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.88 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.66 (dd, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.30-1.20 (m, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 151.2 (CH), 148.0 (Cq), 132.9 (Cq), 120.6 (CH), 120.4 (Cq), 88.7 (CH₂), 74.3 (CH), 34.2 (CH), 30.0 (CH), 29.3 (CH), 24.7 (CH₃), 24.1 (CH₃), 22.6 (CH₃)

IR (neat): ν 2960, 2868, 1632, 1608, 1460, 1383, 1191, 1079 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 297.2 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{30}O_1Li$ $[M+Li]^+$: 281.2452. found: 281.2452.



(Z)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(prop-1-enyloxy)ethyl)benzene (159).

To a solution of dichloroenol ether **150** (2.40 g, 6.99 mmol) in anhydrous THF (30 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 6.2 mL, 15.5 mmol). The solution was allowed to warm to $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$, stirred 10 min and then MeI (2.6 mL, 41.9 mmol) (prefiltered through a plug of basic alumina) and distilled HMPA (10 mL) were added. The solution was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 45 min and was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 45 additional minutes. Anhydrous methanol (3 mL) was added and the crude mixture was poured into a cold saturated aqueous solution of NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with cold pentane and the combined organic layers were washed with cold brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The crude ynol ether was used immediately without purification. The crude ynol ether in 15 mL of pyridine was hydrogenated (1 atm of H_2) over palladium (10% w/w on $BaSO_4$, 480 mg) at room temperature until IR showed no remaining starting material (triple bond $\approx 2260\text{ cm}^{-1}$, 1.5h). The reaction mixture was filtered through Celite[®] and water was added. The aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were successively washed with a saturated aqueous solution of $CuSO_4$, water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 pretreated with 2.5% of Et_3N (v/v), pentane 100%) to afford 1.76 g of enol ether **159** (87 %) as a colorless oil.

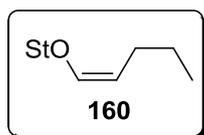
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.00 (s, 2H), 5.97-5.93 (m, 1H), 5.33 (q, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 4.29 (quint., $J = 6.7\text{ Hz}$, 1H), 3.93-3.05 (m, 2H), 2.86 (sept., $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H), 1.63-1.57 (m, 6H), 1.29-1.18 (m, 18H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 147.6, 144.7, 133.2, 121.9, 100.1, 75.2, 34.0, 29.0, 24.6, 23.9, 22.5, 9.4.

IR (neat): ν 2955, 2927, 2861, 1665, 1452, 1090 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 295.2 $[M+Li]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{32}O_1Na$ $[M+Na]^+$: 311.2345. found: 311.2551.



(Z)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(pent-1-enyloxy)ethyl)benzene (160).

To a solution of dichloroenol ether **150** (4.74 g, 13.8 mmol) in anhydrous THF (60 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 12.2 mL, 30.6 mmol). The solution was allowed to warm to $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$, stirred 10 min and then distilled *n*-PrI (8.1 mL, 82.7 mmol) and distilled HMPA (20 mL) were added. The solution was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 45 min and was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 45 additional minutes. Anhydrous methanol (6 mL) was added and the mixture was poured into a cold saturated aqueous solution of NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with cold pentane and the combined organic layers were washed with cold brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The crude enol ether was used immediately without purification.

The crude enol ether in 30 mL of pyridine was hydrogenated (1 atm of H_2) over palladium (10% w/w on BaSO_4 , 960 mg) at room temperature until IR showed no remaining starting material (triple bond $\approx 2260\text{ cm}^{-1}$, 1.5h). The reaction mixture was filtered through Celite[®] and water was added. The aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were successively washed with a saturated aqueous solution of CuSO_4 , water and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 pretreated with 2.5% of Et_3N (v/v), pentane 100%) to afford 2.35 g of enol ether **160** (54 %) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.00 (s, 2H), 5.93 (dt, $J = 6.3, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 5.31 (q, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H), 3.51 (brs, 2H), 2.86 (sept., $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 2.15-1.93 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 18H), 0.91 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 3H).

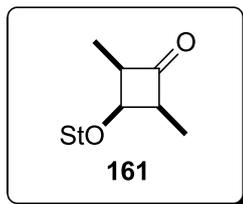
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 147.8, 144.1, 133.4, 119.5, 109.4, 75.3, 34.2, 29.5, 26.4, 24.8, 24.7, 24.1, 24.0, 23.1, 22.6, 14.0.

IR (neat): ν 2927, 2860, 1663, 1603, 1451, 1388, 1081 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 339.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_1\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$: 323.2921. found: 323.2927.

II.1.c. Cycloaddition with monosubstituted ketenes

**2,4-Dimethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (161).**

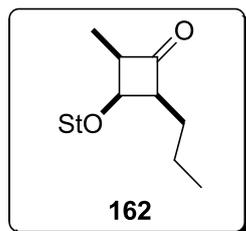
To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(ethenoxy)ethyl)benzene **159** (27.1 mg, 0.095 mmol) and Et₃N (290 μ L, 2.1 mmol) in 1.5 mL of anhydrous toluene in a sealed tube at 80 °C was added distilled propionyl chloride (2.1 mmol) in 2.7 mL of toluene over 2 hours. The mixture was stirred for further 17 hours, and the reaction was then stopped by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 98:2, then 96:4) to afford 23.9 mg of cyclobutanone **161** (73 %) as a white solid.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.08 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.26 (ps-t, J = 7.5, 1H), 3.95 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 3.34-3.24 (m, 2H), 3.14 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.87 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.29-1.27 (m, 21H), 1.15 (d, J = 7.5 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 214.3 (Cq), 149.1 (Cq), 147.7 (Cq), 146.0 (Cq), 132.7 (Cq), 123.4 (CH), 120.6 (CH), 72.4 (CH), 67.4 (CH), 57.5 (CH), 56.6 (CH), 34.1 (CH), 29.5 (CH), 28.2 (CH), 25.5 (CH₃), 25.3 (CH₃), 24.7 (CH₃), 24.5 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 22.7 (CH₃), 7.9 (CH₃), 7.4 (CH₃).

MS (ESI) m/z 367.2 [M+Na]⁺.

IR (neat): ν 3053, 2961, 1765, 1609, 1454, 1366, 1068 cm⁻¹.



2-Methyl-4-propyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (162).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(ethenyl)oxy)ethyl)benzene **159** (31.1 mg, 0.11 mmol) and Et₃N (147 μL, 1.05 mmol) in 0.5 mL of anhydrous toluene at 80 °C was added distilled valeryl chloride (125 μL, 1.05 mmol) in 4 mL of toluene over 8 hours. The mixture was stirred for further 14 hours, and the reaction was then stopped by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 96:4) to afford 29.3 mg of cyclobutanone **162** (72 %) as a white solid.

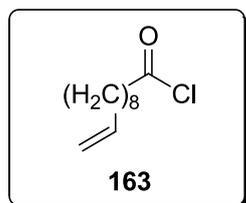
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.06 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.06 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.34 (ps-t, *J* = 7.4, 1H), 3.92 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.14 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.87 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.81-1.44 (m, 4H) 1.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.29-1.27 (m, 18H), 1.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 213.9 (Cq), 149.0 (Cq), 147.8 (Cq), 145.5 (Cq), 133.4 (Cq), 123.5 (CH), 120.7 (CH), 73.3 (CH), 68.2 (CH), 62.8 (CH), 56.7 (CH), 34.2 (CH), 29.5 (CH), 28.7 (CH), 26.2 (CH₂), 25.7 (CH₃), 25.2 (CH₃), 24.9 (CH₃), 24.6 (CH₃), 24.2 (CH₃), 24.1 (CH₃), 22.4 (CH₃), 21.5 (CH₂), 14.4 (CH₃), 7.7 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 395.2 [M+Na]⁺, 411.2 [M+K]⁺.

IR (neat): ν 3006, 2958, 1768, 1609, 1457, 1381, 1074 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₄₀O₂Li [M+Li]⁺: 379.3183. found: 379.3184.

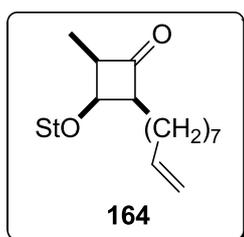


Undec-10-enoyl chloride (163).

To a solution of commercial undec-10-enoic acid (451 mg, 2.5 mmol) in 2 mL of anhydrous CH₂Cl₂ was added oxalyl chloride (630 μL, 7.3 mmol). The mixture was stirred at room

temperature for 14 hours and the volatiles were removed under reduced pressure to led the crude acyl chloride **163** which was engaged immediately in the cycloaddition reaction.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.81 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 4.02-4.92 (m, *J* = 22.4, 13.6 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.04 (ps-q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 10H).



2-Methyl-4-(non-8-enyl)-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (164).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(ethenyloxy)ethyl)benzene **159** (34.6 mg, 0.12 mmol) and Et₃N (345 μL, 2.5 mmol) in 1 mL of anhydrous toluene at 80 °C was added freshly prepared acyl chloride **163** (2.5 mmol) in 2 mL of toluene over 4 hours. The mixture was stirred for further 14 hours, and the reaction was then stopped by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 98:2) to afford 31.7 mg of cyclobutanone **164** (58 %) as a white solid.

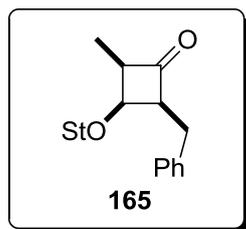
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.82 (tdd, *J* = 16.9, 10.0, 6.7 Hz, 1H), 5.05 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.03-4.88 (m, 2H), 4.33 (ps-t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.91 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.14 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.86 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.41-1.14 (m, 26H), 1.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 213.8 (Cq), 148.9 (Cq), 147.6 (Cq), 145.4 (Cq), 139.3 (CH), 133.3 (Cq), 123.4 (CH), 120.6 (CH), 114.3 (CH₂), 73.2 (CH), 68.2 (CH), 62.9 (CH), 56.6 (CH), 34.1 (CH), 33.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.4 (CH), 29.3 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.6 (CH), 28.2 (CH₂), 25.6 (CH₃), 25.1 (CH₃), 24.8 (CH₃), 24.5 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 23.9 (CH₂), 22.4 (CH₃), 7.6 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 477.3 [M+Na]⁺, 931.7 [2M+Na]⁺.

IR (neat): ν 3061, 2920, 1777, 1603, 1458, 1372, 1068 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₅₀O₂Li [M+Li]⁺: 461.3966. found: 461.3963.



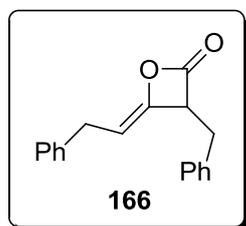
2-Benzyl-4-methyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (165).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(ethenyloxy)ethyl)benzene **159** (25.5 mg, 0.089 mmol) and Et₃N (61 μL, 0.44 mmol) in 1 mL of anhydrous toluene at 80 °C was added 3-phenylpropionyl chloride (freshly prepared from acid with oxalyl chloride) (0.44 mmol) in 1 mL of toluene over 4 hours. The mixture was stirred for further 3 hours after completion of addition. The reaction was then stopped by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 98:2 then 96:4) to afford 3.9 mg (10 %) of cyclobutanone **165** as a white solid and **166**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.35-7.30 (m, 5H), 7.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.85 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.91 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.31 (dq, *J* = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 24.8, 15.4, 7.7 Hz, 2H), 2.83 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.65 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.34-1.18 (m, 18H), 1.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* 443.2 [M+Na]⁺.

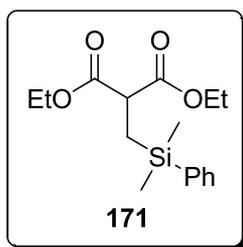
HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₄₀O₂Li [M+Li]⁺: 427.3183. found: 427.3184.



3-Benzyl-4-(2-phenylethylidene)oxetan-2-one (166).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.31-7.27 (m, 10H), 4.78 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 4.27 (dt, *J* = 6.3, 0.9 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.12 (ddd, *J* = 22.3, 14.3, 6.3 Hz, 2H).

MS (ESI) *m/z* 265.1 [M+H]⁺, 293.0 [M+C₂H₅]⁺.



Diethyl 2-((dimethyl(phenyl)silyl)-methyl)-malonate (171).

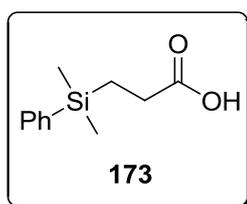
Diethyl malonate (**169**) (6.40 g, 40.0 mmol) was added slowly at 0 °C to NaH (60 wt% in oil, 1.60 g, 40.0 mmol) in 8 mL of anhydrous DMF. The mixture was stirred at 0 °C for 10 min, then warmed to 40 °C. (chloromethyl)-dimethyl(phenyl)silane (**171**) (4.92 g, 26.6 mmol) and tetrabutylammonium iodide (20.0 mg, 0.054 mmol) were added to the mixture at 40 °C. The solution was stirred at 70 °C for 20 h, and hydrolyzed with water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with water, and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 95:5 then 9:1) to afford 6.81 g (83 %) of malonate **171** as a colorless oil.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.50 (dd, *J* = 6.4, 3.1 Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 4.13-4.01 (m, 4H), 3.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.31 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.7 (2Cq), 137.9 (Cq), 133.8 (2CH), 129.3 (CH), 128.0 (2CH), 61.5 (2CH₂), 48.0 (CH), 15.4 (CH₂), 14.1 (2CH₃), -2.8 (CH₃), -3.1 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 331.1 [M+Na]⁺.

IR (neat): ν 3070, 2981, 1731, 1227 cm⁻¹.



3-(Dimethyl(phenyl)silyl)-propanoic acid (173).

To a solution of potassium hydroxide (4.97 g, 88.6 mmol) in 110 mL of absolute ethanol was added malonate **171** (6.81 g, 22.1 mmol) at room temperature. The mixture was refluxed for 3.5 h. The resultant mixture was acidified at 0 °C until pH = 1 with a 1 N solution of HCl. The aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford diacid **172**.

The crude diacid was dissolved in 70 mL of anhydrous pyridine and the solution was refluxed for 2.5 h. The resulting mixture was acidified to pH = 1 at 0 °C with a solution of HCl (6N). The aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / AcOEt / AcOH 90:10:1) to afford 4.34 g (94 %) of acid **173** as a colorless oil.

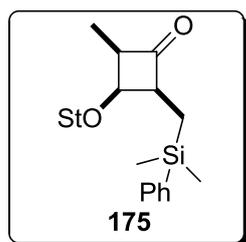
RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ (ppm) 7.50 (dd, *J* = 6.4, 3.0 Hz, 2H), 7.36 (m, 3H), 2.28 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.12-1.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 0.30 (s, 6H).

RMN ¹³C (75 MHz, MeOD): δ (ppm) 181.0 (Cq), 138.2 (Cq), 133.7 (2CH), 129.3 (CH), 128.0 (2CH), 29.0 (CH₂), 10.9 (CH₂), -3.2 (2CH₃).

MS (ESI) *m/z* 206.8 [M-H]⁻.

IR (neat): ν 3072, 2958, 1701, 1590, 1489, 1426, 1248, 1112 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₆O₂SiNa [M+Na]⁺: 231.0812. found: 231.0813.



2-((Dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-4-methyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (175).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(ethenyloxy)ethyl)benzene **159** (23.7 mg, 0.08 mmol) and Et₃N (120 μL, 0.9 mmol) in 1 mL of anhydrous toluene at 70 °C was added 3-(dimethyl(phenyl)silyl)-propionyl chloride **174** (freshly prepared from acid with oxalyl chloride) (0.9 mmol) in 1 mL of toluene over 4 hours. The mixture was stirred for further 16 hours, and the reaction was then stopped by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 98:2, 97:3 then 96:4) to afford 30.8 mg (78 %) of cyclobutanone **175** as a white solid.

