



HAL
open science

**Vers la synthèse d'une nouvelle classe d'iminosucres
conformationnellement contraints : ouverture
d'azétidines, cyclisation 4-exo-trig et C-H amination
catalytique**

Pierre-Antoine Nocquet

► **To cite this version:**

Pierre-Antoine Nocquet. Vers la synthèse d'une nouvelle classe d'iminosucres conformationnellement contraints : ouverture d'azétidines, cyclisation 4-exo-trig et C-H amination catalytique. Autre. Université de Strasbourg, 2013. Français. NNT : 2013STRAF047 . tel-01079439

HAL Id: tel-01079439

<https://theses.hal.science/tel-01079439>

Submitted on 2 Nov 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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7509

THÈSE

présentée par :

Pierre-Antoine NOCQUET

soutenue le : **31 octobre 2013**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie

**Vers la synthèse d'une nouvelle classe
d'iminosucres conformationnellement
contraints :**

**Ouverture d'azétidines, cyclisation 4-exo-trig et
C-H amination catalytique.**

THÈSE dirigée par :

M. COMPAIN Philippe

Professeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. COUTY François

Professeur, Université de Versailles

M. DODD Robert

Directeur de Recherche, Université Paris-Sud 11

AUTRES MEMBRES DU JURY :

M. COMPAIN Philippe

Professeur, Université de Strasbourg

M. LEROUX Frédéric

Directeur de Recherche, Université de Strasbourg

INVITÉ :

M. HAZELARD Damien

Maître de Conférence, Université de Strasbourg

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7509

THÈSE

présentée par :

Pierre-Antoine NOCQUET

soutenue le : **31 octobre 2013**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie

**Vers la synthèse d'une nouvelle classe
d'iminosucres conformationnellement
contraints :**

**Ouverture d'azétidines, cyclisation 4-exo-trig et
C-H amination catalytique.**

THÈSE dirigée par :

M. COMPAIN Philippe

Professeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. COUTY François

Professeur, Université de Versailles

M. DODD Robert

Directeur de Recherche, Université Paris-Sud 11

AUTRES MEMBRES DU JURY :

M. COMPAIN Philippe

Professeur, Université de Strasbourg

M. LEROUX Frédéric

Directeur de Recherche, Université de Strasbourg

INVITÉ :

M. HAZELARD Damien

Maître de Conférence, Université de Strasbourg

*I don't know where I'm going from here,
but I promise it won't be boring*

David Bowie

Remerciements

Je souhaite dans un premier temps remercier le Pr. Philippe Compain pour m'avoir accueilli dans son laboratoire en tant que stagiaire M2 puis doctorant et m'avoir proposé ce projet représentant un réel défi synthétique. C'est depuis les débuts du laboratoire en 2009 que cette famille de molécules est envisagée et je suis ravi d'avoir pu prendre part à ce projet. Sa porte de bureau toujours ouverte, sa passion pour la chimie et sa culture ont permis de rendre ces trois années particulièrement agréables.

Mes remerciements vont également au Dr. Damien Hazelard qui m'a encadré durant ces trois années. Encore post-doc lorsque je suis arrivé au laboratoire, c'est en tant que maître de conférence qu'il a pu suivre mon avancée dans ce projet.

Je remercie les membres du jury de thèse, le Pr. François Couty et le Dr. Robert Dodd, rapporteurs de ce travail de thèse, ainsi que le Dr. Frédéric Leroux, de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je remercie Anne, permanente arrivée en 2011 et maman depuis peu. Plein de bonheur avec le petit Illan.

Je remercie mes collègues du laboratoire. Un gros merci à Camille, qui a toujours su mettre de la bonne humeur et qui fait de très bon gâteaux (même à la carotte), avec qui j'ai pu écouter les Beach Boys au laboratoire afin de rendre les colonnes de fin de semaines plus agréables. Merci également à Joanna, toute nouvelle chargée de recherches, qui a permis de continuer le projet alors que j'étais en rédaction et qui a ainsi pu découvrir les joies de la chimie des petits cycles. Merci aussi de nous avoir fait découvrir les breuvages de son pays d'origine. Merci également aux autres doctorants : Mathieu, compatriote CPI, à qui je souhaite du courage pour la fin de thèse, ainsi que Fabien qui a déjà bien avancé dans son projet. Je n'oublierai pas les post-doc : Davi avec qui j'écoutais de la musique de possédés, et papy Antoine qui viens de partir à Rouen en tant que maître de conférence, félicitations.

Je voudrais également remercier les différents stagiaires qui se sont succédés au laboratoire : Laura, arrivée en même temps que moi en tant que stagiaire M2, Virginie, Antoine, Raphaël, Guillaume, Julien, Nadia, Jérémy et Eric, sans oublier notre ancien technicien Emile. Eric, ça a été un plaisir de travailler avec toi grâce à ta motivation. Bon courage pour ta thèse.

Merci à tous les services d'analyses de l'université et en particulier à Michel Schmitt pour son aide en RMN qui m'a permis de caractériser certaines de mes molécules.

Un gros merci à Thibault, du R5/R4 qui a du subir mes blagues aussi nulles soient elles durant ses trois années de thèses, et avec qui j'ai pu partager mes hauts et mes bas. Merci à Xavier, sans oublier tous les autres collègues de l'UMR, notamment Mika et Bruno que j'ai régulièrement embêté pour un peu de THF.

Merci également à mes amis strasbourgeois avec qui j'ai pu passé d'agréables moments, particulièrement Mylène pour les soirées à écouter des vinyles.

Enfin, je voudrais remercier ma famille pour son appui.

Sommaire

Liste des abréviations et acronymes

0. Introduction	1
0.1. Les iminosucres.....	3
0.1.1. Historique.....	3
0.1.2. Intérêts biologiques et thérapeutiques.....	4
0.1.3. Les grandes classes d'iminosucres naturels.....	5
i) Les pipéridines.....	5
ii) Les pyrrolidines.....	6
iii) Les indolizines.....	7
iv) Les pyrrolizidines.....	8
v) Les nortropanes.....	9
vi) Autres.....	9
0.1.4. Des structures innovantes.....	9
i) Différentes tailles de cycles.....	10
a) Les azépanes.....	10
b) Les azocanes.....	11
c) Les azétidines.....	11
ii) Structures bicycliques.....	12
a) Les spirocycles.....	12
b) Les bicycles accolés.....	13
c) Les bicycles pontés.....	14
d) Les bicycles non aromatiques avec au moins deux hétéroatomes.....	14
e) Les bicycles aromatiques.....	16
f) Hexahydropyridazines et oxazinanés.....	18
iii) Autres.....	19
0.2. Plan du travail de thèse.....	19
0.2.1. Historique du projet et molécules cibles.....	19
0.2.2. Résumé des chapitres.....	20
1. Chapitre 1 : 1^{ère} approche synthétique	23
1.1. Rétrosynthèse.....	25
1.2. Premiers essais.....	26
1.3. Ouverture d'azétidines.....	30

1.3.1. Ouverture sans l'aide de nucléophiles.....	31
1.3.2. Ouverture par un hydrure	33
1.3.3. Ouverture par des <i>P</i> -nucléophiles ou dérivés.....	34
1.3.4. Ouverture par des halogénures.....	35
1.3.5. Ouverture par des <i>S</i> -nucléophiles.....	37
1.3.6. Ouverture par des <i>O</i> -nucléophiles.....	38
i) Ouverture intermoléculaire par des alcools et des alcoolates.....	38
ii) Ouverture intermoléculaire par des ions carboxylates	41
iii) Ouverture intermoléculaire par d'autres <i>O</i> -nucléophiles	41
iv) Ouverture intramoléculaire par des alcoolates et des carboxylates	43
1.3.7. Ouverture par des <i>N</i> -nucléophiles	44
i) Ouverture intermoléculaire par des azotures ou des nitriles	44
ii) Ouverture intermoléculaire par des amines	45
iii) Ouverture intramoléculaire par des <i>N</i> -nucléophiles	47
1.3.8. Ouverture par des <i>C</i> -nucléophiles	47
i) Ouverture intermoléculaire par des cyanures.....	47
ii) Ouverture intermoléculaire par d'autres <i>C</i> -nucléophiles	49
iii) Ouverture intramoléculaire par des <i>C</i> -nucléophiles	49
iv) Réarrangement de Stevens	50
v) Autres réarrangements	52
1.4. Utilisation des composés de type 5-azaspiro[2.4]heptane.....	53
1.5. Réaction tandem.....	54
1.5.1. Optimisation et mécanisme supposé.....	54
i) Optimisation des conditions réactionnelles	54
ii) Mécanisme envisagé	56
1.5.2. Confirmation du mécanisme	57
i) Mesure de l'excès énantiomérique.....	57
ii) Intermédiaire réactionnel.....	62
1.5.3. Champs d'application de la réaction tandem	65
i) Synthèse des substrats de cyclisation	65
a) Modifications de la chaîne alkyle.....	65
b) Modifications des esters	66
c) Modifications du groupement protecteur de l'atome d'azote.....	67
d) Ajout d'un hydroxyle sur l'azétidine	68
e) Changement de squelette	69
ii) Essais d'ouverture par réaction tandem	73
1.5.4. Dérivés azaspiro[2.4]heptanes.....	79
1.6. Conclusion du chapitre 1.....	82

2. Chapitre 2 : 2nde approche synthétique : Formation du cyclobutane..... 85

2.1. Rétrosynthèse	87
2.2. Synthèse du précurseur de la cyclisation radicalaire.....	88
2.3. Cyclisation induite par l'iodure de samarium(II).....	90
2.3.1. Généralités sur le SmI ₂	90
2.3.2. Rôles des additifs.....	93
i) Les bases de Lewis	93
ii) Sources de protons	96
iii) Additifs inorganiques	101
iv) Influence du type d'additif	105
2.3.3. Cyclisation 4- <i>exo</i> -trig induite par l'iodure de samarium(II)	107
i) Cyclisation 4- <i>exo</i> -trig	107
ii) Mécanisme de cyclisation	111
2.3.4. Formation de la partie cyclobutane	115
2.3.5. Cyclisation avec une oxime.....	120
2.4. Synthèse de carbasucre à 4 membres.....	126
2.4.1. Les carbasucres.....	126
2.4.2. Des carbasucres à 4 membres.....	131
2.5. Conclusion du chapitre 2.....	137

3. Chapitre 3 : 2nde approche synthétique : Formation du squelette azaspiranique..... 139

3.1. C(sp ³)-H amination intramoléculaire.....	141
3.1.1. Historique et principes généraux.....	142
3.1.2. Sélectivité	145
i) Régiosélectivité	145
ii) Diastéréosélectivité.....	149
iii) Énantiosélectivité.....	150
3.1.3. Mécanisme	150
3.1.4. Les différents catalyseurs utilisés	152
3.1.5. Applications.....	153
3.2. Limites de la C(sp ³)-H amination intramoléculaire.....	154
3.2.1. Chimiosélectivité.....	155
i) Carbamates.....	155
ii) Esters sulfamiques.....	156

3.2.2. Régiosélectivité	161
i) Carbamates	161
ii) Esters sulfamiques	164
3.2.3. Diastéréosélectivité	166
3.2.4. Encombrement stérique	168
3.2.5. Optimisation	169
3.3. Essais de C-H amination	174
3.4. Alternatives à la C-H amination	184
3.5. Après la C-H amination	185
3.6. Conclusion du chapitre 3	186
4. Conclusion et perspectives	189
5. Partie expérimentale	195
5.1. Partie expérimentale	197
5.2. Crystallographic data	285
Bibliographie	291

Liste des publications

Glossaire des composés synthétisés

Liste des abréviations et acronymes

Å : Angström

Ac : Acétyl

AIBN : Azobisisobutyronitrile

AL : Acide de Lewis

aq. : Aqueux

Ar : Aryl

BINAP : 2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle

BINAPO : Oxyde de 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle

Bn : Benzyl

Boc : *tert*-Butyloxycarbonyl

br : Large (broad)

BTEAC : Chlorure de benzyltriéthylammonium

Bu : Butyl

Bz : Benzoyl

cat. : Catalytique

Cbz : Carboxybenzyl

CCM : Chromatographie sur couche mince

COD : Cyclooctadiène

COSY : Correlation spectroscopy

cyclam : 1,4,8,11-Tétraazacyclotétradécane

d : Doublet

DAST : Trifluorure de diéthylaminosulfure

DBU : Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DEPT : Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

dg : Diéthylène glycol

dgde : Diglyme

DGJ : Désoxygalactonojirimycine

dgme : Monométhyléther de diéthylène glycol

DIBAL-H : Hydrure de diisobutylaluminium

DIPEA : Diisopropyléthylamine

DMA : *N,N*-Diméthylacétamide

DMAP : 4-Diméthylaminopyridine

DMDP : 2,5-Dihydroxyméthyl-3,4-dihydroxypyrrolidine

DME : Diméthoxyéthane

DMF : Diméthylformamide

DMI : 1,3-Diméthyl-2-imidazolidinone

DMJ : Désoxymannojirimycine
DMP : Dess-Martin Periodinane
DMPU : 1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)pyrimidinone
DMSO : Diméthylsulfoxyde
DNJ : Désoxynojirimycine
DTBB : 4,4'-Di-*tert*-butylbiphényl
ed : Excès diastéréomérique
ee : Excès énantiomérique
éq. : Équivalent
esp : $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tétraméthyl-1,3-benzènedipropanoate
Et : Éthyl
EWG : Groupement électroattracteur
GCase : β -Glucocérébrosidase
Glc : Glucose
GJ : Galactonojirimycine
GP : Groupement protecteur
HFIP : 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ol
HMBS : Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMDS : Hexaméthylidisilazane
HMPA : Hexaméthylphosphoramide
HOMO : Highest occupied molecular orbital
hp : 2-Hydroxypyridine
HRMS : Spéctrométrie de masse haute résolution
HSQC : Heteronuclear single quantum coherence
i : Iso
IBX : Acide 2-iodobenzoïque
LAH : Tétrahydruroaluminat de lithium
LDA : Diisopropylamidure de lithium
liq. : Liquide
m : Massif ou multiplet
M : Molaire
Maj. : Majoritaire
mCPBA : Acide métachloroperbenzoïque
Me : Méthyl
Min. : Minoritaire
MJ : Mannojirimycine
MPTA : α -Méthoxy- α -(trifluorométhyl)phénylacétyle
Ms : Mésyl
n : Normal

ndb : Norbornadiène
NJ : Nojirimycine
NMO : *N*-Oxyde de *N*-méthylmorpholine
NMP : *N*-Méthyl-2-pyrrolidinone
NOE : Nuclear Overhauser effect
NOESY : Nuclear Overhauser effect spectroscopy
Oct : Octanoate
pfb : Perfluorobutyrate
Ph : Phényle
Phth : Phtaloyl
Piv : Pivaloyl
PMB : *p*-Méthoxybenzyle
PMP : *p*-méthoxyphényle
Pr : Propyle
PRPP : 5-Phosphoribosyl- α -1-pyrophosphate
*p*TSA : Acide *p*-toluènesulfonique
q : Quadruplet
quant. : Quantitatif
rd : Ratio diastéréomérique
 R_f : Rapport frontal
RMN : Résonance magnétique nucléaire
s : Singulet
S-MEOX : Tétrakis[méthyle 2-oxazolidinone-4(*S*)-carboxylate]
S-PTPA : Tétrakis[*N*-phthaloyl-(*S*)-phenylalaninate]
S-PTTL : Tétrakis[*N*-phthaloyl-(*S*)-*tert*-leucinate]
S-TBSP : Tétrakis[1-[(4-*tert*-butylphényle)sulfonyl]-(2*S*)-pyrrolidinecarboxylate]
S-TCPTTL : Tétrakis[*N*-tétrachlorophthaloyl-(*S*)-*tert*-leucinate]
t : Triplet
t : Tertiaire
t.a. : Température ambiante
TBAB : Bromure de tétrabutylammonium
TBAF : Fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS : *tert*-Butyldiphénylesilyl
TBS : *tert*-Butyldiméthylesilyl
Tces : 2,2,2-Trichloroéthoxysulfonyl
TES : Triéthylesilyl
Tf : Triflate
TFA : Acide trifluoroacétique
TFE : 2,2,2-Trifluoroéthane-1-ol

THF : Tétrahydrofurane
THP : Tétrahydropyrane
TMG : Tétraméthylguanidine
TMP : Triméthylphosphonate
TMS : Triméthylsilyl
TMU : 1,1,3,3-Tétraméthylurée
Tol : Toly
tpa : triphénylacétate
TPP : Tétraphénylporphyrine
tpy : 2,2':6',2''-Terpyridine
Ts : Tosyl
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
 μ w : Micro-onde

INTRODUCTION

0.1. Les iminosucre

0.1.1. Historique

Les sucres constituent la matière organique la plus abondante sur Terre. Ils sont source d'énergie, notamment par le glucose et le glucogène. Ils interviennent dans l'architecture moléculaire, par exemple la cellulose ou encore la chitine, ainsi que dans la communication cellulaire. Des oligosaccharides, greffés sur des lipides et des protéines, sont présents à la surface des cellules et jouent le rôle de marqueurs antigéniques. Ils sont impliqués dans de nombreux mécanismes biologiques essentiels. Ils interviennent notamment dans la digestion, la biosynthèse des protéines ou encore le catabolisme des glycolipides. Cependant, les sucres en eux-mêmes ne peuvent être que très rarement utilisés dans des médicaments comme principe actif de part leur instabilité métabolique et leur rapide dégradation *in vivo*. Ainsi les chimistes de synthèse ont conçu des mimes de sucres (Figure 1) afin d'améliorer leur stabilité métabolique et chimique. Ces modifications permettent également d'insérer un groupement fonctionnel qui améliore l'interaction avec la cible biologique ou rend possible la ligation chimiosélective à une autre entité chimique tel qu'un sucre, une protéine ou un support solide.

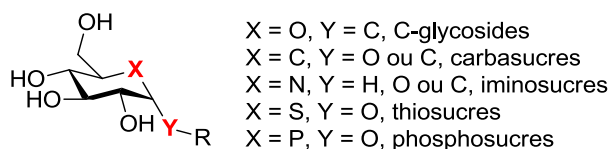


Figure 1 : Principales classes de mime de sucres.

En 1965, un sucre dans lequel un atome d'azote remplace l'oxygène endocyclique a été pour la première fois découvert dans le métabolite de *Streptomyces roseochromogenes* R-468.¹ Ce composé aux propriétés antibiotiques a pu être isolé par fermentation des bactéries japonaises *Streptomyces*, *S. nojiriensis*. C'est en 1968 que sa structure a été confirmée et sa première synthèse effectuée.² Le 5-amino-5-désoxy-D-glucose découvert a été nommé nojirimycine (**1**, NJ, Figure 2) d'après les bactéries à partir desquelles il avait été isolé.

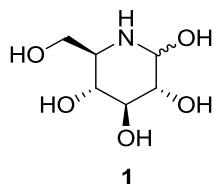


Figure 2 : Nojirimycine.

La découverte de ce composé marque l'apparition d'une nouvelle classe de mimes de sucres, les iminosucres. L'essor de ce domaine de recherche s'est déroulé à partir des années

INTRODUCTION

1970 avec la découverte par des chimistes de la société Bayer de la forte efficacité des iminosucres comme inhibiteurs de glycosidases,^{3,4} les inhibitions observées pouvant aller jusqu'au picomolaire. À pH physiologique, l'atome d'azote est protoné et peut donc interagir fortement par interactions électrostatiques avec les résidus carboxylates du site actif de la glycosidase. À ce jour, les iminosucres sont les analogues de sucres les plus utilisés de part leurs larges activités thérapeutiques dans des maladies telles que le diabète, les infections virales et les maladies lysosomales.³

0.1.2. Intérêts biologiques et thérapeutiques

De part leur capacité à mimer les sucres, les iminosucres agissent comme inhibiteurs des glycosidases,⁴ des glycosyltransférases,⁵ d'enzymes du métabolisme des nucléosides,⁶ de l'UDP-galactopyranose mutase,⁷ des phosphorylases de glycogènes,⁸ de métalloprotéinases,⁹ et de la protéine kinase B.¹⁰ Les glycosidases, ou glycosyl hydrolases, catalysent l'hydrolyse de la liaison glycosidique. Les glycosyltransférases, quant à elles, ont pour but de transférer un ose depuis un sucre donneur activé vers un accepteur, typiquement un autre sucre, un lipide ou une protéine.¹¹ Les enzymes du métabolisme des nucléosides sont des hydrolases. L'UDP-galactopyranose mutase est une isomérase qui a pour fonction de catalyser la transformation de l'UDP-D-galactopyranose en UDP-D-galacto-1,4-furanose, étape essentielle à la construction des parois des microbactéries. Les glycogènes phosphorylases sont des enzymes responsables de la dégradation du glycogène en glucose-1-phosphate. Les métalloprotéinases sont des peptidases possédant un métal dans leur site actif catalysant la coupure de la liaison peptidique dans les protéines. Finalement, la protéine kinase B est une enzyme impliquée dans des processus biologiques majeurs, telles que la prolifération des cellules et l'apoptose. L'ensemble de ces propriétés inhibitrices font que les iminosucres ont un large potentiel thérapeutique dans le traitement de maladies.

En tant qu'inhibiteurs d'enzymes, les iminosucres peuvent intervenir dans le traitement de cancers,¹² du diabète,¹³ de la tuberculose,¹⁴ de la malaria,¹⁵ de la mucoviscidose,¹⁶ ou des maladies lysosomales.¹⁷ Ils peuvent également être utilisés à but thérapeutique comme traitement dans des infections virales tels que le VIH,¹⁸ les virus de l'hépatite B et C humaines,¹⁹ le virus de la diarrhée virale bovine,²⁰ le virus de l'encéphalite japonaise,²¹ ou encore celui de la dengue.²¹

Les recherches sur les iminosucres ont conduit à la mise sur le marché de deux composés, le miglustat et le miglitol (Figure 3). Le miglustat, commercialisé sous le nom Zavesca™ en 2003, a pour but le traitement de la maladie de Gaucher de type I.²² Le miglitol quant à lui, commercialisé sous le nom Glyset™ en 1996, sert de traitement pour le diabète de type II en inhibant les α -glucosidases intestinales.²³ Néanmoins l'inhibition de glucosidases

intestinales par ces deux médicaments entraîne des effets secondaires indésirables telles que des douleurs intestinales ou des pertes de poids.^{24,25}

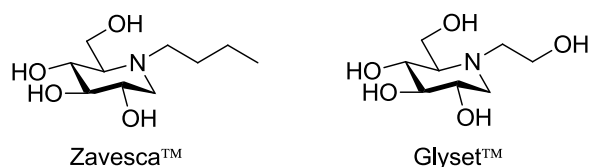


Figure 3 : Les deux médicaments commercialisés à ce jour de la famille des iminosucres.

0.1.3. Les grandes classes d'iminosucres naturels

Les iminosucres naturels sont classés en cinq classes : les pipéridines, les pyrrolidines, les indolizines, les pyrrolizidines et les nortropanes (Figure 4). Début des années 2000, les groupes de Nash et d'Asano ont publié deux revues référençant les différents iminosucres naturels qui seront abordés dans cette partie avec leurs origines ainsi que certaines de leurs propriétés biologiques.^{26,27}

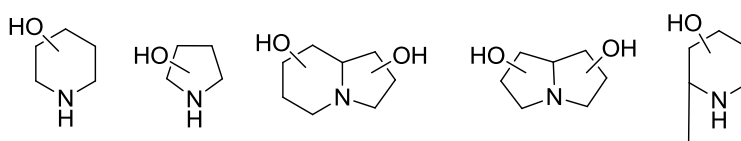


Figure 4 : Les structures d'iminosucres naturels.

i) Les pipéridines

Suite à la découverte du premier iminosucre naturel, la nojirimycine (**1**) en 1965, de nombreuses études sur ces glycomimétiques ont été effectuées. Un analogue de la nojirimycine (**1**), la désoxynojirimycine (**2**, DNJ, Figure 5) a été synthétisée dès 1968.² Cette dernière a pu être isolée en 1976 par le groupe de Yagi dans une espèce de mûriers *Morus*,²⁸ puis dans des extraits de *Bacillus*²⁹ et *Streptomices*.^{30,31} Dans les années 80, deux dérivés de la NJ (**1**), la mannojirimycine (**3**, MJ) et la galactonnojirimycine (**4**, GJ) ont été isolés de *Streptomices*.^{32,33} Le dérivé désoxy de la mannojirimycine (**5**, DMJ) a été extrait des graines de fruits *Lonchocarpus sericeus*,³⁴ puis quelques années plus tard de lianes *Omphalea dandra*³⁵ et de fruits *Angylocalyx pynaertii*.³⁶ La désoxygalactonnojirimycine (**6**, DGJ) n'a, quant à elle, pas de source naturelle connue à ce jour. Elle a été synthétisée pour la première fois par l'équipe de Legler et Pohl en 1986.³⁷

INTRODUCTION

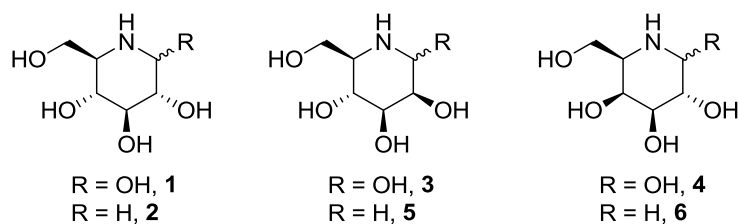


Figure 5 : Iminosucres naturels (excepté 6) ayant un noyau pipéridine.

La 1,2-didésoxynojirimycine (**7**, Figure 6), aussi connue sous le nom de fagomine, certains de ces épimères et des analogues ont pu être isolés de graines de sarrasin japonais *Fagopyrum esculentum*,³⁸ de racines de fruits *Xanthocercis zambesiaca*,³⁹ de racines de *Solanaceae* et de *Campanulaceae*,⁴⁰ ainsi que d'*Angylocalyx pynaertii*.⁴¹ L'équipe de Fellows a découvert en 1984 le premier mime de l'acide glucuronique, la 2(*S*)-carboxy-3(*R*),4(*R*),5(*S*)-trihydroxypipéridine (**8**), dans des graines de *Baphia racemosa*.⁴² Finalement, une pipéridine un peu plus originale, la siastatine B (**9**), a été isolée en 1974 d'une culture de *Streptomices*.⁴³ Le premier iminosucre naturel *N*-alkylé, la *N*-méthyl-DNJ (**10**), a été isolé à partir des racines et des feuilles de mûriers.⁴⁴ En 2001, la *N*-méthyl-DMJ (**11**) a été découverte dans des fruits en Afrique tropicale.⁴⁵ Depuis 1988, une dizaine d'iminosucres possédant un noyau à 6 membres, alkylés en position C-1, a été isolée telle que l' α -homonojirimycine (**12**).^{35,41,45-51}

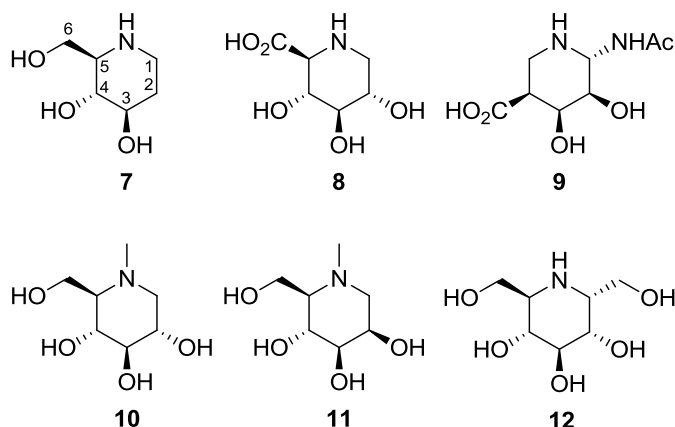


Figure 6 : Dérivés naturels ayant un noyau pipéridine.

ii) Les pyrrolidines

En 1976, la même année que l'isolement de la désoxynojirimycine (**2**), le groupe de Dardenne a découvert le premier iminosucre ayant un noyau pyrrolidine identifié dans les feuilles de *Derris elliptica*.⁵² Ce composé a été identifié comme le 2,5-didésoxy-2,5-imino-D-mannitol (**13**, Figure 7), aussi connu sous le nom de DMDP (2,5-dihydroxyméthyl-3,4-dihydroxypyrrolidine). Son dérivé désoxy, la 6-désoxy-DMDP (**14**), a été isolé de graines d'*Angylocalyx pynaertii* en 1984.³⁶ Un an plus tard, le 1,4-didésoxy-1,4-imino-L-arabinitol (**15**) a été isolé de plantes *Arachniodes standishi*⁵³, de fruits *Angylocalyx Boutiqueanus*,^{54,55} et

d'*Angylocalyx pynaertii*.⁴¹ La nectrisine (**16**), quant à elle, a été isolée de fungi *Nectria lucida* F-4490.⁵⁶ Récemment, des iminosucres possédant un noyau pyrrolidine et une chaîne alkyle fonctionnalisée ou non en C-1, telle que la pyrrolidine **17**, ont été isolés de fleurs de *Scilla peruviana*,⁵⁷ de *Scilla sibirica*,⁵⁸ de *Scilla campanulata*,⁵⁹ d'écorces d'*Angylocalyx pynaertii*,^{41,45} de plantes *Hyacinthoides non-scripta*,^{59,60} ou encore de bulbes de *Hyacinthus orientalis*.⁴⁷

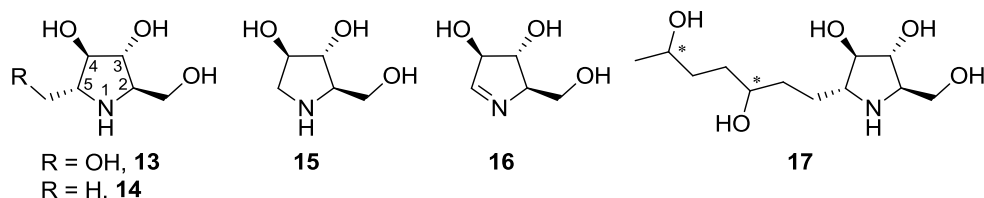


Figure 7 : Différents iminosucres naturels au noyau pyrrolidine.

iii) Les indolizines

Le premier exemple d'iminosucres possédant un noyau indolizine, la swainsonine (**18**, Figure 8), a été isolé de feuilles *Swainsona canescens* en 1979.⁶¹ La lentiginosine (**19**) et la 2-*épi*-lentiginosine (**20**), deux analogues de la swainsonine désoxygénés en C-8, ont par la suite été isolées de feuilles de *Astragalus lentiginosus*.⁶²

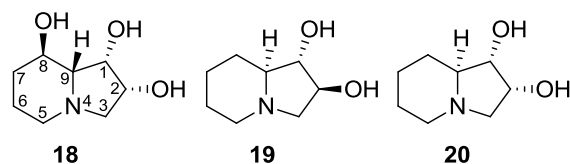


Figure 8 : La swainsonine et ses deux analogues naturels.

La castanospermine (**21**, Figure 9) a été isolée de graines de *Castanospermum australe* en 1981.⁶³ Sa configuration absolue a été corrigée 3 ans plus tard suite à sa synthèse.⁶⁴ Deux épimères de la castanospermine, la 6-*épi*-castanospermine⁶⁵ (**22**) et la 6,7-*diépi*-castanospermine⁶⁶ (**23**), ainsi qu'un de ces analogues, la 7-désoxy-6-*épi*-castanospermine⁶⁷ (**24**) ont également pu être isolés de ces mêmes graines.

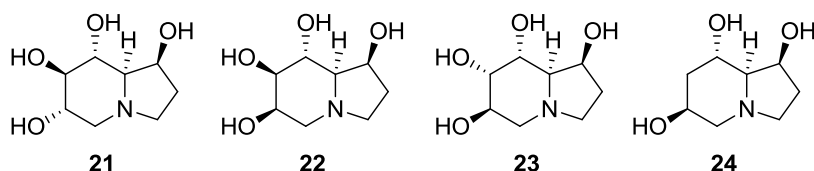


Figure 9 : La castanospermine et ses dérivés naturels.

Récemment, un nouvel iminosucre ayant un noyau indolizine, la steviamine (**25**, Figure 10), a été isolé de feuilles de *Stevia rebaudiana*.^{68,69}

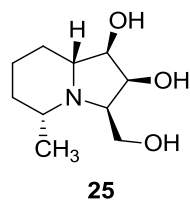


Figure 10 : Steviamine.

iv) Les pyrrolizidines

L'australine (**26**, Figure 11) et l'alexine (**27**) sont deux pyrrolizidines polyhydroxylées naturelles découvertes à peu près à la même époque. Elles ont été isolées respectivement de graines de *Castanospermum australe*⁷⁰ et de *Alexa leiopetala*.⁷¹ Sont également présentes dans les graines *Castanospermum australe* les 1-⁷² (**28**), 3-⁷³ (**29**) et 7-⁷⁴ (**30**) *épi*-australines. La 7a-*épi*-alexaflorine (**31**), ou australiflorine, a été isolée d'*Alexa leiopetala* en 1991.⁷⁵

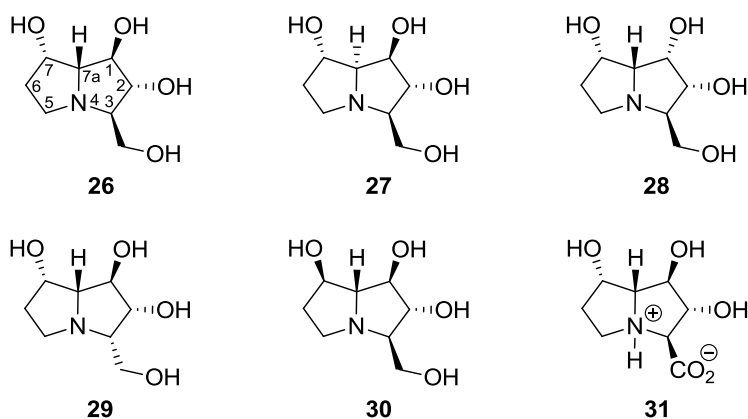
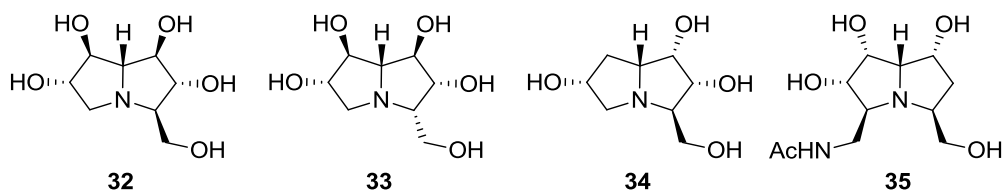


Figure 11 : Australine, alexine et dérivés naturels.

Dans les années 90, la casuarine (**32**, Figure 12) a été isolée pour la première fois d'écorces de *Casuarinaceae*,⁷⁶ puis de feuilles de *Myrtaceae*.⁷⁷ Récemment, la 3-*épi*-casuarine (**33**) a été isolée de l'arbuste *Myrtus communis* L.⁷⁸ De même, de nouvelles pyrrolidinones polyhydroxylées, les hyacinthacines, telle que l'hyacinthacine A₁ (**34**), ont été isolées de racines d'*Hyacinthaceae*^{59,79} ou encore de fleurs de *Scilla peruviana*.⁵⁷ En 2009, la pochonicine (**35**) a été isolée de fungi *Pochonia suchlasporia* var. *suchlasporia* TAMA 87.⁸⁰

Figure 12 : Casuarine, 3-*épi*-casuarine, hyacinthacine A₁ et pochonicine.

v) Les nortropanes

Les composés de la classe des nortropanes considérés comme des iminosucres sont principalement les calystéguines.⁸¹ Elles sont classées en catégorie suivant le nombre de fonctions hydroxy présentes. Les calystéguines A possèdent trois alcools, les calystéguines B en possèdent quatre et les calystéguines C cinq (Figure 13). Une calystéguine possédant une amine en tête de pont, la calystéguine N₁ a également pu être isolée.

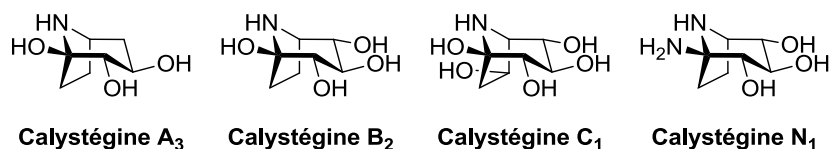


Figure 13 : Exemples de calystéguines.

vi) Autres

Deux autres iminosucres avec un squelette moins usuel ont également été isolés. La kifunensine (**36**, Figure 14) a été isolée de *Kitasatosporia kifunense* en 1987.⁸² Sa structure encore inconnue à l'époque a été élucidée deux ans plus tard.⁸³ Le second composé, la nagstatine (**37**), a été isolé de *Streptomyces amakuasaensis* MG846-fF3.^{84,85} Des azétidines polyhydroxylées ont également été isolées (voir partie 0.1.4.c).

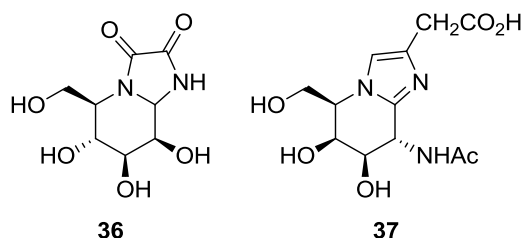


Figure 14 : Kifunensine et nagstatine.

0.1.4. Des structures innovantes

Depuis la découverte de la nojirimycine (**1**), les propriétés biologiques des iminosucres naturels et synthétiques ont été longuement étudiées. Ces mimes de sucres ont montré leur utilité pour le traitement de diverses maladies avec la mise sur le marché de deux médicaments dont le principe actif est un iminosucre (cf. partie 0.1.2). Cependant, la mise au point d'inhibiteurs toujours plus efficaces et la réduction d'effets secondaires potentiels, est un défi permanent. Dans ce but, de nouveaux iminosucres possédant une structure innovante ont été préparés. Ces structures moins classiques diffèrent de celles qu'il est possible de

INTRODUCTION

trouver dans les iminosucres naturels, de part la modification de la taille de cycle, l'ajout d'hétéroatomes endo- et/ou exocycliques ou encore l'hybridation de l'azote. Ces différentes structures "non classiques" ayant été décrites dans la littérature seront développées dans cette partie.

i) Différentes tailles de cycles

Afin d'apporter une certaine flexibilité conformationnelle, des iminosucres à 7 et 8 membres ont été synthétisés. De même, afin d'instaurer une rigidité au système, des cycles à 4 membres ont été préparés.

a) Les azépanes

Des iminosucres avec un noyau azépane ont été élaborés. Il a été postulé que, dû à la plus grande flexibilité de leur noyau, les azépanes pourraient à la fois plus facilement mimer la conformation de l'état de transition lors de l'hydrolyse des glycosidases, adoptant une conformation demi-chaise ou bateau, et pourraient également plus facilement s'adapter au site actif de la glycosidase.⁸⁶⁻⁸⁸

Les premiers azépanes tri- et tétrahydroxylés ont été synthétisés par Paulsen et Todt en 1967 (Figure 15).⁸⁹ Depuis les années 90, ces composés ont été fréquemment étudiés que ce soit leur synthèse ou leur activité biologique.^{86-88,90-137} Plus récemment, des analogues plus proches de la nojirimycine (**1**), le (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2-hydroxyméthyl-3,4,5,6-tétrahydroxy-azépane (**38**), et de la fagomine (**7**), le (2*R*,3*R*,4*R*)-2-hydroxyméthyl-3,4-dihydroxy-azépane¹²² (**39**), possédant une fonction hydroxyméthyle en α de l'azote ou encore un azépane avec un alcool tertiaire⁹³ (**40**) ont été synthétisés. Parmi les composés ayant des propriétés biologiques intéressantes, l'azépane **41** peut être cité. Ce composé est un puissant inhibiteur de la β -*N*-acétylglucosaminidase et rivalise avec des composés en série pipéridine et pyrrolidine.¹⁰⁷ Les azépanes **42** et **43** sont également de bons inhibiteurs de glycosidases, respectivement de l' α -L-fucosidase¹¹⁰ et de la β -glucosidase.¹¹²

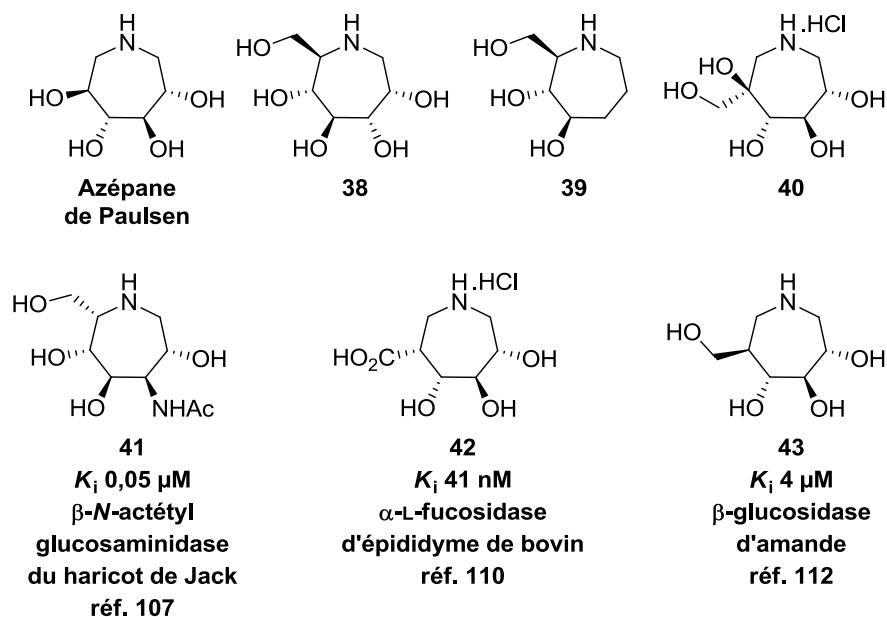


Figure 15 : Exemples d'azépanes polyhydroxylés.

b) Les azocanes

Peu d'iminosucres possédant un squelette azocane sont connus à ce jour. Le premier azocane polyhydroxylé (**44**) a été synthétisé par le groupe de Martin en 2004 (Figure 16).¹³⁸ Les tests effectués sur ce composé ont montré que cet azocane était un inhibiteur de glycosidases peu puissant. Un second tétrahydroxyazocane (**45**) a été synthétisé trois ans plus tard par l'équipe de Chang.¹³⁹

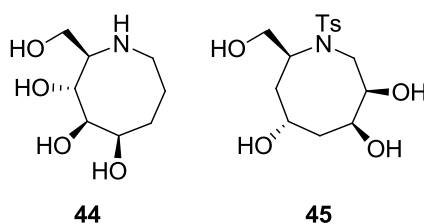


Figure 16 : Les deux premiers exemples d'azocanes polyhydroxylés.

Depuis 2010, neuf nouveaux composés ont été synthétisés.^{94,140,141} Certains de ces azocanes ont été testés biologiquement mais s'avèrent être de mauvais inhibiteurs de glycosidases.¹⁴¹

c) Les azétidines

Les iminosucres possédant un noyau azétidine sont de plus en plus étudiés pour leurs activité inhibitrice. En effet, ces azétidines polyhydroxylées sont pour certaines de bons inhibiteurs de glycosyltransférases¹⁴¹ ou encore de certaines glycosidases (Figure 17).¹⁴¹⁻¹⁴⁴ Les

INTRODUCTION

azétidines polyhydroxylées ont principalement été synthétisées par le groupe de Fleet.^{142,144-146} Quelques exemples d'iminosucres à 4 membres ont également été rapportés par le groupe de Reissig.¹⁴⁷

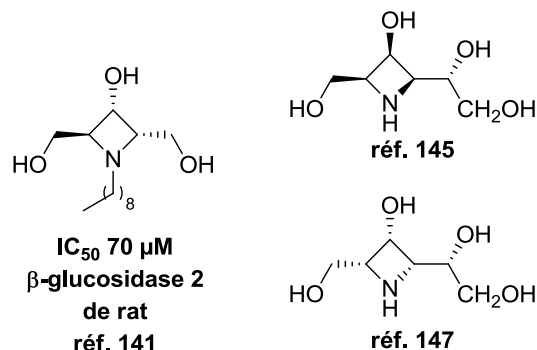


Figure 17 : Exemples d'azétidines polyhydroxylées synthétisées.

Il est à noter qu'en 1991 puis en 1994, trois azétidines di- et trihydroxylées ont été isolées d'éponges marines *Penares* sp et *Penares sollasi*, les penarisidines A et B ainsi que la penazitidine A.^{148,149}

ii) Structures bicycliques

Récemment, le groupe de Vankar a publié une revue sur les inhibiteurs de glycosydases bicycliques.¹⁵⁰ Nous allons détailler ces différentes classes dans cette partie.

a) Les spirocycles

Des spirocyclopropyl pyrrolidines ont été synthétisées afin d'apporter des modifications conformationnelles par rapport à leurs analogues avec un groupement méthyle. Ceci a été effectué en espérant améliorer l'interaction avec la cible biologique telle qu'une fucosidase. Bien que les résultats obtenus aient été encourageants (la pyrrolidine **46** ayant un K_i de 1,6 µM pour l' α -L-fucosidase du rein de bovin, Figure 18),¹⁵¹ les composés spiraniques sont généralement de plus faibles inhibiteurs que leurs analogues en série pyrrolidine. Le premier iminosucre spiranique (**47**) a été synthétisé en 2006 par l'équipe de Behr.¹⁵² Depuis, d'autres analogues ont été synthétisés par ce groupe¹⁵¹ ainsi que des spirocyclopropyl pipéridines.^{153,154} Une spirocyclopentyl pyrrolidine (**49**) pouvant être considérée comme un analogue de la swainsonine (**18**, Figure 8) a également été synthétisée par le groupe de Pinto.¹⁵⁵

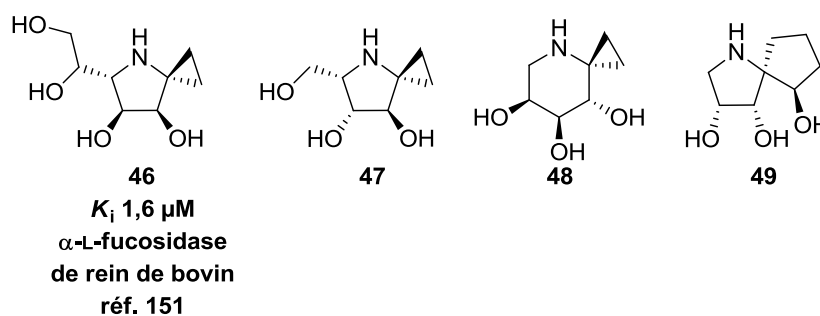


Figure 18 : Exemples d'iminosucres spirocycliques.

b) Les bicycles accolés

Parmi les iminosucres bicycliques accolés, peuvent être cités les perhydroazaazulènes polyhydroxylés (Figure 19).¹⁵⁶⁻¹⁶⁰ Ces 1-azabicyclo[5.3.0]décanes présentent une conformation différente par rapport à un bicyclo[5.3.0]décane classique dû à la présence d'une liaison hydrogène entre un groupement hydroxyle et l'azote. Ces composés sont des inhibiteurs faibles à moyens de glycosidases. Des iminosucres possédant un squelette azabicyclo[4.2.0]octane ont également été synthétisés.^{145,161-164} Certains de ceux-ci peuvent-être considérés comme des analogues de la swainsonine (**18**, Figure 8) mais présentent globalement une faible inhibition des glycosidases. Enfin, deux différents types d'azabicyclo[4.1.0]heptane ont été synthétisés, le premier où l'azote se trouve à la jonction des deux cycles^{91,117,165-168} et le second où l'azote se situe en alpha de la jonction de cycle.¹⁶⁹ Un exemple de ce second type, le bicyclic **50**, présente une faible inhibition envers l' α -mannosidase.¹⁶⁹

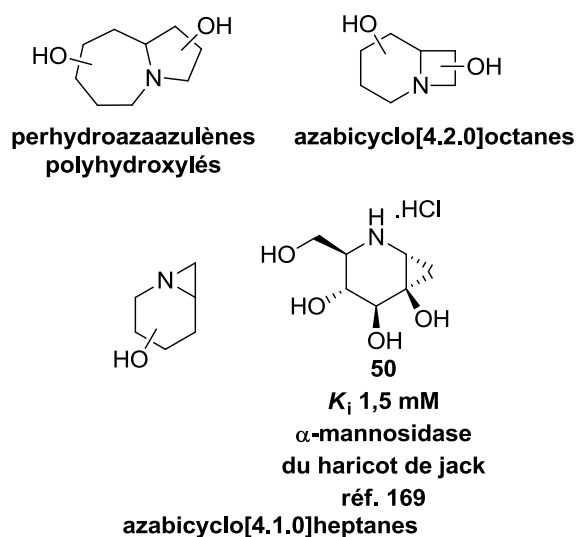


Figure 19 : Différents iminosucres bicycliques.

c) Les bicycles pontés

Des iminosucres pontés, pouvant pour certains être considérés comme des analogues de calystégines, ont été synthétisés. Il s'agit de composés avec un squelette 6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octane (**51**),¹⁷⁰⁻¹⁸⁰ 6,8-diazabicyclo[3.2.1]octane (**52**)^{170,171} et 2-oxa-6-azabicyclo[2.2.2]octane (**53**)¹⁷³ polyhydroxylés. Des dérivés 10-azabicyclo[4.3.1]décane polyhydroxylés, tel que **54**, ont également été synthétisés.¹⁸¹ Certains de ces composés ont été testés sur différentes glycosidases conduisant à des résultats intéressants.^{172,175,177-179} Ils s'avèrent pouvoir être de bons inhibiteurs de certaines glycosidases. Ainsi, le dérivé 6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octane **55** est par exemple un meilleur inhibiteur de la β -glucosidase que la (+)-calystégine B₂ (Figure 20).¹⁷⁹

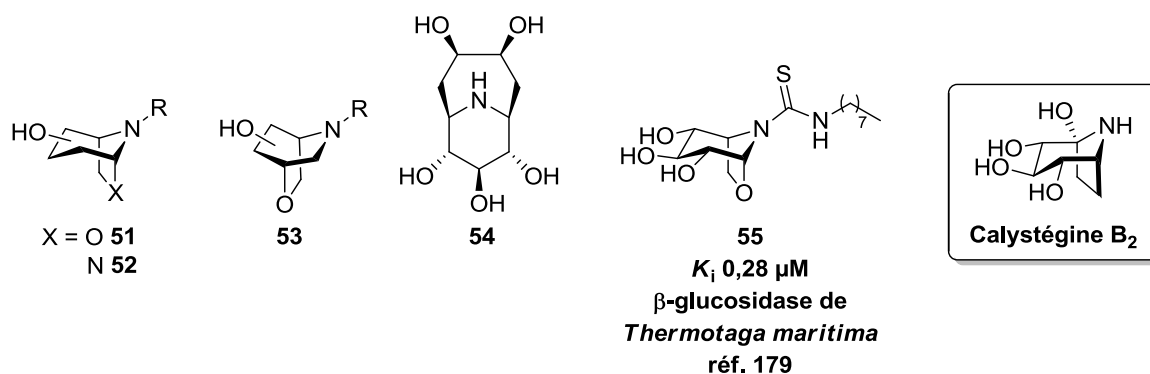


Figure 20 : Iminosucres pontés.

d) Les bicycles non aromatiques avec au moins deux hétéroatomes

Différents bicycles possédant un hétéroatome en position pseudo-glycosidique ont été synthétisés (Figure 21). Il s'agit de 6-thia-1-azabicyclo[3.3.0]octanes (**56**),^{182,183} de 7-oxa-1-azabicyclo[4.3.0]nonanes (**57**),^{184,185} de 7-thia-1-azabicyclo[4.3.0]nonanes (**58**),^{182,184,186,187} de 1,7-diazabicyclo[4.3.0]nonanes (**59**),^{184,188} de 7-oxa-1-azabicyclo[4.4.0]décane (**60**),^{184,187,189} de 1,7-diazabicyclo[4.4.0]décane (**61**),^{184,187-192} et de 8-thia-1-azabicyclo[5.3.0]décane (**62**)¹⁹³ polyhydroxylés. Ces iminosucres peuvent notamment être considérés comme des analogues d'australine (**26**, Figure 11) ou de castanospermine (**21**, Figure 9).

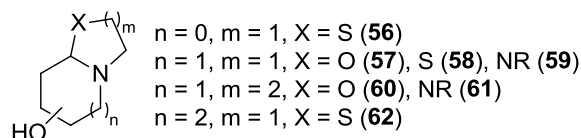


Figure 21 : Bicycles avec un hétéroatome en position pseudo-glycosidique.

Ces composés ont principalement été testés comme inhibiteurs de glycosidases.^{187,188} Ils s'avèrent pour certains, tels que les bicycles **63** et **64**, avoir un bon potentiel d'inhibition (Figure 22).¹⁸⁸

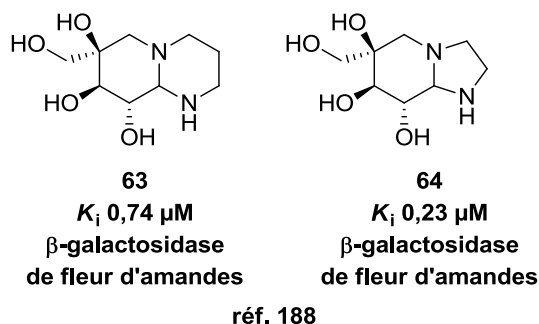


Figure 22 : Exemples de bicycles avec hétéroatome en liaison pseudo-glycosidique.

Un second type de bicycles fait intervenir des analogues de groupements carbonyles, thiocarbonyles ou encore imines pour conduire à une modification de l'hybridation de l'azote de l'iminosucre, de sp^3 à sp^2 (Figure 23). La synthèse de ces composés ainsi que leurs études biologiques ont principalement été effectuées par le groupe d'Ortiz Mellet.

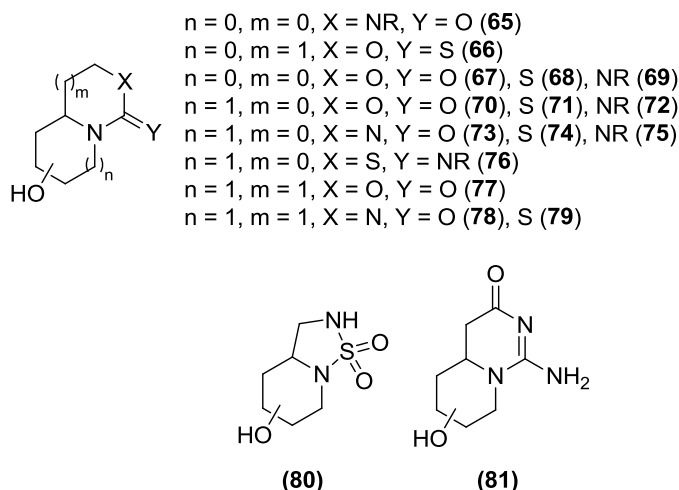


Figure 23 : Dérivés d'iminosucres où l'azote a une hybridation de type sp^2 .

Les squelettes synthétisés en série pyrrolidine sont des 2-oxo-1,3-diazabicyclo[3.3.0]octanes (**65**),^{194,195} des 2-thio-3-oxa-1-azabicyclo[4.3.0]nonanes (**66**),¹⁹⁶ des 2-oxo- (**67**),^{195,197-199} 2-thio-¹⁹⁷ (**68**) ou 2-imino-3-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]octanes (**69**).¹⁹⁷ En série pipéridines, les composés décrits dans la littérature sont des 9-oxo- (**70**),²⁰⁰⁻²⁰⁸ 9-thio- (**71**),^{205,207,209} ou 9-imino-8-oxa-1-azabicyclo[4.3.0]nonanes (**72**),^{203,210-217} des 9-oxo- (**73**),^{204,207,218} 9-thio- (**74**),²⁰⁷ ou 9-imino-1,8-diazabicyclo[4.3.0]nonanes (**75**),^{204,211-213} des 9-imino-8-thia-1-azabicyclo[4.3.0]nonanes (**76**),^{203,211,212,219-221} des 2-oxo-3-oxa-1-azabicyclo[4.4.0]décanes (**77**),^{204,222} des 2-oxo-1,3-diazabicyclo[4.4.0]décanes (**78**),²²³ ainsi que des 2-thio-1,3-diazabicyclo[4.4.0]décanes (**79**).²²³ Des composés avec une fonction sulfamide ou encore guanidine, les 9-thia-8-oxa-1-azabicyclo[4.3.0]nonane 9,9-dioxides (**80**)²²⁴ et les 1-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3H-pyrido[1.2-c]pyrimidin-3-one (**81**)²²⁵ polyhydroxylés, ont également été synthétisés.

INTRODUCTION

Ces bicycles ont pour but de modifier l'hybridation de l'azote de l'iminosucre, le faisant passer ainsi d'un caractère sp^3 à sp^2 partiel. Ceci induit une conformation en chaise aplatie de ces composés, mimant ainsi la conformation de l'état de transition lors de l'hydrolyse de la liaison glycosidique par des glycosidases, et permet d'avoir un hémiaminal beaucoup plus stable pouvant alors mimer un sucre et sa liaison glycosidique. De plus, contrairement aux iminosucres dont l'azote est hybridé sp^3 , telle que la NJ (**1**, Figure 2) la liaison pseudo-glycosidique va adopter majoritairement une conformation axiale stable.^{205,207,209} Certains de ces bicycles sont de bons inhibiteurs de glycosidases (Figure 24),^{201,203,211} bien qu'ici l'azote ne soit plus protoné en milieu physiologique.

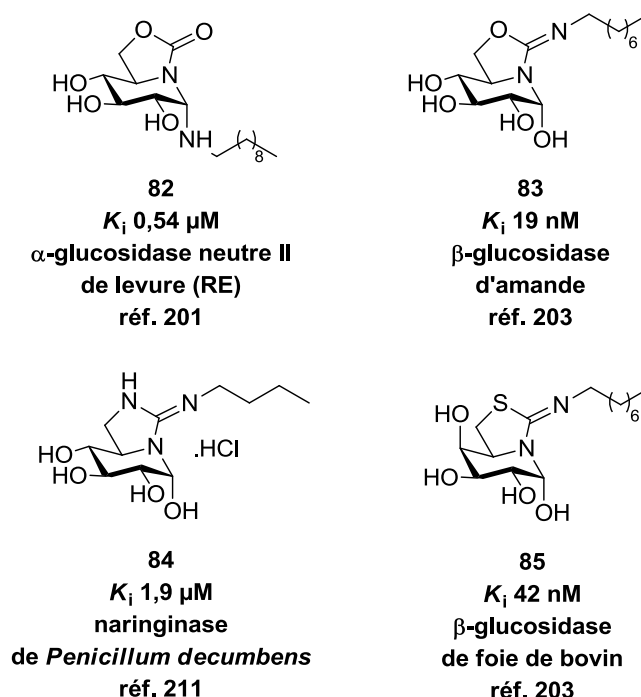


Figure 24 : Exemples d'inhibiteurs bicycliques de glycosidases possédant un azote endocyclique avec une hybridation de type sp^2 .

e) Les bicycles aromatiques

Bien que certaines azolopyrrolidines et azolopipéridines polyhydroxylées aient été synthétisées avant les années 90, principalement par défi synthétique,²²⁶⁻²²⁹ c'est depuis la découverte de la nagstatine (**37**, Figure 14) en 1992^{84,85} que ces iminosucres ont intéressé pour leur propriétés biologiques. En effet, la nagstatine (**37**) est un excellent inhibiteur de la β -*N*-acétylglucosaminidase,⁸⁴ cible thérapeutique potentielle contre le cancer. La conformation demi-chaise aplatie induite par le cycle imidazole de la nagstatine (**37**) est supposée être à l'origine de cette forte inhibition. Une explication serait la valeur du pK_a de l'imidazole protoné proche de celle du résidu acide carboxylique du site actif de l'enzyme entraînant une forte liaison hydrogène.²³⁰ Il est également possible qu'une forte interaction

entre l'imidazole protoné et la partie nucléophile du site actif de l'enzyme existe.²³⁰ Les recherches sur ces composés ont principalement été effectuées par le groupe de Vasella et celui de Tschamber. Les différents squelettes ayant été synthétisés en série pyrrolidine (Figure 25) sont des 5*H*-pyrrolo[1.2-*a*]imidazoles (**86**),^{227,228,231–233} des 5*H*-pyrrolo[1.2-*c*]imidazoles (**87**),^{226,234–236} des 4*H*-pyrrolo[1.2-*c*][1.2.3]triazoles (**88**),²²⁹ ainsi que des 5*H*-pyrrolo[1.2-*d*]tétrazoles (**89**).^{237–242} En série pipéridine, les composés décrits sont des imidazolo[1.2-*a*]pipéridines (**91**),^{230,232,243–273} des imidazolo[1.5-*a*]pyridines (**92**),^{226,232,246,274–279} des [1.2.3]triazolo[1.5-*a*]pipéridines (**94**),^{230,268,280–284} des [1.2.4]triazolo[4.3-*a*]pipéridines (**93**)^{268,273,283,285} et des tétrazolo[1.5-*a*]pipéridines (**95**) polyhydroxylées.^{8,230,238,251,255,268,286–288}

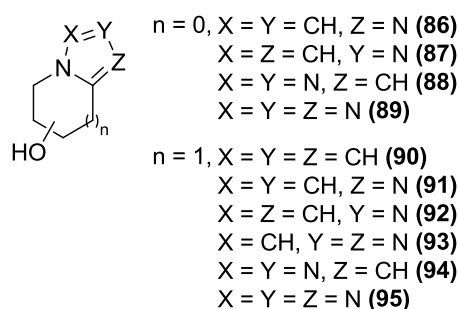


Figure 25 : Dérivés azolopyrrolidines et azolopipéridines existants

Le groupe de Vasella a également synthétisé des analogues comportant un pyrrole (**90**) en espérant avoir une meilleure inhibition que les imidazoles correspondants. Ces composés se sont révélés être généralement de plus faibles inhibiteurs mais ont néanmoins permis une meilleure compréhension du mécanisme des glycosidases.^{230,268} Parmi les azolopipéridines et azolopyrrolidines excellents inhibiteurs de glycosidases, peut être cité le glucoimidazole **96** (Figure 26).²⁴⁵ Le triazole **97**,²⁸³ le tétrazole **98**,²⁸⁶ et l'imidazole **99**²³⁵ sont également de très bons inhibiteurs de glycosidases avec des inhibitions atteignant parfois la centaine de picomolaire.

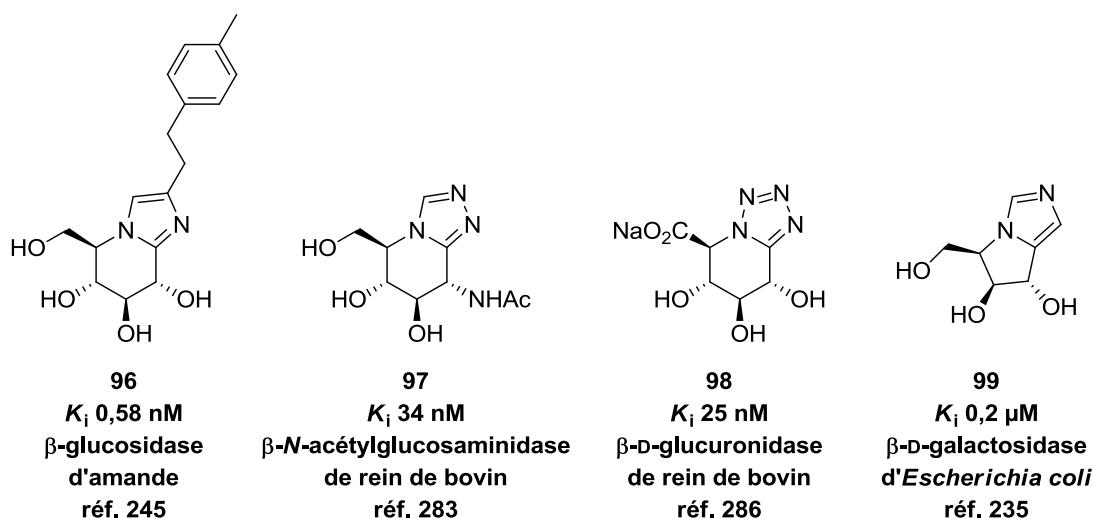


Figure 26 : Exemples d'azolopipéridines et azolopyrrolidines inhibitrices de glycosidases.

f) Hexahydropyridazines et oxazinanés

Les 1,2-oxazinanés polyhydroxylés (**100**, Figure 27) sont connues depuis la fin des années 60 mais n'étaient utilisées que comme intermédiaire de synthèse.²⁸⁹ C'est seulement à partir de 1999 que les premiers tests biologiques sur ces composés ont été effectués.²⁹⁰ Depuis, plusieurs études ont été réalisées mais ces iminosucres se sont révélés être de faibles à moyens inhibiteurs de glycosidases.^{251,291-294}

Leur analogues azotés, les hexahydropyridazines (**101**), ont été synthétisés pour la première fois par l'équipe de Bols en 1997.²⁹⁵ Il a été supposé que, sous leur forme protonée, ces iminosucres pouvaient mimer les deux formes mésomères de l'ion oxocarbénium intervenant lors de l'hydrolyse des glycosidases. Ces composés se sont révélés pouvoir être de bons inhibiteurs de glycosidases.^{251,296-313} Il existe quelques analogues ayant un squelette différent tels que des 1,4,5,6-tétrahydropyridazines (**102**)^{301,314} ou un diazabicyclodécane (**103**) pour lequel aucun test biologique n'a été effectué.³¹⁵ Des 1,2-diazépanes (**104**) ont également été préparés.^{309,312,316-323} Ils ont principalement été utilisés comme intermédiaires de synthèse.

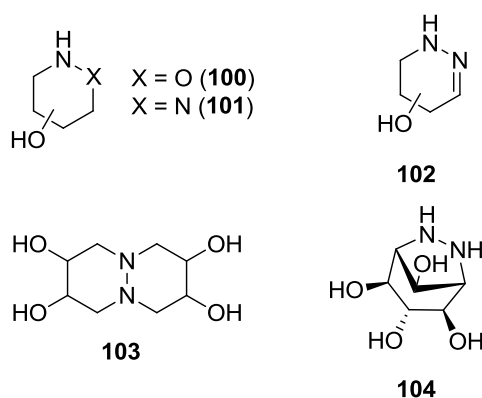


Figure 27 : Oxazinanés, hexahydropyridazines et analogues.

Parmi les différents composés testés biologiquement, les iminosucres **105**,²⁹⁰ **106**,²⁹⁹ et **107**³¹⁴ se sont trouvés être de moyens à très bons inhibiteurs de glucosidases.

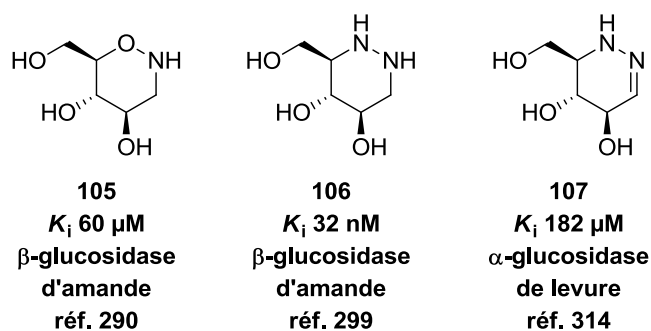


Figure 28 : Exemples de dérivés de pyridazines et d'oxazinanés.

iii) Autres

Il existe d'autres types d'iminosucres originaux tels que les iminosucres fluorés,^{324,325} les analogues de la kifunensine (**36**, Figure 14),^{326,327} les L-iminosucres,³²⁸ énantiomères des iminosucres naturels, des dérivés hydroxylamines d'iminosucres,³²⁹ ou encore les iminosucres multivalents.^{311,330-337} Le lecteur pourra se référer aux publications indiquées pour plus de détails sur ces composés.

0.2. Plan du travail de thèse

0.2.1. Historique du projet et molécules cibles

Le concept de chaperon pharmacologique est apparu en 1999 lorsque les groupes d'Asano et de Fan ont montré que la DGJ (**6**, Figure 5), inhibiteur puissant de l'enzyme défectueuse impliquée dans la maladie de Fabry, permettait d'augmenter l'activité résiduelle de l'enzyme mutante d'un facteur 14 à une concentration de 100 μM pour la mutation R301Q.³³⁸ Ce phénomène a été nommé l'effet chaperon. Un chaperon pharmacologique est une molécule ayant une grande affinité avec une enzyme défectueuse, mais toujours catalytiquement active, et permettant d'augmenter son activité résiduelle. En se liant à l'enzyme par interactions favorables (électrostatiques, Van der Waals, liaisons hydrogènes), le chaperon stabilise la conformation tridimensionnelle correcte de la molécule.³³⁹⁻³⁴³ Cette approche chaperon peut être utilisée dans le traitement de maladies lysosomales, notamment la maladie de Gaucher, maladie lysosomale la plus fréquente.³⁴⁰ Cette maladie est due à la déficience de la β -glucocérébrosidase (GCCase). Ceci a pour conséquence une accumulation du substrat de cette enzyme, le β -glucosylcéramide, dans l'organisme et entraîne notamment un gonflement du foie, de la rate, des douleurs osseuses ou encore de l'anémie pour les variantes non neurologiques. Nous nous intéresserons uniquement à la mutation N370S de la GCCase, mutation la plus fréquente (maladie de Gaucher de type I).

En 2006, le groupe de Martin et Compain a mis en évidence un inhibiteur puissant et sélectif de la GCCase humaine pouvant être utilisé comme chaperon pharmacologique pour le traitement de la maladie de Gaucher.³⁴⁴ Les tests biologiques sur la GCCase humaine ont montré que l' α -1-*C*-nonyl-DNJ (**109**) était plus sélective et 1,5 fois plus active que la *N*-nonyl-DNJ (**108**, Figure 29). Ainsi en déplaçant la chaîne alkyle de l'azote de l'iminosucre au carbone pseudo-anomérique, l'activité a été légèrement augmentée. En série iminoxylitol, la différence d'activité est plus importante. En effet, l' α -1-*C*-nonyl-1,5-didésoxy-1,5-iminino-D-xylitol (α -1-*C*-nonyl-DIX, **111**) est plus de 200 fois plus actif que le *N*-nonyl-DIX (**110**) avec un K_i de 2,2 nM, mais cette fois-ci les iminosucres ont des conformations différentes. Ainsi, il

INTRODUCTION

a été supposé que cette grande différence d'affinité était en partie dû à la conformation chaise inversée ${}^1C_4(D)$ que prenait la pipéridine quand la longue chaîne alkyle était placée en position C_1 .

L'objectif de ce travail de thèse est de synthétiser une nouvelle classe d'iminosucres conformationnellement contraints basée sur une structure azaspiranique possédant deux cycles à 4 membres. L'intérêt de l'iminosucre **112** est que l'azote et les trois fonctions alcools sont superposables à l'azote endocyclique et aux trois fonctions alcool secondaire de l'iminosucre **111** tout en ayant une conformation beaucoup plus rigide qu'un cycle à 6 membres. La synthèse de cette nouvelle classe comporte un triple intérêt. Le but final est de comparer l'activité du spirocyclique **112** à celle de l'iminosucre **111**, en espérant obtenir une plus grande affinité et un meilleur chaperon pour la GCase humaine. S'agissant d'une nouvelle classe d'iminosucres, nous souhaitons également étudier son profil d'inhibition sur un panel de glycosidases en espérant une plus grande efficacité et/ou sélectivité. Enfin, la synthèse de ce composé fortement contraint présentant une forte densité de groupes fonctionnels est un véritable défi synthétique. Cette synthèse comporte deux grandes difficultés : le contrôle de la stéréochimie des quatre centres asymétriques contigus et la formation du squelette spiranique possédant deux cycles à 4 membres avec une tension de cycle élevée.

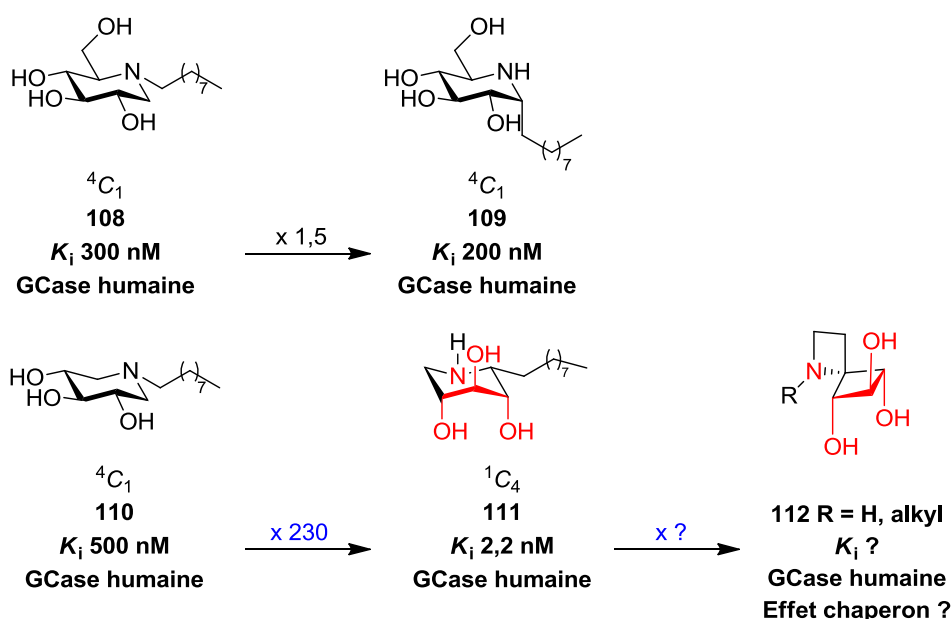


Figure 29 : Molécule cible.

0.2.2. Résumé des chapitres

Dans un **premier chapitre**, nous verrons la première stratégie de synthèse envisagée impliquant une condensation de Dieckmann. Lors de cette étude, une nouvelle réaction

tandem a été développée permettant l'ouverture d'azétidines et la formation d'un squelette spirocyclopropyl γ -lactame en un pot. Le mécanisme ainsi que le champ d'application de cette nouvelle méthodologie ont été étudiés.

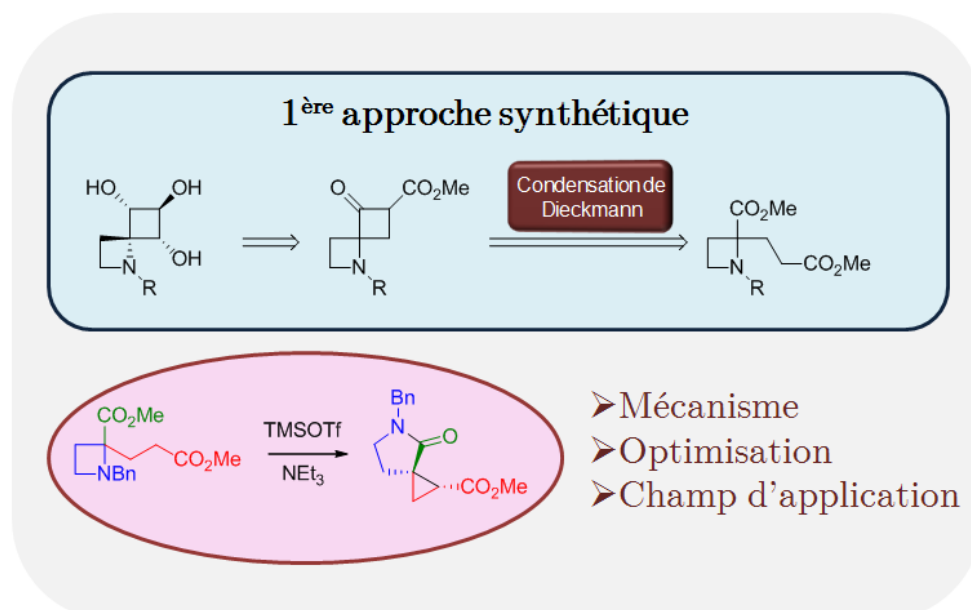


Figure 30 : Chapitre 1, première approche synthétique.

Dans un **deuxième chapitre**, nous aborderons la seconde stratégie de synthèse envisagée. Ce chapitre sera principalement consacré à la première étape clé de cette stratégie, une cyclisation radicalaire 4-*exo*-trig induite par du diiodosamarium permettant d'obtenir la partie cyclobutane de la molécule cible **112**. Nous verrons également une application de cette réaction à la synthèse des premiers exemples de carbasucres à 4 membres.

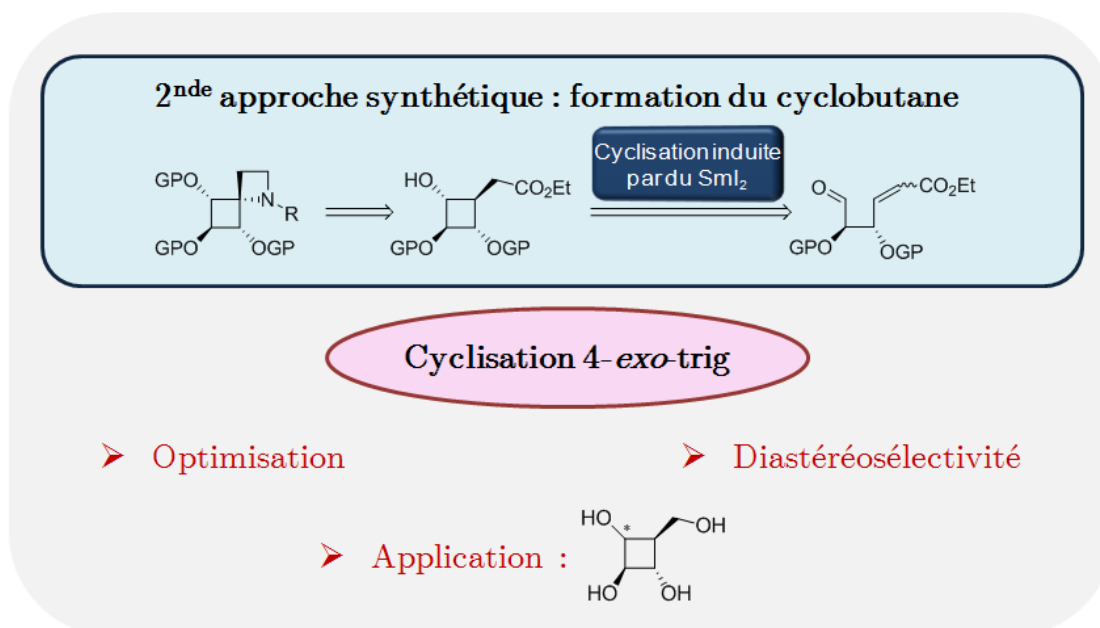


Figure 31 : Chapitre 2, seconde approche synthétique, formation du cyclobutane.

Enfin, le **dernier chapitre** sera consacré à la seconde étape clé de notre stratégie de synthèse. Cette seconde étape consiste à former avec rétention de configuration la liaison C-N du squelette azaspiranique par insertion d'un métal nitrène dans une liaison C-H du cyclobutane précédemment synthétisé. Les différents essais ainsi que les limites de cette réaction seront abordés.

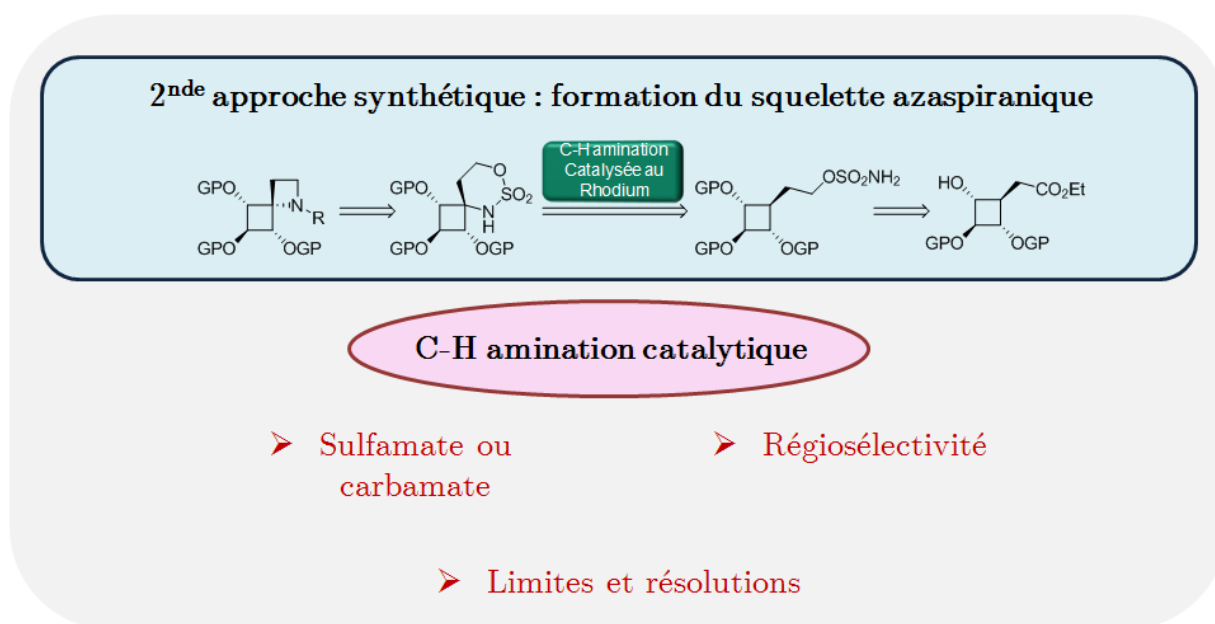


Figure 32 : Chapitre 3, seconde approche synthétique, formation du squelette azaspiranique.

Chapitre 1 :

1^{ère} approche synthétique

1.1. Rétrosynthèse

Bien que les premiers travaux sur les 2-azaspiro[3.3]heptanes aient été effectués dans les années 60,³⁴⁵ c'est à partir du milieu des années 2000 que de nouvelles synthèses de ces composés apparaissent (Figure 33).³⁴⁶⁻³⁵² Cependant, ces spirocycles possèdent au mieux un squelette disubstitué.

Il faut attendre 2010 pour que le premier composé 1-azaspiro[3.3]heptane soit synthétisé par le groupe de Carreira.³⁵³ Ici également, le spirocycle n'est pas substitué. Ces dérivés spiraniques ont été synthétisés afin d'agrandir le nombre de building-blocks pouvant être utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Par exemple, un 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptane peut être considéré comme un mime plus stable d'une 1,3-oxazine (Figure 33), cette dernière ne pouvant pas être utilisée dû à son instabilité.

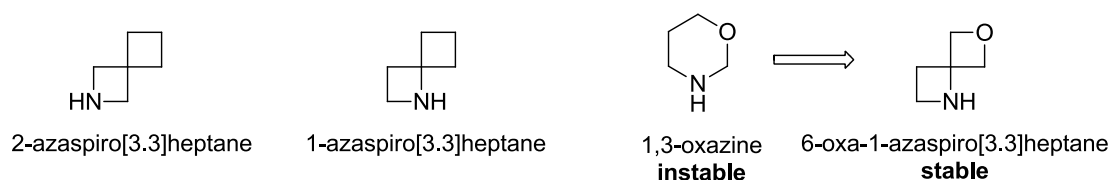


Figure 33 : Squelettes 1,3-oxazine et 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptane.

Pour obtenir le 1-azaspiro[3.3]heptane (**116**), Carreira est parti de l'ester α,β -insaturé **114**, obtenu en une étape à partir de la cyclobutanone (**113**) (Schéma 1).³⁵⁴ Par addition de la benzylamine, réduction de l'ester et cyclisation, le 1-azaspiro[3.3]heptane (**116**) est obtenu avec un rendement global de 42% en 4 étapes.

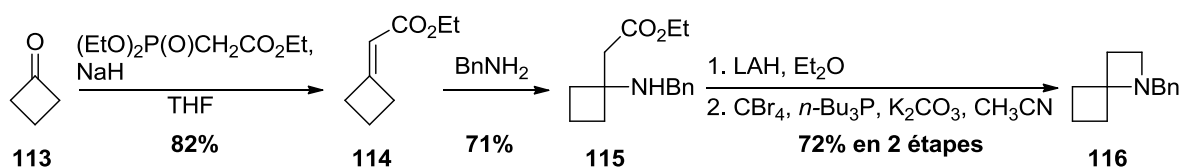
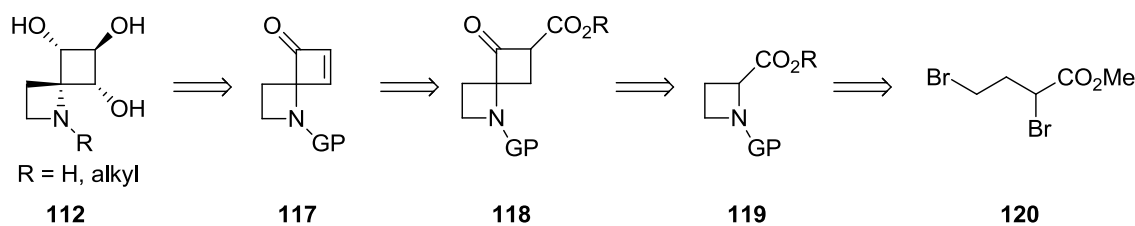
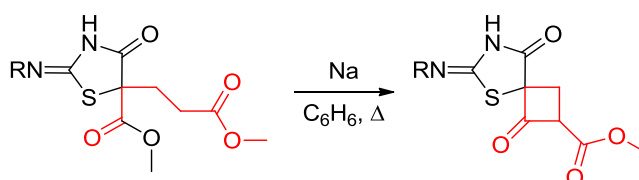


Schéma 1 : Synthèse de Carreira.

Afin d'obtenir l'iminosucre conformationnellement contraint **112**, une première approche synthétique rapide a été envisagée (Schéma 2). Le composé **112** pourrait être obtenu à partir de la cétone α,β -insaturée **117** par époxydation, ouverture de l'époxyde et réduction de la cétone. Le cétoester **118** permettrait d'obtenir la cétone α,β -insaturée **117** par décarboxylation puis génération de la double liaison. **118** serait généré par addition de Michael et condensation de Dieckmann sur l'azétidine **119**, pouvant être obtenue à partir du dibromoester commercial **120**.



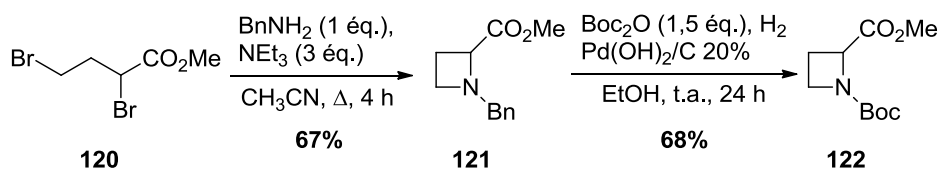
La synthèse envisagée était cependant relativement risquée. En effet, l'étape clé de cette synthèse est une condensation de Dieckmann permettant d'obtenir le cétoester **118**. À ce jour et à notre connaissance, seulement un exemple de condensation de Dieckmann pour former un cycle à 4 membres a été décrit dans la littérature par Chande, en 2002.³⁵⁵ La seule indication sur le rendement était : "extremely poor yield" (Schéma 3).



Du fait de la tension du cycle formé, la réaction de rétro-Dieckmann est en effet ici favorisée. Considérant ce risque, nous avons néanmoins décidé d'explorer cette stratégie du fait de sa rapidité.

1.2. Premiers essais

L'azétidine nécessaire à l'addition de Michael a été synthétisée en une étape à partir du 1,3-dibromobutanoate de méthyle (**120**) en utilisant les conditions publiées par Wasserman.³⁵⁶ La *N*-benzylazétidine **121** a pu être déprotégée, puis reprotégée avec du Boc_2O en un seul pot pour donner la *N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)azétidine **122**.



En utilisant les deux azétidines **121** et **122**, des essais d'addition de Michael suivie d'une condensation de Dieckmann en un pot ont été tentés dans un premier temps. Pour ceci, les azétidines **121** et **122** ont été mises à réagir en présence d'une base, respectivement du LDA et du LiHMDS, et d'acrylate de méthyle ou de maléate de diméthyle (Schéma 5).

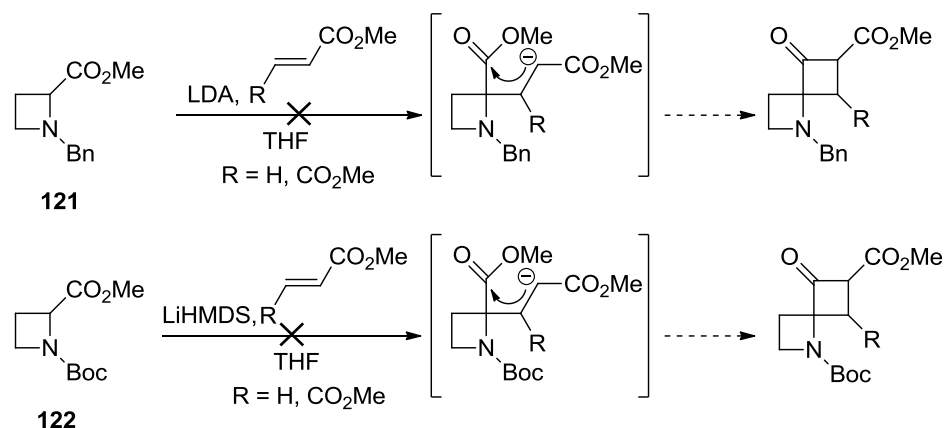


Schéma 5 : Addition de Michael et condensation de Dieckmann en un pot.

Lors de la réaction de l'azétidine *N*-Bn **121** ou *N*-Boc **122** avec le maléate de diméthyle, seule de la dégradation est observée. De même, avec l'acrylate de méthyle et l'azétidine *N*-Bn **121**, le spirocycle souhaité n'a pas été obtenu. Avec l'azétidine *N*-Boc **122**, le dérivé azaspiro[3.3]heptane n'a également pas été obtenu. Cependant, un produit issu d'une double addition de Michael suivie d'une condensation de Dieckmann (**123**) a été isolé avec un rendement de 5%. Deux exemples de réactions tandem Michael-Michael-Dieckmann ont déjà été décrits par le groupe de Posner (Schéma 6).^{357,358}

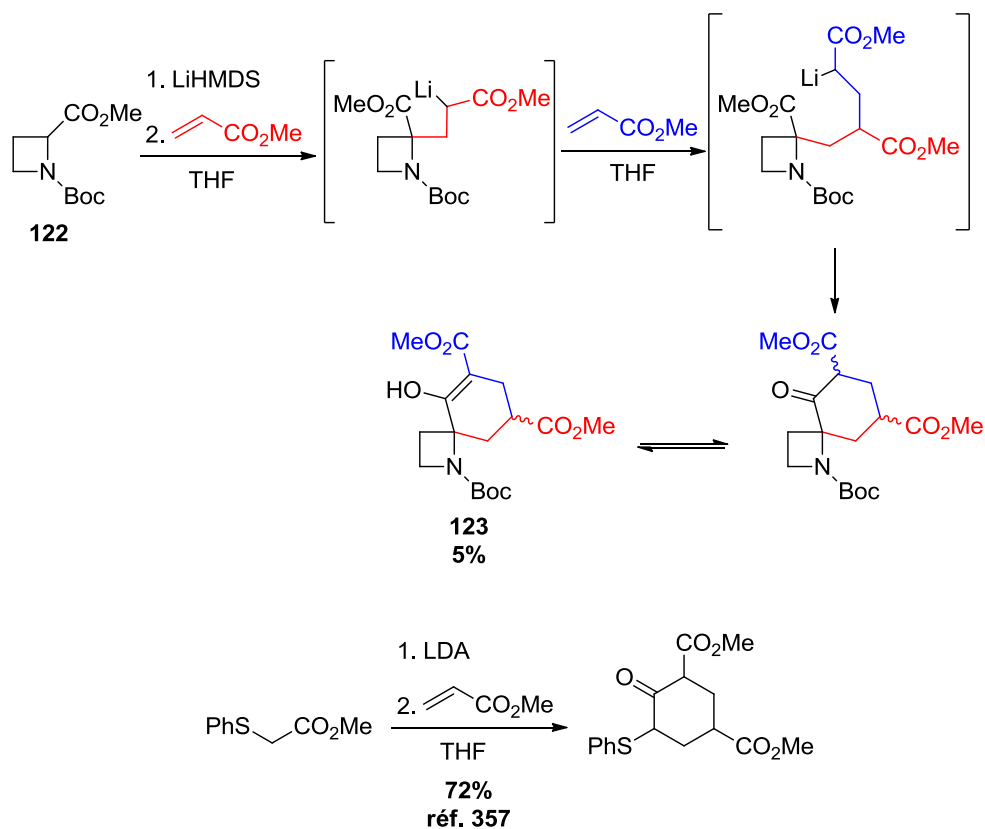
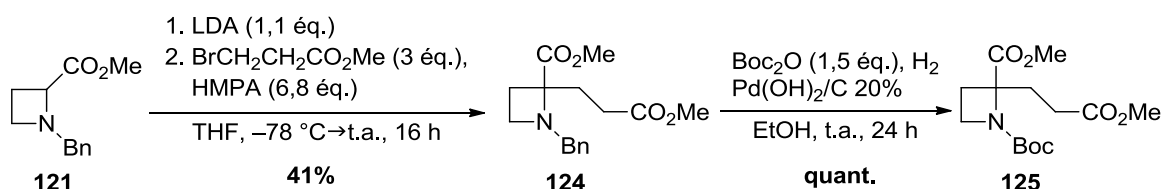


Schéma 6 : Double addition de Michael suivie d'une condensation de Dieckmann.

Dans la mesure où cette approche en un pot n'était pas concluante, il a été décidé d'introduire dans un premier temps la seconde fonction ester par substitution nucléophile pour ensuite effectuer une condensation de Dieckmann. Le diester **124** a été obtenu avec un rendement de 41% par réaction entre l'azétidine **121** et le bromopropionate de méthyle (Schéma 7). L'azétidine *N*-Boc **125** a pu être obtenue, comme précédemment, en un pot, par débenzylation puis reprotction de l'atome d'azote en présence de Pd(OH)₂/C et de Boc₂O.

Schéma 7 : Formation des diesters **124** et **125**.

Après obtention de ces deux diesters, différentes conditions de condensation de Dieckmann furent testées. Que ce soit en utilisant de l'hydrure de sodium à reflux dans le THF, conditions utilisées pour former des cycles à 5 membres,³⁵⁹ ou du sodium à reflux dans le benzène, comme Chande pour obtenir une cyclobutanone (Schéma 3),³⁵⁵ seuls des produits de dégradation furent observés pour les azétidines **124** et **125**. Une alternative a été par la suite envisagée en utilisant les conditions développées par Tanabe pour effectuer des condensations de Dieckmann.³⁶⁰ En utilisant du chlorure de titane (IV), de la triéthylamine et une quantité catalytique de TMSOTf (Schéma 8), Tanabe a pu former des cycles à 5 et 6 membres avec de bons rendements. En appliquant ces conditions sur l'azétidine *N*-Bn **124**, seule de la dégradation a été observée.

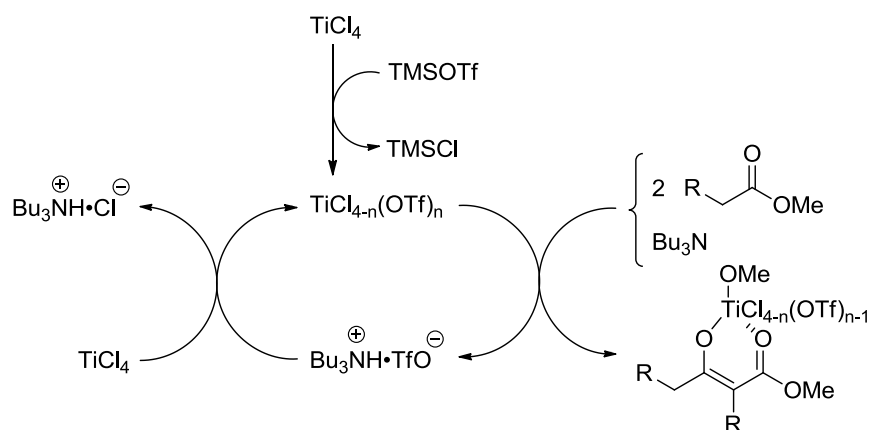


Schéma 8 : Mécanisme proposé par Tanabe.

De nouvelles conditions alternatives à celles de condensation de Dieckmann classiques ont été essayées en utilisant les conditions publiées par Hoye faisant intervenir un acétal de cétène silylé.³⁶¹ En faisant réagir un diester en présence de 2 équivalents de TMSOTf et de 2,5 équivalents de NEt₃, des cycles à 5 et 6 membres ont pu être formés avec de très bons rendements (Schéma 9).^{361,362}

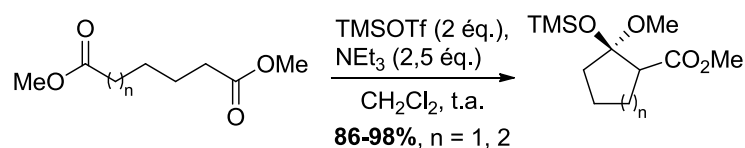


Schéma 9 : Conditions de Hoyer.

En appliquant ces conditions sur le diester **124**, le spirocycle souhaité n'a pas été isolé. Cependant, de façon inattendue, un composé ayant un squelette 5-azaspiro[2.4]heptane a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréomère avec un rendement de 65% (Schéma 10).

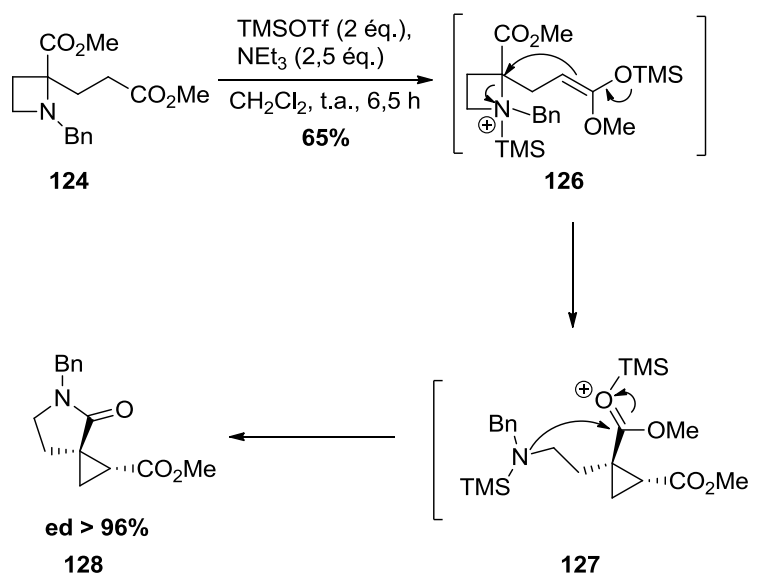


Schéma 10 : Formation d'un composé 5-azaspiro[2.4]heptane.

La configuration relative des deux centres stéréogènes a pu être confirmée par effet NOE. La réduction chimiosélective de l'ester de **128** a permis d'obtenir l'alcool **129** correspondant (Schéma 11).

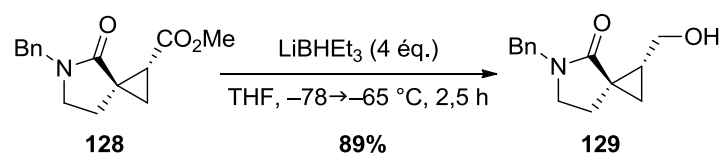


Schéma 11 : Réduction chimiosélective de l'ester.

Le composé final étant solide, des monocristaux de **129** ont pu être obtenus et une analyse de diffraction aux rayons X a permis de confirmer la structure du squelette ainsi que les configurations relatives des deux carbones asymétriques formés (Figure 34).

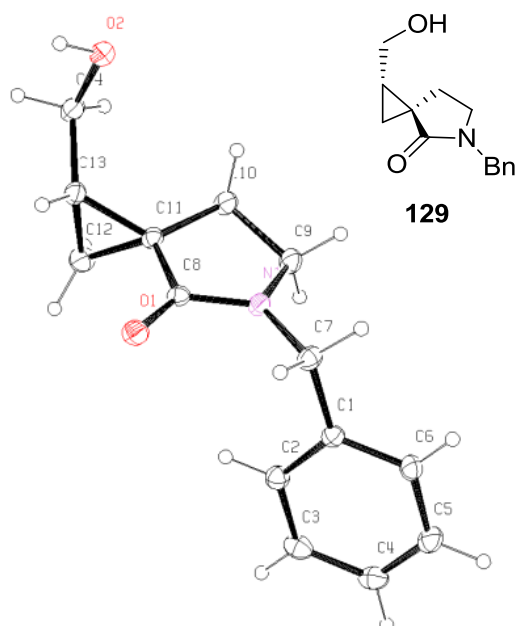


Figure 34 : Structure ORTEP de 129. Ellipsoïdes thermiques à 30% de probabilité.

L'étape clé de cette réaction tandem inédite est l'ouverture d'une azétidine. La partie suivante de ce chapitre sera consacrée à une étude bibliographique de l'ouverture d'azétidines.

1.3. Ouverture d'azétidines

Les groupes de West³⁶³ et de Couty^{364,365} ont publié des revues sur les azétidines, dont leur ouverture, auxquelles le lecteur pourra se référer.

L'utilisation de TMSOTf et de NEt₃ sur l'azétidine **124** a permis de mettre en avant une nouvelle réaction tandem. Cette dernière semble passer par l'ouverture du cycle de l'azétidine. Les azétidines sont des cycles tendus ayant une tension de cycle d'environ 25,2 kcal.mol⁻¹ (Figure 35).³⁶⁶ Leurs analogues cycliques à 3 membres, les aziridines, ont une tension de cycle de l'ordre de 26,7 kcal.mol⁻¹. En comparaison, les cyclobutanes et cyclopropanes ont respectivement une tension de cycle de 26,5 et 27,5 kcal.mol⁻¹, et sont donc plus tendus.

Tension de cycle (kcal.mol ⁻¹)	25,2	26,7	26,5	27,5

Figure 35 : Tensions de cycles.

Bien que la tension de cycle des aziridines et des azétidines soient proches, ces dernières sont deux fois moins étudiées de part leur plus faible réactivité. Comme exemple,

une recherche dans Web Of KnowledgeSM effectuée en juin 2013 a donné 10 215 résultats pour le mot clé "aziridine*" alors que seulement 5 356 résultats ont été obtenus pour "azetidine*". Dans cette partie, nous allons donc voir les différentes méthodes d'ouvertures de ces cycles à 4 membres que ce soit sous leur forme azétidine ou azétidinium.

1.3.1. Ouverture sans l'aide de nucléophiles

Dès le milieu des années 70, le groupe de Volkova a montré que, par pyrolyse à 400 °C, l'azétidine (**130**) s'ouvrait pour générer de l'éthylène et de la méthanimine (**131**) qui, par la suite, se dégradait pour former l'ammoniac et le composé **132** (Schéma 12).³⁶⁷

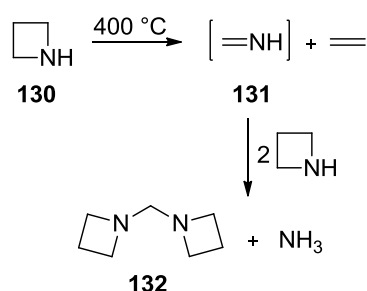


Schéma 12 : Pyrolyse de l'azétidine (**130**).

Le premier exemple d'ouverture d'azétidines sans nucléophiles à une température plus basse a été publié en 1992. En complexant l'azétidine à du dodécarbonyle de triosmium pour former le complexe $\text{Os}_3(\text{CO})_{10}(\mu\text{-NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)(\mu\text{-H})$ (**133**) et en chauffant à 125 °C, ce complexe se transforme en complexe $\text{Os}_3(\text{CO})_{10}(\mu\text{-N=C(H)Et})(\mu\text{-H})$ (**134**) par ouverture de l'azétidine et migration d'hydrure (Schéma 13).^{368,369} Il est également possible d'ouvrir les azétidines en utilisant de l'octacarbonyle de dicobalt pour former des pyrrolidin-2-ones et des azépan-2-ones.³⁷⁰

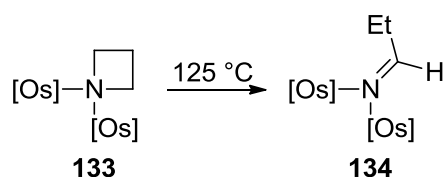


Schéma 13 : Réarrangement du complexe osmium/azétidine **133**.

En 1993, le groupe de Lillocci a montré qu'en utilisant la base de Hünig, le *N,N*-diméthyl-2,3-diméthylazétidinium (**135**) s'ouvrait pour donner le *N,N*-diméthyl-4-aminopent-1-ène (**136**) (Schéma 14).³⁷¹

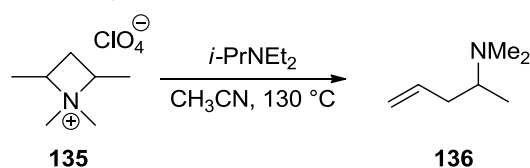


Schéma 14 : Ouverture de l'azétidinium **135**.

Un autre exemple d'ouverture d'azétidinium en utilisant une base a été publié par De Kimpe en 2004 (Schéma 15).³⁷²

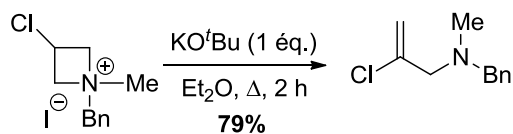


Schéma 15 : Ouverture du *N*-méthyl-*N*-benzyl-3-chloroazétidinium.

En 1994, le groupe de Yus a montré qu'il était possible d'ouvrir des azétidines en utilisant de la poudre de lithium ainsi qu'une quantité catalytique de 4,4'-di-*tert*-butylbiphényl (DTBB).³⁷³ Par exemple, l'azétidine **137**, en présence de lithium, a formé le dianion **138**. Ce dianion a permis d'obtenir l'amine finale **139** en utilisant un électrophile tel que de l'eau, de l'acétone ou encore du benzaldéhyde (Schéma 16).

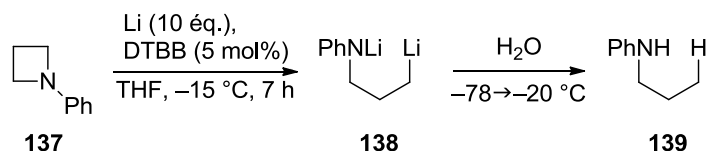


Schéma 16 : Ouverture d'azétidines en présence de lithium.

Le groupe d'Alcaide a montré en 1998, que l'ajout d'AlEt₂Cl était suffisant pour ouvrir des azétidines *N*-alkylées par coordination de l'azote à l'aluminium (Schéma 17).^{374,375}

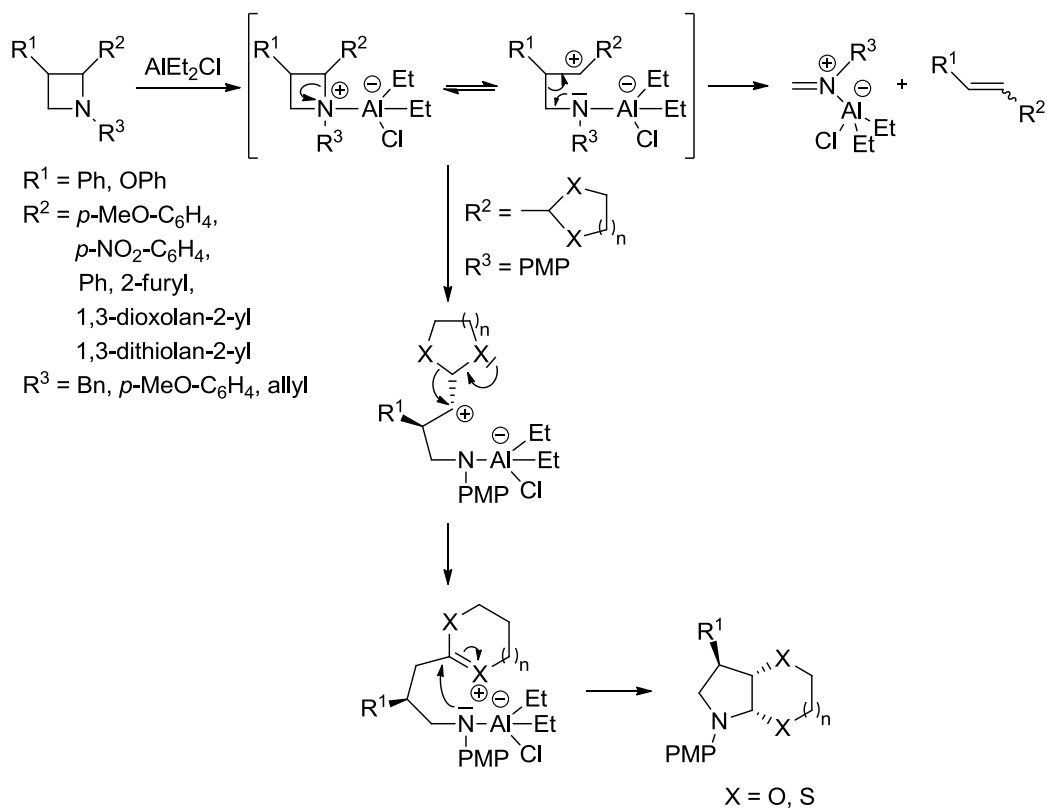


Schéma 17 : Mécanisme proposé pour l'ouverture d'azétidines avec AlEt₂Cl.

Les réarrangements de Meisenheimer ont été utilisés afin d'ouvrir les azétidines dès les années 90, principalement par le groupe de Kurihara, dans le cadre de synthèses multiétapes.³⁷⁶⁻³⁸⁴ Récemment, Couty a publié une étude du réarrangement de Meisenheimer [1,2] sur des 2-cyanoazétidines (Schéma 18).³⁸⁵

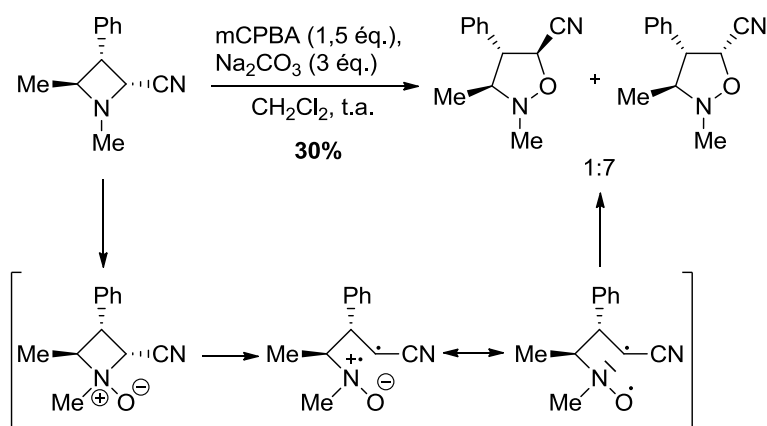


Schéma 18 : Exemple de réarrangement de Meisenheimer [1,2] et mécanisme.

Plus récemment, le groupe de Yadav a rapporté l'ouverture de silylméthylazétidines à l'aide de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ permettant l'obtention de pyrrolidines et d'analogues pyrimidines (Schéma 19).³⁸⁶⁻³⁸⁸

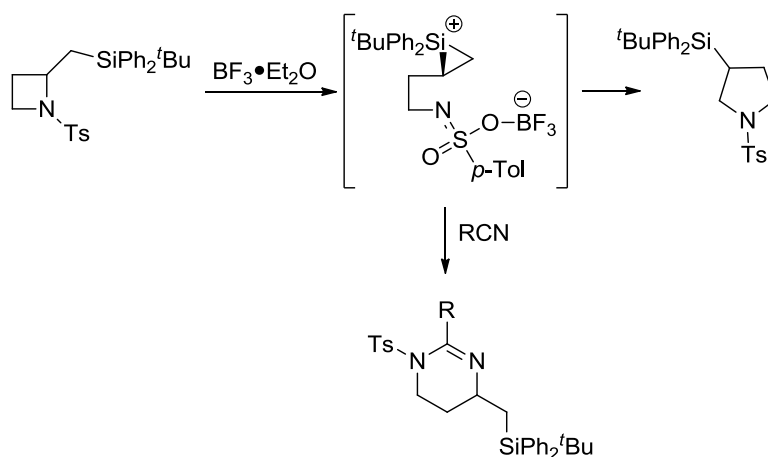


Schéma 19 : Ouverture de silylméthylazétidines.

1.3.2. Ouverture par un hydrure

En 1971, le groupe de Bernstein a montré qu'il était possible d'ouvrir des azétidiniums par du LAH (Schéma 20).³⁸⁹

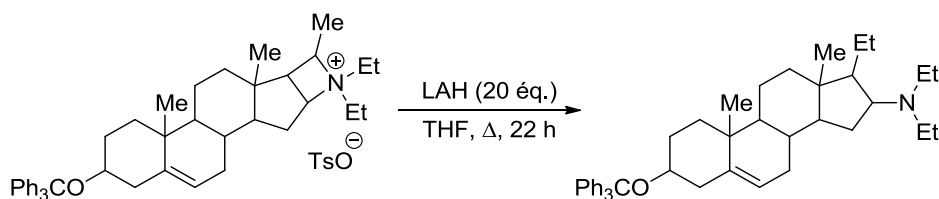


Schéma 20 : Ouverture d'un azétidinium par du LAH.

En 2006, afin de réduire des β -lactames en azétidines en utilisant du AlH_2Cl , l'équipe de De Kimpe a montré que des azétidines portant une fonction halogénoalkyle en α de l'azote pouvaient être ouvertes si la réaction était effectuée à reflux de l'éther.³⁹⁰ Dans ces conditions, l'azote substitue l'halogène avec son doublet non liant. L'aziridinium formé peut alors être ouvert par un hydruure (Schéma 21).

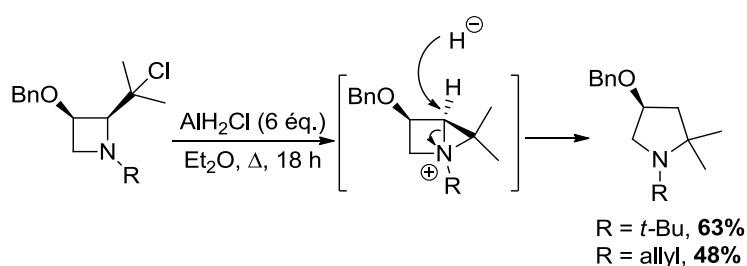


Schéma 21 : Formation d'une pyrrolidine par ouverture d'azétidine.

1.3.3. Ouverture par des *P*-nucléophiles ou dérivés

En 1995, le groupe de Michalski a décrit pour la première fois l'ouverture d'azétidiniums par plusieurs dérivés phosphorylés (Schéma 22).^{391,392}

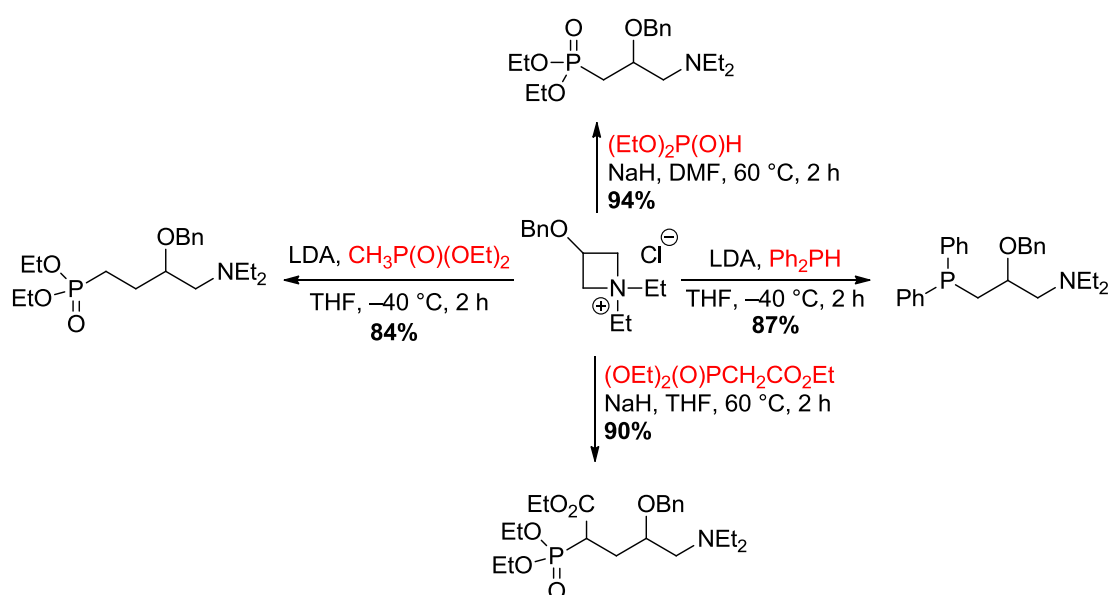


Schéma 22 : Ouverture d'azétidiniums par des dérivés phosphorés (Michalski).

En 2001, le groupe de Krawiecka a montré l'ouverture d'azétidiniums avec un allylphosphonate.³⁹³ Ce même groupe a publié deux ans plus tard l'ouverture d'azétidiniums par des mono- et dithioacides de phosphore (Schéma 23).³⁹⁴

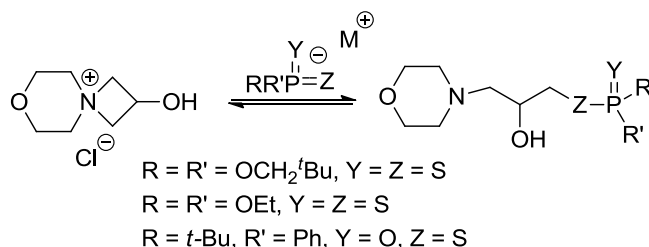


Schéma 23 : Ouverture par des mono- et dithioacides de phosphore.

En 2005, le groupe de Jeziorna a décrit l'ouverture d'azétidiniums énantiomériquement purs pour obtenir des dérivés phosphorés optiquement actifs.^{395,396}

1.3.4. Ouverture par des halogénures

En 1992, le groupe de Giudicelli a publié l'ouverture d'azétidiniums par des ions fluorures (provenant du complexe $2\text{HF} \cdot \text{NEt}_3$) afin de synthétiser des sucres fluorés (Schéma 24).³⁹⁷

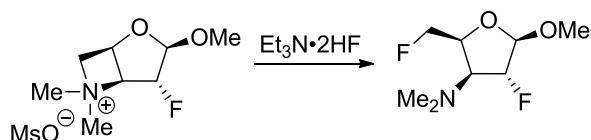


Schéma 24 : Ouverture d'azétidiniums par un ion fluorure (Giudicelli).

Dans le cadre d'études de l'iodométhylation d' α -aminoaldéhydes en présence de diiodométhane et de samarium, le groupe de Concellón a mis en évidence l'ouverture de iodures d'azétidiniums de façon spontanée (Schéma 25).³⁹⁸

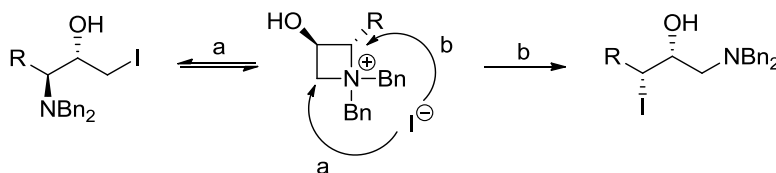


Schéma 25 : Ouverture de iodures d'azétidiniums.

En 2005, un exemple d'ouverture indirecte d'une azétidine par un halogénure a été publié.^{399,400} En présence d' HF , l'azétidine **140** a été protonée. L'ion fluorure a permis alors l'élimination du groupement TMS entraînant ainsi l'ouverture de l'azétidinium **141** (Schéma 26). Un autre exemple d'ouverture d'azétidines en utilisant un halogénure d'hydrogène, HI , a

été publié par De Kimpe.⁴⁰¹ L'halogénure d'hydrogène a permis à la fois de protoner l'azote, activant ainsi l'azétidine, et d'ouvrir l'azétidinium formé par l'halogénure.

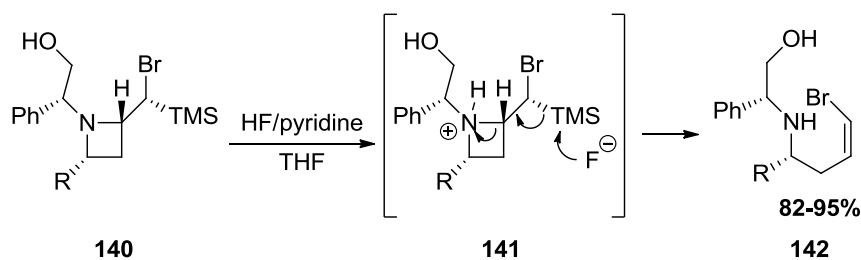


Schéma 26 : Ouverture indirecte d'azétidines par un ion fluorure.

Dès 2003, Couty, De Kimpe et plus récemment Fossey ont publié l'ouverture de 2-(halogénoalkyl)azétidines et de 2-(mésylalkyl)azétidines, à reflux dans l'acétonitrile, le chloroforme, ou le DMF, par un halogénure pour former une pyrrolidine ou une pipéridine (Schéma 27).^{390,402-406} Ceci est également possible avec des 2-(hydroxylalkyl)azétidines en utilisant du DAST.⁴⁰⁷ Les ouvertures d'azétidines par des halogénures lors de l'expansion du cycle en oxazolidinones peuvent également être citées.⁴⁰⁸

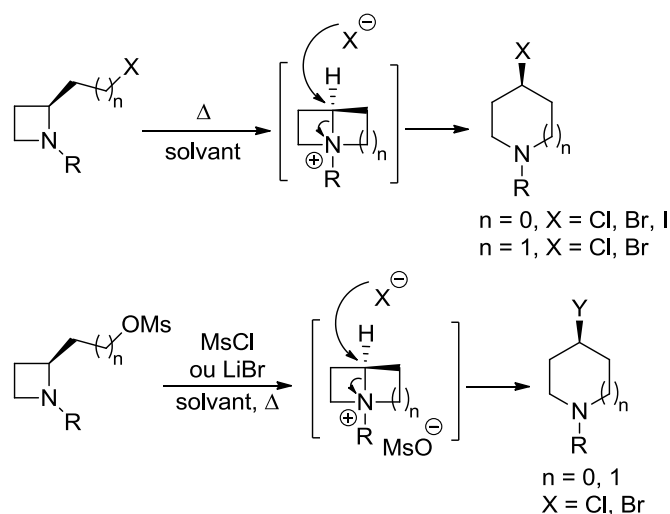


Schéma 27 : Schéma général d'ouverture de 2-(halogénoalkyl)azétidines et de 2-(mésylalkyl)azétidines.

En utilisant du iodure de zinc dans le dichlorométhane, le groupe de Ghorai a décrit l'ouverture de 2-aryl-*N*-tosylazétidines par un iodure.⁴⁰⁹ Seul le produit correspondant à l'ouverture sur le carbone comportant le groupe aryle est observé (Schéma 28).

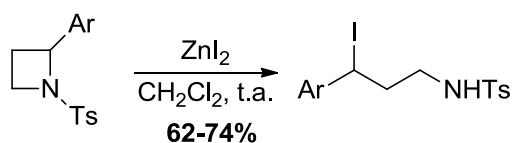


Schéma 28 : Ouverture de 2-aryl-*N*-tosylazétidines par ZnI_2 .

Les chloroformates furent également utilisés, à double escient, pour l'ouverture d'azétidines.^{401,410,411} Ils permettent à la fois l'activation de l'azétidine en azétidinium et fournissent l'halogénure utilisé pour ouvrir le cycle (Schéma 29).

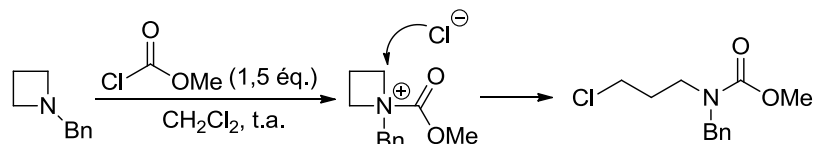


Schéma 29 : Ouverture de la benzylazétidine en présence de chloroformate de méthyle.

En 2010, l'équipe de Ghorai a montré qu'il était possible d'ouvrir des *N*-sulfonylazétidines en les activant par du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et en utilisant du chlorure de benzyltriéthylammonium (BTEAC) ou du bromure de tétrabutylammonium (TBAB) comme source d'halogénures (Schéma 30).⁴¹²

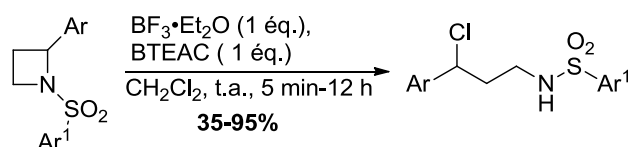


Schéma 30 : Ouverture de *N*-sulfonylazétidines par du BTEAC.

Enfin, il est également possible d'ouvrir des *N*-benzylazétidines en utilisant du iodure ou du bromure de benzyle et en chauffant à 100 °C.⁴⁰¹ Cette réaction passe par le même intermédiaire azétidinium que celui de Concellón (cf. Schéma 25).

1.3.5. Ouverture par des *S*-nucléophiles

Dès 1968, le groupe de Gaertner a publié l'ouverture d'azétidiniums par du *t*-BuSNa.⁴¹³ Il faut attendre les travaux d'Hata et Watanabe publiés en 1987 pour que la première azétidine non activée soit ouverte par un *S*-nucléophile.⁴¹⁴ En chauffant à 100 °C dans un tampon phosphate, l'acide 2-azétidinecarboxylique **143** a pu être ouvert par du thiophénol. L'ouverture s'est faite majoritairement du côté le moins encombrée (Schéma 31).

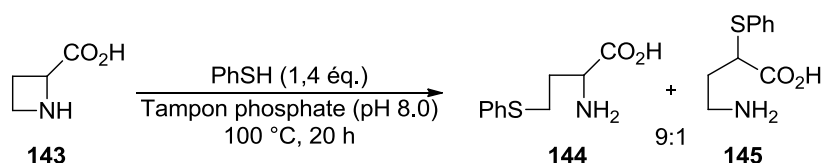


Schéma 31 : Ouverture de l'acide 2-azétidinecarboxylique par le thiophénol.

Le groupe de Krawiecka a également publié l'ouverture d'azétidiniums en utilisant du $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, du Na_2S ou encore du Na_2SO_3 .⁴¹⁵ Plus récemment, des dérivés 2-(trifluorométhyl)-*N*-méthyl-*N*-benzylazétidiniums ont été ouverts par du thiophénol.⁴⁰¹

Il est également possible d'ouvrir des 2-aryl-*N*-tosylazétidines par des *S*-nucléophiles, tel que le (4-méthyl)thiophénol (**147**), en utilisant en quantité catalytique divers acides de Lewis (AL),⁴¹⁶ ou un complexe d'argent (Schéma 32).⁴¹⁷

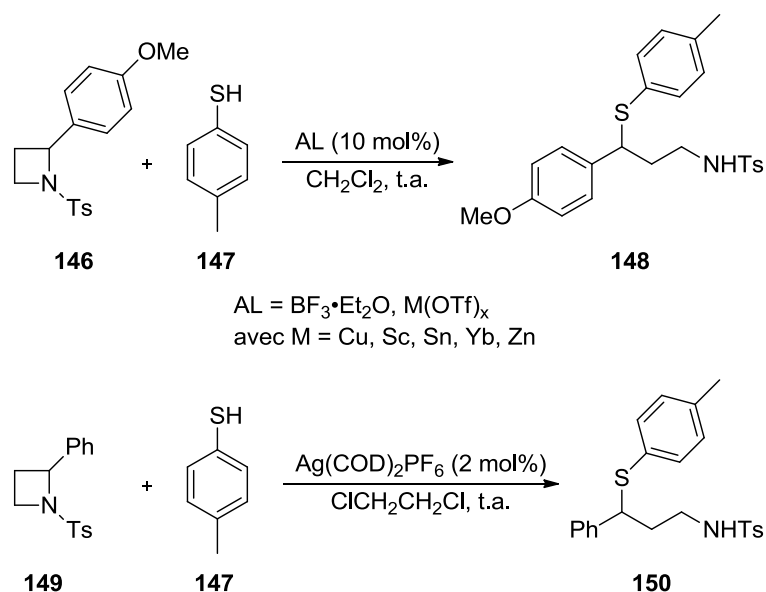


Schéma 32 : Ouverture de 2-aryl-*N*-tosylazétidines par un *S*-nucléophile.

1.3.6. Ouverture par des *O*-nucléophiles

i) Ouverture intermoléculaire par des alcools et des alcoolates

À la fin des années 60, les groupes de Gaertner et Leonard furent les premiers à décrire l'ouverture d'azétidiniums par des *O*-nucléophiles.^{413,418} Gaertner a supposé qu'en présence de base, l'azétidinium **151** serait ouvert intermoléculairement par son alcoolate **152** avant de cycliser intramoléculairement pour former le dérivé 1,4-dioxane **154** (Schéma 33).⁴¹³ D'autres mécanismes pourraient être envisageables notamment en ouvrant intramoléculairement l'azétidinium pour former un époxyde. L'azétidinium **151** a également pu être ouvert par du phénolate de potassium et du méthanolate de sodium.⁴¹⁹

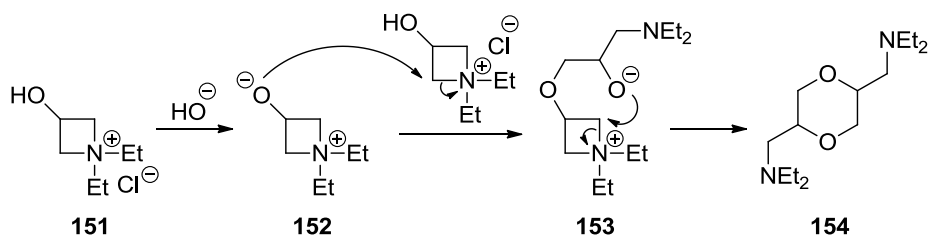


Schéma 33 : Ouverture du 3-hydroxy-*N,N*-diéthylazétidinium.

Leonard, quant à lui, a pu ouvrir l'azétidinium **155** en le chauffant à reflux dans le méthanol ou l'éthanol afin d'obtenir les deux régioisomères, **156** et **157** dans le cas du méthanol (Schéma 34).⁴¹⁸

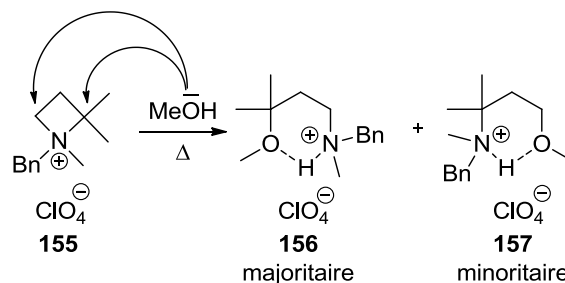


Schéma 34 : Ouverture de l'azétidinium **155** par du méthanol.

Dans les années 90, Higgins a décrit l'ouverture de 2-méthyl, 2-aryl-*N*-alkylazétidin-3-ols par des alcools d'aryles.⁴²⁰ Bien que la majorité des azétidines, telle que **158**, soient ouvertes au niveau du carbone C₄ moins substitué, le dérivé 2-phénylazétidin-3-ol **161** est ouvert en position benzylique (Schéma 35). Higgins suppose que l'ouverture passe intermédiairement par la protonation de l'azétidine par l'alcool arylique. Il est probable qu'en présence du groupement phényle, la charge partielle positive se formant en C₂ de l'azétidinium **162** soit beaucoup plus stabilisée, par délocalisation sur le cycle benzylique, que si l'attaque se faisait en C₄. Ainsi, il y aurait une forte interaction entre l'alcoolate et la position C₂. Le groupement méthyle, quant à lui, ne serait pas capable de suffisamment stabiliser le caractère cationique de C₂ et engendrerait seulement de la gêne stérique. Cette ouverture en position benzylique de 2-phénylazétidiniums est également observée par O'Brien.⁴²¹

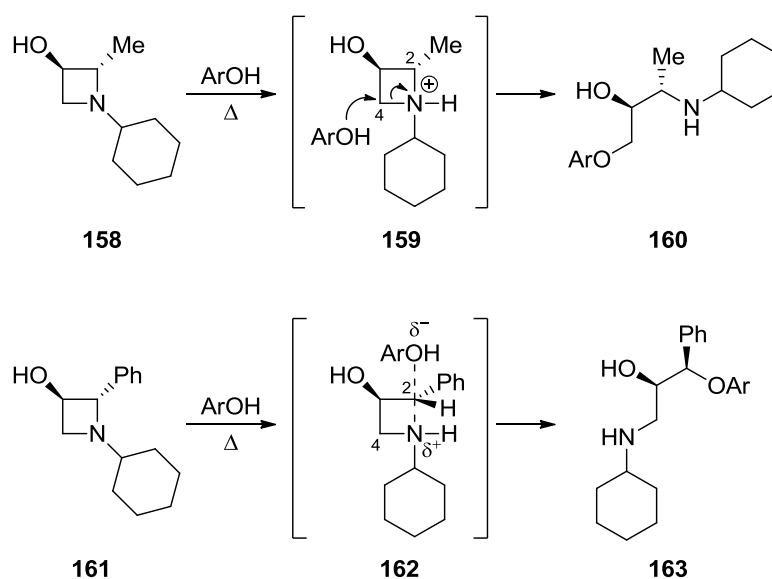


Schéma 35 : Exemple d'ouverture de *N*-alkylazétidin-3-ols par des alcoolates.

En 2002, lors de la synthèse de 8-azabicyclo[3.2.1]octanes, Tamagnan a montré que le composé **164** cyclisait pour donner l'intermédiaire azétidinium tendu **165** avant d'être ouvert

par différents alcoolates afin de former les composés azabicyclo[3.2.2]nonanes (**166**) correspondants (Schéma 36).⁴²²

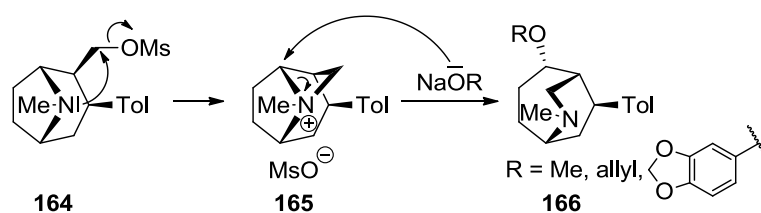


Schéma 36 : Formation de dérivés azabicyclo[3.2.2]nonanes par ouverture d'azétidiniums.

Des azétidiniums plus classiques ont également été ouverts directement par des alcoolates (Schéma 37).⁴²³

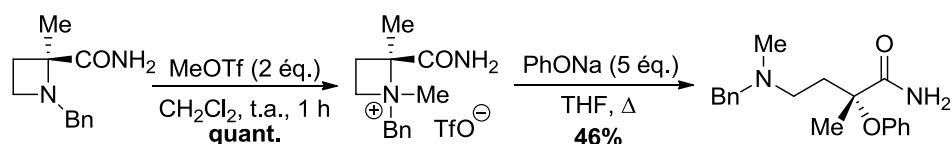


Schéma 37 : Ouverture intermoléculaire d'azétidiniums par des alcoolates.

L'ouverture intermoléculaire de 2-aryl-*N*-tosylazétidines par des alcools a été rapportée pour la première fois en 2007 par les équipes de Ghorai et Singh.^{416,424} En présence d'un acide de Lewis, l'azétidine est activée et peut être ouverte par des alcools. Par exemple, l'azétidine **146** réagit en présence d'alcool propargylique (**167**) et de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ pour donner l'amine **168** (Schéma 38). Un complexe d'argent peut également être utilisé.⁴¹⁷

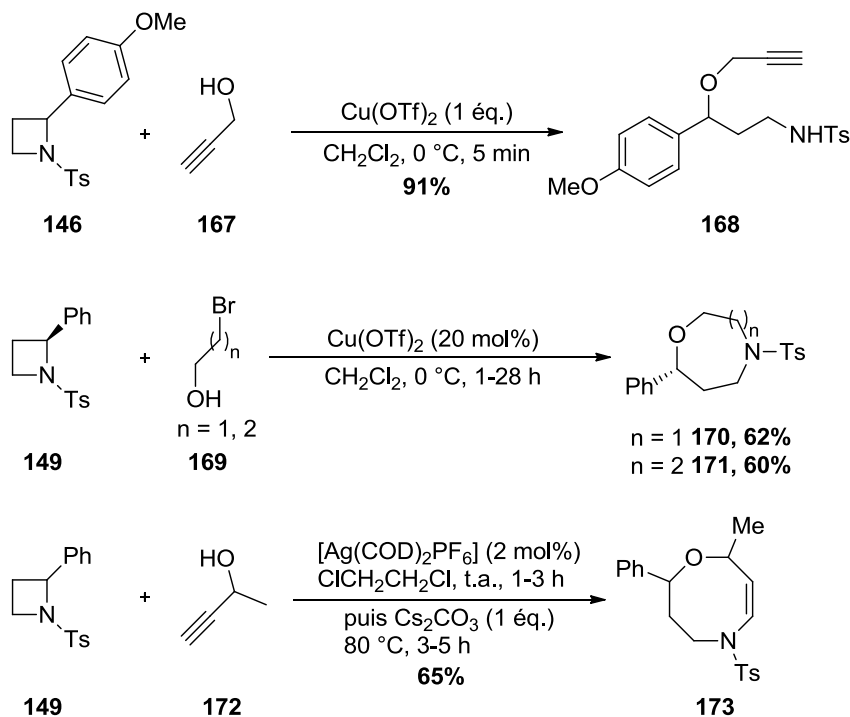


Schéma 38 : Ouverture de 2-aryl-*N*-tosylazétidines par des alcools.

En additionnant des halogénoalcools (**169**) sur ce type d'azétidines, il est possible de former des dérivés oxazépines (**170**) et oxazocines (**171**).^{425,426} Les dérivés oxazocines **173** peuvent être obtenus en faisant réagir les 2-aryl-*N*-tosylazétidines avec des alcools propargyliques en présence de complexes d'argent.⁴²⁷ Ces azétidines peuvent également être ouvertes par des arylborates jouant à la fois le rôle d'acide de Lewis et de nucléophile.⁴²⁸ Cependant, dans ce dernier cas, il est probable que l'ouverture passe par un mécanisme de type S_N1.

ii) Ouverture intermoléculaire par des ions carboxylates

Dès 1969, le groupe de Gaertner a pu ouvrir des azétidines simplement en présence d'acide acétique.⁴²⁹

Couty a publié en 2007 l'ouverture d'azabicyclo[3.2.0]heptanes par un carboxylate pour former des azépanes.⁴³⁰ En activant l'azote par méthylation, il est possible d'ouvrir le bicyclic **175** à l'aide d'un nucléophile tel que l'acétate de césium (Schéma 39). Des azétidiniums plus classiques, tel que **177**, ont également pu être ouverts par des ions carboxylates.⁴³¹⁻⁴³³

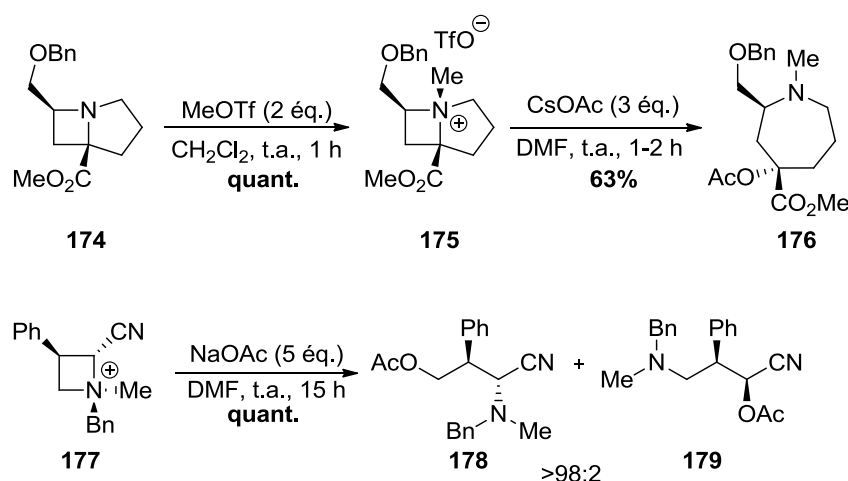
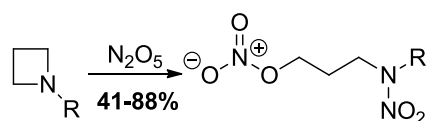


Schéma 39 : Ouverture d'azabicyclo[3.2.0]heptanes et d'azétidiniums par un ion carboxylate.

iii) Ouverture intermoléculaire par d'autres *O*-nucléophiles

En 1988 puis en 1995, le groupe de Millar a publié l'ouverture d'azétidines *N*-substituées par du N₂O₅ pour former des nitrates de nitramines (Schéma 40).^{434,435}



ex : R = CH₂CH₂CN, *n*-Bu, CO₂Et

Schéma 40 : Ouverture d'azétidines par N₂O₅.

Couty et De Kimpe ont montré qu'il était possible d'ouvrir des 2-(1-mésylalkyl)azétidines par l'anion mésylate afin d'obtenir une pyrrolidine⁴⁰² ou une pipéridine.⁴⁰⁴ Cette réaction passe par la substitution du groupement mésyle par le doublet non liant de l'azote, puis ouverture du bicyclic **181** formé par l'anion mésylate libéré afin d'obtenir la pyrrolidine **182** correspondante (Schéma 41). Des ouvertures de 2-(halogénoalkyl)azétidines (**183**) par la soude passant par le même type d'intermédiaires bicycliques (**184**), afin d'obtenir des pyrrolidines et des pipéridines hydroxylées, ont été publiées par De Kimpe.³⁹⁰

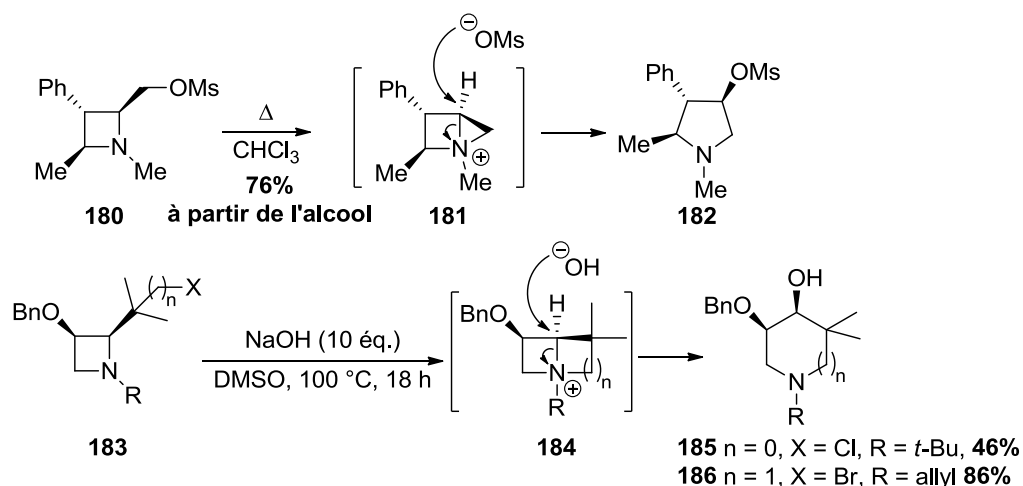


Schéma 41 : Ouverture de 2-(1-mésylalkyl)azétidines et de 2-(1-halogénoalkyl)azétidines

En 2007, Ghorai a rapporté une séquence ouverture/réarrangement de 2-aryl-*N*-tosylazétidines par simple utilisation de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ comme acide de Lewis (AL) pour former une allylamine dans un solvant polaire tel que le DMSO, le THF ou le DMF.⁴³⁶ Comme mécanisme, Ghorai propose une activation de l'amine par l'acide de Lewis et une ouverture de l'azétidine par le solvant (Schéma 42).

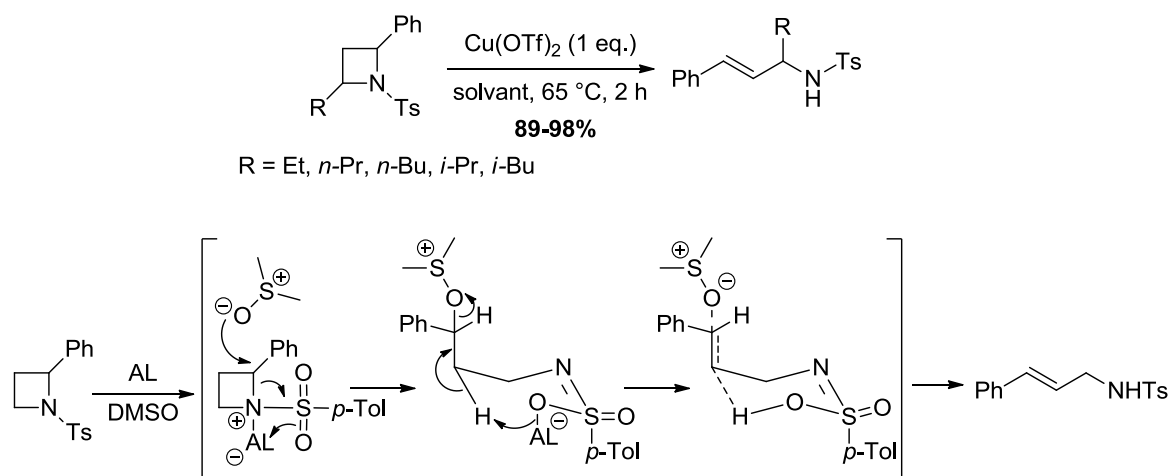


Schéma 42 : Ouverture de 2-aryl-*N*-tosylazétidines par $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ et mécanisme proposé par Ghorai.

iv) Ouverture intramoléculaire par des alcoolates et des carboxylates

L'ouverture intramoléculaire d'azétidines par des *O*-nucléophiles a été publiée en 2005 par le groupe de Couty.^{365,431,432} En présence d'une base, l'azétidinium **187** a formé l'époxyde **188**, instable et non purifiable (Schéma 43). En 2007, Couty a décrit l'ouverture intramoléculaire d'azétidiniums par un *O*-nucléophile en utilisant du LAH.⁴³⁷ En présence de LAH, l'alcool de l'azétidine **187** se complexe à l'aluminium. L'atome d'oxygène peut, à ce moment-là, ouvrir l'azétidine **189** pour former l'époxyde **188**. Celui-ci est alors ouvert par l'excès de LAH pour fournir l'aminoalcool **190** correspondant. Ce type d'ouverture est également possible en faisant réagir un (2-cyano)azétidinium sur un aldéhyde en présence de base pour former un époxyde qui se réarrange en chauffant pour donner une pyrrolidine.^{438,439} Un autre exemple d'ouverture intramoléculaire a été rapporté par le groupe de Singh en utilisant des *N*-tosylazétidines pour former les aminocétone correspondantes.⁴⁴⁰

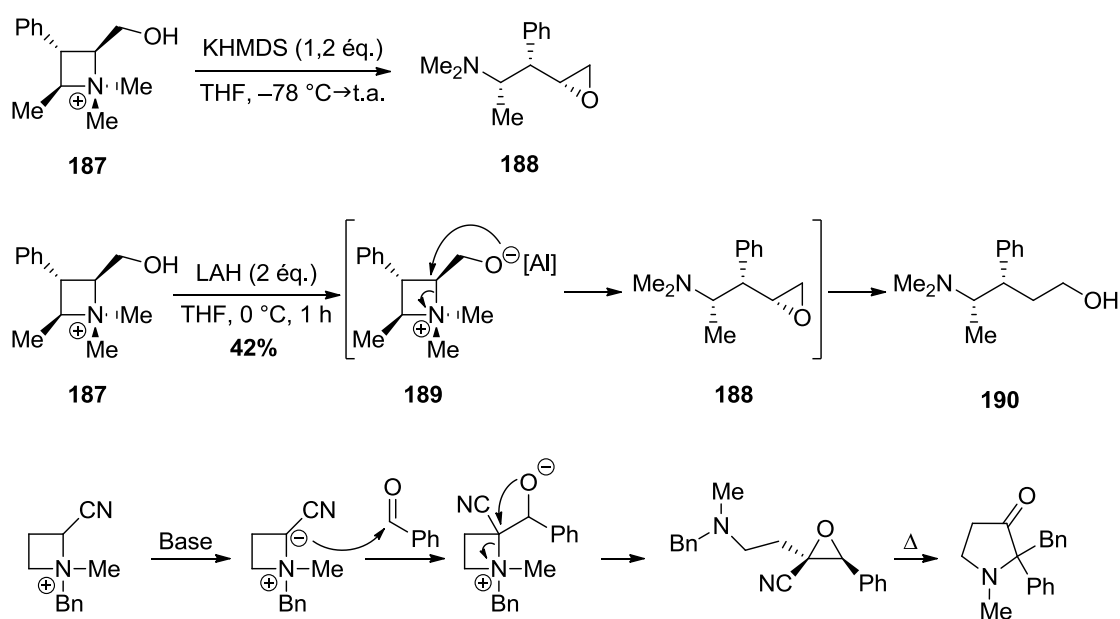


Schéma 43 : Ouverture intramoléculaire d'azétidiniums par un alcoolate.

Récemment, le groupe de Wright a publié l'ouverture d'azétidines substituées en position 3 par un carbamate en présence d'un halogénure d'alkyle et de base.⁴⁴¹ Wright a supposé que, en présence d'halogénures d'alkyles, l'azétidine **191** serait *N*-alkylée. La fonction carbonyle du groupement Boc ouvrirait alors l'azétidinium **192** pour former l'oxazolidinone **193** (Schéma 44).

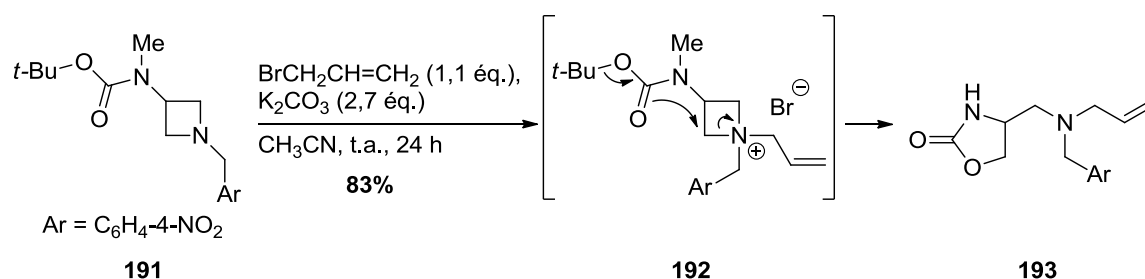
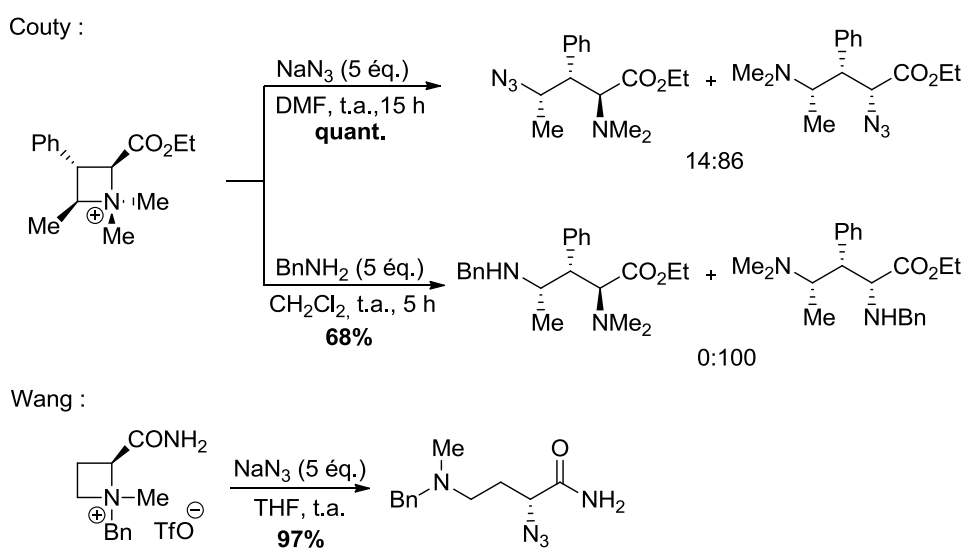


Schéma 44 : Ouverture intramoléculaire de l'azétidine 191.

1.3.7. Ouverture par des *N*-nucléophiles

i) Ouverture intermoléculaire par des azotures ou des nitriles

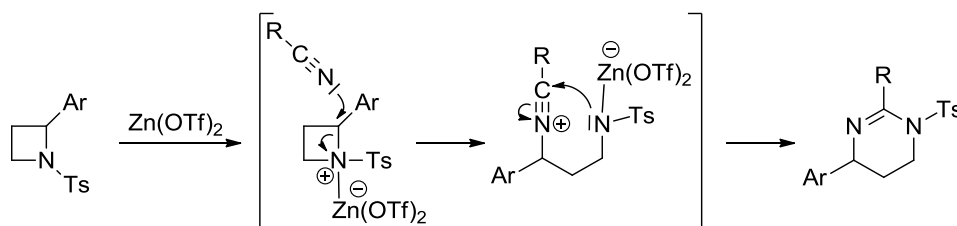
À partir de 2003, Couty a publié ses résultats d'ouvertures d'azétidiniums par des azotures (ainsi que quelques amines) (Schéma 45).⁴³¹⁻⁴³³ Le groupe de Wang en a publié un exemple similaire en 2009.⁴²³

Schéma 45 : Exemple d'ouverture d'azétidiniums par NaN_3 et BnNH_2 .

En 2006, De Kimpe a publié l'ouverture de 2-(halogénoalkyl)azétidines **183** par un groupement azide afin d'obtenir une pyrrolidine ou une pipéridine (Schéma 41).³⁹⁰

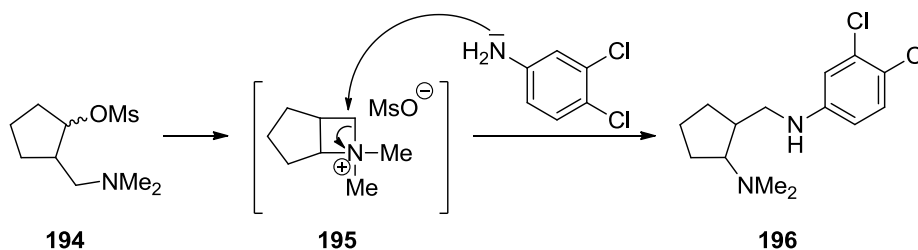
Afin de former des azépanes, il est possible d'ouvrir des *N*-méthylazabicyclo[3.2.0]heptanes à l'aide d'un azote.⁴³⁰ Cette réaction passe par la formation de l'azétidinium **175** (Schéma 39) puis son ouverture par du NaN_3 .

En activant une *N*-tosylazétidine par du triflate de zinc, Ghorai a décrit l'ouverture d'azétidines par un nitrile pour former des pyrimidines (Schéma 46).⁴⁰⁹

Schéma 46 : Mécanisme proposé d'ouverture de *N*-tosylazétidines par l'azote d'un nitrile.

ii) Ouverture intermoléculaire par des amines

Dès la fin des années 60, le groupe de Gaertner a publié l'ouverture de 3-hydroxyazétidiniums par la diéthylamine et la *N*-méthylvaniline,^{413,419} ainsi que d'azétidines par la diéthylamine et la *tert*-butylamine à l'aide d'un acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) ou de Brønsted (TFA).⁴²⁹ En 1981, l'ouverture de l'azétidinium **195** par la 2,3-dichloroaniline pour donner le cyclopentane **196** a été publiée par Szmuskvicz (Schéma 47).⁴⁴² Quelques études sur la polymérisation d'azétidines sont également parues à cette période.^{443,444}

Schéma 47 : Ouverture de l'azétidinium **195** par la 3,4-dichloroaniline.

Début des années 2000, Concellón a montré qu'il était possible d'ouvrir des azétidiniums en présence d'amines primaires dans le dichlorométhane pour former des oxazolidines.³⁹⁸ En présence d'amines, l'azétidinium **197** s'est ouvert pour donner l'aminoalcool correspondant. Ce dernier a alors réagi avec le dichlorométhane permettant d'obtenir l'oxazolidine **198** (Schéma 48).

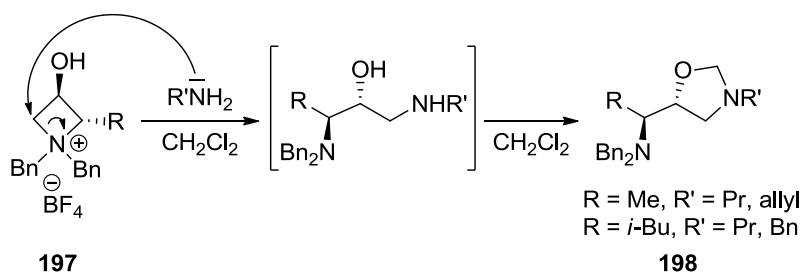


Schéma 48 : Formation d'oxazolidines à partir d'azétidiniums.

Lorsque Tamagnan a publié l'ouverture de l'azétidinium tendu **165** avec la benzylamine ou le phtalimide de potassium, il a décrit l'obtention de deux produits

d'ouverture, contrairement au cas des alcoolates où seul un produit était obtenu (Schéma 36).⁴²² Tamagan a formé à la fois les azabicyclo[3.2.2]nonanes (**199**) et les azabicyclo[3.2.1]octanes (**200**) correspondants respectivement à l'attaque en C₂ et en C₄ de l'azétidinium **165** (Schéma 49).

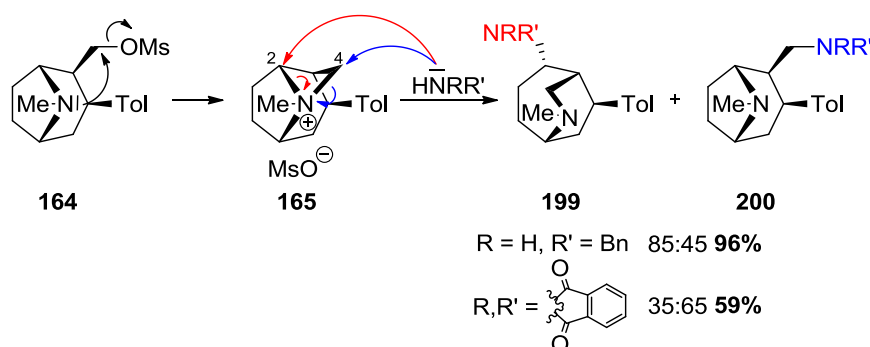


Schéma 49 : Formation de dérivés azabicyclo[3.2.2]nonanes et azabicyclo[3.2.1]octanes par ouverture d'azétidiniums.

Les ouvertures d'azétidiniums par des amines ont été en grande partie publiées par Couty (cf. Schéma 45).^{401,431} Oupický a montré l'intérêt de cette réaction pour la synthèse de la biséthyl norspermine lipopolyamine, un analogue d'un anticancéreux polyaminé (Schéma 50).⁴⁴⁵

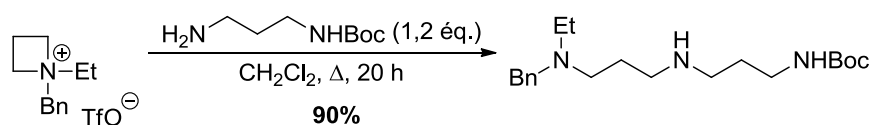


Schéma 50 : Ouverture d'azétidiniums par la mono-Boc-1,3-propanediamine.

En 2011, Couty a publié une étude sur la vitesse d'ouverture d'un azétidinium par la DMAP comparée à celle d'un aziridinium.⁴⁴⁶ Les résultats ont montré que l'azétidinium **202** s'ouvrait environ 17 000 fois moins rapidement que son analogue aziridinium **201** (Schéma 51).

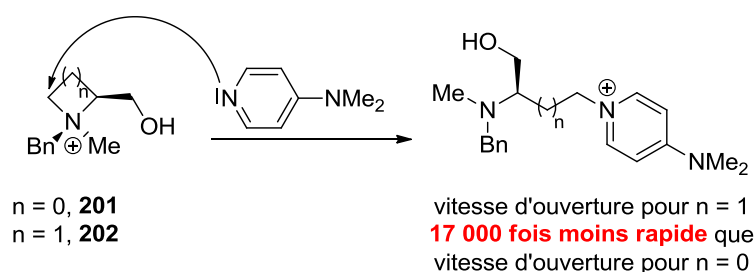


Schéma 51 : Étude cinétique d'ouverture de cycles à 3 et 4 membres azotés.

La même année, Chiva a postulé le passage par la formation d'un azétidinium puis de son ouverture par une amine pour expliquer le réarrangement de 2-aryl-3-mésylamines en présence d'amines (Schéma 52).⁴⁴⁷

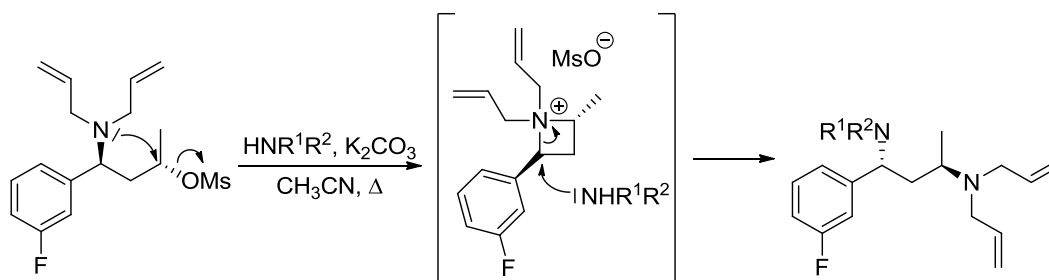


Schéma 52 : Réarrangement de 2-aryl-3-mésylamines.

iii) Ouverture intramoléculaire par des *N*-nucléophiles

En 2005, le groupe de Couty a rapporté l'ouverture intramoléculaire de 2-aminométhylazétidines à l'aide de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ pour former des pyrrolidines polysubstituées.⁴⁴⁸ Après activation de l'azétidine **203** par l'acide de Lewis, l'amine exocyclique ouvre l'azétidinium formant un ion aziridinium **205**. Suite à la migration de l'acide de Lewis sur l'amine de l'aziridine, l'azote exocyclique ouvre l'aziridinium **206** pour donner la pyrrolidine **207** (Schéma 53).

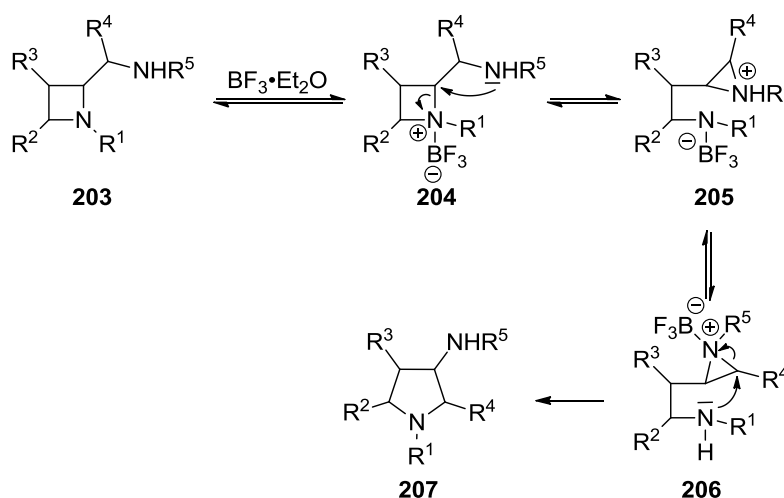


Schéma 53 : Mécanisme d'ouverture intramoléculaire de 2-aminométhylazétidines.

1.3.8. Ouverture par des *C*-nucléophiles

i) Ouverture intermoléculaire par des cyanures

Le premier exemple d'ouverture d'azétidiniums par un cyanure a été publié par Gaertner à la fin des années 60.^{413,419} L'azétidinium **151** a été ouvert par du cyanure de potassium pour donner l'amine **197** (Schéma 54).

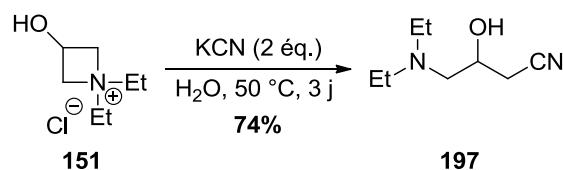


Schéma 54 : Ouverture du 3-hydroxylazétidinium 151 par KCN.

En 1999, lors de sa synthèse de la 3-hydroxyspermidine, Overman postule l'ouverture par un ion cyanure d'un intermédiaire azétidinium pour expliquer la perte d'excès énantiomérique de leur produit lors d'une substitution avec du KCN (Schéma 55).⁴⁴⁹ L'ouverture d'azétidiniums par du KCN a également été étudiée par les groupes de Couty,^{433,439} Wang⁴²³ et De Kimpe.⁴⁰¹

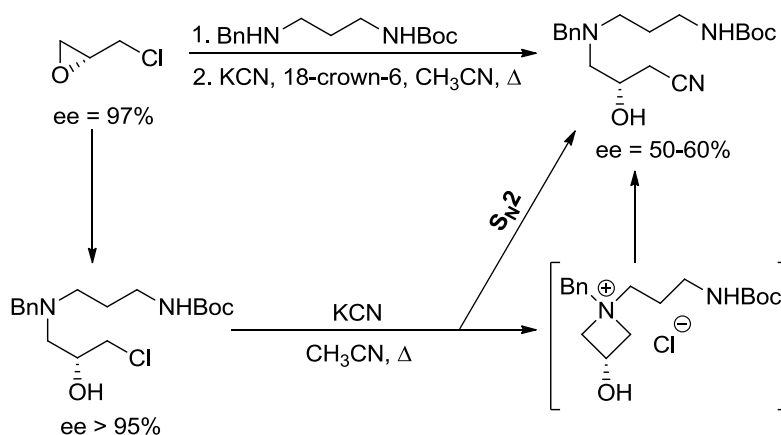
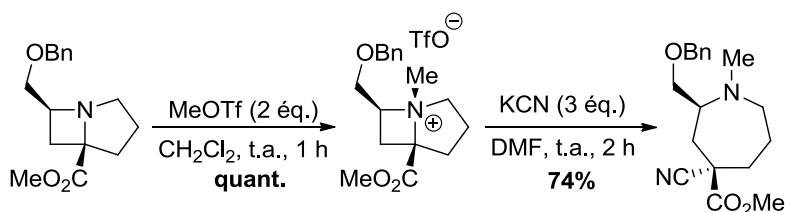


Schéma 55 : Ouverture d'azétidinium lors de la synthèse de la 3-hydroxyspermidine.

Afin de former des azépanes, il est possible d'ouvrir des azétidiniums bicycliques à l'aide d'un groupement cyanure (Schéma 56).⁴³⁰


 Schéma 56 : Ouverture de *N*-méthylazabicyclo[3.2.0]heptanes par KCN.

En 2006, De Kimpe a publié l'ouverture de 2-(halogénoalkyl)azétidines **183** par un groupement cyanure afin d'obtenir une pyrrolidine ou une pipéridine en passant par l'intermédiaire bicyclique **184** (cf. Schéma 41).³⁹⁰

ii) Ouverture intermoléculaire par d'autres C-nucléophiles

En 1968, Willis et Anderson ont publié les premiers exemples d'ouverture d'un azétidinium par un carbanion, PhLi.^{450,451} L'énolate de malonate de diéthyle a pu également être utilisé pour ouvrir divers azétidiniums (Schéma 57).⁴³⁹

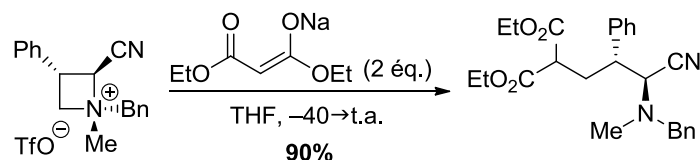


Schéma 57 : Exemple d'ouverture d'azétidiniums par l'énolate de malonate de diéthyle.

En 2006, le groupe de Mann a publié l'ouverture de *N*-(arylsulfonyl)azétidines par des allylsilanes à l'aide de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Schéma 58).⁴⁵²

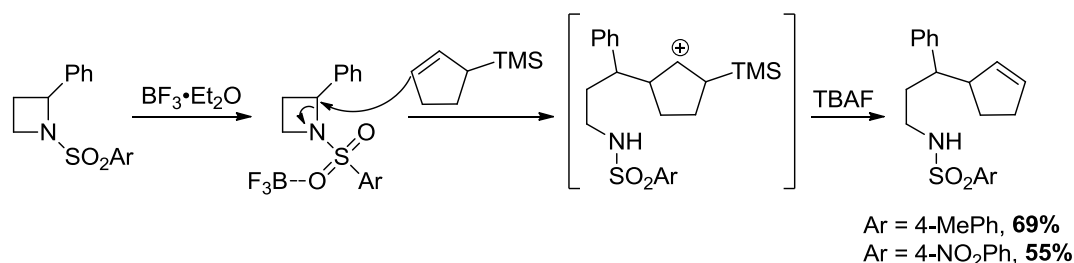


Schéma 58 : Exemple d'ouverture de *N*-(arylsulfonyl)azétidines par des allylsilanes.

iii) Ouverture intramoléculaire par des C-nucléophiles

L'ouverture intramoléculaire de 2-cyanoazétidiniums a été publiée par Couty en 2007.⁴⁵³ En présence de base, l'azétidinium **208** est déprotoné en α du groupement cyano. L'anion **209** peut alors effectuer une addition de Michael sur un ester α,β -insaturé. L'énolate formé (**210**) peut finalement cycliser pour ouvrir l'azétidinium et former le cyclopropane **211** (Schéma 59).

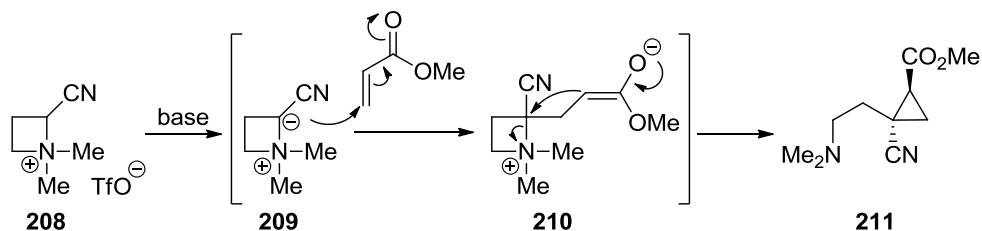


Schéma 59 : Formation de cyclopropanes par ouverture d'azétidiniums.

iv) Réarrangement de Stevens

En 1968, Wills et Anderson ont publié le premier exemple d'ouverture d'azétidines par réarrangement de Stevens.⁴⁵⁴ L'azétidine **212** en présence d'amide de potassium dans l'ammoniac à froid a donné le produit de réarrangement **213** (Schéma 60). En remplaçant la base par du BuLi, trois produits de réarrangement de Stevens ont été obtenus.⁴⁵¹ Le BuLi peut déprotoner les deux substituants exocycliques de l'azote pour donner les azétidiniums **214** et **215**. Ces deux composés peuvent alors se réarranger pour former les pyrrolidines **213** et **217**. **214** et **215** peuvent être déprotonés une seconde fois pour former le dianion **216**. Ce dernier peut alors s'ouvrir pour donner l'iminium **218**. Le composé **218** peut ensuite effectuer une cycloaddition [3+2] avec de l'éthylène, formé par réaction entre le BuLi et Et₂O, conduisant ainsi à la pyrrolidine **219**.

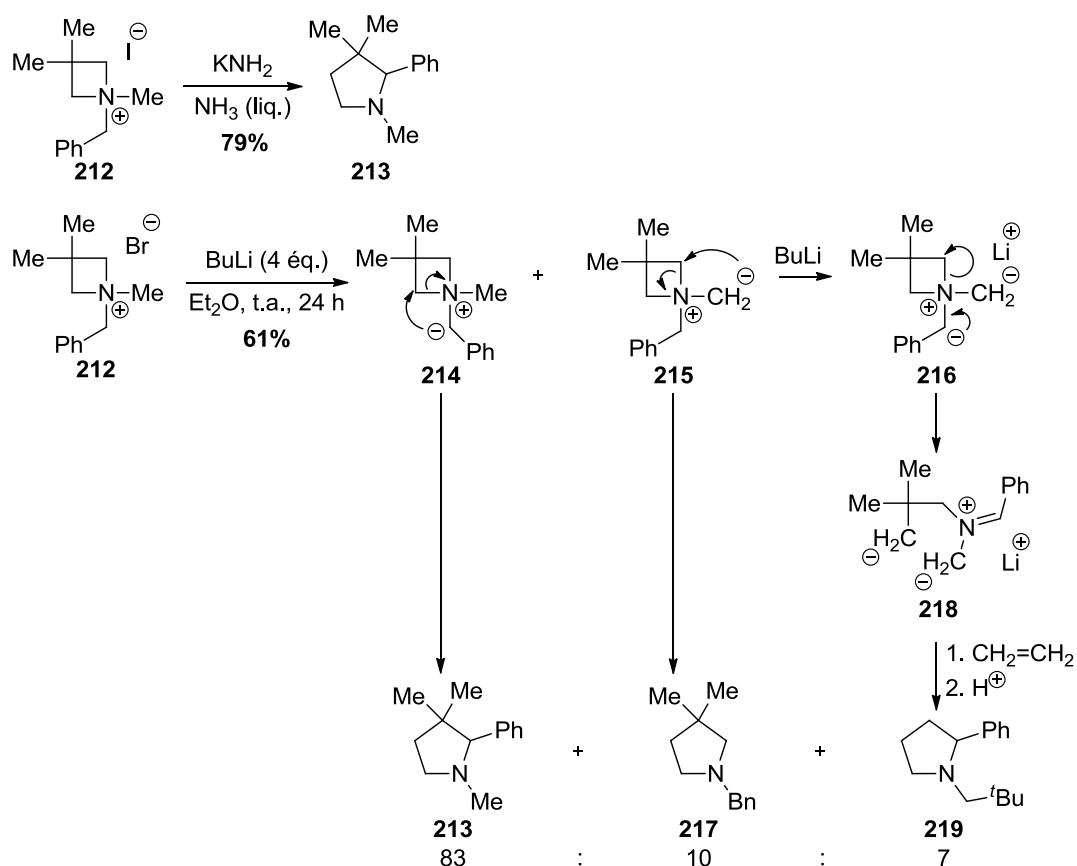


Schéma 60 : Ouverture de l'azétidine **212** par réarrangement de Stevens.

Un autre exemple a été publié quelques années plus tard par Hate et Watanabe en utilisant du diazoacétate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de cuivre pour former des pyrrolydines (Schéma 61).⁴⁵⁵ D'autres essais ont été effectués plus récemment par West.⁴⁵⁶

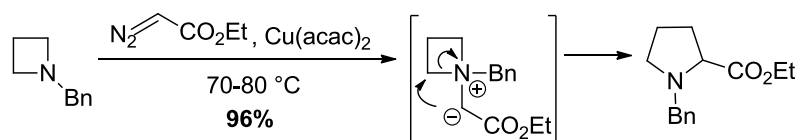
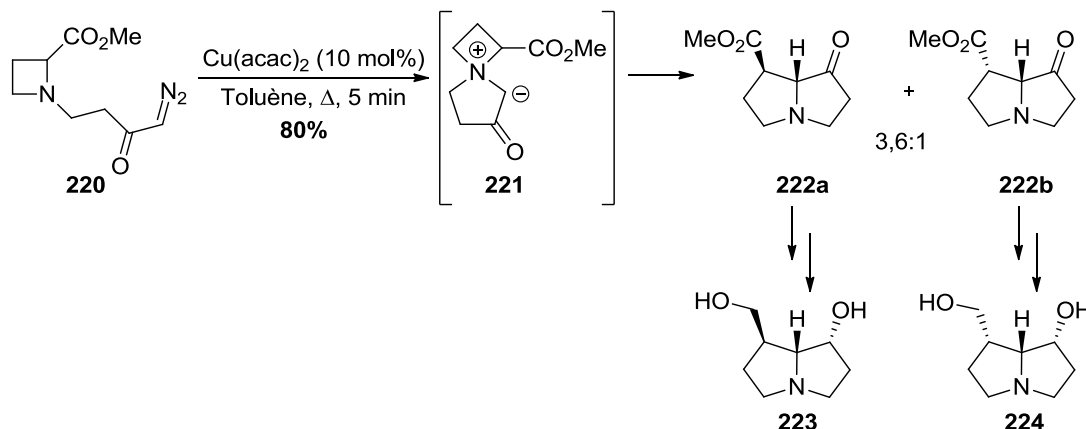


Schéma 61 : Ouverture de la benzylamine en présence de diazoacétate d'éthyle.

Couty a utilisé ces conditions pour former et ouvrir des 4-azabicyclo[3.2.0]octanes (**221**) permettant d'obtenir des azabicycles (**222**) utilisés pour la synthèse de la turneforcidine (**223**) et de la platinecyne (**224**) (Schéma 62).⁴⁵⁷

Schéma 62 : Réarrangement de Stevens d'azétidiniums pour la synthèse de la turneforcidine (**223**) et de la platinecyne (**224**).

En 2004 puis 2006, Couty a publié le réarrangement de 2-vinylazétidiniums à l'aide de KHMDS ou de PhLi.^{458,459} Des réarrangements [1,2] et [2,3] ont été observés (Schéma 63). Il est admis que le réarrangement de Stevens passe par un mécanisme biradicalaire dans une cage de solvant avec rétention de configuration du carbone migrant.^{460,461}

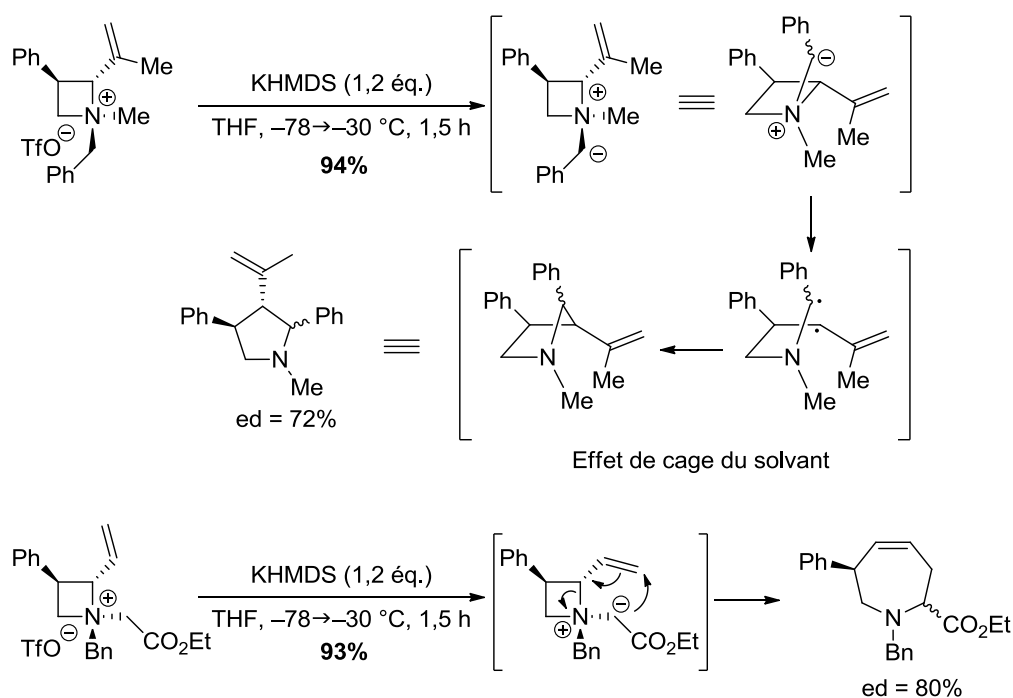


Schéma 63 : Exemples d'ouverture de 2-vinylazétidiniums.

v) Autres réarrangements

Singh a montré qu'il était possible d'ouvrir des *N*-tosylazétidinyl cyclopropanols pour former des cyclobutanes à l'aide d'un acide de Lewis.⁴⁶² Placée dans les conditions de Kulinkovich, l'azétidine **225** a fourni le cyclopropanol **226**. Ce dernier, instable, se réarrange en présence de sulfate de calcium pour former le cyclobutane **227** (Schéma 64).

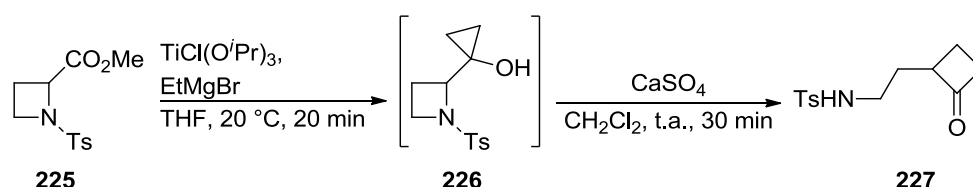


Schéma 64 : Formation d'un cyclobutane par ouverture d'azétidines.

En 2009, Couty a publié l'ouverture de 2-alcénylazétidines par réarrangement sigmatropique [1,3].⁴⁶³ Par réaction d'une 2-alcénylazétidine avec un ester propargylique, un 1,2,3,6-tétrahydroazocine a pu être obtenu (Schéma 65).

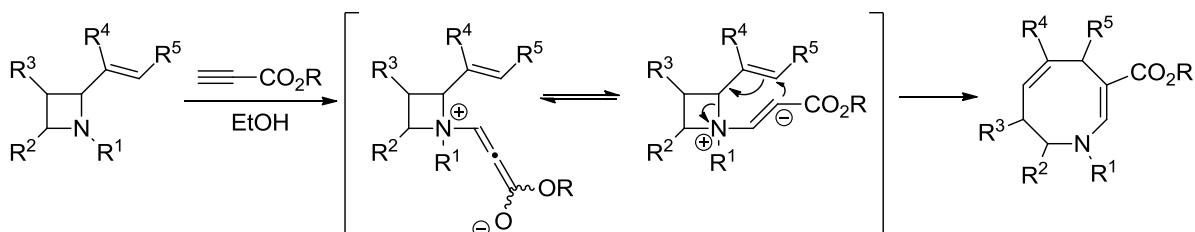


Schéma 65 : Mécanisme de formation de 1,2,3,6-tétrahydroazocines à partir de 2-alcénylazétidines.

Des dérivés d'azocanes peuvent également être synthétisés par ouverture de 3-alkylidèneazétidines catalysée par un complexe de rhodium.⁴⁶⁴ L'expansion de cycle se ferait par insertion du métal entre la fonction carbonyle et l'hydrogène de l'aldéhyde de **228** puis hydrométallation de la double liaison de **229**. La métallocyclopentanone obtenue (**230**) se réarrangerait pour donner le métallacycle **231** qui conduirait au dérivé d'azocanes observé **232** par élimination réductrice (Schéma 66).

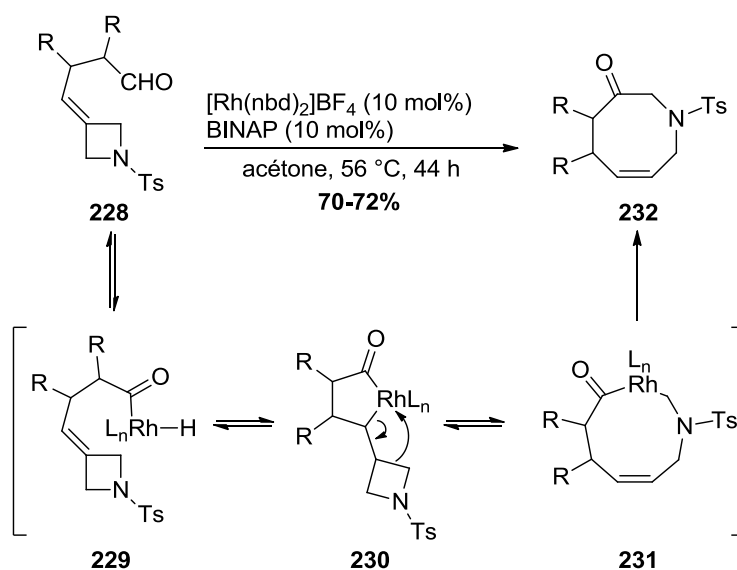


Schéma 66 : Ouverture d'azétidines catalysée au rhodium.

1.4. Utilisation des composés de type 5-azaspiro[2.4]heptane

Un composé 5-azaspiro[2.4]heptane (**128**) a été mis en évidence lors des essais de synthèse du composé **112** (Schéma 10). Le motif 5-azaspiro[2.4]heptane joue un rôle important dans la relation structure-activité de composés antibactériens. Ce motif peut être utilisé comme substituant dans des quinolinones aux propriétés antibiotiques,⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁸ telle que la Sitaflaxacine (**233**). Il est également possible de le retrouver sur des oxazolidinones substituées (**234**),⁴⁶⁹ et sur des dérivés de carbapénèmes (**235**).⁴⁷⁰ Ce motif 5-azaspiro[2.4]heptane peut améliorer l'efficacité de ces agents antibiotiques, notamment face aux bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Récemment, cette structure azaspiranique a été utilisée comme inhibiteur de TACE, enzyme de conversion du facteur de nécrose tumorale α .⁴⁷¹

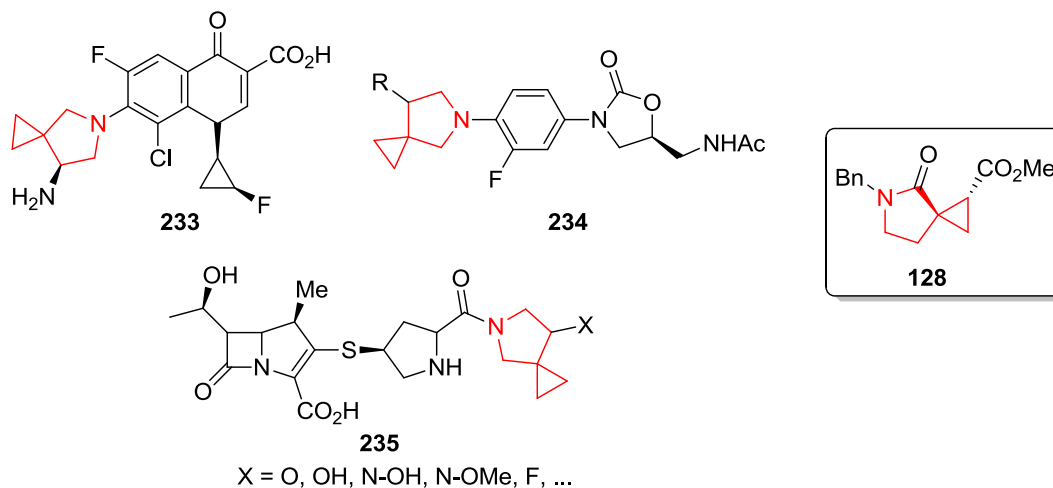


Figure 36 : Composés antibactériens comportant le motif 5-azaspiro[2.4]heptane.

1.5. Réaction tandem

Comme indiqué en introduction de ce chapitre, lors de nos essais d'obtention d'iminosucres azaspiraniques, une nouvelle réaction domino inattendue passant par l'ouverture d'une azétidine a été découverte (Schéma 10). Cette réaction présentant un intérêt à la fois synthétique et mécanistique, nous avons entrepris son étude en la généralisant à différents substrats.^{472,473}

1.5.1. Optimisation et mécanisme supposé

i) Optimisation des conditions réactionnelles

En faisant réagir l'azétidine **124** dans les conditions de Hoye,³⁶¹ le spirocyclopropyl γ -lactame **128** a été obtenu avec un rendement de 65%. Ces conditions faisaient intervenir 2 équivalents de TMSOTf et 2,5 équivalents de NEt₃ dans le dichlorométhane à température ambiante. Afin de déterminer les conditions optimales de cette réaction, différents paramètres ont été modifiés. L'influence des quantités de TMSOTf et de NEt₃ a été étudiée. L'acide de Lewis, la base et le solvant ont été variés, ainsi que la température et le temps de réaction (Schéma 67, Tableau I).

Dans un premier temps, les quantités d'acide de Lewis et celles de base ont été modifiées en prenant comme référence les conditions initiales (Tableau I, entrée 1). En diminuant la quantité d'acide de Lewis ou celle de base, seul le substrat de départ est récupéré à plus de 80% de rendement (Tableau I, entrées 2 et 3). En les augmentant à 3 équivalents, le rendement ne varie pas ou peu (Tableau I, entrées 4 et 5). Lorsqu'une base plus encombrée, telle que la diisopropyléthylamine (DIPEA), est utilisée, le rendement diminue à 38% (Tableau I, entrée 6).

L'influence du temps de réaction et de la température a également été évaluée. En prolongeant la réaction de 6 h à 24 h, le rendement augmente de 10% pour atteindre 75% (Tableau I, entrée 7). Un rendement du même ordre de grandeur peut être obtenu si la réaction est portée à reflux pendant 3 h (Tableau I, entrée 8). En prolongeant le reflux plus longtemps, de la dégradation est observée.

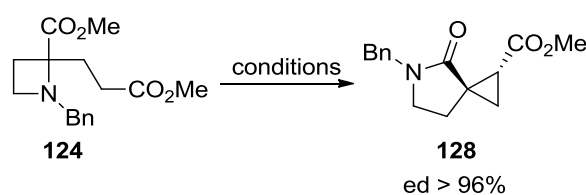


Schéma 67 : Nouvelle réaction domino à optimiser.

Tableau I : Optimisation des conditions réactionnelles.

Entrée	Acide de Lewis (éq.)	Base (éq.)	Solvant	T	temps	Rendement	Produit de départ récupéré
1	TMSOTf (2)	NEt ₃ (2,5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	6,5 h	65%	-
2	TMSOTf (1)	NEt ₃ (2,5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	5,5 h	-	81%
3	TMSOTf (2)	NEt ₃ (1)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	7,25 h	-	85%
4	TMSOTf (3)	NEt ₃ (2,5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	6 h	65%	16%
5	TMSOTf (2)	NEt ₃ (3)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	6 h	68%	12%
6	TMSOTf (2)	DIPEA (2,5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	6 h	38%	36%
7	TMSOTf (2)	NEt ₃ (2,5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24 h	75%	7%
8	TMSOTf (2)	NEt ₃ (2,5)	CH ₂ Cl ₂	Δ	3 h	70%	-
9	Zn(OTf) ₂ (2)	NEt ₃ (2,5)	CH ₂ Cl ₂	t.a. + Δ	24 h + 3 h	-	83%
10	Sc(OTf) ₃ (2)	NEt ₃ (2,5)	CH ₂ Cl ₂	t.a. + Δ	24 h + 3 h	-	48%
11	Cu(OTf) ₂ (2)	NEt ₃ (2,5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	23 h	-	71%
12	BF ₃ •Et ₂ O (2)	NEt ₃ (2,5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24 h	-	92%
13	TBSOTf (2)	NEt ₃ (2,5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24 h	24%	24%
14	TBSOTf (2)	NEt ₃ (2,5)	CH ₂ Cl ₂	Δ	3 h	25%	40%
15	TMSOTf (2)	NEt ₃ (2,5)	THF	t.a.	5,25 h	-	20%
16	TMSOTf (2)	NEt ₃ (2,5)	CH ₃ CN	t.a.	24 h	-	quant.

Plusieurs acides de Lewis ont ensuite été testés. En utilisant des triflates de zinc(II), de scandium(III) ou de cuivre(II), seul le substrat de départ est récupéré (Tableau I, entrées 9, 10 et 11). De même, en utilisant du BF₃•Et₂O, l'azétidine initiale est recouvrée quasi quantitativement (Tableau I, entrée 12). Il est fort probable que pour tous ces cas là, l'acide de Lewis utilisé, dû à son orbitale libre, se coordine à l'azote de la triéthylamine, base de Lewis, formant ainsi un complexe inerte. La réaction de cyclisation ne peut donc plus se faire. Cette réaction parasite n'est pas présente dans le cas du TMSOTf. Finalement un autre triflate silylé, le TBSOTf, a été utilisé (Tableau I, entrées 13 et 14). Lorsque la réaction est effectuée dans les meilleurs conditions jusqu'ici obtenues, *i. e.* à température ambiante pendant 24 h ou à reflux pendant 3 h, seulement 25% de produit est isolé. Lorsque la réaction est réalisée à température ambiante, un second produit est également isolé. Néanmoins, sa structure n'a pas pu être déterminée avec certitude.

Le solvant a également une forte importance dans cette réaction. En effet, dans le THF, seul 20% du substrat de départ est récupéré (Tableau I, entrée 15). Ceci pourrait s'expliquer par la complexation du THF par le TMSOTf (Schéma 68). L'oxonium **236** ainsi formé peut être ouvert par une autre molécule de THF ou par l'azote de l'azétidine, générant ainsi des polymères.⁴⁷⁴

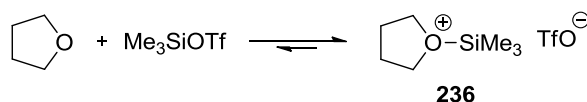
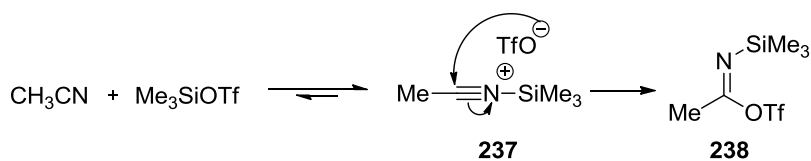


Schéma 68 : Complexation du THF au TMSOTf.

Dans le cas de l'acétonitrile (Tableau I, entrée 16), il est probable que l'azote de l'acétonitrile se coordine au triflate silylé. L'ion nitrilium **237** formé pourrait ainsi être substitué par un nucléophile, tel que l'ion triflate, conduisant ainsi à une variante de la réaction de Ritter (Schéma 69).⁴⁷⁵ L'imine silylée obtenue (**238**) peut par la suite évoluer lors de l'hydrolyse. Cette réactivité entre le TMSOTf et le solvant détruit l'acide de Lewis. La réaction de cyclisation ne peut donc pas avoir lieu. Le substrat de départ peut toutefois être récupéré.

Schéma 69 : Réaction envisageable entre CH₃CN et TMSOTf.

ii) Mécanisme envisagé

Afin de rationaliser la formation du γ -lactame **128**, un mécanisme a été proposé (Schéma 70).

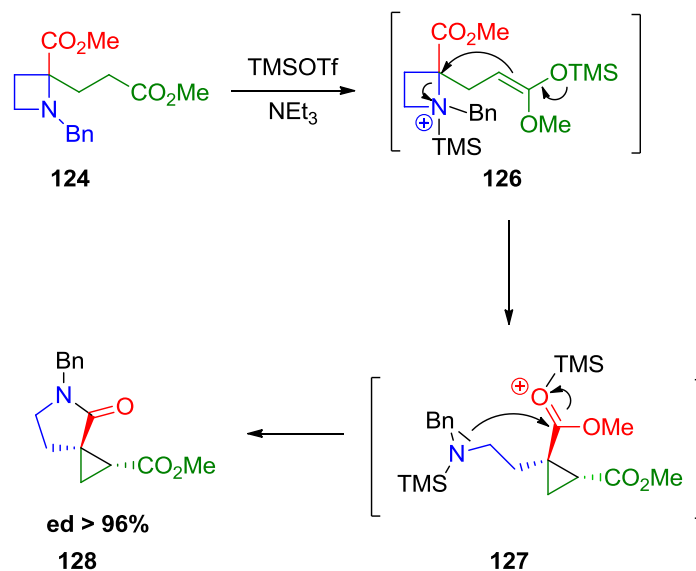


Schéma 70 : Mécanisme proposé de la réaction tandem.

En présence de base et d'acide de Lewis, l'ester primaire de **124** générerait l'acétal de cétène silylé **126**. Une seconde molécule de TMSOTf activerait l'azote permettant à l'acétal de cétène silylé d'ouvrir l'azétidine par une réaction intramoléculaire de type S_N2 formant

l'aminoalkylcyclopropane **127**. Cette réaction est hautement diastéréosélective car un seul produit est isolé. L'amine générée attaquerait alors l'ester tertiaire, activé par du TMS, pour créer le γ -lactame **128**. La seconde étape est hautement régiosélective dans la mesure où aucun produit issu de la cyclisation entre l'amine et l'ester secondaire n'est observé. Il est difficile de rationaliser cette régiosélectivité car, pour la cyclisation intramoléculaire d'hétérocycles, il n'y aurait pas de préférences générales entre la formation d'un cycle à 5 membres ou celle d'un cycle à 6 membres.⁴⁷⁶ Néanmoins, en s'appuyant sur les études cinétiques de cyclisation de (ω -bromoalkyl)malonates de diéthyle du groupe de Mandolini,⁴⁷⁷ il semblerait que la formation du cycle à 5 membres soit plus rapide et que la tension de cycle pour le cycle à 5 membres soit plus faible que pour celui à 6 membres. Le TMSOTf joue ici un triple rôle. Il permet la génération de l'acétal de cétène silylé et active l'azétidine ainsi que l'ester tertiaire. Ce mécanisme permet également de comprendre la nécessité de 2 équivalents de TMSOTf ainsi que l'influence de l'encombrement stérique, comme lorsque le TBSOTf avait été utilisé (Tableau I, entrée 14). Les substitutions nucléophiles de type 2 sont connues pour être sensibles à l'encombrement stérique.

1.5.2. Confirmation du mécanisme

i) Mesure de l'excès énantiomérique

Pour montrer que l'ouverture de l'azétidine se faisait par une réaction de type S_N2 , la mesure de l'excès énantiomérique de l'azétidine **124** énantiomériquement pure et de son produit après cyclisation (**128**) a été effectuée. La synthèse de ces composés sera développée plus loin dans cette partie.

Il a fallu également mettre au point une méthode pour mesurer cet excès énantiomérique. Dans un premier temps, l'utilisation de la méthode de Mosher a été envisagée.⁴⁷⁸ Pour valider que cette méthode était utilisable sur le produit après cyclisation, un test a été effectué avec l'alcool racémique **129** issu de la réduction chimiosélective de la fonction ester de **128** (Schéma 11). En faisant réagir le spirocycle **129** avec le chlorure d'acide dérivé du (*S*)-MPTA, le (*S*)-MPTA-Cl (chlorure de α -méthoxy- α -(trifluorométhyl)phénylacétyle, **239**, Figure 37), l'ester obtenu a été analysé en RMN du proton. Le dédoublement attendu des pics n'a pas été observé. En RMN du fluor, un seul pic est observé. Il est probable que les fluors des deux diastéréomères aient un déplacement chimique identique. Il n'est donc pas possible de déterminer le ratio des deux énantiomères de **129** en utilisant la méthode de Mosher.

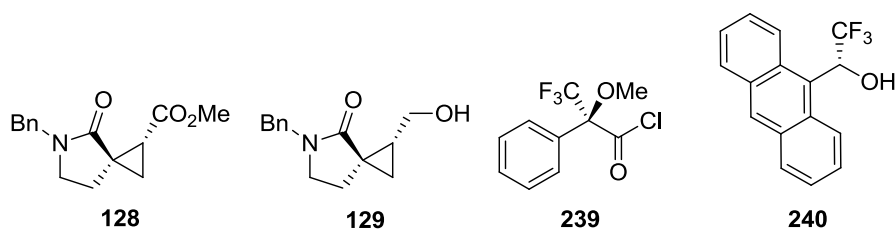


Figure 37 : Spirocycles 128 et 129, (S)-MPTA-Cl et alcool de Pirkle.

L'utilisation de l'alcool de Pirkle (**240**) a par la suite été considérée.⁴⁷⁹ Cet alcool permet de former une paire de diastéréomères supramoléculaires par liaisons hydrogènes observable en RMN. L'avantage de cette technique est que, dans la mesure où aucune liaison covalente ne se crée, il est possible de récupérer le substrat de départ par simple chromatographie sur gel de silice. Dans notre cas, les groupements carbonyles de l'ester et du lactame du spirocycle **128** peuvent être utilisés pour créer cette interaction avec l'alcool de Pirkle (**240**). En ajoutant 1 équivalent d'alcool **240** à une solution d'ester **128** racémique dans le chloroforme deutéré, un dédoublement des pics apparaît. Le pic du groupement méthoxy de l'ester est pris comme référence. Il faut ajouter au total 4 équivalents d'alcool de Pirkle (**240**) pour que la résolution soit optimale. Cette analyse a montré que le spirocycle **128** racémique était bien obtenu dans un ratio 1:1 (Figure 38). L'azétidine **124** a également été mise en présence de l'alcool **240**. Pour ce composé, un pic du CH₂ du groupement benzyle a été pris comme référence. En utilisant 4 équivalents d'alcool de Pirkle, un ratio 1:1 est également observé pour l'azétidine **124** (en se basant sur un pic d'un doublet du CH₂Ph).

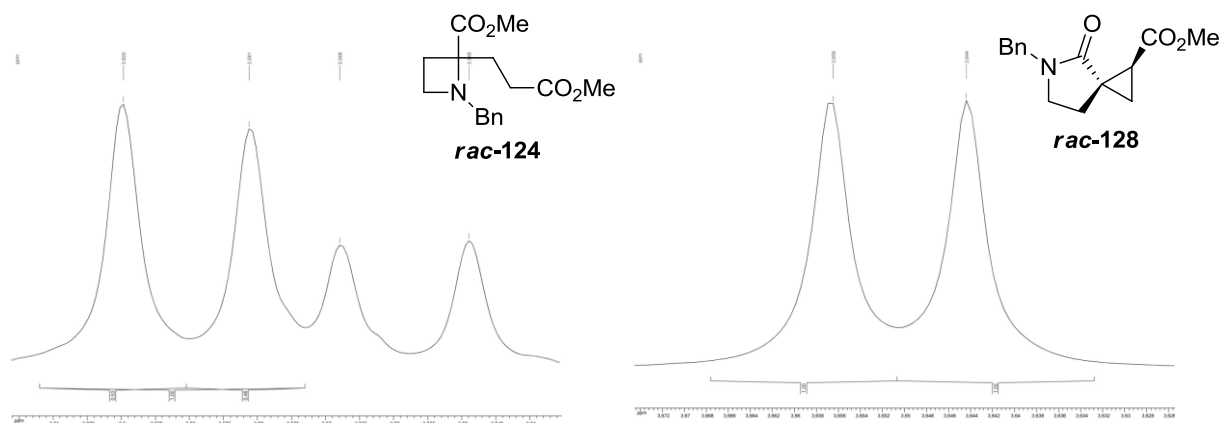
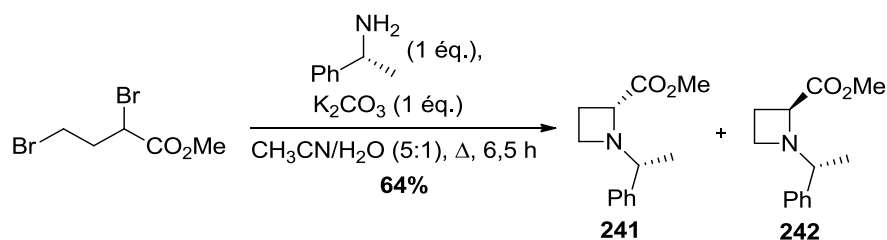
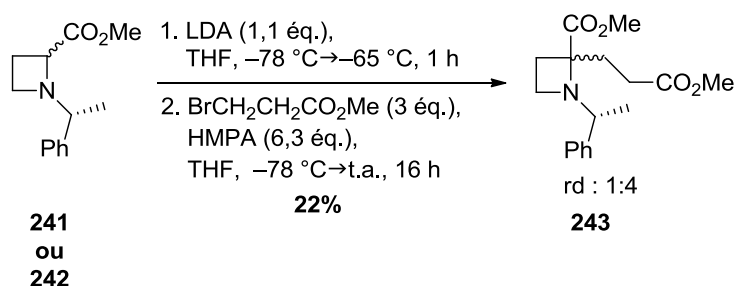


Figure 38 : Mesure de l'excès énantiomérique des composés racémiques 124 et 128 par RMN.

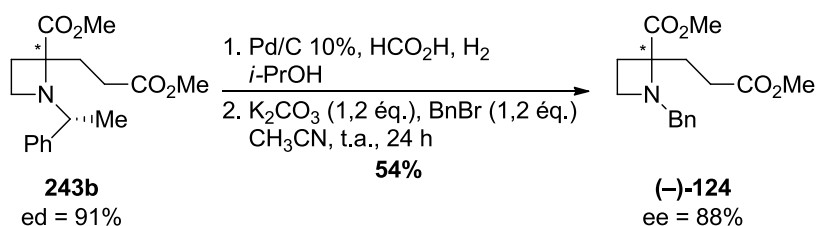
L'azétidine **124** énantiomériquement enrichie a été synthétisée, puis la réaction tandem effectuée afin de mesurer l'excès énantiomérique du produit après cyclisation (**128**) afin d'évaluer si la pureté énantiomérique était conservée. Pour cela, une variante de la synthèse racémique a été réalisée mais cette fois-ci avec un groupement (*R*)- α -méthylbenzyle sur l'atome d'azote (Schéma 71).⁴⁸⁰ Un mélange 1:1 des azétidines **241** et **242**, séparables par chromatographie sur gel de silice, a été obtenu à partir du 1,3-dibromobutyrate de méthyle avec un rendement global de 64%.

Schéma 71 : Synthèse des *N*-(α -méthylbenzyl)azétidines de méthyle **241** et **242**.

L'ester primaire a alors été introduit de la même manière que pour l'azétidine **121** (Schéma 7). Le diester **243** formé est isolé sous la forme de deux diastéréomères difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice (Schéma 72).

Schéma 72 : Synthèse du diester **243**.

Le diastéréomère majoritaire (**243b**), dont l'excès diastéréomérique a été mesuré à 91% par RMN ^1H , a été utilisé pour synthétiser l'azétidine (-)-**124** énantiomériquement enrichie. Cette dernière a été obtenue par déprotection puis benzoylation du composé **243b** (Schéma 73). La mesure de l'excès énantiomérique de l'azétidine (-)-**124** avec l'alcool de Pirkle (**240**) donne une valeur de 88% (Figure 39).

Schéma 73 : Synthèse de (-)-**124**.

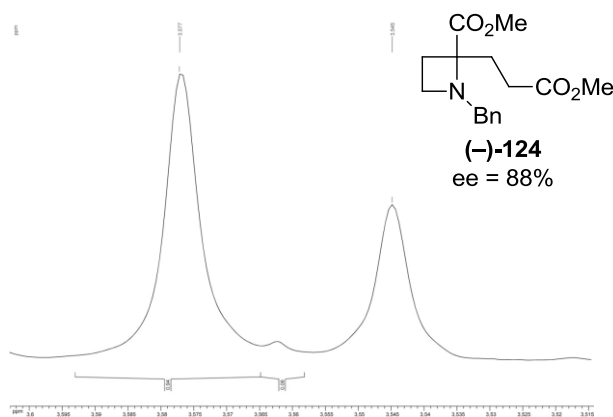


Figure 39 : Mesure de l'excès énantiomérique du composé (-)-124 par RMN ¹H.

La déprotection du groupement benzyle de **243b** a été effectuée dans un premier temps dans le MeOH. Un produit de *N*-alkylation (**245**) par le solvant ainsi qu'un produit de lactamisation (**246**) ont été observés. En remplaçant le solvant de réaction par de l'*i*-PrOH, le produit de *N*-alkylation a été supprimé.⁴⁸¹

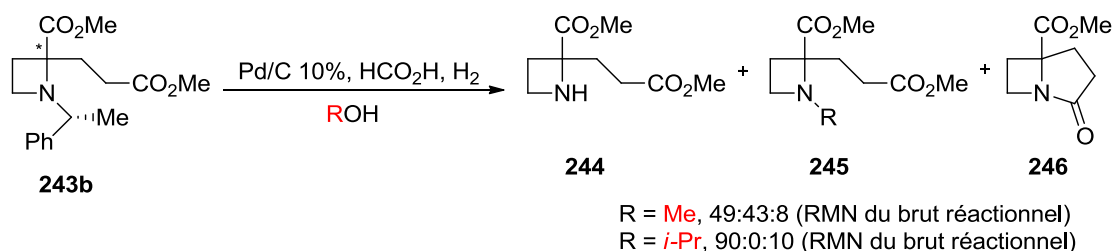


Schéma 74 : Influence de l'alcool sur la débenzylation.

Ce phénomène de *N*-alkylation a déjà été observé par Huang.⁴⁸² Il postule qu'en présence de Pd/C, l'alcool est oxydé en aldéhyde (Schéma 75). Une amination réductive peut alors avoir lieu avec l'amine secondaire.

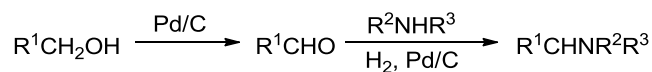


Schéma 75 : *N*-alkylation d'une amine par un alcool (Huang).

Une structure RX pour déterminer la configuration absolue du carbone quaternaire de (-)-124 (ou de **243b**) n'a malheureusement pas pu être obtenue. De nombreux essais ont été effectués, telles que la formation d'amides à partir du diester, de sels d'azétidiniums avec le substrat débenzylé, d'un amine-oxyde, ou la réduction des esters. Cependant, soit la réaction n'avait pas lieu, soit le produit obtenu ne permettait pas d'obtenir des monocristaux pour effectuer une analyse RX.

La réaction tandem a alors été effectuée avec le substrat (-)-124 (Schéma 76). Un excès énantiomérique de 89% pour le spirocycle (+)-128 a été déduit en utilisant comme précédemment l'alcool de Pirkle (**240**) (Figure 38 et Figure 40). La conservation de l'excès

énantiomérique après la réaction tandem permet de confirmer l'hypothèse selon laquelle l'ouverture de l'azétidine se ferait *via* une substitution nucléophile de type 2.

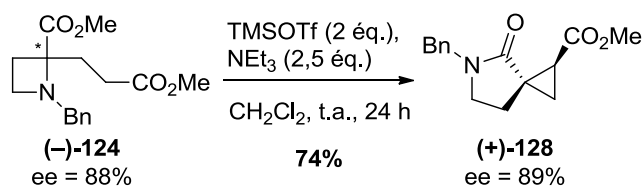


Schéma 76 : Réaction tandem sur l'azétidine énantiomériquement enrichie (-)-124.