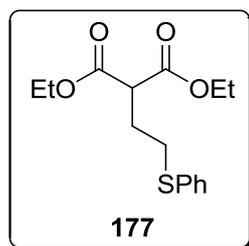
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.57 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.10 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.27 (ps-t, *J* = 7.3, 1H), 3.94 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.10 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.88 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.28-1.16 (m, 20H), 1.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.98 (m, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 212.9 (Cq), 148.8 (Cq), 147.5 (Cq), 145.3 (Cq), 139.2 (Cq), 133.7 (2CH), 133.4 (Cq), 129.1 (CH), 128.0 (2CH), 123.4 (CH), 120.6 (CH), 73.1 (CH), 68.7 (CH), 58.5 (CH), 56.3 (CH), 34.1 (CH), 29.3 (CH), 28.7 (CH), 25.6 (CH_3), 25.1 (CH_3), 25.0 (CH_3), 24.4 (CH_3), 24.1 (CH_3), 24.0 (CH_3), 22.3 (CH_3), 9.6 (CH_2), 7.7 (CH_3), -2.0 (CH_3), -2.6 (CH_3).

MS (ESI) m/z 501.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 979.3 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): ν 3065, 2955, 1777, 1606, 1460, 1372, 1074 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{SiLi}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$: 485.3422. found: 485.3422.



Diethyl 2-(2-(phenylthio)-ethyl)-malonate (177).

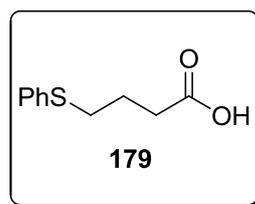
Diethyl malonate (**169**) (2.20 g, 13.8 mmol) was added slowly at 0 °C to NaH (60 wt% in oil, 1.20 g, 30.0 mmol) in 16 mL of anhydrous DMF. The mixture was stirred at 0 °C for 15 min, and allowed to warm to room temperature. (2-chloroethyl)-phenyl sulfide (**177**) (4.69g, 27.2 mmol) and tetrabutylammonium iodide (500 mg, 1.35 mmol) were added to the mixture. The solution was stirred at room temperature for 1 h and at 60 °C for further 4.5 days. The reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic layers were washed with water, and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane / Et_2O 95:5) to afford 2.33 g (57 %) of malonate **177** as a yellow oil.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.37-7.34 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.21 (ps-q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 169.1 (2Cq), 135.7 (Cq), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 61.7 (2 CH_2), 50.7 (CH), 31.6 (CH_2), 28.5 (CH_2), 14.2 (2 CH_3).

MS (ESI) m/z 297.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 319.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): ν 3059, 2974, 1730, 1581, 1479, 1439, 1365, 1172, 1033 cm^{-1} .



4-(Phenylthio)-butanoic acid (**179**).

To a solution of potassium hydroxide (2.54 g, 45.3 mmol) in 100 mL of absolute ethanol was added malonate **177** (2.33 g, 7.9 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 19 h. The resulting mixture was then acidified to pH = 1 at 0 °C with a solution of HCl (2N). The aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed brine then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude diacid **178**.

The crude diacid **178** was dissolved in 20 mL of anhydrous pyridine and the solution refluxed for 2.5 h. The resulting mixture was acidified to pH = 1 at 0 °C with a solution of HCl (6N). The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O / AcOH 98:2:1, 96:4:1, 94:6:1, then 70:30:1) to afford 946 mg (61 %) of acid **179** as a white solid.

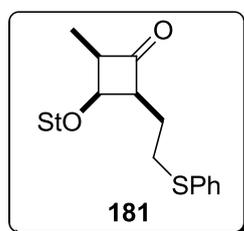
RMN ¹H (300 MHz, MeOD): δ (ppm) 7.37-7.25 (m, 4H), 7.20-7.14 (m, 1H), 2.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.89 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 178.7 (Cq), 136.0 (Cq), 129.7 (2CH), 129.1 (2CH), 126.3 (CH), 33.1 (CH₂), 32.6 (CH₂), 24.2 (CH₂).

MS (ESI) *m/z* 194.8 [M-H]⁻.

IR (neat): ν 3053, 2960, 1708, 1537, 1584, 1484, 1476, 1438, 1315, 1192 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₃O₂Na [M+H]⁺: 197.0631. found: 197.0634.



2-(2-(Phenylthio)ethyl)-4-methyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (**181**).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(ethenyloxy)ethyl)benzene **159** (25.8 mg, 0.089 mmol) and Et₃N (122 μL, 0.9 mmol) in 1 mL of anhydrous toluene at 80 °C was added 4-

(phenylthio)butanoyl chloride **180** (freshly prepared from acid with oxalyl chloride) (0.9 mmol) in 1 mL of toluene over 4 hours and the mixture was stirred for further 14 hours. The reaction was stopped by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, 1st purification; eluent: pentane / Et₂O 96:4 to 93:7, 2nd purification 96:4) to afford 8.0 mg (19 %) of cyclobutanone **181** as a white solid.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.40-7.27 (m, 4H), 7.22-1.17 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.98 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.83 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.85 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.29-1.92 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.26-1.14 (m, 18H), 1.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H).

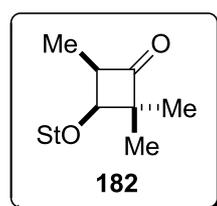
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 212.8 (Cq), 148.9 (Cq), 147.7 (Cq), 145.5 (Cq), 136.1 (Cq), 133.0 (Cq), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (2CH), 126.3 (CH), 123.4 (CH), 120.7 (CH), 73.3 (CH), 68.0 (CH), 61.0 (CH), 56.7 (CH), 34.1 (CH), 32.1 (CH₂), 29.4 (CH), 28.6 (CH), 25.5 (CH₃), 25.1 (CH₃), 24.8 (CH₃), 24.5 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 23.9 (CH₂), 22.4 (CH₃), 7.5 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 489.2 [M+Na]⁺, 505.0 [M+K]⁺, 955.4 [2M+Na]⁺.

IR (neat): ν 3059, 2955, 1771, 1603, 1457, 1375, 1068 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₄₂O₂SLi [M+Li]⁺: 473.3061. found: 473.3060.

II.1.d. Cycloaddition with symmetrical disubstituted ketenes



2,2,4-Trimethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (**182**).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(ethenyloxy)ethyl)benzene **159** (24.2 mg, 0.084 mmol) and Et₃N (117 μL, 0.84 mmol) in 1 mL of anhydrous toluene in a sealed tube at 110 °C was added distilled isobutyryl chloride (88.5 μL, 0.84 mmol) in 1 mL of toluene over 2 hours, and the mixture was stirred for further 14 hours. The reaction was stopped by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash

chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 98:2 to 96:4) to afford 29.7 mg (99 %) of cyclobutanone **182** as a colorless oil.

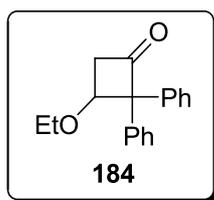
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.06 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.97 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 3.16 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.88 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.33-1.12 (m, 27H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 218.7 (Cq), 149.1 (Cq), 147.7 (Cq), 146.1 (Cq), 132.5 (Cq), 123.5 (CH), 120.6 (CH), 74.0 (CH), 72.4 (CH), 62.4 (Cq), 54.2 (CH), 34.1 (CH), 29.4 (CH), 28.2 (CH), 25.5 (CH₃), 25.2 (CH₃), 25.1 (CH₃), 24.2 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 23.1 (CH₃), 22.9 (CH₃), 16.7 (CH₃), 8.1 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 381.2 [M+Na]⁺.

IR (neat): ν 3060, 2965, 1780, 1606, 1457, 1382, 1071 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₃₈O₂Li [M+Li]⁺: 365.3027. found: 365.3026.



3-Ethoxy-2,2-diphenylcyclobutanone (184).

To a solution of diphenylacetyl chloride (600 mg, 2.60 mmol) in 3 mL of CH₂Cl₂ at 0 °C was added slowly a solution of ethylvinyl ether (**183**) (750 μL, 7.80 mmol) and Et₃N (350 μL, 2.60 mmol) in 3 mL of CH₂Cl₂. The solution was then allowed to warm to room temperature and stirred for further 3 hours, and quenched with water. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were successively washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 95:5 then 85:15) to afford 497 mg (72 %) of cyclobutanone **184** as a yellow solid.

m.p.: 61 – 62 °C

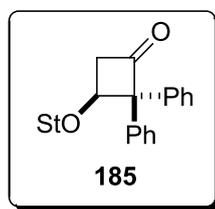
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.29-7.21 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.54 (quint., *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.43-3.34 m, 2H), 3.20 (dd, *J* = 18.0, 5.6 Hz, 1H), 1.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 207.9, 139.9, 138.1, 128.9, 128.8, 128.1, 127.6, 127.4, 127.2, 73.8, 65.8, 52.0, 29.9, 15.1.

IR (neat): ν 2975, 2922, 1780, 1494, 1446 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 289.1 $[M+Na]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{18}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 289.11990. found: 289.11995.



2,2-Diphenyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (185).

To a solution of diphenylacetyl chloride (180 mg, 0.78 mmol) in 1 mL of CH_2Cl_2 at 0 °C was slowly added a solution of 1,3,5-triisopropyl-2-(1-(vinylloxy)ethyl)benzene **158** (30 mg, 0.11 mmol) and Et_3N (140 μ L, 1.00 mmol) in 2 mL of CH_2Cl_2 . The solution was then allowed to warm to room temperature, stirred for further 16 hours, and quenched with water. The aqueous phase was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 pretreated with 2.5% of Et_3N (v/v), pentane / Et_2O 98:2) to afford 30 mg (58 %) of cyclobutanone **185** as a white foam.

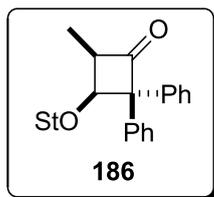
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.30-7.25 (m, 8H), 7.22-7.20 (m, 2 H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.82 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.64 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.84 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 18.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.88 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 208.6 (Cq), 148.0 (Cq), 139.1 (Cq), 138.4 (Cq), 132.6 (Cq), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 123.4 (CH), 120.7 (CH), 80.6 (Cq), 72.6 (CH), 71.6 (CH), 52.5 (CH_2), 34.1 (CH), 29.3 (CH), 28.3 (CH), 25.4 (CH_3), 25.0 (CH_3), 24.8 (CH_3), 24.1 (CH_3), 24.0 (CH_3), 23.6 (CH_3), 22.7 (CH_3).

IR (neat): ν 2960, 2930, 2868, 1782, 1494, 1446, 1074, 908 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 491.2 $[M+Na]^+$, 507.2 $[M+K]^+$.

HRMS (ESI) calcd for $C_{33}H_{40}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 491.29205. found: 491.29233.



2,2-Diphenyl-4-methyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (186).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(prop-1-enyloxy)ethyl)benzene **159** (300 mg, 1.04 mmol) and Et₃N (755 μ L, 5.41 mmol) in 6 mL of anhydrous toluene at 35 °C was added a solution of diphenylacetyl chloride (1.20 g, 5.2 mmol) in 5 mL of toluene over 5 hours. The mixture was stirred for further 18 hours, and then quenched by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N), and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 98:2) to afford 390 mg (78 %) of cyclobutanone **186** as a white solid.

m.p.: 123 – 124 °C

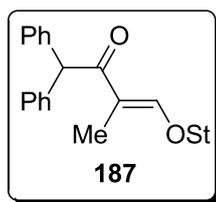
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.34-7.27 (m, 8H), 7.11-7.10 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (hept., *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.47 (quint., *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.23 (m, 9H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 149.4, 147.9, 146.5, 138.9, 138.1, 132.2, 129.8, 129.1, 128.4, 127.8, 127.6, 127.4, 123.4, 120.7, 73.6, 71.3, 55.7, 34.1, 29.4, 27.9, 25.5, 25.4, 25.3, 24.1, 24.0, 23.1, 22.4, 6.5.

IR (neat): ν 2960, 2934, 2869, 1780, 1446, 1071 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 505.3 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₄₂O₂Na [M+Na]⁺: 505.30770. found: 505.30765.

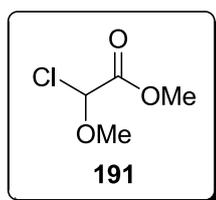


(E)-3-methyl-1,1-diphenyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)but-3-en-2-one (187).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.28-7.10 (m, 10H), 6.98 (s, 2H), 6.16 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.97 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.87 (hept., $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.18-1.15 (m, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171.1, 149.7, 147.9, 145.5, 140.7, 140.5, 138.7, 138.0, 132.9, 132.5, 130.3, 129.7, 128.9, 128.6, 128.4, 128.1, 127.2, 126.9, 126.8, 108.7, 76.6, 57.0, 34.2, 29.1, 24.8, 24.6, 24.1, 24.0, 22.7, 12.5.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 505.30770. found: 505.30783.

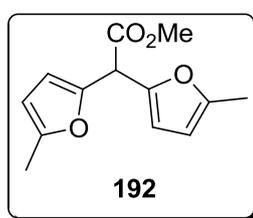


Methyl 2-chloro-2-methoxyacetate (191).

To a solution of methyl 2,2-dimethoxyacetate **190** (12.1 g, 90.0 mmol) in 8 mL of distilled AcCl at 35 °C was added diiodide (200.0 mg). The mixture was stirred for 6 hours at 60 °C, and then allowed to cool to room temperature. Purification by distillation under reduced pressure (bp =69 °C, 9 mbar) afforded 9.4 g (75.0 %) of methyl 2-chloro-2-methoxyacetate (**191**) as an orange oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.75 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 165.8 (Cq), 89.6 (CH), 57.6 (CH_3), 53.4 (CH_3).



Methyl 2,2-bis(5-methylfuran-2-yl)acetate (192).

To a suspension of ZnCl_2 (10.2 g, 74.4 mmol) in 30 mL of anhydrous THF was added slowly at room temperature a solution of methyl 2-chloro-2-methoxyacetate (**191**) (9.4 g, 67.6 mmol) and methylfuran (18.3 mL, 202.8 mmol) in 20 mL of anhydrous THF. The mixture was stirred for further 2 hours, and then quenched by addition of water. The aqueous phase was extracted with

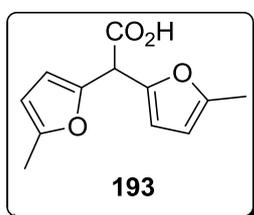
Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N), and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 95:5) to afford 6.5 g (41 %) of methyl 2,2-bis(5-methylfur-2-yl)acetate (**192**) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.15 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 5.93 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.28 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 169.6 (Cq), 152.2 (2Cq), 147.4 (2Cq), 109.0 (2CH), 106.6 (2CH), 52.9 (CH₃), 45.6 (CH), 13.7 (2CH₃).

IR (neat): ν 2952, 2923, 1748, 1592, 1211, 1023, 784 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 257.1 [M+Na]⁺, 273.0 [M+K]⁺, 491.1 [2M+Na]⁺.



Acid 2,2-bis(5-methylfuran-2-yl)acetic (**193**).

To a solution of methyl 2,2-bis(5-methylfuran-2-yl)acetate (**192**) (6.5 g, 27.6 mmol) in 25 mL of methanol was added potassium hydroxide (3.1 g, 55.3 mmol). The mixture was stirred for 2 hours at room temperature, and then quenched by addition of water. The aqueous phase was washed with Et₂O, acidified with a 10 % solution of HCl until pH = 1 and extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford 5.7 g (94 %) of acid 2,2-bis(5-methylfuran-2-yl)acetic (**193**) as a green solid.

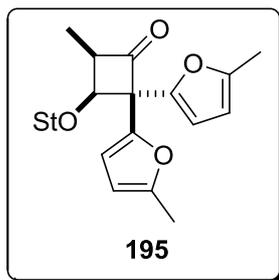
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.19 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 5.94 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 2.29 (d, *J* = 0.6 Hz, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.5 (Cq), 152.4 (2Cq), 146.7 (2Cq), 109.4 (2CH), 106.7 (2CH), 45.4 (CH), 13.7 (2CH₃).

IR (neat): ν 2923, 1716, 1562, 1218, 1024, 785 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 243.0 [M+Na]⁺, 265.0 [M-H+2Na]⁺, 463.1 [2M+Na]⁺, 485.1 [2M-H+2Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₂O₄Na [M+Na]⁺: 243.06278. found: 243.06246.



2,2-Di-(5-methylfur-2-yl)-4-methyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (195).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(prop-1-enyloxy)ethyl)benzene **159** (50 mg, 0.17 mmol), Proton Sponge® (144 mg, 0.66 mmol) and *i*Pr₂NEt (6 μL, 0.03 mmol) in 2 mL of anhydrous toluene at 50 °C was added 2,2-bis(5-methylfur-2-yl)acetyl chloride (**194**) (0.68 mmol) in 2 mL of toluene over 2 hours, and then quenched by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 98:2) to afford 68.0 mg (80 %) of cyclobutanone **195** as a yellow solid.

m.p.: 92 – 93 °C

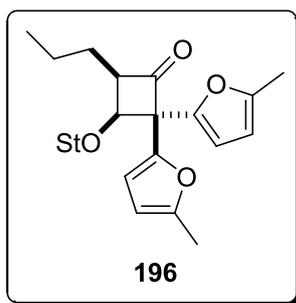
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.02-6.00 (m, 2H), 5.89 (dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 4.93 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (hept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.13 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.87 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.27-1.19 (m, 18H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 206.9 (Cq), 152.4 (Cq), 152.3 (Cq), 149.3 (Cq), 148.6 (Cq), 147.7 (Cq), 147.0 (Cq), 146.3 (Cq), 132.6 (Cq), 123.3 (CH), 120.5 (CH), 110.9 (CH), 108.5 (CH), 106.7 (CH), 106.6 (CH), 73.5 (CH), 71.6 (CH), 66.0 (Cq), 56.0 (CH), 34.1 (CH), 29.2 (CH), 28.1 (CH), 25.6 (CH₃), 25.3 (CH₃), 25.1 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 23.6 (CH₃), 22.6 (CH₃), 13.9 (CH₃), 13.8 (CH₃), 7.7 (CH₃).

IR (neat): ν 2961, 2871, 1791, 1608, 1457, 1215, 1072 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 513.3 [M+Na]⁺, 1003.5 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₄₂O₂Na [M+Na]⁺: 513.29753. found: 505.29758.



2,2-Di-(5-methylfur-2-yl)-4-propyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (196).

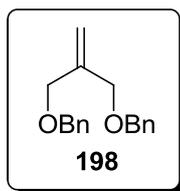
To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(pent-1-enyloxy)ethyl)benzene **160** (58 mg, 0.18 mmol), Proton Sponge® (148 mg, 0.69 mmol) and *i*Pr₂NEt (5 μL, 0.03 mmol) in 1 mL of anhydrous toluene at 50 °C was added 2,2-bis(5-methylfur-2-yl)acetyl chloride (**194**) (0.70 mmol) in 2 mL of toluene over 2 hours. The mixture was stirred for further 2 hours; and then quenched by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5% of Et₃N (v/v), pentane / Et₂O 98:2) to afford 66.0 mg (65 %) of cyclobutanone **196** as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.02-6.00 (m, 2H), 5.89 (m, 1H), 4.99 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.84 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.08 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.86 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.92-1.99 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.26-1.13 (m, 21H), 0.91 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 206.6 (Cq), 152.4 (Cq), 152.3 (Cq), 149.3 (Cq), 148.9 (Cq), 147.7 (Cq), 146.9 (Cq), 146.2 (Cq), 132.7 (Cq), 123.3 (CH), 120.5 (CH), 110.8 (CH), 108.5 (CH), 106.6 (CH), 106.5 (CH), 73.8 (CH), 71.9 (CH), 61.2 (CH), 34.1 (CH), 29.3 (CH), 28.2 (CH), 26.5 (CH₂), 25.5 (CH₃), 25.4 (CH₃), 25.2 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 23.5 (CH₃), 22.7 (CH₃), 21.5 (CH₂), 14.2 (CH₃), 13.9 (CH₃), 13.8 (CH₃).

IR (neat): ν 2958, 2933, 1780, 1606, 1543, 1378, 1071 cm⁻¹.

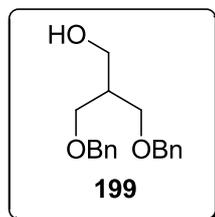
MS (ESI) *m/z* 519.0 [M+H]⁺, 541.4 [M+Na]⁺, 1060.6 [2M+Na]⁺.



3-Benzyloxy-2-(benzyloxymethyl)prop-1-ène (198).

To a solution of 2-methylenepropane-1,3-diol (**197**) (0.65 g, 7.36 mmol) in DMF (15 mL) at 0 °C was added NaH (60 %wt in oil, 0.88 g, 22.1 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 1 hour, and then allowed to warm to room temperature. TBAI (136 mg, 037 mmol) and BnCl (2.5 mL, 22.1 mmol) were added and the mixture was stirred for further 18 hours. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 98:2) to afford the desired product **198** as a colorless oil (1.92 g, 97 %).

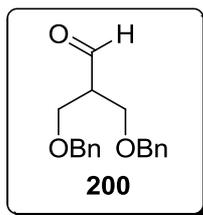
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.38-7.28 (m, 10H), 5.27 (ps-t, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.08 (s, 4H).



3-Benzyloxy-2-(benzyloxymethyl)propanol (199).

To a solution of 3-benzyloxy-2-(benzyloxymethyl)prop-1-ène (**198**) (1.92 g, 7.16 mmol) in THF (30 mL) at 0 °C was added BH₃.SMe₂ (0.68 mL, 7.16 mmol). The mixture was stirred for 1 h at 0 °C, allowed to warm to room temperature, and stirred for further 3 h. The reaction was cooled down to 0 °C, and water (15 mL) was added, followed by NaBO₃.4H₂O (5.51 g, 35.8 mmol). The mixture was stirred for further 1 h at 0 °C, allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5% of Et₃N (v/v), pentane / AcOEt 8:2) to afford 1.92 g (94%) of alcohol **199** as a colorless oil.

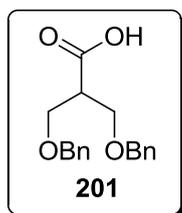
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.39-7.28 (m, 10H), 4.51 (s, 4H), 3.86 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.62 (m, 4H), 2.57 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.20 (hept, *J* = 5.1 Hz, 1H).



3-Benzyloxy-2-(benzyloxymethyl)propanal (**200**).

To a solution of DMSO (1.8 mL, 26.25 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was slowly added $(\text{COCl})_2$ (450 μL , 5.25 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The mixture was stirred for 15 min and **199** (0.50 g, 1.75 mmol) in CH_2Cl_2 (11 mL) was added. The reaction was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min and Et_3N (3.7 mL, 26.25 mmol) was added. The mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for further 4 hours, allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of KH_2PO_4 and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 pretreated with 2.5% of Et_3N (v/v), pentane / AcOEt 95:5) to afford 0.35 g (70 %) of aldehyde **200** as a yellow oil.

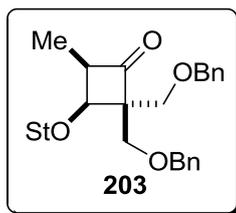
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.39-7.28 (m, 10H), 4.58 (s, 4H), 3.86 (dd, $J = 9.3, 5.7$ Hz, 2H), 3.80 (dd, $J = 9.6, 5.7$ Hz, 2H), 2.20 (dq, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 1H).



3-Benzyloxy-2-(benzyloxymethyl)propanoic acid (**201**).

To a solution of aldehyde **200** (0.75 g, 2.64 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ was added 2-methylbutene (3.4 mL), followed by a solution of NaClO_2 (1.91 g, 21.1 mmol) and KH_2PO_4 (2.53 g, 21.1 mmol) in water (16 mL). The reaction was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 min then allowed to warm to room temperature and stirred for further 2 hours. The reaction was quenched with a 1N aqueous solution of HCl, and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford 0.69 g (85 %) of acid **201** as a yellow oil used without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.39-7.28 (m, 10H), 4.54 (s, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.02 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H).

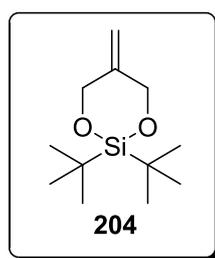


2,2-Di(benzyloxymethyl)-4-methyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (203).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(prop-1-enyloxy)ethyl)benzene **159** (80 mg, .27 mmol), Et₃N (195 μL, 1.38 mmol) in 2 mL of anhydrous toluene at 60 °C was added 3-benzyloxy-2-(benzyloxymethyl)propanoyl chloride (**202**) (freshly prepared from acid **201** with oxalyl chloride) (1.38 mmol) in 2 mL of toluene over 2 hours. The reaction was stirred overnight at 60 °C and quenched by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5% of Et₃N (v/v), pentane / Et₂O 98:2 then 95:5 and 9:1) to afford 1.8 mg (2 %) of cyclobutanone **203**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.39-7.28 (m, 10H), 7.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.21 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 4H), 4.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.81-3.72 (m, 4H), 2.96 (quint, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.87 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.27-1.19 (m, 18H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

IR (neat): ν 2960, 2869, 1775, 1606, 1453 cm⁻¹.



2,2-Di-tert-butyl-5-methylene-1,3,2-dioxasilinane (204).

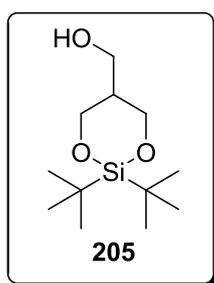
To a solution of 2-methylenepropane-1,3-diol (**197**) (0.50 g, 5.67 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (25 mL) was added 2,6-lutidine (1.4 mL, 12.48 mmol). The reaction was cooled down to -78 °C and di-tert-butylsilyl bis(trifluoromethanesulfonate) (1.8 mL, 5.67 mmol) was added. The mixture was stirred for 2 hours at -78 °C and allowed to warm slowly to room temperature. Once at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine,

dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 pretreated with 2.5% of Et_3N (v/v), pentane 100%) to afford the desired product **204** as a colorless oil which crystallized in the freezer (1.15 g, 88 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.97 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 1.02 (s, 18H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 144.7 (Cq), 112.1 (CH_2), 68.8 (CH_2), 27.2 (CH_3), 21.3 (Cq).

IR (neat): 3432, 2934, 2858, 1633, 1470, 1403, 1189, 1101, 1034, 827, 782, 652 cm^{-1} .



(2,2-Di-tert-butyl-1,3,2-dioxasilinan-5-yl)methanol (205).

To a solution of 2,2-di-tert-butyl-5-methylene-1,3,2-dioxasilinane **204** (1.15 g, 5.69 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C was added $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (537 μL , 5.69 mmol). The mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then warmed to room temperature and stirred for further 3 h. The reaction was cooled down to 0 °C and water (10 mL) was added, followed by the addition of $\text{NaBO}_3\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (4.38 g, 28.45 mmol). The mixture was stirred for 30 min at 0 °C then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The aqueous phase was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 pretreated with 2.5% of Et_3N (v/v), pentane / AcOEt 8:2) to afford 0.85 g (61 %) of alcohol **205** as a colorless oil.

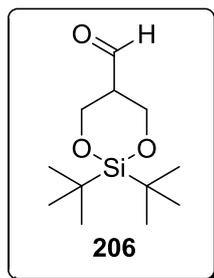
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.19 (dd, $J = 10.2, 3.6\text{Hz}$, 2H), 3.93 (dd, $J = 10.2, 10.2\text{Hz}$, 2H), 3.52 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.03 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 66.9 (CH_2), 61.3 (CH_2), 42.7 (CH), 27.4 (CH_3), 27.2 (CH_3), 22.5 (Cq), 20.3 (Cq).

IR (neat): 3443, 2934, 2859, 1633, 1471, 1402, 1189, 1150, 1096, 1011, 826, 873, 652 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 247.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 269.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 247.1651. found: 247.17240.



2,2-Di-tert-butyl-1,3,2-dioxasilinane-5-carbaldehyde (206).

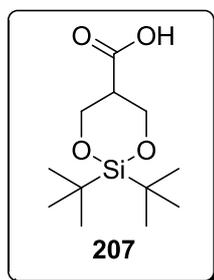
To a solution of DMSO (1.0 mL, 13.76 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) at -78 °C was slowly added (COCl)₂ (0.9 mL, 10.32 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL). The mixture was stirred for 15 min and **205** (0.85 g, 3.44 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) was added. The reaction was stirred at -78 °C for 30 min and Et₃N (2.09 g, 20.64 mmol) was added. The mixture was stirred at -78 °C for further 40 min, and then allowed to warm to 0 °C and stirred at 0 °C for further 1 hour. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of KH₂PO₄ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 0.84 g (90 %) of aldehyde **206** as a yellow oil which was used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.77 (s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.0, 4.4Hz, 2H), 4.38 (dd, *J* = 11.0, 6.6Hz, 2H), 2.74 (ddd, *J* = 11.0, 6.6, 4.4Hz, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.99 (s, 9H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ (ppm) 201.0 (CH), 63.5 (CH₂), 52.7 (CH), 27.6 (CH₃), 27.3 (CH₃), 21.9 (Cq), 21.6 (Cq).

IR (neat): 2984, 2860, 1724, 1473, 1148, 1098, 827, 653 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 267.1 [M+Na]⁺.



2,2-Di-tert-butyl-1,3,2-dioxasilinane-5-carboxylic acid (207).

To a solution of aldehyde **206** (0.84 g, 3.44 mmol) in CH₂Cl₂ (33 mL) at 0 °C was added 2-methylbutene (4.5 mL), followed by a solution of NaClO₂ (2.6 g, 28.16 mmol) and KH₂PO₄ (3.9 g, 28.16 mmol) in water (25 mL). The reaction was stirred at 0 °C for 30 min, and then allowed to warm to room temperature and stirred for further 3.5 hours. The reaction was quenched with a 1N solution of HCl and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic

layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 0.88g (96 %) of acid **207** as a colorless oil with was used without further purification.

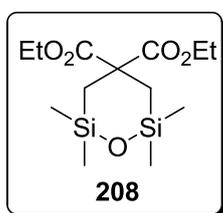
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.35 (dd, *J* = 10.8, 4.7Hz, 2H), 4.38 (dd, *J* = 10.8, 10.5Hz, 2H), 3.04 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 1.03 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 175.0 (Cq), 65.2 (CH₂), 45.5 (CH), 27.3 (CH₃), 27.2 (CH₃), 22.4 (Cq), 20.6 (Cq).

IR (neat) : 2934, 2861, 1712, 1473, 1364, 1148, 1086, 827, 654 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 283.1 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₂₄O₄SiNa [M+Na]⁺: 283.13416. found: 283.13361.



Diethyl 3,3,5,5-tetramethyl-3,5-disila-4-oxa-cyclohexane-1,1-dicarboxylate (208).

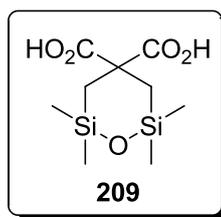
To NaH (60 % wt in oil, 4.1 g, 102 mmol) in 45 mL of dimethylcarbitol at 0 °C was slowly added diethylmalonate (**169**) (15.6 mL, 102 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 15 min, and then allowed to warm to room temperature. The clear mixture was warmed to 40°C and bis(chloromethyl)tetramethyldisiloxane (7.5 mL, 51.5 mmol) was added. After completion of the addition, the mixture was warmed to 150 °C for further 18 hours. After cooling to room temperature, the mixture was filtered through a plug of sand, which was subsequently washed with AcOEt. After removal of AcOEt under reduced pressure, the residue was distilled under vacuum (bp = 105-110 °C, 13 mmHg) to afford 9.16 g (56 %) of diester **208** as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 4 H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 1.19 (s, 4 H), 0.16 (s, 12 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.8 (Cq), 61.4 (CH₂), 53.4 (Cq), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃), 2.1 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 341.1 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₂₆O₅Si₂Na [M+Na]⁺: 341.12110. found: 341.12088.