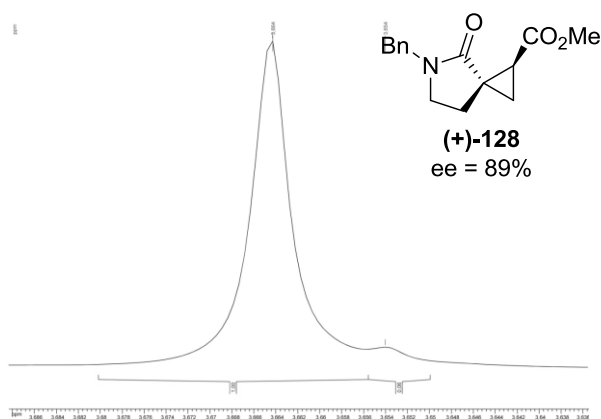


Figure 40 : Mesure de l'excès énantiomérique du composé (+)-PAN034* par RMN ¹H.

La configuration absolue des centres stéréogènes du spirocycle (+)-128 a été obtenue par structure RX du produit réduit (+)-129 (Schéma 77).

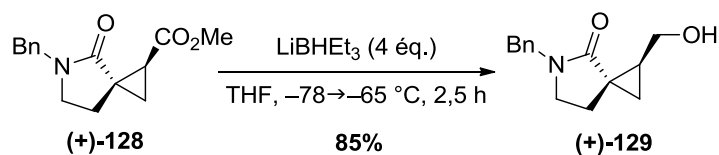


Schéma 77 : Synthèse de (+)-129.

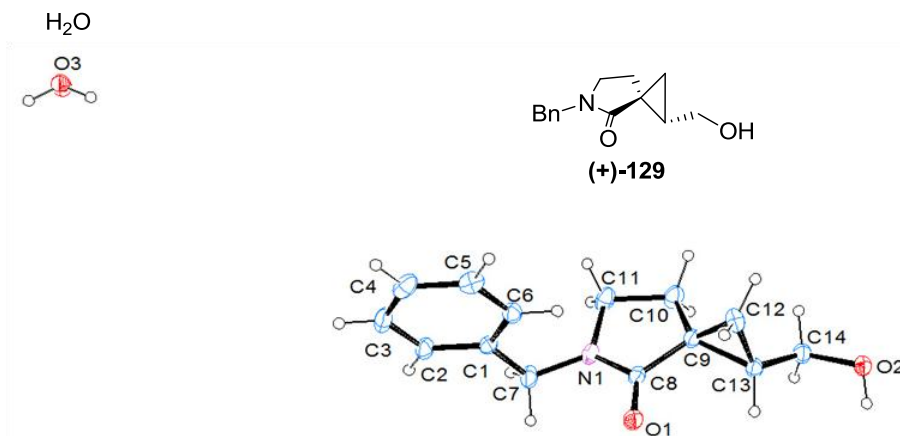


Figure 41 : Structure RX du complexe (+)-129/H₂O. Ellipsoïdes thermiques à 30% de probabilité.

ii) Intermédiaire réactionnel

Une méthode pour confirmer le mécanisme serait d'isoler un intermédiaire réactionnel. Suivant le mécanisme réactionnel proposé (Schéma 70), il devrait être possible de s'arrêter à la formation du cyclopropane en supprimant l'ester tertiaire (Schéma 78).

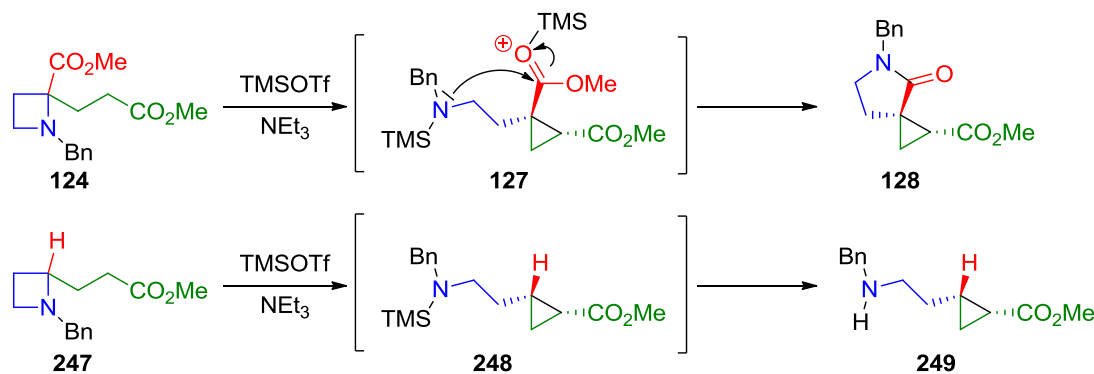


Schéma 78 : Possibilité d'isolement d'un intermédiaire réactionnel.

L'azétidine **247** nécessaire à cette étude a été synthétisée à partir de l'azétidine **121** (Schéma 79). En présence de DIBAL-H, l'ester de l'azétidine **121** a été réduit en aldéhyde.⁴⁸³ Une réaction de Wittig entre l'aldéhyde et le (méthoxycarbonylméthylène)triphénylphosphorane a permis d'obtenir un mélange *Z/E* (3:7) de l'ester α,β -insaturé **250**. En utilisant les conditions de Barrett⁴⁸⁴ pour réduire chimiosélectivement la double liaison de (*E*)-**250** à l'aide de NaBH₄, l'azétidine totalement réduite a été obtenue dans nos mains. L'ajout de CuCl a permis de supprimer la quantité de produit totalement réduit, fournissant l'azétidine **247** avec un rendement de 41%.

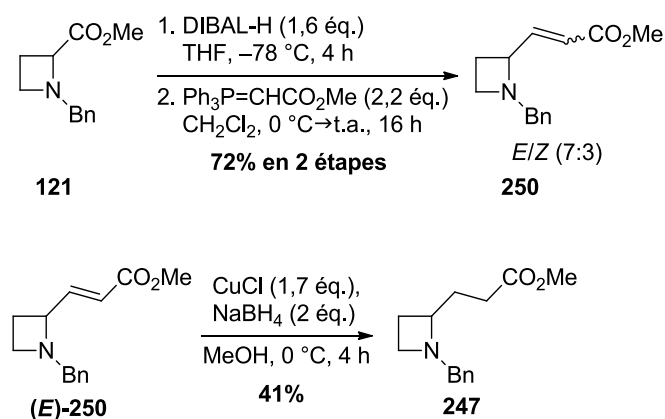


Schéma 79 : Synthèse de l'azétidine **247**.

La réaction de cyclisation en présence de TMSOTf et de NEt₃ a alors été réalisée (Schéma 80). Le cyclopropane attendu a bien été obtenu mais un mélange de deux diastéréomères inséparables avec un ratio (3,5:1) a été observé. L'acétylation de l'amine secondaire n'a pas permis de séparer les deux diastéréomères par chromatographie sur gel de

silice. Néanmoins, des analyses RMN 2D (COSY et NOESY) des dérivés *N*-acétyl **252** et **253** ont permis de déterminer que le diastéréomère majoritaire était le produit où l'ester et la chaîne aminoalkyle avaient une configuration relative *trans* (**252**) contrairement à l'azétidine **124** avec laquelle seul le produit avec une configuration relative *cis* entre l'ester et la chaîne aminoalkyle avait été obtenu.

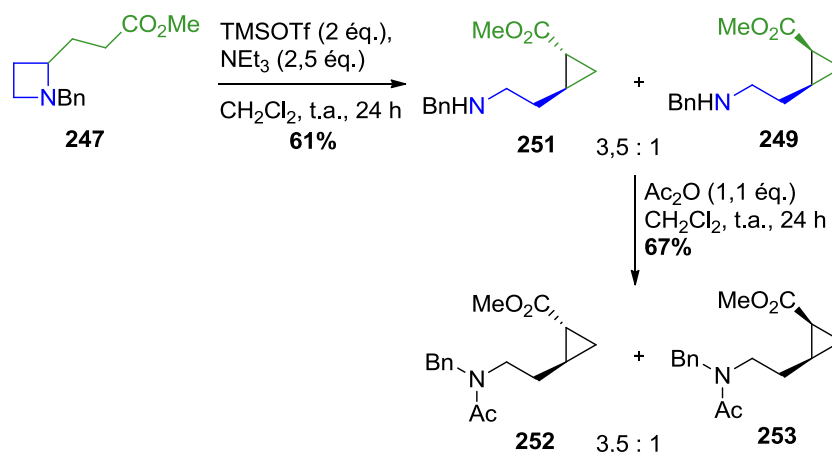


Schéma 80 : Ouverture de l'azétidine 247.

La diastéréosélectivité observée lors de la formation du spirocycle **128** peut être rationalisée de la manière suivante (Figure 42).

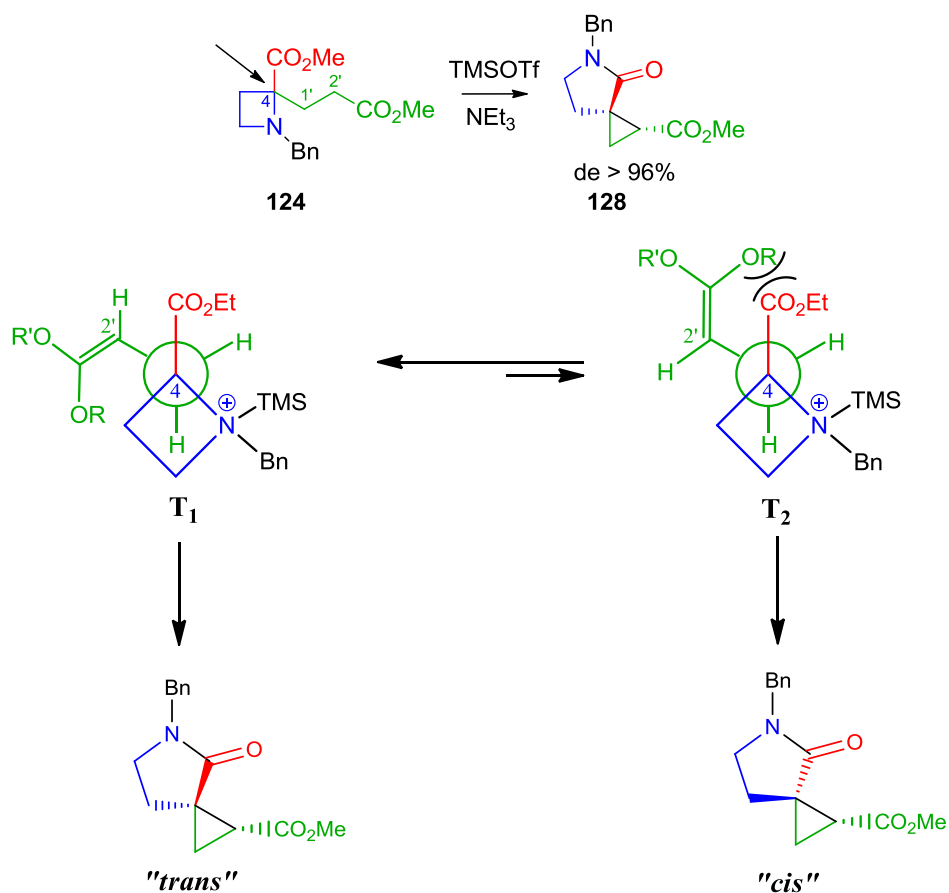


Figure 42 : Rationalisation de la configuration du spirocycle 128.

Pour ouvrir l'azétidine par une substitution de type S_N2 , il faut que la liaison C_4-N soit approximativement perpendiculaire au plan de l'énolate. De plus, afin de minimiser les répulsions 1,3 allyliques, la liaison C_1-C_4 doit se placer perpendiculairement au plan formé par la double liaison. Ces deux conditions conduisent à deux formes limites réactives (T_1 et T_2). Une répulsion électrostatique entre l'ester tertiaire et l'acétal de cétène défavorise la formation de l'intermédiaire T_2 comparé à l'intermédiaire T_1 où cette répulsion n'est pas présente. L'intermédiaire T_1 , conduisant au produit *trans* observé expérimentalement, est donc l'intermédiaire le plus favorable. Le substitution de l'ester tertiaire par un hydrogène supprime cette répulsion électrostatique expliquant la diminution d'excès diastéréomérique lors de l'ouverture de l'azétidine **247** (Figure 43). Dans ce cas-ci, l'intermédiaire T_1 est plus déstabilisé que l'intermédiaire T_2 à cause d'une gêne stérique plus importante entre l'acétal de cétène encombré et le CH_2 en C_3 de l'azétidine qu'entre l'acétal de cétène et H_4 . Ainsi, l'intermédiaire T_2 , conduisant au produit majoritaire **251** observé expérimentalement, est favorisé. Cette gêne stérique de T_1 étant moins importante que la répulsion électrostatique de T_2 , le composé *trans* est également formé.

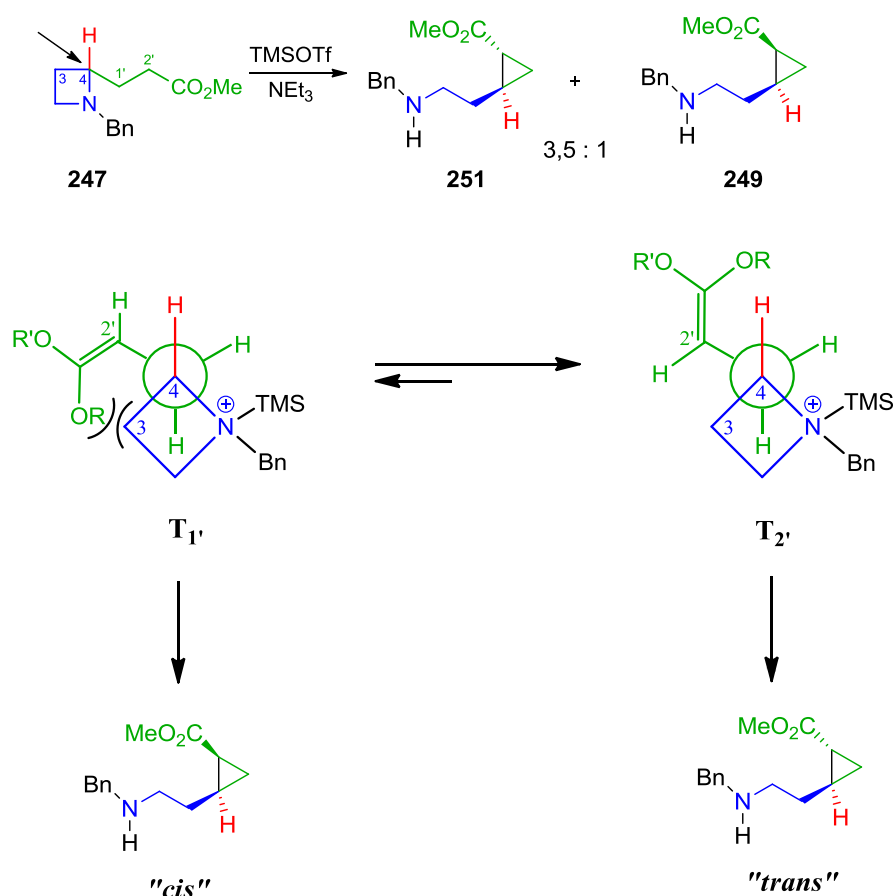


Figure 43 : Rationalisation du ratio 251/249 obtenu.

En conclusion de cette partie, la mesure de l'excès énantiomérique des produits avant et après la réaction au TMSOTf/NEt₃ et l'isolement d'un analogue de l'intermédiaire

réactionnel envisagé vont bien dans le sens d'une réaction d'ouverture de l'azétidine *via* une S_N2 . L'étude concernant le champ d'application de cette réaction tandem (partie 1.5.3.) montrera aussi que la réaction ne fonctionne pas avec une azétidine possédant un atome d'azote endocyclique désactivé. Ceci va également dans le sens de la première étape proposée d'activation *via* un azétidinium formé par réaction avec le TMSOTf.

1.5.3. Champs d'application de la réaction tandem

Afin d'étudier le champ d'application de cette réaction, différents substrats ont été testés. Leur synthèse puis leur réactivité comme substrats de la réaction tandem seront présentées.

i) Synthèse des substrats de cyclisation

a) Modifications de la chaîne alkyle

La mise en place de l'ester primaire par substitution nucléophile d'un bromoester permet d'introduire une diversité au niveau de la chaîne alkyle de l'azétidine **124**. Dans un premier temps, la chaîne alkyle a été augmentée de 1, 2 et 3 carbones (Schéma 81).

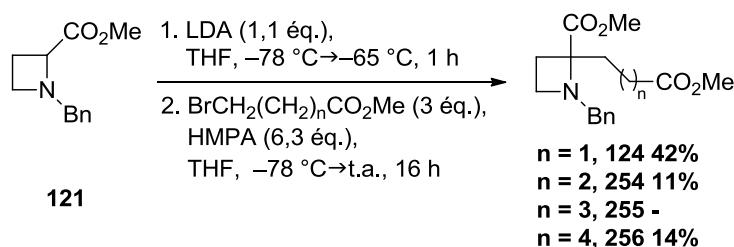


Schéma 81 : Modifications de la longueur de la chaîne alkyle.

En augmentant la longueur de la chaîne alkyle du ω -bromoester, le rendement diminue fortement. Dans le cas du 5-bromopentanoate de méthyle, aucun produit n'est obtenu.

Des chaînes alkyles substituées en α ou β de l'ester primaire ont également été utilisées (Schéma 82). La substitution du (*S*)-3-bromo-2-méthylpropionate de méthyle donne l'azétidine **257** avec un rendement de 14%. Le 3-bromo-3-méthylpropionate de méthyle (**258**), n'étant pas commerciale, a été synthétisé en une étape à partir de l'acide correspondant. Ayant un bromure secondaire, la substitution a été effectuée à plus haute température et sans HMPA en s'inspirant d'une publication d'Andersson.⁴⁸⁵ L'azétidine **259** a alors été obtenue avec un rendement de 12%.

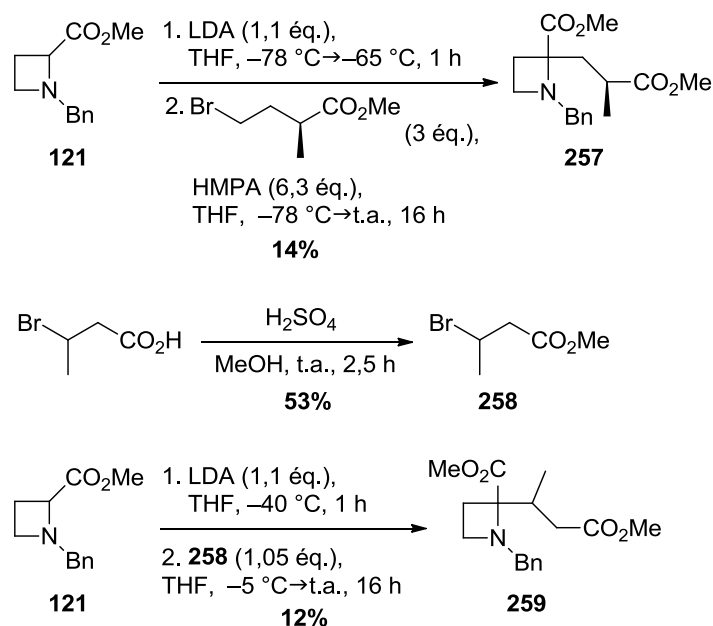


Schéma 82 : Alkylation avec des bromoesters substitués.

Des essais pour obtenir le 2-(bromométhyl)malonate de diméthyle ont été effectués (Schéma 83). En présence de NaH et de bromure de phénylsélénium, le méthylmalonate de diméthyle donne le 2-bromo-2-(phénylsélényl)malonate de diméthyle.⁴⁸⁶ Cependant, les différents essais d'oxydation avec H₂O₂ pour former le méthylène malonate de diméthyle n'ont pas fonctionné.

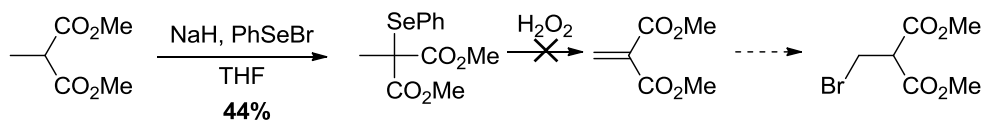


Schéma 83 : Vers la formation du 2-(bromométhyl)malonate de diméthyle.

b) Modifications des esters

Voulant déterminer l'influence de l'encombrement stérique sur notre substrat, l'azétidine **261**, analogue de l'azétidine **124** portant un groupement *tert*-butyle sur l'ester tertiaire, a été synthétisée. Les essais de transestérification à partir de l'azétidine **121** n'ayant pas fonctionné, l'azétidine **260** a été synthétisée par réaction du 2,4-dibromobutyrate de *tert*-butyle avec la benzylamine (Schéma 84).³⁵⁶ La substitution avec le 3-bromopropionate de méthyle a permis d'obtenir l'azétidine **261** avec un rendement de 28%. Les essais pour introduire une chaîne alkyle plus longue sur le composé **260** ont été infructueux.

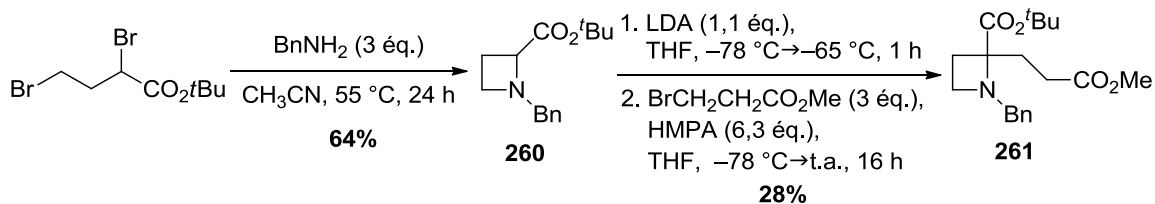


Schéma 84 : Synthèse de l'azétidine 261.

Le dithioester **262** a également été synthétisé à partir de l'azétidine **124** en présence d'éthanethiol et de AlMe_3 (Schéma 85).⁴⁸⁷ Dans la mesure où les dérivés dithioesters sont connus pour effectuer des condensations de Dieckmann dans des conditions plus douces,⁴⁸⁸ le composé **262** aurait pu, en théorie, former le produit issu de la condensation de Dieckmann dans nos conditions réactionnelles, en présence de TMSOTf et NEt_3 .

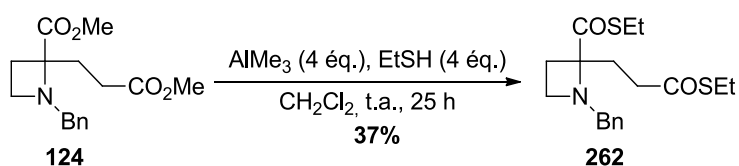


Schéma 85 : Synthèse du dithioester 262.

c) Modifications du groupement protecteur de l'atome d'azote

Des diesters dont l'amine est protégée par un groupement électroattracteur ont été synthétisés à partir de l'azétidine **124**. Par déprotection puis reprotection en un pot, la *N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)azétidine **125** a été synthétisée à partir du composé **124** avec un rendement quantitatif (Schéma 86). La *N*-tosylazétidine **263**, quant à elle, a été obtenue par déprotection de l'azétidine **124**, puis tosylation avec un rendement de 29%, sans purification entre les deux étapes.

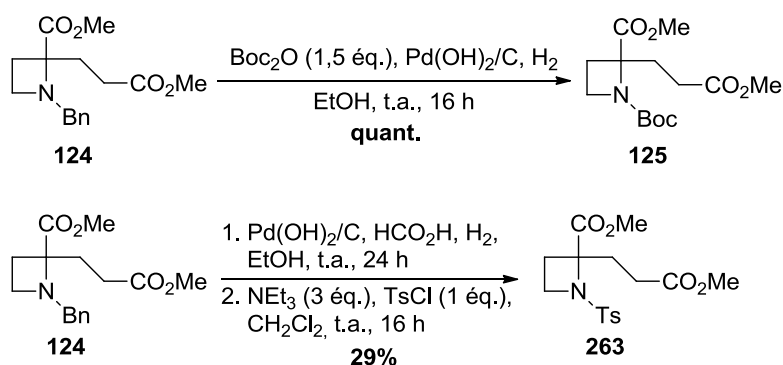


Schéma 86 : Synthèse des azétidines 125 et 263.

Finalement, l'amine libre **244** a été obtenue par débenzylation du diester **124** en présence de palladium sur charbon (Schéma 87). Une catalyse acide est nécessaire pour que la réaction ne se fasse pas sur une durée trop longue de plusieurs jours.

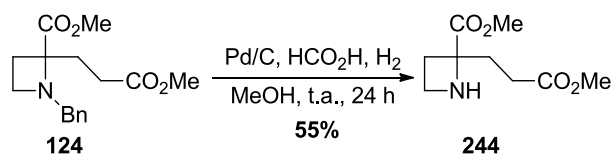


Schéma 87 : Synthèse de l'azétidine 244.

d) Ajout d'un hydroxyle sur l'azétidine

Afin d'avoir un composé après cyclisation plus fonctionnalisé et fonctionnalisable, la synthèse d'un squelette azétidine, sur lequel une fonction hydroxyle a été insérée, a été envisagée. Pour cela, l'azétidine **266** pourrait être formée par réaction de la benzylamine sur le 2,4-dibromo-3-hydroxybutyrate de méthyle (**264**), obtenue à partir du sel de calcium de l'acide L-thréonique (Schéma 88).

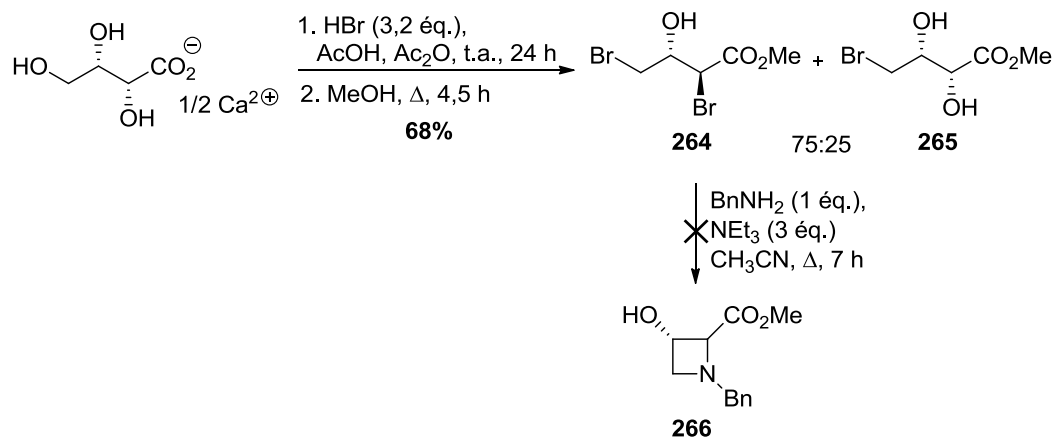


Schéma 88 : Essai de formation de l'azétidine 266.

Les conditions publiées par Manchand ont été utilisées pour obtenir le dibromoester **264**.⁴⁸⁹ Cependant, dans nos mains, une fraction du produit monobromé **265** a également été obtenue. La réaction du composé **264** en présence de benzylamine ayant seulement conduit à de la dégradation, la fonction alcool de **264** a été protégée afin de supprimer les réactions secondaires possibles. Pour éviter d'éventuelles réactions de substitutions ou d'éliminations dues aux bromes et à la présence de l'ester dans les conditions classiques de benzylation (NaH, BnBr), un trichloroacétimidate a été utilisé.

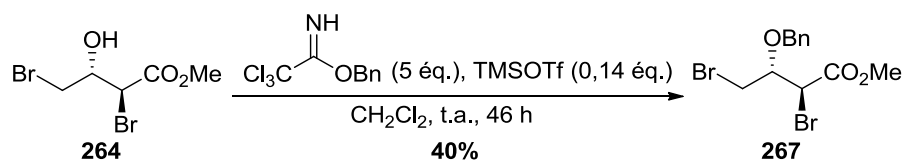


Schéma 89 : Protection de l'alcool de 264.

Le 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle, fraîchement synthétisé pour la protection, a été formé par réaction entre le trichloroacétonitrile et l'alcool benzylique en présence de NaH.⁴⁹⁰ Le produit **267** a pu être obtenu avec un rendement de 40%. Cependant, la réaction n'était pas très reproductible, les rendements variant de 15 à 55% selon les essais. Le dibromoester **267** a ensuite été utilisé pour former l'azétidine **268** avec 30% de rendement (Schéma 90). Les différents essais pour obtenir le diester **269** n'ont cependant malheureusement pas abouti.

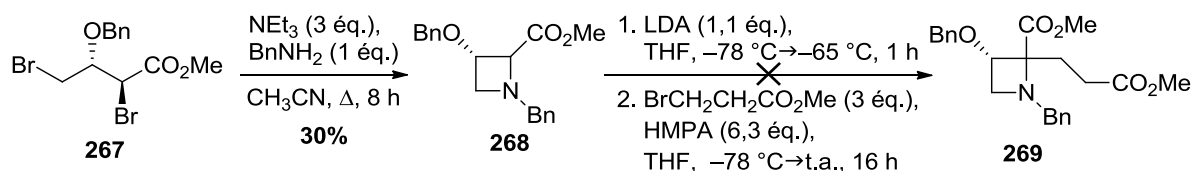


Schéma 90 : Essais de formation du diester 269.

e) Changement de squelette

La synthèse d'analogues aziridine et pyrrolidine de l'azétidine **124** a été par la suite envisagée ainsi que la formation des analogues époxyde et oxétane.

Nous avons voulu synthétiser dans un premier temps l'aziridine **271** de la même manière que l'azétidine **124**, en faisant réagir le 2,3-dibromopropionate de méthyle avec la benzylamine, suivi d'une alkylation de l'aziridine **270** formée pour introduire le second ester (Schéma 91).

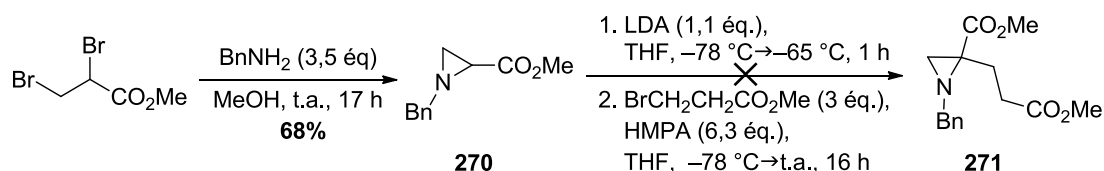


Schéma 91 : Essai de formation de l'aziridine 271.

Bien que la formation de l'aziridine en présence de benzylamine se fasse avec un rendement un peu plus faible que celui décrit dans la littérature par Prati,⁴⁹¹ celui-ci reste néanmoins bon. Cependant, les différents essais d'alkylation, dont un exemple est représenté dans le Schéma 91, n'ont pas permis d'aboutir à l'aziridine **271**. Une seconde approche pour la synthèse de l'aziridine **271** a été envisagée (Schéma 92). Pour cela, la réaction entre *n*-Bu₃P et l'acrylate de méthyle a permis de former le 2-méthylènepentanedioate de diméthyle (**272**).⁴⁹² Ce dernier a pu alors réagir avec le carbamate **273**, obtenu à partir du *N*-hydroxyuréthane, pour donner la *N*-(3-méthoxy-3-oxopropyl)aziridine **274**.

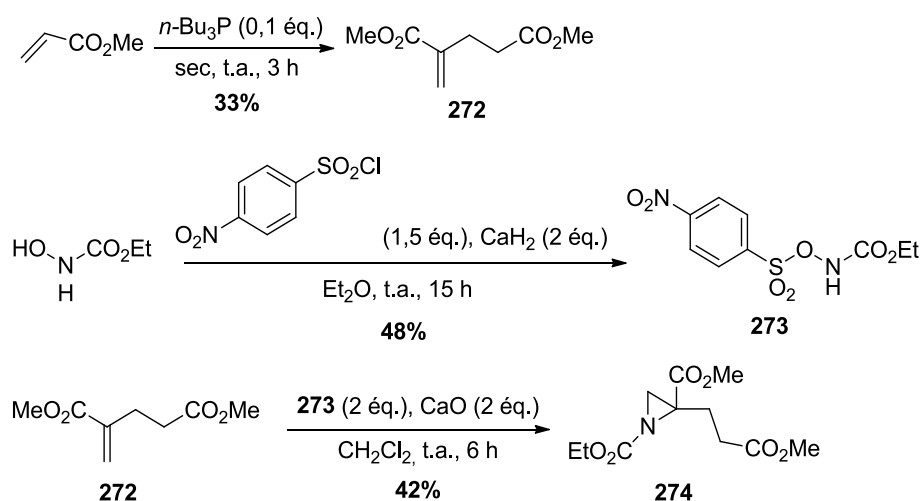


Schéma 92 : Formation de l'aziridine 274.

Alors que la formation du *N*-nosylcarbamate **273** a été publiée en utilisant de la triéthylamine comme base,⁴⁹³ la réaction générerait seulement de la dégradation dans nos mains. L'utilisation d'hydrure de calcium⁴⁹⁴ à la place de la triéthylamine a permis d'obtenir le composé **273** souhaité avec un rendement proche de celui de la publication originelle de Maricich.⁴⁹³ Il aurait alors fallu déprotéger l'amine puis la benzyle pour obtenir l'aziridine **271** désirée. Cependant, nous avons décidé de ne pas poursuivre cette synthèse pour plusieurs raisons. Les rendements des réactions réalisées sont moyens et la purification de **274** est très difficile. De plus, comme nous le verrons dans la partie 1.5.3.ii, la réactivité de l'analogue oxygéné de l'aziridine **271** n'a pas conduit au produit souhaitée, nous avons pensé qu'il en serait de même pour le composé **271**.

Le dérivé pyrrolidine **275** a ensuite été synthétisé (Schéma 93 et Schéma 94). La L-proline a été dans un premier temps estérifiée puis protégée à l'aide de bromure de benzyle permettant d'obtenir la (*S*)-*N*-benzylpyrrolidine-2-carboxylate de méthyle **276**.⁴⁹⁵ Dans nos mains, un produit secondaire, l'ester benzylique **277**, a également été isolé. Il est possible qu'avant la benzylation, la L-proline n'ait pas été entièrement estérifiée. En présence de base, l'acide de la L-proline aurait pu être déprotoné et réagir sur le bromure de benzyle.

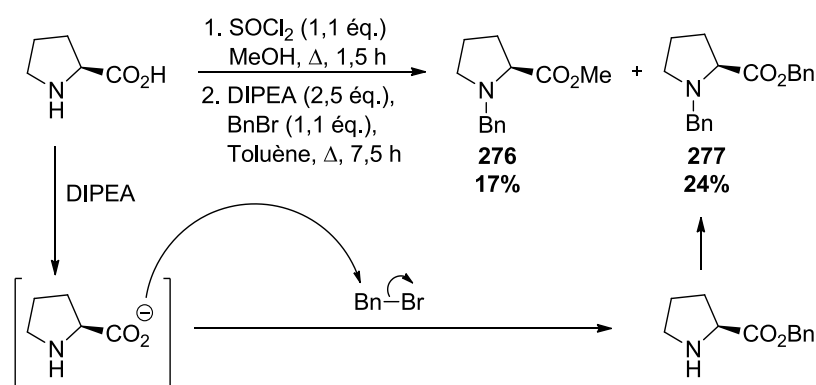


Schéma 93 : Formation des pyrrolidines 276 et 277.

La pyrrolidine **276** a alors été alkylée dans les mêmes conditions que l'azétidine **121** pour donner le diester **275** avec un rendement de 45% (Schéma 94).

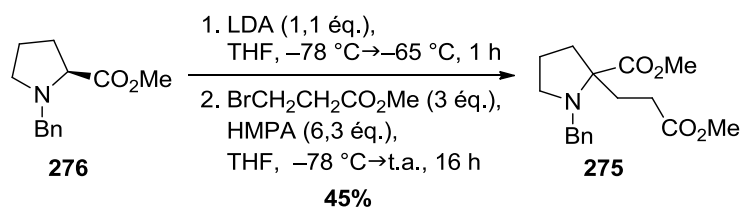


Schéma 94 : Alkylation de la pyrrolidine **276**.

L'analogue oxygéné **278** de l'aziridine **271** a été obtenu en 2 étapes à partir de l'acrylate de méthyle. Le diester **272**, synthétisé à partir de l'acrylate de méthyle (cf. Schéma 92), a été oxydé à l'aide de mCPBA pour donner l'époxyde **278** (Schéma 95).⁴⁹⁶

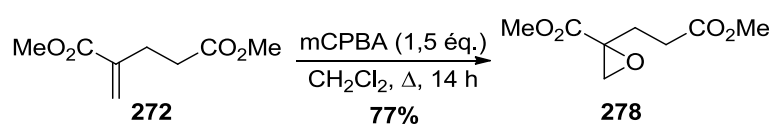
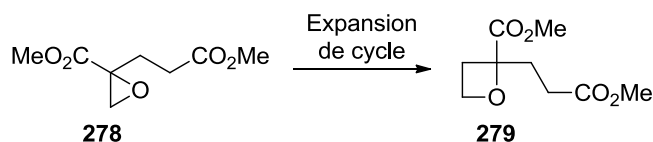


Schéma 95 : Synthèse de l'époxyde **278**.

L'oxétane **279** aurait pu être synthétisé par deux voies possibles (Schéma 96).

1^{ère} voie :



2^{ème} voie :

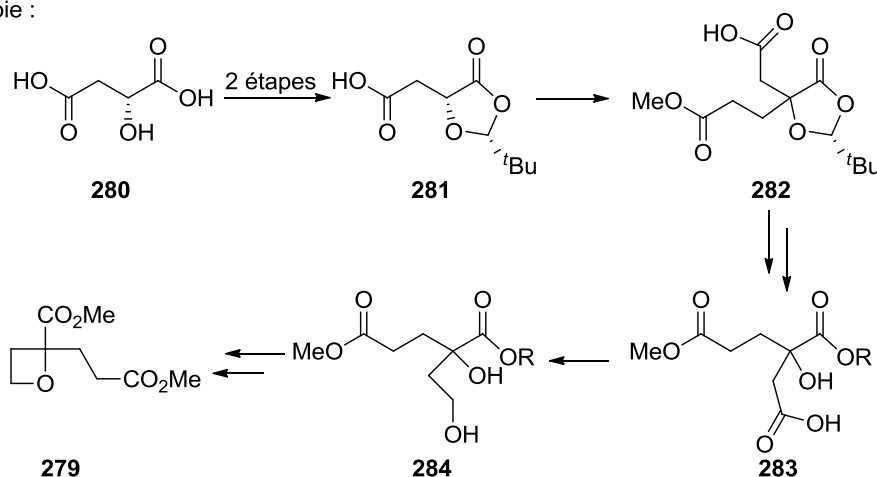
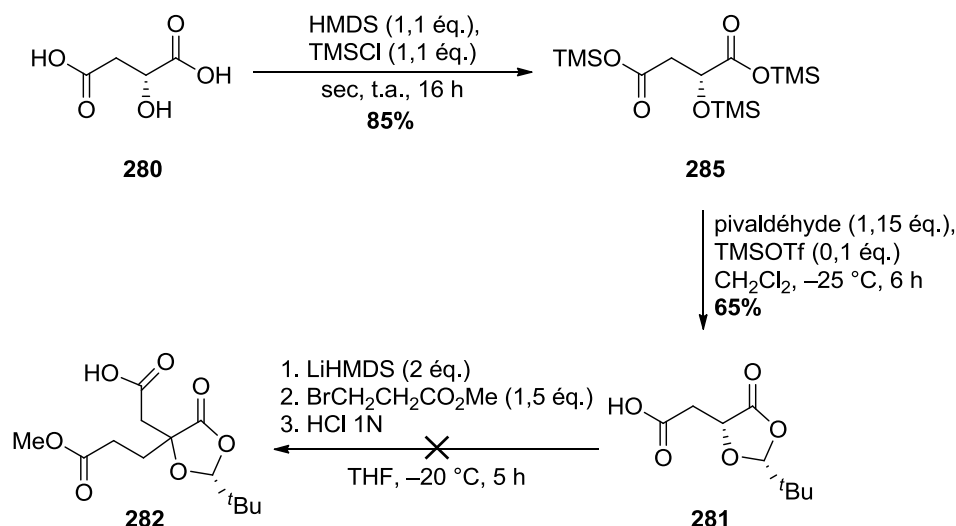


Schéma 96 : Synthèses possibles de l'oxétane **279**.

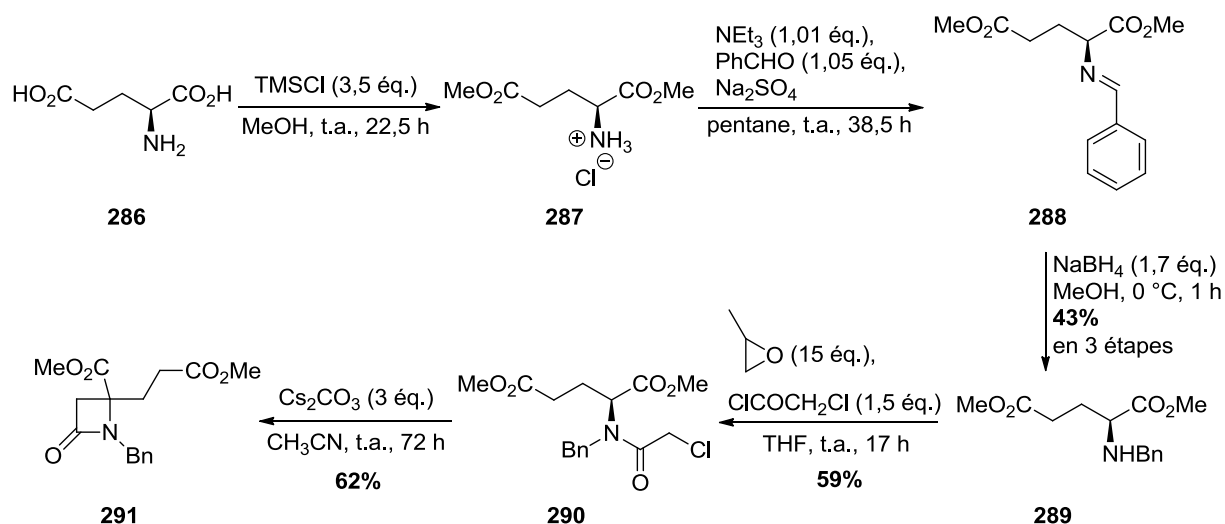
La première méthode, rapide, serait d'effectuer une expansion de cycle à partir de l'époxyde **278**. En utilisant les conditions d'expansions d'époxydes développées par Fokin, employant le méthylure de diméthylsulfoxonium pour former des oxétanes,⁴⁹⁷ seule de la dégradation est observée. Une alternative plus longue mais semblant plus sûre et passant par la cyclisation

du diol **284** pour former l'oxétane **279** a alors été utilisée. L'acétal **281** a été synthétisé à partir de l'acide malique **280** en suivant le protocole de Gin (Schéma 97).⁴⁹⁸ En présence de base et de TMSCl, l'acide malique **280** a été trisilylé. Le composé **285** obtenu a été condensé avec le pivaldéhyde pour former la 1,3-dioxolan-4-one **281**. Cependant, les essais de substitution avec le 1-bromopropionate de méthyle n'ont pas donné le produit **282** escompté. Seule de la dégradation a été observée. La synthèse de l'oxétane **279** n'a donc pas été poursuivie.



Sch\u00e9ma 97 : Vers la synth\u00e8se de 282.

Finalemnt, le β -lactame **291** a \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9 en 5 \u00e9tapes \u00e0 partir de l'acide glutamique (**286**) avec un rendement global de 16% (Sch\u00e9ma 98).


 Sch\u00e9ma 98 : Synth\u00e8se du β -lactame 291.

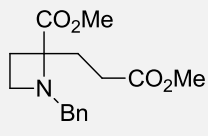
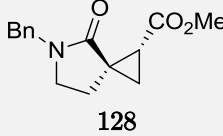
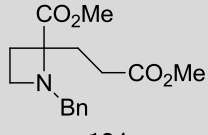
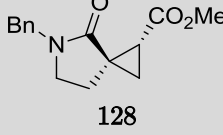
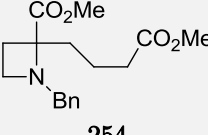
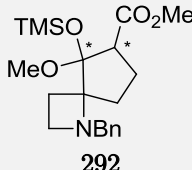
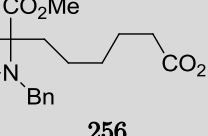
La synth\u00e8se de l'amine **289** a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e en suivant le protocole publi\u00e9 par W\u00fcnsch.⁴⁹⁹ L'acide glutamique **286** a \u00e9t\u00e9 esterifi\u00e9 en pr\u00e9sence de TMSCl et de m\u00e9thanol pour donner le diester **287**. Ce dernier, non purifi\u00e9, a \u00e9t\u00e9 mis \u00e0 r\u00e9agir en pr\u00e9sence de benzald\u00e9hyde pour

former l'imine **288**. Le composé **288** a été alors directement réduit pour donner l'amine **289**. Cette amine ne peut pas être conservée longtemps dû à la cyclisation intramoléculaire spontanée de la fonction amine sur l'ester primaire pour former un γ -lactame.⁴⁹⁹ Bien que l'amide **290** ait également été synthétisé par Wunsch en utilisant le chlorure de chloroacétyle et du NaHCO₃ comme base pour piéger l'acide chlorhydrique formé,⁴⁹⁹ une alternative utilisant de l'oxyde de propylène comme piège à HCl a été utilisée. Malgré la toxicité plus élevée de l'oxyde de propylène par rapport à NaHCO₃, de meilleurs rendements ont été obtenus (59% contre 7%). La cyclisation pour conduire au β -lactame **291** a par la suite été effectuée à l'aide d'une base inorganique, le carbonate de césium,⁵⁰⁰ avec un bon rendement malgré un temps de cyclisation relativement long.

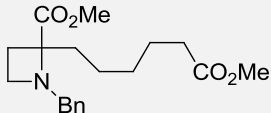
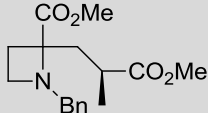
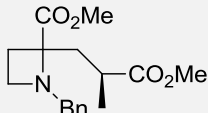
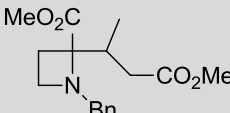
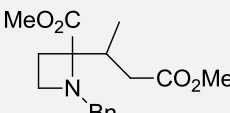
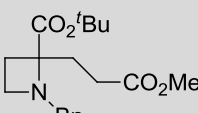
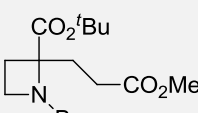
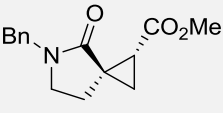
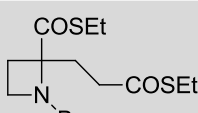
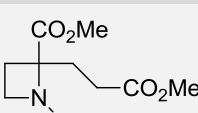
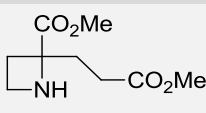
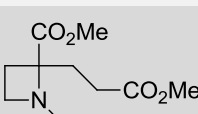
ii) Essais d'ouverture par réaction tandem

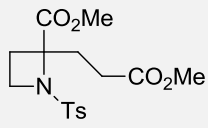
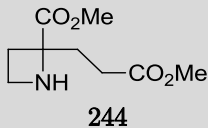
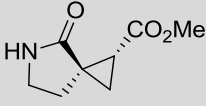
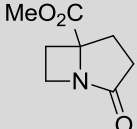
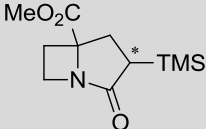
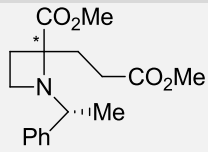
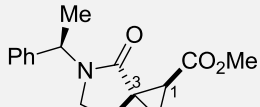
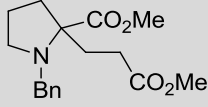
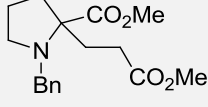
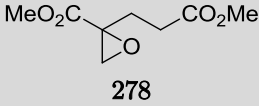
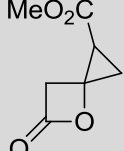
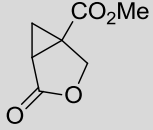
Les différents substrats précédemment synthétisés ont été soumis aux conditions d'ouverture d'azétidines, *i. e.* 2 équivalents de TMSOTf et 2,5 équivalent de NEt₃. Les essais, sauf ceux du lactame **291**, dont la cas sera discuté par la suite, sont rassemblés dans le Tableau II.

Tableau II : Essais d'ouverture de cycle sur différents substrats.

Entrée	Produit de départ	T et temps	Produit et rendement	Produit de départ récupéré
1	 124	t.a., 24 h	 128 75%	7%
2	 124	Δ , 3 h	 128 70%	-
3	 254	t.a., 24 h	 292 40%	-
4	 256	t.a., 24 h	-	48%

CHAPITRE 1

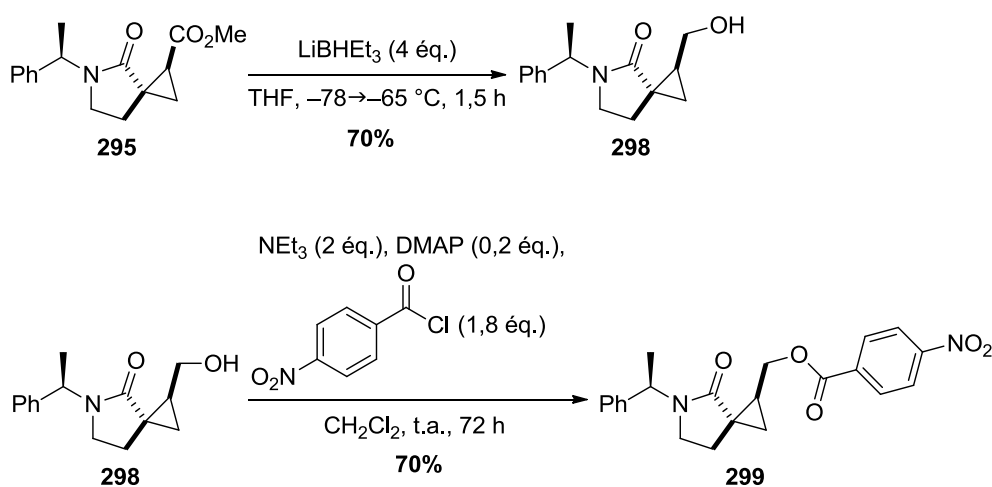
5	 <p>256</p>	Δ, 3 h	-	90%
6	 <p>257</p>	t.a., 24 h	-	83%
7	 <p>257</p>	Δ, 3 h	-	46%
8	 <p>259</p>	t.a., 24 h	-	71%
9	 <p>259</p>	Δ, 3 h	-	80%
10	 <p>261</p>	t.a., 24 h	Produit inconnu	54%
11	 <p>261</p>	Δ, 3 h	 <p>128 8%</p>	-
12	 <p>262</p>	t.a., 24 h	-	65%
13	 <p>125</p>	t.a., 24 h	 <p>244 20%</p>	-
14	 <p>263</p>	t.a., 24 h	-	83%

15	 <p>263</p>	Δ , 3 h	-	74%
16	 <p>244</p>	t.a., 24 h	 <p>293 21%</p>  <p>246 20%</p>  <p>294 3%</p>	-
17	 <p>243b ee = 88%</p>	t.a., 24 h	 <p>295 ee = 89% 75%</p>	6%
18	 <p>275</p>	t.a., 24 h	-	74%
19	 <p>275</p>	Δ , 3 h	-	4%
20	 <p>278</p>	t.a., 24 h	 <p>296 0%</p>  <p>297 12%</p>	-

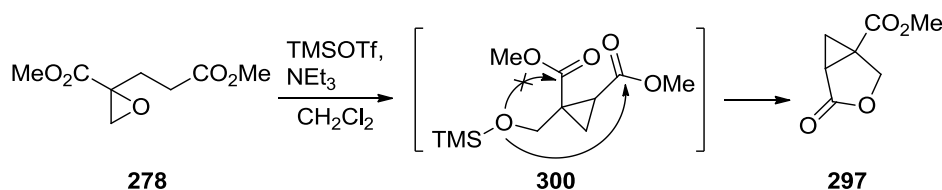
Lorsque la chaîne alkyle de **124** est augmentée d'un carbone, l'ouverture de l'azétidine ne se fait plus. À sa place, un produit "classique" de condensation de Dieckmann est isolé (Tableau II, entrée 3). La formation du produit **292** issu de la cyclisation de Dieckmann, conduisant cette fois-ci à un cycle à 5 membres, est plus favorable que l'ouverture de l'azétidine formant un dérivé cyclobutane plus tendu. Dans le but d'inverser cette tendance, **256** a été synthétisé (cf. partie 1.5.3.i)a). Avec ce composé, un cycle à 7 membres serait obtenu lors de la condensation de Dieckmann, alors qu'un cycle à 6 membres, plus favorable, serait généré lors de l'ouverture de l'azétidine **256**. Cependant, dans les conditions de la réaction tandem, seul le produit de départ est isolé (Tableau II, entrées 4 et 5). La substitution de la chaîne alkyle en α ou en β de l'ester primaire, conduit uniquement à l'isolement des produits de départs **257** et **259** (Tableau II, entrées 6 à 9). Ceci pourrait être dû à l'encombrement du groupement méthyle empêchant la cyclisation intramoléculaire. Ce problème d'encombrement se retrouve également lorsque le groupement méthoxy de l'ester tertiaire est remplacé par un groupement *tert*-butyloxy. Dans ce cas, l'azétidine **261** fournit uniquement le spirocycle **128** avec un rendement de 8% quand la réaction est effectuée à reflux (Tableau II, entrée 11). Si celle-ci est effectuée à température ambiante, 54% de produit de départ est récupéré (Tableau II, entrée 10). Un produit dont la structure n'a pu être déterminée est également isolé en faible quantité. L'utilisation du dithioester **262** n'a permis d'obtenir ni le spirocycle, ni le produit issu d'une condensation de Dieckmann (Tableau II, entrée 12). En utilisant les conditions de cyclisation de Dieckmann décrites par Liu (NaH et éthanethiol dans le 1,2-diméthoxyéthane),⁴⁸⁸ seule de la dégradation est observée.

L'utilisation de groupements électroattracteurs pour l'amine s'est révélée être défavorable à la réaction d'ouverture d'azétidines. En effet, dans le cas de la *N*-(*tert*-butyloxy-carbonyl)azétidine **125**, seul le produit de *N*-déprotection **244** est obtenu avec un faible rendement (Tableau II, entrée 13). Ceci pourrait être dû à la présence de traces de TfOH dans le TMSOTf. En utilisant la *N*-tosylazétidine **263**, seul le substrat de départ est isolé (Tableau II, entrées 14 et 15). Ceci est probablement dû à l'atome d'azote qui, étant désactivé, ne peut former l'ammonium silylé par réaction avec le TMSOTf permettant l'activation de l'azétidine. Le groupement électroattracteur en lui-même ne suffit pas à l'ouverture de cette dernière. L'utilisation d'une amine non protégée a conduit au spirocycle **293** avec un rendement de seulement 20% (Tableau II, entrée 16). Ce faible rendement peut s'expliquer par la formation de deux produits secondaires. En effet, ayant une amine secondaire, celle-ci peut cycliser en milieu acide pour former un γ -lactame donnant ainsi le dérivé 2-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptane **246**. Le dérivé *C*-silylé **294** a également été isolé en faible quantité (3%). La *C*-silylation d'ester par le TMSOTf a été publiée pour la première fois en 1983 par Emde et Simchen.⁵⁰¹ Il est fortement probable que la silylation ait eu lieu avant la lactamisation, les protons en α de l'amide étant moins acides. En encombrant le groupement protecteur de l'amine, c'est à dire en utilisant le groupement α -méthylbenzyle, le rendement n'est pas influencé (Tableau II, entrée 17). En effet, l'azétidine **243b** donne le

γ -lactame **295** avec 75% de rendement. L'analyse NOE du composé indique que la configuration relative des liaisons C₁-CO et C₃-CO est *trans*. Des essais pour déterminer la configuration absolue des centres stéréogènes de ce composé ont été effectués. Alors que l'alcool **129** (Schéma 11) peut être cristallisé, le dérivé **298**, obtenu par réduction sélective de **295** (Schéma 99), n'a pas permis d'obtenir des monocristaux utilisables pour effectuer une analyse RX malgré la formation d'un produit solide. Le même problème est observé lorsque l'ester **299** a été synthétisé. Finalement, le dérivé totalement réduit de **295** n'est malheureusement pas un solide. Son estérification par le chlorure de 4-nitrobenzoyl donne un mélange complexe de produits.

Schéma 99 : Synthèse des spirocycles **298** et **299**.

Lorsque la pyrrolidine **275** est mise en présence de TMSOTf et de NEt₃ à température ambiante, seul le produit de départ est isolé (Tableau II, entrée 18). Le chauffage à reflux dans ces conditions dégrade considérablement le composé **275** sans qu'aucun autre composé ne soit isolé (Tableau II, entrée 19). Enfin, lorsque l'époxyde **278** est mis à réagir, la β -lactone **296** attendue n'est pas observée. À sa place, le composé bicyclique **297** est obtenu avec un rendement de seulement 12% (Tableau II, entrée 20). Il est vraisemblable que l'alcool **300**, généré par ouverture de l'époxyde **278**, préfère former la γ -lactone **297** par attaque sur l'ester secondaire, plutôt que de cycliser sur l'ester tertiaire pour former un cycle plus tendu (Schéma 100).

Schéma 100 : Formation de la γ -lactone **297**.

L'ouverture du β -lactame **291** est un peu plus singulière. Afin d'obtenir un produit avec un rendement convenable, il a fallu augmenter les quantités d'acides de Lewis et de

base. Ainsi, la réaction a été effectuée avec 3 équivalents de TMSOTf et 4 équivalents de NEt_3 (Schéma 101). Nous avons pensé, dans un premier temps, avoir formé le produit **301**, issu de la condensation de Dieckmann, sous la forme de plusieurs diastéréomères. En effet, dans ce cas, la désactivation de l'atome d'azote pourrait favoriser cette condensation en bloquant la réaction d'ouverture de l'azétidine. Pour éviter une réaction de rétro-Dieckmann lors de la déprotection possible de l'acétal silylé, l'ester a été réduit en alcool. Ce composé a été déprotégé en milieu acide pour donner le spirocycle **303** supposé.

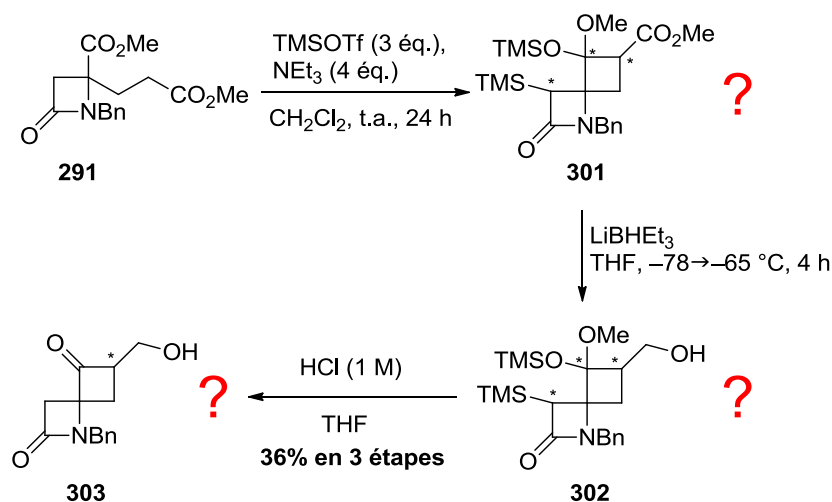


Schéma 101 : Hypothèses de produits formés.

Le composé final étant solide, une analyse RX a pu être effectuée sur ce composé. Le résultat montre que le spirocycle **303** n'a pas été formé, mais que le composé azabicyclo[3.2.0]heptane **304** a été obtenu (Figure 44).

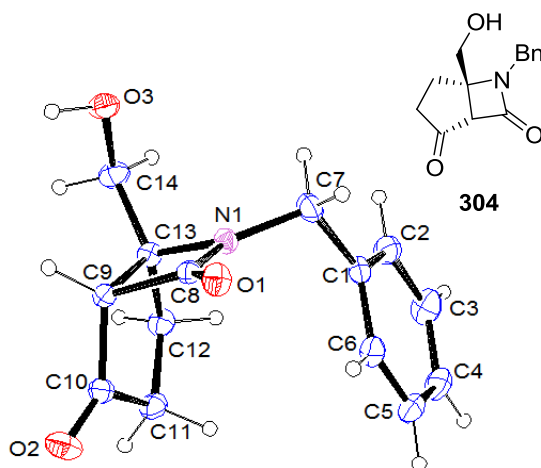


Figure 44 : Structure ORTEP de 304. Ellipsoïdes thermiques à 30% de probabilité.

À la lumière de ces résultats, les spectres RMN complexes des différents intermédiaires synthétiques ont été réanalysés soigneusement. Ainsi, dans les conditions réactionnelles, le β -lactame **291** a conduit aux bicyclics **305** et **306** vraisemblablement par formation de

l'imidate *O*-silylé puis cyclisation sur l'ester primaire (Schéma 102). Le mélange des diastéréomères obtenus n'ont pas pu être complètement séparés par chromatographie sur gel de silice. Comme dans le cas de l'azétidine non protégée **244** (Tableau II, entrée 16), la formation d'un produit de *C*-silylation, le composé **305**, a été observée. L'utilisation de LiBHET_3 a permis de réduire sélectivement l'ester. Les composés **307** et **308** obtenus ont alors été déprotégés en milieu acide pour donner la cétone **304**. Il est intéressant de noter que, lors de la déprotection avec HCl , la dé-*C*-silylation du bicycle **307** a également été effectuée. Au final, ces conditions acides ont considérablement simplifié la structure des substrats de départ en conduisant à un seul produit par suppression d'un à deux centres asymétriques.

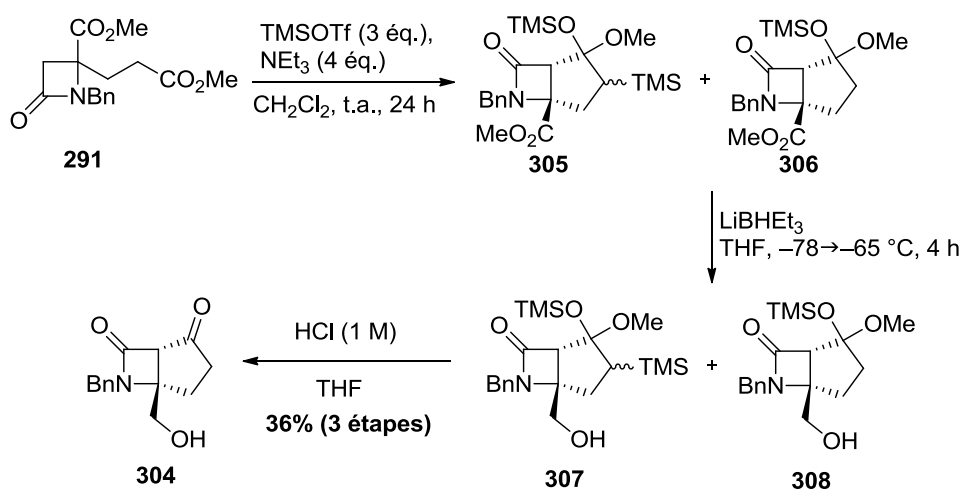
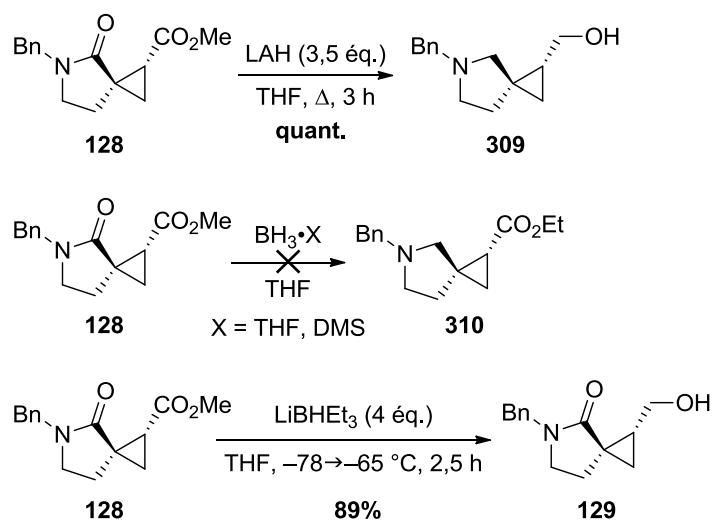


Schéma 102 : Synthèse de l'azabicyclo[3.2.0]heptane **304**.

Le champ d'application de cette réaction tandem s'avère donc être relativement restreint. La gêne stérique est un facteur important limitant la réactivité des substrats. Néanmoins, par cette méthode, des composés ayant un squelette azaspiro[2.4]heptane, oxabicyclo[3.1.0]hexane et azabicyclo[3.2.0]heptane ont pu être synthétisés rapidement.

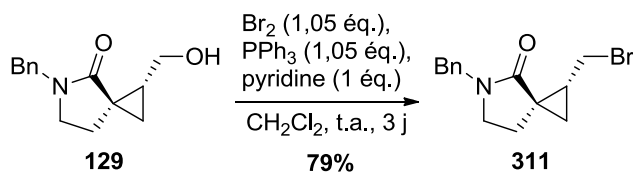
1.5.4. Dérivés azaspiro[2.4]heptanes

Plusieurs réductions chimiosélectives ont été testées sur le spirocycle **128** (Schéma 103). La réduction totale du composé **128** par du LAH a permis d'obtenir quantitativement la pyrrolidine **309**. La réduction chimiosélective du lactame de **128** n'a pas permis d'obtenir la pyrrolidine **305** désirée. En utilisant du $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, le substrat de départ est le seul produit isolé avec un rendement de 78%. L'utilisation de $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ génère uniquement de la dégradation. La réduction chimiosélective de l'ester de **128**, quant à elle, se fait avec un rendement de 89% en présence du Superhydruire LiBHET_3 .



Sch\u00e9ma 103 : R\u00e9ductions chimios\u00e9lectives de 128.

Dans l'objectif de tendre vers un d\u00e9riv\u00e9 d'iminosucres, nous avons souhait\u00e9 introduire un second alcool en β de la fonction hydroxyle du compos\u00e9 **129**. Pour cela, l'alcool de **129** a \u00e9t\u00e9 substitu\u00e9 par un atome brome (Sch\u00e9ma 104).



Sch\u00e9ma 104 : Bromation de 129.

L'alc\u00e8ne **312** a alors \u00e9t\u00e9 form\u00e9 par \u00e9limination du brome (Sch\u00e9ma 105). Un premier essai a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9 en utilisant du *tert*-butylate de potassium dans le DMSO. Dans ce cas, l'alc\u00e8ne **312** a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un faible rendement. Le produit **313**, issu de la substitution du brome par le *tert*-butylate, a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 isol\u00e9. Une alternative a donc \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9e par r\u00e9action du spirocycle **129** avec du NaH et une quantit\u00e9 catalytique d'\u00e9thanol dans l'\u00e9ther di\u00e9thyle. Dans ces conditions, le NaH en pr\u00e9sence d'EtOH forme l'alcoolate EtONa en quantit\u00e9 catalytique.⁵⁰² L'alc\u00e8ne **312** a pu alors \u00eatre obtenu avec un rendement de 40%. Le produit de substitution de l'atome de brome par l'alcoolate a \u00e9t\u00e9 \u00e9galement isol\u00e9 avec un rendement de 5%. 29% du substrat de d\u00e9part ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9cup\u00e9r\u00e9s. En rempla\u00e7ant l'\u00e9thanol par de l'isopropanol, le compos\u00e9 **312** a \u00e9t\u00e9 obtenu avec 90% de rendement.

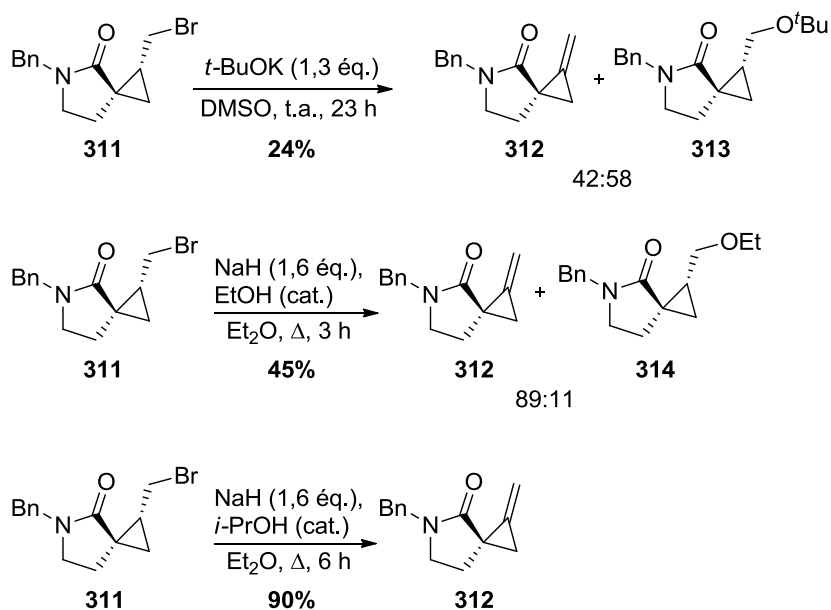
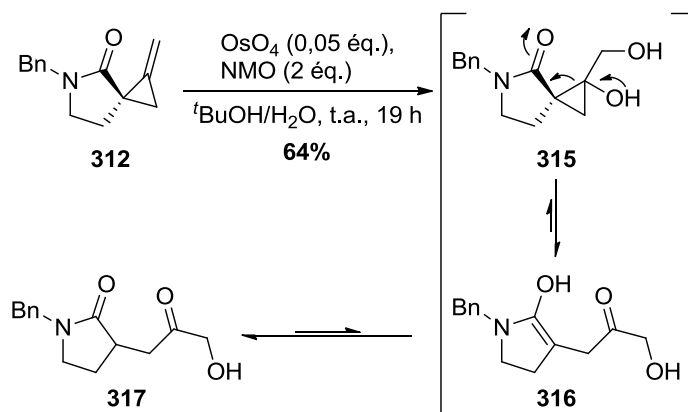


Schéma 105 : Différents essais pour la formation de l'alcène 312.

La dihydroxylation du composé **312** a par la suite été effectuée en utilisant du OsO_4 et de l'oxyde de *N*-méthylmorpholine. Cependant, le diol **315** n'a pas été isolé. À la place, la β -hydroxycétone **317** a été obtenue avec un rendement de 64% (Schéma 106).

Schéma 106 : Formation de la β -hydroxycétone 317.

Il est probable que le diol **315** soit effectivement formé mais qu'il se réarrange *in situ* pour former la β -hydroxycétone **316** par une réaction de type rétro-aldolisation. En RMN dans le chloroforme, seul la forme lactame **317** est observée. Afin que ce réarrangement ne soit plus possible, le lactame **312** a été réduit par du DIBAL-H (Schéma 107).

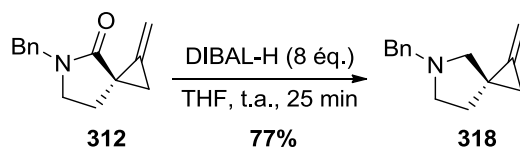


Schéma 107 : Réduction du lactame 312.

L'utilisation du tétraoxyde d'osmium pour oxyder **318** a seulement conduit à de la dégradation. Une alternative, passant par la formation d'un époxyde à l'aide de mCPBA, a été utilisée. Dans la mesure où les amines peuvent être oxydées par ce peracide, seul le lactame **312** a été mis à réagir. Malgré les différents essais réalisés, l'époxyde désiré n'a pas été isolé.

1.6. Conclusion du chapitre 1

La première approche synthétique pour obtenir le spirocycle **112** impliquait la formation d'un cycle à 4 membres par condensation de Dieckmann. Parmi les différentes conditions réactionnelles testées, l'utilisation de TMSOTf et NEt₃ a permis de mettre en avant une nouvelle réaction tandem hautement diastéréosélective formant un composé azaspiro[2.4]heptane (Schéma 108).

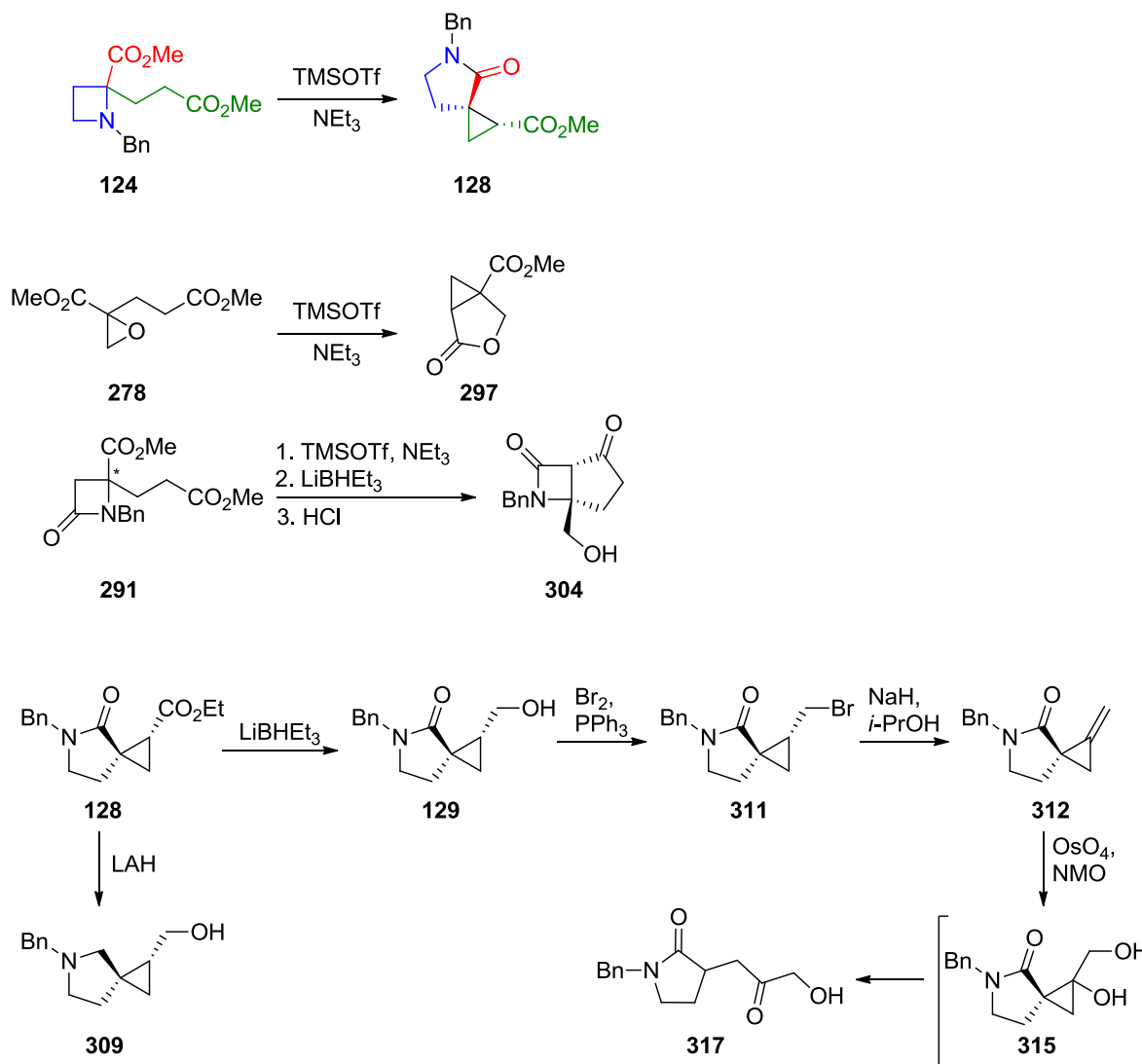


Schéma 108 : Résumé du chapitre 1.

Cette réaction passe par l'ouverture intramoléculaire de l'azétidine **124** par un *C*-nucléophile suivant une substitution de type S_N2 . Il s'agit d'un des rares exemples d'ouverture d'azétidines ne nécessitant pas de passer par la formation d'un azétidinium par *N*-alkylation ou l'utilisation de groupements électroattracteurs.

Différents composés, potentiels substrats de cette réaction, tels qu'une pyrrolidine, un époxyde, un β -lactame ainsi que des dérivés de **124**, ont pu être synthétisés. La réaction d'ouverture s'est avérée avoir un champ d'application limité. L'époxyde **278** et le lactame **291** ont permis d'obtenir respectivement un oxabicyclo[3.1.0]hexane et un azabicyclo[3.2.0]heptane.

Si le champ d'application de cette réaction semble limité, une diversité de fonctions peut être néanmoins atteinte rapidement à partir du produit de spirocyclisation **128**. Ce dernier peut être réduit sélectivement en hydroxylactame **129** ou en hydroxypyrrolidine **309**. Les dérivés bromé **311** et insaturé **312** peuvent être obtenus en une à deux étapes à partir du composé **129**. Les essais d'introduction d'un second alcool ont conduit à l'ouverture du cyclopropane pour former la β -hydroxycétone **317** par une réaction de type rétro-aldolisation.

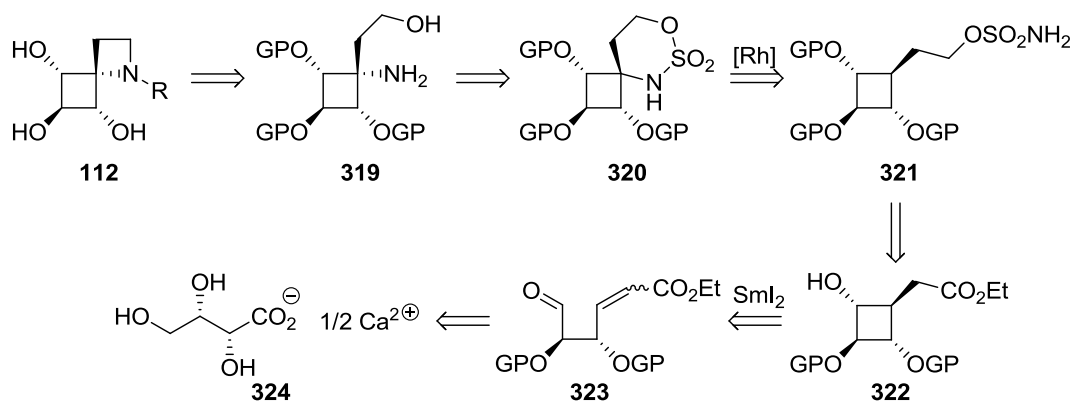
Chapitre 2 :

2^{nde} approche synthétique,

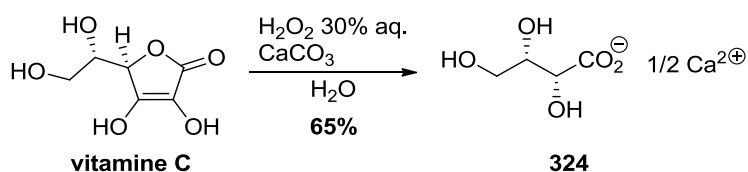
Formation du cyclobutane

2.1. Rétrosynthèse

Lors du chapitre précédent, nous avons vu qu'une première approche synthétique rapide avait été envisagée *via* une condensation de Dieckmann pour former notre molécule cible **112**. Les différents essais de cyclisation n'ayant pas permis d'aboutir au composé souhaité, une seconde approche synthétique a donc été envisagée (Schéma 109).



Le spirocycle **112** pourrait être obtenu à partir du composé **320**. L'atome d'azote serait inséré par C-H amination catalysée par un complexe de rhodium à partir du sulfamate **321**. Le squelette cyclobutane de **322** serait formé par une cyclisation radicalaire de l'ester α,β -insaturé **323** induite par du diiodosamarium. L'aldéhyde γ,δ -insaturé **323** serait généré à partir du sel de calcium de l'acide L-thréonique **324** commercial. Cette approche synthétique fait intervenir deux étapes clés. La première est la cyclisation radicalaire 4-*exo*-trig de **323** pour former le squelette cyclobutane avec quatre centres asymétriques contigus. La diastéréosélectivité de cette réaction sera déterminante pour l'obtention de la configuration relative souhaitée des centres stéréogènes du produit final **112**. Cette réaction sera développée au cours de ce chapitre. La seconde étape clé est une étape de C-H amination permettant la formation du carbone azaspiranique de notre cible avec rétention de configuration. Cette réaction sera traitée dans le chapitre 3. Il est intéressant de noter que le sel **324** commercial peut être obtenu en une étape à partir de la vitamine C selon une procédure publiée par Eschenmoser (Schéma 110).⁵⁰³



Une alternative à cette approche synthétique serait d'effectuer la cyclisation radicalaire entre un aldéhyde et une oxime permettant à la fois de former le cyclobutane mais également le carbone azaspiranique de notre cible (Schéma 111). Le produit obtenu serait alors entièrement fonctionnalisé dès cette étape et tous les atomes nécessaires à la formation de l'azétidine seraient présents. Cette alternative sera présentée dans la partie 2.3.5.

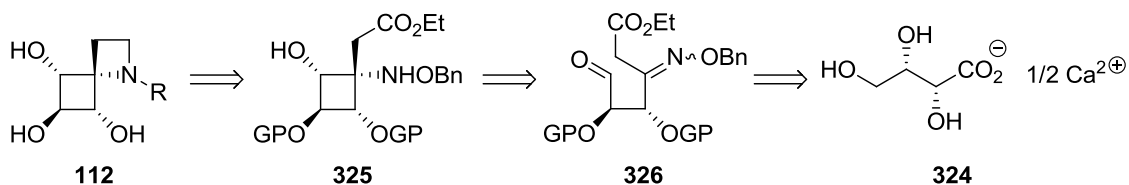


Schéma 111 : Rétrosynthèse utilisant une oxime.

2.2. Synthèse du précurseur de la cyclisation radicalaire

L'aldéhyde γ,δ -insaturé nécessaire à la cyclisation induite par l'iodure de samarium(II) a tout d'abord été synthétisé. Les dérivés protégés par des groupements Bn ou TBS ont été envisagés.

Le dérivé benzylé **330** a été synthétisé à partir du sel de calcium de l'acide L-thréonique **324** (Schéma 112). Ce dernier a permis d'obtenir la lactone **327** en trois étapes enchainées. En présence d'une résine acide, le carboxylate **324** a été acidifié. Dans un premier temps, en se référant à la publication d'Eschenmoser,⁵⁰³ de la DOWEX 50WX4-50 a été employée. Par la suite, de l'amberlite IR120, moins cher et donnant des rendements similaires, a été utilisée. L'acide formé, en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique et à reflux dans l'acétonitrile, a cyclisé pour donner la lactone correspondante. Les alcools de cette dernière ont alors été protégés par des groupements benzyles à l'aide d'Ag₂O et BnBr⁵⁰⁴ donnant ainsi la lactone **327** avec un rendement de 79% sur 3 étapes. Dans la mesure où Ag₂O est un réactif relativement onéreux, un essai pour diminuer la quantité d'Ag₂O de 4 à 2,4 équivalents a été effectué. Dans ce cas, le produit **327** n'a pas pu être isolé. Une protection avec du NaH a également été testée malgré le risque d'épimérisation en α du groupement carbonyle. Cependant, seule de la dégradation a été obtenue. Le composé **327** a ensuite été réduit en lactol à l'aide de DIBAL-H. Un mélange des deux diastéréomères a été obtenu. Une réaction de Wittig a alors conduit à l'alcène **329**. Le ratio *Z/E* observé a été de 1:2. Les deux diastéréomères sont difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice. Ils ont été séparés dans un premier temps pour déterminer l'influence de la configuration de la double liaison sur la cyclisation induite par le SmI₂. Les deux alcools (*Z*)- et (*E*)-**329** ont ensuite été transformés en aldéhydes par oxydation de Swern. D'autres conditions d'oxydation, tel que le PCC, ont été testées mais ont seulement

conduit à de la dégradation. Il est important de noter que si la purification de l'aldéhyde par chromatographie sur gel de silice est trop longue, le produit peut commencer à se dégrader pour donner l'aldéhyde $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé **331** fortement conjugué.

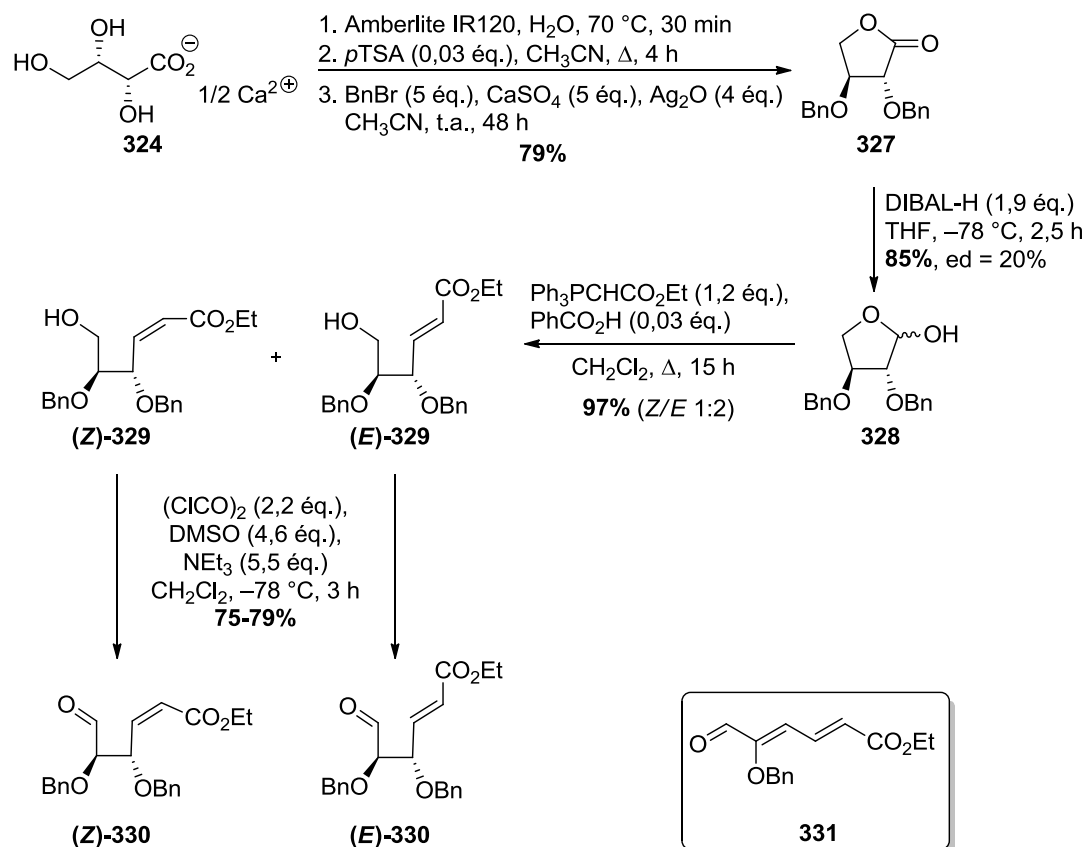


Schéma 112 : Synthèse de l'aldéhyde **330**.

Le dérivé **335** protégé par des TBS a été obtenu de la même manière que **330** (Schéma 113). Bien que la synthèse ait été brièvement décrite par Tolstikov,⁵⁰⁵ aucun mode opératoire ni analyse n'a été détaillé. La protection des alcools de la lactone a été effectuée à l'aide de TBSCl. La réduction de la lactone **332** a été obtenue avec un plus faible rendement que celui décrit dans l'article de Tolstikov (45% contre 85%).⁵⁰⁵ Il pourrait être intéressant de réitérer cette expérience dans le même solvant que **327**, le THF, pour déterminer si cette diminution de rendement est due au solvant ou simplement à l'encombrement stérique. La réaction de Wittig du lactol **333** a conduit à la formation des alcools (*Z*)- et (*E*)-**334**, séparables par chromatographie sur gel de silice, avec un ratio de 1:9. L'alcool *E* a ensuite été oxydé pour donner l'aldéhyde **335**.

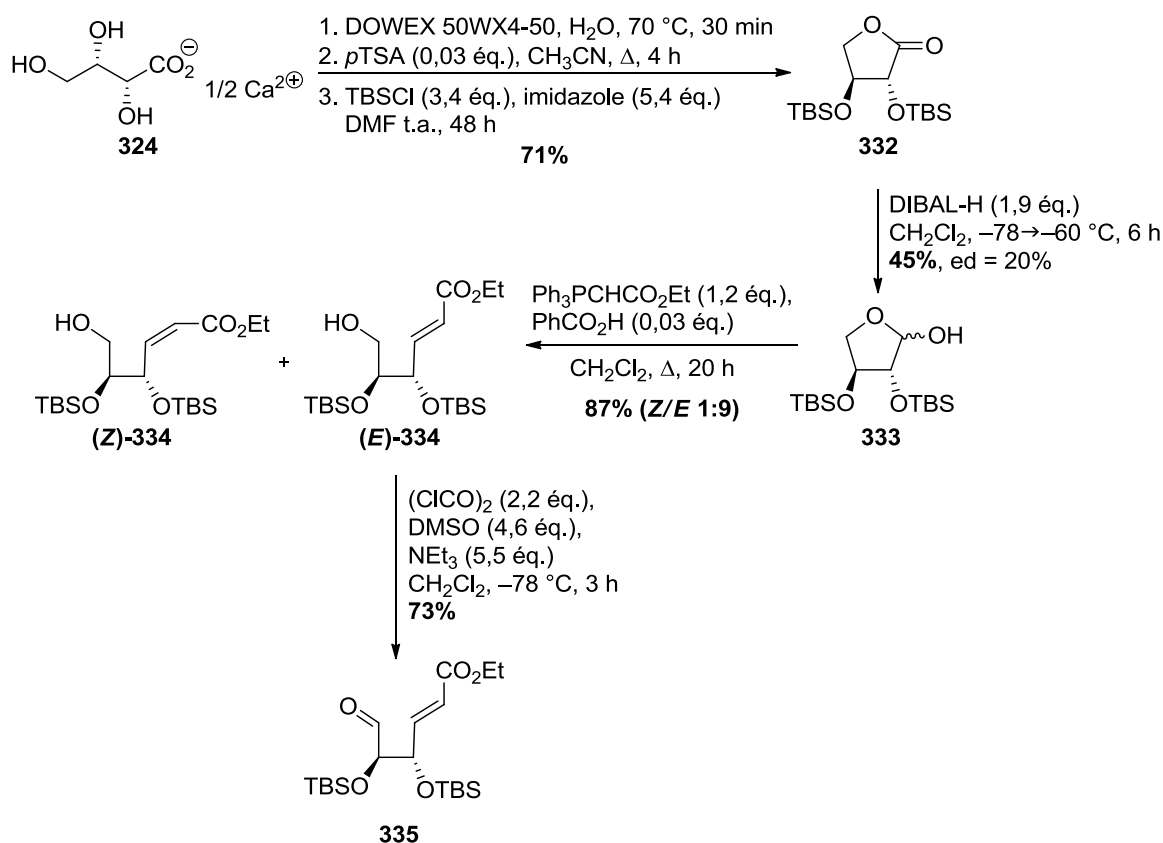


Schéma 113 : Synthèse de l'aldéhyde 335.

Les aldéhydes **330** et **335** ayant été synthétisés, l'étape clé de cyclisation induite par le SmI₂ peut être étudiée.

2.3. Cyclisation induite par l'iodure de samarium(II)

2.3.1. Généralités sur le SmI₂

Le diiodosamarium, de couleur bleu nuit, a été préparé pour la première fois en 1906 par Matignon et Caze par dismutation du triiodosamarium à 800 °C.⁵⁰⁶ C'est en 1977 que son intérêt en chimie organique comme agent réducteur de diverses fonctions chimiques a été développé par Kagan.^{507,508}

Comme tous les lanthanides, le samarium préfère exister sous sa forme oxydée +3. C'est pourquoi, le SmI₂ peut perdre facilement le dernier électron de sa couche électronique externe par un processus thermodynamique, faisant de lui un bon agent de transfert mono-électronique ($E^0_{(\text{Sm}^{2+}/\text{Sm}^{3+})} = -1,33 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$ dans le THF).⁵⁰⁹ Le potentiel rédox du SmI₂ peut être modulé par la coordination de différents ligands, dont le solvant, au samarium (voir partie 2.3.2).

Les lanthanides adoptent généralement un nombre de coordination supérieur à six, dépendant de la taille du lanthanide et du ligand. Le SmI_2 étant oxophilique,⁵¹⁰ le samarium se coordonnera préférentiellement aux molécules oxygénées (solvants, substrats et ligands). En solution dans le THF, le SmI_2 existe sous une forme heptacoordinée.⁵¹¹ En position équatoriale, cinq molécules de THF sont coordonnées au samarium par leur oxygène. Les iodures, quant à eux, sont coordonnés au métal en position axiale (Figure 45). En utilisant un ligand plus encombré, tel que le HMPA, seules quatre molécules d'HMPA sont liées au samarium en position équatoriale pour former le complexe $[\text{SmI}_2(\text{HMPA})_4]$ avec une géométrie octaédrique.^{512,513} Un nombre de coordination allant jusqu'à neuf a été observé.⁵¹⁴

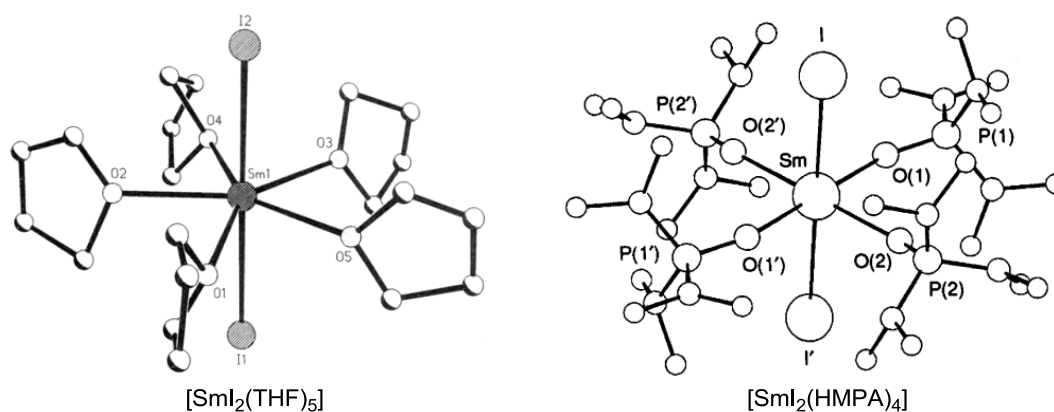
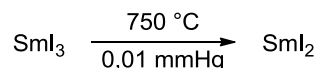


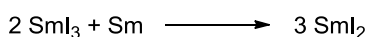
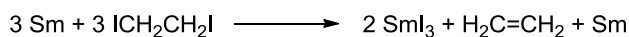
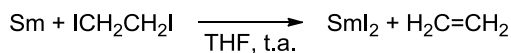
Figure 45 : Représentation boules et bâtons du complexe $[\text{SmI}_2(\text{THF})_5]$ ⁵¹¹ et ORTEP de $[\text{SmI}_2(\text{HMPA})_4]$.⁵¹²

Le SmI_2 est vendu en solution de concentration 0,1 M dans le THF chez différents fournisseurs. Il peut également être synthétisé par plusieurs méthodes. Depuis sa découverte, le iodure de samarium(II) était obtenu par dismutation à haute température et basse pression du SmI_3 .⁵⁰⁶ C'est à partir de 1977 et les travaux de Kagan que la synthèse du SmI_2 est devenue plus facile à effectuer.^{507,508} En présence de 1,2-diiodoéthane, le samarium est oxydé en SmI_3 . Ce dernier est alors réduit en SmI_2 à l'aide du samarium métallique. Quelques années plus tard, Imamoto a publié la synthèse du SmI_2 à partir de samarium métallique et d'iode (Schéma 114).⁵¹⁵

Avant 1977 :



Kagan (1977) :



Imamoto (1987) :

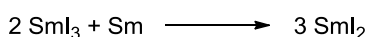
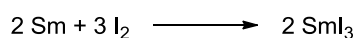
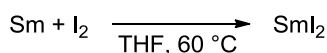


Schéma 114 : Synthèse du SmI₂.

Dans les années 2000, Concellón a décrit la synthèse du SmI₂ par sonication du samarium métallique avec le iodoforme, le 1,2-diiodoéthane, le diiodométhane ou encore l'iode (Schéma 115).⁵¹⁶ Hilmersson a obtenu des résultats similaires en utilisant les micro-ondes.⁵¹⁷ Plus récemment, Srogl a publié la synthèse de SmI₂ par réaction en flux continu en faisant passer une solution de 1,2-diiodoéthane ou d'iode dans le THF à travers une cartouche de samarium métallique.⁵¹⁸

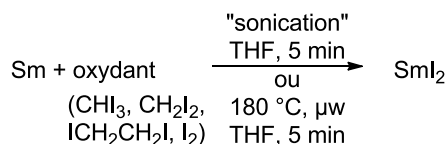


Schéma 115 : Synthèse du SmI₂ par sonication ou μw .

Finalement, le SmI₂ peut être obtenu *in situ* par électrochimie à partir de Sm(OTf)₃,⁵¹⁹ ou d'une anode de samarium.⁵²⁰

Le THF ne peut parfois pas être utilisé comme solvant de réaction. L'ouverture du THF lorsque des chlorures d'acides sont utilisés peut être citée comme exemple (Schéma 116).⁵²¹

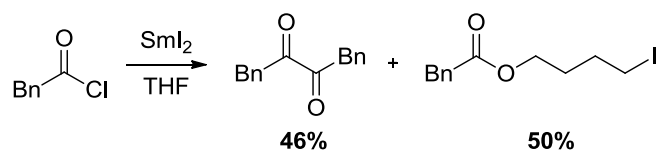


Schéma 116 : Attaque du THF sur un chlorure d'acide en présence de SmI₂.

Il faut donc pouvoir synthétiser le SmI₂ dans d'autres solvants. Kagan et Namy ont notamment rapporté la synthèse du SmI₂ dans le tétrahydropyrane (THP).⁵²² Ruder a publié

la synthèse du SmI₂ dans l'acétonitrile⁵²³ et Tani dans un mélange benzène/HMPA.⁵²⁴ Plus récemment, Flowers a décrit la formation du SmI₂ dans différents solvants, tel que le 2-propanol, à des concentrations allant de 0,02 à 0,05 M.⁵²⁵ Les tentatives de synthèse du iodure de samarium(II) dans d'autres solvants éthers que le THF et le THP se sont révélées infructueuses.⁵²²

Dû à son état d'oxydation +2, moins stable que +3, le diiodosamarium est sensible à la lumière. Les solvants utilisés doivent également être distillés et dégazés pour éliminer la présence d'oxygène. Récemment, Procter a publié une étude sur l'influence de la quantité d'eau, d'oxygène et de peroxydes dans le THF pour la synthèse du SmI₂ par la méthode de Kagan.⁵²⁶ Au final, les quantités d'eau, d'oxygène et de peroxydes n'ont que peu d'effets sur la formation du SmI₂. Le facteur ayant le plus de répercussions sur cette formation est la qualité du samarium métallique. En effet, suivant les lots, le samarium peut être désactivé vraisemblablement dû à la présence d'oxydes à sa surface. Il est possible de le réactiver en l'agitant à sec sous argon à température ambiante pendant 24 h. Le SmI₂ peut alors être formé par ajout du THF et de l'oxydant en chauffant à 60 °C pendant 18 h.

La samarium peut être utilisé dans un grand nombre de réactions organiques, tels que des réactions de réductions, des cyclisations radicalaires, des couplages cétyl-oléfines, des couplages pinacoliques, des réactions de type Barbier, des réactions de type aldol ou encore des réactions de type Reformatsky.⁵²⁷⁻⁵³¹

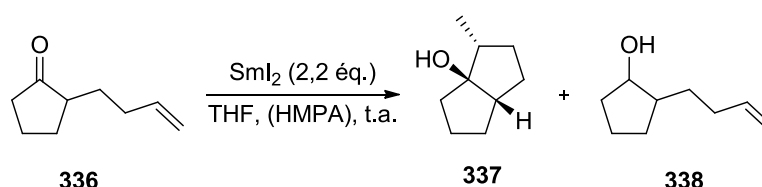
2.3.2. Rôles des additifs

L'ajout d'un cosolvant ou d'un additif à la solution de SmI₂ permet de modifier le comportement de ce dernier. Ils permettent de contrôler la vitesse ainsi que la chimio- et la stéréosélectivité de la réaction de réduction. L'influence de ces éléments sur la chimie du SmI₂ a été largement détaillée dans deux livres par Kagan et Procter.^{530,532} Les additifs couramment utilisés sont les bases de Lewis, les sources de protons et les sels inorganiques.

i) Les bases de Lewis

Les bases de Lewis, possédant un oxygène ou un azote basique, sont généralement utilisées afin de moduler le potentiel d'oxydoréduction du samarium par coordination. Le HMPA est la base de Lewis la plus utilisée. En 1987, Inanaga a remarqué l'influence du HMPA permettant de diminuer les temps de réaction dans certaines réactions utilisant du diiodosamarium.^{533,534} Le rôle du HMPA a été étudié par Molander sur la cyclisation réductive de cétones insaturées.⁵³⁵ En réagissant avec du SmI₂, la cétone **336** a donné à la fois le produit cyclisé **337** désiré et l'alcool **338** (Schéma 117). Ce dernier a été formé par abstraction d'un hydrogène du THF par le radical anion cétyle, intermédiaire réactionnel. L'ajout d'HMPA a

permis de diminuer la quantité d'alcool **338** généré, d'augmenter la diastéréosélectivité du bicyclic **337** formé et de diminuer le temps de réaction (Tableau III). Au delà de 8 équivalents d'HMPA, aucun changement n'a été observé. Molander a ainsi postulé que le HMPA pourrait améliorer la réduction en dissociant les agrégats de SmI₂ dans le THF, le rendant ainsi plus réactif, ou augmenter l'énergie de l'orbitale HOMO du Sm(II), augmentant le potentiel de réduction du couple Sm(II)/Sm(III).

Schéma 117 : Cyclisation réductrice de **336**.Tableau III : Influence du HMPA sur la cyclisation de **336**.

Entrée	HMPA (éq.)	Ratio des produits (%)	Rendement (%)	Temps	ed (%) de 337
1	-	336 (33)	95	36 h	92
		337 (62)			
		338 (5)			
2	2	337 (98)	91	2 h	96
		338 (2)			
3	4	337 (100)	89	<15 min	>99
4	8	337 (100)	90	<15 min	>99

Peu de temps après, l'équipe de Lou a préparé un complexe SmI₂/HMPA et a pu le cristalliser pour obtenir une structure par diffraction des rayons X.⁵¹² L'espèce formée de géométrie octaédrique est un complexe de formule [SmI₂(HMPA)₄] si 4 équivalents de HMPA sont utilisés ou [Sm(HMPA)₆]₂ pour des quantités d'HMPA supérieures à 10 équivalents.⁵¹³ Les études électrochimiques effectuées par Flowers ont montré que l'ajout d'HMPA permettait de diminuer le potentiel d'oxydoréduction du couple Sm(II)/Sm(III), le faisant passer de -1,33 V *vs* Ag/AgNO₃ pour le complexe [SmI₂(THF)₅] à -2,05 V *vs* Ag/AgNO₃ pour le complexe [SmI₂(HMPA)₄].^{509,536} Le HMPA jouerait donc deux rôles. Il permettrait d'augmenter la durée de vie des radicaux formés dû à son encombrement et d'augmenter le pouvoir réducteur de SmI₂.

À cause de la toxicité du HMPA, des alternatives à cet additif ont été envisagées. La 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)pyrimidinone (DMPU), une base de Lewis connue et moins toxique que le HMPA, a été utilisée. Curran a été le premier à publier l'utilisation d'un mélange SmI₂/THF-DMPU.⁵³⁷ Lors de la réaction tandem de cyclisation radicalaire (Schéma 118), la DMPU diminue légèrement la diastéréosélectivité de la réaction mais permet de maintenir un bon rendement (Tableau IV). Cependant, alors que la cyclisation

dans le THF-HMPA ne requiert que 1,3 équivalents de SmI_2 , 2,4 équivalents de ce dernier sont nécessaires dans le mélange THF-DMPU pour maintenir un rendement similaire.