3,3,5,5-Tetramethyl-3,5-disila-4-oxa-cyclohexane-1,1-dicarboxylic acid (209).

To a solution of diester **208** (9.16 g, 28.76 mmol) in 35 mL of EtOH was added 6.4 g of potassium hydroxide. The resulting mixture was refluxed for 2 hours, and the mixture was then cooled to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ with a salt-ice-bath and acidified with concentrated hydrochloric acid (until pH = 1). After saturation of the aqueous phase with sodium chloride, the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 7.46 g (99 %) of diacid **209** as a white solid.

m.p.: 169 – 170 $^{\circ}\text{C}$

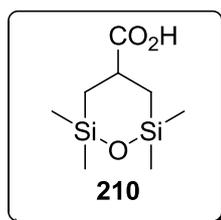
¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ (ppm) 1.18 (s, 4H), 0.15 (s, 12H).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ (ppm) 177.2 (Cq), 54.3 (Cq), 23.7 (CH₂), 2.1 (CH₃).

IR (neat): ν 1711, 1698, 1233, 827 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 285.1 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₈O₅Si₂Na [M+Na]⁺: 285.05850. found: 285.05874.



3,3,5,5-Tetramethyl-3,5-disila-4-oxa-cyclohexane-1-carboxylic acid (210).

A solution of diacid **209** (7.46 g, 28.47 mmol) in 80 mL of anhydrous pyridine was refluxed for 1 hours. The mixture was then cooled with a salt-ice-bath and acidified with a 10% aqueous solution of hydrochloric acid (until pH = 1). After saturation of the aqueous phase with sodium chloride, the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 5.59 g of acid **210** as a white solid (89 % from diester **208**).

m.p.: 142 – 143 $^{\circ}\text{C}$.

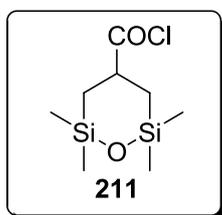
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.71 (dt, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 0.96 (dd, J = 13.2, 1.6 Hz, 2H), 0.96 (m, 2H), 0.16 (s, 12H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 184.1 (Cq), 36.0 (Cq), 20.0 (CH_2), 1.3 (CH_3), 0.26 (CH_3).

IR (neat): ν 1708, 1699, 1253, 812 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 241.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

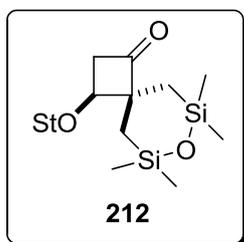
HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 241.06867. found: 241.06862.



3,3,5,5-Tetramethyl-3,5-disila-4-oxa-cyclohexane-1-carbonyl chloride (**211**).

To a solution of 3,3,5,5-tetramethyl-3,5-disila-4-oxa-cyclohexane-1-carboxylic acid (**210**) (2.4 g, 11.0 mmol) in 20 mL of dry dichloromethane was added slowly 2.8 mL of oxalyl chloride (33 mmol). After stirring for 3 hours, the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The crude acyl chloride **211** was diluted in 24 mL of dry toluene and engaged in a [2+2] cycloaddition reaction.

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.04 (tt, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 1H), 1.13 (ddt, $J = 14.4, 2.4, 1.2$, 2H), 0.90 (dd, $J = 14.4, 13.2$ Hz, 2H), 0.20 (s, 6H), 0.19 (s, 6H).



6,6,8,8-Tetramethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-one (**212**).

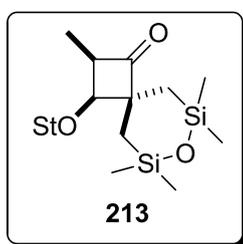
To a solution of 1,3,5-triisopropyl-2-(1-(ethenyloxy)ethyl)benzene (**158**) (483 mg, 1.76 mmol) and Et_3N (1.5 mL, 11.0 mmol) in 24 mL of anhydrous toluene at 70 °C was added freshly prepared 3,3,5,5-tetramethyl-3,5-disila-4-oxa-cyclohexane-1-carbonyl chloride (**211**) (11.0 mmol) in 24 mL of toluene over 4 hours. The mixture was stirred for further 18 hours and the reaction stopped by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et_2O , and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane / Et_2O 98:2) to afford 720 mg (86 %) of cyclobutanone **212** as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.02 (brs, 1H), 6.95 (brs, 1H), 5.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 6.8, 5.6 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.72 (dd, *J* = 14.4, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.41-1.14 (m, 18H), 1.08 (dd, *J* = 14.8, 1.2 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 0.90 (dd, *J* = 14.8, 1.2 Hz, 1H), 0.80 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 0.24 (s, 3H), 0.20 (s, 6H), 0.17 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 213.4 (Cq), 147.9 (Cq), 133.4 (Cq), 123.4 (CH), 120.6 (CH), 75.4 (CH), 71.7 (CH), 49.7 (CH₂), 34.1 (CH), 29.3 (CH), 28.4 (CH), 24.9 (CH), 24.1 (CH₂), 24.0 (CH), 23.8 (CH), 17.4 (CH₂), 2.6 (CH₃), 2.5 (CH₃), 2.1 (CH₃), 1.7 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 497.3 [M+Na]⁺, 971.4 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₄₆O₃Si₂Na [M+Na]⁺: 497.28777. found: 497.28825.



2,6,6,8,8-Pentamethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-one (213).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(prop-1-enyloxy)ethyl)benzene (**159**) (550 mg, 1.92 mmol) and Et₃N (1.1 mL, 7.7 mmol) in 20 mL of anhydrous toluene at 70 °C was added freshly prepared 3,3,5,5-tetramethyl-3,5-disila-4-oxa-cyclohexane-1-carbonyl chloride (**211**) (7.7 mmol) in 24 mL of toluene over 4 hours. The mixture was stirred for further 18 hours, and the reaction was stopped by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 98:2) to afford 770 mg (82 %) of cyclobutanone **213** as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.14 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.95 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.29 (quint., *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.15 (hept., *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.87 (hept., *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.27-1.22 (m, 9H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (m, 2H), 0.76 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 0.28 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H).

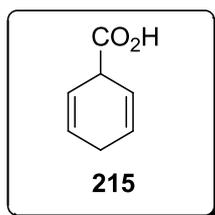
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 217.6 (Cq), 149.0 (Cq), 147.6 (Cq), 145.8 (Cq), 132.9 (Cq), 123.4 (CH), 120.6 (CH), 77.0 (CH₃), 72.8 (CH₃), 66.4 (Cq), 52.7 (CH), 36.3 (CH), 34.1

(CH), 29.4 (CH), 28.3 (CH), 26.1 (CH₂), 25.5 (CH₃), 25.3 (CH₃), 25.2 (CH₃), 24.3 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 22.9 (CH₃), 18.2 (CH₂), 8.4 (CH₃), 3.0 (CH₃), 2.6 (CH₃), 1.7 (CH₃), 1.4 (CH₃).

IR (neat): ν 2964, 2906, 2869, 1773, 1626, 1455, 1252, 1000 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 511.3 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₄₈O₃Si₂Na [M+Na]⁺: 511.30342. found: 511.30335.



1,4-Dihydrobenzoic acid (215).

To 400 mL of liquid NH₃ at -80 °C was added benzoic acid (8.0 g, 65.5 mmol) in 80 mL of anhydrous MeOH, followed by addition of Na (5.0 g, 216 mmol). The mixture was stirred for 5 min at -80 °C and NH₄Cl (11.9 g, 223 mmol) was added. After evaporation of NH₃, the mixture was cooled to 0 °C and a 10 % aqueous solution of hydrochloric acid was added slowly until pH = 1. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by distillation under reduced pressure (bp = 92 °C, 0.1 mbar) afforded 6.0 g (73.0 %) of acid **215** as a colorless oil.

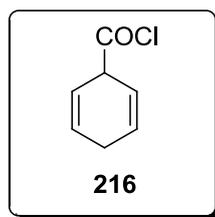
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.73 (brs, 1H), 5.94-5.90 (m, 2H), 5.85-5.81 (m, 2H), 3.82-5.75 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 179.2, 127.0, 121.6, 41.6, 25.9.

IR (neat): ν 3038, 2884, 2819, 1712, 1413, 1278, 1220 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 169.0 [M-H+2Na]⁺.

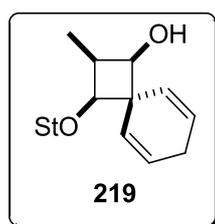
HRMS (ESI) calcd for C₇H₇O₂Na₂ [M-H+2Na]⁺: 169.02360. found: 169.02340.



Cyclohexa-2,5-diene-1-carbonyl chloride (216).

To a solution of cyclohexa-2,5-diene-1-carboxylic acid (610 mg, 4.91 mmol) in 4 mL of anhydrous dichloromethane was slowly added 1.3 mL of oxalyl chloride (14.7 mmol). After stirring for 3 hours, the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The crude acyl chloride **216** was dissolved in 3 mL of dry toluene and engaged in [2+2] cycloaddition reaction.

$^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6.04 (m, 2H), 5.88 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 2.73 (m, 2H).



2-Methyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)spiro[3.5]nona-5,8-dien-1-ol (219).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(prop-1-enyloxy)ethyl)benzene (**159**) (288 mg, 1.00 mmol), $i\text{P}_2\text{NEt}$ (20 μL , 0.1 mmol) and Proton Sponge[®] (1.05 g, 4.9 mmol) in 4 mL of anhydrous toluene at 40 °C was added cyclohexa-2,5-diene-1-carbonyl chloride (**216**) (4.9 mmol) (freshly prepared from carboxylic acid) in 3.0 mL of anhydrous toluene over 1 hour. The mixture was stirred for further 1 hour and quenched by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et_2O and the organic layers were washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the crude cyclobutanone **218** (690 mg) as a yellow oil.

The crude cyclobutanone **218** (690 mg) was dissolved in 9 mL of anhydrous THF and NaBH_4 (750 mg, 18.2 mmol) was added at room temperature. The mixture was stirred for 1 hour. The reaction was quenched at 0 °C by addition of water and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane / Et_2O 8:2) to afford 339 mg (80 % from enol ether **159**) of cyclobutanol **219** as a white foam.

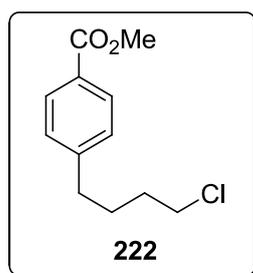
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.04 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.15 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.93 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.97 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.13 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.91-2.74 (m, 4H), 1.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.30-1.21 (m, 12H), 1.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 149.1 (Cq), 147.3 (Cq), 146.5 (Cq), 133.3 (Cq), 132.5 (CH), 128.7 (CH), 124.5 (CH), 123.3 (CH), 123.0 (CH), 120.4 (CH), 75.6 (CH), 72.5 (CH), 71.1 (CH), 52.6 (Cq), 38.1 (CH), 34.1 (CH), 28.9 (CH), 28.4 (CH), 27.2 (CH₂), 25.5 (CH₃), 25.4 (CH₃), 24.8(CH₃), 24.7 (CH₃), 24.1 (CH₃), 23.3 (CH₃), 7.9 (CH₃).

IR (neat): ν 3415, 2930, 2868, 1456, 1101, 1070, 1026 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 419.3 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₄₀O₂Na [M+Na]⁺: 419.29205. found: 419.29255.



Methyl 4-(4-chlorobutyl)benzoate (222).

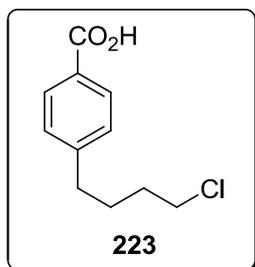
To a solution of methyl iodobenzoate (**221**) (0.50 g, 1.91 mmol) in anhydrous THF (2 mL) under argon at -25 °C, *i*-PrMgCl (2.10 mmol) was added very carefully to maintain the temperature below -20 °C. The reaction was stirred at -20 °C for 1.25 h and a 1M solution of CuCN.2LiCl in THF (2.1 mL) was added slowly (Θ < -20 °C). The reaction was warmed to room temperature within 40 min and P(OMe)₃ (0.45 g, 3.63 mmol) was added. The reaction was stirred for further 5 min and 1-chloro-4-iodobutane (0.33 g, 1.53 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for further 5 hours and quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, (pentane/toluene 1:1) / DCM 95:5 then 9:1 then 8:2) to afford 0.11 g (30 %) of ester **222** as a beige solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.95 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.80 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 167.2 (Cq), 147.5 (Cq), 129.9 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (Cq), 52.1 (CH_3), 44.8 (CH_2), 35.2 (CH_2), 32.1 (CH_2), 28.3 (CH_2).

IR (neat): 2949, 2862, 1716, 1609, 1434, 1273, 1178, 1108, 1019, 967 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 227.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 249.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



4-(4-Chlorobutyl)benzoic acid (**223**).

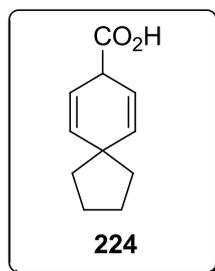
To a solution of **222** (1.45 g, 6.40 mmol) in THF (60 mL) was added LiOH (2.0 g, 47.64 mmol) in water (20 mL). The reaction was stirred at room temperature for 4 days. Water was then added, followed by 1M aqueous solution of NaOH until pH = 14. The aqueous layer was washed with Et_2O and acidified to pH = 1 with HCl (2M) at 0 °C. The aqueous phase was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford 1.17 g (86%) of acid **223** as a white solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.03 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.82 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171.7 (Cq), 148.6 (Cq), 130.6 (CH), 128.7 (CH), 127.1 (Cq), 44.8 (CH_2), 35.3 (CH_2), 32.1 (CH_2), 28.3 (CH_2).

IR (neat): 2940, 2861, 2667, 2550, 2360, 2342, 1682, 1608, 1316, 1294, 1175, 736 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 210.8 $[\text{M}-\text{H}]^-$.



Spiro[4.5]deca-6,9-diene-8-carboxylic acid (**224**).

223 (0.11 g, 0.53 mmol) was transferred into a two-necked round-bottom-flask under argon which was cooled down to -78 °C. NH_3 (5 mL) was then condensed and Li (15.0 mg, 2.12 mmol) was subsequently added. The reaction became blue, then NH_4Cl (0.14 g, 2.65 mmol) was

added. The reaction was quenched by addition of water and Et₂O was added. A 1N aqueous solution of hydrochloric acid was added until pH=1 at 0 °C, and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane/AcOEt 9:1, 1% AcOH) to afford 70.0 mg (75 %) of acid **224** as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.97 (bs, 1H), 5.79 (m, 4H), 3.72 (m, 1H).

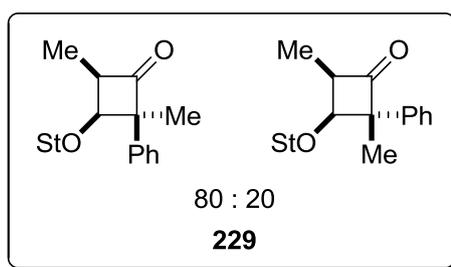
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 179.0 (Cq), 136.6 (CH), 118.6 (CH), 42.3 (CH), 41.4 (Cq), 41.1 (CH₂), 24.7 (CH₂).

IR (neat): 3031, 2953, 2859, 2671, 1698, 1413, 1276, 1215, 895, 759, 716 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 176.8 [M-H]⁻.

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₃O₂Na₂ [(M-H)+2Na]⁺: 223.07055. found: 223.07049.

I.1.a. Cycloaddition with unsymmetrical disubstituted ketenes



2-Phenyl-2,4-dimethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenoxy)cyclobutanone).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(ethenoxy)ethyl)benzene (**159**) (30.0 mg, 0.10 mmol) and Et₃N (122 μL, 0.90 mmol) in 1 mL of anhydrous toluene in a sealed tube at 100 °C was added 2-phenylpropanoyl chloride (**228**) (freshly prepared from commercial acid with oxalyl chloride) (0.9 mmol) in 1 mL of toluene over 2 hours. The mixture was stirred for further 14 hours, and the reaction was quenched by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 98:2 then 96:4) to afford 30.0 mg (68 %) of cyclobutanone **229** as a mixture of diastereoisomer as a colorless oil.

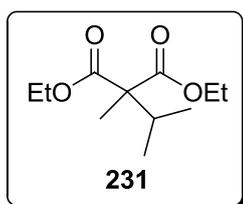
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.45-7.36 (m, 5H), 6.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.72 (hept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.60 (ps-quint, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.74 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.08 (m, 9H), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 216.5 (Cq), 149.2 (Cq), 147.7 (Cq), 146.3 (Cq), 139.7 (Cq), 132.2 (Cq), 128.0 (2CH), 127.80 (2CH), 127.5 (CH), 123.2 (CH), 120.5 (CH), 75.6 (CH), 71.5 (CH), 69.7 (Cq), 54.2 (CH), 34.1 (CH), 29.3 (CH), 28.1 (CH), 25.5 (CH_3), 25.0 (CH_3), 24.1 (CH_3), 24.1 (CH_3), 24.0 (CH_3), 22.2 (CH_3), 21.0 (CH_3), 6.8 (CH_3).

MS (ESI) m/z 443.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): ν 2960, 2932, 2869, 1775, 1497, 1446, 1373, 1072, 1027 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$: 427.3183. found: 427.3184.



Diethyl 2-isopropyl-2-methylmalonate (**231**).

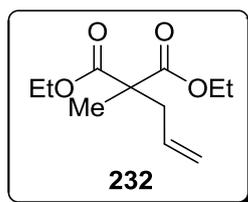
Diethyl methylmalonate (**230**) (55.8 mL, 34 mmol) was slowly added at 0 °C to NaH (60 %wt in oil, 1.26 g, 37.4 mmol) in 20 mL of anhydrous DMF. The mixture was stirred at 0 °C for 15 min, and allowed to warm to room temperature. 2-iodopropane (3.74 mL, 37.4 mmol) was then added and the solution was refluxed for 20 h. The reaction was quenched with water, and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, then dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane / Et_2O 98:2 and 96:4) to afford 3.47 g (64 %) of malonate **231** as a colorless oil.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.49 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 172.1 (Cq), 61.1 (CH_2), 57.8 (Cq), 32.3 (CH), 18.2 (CH_3), 15.7 (CH_3), 14.2 (CH_3).

MS (ESI) m/z 239.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 454.9 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): ν 2972, 1727, 1464, 1394, 1257, 1114 cm^{-1} .



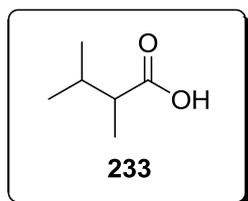
Diethyl 2-allyl-2-methylmalonate (232).

Diethyl methylmalonate (**230**) (4.5 mL, 26.2 mmol) was slowly added at 0 °C to NaH (60 % wt in oil, 1.15 g, 28.8 mmol) in 32 mL of anhydrous DMF. The mixture was stirred at 0 °C for 15 min, and allowed to warm to room temperature. Allyl bromide (3.5 mL, 28.8 mmol) was then added. The solution was refluxed for 20 h and the reaction was quenched with water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 98:2 and 96:4) to afford 5.18 g (92 %) of malonate **232** as a colorless oil.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.70 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 6.6, 0.9 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.18 (dq, *J* = 6.9, 0.9 Hz, 4H), 2.61 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H), 1.39 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.24 (dt, *J* = 6.0, 1.0 Hz, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 172.1 (2Cq), 132.9 (CH), 119.2 (Cq), 61.4 (CH₂), 53.6 (CH₂), 40.2 (2CH₂), 19.9 (CH₃), 14.2 (2CH₃).

MS (ESI) *m/z* 215.0 [M+H]⁺, 237.0 [M+Na]⁺.



2,3-Dimethylbutanoic acid (233).

To a solution of potassium hydroxide (5.39 g, 96.3 mmol) in absolute ethanol (50 mL) was added malonate **231** (3.47 g, 16.0 mmol) at room temperature. The mixture was refluxed for 3 h. The resulting mixture was acidified to pH = 1 at 0 °C with HCl (6N). The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude diacid was dissolved in 30 mL of anhydrous pyridine and the solution was refluxed for 1 h. The resulting mixture was acidified to pH = 1 at 0 °C with HCl (6N). The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash

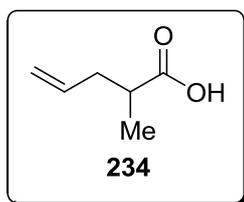
chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O / AcOH 95:5:3) to afford 1.49 g (80 %) of acid **233** as a colorless oil.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.27 (ps-quint, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.95 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 183.5 (Cq), 46.2 (CH), 30.9 (CH), 20.7 (CH₃), 19.1 (CH₃), 13.4 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 114.9 [M-H]⁻.

IR (neat): ν 2964, 2877, 1708, 1462, 1415, 1286, 1227 cm⁻¹.



2-Methylpent-4-enoic acid (**234**).

To a solution of potassium hydroxide (5.4 g, 96.7 mmol) in absolute ethanol (50 mL) was added malonate **232** (5.18 g, 24.2 mmol) at room temperature. The mixture was refluxed for 3 h. The resulting mixture was acidified to pH = 1 at 0 °C with HCl (6N). The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

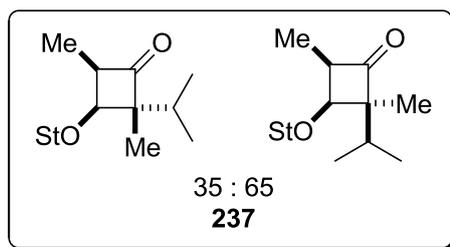
The crude diacid was dissolved in 30 mL of anhydrous pyridine and the solution was refluxed for 1 h. The resultant mixture was acidified to pH = 1 at 0 °C with HCl (6N). The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O / AcOH 95:5:3) to afford 2.04 g (74 %) of acid **234** as a colorless oil.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.75 (m, 1H), 5.07 (m, 2H), 2.56 (ps-sext, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.45 (dq, *J* = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 2.20 (dq, *J* = 6.4, 0.8 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 183.0 (Cq), 135.2 (CH), 117.2 (CH₂), 39.3 (CH), 37.6 (CH₂), 16.3 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 112.9 [M-H]⁻.

IR (neat): ν 3080, 2979, 2939, 1702, 1543, 1463, 1417, 1285, 1243 cm⁻¹.



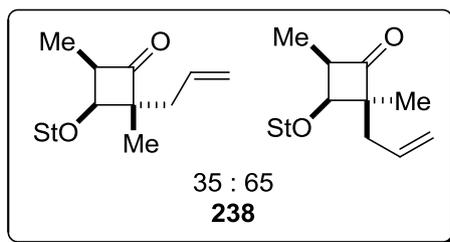
2-Allyl-2,4-dimethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (237).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(ethenyloxy)ethyl)benzene **159** (25.0 mg, 0.087 mmol) and Et₃N (122 μ L, 0.90 mmol) in 1 mL of anhydrous toluene in a sealed tube at 100 °C was added 2-methylpent-4-enoyl chloride (**235**) (freshly prepared from acid with oxalyl chloride) (0.9 mmol) in 1 mL of toluene over 2 hours. The mixture was stirred for further 16 hours, and the reaction quenched by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O, and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 98:2 then 96:4) to afford 17.5 mg (52 %) of cyclobutanone **237** as a mixture of diastereoisomer as a white solid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.96 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.34 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.13 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.86 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.38 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.29-1.15 (m, 21H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 218.0 (Cq), 148.5 (Cq), 147.4 (Cq), 144.9 (Cq), 133.7 (Cq), 123.3 (CH), 120.6 (CH), 76.0 (CH), 74.1 (CH), 70.7 (Cq), 54.0 (CH), 34.1 (CH), 29.3 (CH), 29.3 (CH), 28.4 (CH), 25.6 (CH₃), 25.3 (CH₃), 24.9 (CH₃), 24.1 (CH₃), 22.8 (CH₃), 21.9 (CH₃), 18.5 (CH₃), 18.3 (CH₃), 16.3 (CH₃), 10.5 (CH₃), 7.8 (CH₃).

IR (neat): ν 2970, 2930, 2870, 1772, 1609, 1458, 1373, 1112, 1065 cm⁻¹.



2-Allyl-2,4-dimethyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (**238**).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(ethenyloxy)ethyl)benzene **159** (25.0 mg, 0.087 mmol) and Et₃N (122 μL, 0.90 mmol) in 1 mL of anhydrous toluene in a sealed tube at 100 °C was added 2-methylpent-4-enoyl chloride (**236**) (freshly prepared from acid with oxalyl chloride) (0.9 mmol) in 1 mL of toluene over 2 hours. The mixture was stirred for further 16 hours, and the reaction was quenched by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 98:2 then 96:4) to afford 23.9 mg (70 %) of cyclobutanone **238** as 35: 65 mixture of diastereoisomer as a colorless oil.

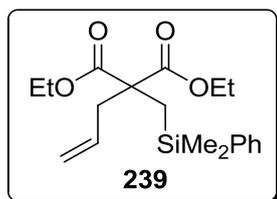
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.07 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.83-5.69 (m, 1H), 5.16-5.00 (m, 3H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.38-3.27 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 1H), 3.87 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.38-2.23(m, 2H), 1.59 (brs, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.34-1.10 (m, 21H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 217.0 (Cq), 149.0 (Cq), 147.7 (Cq), 146.0 (Cq), 134.5 (CH), 132.7 (Cq), 123.5 (CH), 120.6 (CH), 117.4 (CH₂), 74.7 (CH), 73.0 (CH), 65.3 (Cq), 54.3 (CH), 37.9 (CH₂), 34.6 (CH), 29.3 (CH), 28.3 (CH), 25.5 (CH₃), 25.2 (CH₃), 24.1 (CH₃), 22.7 (CH₃), 20.7 (CH₃), 16.7 (CH₃), 14.8 (CH₃), 11.8 (CH₃), 8.3 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 407.2 [M+Na]⁺.

IR (neat): ν 2961, 2931, 2869, 1775, 1608, 1457, 1374, 1164 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₄₀O₂Li [M+Li]⁺: 391.3183. found: 391.3181.

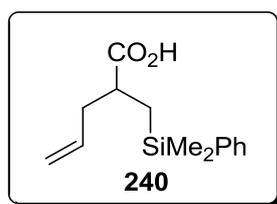


Diethyl 2-allyl-2-((dimethylphenylsilyl)methyl)malonate (**239**).

Diethyl 2-((dimethyl(phenyl)silyl)-methyl)-malonate (**171**) (3.97 g, 13.0 mmol) was added slowly at 0 °C to a suspension of NaH (60 % wt in oil, 0.57 g, 14.2 mmol) in 6 mL of anhydrous DMF. The mixture was stirred at 0 °C for 15 min and allowed to warm to room temperature.

Allyl bromide (1.23 mL, 14.2 mmol) was added to the mixture and the solution was warmed at 70 °C for 20 h. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 95:5 and 9:1) to afford 3.25 g (72 %) of malonate **239** as a colorless oil.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.52-7.50 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 3H), 5.66-5.60 (m, 1H), 5.03 (dt, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 2.6 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.50 (s, 2H) 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.32 (s, 6H).



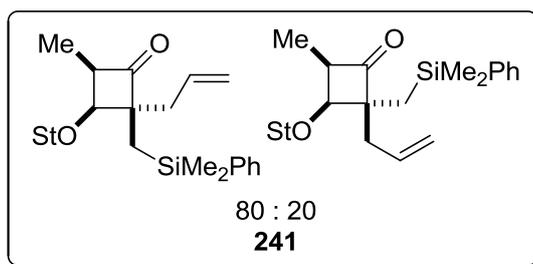
2-((Dimethylphenylsilyl)methyl)pent-4-enoic acid (240).

To a solution of potassium hydroxide (2.62 g, 46.6 mmol) in absolute ethanol (20 mL) was added malonate **239** (3.25 g, 9.33 mmol) at room temperature. The mixture was refluxed for 5 h. The resulting mixture was acidified to pH = 1 at 0 °C with HCl (6N). The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude diacid was dissolved in 20 mL of anhydrous pyridine and the solution was refluxed for 1 h. The resulting mixture was acidified to pH = 1 at 0 °C with HCl (6N). The aqueous phase was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / AcOEt / AcOH 9:1:0.1) to afford 2.04 g (82 %) of acid **240** as a yellow oil.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.52-7.49 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 3H), 5.73-5.64 (m, 1H), 4.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.17 (dd, *J* = 14.8, 9.2 Hz, 1H), 0.97 (dd, *J* = 14.8, 5.2 Hz, 1H), 0.30 (s, 3H), 0.28 (s, 3H).

HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₂₀O₂SiNa [M+Na]⁺: 271.1125. found: 271.1125.



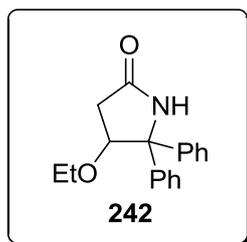
2-Allyl-2-((dimethylphenylsilyl)methyl)-4-methyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-cyclobutanone (241).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(ethenyloxy)ethyl)benzene **159** (25.0 mg, 0.087 mmol) and Et₃N (122 μL, 0.90 mmol) in 1 mL of anhydrous toluene in a sealed tube at 100 °C was added 2-methylpent-4-enoyl chloride (freshly prepared from acid with oxalyl chloride) (0.9 mmol) in 1 mL of toluene over 2 hours. The mixture was stirred for further 16 hours, and the reaction was quenched by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, 1st chromatography: pentane / Et₂O 96:4, 2nd chromatography: pentane / Et₂O 99:1 then 98:2 and 96:4) to afford 7.7 mg (17 %) of cyclobutanone **241** as 80: 20 mixture of diastereoisomer as a colorless oil.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.59-7.58 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.60-5.56 (m, 1H), 5.06-4.93 (m, 3H), 4.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.30 (dd, *J* = 14,0, 6.8 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 14,0, 8.0 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30-1.14 (m, 18H), 1.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.47 (s, 3H), 0.38 (s, 3H).

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₅₀O₂SiLi [M+Li]⁺: 525.3735. found: 525.3735.

II.2. Derivatisation on cyclobutanones



4-Ethoxy-5,5-diphenylpyrrolidin-2-one (242).

To a solution of cyclobutanone **184** (50.0 mg, 0.19 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL) at 0 °C were added MSH (250 mg, 1.16 mmol) and anhydrous MgSO₄. The mixture was stirred at 0 °C

for 4 hours. Toluene (0.5 mL) was then added and CH₂Cl₂ was removed under reduced pressure. The residue was eluted with methanol on basic alumina column. The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / AcOEt 6:4 then 5:5) to afford 41.1 mg (77 %) of lactame **242** as a white solid.

m.p.: 165 – 166 °C.