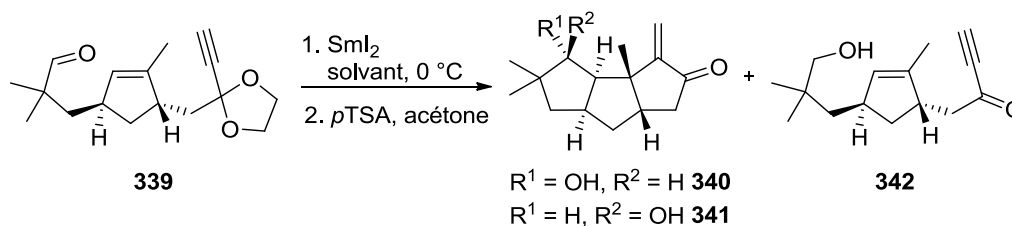


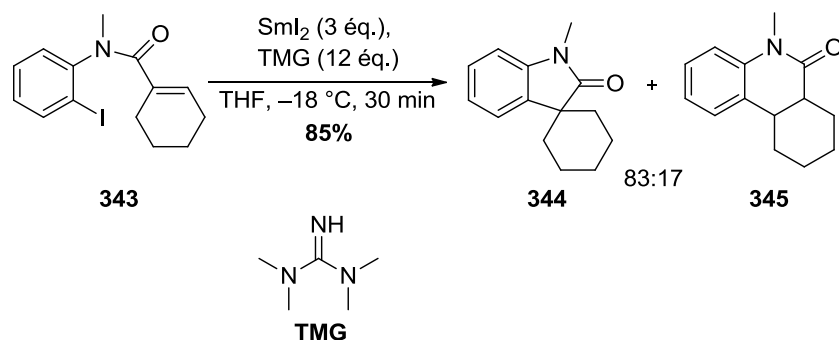
Schéma 118 : Formation des tricycles 340 et 341.

Tableau IV : Utilisation d'HMPA et de DMPU pour la cyclisation de 339.

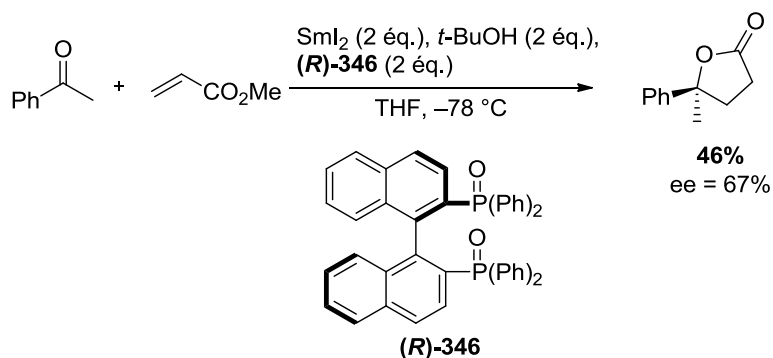
Entrée	Solvant	Ratio des produits (%)	Rendement global (%)
1	THF/HMPA (20:1)	340 (91)	63
		342 (9)	
2	THF/DMPU (20:1)	340 (87)	69
		341 (9)	
		342 (4)	

La DMPU s'est cependant avérée être plus efficace que l'HMPA comme additif dans l'oléfine de Julia-Lythgoe.⁵³⁸

D'autres cosolvants ont été étudiés afin d'augmenter le pouvoir réducteur du SmI_2 dans le THF. Imamoto a notamment publié la structure de diffraction des rayons X de différents complexes de SmI_2 avec des amides comme ligands, tels que la 1,1,3,3-tétraméthylurée (TMU), la 1,3-diméthyl-2-imidazolidinone (DMI), le *N,N*-diméthylacétamide (DMA) et la DMPU ainsi que l'influence de ces complexes sur la vitesse de réaction et le rendement du couplage pinacolique de la benzylacétone.⁵³⁹ L'influence du triméthylphosphonate (TMP), du 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU), du pentaméthylphosphoramidate, de la TMU et de la *N*-méthyl-2-pyrrilidinone (NMP) sur le potentiel d'oxydation du SmI_2 a été mesurée.⁵⁴⁰ Par exemple, le potentiel d'oxydation du complexe SmI_2 /TMU a été déterminé à $-1,99 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$ pour 30 équivalents d'additifs, alors qu'une valeur de $-2,21 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$ a été mesurée à la même concentration de cosolvant pour le complexe SmI_2 /DMPU. Cependant, comparé à l'HMPA, un large excès d'additifs est requis pour atteindre le pouvoir réducteur maximum. L'utilisation d'autres cosolvants azotés pour des réactions plus spécifiques, telle qu'une cyclisation radicalaire, a été étudiée.⁵⁴¹ Par exemple, la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (TMG) a permis de cycliser le composé **343** en 30 min avec 85% de rendement (Schéma 119). Deux produits issus d'une cyclisation 5-*endo* et 6-*exo* ont été obtenus. Sans TMG, 19 h de réaction ont été nécessaires pour effectuer la cyclisation avec seulement 35% de rendement pour le mélange **344/345**.

Schéma 119 : Cyclisation de 343 au SmI₂.

Mikami a publié l'utilisation d'oxydes de bis-phosphine chiraux, tel que le BINAPO **346**, comme base de Lewis pour former des γ -butyrolactones énantiomériquement enrichies (Schéma 120).⁵⁴² En se coordonnant au SmI₂, le BINAPO **346** a permis d'effectuer une addition énantiosélective d'un radical cétyle à une oléfine.

Schéma 120 : Formation de γ -butyrolactones énantiomériquement enrichies.

ii) Sources de protons

L'eau est un additif intéressant qui accélère souvent les réactions de réductions. En 1980, Kagan a montré que l'eau était l'additif de choix pour la réduction de cétones ou d'aldéhydes (Schéma 121).⁵⁰⁷ L'unique rôle proposé était alors la protonation des espèces anioniques intermédiaires.

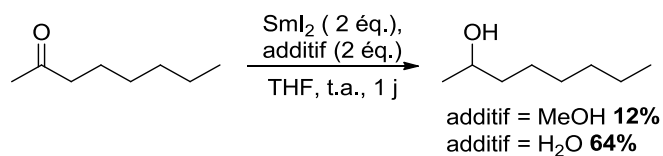


Schéma 121 : Réduction de l'octanone.

Curran a également montré que l'eau accélérât la cinétique de réductions de plusieurs composés.⁵⁴³ Cette accélération était néanmoins moins marquée que dans le cas de l'HMPA.

Divers travaux ont par la suite été effectués montrant la capacité de l'eau à se complexer au SmI_2 rendant le réducteur plus efficace et tout aussi puissant qu'en utilisant l'HMPA, additif hautement toxique. Cependant, le rôle de ce donneur de proton était encore mal compris jusqu'à récemment. Procter a publié en 2012 une revue sur l'utilisation de l'eau comme additif pour les réductions induites par le SmI_2 .⁵⁴⁴

L'influence de l'ajout d'amine à un complexe $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$ sur les vitesses de réactions ainsi que les propriétés électrochimiques de ces composés ont été étudiées.^{545,546} Cette combinaison s'est avérée compétitive au complexe SmI_2/HMPA pour la réduction de cétones,⁵⁴⁷ d'esters,⁵⁴⁸ d'esters α,β -insaturés et d'imines,⁵⁴⁵ d'halogénoalcanes,⁵⁴⁶ d'éthers allyliques,⁵⁴⁹ de nitroalcanes,⁵⁵⁰ ou encore la déprotection de tosylamines.⁵⁵¹ Cette plus grande activité est due à la formation de $\text{Sm}(\text{OH})_3$ et d'iodure d'ammonium issus de la déprotonation par l'amine de l'eau complexée au SmI_2 lors de la réaction de réduction (Schéma 122). Ces sels insolubles dans le milieu réactionnel précipitent. Ils déplacent ainsi l'équilibre vers leur formation et donc vers le produit de réduction. Cependant, aucune formation de liaison C-C avec ce système n'a été reportée à ce jour à notre connaissance.

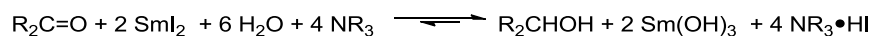


Schéma 122 : Réduction de cétones avec un mélange $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$ /amine.

En 2004, Flowers a examiné une série de sources de protons lors de la réduction de l'acétophénone (Schéma 123).⁵⁵²

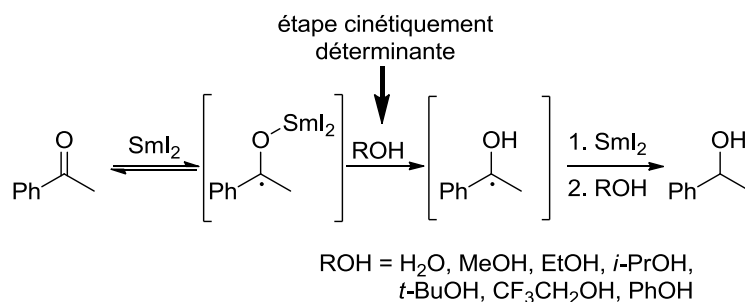
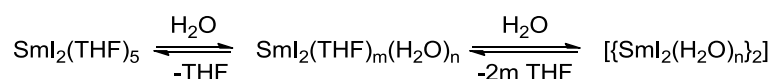


Schéma 123 : Réduction de l'acétophénone.

Les études cinétiques ont montré que l'eau avait la plus grande affinité avec le SmI_2 par rapport aux autres sources de protons utilisées. L'étape cinétiquement déterminante est la protonation du radical anion cétyle. Une corrélation linéaire entre la vitesse de réaction et le $\text{p}K_a$ du donneur de proton a été observée. Cependant, bien que l'eau n'ait pas le $\text{p}K_a$ le plus faible, la réaction est plus de quatre fois plus rapide qu'avec l'alcool le plus acide. Une analyse UV-Visible du SmI_2 en présence de différentes concentrations d' H_2O a montré une variation d'absorption indiquant la formation d'un complexe entre l'eau et le SmI_2 pouvant ainsi entraîner une augmentation de l'acidité du proton de l'eau. La poursuite de l'investigation sur ce complexe a été publiée un an plus tard en étudiant la réduction du bromure de benzyle en toluène.⁵⁵³ Des analyses UV-Visible dans le THF et le

diméthoxyéthane (DME) ont montré le déplacement du solvant coordonné au samarium par l'eau en faible concentration (50 équivalents par rapport au SmI_2). Les études voltamétriques ont indiqué un potentiel redox du complexe $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$ de $-1,6 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$ pour 60 équivalents d'eau et de $-1,9 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$ pour 500 équivalents, contre $-1,5 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$ pour le SmI_2 seul, confirmant ainsi le déplacement du solvant coordonné au samarium. L'ensemble des analyses effectuées mettent en évidence la formation d'un complexe $\text{SmI}_2(\text{THF})_m(\text{H}_2\text{O})_n$ (où m et n n'ont pas été déterminés) pour 12 équivalents d'eau et un complexe dimérique à une concentration de 146 équivalents d'eau (Schéma 124).

Schéma 124 : Complexes $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$.

Les alcools ont également été largement utilisés comme source de protons. Les analyses UV-Visible effectuées par le groupe de Flowers ont montré qu'ils se coordinaient généralement, comme l'eau, au SmI_2 . Cette étude a notamment été effectuée sur le méthanol, l'éthanol, le phénol et le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE).⁵⁵² Flowers a également conclu des résultats obtenus que l'*i*-PrOH et le *t*-BuOH ne sont pas d'assez bons donneurs pour protoner le radical anion car ils ne modifiaient pas la vitesse de réaction lors de la réduction de l'acétophénone. Par analogie avec le tétraglyme qui modifie le spectre UV-Visible du SmI_2 mais pas son potentiel redox,⁵⁵⁴ il est possible que les alcools, malgré leur coordination au SmI_2 , ne modifient pas ou très peu le potentiel d'oxydoréduction du SmI_2 . La réduction serait donc rendue possible et plus aisée uniquement *via* un transfert de proton intramoléculaire entre le radical anion intermédiaire et l'alcool complexé au samarium.⁵⁵⁵ Cependant, l'étude de Skrydstrup⁵⁵⁴ n'implique et n'explique donc pas l'influence de l'acidité du proton de l'alcool.

La source de proton peut également avoir une forte influence sur le rendement et sur la diastéréosélectivité de la réaction. En 1999, Kreck a étudié la réduction de β -hydroxycétones en utilisant du SmI_2 et une source de proton (Schéma 125).⁵⁵⁶ Dans les mêmes conditions, il a montré que le méthanol était plus efficace que le *t*-BuOH et qu'il permettait d'obtenir une meilleur diastéréosélectivité que l'eau (Tableau V). D'autre part, en augmentant la quantité d'eau, la diastéréosélectivité diminue.

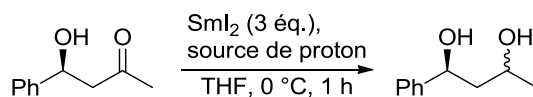
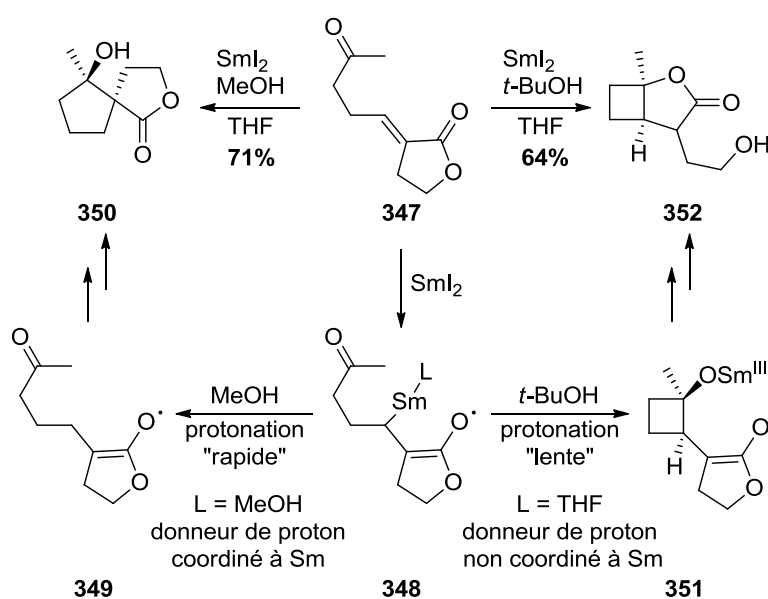
Schéma 125 : Réduction de β -hydroxycétones.

Tableau V : Différentes sources de proton pour la réduction de β -hydroxycétones.

Entrée	Source de proton (éq.)	Rendement (%)	Ratio syn/anti
1	H ₂ O (2)	96	17:83
2	H ₂ O (10)	88	50:50
3	MeOH (2)	95	2:98
4	<i>t</i> -BuOH (2)	-	-

Un autre exemple montrant l'importance du choix de l'alcool utilisé a été publié par Procter en 2003. En faisant réagir des cétones γ,δ -insaturées avec du SmI₂, un spirocycle a été obtenu lorsque du MeOH a été utilisé comme cosolvant alors qu'un bicyclic a été isolé avec le *t*-BuOH (Schéma 126).⁵⁵⁷

Schéma 126 : Réactivité de cétones γ,δ -insaturées avec une source de proton différente.

Avec le méthanol, la protonation du radical anion **348** est rapide grâce à l'alcool coordonné au samarium et donne le radical **349** permettant d'obtenir le spirocycle **350**. Le *t*-BuOH, n'étant pas coordonné au métal de part son encombrement, ne permet pas une protonation rapide de **348**. Ce dernier a alors le temps de cycliser pour former le cyclobutane **351** conduisant au bicyclic **352**.

Hilmersson a montré l'influence du nombre d'oxygènes des alcools utilisés sur la réduction de cétones par le SmI₂ (Schéma 127).⁵⁵⁸ En augmentant le nombre d'oxygènes, la cinétique relative de réduction de l'heptan-3-one devient jusqu'à 255 fois plus rapide que la réduction sans cosolvant (Tableau VI). En utilisant de plus grands polyols, la cinétique diminue. Il est probable que la chélation de ces polyols au samarium empêche la cétone de se coordonner au métal dû à son fort encombrement.

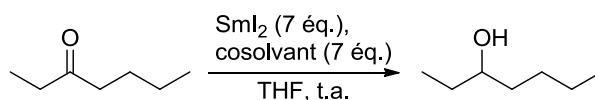


Schéma 127 : Réduction de l'heptan-3-one.

Tableau VI : Influence du nombre d'oxygènes du cosolvant sur la cinétique de réduction de la heptan-3-one.

Cosolvant	-	MeOH	Éthylène glycol	Diéthylène glycol	Triéthylène glycol	Tétraéthylène glycol
Cinétique relative	1,0	3,5	42	255	95	6,9

Une autre étude sur le rôle des glycols sur la réactivité du SmI_2 a été effectuée par Flowers.⁵¹⁴ Les différentes analyses effectuées ont montré que le diéthylène glycol (dg), le monométhyléther de diéthylène glycol (dgme) et le diglyme (dgde) peuvent se coordonner au SmI_2 pour former les complexes $[\text{Sm}(\text{dg})_3]\text{I}_2$, $[\text{Sm}(\text{dgme})_3]\text{I}_2$ et *cis*- $[\text{SmI}_2(\text{dgde})_2]$. Cependant, selon les auteurs, le potentiel d'oxydation du SmI_2 varie de façon non significative passant de $-1,57 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$ pour le SmI_2 seul dans le THF à $-1,70 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$ pour le complexe SmI_2/dg . Le groupe de Flowers a montré par étude cinétique que, malgré ce faible changement de potentiel d'oxydation du SmI_2 , le dg accélérât toutefois la réaction de réduction du bromure de benzyle par le diiodosamarium selon un mode original. Son affinité avec le SmI_2 , à faible concentration, entraînerait un déplacement du THF et des iodures liés au samarium libérant l'accès au centre métallique pour le substrat et accélérant ainsi la réaction. À haute concentration, à partir de 8 équivalents de dg, le ligand empêcherait la coordination du substrat au samarium rendant ce dernier moins réactif. Ce résultat peut ainsi être extrapolé à l'utilisation par Hilmersson du tétraéthylène glycol, pour lequel son utilisation avait entraîné une plus faible réactivité par rapport à l'éthylène glycol à même concentration afin de réduire l'heptan-3-one à l'aide de SmI_2 (Tableau VI).⁵⁵⁸ D'autres donneurs de protons, telles que l'éthylène diamine ou encore la *trans-N,N'*-diméthyl-1,2-cyclohexyldiamine sont capables de déplacer l'iode lié au samarium du SmI_2 sans pour autant saturer la sphère de coordination du samarium le rendant ainsi plus réactif.⁵⁵⁹

Des sources de protons tétradentates chirales ont également été utilisées pour la protonation asymétrique d'énolates de samarium, formés lors de la réduction au SmI_2 de composés possédant un hétéroatome en α d'un carbonyle. Takeuchi et Mikami ont étudié par exemple la déhalogénéation de la cyclohexanone **353**, possédant un brome en α de la fonction cétone, en utilisant du SmI_2 et un dérivé du BINOL (Schéma 128).⁵⁶⁰ L' α -bromocétone **353** a été réduite en présence de SmI_2 et de la source de proton **354** pour former le composé **356** avec un bon excès énantiomérique. La coordination de la source de proton au samarium est l'élément clé de cette réduction énantiosélective.

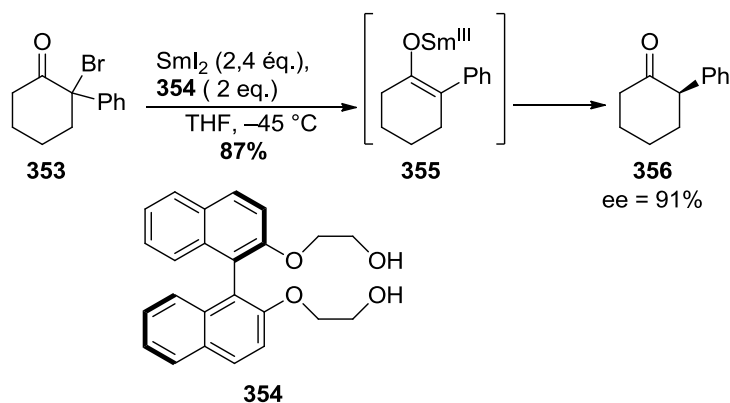
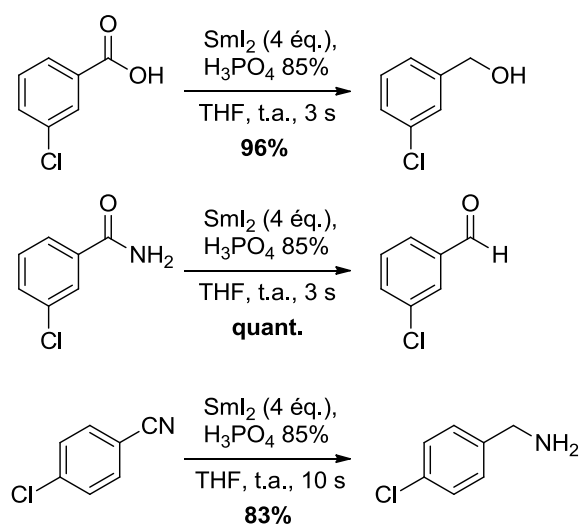


Schéma 128 : Réduction énantiosélective de 353.

Des acides protiques, tels que HCl, H₂SO₄ ou encore H₃PO₄, ont été utilisés avec le SmI₂ par Kamochi et Kudo pour réduire des acides aromatiques et des dérivés.⁵⁶¹ De très bons résultats ont été obtenus en utilisant du H₃PO₄ aqueux à 85%. Ainsi, à température ambiante, en quelques secondes, des acides et des esters ont été réduits en alcools, des amides aromatiques en aldéhydes et des nitriles en amines (Schéma 129).

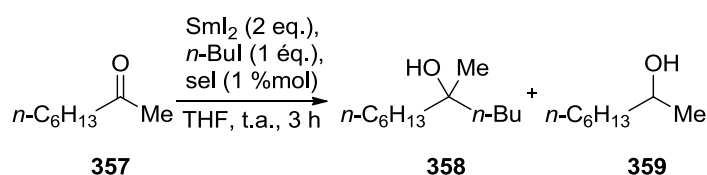
Schéma 129 : Réductions à l'aide d'un mélange SmI₂-H₃PO₄.

iii) Additifs inorganiques

Les sels inorganiques sont d'autres additifs importants pour améliorer la vitesse des réactions au iodure de samarium(II).

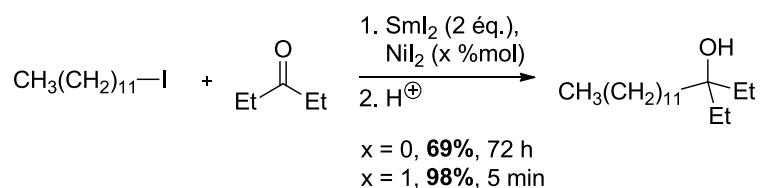
Des bases, tels que KOH, LiNH₂ et LiOMe, ont été utilisées pour les réductions d'esters aryliques, d'acides carboxyliques aryliques, des anhydrides aryliques et des amides aryliques, alors que ces substrats n'étaient pas réduits par le SmI₂ seul.⁵⁶¹ Le mode d'action de ces bases n'a cependant pas été discuté.

Des sels de métaux de transition peuvent également être utilisés. Le premier exemple a été publié par Kagan en utilisant du chlorure ferrique pour accélérer le couplage de iodures d'alkyles et de cétones.⁵⁰⁷ Cette utilisation se basait sur l'effet catalytique des dérivés de Fe³⁺ pour convertir les lanthanides(II) en lanthanide(III).⁵⁶² Avec les sels de fer(III), ceux de nickel(II) sont les plus utilisés pour les réactions au SmI₂. Kagan a montré que le NiI₂ était plus efficace que d'autres sels de métaux dans ces réactions.⁵⁶³ Par exemple la réaction de type Barbier de l'octan-2-ol (**357**) avec le 1-iodobutane donne les meilleurs rendements avec le iodure de nickel(II) (Schéma 130, Tableau VII).

Schéma 130 : Réaction de type Barbier de l'octan-2-ol (**357**).Tableau VII : Exemples de sels utilisés pour le couplage de **357** avec le iodobutane.

Entrée	sel	Rendement GC		
		357	358	359
1	-	80%	20%	traces
2	FeCl ₃	21%	79%	traces
3	NiI ₂	10%	90%	traces
4	CuCl ₂	16%	84%	traces
5	ZrCl ₄	31%	traces	69%

Ce catalyseur au nickel a par la suite été utilisé dans de nombreuses réactions, par exemples des cyclisations intramoléculaires et des fragmentations de Grob.⁵⁶⁴ Cependant, son mécanisme d'action est resté longtemps inconnu.⁵⁶⁵ En 2011, Flowers s'est lui aussi intéressé au mode d'action du Ni(II) dans les réactions au SmI₂.⁵⁶⁶ L'ajout d'une quantité catalytique de NiI₂ (1 mol%) a ainsi permis d'augmenter le rendement et de diminuer le temps de réaction pour la réaction de type Barbier entre la pentan-2-one et le 1-iodododécane (Schéma 131).

Schéma 131 : Couplage de type Barbier au SmI₂ entre la pentan-2-one et le 1-iodododécane.

Selon les études menées, Flowers a postulé que le Ni(II) serait réduit dans un premier temps par le SmI₂ pour donner du Sm(III) et du Ni(0) (Schéma 132). Ce dernier s'insérerait dans la liaison carbone-iodée pour former un organonickel, qui pourrait ensuite être transmétallé par le Sm(III), donnant un composé organosamarié et régénérerait le Ni(II). Le composé organosamarié pourrait alors s'additionner à la cétone conduisant ainsi à l'alcool désiré après protonation. Une partie du Ni(0) formé serait rendue inactif par la formation d'une suspension colloïdale.

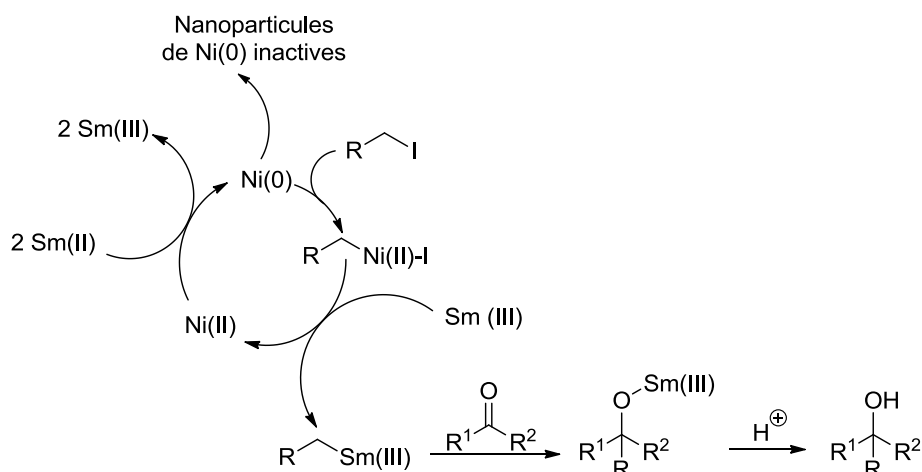


Schéma 132 : Mécanisme d'action du Ni(II) proposé par Flowers.

Dans la littérature, peu d'exemples sont décrits où les sels de lithium ont un effet bénéfique sur les réactions au SmI₂. La dialkylation réductive du *N*-benzylisoindigo (**360**) par le *cis*-1,2-dichloro-2-butène (**361**) peut être citée (Schéma 133).⁵⁶⁷

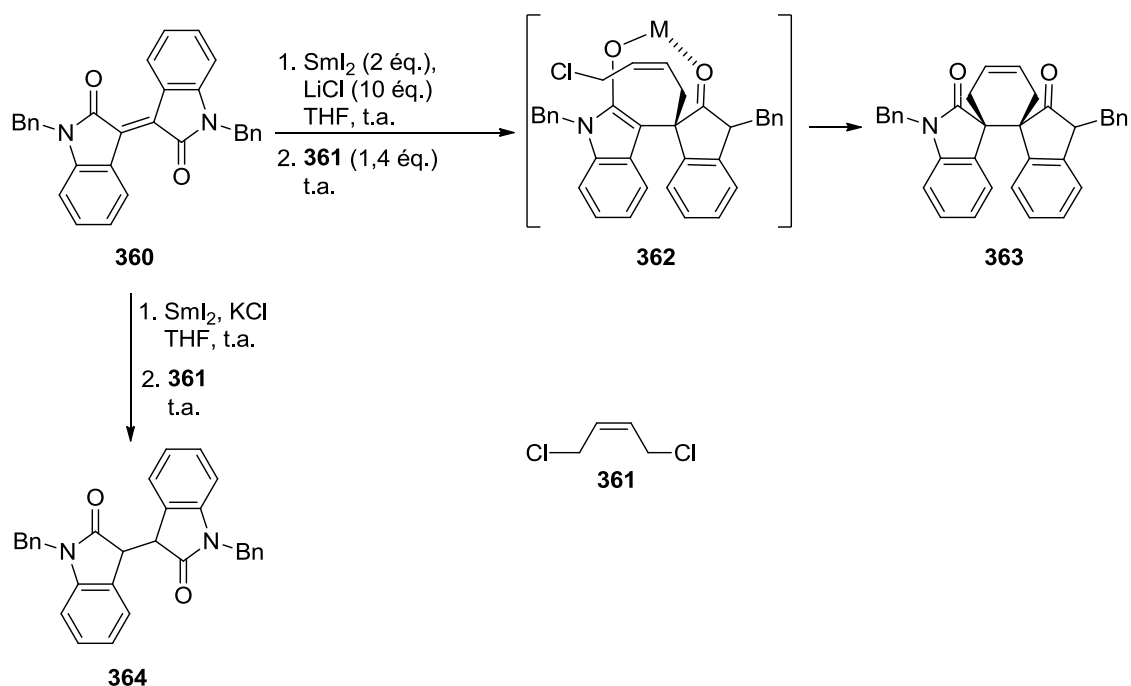


Schéma 133 : Dialkylation réductive de **360**.

Cette réaction fonctionne uniquement lorsque du LiCl est utilisé. Avec du KCl, seul le (*N*-benzyl)dihydroisindigo (**364**) a été obtenu. Le rôle du LiCl n'a cependant pas été élucidé.

Flowers a étudié l'influence du LiCl et du LiBr sur le couplage pinacolique au SmI₂ de la cyclohexanone (**365**) (Schéma 134).⁵⁶⁸ Les différents essais effectués ont permis d'obtenir le produit **366** avec de bons rendements. Le temps de réaction a été diminué quand la quantité de sel est importante (Tableau VIII). L'ajout de plus de 12 équivalents n'a pas réduit le temps de réaction.

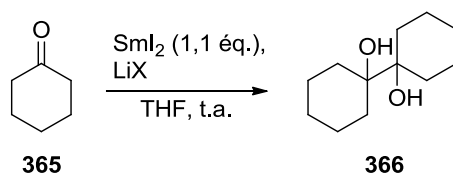
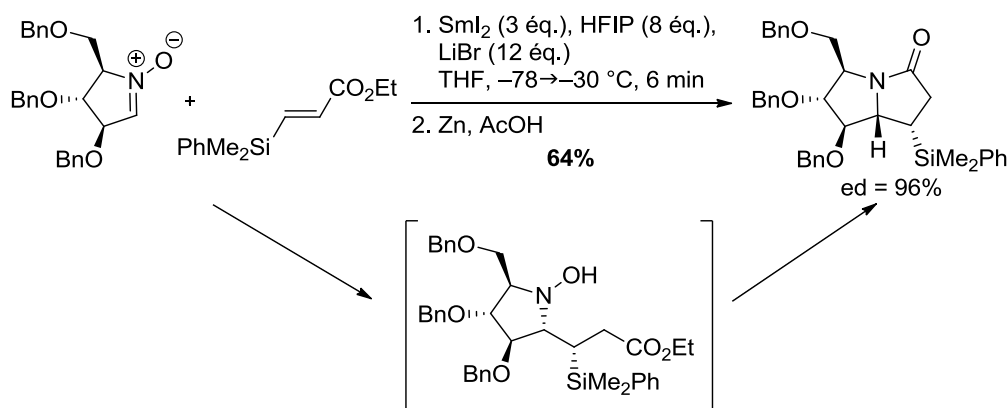


Schéma 134 : Couplage pinacolique de la cyclohexanone (**365**).

Tableau VIII : Influence de la quantité de LiX sur le couplage pinacolique de la cyclohexanone (**365**).

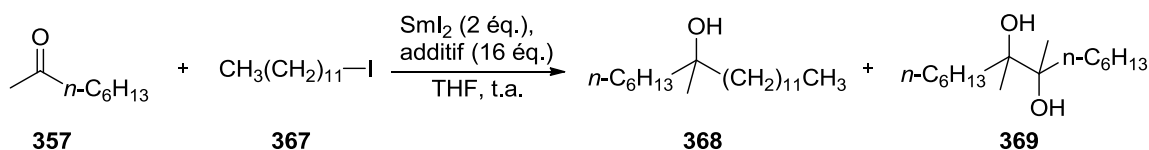
Entrée	LiX (éq.)	Temps (min)	Rendement
1	LiBr (4 éq.)	10	92%
2	LiBr (8 éq.)	6	96%
3	LiBr (12 éq.)	4	93%
4	LiCl (4 éq.)	5	91%
5	LiCl (8 éq.)	3	95%
6	LiCl (12 éq.)	1	91%

Les auteurs ont mesuré le potentiel d'oxydation du SmI₂ contenant douze équivalents de LiBr ou de LiCl. Les potentiels obtenus sont respectivement de -1,98 V *vs* Ag/AgNO₃ et de -2,01 V *vs* Ag/AgNO₃ contre -1,33 V *vs* Ag/AgNO₃ pour le SmI₂ seul. Flowers suppose que l'ajout de LiBr ou LiCl permet la formation *in situ* de SmBr₂ ou de SmCl₂. Cependant, la faible solubilité du SmBr₂ et du SmCl₂ dans le THF n'a pas permis de mesurer le potentiel de ces composés fraîchement préparés.^{569,570} L'augmentation du pouvoir réducteur du complexe SmI₂/LiX et la complexation du cation lithium au groupement carbonyle de la cyclohexanone (**365**), la rendant ainsi plus réductible, serait donc à l'origine des bons rendements et de la cinétique rapide observés. Il est intéressant de noter que lorsque des sels de lithium non anhydres sont utilisés, ou lorsqu'un peu d'eau est ajoutée, le produit majoritaire est le cyclohexanol. Py a montré l'importance du cation lithium pour obtenir un haut niveau de diastéréosélectivité lors du couplage induit par le SmI₂ entre une nitroène et un β-silyléster α,β-insaturé (Schéma 135).⁵⁷¹ L'ajout de LiBr a permis d'augmenter le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction.

Schéma 135 : Couplage diastéréosélectif entre une nitronne et un β -silylester α,β -insaturé.

iv) Influence du type d'additif

Un résultat intéressant montrant l'influence de l'additif ajouté sur le produit de réaction a été publié par Flowers en 2000.⁵⁷² En présence d'HMPA, la réaction au SmI_2 entre l'octan-2-one (**357**) et le 1-iodododécane (**367**) a conduit au produit **368** issu d'un couplage de type Barbier, alors que, lorsque du LiBr a été utilisé, le produit **369** issu d'un couplage pinacolique a été observé (Schéma 136, Tableau IX).

Schéma 136 : Réaction au SmI_2 entre l'octan-2-one (**357**) et le 1-iodododécane (**367**).Tableau IX : Utilisation d'HMPA et de LiBr pour la réaction au SmI_2 entre **357** et **367**.

Entrée	Additif	Rendements (déterminés par GC)	
1	-	368 (63%)	369 (27%)
2	HMPA	368 (98%)	369 (<1%)
3	LiBr	-	369 (99%)

Flowers a expliqué ces résultats par un mécanisme différent suivant l'additif utilisé. En utilisant du LiBr, l'espèce réductrice $\text{SmBr}_2(\text{THF})_n$ se coordonnerait au groupement carbonyle expulsant ainsi une molécule de THF liée au samarium (Schéma 137). Cette coordination permettrait à la cétone **357** d'être réduite plus rapidement que l'iodoalcane **367** par transfert monoélectronique par sphère interne, afin de conduire, par la suite au produit de couplage pinacolique **369**. Avec le HMPA, la congestion stérique du complexe $[\text{SmI}_2(\text{HMPA})_4]$ fait que le carbonyle **357** ne pourrait pas se coordonner au samarium. Ainsi, le complexe réduirait plus rapidement l'iodoalcane **367**, espèce la plus réductible, *via* un transfert monoélectronique par

sphère externe. Ce transfert monoélectronique conduirait au radical alcane correspondant. C'est seulement après une seconde réduction par sphère externe que l'anion formé pourrait se complexer au samarium en position axiale ou équatoriale générant un composé organosamarium. Ce dernier permettrait par la suite de former le produit de réaction de type Barbier **368** par réaction avec le carbonyle. Une étude plus récente par le groupe de Flowers a montré qu'au final, le HMPA jouerait un rôle un peu plus complexe pour la réaction au SmI_2 de type Barbier, notamment *via* la coordination du HMPA à l'halogénoalcane.⁵⁷³

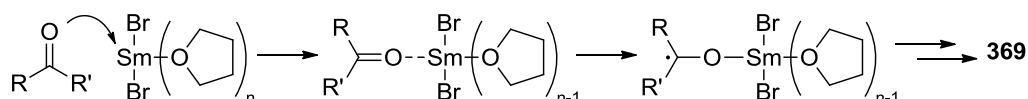
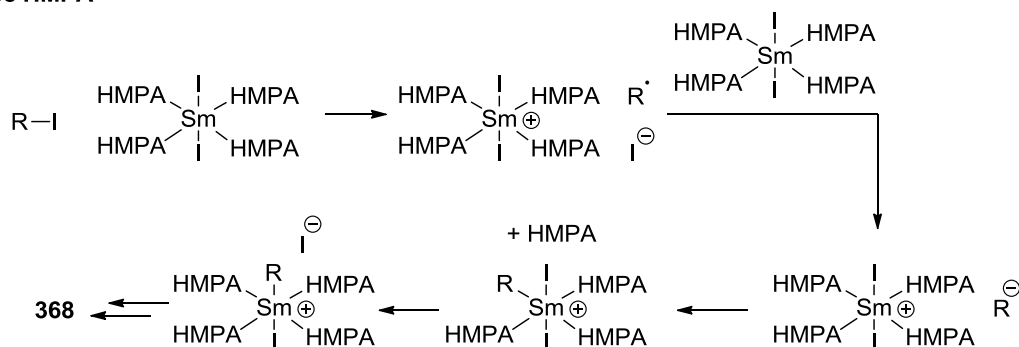
Avec LiBr

Avec HMPA


Schéma 137 : Mécanisme proposé par Flowers pour la réduction utilisant HMPA ou LiBr.

Un autre exemple plus récent sur la réactivité différente du SmI_2 suivant l'additif utilisé a été publié par Chain lors de la synthèse de l'Englerine A.⁵⁷⁴ En présence d'HMPA, la réaction du composé **370** en présence de SmI_2 a permis d'isoler le tricycle **371**, intermédiaire pour obtenir l'Englerine A, issu du couplage carbonyle-alcène entre l'aldéhyde et la cétone α,β -insaturée (Schéma 138). En substituant l'HMPA par du LiCl, le tricycle **372**, issu du couplage entre les deux fonctions carbonyles, a été obtenu. La configuration relative des deux centres stéréogènes formés n'a cependant pas été déterminée. Finalement, en utilisant différents alcools à la place du HMPA, l'alcool **373**, issu de la réduction de l'aldéhyde **370**, a été formé.

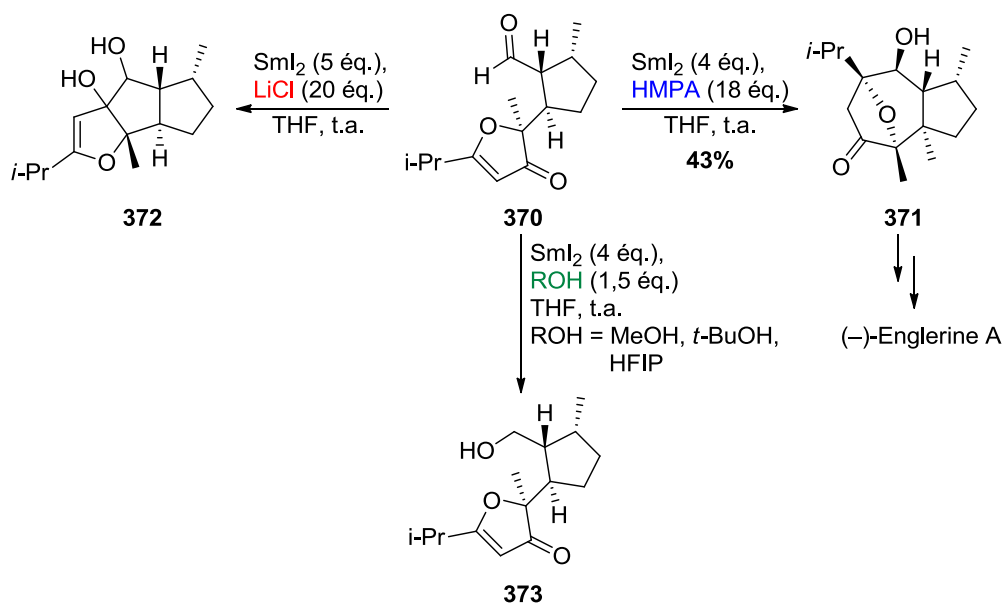


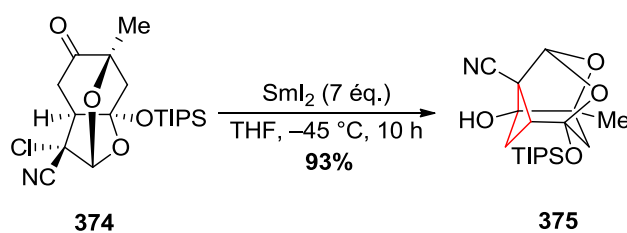
Schéma 138 : Influence de l'additif sur la réactivité de 370.

Ainsi, différents additifs peuvent être utilisés afin de moduler la réactivité du SmI_2 . Bien que le rôle de ces additifs soit de mieux en mieux compris, il reste néanmoins difficile de généraliser leur emploi. La réactivité du SmI_2 dépend principalement du substrat mis en jeu.

2.3.3. Cyclisation 4-*exo*-trig induite par l'iodure de samarium(II)

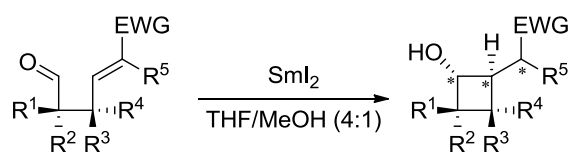
i) Cyclisation 4-*exo*-trig

Afin de former des cyclobutanes *via* une réaction de cyclisation radicalaire 4-*exo*-trig induite par le SmI_2 , deux méthodes sont possibles, soit par réaction de type Reformatsky soit par réaction intramoléculaire entre un carbonyle et un alcène.⁵²⁹ Corey a publié la formation d'un cyclobutane par réaction de type Reformatsky au SmI_2 lors de la synthèse de la paeoniflorine.⁵⁷⁵ En faisant réagir le bicyclic 374 avec du SmI_2 , Corey a obtenu le composé 375 (Schéma 139).

Schéma 139 : Formation du cyclobutane 375 par réaction de type Reformatsky au SmI_2 .

La méthode la plus utilisée pour former un cyclobutane en utilisant du SmI_2 reste néanmoins un couplage carbonyle-alcène. Procter a publié une revue sur cette réaction en

2012.⁵⁷⁶ Cette méthode permet d'obtenir des cyclobutanes et de créer jusqu'à 3 centres stéréogènes (Schéma 140).



EWG = groupement électroattracteur

Schéma 140 : Formation de cyclobutanols par couplage carbonyle-alcène au SmI_2 .

La formation d'un cycle à 4 membres par réaction radicalaire est difficile dû à la forte tension de cycle et la faible vitesse de cyclisation.⁵⁷⁷⁻⁵⁷⁹ C'est pourquoi, pour favoriser cette réaction, il est nécessaire d'utiliser des substrats possédant une substitution *gem*-dialcyle ou *gem*-dialcoxy,⁵⁸⁰⁻⁵⁸² ainsi qu'un accepteur de radicaux activé, tel qu'un carbonyle α,β -insaturé.⁵⁸³⁻⁵⁸⁵

En 1994, Weinges a décrit la première formation d'un cyclobutane par réaction de couplage carbonyle-alcène au SmI_2 .⁵⁸⁶ L'HMPA a été utilisé comme additif. Procter a pu obtenir le même produit avec un meilleur rendement en remplaçant l'HMPA par du MeOH, moins toxique (Schéma 141).⁵⁸⁷

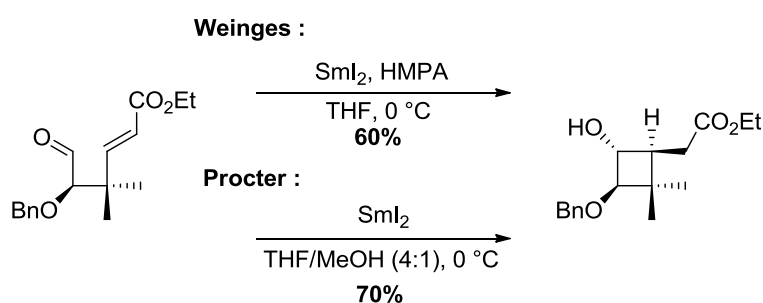
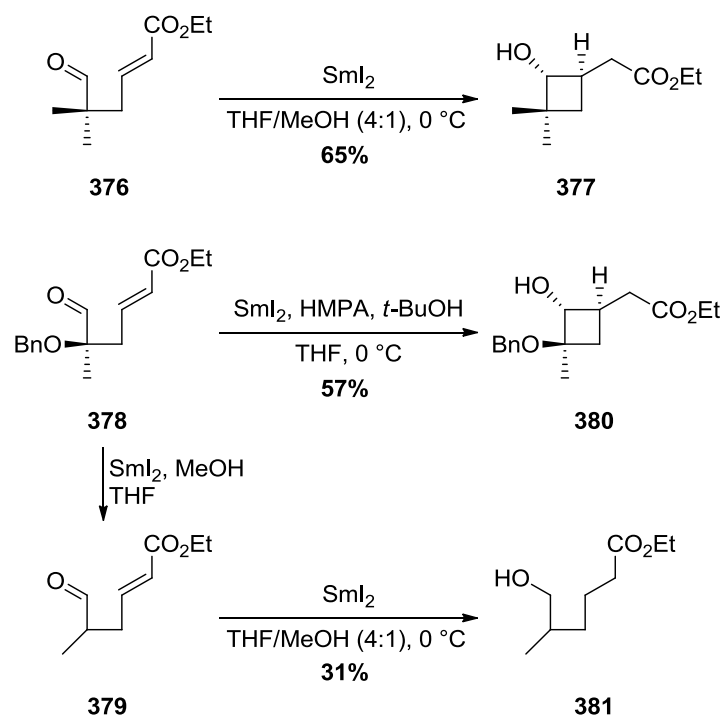


Schéma 141 : Synthèse de cyclobutanols par Weinges et Procter.

Procter a par la suite testé différents substrats pour déterminer les fonctions et substitutions compatibles avec les conditions de cette cyclisation.^{576,587} L'aldéhyde *gem*-diméthyle **376** a permis, en présence de SmI_2 et de méthanol, de fournir le cyclobutane **377** avec un rendement de 65% (Schéma 142). En présence de SmI_2 et de MeOH, le substrat *O*-benzyle **378** a conduit uniquement au produit **379** issu de la perte du groupement OBn.^{588,589} Il a été nécessaire de substituer le MeOH par un mélange d'HMPA et de *t*-BuOH pour obtenir le cyclobutane **380** avec un bon rendement. La présence de deux substituants en α de l'aldéhyde s'est avérée nécessaire dans la mesure où l'aldéhyde monométhyle **379** a donné majoritairement le produit réduit **381** montrant ainsi l'importance de l'effet *gem*-diméthyle.

Schéma 142 : Différentes substitutions pour la cyclisation induite par le SmI_2 .

Des cétones ont également pu être utilisées. Il est intéressant de noter que, dans ces cas-ci, l'additif choisi peut avoir une forte influence sur le produit de la réaction de cyclisation.⁵⁹⁰ En effet, lorsque le couplage induit par le SmI_2 de la cétone **382** a été effectué avec du MeOH, le cyclopentane **383** et l'alcène réduit **384** ont été obtenus (Schéma 143) contrairement à l'analogue aldéhyde **376** qui avait fourni uniquement le cyclobutane **377**. En remplaçant le méthanol par un mélange d'HMPA et de *t*-BuOH, le cyclobutane **385** a pu être obtenu avec 22% de rendement. Sa configuration relative a été déterminée *cis*, alors que le cyclobutane **377** issu de la cyclisation de l'aldéhyde correspondant **376** présente une stéréochimie *trans* (Schéma 142). Cette configuration *cis* a permis la formation *in situ* de la lactone **386**. L'auteur a proposé que, dans le cas de la cyclisation en utilisant du MeOH, la réaction se ferait *via* une double réduction de la double liaison suivie d'une condensation aldolique pour former le cyclopentane qui, après une protonation, générerait le composé **383**. La différence de réactivité sera développée plus loin dans cette partie (Schéma 150).

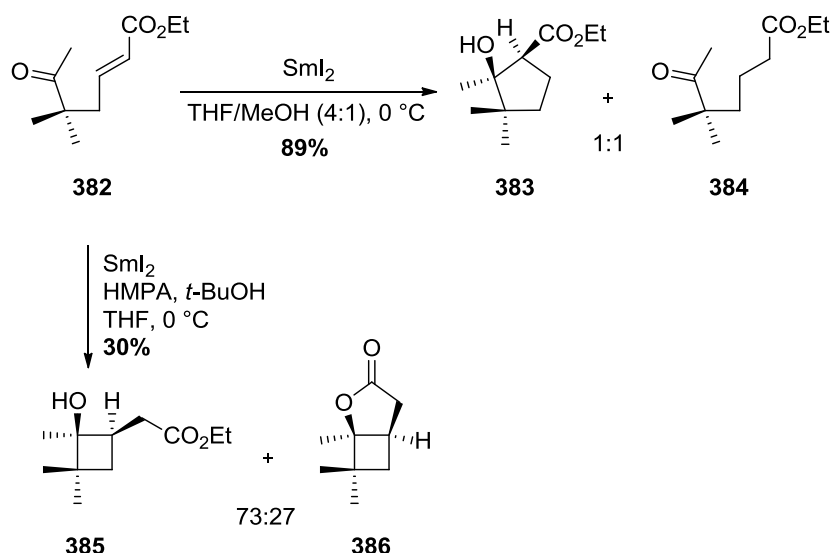


Schéma 143 : Cyclisation au SmI_2 de 382 en utilisant MeOH ou *t*-BuOH.

Des essais sur d'autres cétones ont été effectués par le groupe de Williams.^{591,592} La silyloxycétonne **387** a donné majoritairement le produit **388** où les groupements hydroxyle et ester ont une configuration relative *cis* (Schéma 144). Un diastéréomère de ce composé (**389**), dont la configuration relative n'a pas été détaillée dans la publication, a également été isolé.⁵⁹¹ La cyclisation de la alcène **390** de stéréochimie *Z* a conduit majoritairement aux produits **391** et **392**, où l'alcool et l'ester ont une configuration relative *trans*. Le produit *cis* **393** a été obtenu à l'état de traces.⁵⁹²

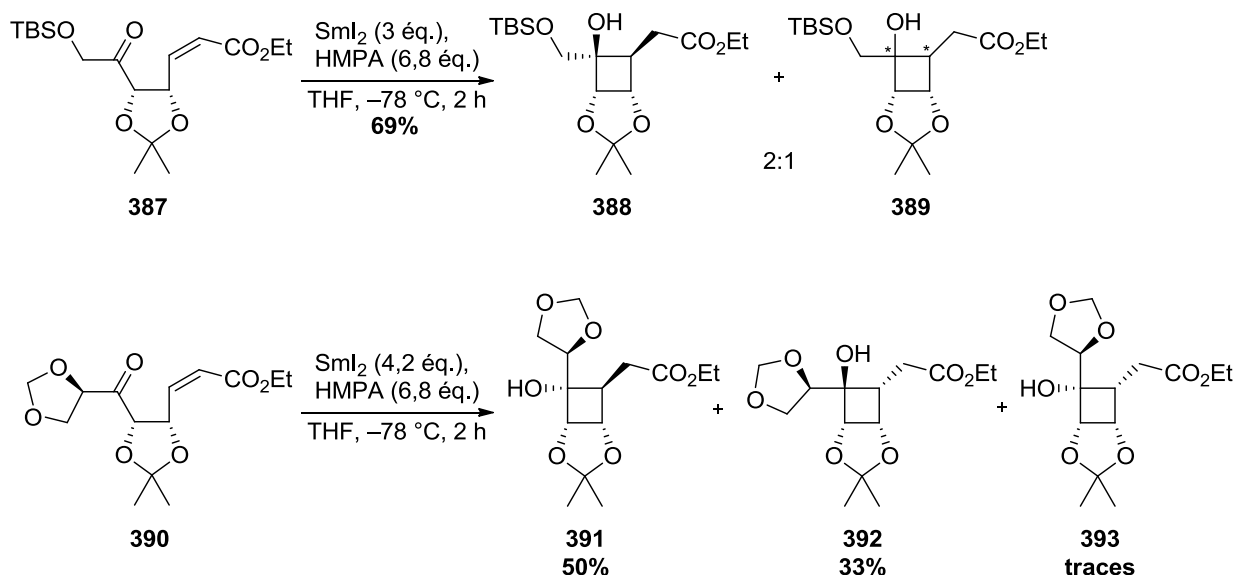


Schéma 144 : Cyclisation au SmI_2 des cétones 387 et 390.

L'ordre d'addition lors de la réaction de cyclisation au SmI_2 peut également être important.⁵⁹² Lorsque la cétone **394** a été ajoutée à une solution de SmI_2 et de HMPA, le cyclobutane a été obtenu sous la forme de quatre diastéréomères (**395** à **398**) (Schéma 145). Les composés majoritaires **395** et **398** ont une configuration relative *cis* entre l'alcool et l'ester,

conformément à ce qui avait été observé pour la cétone **387**. La formation des produits *trans* **396** et **397** est vraisemblablement due à la gêne stérique du groupement TBS lors de la cyclisation. Lorsque l'ordre d'addition a été inversé, c'est à dire lorsque le mélange SmI_2/HMPA a été ajouté à une solution de cétone **394**, le dimère **400** ainsi qu'un de ses isomères ont été obtenus. Ce composé serait issu de la cyclisation de **394** en radical cyclopentane **399** puis dimérisation. Les configurations relatives de **400** ont été élucidées par analyse par diffraction des rayons X.

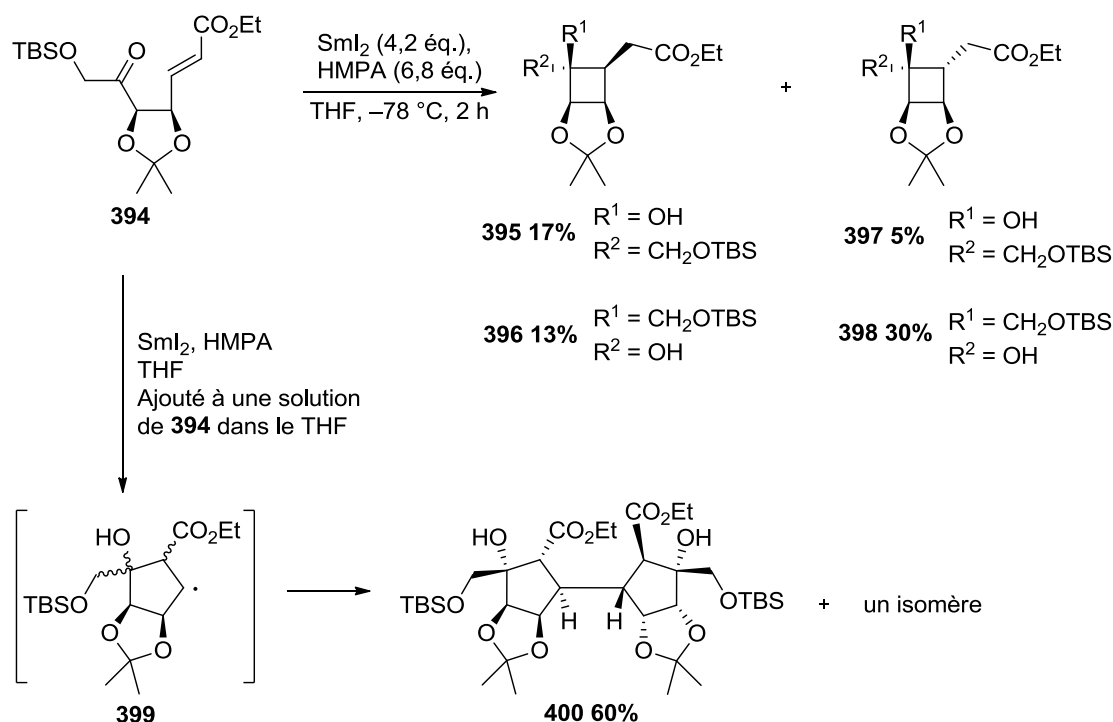
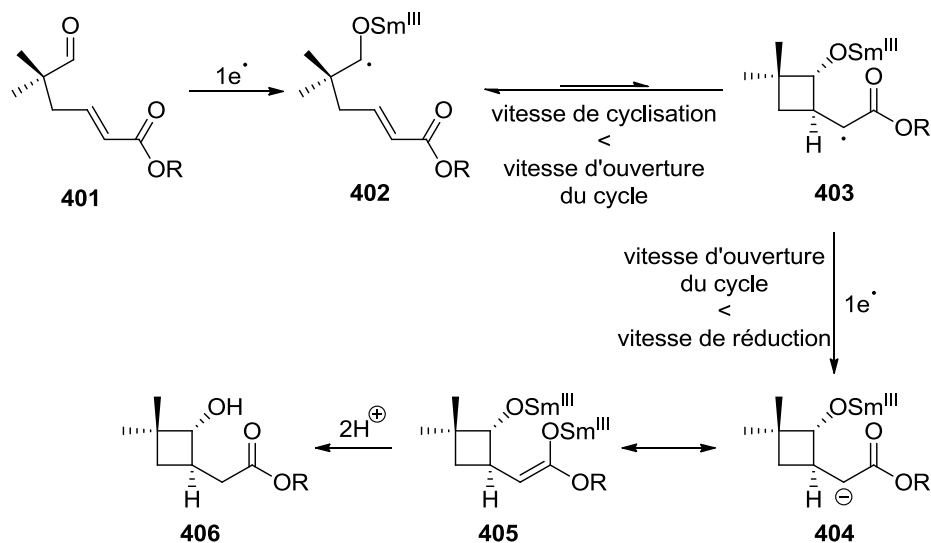


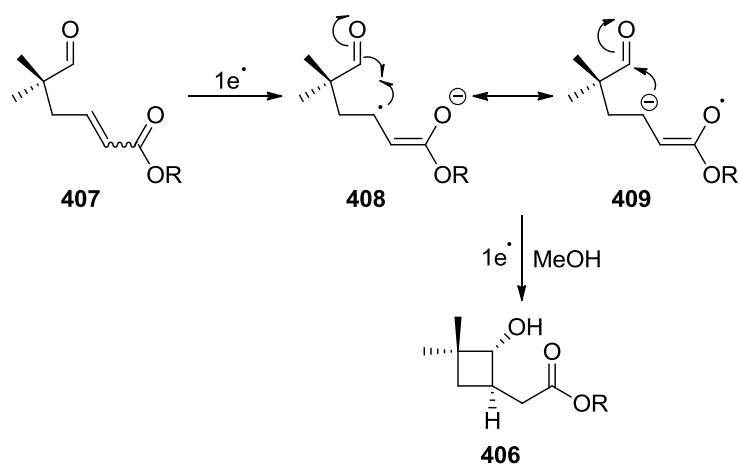
Schéma 145 : Influence de l'ordre d'addition sur la cyclisation de la cétone **394**.

ii) Mécanisme de cyclisation

Selon Procter, la cyclisation au SmI_2 se ferait par deux mécanismes possibles. Le premier nommé "carbonyl first",⁵⁷⁶ principal mécanisme de réduction des aldéhydes, passerait par la réduction dans un premier temps de l'aldéhyde **401** pour donner le radical cétyle **402** (Schéma 146). Une cyclisation radicalaire réversible conduirait alors au cyclobutane **403**. L'ouverture du radical cyclobutylméthyle se fait à une vitesse d'environ $4,7 \cdot 10^3 \text{ s}^{-1}$ alors que la vitesse de cyclisation est d'environ 1 s^{-1} .⁵⁹³ L'ouverture est plus rapide dû à la perte de la tension de cycle. Un second équivalent de SmI_2 pourrait alors réduire le composé **403** pour former l'énolate **404**. La vitesse de réduction serait d'environ $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (vitesse de réduction en utilisant du SmI_2 et du HMPA).⁵⁹⁴ Il est probable que cette seconde réduction soit plus rapide que l'ouverture du cyclobutane. L'énolate de samarium **404/405** serait finalement protoné par la source de proton utilisée (Schéma 142)



Le second mécanisme possible nommé "alkene first", impliqué généralement pour la réduction des cétones, ferait intervenir dans un premier temps la réduction de l'alcène (Schéma 147). Par ce mécanisme, la stéréochimie de la double liaison de l'ester α,β -insaturé n'aurait pas d'influence sur la réaction. La réduction de la double liaison de **407** conduirait au radical anion **408** ou **409**. La forme radical **408** pourrait cycliser avant de réduire le radical alcool et donner après protonation le produit **406**. Avec l'anion **409**, la cyclisation anionique formerait l'alcoolate qui, après réduction de l'oxygène de l'ester et protonation, conduirait au cyclobutanol **406**.



Procter propose d'utiliser les structures de transition de Beckwith pour expliquer la stéréosélectivité *trans* des produits de cyclisation 4-*exo*-trig au SmI_2 (Schéma 148).⁵⁹⁵ La structure *anti*-**410**, conduisant au produit *trans* **411** observé expérimentalement, est électroniquement plus favorable que la structure *syn*-**410** subissant une répulsion

électrostatique entre le cétyle alkoxyde et la densité électronique se développant en α du groupement électroattracteur (EWG).

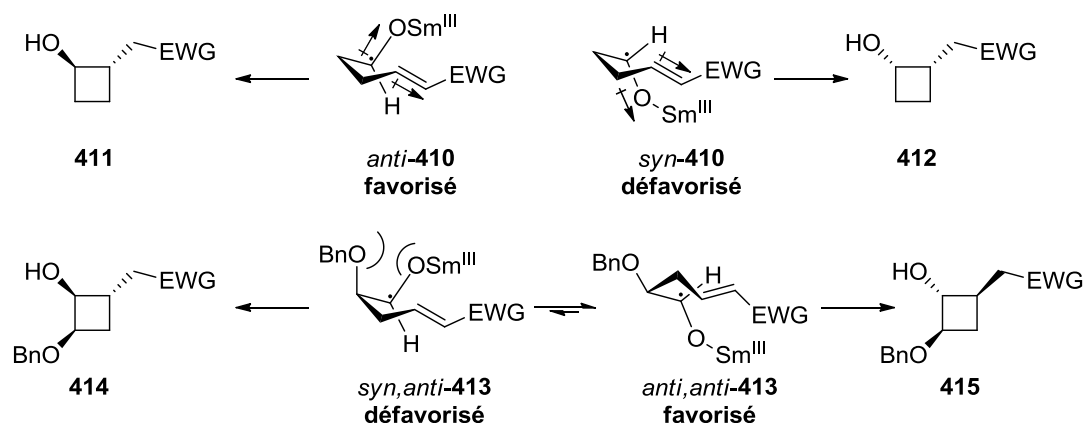


Schéma 148 : Origine de la diastéréosélectivité.

L'influence des substituants est également à prendre en compte. Par exemple, la structure de transition *anti*-413 où le radical cétyle et le groupement électroattracteur sont en *anti* peut prendre deux conformations *anti*. L'intermédiaire *syn,anti*-413 génère une répulsion électrostatique entre le groupement OBn et le groupement alkoxyde. L'autre intermédiaire, le composé *anti,anti*-413, minimise ces interactions et donc conduit à la formation du produit majoritaire *trans,trans* 415.

Il est intéressant de noter que, dans le cas des cyclisations 4-*exo*-trig développées par Williams, telle que pour la cétone 387 (Schéma 144), le produit *cis* est obtenu.⁵⁹¹ Dans ce cas-ci, les structures de transition de Beckwith *syn*-416 et *anti*-416 sont toutes deux favorisées par activation du groupement électroattracteur par coordination au samarium (Schéma 149). Cependant, la structure *anti*-416 est défavorisée dû à une gêne stérique entre le substituant de la cétone et l'ester.

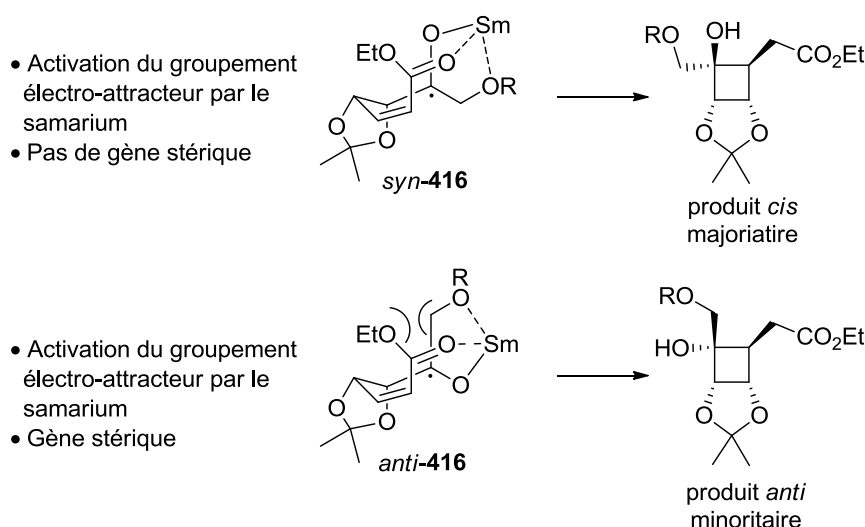


Schéma 149 : Rationalisation de la formation majoritaire des produits cycliques *cis*.

Il est fort probable que la réaction de la cétone **382** en présence de SmI_2 (Schéma 143) passe par un mécanisme "alkene first". Ceci expliquerait les différents produits isolés lorsque le MeOH ou le *t*-BuOH ont été utilisés (Schéma 150). La double liaison de **382** serait dans un premier temps réduite pour donner le radical anion **417**. En présence de méthanol, la protonation serait plus rapide que la cyclisation donnant ainsi le radical **418**. Une seconde réduction conduirait au composé **419**. Celui-ci cycliserait pour donner le cyclopentane **383** ou serait hydrolysé pour former la cétone **384** (Schéma 143).

En utilisant du *t*-BuOH, la cyclisation serait plus rapide que la protonation de l'anion **417**. Le cyclobutane **420** serait alors formé. Une seconde réduction, puis l'hydrolyse, conduirait aux composés **385** et **386**.

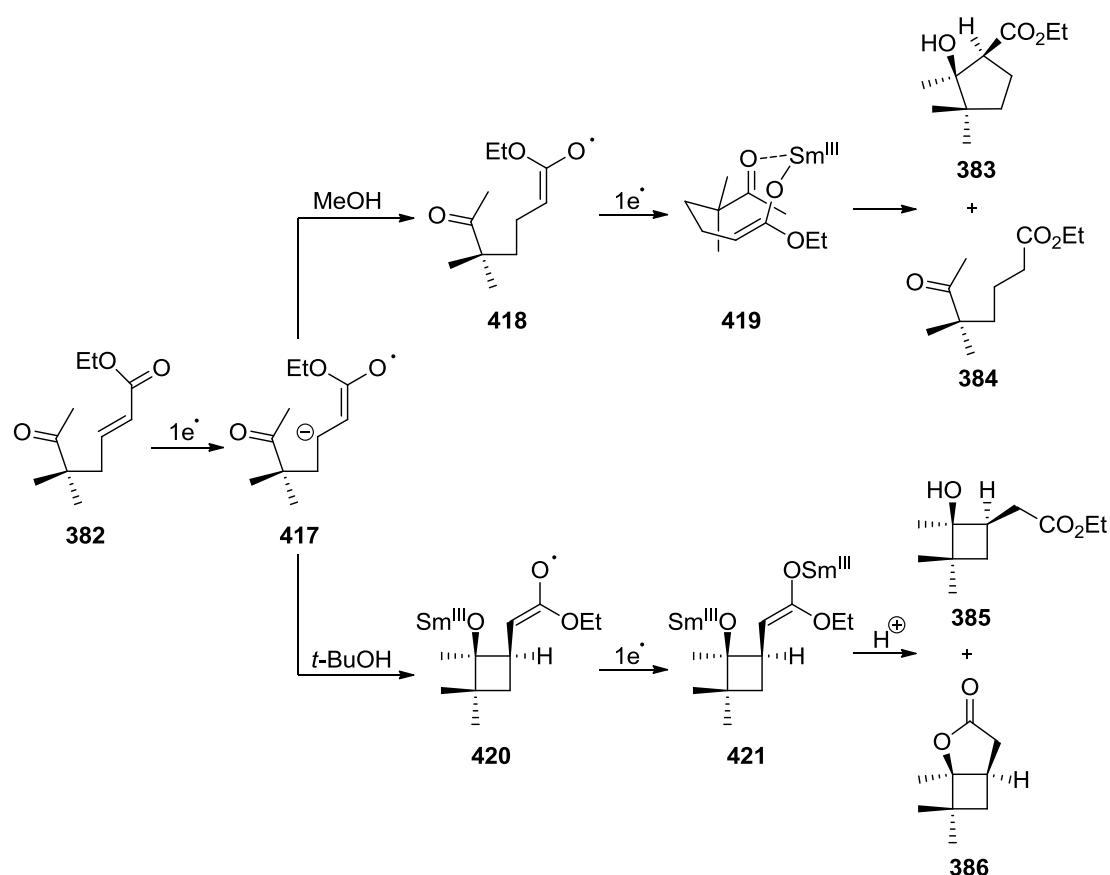


Schéma 150 : Mécanisme proposé pour l'influence de l'alcool utilisé lors de la cyclisation induite par le SmI_2 de **382**.

Finalement, Procter a publié une cyclisation 4-*exo*-trig entre un carbonyle et un alcène dont le stéréocontrôle est régit par un groupement silyloxy.⁵⁹⁶ En présence de SmI_2 et de MeOH, l'aldéhyde **422** a fourni le composé *trans* **423** avec un faible rendement (Schéma 151). Le produit **424** correspondant à une élimination du groupement OTBS a également été isolé. L'ajout de TFE, source de proton plus acide et moins activante, modifiant donc le potentiel de réduction de SmI_2 , a été envisagé afin de limiter ce produit d'élimination. Cet alcool fluoré a ainsi permis d'obtenir les cyclobutanes **423** et **425** avec 80% de rendement

global, le produit d'élimination **424** n'étant pas été observé. Cependant, la diastéréosélectivité obtenue est plus faible.

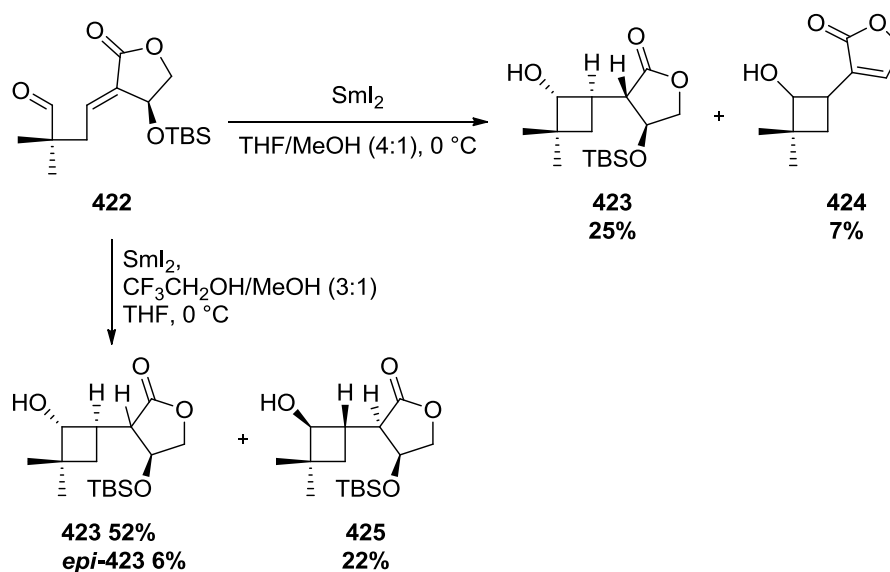


Schéma 151 : Cyclisation induite par le SmI₂ stéréocontrôlée par un groupement OTBS.

Procter propose d'expliquer la formation des composés observés **423** et **425** par les intermédiaires **426** et **427** (Figure 46). La gêne stérique du groupement silyloxy aurait dû conduire majoritairement au composé **425** impliquant une cyclisation *via* la face moins encombrée de la lactone (structure **426**). Le produit **423** serait issu de l'intermédiaire **427** pour lequel le samarium est coordonné à l'oxygène du groupement silyloxy formant un chélate à 9 membres.

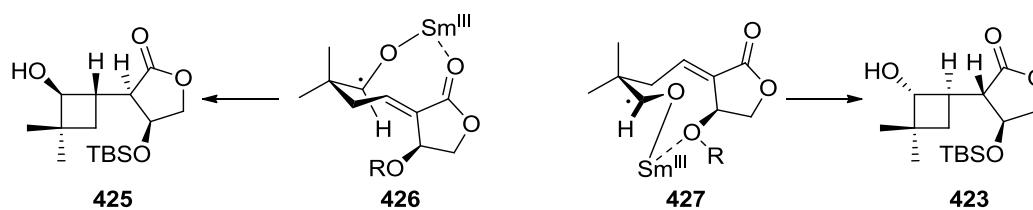


Figure 46 : Possible origine du stéréocontrôle lors de la formation de **423**.

2.3.4. Formation de la partie cyclobutane

Après ces rappels bibliographiques sur les cyclisations radicalaires induites par le SmI₂, la suite de ce chapitre sera consacrée à nos résultats dans le domaine et à leurs applications en vu de la synthèse de glycomimétiques originaux.

Les essais de cyclisation induite par le SmI_2 ont dans un premier temps été testés sur l'ester α,β -insaturé (*E*)-**330** afin de déterminer les conditions expérimentales optimales (Schéma 152, Tableau X).

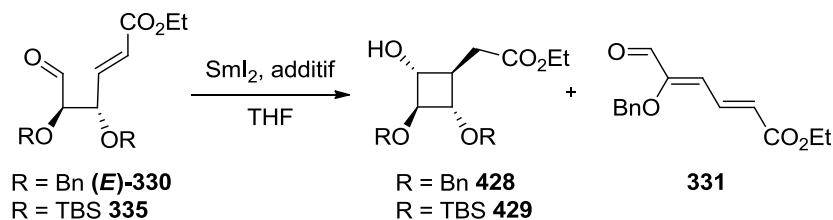
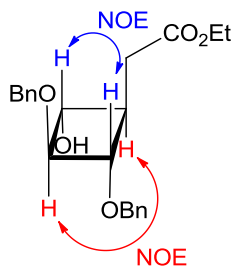
Schéma 152 : Cyclisation induite par le SmI_2 (*E*)-**330** et **335**.

Tableau X : Optimisation de la cyclisation des aldéhydes.

Entrée	R	SmI_2 (éq.)	Additif (éq.)	T	Durée	Produit(s)
1	Bn	3	HMPA (6,8 éq.)	-78 °C	2 h	-
2	Bn	3	HMPA (6,8 éq.)	-78 °C → t.a.	16 h	428 (15%) 331 (6%)
3	Bn	3	MeOH (2,9 éq.)	0 °C → t.a.	16 h	428 (14%)
4	Bn	3	MeOH (2,9 éq.)	-78 °C	2,5 h	428 (28%)
5	Bn	3	MeOH (22 éq.)	-78 °C	2,25 h	428 (21%)
6	Bn	3	MeOH (2,9 éq.)	-78 °C	30 min	428 (27%)
7	Bn	3	MeOH (2,9 éq.)	-78 °C	10 min	428 (42%)
8	TBS	3	MeOH (2,9 éq.)	-78 °C	30 min	- ^a
9	TBS	3	MeOH (2,9 éq.)	-40 → 0 °C	5,5 h	- ^b

a : **335** isolé avec 82% de rendement; b : **335** isolé avec 20% de rendement.

La cyclisation a d'abord été testée dans les conditions classiques de cyclisation 4-*exo*-trig induite par le SmI_2 à l'aide de HMPA.⁵⁹¹ En laissant la réaction agiter 2 h (Tableau X, entrée 1), aucun produit n'a été isolé. Prolonger la réaction en la laissant remonter à température ambiante pendant la nuit a permis d'isoler le cyclobutane **428** sous la forme d'un seul diastéréomère avec 15% de rendement (Tableau X, entrée 2). La configuration *trans* des centres stéréogènes formés a été déterminée par RMN 2D COSY et NOESY (Figure 47).

Figure 47 : Effets NOE observés pour le cyclobutane **428**.

Il est à noter que, lors de cette étape clé, la configuration des centres stéréogènes formés correspond à celle désirée pour la synthèse de notre molécule cible **112**. Lors de cet essai, l'aldéhyde de départ partiellement racémisé ainsi qu'un produit issu de l'élimination d'un groupement OBn (**331**, Schéma 112) ont été isolés. Il est à noter que, bien que le produit **331** soit présent avant purification (pics caractéristiques de ce produit présent lors de la RMN ^1H du brut réactionnel), ce composé a également pu se former par dégradation de l'aldéhyde **330** lors de la purification sur gel de silice comme cela a été observé lors de la formation de l'aldéhyde **330** par oxydation de Swern (Schéma 112). La présence de **331** n'est plus décelée dans le brut réactionnel lorsque le HMPA est remplacé par du MeOH et il se forme uniquement lors de l'étape de purification. De part le proche R_f entre ce produit et l'aldéhyde **330** de départ, ce dernier n'a pas été pas récupéré dû à la difficulté de l'obtenir pur. L'utilisation de MeOH⁵⁹⁷ à la place de HMPA a conduit en 16 h à 14% du produit **428** (Tableau X, entrée 3). Diminuer la température à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ et raccourcir le temps de réaction à 2,5 h a permis de doubler le rendement (Tableau X, entrée 4) et de limiter la dégradation observée par CCM. L'ajout d'un plus grand nombre d'équivalents de MeOH afin de favoriser la protonation lors de la réaction de cyclisation n'a pas amélioré le rendement (Tableau X, entrée 5). En diminuant encore le temps de réaction, le rendement en **428** a pu être augmenté à 42% (Tableau X, entrées 6 et 7). Afin d'étudier l'influence des groupements protecteurs pour cette réaction radicalaire, la cyclisation induite par le SmI_2 a été testée sur l'aldéhyde **335** protégé par des groupements silyles. En 30 min dans le THF avec du MeOH, seul le substrat de départ a été récupéré avec 82% de rendement (Tableau X, entrée 8). En essayant de forcer les conditions réactionnelles, en augmentant la température et le temps de réaction, de la dégradation a été observée (Tableau X, entrée 9). Les essais sur le composé **335** n'ont par conséquent pas été poursuivis.

Lorsque la réaction de cyclisation radicalaire au SmI_2 a été effectuée sur l'aldéhyde (*Z*)-**330** en utilisant les conditions de l'entrée 7 du Tableau X, les meilleures conditions jusqu'à présent réalisées, un rendement du même ordre de grandeur que pour le composé (*E*)-**330** a été obtenu (Schéma 153). Le cyclobutane formé possède la même stéréochimie que celui issu de la cyclisation de l'aldéhyde (*E*)-**330**.

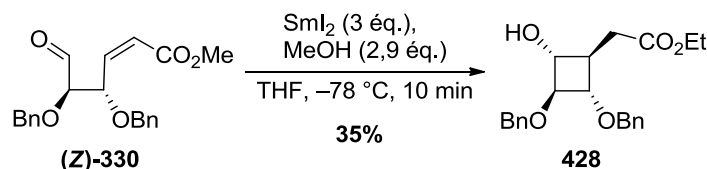


Schéma 153 : Formation de **428** à partir de (*Z*)-**330**.

Ce résultat permet ainsi une simplification pratique de la synthèse et augmente son rendement global : dans la mesure où les alcènes *Z* et *E* de **330** donnent le même produit après cyclisation induite par le SmI_2 , les alcools **329** n'ont plus été séparés lors de la purification sur gel de silice de la réaction de Wittig (Schéma 112). L'oxydation de Swern est

ainsi réalisée sur le mélange d'alcools obtenus. L'optimisation des conditions réactionnelles de cyclisation 4-*exo*-trig a donc par la suite été effectuée sur un mélange des deux diastéréomères.

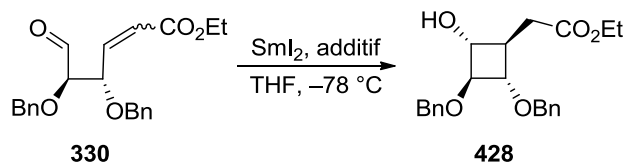


Schéma 154 : Cyclisation de l'aldéhyde 330.

Tableau XI : Optimisation de la cyclisation de 330.

Entrée	Ratio 330 Z/E	SmI ₂ (éq.)	Additif(s) (éq.)	Durée	Rendement
1	63:37	3	MeOH (2,9 éq.)	5 min	41%
2	63:37	4	H ₂ O (8 éq.) LiBr (12 éq.)	5 min	53%
3	31:69	4	H ₂ O (8 éq.) LiBr (12 éq.)	5 min	51%
4	31:69	4	HFIP (8 éq.) LiBr (12 éq.)	5 min	67%
5	31:69	4	TFE (8 éq.) LiBr (12 éq.)	5 min	20%

La diminution du temps de réaction de 10 à 5 min en utilisant du méthanol n'a pas permis d'augmenter le rendement (Tableau X, entrée 7 et Tableau XI, entrée 1). L'utilisation de LiBr et d'H₂O comme additifs^{571,598} a permis d'améliorer le rendement de 10% (Tableau XI, entrée 2). L'influence du ratio des deux diastéréomères de **330** a également été étudié. L'utilisation d'un mélange d'aldéhyde **330** où l'alcène *Z* ou *E* est majoritaire n'a pas d'influence sur le rendement (Tableau XI, entrées 2 et 3). Finalement, en s'inspirant de la substitution de l'eau par du 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (HFIP) décrite par Py (Schéma 135),⁵⁷¹ 67% de rendement a pu être atteint (Tableau XI, entrée 4). L'utilisation de 2,2,2-trifluoroéthan-1-ol (TFE) a donné plus de dégradation que lorsque l'HFIP a été utilisé conduisant à un rendement de seulement 20% (Tableau XI, entrée 5). Cela indique que le TFE serait plus réactif que l'HFIP et qu'il faudrait diminuer encore le temps de réaction, ce qui est néanmoins difficile dans nos conditions, et ce sans garantie d'obtenir un meilleur rendement qu'avec l'HFIP. À la suite de cette étude, ce sont les conditions avec l'HFIP (Tableau XI, entrée 4) qui ont donc été retenues.

L'échelle sur laquelle est effectuée cette réaction est également un facteur important. En effet, après optimisation du temps réactionnel, lorsque la réaction a été effectuée sur une échelle de l'ordre de 0,32 mmol, la réaction a permis d'obtenir 67% de rendement en 5 min (Tableau XI, entrée 4). Pour 0,65 mmol, la réaction a nécessité 12 min avec une légère baisse

de rendement à 61%. Finalement, en doublant de nouveau les quantités de substrat, pour 1,3 mmol d'aldéhyde **330**, le temps de réaction a dû être prolongé à 19 min pour obtenir un rendement de 57%. Ces temps, déterminées empiriquement par plusieurs essais, ont été choisis afin d'optimiser l'équilibre entre conversion du substrat de départ et dégradation observée. Des essais sont actuellement en cours afin de réaliser la réaction de cyclisation au SmI_2 sur 2,6 mmol d'aldéhyde **330**.⁵⁹⁹ Les premiers essais sur cette quantité en prolongeant le temps de réaction ont montré que l'aldéhyde réagit peu, même après 1h10 de réaction, et seul 15% de produit **428** a été isolé au maximum. Ceci indique donc la sensibilité de cette réaction à la quantité de substrat utilisée. En augmentant la température à $-45\text{ }^\circ\text{C}$ et en augmentant la concentration de l'aldéhyde dans le THF par deux, un premier essai a permis d'obtenir 40% de produit en 15 min. Beaucoup de dégradation étant observée, des essais pour optimiser les conditions réactionnelles sur cette quantité sont en cours au sein du laboratoire.

En se référant aux études effectuées par Procter sur la cyclisation 4-*exo*-trig induite par le SmI_2 d'aldéhydes, nous supposons que la réaction de cyclisation pour l'aldéhyde **330** passerait par un mécanisme de type "carbonyl first" (Schéma 146, Schéma 155). L'aldéhyde serait tout d'abord réduit par le SmBr_2 , formé *in situ* par réaction entre le SmI_2 et le LiBr ,⁵⁶⁸ pour donner le radical **430**. Ce dernier réagirait intramoléculairement avec la double liaison de l'ester α,β -insaturé pour former le radical cyclobutane **431**. Par réduction avec une seconde molécule de SmBr_2 , l'anion **432/433** serait obtenu. La protonation de ce dernier avec du HFIP conduirait au cyclobutane **428**.

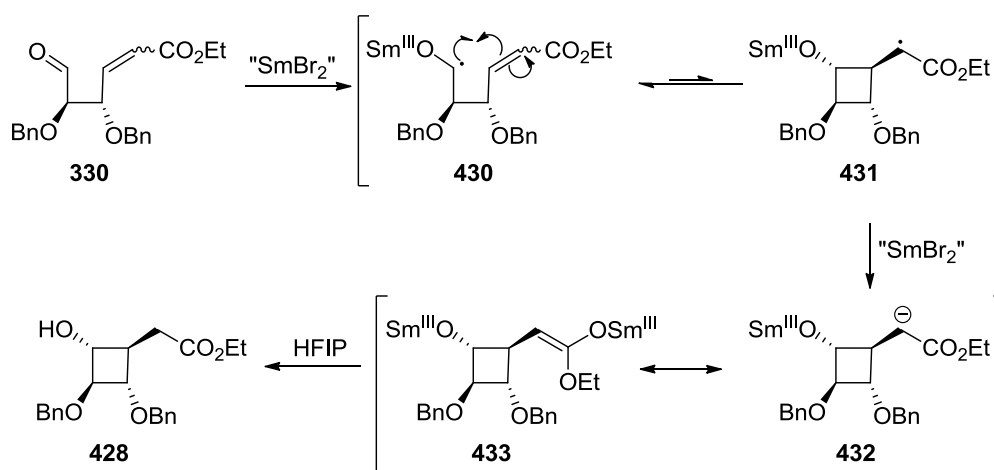


Schéma 155 : Mécanisme proposé pour la cyclisation de **330**.

La diastéréosélectivité de cette réaction peut être rationalisée de la manière suivante (Schéma 156). Pour l'alcène (*E*)-**330**, deux structures de transitions sont possibles. La structure de transition *syn*-(*E*)-TS est défavorisée par rapport à la structure *anti*-(*E*)-TS à cause de répulsions électrostatiques entre les doublets non liants de l'oxygène en position 1 et le radical en train de se former en α de la fonction ester. La structure *anti*-(*E*)-TS est donc majoritaire et conduit au cyclobutanol **428** observé expérimentalement. De même, pour

l'alcène (*Z*)-**330**, la structure de transition *syn*-(*Z*)-TS est défavorisée dû à la répulsion électrostatique entre les doublets non liants de l'oxygène en position 1 et le radical en train de se former en α de la fonction ester ainsi qu'à la gêne stérique entre le carbonyle de l'ester et le groupement benzyloxy en position 3. La structure *anti*-(*Z*)-TS est donc favorisée et conduit également au composé **428**. De plus, ces structures *anti*-(*Z*)-TS et *anti*-(*E*)-TS sont également favorisées car elles minimisent les répulsions stériques entre les substituants vicinaux.

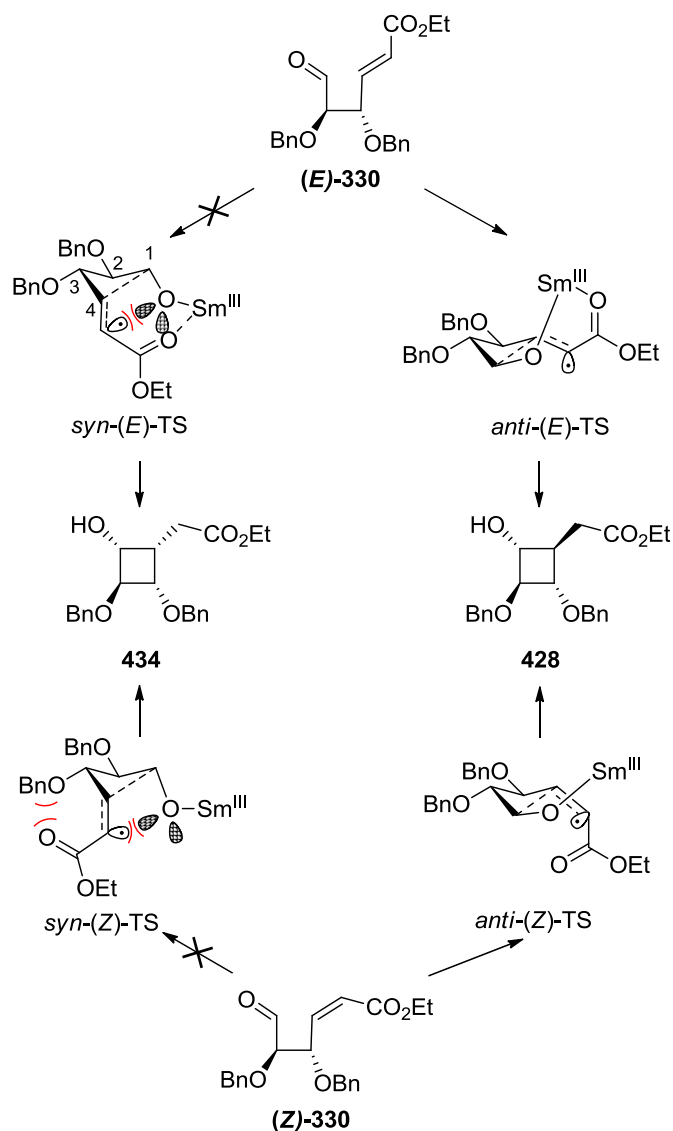


Schéma 156 : Origine possible de la diastéréosélectivité de la cyclisation induite par le SmI₂.

2.3.5. Cyclisation avec une oxime

La cyclisation induite par le SmI₂ fonctionnant sur l'aldéhyde **330** avec de bons rendements, nous avons souhaité par la suite effectuer cette cyclisation en utilisant la seconde

stratégie évoquée dans la partie 2.1 faisant intervenir une oxime (Schéma 111). Bien que cette approche permettrait d'obtenir plus rapidement le squelette souhaité avec formation du carbone spiranique *via* la cyclisation radicalaire, cette dernière semblait plus risquée que notre première stratégie. En effet, à notre connaissance, aucune cyclisation entre un carbonyle et une oxime n'est décrite dans la littérature pour former un cycle à 4 membres et une seule cyclisation fait intervenir une cétoxime pour la formation de cycles à 5 membres.⁶⁰⁰ La plupart des travaux décrits pour le couplage d'un aldéhyde et d'une oxime utilise généralement du SmI_2 ou du Bu_3SnH .

Les premiers exemples de cyclisations entre un carbonyle et une oxime en utilisant du SmI_2 ont été décrits par le groupe de Chiara.⁶⁰¹⁻⁶⁰⁴ En présence de SmI_2 et de *t*-BuOH comme additif, la cétone **435** a donné le cyclopentane **436** sous la forme d'un seul diastéréomère avec 80% de rendement. L'alcool formé et l'amine ont une configuration relative *trans* (Schéma 157). Le rendement et la diastéréosélectivité observés sont meilleurs que lorsque Bu_3SnH a été utilisé.⁶⁰⁵ Dans ce dernier cas, un mélange de deux diastéréomères en proportions 1:2,4 est isolé avec un rendement de 68%. L'utilisation d'un excès d'eau pendant la réaction a permis d'hydrolyser *in situ* la liaison N-O⁶⁰⁶ afin de former l'amine primaire qui a pu être acétylée afin de donner le cyclopentanol **437** avec 82% de rendement en 2 étapes.

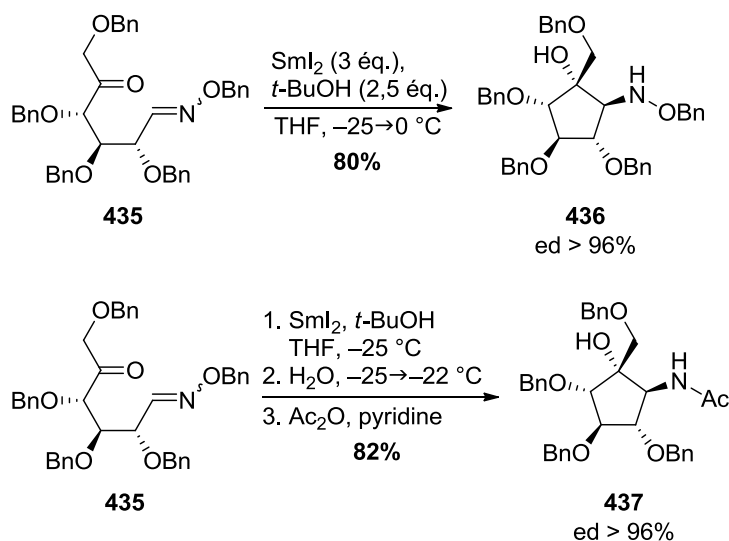


Schéma 157 : Cyclisations induites par le SmI_2 de **435**.

Il est à noter que peu d'exemples de cyclisations entre une oxime et un aldéhyde sont cités dans la littérature.⁶⁰² Par exemple, l'alcool **438** est oxydé en aldéhyde, puis est directement mis à réagir en présence de SmI_2 et *t*-BuOH pour former les cyclopentanol **439** et **440** (Schéma 158).

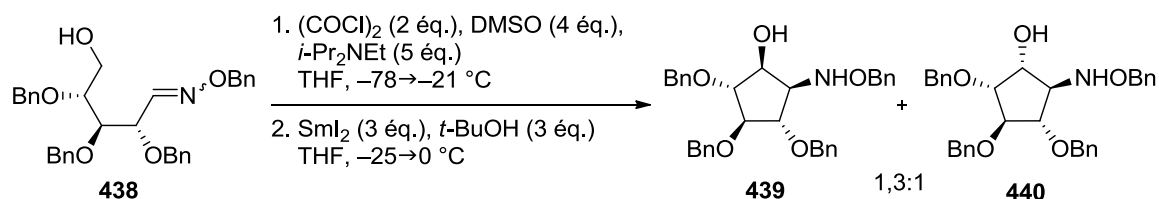


Schéma 158 : Cyclisation de l'hydroxy-oxime 438.

Parmi tous les essais de cyclisations radicalaires utilisant du Bu_3SnH , seul un exemple met en jeu une cétooxime (Schéma 159).⁶⁰⁰

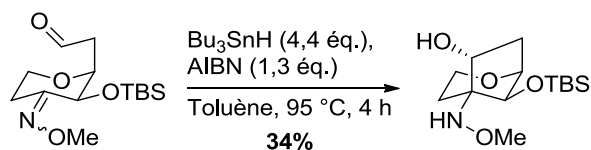


Schéma 159 : Cyclisation intramoléculaire faisant intervenir une cétooxime.

Le β -cétooxime-ester **326** (Schéma 111) nécessaire à cette étude a été synthétisé à partir de la lactone **327** (Schéma 160). En présence de LDA et d'acétate d'éthyle, le composé **327** a donné le lactol **441** sous la forme de deux diastéromères inséparables par chromatographie sur gel de silice. Par réaction avec le sel hydrochlorure de benzyloxyamine, **441** a conduit à la cétooxime **442**.⁶⁰¹ Une oxydation de Swern a permis d'obtenir l'aldéhyde **443** correspondant sous la forme de deux diastéromères. Les excès diastéréomériques de **442** et de **443** n'ont cependant pas pu être déterminés. Des alternatives à cette oxydation, telle que l'utilisation de PCC ou de $\text{SO}_3 \cdot \text{pyridine}$, ont été testées mais n'ont pas permis de former l'aldéhyde souhaité.

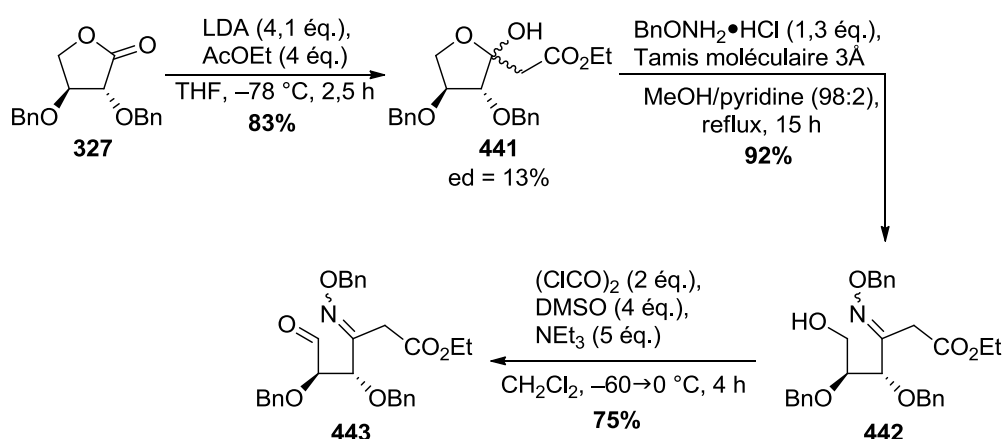
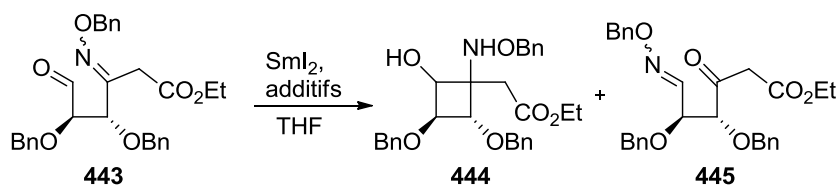


Schéma 160 : Synthèse de l'aldéhyde 443.

Différentes conditions de cyclisations ont par la suite été testées afin de former le cyclobutane **444** désiré (Schéma 161, Tableau XII).

Schéma 161 : Cyclisation de 443 induite par le SmI_2 .Tableau XII : Essais de cyclisation de 443 induite par le SmI_2 .

Entrée	SmI_2 (éq.)	Additif(s) (éq.)	T	Temps	Produit
1	3	<i>t</i> -BuOH (3 éq.)	-25 °C	2 h	- ^a
2	3	MeOH (3 éq.)	-25 °C 0 °C	1 h 1 h	- ^a
3	4	LiBr (12 éq.) HFIP (8 éq.)	-78 °C	5 min	445 (70%)
4	4	LiBr (12 éq.) HFIP (8 éq.)	-78 °C -78→0 °C	1 h 4 h	445 (70%)
5	6	LiBr (12 éq.) HFIP (8 éq.)	-78 °C -78 °C→t.a.	1 h 4 h	445 (68%)
6	4	LiBr (12 éq.) H ₂ O (8 éq.)	-78 °C -25 °C	1 h 1 h	445 (quant.)
7	3	HMPA (6,8 éq.)	-78 °C -78 °C→t.a.	1 h 15 h	445 (52%)

a : **443** est récupéré quantitativement.

Les essais de cyclisation ont été testés dans un premier temps en s'inspirant des conditions développées par Marco-Contelles et Chiara (Tableau XII, entrée 1).⁶⁰² Le substrat de départ **443** est récupéré quantitativement après purification. En substituant le *t*-BuOH par du MeOH (Tableau XII, entrée 2), alcool moins encombré, aucune réaction n'est observée en CCM même en remontant à 0 °C. En utilisant les meilleures conditions déterminées pour la cyclisation de l'aldéhyde **330** (Tableau XII, entrée 3), seule l'oxime **445** a pu être isolée avec un rendement de 70%. Il a été supposé que ce produit se formait lors de l'hydrolyse en milieu acide de la réaction de cyclisation. Pour les entrées 1 et 2, une hydrolyse basique en utilisant du NaHCO_3 afin de respecter le protocole de Marco-Contelles et Chiara a été effectuée pouvant ainsi expliquer pourquoi le composé **445** n'était pas formé dans ces cas là. Pour valider cette hypothèse, l'aldéhyde **443** a été mis à réagir dans de l'HCl 1N et du THF (Schéma 162). La cétone **445** a bien été isolée avec 93% de rendement et un excès diastéréomérique de 60%.

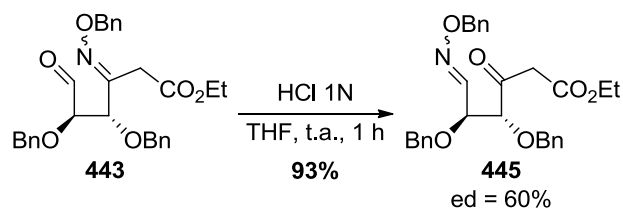
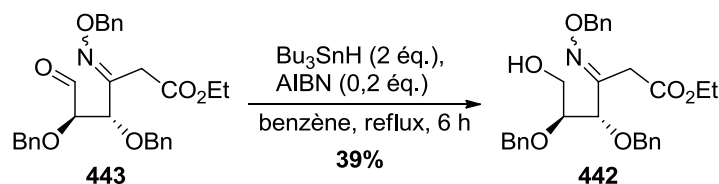


Schéma 162 : Formation de la cétone 445.

En reprenant les dernières conditions de cyclisation effectuées (Tableau XII, entrée 3), et en prolongeant le temps de réaction ainsi qu'en augmentant la température (Tableau XII, entrée 4) ou le nombre d'équivalents de SmI_2 (Tableau XII, entrée 5), aucune amélioration n'a été observée. La substitution de l'HFIP par de l'eau comme source de proton n'a pas permis d'isoler le cyclobutane **444** (Tableau XII, entrée 6). Enfin, en utilisant du HMPA comme additif, seule l'oxime **445** a été isolée avec 52% de rendement (Tableau XII, entrée 7). Ces différentes conditions montrent la difficulté de notre substrat **443** à cycliser. Cela pourrait être dû à la présence d'un proton particulièrement acide en α du groupement ester et de la cétoxime ou à la tension de cycle générée. La vitesse de réduction par une molécule de SmI_2 après cyclisation pourrait ainsi être beaucoup moins rapide que la vitesse d'ouverture de cycle. Cependant, dans la mesure où seul le produit de départ est observé en CCM avant hydrolyse de la réaction, il est peut probable que cette dernière hypothèse soit valide. Le produit réduit **442** aurait dû être observé le cas échéant. Le substrat **445** a également été mis à réagir dans les conditions du Tableau XII entrées 4, 5 et 7 pour tester la réaction de couplage radicalaire avec un substrat possédant une structure proche de celle de **443**. Cependant, seul le produit de départ **445** a été isolé avec un rendement d'au moins 50%. Finalement, un essai de cyclisation en utilisant du Bu_3SnH et de l'AIBN a également été effectué. Avec l'aldéhyde **443**, seul le produit réduit **442** a été isolé avec 39% de rendement (Schéma 163). En utilisant la cétone **445** et en chauffant à reflux pendant 20 h, seule de la dégradation a été observée.

Schéma 163 : Essai de cyclisation de 443 en utilisant Bu_3SnH et AIBN.

Des essais d'oxydation du lactol **441** ont été réalisés afin d'obtenir l'analogue **447** pour tester la réaction de couplage sur un substrat plus simple en l'absence de fonctions azotées (Schéma 164). Des oxydations de Swern, au PCC et au Dess-Martin periodinane (DMP) ont été évaluées. De la dégradation a malheureusement été majoritairement observée et l'aldéhyde **446** n'a pas pu être obtenu.

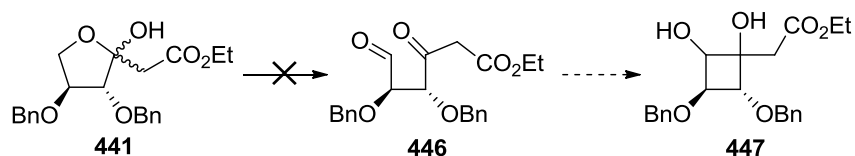


Schéma 164 : Synthèse envisagée pour la formation de 447.

L'utilisation de l'analogue bromé **448** a par la suite été envisagée,⁵⁹⁹ en se référant aux travaux de Marco-Contelles et de Chiara, pour effectuer une cyclisation 4-*exo*-trig entre un halogène et une oxime.⁶⁰²

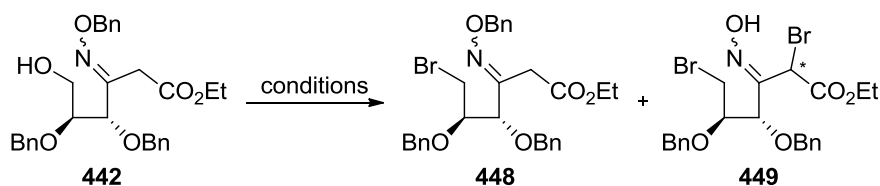


Schéma 165 : Formation du composé bromé 448.

Tableau XIII : Essais de bromation de 442.