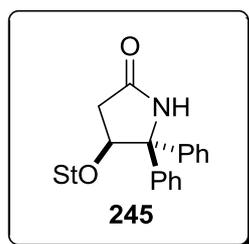
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.45-7.25 (m, 10H), 6.46 (brs, 1H), 4.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.65 (dd, *J* = 16.5, 6.3 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 16.5, 6.3 Hz, 1H), 1.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 175.1 (Cq), 143.7 (Cq), 140.5 (Cq), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 128.8 (CH), 127.6 (CH), 126.6 (CH), 81.8 (CH), 71.0 (Cq), 65.9 (CH₂), 37.1 (CH₂), 15.2 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 282.2 [M+H]⁺, 304.2 [M+Na]⁺, 585.3[2M+Na]⁺.

IR (neat): 3060, 2979, 2876, 1699, 1447, 1371, 1116, 731, 698 cm⁻¹.

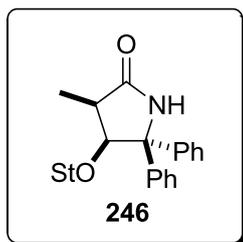
HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₉O₂NNa [M+Na]⁺: 304.13080. found: 304.13077.



4-(1-(2,4,6-Triisopropylphenoxy))-5,5-diphenylpyrrolidin-2-one (245).

To a solution of cyclobutanone **185** (24.0 mg, 0.089 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.8 mL) at 0 °C were added MSH (325 mg, 1.97 mmol) and anhydrous MgSO₄. The mixture was stirred at 0 °C for 6 hours. Toluene (0.5 mL) was then added and CH₂Cl₂ was removed under reduced pressure. The residue was eluted with methanol on a basic alumina column. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography on (SiO₂, pentane / AcOEt 8:2 then 7:3) to afford 5.2 mg (12 %) of lactame **245** as a white solid.

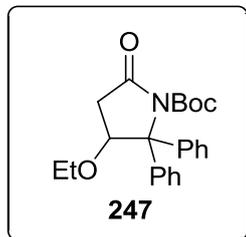
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.44-7.32 (m, 10H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.54 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.64 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.93-2.77 (m, 2H), 2.67 (dd, *J* = 6.9, 6.0 Hz, 2H), 1.32-1.22 (m, 12H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (m, 6H).



3-Methyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-5,5-diphenylpyrrolidin-2-one (246).

To a solution of cyclobutanone **186** (50.0 mg, 0.104 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (1.5 mL) at 0 °C were added MSH (270 mg, 1.24 mmol) and anhydrous MgSO₄. The mixture was stirred at 0 °C for 4 hours then allowed to warm to room temperature and stirred for further 18 hours. Toluene (0.5 mL) was then added and CH₂Cl₂ was removed under reduced pressure. The residue was eluted with methanol on a basic alumina column. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / AcOEt 8:2) to afford 1.6 mg (3 %) of lactame **246** as a colorless oil.

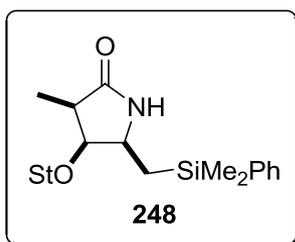
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.44-7.32 (m, 10H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.74-7.62 (m, 2H), 3.49 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.93-2.77 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 1.34-1.19 (m, 12H), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.03-0.92 (m, 9H).



Tert-butyl 4-ethoxy-5,5-diphenylpyrrolidin-2-one-1-carboxylate (247).

To a solution of lactame **242** (38.9 mg, 0.138 mmol) in 1 mL of anhydrous CH₂Cl₂, Et₃N (60 μL, 0.432 mmol), DMAP (3.4 mg, 0.028 mmol) then Boc₂O (92.3 mg, 0.432 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After removal of volatile under reduced pressure, purification by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5 % of Et₃N (v/v), pentane / Et₂O 9:1) led to 26.5 mg (50 %) of lactame **247** as a colorless oil.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.55 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.26-7.16 (m, 4H), 4.73 (dd, *J* = 6.3, 5.1 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 16.9, 6.3 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 16.9, 5.1 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.03 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).



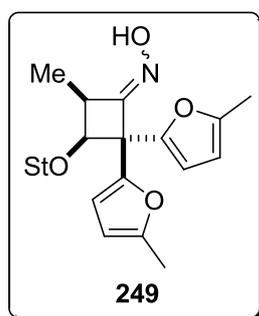
3-Methyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-5-((dimethylphenylsilyl)methyl)pyrrolidin-2-one (248).

To a solution of cyclobutanone **175** (20.1 mg, 0.0422 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (1.0 mL) at 0 °C were added MSH (146.5 mg, 0.68 mmol) and anhydrous MgSO₄. The mixture was stirred at 0 °C for 4 hours. MeOH (0.5 mL) was then added and the solution was filtered on a basic alumina column. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / AcOEt 8:2) to afford 12.8 mg (61 %) of lactame **248** as a white solid.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.54 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.15 (brs, 1H), 4.87 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 7.4, 6.4 Hz, 1H), 3.92 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.96 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.84 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.36 (quint, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26-1.11 (m, 23H), 0.39 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 178.0 (Cq), 148.8 (Cq), 147.7 (Cq), 145.4 (Cq), 137.8 (Cq), 133.6 (CH), 132.9 (Cq), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 123.4 (CH), 120.6 (CH), 76.9 (CH), 72.6 (CH), 54.0 (CH), 40.5 (CH), 34.1 (CH), 29.3 (CH), 28.8 (CH), 25.0 (CH₃), 24.9 (CH₃), 24.4 (CH₃), 24.1 (CH₃), 22.6 (CH₃), 18.8 (CH₂), 11.4 (CH₃), -2.3 (CH₃), -2.5 (CH₃).

HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₄₈NO₂Si [M+H]⁺: 494.3449. found: 494.3450.



4-Methyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-2,2-di(5-methylfurfur-2-yl)cyclobutanone oxime (249).

To a solution of cyclobutanone **195** (110.0 mg, 0.396 mmol) in 1.5 mL of a mixture of Et₂O, MeOH and H₂O (1:1:1) were added potassium carbonate (210 mg, 1.52 mmol) and NH₂OH•HCl (79.6 mg, 1.14 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. After addition

of water, the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 192 mg (96 %) of oxime **249** as a yellow solid which was used without further purification.

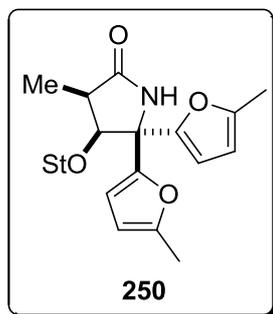
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.97 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.66 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.12 (hept, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.84 (hept, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24-1.18 (m, 12H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 172.2 (Cq), 151.1 (Cq), 150.8 (Cq), 148.6 (Cq), 147.8 (Cq), 144.8 (Cq), 134.0 (Cq), 123.5 (CH), 120.8 (CH), 109.1 (CH), 108.8 (CH), 106.5 (CH), 106.4 (CH), 81.5 (CH), 74.8 (CH), 41.1 (CH), 34.1 (CH), 29.3 (CH), 28.8 (CH), 25.4 (CH₃), 25.2 (CH₃), 25.0 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 21.5 (CH₃), 13.7 (CH₃), 12.4 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 546.4 [M+Na]⁺.

IR (neat): 3233, 2960, 2927, 2867, 1660, 1608, 1458, 1381, 1065, 1022, 781 cm⁻¹.

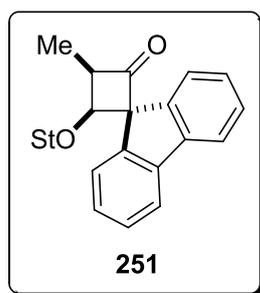
HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₄₅O₅NNa [M+Na]⁺: 546.31899. found: 546.31926.



3-Methyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-5,5-di(5-methylfurfur-2-yl)pyrrolidin-2-one (250).

To a solution of oxime **249** (124.4 mg, 0.246 mmol) in 2 mL of anhydrous CH₂Cl₂ were added *i*Pr₂NEt (64.3 μL, 0.369 mmol) and MesSO₂Cl (80.7 mg, 0.369 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 3 hours, and basic alumina and MeOH (3 mL) were then added. The resulting mixture was stirred at room temperature for further 22 hours. After filtration through a plug of sand, the organic layer was washed with water. The aqueous phase was then extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO₃ then brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / AcOEt 8:2) to afford lactame **250** (15-20 %) as a colorless oil.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 4.83 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.18 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.30-1.22 (m, 9H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).



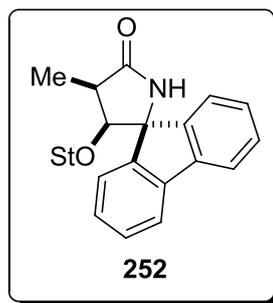
3-Methyl-2-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-spiro[cyclobutane-1,9'-fluorene]-4-one (251).

To a solution of (*Z*)-1,3,5-triisopropyl-2-(1-(prop-1-enyloxy)ethyl)benzene (**159**) (100 mg, 0.357 mmol) and *i*Pr₂NEt (302 μL, 1.74 mmol) in 4 mL of anhydrous toluene at room temperature was added fluorenyl-1-carbonyl chloride freshly prepared from carboxylic acid (1.74 mmol) in 6 mL of toluene over 3 hours. The mixture was stirred for further 2 hours, and the reaction was stopped by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with HCl (1N), NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / Et₂O 96:4) to afford 120 mg (72 %) of cyclobutanone **251** as a yellow foam.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.74-7.67 (m, 3H), 7.44-7.30 (m, 5H), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.87-4.72 (m, 2H), 3.82-3.64 (m, 2H), 1.71 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.21-1.06 (m, 15H), 0.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 221.4 (Cq), 149.1 (Cq), 148.0 (Cq), 146.9 (Cq), 143.4 (Cq), 141.4 (Cq), 140.4 (Cq), 139.9 (Cq), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 124.2 (CH), 123.1 (CH), 122.5 (CH), 120.5 (CH), 120.4 (CH), 120.3 (CH), 120.0 (CH), 80.3 (Cq), 74.1 (CH), 71.3 (CH), 58.7 (5CH), 34.0 (CH), 29.1 (CH), 28.2 (CH), 25.7 (CH₃), 24.9 (CH₃), 24.8 (CH₃), 24.7 (2CH₃), 24.0 (CH₃), 23.9 (CH₃), 22.4 (CH₃), 22.1 (CH₃), 6.9 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 503.3 [M+Na]⁺, 983.5 [2M+Na]⁺.



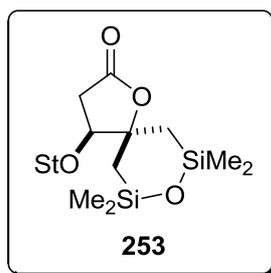
4-Methyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-spiro[pyrrolidine-2,9'-fluorene]-5-one (252).

To a solution of cyclobutanone **251** (23.0 mg, 0.0476 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (1.0 mL) at room temperature were added MSH (103.5 mg, 0.476 mmol) and anhydrous MgSO_4 . The mixture was stirred at room temperature for 15 hours. After removal of CH_2Cl_2 under reduced pressure, MeOH (0.5 mL) was added and the solution was eluted on basic alumina. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane / AcOEt 7:3) to afford 7.8 mg (33 %) of lactame **252** as a yellow film.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.76-7.69 (m, 3H), 7.50-7.27 (m, 5H), 6.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.53 (brs, 1H), 4.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.72 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.98 (quint, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.77 (hept, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.76 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.21-1.16 (m, 9H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 179.1 (Cq), 149.2 (2 Cq), 147.6 (Cq), 145.8 (Cq), 144.3 (Cq), 140.5 (Cq), 139.6 (Cq), 132.5 (Cq), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 127.8 (2 CH), 127.7 (CH), 123.6 (CH), 123.3 (Ch), 120.4 (CH), 120.3 (CH), 120.1 (CH), 81.6 (CH), 73.6 (Cq), 72.2 (CH), 40.8 (CH), 34.0 (CH), 29.1 (CH), 28.2 (CH), 25.5 (CH_3), 25.4 (CH_3), 24.0 (CH_3), 23.9 (CH_3), 23.3 (CH_3), 22.2 (CH_3), 12.1 (CH_3).

MS (ESI) m/z 496.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 518.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 991.5 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 1013.6 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.



4-(1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)-7,7,9,9-tetramethyl-1,8-dioxa-7,9-disilaspiro[4,5]decan-2-one (253).

To a solution of cyclobutanone **212** (200 mg, 0.422 mmol) in 12 mL of a (1:1) mixture of THF / MeOH were added NaHCO₃ (106 mg, 1.26 mmol) and H₂O₂ (30 %wt) (1.7 mL). The mixture was stirred for 66 hours at room temperature and the reaction was quenched at 0 °C by addition of a saturated solution of Na₂S₂O₃. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / CH₂Cl₂ 4:6) to afford 188 mg (91 %) of lactone **253** as a white solid.

m.p.: 169 – 171 °C.

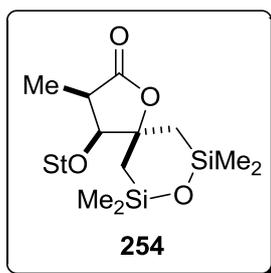
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.05-6.95 (m, 2H), 5.06 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 6.4, 5.2 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.85 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 17.8, 6.8 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 17.8, 5.2 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (dd, *J* = 14.8, 2.8 Hz, 1H), 1.29-1.20 (m, 18H), 1.08 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 0.97-0.92 (m, 2H), 0.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 0.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 0.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 0.17 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 173.9 (Cq), 148.0 (Cq), 133.2 (Cq), 123.4 (CH), 120.8 (CH), 83.3 (CH), 73.8 (CH), 35.7 (CH₂), 34.1 (CH), 28.8 (CH₂), 25.1 (CH₃), 24.1 (CH₃), 22.6 (CH₃), 22.1 (CH₂), 2.29 (CH₃), 2.25 (CH₃), 2.22 (CH₃), 2.06 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 513.2 [M+Na]⁺, 1003.5 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 2957, 2867, 1760, 1251, 1075, 998, 825 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₄₆O₄NaSi₂ [M+Na]⁺: 513.28268. found: 513.28321.



3-Methyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-7,7,9,9-tetramethyl-1,8-dioxaspiro[4,5] decan-2-one (254).

To a solution of cyclobutanone **213** (100 mg, 0.205 mmol) in 5 mL of a (1:1) mixture of THF / MeOH were added NaHCO₃ (50 mg, 0.59 mmol) and H₂O₂ (30 % wt) (0.8 mL). The mixture was stirred for 48 hours at room temperature and the reaction was quenched at 0 °C by addition of a saturated solution of Na₂S₂O₃. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude lactone was purified by flash chromatography (SiO₂, pentane / CH₂Cl₂ 4:6) to afford 98 mg (95 %) of lactone **254** as a white solid.

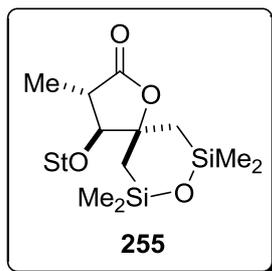
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.04 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.99 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.08 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.91 (quint, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.85 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.55 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.25-1.22 (m, 9H), 1.17-1.16 (m, 6H), 1.09-1.01 (m, 5H), 0.84 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 0.29 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.18 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 177.2 (Cq), 148.5 (Cq), 147.7 (Cq), 144.6 (Cq), 133.4 (Cq), 123.3 (CH), 120.7 (CH), 90.8 (Cq), 86.4 (CH), 75.2 (CH), 39.3 (CH), 34.1 (CH), 29.5 (CH), 29.4 (CH), 28.4 (CH₂), 25.4 (CH₃), 25.3 (CH₃), 25.0 (CH₃), 24.2 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₂), 23.9 (CH₃), 10.2 (CH₃), 2.3 (2CH₃).

MS (ESI) *m/z* 527.3 [M+Na]⁺, 1031.6 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 2954, 2868, 1746, 1248, 1065, 998, 962, 824 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₄₈O₄NaSi₂ [M+Na]⁺: 527.29833. found: 527.29858.