Entrée	Réactifs	Solvant	T	t	Produit
1	CBr ₄ (1,2 éq.) PPh ₃ (2 éq.)	Pyridine	65 °C	4,5 h	449 (28%, ed > 96 %)
2	CBr ₄ (1,2 éq.) PPh ₃ (2 éq.)	Pyridine	t.a.	2 h	-
3	Br ₂ (1,4 éq.) PPh ₃ (1,5 éq.) Pyridine (1,7 éq.)	CH ₂ Cl ₂	0 °C	2 h	-

Les conditions publiées par Marco-Contelles et Chiara ont tout d'abord été utilisées pour introduire l'atome de brome.⁶⁰² La réaction de **442** à 65 °C dans la pyridine aurait conduit à la formation du dérivé dibromé **449**, pour lequel l'oxime serait déprotégée, avec un rendement de 28% (Tableau XIII, entrée 1). La température a donc été diminuée pour éviter cette dibromation mais aucun produit n'a alors été isolé (Tableau XIII, entrée 2). Enfin, en utilisant du brome,⁶⁰⁷ seule de la dégradation a été obtenue.

Finalement, l'approche par cyclisation d'une nitroène a été considérée (Schéma 166).^{599,608} Cependant, les différents essais de formation de la nitroène **450** en faisant réagir le lactol **441** et la *N*-Benzylhydroxylamine n'ont pas été concluants à ce jour.

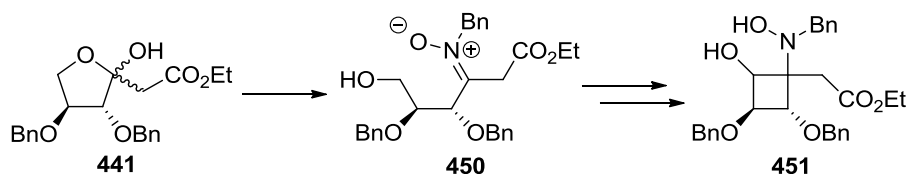


Schéma 166 : Cyclisation via une nitroène.

Dans la mesure où tous les essais effectués n'ont pas amené à l'obtention du cyclobutane désiré, cette stratégie de cyclisation *via* une oxime ou une nitroène a été mise de côté.

2.4. Synthèse de carbasucre à 4 membres

Ayant en main, le cyclobutanol **428**, obtenu par cyclisation induite par le SmI_2 , la synthèse envisagée pour obtenir notre molécule cible **112** peut-être poursuivie (Schéma 167). Elle sera développée dans le chapitre 3. La formation du composé **428** peut également être directement appliquée à la synthèse des premiers exemples de carbasucres à 4 membres.⁶⁰⁹

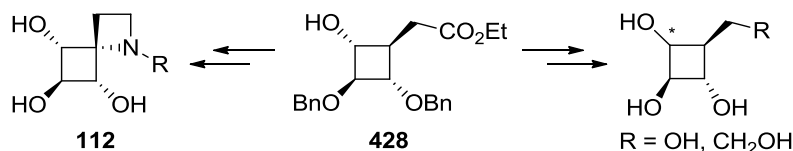


Schéma 167 : Synthèse de la molécule cible **112** et de carbasucres à partir de **428**.

2.4.1. Les carbasucres

Pour une bibliographie plus complète sur les carbasucres, le lecteur pourra se référer à une revue relativement récente de Gómez et López.⁶¹⁰ Les carbasucres principaux sont des carbafuranoses et des carbapyranoses. Quelques exemples de carbasucres à 7,⁶¹¹⁻⁶¹⁵ 8,⁶¹⁶⁻⁶²⁰ et 9⁶²¹ membres ont été rapportés dans la littérature.

Les premiers exemples de sucres dans lesquels l'oxygène endocyclique a été substitué par un groupement méthylène ont été développés par McCasland entre 1966 et 1968 et ont alors été nommés "pseudosucres".⁶²²⁻⁶²⁴ Ils sont connus aujourd'hui sous le nom de "carbasucres".⁶²⁵ Les carbafuranoses n'existent pas naturellement. Il est néanmoins possible de les trouver comme sous-unité de produits naturels tels que les carbanucléosides.⁶²⁶ Des dérivés polyols, la caryose (**452**)^{627,628} et le calditol (**453**),⁶²⁹⁻⁶³¹ ont cependant été isolés (Figure 48).

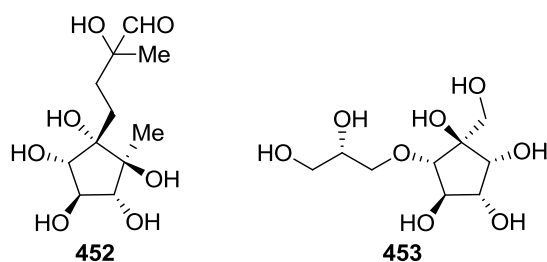


Figure 48 : La caryose (**452**) et le calditol (**453**).

Les carbapyranoses naturels, quant à eux, restent relativement rares. Cependant, ils sont abondant en tant que sous-unités de produits naturels. Le cyclophellitol (**454**) isolé de *Phellinus* sp.⁶³² et MK7607 (**455**) isolé de *Curvularia eragestrides*⁶³³ peuvent être notamment cités (Figure 49). Le carba- α -D-galactopyranose **456** est le seul carbasucre simple naturel. Il a été isolé de *Streptomyces* sp. MA-4145.⁶³⁴

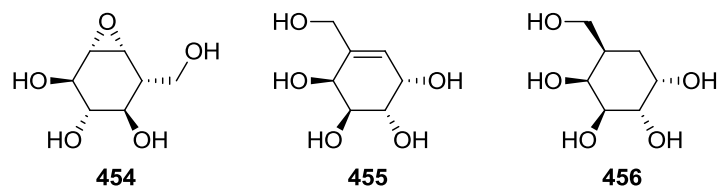


Figure 49 : Carbasucres et pseudocarbasucres naturels.

D'un point de vue biologique, selon Gómez et López,⁶¹⁰ seul un article serait paru sur l'activité biologique de carbafuranoses.⁶³⁵ Le composé **457** a été évalué comme inhibiteur de la 5-phosphoribosyl- α -1-pyrophosphate (PRPP) synthétase (Figure 50).

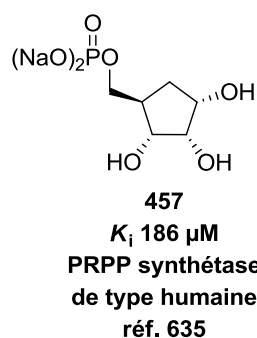


Figure 50 : Carbafuranose 457.

Pour les carbanopyranoses, McCasland a anticipé dès 1966 que ces carbasucres pourraient posséder des activités biologiques intéressantes comme inhibiteurs en prenant la place des sucres dans le site actif de certaines enzymes.⁶²² L'activité herbicide du carbapyranose **455**⁶³³ (Figure 49) montre une autre application des carbasucres. Le composé racémique **458** s'est révélé avoir le même pouvoir sucrant que le D-glucose et le (+/-)-**459** est presque aussi sucrant que le D-fructose (Figure 51).⁶³⁶⁻⁶³⁸

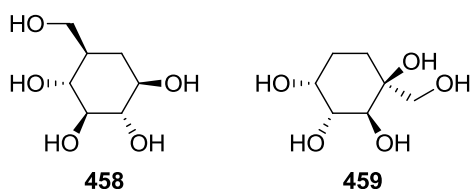


Figure 51 : Carbasucres 458 et 459.

Le composé racémique **460** (Figure 52) a été utilisé en tant qu'inhibiteur de glucokinase pour l'étude de l'inhibition de la libération d'insuline stimulée par le D-glucose.⁶³⁹

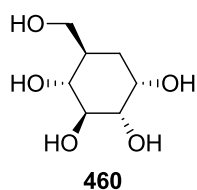


Figure 52 : Carbapyranose 460.

Des carbaglycosides ont également montré des activités biologiques intéressantes. Le carbasucre **461** ainsi que son énantiomère sont connus pour avoir des propriétés antithrombique (Figure 53).⁶⁴⁰ Le dérivé **462**, analogue carboné de la glucotropaeoline, s'est révélé être un bon inhibiteur de la myrosinase, la seule enzyme capable d'hydrolyser les glucosinolates.⁶⁴¹

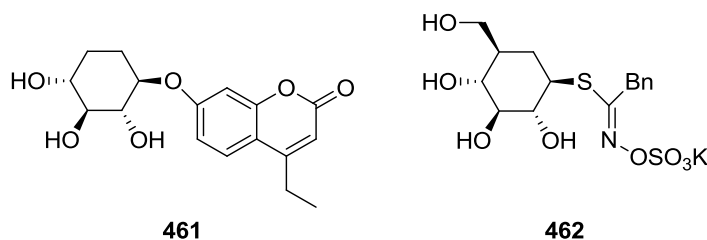


Figure 53 : Carbaglycosides 461 et 462.

Les aminocarbasucres sont les dérivés de carbasucres les plus importants et intéressants d'un point de vue biologique. La famille des validamycines, notamment la validamycine A (**463**, Figure 54), s'est notamment révélée être un agent antifongique possédant un mécanisme d'action inédit. La validamycine A (**463**), par exemple, n'est ni fongicide ni fongistatique. Elle contrôle cependant la propagation du pathogène en inhibant l'extension de l'hyphe.⁶⁴²⁻⁶⁴⁵

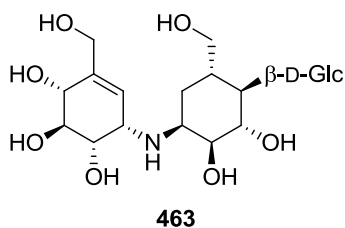


Figure 54 : Validamycine A.

La valioline (**464**, Figure 55) est un bon inhibiteur de la sucrase, de la maltase et de l'isomaltase intestinales de porc par rapport à d'autres aminocarbasucres avec des IC_{50} allant du micromolaire à la dizaine de nanomolaire.⁶⁴⁶

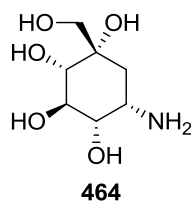


Figure 55 : Valiolamine.

Les pyranosylamides **465** et **466** (Figure 56) possèdent un potentiel immunomodulateur similaire à celui de leur analogue sucre.⁶⁴⁷

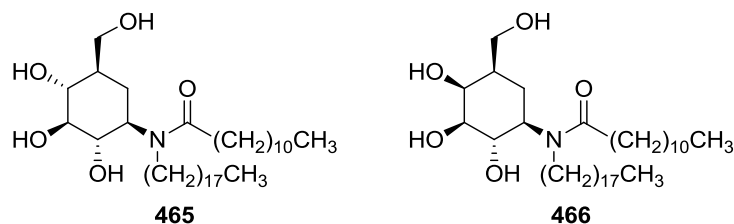


Figure 56 : Pyranosylamides 465 et 466.

Les carbacycles **467** et **468** (Figure 57) ont montré une inhibition de plus de 90%, respectivement de la β -glucocérébroside et de la β -galactocérébroside, à 10 μ M *in vivo*.⁶⁴⁸ Ces enzymes sont impliquées respectivement dans la maladie de Gaucher et la maladie de Krabbe.

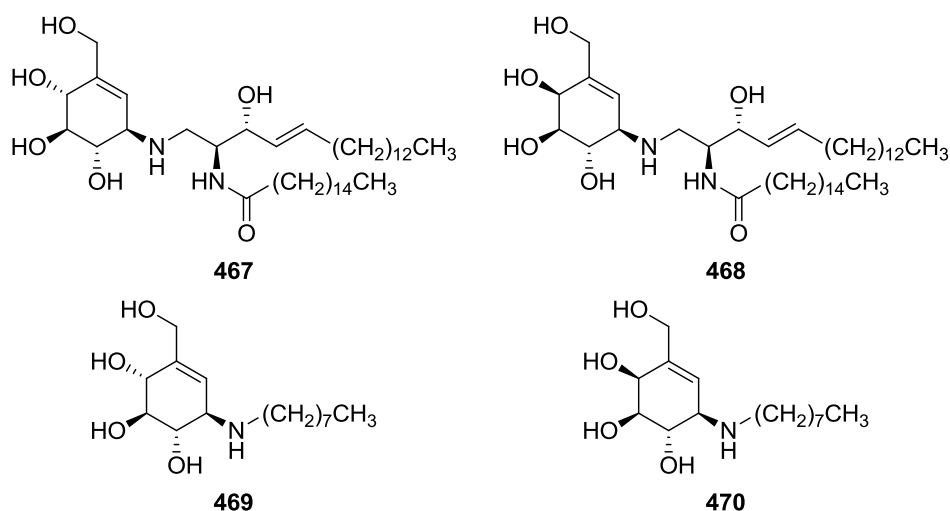
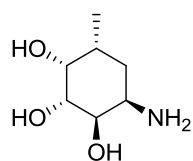


Figure 57 : Analogues carbacycliques de glucosylcéramides.

En remplaçant la partie céramide par une chaîne linéaire plus courte, les composés **469** et **470** obtenus ont montré une forte inhibition compétitive respectivement de la β -glucocérébroside et de la β -galactocérébroside humaine.^{649,650} Il semblerait que ces composés fonctionnent comme chaperon pharmacologique accélérant le transport et la maturation de la forme mutante de l'enzyme. Le pyranosylamine **471** (Figure 58) a montré une forte inhibition spécifique de l' α -L-fucosidase de rein de bovin comparable à celle de la désoxyfuconojirimycine.^{651,652} Les inhibiteurs d' α -L-fucosidases sont considérés comme des molécules potentielles pour des médicaments contre le cancer et le VIH.⁶⁵³

**471**

K_i 12 nM
 α -L-fucosidase
de rein de bovin
réf. 651

Figure 58 : Pyranosylamine 471.

Bien que la liste des propriétés biologiques des carbasucres cités ci-dessus ne soit pas exhaustive, elle montre cependant l'intérêt de ces composés.

Seulement quelques structures possédant un squelette cyclobutane pouvant se rapprocher d'analogues de sucres ont été publiées dans la littérature. Les plus proches exemples de ces derniers ayant été synthétisés sont les tétrols **472** et **473** (Figure 59).⁶⁵⁴ Cependant, ces composés ne possèdent pas le groupement hydroxyméthyle qui est présent dans la plupart des monosaccharides clés du vivant (D-glucose, D-galactose, D-mannose, D-glucosamine, D-galactosamine). Le composé **474** (Figure 59),⁶⁵⁵ pourrait être considéré comme un dérivé non déprotégé de la *N*-acétylgalactosamine, sucre naturel. Ces trois exemples ont été synthétisés pour exemplifier une méthodologie de cycloaddition [2+2], pour **472** et **473**, ou [3+2], pour **474**.

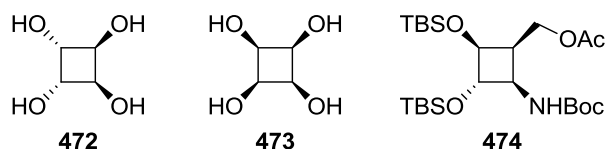
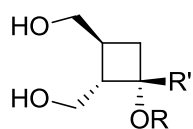


Figure 59 : Polyols proches de carbasucres à 4 membres.

D'autres dérivés s'éloignant un peu plus de mimes de sucres naturels ont également été synthétisés (Figure 60). Les composés **475** à **477**, possédant deux fonctions hydroxyméthyles vicinales, ont pu être obtenus.⁶⁵⁶⁻⁶⁵⁸ Les propriétés antitumorales de **476** ont été évaluées.⁶⁵⁸ Cependant, aucune activité sur les cellules lymphatiques n'a été obtenue.



R = H, R' = H, **475**
 R = H, R' = Ar, **476**
 R = TBS, R' = H, **477**

Figure 60 : Cyclobutanes 475 à 477.

2.4.2. Des carbasucres à 4 membres

Ces carbasucres à 4 membres peuvent être nommés carbaoxétanoses en référence aux oxétanoses, polyols ayant un squelette oxétane décrits par Fleet et Nishiyama.⁶⁵⁹⁻⁶⁶¹

Le carbaoxétanose **479** a été synthétisé en premier dans la mesure où ce composé était accessible facilement, en deux étapes, à partir du cyclobutanol **428**, par réduction et déprotection (Schéma 168).

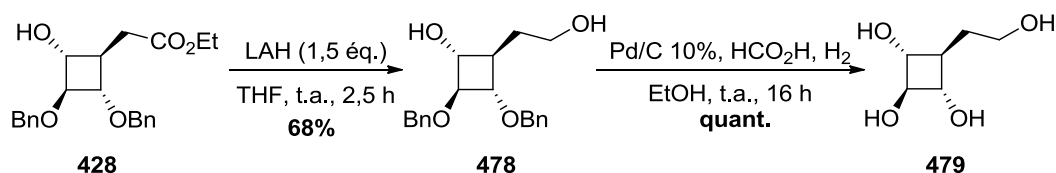


Schéma 168 : Synthèse du carbaoxétanose **479**.

Le composé **479** peut être considéré comme l'analogue du 6-désoxy-D-glucoheptose synthétisé par Zamojski (**480**).⁶⁶²

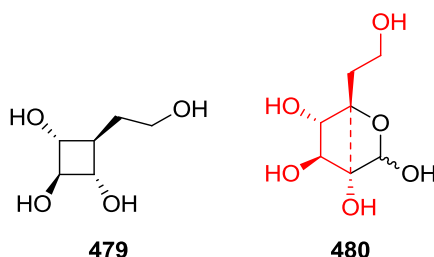


Figure 61 : Carbasucres **479** et 6-désoxy-D-glucoheptose **480**.

Pour aller vers des analogues de pyranoses et furanoses plus classiques, il a fallu dans un premier temps déhomologuer la chaîne alkyle de **478** d'un méthylène. Pour ceci, une élimination de type Grieco a été utilisée (Schéma 169).^{663,664} L'utilisation de cette méthode permet de générer une double liaison directement à partir de l'alcool correspondant par substitution du groupement hydroxyle par un arylsélénium.

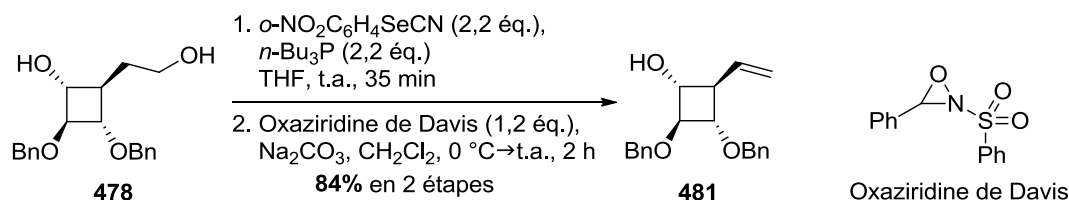


Schéma 169 : Formation de l'alcène **481**.

Généralement, la séquence oxydation/élimination de ces arylséléniums est effectuée avec de l'eau oxygénée⁶⁶⁵ sans purification entre ces deux réactions. En utilisant ces conditions (H₂O₂ 30% aq., THF, t.a.), seul 52% de produit d'élimination **481** a été obtenu. Le produit d'époxydation de la double liaison (**482**) est également formé avec 17% de rendement. Les différents essais effectués dont le rendement variait de 50 à 60% ont montré la non

reproductibilité de cette méthode. L'ajout de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_2\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ afin d'éviter la formation de l'époxyde **482**⁶⁶⁶ n'a pas permis l'oxydation de l'organosélénium intermédiaire et ce dernier est récupéré quantitativement après purification sur gel de silice. Nous avons finalement choisi l'oxaziridine de Davis comme agent oxydant. Les oxaziridines ont déjà été utilisées pour l'oxydation de séléniures en sélénoxydes.^{667,668} L'ajout d'une base est alors nécessaire pour effectuer l'élimination. Dans la littérature, l'oxaziridine de Davis a été utilisée pour la formation de doubles liaisons à l'aide de pyridine (Schéma 170).⁶⁶⁹

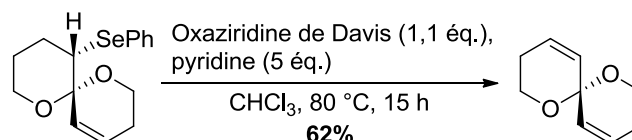
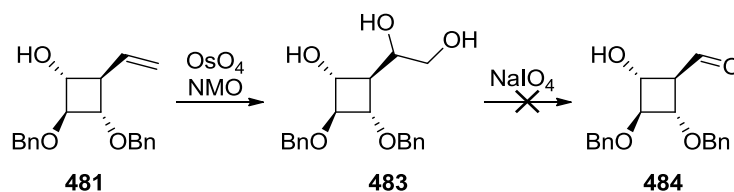


Schéma 170 : Utilisation de l'oxaziridine de Davis.

Dans notre cas, l'oxaziridine de Davis a été mise à réagir dans un premier temps avec le composé organoséléné dérivé de **478** à 0 °C. Lorsque l'oxydation du sélénium est complète, une solution saturée de Na_2CO_3 est ajoutée à température ambiante. Le milieu étant biphasique, une agitation vigoureuse est nécessaire. L'élimination de type Cope conduit à l'alcène **481** avec 86% de rendement en 2 étapes. L'utilisation de cette méthode a permis d'utiliser des conditions plus douces et moins toxiques que celles utilisées pour les spiroacétals (Schéma 170). Lorsque la réaction de **478** est effectuée sur plus de 400 mg, il est préférable d'effectuer une purification sur gel de silice avant d'oxyder le séléniure, afin d'éliminer l'oxyde de phosphine formé.

Afin d'obtenir l'aldéhyde **484**, une dihydroxylation d'Upjohn⁶⁷⁰ suivie d'une coupure oxydante du diol formé *in situ* par l'ajout de NaIO_4 a été effectuée sur l'alcène **481**.⁶⁷¹ Dans ce cas, seule de la dégradation a été obtenue. La réaction a alors été réitérée. La RMN du brut réactionnel, avant l'addition de NaIO_4 , a montré que le diol **483** avait bien été formé. En mettant ce composé à réagir avec le periodate de sodium, de la dégradation est obtenue. Il semblerait donc que la coupure oxydante du triol **483** formé entraîne une décomposition de la molécule. Nous avons supposé que cela pourrait notamment être dû à l'alcool secondaire présent sur **481**.

Schéma 171 : Coupure oxydante de l'alcool **481**.

L'alcool secondaire a donc été protégé. La benzylation de l'alcool **481** a conduit au composé **485** avec seulement 11% de rendement (Schéma 172). 19% de produit de départ ont été récupérés. Le rendement étant faible, **481** a alors été silylé en présence de TBSCl. L'alcène **486** a ainsi été obtenu avec 77% de rendement

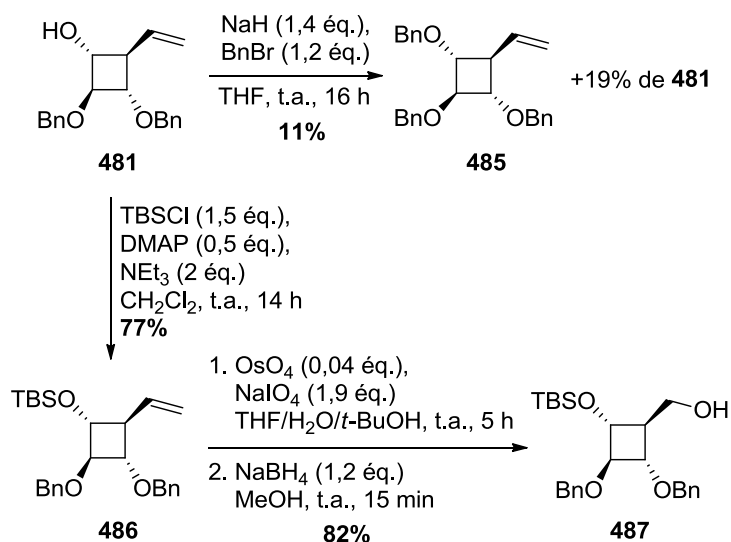


Schéma 172 : Coupure de la double liaison.

La coupure oxydante a alors été effectuée en utilisant les conditions de Lemieux-Johnson.⁶⁷² La réduction du brut réactionnel obtenu, à l'aide de NaBH_4 , a conduit à l'alcool **487** avec un rendement de 82% sur deux étapes.

La déprotection du groupement silyle et des groupements benzyles a alors permis d'obtenir le tétrol **489** (Schéma 173).

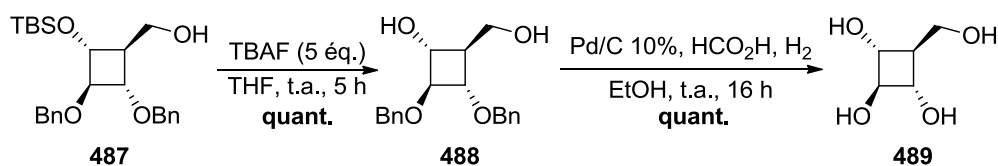


Schéma 173 : Déprotection de 487.

Ce carbaoxétanose peut être considéré comme un mime simplifié du D-glucose (**490**) et de l' α -D-arabinofuranose (**491**) (Figure 62). Ce carbasucre est l'analogue en cycle à 4 membres du 1-*\u00e9pi*-validato⁶⁷³⁻⁶⁷⁵ (**492**) et du cyclopentane **493**.⁶⁷⁶⁻⁶⁸¹

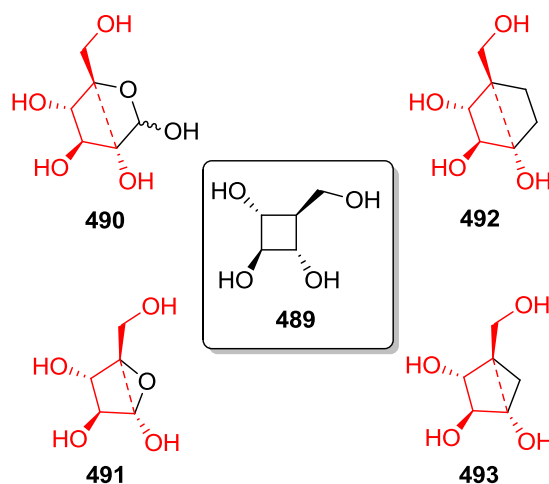
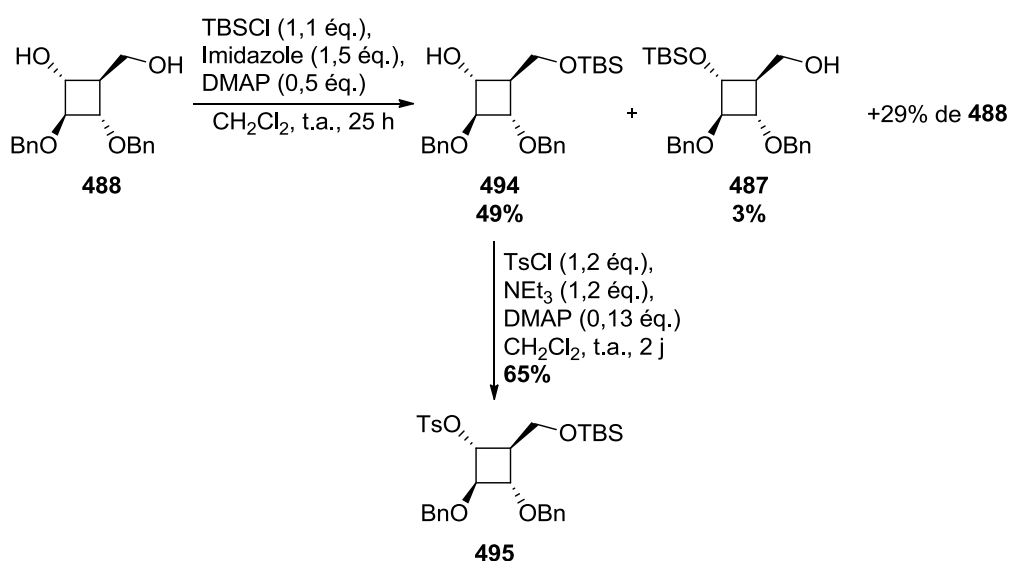


Figure 62 : 489, un mime de sucres.

Afin d'aller vers des mimes de galactose, l'inversion de l'alcool de **481** a été envisagée. Dans un premier temps, nous sommes partis du diol **488**, intermédiaire avancé de notre synthèse. L'alcool primaire a été protégé par un groupement TBS pour pouvoir ensuite tosyler l'alcool secondaire. La protection a conduit au produit **494** désiré avec seulement 49% de rendement (Schéma 174). 29% de produit de départ ainsi que 3% du produit de monosilylation sur l'alcool secondaire ont également été isolés. L'alcool secondaire a ensuite été tosylé avec un rendement acceptable. Des essais d'inversion de configuration ont alors été effectués. L'utilisation de carbonate de césium et d'acide acétique dans l'acétonitrile à reflux⁶⁸² ou d'acétate de potassium dans le DMF⁶⁸³ a conduit à la récupération du produit de départ à plus de 75% dans les deux cas.



Une approche oxydation/réduction de l'alcool **481** a donc été envisagée (Schéma 175, Tableau XIV).

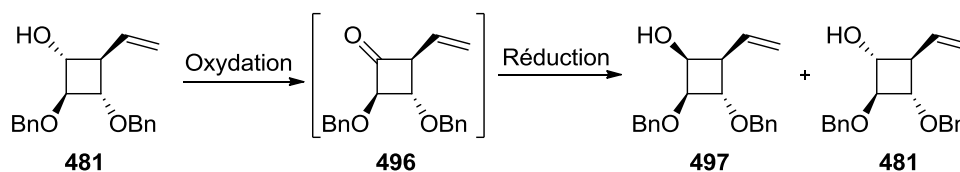


Tableau XIV : Essais d'oxydation/réduction de l'alcool **481**.

Entrée	Oxydation	Cétone 496 observée en RMN ¹ H	Réduction	Rendement sur 2 étapes
1	IBX (2,7 éq.) DMSO, t.a., 3 h	Non	-	-
2	DMP (1,6 éq.) CH ₂ Cl ₂ , t.a., 1 h	Oui	L-sélectride (1,5 éq.) THF, -78 °C, 1 h	497 45%
3	DMP (1,6 éq.) CH ₂ Cl ₂ , t.a., 1 h	Oui	LAH (1,1 éq.) THF, t.a., 1 h	497 18% 481 39%

Dans le cas d'une oxydation avec de l'acide 2-iodobenzoïque (IBX), seul le produit de départ a été isolé (Tableau XIV, entrée 1). Un autre oxydant à base d'iode hypervalent, le Dess-Martin Periodinane (DMP), a été utilisé. Dans ce cas, la cétone **496** a été observée en RMN ^1H . Dans la mesure où la double liaison de la cétone **496** semblerait s'isomériser lors de la purification de gel de silice pour former le produit conjugué correspondant, la formation de la cétone a été vérifiée par RMN ^1H du brut réactionnel, puis cette dernière a été mise à réagir directement avec un réducteur. La réduction a alors été effectuée avec du L-sélectride (Tableau XIV, entrée 2) ou du LAH (Tableau XIV, entrée 3). Avec le L-sélectride, réducteur encombré, seul le produit **497** a été obtenu avec 45% de rendement. La réduction au LAH, quant à elle, a conduit à un ratio 1:2,2 en faveur de l'alcool de départ **481**. Ces résultats montrent qu'il est nécessaire d'utiliser un réducteur encombré. Les rendements n'étant pas encore satisfaisants (45% au mieux), un autre substrat pour la séquence oxydation/réduction a été utilisé. L'alcool **487** a donc été protégé dans un premier temps par un groupement benzyle (Schéma 176). L'encombrement de la molécule a entraîné une difficulté à protéger quantitativement l'alcool. Au final, 49% d'alcool protégé **498** ont été obtenus et 33% de substrat **487** ont été récupérés.

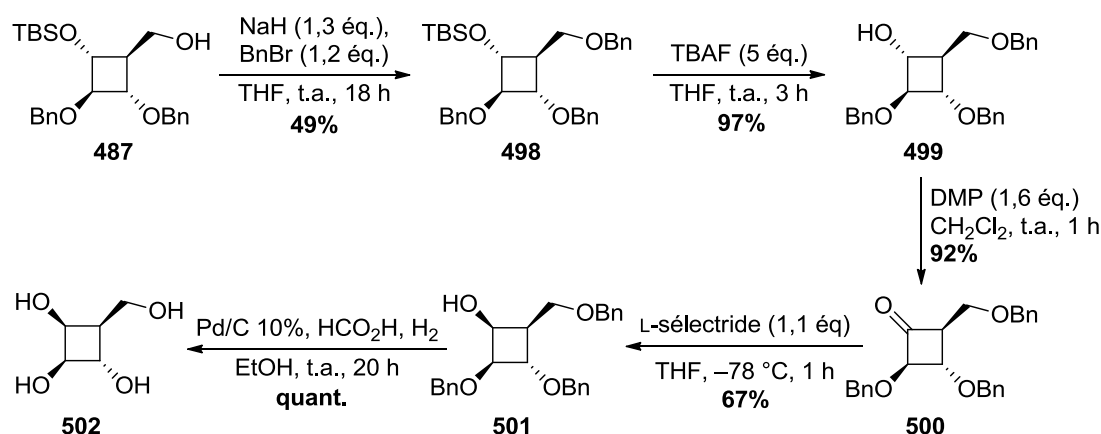


Schéma 176 : Synthèse du tétrol 502.

Le groupement TBS a alors été déprotégé à l'aide de TBAF. Après une oxydation avec du DMP, la cétone **500** a été obtenue avec 92% de rendement après purification sur gel de silice. La réduction de ce composé avec le L-sélectride a conduit à l'alcool désiré **501** avec 67% de rendement, meilleur rendement par rapport à celui obtenu avec **496** (Schéma 175, Tableau XIV, entrée 2). La déprotection des groupements benzyles a permis d'isoler le tétrol **502**.

Le carbaoxétanose **502** est un mime du D-galactose (**503**) et de l' α -D-lyxofuranose (**504**) (Figure 63). Il permet ainsi de compléter la série des carbasucres analogues de galactose et lyxofuranose comprenant les composés **505**⁶⁷³ et **506**.^{684,685}

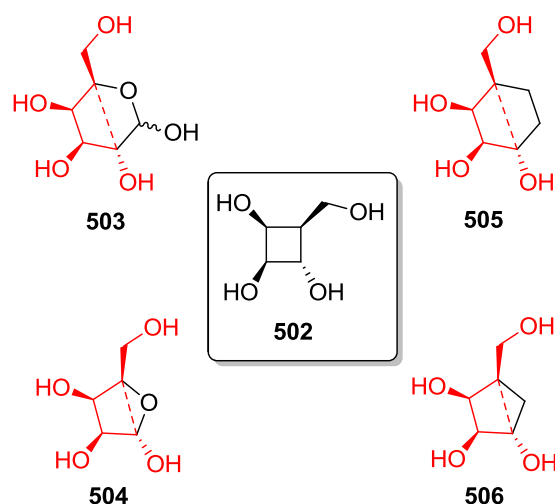
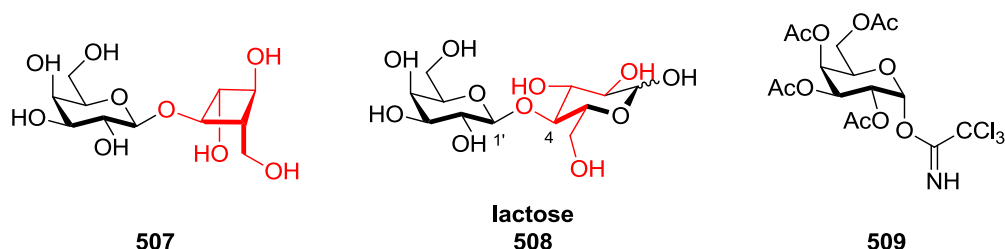
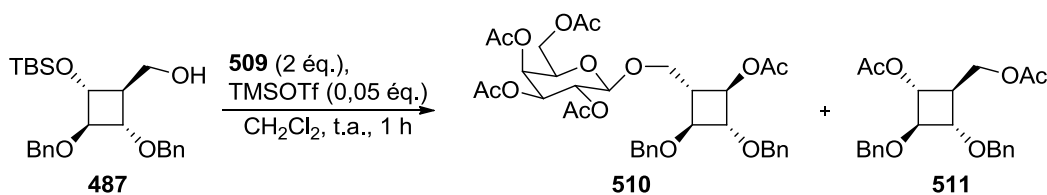


Figure 63 : 502, un mime de sucres.

Finalement, la synthèse du pseudolactose **507** a été envisagée (Figure 64). Les deux unités sucre du lactose (**508**), ou β -D-galactopyrannosyl(1 \rightarrow 4) β -D-glucopyrannose, sont reliées par le carbone C_{1'} du galactose et C₄ du glucose. Nous avons donc souhaité greffer une unité galactose sur l'alcool **481** (Schéma 169) précurseur de l'unité pseudoglucose en utilisant le 2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-galactopyrannosyl 2,2,2-trichloroacétimide (**509**). Cependant, les différents tests effectués en utilisant du TMSOTf en quantité catalytique n'ont pas permis d'obtenir le composé souhaité. Des essais de glycosylations entre l'acétimide **509** et l'isopropanol ont conduit à un faible rendement (~15%). Cette réaction test a montré la difficulté d'insérer l'unité galactose sur un alcool secondaire.

Figure 64 : un analogue (**507**) du lactose (**508**) et l'imidate **509**.

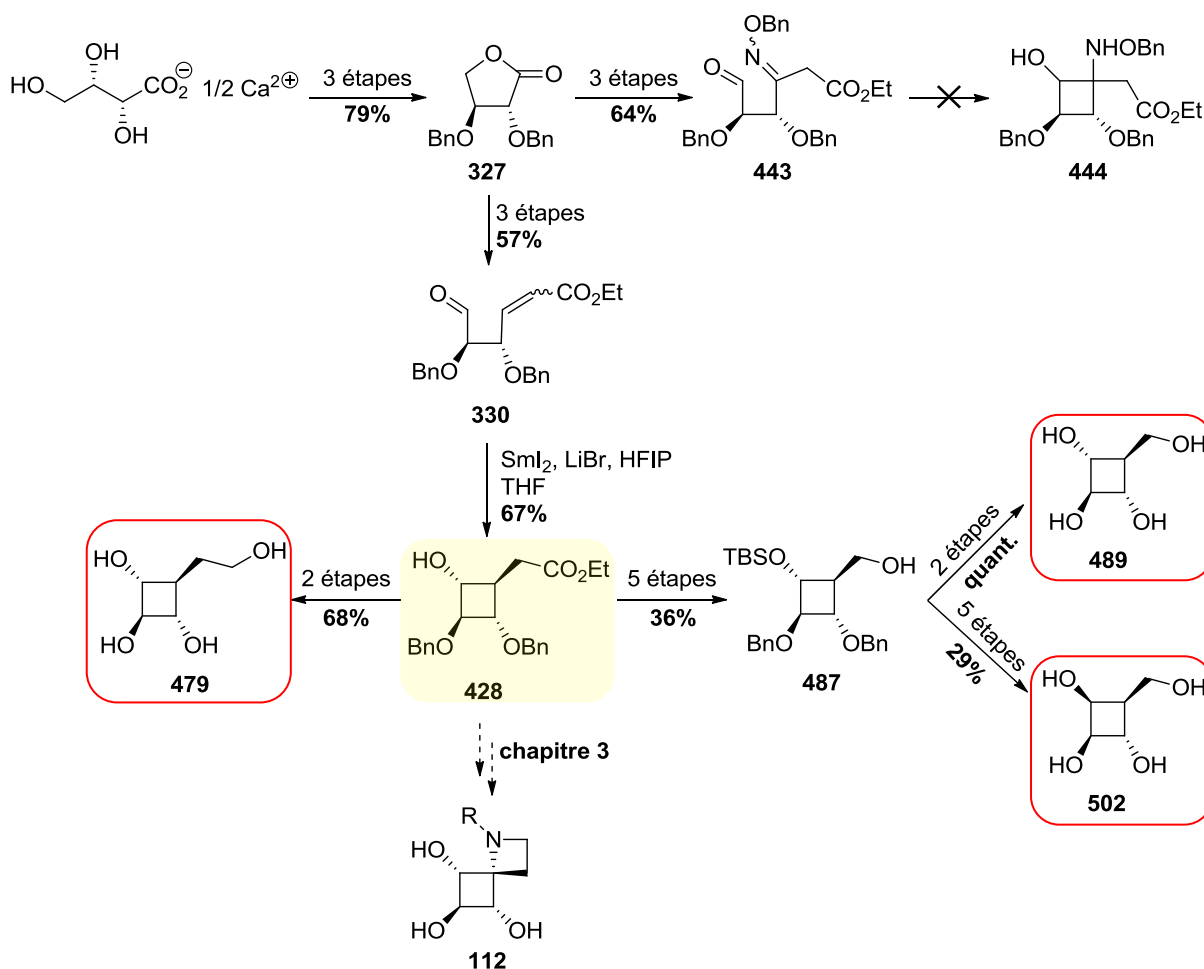
Des essais de glycosylations ont donc été réalisés sur l'alcool primaire **487**. Cependant, ici également, le produit attendu n'est pas observé. Il semblerait cependant que le pseudodisaccharide **510** et le diacétate **511** aient été formés (Schéma 177). Il est probable que des traces d'acides aient déprotégé le groupement TBS de **487**. Ces conditions dégraderaient également l'acétimide **509** dans la mesure où les alcools libres des dérivés carbasucres **510** et **511** ont été protégés par des acétates. Le rendement de **511** n'a cependant pas été déterminé dû à la présence de trichloroacétamine mélangée avec le composé. La présence d'impuretés n'a également pas permis de conclure sur le rendement de **510**. Une analyse HRMS confirme cependant la présence de ce composé. Aux vues de ces difficultés, et faute de temps, la synthèse du pseudolactose **507** et de son analogue **510** n'a pas été poursuivie.



2.5. Conclusion du chapitre 2

La nouvelle approche synthétique envisagée implique deux étapes clés, une cyclisation 4-*exo*-trig induite par le diiodosamarium et une C-H amination pour introduire l'azote. La première étape clé a été développée dans ce chapitre.

L'aldéhyde γ,δ -insaturé **330** nécessaire à la cyclisation a été synthétisé en 6 étapes à partir du sel de calcium de l'acide L-thréonique (Schéma 178).



CHAPITRE 2

Après optimisation des conditions réactionnelles, le cyclobutane **428** ayant quatre centres asymétriques contigus a pu être obtenu avec la stéréochimie désirée et avec de bons rendements. Une alternative stratégiquement plus efficace, permettant d'obtenir en une seule étape le cyclobutane et le carbone azaspiranique quaternaire de notre cible finale **112**, a été explorée, mais sans succès, à partir de l'intermédiaire cétoxime clé **443**.

Le cyclobutane **428** a été exploité pour synthétiser les premiers exemples de carbasucres à 4 membres. Les carbaoxétanoses **489** et **502**, analogues de pentofuranoses respectivement en série D-arabino et D-lyxo, ont ainsi été obtenus.

Chapitre 3 :

2^{nde} approche synthétique,

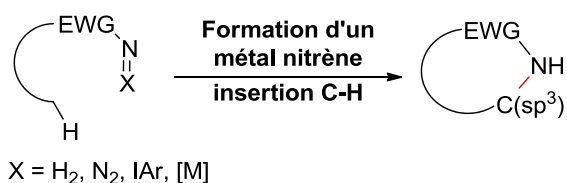
Formation du squelette azaspiranique

Nous avons vu dans le chapitre précédent une nouvelle approche synthétique pour obtenir notre molécule cible (Schéma 109). Cette synthèse fait intervenir deux étapes clés. La première, la cyclisation induite par le SmI_2 pour former le cyclobutane, a été développée dans le chapitre 2. Nous allons maintenant nous intéresser à la seconde étape clé, la C-H amination catalysée au rhodium, afin d'introduire l'azote au niveau du futur carbone spiranique.

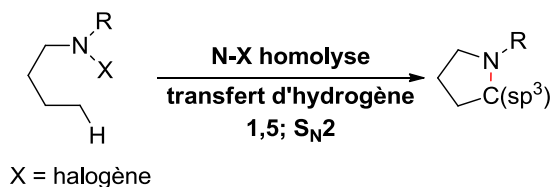
3.1. C(sp³)-H amination intramoléculaire

Cinq méthodes ont été développées afin d'effectuer une C(sp³)-H amination intramoléculaire (Schéma 179).⁶⁸⁶

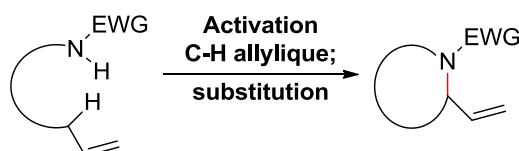
Insertion d'un nitrène :



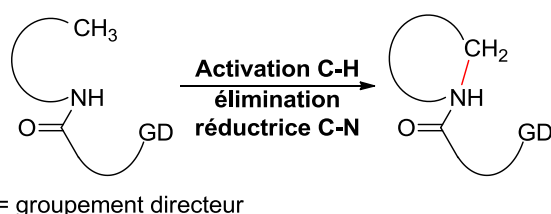
Réaction de Hofmann-Löffler-Freytag :



Activation C-H catalysée par un métal de transition/amination allylique :



Activation C-H catalysée par un métal/élimination réductrice C-N :



Formation d'une liaison C(sp³)-N via des C,N-dianions :

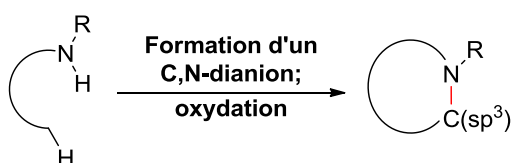


Schéma 179 : Méthodes de C(sp³)-H amination intramoléculaire.⁶⁸⁶

Dans cette partie, nous nous concentrerons uniquement sur l'utilisation de métal nitrènes permettant de convertir directement une liaison C-H en liaison C-N de manière efficace. Le lecteur pourra notamment se référer aux revues de Du Bois,^{687,688} Dauban^{689,690} et Compain⁶⁹¹ pour d'autres informations sur la C-H amination par des métal nitrènes.

3.1.1. Historique et principes généraux

Fin des années 60, les premiers exemples de C-H amination de nitrènes en utilisant un métal ont été rapportés.⁶⁹²⁻⁶⁹⁴ L'utilisation des iminoiodinanes pour ces réactions a été plus particulièrement étudiée à partir des années 80. Breslow et Gellman^{695,696} ont ainsi montré qu'en utilisant un iminoiodinane (**513**), **514**, produit de C-H amination, pouvait être obtenu avec jusqu'à 86% de rendement suivant le métal utilisé. Le meilleur résultat a été obtenu avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (Schéma 180, Tableau XV). Selon leur étude, l'intermédiaire **513** ne serait pas assez stable pour être purifié.

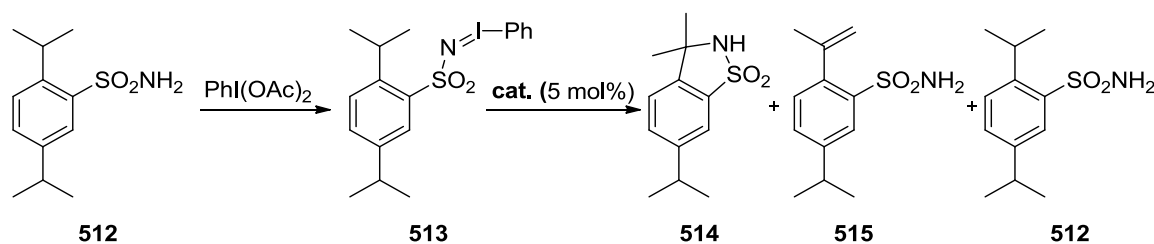


Schéma 180 : C-H amination intramoléculaire de **512**.

Tableau XV : C-H amination intramoléculaire de **512** en utilisant différents catalyseurs.

Entrée	cat.	Rendements HPLC		
		514 (%)	515 (%)	512 (%)
1	$\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPP})\text{Cl}$	77	1,4	12
2	$\text{Mn}^{\text{III}}(\text{TPP})\text{Cl}$	16	4,5	34
3	$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{cyclam})\text{Cl}_2]\text{Cl}$	42	4,1	36
4	FeCl_3	16	0,2	23
5	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	86	0,2	5,2

Les groupes de Müller et Che ont par la suite exploré l'utilisation de complexes de dirhodium et de ruthénium pour la C-H amination intermoléculaire montrant ainsi l'importance de ces métaux en C-H amination.⁶⁹⁷⁻⁷⁰¹

Les iminoiodinanes sont peu stables et ont une faible solubilité, les rendant ainsi difficiles à purifier.⁷⁰² Au début des années 2000, le groupe de Che, puis celui de Du Bois ont décrit la préparation *in situ* de ces composés lors de l'amination de liaisons C-H catalysée par un métal.⁷⁰³⁻⁷⁰⁵ Ainsi, Du Bois a publié le premier exemple de C-H amination intramoléculaire générant l'iminoiodinane *in situ* à partir de carbamates (Schéma 181).⁷⁰⁴ L'utilisation d'une

base s'est avérée nécessaire afin de neutraliser l'acide acétique formé lors de la réaction, issu de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, dégradant le catalyseur et limitant donc son turnover. Parmi les différentes bases testées, le MgO a été la plus efficace. Des études ont également montré la possibilité d'échange de ligands entre l'iode hypervalent et le catalyseur au rhodium entraînant la décomposition de ce dernier.⁶⁸⁷ Cet échange n'est cependant pas observé en prenant un ligand en forme de pince pour le rhodium tel que le ligand esp, $\alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -tétraméthyl-1,3-benzènedipropanoate.⁷⁰⁶

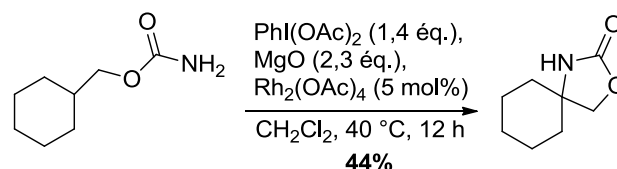


Schéma 181 : Conditions de C-H amination développées par Du Bois.

Cette méthode de C-H amination intramoléculaire a été appliquée à des sulfamates,⁷⁰⁷ des sulfonamides,⁷⁰⁸ des sulfamides,⁷⁰⁹ ainsi que des urées et des guanidines⁷¹⁰ pour la formation de l'iminoiodinane (Figure 65).

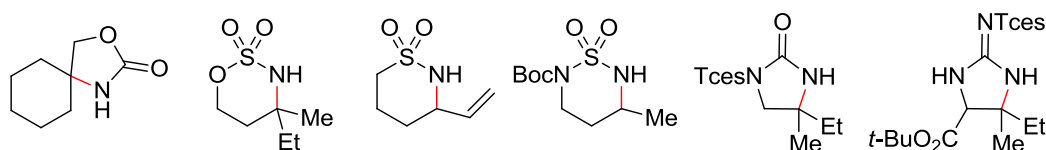


Figure 65 : Différents produits de C-H amination intramoléculaire.

Les méthodes d'installation du groupement sulfamoyloxy, groupement le plus utilisé pour la C-H amination avec le groupement carbamate, restent cependant limitées.⁷¹¹⁻⁷¹³ La plus utilisée est la substitution du chlorure de sulfamoyle. Zhu a récemment développé une alternative mettant en jeu un produit plus stable que le chlorure de sulfamoyle et pouvant être utilisée pour insérer régiosélectivement ce groupement.⁷¹⁴ D'autre part, les *N*-tosyloxycarbamates, comme précurseurs de nitrènes, ont été développés par le groupe de Lebel.^{715,716} Ils permettent d'éviter l'utilisation de réactifs iodés hypervalents et donc la formation d'iodobenzène lors de la réaction (Schéma 182).

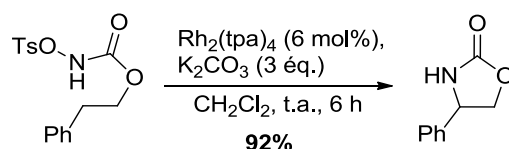


Schéma 182 : C-H amination utilisant des *N*-tosyloxycarbamates.

L'utilisation de groupements électroattracteurs en α de l'azote permet de stabiliser le nitrène formé lors de la réaction limitant ainsi les réactions secondaires parasites. Cependant, Driver

a récemment décrit l'utilisation d'azotures d'aryles comme précurseurs de nitrènes (Schéma 183).⁷¹⁷

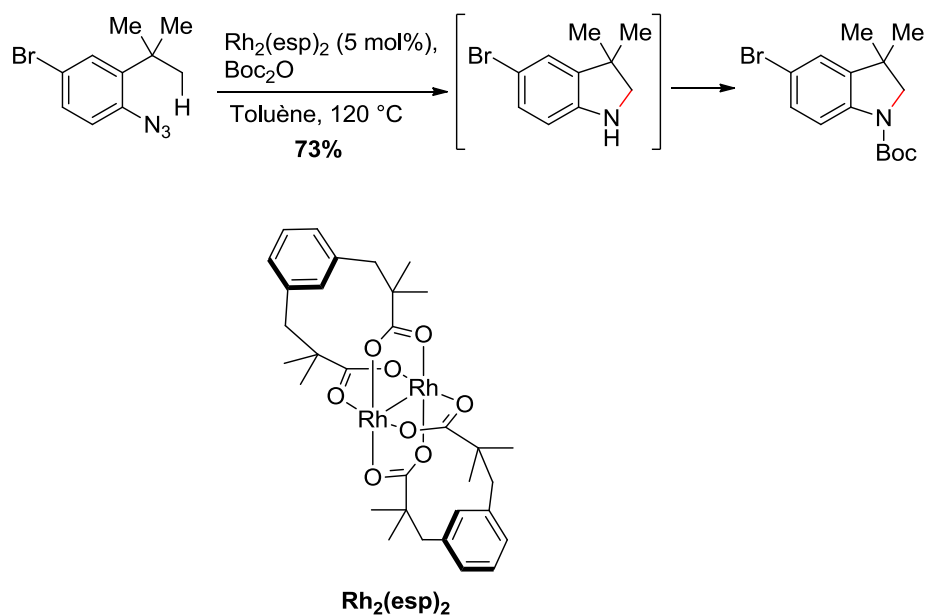


Schéma 183 : C-H amination intramoléculaire en utilisant un azoture.

En 2013, Hennessey et Betley ont également publié l'utilisation d'azotures d'alkyles dans des C-H aminations intramoléculaires catalysées au fer (Schéma 184).⁷¹⁸ L'utilisation de Boc₂O s'est révélée nécessaire dans la mesure où, sans Boc₂O, un faible turnover du catalyseur est observé. Cependant, l'inconvénient principal de l'utilisation d'azotures est la nécessité de chauffer à des températures relativement élevées (65 à 120 °C).

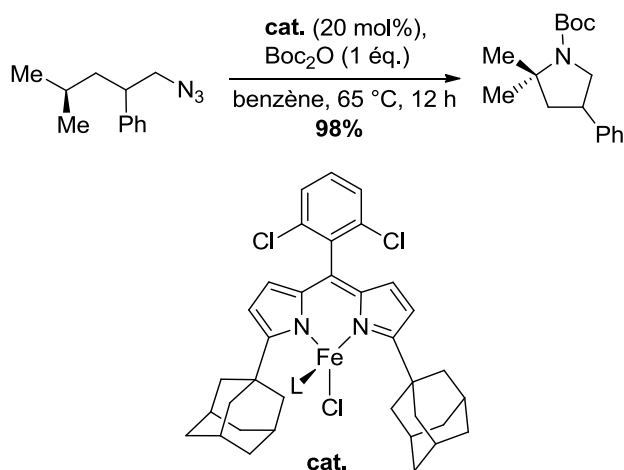


Schéma 184 : Insertion C-H catalysée au fer d'azotures d'alkyles.

Les catalyseurs au rhodium restent, à ce jour, les catalyseurs les plus utilisés pour la C-H amination de nitrènes. La suite de cette partie se concentrera sur ces catalyseurs.

3.1.2. Sélectivité

i) Régiosélectivité

La régiosélectivité de l'insertion C-H est généralement régie par la formation préférentielle de cycles à 5 et 6 membres selon le groupement fonctionnel utilisé. Par exemple, avec des carbamates, l'oxazolidinone est favorisée par rapport au cycle à 6 membres, alors que pour les esters sulfamiques, le cycle à 6 membres est favorisé. Ceci est notamment dû à des paramètres structuraux liés aux angles entre atomes. La comparaison des paramètres métriques de l'ester sulfamique **516** et des composés **517** et **518**, notamment l'angle des liaisons N-S-O, montre que l'oxathiazinane **517** est plus favorable que le cycle **518** conduisant à une compression de l'angle N-S-O (Figure 66).^{707,719}

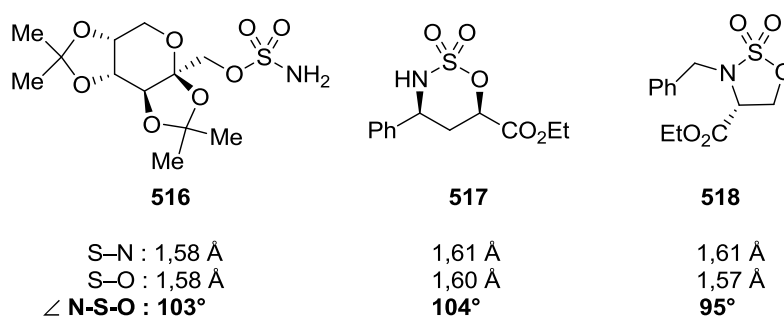


Figure 66 : Analyse des structures de diffraction des rayons X de dérivés sulfamiques.

Les facteurs électroniques jouent également un rôle important dans la régiosélectivité de la réaction. L'ordre de réactivité de la liaison C-H généralement observé pour les nitrenoides de rhodium a été déterminé dans l'ordre suivant : allylique > 3° ~ α -amino/ α -étherée ~ benzylique > 2° >> 1°.^{687,720-722} La régiosélectivité peut également être influencée par la structure du catalyseur et l'encombrement des ligands (Schéma 185, Tableau XVI).⁷²¹

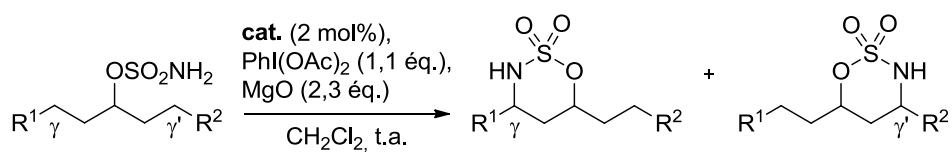
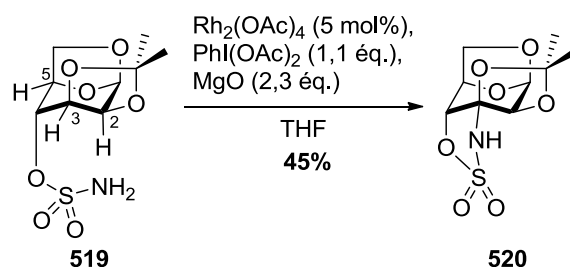


Schéma 185 : C-H amination régiosélective d'esters sulfamiques.

Tableau XVI : Régiosélectivité de la C-H amination d'esters sulfamiques avec différents catalyseurs.

Entrée	Substrat	cat.	γ/γ'
1 ⁷²¹		Rh ₂ (OAc) ₄	1:20
		Rh ₂ (O ₂ CCPh ₃) ₄	1:4,5
2 ⁷²¹		Rh ₂ (OAc) ₄	1:1,5
		Rh ₂ (O ₂ C ^t Bu) ₄	1:1,5
		Rh ₂ (esp) ₂	1:7
3 ⁷²¹		Rh ₂ (O ₂ C ^t Bu) ₄	1:1
		Rh ₂ (O ₂ CCPh ₃) ₄	1:13,5
4 ⁷²⁰		Rh ₂ (OAc) ₄	4:1

Des effets stéréoélectroniques plus fins peuvent également influencer la régiosélectivité de la réaction. Par exemple, le dérivé **519** du mannose a conduit uniquement à l'oxathiazolidine **520** (Schéma 186).⁷²³ L'ester sulfamique cyclique à 6 membres n'a pas été observé.

Schéma 186 : Formation régiosélective de l'oxathiazolidine **520**.

L'origine de cette régiosélectivité peut être expliquée par la conformation rigide du tricycle **519** qui présenterait la liaison C₃-H dans une orientation plus favorable à l'insertion du nitrène que pour les liaisons C₂-H et C₅-H. L'implication d'effets stéréoélectroniques peut également être envisagée (Schéma 187). La liaison C₃-H serait plus fragile que C₂-H et C₅-H dû à l'hyperconjugaison de l'orbitale p non liante de l'oxygène en α de C₃ dans l'orbitale antiliante σ^* de C₃-H. Ingold a en effet montré que la réactivité de la liaison C-H était maximale pour un angle dièdre de 0 °C, et minimale à 90 °C, entre l'orbitale p non liante de l'oxygène et la liaison C-H (hyperconjugaison dans l'orbitale σ^* de la liaison C-H).⁷²⁴

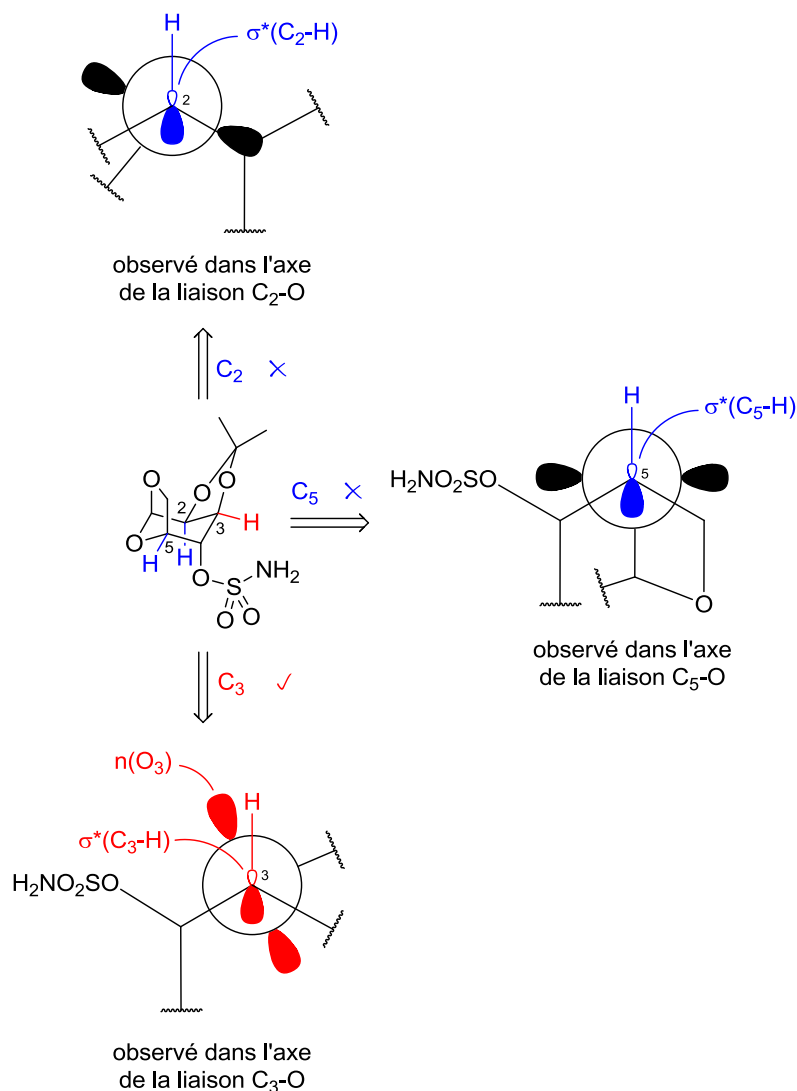


Schéma 187 : Explication stéréoélectronique de la régiosélectivité de 519 observée.

L'influence d'effets stéréoélectroniques a été mise également en évidence sur la régiosélectivité de la C-H amination des analogues **521** du glucose.⁷²⁵ Alors que l'isomère α a conduit uniquement à de la dégradation, l'isomère β , quant à lui, a conduit uniquement au composé de C-H amination au niveau de la position anomérique pour former un cycle à 5 membres (Schéma 188). Cette sélectivité serait due à la plus forte réactivité de la liaison C-H tertiaire activée par un oxygène en α par rapport à la liaison C-H secondaire (cf. Schéma 187).⁷²⁴ Pour le dérivé **521a**, tous les substituants, à l'exception du groupement sulfamoyloxyméthyle, sont en équatorial. Dans ce cas, la liaison C₁-H équatoriale est moins réactive et l'amination des liaisons C₃-H et C₅-H axiales pourrait conduire à la formation d'acétals mixtes instables.

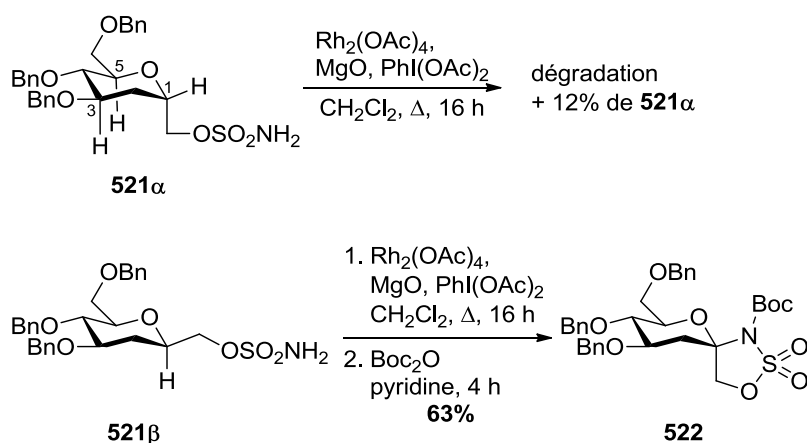


Schéma 188 : Formation d'un cycle à 5 membres lors de la C-H amination du composé 521.

L'influence combinée d'effets conformationnels et stéréoélectroniques a été mise pour la première fois en évidence lors de la C-H amination de la pipéridine **524**.^{726,727} De façon remarquable, en série azoté, **524** a conduit au cycle à 7 membres **525** avec un rendement de 67% dans les conditions de C-H amination classiques (Schéma 189). La pyrrolidine **523**, quant à elle, a formé l'oxathiazole **526**. En ajoutant un oxygène dans le cycle azoté, les produits issus de la C-H amination en position 6 et 3, respectivement **528** et **529**, ont été obtenus dans un ratio 1:1.

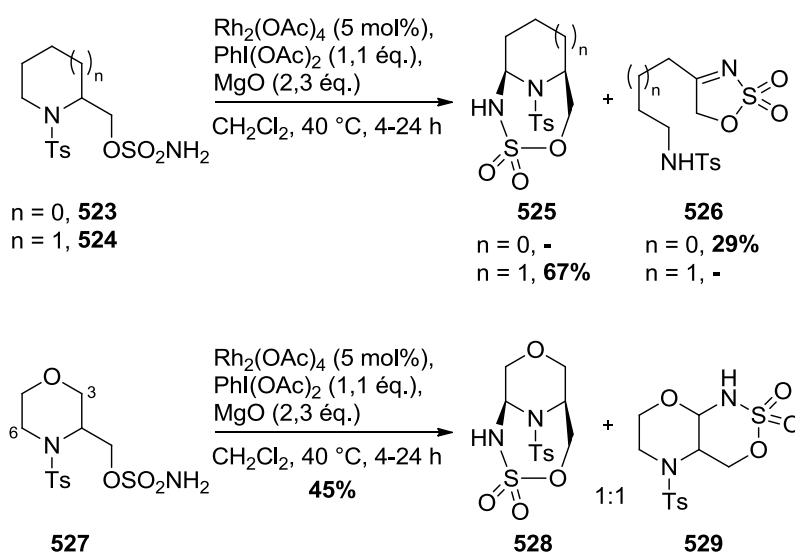


Schéma 189 : C-H amination de cycles azotés.

524 adopterait une conformation chaise avec le groupement sulfamoyloxyméthyle en position axiale afin de minimiser la pseudo gêne allylique 1,3 dû au caractère sp^2 partiel de la liaison N-S (Schéma 190). Cette conformation conduirait à un angle dièdre de l'ordre de 30° entre la liaison $\text{C}_6\text{-H}_{\text{ax}}$ et l'orbitale p de l'atome d'azote activant $\text{C}_6\text{-H}_{\text{ax}}$ et favorisant ainsi la formation du cycle à 7 membres lors de la C-H amination (cf. Schéma 187).

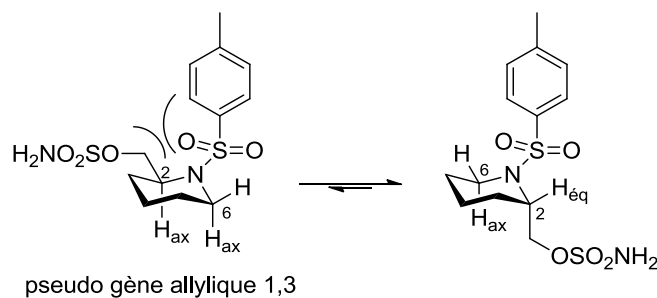


Schéma 190 : Explication de la régiosélectivité de 524.

En série pyrrolidine, de part la plus grande flexibilité du cycle à 5 membres, les effets conformationnels sont beaucoup moins prépondérants ; le produit obtenu correspond à une C-H amination conduisant à un cycle à 5 membres. L'aminal instable **530** ainsi formé semble exister très majoritairement sous sa forme ouverte **526** (Schéma 191).

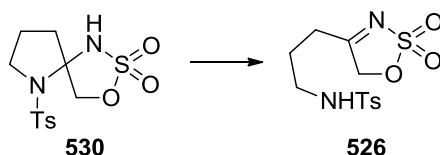
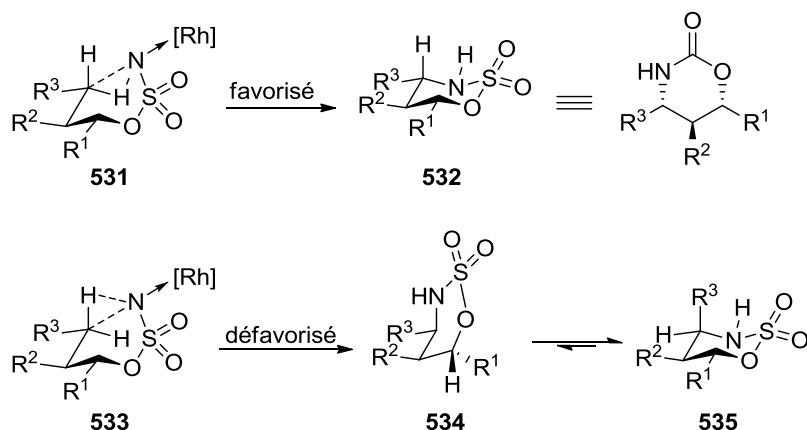


Schéma 191 : Origine possible de 526.

Ces effets (stéréo)électroniques et/ou conformationnels peuvent ainsi conduire à la formation de cycles à 5,^{707,725} 7,^{726,727} 8,⁷²⁶ 9⁷²⁸ et 10⁷²⁹ membres à partir d'esters sulfamiques. À partir de carbamates, des cycles à 5 membres sont obtenus majoritairement mais, en fonction des substrats et des conditions réactionnelles, des cycles à 6 membres⁷³⁰ et 10 membres⁷²⁹ peuvent être obtenus.

ii) Diastéréosélectivité

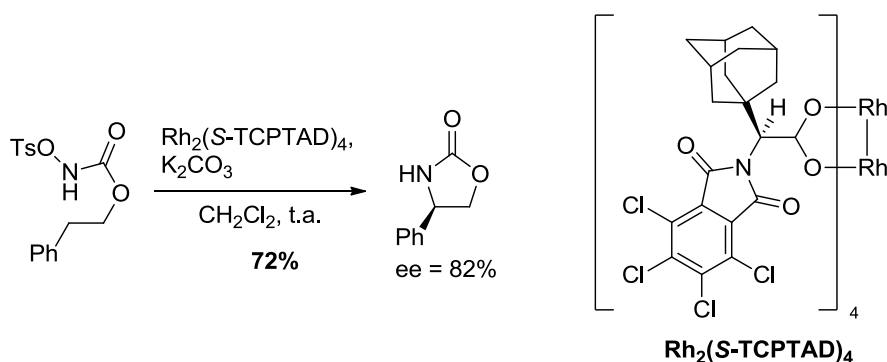
Dans le cas des esters sulfamiques, la diastéréosélectivité observée a été rationalisée par le passage *via* une structure de transition pseudochaise (Schéma 192).⁷³¹ L'insertion de l'azote au niveau de l'hydrogène pseudoéquatorial génère le produit **532** en conformation chaise ayant une énergie beaucoup plus basse que la structure **534** se formant lors de l'insertion de l'azote au niveau de l'hydrogène pseudoaxial.



Pour les systèmes avec des liaisons C-N, tels que les carbamates et les urées, le produit cyclique à 5 membres *cis* est favorisé.

iii) Énantiosélectivité

Les premiers exemples de C-H amination énantiosélective de *N*-tosyloxycarbamates ont été publiés par Davies.⁷³² Des oxazolidinones avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 82% ont ainsi pu être obtenues (Schéma 193). D'autres catalyseurs chiraux à base de rhodium ont également été utilisés sur des esters sulfamiques.^{728,733,734}



Des catalyseurs au ruthénium ont enfin été testés.⁷²⁸ Le lecteur pourra notamment se référer à une revue par Dauban *et al.* pour plus de détails.⁶⁹⁰

3.1.3. Mécanisme

Les réactions de C-H amination intramoléculaires catalysées par des complexes de rhodium s'effectuent avec rétention de configuration au niveau du site d'insertion. Bien qu'un mécanisme radicalaire pourrait être envisagé,⁷³⁵ l'insertion de l'azote se ferait préférentiellement par un mécanisme concerté *via* une insertion directe dans la liaison C-H.⁷²¹

La réaction de C-H amination catalysée par un métal serait alors vraisemblablement initiée par la formation d'un iminoiodinane, $\text{R}'\text{OSO}_2\text{N}=\text{IPh}$ dans le cas d'un ester sulfamique.⁷²¹ Les études RMN pour lesquels un ester sulfamique a été mis en présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ou $\text{PhI}(\text{O}_2\text{C}^t\text{Bu})_2$ n'ont pas donné de preuves quant à la formation de l'iminoiodinane sauf dans le cas de $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$. Dans tous les cas, la formation de l'intermédiaire iminoiodinane a toutefois été justifiée par l'oxydation de PhSMe lorsque celui-ci est ajouté comme additif (Schéma 194).

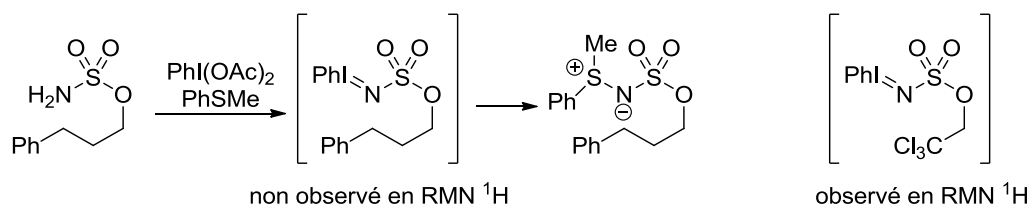


Schéma 194 : Formation d'une sulfonylimine supportant l'hypothèse d'un intermédiaire iminoiodinane.

Le cycle catalytique proposé serait donc le suivant (Schéma 195).

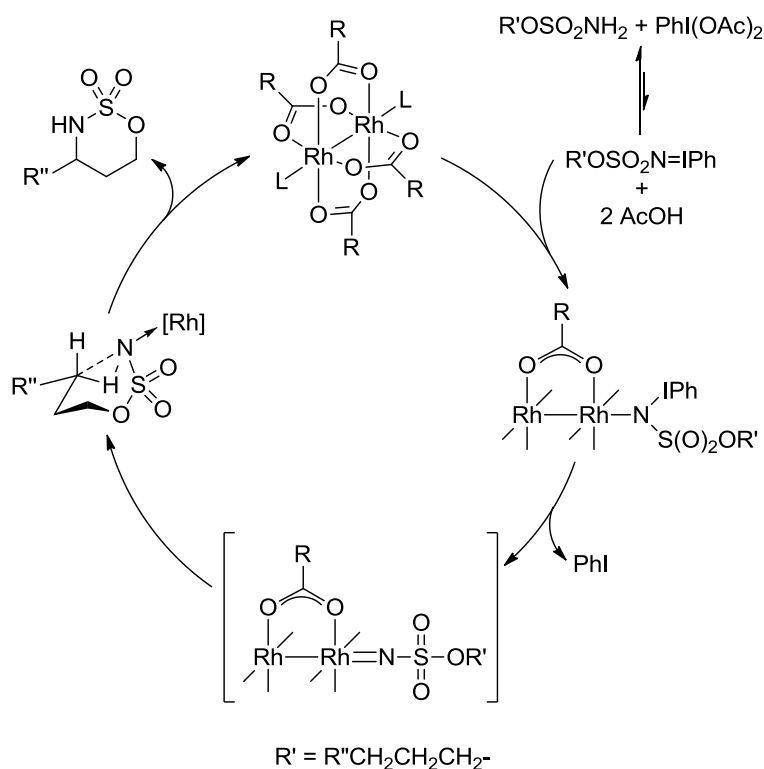


Schéma 195 : Mécanisme proposé pour la C-H amination catalysée par des complexes de rhodium.

La coordination de l'iminoiodinane au catalyseur faciliterait le départ de PhI et générerait ainsi le nitrennoïde, espèce active de la C-H amination.

3.1.4. Les différents catalyseurs utilisés

Bien que les catalyseurs au rhodium restent les plus développés, d'autres catalyseurs à base de métaux de transition ont été publiés.⁶⁸⁸ Par exemple, l'équipe de Zhang a décrit l'utilisation de catalyseurs au cobalt(II) pour la C-H amination intramoléculaire d'azotures d'arylsulfonyles (Schéma 196),⁷³⁶ de phosphoryles⁷³⁷ ou de sulfamoyles.⁷³⁸

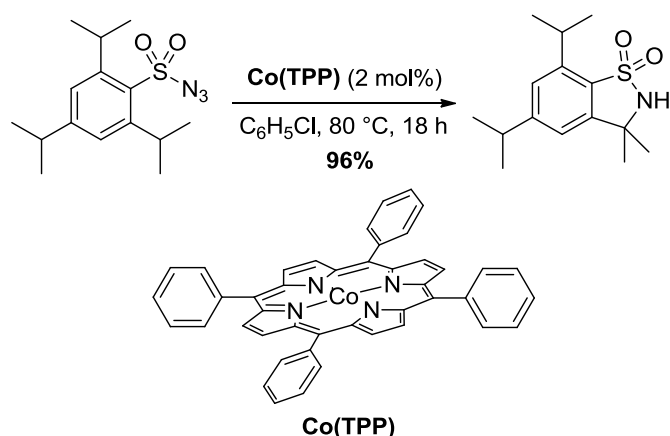


Schéma 196 : C-H amination catalysée par des porphyrines de cobalt.

Plus récemment, Zhang a également rapporté l'utilisation des catalyseurs au cobalt(II) pour la C-H amination en α de groupements électroattracteurs.⁷³⁹ De façon originale, ces catalyseurs préfèrent insérer l'azote en α du groupement électroattracteur (**537**) plutôt qu'au niveau d'un carbone secondaire (**538**) (Schéma 197).

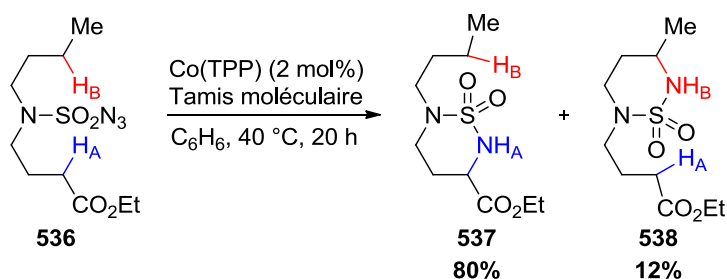


Schéma 197 : C-H amination avec un catalyseur de cobalt(II).

Cette réactivité peut s'expliquer en se basant sur un mécanisme radicalaire.^{738,740} Dans la mesure où la liaison C-H_A est plus faible que la liaison C-H_B (92 kcal.mol⁻¹ contre 98 kcal.mol⁻¹),⁷⁴¹ l'abstraction de l'atome d'hydrogène par le radical nitrène de cobalt(III) est supposée plus facile pour H_A que pour H_B.

En 2012, White a publié l'utilisation de phtalocyanines de fer(III) comme catalyseur pour la C-H amination de liaisons allyliques (Schéma 198).⁷²⁰ L'ordre de réactivité des liaisons C-H a alors été corrélé à leur énergie de dissociation : allylique > benzylique > α -éthérée > 3° > 2° >> 1°.

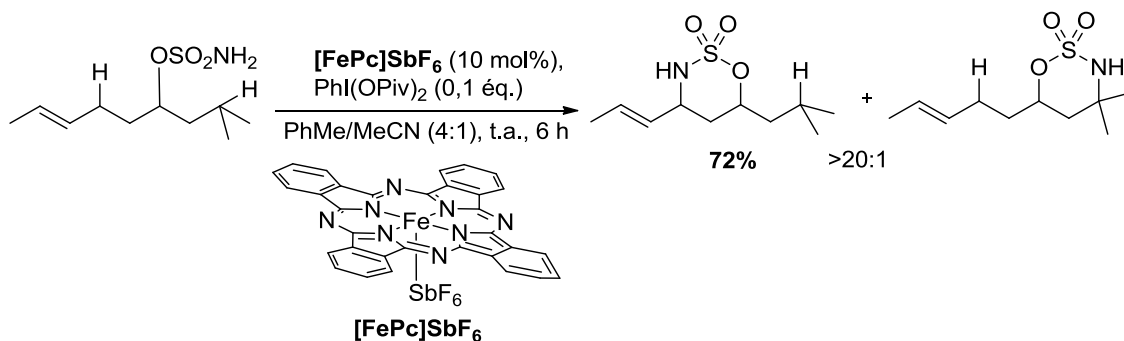


Schéma 198 : Régiosélectivité de C-H aminations catalysées par des phtalocyanines de fer(III).

Du Bois a rapporté l'utilisation de complexes de diruthénium(II,III) pour la C-H amination allylique d'esters sulfamiques.⁷⁴² Ces catalyseurs permettent de favoriser la C-H amination par rapport à l'aziridination de la double liaison. Des ligands à base de porphyrines ont également été publiés pour la C-H amination catalysée au ruthénium.⁷⁴³⁻⁷⁴⁵

Des catalyseurs à l'argent(I), formés *in situ*, ont été décrits.^{746,747} Ils permettent d'effectuer des réactions de C-H amination avec des carbamates et des esters sulfamiques dans des rendements du même ordre de grandeur que les catalyseurs plus classiques au rhodium et ce même pour la formation d'esters sulfamiques contraints (Schéma 199). Cependant, contrairement aux aminations catalysées au rhodium, aucune base n'est nécessaire dans ce procédé.

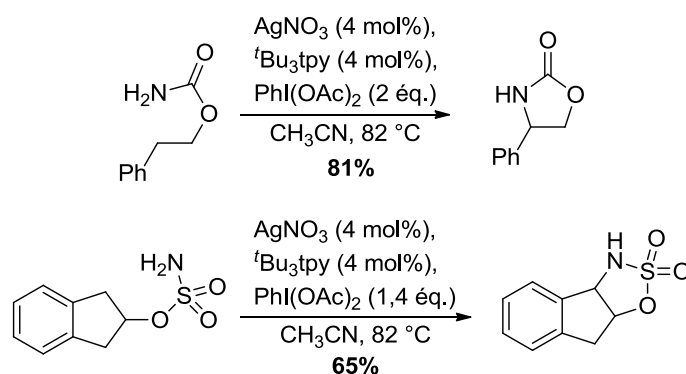


Schéma 199 : C-H aminations catalysées à l'argent(I).

Des catalyseurs à base de cuivre ont également été utilisés.^{705,748}

3.1.5. Applications

Deux exemples peuvent notamment être cités pour illustrer l'utilité de la C-H amination en synthèse totale. Cette méthode a été utilisée comme étape clé lors de la synthèse de la tétradotoxine (**541**).⁷⁴⁹ Les conditions douces utilisées avec le carbamate **539** ont permis d'effectuer une amination intramoléculaire sélective afin d'introduire l'azote en tête de pont avec un bon rendement de 77% (Schéma 200).

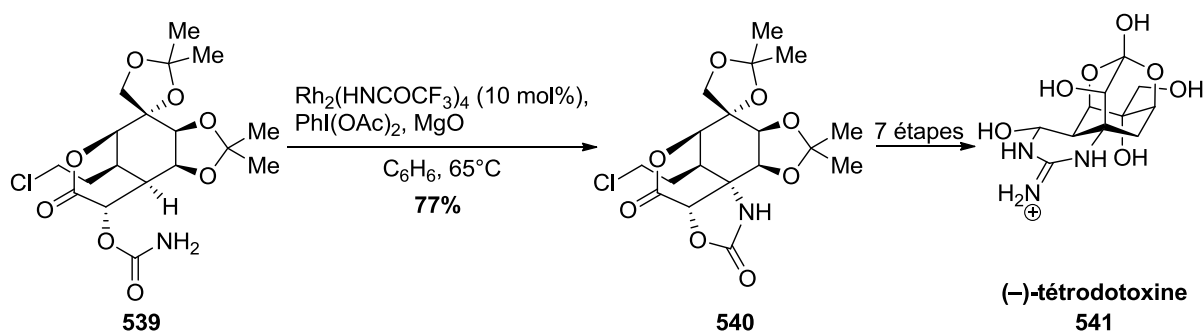


Schéma 200 : Utilisation de la C-H amination pour la synthèse de la tétradotoxine.

De même, une insertion C-H diastéréosélective a été employée par Du Bois lors de la synthèse de la manzacidine A (**545**).⁷⁵⁰ L'ester sulfamique **542** a conduit à l'oxathiazinane **543** par C-H amination (Schéma 201). Après la protection de l'azote par un groupement Boc, le carbamate a été mis à réagir avec du NaN₃ afin de donner le composé **544**. La manzacidine A (**545**) a alors pu être obtenue en 4 étapes à partir de **544**.

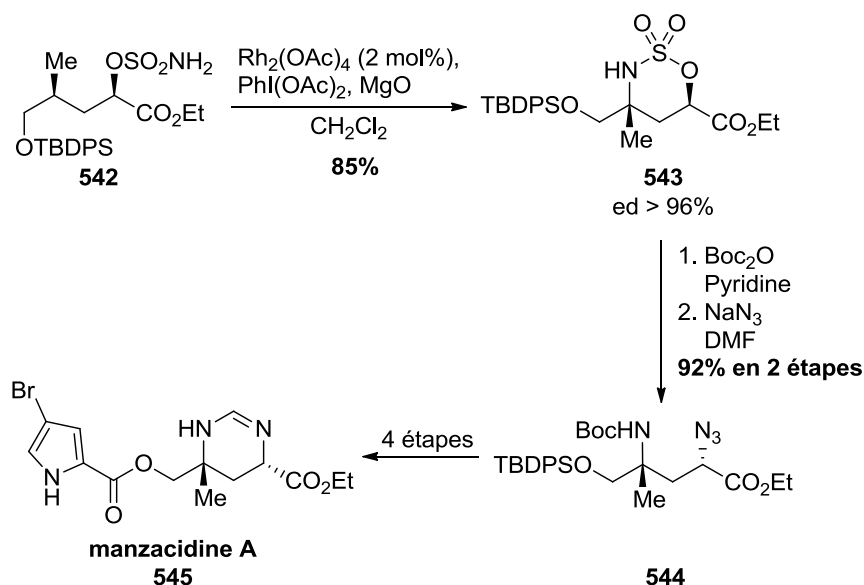


Schéma 201 : Utilisation de la C-H amination pour la synthèse de la manzacidine A.

3.2. Limites de la C(sp³)-H amination intramoléculaire

Bien que la C-H amination intramoléculaire soit un outil très intéressant pour former une liaison C-N, la réactivité des substrats n'est parfois pas celle désirée. Nous allons donc, dans cette partie, décrire les différents cas limites de cette méthode.

3.2.1. Chimiosélectivité

Une des plus grandes limites de la C-H amination est la tendance à la formation d'aziridines pour les substrats insaturés plutôt que de former le produit de C-H amination allylique.

i) Carbamates

En 2006, Hayes *et al.* ont décrit la formation plus favorable d'aziridines, conduisant à des bicycles azabicyclo[4.1.0]heptanes, par rapport au produit de C-H amination, formant un cycle à 5 membres classique, avec des carbamates insaturés.⁷⁵¹ Cependant, en modifiant le catalyseur, le ratio aziridination/C-H amination **547/548** a pu être modulé (Schéma 202, Tableau XVII).

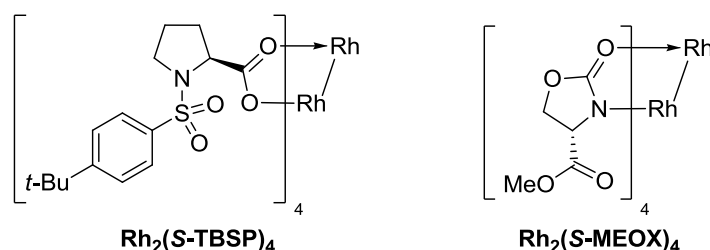
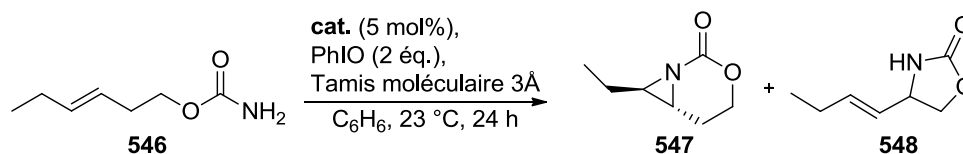


Schéma 202 : C-H amination et aziridination du carbamate 546.

Tableau XVII : Différents catalyseurs pour la C-H amination de 546.

Entrée	cat.	Aziridination 547 (%)	C-H amination 548 (%)
1	Rh ₂ (OAc) ₄	68	14
2	Rh ₂ (oct) ₄	71	6
3	Rh ₂ (S-TBSP) ₄	66	12
4	Rh ₂ (S-MEOX) ₄	0	40

En utilisant un catalyseur au cuivre sur le même substrat (**546**), le groupe de Nicholas a obtenu un mélange plus complexe de produits (Schéma 203).⁷⁵²

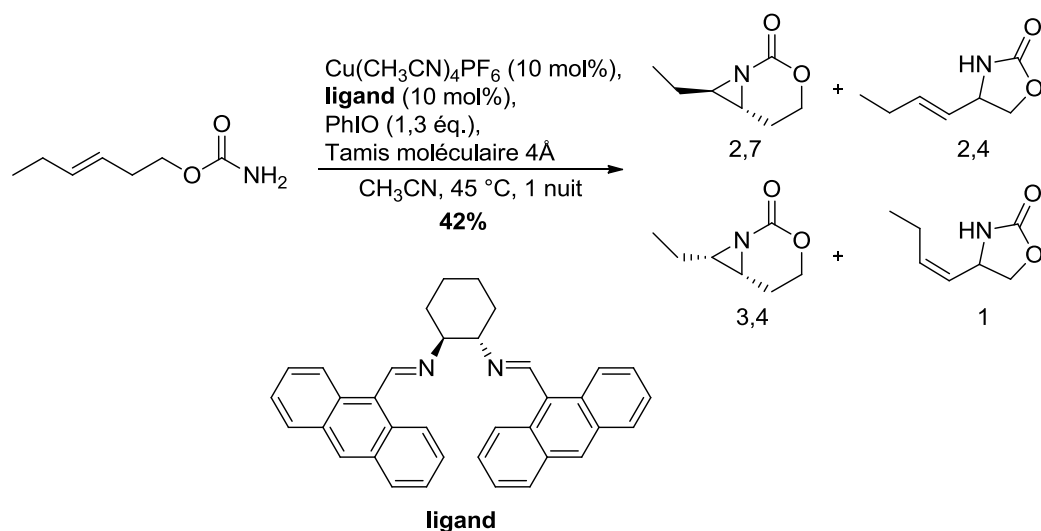


Schéma 203 : C-H amination et aziridination d'un carbamate avec un catalyseur à base de cuivre.

Le carbamate **549** a conduit majoritairement au produit **550** issu de l'aziridination de la double liaison, puis de l'ouverture *in situ* par un alcool (Schéma 204).⁷⁵³ La cétone **551**, quant à elle, serait issue soit de la C-H amination en α du carbamate pour former un cycle à 4 membres, soit de l'abstraction directe de C-H.⁷⁵⁴ De plus, aucune oxazolidinone issue de la C-H amination en C₄ n'a été observée.

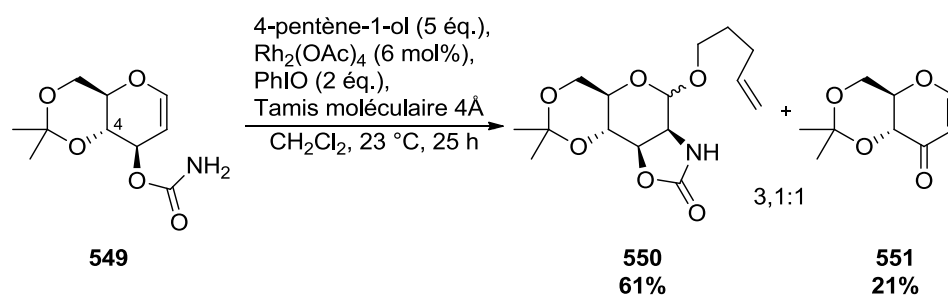


Schéma 204 : Chimiosélectivité du carbamate 549.

ii) Esters sulfamiques

En présence d'esters sulfamiques, le même phénomène d'aziridination est observé. En 2004, Fruit a montré que des esters sulfamiques disposant d'une double liaison préféraient conduire au produit d'aziridination de la double liaison, formant un cycle à 7 membres, plutôt qu'au produit d'insertion C-H allylique permettant d'obtenir un cycle à 6 membres (Schéma 205).⁷⁵⁵ Ce phénomène est de nouveau observé par Du Bois un an plus tard.⁷⁵⁶ Seules des traces de produit de C-H amination sont formées. Un résultat similaire est obtenu avec un catalyseur au cuivre.⁷⁵⁷

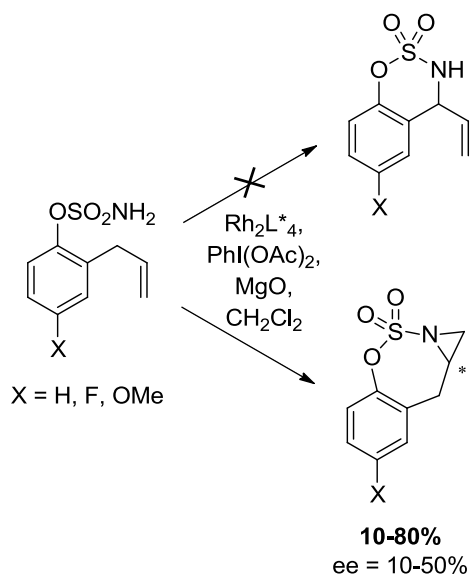
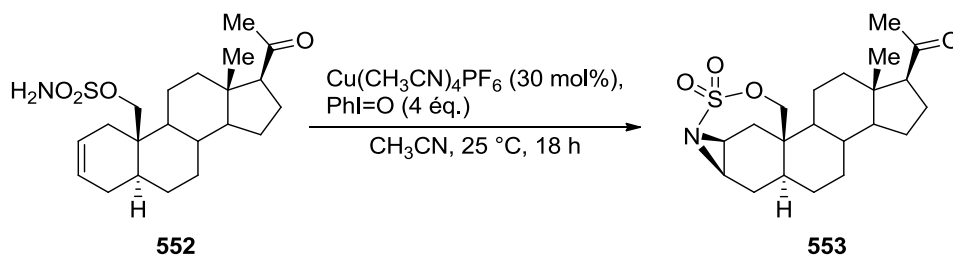


Schéma 205 : Aziridination d'esters sulfamiques insaturés.

Sur des esters sulfamiques non aromatiques, la différence de rendement entre le produit d'aziridination et celui de C-H amination est plus faible.^{721,733,758,759} Cependant, dans le cas de l'ester sulfamique **552**, seul le produit d'aziridination **553** a été isolé alors qu'une C-H amination pour former un cycle à 6 membres était également possible (Schéma 206).⁷⁶⁰

Schéma 206 : Aziridination de **552**.

Les études effectuées par Du Bois ont notamment permis de montrer que, suivant le catalyseur utilisé, le produit de C-H amination, ou au contraire celui d'aziridination, pouvait être obtenu majoritairement (Schéma 207, Tableau XVIII).^{721,733}

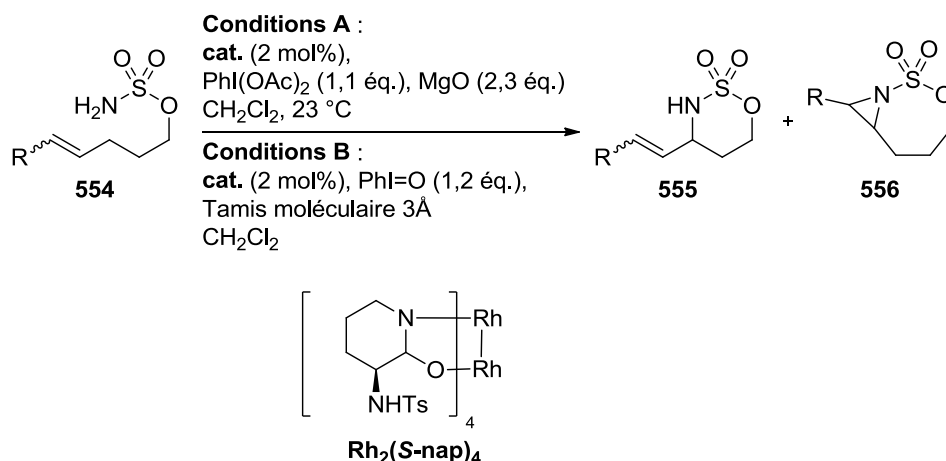


Schéma 207 : C-H amination et aziridination d'esters sulfamiques insaturés.

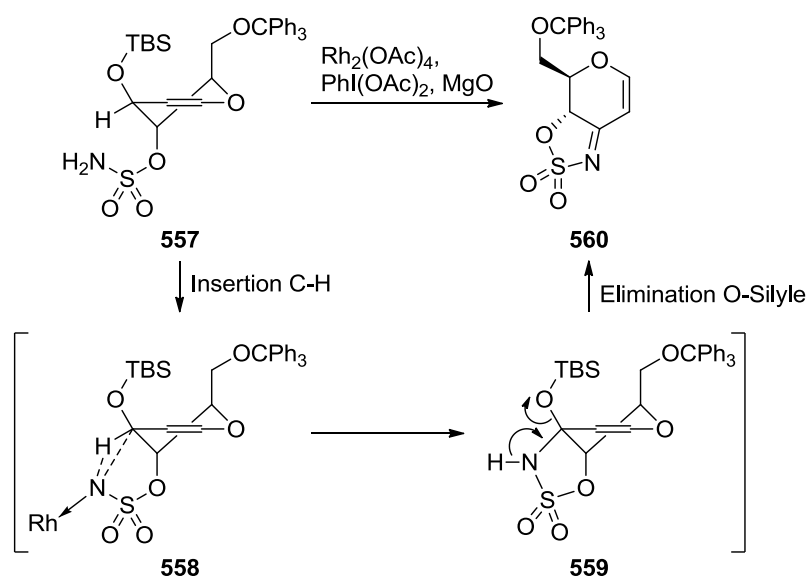
Tableau XVIII : Influence des catalyseurs sur le ratio 555/556.

Entrée	Substrat de départ	Conditions	cat.	Ratio C-H amination/Aziridination 555/556
1		A	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	1:1
			$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$	1:1,5
			$\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCPh}_3)_4$	1:20
			$\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$	1:4
2		B	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	1:1
			$\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$	>20:1
3		A	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	2:1
			$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$	1:1
			$\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCPh}_3)_4$	1:5
			$\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$	1:2
4		B	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	2:1
			$\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$	>20:1
5		A	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	1:1
			$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$	1:2,5
			$\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCPh}_3)_4$	1:20
			$\text{Rh}_2(\text{NHCOCF}_3)_4$	1:4
6		B	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	1:1
			$\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$	>20:1

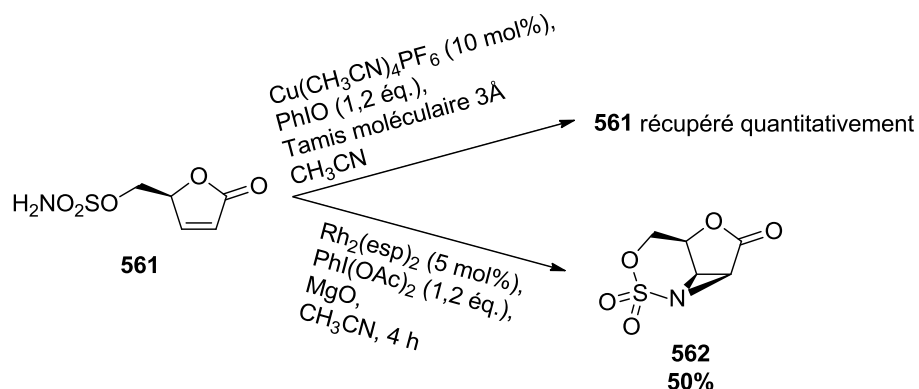
L'utilisation de catalyseurs au ruthénium, tel que le $[\text{Ru}_2(\text{hp})_4\text{Cl}]$,⁷⁴² ou de catalyseurs au fer⁷²⁰ a également conduit à la formation grandement majoritaire du produit de C-H amination.

De façon compréhensible par rapport à ce qui a été développé dans la partie 3.1.2.i, lorsque seul un produit de C-H amination à 5 membres peut être formé par rapport à l'aziridination de l'alcène conduisant à un cycle à 6 membres, ce dernier est obtenu

chimiosélectivement.⁷⁶¹ Néanmoins, le groupe de Liu a rapporté la formation de l'oxathiazole **560** à partir du glycal **557** (Schéma 208).⁷⁶² Il est à noter que la formation de ce produit a également été possible sans catalyse au rhodium. Cependant, la réaction a été beaucoup plus lente.



En 2012, le groupe de Dodd a montré que l'utilisation de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ permettait de former le produit d'aziridination du composé **561** alors qu'un catalyseur au cuivre conduisait simplement au recouvrement du produit de départ (Schéma 209).⁷⁶³



Lorsque la formation de l'aziridine conduit à un cycle à 6 membres et qu'une C-H amination conduisant à des cycle à 5 ou 6 membres sont également possibles, la réaction d'aziridination est favorisée.^{764,765} Par exemple, **563** a conduit exclusivement au produit d'aziridination de la double liaison **564** dans les conditions classiques de C-H amination.

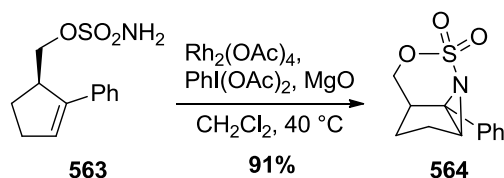


Schéma 210 : Aziridination de 563.

De la même manière, les composés ayant une fonction allène peuvent aussi bien former le produit d'aziridination que le produit de C-H amination.⁷⁶⁶⁻⁷⁶⁸ Par exemple, dans le cas du carbamate **565**, suivant le ligand du catalyseur au rhodium et la nature de l'iode hypervalent, le produit d'aziridination **566** peut être obtenu avec jusqu'à 80% de rendement (Schéma 211, Tableau XIX).

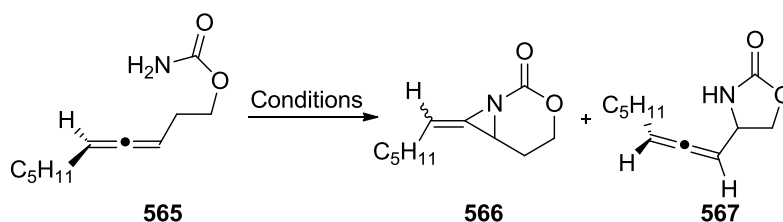


Schéma 211 : Compétition aziridination/C-H amination de l'allène 565.

Tableau XIX : Influence du ligand du catalyseur au rhodium et de l'iode hypervalent sur la chimiosélectivité de 565.

Entrée	Conditions	Aziridination 566	C-H amination 567
1	Rh ₂ (esp) ₂ (2,5 mol%), PhI(OAc) ₂ (2 éq.), MgO (2,6 éq.) CH ₂ Cl ₂ , 35 °C	46% (<i>E:Z</i> , 1,5:1)	44%
2	Rh ₂ (esp) ₂ (2,5 mol%), PhI(OPiv) ₂ (2 éq.), MgO (2,6 éq.) CH ₂ Cl ₂ , 35 °C	42% (<i>E:Z</i> , 4,1:1)	45%
3	Rh ₂ (esp) ₂ (2,5 mol%), PhI=O (2 éq.), Tamis moléculaire 4Å CH ₂ Cl ₂ , t.a.	66% (<i>E:Z</i> , 3:1)	16%
4	Rh ₂ (tpa) ₄ (2,5 mol%), PhI=O (2 éq.), Tamis moléculaire 4Å CH ₂ Cl ₂ , t.a.	80% (<i>E:Z</i> , 4:1)	15%

De plus, le passage d'un catalyseur au rhodium à un catalyseur à l'argent a permis d'inverser le ratio entre produit de C-H amination et produit d'aziridination de l'allène **568** (Schéma

212, Tableau XX).⁷⁶⁸ Aucune conversion n'a été observée avec un catalyseur au cuivre ou au ruthénium.