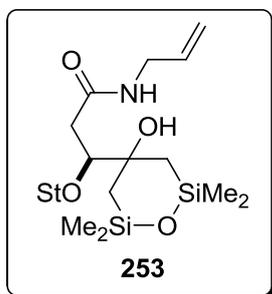
3-Methyl-4-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-7,7,9,9-tetramethyl-1,8-dioxo-7,9-disilaspiro[4,5] decan-2-one (255).

To lactone **254** (25.0 mg, 0.050 mmol) in a sealed tube was added allylamine (300 μ L). The solution was stirred at 150 $^{\circ}$ C for 20 hours, and then allowed to cool to room temperature. The reaction was quenched with a 1N aqueous solution of HCl and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane / AcOEt 9:1 then 8:2) to afford 18.0 mg (72 %) of lactone **255** as a white solid.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6.99-6.92 (m, 2H), 5.12 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.86 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.50 (dq, $J = 9.0, 7.2$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.31-1.19 (m, 18H), 1.04 (m, 2H), 0.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96-0.83 (m, 2H), 0.30 (s, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.19 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 175.0 (Cq), 147.9 (Cq), 134.2 (Cq), 93.2 (CH), 77.4 (CH), 75.8 (CH), 40.7 (CH), 34.2 (CH), 29.4 (CH_2), 24.9 (CH_3), 24.1 (2CH_3), 23.1 (CH_3), 22.5 (CH_2), 13.2 (CH_3), 2.3 (CH_3), 2.2 (CH_3), 2.1 (2CH_3).

MS (ESI) m/z 527.3 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 1031.6 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$.



N-Allyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-3-(1-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-3,5-disila-4-oxa-cylohexyl)propanamide (256).

To lactone **253** (22.5 mg, 0.046 mmol) in a sealed tube was added allylamine (300 μ L). The solution was stirred at 150 $^{\circ}$ C for 20 hours, and then allowed to cool to room temperature. The reaction was quenched with a 1N aqueous solution of HCl and the aqueous phase was extracted

with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude amide was purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane / AcOEt 9:1 then 8:2) to afford 19.2 mg (76 %) of amide **256** as a white solid.

m.p.: 152 – 153 °C.

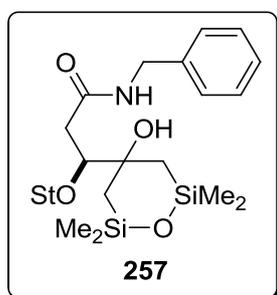
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.05 (brs, 1H), 6.96 (brs, 1H), 5.59-5.52 (m, 1H), 5.45 (brs, 1H), 5.17 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.00-4.94 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 3H), 3.68-3.52 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.86 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 15.6, 6.0$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 15.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.26-1.17 (m, 18H), 0.95 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 0.80 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 0.26 (s, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171.3 (Cq), 147.8 (Cq), 134.7 (Cq), 133.9 (CH), 123.4 (CH), 120.9 (CH), 116.6 (CH_2), 85.2 (CH), 73.0 (CH), 42.1 (CH_2), 37.6 (CH_2), 34.2 (CH), 29.6 (CH), 29.4 (CH), 25.7 (CH_2), 25.1 (CH_3), 24.9 (CH_2), 24.3 (CH_3), 24.1 (CH_3), 21.8 (CH_3), 2.8 (CH_3), 2.7 (CH_3), 2.4 (CH_3).

MS (ESI) m/z 530.3 [M-OH] $^+$, 570.3 [M+Na] $^+$, 1117.5 [2M+Na] $^+$.

IR (neat): 3308, 2959, 2869, 1643, 1545, 1251, 1069, 995 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{NNaSi}_2$ [M+Na] $^+$: 570.34053. found: 570.34043.



***N*-Benzyl-3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-3-(1-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-3,5-disila-4-oxa-cyclohexyl)propanamide (257).**

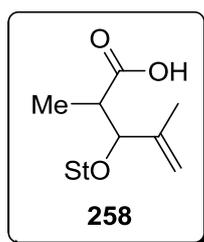
To lactone **253** (22.5 mg, 0.046 mmol) in a sealed tube was added benzylamine (500 μL). The solution was stirred at 150 °C for 20 hours, and then allowed to cool to room temperature. The reaction was quenched with a 1N aqueous solution of HCl and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO_2 , pentane / AcOEt 9:1 then 85:15) to afford 14.0 mg (51 %) of amide **257** as a white solid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.26-7.21 (m, 3H), 7.06-7.04 (m, 3H), 6.96 (brs, 1H), 5.77 (pst, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.20 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.86 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 16.0, 3.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.26-1.21 (m, 12H), 1.20-1.13 (m, 6H), 0.95 (dd, *J* = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 0.91 (dd, *J* = 14.6, 3.2 Hz, 1H), 0.80 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 0.78 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 0.26 (s, 3H), 0.22 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171.2 (Cq), 147.7 (Cq), 138.2 (Cq), 134.6 (Cq), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 123.4 (CH), 120.9 (CH), 85.0 (CH), 72.8 (CH), 43.6 (CH₂), 37.4 (CH₂), 34.1 (CH), 29.6 (CH), 26.5 (CH), 25.8 (CH₂), 25.2 (CH₃), 25.0 (CH₃), 24.9 (CH₂), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃), 21.7 (CH₃), 2.8 (CH₃), 2.7 (CH₃), 2.4 (CH₃).

MS (ESI) *m/z* 580.4 [M-OH]⁺, 620.4 [M+Na]⁺, 1217.5 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₅₅O₄NNaSi₂ [M+Na]⁺: 620.35618. found: 620.35600.



3-(1-(2,4,6-Triisopropylphenoxy)-2,4-dimethylpent-4-enoic acid (258).

To lactone **254** (10.0 mg, 0.020 mmol) was added 0.5 mL of TBAF (1 M in THF, 0.5 mmol). The solution was stirred at room temperature for 20 hours and the reaction was quenched with H₂O. The aqueous phase was extracted with AcOEt and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂ / MeOH 99:1) to afford 5.0 mg (67 %) of acid **258** as a white solid.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.01 (brs, 1H), 6.90 (brs, 1H), 5.13-5.00 (m, 3H), 3.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.78 (hept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.17 (hept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.83 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.63 (dq, *J* = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26-1.19 (m, 16H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

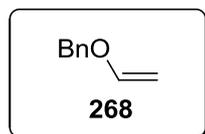
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 177.7 (Cq), 148.9 (Cq), 147.6 (Cq), 145.5 (Cq), 143.3 (Cq), 133.1 (Cq), 123.1 (CH), 120.5 (CH), 116.3 (CH₂), 84.8 (CH), 72.8 (CH), 43.0 (CH), 34.2 (CH), 29.2 (CH), 28.7 (CH), 25.7 (CH₃), 25.1 (CH₃), 24.8 (2CH₃), 24.0 (CH₃), 23.8 (CH₃), 23.2 (CH₃), 17.2 (CH₃), 13.7 (CH₃).

MS (ESI) m/z 397.2 $[M+Na]^+$, 771.4 $[2M+Na]^+$.

IR (neat): 3342, 2964, 2872, 1712, 1447, 1379, 1124, 1080, 1047, 948 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{38}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 397.27132. found: 397.27218.

II.3. First study towards a catalyzed [2+2] cycloaddition reaction



Benzylvinyl ether (268).¹¹⁷

To *n*-butylvinyl ether (12 mL, 92.7 mmol) in a sealed tube were added benzyl alcohol (1 mL, 9.66 mmol), Pd(OAc)₂ (10.8 mg, 0.048 mmol), diphenylphenantroline (DPP) (16 mg, 0.048 mmol) and Et₃N (400 μ L). The mixture was stirred at 80 °C for 24 hours then allowed to cool to room temperature. The mixture was filtered on a plug of chart coal and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (SiO₂ pretreated with 2.5 % of Et₃N (v/v), pentane 100 %) led to 0.87 g (67 %) of benzylvinyl ether **268** as a colorless oil.

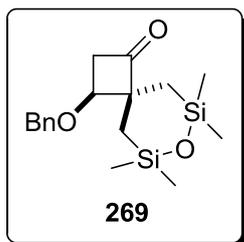
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.40-7.29 (m, 5H), 6.57 (dd, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.32 (dd, $J = 14.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 151.8 (CH), 137.0 (Cq), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 87.5 (CH₂), 70.3 (CH₂).

IR (neat): ν 3065, 3033, 2869, 1614, 1319 cm^{-1} .

General cycloaddition procedure:

To a solution of enol ether (0.087 mmol) and Et₃N (120 μ L, 0.90 mmol) in 1 mL of anhydrous solvent containing an internal standard (anthracene) was added Lewis acid (0.017 mmol) and the mixture was warmed or cooled to the desired temperature. A solution of acyl chloride (freshly prepared from acid with oxalyl chloride) (0.9 mmol) in 1 mL of solvent was then added over 4 hours. The mixture was stirred for further 14 hours, and the reaction was quenched by addition of water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with a solution of HCl (1N), a solution of NaOH (1N) and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.



6,6,8,8-Tetramethyl-3-benzyloxy-7-oxa-6,8-disilaspiro[3.5]nonan-1-one (269).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.36-7.30 (m, 5H), 4.58 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 6.6, 5.4$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 17.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 17.8, 5.4$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 0.76 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 0.17 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 212.9 (Cq), 137.6 (Cq), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 74.8 (CH), 72.1 (CH_2), 66.4 (Cq), 49.2 (CH_2), 22.8 (CH_2), 17.2 (CH_2), 2.47 (CH_3), 2.37 (CH_3), 2.27 (CH_3), 1.92 (CH_3).

MS (ESI) m/z 357.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): ν 2955, 2899, 1774, 1252, 1173, 1126, 990, 884, 729 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 357.1313. found: 357.1300.

Bibliographie

1. Feling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 355-357.
2. ^(a) Omura, S.; Fujimoto, T.; Ootoguro, K.; Matsuzaki, K.; Moriguchi, R.; Tanaka, H.; Sasaki, Y. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 113-116; ^(b) Omura, S.; Matsuzaki, K.; Fujimoto, T.; Kosuge, K.; Furuya, T.; Fujita, S.; Nakagawa, A. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 117-118.
3. ^(a) Fenteany, G.; Standaert, R. F.; Reichard, G. A.; Corey, E. J.; Schreiber, S. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 3358-3362; ^(b) Fenteany, G.; Standaert, R. F.; Lane, W. S.; Choi, S.; Corey, E. J.; Schreiber, S. L. *Science* **1995**, *268*, 726-730.
4. Manam, R. R.; Macherla, V. R.; Tsueng, G.; Dring, C. W.; Weiss, J.; Neuteboom, S. T. C.; Lam, K. S.; Potts, B. C. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 295-297.
5. ^(a) Williams, P. G.; Buchanan, G. O.; Feling, R. H.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6196-6203; ^(b) Reed, K. A.; Manam, R. R.; Mitchell, S. S.; Xu, J.; Teisan, S.; Chao, T.-H.; Deyanat-Yazdi, G.; Neuteboom, S. T. C.; Lam, K. S.; Potts, B. C. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 269-276.
6. Stadler, M.; Bitzer, J.; Mayer-Bartschmid, A.; Müller, H.; Benet-Buchholz, J.; Gantner, F.; Tichy, H.-V.; Reinemer, P.; Bacon, K. B. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 246-252.
7. Macherla, V. R.; Mitchell, S. S.; Manam, R. R.; Reed, K. A.; Chao, T.-H.; Nicholson, B.; Deyanat-Yazdi, G.; Mai, B.; Jensen, P. R.; Fenical, W. F.; Neuteboom, S. T. C.; Lam, K. S.; Palladino, M. A.; Potts, B. C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3684-3687.
8. ^(a) Goldberg, A. L. *Nature* **2003**, *426*, 895-899; ^(b) Goldberg, A. L. *Biochem. Soc. Trans.* **2007**, *035*, 12-17.
9. ^(a) Ciechanover, A.; Hershko, A.; Rose, I. The Nobel Prize in chemistry 2004. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2004/ (accessed 06/10/2012); ^(b) Ciechanover, A.; Hershko, A.; Rose, I. Advanced information on the Nobel Prize in Chemistry, 6 october 2004. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2004/chemadv04.pdf (accessed 06/10/2008).
10. Meiners, S.; Ludwig, A.; Stangl, V.; Stangl, K. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 309-327.
11. Hershko, A.; Ciechanover, A. *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 425-479.
12. Groll, M.; Ditzel, L.; Löwe, J.; Stock, D.; Bochtler, M.; Bartunik, H. D.; Huber, R. *Nature* **1997**, *386*, 463-471.
13. Kisselev, A. F.; Goldberg, A. L. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 739-758.
14. Groll, M.; Huber, R.; Potts, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5136-5141.
15. Potts, B. C.; Lam, K. S. *Marine Drugs* **2010**, *8*, 835-880.
16. Chauhan, D.; Catley, L.; Li, G.; Podar, K.; Hideshima, T.; Velankar, M.; Mitsiades, C.; Mitsiades, N.; Yasui, H.; Letai, A.; Ova, H.; Berkers, C.; Nicholson, B.; Chao, T.-H.; Neuteboom, S. T. C.; Richardson, P.; Palladino, M. A.; Anderson, K. C. *Cancer cell* **2005**, *8*, 407-419.
17. Fenical, W.; Jensen, P. R.; Palladino, M. A.; Lam, K. S.; Lloyd, G. K.; Potts, B. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2175-2180.
18. ^(a) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Fukuda, N. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 20-38; ^(b) Gulder, T. A. M.; Moore, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9346-9367.
19. ^(a) Nguyen, H.; Ma, G.; Romo, D. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4803-4805; ^(b) Satoh, N.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3028-3031.
20. Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230-6231.
21. Endo, A.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8298-8299.

22. Thottathil, J. K.; Moniot, J. L.; Mueller, R. H.; Wong, M. K. Y.; Kissick, T. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3140-3143.
23. Ling, T. T.; Macherla, V. R.; Manam, R. R.; McArthur, K. A.; Potts, B. C. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2289-2292.
24. Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708-2748.
25. W. Kramer, G.; C. Brown, H. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *132*, 9-27.
26. Takahashi, K.; Midori, M.; Kawano, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6244-6246.
27. Kiyotsuka, Y.; Igarashi, J.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2725-2729.
28. Oka, T.; Murai, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1-20.
29. Marshall, J. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8153-8166.
30. Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3791-3793.
31. Fukuda, T.; Sugiyama, K.; Arima, S.; Harigaya, Y.; Nagamitsu, T.; Omura, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4239-4242.
32. Sauer, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2444-2448.
33. Ma, G.; Nguyen, H.; Romo, D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2143-2146.
34. Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449-1484.
35. ^(a) Bellus, D.; Ernst, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 797-827; ^(b) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485-1537.
36. ^(a) Paquette, L. A.; Cunière, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1927-1929; ^(b) Dong, S. J.; Parker, G. D.; Tei, T.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2429-2431; ^(c) Paquette, L. A.; Parker, G. D.; Tei, T.; Dong, S. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7125-7134.
37. ^(a) Nemoto, H.; Ishibashi, H.; Nagamochi, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1707-1712; ^(b) Nemoto, H.; Yoshida, M.; Fukumoto, K.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 907-910; ^(c) Yoshida, M.; Ismail, M. A.-H.; Nemoto, H.; Ihara, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2629-2635; ^(d) Trost, B. M.; Yasukata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7162-7163; ^(e) Kingsbury, J. S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13813-13815.
38. ^(a) Faure, R.; Piva-Le-Blanc, S.; Piva, O.; Pete, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 10445-10448; ^(b) Faure, S.; Piva-Le-Blanc, S.; Pete, J.-P.; Faure, R.; Piva, O. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1061-1070; ^(c) Doroh, B.; Sulikowski, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 903-906; ^(d) Le Liepvre, M.; Ollivier, J.; Aitken, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5953-5962; ^(e) Le Liepvre, M.; Ollivier, J.; Aitken, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1480-1485; ^(f) André, V.; Vidal, A.; Ollivier, J.; Robin, S.; Aitken, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1253-1255.
39. de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940-4942.
40. Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873.
41. Ceccon, J.; Danoun, G.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029-2031.
42. ^(a) Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739-4742; ^(b) Reddy, P. V.; Veyron, A.; Koos, P.; Bayle, A.; Greene, A. E.; Delair, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1170-1172.
43. Darses, B.; Greene, A. E.; Coote, S.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 821-824.
44. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*. Verlag Chemie: Weinheim, 1970.
45. Staudinger, H. *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 1735-1739.
46. ^(a) Tidwell, T. T. *Ketenes*. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2006; ^(b) Tidwell, T. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 563-576; ^(c) Tidwell, T. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5778-5785; ^(d) Orr, R. K.; Calter, M. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3545-3565.
47. ^(a) Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22; ^(b) Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 23-29; ^(c) Larsen, R. D.; Corley, E. G.; Davis, P.; Reider, P. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7650-7651; ^(d) Hodous, B. L.; Fu, G. C. J.

- Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10006-10007; ^(c) Cannizzaro, C. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10992-11008.
48. ^(a) Staudinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51-123; ^(b) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223-3235.
49. ^(a) Staudinger, H.; Bereza, S. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1911**, *380*, 243-277; ^(b) Wynberg, H.; Staring, E. G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166-168; ^(c) Wynberg, H.; Staring, E. G. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1977-1979.
50. Stevens, H. C.; Reich, D. A.; Brandt, D. R.; Fountain, K. R.; Gaughan, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5257-5259.
51. Paull, D. H.; Weatherwax, A.; Lectka, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6771-6803.
52. Kötting, C.; Sander, W.; Senzlober, M.; Bürger, H. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1611-1615.
53. Moore, H. W.; Wilbur, D. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4483-4491.
54. Kresze, G.; Runge, W.; Ruch, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *756*, 112-127.
55. ^(a) Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Popik, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5930-5932; ^(b) Wagner, B. D.; Arnold, B. R.; Brown, G. S.; Luszyk, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1827-1834.
56. ^(a) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 10-19; ^(b) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4114-4119; ^(c) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10853-10859; ^(d) Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Wack, H.; Drury, W. J.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3963-3965.
57. Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury, W. J.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831-7832.
58. Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Wack, H.; Esterbrook, J.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2049-2051.
59. Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149-3155.
60. ^(a) Valenti, E.; Pericas, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582-3593; ^(b) Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754-1756.
61. ^(a) Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4868-4873; ^(b) Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4874-4879.
62. Bak, D. A.; Brady, W. T. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 107-110.
63. ^(a) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Roussel, A.; Vanlierde, H.; Mollet, P. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 615-633; ^(b) Krepski, L. R.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3173-3179.
64. ^(a) Fletcher, V. R.; Hassner, A. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 1071-1074; ^(b) Hassner, A.; Fletcher, V. R.; Hamon, D. P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 264-265; ^(c) Hassner, A.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1376-1379.
65. Brady, W. T.; Lloyd, R. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1322-1326.
66. Brady, W. T.; Hoff, E. F. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3733-3737.
67. Brady, W. T.; Cheng, T. C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 732-734.
68. Correia, C. R. D.; de Faria, A. R.; Carvalho, E. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5109-5112.
69. Gross, U.; Nieger, M.; Bräse, S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11624-11631.
70. Duperrouzel, P.; Lee-Ruff, E. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 51-54.
71. Staudinger, H.; Meyer, P. J. *Helv. Chim. Acta* **1924**, *7*, 19-22.
72. Krapcho, A. P.; Lesser, J. H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2030-2032.
73. Lriverend, M.-L.; Vazeux, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 866-867.
74. Ready, J. M.; Reisman, S. E.; Hirata, M.; Weiss, M. M.; Tamaki, K.; Ovaska, T. V.; Wood, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1270-1272.
75. ^(a) Hurd, C. D.; Kimbrough, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1373-1376; ^(b) Raynolds, P. W.; DeLoach, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4566-4570; ^(c) Machiguchi, T.; Okamoto, J.; Takachi, J.; Hasegawa, T.; Yamabe, S.; Minato, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14446-14448.

76. Darses, B.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3994-3997.
77. (a) Huisgen, R.; Mayr, H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2969-2972; (b) Mayr, H.; Huisgen, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1349-1352; (c) Becker, D.; Brodsky, N. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 237-238; (d) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3289-3296; (e) Ai-Husaini, A. H.; Khan, I.; Ali, S. A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3845-3852; (f) Lund, E. A.; Kennedy, I. A.; Fallis, A. G. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2401-2412; (g) Matsuo, J.-I.; Sasaki, S.; Hoshikawa, T.; Ishibashi, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 934-936.
78. Greuter, H.; Dingwall, J.; Martin, P.; Belluš, D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2812-2820.
79. Redlich, H.; Lenfers, J. B.; Kopf, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 777-778.
80. Nori, K.; Miake, M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2229-2239.
81. (a) Greene, A. E.; Charbonnier, F.; Luche, M. J.; Moyano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4752-4753; (b) Ganz, I.; Kunz, H. *Synthesis* **1994**, 1353-1358; (c) Delair, P.; Kanazawa, A. M.; de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2707-2710; (d) Ceccon, J.; Poisson, J.-F.; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, 1413-1416.
82. Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1858-1861.
83. Greene, A. E.; Depres, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003-4005.
84. (a) Jeffs, P. W.; Molina, G.; Cortese, N. A.; Hauck, P. R.; Wolfram, J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3876-3881; (b) Luh, T.-Y.; Chow, H.-F.; Leung, W. Y.; Tam, S. W. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 519-525.
85. Matsumoto, M.; Kobayashi, H. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2443-2447.
86. (a) Greene, A. E.; Lansard, J. P.; Luche, J. L.; Petrier, C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4763-4764; (b) Greene, A. E.; Lansard, J. P.; Luche, J. L.; Petrier, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 931-932; (c) Greene, A. E.; Luche, M. J.; Serra, A. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3957-3962; (d) Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmussen, M. O.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966-6972; (e) Rasmussen, M. O.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5438-5443; (f) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455; (g) Roche, C.; Delair, P.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1741-1744; (h) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130-5133; (i) Roche, C.; Kadlečíková, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352-8363; (j) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873.
87. Brady, W. T.; Lloyd, R. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2560-2564.
88. Darses, B.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1710-1721.
89. (a) Hoppe, D.; Schmincke, H.; Kleemann, H.-W. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 687-694; (b) Forbes, D. C.; Ene, D. G.; Doyle, M. P. *Synthesis* **1998**, 1998, 879,882; (c) González-García, E. M.; Grognum, J.; Wahler, D.; Reymond, J.-L. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2458-2470.
90. (a) Pierce, J. S.; Lunsford, C. D.; Raiford, R. W.; Rush, J. L.; Riley, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2595-2596; (b) Darabantu, M.; Plé, G.; Silaghi-Dumitrescu, I.; Maieranu, C.; Tuross, I.; Silberg, I. A.; Mager, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3785-3798.
91. (a) Moyano, A.; Charbonnier, F.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2919-2922; (b) Kann, N.; Bernades, V.; Greene, A. E. *Org. Synth.* **1997**, *14*, 13-22.
92. (a) Darses, B.; Milet, A.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4445-4447; (b) Darses, B.; Philouze, C.; Greene, A.; Poisson, J.-F. *J. Chem. Cryst.* **2011**, *41*, 1053-1059.
93. Thèse de Benjamin Darses soutenue le 10/12/2008 à l'université Joseph Fourier – Grenoble.
94. Vedejs, E.; Larsen, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3030-3032.
95. (a) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938; (b) Kasai, M.; Ziffer, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2346-2349; (c) Nunez, M. T.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1928-1932.
96. Earle, M. J.; Fairhurst, R. A.; Heaney, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6171-6174.

97. Bach, K. K.; El-Seedi, H. R.; Jensen, H. M.; Nielsen, H. B.; Thomsen, I.; Torrsell, K. B. G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7543-7556.
98. Tang, H.-D.; Xiong, Y.; Zhang, X.-L. *Wuhan Univ. J. Nat. Sci.* **2000**, *5*, 233-237.
99. ^(a) Betson, M. S.; Fleming, I.; Ouzman, J. V. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4017-4024; ^(b) George, M. V.; Peterson, D. J.; Gilman, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 403-406; ^(c) Ojima, I.; Kumagai, M.; Nagai, Y. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *111*, 43-60; ^(d) Fleming, I.; Newton, T. W.; Roessler, F. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2527-2532; ^(e) Trost, B. M.; King, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 408-422; ^(f) Fleming, I.; Kilburn, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3295-3302; ^(g) Crump, R. A. N. C.; Fleming, I.; Urch, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 701-706.
100. Kuehne, M. E.; Lambert, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4278-4287.
101. ^(a) Dohle, W.; Lindsay, D. M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2871-2873; ^(b) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320.
102. Julia, M.; Malassiné, B. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2495-2498.
103. ^(a) Tamura, Y.; Fujiwara, H.; Sumoto, K.; Ikeda, M.; Kita, Y. *Synthesis* **1973**, *4*, 295-296; ^(b) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1-17.
104. ^(a) Hayakawa, K.; Yodo, M.; Ohsuki, S.; Kanematsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6735-6740; ^(b) Loupy, A.; Régnier, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6221-6224; ^(c) Anilkumar, R.; Chandrasekhar, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5427-5429; ^(d) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6272-6274; ^(e) His, S.; Meyer, C.; Cossy, J.; Emeric, G.; Greiner, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8581-8584; ^(f) Furuya, Y.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11240-11241; ^(g) Buser, S.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 416-426; ^(h) Zhu, M.; Cha, C.; Deng, W.-P.; Shi, X.-X. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4861-4863; ⁽ⁱ⁾ Sardarian, A. R.; Shahsavari-Fard, Z.; Shahsavari, H. R.; Ebrahimi, Z. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2639-2643; ^(j) Li, Z.; Lu, Z.; Zhu, A.; Feng, X.; Liu, J.; Tian, G. *Catalysis Letters* **2008**, *120*, 100-105; ^(k) Yadav, L. D. S.; Garima; Srivastava, V. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 739-743; ^(l) Yadav, L. D. S.; Patel, R.; Srivastava, V. P. *Synthesis* **2010**, 1771-1776.
105. ^(a) Kulig, K.; Holzgrabe, U.; Malawska, B. *Tetrahedron Asym.* **2001**, *12*, 2533-2536; ^(b) Hoefgen, B.; Decker, M.; Mohr, P.; Schramm, A. M.; Rostom, S. A. F.; El-Subbagh, H.; Schweikert, P. M.; Rudolf, D. R.; Kassack, M. U.; Lehmann, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 760-769; ^(c) Orrling, K. M.; Wu, X.; Russo, F.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8627-8630.
106. ^(a) Fujita, M.; Kitagawa, O.; Yamada, Y.; Izawa, H.; Hasegawa, H.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1108-1114; ^(b) Kanno, O.; Miyauchi, M.; Kawamoto, I. *Heterocycles* **2000**, *53*, 173-181; ^(c) Konno, H.; Hiura, N.; Yanaru, M. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1793-1797; ^(d) Elworthy, T. R.; Brill, E. R.; Chiou, S.-S.; Chu, F.; Harris, J. R.; Hendricks, R. T.; Huang, J.; Kim, W.; Lach, L. K.; Mirzadegan, T.; Yee, C.; Walker, K. A. M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6124-6127.
107. ^(a) Tamao, K.; Ishida, N. *Journal of Organometallic Chemistry* **1984**, *269*, c37-c39; ^(b) Voronkov, M.; Trukhina, A.; Belousova, L.; Kuznetsova, G.; Vlasova, N. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2007**, *43*, 501-506.
108. Meyers, A. I.; Tschantz, M. A.; Brengel, G. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4359-4362.
109. Ahmad, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6997-7000.
110. Narasaka, K.; Kusama, H.; Hayashi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1991**, *64*, 1471-1478.
111. Liu, D.; Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1498-1499.
112. Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12686-12687.
113. Ishihara, K.; Nakano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8930-8931.

114. (a) Bach, T.; Bergmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11525-11526; (b) Bach, T.; Bergmann, H.; Harms, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2302-2304; (c) Selig, P.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5082-5084.
115. (a) Guo, H.; Herdtweck, E.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7782-7785; (b) Brimiouille, R.; Guo, H.; Bach, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7552-7560.
116. Tennyson, R.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7248-7252.
117. Yang, H. W.; Romo, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2877-2880.
118. (a) Romo, D.; Harrison, P. H. M.; Jenkins, S. I.; Riddoch, R. W.; Park, K.; Yang, H. W.; Zhao, C.; Wright, G. D. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1255-1272; (b) Nelson, S. G.; Peelen, T. J.; Wan, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9742-9743; (c) Nelson, S. G.; Wan, Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1883-1886.
119. Evans, D. A.; Janey, J. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2125-2128.
120. Gnanadesikan, V.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4943-4945.
121. Wilson, J. E.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6358-6360.
122. He, L.; Lv, H.; Zhang, Y.-R.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8101-8103.
123. Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Ferraris, D.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626-6635.
124. France, S.; Weatherwax, A.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 592-600.
125. (a) France, S.; Wack, H.; Hafez, A. M.; Taggi, A. E.; Witsil, D. R.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1603-1605; (b) France, S.; Shah, M. H.; Weatherwax, A.; Wack, H.; Roth, J. P.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1206-1215.
126. Bosch, M.; Schlaf, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5225-5227.
127. Levin, A.; Basheer, A.; Marek, I. *Synlett* **2010**, *2010*, 329-332.

Le travail présenté dans ce manuscrit concerne le développement d'une nouvelle voie d'accès à une famille de γ -butyrolactames naturels à fort potentiel thérapeutique basé sur une réaction de cycloaddition [2+2] suivie d'une expansion de cycle. Dans la partie principale, une méthodologie permettant l'accès aux cyclobutanones hautement fonctionnalisées par cycloaddition [2+2] entre des éthers d'énols chiraux et divers cétones fonctionnalisés a été développée. Avec cette méthodologie, diverses cyclobutanones ont pu être obtenues de façon hautement chimio-, régio- et stéréosélective. L'expansion de cycle sur les cyclobutanones préparées précédemment afin d'obtenir le squelette γ -butyrolactame de la (-)-Salinosporamide A a ensuite été étudiée. La dernière partie de ce travail consiste en une étude de la réaction de cycloaddition [2+2] entre un cétène et un éther d'énol activée par un acide de Lewis présent en quantité catalytique. Cette première étude semble indiquer qu'une activation avec un acide de Lewis est possible lorsqu'un éther d'énol encombré est utilisé.

Mots clés : cyclobutanones, cycloaddition, Stéricol®, cétones monosubstitués, cétones disubstitués, éthers d'énols, expansion de cycle.

The work reported in this manuscript concerns the development of a new approach to a family of natural γ -butyrolactams, with a high therapeutic potential, based on a [2+2] cycloaddition reaction followed by a ring expansion. In the main part, a procedure for the preparation of highly functionalized cyclobutanones by [2+2] cycloaddition between chiral enol ethers and functionalized ketenes has been developed. With this method, a variety of cyclobutanones were obtained in a highly chemo-, regio- and stéréosélective manner. The ring expansion of the previously prepared cyclobutanones to obtain the γ -butyrolactam skeleton of (-)-Salinosporamide A was next investigated. The last part of this manuscript consists in a study of the [2+2] cycloaddition reaction between ketene and enol ether activated by a Lewis acid in catalytic amount. This first study seems to point out that an activation of [2+2] cycloaddition reaction is possible when a sterically hindered enol ether is used.

Key words: cyclobutanones, cycloaddition, Stéricol®, mono-substituted ketenes, di-substituted ketenes, enol ethers, cycle expansion.