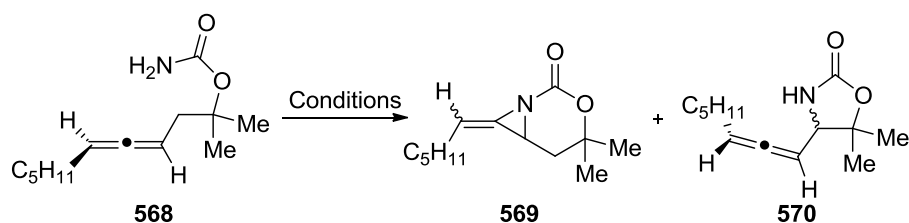


Tableau XX : Influence du catalyseur sur la chimiosélectivité de 568.

Entrée	Conditions	Ratio 569/570	Aziridination 569	C-H amination 570
1	Rh ₂ (esp) ₂ (5 mol%), PhI=O (2 éq.), CH ₂ Cl ₂ , t.a.	1:17	5% (<i>E:Z</i> , 2:1)	80%
2	Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (20 mol%), PhI=O (2 éq.), CH ₂ Cl ₂ , t.a.	-	-	-
3	[Ru(hp) ₄ Cl] (20 mol%), PhI=O (2 éq.), CH ₂ Cl ₂ , t.a.	-	-	-
4	AgOTf (20 mol%), bathophénanthroline (25 mol%), PhI=O (2 éq.), Tamis moléculaire 4Å CH ₂ Cl ₂	7:1	84% (<i>E:Z</i> , 1,9:1)	12%

3.2.2. Régiosélectivité

i) Carbamates

En 2007, Wong et Che ont décrit la formation de l'artémisinine (**572**) à partir du carbamate **571** (Schéma 213).⁷⁶⁹ Les produits de C-H amination pouvant former une oxazolidinone n'ont pas été obtenus. Seule la cétone **572** a été isolée avec une conversion maximale de 19% du carbamate **571**. La formation de **572** pourrait être liée à la formation d'un cycle à 4 membres par C-H amination en α du groupement carbamate.⁷⁵⁴ Cette C-H amination serait favorable car elle se ferait sur une liaison C-H tertiaire en α d'un oxygène. Ceci est une autre limite de la C-H amination. On ne peut néanmoins écarter la possibilité d'une abstraction C-H.

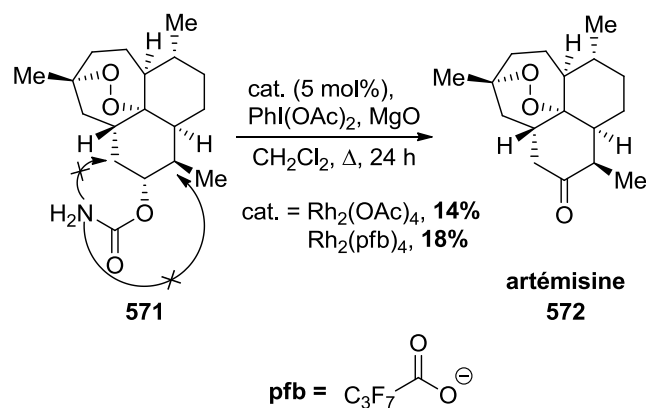


Schéma 213 : Formation de l'artémisine.

Le catalyseur peut avoir une forte influence sur la régiosélectivité de la réaction de C-H amination, ainsi que sur sa stéréosélectivité lorsque des catalyseurs chiraux sont utilisés. Par exemple, la C-H amination du carbamate **573** avec du $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ a conduit exclusivement à l'oxazinanone **574** avec un faible excès énantiomérique alors que le $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ a permis d'obtenir un mélange de **574** avec 93% d'excès énantiomérique et d'aldéhyde **576** dans un ratio de 2,7:1 (Schéma 214, Tableau XXI).⁷⁷⁰ L'utilisation de $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ a permis d'isoler l'oxazolidinone **575** avec 46% de rendement.

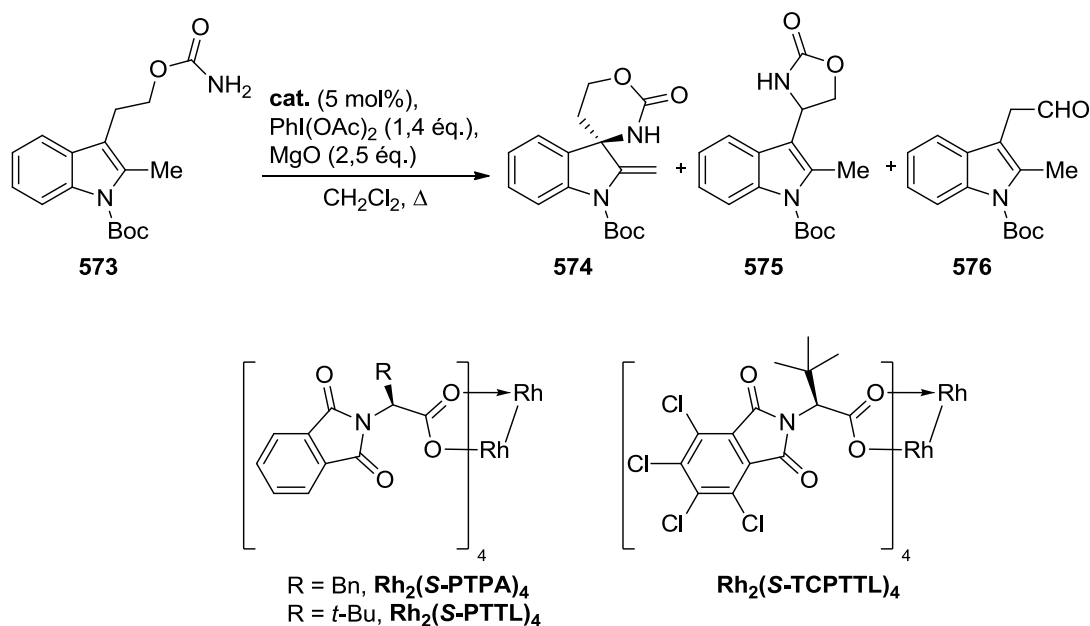

 Schéma 214 : Régiosélectivité du carbamate **573**.

Tableau XXI : Influence des catalyseurs chiraux sur la régio- et la stéréosélectivité.

Entrée	cat.	temps	574 (ee)	575	576
1	$\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$	30 h	93% (10)	-	-
2	$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$	22 h	34% (67)	46%	3%
3	$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$	48 h	53% (93)	-	20%

La dideutération en α du carbamate **573** a permis de supprimer la formation du produit **576** et ainsi de former l'équivalent deutéré de **574** avec 70% de rendement et un excès énantiomérique de 96% (Schéma 215). Cette réactivité s'explique par l'effet isotopique du deutérium, l'énergie de dissociation de la liaison C-D étant plus grande que celle de la liaison C-H.⁷⁷¹⁻⁷⁷⁴ Cet effet bloque ainsi la C-H amination ou l'abstraction C-H pouvant avoir lieu en α du carbamate **573**.

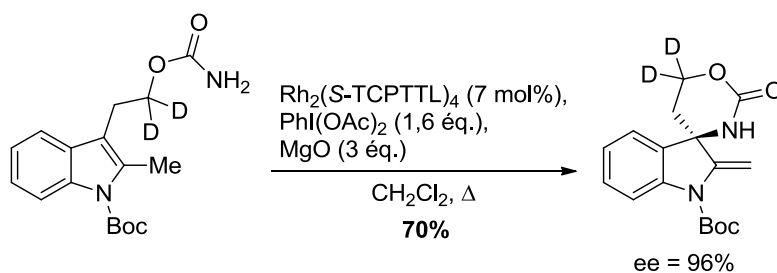


Schéma 215 : Effet isotopique sur la C-H amination.

De manière remarquable, la réaction de l'indole **577** dans les conditions classiques de C-H amination a conduit uniquement à la formation de l'acétamide **578** (Schéma 216).⁷⁷⁰ Aucune discussion quant à sa formation n'a été développée. Il est probable que la conversion de l'amide en amine ait été effectuée par réarrangement de type Hofmann avec l'iode hypervalent.⁷⁷⁵

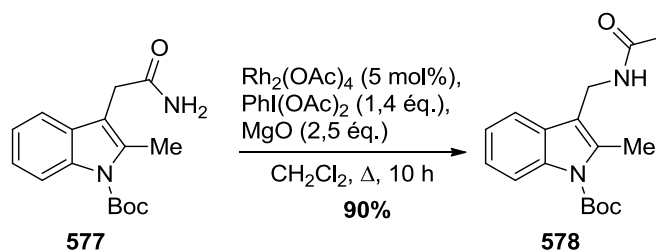
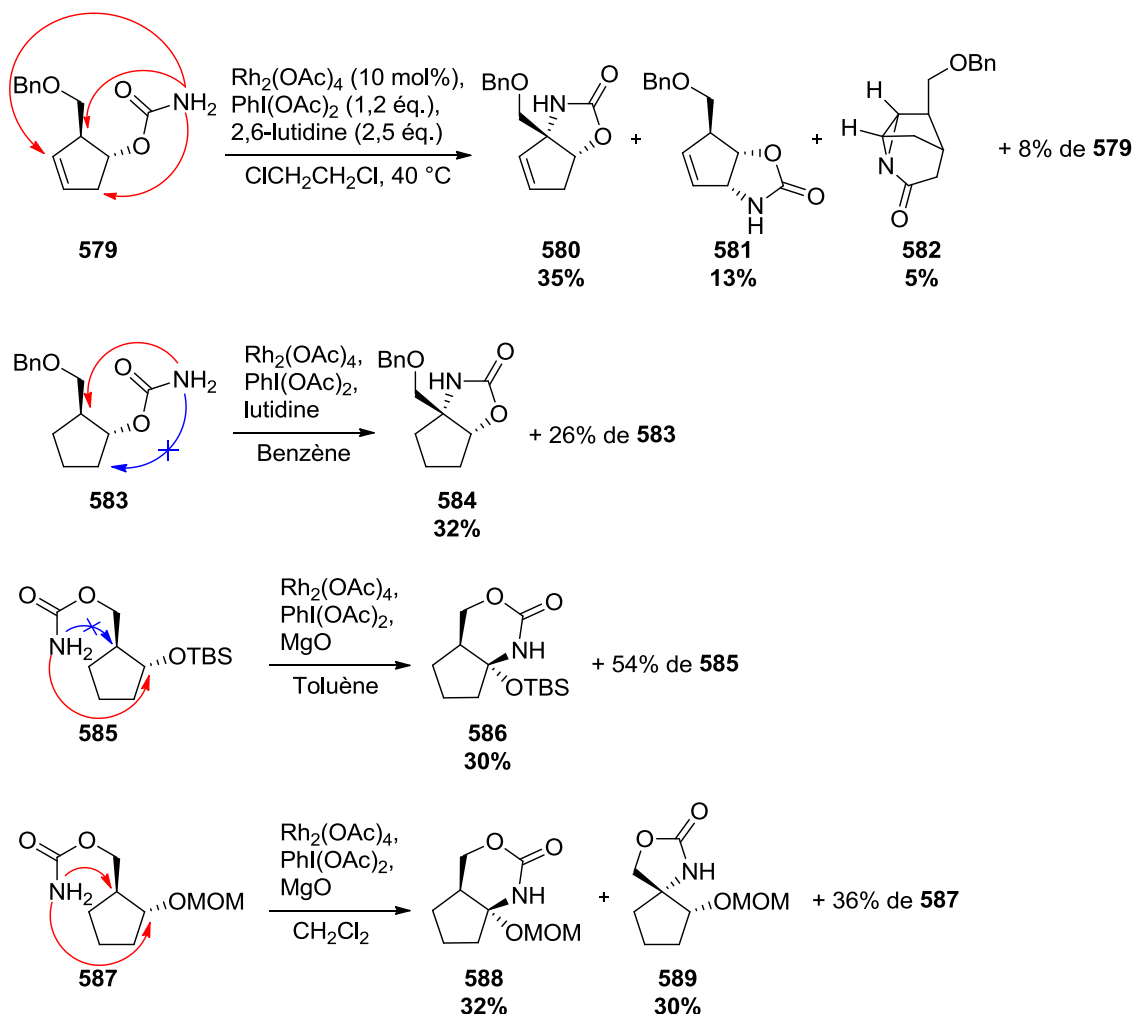


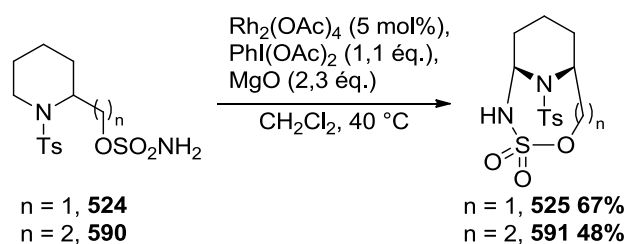
Schéma 216 : Formation de l'acétamide **578**.

En 2009, Del Valle a montré l'influence de la substitution du substrat sur la régiosélectivité de la C-H amination.⁷³⁰ Alors que le carbamate **579** a conduit à un mélange de produits, la suppression de la double liaison de **579** a permis de former uniquement le produit **584** issu de la C-H amination sur le carbone tertiaire (Schéma 217). Cependant, le rendement était toujours modeste. En modifiant légèrement le substrat, **585** a donné l'oxazinanone **586** issue de la C-H amination au niveau du carbone tertiaire en α d'un oxygène avec un rendement de 30%, alors qu'une C-H amination formant une oxazolidinone, par réaction au niveau d'un carbone tertiaire, était également possible. La substitution du groupement TBS par un groupement MOM sur l'alcool a permis d'obtenir un mélange des deux produits possibles de C-H amination, **588** et **589**, avec un ratio proche de 1:1.


 Sch\u00e9ma 217 : Régios\u00e9lectivit\u00e9 de la C-H amination de **579** et de ses d\u00e9riv\u00e9s.

ii) Esters sulfamiques

La conformation du substrat et des effets \u00e9lectroniques peuvent influencer la r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 de la C-H amination pour former notamment des esters sulfamiques \u00e0 7 membres (cf. partie 3.1.2.i). Ainsi, la pip\u00e9ridine **524** a conduit au cycle \u00e0 7 membres **525** avec 67% de rendement (Sch\u00e9ma 218).⁷²⁶ L'analogue **590** a, quant \u00e0 lui, permis d'isoler le cycle \u00e0 8 membres **591**.⁷²⁶



Sch\u00e9ma 218 : Formation de cycles \u00e0 7 et 8 membres.

Trost a montré l'importance de la stéréochimie du substrat sur la régiosélectivité de la réaction.⁷²⁹ Le dérivé **592**, dû à la configuration *anti* entre le sulfamate et l'hydrogène en C₈, a formé uniquement le cycle à 5 membres **593** (Schéma 219).

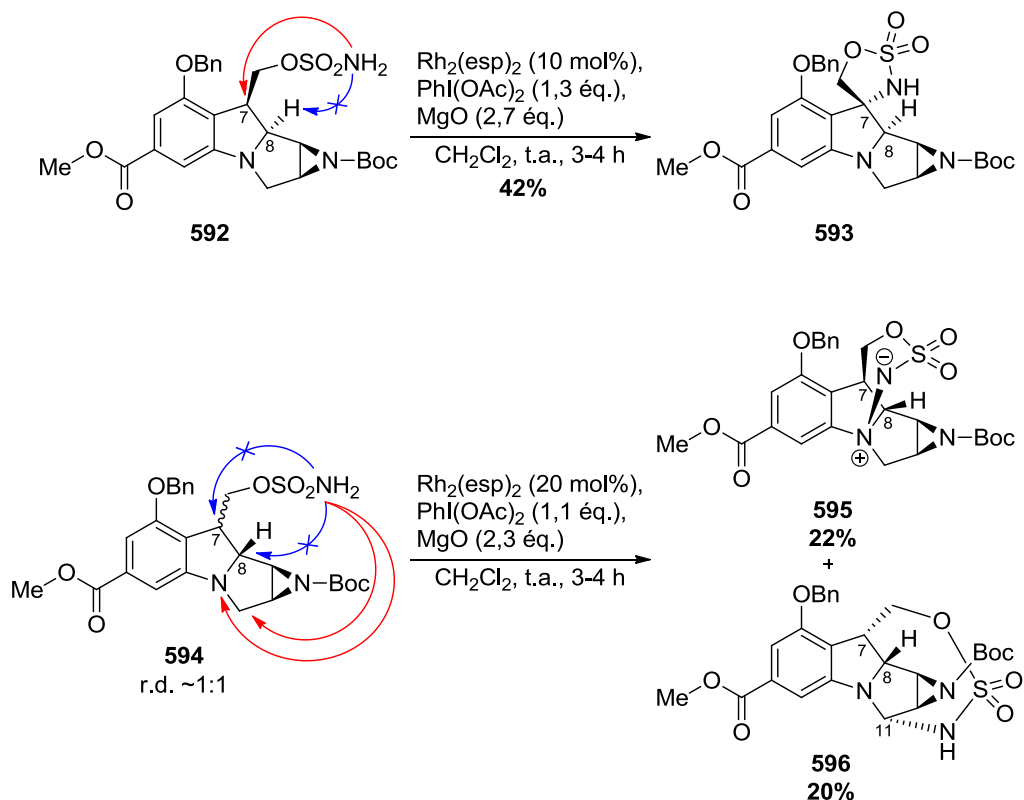


Schéma 219 : C-H aminations des esters sulfamiques **592** et **594**.

Avec l'épimère en C₈ de **592**, utilisé dans un ratio diastéréomérique 1:1, un mélange de produits, également en proportions 1:1, a été obtenu. Lorsque le sulfamate est au-dessus du plan du tricycle, l'espèce zwitterionique **595** a été obtenue. Avec le sulfamate en-dessous du plan du tricycle, le cycle à 10 membres **596** a été formé. L'analogue carbamate de **594** a conduit à la formation du cycle à 5 membres **598**, et à 10 membres **599**, inséparables par chromatographie sur gel de silice, dans un ratio 1:1 (Schéma 220).

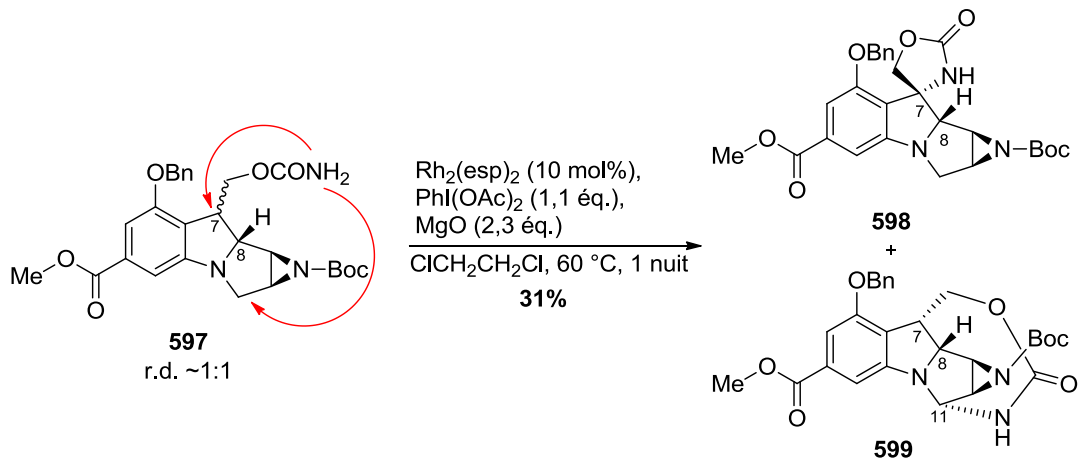


Schéma 220 : C-H amination du carbamates **597**.

En 2008, Blakey a montré qu'en utilisant un catalyseur au ruthénium, l'ester sulfamique **600** formait les cycles à 6 et 9 membres sans que le produit d'aziridination ne soit détecté (Schéma 221).⁷²⁸

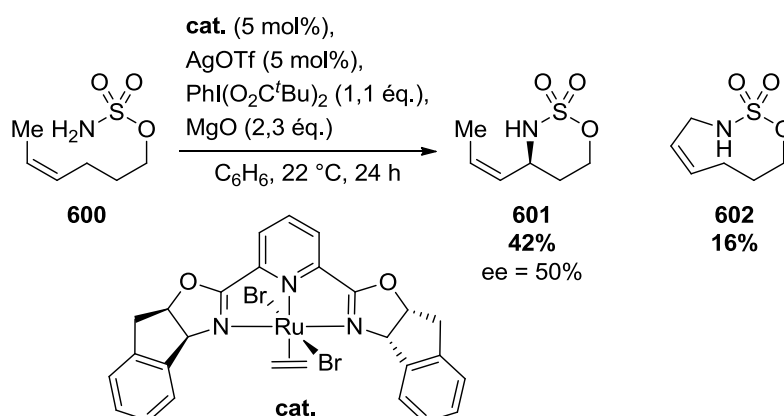


Schéma 221 : Formation des cycles à 6 et 9 membres lors de la C-H amination de **600**.

3.2.3. Diastéréosélectivité

Le passage par un état de transition chaise lors de la C-H amination d'un ester sulfamique (cf. partie 3.1.2.ii) permet de contrôler la diastéréosélectivité de la réaction. Dans certains cas cependant, un changement subtil de groupements protecteurs peut conduire à une différente diastéréosélectivité et/ou réactivité. Par exemple, lors de la C-H amination de la diamine **603**, les deux diastéréomères, **604** et **605**, ont été obtenus, après une première optimisation, dans un ratio de 1:2 en faveur du diastéréomère non désiré **605** (Schéma 222).⁷⁷⁶ Dans le cadre de la synthèse de la muraymycine D2, le diastéréomère minoritaire **604** était le composé souhaité. Les sous-produits **606**, issu de la C-H amination en β du groupement sulfamate (Schéma 191), et **607**, issu de l'insertion 1,8 du nitrène, ont également été isolés.

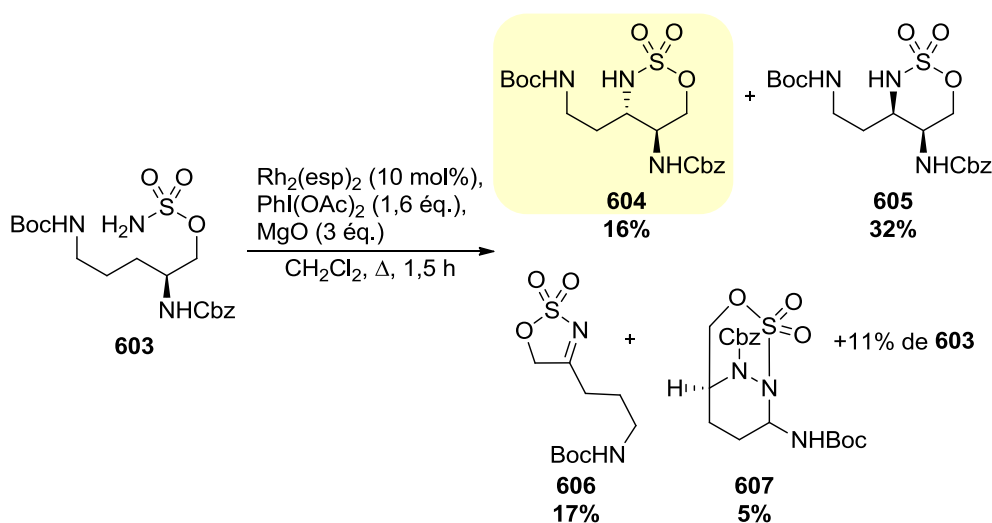


Schéma 222 : C-H amination de l'ester sulfamique **603**.

Afin de ne plus avoir le produit **607**, le groupement Boc de l'amine **603** a été substitué par le groupement phtaloyle, plus électro attracteur. Dans ce cas, le produit d'insertion 1,8 du nitrene n'est effectivement pas observé mais un mélange complexe de produit est toujours présent et le diastéréomère non désiré **610** a été obtenu majoritairement (Schéma 223).

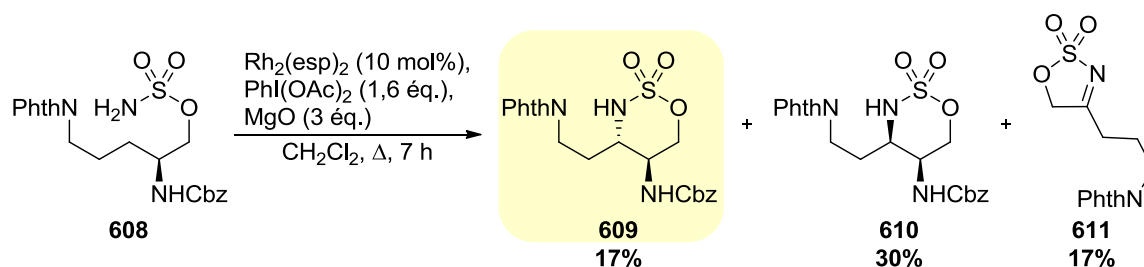


Schéma 223 : C-H amination de l'ester sulfamique **608**.

Finalement, substituer le groupement carboxybenzyle de **603** par un groupement phtaloyle a conduit majoritairement au diastéréomère désiré **613** (Schéma 224). Il est intéressant de noter qu'avec ce groupement protecteur, les cycles à 7 et 8 membres, **615** et **616**, ont également été formés.

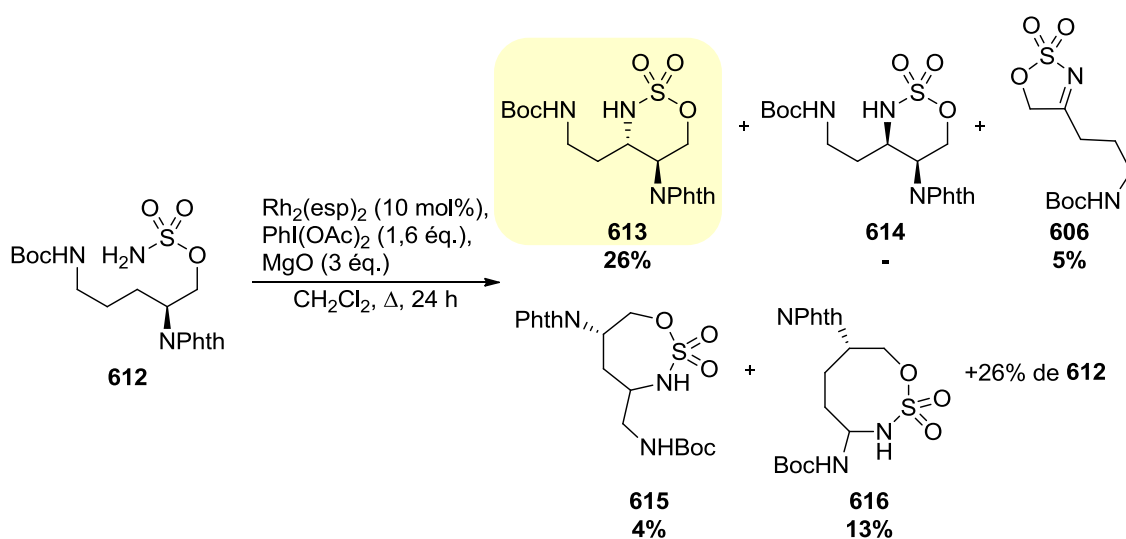
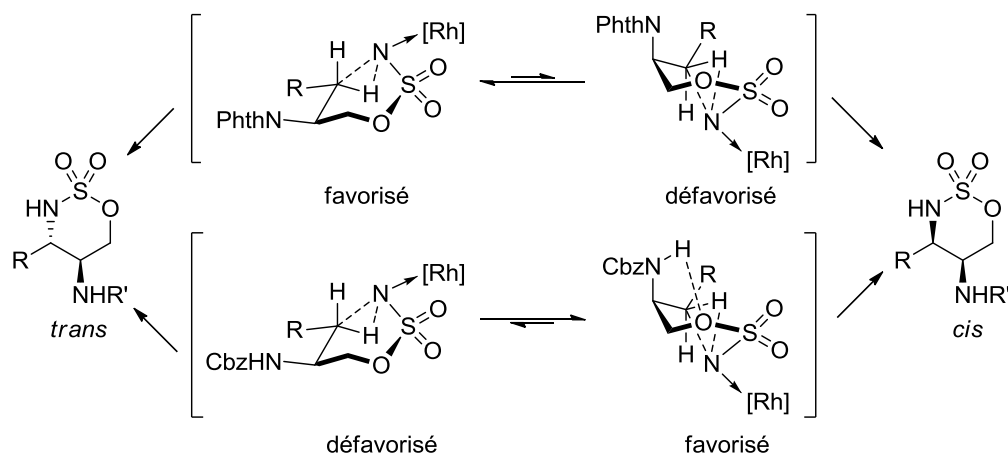


Schéma 224 : C-H amination de l'ester sulfamique **612**.

Afin de rationaliser cette inversion de diastéréosélectivité, Ichiwaka et Matsuda ont proposé la formation d'une liaison hydrogène entre l'hydrogène du NHCbz, de **603** ou **608**, et l'oxygène du groupement sulfamate, favorisant ainsi la conformation chaise inversée de l'intermédiaire réactionnel où l'amine est en position axiale (Schéma 225). Cette conformation chaise inversée conduirait ainsi au produit *cis* majoritaire. Lorsque l'amine est protégée par un groupement phtaloyle, la liaison hydrogène n'est plus possible. La conformation chaise est la conformation majoritaire conduisant au produit *trans* désiré.



3.2.4. Encombrement stérique

Les faibles rendements observés lors des réactions de C-H amination peuvent parfois être simplement dû à de l'encombrement stérique. Par exemple, pour le substrat **617**, plus le groupement méthoxy du cycle aromatique est proche de la liaison C-H impliquée dans la réaction d'amination, plus le rendement est faible (Schéma 226, Tableau XXII).⁷⁴⁴ Ceci serait dû à la gêne stérique entre le groupement méthoxy et la liaison C-H benzylique ainsi qu'avec le ligand porphyrine du catalyseur.

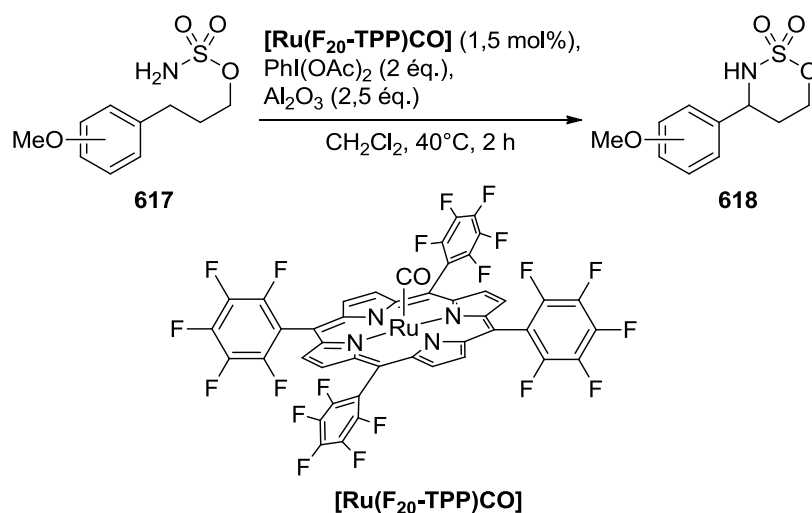


Tableau XXII : Influence de l'orientation du groupement méthoxy de **617**.

Entrée	Orientation	Produit (%)	Substrat de départ (%)
1	para	85	0
2	méta	63	8
3	ortho	-	90

3.2.5. Optimisation

Les groupements protecteurs des alcools peuvent fortement jouer sur le rendement de la C-H amination. L'utilisation d'un groupement TBS pour protéger l'alcool de **619** a permis de doubler le rendement en oxazolidonone **620** par rapport à son analogue avec un groupement benzyle (Schéma 227, Tableau XXIII).⁷⁷⁷ L'iode hypervalent pourrait oxyder les groupements benzyle et PMB, conduisant ainsi à un faible rendement en oxazolidonone **620**.⁷⁷⁸ Le faible rendement obtenu avec le groupement TBDPS serait dû à son encombrement.

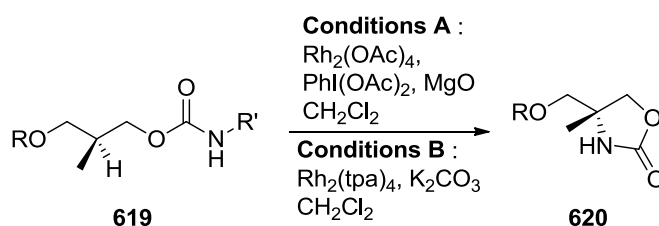


Schéma 227 : C-H amination du carbamate **619**.

Tableau XXIII : Influence du groupement protecteur de l'alcool de **619**.

Entrée	R	R'	Conditions	Rendement (%)	Substrat de départ (%)
1	PMB	H	A	28	22
2	Bn	H	A	32	26
3	TBS	H	A	63	31
4	TBDPS	H	A	24	57
5	TBS	OT _s	B	54	0

L'influence du groupement protecteur est encore plus nette avec le carbamate **621**.⁷⁷⁹ Ainsi, en fonction des différents groupements utilisés pour protéger l'alcool primaire de **621**, le rendement de C-H amination peut varier de 0 à 80% (Schéma 228, Tableau XXIV). Les meilleurs rendements sont obtenus avec un groupement acétate ou lorsque l'alcool n'est pas protégé.

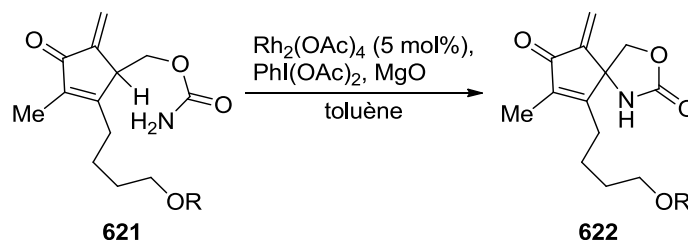
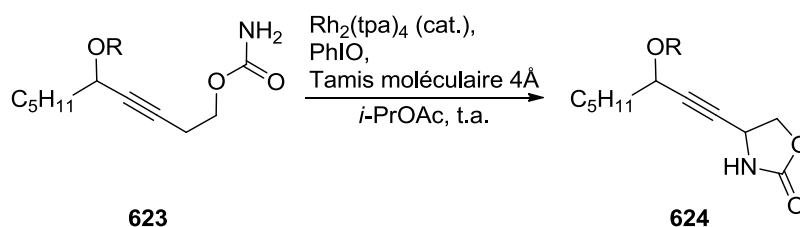


Schéma 228 : C-H amination du carbamate **621**.

Tableau XXIV : Influence du groupement protecteur de l'alcool pour la C-H amination de **621**.

Entrée	R	T (°C)	t (h)	Rendement (%)
1	TIPS	125	6	0
2	TMS	25	1	0
3	H	80	3	80
4	Ms	125	1	<5
5	Ac	125	0,6	80

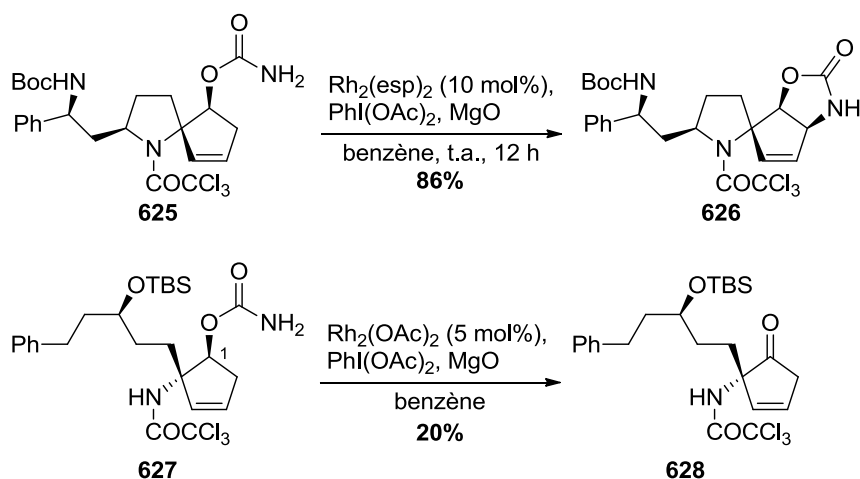
Cette influence a également été rapportée par Schomaker sur des alcools propargyliques.⁷⁸⁰ Ici cependant, l'alcool libre n'a pas permis d'obtenir l'oxazolidinone **624** désirée (Schéma 229, Tableau XXV). Le meilleur résultat a été obtenu avec le groupement TBS qui a conduit au composé **624** avec un rendement modeste de 57%.

Schéma 229 : C-H amination du carbamate **623**.Tableau XXV : Influence du groupement protecteur sur le rendement de la C-H amination de **623**.

Entrée	R	Rendement
1	H	mélange complexe
2	Ac	45%
3	TBS	57%
4	TBDPS	0%
5	TES	32%
6	TIPS	43%

Ces trois exemples montrent donc la difficulté de prédire l'influence du groupement protecteur d'un alcool sur le produit de C-H amination.

En 2012, Hatakeyama a montré que, lorsque la pyrrolidine en β du groupement carbamate de **625** a été préalablement formée, la C-H amination allylique a conduit à l'oxazolidinone **626** avec 86% de rendement (60% avec $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ dans le dichlorométhane à reflux) (Schéma 230).⁷⁸¹ Cependant, si la C-H amination est réalisée sur un substrat proche mais monocyclique, seule la cétone **628**, obtenue par une insertion 1,4 ou par abstraction de l'hydrogène en C_1 , est isolée.⁷⁵⁴ Aucune rationalisation de cette réactivité n'a cependant été avancée.



Un simple changement des conditions réactionnelles (base, catalyseur, ...) peut suffire à améliorer le rendement de la réaction de C-H amination.

En 2007, Yakura a montré que changer le dichlorométhane par un autre solvant pour la C-H amination en α du groupement électroattracteur du carbamate **629** n'avait pas d'effets positifs sur le rendement en oxazolidinone **630** (Schéma 231, Tableau XXVI). Cependant, la substitution du ligand acétyloxy par esp au niveau du catalyseur a augmenté le rendement de 20%. Cet effet se retrouve également pour la C-H amination d'urées.⁷¹⁰

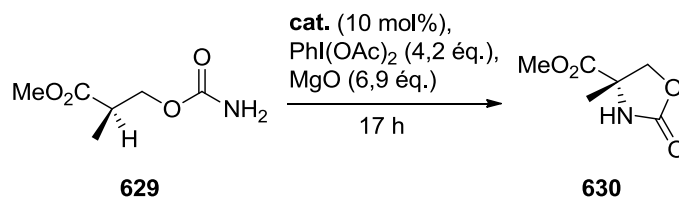


Tableau XXVI : Influence du ligand et du solvant sur la C-H amination de **629**.

Entrée	cat.	Solvant	T	Produit 630 (%)	Substrat 629 (%)
1	Rh ₂ (OAc) ₄	CH ₂ Cl ₂	Reflux	24	64
2	Rh ₂ (OAc) ₄	CHCl ₃	Reflux	8	9
3	Rh ₂ (OAc) ₄	Benzène	Reflux	24	15
4	Rh ₂ (OAc) ₄	CH ₃ CN	50 °C	25	59
5	Rh ₂ (OAc) ₄	THF	50 °C	0	0
6	Rh ₂ (esp) ₂	CH ₂ Cl ₂	Reflux	44	35

Le carbamate **631** synthétisé par le même groupe a conduit à la formation de deux produits, **632** et **633** (Schéma 232, Tableau XXVII).⁷⁵⁴ Parmi les différents catalyseurs utilisés, aucun n'a permis d'obtenir majoritairement le produit de C-H amination en C₄. La cétone **633** serait formée soit par C-H amination en C₃ ou par abstraction directe de l'hydrogène en C₃. Il est difficile de rationaliser la formation préférentielle de **633** et

pourquoi l'obtention du produit de C-H amination classique **632** (formation d'un cycle à 5 membres, liaison C-H secondaire) est si peu favorisée.

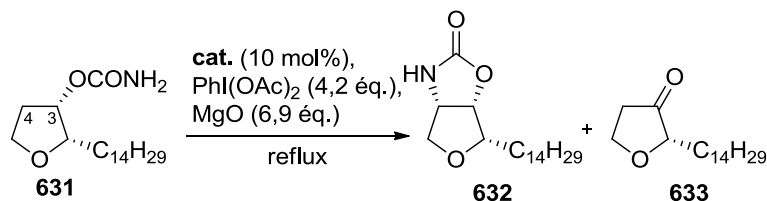
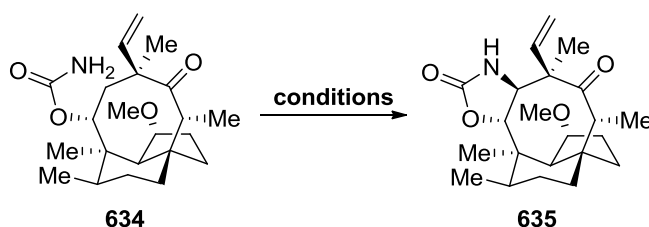
Schéma 232 : C-H amination du carbamate **631**.

Tableau XXVII : Influence du catalyseur et du solvant sur le rendement de C-H amination.

Entrée	cat.	Solvant	t (h)	632 (%)	633 (%)
1	Rh ₂ (OAc) ₄	CH ₂ Cl ₂	13	-	-
2	Rh ₂ (OAc) ₄	Benzène	13	0	58
3	Rh ₂ (OCOPh ₃) ₄	Benzène	13	19	40
4	Rh ₂ (esp) ₂	Benzène	21	10	15

Uccello a pu augmenter le rendement de C-H amination du carbamate **634** d'un facteur 2,5 en modifiant le catalyseur (Schéma 233, Tableau XXVIII).⁷⁸² Alors qu'avec un catalyseur au rhodium, l'oxazolidinone **635** est obtenue au mieux avec 29% de rendement en générant également des produits secondaires, l'utilisation d'un catalyseur à l'argent a permis d'augmenter ce rendement et de diminuer la quantité de produits secondaires formés.

Schéma 233 : C-H amination du tricycle **634**.Tableau XXVIII : Conditions optimisées avec les catalyseurs au rhodium et à l'argent pour la C-H amination de **634**.

Entrée	Conditions	Produit 635 (%)	Substrat de départ 634 (%)
1	Rh ₂ (esp) ₂ (20 mol%), PhI(OAc) ₂ (2,8 équ.), MgO (4,6 équ.) Toluène, 80 °C, 18 h	29	-
2	AgNO ₃ (10 mol%), tBu ₃ tpy (10 mol%), PhI(OAc) ₂ (2,8 équ.) CH ₃ CN, Δ, 18 h	72	2

Enfin, le groupe de Grag a pu former majoritairement l'oxazolidinone **637** par C-H amination de **636** en utilisant un catalyseur à l'argent (Schéma 234).⁷⁸³ La cétone **638** a également été isolée. En revanche, l'utilisation d'un catalyseur au rhodium a conduit à la formation majoritaire du composé **638**. Le rendement en produit **637** étant faible, une solution élégante à ce problème a été la substitution de l'hydrogène en C₁₀ de **636** par un deutérium.⁷⁸⁴ Ainsi, la formation de **638** a pu être fortement diminuée (seul 3% de ce produit a été isolé), et **640** a pu être obtenu avec 60% de rendement. Cette forte diminution en produit non désiré serait due à l'effet isotopique.⁷⁷¹⁻⁷⁷⁴

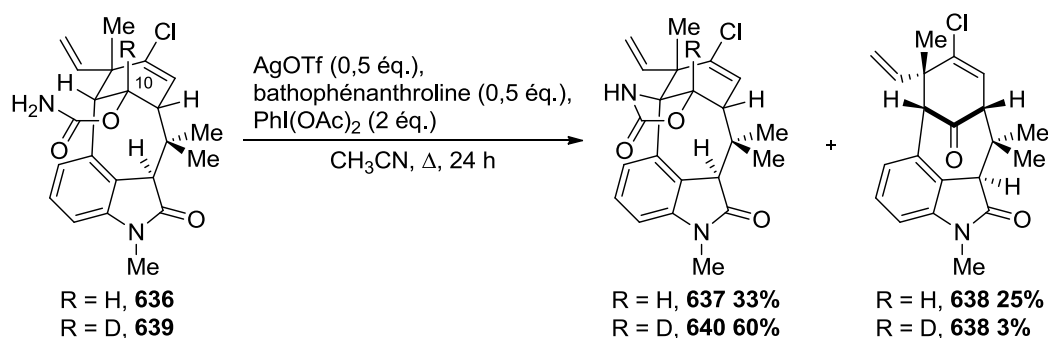


Schéma 234 : C-H amination du carbamate **638** et de son dérivé deutéré **641**.

Il est également parfois nécessaire de changer de base pour optimiser le rendement de la C-H amination.⁷⁸⁵ Remplacer le MgO par de la 2,6-di-*tert*-butylpyridine a permis d'augmenter le rendement lors de la C-H amination du tétrahydropyrane **641** (Schéma 235). Cependant, lorsque du Rh₂(tpa)₄ a été utilisé, le MgO a conduit à 64% de rendement contre 54% pour la 2,6-di-*tert*-butylpyridine.

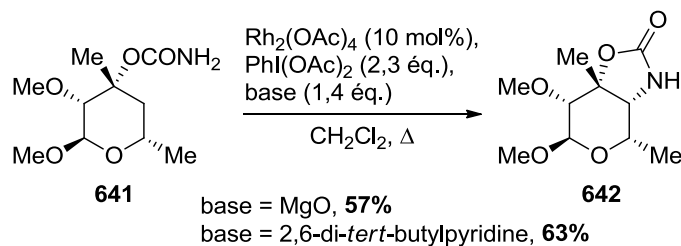


Schéma 235 : Influence de la base sur la C-H amination de **641**.

La C-H amination intramoléculaire en utilisant des métaux nitrenes est une méthode régulièrement utilisée qui a montré son efficacité en synthèse totale. Parmi les différentes réactions de C-H amination, certaines n'ont pas conduit au produit désiré soit à cause d'une mauvaise chimio-, régio- ou stéréosélectivité ou tout simplement à cause d'une faible réactivité. Une solution a généralement pu être trouvée mais reste dépendante du substrat. La méthodologie de C-H amination va dans la suite de ce chapitre être utilisée pour la synthèse de notre molécule cible **112**. Elle n'a, à ce jour et à notre connaissance, jamais été testée sur des liaisons C-H cyclobutaniques.

3.3. Essais de C-H amination

La synthèse du produit final **112** reposait sur la C-H amination de l'ester sulfamique **643**. Le sulfamate a été inséré dans un premier temps sur l'alcool primaire de **478** obtenu précédemment (Schéma 168). Cependant, dû à la nécessité d'ajouter plus d'un équivalent de chlorure de sulfamoyle afin que la réaction soit complète, la formation des produits mono- et disubstitués a été observée (Schéma 236).

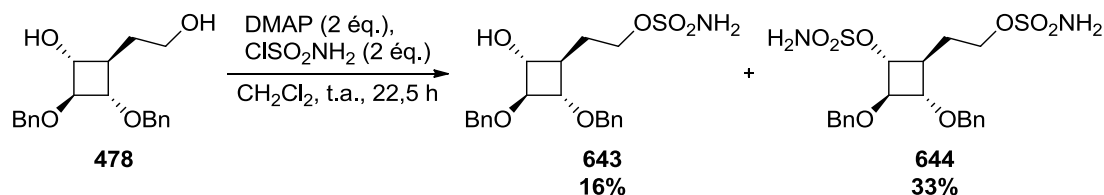


Schéma 236 : Essai d'ajout du groupement sulfamoyle sur le diol **478**.

Le rendement en produit désiré **643** étant faible, nous avons décidé de protéger dans un premier temps l'alcool secondaire de **428** (Schéma 152). Parmi les différentes conditions de benzylation testées, seule l'utilisation de NaH, BnBr et TBAI a permis d'obtenir le composé tribenzylé **645** tout en recouvrant 33% de produit de départ **428** (Schéma 237). La silylation avec du TBSCl a fonctionné beaucoup mieux et a conduit au dérivé **646** avec 80% de rendement. La réduction avec du LAH et la substitution en présence de chlorure de sulfamoyle a permis de former l'ester sulfamique **648** avec 57% de rendement sur deux étapes. Il est nécessaire d'une part d'être en excès de DMAP par rapport au chlorure de sulfamoyle et d'ajouter la base avant ce dernier lors de la réaction afin d'éviter la déprotection partielle du groupement TBS conduisant à un mélange de produits **643**, **644** et **648**.

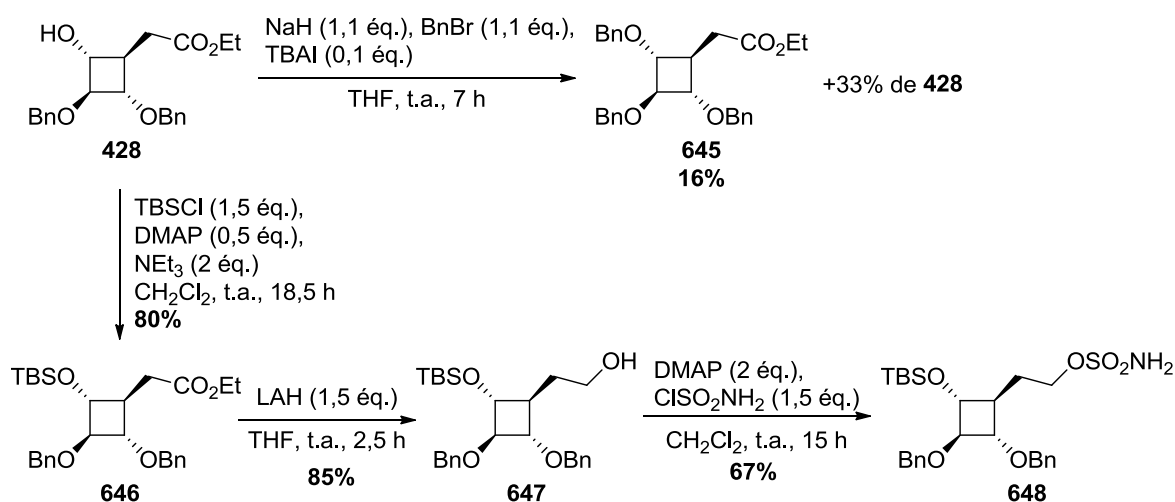


Schéma 237 : Formation de l'ester sulfamique **648**.

L'ester sulfamique **648** en main, un premier essai de C-H amination a été effectué. Nous avons supposé que pour notre substrat, trois sites de C-H amination étaient envisageables

(Schéma 238). L'insertion en C_{1'} est théoriquement doublement favorable (insertion dans une liaison C-H tertiaire et formation d'un cycle à 6 membres). L'attaque en C_{2'} ou C_{4'}, carbones tertiaires et en α d'oxygènes, formerait un cycle à 7 membres moins favorable. Malgré les règles concernant la régiosélectivité de la C-H amination (cf. Partie 3.1.2.i), il était difficile de prédire le produit de C-H amination majoritaire.

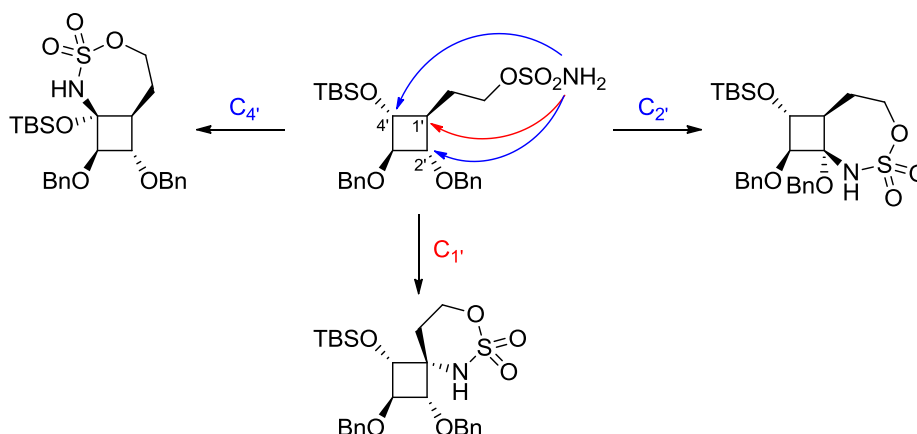


Schéma 238 : C-H aminations envisageables de 648.

Dans les conditions classiques de C-H amination développées par Du Bois, seul l'alcool secondaire **651** a été obtenu (Schéma 239). La structure de ce composé a été déterminée par analyse RMN 2D (HSQC, HMBC). À notre sens, la seule possibilité d'obtenir ce produit est qu'une C-H amination ait été effectuée au niveau du méthylène benzylique conduisant au cycle à 9 membres **649**. L'hydrolyse de ce pseudo hémiaminal générerait l'alcool **651**. Il s'agirait d'un des rares exemples de C-H amination à 9 membres (cf. Schéma 221).

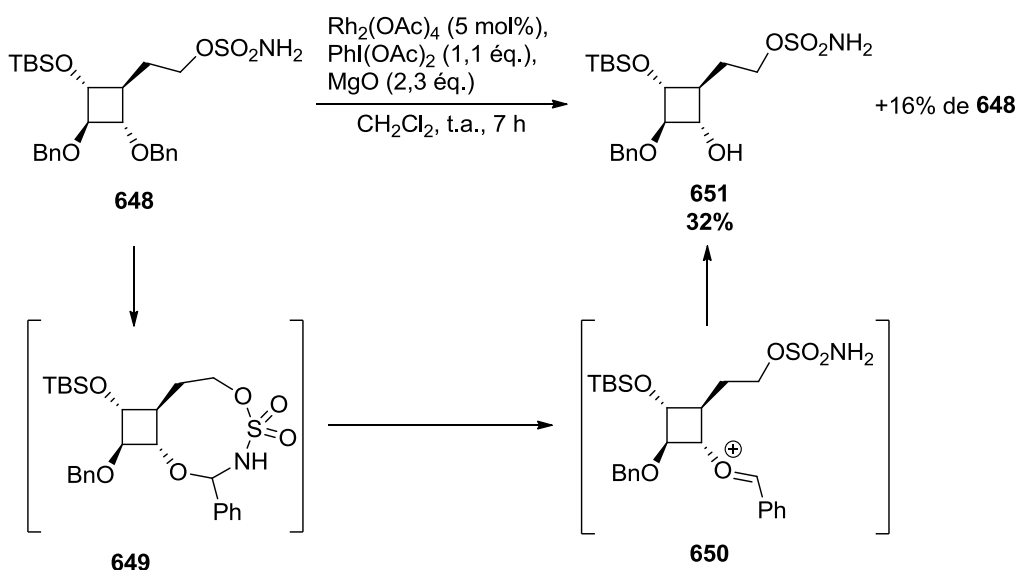


Schéma 239 : C-H amination de l'ester sulfamique 648.

Ce résultat montre la faible réactivité des liaisons C-H cyclobutaniques dans les conditions de C-H amination de Du Bois car aucune insertion sur les positions pourtant activées C_{1'}, C_{2'} et

C₄' (liaisons C-H tertiaires et/ou en α d'oxygène, Schéma 238) n'est observée. N'ayant pas obtenu le produit de C-H amination désiré, la stratégie avec le sulfamate n'a pas été poursuivie. Nous avons donc décidé d'utiliser le groupement carbamate afin de limiter la taille de cycles possibles formés après C-H amination et ainsi de mieux contrôler la régiosélectivité.

Le carbamate a pu être introduit directement sur l'alcool secondaire de **428** en deux étapes enchainées avec 84% de rendement (Schéma 240).

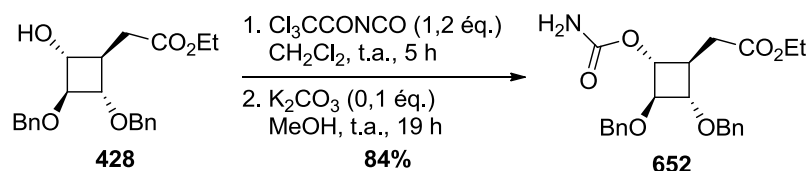


Schéma 240 : Formation du carbamate **652**.

Avec le carbamate **652**, deux produits de C-H amination ont été envisagés, en C₁' (liaison C-H tertiaire), ou en C₃' (liaison C-H tertiaire en α d'oxygène) (Schéma 241).

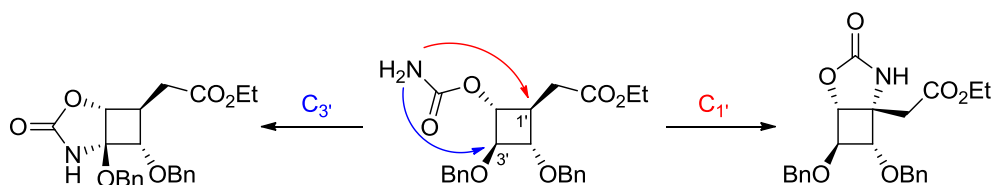


Schéma 241 : Produits de C-H amination de **652** possibles.

La C-H amination de **652** en présence de Rh₂(OAc)₄, de Rh₂(esp)₂ ou de Rh₂(tpa)₄ a conduit uniquement à la formation de l'oxazolidinone **653** non désirée (Schéma 242, Tableau XXIX).

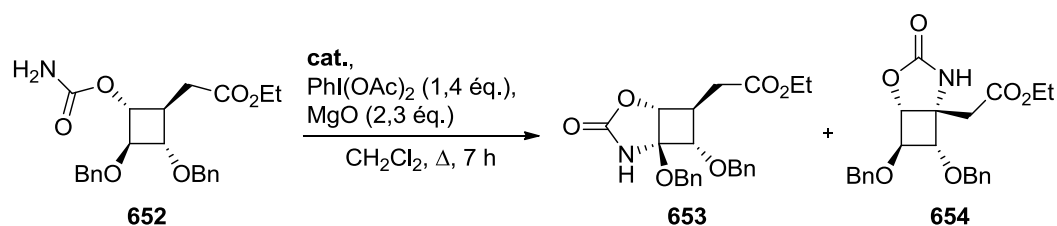


Schéma 242 : C-H amination du carbamate **652**.

Tableau XXIX : Influence du catalyseur sur la C-H amination du carbamate **652**.

Entrée	cat.	Insertion	Insertion	Substrat de départ
		C-H α-éthérée	C-H tertiaire	
		653	654	652
1	Rh ₂ (OAc) ₄ (5 mol%)	54%	-	12%
2	Rh ₂ (esp) ₂ (2 mol%)	61%	-	18%
3	Rh ₂ (tpa) ₄ (5 mol%)	46%	-	31%

Nous avons donc envisagé la C-H amination sur un dérivé de **656** ne présentant plus qu'une seule possibilité de C-H amination (Schéma 243). Après protection de l'azote de **653** avec un groupement Boc,⁷⁸⁶ l'oxazolidinone **655** a pu être coupée en utilisant du carbonate de césium avec de bons rendements.⁷⁸⁷

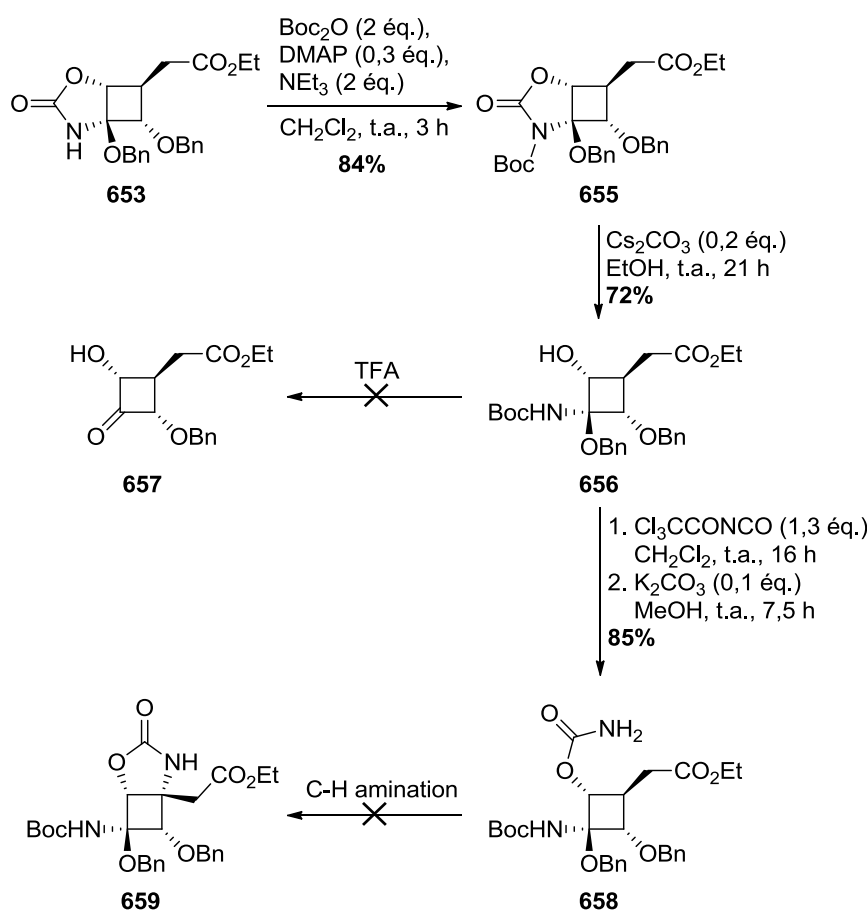
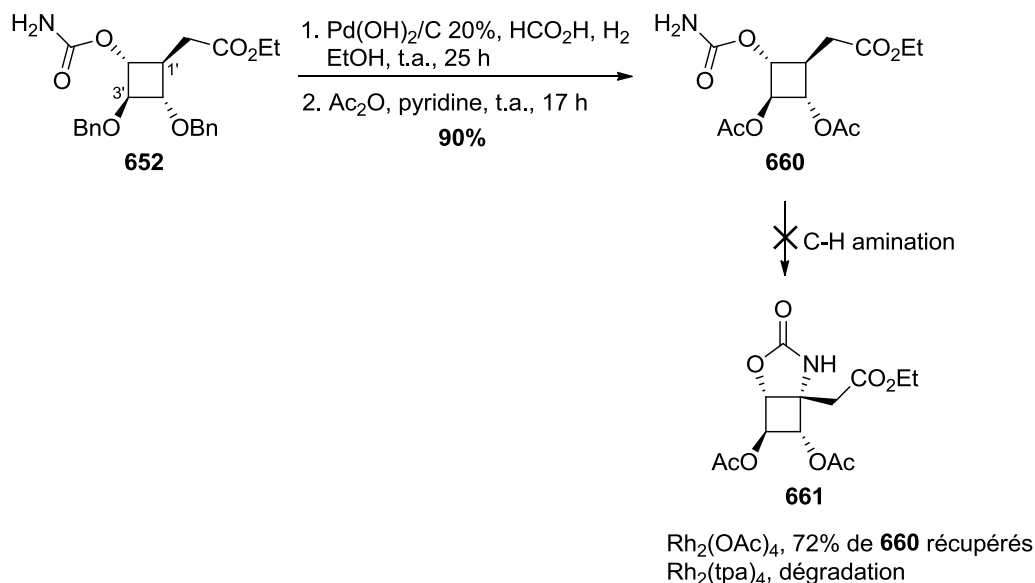


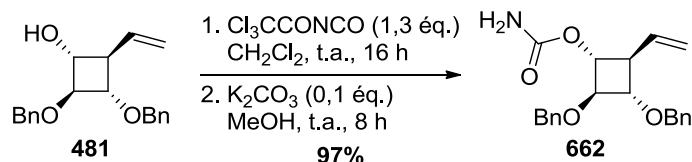
Schéma 243 : Synthèse du carbamate **658**.

Nous avons souhaité dans un premier temps déprotéger l'amine afin de pouvoir générer la cétone **657**, utilisée ici comme une fonction alcool ou amine masquée. Cependant, les essais de déprotection avec du TFA n'ont pas permis d'obtenir le produit désiré. La fonction carbamate a alors été introduite sur l'alcool secondaire de **656**. Cependant, en effectuant la C-H amination avec du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, seul le produit de départ **658** a été récupéré.

Afin de ne plus avoir le produit **653** issu de la C-H amination en C_3 , les groupements protecteurs des alcools de **652** ont été substitués par des groupements acétyles pour désactiver la liaison $\text{C}_3\text{-H}$. Cependant, en faisant ceci, un groupement OAc désactivant est également présent en β de C_1 pouvant potentiellement rendre la liaison $\text{C}_1\text{-H}$ également moins réactive. Le composé **660** a ainsi été obtenu en deux étapes enchainées avec 90% de rendement (Schéma 244). Lors de la C-H amination de ce produit avec du $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, seul le produit de départ est recouvré à 72%. Avec du $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$ à reflux dans le benzène, seule de la dégradation est observée.

Schéma 244 : Synthèse de **660** et essais de C-H amination.

La position C₁ ne semblant pas assez réactive, nous avons décidé de transformer cette liaison C-H tertiaire en liaison C-H tertiaire allylique, théoriquement plus réactive qu'une liaison C-H tertiaire en α d'oxygène.^{720,722} Des essais de réduction chimiosélective de l'ester de **652** a conduit au mieux à 35% de l'alcool correspondant en utilisant du DIBAL-H. Une élimination de type Grieco aurait alors pu être effectuée afin de générer la double liaison souhaitée. Cependant, la réduction présentant un rendement trop faible, cette approche n'a pas été poursuivie. Le carbamate a alors été installé sur l'alcool **481** (Schéma 245), dont la synthèse a été décrite dans le chapitre 2 (Schéma 169).

Schéma 245 : Mise en place du carbamate sur **481**.

Différents essais de C-H amination ont alors été effectués sur le substrat **662** (Schéma 246, Tableau XXX).

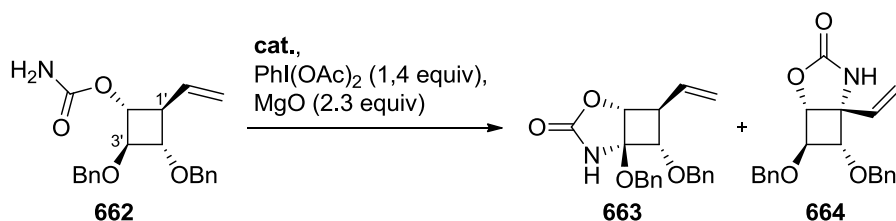
Schéma 246 : C-H amination du carbamate **662**.

Tableau XXX : Influence du catalyseur sur la C-H amination du carbamate **662**.

Entrée	cat.	solvant	T	t	Insertion	Insertion	Substrat de
					C-H α -éthérée	C-H allylique	départ
					663	664	662
1	Rh ₂ (tpa) ₄ (5 mol%)	CH ₂ Cl ₂	Δ	7 h	14%	-	24%
2	Rh ₂ (esp) ₂ (2 mol%)	CH ₂ Cl ₂	Δ	7 h	32%	1%	23%
3	Rh ₂ (OAc) ₄ (10 mol%)	Benzène	60 °C	7 h	43%	8%	9%
4	Rh ₂ (esp) ₂ (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂	Δ	27 h	56%	17%	-
5	Rh ₂ (OOC(OCF ₃) ₂) ₄ (23 mol%)	CH ₂ Cl ₂	Δ	23 h	56%	5%	15%
6	Rh ₂ (OAc) ₄ (30 mol%)	CH ₂ Cl ₂	Δ	30 h	56%	9%	-

En utilisant du Rh₂(tpa)₄, seul le produit non désiré **663** et le substrat de départ **662** ont été isolés avec respectivement 14% et 24% de rendement (Tableau XXX, entrée 1), indiquant donc une dégradation partielle du produit. En utilisant le Rh₂(esp)₂, bien que **663** soit majoritaire, le produit souhaité **664** a été isolé pour la première fois avec un très faible rendement de 1% (Tableau XXX, entrée 2). L'utilisation de Rh₂(OAc)₄ dans le benzène, permettant ainsi de chauffer à 60 °C, a permis une meilleure conversion du substrat de départ **662** (Tableau XXX, entrée 3). Cependant le ratio **663/664** est toujours largement en faveur du premier. Afin d'obtenir une conversion totale, il a été nécessaire d'augmenter la quantité de catalyseur. Ainsi, avec 20% de Rh₂(esp)₂ et en laissant à reflux 27 h, le substrat de départ a été entièrement consommé et le produit **664** a été formé avec 17% de rendement (Tableau XXX, entrée 4). Finalement, l'utilisation de Rh₂(OOC(OCF₃)₂)₄ et de Rh₂(OAc)₄ à reflux dans le dichlorométhane n'a pas conduit à une amélioration de la régiosélectivité entre **664** et **663** (Tableau XXX, entrées 5 et 6). Bien que théoriquement la liaison C-H allylique soit plus réactive que la liaison C-H en α d'oxygène,⁷²² ces différents essais montrent que la liaison C₁-H de notre substrat est peu réactive bien qu'activée par la double liaison. Le passage à un catalyseur d'argent n'a pas permis d'améliorer le rendement de **664** (Schéma 247).

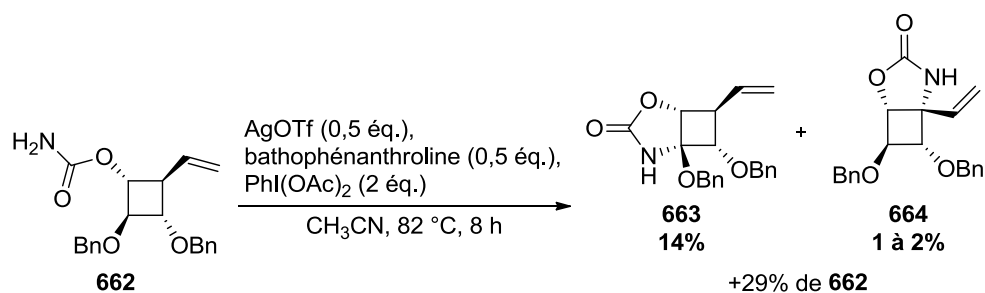


Schéma 247 : C-H amination de 662 avec un catalyseur à l'argent.

Afin de n'avoir plus théoriquement qu'une seule réaction de C-H amination possible, le groupement carbamate a été introduit sur l'alcool primaire de **487** (Schéma 172) et différents groupements protecteurs sur l'alcool secondaire en C_{4'} ont été testés en se basant sur les résultats de Shindo (Schéma 228, Tableau XXIV).⁷⁷⁹ Le carbamate **665**, obtenu à partir de l'alcool **487** a permis de synthétiser l'alcool **666** par déprotection (Schéma 248). Son acétylation a alors conduit au carbamate **667**.

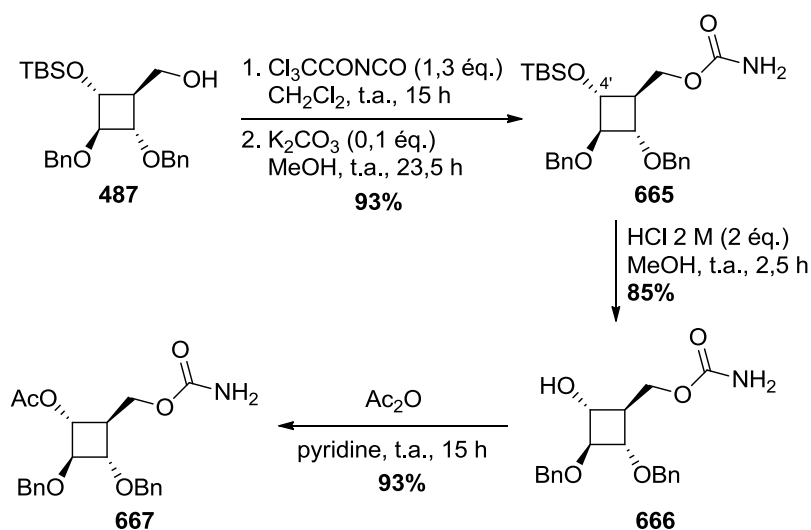


Schéma 248 : Synthèse des carbamates 665 à 667.

Les trois carbamates précédemment synthétisés ont ainsi été soumis aux conditions de C-H amination (Schéma 249, Tableau XXXI).

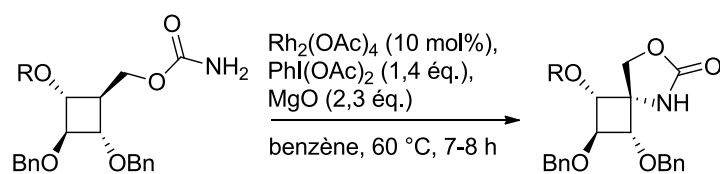


Schéma 249 : C-H amination des carbamates 665 à 667.

Tableau XXXI : Influence du groupement protecteur de l'alcool secondaire sur la C-H amination.

Entrée	R	Produit de C-H amination	Substrat de départ
1	TBS	-	46%
2	H	-	25%
3	Ac	-	66%

Pour les trois carbamates, seul le substrat de départ est récupéré. Ces résultats confirment la faible réactivité aux conditions de C-H amination de cette liaison C-H, bien que celle-ci soit tertiaire.

Finalement, nous sommes revenus au cyclobutane portant un groupe allylique tout en essayant de mieux contrôler la régiosélectivité de la réaction en jouant sur des effets électroniques. La liaison C₃-H a été désactivée en substituant les groupements protecteurs des alcools en C₂ et C₃ par des groupements électroattracteurs malgré le risque de désactiver également la liaison C₁-H. Après déprotection par du BCl₃ des groupements benzyles, le diol **668** a été esterifié en présence d'Ac₂O, de BzCl ou de chlorure de *p*-anisoyl (Schéma 250). L'idée était d'utiliser des groupements protecteurs plus ou moins désactivant afin de moduler la densité électronique sur le cyclobutane.

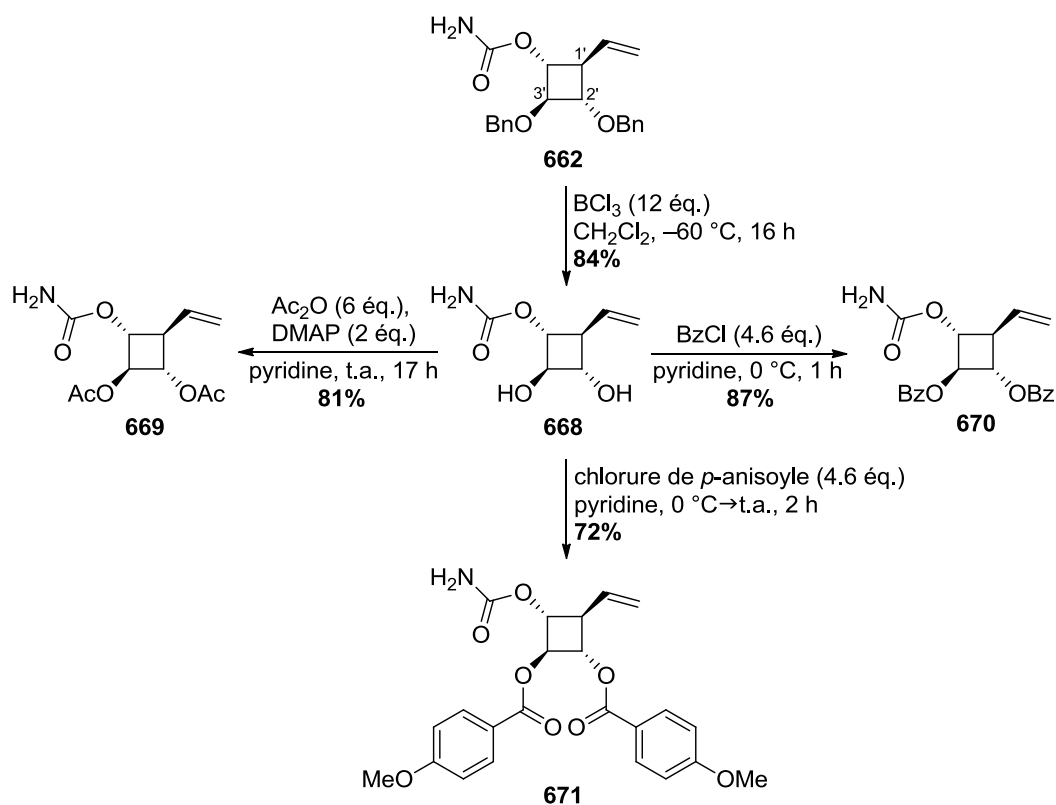


Schéma 250 : Dérivés de **662** possédant des groupements électroattracteurs en C₂ et C₃.

Ces différents substrats ont ainsi été soumis aux conditions de C-H amination (Schéma 251, Tableau XXXII).

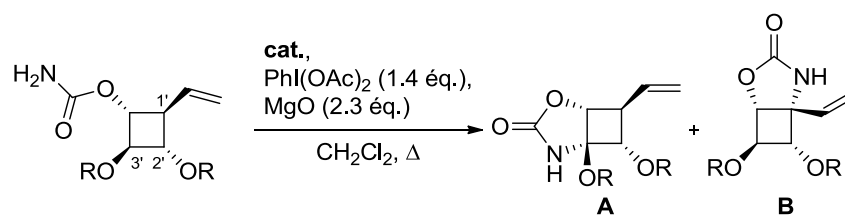


Schéma 251 : C-H amination des substrats 669 à 671.

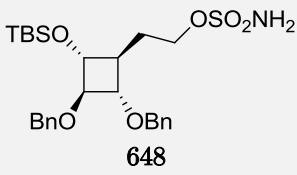
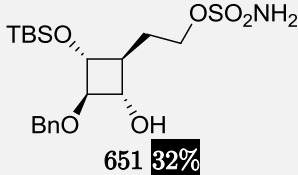
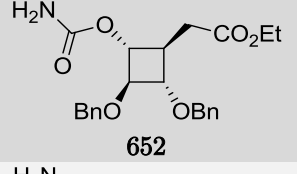
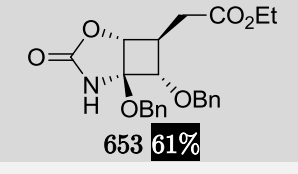
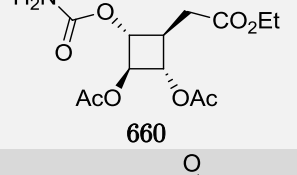
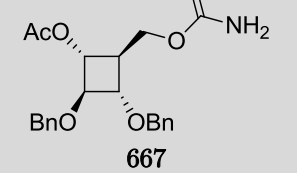
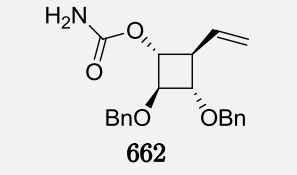
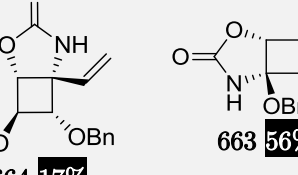
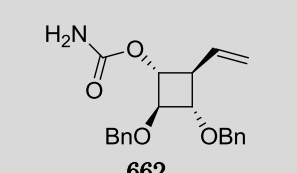
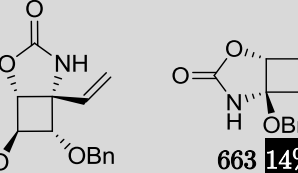
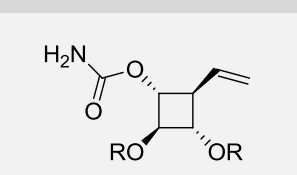
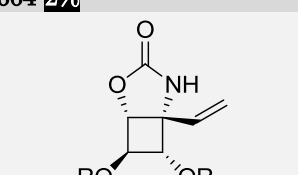
Tableau XXXII : Influence des groupements sur la C-H amination des substrats 669 à 671.

Entrée	R	cat.	temps	Insertion	Insertion	Substrat de départ
				C-H α-éthérée A	C-H allylique B	
1	Ac	Rh ₂ (OAc) ₄ (20 mol%)	24 h	-	12%	-
2	Ac	Rh ₂ (esp) ₂ (15 mol%)	24 h	-	31%	-
3	Ac	Rh ₂ (esp) ₂ (15 mol%)	8 h	-	26%	10%
4	Bz	Rh ₂ (esp) ₂ (20 mol%)	23 h	-	40%	10%
5	<i>p</i> -anisoyle	Rh ₂ (esp) ₂ (20 mol%)	23 h	-	40%	12%

Alors que le Rh₂(OAc)₄ a conduit à 12% du produit désiré à partir du carbamate **669**, 31% ont été obtenus en utilisant du Rh₂(esp)₂ (Tableau XXXII, entrées 1 et 2). Comme dans le cas de **662**, la C-H amination a dû être effectuée sur des temps relativement longs afin de convertir totalement le substrat de départ (Tableau XXXII, entrées 2 et 3). Ainsi, l'utilisation de groupements électroattracteurs sur l'alcool en C₃ permet bien une désactivation de la liaison C₃-H car la formation de l'hémiaminal **A** n'est pas observée. Cependant, dans la mesure où un groupement électroattracteur est également installé en C₂, la liaison C₁-H est aussi partiellement désactivée. Afin de minimiser la désactivation de cette dernière, des groupements benzoyles, électroniquement plus riches que les groupement acétyles, ont été installés. Ainsi, passer d'un groupement Ac à Bz a permis d'augmenter le rendement global sans pour autant former le produit non désiré (Tableau XXXII, entrée 4). Le passage à un groupement *p*-méthoxybenzoyle, permettant d'activer encore un peu plus les liaisons C-H, n'a pas conduit à une amélioration significative (Tableau XXXII, entrée 5).

L'étape clé de C-H amination envisagée afin de former le carbone azaspiranique de notre molécule cible **112** s'est révélée particulièrement difficile à cause de problèmes de réactivité et/ou de régiosélectivité liés à la densité de groupements fonctionnels sur le cyclobutane. L'ensemble de nos essais, qui ont conduit néanmoins au squelette azaspiranique attendu avec un rendement viable mais toujours à optimiser, sont résumés dans le Tableau XXXIII.

Tableau XXXIII : Résumé des essais de C-H amination effectués.

Entrée	Substrat	Catalyseur	Produit(s)	Substrat de départ
1	 648	Rh ₂ (OAc) ₄ (5 mol%)	 651 32%	16%
2	 652	Rh ₂ (esp) ₂ (2 mol%)	 653 61%	18%
3	 660	Rh ₂ (esp) ₂ (2 mol%)	-	72%
4	 667	Rh ₂ (OAc) ₄ (10 mol%)	-	66%
5	 662	Rh ₂ (esp) ₂ (20 mol%)	 664 17%	-
6	 662	AgOTf (0,5 éq.), bathophé- nantroline (0,5 éq.)	 664 2%	29%
7	 R = Ac, 669 R = Bz, 670 R = p-anysoyl, 671	Rh ₂ (esp) ₂ (20 mol%)	 R = Ac, 672 26% R = Bz, 673 40% R = p-anysoyl, 674 40%	10%

3.4. Alternatives à la C-H amination

En parallèle aux travaux précédents, une alternative à la C-H amination afin d'introduire l'azote au niveau du futur carbone spiranique a été envisagée. Cette approche, par α -amination d'aldéhydes,⁷⁸⁸ a été effectuée sur l'aldéhyde **675** obtenu en une étape à partir de l'alcène **486** (Schéma 252).

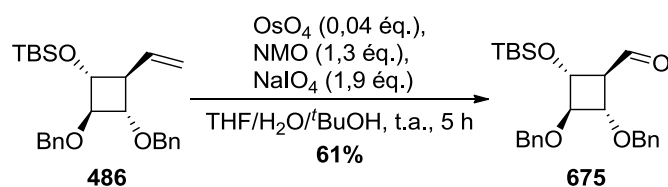


Schéma 252 : Coupure oxydante de l'alcène **486**.

Dans les conditions de Loh pour l' α -amination d'aldéhydes, **675** a uniquement conduit à l' α -iodoaldéhyde **677**, intermédiaire potentiel de la réaction (Schéma 253).

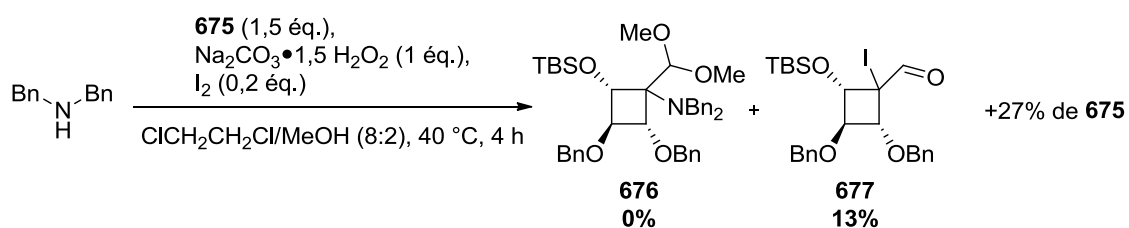


Schéma 253 : α -amination de **675**.

Cette approche n'étant pas viable, nous avons par la suite testé l'hydroxylation en α de l'alcène **481** afin d'obtenir par la suite un mime de sucre spirocyclique (**679**) (Schéma 254). Cependant, les différents essais d'oxydation avec du dioxyde de sélénium^{789,790} ont seulement généré de la dégradation. Les essais n'ont donc pas été poursuivis pour le moment.

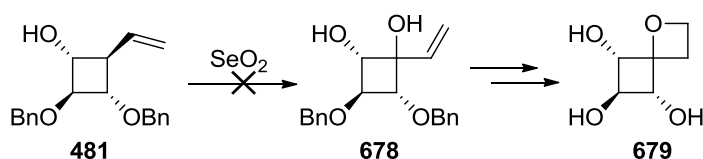


Schéma 254 : Vers un mime de sucres spirocyclique.

3.5. Après la C-H amination⁷⁹¹

Afin de pouvoir obtenir la partie azétidine de **112**, une hydroboration de la double liaison a été envisagée (Schéma 255). Cependant, seule de la dégradation a été obtenue.

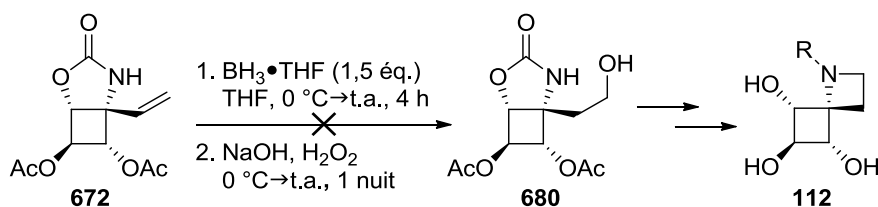


Schéma 255 : Essai d'hydroboration de **672**.

Cette étape n'ayant pas fourni le produit souhaité, nous avons décidé d'utiliser une approche par métathèse croisée permettant de synthétiser l'analogue pyrrolidine de **112** qui nous semblait plus facile d'accès dans un premier temps. De plus, l'exploitation synthétique de la double liaison formée lors de cette réaction permet théoriquement d'accéder à une variété d'analogues intéressants. Pour ceci, un groupement allyle a été introduit sur l'azote de l'oxazolidinone **674** par substitution nucléophile (Schéma 256). Une métathèse cyclisante en utilisant le catalyseur de Grubbs II a alors été effectuée fournissant le tricyclic **682** avec un excellent rendement de 94%. Cette étape fournit pour la première fois des analogues originaux d'iminosucres ayant un squelette azaspiranique bicyclique. Les essais de déprotection et de coupure du carbamate en utilisant de la soude ou une résine basique n'ont cependant pas fonctionné générant de la dégradation.

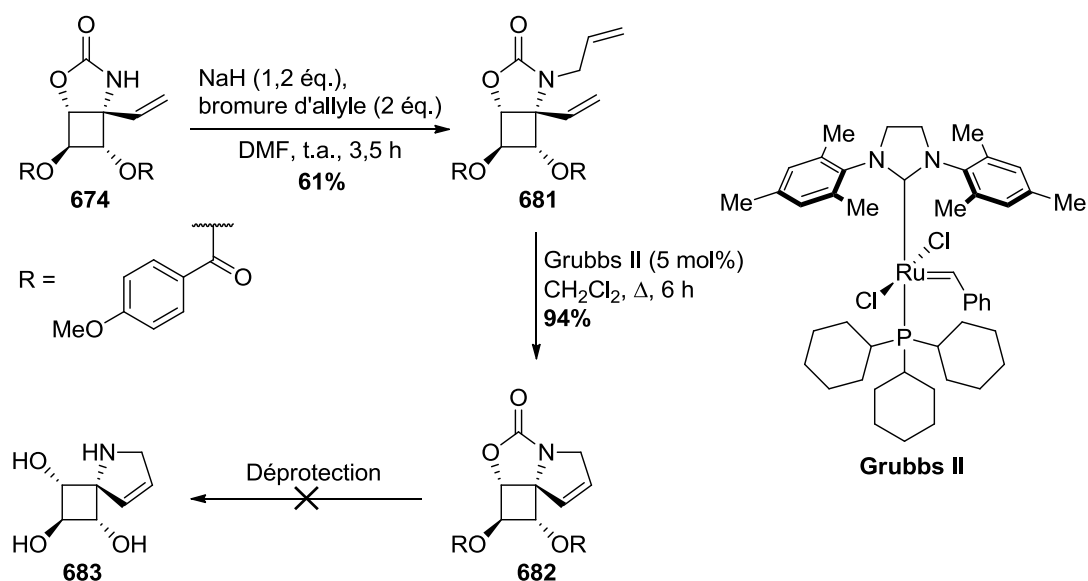


Schéma 256 : Vers la synthèse d'un dérivé azaspiro[4.3]octane.

Nous avons supposé que les difficultés de déprotection étaient dues à la double liaison qui, par isomérisation, pourrait conduire à des produits de dégradation. Ainsi l'hydrogénation de

la double liaison de **685**, synthétisé de la même manière que **682**, a conduit au composé **686** de manière quantitative (Schéma 257). L'étape de coupure du carbamate et de déprotection en un pot est actuellement en cours au sein du laboratoire.

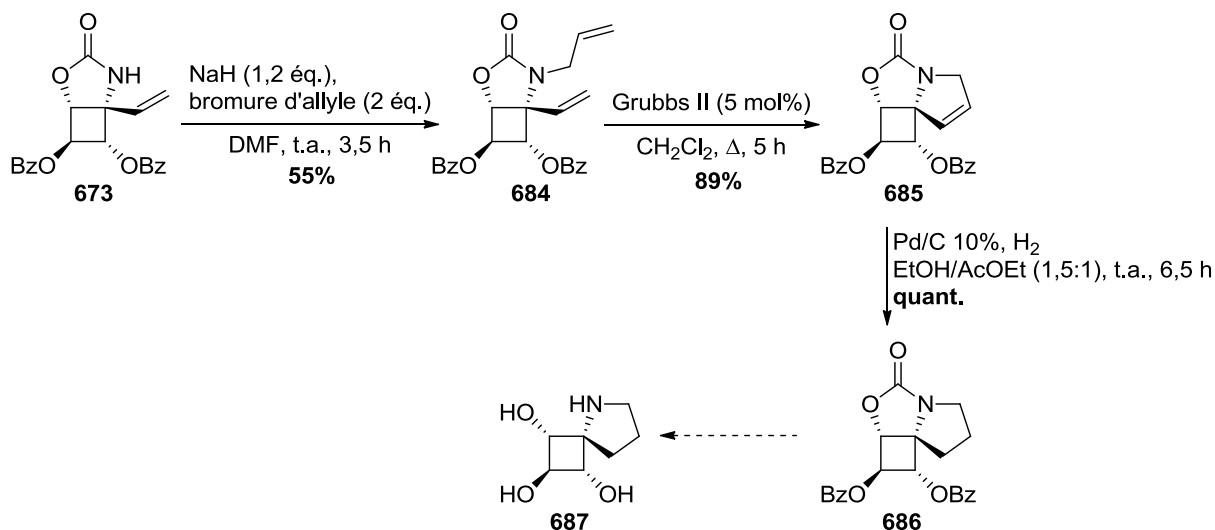
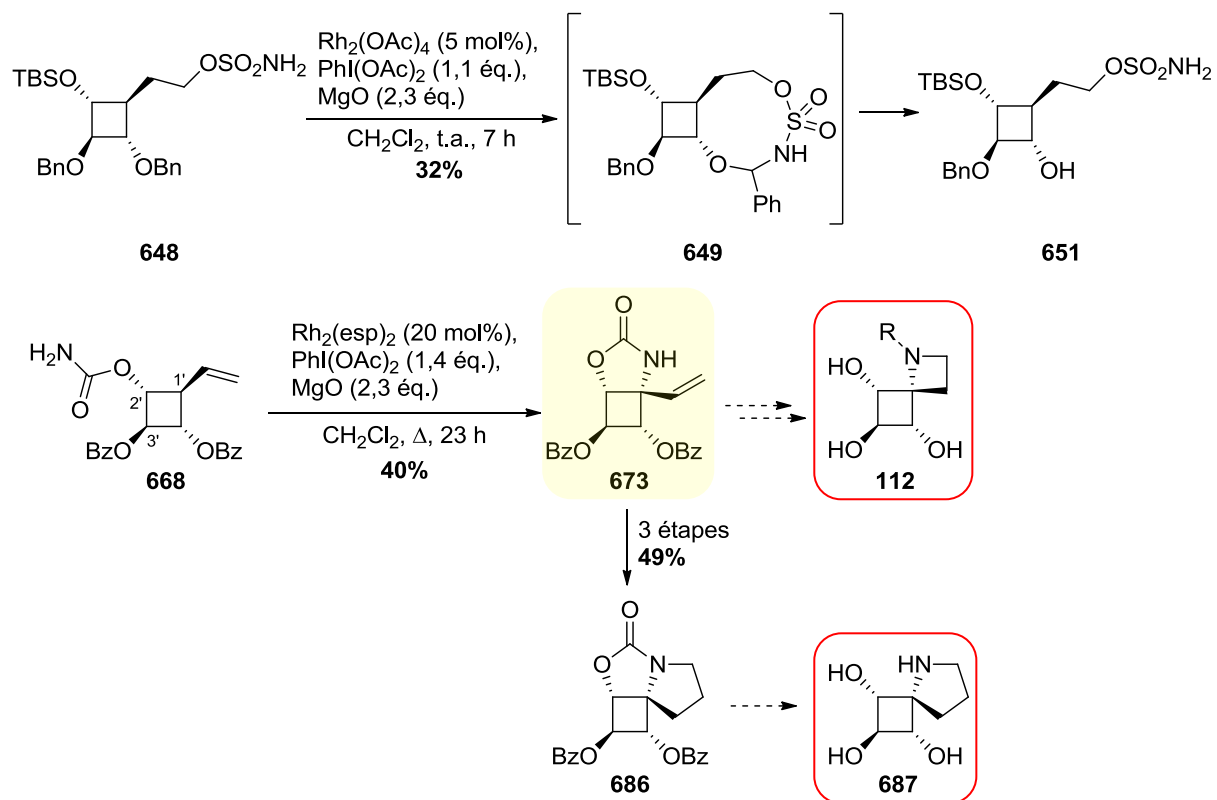


Schéma 257 : Vers la formation du spirocycle **687**, analogue de **112**.

3.6. Conclusion du chapitre 3

Nous avons donc effectué dans cette partie la seconde étape clé envisagée lors de la seconde approche synthétique basée sur une C-H amination catalysée au rhodium (Schéma 109). De façon inattendue, les liaisons C-H cyclobutaniques activées (tertiaires, α -éthérées, allyliques) se sont révélées peu réactives (Tableau XXXIII). Dans le cas de l'ester sulfamique **648**, la formation inattendue d'un cycle à 9 membres (**651**) par C-H amination a été observée (Schéma 258). L'utilisation d'un carbamate installé en C_{2'} a montré que, sur notre cyclobutane **662**, la C-H amination catalysée au rhodium se faisait préférentiellement au niveau de la liaison C₃-H α -éthérée plutôt que sur la liaison C₁-H allylique malgré la réactivité théorique plus grande de cette dernière. Un ratio de l'ordre de 3,3:1 en faveur de **663** a pu être au mieux obtenu. Cependant, l'utilisation de groupements électroattracteurs sur les alcools secondaires a permis de former exclusivement le produit de C-H amination désiré avec des rendements allant jusqu'à 40%. Les premiers essais d'hydroboration de la double liaison, afin de conduire par la suite à l'azaspiro[3.3]heptane **112** désiré, n'ont pas fonctionné à ce jour. L'oxazolidinone **673** a pu néanmoins être utilisée pour la formation du tricyclic **686**, précurseur du dérivé azaspiro[4.3]octane **687**, homologue supérieur de notre cible initiale.



Sch\u00e9ma 258 : R\u00e9sum\u00e9 du chapitre 3.

Conclusion et perspectives

L'objectif de ces travaux de thèse était de synthétiser une nouvelle classe d'iminosucres conformationnellement contraints par défi synthétique (structure contrainte hautement fonctionnalisée), mais aussi pour leur intérêt biologique (inhibition de glycosidases d'intérêt thérapeutique).

Nous avons envisagé dans un premier temps une approche synthétique à la fois rapide et risquée faisant intervenir une condensation de Dieckmann pour construire le squelette 1-azaspiro[3.3]heptane de notre cible (Schéma 259). Malgré les différentes conditions utilisées, aucune n'a permis de conduire au spirocycle **688**, intermédiaire clé pour la synthèse de **112**. Cependant, en faisant réagir le diester **124** avec du TMSOTf et NEt_3 , conditions de condensation de Dieckmann développées par Hoye, le spirocycle **128** a été obtenu. L'optimisation, le mécanisme ainsi que le champ d'application de cette réaction ont été étudiés. Cette dernière passe par l'ouverture intramoléculaire de l'azétidine par un acétal de cétène silylé *via* une $\text{S}_{\text{N}}2$ intramoléculaire. Bien que le champ d'application de cette réaction se soit avéré relativement restreint, il permet néanmoins un accès rapide à des squelettes 5-azaspiro[4.2]heptanes. Il est également important de noter la réactivité particulière du β -lactame **291** qui conduit au squelette 6-azabicyclo[3.2.0]heptane **304**. Il s'agit également d'un des rares exemples d'ouverture d'azétidines où il n'est pas nécessaire d'activer l'atome d'azote endocyclique par la formation d'un ammonium *via* une *N*-alkylation.

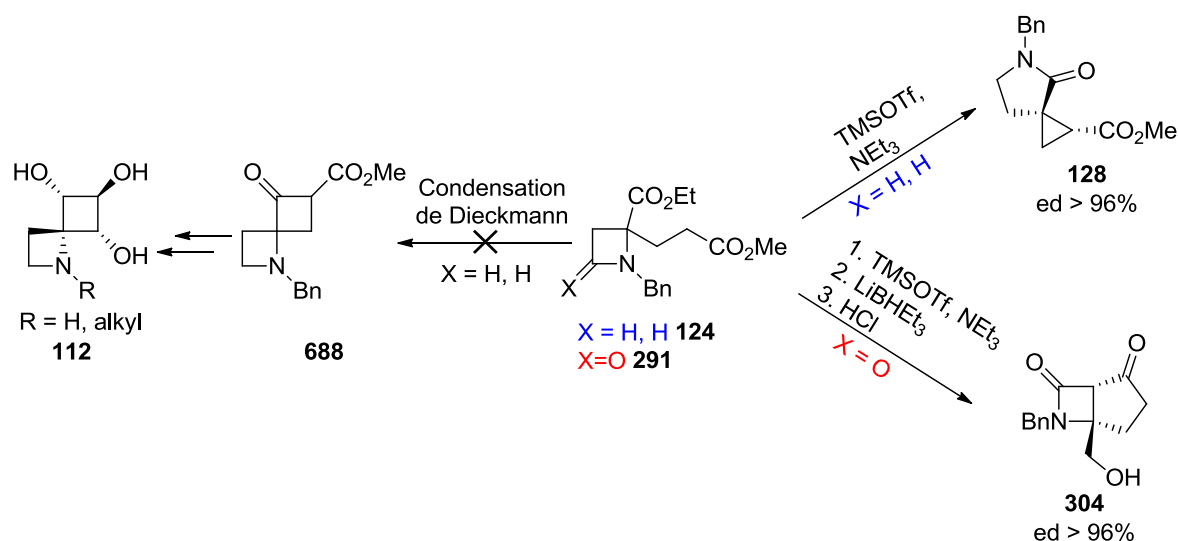


Schéma 259 : Bilan du chapitre 1.

Une seconde approche synthétique a alors été envisagée faisant intervenir deux étapes clés, une cyclisation radicalaire 4-*exo*-trig pour générer la partie cyclobutane et une C-H amination catalysée au rhodium afin de former le carbone azaspiranique. Après optimisation, le cyclobutane **428** a pu être synthétisé en 7 étapes avec 33% de rendement à partir du sel de calcium de l'acide L-thréonique (Schéma 260). Ce cyclobutane a été obtenu avec la stéréochimie souhaitée par cyclisation radicalaire induite par le SmI_2 . Cet intermédiaire réactionnel a été utilisé afin de synthétiser les premiers exemples de carbasucres à 4 membres.

CONCLUSION

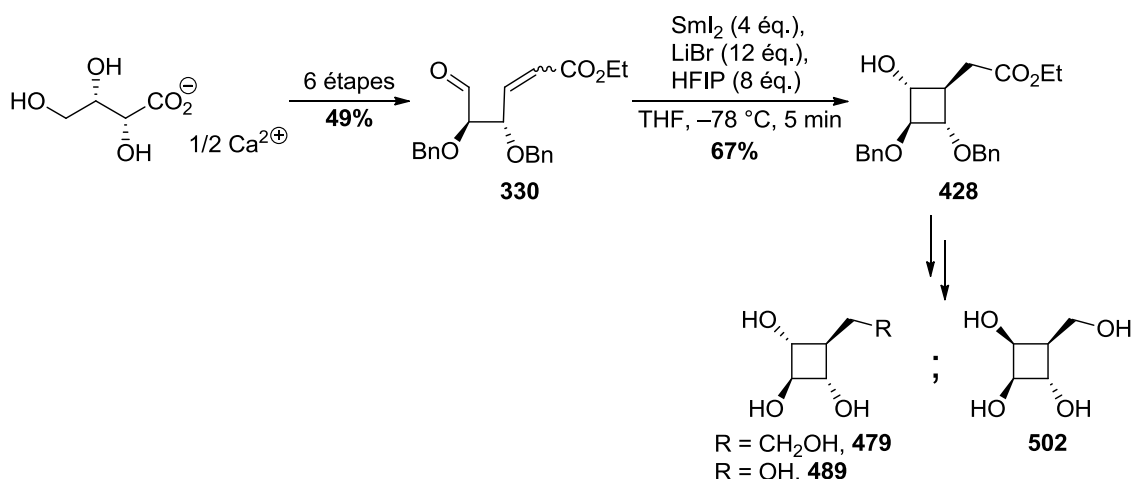


Schéma 260 : Bilan du chapitre 2.

La seconde étape clé a finalement été étudiée. Les essais effectués ont montré la difficulté d'introduire la liaison C-N au niveau de la position souhaitée. Afin d'obtenir le produit d'amination sur la position C₁, la liaison C₁-H a été transformée en liaison C-H tertiaire allylique, une des liaisons les plus réactives dans les réactions de C-H amination de type Du Bois. Il a également fallu désactiver la liaison C₃-H par protection des alcools secondaires avec un groupement électroattracteur. Ainsi, le produit désiré a pu être obtenu avec 40% de rendement (Schéma 261). Les premiers essais d'hydroboration de la double liaison du produit **672** afin de conduire, après cyclisation et déprotection, au spirocycle **112** n'ont pas permis de former le composé désiré à ce jour. Cependant, le composé **687**, analogue en série pyrrolidine de **112** devrait pouvoir être obtenu rapidement à partir du bicyclic **673** *via* une métathèse cyclisante.

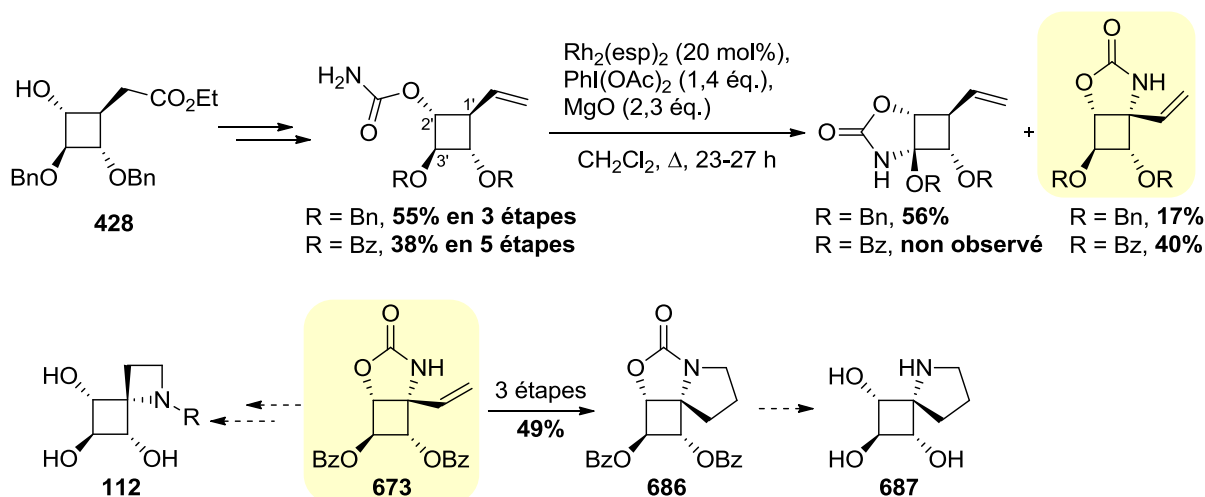


Schéma 261 : Bilan du chapitre 3.

Un autre alternative aux méthodes développées lors de ces travaux de thèse, potentiellement plus rapide, serait de passer par un dérivé méthylène-cyclobutane (**688**), permettant la synthèse du spirocycle **112**. De plus, cette alternative ouvrirait la voie à de

nouvelles classes de glycomimétiques spiraniques en série oxygénée, soufrée et carbonée (**689**) (Schéma 262).

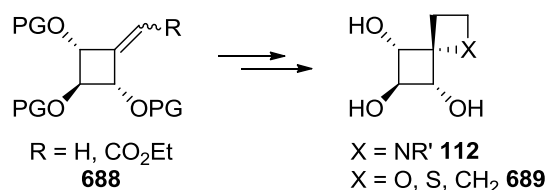


Schéma 262 : Accès à des dérivés spiro[3.3]heptane via le méthylène-cyclobutane **688**.

Cette double liaison pourrait être obtenue, soit par substitution en α de l'ester de **646** puis élimination, soit par cyclisation du dérivé **692** ou **694** (Schéma 263).

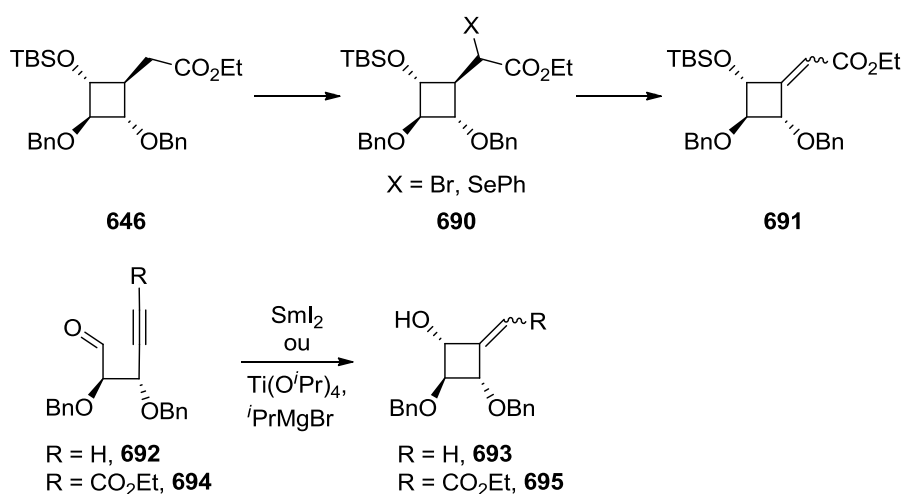


Schéma 263 : Formations possibles de la double liaison exocyclique.

Au final, ce travail illustre à la fois l'intérêt et la difficulté de la synthèse totale de composés bioactifs.

La première difficulté majeure rencontrée impliquait la mise au point d'une réaction radicalaire délicate afin de conduire à un cyclobutane polyfonctionnalisé possédant quatre centres stéréogènes contigus. La seconde difficulté a été liée au manque de réactivité des liaisons C-H cyclobutaniques vis à vis des conditions réactionnelles de C-H amination, ainsi qu'à des problèmes de régiosélectivité dû au caractère hautement fonctionnalisé de notre substrat.

L'intérêt réside dans les progrès réalisés en méthodologie de synthèse. Ainsi, nous avons pu mettre en évidence une nouvelle réaction domino permettant la formation d'un squelette azaspiro[2.4]heptane via l'ouverture d'azétidines. Le domaine d'application des cyclisations radicalaires 4-*exo-trig* a également pu être élargi à des aldéhydes γ,δ -insaturés polyfonctionnalisés. L'utilisation de cette méthode a pu être exploitée pour obtenir les premiers exemples de carbasucres à 4 membres.

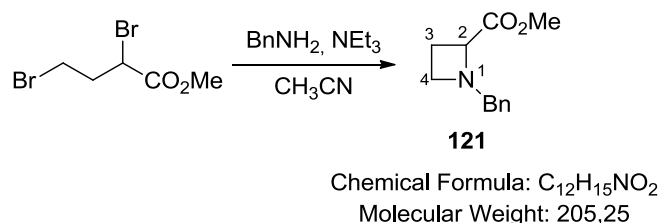
Enfin, ces efforts synthétiques et les dernières expériences réalisées nous ont approché de notre cible et d'analogues avec l'obtention du squelette azaspiranique.

Partie expérimentale

5.1. Partie expérimentale

Tetrahydrofuran (THF) and Diethyl ether (Et₂O) were dried by passage through an activated alumina column under Ar. For SmI₂ reactions, THF was distilled over Na/benzophenone under Ar. Dichloromethane (CH₂Cl₂) was distilled over CaH₂ under Ar. Dimethylsulfoxide (DMSO) was distilled over CaH₂ under Ar and stored under Ar. Triethylamine (Et₃N) and pyridine were distilled over KOH under Ar and stored over KOH. Methanol (MeOH) was distilled over Mg/I₂ and stored under Ar. Dried acetonitrile (CH₃CN) was purchased from Sigma-Aldrich. All reactions were performed in standard glassware under Ar. Flash chromatographies were performed on silica gel 60 (230-400 mesh, 0.040-0.063 mm) purchased from E. Merck. Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on aluminum sheets coated with silica gel 60 F₂₅₄ purchased from E. Merck. IR spectra (cm⁻¹) were recorded on a Perkin–Elmer Spectrum One Spectrophotometer. NMR spectra were recorded on a Bruker AC 300 or AC 400 with solvent peaks as reference. Carbon multiplicities were assigned by distortionless enhancement by polarization transfer (DEPT) experiments. The ¹H signals were assigned by 2D experiments (COSY). ESI-HRMS mass spectra were carried out on a Bruker MicroTOF spectrometer. Specific rotations were determined at room temperature (20 °C) in a Perkin–Elmer 241 polarimeter for sodium (λ = 589 nm). SmI₂ (0.1 M in THF) was purchased from Sigma-Aldrich.

Methyl N-benzylazetidine-2-carboxylate (121).

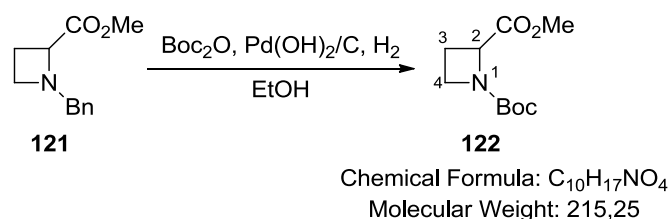


To a solution of methyl 1,3-dibromobutanoate (7.8 mL, 55.2 mmol, 1 equiv) in CH₃CN (120 mL), were added NEt₃ (23 mL, 166 mmol, 3 equiv) and benzylamine (6 mL, 55.2 mmol, 1 equiv). The solution was refluxed for 4 h. After cooling, water (70 mL) was added and the product was extracted with Et₂O (3 × 40 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:7 to 2:1) to afford azetidine **121** (7.58 g, 67%) as an orange oil.

TLC *R_f* 0.21 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.17 (m, 5H, Ph), 3.78 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.71 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-2), 3.60 (s, 3H, CO₂Me), 3.56 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.29 (m, 1H, H-4a), 2.91 (m, 1H, H-4b), 2.34 (m, 1H, H-3a), 2.18 (m, 1H, H-3b).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁴⁶²

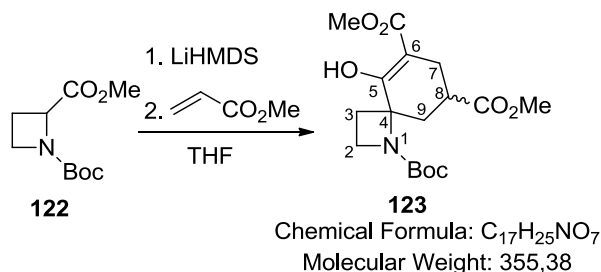
Methyl N-tert-butyloxycarbonylazetidine-2-carboxylate (122).

To a solution of **121** (700 mg, 3.43 mmol, 1 equiv) in EtOH (4 mL), were added Boc₂O (1.12 g, 5.14 mmol, 1.5 equiv) and Pd(OH)₂/C 20% (103 mg). The solution was placed under H₂ atmosphere and stirred for 24 h, then filtered through celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:3) to afford azetidine **122** (500 mg, 68%) as pale yellow oil.

TLC *R_f* 0.26 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.61 (dd, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 1H, H-2), 4.03 (m, 1H, H-4a), 3.89 (m, 1H, H-4b), 3.77 (s, 3H, CO₂Me), 2.49 (m, 1H, H-3a), 2.18 (m, 1H, H-3b), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁴⁶²

1-tert-butyl 6,8-dimethyl 5-hydroxy-1-azaspiro[3.5]non-5-ene-1,6,8-tricarboxylate (123).

A solution of LiHMDS (0.77 mmol, 1.1 equiv) [prepared from HMDS (0.16 mL, 0.77 mmol) in THF (1 mL) and *n*-BuLi (1.4 M in hexane, 0.56 mL, 0.77 mmol) stirred at rt for 30 min] was added to a solution of azetidine **122** (150 mg, 0.70 mmol, 1 equiv) in THF (3 mL), cooled to -60 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to rt in 1.25 h. The solution was cooled to -78 °C and methyl acrylate (83 μL, 0.84 mmol, 1.2 equiv) was added. The solution was stirred at -78 °C for 2.5 h, warmed up slowly to -20 °C then to rt and stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:3) to afford the diesters **123** (12 mg, 5%) as a mixture of diastereomers (colorless oil).

TLC *R_f* 0.33 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

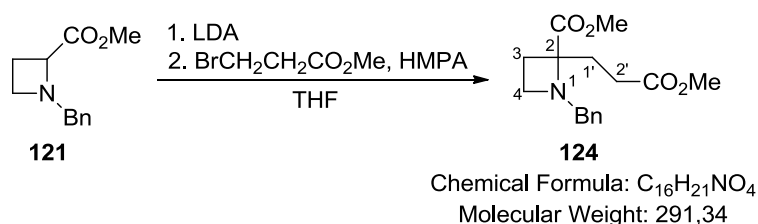
IR (film) 2957, 1736, 1700, 1660, 1366, 1260 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.23 (s, 0.4H, OH, Min.), 12.18 (s, 0.6H, OH), 3.97 (m, 1H, H-2a), 3.81 (s, 1.8H, CO₂Me, Maj.), 3.77 (s, 1.2H, CO₂Me, Min.), 3.73 (m, 1H, H-2b), 3.70 (s, 1.8H, CO₂Me, Maj.), 3.68 (s, 1.2H, CO₂Me, Min.), 2.68 – 2.51 (m, 3H, H-3a, H-7a, H-8), 2.36 (m, 1H, H-7b), 2.10 – 1.89 (m, 3H, H-3, H-9), 1.41 (s, 3.6H, C(CH₃)₃, Min.), 1.35 (s, 5.4H, C(CH₃)₃, Maj.).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 175.2 (C-5 or CO, Min.), 174.9 (C-5 or CO, Maj.), 172.7 (C-5 or CO, Min.), 172.6 (C-5 or CO, Maj.), 168.1 (CO, Maj.), 167.8 (CO, Min.), 155.9 (NCO, Maj.), 155.6 (NCO, Min.), 99.3 (C-6, Min.), 98.6 (C-6, Maj.), 80.2 (C(CH₃)₃, Maj.), 79.8 (C(CH₃)₃, Min.), 66.7 (C-4, Maj.), 66.2 (C-4, Min.), 52.1 (OCH₃, Maj.), 52.0 (OCH₃, Maj.), 51.93 (OCH₃, Min.), 51.88 (OCH₃, Min.), 46.6 (C-2, Min.), 45.2 (C-2, Maj.), 39.2 (C-9), 36.1 (C-8, Min.), 35.6 (C-8, Maj.), 28.6 (C(CH₃)₃, Min.), 28.5 (C(CH₃)₃, Maj.), 28.0 (C-3 or C-7, Min.), 27.8 (C-3 or C-7, Maj.), 25.6 (C-3 or C-7, Min.), 25.4 (C-3 or C-7, Maj.).

HRMS (ESI) m/z 378.149 ([M+Na]⁺, calcd. for C₁₇H₂₅NO₇Na: 378.152).

Methyl N-benzyl-2-(3-methoxycarbonyl)ethyl)azetidine-2-carboxylate (124).



A solution of LDA (2.68 mmol, 1.1 equiv) [prepared from diisopropylamine (0.38 mL, 2.68 mmol) in THF (6.5 mL) and *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 1.8 mL, 2.68 mmol) stirred at -78 °C for 30 min] was added to a solution of azetidine **121** (500 mg, 2.44 mmol, 1 equiv) in THF (3.2 mL), cooled to -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to -65 °C (1 h), cooled again to -78 °C and a mixture of methyl 3-bromopropionate (0.8 mL, 7.31 mmol, 3 equiv) and HMPA (2.7 mL, 15.35 mmol, 6.3 equiv) in THF (2.5 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and was extracted with Et₂O (3 \times). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:7 to 1:1) to afford the diester **124** (291 mg, 41%) as a yellow oil.

TLC R_f 0.63 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

IR (film) 1726 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.16 (m, 5H, Ph), 3.77 (s, 3H, CO₂Me), 3.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.65 (s, 3H, CO₂Me), 3.58 (d, J = 13.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.17 (m, 2H, H-4), 2.52 – 1.96 (m, 6H, H-3, H-1', H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.8 (CO), 173.5 (CO), 138.3 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.3 (2 CH-Ar), 127.0 (CH-Ar), 71.5 (C-2), 56.0 (CH₂Ph), 51.7 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 49.7 (C-4), 29.6 (C-1' or C-2'), 29.0 (C-1' or C-2'), 25.6 (C-3).

PARTIE EXPERIMENTALE

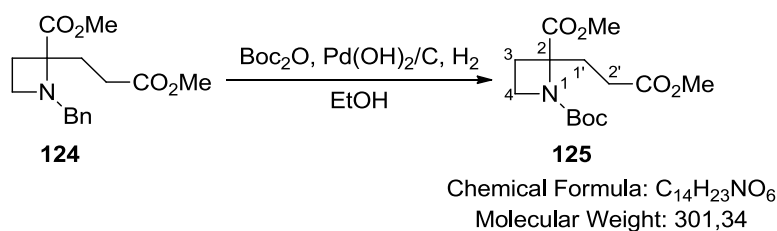
HRMS (ESI) m/z 314.135 ($[M + Na]^+$, calcd. for $C_{16}H_{21}NO_4Na$: 314.136).

Methyl N-benzyl-2-(3-methoxycarbonyl)ethylazetidine-2-carboxylate ((-)-124).

Pd/C 10% (50 mg) and two drops of HCO_2H were added to a solution of **243b** (126 mg, 0.41 mmol, 1 equiv) in *i*-PrOH (3 mL). The solution was placed under H_2 atmosphere and stirred until disappearance of the starting material (24 h). Saturated aqueous $NaHCO_3$ (1 mL) was added and the solution was filtered through celite and concentrated under reduced pressure. The solution was dissolved in CH_3CN (2 mL). K_2CO_3 (68 mg, 0.49 mmol, 1.2 equiv) and $BnBr$ (59 μ L, 0.49 mmol, 1.2 equiv) were added and the solution was stirred at rt until disappearance of the starting material (24 h). Then the reaction was quenched with water and was extracted with $EtOAc$ (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography ($EtOAc$ /petroleum ether, 1:7 to 1:1) to afford the diester (**(-)-124**) (65 mg, 54%, ee 88%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20} = -14$ (c 0.7, $CHCl_3$).

Methyl N-tert-butyloxycarbonyl-2-(3-methoxycarbonyl)ethylazetidine-2-carboxylate (125).



To a solution of azetidine **124** (150 mg, 0.51 mmol, 1 equiv) in $EtOH$ (2 mL) was added $Pd(OH)_2/C$ 20% (22 mg) and Boc_2O (169 mg, 0.77 mmol, 1.5 equiv). The solution was placed under H_2 atmosphere and stirred overnight. The solution was filtered through celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography ($EtOAc$ /petroleum ether, 1:4 to 1:2) to afford **125** (157 mg, quant.) as a pale yellow oil.

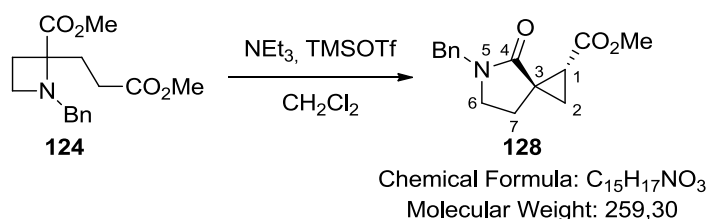
TLC R_f 0.21 (silica gel, $EtOAc$ /petroleum ether, 1:2).

IR (film) 1737, 1702 cm^{-1} .

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 (m, 1H, H-4a), 3.76 (s, 3H, CO_2Me), 3.74 (m, 1H, H-4b), 3.68 (s, 3H, CO_2Me), 2.70 – 2.10 (m, 6H, H-3, H-1', H-2'), 1.41 (s, 9H, $\alpha(CH_3)_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8 (CO), 172.7 (CO), 155.5 (NCO), 80.4 ($C(CH_3)_3$), 70.4 (C-2), 52.4 (OCH_3), 51.8 (OCH_3), 45.1 (C-4), 30.5 (C-1' or C-2'), 29.1 (C-1' or C-2'), 28.4 ($C(CH_3)_3$), 25.3 (C-3).

HRMS (ESI) m/z 324.142 ($[M + Na]^+$, calcd. for $C_{14}H_{23}NO_6Na$: 324.142).

(1R,3R*)-N-Benzyl-1-methoxycarbonyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (128).*

To a solution of azetidine **124** (80 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL) cooled to 0 °C was added NEt₃ (96 μL, 0.69 mmol, 2.5 equiv) and TMSOTf (0.1 mL, 0.55 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/pentane, 1:5 to 1:1) to afford **128** (54 mg, 75%) as a yellow oil.

TLC *R_f* 0.30 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

IR (film) 1728, 1688 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.21 (m, 5H, Ph), 4.51 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.45 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.71 (s, 3H, CO₂Me), 3.32 (m, 2H, H-6), 2.28 (dd, *J* = 8.8, 6.1 Hz, 1H, H-1), 2.19 (dd, *J* = 8.3, 6.3 Hz, 2H, H-7), 1.58 (dd, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 1H, H-2a), 1.35 (dd, *J* = 5.9, 4.1 Hz, 1H, H-2b).

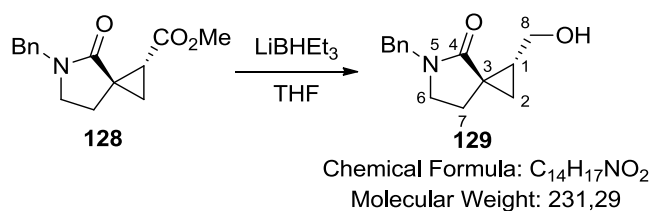
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (CO), 172.1 (NCO), 136.3 (C_q-Ar), 128.9 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 52.0 (OCH₃), 47.6 (CH₂Ph), 44.2 (C-6), 31.6 (C-3), 25.3 (C-1), 22.9 (C-7), 19.3 (C-2).

HRMS (ESI) *m/z* 282.110 ([M + Na]⁺, calcd. for C₁₅H₁₇NO₃Na: 282.110).

(1S,3S)-N-Benzyl-1-methoxycarbonyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one ((+)-128).

To a solution of azetidine (-)-**124** (94 mg, 0.32 mmol, 1 equiv, ee 88%) in CH₂Cl₂ (1 mL) cooled to 0 °C was added NEt₃ (0.11 mL, 0.80 mmol, 2.5 equiv) and TMSOTf (0.12 mL, 0.64 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/pentane, 1:5 to 1:1) to afford (+)-**128** (62 mg, 74%, ee 89%) as a yellow oil.

[α]_D²⁰ = +157 (c 0.8, CHCl₃).

(1R,3R*)-N-Benzyl-1-hydroxymethyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (129).*

To a solution of **128** (84 mg, 0.32 mmol, 1 equiv) in THF (0.5 mL) cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added LiBHET₃ (1 M in THF, 1.3 mL, 1.30 mmol, 4 equiv). The solution was stirred 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 1.5 h at $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Saturated aqueous NaHCO₃ (0.4 mL) was added and the solution was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. 35% aqueous H₂O₂ (90 μL) was added and the solution was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min. The solution was concentrated under reduced pressure. Water was added and the reaction was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95) to afford **129** (67 mg, 89%) as a white powder.

TLC R_f 0.30 (silica gel, MeOH/CH₂Cl₂, 5:95).

IR (film) 3389, 1665 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.25 (m, 5H, Ph), 4.60 (d, $J = 14.6\text{ Hz}$, 1H, CH₂Ph), 4.45 (d, $J = 14.6\text{ Hz}$, 1H, CH₂Ph), 3.89 (dd, $J = 11.5, 5.7\text{ Hz}$, 1H, CH₂OH), 3.46 (m, 1H, CH₂OH), 3.39 (m, 2H, H-6), 2.31 (m, 1H, H-1), 2.01 (m, 1H, H-7a), 1.77 (m, 1H, H-7b), 1.38 (dd, $J = 9.1, 4.2\text{ Hz}$, 1H, H-2a), 0.64 (dd, $J = 6.3, 4.4\text{ Hz}$, 1H, H-2b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.1 (NCO), 136.7 (Cq-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.3 (2 CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 63.1 (CH₂OH), 47.4 (CH₂Ph), 44.5 (C-6), 27.2 (C-3), 25.1 (C-1), 22.4 (C-7), 17.6 (C-2).

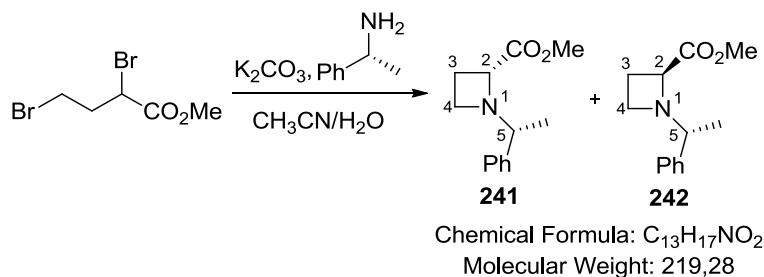
HRMS (ESI) m/z 254.117 ([M + Na]⁺, calcd. for C₁₄H₁₇NO₂Na: 254.115).

(1S,3S)-N-Benzyl-1-hydroxymethyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one ((+)-129).

To a solution of (+)-**128** (34 mg, 0.13 mmol, 1 equiv, ee 89%) in THF (1 mL) cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added LiBHET₃ (1 M in THF, 0.52 mL, 0.52 mmol, 4 equiv). The solution was stirred 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 1.5 h at $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Saturated aqueous NaHCO₃ (0.2 mL) was added and the solution was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. 35% aqueous H₂O₂ (20 μL) was added and the solution was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min. The solution was concentrated under reduced pressure. Water was added and the reaction was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95) to afford (+)-**129** (26 mg, 85%) as a white powder.

$[\alpha]_D^{20} = +29$ (c 1.0, CHCl₃).

Methyl (2R,5R)- α -methylbenzylazetidine-2-carboxylate (241) and Methyl (2S,5R)- α -methylbenzylazetidine-2-carboxylate (242).



To a solution of K₂CO₃ (1.5 g, 10.6 mmol, 1 equiv) in CH₃CN/H₂O (1:5, 30 mL), were added methyl 1,3-dibromopropionate (1.5 mL, 10.6 mmol, 1 equiv) and (*R*)-(+)- α -methylbenzylamine (1.4 mL, 10.6 mmol, 1 equiv). The solution was refluxed for 6.5 h. After cooling, water (10 mL) was added and the product was extracted with Et₂O (3 \times). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:7 to 1:2) to afford azetidines **241** (735 mg, 32%) and **242** (734 mg, 32%) as yellow oils.

Compound **241**:

TLC *R_f* 0.54 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

[α]_D²⁰ = +122 (c 1.1, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.16 (m, 5H, Ph), 3.73 – 3.65 (m, 1H, H-2), 3.69 (s, 3H, CO₂Me), 3.39 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-5), 3.05 (m, 1H, H-4a), 2.74 (m, 1H, H-4b), 2.29 – 2.05 (m, 2H, H-3), 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁴⁸⁰

Compound **242**:

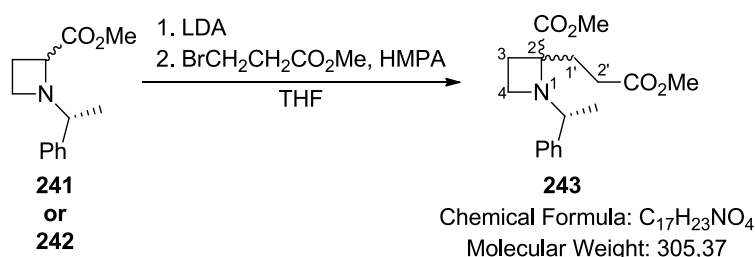
TLC *R_f* 0.30 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

[α]_D²⁰ = –31 (c 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.16 (m, 5H, Ph), 3.63 – 3.52 (m, 2H, H-2, H-4a), 3.41 – 3.29 (m, 1H, H-5), 3.33 (s, 3H, CO₂Me), 3.01 (m, 1H, H-4b), 2.30 (m, 1H, H-3a), 2.13 (m, 1H, H-3b), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁴⁸⁰

Methyl N-(R)- α -methylbenzyl-2-(3-methoxycarbonyl)ethylazetidine-2-carboxylate (243).



PARTIE EXPERIMENTALE

A solution of LDA (3.01 mmol, 1.1 equiv) [prepared from diisopropylamine (0.42 mL, 3.01 mmol) in THF (7 mL) and *n*-BuLi (1.56 M in hexane, 1.9 mL, 3.01 mmol) stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min] was added to a solution of **241** (or **242**) (600 mg, 2.74 mmol, 1 equiv) in THF (3.6 mL), cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was allowed to warm up to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1 h), cooled again to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a mixture of methyl 3-bromopropionate (0.9 mL, 8.21 mmol, 3 equiv) and HMPA (3.0 mL, 17.2 mmol, 6.3 equiv) in THF (6.5 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and was extracted with Et_2O (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2) to afford **243a** (36 mg, 4%) and **243b** (147 mg, 18%) as yellow oils.

Compound **243a**:

TLC R_f 0.76 (silica gel, $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:5).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +76$ (c 0.5, CHCl_3).

IR (film) 1725 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.16 (m, 5H, Ph), 3.74 (s, 3H, CO_2Me), 3.70 (s, 3H, CO_2Me), 3.63 (q, $J = 6.3\text{ Hz}$, 1H, CHCH_3), 3.12 (m, 1H, H-4a), 2.96 (m, 1H, H-4b), 2.59 – 2.37 (m, 2H, H-2'), 2.34 – 2.17 (m, 3H, H-3a, H-1'), 1.97 (m, 1H, H-3b), 1.16 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 1H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.2 (CO), 173.5 (CO), 144.0 (Cq-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 127.5 (2 CH-Ar), 127.2 (CH-Ar), 71.2 (C-2), 61.8 (CHCH_3), 51.8 (OCH_3), 51.6 (OCH_3), 48.6 (C-4), 31.5 (C-1' or C-2'), 29.3 (C-1' or C-2'), 24.6 (C-3), 22.3 (CH_3).

HRMS (ESI) m/z 306.169 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 306.170).

Compound **243b**:

TLC R_f 0.67 (silica gel, $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:5).

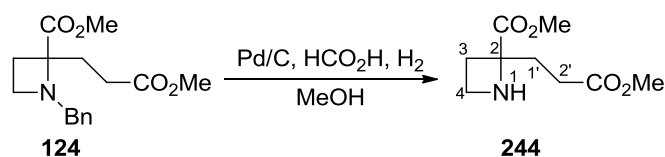
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +64$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (film) 1726 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.16 (m, 5H, Ph), 3.70 (s, 3H, CO_2Me), 3.64 (s, 3H, CO_2Me), 3.62 (m, 1H, CHCH_3), 3.37 – 3.27 (m, 2H, H-4), 2.37 – 2.15 (m, 3H, H-3a, H-2'), 2.00 (m, 1H, H-3b), 1.85 – 1.61 (m, 2H, H-1'), 1.18 (d, $J = 3.4\text{ Hz}$, 1H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173.9 (CO), 173.2 (CO), 144.0 (Cq-Ar), 128.0 (2 CH-Ar), 127.6 (2 CH-Ar), 127.3 (CH-Ar), 71.6 (C-2), 61.0 (CHCH_3), 51.5 (OCH_3), 51.2 (OCH_3), 48.7 (C-4), 30.4 (C-1' or C-2'), 28.9 (C-1' or C-2'), 24.8 (C-3), 21.6 (CH_3).

HRMS (ESI) m/z 328.152 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$: 328.152).

Methyl 2-(3-methoxycarbonyl)ethylazetidine-2-carboxylate (244).

Chemical Formula: C₉H₁₅NO₄
Molecular Weight: 201,22

To a solution of azetidine **124** (250 mg, 0.85 mmol, 1 equiv) in MeOH (4 mL) was added Pd/C 10% (250 mg) and few drops of HCO₂H. The solution was placed under H₂ atmosphere and stirred until disappearance of the starting material (24 h). Saturated aqueous NaHCO₃ (1mL) was added and the solution was filtered through celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂ + 1% NEt₃, 0:100 to 5:95) to afford **244** (96 mg, 55%) as a colorless oil.

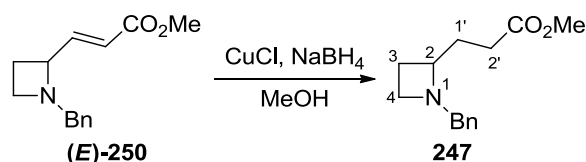
TLC *R_f* 0.26 (silica gel, MeOH/CH₂Cl₂, 5:95).

IR (film) 1729 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H, CO₂Me), 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 3.53 (m, 1H, H-4a), 3.30 (m, 1H, H-4b), 2.50 – 2.31 (m, 4H, H-3, H-1' or H-2'), 2.23 (m, 1H, H-1'a or H-2'a), 2.18 – 2.07 (m, 2H, NH, H-1'b or H-2'b).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.9 (CO), 173.6 (CO), 67.0 (C-2), 52.6 (OCH₃), 51.8 (OCH₃), 41.6 (C-4), 34.5 (C-1' or C-2'), 30.6 (C-1' or C-2'), 28.7 (C-3).

HRMS (ESI) *m/z* 224.089 ([M + Na]⁺, calcd. for C₉H₁₅NO₄Na: 224.089).

N-Benzyl-2-methoxycarbonyl ethylazetidine (247).

Chemical Formula: C₁₄H₁₉NO₂
Molecular Weight: 233,31

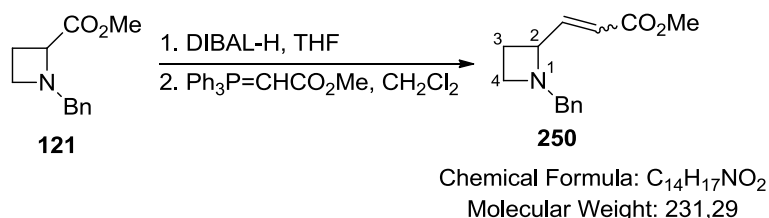
To a solution of (*E*)-**250** (74 mg, 0.32 mmol 1 equiv) in MeOH (2 mL) cooled to 0 °C, was added CuCl (54 mg, 0.54 mmol, 1.7 equiv). After 1 or 2 min, NaBH₄ (24 mg, 0.63 mmol, 2 equiv) was added. The solution was stirred 4 h at 0 °C. The reaction mixture was diluted with ether and saturated aqueous NH₄Cl was added. The mixture was extracted with EtOAc (3×). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:0) to afford desired product **247** (30 mg, 41%).

TLC *R_f* 0.15 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:1).

PARTIE EXPERIMENTALE

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.19 (m, 5H, Ph), 3.71 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.65 (s, 3H, CO_2Me), 3.44 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.33 – 3.12 (m, 2H, CHN), 2.84 – 2.73 (m, 1H, CHN), 2.38 – 2.17 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 3H). Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁴⁸⁴

Methyl 3-(1-benzylazetid-2-yl)acrylate (**250**).



To a solution of azetidine **121** (285 mg, 1.40 mmol, 1 equiv) in THF (3 mL) cooled to -78 °C, was added DIBAL-H (1 M in hexane, 2.2 mL, 2.2 mmol, 1.6 equiv). The solution was stirred at this temperature for 4 h. The reaction was then quenched with MeOH (0.3 mL) and the solution was allowed to warm to 0 °C. Saturated aqueous NH_4Cl (0.7 mL) was added and the solution was stirred 15 min then filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding aldehyde which was used without purification for the Wittig reaction. To a solution of the aldehyde in CH_2Cl_2 (13 mL) cooled to 0 °C was added portionwise $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (1 g, 2.99 mmol, 2.1 equiv). The solution was allowed to warm to rt and stirred for 16h. Saturated aqueous NH_4Cl was added at 0 °C and the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:4 to 1:3) to afford (*E*)-**250** (160 mg, 50%) and (*Z*)-**250** (72 mg, 22%) as yellow oils.

Compound (*E*)-**250**:

TLC R_f 0.40 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.19 (m, 5H, Ph), 6.93 (dd, $J = 15.7, 5.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$), 5.97 (dd, $J = 15.7, 1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$), 3.81 – 3.67 (m, 2H, H-2, CH_2Ph), 3.72 (s, 3H, CO_2Me), 3.44 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.33 – 3.24 (m, 1H, H-4a), 2.94 – 2.83 (m, 1H, H-4b), 2.25 – 2.13 (m, 1H, H-3a), 2.11 – 1.96 (m, 1H, H-3b).

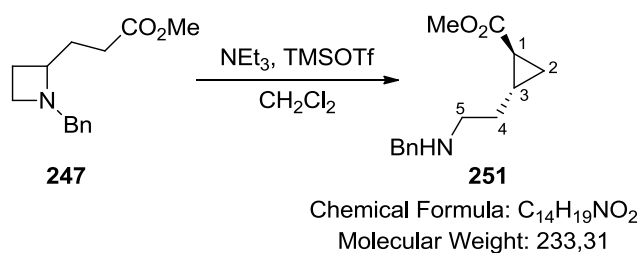
Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁴⁸⁴

Compound (*Z*)-**250**:

TLC R_f 0.30 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.17 (m, 5H, Ph), 6.26 (dd, $J = 11.7, 7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$), 5.57 (dd, $J = 11.5, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$), 4.74 – 4.62 (m, 1H, H-2), 3.70 (s, 3H, CO_2Me), 3.64 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.57 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.39 – 3.29 (m, 1H, H-4a), 2.99 – 2.82 (m, 1H, H-4b), 2.41 – 2.29 (m, 1H, H-3a), 2.09 – 1.93 (m, 1H, H-3b).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁴⁸⁴

(1R,2S)-1-Methoxycarbonyl-2-(2-benzylamino)ethylcyclopropane (251).

To a solution of **247** (85 mg, 0.36 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL) cooled to 0 °C was added NEt₃ (0.13 mL, 0.91 mmol, 2.5 equiv) and TMSOTf (0.13 mL, 0.73 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 1:99 to 10:90) to afford **251** (52 mg, 61%, 56% de) as a yellow oil.

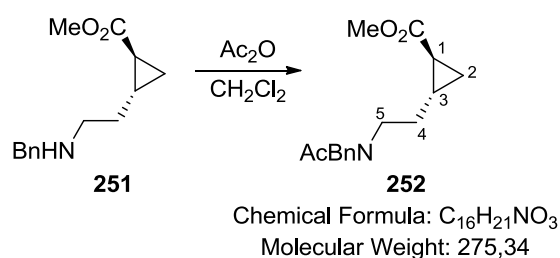
TLC *R_f* 0.33 (silica gel, MeOH/CH₂Cl₂, 1:9).

IR (film) 1726 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.18 (m, 5H, Ph), 3.85 (s, 2H, CH₂Ph), 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 2.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-5), 1.67 – 1.51 (m, 2H, H-4), 1.45 – 1.32 (m, 2H, H-1, H-2), 1.17 (m, 1H, H-3a), 0.73 (m, 1H, H-3b).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.8 (CO), 140.1 (Cq-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 128.2 (2 CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 54.0 (CH₂Ph), 51.8 (OCH₃), 48.8 (C-5), 33.4 (C-4), 20.9 (C-1 or C-2), 19.9 (C-1 or C-2), 15.4 (C-3).

HRMS (ESI) *m/z* 234.151 ([M + H]⁺, calcd. for C₁₄H₂₀NO₂: 234.159).

Methyl 2-(2-(N-benzylacetamido)ethyl)cyclopropanecarboxylate (252).

To a solution of **251** (52 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1.4 mL), was added Ac₂O (23 μL, 0.24 mmol, 1.1 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h and then concentrated. Et₂O (3 mL) was added and the organic phase was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (2x 2 mL) and with water (2 mL). The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:0) to afford **252** (41 mg, 67%, 56% de) as a yellow oil.

TLC *R_f* 0.19 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:1).

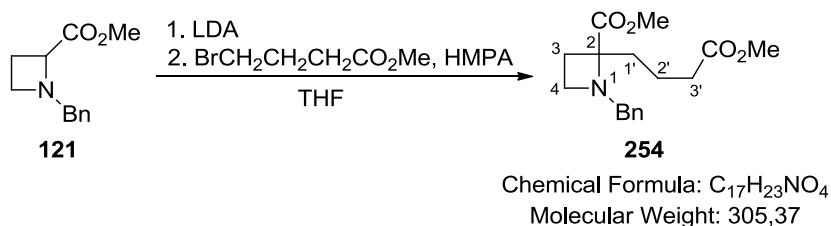
PARTIE EXPERIMENTALE

IR (film) 1723, 1641 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 373K) δ 7.37 – 7.20 (m, 5H, Ph), 4.59 – 4.45 (m, 2H, CH_2Ph), 3.60 (s, 3H, CO_2Me), 3.42 – 3.21 (m, 2H, CH_2NBnAc), 2.05 (s, 3H, COCH_3), 1.59 – 1.48 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.42 (m, 1H, CHCO_2Me), 1.31 – 1.20 (m, 1H, CH), 1.03 (m, 1H, CHCH_2CH), 0.82 – 0.70 (m, 1H, CHCH_2CH).

HRMS (ESI) m/z 298.142 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$: 298.141).

Methyl N-benzyl-2-(4-methoxycarbonylpropyl)azetidine-2-carboxylate (254).



A solution of LDA (1.07 mmol, 1.1 equiv) [prepared from diisopropylamine (0.15 mL, 1.07 mmol) in THF (2.5 mL) and *n*-BuLi (1.5 M in hexane, 0.7 mL, 1.07 mmol) stirred at -78°C for 30 min] was added to a solution of **121** (200 mg, 0.97 mmol, 1 equiv) in THF (1.4 mL), cooled to -78°C . The reaction mixture was allowed to warm up to -65°C (1 h), cooled again to -78°C and a mixture of methyl 4-bromobutyrate (0.37 mL, 2.92 mmol, 3 equiv) and HMPA (1.1 mL, 6.14 mmol, 6.3 equiv) in THF (2.3 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and was extracted with Et_2O (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc /petroleum ether, 1:9 to 1:1) to afford **254** (32 mg, 11%) as a yellow oil.

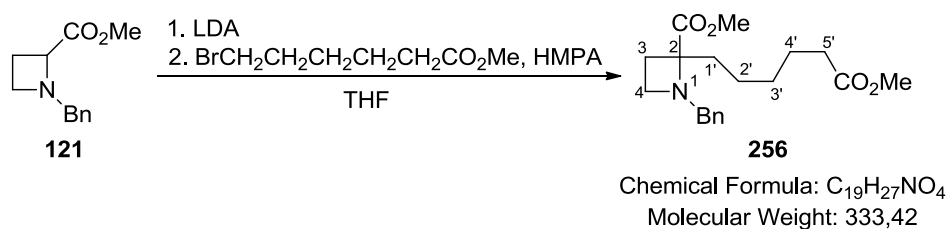
TLC R_f 0.66 (silica gel, EtOAc /petroleum ether, 1:2).

IR (film) 1733 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.16 (m, 5H, Ph), 3.76 (s, 3H, CO_2Me), 3.68 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.67 (s, 3H, CO_2Me), 3.59 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.20 – 3.08 (m, 2H, H-4), 2.52 (m, 1H, H-3a), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3'), 2.02 (m, 1H, H-3b), 1.92 (dd, $J = 11.6, 5.2$ Hz, 1H, H-1'a), 1.82 (m, 1H, H-1'b), 1.67 (m, 1H, H-2'a), 1.53 (m, 1H, H-2'b).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (2 CO), 138.5 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.3 (2 CH-Ar), 127.0 (CH-Ar), 72.1 (C-2), 56.1 (CH_2Ph), 51.7 (OCH_3), 51.6 (OCH_3), 49.8 (C-4), 34.2 (C-1' or C-3'), 34.0 (C-1' or C-3'), 26.0 (C-3), 19.6 (C-2').

HRMS (ESI) m/z 328.151 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$: 328.152).

Methyl N-benzyl-2-(6-methoxycarbonylpentyl)azetidine-2-carboxylate (256).

A solution of LDA (1.07 mmol, 1.1 equiv) [prepared from diisopropylamine (0.15 mL, 1.07 mmol) in THF (2.5 mL) and *n*-BuLi (1.5 M in hexane, 0.7 mL, 1.07 mmol) stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min] was added to a solution of **121** (200 mg, 0.97 mmol, 1 equiv) in THF (1.4 mL), cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was allowed to warm up to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1 h), cooled again to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a mixture of methyl 6-bromohexanoate (0.46 mL, 2.92 mmol, 3 equiv) and HMPA (1.1 mL, 6.14 mmol, 6.3 equiv) in THF (2.3 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and was extracted with Et₂O (3×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:1) to afford **256** (45 mg, 14%) as a pale yellow oil.

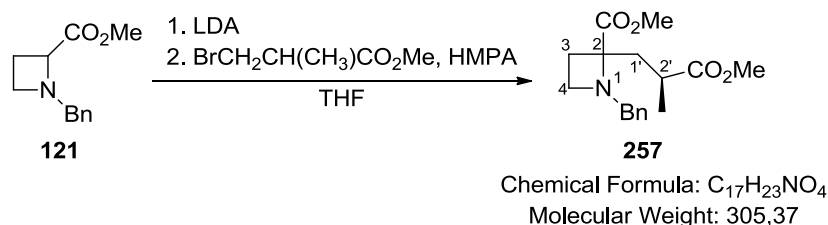
TLC R_f 0.67 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

IR (film) 1724 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.15 (m, 5H, Ph), 3.75 (s, 3H, CO₂Me), 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 3.67 – 3.62 (m, 2H, CH₂Ph), 3.19 – 3.05 (m, 2H, H-4), 2.52 (m, 1H, H-3a), 2.30 (t, $J = 7.43$ Hz, 2H, H-5'), 2.04 – 1.86 (m, 2H, H-3b, H-1'a), 1.79 (m, 1H, H-1'b), 1.70 – 1.56 (m, 2H, H-4'), 1.43 – 1.02 (m, 4H, H-2', H-3').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.3 (CO), 174.2 (CO), 138.7 (C_q-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 127.0 (CH-Ar), 72.3 (C-2), 56.1 (CH₂Ph), 51.61 (OCH₃), 51.56 (OCH₃), 49.8 (C-4), 34.1 (C-5'), 29.6 (C-1'), 26.3 (C-2', C-4'), 25.0 (C-3), 23.7 (C-3').

HRMS (ESI) m/z 334.201 ([M + H]⁺, calcd. for C₁₉H₂₈NO₄: 334.201).

Methyl N-benzyl-2-(3-methoxycarbonyl-(S)-2-methylethyl)azetidene-2-carboxylate (257).

A solution of LDA (1.07 mmol, 1.1 equiv) [prepared from diisopropylamine (0.15 mL, 1.07 mmol) in THF (2.5 mL) and *n*-BuLi (1.4 M in hexane, 0.8 mL, 1.07 mmol) stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min] was added to a solution of **121** (200 mg, 0.97 mmol, 1 equiv) in THF

PARTIE EXPERIMENTALE

(1.3 mL), cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was allowed to warm up to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1 h), cooled again to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a mixture of methyl (*R*)-(+)-3-bromo-2-methylpropionate (0.37 mL, 2.92 mmol, 3 equiv) and HMPA (1.1 mL, 6.14 mmol, 6.3 equiv) in THF (2.3 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and was extracted with Et_2O (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:3) to afford **257** (41 mg, 14%) as a yellow oil.

TLC R_f 0.58 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

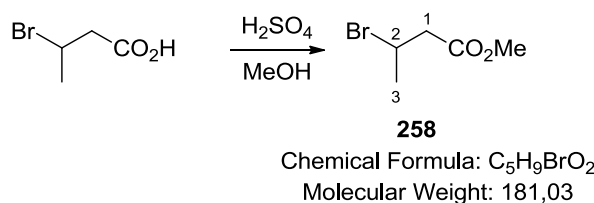
IR (film) 1729 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.19 (m, 5H, Ph), 3.77 (s, 3H, CO_2Me), 3.72 (d, $J = 12.9\text{ Hz}$, 1H, CH_2Ph), 3.65 (s, 3H, CO_2Me), 3.50 (d, $J = 12.9\text{ Hz}$, 1H, CH_2Ph), 3.21 – 3.10 (m, 2H, H-4), 2.65 (m, 1H, H-2'), 2.52 (m, 1H, H-3a), 2.41 (dd, $J = 13.9, 7.6\text{ Hz}$, 1H, H-1'a), 2.07 (m, 1H, H-3b), 1.88 (dd, $J = 13.9, 5.7\text{ Hz}$, 1H, H-1'b), 1.19 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.0 (CO), 173.4 (CO), 138.4 (Cq-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 71.9 (C-2), 56.0 (CH_2Ph), 51.8 (OCH_3), 51.6 (OCH_3), 50.1 (C-4), 38.6 (C-1'), 35.7 (C-2'), 26.7 (C-3), 18.8 (CH_3).

HRMS (ESI) m/z 306.169 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 306.170).

Methyl 3-bromo-3-methylpropionate (**258**).



To a solution of 3-bromobutyric acid (0.5 mL, 4.70 mmol, 1 equiv) in MeOH (11 mL), was added H_2SO_4 (1.1 mL). The solution was stirred for 2.5 h and water was added. The product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/pentane, 1:4) to afford **258** (454 mg, 53%) as a colorless oil.

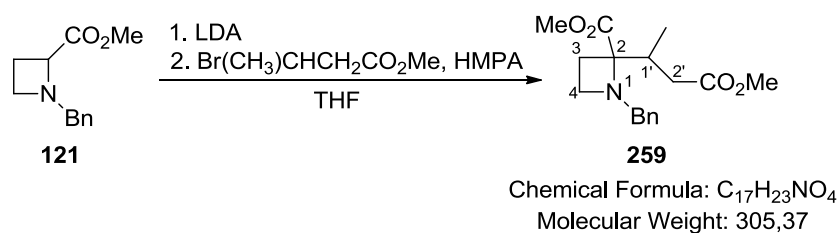
TLC R_f 0.61 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

IR (neat) 1736 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.45 (m, 1H, H-2), 3.72 (s, 3H, CO_2Me), 2.94 (dd, $J = 15.0, 8.0\text{ Hz}$, 1H, H-1a), 2.84 (dd, $J = 16.0, 6.3\text{ Hz}$, 1H, H-1b), 1.75 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H, H-3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.7 (CO), 52.0 (OCH_3), 45.9 (C-1), 43.3 (C-2), 26.2 (C-3).

HRMS (ESI) m/z 202.966 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_5\text{H}_9\text{BrO}_2\text{Na}$: 202.968).

Methyl N-benzyl-2-(3-methoxycarbonyl-1-methylethyl)azetidide-2-carboxylate (259).

A solution of **121** (200 mg, 0.97 mmol, 1 equiv) in THF (2.4 mL) was added to a solution of LDA (1.07 mmol, 1.1 equiv) cooled to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ [prepared from diisopropylamine (0.15 mL, 1.07 mmol) in THF (2.5 mL) and *n*-BuLi (1.5 M in hexane, 0.7 mL, 1.07 mmol) stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min]. The reaction mixture was stirred for 50 min and then warmed up to $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solution of methyl 3-bromo-3-methylpropionate (**258**) (185 mg, 1.02 mmol, 1.05 equiv) in THF (1 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with brine and was extracted with Et₂O (3×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:7 to 1:3) to afford **259** (37 mg, 12%) as a yellow oil.

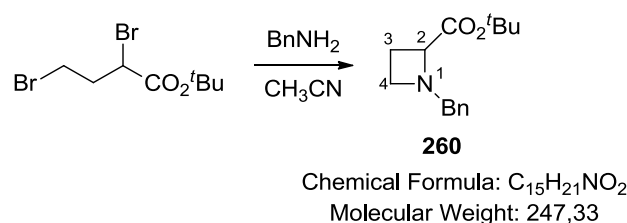
TLC *R_f* 0.73 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

IR (film) 1734 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.15 (m, 5H, Ph), 3.85 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.81 (s, 3H, CO₂Me), 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 3.28 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.18 (m, 1H, H-4a), 2.98 (m, 1H, H-4b), 2.57 (m, 1H, H-1'), 2.48 – 2.36 (m, 2H, H-3a, H-2'a), 2.25 – 2.13 (m, 1H, H-2'b), 2.06 (m, 1H, H-3b), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (CO), 172.8 (CO), 138.5 (C_q-Ar), 128.45 (2 CH-Ar), 128.40 (2 CH-Ar), 127.0 (CH-Ar), 75.8 (C-2), 57.6 (CH₂Ph), 51.7 (OCH₃), 51.5 (OCH₃), 49.8 (C-4), 36.7 (C-1'), 36.3 (C-2'), 23.9 (C-3), 14.4 (CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 306.170 ([M + H]⁺, calcd. for C₁₇H₂₄NO₄: 306.170).

tert-Butyl N-benzyl-azetidide-2-carboxylate (260).

To a solution of *tert*-butyl 1,3-dibromobutyrate (0.2 mL, 1.03 mmol, 1 equiv) in CH₃CN (1.1 mL), was added benzylamine (0.34 mL, 3.10 mmol, 3 equiv). The solution was stirred at rt for 1 h then heated at 55 °C and stirred for 24 h. After cooling, 5% aqueous NaHCO₃ (5 mL) was added and the product was extracted with Et₂O (3×). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude

PARTIE EXPERIMENTALE

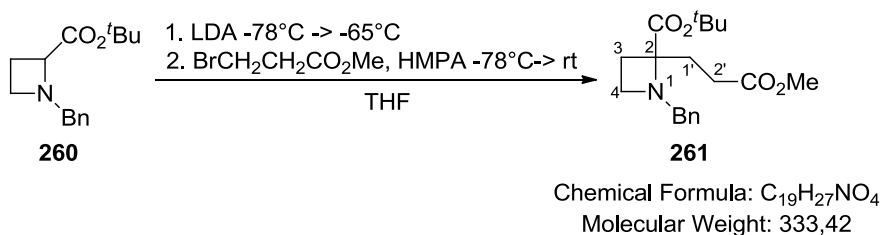
product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:7 to 1:5) to afford azetidine **260** (163 mg, 64%) as a yellow oil.

TLC R_f 0.42 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.16 (m, 5H, Ph), 3.80 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.58 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-2), 3.51 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.24 (m, 1H, H-4a), 2.85 (m, 1H, H-4b), 2.29 (m, 1H, H-3a), 2.11 (m, 1H, H-3b), 1.37 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.³⁵⁶

tert-Butyl *N*-benzyl-2-(3-methoxycarbonyl)ethylazetidine-2-carboxylate (**261**).



A solution of LDA (1.11 mmol, 1.1 equiv) [prepared from diisopropylamine (0.16 mL, 1.11 mmol) in THF (3 mL) and *n*-BuLi (1.4 M in hexane, 0.7 mL, 1.11 mmol) stirred at -78 °C for 30 min] was added to a solution of **260** (250 mg, 1.01 mmol, 1 equiv) in THF (1.3 mL), cooled to -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to -65 °C (1 h), cooled again to -78 °C and a mixture of methyl 3-bromopropionate (0.3 mL, 3.03 mmol, 3 equiv) and HMPA (1.1 mL, 6.37 mmol, 6.3 equiv) in THF (2.5 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and was extracted with Et_2O (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:7) to afford **261** (96 mg, 28%) as a yellow oil.

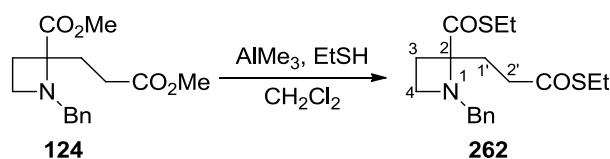
TLC R_f 0.57 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

IR (film) 1738, 1717 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.16 (m, 5H, Ph), 3.71 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, CH_2Ph), 3.66 (s, 3H, CO_2Me), 3.65 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.13 (m, 2H, H-4), 2.50 – 2.05 (m, 5H, H-3a, H-1', H-2'), 1.94 (m, 1H, H-3b), 1.51 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.0 (CO), 172.3 (CO), 138.7 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 127.0 (CH-Ar), 81.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 71.9 (C-2), 55.9 (CH_2Ph), 51.8 (OCH_3), 49.8 (C-4), 29.6 (C-1' or C-2'), 29.1 (C-1' or C-2'), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 (C-3).

HRMS (ESI) m/z 334.200 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 334.201).

Ethyl N-benzyl-2-(3-ethylthiocarbonyl)azetidino-2-carboxylthioate (262).

Chemical Formula: C₁₈H₂₅NO₂S₂
Molecular Weight: 351,53

To a solution of AlMe₃ (2 M in toluene, 0.69 mL, 1.37 mmol, 4 equiv) in CH₂Cl₂ (1.4 mL) cooled to 0 °C, was added EtSH (0.1 mL, 1.37 mmol, 4 equiv). The solution was stirred at rt for 15 min. A solution of **124** (100 mg, 0.34 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.2 mL) was added. The solution was stirred for 25 h. After cooling to 0 °C, Et₂O (3 mL) followed by saturated aqueous NH₄Cl (1 mL) were added. The solution was stirred and then filtered. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:0 to 1:9) to afford **262** (45 mg, 37%) as a yellow oil.

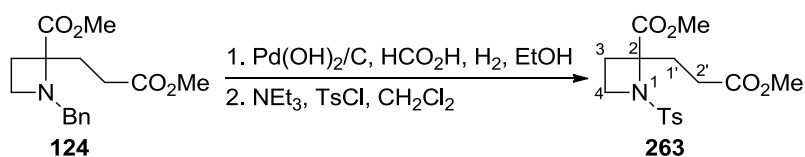
TLC *R_f* 0.56 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

IR (film) 1674 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.20 (m, 5H, Ph), 3.98 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.59 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.22 (m, 1H, H-4a), 3.06 (m, 1H, H-4b), 2.90 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.88 – 2.78 (m, 3H, H-2'a, CH₂CH₃), 2.69 (m, 1H, H-2'b), 2.43 – 2.24 (m, 3H, H-3, H-1'a), 2.03 (m, 1H, H-1'b), 1.32 – 1.22 (m, 6H, 2 CH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.0 (CO), 199.1 (CO), 137.9 (C_q-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 127.2 (CH-Ar), 74.8 (C-2), 55.1 (CH₂Ph), 48.6 (C-4), 39.5 (C-2'), 27.7 (C-1'), 26.5 (C-3), 23.5 (CH₂CH₃), 23.1 (CH₂CH₃), 14.9 (CH₂CH₃), 14.7 (CH₂CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 352.135 ([M + H]⁺, calcd. for C₁₈H₂₆NO₂S₂: 352.140).

Methyl N-tosyl-2-(3-methoxycarbonyl)azetidino-2-carboxylate (263).

Chemical Formula: C₁₆H₂₁NO₆S
Molecular Weight: 355,41

To a solution of azetidine **124** (200 mg, 0.69 mmol, 1 equiv) in EtOH (1 mL) was added Pd(OH)₂/C 20% (20 mg) and few drops of HCO₂H. The solution was placed under H₂ atmosphere and stirred until disappearance of the starting material (24 h). The solution was filtered through celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (7 mL) and cooled to 0 °C. NEt₃ (0.3 mL, 2.06 mmol, 3 equiv) and TsCl (131 mg, 0.69 mmol, 1 equiv) were added and the solution was stirred overnight at rt. The reaction was quenched with water and was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined

Compound **265**:

TLC R_f 0.29 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:1).

$[\alpha]_D^{20} = -16$ (c 1.0, CHCl_3).

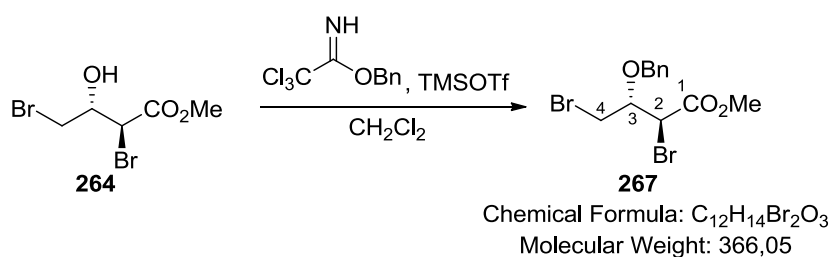
IR (neat) 3240, 1747 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.45 (m, 1H, H-2), 4.16 (m, 1H, H-3), 3.85 (s, 3H, CO_2Me), 3.51 (m, 2H, H-4), 3.27 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH), 2.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173.3 (CO), 72.3 (C-3), 70.8 (C-2), 53.3 (OCH_3), 33.0 (C-4).

HRMS (ESI) m/z 234.958 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_5\text{H}_9\text{BrO}_4\text{Na}$: 234.958).

(2*S*,3*S*)-Methyl 3-(benzyloxy)-2,4-dibromobutanoate (**267**).



BnOH (0.56 mL, 5.44 mmol, 5 equiv) was added to a cooled solution of NaH (60% in oil, 217 mg, 5.44 mmol, 5 equiv) in THF (3.1 mL). The solution was stirred for 30 min at 0 °C. Cl_3CCN (0.54 mL, 5.44 mmol, 5 equiv) was slowly added and the solution was stirred for 2 h at rt. Saturated aqueous NaHCO_3 (2 mL) was then slowly added and the product was extracted with Et_2O (3 \times). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give the desired imidate which was used without further purification.

TMSOTf (28 μL , 0.15 mmol, 0.14 equiv) was added to a cooled solution of dibromohydroxyester **264** (300 mg, 1.09 mmol, 1 equiv) and previously formed imidate in CH_2Cl_2 (7.5 mL). The solution was stirred for 46 h at rt. The solution was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in Et_2O and saturated aqueous NaHCO_3 (4 mL) was added. The product was extracted with Et_2O (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:29) to afford **267** (160 mg, 40%) as a yellow oil.

TLC R_f 0.66 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:5).

$[\alpha]_D^{20} = +62$ (c 1.0, CHCl_3).

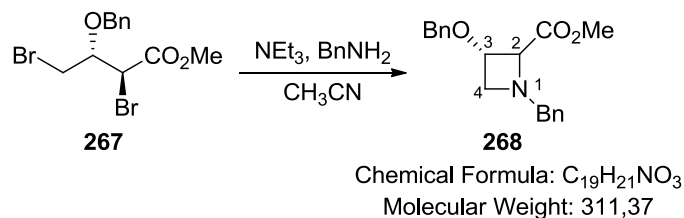
IR (film) 1743 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.16 (m, 5H, Ph), 4.64 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.54 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.29 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-2), 4.03 (m, 1H, H-3), 3.70 (s, 3H, CO_2Me), 3.68 (m, 2H, H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.0 (CO), 137.0 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 128.1 (2 CH-Ar), 78.1 (C-3), 73.8 (CH_2Ph), 53.3 (C-2 or OCH_3), 44.3 (C-2 or OCH_3), 32.9 (C-4).

HRMS (ESI) m/z 386.920 ($[M + Na]^+$, calcd. for $C_{12}H_{14}Br_2O_3Na$: 386.920).

(3S)-Methyl 1-benzyl-3-(benzyloxy)azetidine-2-carboxylate (**268**).



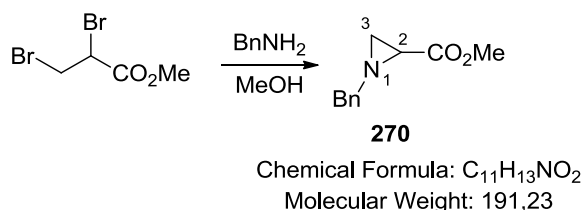
$BnNH_2$ (59 μ L, 0.54 mmol, 1 equiv) and NEt_3 (0.22 mL, 1.61 mmol, 3 equiv) were added to a solution of dibromoester **267** (197 mg, 0.54 mmol, 1 equiv) in CH_3CN (1.5 mL). The solution was refluxed for 8 h. After cooling, water was added and the product was extracted with Et_2O (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography ($EtOAc$ /petroleum ether, 1:19 to 1:3) to afford **268** (50 mg, 30%) as a yellow oil.

TLC R_f 0.26 (silica gel, $EtOAc$ /petroleum ether, 1:5).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.15 (m, 10H, Ph), 4.65 – 4.43 (m, 4H), 3.88 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.72 – 3.66 (m, 2H), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.58 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8 (CO), 137.4 (Cq-Ar), 136.8 (Cq-Ar), 129.2 (2 CH-Ar), 129.0 (CH-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 128.0 (2 CH-Ar), 127.5 (CH-Ar), 72.6 (C-2), 71.60 (C-3), 71.59 (C-4 or CH_2Ph), 62.6 (C-4 or CH_2Ph), 58.4 (C-4 or CH_2Ph), 52.0 (CH_3).

Methyl N-benzylaziridine-2-carboxylate (**270**).



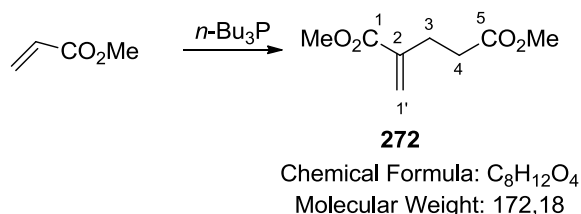
To a solution of methyl 1,2-dibromopropanoate (1 mL, 7.91 mmol, 1 equiv) in $MeOH$ (19 mL), cooled to 0 $^{\circ}C$, was added a solution of $BnNH_2$ (3 mL, 27.7 mmol, 3.5 equiv) in $MeOH$ (39 mL). The solution was stirred at rt for 17 h and then concentrated under reduced pressure. Et_2O and water were added to the residue and the product was extracted with Et_2O (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (Et_2O /petroleum ether, 1:3 to 2:1) to afford **270** (1.02 g, 68%) as a yellow oil.

TLC R_f 0.26 (silica gel, Et₂O/petroleum ether, 3:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.23 (m, 5H, Ph), 3.72 (s, 3H, CO₂Me), 3.55 (s, 2H, CH₂Ph), 2.27 (m, 1H, H-2), 2.21 (m, 1H, H-3a), 1.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H, H-3b).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁴⁹¹

Dimethyl 2-methylenepentanedioate (272).



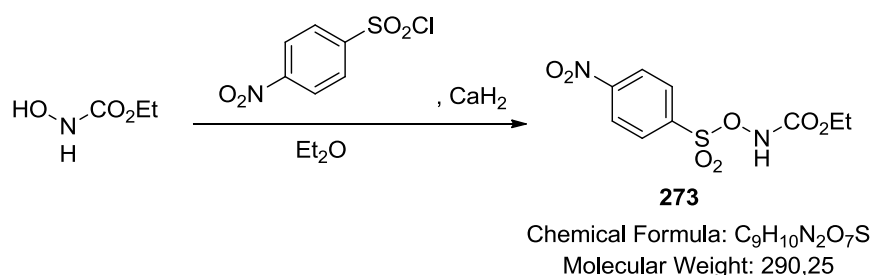
To methyl acrylate (1.5 mL, 16.7 mmol, 1 equiv), cooled to –10 °C, was added *n*-Bu₃P (0.42 mL, 1.67 mmol, 0.1 equiv). The solution was stirred at rt for 3 h and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9) to afford **272** (942 mg, 33%) as a colorless liquid.

TLC R_f 0.52 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.19 (s, 1H, H-1'a), 5.60 (s, 1H, H-1'b), 3.76 (s, 3H, CO₂Me), 3.67 (s, 3H, CO₂Me), 2.64 (m, 2H, H-4), 2.52 (m, 2H, H-3).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁷⁹²

Ethyl ((4-nitrophenyl)sulfonyl)oxycarbamate (273).



To a solution of *N*-hydroxyurethane (150 mg, 1.43 mmol, 1 equiv) in Et₂O (7 mL) cooled to 0 °C, was added *p*-nitrobenzenesulfonyl chloride (474 mg, 2.14 mmol, 1.5 equiv). After complete dissolution, CaH₂ (120 mg, 2.86 mmol, 2 equiv) was added. The solution was stirred at rt for 15 h. The solution was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:7) to afford **273** (201 mg, 48%) as a yellow solid.

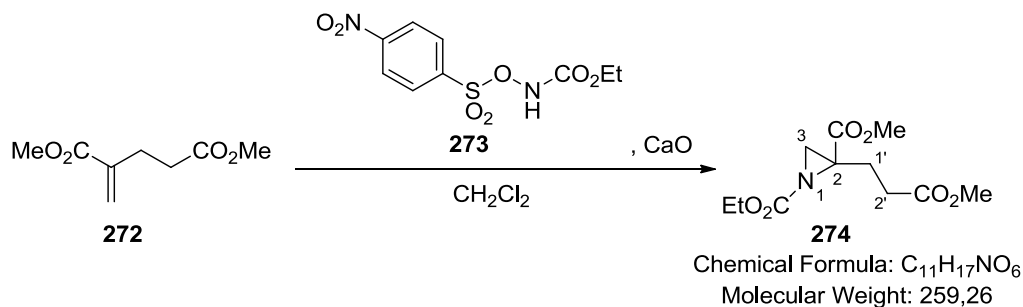
TLC R_f 0.28 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

PARTIE EXPERIMENTALE

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.43 – 8.36 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 2H, CH-Ar), 8.18 – 8.11 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 2H, CH-Ar), 3.96 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H, CH₂), 1.05 (td, J = 7.1, 1.7 Hz, 3H, CH₃).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁷⁹³

1-Ethyl 2-methyl 2-(3-methoxy-3-oxopropyl)aziridine-1,2-dicarboxylate (274).



To a solution of dimethyl 2-methylenepentanedioate **272** (100 mg, 0.58 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (2 mL), cooled to 0 °C, was added the carbamate **273** (337 mg, 1.16 mmol, 2 equiv) followed by CaO (65 mg, 1.16 mmol, 2 equiv) in four portions over 1 h. The solution was then stirred at rt for 6 h. Pentane (2 mL) was added and the solution was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:3) to afford **274** (63 mg, 42%) as a colorless oil.

TLC R_f 0.31 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

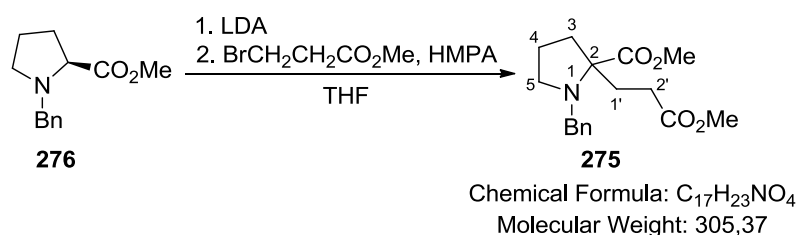
IR (film) 1728 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 2.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H-3a), 2.57 (m, 2H, H-2'), 2.33 (m, 1H, H-1'a), 2.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H-3b), 1.95 (m, 1H, H-4b), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.3 (CO), 169.3 (CO), 160.4 (NCO), 62.8 (CH₂CH₃), 52.9 (OCH₃), 51.8 (OCH₃), 44.1 (C-2), 37.7 (C-3), 30.5 (C-1' or C-2'), 27.0 (C-1' or C-2'), 14.5 (CH₂CH₃).

HRMS (ESI) m/z 282.091 ([M + Na]⁺, calcd. for C₁₁H₁₇NO₆Na: 282.095).

Methyl N-benzyl-2-(3-methoxycarbonyl)ethylpyrrolidine-2-carboxylate (275).



A solution of LDA (1.00 mmol, 1.1 equiv) [prepared from diisopropylamine (0.14 mL, 1.00 mmol) in THF (2.8 mL) and *n*-BuLi (1.4 M in hexane, 0.7 mL, 1.00 mmol) stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min] was added to a solution of **276** (200 mg, 0.91 mmol, 1 equiv) in THF (1.1 mL), cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was allowed to warm up to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1 h), cooled again to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a mixture of methyl 3-bromopropionate (0.3 mL, 2.74 mmol, 3 equiv) and HMPA (1.0 mL, 5.75 mmol, 6.3 equiv) in THF (2.3 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and was extracted with Et_2O (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 0:100 to 20:80) to afford **275** (125 mg, 45%) as a yellow oil.

TLC R_f 0.57 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

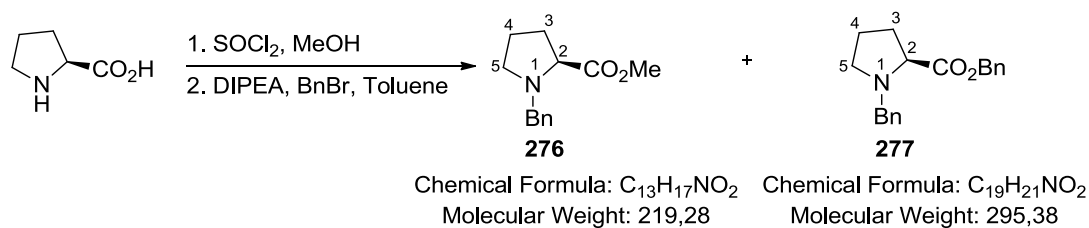
IR (film) 1723 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.18 (m, 5H, Ph), 3.94 (d, $J = 13.5\text{ Hz}$, 1H, CH_2Ph), 3.74 (s, 3H, CO_2Me), 3.68 (s, 3H, CO_2Me), 3.30 (d, $J = 13.5\text{ Hz}$, 1H, CH_2Ph), 2.92 (m, 1H, H-5a), 2.61 – 2.33 (m, 3H, H-5b, H-1' or H-2'), 2.33 – 2.14 (m, 2H, H-3a, H-1'a or H-2'a), 2.07 (m, 1H, H-1'b or H-2'b), 1.89 – 1.63 (m, 3H, H-3b, H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.8 (CO), 174.4 (CO), 140.1 (Cq-Ar), 128.37 (2 CH-Ar), 128.36 (2 CH-Ar), 126.9 (CH-Ar), 70.0 (C-2), 53.4 (CH_2Ph), 51.8 (OCH_3), 51.5 (C-5), 51.4 (OCH_3), 33.9 (C-3), 29.6 (C-1' or C-2'), 29.4 (C-1' or C-2'), 22.0 (C-4).

HRMS (ESI) m/z 306.170 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 306.170).

(S)-Methyl *N*-benzylpyrrolidine-2-carboxylate (**276**) and *(S)*-Benzyl *N*-benzylpyrrolidine-2-carboxylate (**277**)



To a solution of L-proline (1 g, 8.69 mmol, 1 equiv) in MeOH (6 mL), was added SOCl_2 (0.69 mL, 9.55 mmol, 1.1 equiv). The solution was refluxed for 1.5 h. After cooling, the solution was concentrated. The crude product was used without further purification.

To a solution of *(S)*-2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-1-ium chloride previously formed in toluene (9 mL), was added DIPEA (3.8 mL, 21.7 mmol, 2.5 equiv) followed by BnBr (1.1 mL, 9.56 mmol, 1.1 equiv). The solution was refluxed for 7.5 h and stirred 2 days at rt. Saturated aqueous Na_2CO_3 (9 mL) was added and the product was extracted with EtOAc (3 \times). The combined organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:7) to afford **276** (323 mg, 17%) as a yellow oil and **277** (617 mg, 24%) as an orange oil.

PARTIE EXPERIMENTALE

Compound **276**:

TLC R_f 0.43 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

$[\alpha]_D^{20} = -65$ (c 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.20 (m, 5H, Ph), 3.89 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.65 (s, 3H, CO_2Me), 3.58 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.25 (m, 1H, H-5a), 3.05 (m, 1H, H-5b), 2.39 (m, 1H, H-2), 2.13 (m, 1H, H-3a), 2.03 – 1.70 (m, 3H, H-3b, H-4).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁷⁹⁴

Compound **277**:

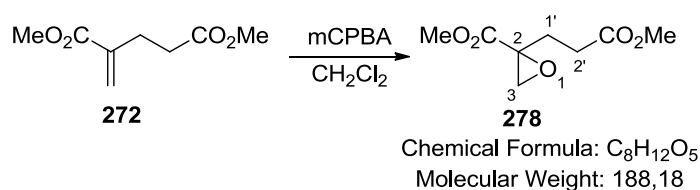
TLC R_f 0.55 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

$[\alpha]_D^{20} = -51$ (c 1.2, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.11 (m, 10H, Ph), 5.05 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.99 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.84 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.47 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.24 (dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz, 1H, H-2), 2.95 (m, 1H, H-5a), 2.32 (m, 1H, H-5b), 2.12 – 1.61 (m, 4H, H-3, H-4).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁷⁹⁴

Methyl 2-(3-methoxy-3-oxopropyl)oxirane-2-carboxylate (278).

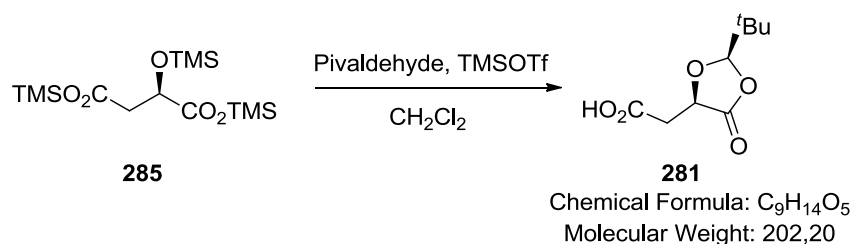


To a solution of **272** (942 mg, 5.47 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL), was added mCPBA (77%, 1.89g, 8.42 mmol, 1.5 equiv). The solution was stirred for 9.5 h at rt then 14 h at reflux. After cooling, EtOAc and saturated aqueous NaHCO_3 (30 mL) were added. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:3) to afford **278** (790 mg, 77%) as colorless oil.

TLC R_f 0.25 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.76 (s, 3H, CO_2Me), 3.67 (s, 3H, CO_2Me), 3.09 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-3a), 2.82 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-3b), 2.54 – 2.34 (m, 3H, H-1', H-2'a), 2.05 (m, 1H, H-2'b).

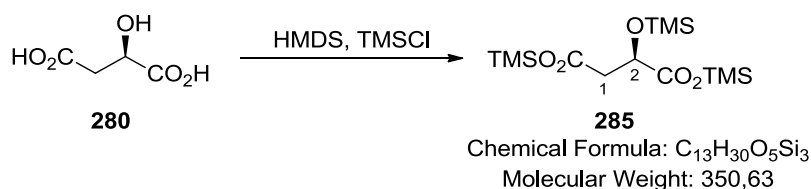
Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁷⁹⁵

2-(2-(tert-butyl)-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)acetic acid (281).

To a solution of **285** (1 g, 2.85 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL), cooled to $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, were added pivaldehyde (0.36 mL, 3.28 mmol, 1.15 equiv) and TMSOTf (52 μL , 0.29 mmol, 0.1 equiv). The solution was stirred for 6 h at $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. 1N HCl was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was recrystallised in Et₂O to give **281** (376 mg, 65%) as a white solide.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.19 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, CH(*t*-Bu)), 4.66 (ddd, 1H, $J = 7.3, 3.8, 1.0$ Hz, CH), 3.02 (dd, 1H, $J = 17.2, 3.8$ Hz, CH₂), 2.83 (dd, 1H, $J = 17.2, 7.3$ Hz, CH₂), 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁷⁹⁶

bis(trimethylsilyl) 3-((trimethylsilyl)oxy)pentanedioate (285).

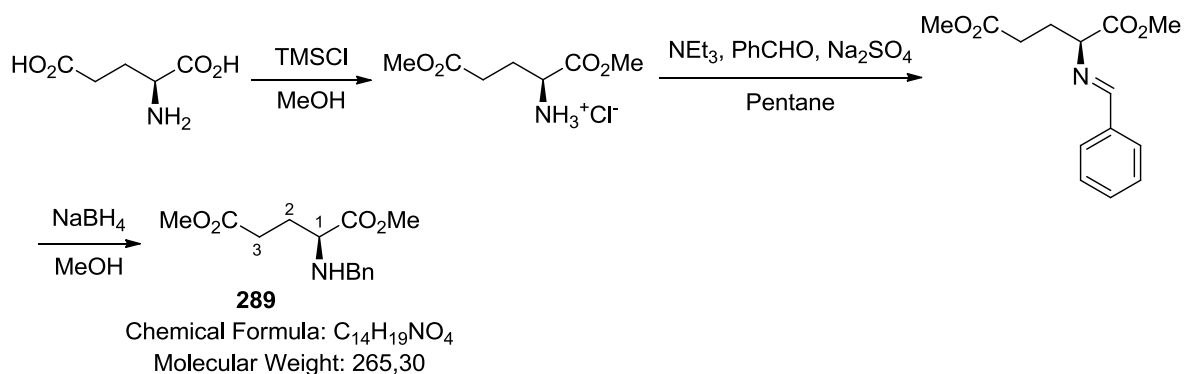
To a solution of malic acid (10 g, 74,6 mmol, 1 equiv) and HMDS (17.2 mL, 82.0 mmol, 1.1 equiv), was added slowly TMSCl (10.4 mL, 82.0 mmol, 1.1 equiv) to avoid boiling. The solution is stirred for 16 h and then filtered. The solid was washed with CH₂Cl₂ and the solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was distilled under reduced pressure to give **285** (22.3 g, 85%) as a colorless liquid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.54 (dd, 1H, $J = 8.3, 4.2$ Hz, H-2), 2.82 (dd, 1H, $J = 15.9, 4.2$ Hz, H-1a), 2.65 (dd, 1H, $J = 15.9, 8.3$ Hz, H-1b), 0.30 (s, 9H, TMS), 0.29 (s, 9H, TMS), 0.14 (s, 9H, TMS).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁷⁹⁷

PARTIE EXPERIMENTALE

(S)-Dimethyl 2-(benzylamino)pentanedioate (**289**).



To a solution of glutamic acid (5 g, 3.0 mmol, 1 equiv) in MeOH (70 mL), cooled to 0 °C, was added TMSCl (15 mL, 119 mmol, 3.5 equiv) over 20 min. The solution was stirred at rt for 22.5 h. The solution was concentrated under reduced pressure. Et₂O (3 mL) was added and the solution was again concentrated under reduced pressure. The crude product was used without further purification.

To a solution of ammonium chloride in pentane (90 mL), were added Na₂SO₄, NEt₃ (4.8 mL, 34.3 mmol, 1.01 equiv) and PhCHO (3.6 mL, 35.7 mmol, 1.05 equiv). The solution was stirred for 38.5 h. The solution was filtered and concentrated. The crude imine was used without further purification.

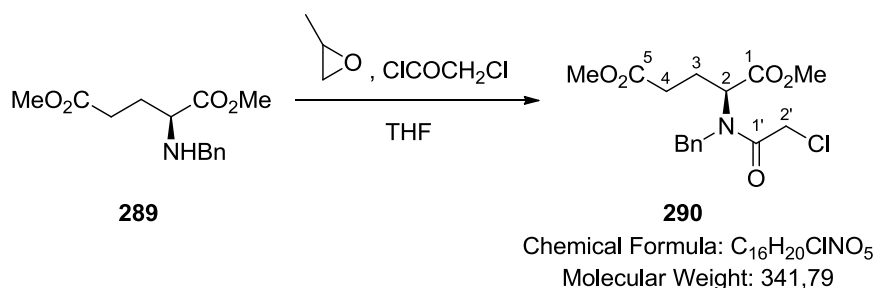
To a solution of imine in MeOH (70 mL), cooled to 0 °C, was added slowly NaBH₄ (1.75 g, 46.2 mmol, 1.7 equiv). The solution was stirred at 0 °C for 1 h, concentrated and then dissolved in water (60 mL). The product was extracted with Et₂O (3×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:3) to afford **289** (3.08 g, 43% over three steps) as a yellow oil.

TLC *R_f* 0.53 (EtOAc/petroleum ether, 2:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.19 (m, 5H, Ph), 4.70 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.73 (s, 3H, CO₂Me), 3.65 (s, 3H, CO₂Me), 3.61 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.28 (dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz, 1H, H-1), 2.46 (m, 2H, H-3), 2.10 (m, 1H, H-2a), 1.89 (m, 1H, H-2b).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁴⁹⁹

Dimethyl-(S)-2-[*N*-benzyl-*N*-(2-chloroacetyl)amino]pentanedioate (**290**).



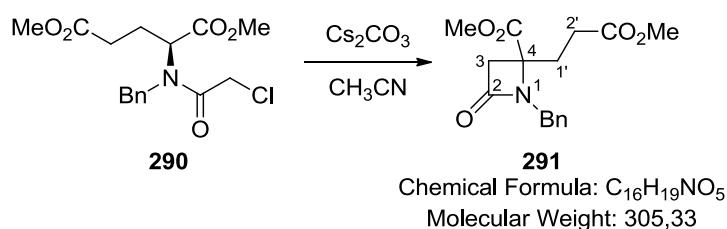
To a solution of **289** (1.00 g, 3.77 mmol, 1 equiv) in THF (19 mL), was added chloroacetyl chloride (0.45 mL, 5.65 mmol, 1.5 equiv) and propylene oxide (4.0 mL, 56.5 mmol, 15 equiv). The solution was stirred for 17 h and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:3 to 1:1) to afford **290** (773 mg, 59%) as a colorless oil.

TLC R_f 0.44 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 2:3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.20 (m, 5H, Ph), 4.77 – 4.56 (m, 2H, H-2'), 4.41 (m, 1H, H-2), 4.10 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.03 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.63 (s, 6H, CO_2Me), 2.48 – 2.00 (m, 4H, H-3, H-4).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁴⁹⁹

Methyl N-benzyl-2-(3-methoxycarbonyl)ethyl-4-oxoazetidine-2-carboxylate (291).



To a solution of **290** (372 mg, 1.07 mmol, 1 equiv) in CH_3CN (13 mL) was added Cs_2CO_3 (1.05 g, 3.21 mmol, 3 equiv). The solution was stirred at rt until disappearance of the starting material (72-96 h). The solution was concentrated under reduced pressure. Water and EtOAc were added. The product was extracted with EtOAc (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:3 to 1:1) to afford **291** (202 mg, 62%) as a yellow oil.

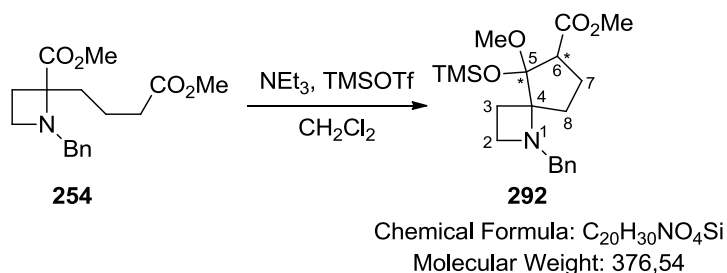
TLC R_f 0.23 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 2:3).

IR (film) 1754, 1732 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.19 (m, 5H, Ph), 4.44 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.35 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.59 (s, 3H, CO_2Me), 3.51 (s, 3H, CO_2Me), 3.24 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-3a), 2.84 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-3b), 2.31 – 1.86 (m, 4H, H-1', H-2').

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 172.6 (CO), 171.4 (CO), 166.0 (C-2), 135.9 (Cq-Ar), 128.83 (2 CH-Ar), 128.75 (2 CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 61.8 (C-4), 52.6 (OCH_3), 52.0 (OCH_3), 45.9 (CH_2Ph), 45.1 (C-3), 28.8 (C-1' or C-2'), 28.5 (C-1' or C-2').

HRMS (ESI) m/z 328.113 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$: 328.116).

N-Benzyl-5-methoxy-5-(trimethylsilyloxy)-6-methoxycarbonyl-1-aza-spiro[3.4]octane (**292**).

To a solution of azetidine **254** (32 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL) cooled to 0 °C was added NEt₃ (37 μL, 0.26 mmol, 2.5 equiv) and TMSOTf (38 μL, 0.21 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/pentane, 1:7 to 1:5) to afford **292** (16 mg, 40%) as a yellow oil.

TLC *R_f* 0.72 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

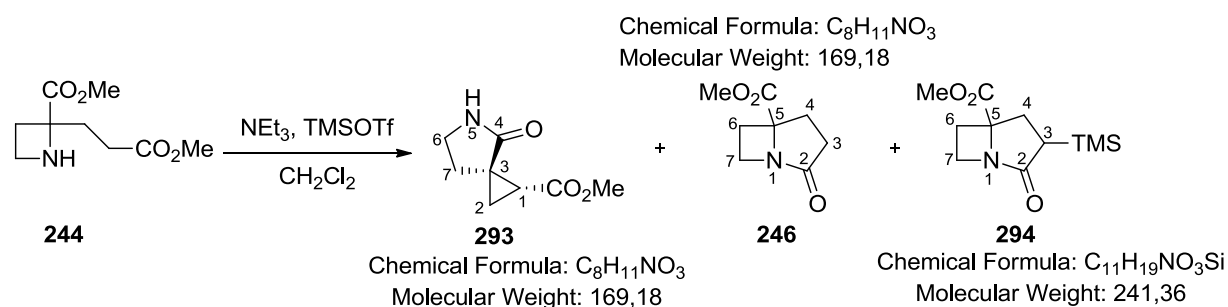
IR (film) 1741 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.11 (m, 5H, Ph), 4.01 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.62 (s, 3H, CO₂Me), 3.37 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.24 (s, 3H, OCH₃), 3.10 – 2.95 (m, 2H, H-2a, H-6), 2.74 (m, 1H, H-2b), 2.27 – 1.88 (m, 4H, H-3a, H-7a, H-8), 1.75 (m, 1H, H-7b), 1.57 (m, 1H, H-3b), 0.23 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 172.7 (CO), 139.4 (C_q-Ar), 128.9 – 126.9 (5 CH-Ar), 109.8 (C-5), 76.6 (C-4), 57.7 (CH₂Ph), 51.1 (OCH₃), 49.6 (OCH₃), 49.3 (C-2), 46.5 (C-6), 27.2 (C-8), 25.2 (C-3), 20.9 (C-7), 2.3 (Si(CH₃)₃).

HRMS (ESI) *m/z* 378.212 ([M + H]⁺, calcd. for C₂₀H₃₂NO₄Si: 378.210).

(1*R**,3*R**)-1-Methoxycarbonyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (**293**), methyl 2-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-5-carboxylate (**246**) and methyl 2-oxo-3-(trimethylsilyl)-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-5-carboxylate (**294**).



To a solution of azetidine **244** (90 mg, 0.45 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL) cooled to 0 °C was added NEt₃ (156 μL, 1.12 mmol, 2.5 equiv) and TMSOTf (162 μL, 0.89 mmol,

2 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂ + 1% NEt₃, 0:100 to 5:95) to afford **293** (16 mg, 21%) as a colorless oil, **246** (15 mg, 20%) and **294** (3 mg, 3%) as yellow oils.

Compound **293**:

TLC *R_f* 0.27 (silica gel, MeOH/CH₂Cl₂, 5:95).

IR (film) 1728, 1698 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.84 (br s, 1H, NH), 3.72 (s, 3H, CO₂Me), 3.47 (m, 2H, H-6), 2.33 (m, 2H, H-7), 2.21 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H, H-1), 1.52 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 1H, H-2a), 1.36 (dd, *J* = 6.0, 4.0 Hz, 1H, H-2b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.0 (CO), 172.0 (NCO), 52.1 (C-1), 39.7 (C-6), 30.4 (C-3), 25.2 (C-7), 19.0 (C-2).

HRMS (ESI) *m/z* 192.065 ([M + Na]⁺, calcd. for C₈H₁₁NO₃Na: 192.063).

Compound **246**:

TLC *R_f* 0.43 (silica gel, MeOH/CH₂Cl₂, 5:95).

IR (film) 1735, 1706 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (m, 1H, H-7a), 3.90 (td, *J* = 9.6, 4.5 Hz, 1H, H-7b), 3.83 (s, 3H, CO₂Me), 2.88 (m, 1H, H-6a), 2.81 – 2.56 (m, 3H, H-4, H-6b), 2.44 – 2.20 (m, 2H, H-3).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 184.7 (CO), 173.4 (NCO), 71.1 (C-5), 52.9 (OCH₃), 48.6 (C-7), 34.8 (C-3 or C-4), 34.4 (C-3 or C-4), 31.8 (C-6).

HRMS (ESI) *m/z* 192.061 ([M + Na]⁺, calcd. for C₈H₁₁NO₃Na: 192.063).

Compound **294**:

TLC *R_f* 0.55 (silica gel, MeOH/CH₂Cl₂, 5:95).

IR (film) 1738, 1694 cm⁻¹.

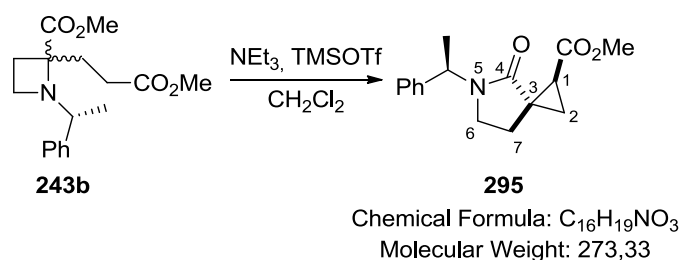
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.01 (m, 1H, H-7a), 3.82 (s, 3H, CO₂Me), 3.77 (td, *J* = 9.4, 4.5 Hz, 1H, H-7b), 2.85 (dt, *J* = 11.8, 7.7 Hz, 1H, H-6a), 2.67 (dd, *J* = 12.9, 9.0 Hz, 1H, H-3), 2.53 (m, 1H, 6b), 2.26 (dd, *J* = 12.5, 9.0 Hz, 1H, H-4a), 2.17 (m, 1H, H-4b), 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 186.9 (CO), 173.9 (NCO), 69.6 (C-5), 52.8 (OCH₃), 48.3 (C-7), 37.0 (C-4), 34.4 (C-6), 32.3 (C-3), -2.7 (Si(CH₃)₃).

HRMS (ESI) *m/z* 264.104 ([M + Na]⁺, calcd. for C₁₁H₁₉NO₃SiNa: 264.103).

PARTIE EXPERIMENTALE

(1*S**,3*S**)-*N*-(*R*)-(α)-Methylbenzyl-1-methoxycarbonyl-5-aza-spiro[2.4]heptan-4-one (**295**).



To a solution of azetidine **243b** (90 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL) cooled to 0 °C was added NEt₃ (102 μ L, 0.74 mmol, 2.5 equiv) and TMSOTf (106 μ L, 0.59 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/pentane, 1:9 to 1:7) to afford (+)-**295** (48 mg, 56%) as a yellow oil.

TLC R_f 0.23 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

$[\alpha]_D^{20} = +296$ (c 1.0, CHCl₃).

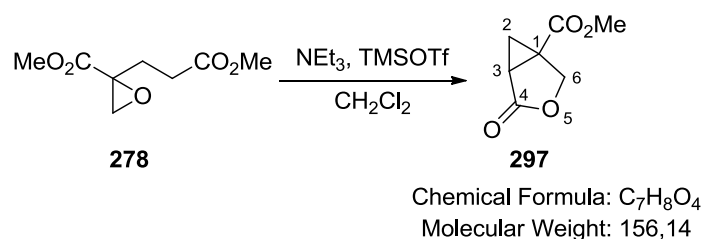
IR (film) 1728, 1682 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.17 (m, 5H, Ph), 5.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, CHCH₃), 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 3.32 (m, 1H, H-6a), 3.00 (td, $J = 8.9, 6.0$ Hz, 1H, H-6b), 2.25 – 1.97 (m, 3H, H-1, H-7), 1.51 (m, 1H, H-2a), 1.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃), 1.25 (m, 1H, H-2b).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (CO), 172.1 (NCO), 140.0 (C_q-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 127.6 (2 CH-Ar), 127.2 (CH-Ar), 52.0 (OCH₃), 50.0 (CHCH₃), 39.9 (C-6), 31.9 (C-3), 25.2 (C-1), 22.8 (C-7), 19.1 (C-2), 16.2 (CH₃).

HRMS (ESI) m/z 296.126 ([M + Na]⁺, calcd. for C₁₆H₁₉NO₃Na: 296.126).

Methyl 4-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate (**297**).



To a solution of **278** (75 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL), cooled to 0 °C, was added NEt₃ (0.14 mL, 1.00 mmol, 2.5 equiv) and TMSOTf (0.14 mL, 0.80 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/pentane, 1:5 to 1:1) to afford **297** (8 mg, 12%) as a white solid.

TLC R_f 0.27 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

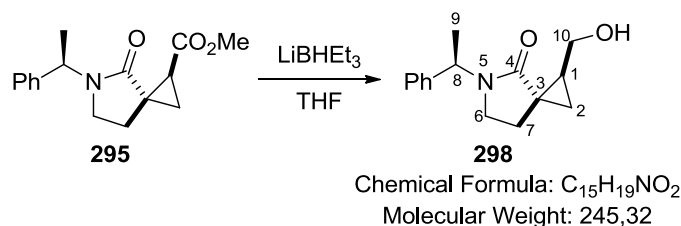
IR (film) 1782, 1725 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.73 (dd, $J = 9.6, 0.8$ Hz, 1H, H-6a), 4.29 (dd, $J = 9.6, 0.6$ Hz, 1H, H-6b), 3.77 (s, 3H, CO_2Me), 2.57 (ddd, $J = 9.6, 4.6, 0.8$ Hz, 1H, H-2a), 2.06 (ddd, $J = 9.6, 4.7, 0.6$ Hz, 1H, H-2b), 1.33 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.0 (CO), 169.2 (CO), 68.5 (C-6), 52.8 (OCH_3), 30.5 (C-1), 27.1 (C-2), 19.5 (C-3).

HRMS (ESI) m/z 179.018 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_4\text{Na}$: 179.031).

(1*S**,3*S**)-*N*-(*R*)-(α)-Methylbenzyl-1-hydroxymethyl-5-aza-spiro[2.4]heptan-4-one (**298**).



LiBHET_3 (1 M in THF, 0.7 mL, 0.7 mmol, 4 equiv) was added to a solution of (+)-**295** (48 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) in THF (1 mL) cooled to -78 °C. The solution was allowed to warm to -65 °C in 1.5 h. Saturated aqueous NaHCO_3 (0.2 mL) was added and the solution was warmed to 0 °C. 35% aqueous H_2O_2 (2 drops) was added and the solution was stirred for 20 min. After concentration under reduced pressure, water was added and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0:100 to 5:95) to afford **298** (28 mg, 70%) as a colorless oil.

TLC R_f 0.23 (silica gel, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95).

$[\alpha]_D^{20} = +181$ (c 0.9, CHCl_3).

IR (film) 3382, 1658 cm^{-1} .

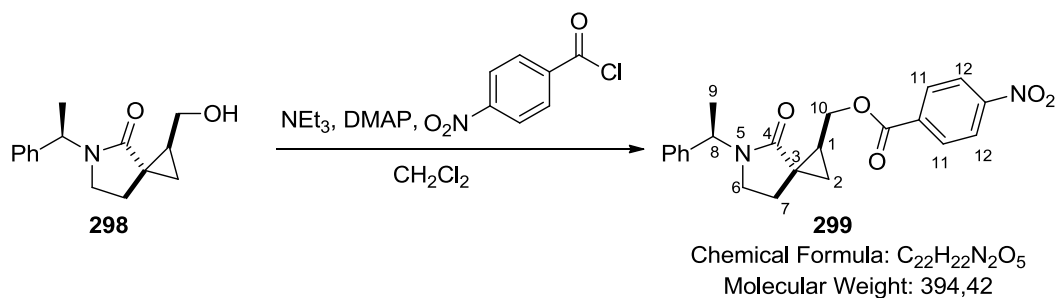
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.16 (m, 5H, Ph), 5.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-8), 3.78 (dd, $J = 11.7, 5.8$ Hz, 1H, H-10a), 3.40 – 3.28 (m, 2H, H-6a, H-10b), 3.00 (td, $J = 9.3, 5.7$ Hz, 1H, H-6b), 2.17 (m, 1H, H-7a), 2.05 (br s, 1H, OH), 1.83 (m, 1H, H-7b), 1.65 (m, 1H, H-1), 1.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-9), 1.25 (dd, $J = 9.2, 4.3$ Hz, 1H, H-2a), 0.48 (dd, $J = 6.1, 4.5$ Hz, 1H, H-2b).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 175.6 (CO), 140.4 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 127.5 (CH-Ar), 127.3 (2 CH-Ar), 63.0 (C-10), 49.7 (C-8), 40.1 (C-6), 27.5 (C-3), 25.0 (C-1), 22.4 (C-7), 17.4 (C-2), 16.3 (C-9).

HRMS (ESI) m/z 268.131 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$: 268.129).

PARTIE EXPERIMENTALE

(1S,3S*)-N-(R)-(α -Methylbenzyl)-5-azaspiro[2.4]heptan-4-onylmethyl 4-nitrobenzoate (299).*



NEt₃ (20 μ L, 0.15 mmol, 2 equiv), 4-nitrobenzoyl chloride (24 mg, 0.13 mmol, 1.8 equiv) and DMAP (2 mg, 0.01 mmol, 0.2 equiv) were added to a solution of **298** (18 mg, 0.07 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL). The solution was stirred at rt for 72 h. Saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL) was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 0:100 to 5:95) to afford **299** (20 mg, 70%) as a yellow solid.

TLC R_f 0.75 (silica gel, MeOH/CH₂Cl₂, 5:95).

$[\alpha]_D^{20} = +82$ (c 1.0, CHCl₃).

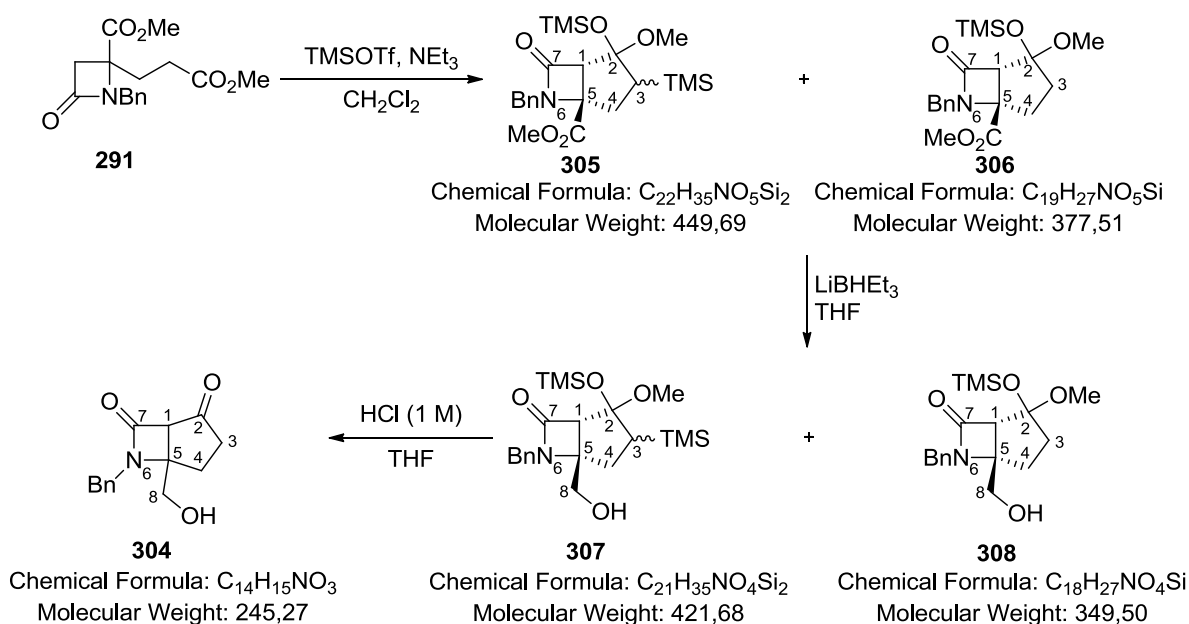
IR (film) 1721, 1630, 1521, 1347, 1270, 720 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-12), 8.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-11), 7.35 – 7.16 (m, 5H, Ph), 5.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-8), 4.50 (dd, $J = 11.8, 6.4$ Hz, 1H, H-10a), 4.14 (dd, $J = 11.9, 8.6$ Hz, 1H, H-10b), 3.34 (td, $J = 9.3, 5.0$ Hz, 1H, H-6a), 3.04 (td, $J = 9.2, 6.1$ Hz, 1H, H-6b), 2.15 (m, 1H, H-7a), 1.97 – 1.81 (m, 2H, H-1, H-7b), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-9), 1.38 (dd, $J = 9.2, 4.5$ Hz, 1H, H-2a), 0.64 (m, 1H, H-2b).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.8 (NCO), 164.7 (CO), 150.8 (Cq-NO₂), 140.2 (Cq-Ar), 135.6 (Cq-Ar), 130.9 (C-11), 128.7 (2 CH-Ar), 127.2 (CH-Ar), 127.2 (2 CH-Ar), 123.7 (C-12), 66.3 (C-10), 49.8 (C-8), 40.1 (C-6), 27.8 (C-3), 22.7 (C-7), 21.1 (C-1), 17.6 (C-2), 16.3 (C-9).

HRMS (ESI) m/z 417.140 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₂H₂₂N₂O₅Na: 417.142).

(1*S**,5*S**)-*N*-Benzyl-5-(hydroxymethyl)-6-azabicyclo[3.2.0]heptan-2,7-dione (**304**).



To a solution of **291** (150 mg, 0.49 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) cooled to 0 °C, was added NEt_3 (274 μ L, 1.97 mmol, 4 equiv) and TMSOTf (267 μ L, 1.47 mmol, 3 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Saturated aqueous $NaHCO_3$ (1 mL) was added and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether + 1% NEt_3 , 1:7) to afford **305** and **306** (131 mg, mixture of diastereomers) as a colorless oil.

HRMS on the mixture of **305** and **306** has been made to confirm their structure:

HRMS (ESI) m/z 472.193 ($[M + Na]^+$, calcd. for $C_{22}H_{35}NO_5Si_2Na$: 472.195).

HRMS (ESI) m/z 400.154 ($[M + Na]^+$, calcd. for $C_{19}H_{27}NO_5SiNa$: 400.155).

Analytical samples of two diastereomers of **305** were obtained after a careful purification.

Compound **305a**: colorless oil.

TLC R_f 0.70 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

IR (film) 1761, 1742 cm^{-1} .

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.27 (m, 5H, Ph), 4.63 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.27 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.79 (s, 1H, H-1), 3.65 (s, 3H, CO_2Me), 3.17 (s, 3H, OCH_3), 1.79 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H, H-3), 1.48 – 1.30 (m, 2H, H-4), 0.25 (s, 9H, OTMS), -0.10 (s, 9H, C-TMS).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6 (CO), 165.1 (C-7), 136.3 (Cq-Ar), 129.0 (2 CH-Ar), 128.0 (2 CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 107.6 (C-2), 68.9 (C-5), 63.8 (C-1), 52.4 (OCH_3), 49.4 (OCH_3), 44.8 (CH_2Ph), 37.4 (C-3), 29.5 (C-4), 2.0 ($Si(CH_3)_3$), -1.1 ($Si(CH_3)_3$).

HRMS (ESI) m/z 472.193 ($[M + Na]^+$, calcd. for $C_{22}H_{35}NO_5Si_2Na$: 472.195).

PARTIE EXPERIMENTALE

Compound **305b**: white powder.

TLC R_f 0.59 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

IR (film) 1762, 1743 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.27 (m, 5H, Ph), 4.71 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.20 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.76 (s, 1H, H-1), 3.69 (s, 3H, CO_2Me), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 1.80 (t, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-3), 1.48 – 1.36 (m, 2H, H-4), 0.15 (s, 9H, OTMS), -0.12 (s, 9H, C-TMS).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.4 (CO), 164.5 (C-7), 135.9 (Cq-Ar), 129.0 (2 CH-Ar), 128.9 (2 CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 109.3 (C-2), 68.6 (C-5), 68.0 (C-1), 52.9 (OCH_3), 52.4 (OCH_3), 44.9 (CH_2Ph), 35.8 (C-3), 29.9 (C-4), 2.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -1.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

HRMS (ESI) m/z 472.193 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}_2\text{Na}$: 472.195).

To a solution of LiBH_4 (25 mg) in Et_2O (5.5 mL), was added a solution of **305** and **306** (131 mg) in Et_2O (2.3 mL). The solution was stirred at rt for 8 h. The solution was filtered and washed with Et_2O then with MeOH. The solution was concentrated under reduced pressure and dissolved with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether gradient + 1% NEt_3 , 1:5 to 1:0) to afford **307** and **308** (91 mg, mixture of diastereomers) as a colorless oil.

IR and HRMS on the mixture of **307** and **308** have been made to confirm their structure:

IR (film) 3410, 1728 cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z 444.198 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{Na}$: 444.200).

HRMS (ESI) m/z 372.159 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SiNa}$: 372.160).

To a solution of **307** and **308** (91 mg) in THF (4 mL), was added HCl 1N (0.5 mL). The mixture was stirred at rt for 5 h. Saturated aqueous NaHCO_3 (2 mL) was added and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95) to afford **304** (43 mg, 36% in three steps) as a white solid.

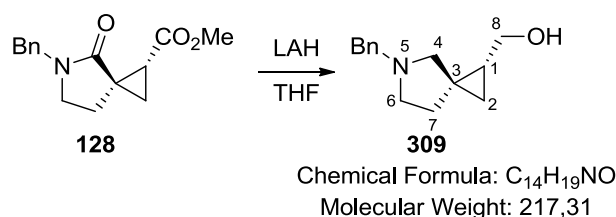
TLC R_f 0.18 (silica gel, MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95).

IR (film) 1743, 1705 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.19 (m, 5H, Ph), 4.43 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.31 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.71 – 3.55 (m, 2H, CH_2OH), 3.50 (s, 1H, H-1), 2.53 (m, 1H, H-3a), 2.27 (m, 1H, H-3b), 1.90 (ddd, $J = 14.2, 9.1, 1.1$ Hz, 1H, H-4a), 1.69 (m, 1H, H-4b), 1.36 (br s, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 207.3 (CO), 160.5 (C-7), 136.1 (Cq-Ar), 129.3 (2 CH-Ar), 128.52 (2 CH-Ar), 128.49 (CH-Ar), 68.4 (C-5), 66.2 (C-1), 63.5 (CH_2OH), 44.7 (CH_2Ph), 36.2 (C-3), 24.5 (C-4).

HRMS (ESI) m/z 268.091 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$: 268.094).

(1R,3R*)-N-Benzyl-1-hydroxymethyl-5-azaspiro[2.4]heptane (309).*

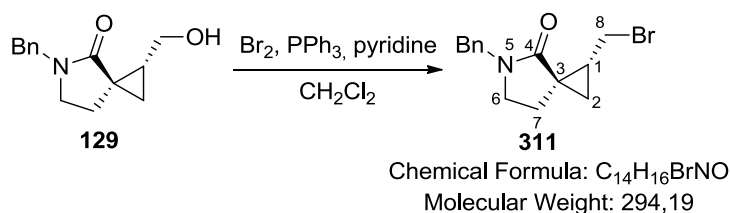
LAH (34 mg, 0.89 mmol, 3.5 equiv) was added to a solution of **128** (66 mg, 0.26 mmol, 1 equiv) in THF (1.4 mL) cooled at 0 °C. The solution was stirred at reflux for 3 h. After cooling at 0 °C, H₂O (1 mL) was carefully added. Then 10% aqueous NaOH (2 mL) and H₂O (3 mL) were added. The solution was filtered through a plug of celite and concentrated under reduced pressure to afford **309** (55 mg, quant.) as a yellow oil.

IR (film) 3342 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.16 (m, 5H, Ph), 4.12 – 3.88 (br s, 1H, OH), 3.64 – 3.51 (m, 3H, CH₂OH, CH₂Ph), 3.25 (dd, *J* = 11.1, 8.6 Hz, 1H, CH₂OH), 2.80 (m, 1H, H-6a), 2.61 (m, 1H, H-6b), 2.49 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-4a), 2.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-4b), 1.97 (m, 1H, H-7a), 1.62 (m, 1H, H-7b), 1.04 (m, 1H, H-1), 0.68 (dd, *J* = 8.8, 4.9 Hz, 1H, H-2a), 0.27 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-2b).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.5 (C_q-Ar), 129.1 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 127.2 (CH-Ar), 63.9 (C-4 or CH₂OH), 63.7 (C-4 or CH₂OH), 60.9 (CH₂Ph), 55.0 (C-6), 28.8 (C-7), 25.25 (C-1), 25.2 (C-3), 17.0 (C-2).

HRMS (ESI) *m/z* 218.153 ([M+H]⁺, calcd. for C₁₄H₂₀NO: 218.154).

(1R,3R*)-N-Benzyl-1-bromomethyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (311).*

To a solution of PPh₃ (407 mg, 1.55 mmol, 1.05 equiv) in CH₂Cl₂ (7 mL) cooled at –30 °C, was added Br₂ (80 μL, 1.55 mmol, 1.05 equiv). The solution was stirred for 15 min between –30 °C and –15 °C. A mixture of **129** (342 mg, 1.48 mmol, 1 equiv) and pyridine (120 μL, 1.48 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added. The solution was stirred at rt for 3 days. The solution was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 0:100 to 5:95) to afford **311** (343 mg, 79%) as a pale yellow oil.

TLC *R_f* 0.59 (silica gel, MeOH/CH₂Cl₂, 5:95).

IR (film) 1682 cm⁻¹.

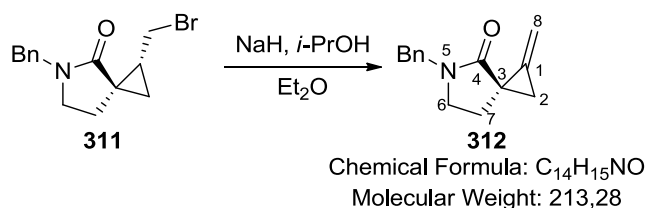
PARTIE EXPERIMENTALE

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.20 (m, 5H, Ph), 4.56 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.44 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.72 (dd, *J* = 13.5, 5.9 Hz, 1H, CH₂Br), 3.38 (m, 2H, H-6), 3.07 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H, CH₂Br), 2.25 (m, 1H, H-7a), 2.08 – 1.87 (m, 2H, H-1, H-7b), 1.54 (dd, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H, H-2a), 0.66 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-2b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.0 (NCO), 136.5 (Cq-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.1 (2 CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 47.3 (CH₂Ph), 44.4 (C-6), 33.8 (CH₂Br), 29.7 (C-3), 25.6 (C-1), 21.3 (C-7), 20.9 (C-2).

HRMS (ESI) *m/z* 316.030 ([M + Na]⁺, calcd. for C₁₄H₁₆BrNONa: 316.031).

5-Benzyl-1-methylene-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (312).



To a solution of **311** (127 mg, 0.43 mmol, 1 equiv) in Et₂O (1.5 mL), were added NaH (60% in oil, 28 mg, 0.69 mmol, 1.6 equiv) and *i*-PrOH (3 μL, 0.04 μmol, 0.009 mol%). The solution was refluxed for 6 h. After cooling, the solution was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:2) to afford **312** (83 mg, 90%) as a colorless oil.

TLC *R_f* 0.31 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

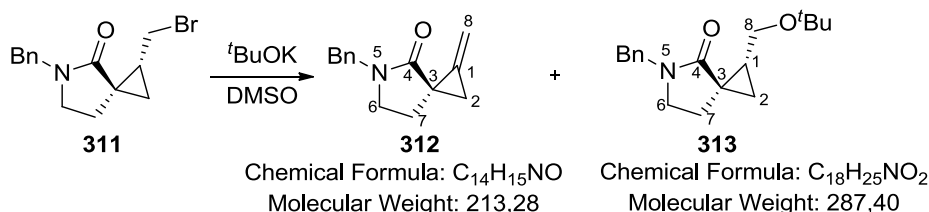
IR (film) 2785, 1750 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.21 (m, 5H, Ph), 5.84 (m, 2H, H-8), 4.51 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.45 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-6), 2.16 (m, 2H, H-7), 1.95 (dt, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H, H-2a), 1.40 (dt, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H, H-2b).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ, 174.3 (NCO), 136.7 (C-1 or Cq-Ar), 135.7 (C-1 or Cq-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.3 (2 CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 103.7 (C-8), 47.5 (CH₂Ph or C-6), 44.2 (CH₂Ph or C-6), 27.2 (C-3), 26.9 (C-7), 16.4 (C-2).

HRMS (ESI) *m/z* 236.106 ([M + H]⁺, calcd. for C₁₄H₁₅NONa: 236.105).

5-Benzyl-1-methylene-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (312) and 5-benzyl-1-tert-butylloxymethyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (313).



A solution of **311** (229 mg, 0.78 mmol, 1 equiv) in DMSO (2 mL) was added to a solution of *t*-BuOK (114 mg, 1.01 mmol, 1.3 equiv) in DMSO (1 mL). The solution was stirred at rt for 23 h and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:2) to afford **312** (17 mg, 10%) and **313** (31 mg, 14%) as colorless oils.

Compound **312**: see above.

Compound **313**:

TLC R_f 0.54 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:5).

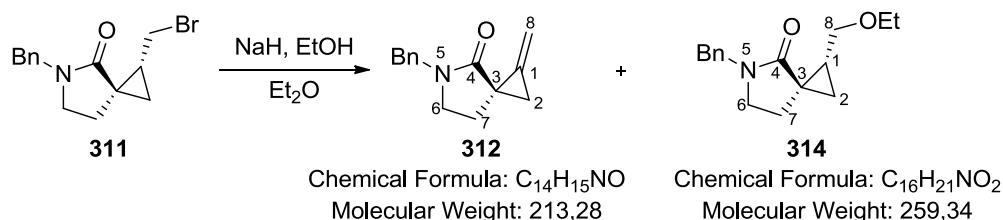
IR (film) 1683 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.21 (m, 5H, Ph), 4.57 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.38 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.59 (dd, $J = 9.9, 5.5$ Hz, 1H, H-8a), 3.31 (m, 2H, H-6), 3.11 (dd, $J = 9.7, 8.4$ Hz, 1H, H-8b), 2.20 (m, 1H, H-7a), 1.93 (m, 1H, H-7b), 1.64 (m, 1H, H-1), 1.32 (dd, $J = 9.2, 4.2$ Hz, 1H, H-2a), 1.17 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.68 (dd, $J = 6.2, 4.2$ Hz, 1H, H-2b).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.4 (NCO), 136.9 (Cq-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.2 (2 CH-Ar), 127.5 (CH-Ar), 72.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.8 (C-8), 47.3 (CH_2Ph), 44.5 (C-6), 27.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.0 (C-3), 23.5 (C-1), 22.5 (C-7), 17.2 (C-2).

HRMS (ESI) m/z 310.174 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Na}$: 310.178).

5-Benzyl-1-methylene-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (312) and 5-benzyl-1-ethoxymethyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (314).



To a solution of **311** (150 mg, 0.51 mmol, 1 equiv) in Et_2O (1.5 mL), were added NaH (60% in oil, 33 mg, 0.82 mmol, 1.6 equiv) and EtOH (6 μL , 0.1 μmol , 0.02 mol%). The solution was refluxed for 3 h. After cooling, the solution was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:3 to 1:1) to afford **312** (44 mg, 40%) and **314** (7 mg, 5%) as colorless oils.

Compound **312**: see above.

Compound **314**:

TLC R_f 0.30 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:1).

IR (film) 1682 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.21 (m, 5H, Ph), 4.56 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.38 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.61 (dd, $J = 10.7, 5.6$ Hz, 1H, H-8a), 3.49 (m, 2H,

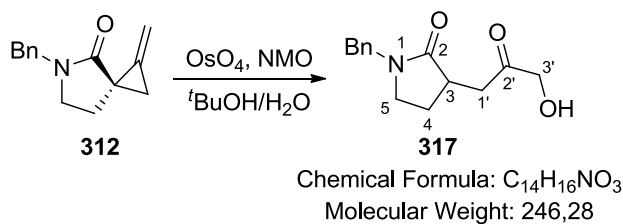
PARTIE EXPERIMENTALE

CH_2CH_3), 3.31 (m, 2H, H-6), 3.07 (dd, $J = 10.7, 8.4$ Hz, 1H, H-8b), 2.20 (m, 1H, H-7a), 1.94 (m, 1H, H-7b), 1.73 (m, 1H, H-1), 1.34 (dd, $J = 9.2, 4.2$ Hz, 1H, H-2a), 1.19 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.58 (dd, $J = 6.2, 4.4$ Hz, 1H, H-2b).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.1 (NCO), 136.9 (Cq-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.3 (2 CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 70.5 (C-8 or CH_2CH_3), 66.1 (C-8 or CH_2CH_3), 47.4 (C-6 or CH_2Ph), 44.5 (C-6 or CH_2Ph), 27.0 (C-3), 22.53 (C-1), 22.46 (C-7), 17.6 (C-2), 15.4 (CH_2CH_3).

HRMS (ESI) m/z 282.146 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$: 282.146).

N-Benzyl-3-(3-hydroxy-2-oxopropyl)pyrrolidin-2-one (**317**).



To **312** (138 mg, 0.65 mmol, 1 equiv) was added a solution of OsO_4 (2.5 %wt in *t*-BuOH, 325 μL , 0.032 mmol, 0.05 equiv) and NMO (152 mg, 1.29 mmol, 2 equiv) in a mixture of *t*-BuOH/ H_2O (1:1,6 mL). The solution was stirred for 19 h at rt. NaHSO_3 (750 mg) was then added and the solution was stirred for 30 min. H_2O (6 mL) was added and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 2:98 to 5:95) to afford **317** (103 mg, 64%) as a dark yellow oil.

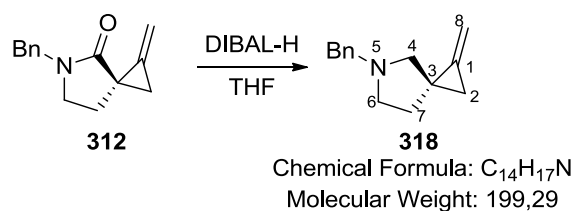
TLC R_f 0.31 (silica gel, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95).

IR (film) 3403, 1721, 1664 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.21 (m, 5H, Ph), 4.51 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.44 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.35 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H, CH_2OH), 4.27 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.91 – 3.52 (br s, 1H, OH), 3.25 (m, 2H, H-5), 3.03 (m, 2H, H-1'), 2.58 (m, 1H, H-3), 2.34 (m, 1H, H-4a), 1.68 (m, 1H, H-4b).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 208.7 (CO), 175.3 (NCO), 136.2 (Cq-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.0 (2 CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 68.5 (C-3'), 46.9 (C-5 or CH_2Ph), 44.9 (C-5 or CH_2Ph), 39.6 (C-1'), 37.8 (C-3), 25.3 (C-4).

HRMS (ESI) m/z 270.109 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$: 270.110).

N-Benzyl-1-methylene-5-azaspiro[2.4]heptane (**318**).

DIBAL-H (1 M in hexane, 3.2 mL, 3.19 mmol, 8 equiv) was added to a solution of **312** (85 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) in THF (2.8 mL) cooled to 0 °C. The solution was stirred at rt for 25 min. After cooling to 0 °C, MeOH (2.8 mL) was slowly added and the reaction mixture was warmed up to rt. After 5 min, saturated aqueous sodium potassium tartrate (3 mL) was added. The solution was stirred overnight. The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:3 to 1:2) to afford the desired pyrrolidine **318** (61 mg, 77%) as a colorless oil.

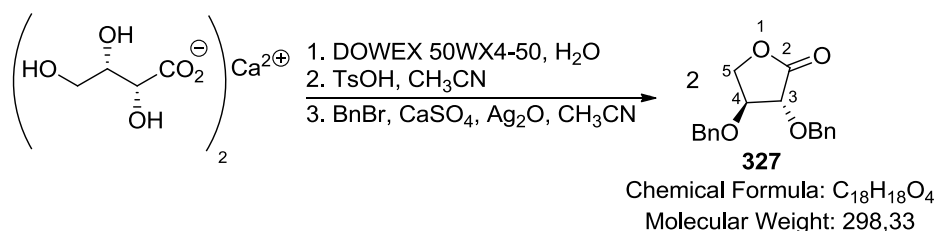
TLC *R_f* 0.31 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

IR (film) 2785, 1750 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.13 (m, 5H, Ph), 5.35 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-8a), 5.25 (s, 1H, H-8b), 3.60 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.54 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.82 (m, 1H, H-6a), 2.60 (m, 1H, H-6b), 2.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-4a), 2.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-4b), 1.96 – 1.79 (m, 2H, H-7), 1.16 – 1.05 (m, 2H, H-2).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ, 140.3 (C-1 or C_q-Ar), 139.0 (C-1 or C_q-Ar), 129.1 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 101.9 (C-8), 62.6 (C-4), 61.0 (CH₂Ph), 55.4 (C-6), 34.7 (C-7), 24.7 (C-3), 17.2 (C-2).

HRMS (ESI) *m/z* 200.144 ([M + H]⁺, calcd. for C₁₄H₁₈N: 200.143).

(3R,4S)-3,4-Bis(benzyloxy)dihydrofuran-2(3H)-one (**327**).

DOWEX 50WX4-50 (or Amberlite IR120) (25 mL) was added to a solution of L-threonic calcium salt (2 g, 6.45 mmol, 1 equiv) in water (90 mL). The mixture was stirred for 30 min at 70 °C (no magnetical stirring). The resin was removed by filtration and washed with water. The combined filtrate was evaporated under reduced pressure at 50 °C. The residue was suspended in CH₃CN and coevaporated with CH₃CN (2×). The residue was suspended in CH₃CN (45 mL) and TsOH.H₂O (74 mg, 0.38 mmol, 0.03 equiv) was added. The mixture was refluxed with a Dean-Stark trap for 4 h, cooled, filtered and concentrated under reduced

PARTIE EXPERIMENTALE

pressure. The residue was suspended in dry CH₃CN (73 mL). BnBr (7.7 mL, 64.5 mmol, 5 equiv) and CaSO₄ (8.77 g, 64.5 mmol, 5 equiv) were added. The solution was stirred for 5 min and the flask was covered in aluminium foil. Ag₂O (5.97 g, 25.8 mmol, 2 equiv) was added in 3 portions over 5 min. The solution was stirred for 12 h at which point a second portion of Ag₂O (5.97 g, 25.78 mmol, 2 equiv) was added. The resulting mixture was stirred for 36 h. The reaction mixture was then filtered through a plug of celite to remove the solids, and the resulting filter cake was washed with CH₃CN (3 × 30 mL). The solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:3) to afford the desired lactone **327** (3.04 g, 79%) as a colorless oil.

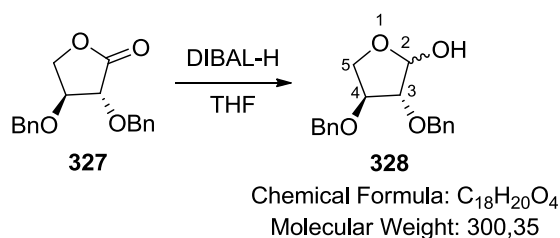
TLC *R_f* 0.52 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

[α]_D²⁰ = +15 (c 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.23 (m, 10H, 2 Ph), 5.03 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.77 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.40 (dd, *J* = 9.1, 6.6 Hz, 1H, H-5a), 4.32 (m, 1H, H-4), 4.22 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-3), 4.06 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H, H-5b).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.²⁸⁶

(3*R*,4*S*)-3,4-Bis(benzyloxy)tetrahydrofuran-2-ol (**328**).



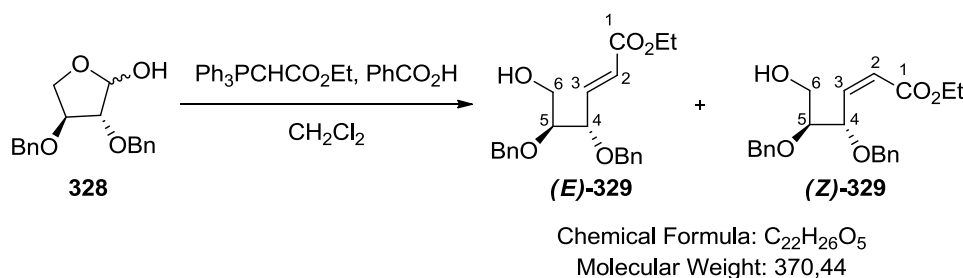
DIBAL-H (1 M in hexane, 9 mL, 9.0 mmol, 1.9 equiv) was added to a solution of lactone **327** (1.37 g, 4.59 mmol, 1 equiv) in THF (7 mL) cooled to –78 °C. The solution was stirred at –78 °C for 2.5 h. MeOH (0.69 mL) was slowly added and the reaction mixture was warmed up to rt. After 5 min, saturated aqueous sodium potassium tartrate (6 mL) was added. The solution was stirred overnight. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:3 to 1:2) to afford the desired lactol **328** (1.18 g, 85%, de 20%) as a colorless oil.

TLC *R_f* 0.19 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.24 (m, 10H, Ph), 5.44 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 0.4H, H-2, α isomer), 5.33 (d, *J* = 9.9 Hz, 0.6H, H-2, β isomer), 4.66 – 4.60 (m, 2H, CH₂Ph), 4.56 – 4.47 (m, 2H, CH₂Ph), 4.22 – 4.05 (m, 2.6H, H-4, H-5, β isomer, H-5a, α isomer), 4.01 – 3.94 (m, 1H, H-3), 3.84 – 3.78 (m, 0.4H, H-5b, α isomer), 3.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.4H, OH, α isomer), 3.29 (d, *J* = 10.1 Hz, 0.6H, OH, β isomer).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁷⁹⁸

(4*S*,5*S*)-Ethyl 4,5-bis(benzyloxy)-6-hydroxyhex-2-enoate (**329**).



To a solution of lactol **328** (1.85 g, 6.17 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (31 mL), was added (Ethoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane (2.58 g, 7.40 mmol, 1.2 equiv) followed by benzoic acid (23 mg, 1.85 mmol, 0.03 equiv). The mixture was refluxed for 15 h. After cooling, the solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:3 to 1:1) to afford the desired alcohol **329** (2.22 g, 97%, *Z/E* (1:2)) as a colorless oil.

(*E*)-**329** and (*Z*)-**329** can be separated after a careful purification.

Compound (*E*)-**329**:

TLC *R_f* 0.38 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

[α]_D²⁰ = +7 (c 1.1, CHCl₃).

IR (film) 3417, 2873, 1715 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.24 (m, 10H, Ph), 6.95 (dd, *J* = 15.9, 5.9 Hz, 1H, H-3), 6.11 (dd, *J* = 15.9, 1.3 Hz, 1H, H-2), 4.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.27 – 4.18 (m, 3H, H-4, CH₂CH₃), 3.73 (dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 1H, H-6a), 3.68 – 3.53 (m, 2H, H-5, H-6b), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0 (CO), 144.2 (C-3), 138.1 (Cq-Ar), 137.7 (Cq-Ar), 128.6 (3 CH-Ar), 128.1 (4 CH-Ar), 128.0 (3 CH-Ar), 123.8 (C-2), 80.7 (C-5), 78.6 (C-4), 73.5 (CH₂Ph), 71.9 (CH₂Ph), 62.0 (C-6), 60.7 (CH₂CH₃), 14.4 (CH₂CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 393.166 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₂H₂₆O₅Na: 393.167).

Compound (*Z*)-**329**:

TLC *R_f* 0.43 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

[α]_D²⁰ = +16 (c 1.0, CHCl₃).

IR (film) 3463, 2870, 1715 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.17 (m, 10H, Ph), 6.22 (dd, *J* = 11.7, 9.1 Hz, 1H, H-3), 5.92 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H-2), 5.27 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H, H-4), 4.68 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.39 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.75 – 3.68 (m, 3H, H-5, H-6), 2.45 – 2.17 (br s, 1H, OH), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

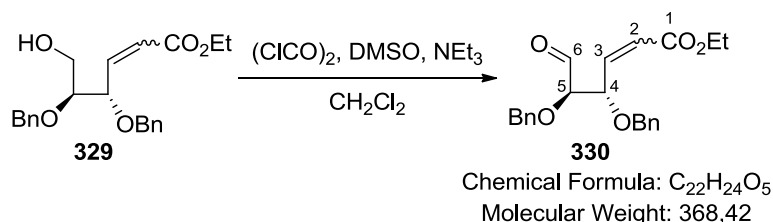
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0 (CO), 146.8 (C-3), 138.4 (Cq-Ar), 138.0 (Cq-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 128.10 (2 CH-Ar), 128.07 (2 CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.8

PARTIE EXPERIMENTALE

(CH-Ar), 123.2 (C-2), 80.9 (C-5), 75.6 (C-4), 73.2 (CH₂Ph), 71.9 (CH₂Ph), 62.1 (C-6), 60.6 (CH₂CH₃), 14.2 (CH₂CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 393.167 ([M+Na]⁺, calcd. for C₂₂H₂₆O₅Na: 393.167).

(4*S*,5*R*)-Ehyl 4,5-bis(benzyloxy)-6-oxohex-2-enoate (**330**).



A solution of DMSO (0.60 mL, 8.50 mmol, 4.6 equiv) in CH₂Cl₂ (4.6 mL) was added over 5 min to a solution of oxalyl chloride (0.35 mL, 4.07 mmol, 2.2 equiv) in CH₂Cl₂ (8.8 mL) cooled to -78 °C. The solution was stirred for 30 min. A solution of alcohol **329** (685 mg, 1.85 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (8.8 mL) was added over 5 min. The solution was stirred for 1 h. A solution of NEt₃ (1.4 mL, 10.16 mmol, 5.5 equiv) in CH₂Cl₂ (8.8 mL) was added over 5 min and the solution was stirred for 1.25 h. The reaction mixture was warmed up to -20 °C. Water (58 mL) was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:7 to 1:2) to afford the desired aldehyde **330** (554 mg, 79%, *Z/E* (1:2)) as a pale yellow oil.

(*E*)-**330** and (*Z*)-**330** can be obtained after reaction of (*E*)-**329** or (*Z*)-**329**.

Compound (*E*)-**330**:

TLC *R_f* 0.59 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

[α]_D²⁰ = +61 (c 1.0, CHCl₃).

IR (film) 1717 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, CHO), 7.40 – 7.20 (m, 10H, 2 Ph), 6.95 (dd, *J* = 15.7, 7.2 Hz, 1H, H-3), 6.09 (dd, *J* = 15.9, 1.0 Hz, 1H, H-2), 4.80 – 4.55 (m, 4H, CH₂Ph), 4.35 (m, 1H, H-4), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.83 (dd, *J* = 3.9, 1.1 Hz, 1H, H-5), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 202.0 (CHO), 165.7 (CO), 143.1 (C-3), 137.0 (C_q-Ar), 136.7 (C_q-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.44 (CH-Ar), 128.41 (2 CH-Ar), 128.22 (CH-Ar), 128.16 (2 CH-Ar), 124.5 (C-2), 84.0 (C-5), 77.9 (C-4), 73.7 (CH₂Ph), 72.0 (CH₂Ph), 60.8 (CH₂CH₃), 14.4 (CH₂CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 391.151 ([M+Na]⁺, calcd. for C₂₂H₂₄O₅Na: 391.152).

Compound (*Z*)-**330**:

TLC *R_f* 0.41 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

[α]_D²⁰ = +89 (c 1.0, CHCl₃).

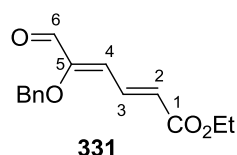
IR (film) 1732, 1714 cm⁻¹.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, CHO), 7.35 – 7.16 (m, 10H, 2 Ph), 6.31 (dd, $J = 11.7, 8.1$ Hz, 1H, H-3), 5.86 (dd, $J = 11.7, 1.5$ Hz, 1H, H-2), 5.41 (ddd, $J = 8.1, 3.6, 1.4$ Hz, 1H, H-4), 4.72 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.57 – 4.48 (m, 2H, CH_2Ph), 4.34 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.99 (dd, $J = 3.6, 1.1$ Hz, 1H, H-5), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 201.5 (CHO), 165.6 (CO), 146.8 (C-3), 137.4 (Cq-Ar), 137.1 (Cq-Ar), 128.53 (2 CH-Ar), 128.48 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 128.21 (CH-Ar), 128.0 (2 CH-Ar), 122.8 (C-2), 85.3 (C-5), 75.1 (C-4), 73.8 (CH_2Ph), 72.2 (CH_2Ph), 60.7 (CH_2CH_3), 14.3 (CH_2CH_3).

HRMS (ESI) m/z 391.151 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$: 391.152).

(2*E*,4*Z*)-Ethyl 5-(benzyloxy)-6-oxohexa-2,4-dienoate (**331**).



331

Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$

Molecular Weight: 260,29

331 was obtained in some essays of cyclisation of **330** with SmI_2 .

Stereochemistry has been confirmed by 2D NMR (COSY, NOESY).

TLC R_f 0.63 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

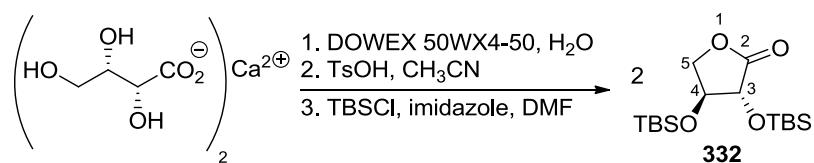
IR (film) 1711, 1685, 1201, 1118 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H, CHO), 7.68 (dd, $J = 15.7, 11.4$ Hz, 1H, H-3), 7.40 – 7.25 (m, 5H, Ph), 6.39 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-4), 6.14 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-2), 5.29 (s, 2H, CH_2Ph), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 188.7 (CHO), 166.1 (CO), 155.4 (C-5), 136.5 (Cq-Ar), 136.1 (C-3), 130.4 (C-4), 128.7 (2 CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 126.8 (C-2), 73.6 (CH_2Ph), 60.9 (CH_2CH_3), 14.4 (CH_2CH_3).

HRMS (ESI) m/z 283.092 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$: 283.094).

(3*R*,4*S*)-3,4-Bis(*tert*-butyldimethyldilyloxy)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**332**).



332

Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}_2$

Molecular Weight: 346,61

DOWEX 50WX4-50 (8 mL) was added to a solution of L-threonic calcium salt (600 mg, 1.94 mmol, 1 equiv) in water (28 mL). The mixture was stirred for 30 min at 70 °C (no

PARTIE EXPERIMENTALE

magnetical stirring). The resin was removed by filtration and washed with water. The combined filtrate was evaporated under reduced pressure at 50 °C. The residue was suspended in CH₃CN and coevaporated with CH₃CN (2×). The residue was suspended in CH₃CN (14 mL) and TsOH.H₂O (22 mg, 0.12 mmol, 0.03 equiv) was added. The mixture was refluxed with a Dean-Stark trap for 4 h, cooled, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue dissolved in DMF (4 mL) was added to a solution of TBSCl (1.98 g, 13.2 mmol, 3.4 equiv) and imidazole (1.42 g, 20.9 mmol, 5.4 equiv) in DMF (21 mL). The solution was stirred for 48 h at rt. The solution was then diluted with CHCl₃ (200 mL) and washed with water (2 × 200 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:7) to afford the desired lactone **332** (952 mg, 71%) as a colorless oil.

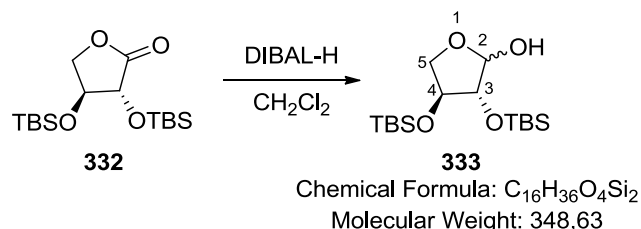
TLC R_f 0.57 (silica gel, EtOAc/Petroleum ether, 1:7).

$[\alpha]_D^{20} = +44$ (c 1.0, CHCl₃);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.39 – 4.29 (m, 2H, H-3, H-5a), 4.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-5b), 3.89 (m, 1H, H-4), 0.93 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.19 (s, 3H, CH₃), 0.15 (s, 3H, CH₃), 0.11 (s, 3H, CH₃), 0.09 (s, 3H, CH₃).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁷⁹⁹

(3*R*,4*S*)-3,4-Bis(*tert*-butyldimethyldilyloxy)tetrahydrofuran-2-ol (**333**).



DIBAL-H (1 M in hexane, 5.2 mL, 5.20 mmol, 1.9 equiv) was added to a solution of lactone **332** (948 mg, 2.74 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (4.1 mL) cooled to –78 °C. The solution was stirred at –78 °C for 4 h then at –60 °C for 2 h. MeOH (0.41 mL) was slowly added and the reaction mixture was warmed up to rt. After 5 min, saturated aqueous sodium potassium tartrate (3.3 mL) was added. The solution was stirred overnight. The organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:7) to afford the desired lactol **333** (425 mg, 45%, de 20%) as a white solid.

TLC R_f 0.45 (silica gel, EtOAc/Petroleum ether, 1:7).

IR (film) 3435 cm⁻¹.

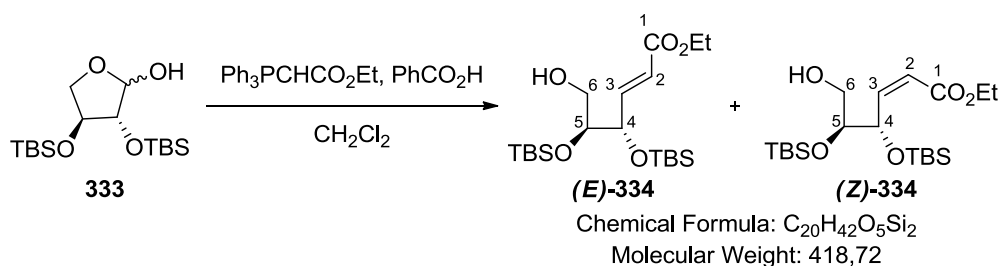
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.38 (dd, $J = 10.6, 3.5$ Hz, 0.4H, H-2, α isomer), 5.04 (d, $J = 12.2$ Hz, 0.6H, H-2, β isomer), 4.14 – 4.06 (m, 1.5H, H-4, H-5 α isomer), 4.06 – 4.01 (m, 1H, H-4 or H-5 β isomer), 4.01 – 3.97 (m, 0.8H, H-4 or H-5 β isomer), 3.89 (m, 0.4H, OH α isomer), 3.70 (s, 0.4H, OH β isomer), 3.68 – 3.63 (m, 0.6H, H-3 β isomer), 3.59 (m,

0.4H, H-3 α isomer), 0.92 (s, C(CH₃)₃), 0.90 (s, C(CH₃)₃), 0.88 (s, C(CH₃)₃), 0.15 (s, CH₃), 0.14 (s, CH₃), 0.12 (s, CH₃), 0.11 (s, CH₃), 0.10 (s, CH₃), 0.08 (s, CH₃), 0.06 (s, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 103.9 (C-2 β isomer), 97.7 (C-2 α isomer), 80.4 (C-3 or C-4 β isomer), 77.7 (C-3 or C-4 α isomer), 77.34 (C-3 or C-4 α isomer), 77.30 (C-3 or C-4 β isomer), 75.1 (C-5 β isomer), 72.2 (C-5 α isomer), 25.8 (C(CH₃)₃), 18.0 (C(CH₃)₃), -4.46 (CH₃ α isomer), -4.53 (CH₃ α isomer), -4.6 (CH₃ α isomer), -4.66 (CH₃ β isomer), -4.68 (CH₃ β isomer), -4.82 (CH₃ β isomer), -4.84 (CH₃ β isomer), -4.9 (CH₃ α isomer).

HRMS (ESI) m/z 371.202 ([M + Na]⁺, calcd. for C₁₆H₃₆O₄Si₂Na: 371.204).

(4*S*,5*S*)-Ethyl 4,5-bis(tert-butyldimethyldiylloxy)-6-hydroxyhex-2-enoate (**334**).



To a solution of lactol **333** (422 mg, 1.21 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (6 mL), was added (Ethoxycarbonylmethylene)triphenylphosphorane (506 mg, 1.45 mmol, 1.2 equiv) followed by benzoic acid (5 mg, 0.036 mmol, 0.03 equiv). The mixture was refluxed for 20 h. After cooling, the solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:19 to 1:7) to afford the desired alcohol **334** (442 mg, 87%, *Z/E* (1:9)) as a colorless oil.

Compound (***E***)-**334**:

TLC R_f 0.43 (silica gel, EtOAc/Petroleum ether, 1:7).

$[\alpha]_D^{20} = -65$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (film) 3501, 1723, 1657 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (dd, $J = 15.7, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 6.04 (dd, $J = 15.7, 2.0$ Hz, 1H, H-2), 4.40 (m, 1H, H-4), 4.20 (qd, $J = 7.1, 2.4$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.84 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-5), 3.65 (dd, $J = 11.4, 5.5$ Hz, 1H, H-6a), 3.45 (dd, $J = 11.2, 5.8$ Hz, 1H, H-6b), 1.98 (br s, 1H, OH), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.93 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.12 (s, 3H, CH₃), 0.11 (s, 3H, CH₃), 0.10 (s, 3H, CH₃), 0.07 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.5 (CO), 146.8 (C-3), 121.5 (C-2), 74.4 (C-4 or C-5), 74.2 (C-4 or C-5), 63.7 (CH₂OH), 60.5 (CH₂CH₃), 25.9 (2 C(CH₃)₃), 18.3 (C(CH₃)₃), 18.2 (C(CH₃)₃), 14.4 (CH₂CH₃), -4.52 (CH₃), -4.55 (CH₃), -4.8 (CH₃), -4.9 (CH₃).

HRMS (ESI) m/z 441.246 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₀H₄₂O₅Si₂Na: 441.246).

Compound (***Z***)-**334**:

TLC R_f 0.50 (silica gel, EtOAc/Petroleum ether, 1:7).

$[\alpha]_D^{20} = +0.9$ (c 1.0, CHCl₃).

PARTIE EXPERIMENTALE

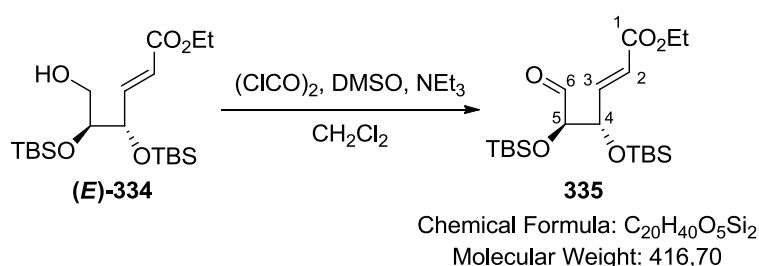
IR (film) 3495, 1722, 1658 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.00 (dd, $J = 15.7, 5.0$ Hz, 1H, H-3), 6.01 (dd, $J = 15.7, 1.7$ Hz, 1H, H-2), 4.49 (m, 1H, H-4), 4.19 (m, 2H, CH_2CH_3), 3.63 – 3.51 (m, 3H, H-5, CH_2OH), 2.50 (br s, 1H, OH), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.92 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 3H, CH_3), 0.07 – 0.03 (m, 9H, 3 CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 166.4 (CO), 147.8 (C-3), 121.6 (C-2), 74.2 (C-5), 71.6 (C-4), 62.7 (CH_2OH), 60.5 (CH_2CH_3), 26.98 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.95 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.33 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.30 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.4 (CH_2CH_3), -4.4 (CH_3), -4.9 (CH_3), -5.25 (CH_3), -5.28 (CH_3).

HRMS (ESI) m/z 441.247 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$: 441.246).

(4*S*,5*R*,*E*)-Ethyl 4,5-bis(*tert*-butyldimethyldilyloxy)-6-oxohex-2-enoate (**335**).



A solution of DMSO (0.11 mL, 1.59 mmol, 4.6 equiv) in CH_2Cl_2 (0.9 mL) was added over 5 min to a solution of oxalyl chloride (66 μL , 0.76 mmol, 2.2 equiv) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) cooled to -78 $^\circ\text{C}$. The solution was stirred for 30 min. A solution of alcohol (**E**)-**334** (145 mg, 0.35 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) was added over 5 min. The solution was stirred for 1.5 h. A solution of NEt_3 (0.26 mL, 1.90 mmol, 5.5 equiv) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) was added over 5 min and the solution was stirred for 1 h. The reaction mixture was warmed up to -20 $^\circ\text{C}$. Water (12 mL) was added and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:7) to afford the desired aldehyde **335** (105 mg, 73%) as a colorless oil.

TLC R_f 0.53 (silica gel, EtOAc/Petroleum ether, 1:7).

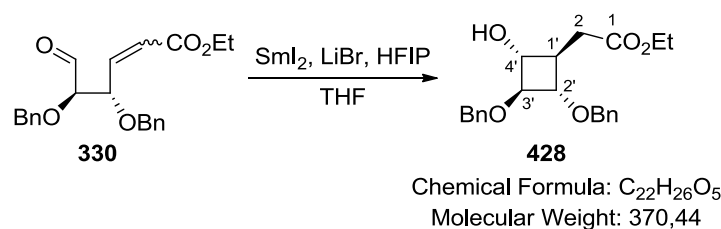
$[\alpha]_D^{20} = -22$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (film) 1723, 1659 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, CHO), 7.05 (dd, $J = 15.6, 4.2$ Hz, 1H, H-3), 6.05 (dd, $J = 15.6, 1.7$ Hz, 1H, H-2), 4.56 (td, $J = 4.5, 1.8$ Hz, 1H, H-4), 4.26 – 4.14 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.01 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.92 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 6H, 2 CH_3), 0.06 (s, 3H, CH_3), 0.05 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 202.1 (CHO), 166.1 (CO), 146.1 (C-3), 122.4 (C-2), 79.1 (C-5), 73.5 (C-4), 60.6 (CH_2CH_3), 25.8 (2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.4 (CH_2CH_3), -4.5 (CH_3), -5.0 (CH_3).

HRMS (ESI) m/z 439.231 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SiNa}$: 439.231).

Ethyl 2-((1R,2S,3S,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-hydroxycyclobutyl)acetate (428).

SmI₂ (0.1 M in THF, 12.5 mL, 1.25 mmol, 4 equiv) was added to LiBr (325 mg, 3.74 mmol, 12 equiv) in a flask covered in aluminium foil. The solution was stirred for 20 min and then cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. HFIP (0.26 mL, 2.50 mmol, 8 equiv) followed by a solution of aldehyde **330** (115 mg, 0.31 mmol, 1 equiv) in degassed THF (10.6 mL) were added. The solution was stirred for 5 min and 1N HCl (15.5 mL) was added. The solution was then stirred at rt for 30 min. The product was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHSO₃, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:1) to afford the desired cyclobutane **428** (78 mg, 67%) as a yellow oil.

TLC *R*_f 0.34 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

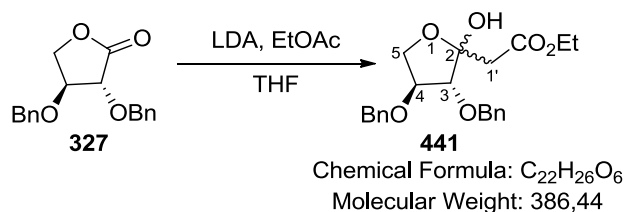
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (film) 3444, 1731 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.17 (m, 10H, Ph), 4.62 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.57 – 4.47 (m, 2H, CH₂Ph), 4.42 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.81 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-3'), 3.51 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-4'), 3.32 (m, 1H, H-2'), 3.17 (br s, 1H, OH), 2.65 (dd, *J* = 16.7, 4.7 Hz, 1H, H-2a), 2.65 (dd, *J* = 16.7, 10.7 Hz, 1H, H-2b), 1.93 (m, 1H, H-1'), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (CO), 138.2 (Cq-Ar), 138.1 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 128.0 (2 CH-Ar), 127.9 (3 CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 85.1 (C-3'), 76.9 (C-4'), 72.3 (C-2'), 71.63 (CH₂Ph), 71.56 (CH₂Ph), 61.1 (CH₂CH₃), 40.2 (C-1'), 36.7 (C-2), 14.3 (CH₂CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 393.167 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₂H₂₆O₅Na: 393.167).

Ethyl 2-((3R,4S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)acetate (441).

n-BuLi (1.52 M, 1.4 mL, 2.1 mmol, 4.1 equiv) was added to a solution of diisopropylamine (0.31 mL, 2.2 mmol, 4.4 equiv), in THF (4 mL) cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was stirred

PARTIE EXPERIMENTALE

for 30 min. EtOAc (0.2 mL, 2.0 equiv, 4.1 equiv) was then slowly added and the solution was stirred for 40 min. A solution of lactone **327** (150 mg, 0.5 mmol, 1 equiv) in THF (4 mL) was added and the solution was stirred for 2 h. Saturated aqueous NH₄Cl (2 mL) was added and the solution was warmed up to rt. Water was added and the product was extracted with EtOAc (3 ×). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:3 to 1:2) to afford the desired lactol **441** (161 mg, 83%, de 13%) as a colorless oil.

TLC *R_f* 0.26 (silica gel, EtOAc, 1:3).

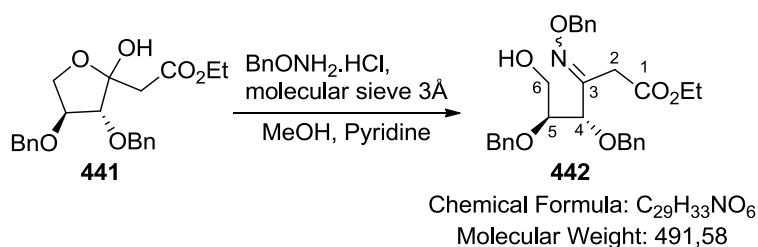
IR (film) 3474, 2874, 1733 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.25 (m, 10H, Ph), 4.77 – 4.67 (m, 2H, CH₂Ph Min., OH), 4.58 (s, 1.1H, CH₂Ph Maj.), 4.55 (d, *J* = 12.1 Hz, CH₂Ph 0.6H Maj.), 4.50 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.6H, CH₂Ph Maj.), 4.45 (s, 0.8H, CH₂Ph Min.), 4.23 – 4.07 (m, 4.5H, H-3 Maj., H-4 Maj., H-3 or H-4 Min., CH₂CH₃, H-5a), 4.06 – 4.00 (m, 1.2H, H-5b Maj., H-3 or H-4 Min.), 3.84 – 3.77 (m, 0.4H, H-5b Min.), 2.87 (s, 1.1H, H-1' Maj.), 2.79 (s, 0.9H, H-1' Min.), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.7H, CH₂CH₃), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (CO Maj.), 170.8 (CO Min.), 137.7 (Cq-Ar), 137.4 (Cq-Ar), 128.69 (CH-Ar), 128.67 (CH-Ar), 128.63 (CH-Ar), 128.59 (CH-Ar), 128.34 (CH-Ar), 128.29 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 128.06 (CH-Ar), 128.05 (CH-Ar), 128.0 (CH-Ar), 127.91 (CH-Ar), 127.89 (CH-Ar), 105.2 (C-2 Maj.), 102.2 (C-2 Maj.), 85.5 (C-3 or C-4 Maj.), 84.8 (C-3 or C-4 Min.), 82.5 (C-3 or C-4 Min.), 81.6 (C-3 or C-4 Maj.), 73.3 (CH₂Ph Min.), 72.5 (CH₂Ph Maj.), 72.1 (CH₂Ph Maj.), 71.9 (CH₂Ph Min.), 70.9 (C-5 Maj.), 69.5 (C-5 Min.), 61.0 (CH₂CH₃), 42.5 (C-1' Min.), 39.4 (C-1' Maj.), 14.3 (CH₂CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 409.162 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₂H₂₆O₆Na: 409.162).

(4S,5S)-Ethyl 4,5-bis(benzyloxy)-3-((benzyloxy)imino)-6-hydroxyhexanoate (**442**).



A suspension of lactol **441** (600 mg, 1.6 mmol, 1 equiv), BnONH₂.HCl (322 mg, 2.0 mmol, 1.3 equiv) and molecular sieve 3Å (60 mg) in MeOH/Pyridine (98:2, 11 mL) was refluxed for 15 h. After cooling, the solvent was removed by concentration under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and H₂O. The product was extracted with EtOAc (3 ×). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:2) to afford the desired oxime **442** (704 mg, 92%) as a colorless oil.

Analytical samples of both diastereomers of **442** can be obtained after a careful separation.

Min.-442:

TLC R_f 0.58 (silica gel, EtOAc/toluene, 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = +56$ (c 0.8, CHCl_3).

IR (film) 3475, 2932, 1736 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.23 (m, 15H, Ph), 5.11 (s, 2H, NOCH_2Ph), 4.99 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-4), 4.64 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.54 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.10 – 4.01 (m, 2H, CH_2CH_3), 3.71 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-5), 3.62 – 3.55 (m, 2H, H-6), 3.40 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-2a), 3.35 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-2b), 1.87 (dd, $J = 8.1, 4.9$ Hz, 1H, OH), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.9 (CO), 155.2 (CN), 138.2 (Cq-Ar), 137.4 (Cq-Ar), 137.2 (Cq-Ar), 128.6 (4 CH-Ar), 128.5 (3 CH-Ar), 128.3 (3 CH-Ar), 128.2 (3 CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 79.9 (C-5), 76.8 (NOCH_2Ph), 75.4 (C-4), 73.8 (CH_2Ph), 73.4 (CH_2Ph), 61.7 (C-6), 61.1 (CH_2CH_3), 36.5 (C-2), 14.2 (CH_2CH_3).

HRMS (ESI) m/z 514.221 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Na}$: 514.220).

Maj.-442:

TLC R_f 0.53 (silica gel, EtOAc/toluene, 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = +32$ (c 1.0, CHCl_3).

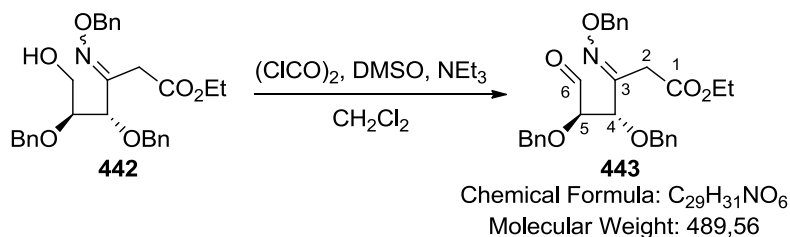
IR (film) 3463, 2932, 1735 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.25 (m, 15H, Ph), 5.15 (s, 2H, NOCH_2Ph), 4.77 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.45 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-4), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.71 – 3.63 (m, 2H, H-5, H-6a), 3.55 (m, 1H, H-6b), 3.40 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2a), 3.33 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2b), 2.02 (m, 1H, OH), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.9 (CO), 153.0 (CN), 138.4 (Cq-Ar), 137.7 (Cq-Ar), 137.6 (Cq-Ar), 128.7 (CH-Ar), 128.55 (3 CH-Ar), 128.47 (2 CH-Ar), 128.3 (2 CH-Ar), 128.1 (2 CH-Ar), 128.04 (CH-Ar), 128.00 (2 CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 80.9 (C-4), 80.5 (C-5), 76.4 (NOCH_2Ph), 73.7 (CH_2Ph), 71.9 (CH_2Ph), 61.9 (C-6), 61.1 (CH_2CH_3), 32.2 (C-2), 14.1 (CH_2CH_3).

HRMS (ESI) m/z 514.221 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Na}$: 514.220).

(4*S*,5*R*)-Ethyl 4,5-bis(benzyloxy)-3-((benzyloxy)imino)-6-oxohexanoate (**443**).



PARTIE EXPERIMENTALE

A solution of DMSO (0.17 mL, 2.4 mmol, 4 equiv) in CH₂Cl₂ (1.3 mL) was added to a solution of oxalyl chloride (0.10 mL, 1.2 mmol, 2 equiv) in CH₂Cl₂ (3.4 mL) cooled at -60 °C. The solution was stirred for 15 min. A solution of alcohol **442** (300 mg, 0.61 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (6.6 mL) was added. The solution was stirred for 55 min. NEt₃ (0.43 mL, 3.1 mmol, 5 equiv) was added and the solution was allowed to warm up to 0 °C in 3 h. Water (22 mL) was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3 ×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/toluene, 1:16) to afford the desired aldehyde **443** (224 mg, 75%) as a colorless oil.

Maj.-443:

TLC *R_f* 0.61 (silica gel, EtOAc/toluene, 1:6).

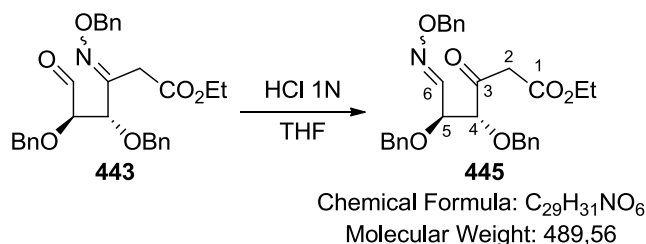
IR (film) 1735 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.54 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, CHO), 7.45 – 7.15 (m, 15H, Ph), 5.13 (s, 2H, NOCH₂Ph), 4.67 – 4.51 (m, 3H, CH₂Ph), 4.43 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-4), 4.35 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.06 – 3.93 (m, 3H, H-5, CH₂CH₃), 3.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-2a), 3.42 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-2b), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.5 (CO), 168.8 (COO), 152.5 (CN), 137.6 (Cq-Ar), 137.00 (Cq-Ar), 136.96 (Cq-Ar), 129.2 (CH-Ar), 128.6 – 128.0 (13 CH-Ar), 125.4 (CH-Ar), 85.4 (C-4 or C-5), 78.4 (C-4 or C-5), 76.5 (NOCH₂Ph), 73.1 (CH₂Ph), 72.0 (CH₂Ph), 61.1 (CH₂CH₃), 32.6 (C-2), 14.1 (CH₂CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 512.205 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₉H₃₁NO₆Na: 512.204)

(4*R*,5*S*)-Ethyl 4,5-bis(benzyloxy)-6-((benzyloxy)imino)-3-oxohexanoate (**445**).



1N HCl (10 mL) was added to a solution of aldehyde **443** (110 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in THF (9 mL). The solution was stirred at rt for 1 h. The product was extracted with CH₂Cl₂ (3 ×). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/toluene, 1:14) to afford the desired oxime **445** (103 mg, 93%, de 60%) as a colorless oil.

TLC *R_f* 0.68 (silica gel, EtOAc/toluene, 1:6).

IR (film) 2872, 1746, 1722 cm⁻¹.

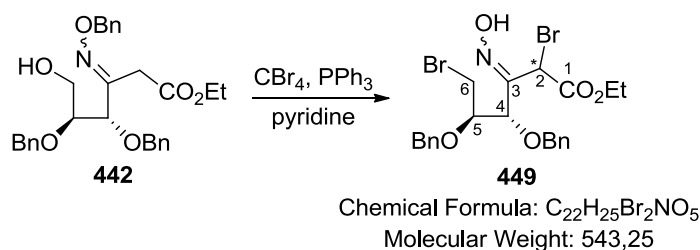
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.2H, H-6 Min.), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.8H, H-6 Maj.), 7.29 – 7.01 (m, 15H, Ph), 5.04 (s, 1.6H, NOCH₂Ph Maj.), 4.97 (s, 0.4H, NOCH₂Ph Min.), 4.50 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.2H, CH₂Ph Min.), 4.47 – 4.41 (m, 1.2H), 4.41 –

4.34 (m, 1.2H), 4.33, 4.27 (m, 1.2H), 4.24 (d, $J = 11.7$ Hz, 0.2H, Min.), 4.16 (d, $J = 11.7$ Hz, 0.2H, Min.), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 4.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.2H, Min.), 3.95 – 3.85 (m, 3.4H, CH_2CH_3), 3.74 (d, $J = 16.5$ Hz, 0.2H, H-2a Min.), 3.62 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.8H, H-2a Maj.), 3.58 (d, $J = 16.7$ Hz, 0.2H, H-2b Min.), 3.52 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.8H, H-2b Maj.), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6) δ 203.8 (CO Min.), 203.2 (CO Maj.), 167.3 (COO Min.), 167.2 (COO Maj.), 148.2 (CN Min.), 148.0 (CN Maj.), 138.2 (Cq-Ar), 137.6 (Cq-Ar), 137.5 (Cq-Ar), 128.6 – 127.6 (15 CH-Ar), 86.2 (C-4 or C-5 Maj.), 85.0 (C-4 or C-5 Min.), 77.7 (C-4 or C-5 Maj.), 77.5 (C-4 or C-5 Min.), 76.4 (CH_2Ph Maj.), 76.3 (CH_2Ph Min.), 74.7 (CH_2Ph Min.), 74.1 (CH_2Ph Maj.), 71.5 (CH_2Ph Maj.), 71.4 (CH_2Ph Min.), 61.0 (CH_2CH_3), 47.3 (C-2), 14.1 (CH_2CH_3).

HRMS (ESI) m/z 512.206 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{Na}$: 512.204).

(4*S*,5*R*)-ethyl 4,5-bis(benzyloxy)-2,6-dibromo-3-(hydroxyimino)hexanoate (**449**).



PPh_3 (107 mg, 0.41 mmol, 2 equiv) and CBr_4 (81 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv) were added to a solution of **442** (100 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) in pyridine (5 mL) cooled at 0 °C. The solution was heated at 65 °C for 4.5 h. After cooling, methanol (5 mL) was added and the solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/toluene, 1:9 to 1:7) to afford **449** (31 mg, 28%) as a brown oil.

TLC R_f 0.32 (silica gel, EtOAc/toluene, 1:6).

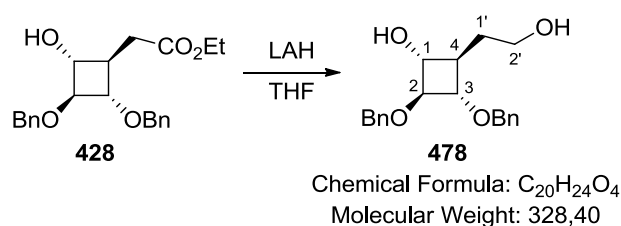
IR (film) 3375, 1666, 1615, 1222 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 – 7.51 (br s, 1H, OH), 7.40 – 7.22 (m, 10H, Ph), 4.76 (s, 1H, H-2), 4.73 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.68 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.57 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.52 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.46 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-4), 4.20 (m, 1H, H-5), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.73 (ddd, $J = 10.4, 6.3, 1.0$ Hz, 1H, H-6a), 3.38 (dd, $J = 10.3, 4.5$ Hz, 1H, H-6b), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.7 (CO), 162.0 (CN), 137.75 (Cq-Ar), 137.66 (Cq-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 128.1 (3 CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 83.6 (C-4), 81.0 (C-5), 80.1 (C-2), 72.2 (CH_2Ph), 72.1 (CH_2Ph), 58.9 (C-6), 49.9 (CH_2CH_3), 14.8 (CH_2CH_3).

PARTIE EXPERIMENTALE

(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-(2-hydroxyethyl)cyclobutanol (**478**).



LAH (13 mg, 0.33 mmol, 1.5 equiv) was added to a solution of ester **428** (82 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in THF (1.2 mL) cooled at 0 °C. The solution was stirred at rt for 2.5 h. After cooling at 0 °C, H₂O (0.01 mL) followed by 10% aqueous NaOH (0.02 mL) and H₂O (0.03 mL) were added. The solution was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:1 to 4:1) to afford the desired diol **478** (50 mg, 68%) as a white solid.

TLC *R_f* 0.16 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 2:1).

[α]_D²⁰ = -9 (c 1.0, CHCl₃).

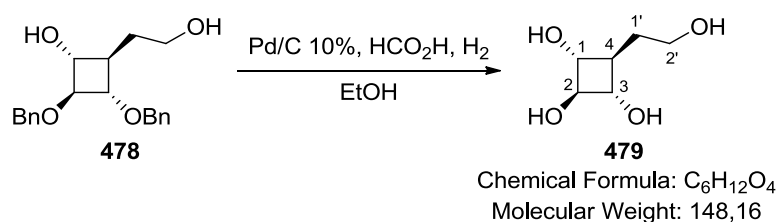
IR (film) 3379 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.25 (m, 10H, Ph), 4.67 – 4.57 (m, 3H, CH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.78 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-2), 3.71 (m, 1H, H-2'a), 3.61 (m, 1H, H-2'b), 3.42 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-1 or H-3), 3.36 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.96 – 2.75 (br s, 2H, 2 OH), 1.79 (m, 1H, H-1'a), 1.73 – 1.59 (m, 2H, H-4, H-1'b).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.3 (Cq-Ar), 138.0 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 128.03 (2 CH-Ar), 127.95 (3 CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 85.8 (C-2), 76.9 (C-1 or C-3), 72.4 (C-1 or C-3), 71.71 (CH₂Ph), 71.66 (CH₂Ph), 62.0 (C-2'), 42.7 (C-4), 34.6 (C-1').

HRMS (ESI) *m/z* 351.155 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₀H₂₄O₄Na: 351.157).

(1*R*,2*r*,3*S*,4*s*)-4-(2-Hydroxyethyl)cyclobutane-1,2,3-triol (**479**).



Pd/C 10% (25 mg) and HCO₂H (3 drops) were added to a solution of **478** (250 mg, 0.76 mmol, 1 equiv) in EtOH (5 mL). The solution was placed under H₂ atmosphere and stirred until disappearance of the starting material (48 h). The solution was filtered through celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 1:9 to 2:8) to afford the tetrol **479** (112 mg, quant) as a colorless oil.

TLC *R_f* 0.19 (silica gel, MeOH/CH₂Cl₂, 2:8).

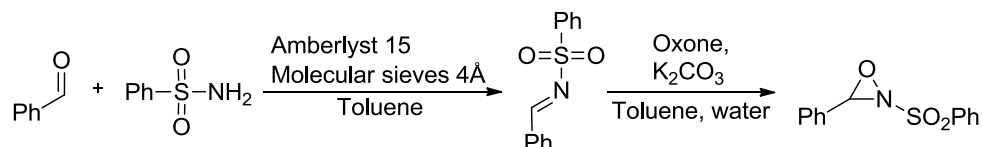
IR (neat) 3274, 1050, 1024 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 3.65 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-2'), 3.55 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-2), 3.17 (dd, $J = 7.8, 6.2$ Hz, 2H, H-1, H-3), 1.79 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-1'), 1.47 (m, 1H, H-4).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 81.7 (C-2), 73.8 (C-1, C-3), 61.5 (C-2'), 44.0 (C-4), 36.0 (C-1').

HRMS (ESI) m/z 171.065 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$: 171.063).

Davis oxaziridine.



Benzaldehyde (4.5 mL, 44.5 mmol, 1.1 equiv) and benzenesulfonamide (6.3 g, 40.0 mmol, 1 equiv) were added to a solution of molecular sieves 4Å (7 g) in toluene (66 mL). The solution was stirred vigorously and refluxed with a Dean-Stark trap for 15 h. After cooling, the solution was filtered. The solid was washed with toluene (2×10 mL) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by cristallisation in EtOAc/pentane to give the imine (7.4 g, 75%) as a white solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H, CH), 8.05 – 7.99 (m, 2H, Ph), 7.97 – 7.91 (m, 2H, Ph), 7.67 – 7.59 (m, 2H, Ph), 7.59 – 7.45 (m, 4H, Ph).

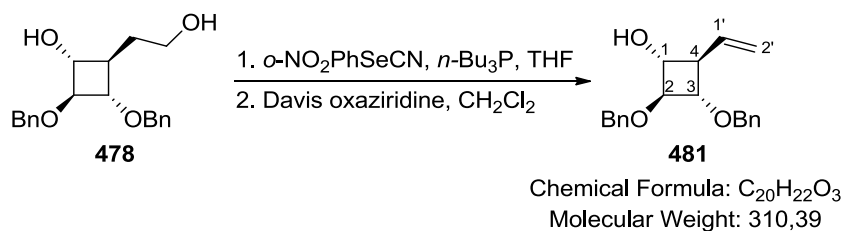
Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁸⁰⁰

A solution of K_2CO_3 (35 g, 253 mmol, 8.5 equiv) in water (73 mL) was added to a solution of imine (7.4 g, 30.0 mmol, 1 equiv) in toluene (97 mL). The solution was cooled at 0 °C and a solution of oxone[®] (55g, 89.5 mmol, 3 equiv) in water (97 mL) was added dropwise. The solution was then stirred at rt for 2 h. Oxone (20 g) was added and the solution was stirred 2 more hours. The solution was then filtered and the solid was washed with toluene (2×10 mL). The product was extracted with toluene (2×75 mL). The combined organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by cristallisation in toluene/pentane to give Davis oxaziridine (6.3 g, 80%) as a white solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 – 8.03 (m, 2H, Ph), 7.80 – 7.72 (m, 1H, Ph), 7.68 – 7.60 (m, 2H, Ph), 7.48 – 7.36 (m, 5 H, Ph), 5.50 (s, 1H, CH).

Spectroscopic data are in accordance with literature data.⁸⁰⁰

PARTIE EXPERIMENTALE

(1R,2S,3S,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-vinylcyclobutanol (**481**).

To a solution of diol **478** (200 mg, 0.61 mmol, 1 equiv) in THF (20 mL) were added 2-nitrophenyl selenocyanate (304 mg, 1.34 mmol, 2.2 equiv) in one portion followed by *n*-Bu₃P (0.33, 1.34 mmol, 2.2 equiv) dropwise. The solution was stirred at rt for 35 min. Water was added and the product was extracted with Et₂O (3 ×). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. When the solution was carried out on more than 400 mg of **478**, the crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:5).

A solution of the crude selenyl derivative in CH₂Cl₂ (8 mL) was added to a solution of Davis oxaziridine (191 mg, 0.73 mmol, 1.2 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL) cooled to 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 40 min. Saturated aqueous Na₂CO₃ (6 mL) was added and the solution was stirred at rt for 1 h. The product was extracted with CH₂Cl₂ (3 ×). The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHSO₃, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:7 to 1:3) to afford the desired vinylcyclobutanol **481** (160 mg, 84%) as a yellow oil.

TLC *R_f* 0.49 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

[α]_D²⁰ = +14 (c 1.0, CHCl₃).

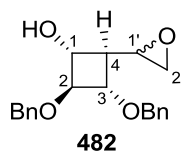
IR (film) 3392, 2871, 1087 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.16 (m, 10H, Ph), 5.80 (ddd, *J* = 17.3, 10.1, 7.4 Hz, 1H, H-1'), 5.09 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H-2'a), 5.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-2'b), 4.59 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.51 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.44 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.73 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-2), 3.50 (m, 1H, H-1 or H-3), 3.42 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.25 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 2.19 – 2.10 (br s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.2 (Cq-Ar), 138.0 (Cq-Ar), 137.0 (C-1'), 128.6 (2 CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 128.1 (2 CH-Ar), 128.0 (CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 116.2 (C-2'), 85.4 (C-2), 76.9 (C-1 or C-3), 71.83 (C-1 or C-3), 71.81 (CH₂Ph), 71.4 (CH₂Ph), 48.3 (C-4).

HRMS (ESI) *m/z* 333.145 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₀H₂₂O₃Na: 333.146).

(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((*S*)-oxiran-2-yl)cyclobutanol (**482**).

**482**

Chemical Formula: C₂₀H₂₂O₄

Molecular Weight: 326,39

This compound was obtained when 30% aq. H₂O₂ was used for the Grieco elimination (de 40%).

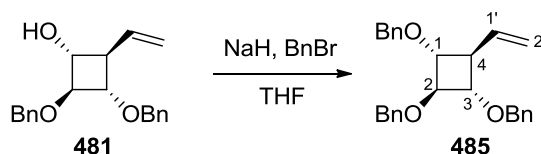
TLC *R_f* 0.43 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.22 (m, 10H, Ph), 4.66 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.63 – 4.50 (m, 3H, CH₂Ph), 3.77 (m, 1H, CHO), 3.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 0.3H, CHO, Min.), 3.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 0.7H, CHO, Maj.), 3.46 (m, 0.7H, CHO, Maj.), 3.40 (m, 0.3H, CHO, Min.), 3.04 (m, 0.3H, CHO, Min.), 2.99 (m, 0.7H, CHO, Maj.), 2.81 (m, 0.3H, CHO, Min.), 2.75 (m, 0.7H, CHO, Maj.), 2.59 (dd, *J* = 4.8, 2.8 Hz, 0.3H, CHO, Min.), 2.53 (dd, *J* = 4.8, 2.6 Hz, 0.7H, CHO, Maj.), 2.01 – 1.82 (m, 2H, H-4, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.3 (Cq-Ar), 138.1 (Cq-Ar, Maj.), 137.9 (Cq-Ar, Min.), 128.64 (2 CH-Ar), 128.60 (2 CH-Ar, Maj.), 128.56 (2 CH-Ar, Min.), 128.12 (2 CH-Ar), 128.06 (2 CH-Ar), 127.98 (2 CH-Ar, Min.), 127.95 (2 CH-Ar, Maj.), 85.8 (C-2, Min.), 85.6 (C-2, Maj.), 74.3 (C-1 or C-3, Maj.), 72.8 (C-1 or C-3, Min.), 72.0 (CH₂Ph, Maj.), 71.89 (CH₂Ph, Min.), 71.85 (CH₂Ph, Maj.), 71.5 (CH₂Ph, Min.), 68.8 (C-1 or C-3, Min.), 66.8 (C-1 or C-3, Maj.), 50.6 (C-1', Min.), 50.4 (C-1', Maj.), 46.1 (C-2', Min.), 45.7 (C-2', Maj.), 45.5 (C-4, Min.), 45.2 (C-4, Maj.).

HRMS (ESI) *m/z* 349.138 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₀H₂₂O₄Na: 349.141).

(((1*R*,2*r*,3*S*,4*s*)-4-Vinylcyclobutane-1,2,3-triyl)tris(oxy))tris(methylene))tribenzene (**485**).



Chemical Formula: C₂₇H₂₈O₃

Molecular Weight: 400,51

NaH (60%, 38 mg, 0.99 mmol, 1.4 equiv) was added to a solution of **481** (208 mg, 0.67 mmol, 1 equiv) in THF (3.5 mL) cooled to 0 °C. The solution was stirred for 10 min at rt. BnBr (0.1 mL, 0.80 mmol, 1.2 equiv) was added and the solution was stirred at rt for 16 h. Water was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3 ×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:3) to afford the desired cyclobutane **485** (30 mg, 11%) as a yellow oil.

PARTIE EXPERIMENTALE

TLC R_f 0.73 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:4).

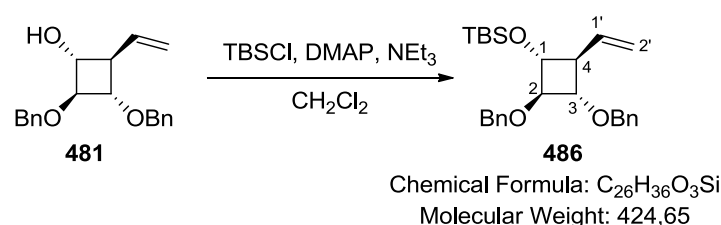
IR (film) 2869, 1095 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.23 (m, 15H, Ph), 5.94 (m, 1H, H-1'), 5.19 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-2'a), 5.07 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-2'b), 4.61 (s, 2H, CH_2Ph), 4.59 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.51 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.98 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-2), 3.55 (dd, $J = 7.4, 5.9$ Hz, 2H, H-1, H-3), 2.50 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138.2 (Cq-Ar), 138.1 (2 Cq-Ar), 138.0 (C-1'), 128.5 (6 CH-Ar), 128.0 (2 CH-Ar), 127.9 (4 CH-Ar), 127.8 (3 CH-Ar), 115.9 (C-2'), 83.5 (C-2), 77.6 (C-1, C-3), 71.7 (CH_2Ph), 71.3 (2 CH_2Ph), 47.1 (C-4).

HRMS (ESI) m/z 423.194 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$: 423.193).

((1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-vinylcyclobutoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (**486**).



To a solution of **481** (99 mg, 0.32 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.61 mL) cooled to 0 °C were added TBSCl (72 mg, 0.48 mmol, 1.5 equiv), DMAP (20 mg, 0.16 mmol, 0.5 equiv) and NEt_3 (0.09 mL, 0.64 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 14 h. Water was added and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 3:97) to afford the desired cyclobutane **486** (105 mg, 77%) as a yellow oil.

TLC R_f 0.42 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:19).

$[\alpha]_D^{20} = +7$ (c 1.0, CHCl_3).

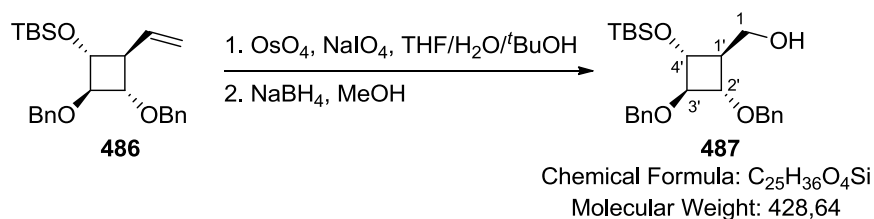
IR (film) 2928, 2857, 1096 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.22 (m, 10H, Ph), 5.87 (ddd, $J = 17.2, 10.1, 8.3$ Hz, 1H, H-1'), 5.14 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-2'a), 5.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-2'b), 4.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.59 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.57 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.83 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-2), 3.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-1 or H-3), 3.49 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-1 or H-3), 2.33 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4), 0.90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 3H, SiCH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138.31 (Cq-Ar), 138.26 (Cq-Ar), 137.8 (C-1'), 128.5 (4 CH-Ar), 127.9 (4 CH-Ar), 127.7 (2 CH-Ar), 116.2 (C-2'), 85.5 (C-2), 77.4 (C-1 or C-3), 72.4 (C-1 or C-3), 71.6 (CH_2Ph), 71.3 (CH_2Ph), 49.0 (C-4), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.0 (SiCH_3), -4.6 (SiCH_3).

HRMS (ESI) m/z 447.236 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$: 447.233).

((1S,2S,3R,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)cyclobutyl)methanol (487).



To a solution of **486** (99 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) in a mixture of THF/H₂O (4:1, 0.7 mL) were added OsO₄ (2.5%wt in *t*-BuOH, 0.09 mL, 0.009 mmol, 0.04 equiv) and NaIO₄ (94 mg, 0.44 mmol, 1.9 equiv). The solution was stirred at rt for 5 h. Saturated aqueous Na₂S₂O₃ was added and the product was extracted with EtOAc (3 ×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (2.3 mL) and the solution was cooled to 0 °C. NaBH₄ (11 mg, 0.29 mmol, 1.2 equiv) was added and the solution was stirred at rt for 15 min. Acetone (0.5 mL) was added. The solution was stirred 5 min and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and H₂O and the product was extracted with EtOAc (4 ×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 3:97) to afford the desired alcohol **487** (82 mg, 82%) as a colorless oil.

TLC *R_f* 0.18 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:5).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0$ (c 1.0, CHCl₃).

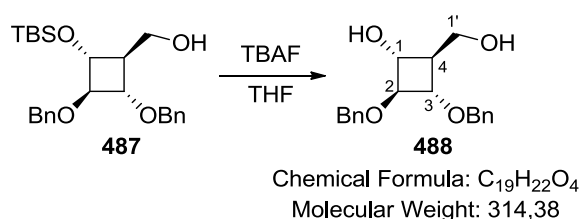
IR (film) 3454, 2929, 2857 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.25 (m, 10H, Ph), 4.64 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.58 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.56 (s, 2H, CH₂Ph), 3.84 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-3'), 3.76 (dd, *J* = 11.1, 4.5 Hz, 1H, H-1a), 3.72 – 3.64 (m, 2H, H-1b, H-2' or H-4'), 3.50 (m, 1H, H-2' or H-4'), 1.91 (m, 1H, H-1'), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.4 (Cq-Ar), 138.3 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 127.94 (2 CH-Ar), 127.87 (2 CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 85.9 (C-3'), 74.8 (C-2' or C-4'), 71.7 (CH₂Ph), 71.6 (CH₂Ph), 68.2 (C-2' or C-4'), 62.0 (C-1), 47.0 (C-1'), 25.9 (C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)₃), -4.4 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 451.230 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₅H₃₆O₄SiNa: 451.228).

PARTIE EXPERIMENTALE

(1R,2S,3S,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-(hydroxymethyl)cyclobutanol (**488**).

TBAF (1 M in THF, 3.1 mL, 3.1 mmol, 5 equiv) was added to a solution of **487** (264 mg, 0.62 mmol, 1 equiv) in THF (1 mL). The solution was stirred at rt for 4 h. Saturated aqueous NH₄Cl was added and the product was extracted with EtOAc (3 ×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 3:97 to 5:95) to afford the desired diol **488** (197 mg, quant) as a colorless oil.

TLC *R_f* 0.49 (silica gel, MeOH/CH₂Cl₂, 10:90).

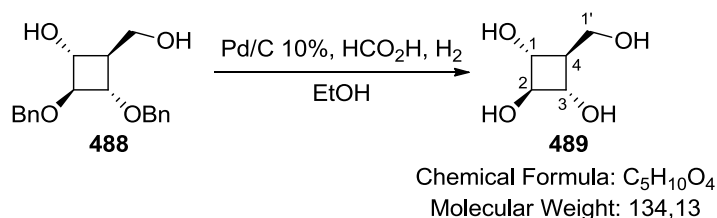
[α]_D²⁰ = +21 (c 1.0, MeOH).

IR (neat) 3369, 2930, 2871 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.35 (m, 10H, Ph), 4.65 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.58 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.56 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.80 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-2), 3.73 (dd, *J* = 11.1, 5.0 Hz, 1H, H-1'a), 3.65 – 3.55 (m, 2H, H-1 or H-3, H-1'b), 3.45 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.68 – 2.56 (br s, 1H, OH), 2.18 – 2.07 (br s, 1H, OH), 1.89 (m, 1H, H-4).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.3 (Cq-Ar), 138.2 (Cq-Ar), 128.63 (2 CH-Ar), 128.58 (2 CH-Ar), 128.1 (2 CH-Ar), 128.01 (CH-Ar), 127.98 (2 CH-Ar), 127.94 (CH-Ar), 85.8 (C-4), 74.2 (C-1 or C-3), 71.79 (CH₂Ph), 71.77 (CH₂Ph), 69.3 (C-1 or C-3), 62.4 (C-1'), 46.5 (C-4).

HRMS (ESI) *m/z* 337.143 ([M + Na]⁺, calcd. for C₁₉H₂₂O₄Na: 337.141).

(1R,2r,3S,4s)-4-(hydroxymethyl)cyclobutane-1,2,3-triol (**489**).

Pd/C 10% (8 mg) and HCO₂H (2 drops) were added to a solution of **488** (80 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in EtOH (3 mL). The solution was placed under H₂ atmosphere and stirred until disappearance of the starting material (16 h). The solution was filtered through celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (CH₃CN/H₂O/NH₄OH, 5:1:1) to afford the tetrol **489** (33 mg, quant.) as a colorless oil.

TLC R_f 0.28 (silica gel, CH₃CN/H₂O/NH₄OH, 5:1:1).

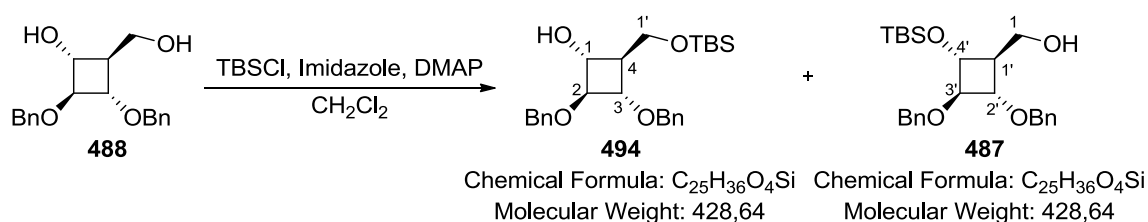
IR (film) 3237, 1068 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 3.80 – 3.71 (m, 3H, H-2, H-1'), 3.50 – 3.42 (m, 2H, H-1, H-3), 1.76 (m, 1H, H-4).

¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ 79.1 (C-2), 68.1 (C-1, C-3), 60.2 (C-1'), 46.2 (C-4).

HRMS (ESI) m/z 157.048 ([M+Na]⁺, calcd. for C₃H₁₀O₄Na: 157.047).

(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-(((tert-butylidimethylsilyl)oxy)methyl)cyclobutanol
(**494**) and ((1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(((tert-butylidimethylsilyl)oxy)cyclobutyl)methanol (**487**).



To a solution of **488** (106 mg, 0.34 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1.8 mL) were added TBSCl (56 mg, 0.37 mmol, 1.1 equiv), DMAP (20 mg, 0.16 mmol, 0.5 equiv) and imidazole (34 mg, 0.5 mmol, 1.5 equiv). The solution was stirred at rt for 21 h. Water was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3 ×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5) to afford **494** (72 mg, 49%) and **487** (5 mg, 3%) as yellow oils.

Compound **494**:

TLC R_f 0.21 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:5).

$[\alpha]_D^{20} = -2$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (film) 3415, 2929, 2857 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.24 (m, 10H, Ph), 4.68 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.56 (s, 2H, CH₂Ph), 3.81 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-2), 3.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, H-1'), 3.63 (m, 1H, H-1), 3.54 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-3), 1.85 (m, 1H, H-4), 1.66 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, OH), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, CH₃).

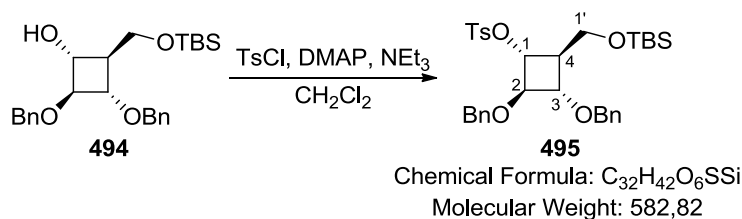
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.5 (Cq-Ar), 138.4 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 128.1 (2 CH-Ar), 127.9 (3 CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 85.9 (C-2), 74.0 (C-1 or C-3), 71.74 (CH₂Ph), 71.67 (CH₂Ph), 68.61 (C-1 or C-3), 61.8 (C-1'), 46.8 (C-4), 26.1 (C(CH₃)₃), 18.5 (C(CH₃)₃), -5.2 (CH₃), -5.3 (CH₃).

HRMS (ESI) m/z 451.224 ([M+Na]⁺, calcd. for C₂₅H₃₆O₄SiNa: 451.228).

Compound **487**: see above.

PARTIE EXPERIMENTALE

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)cyclobutyl 4-methylbenzenesulfonate (**495**).



To a solution of **494** (62 mg, 0.14 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.61 mL) were added TsCl (33 mg, 0.17 mmol, 1.2 equiv), DMAP (2 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) and NEt₃ (24 μL, 0.17 mmol, 1.2 equiv). The solution was stirred at rt for 2 days. EtOAc and brine were added. The product was extracted with EtOAc (3 ×). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:5) to afford the desired cyclobutane **495** (55 mg, 65%) as a yellow oil.

TLC *R_f* 0.37 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:7).

[α]_D²⁰ = +3 (c 1.0, CHCl₃).

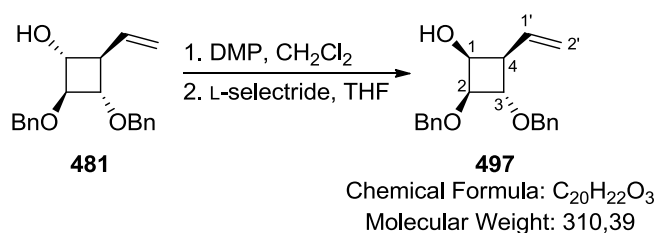
IR (film) 2928, 2857, 1367, 1178 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar), 7.38 – 7.14 (m, 11H, Ar, Ph), 4.49 (s, 2H, CH₂Ph), 4.38 (s, 2H, CH₂Ph), 4.35 (m, 1H, H-1 or H-3), 4.00 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-2), 3.64 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-1 or H-3), 3.54 (m, 2H, H-1'), 2.41 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.12 (m, 1H, H-4), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.02 (CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.0 (Cq-Ar), 138.0 (Cq-Ar), 137.7 (Cq-Ar), 133.7 (Cq-Ar), 130.4 (CH-Ar), 130.0 (2 CH-Ar), 128.54 (2 CH-Ar), 128.47 (2 CH-Ar), 128.2 (2 CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 127.8 (2 CH-Ar), 127.2 (CH-Ar), 82.6 (C-2), 73.9 (C-1 or C-3), 72.9 (C-1 or C-3), 71.8 (CH₂Ph), 71.2 (CH₂Ph), 59.5 (C-1'), 45.0 (C-4), 26.0 (C(CH₃)₃), 21.8 (Ar-CH₃), 18.4 (C(CH₃)₃), -5.3 (CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 605.238 ([M + Na]⁺, calcd. for C₃₂H₄₂O₆SSiNa: 605.236).

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-4-vinylcyclobutanol (**497**).



Dess Martin Periodinane (0.3 M in CH₂Cl₂, 1.3 mL, 0.39 mmol, 1.6 equiv) was added to a solution of alcohol **481** (75 mg, 0.24 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.90 mL) cooled at 0 °C. The solution was stirred at rt for 1 h. Saturated aqueous Na₂S₂O₃ was added and the product

was extracted with CH_2Cl_2 ($3 \times$). The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give the corresponding ketone which was used without further purification.

L-selectride (1 M in THF, 0.36 mL, 0.36 mmol, 1.5 equiv) was added to a solution of ketone previously formed in THF (1.9 mL) cooled to -78 °C. The solution was stirred for 1 h. Water (0.03 mL) was added and the solution was warmed up to 0 °C. 35% aqueous H_2O_2 (0.06 mL) was added and the solution was diluted in EtOAc (8.5 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous Na_2SO_3 (4 mL), saturated aqueous NaHCO_3 (4 mL) and brine (4 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:7 to 1:5) to afford the desired cyclobutane **497** (34 mg, 45%) as a yellow oil.

TLC R_f 0.40 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

$[\alpha]_D^{20} = +4$ (c 1.0, CHCl_3).

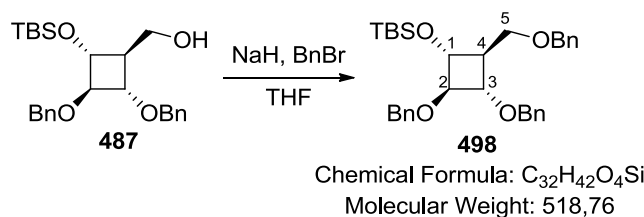
IR (film) 3455, 1108 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.25 (m, 10H, Ph), 6.00 (ddd, $J = 16.9, 10.8, 7.9$ Hz, H-1'), 5.22 (m, 1H, H-2'a), 5.18 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, H-2'b), 4.62 – 4.53 (m, 3H, CH_2Ph), 4.50 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.23 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-1), 4.16 (dd, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1H, H-3), 3.88 (m, 1H, H-2), 2.53 (m, 1H, H-4), 2.17 - 2.05 (br s, 1H, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138.1 (Cq-Ar), 137.7 (Cq-Ar), 133.9 (C-1'), 128.7 (2 CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 128.24 (CH-Ar), 128.20 (2 CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 117.7 (C-2'), 82.5 (C-3), 77.7 (C-2), 72.1 (CH_2Ph), 71.6 (CH_2Ph), 65.8 (C-1), 45.4 (C-4).

HRMS (ESI) m/z 333.148 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$: 333.146).

((1R,2R,3S,4S)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclobutoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (498).



NaH (17 mg, 0.41 mmol, 1.3 equiv) was added to a solution of **487** (136 mg, 0.32 mmol, 1 equiv) in THF (1.7 mL) cooled at 0 °C. The solution was stirred at rt for 30 min. BnBr (45 μL , 0.38 mmol, 1.2 equiv) was then added. The solution was stirred at rt for 18 h. Water was added and the product was extracted with CH_2Cl_2 ($3 \times$). The combined organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 3:97 to 15:85) to afford the desired cyclobutane **498** (80 mg, 49%) as a colorless oil. 33% of starting material were recovered.

PARTIE EXPERIMENTALE

TLC R_f 0.51 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:9).

$[\alpha]_D^{20} = +2$ (c 1.0, CHCl_3).

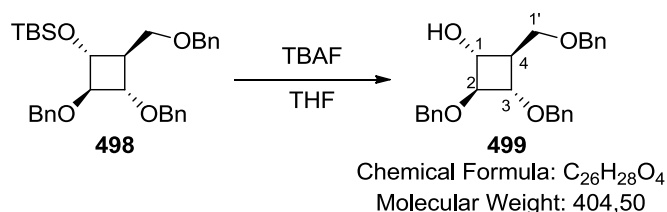
IR (film) 2929, 2856, 1096 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.23 (m, 15H, Ph), 4.64 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.57 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.54 – 4.46 (m, 3H, CH_2Ph), 3.84 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-2), 3.73 (m, 1H, H-1 or H-3), 3.60 – 3.47 (m, 3H, H-1 or H-3, H-5), 1.97 (m, 1H, H-4), 0.89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 3H, CH_3), 0.05 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138.7 (Cq-Ar), 138.5 (Cq-Ar), 138.4 (Cq-Ar), 128.5 (5 CH-Ar), 127.89 (2 CH-Ar), 127.86 (3 CH-Ar), 127.81 (2 CH-Ar), 127.7 (3 CH-Ar), 86.0 (C-2), 75.1 (C-5), 73.2 (CH_2Ph), 71.6 (CH_2Ph), 71.5 (CH_2Ph), 68.9 (C-1 or C-3), 68.4 (C-1 or C-3), 45.3 (C-4), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.4 (CH_3), -4.6 (CH_3).

HRMS (ESI) m/z 541.274 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{SiNa}$: 541.274).

(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclobutanol (**499**).



TBAF (1 M in THF, 1.1 mL, 1.10 mmol, 5 equiv) was added to a solution of **498** (113 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in THF (0.4 mL). The solution was stirred at rt for 3 h. Saturated aqueous NH_4Cl was added and the product was extracted with EtOAc (3 \times). The combined organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 3:97 to 15:85) to afford the desired cyclobutane **499** (85 mg, 97%) as a colorless oil.

TLC R_f 0.29 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

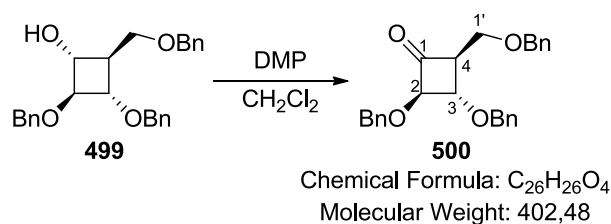
$[\alpha]_D^{20} = -3$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (film) 3406, 2861, 1051 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.25 (m, 15H, Ph), 4.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.61 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.56 (s, 2H, CH_2Ph), 4.52 (s, 2H, CH_2Ph), 3.83 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-2), 3.65 (m, 1H, H-1), 3.61 – 3.47 (m, 3H, H-3, H-1'), 2.41 – 2.26 (br s, 1H, OH), 2.00 (m, 1H, H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138.3 (3 Cq-Ar), 128.55 (2 CH-Ar), 128.50 (2 CH-Ar), 128.46 (2 CH-Ar), 128.1 (2 CH-Ar), 127.9 (3 CH-Ar), 127.7 (4 CH-Ar), 85.7 (C-2), 74.6 (C-3), 73.2 (CH_2Ph), 71.7 (CH_2Ph), 71.6 (CH_2Ph), 69.5 (C-1'), 69.3 (C-1), 44.8 (C-4).

HRMS (ESI) m/z 427.191 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$: 427.188).

(2R,3S,4S)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclobutanone (**500**).

Dess Martin Periodinane (0.3 M in CH₂Cl₂, 0.5 mL, 0.15 mmol, 1.6 equiv) was added to a solution of alcohol **499** (37.5 mg, 0.093 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.35 mL) cooled at 0 °C. The solution was stirred at rt for 1 h. Saturated aqueous Na₂S₂O₃ was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3 ×). The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:7 to 1:5) to afford the desired cyclobutanone **500** (34.5 mg, 92%) as a colorless oil.

TLC *R_f* 0.62 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

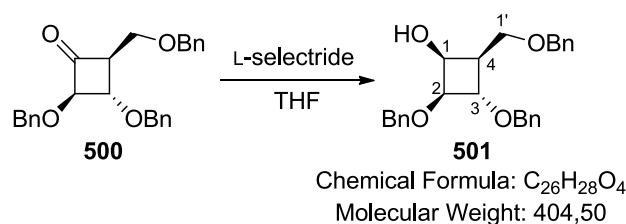
[α]_D²⁰ = +33 (c 1.0, CHCl₃).

IR (film) 2862, 1786, 1116 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.31 – 7.01 (m, 15H, Ph), 4.69 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.58 (m, 1H, H-2), 4.54 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.49 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.44 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.31 (m, 1H, H-3), 4.18 (s, 2H, CH₂Ph), 3.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-1'a), 3.33 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H-1'b), 2.84 (m, 1H, H-4).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 203.2 (CO), 138.6 (Cq-Ar), 138.5 (Cq-Ar), 138.0 (Cq-Ar), 128.63 (2 CH-Ar), 128.61 (4 CH-Ar), 128.2 (3 CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 127.8 (4 CH-Ar), 91.3 (C-2), 74.4 (C-3), 73.2 (CH₂Ph), 72.4 (CH₂Ph), 72.2 (CH₂Ph), 65.8 (C-1'), 58.2 (C-4).

HRMS (ESI) *m/z* 425.174 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₆H₂₆O₄Na: 425.172).

(1S,2S,3S,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclobutanol (**501**).

L-selectride (1 M in THF, 0.18 mL, 0.18 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of ketone **500** (66 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) in THF (0.66 mL) cooled to –78 °C. The solution was stirred for 1 h. Water (0.01 mL) was added and the solution was warmed up to 0 °C. 35% aqueous H₂O₂ (0.02 mL) was added and the solution was diluted in EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous Na₂SO₃, saturated aqueous NaHCO₃, and brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The

PARTIE EXPERIMENTALE

crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:2) to afford the desired cyclobutane **501** (44 mg, 67%) as a colorless oil.

TLC R_f 0.34 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = +9$ (c 1.0, CHCl_3).

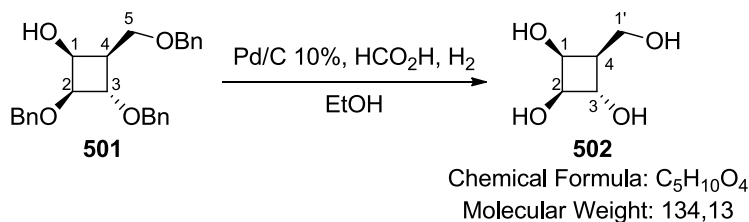
IR (film) 3455, 2863, 1100 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.24 (m, 15H, Ph), 4.57 (s, 2H, CH_2Ph), 4.54 – 4.46 (m, 4H, CH_2Ph), 4.31 (m, 1H, H-1), 4.04 (dd, $J = 8.2, 6.2$ Hz, 1H, H-3), 3.87 (m, 1H, H-2), 3.73 (dd, $J = 9.7, 7.4$ Hz, 1H, H-1'a), 3.63 (dd, $J = 9.7, 5.5$ Hz, 1H, H-1'b), 2.40 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, OH), 2.19 (m, 1H, H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138.4 (Cq-Ar), 138.3 (Cq-Ar), 137.8 (Cq-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.5 (4 CH-Ar), 128.21 (2 CH-Ar), 128.18 (CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 127.85 (2 CH-Ar), 127.80 (CH-Ar), 127.76 (CH-Ar), 81.3 (C-3), 78.1 (C-2), 73.3 (CH_2Ph), 72.0 (CH_2Ph), 71.9 (CH_2Ph), 67.4 (C-1'), 64.7 (C-1), 41.6 (C-4).

HRMS (ESI) m/z 427.187 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$: 427.188).

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(Hydroxymethyl)cyclobutane-1,2,3-triol (**502**).



Pd/C 10% (4 mg) and HCO_2H (2 drops) were added to a solution of **501** (44 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) in EtOH (1 mL). The solution was placed under H_2 atmosphere and stirred until disappearance of the starting material (20 h). The solution was filtered through celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$, 5:1:1) to afford the tetrol **502** (14.5 mg, quant.) as a white solid.

TLC R_f 0.26 (silica gel, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$, 5:1:1).

$[\alpha]_D^{20} = -42$ (c 0.5, H_2O).

IR (neat) 3207, 1051 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 4.32 (m, 1H, H-1), 3.99 – 3.87 (m, 2H, H-2, H-3), 3.87 – 3.71 (m, 2H, H-1'), 2.04 (m, 1H, H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, D_2O) δ 74.8 (C-2 or C-3), 72.0 (C-2 or C-3), 64.8 (C-1), 58.0 (C-1'), 43.0 (C-4).

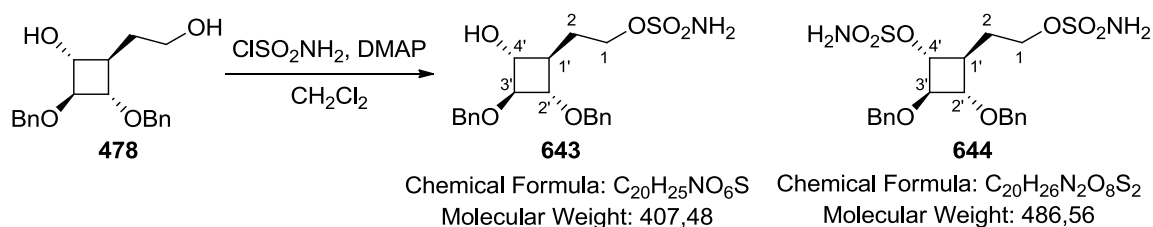
HRMS (ESI) m/z 157.047 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Na}$: 157.047).

Sulfamoyl chloride.

Formic acid (0.78 mL, 20.7 mmol, 0.9 equiv) was added slowly to chlorosulfonyl isocyanate (2 mL, 23.0 mmol, 1 equiv) cooled at 0 °C. The solution was stirred at rt for 4.5 h. The solution was cooled at 0 °C and benzene (30 mL) was added. The solution was filtered and concentrated under reduced pressure to give a white to brown solid of ClSO₂NH₂ (1.44 g, 40%) which was used without further purification.

IR (neat) 1374, 1174 cm⁻¹.

2-((1R,2S,3S,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-hydroxycyclobutyl)ethyl sulfamate (643) and 2-((1R,2S,3S,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-sulfamoyloxycyclobutyl)ethyl sulfamate (644).



ClSO₂NH₂ (20 mg, 0.17 mmol, 1 equiv) and DMAP (21 mg, 0.17 mmol, 1 equiv) were added to a solution of **478** (47 mg, 0.14 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (2.2 mL). After 5 h of stirring, DMAP (17 mg, 0.15 mmol, 0.8 equiv) and ClSO₂NH₂ (16 mg, 0.15 mmol, 0.8 equiv) were added. The solution was stirred for 17 h. Water was added. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:2 to 2:1) to afford **643** (9 mg, 16%) and **644** (23 mg, 33%) as white solids.

Compound **643**:

TLC *R_f* 0.30 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 2:1).

[α]_D²⁰ = +5 (c 1.0, MeOH).

IR (film) 3355, 1359 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.24 (m, 10H, Ph), 5.16 (s, 2H, NH₂), 4.63 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.58 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.20 (m, 2H, H-1), 3.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-3'), 3.46 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-2' or H-4'), 3.34 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-2' or H-4'), 2.66 (br s, 1H, OH), 1.96 (m, 1H, H-1'), 1.83 (m, 2H, H-2).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.2 (Cq-Ar), 137.6 (Cq-Ar), 128.71 (2 CH-Ar), 128.68 (2 CH-Ar), 128.1 (6 CH-Ar), 86.1 (C-3'), 77.0 (C-2' or C-4'), 72.4 (C-2' or C-4'), 71.9 (CH₂Ph), 71.8 (CH₂Ph), 69.8 (C-1), 41.3 (C-1'), 31.5 (C-2).

HRMS (ESI) *m/z* 430.129 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₀H₂₅NO₆SNa: 430.129).

Compound **644**:

TLC *R_f* 0.53 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 2:1).

PARTIE EXPERIMENTALE

$[\alpha]_D^{20} = +13$ (c 1.0, MeOH).

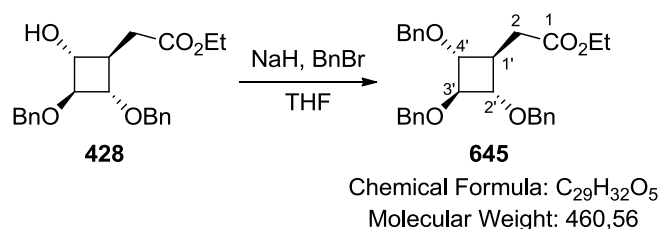
IR (film) 3394, 3260, 1363 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.27 (m, 10H, Ph), 5.04 (s, 2H, NH_2), 4.95 (s, 2H, NH_2), 4.67 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.61 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.58 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.47 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.32 – 4.23 (m, 2H, H-1a, H-3'), 4.18 (m, 1H, H-1b), 4.07 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-2'), 3.47 (m, 1H, H-4'), 2.17 (m, 1H, H-1'), 1.95 (m, 2H, H-2).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137.54 (Cq-Ar), 137.52 (Cq-Ar), 128.77 (2 CH-Ar), 128.75 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 128.32 (CH-Ar), 128.28 (CH-Ar), 128.1 (2 CH-Ar), 83.5 (C-2'), 78.4 (C-3'), 77.0 (C-4'), 72.3 (CH_2Ph), 72.2 (CH_2Ph), 69.4 (C-1), 40.2 (C-1'), 30.3 (C-2).

HRMS (ESI) m/z 509.101 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$: 509.102).

Ethyl 2-((1s,2R,3r,4S)-2,3,4-tris(benzyloxy)cyclobutyl)acetate (645).



NaH (60% in oil, 7.5 mg, 0.19 mmol, 1.4 equiv) was added to a solution of **428** (50 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) in THF (0.7 mL). The solution was stirred at rt until no formation of H_2 was visible (40 min). BnBr (19 μL , 0.16 mmol, 1.2 equiv) was then added and the solution was stirred for 2 h. AcOH (13 μL) then water were added. The product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:5) to afford the desired cyclobutane **645** (8 mg, 13%) as a yellow oil.

TLC R_f 0.52 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:5).

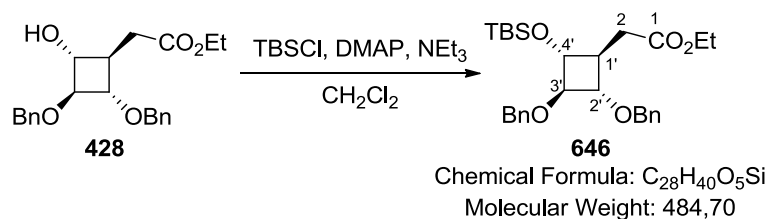
IR (film) 1732 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.23 (m, 15H, Ph), 4.58 – 4.47 (m, 6H, 3 CH_2Ph), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.92 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-3'), 3.52 – 3.44 (m, 2H, H-2', H-4'), 2.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-2), 2.25 (m, 1H, H-1'), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.9 (CO), 138.3 (2 Cq-Ar), 138.2 (Cq-Ar), 128.5 (5 CH-Ar), 128.0 (2 CH-Ar), 127.9 (5 CH-Ar), 127.8 (3 CH-Ar), 84.3 (C-3'), 77.4 (C-2', C-4'), 71.68 (CH_2Ph), 71.65 (CH_2Ph), 60.7 (CH_2CH_3), 39.5 (C-1'), 37.0 (C-2), 14.4 (CH_2CH_3).

HRMS (ESI) m/z 483.214 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Na}$: 483.214).

Ethyl 2-((1S,2S,3R,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)cyclobutyl)acetate (646).



To a solution of alcohol **428** (200 mg, 0.54 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL), were added TBSCl (122 mg, 0.81 mmol, 1.5 equiv), DMAP (33 mg, 0.27 mmol, 0.5 equiv) and NEt₃ (0.15 mL, 1.08 mmol, 2 equiv). The solution was stirred for 18.5 h. Water was added and the product was extracted with Et₂O (3×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:19) to afford the desired cyclobutane **646** (209 mg, 80%) as a pale yellow oil.

TLC *R_f* 0.26 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:19).

[α]_D²⁰ = +0.5 (c 1.0, CHCl₃).

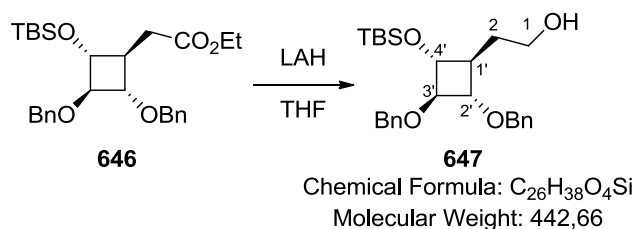
IR (film) 1733, 1097, 835 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.28 (m, 10H, Ph), 4.66 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.56 (s, 2H, CH₂Ph), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.83 (m, 1H, H-3'), 3.65 (m, 1H, H-2' or H-4'), 3.49 (m, 1H, H-2' or H-4'), 2.57 (dd, *J* = 15.0, 5.9 Hz, 1H, H-2a), 2.50 (dd, *J* = 14.9, 6.9 Hz, 1H, H-2b), 2.17 (m, 1H, H-1'), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.95 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.14 (s, 3H, SiCH₃), 0.12 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7 (CO), 138.4 (Cq-Ar), 138.2 (Cq-Ar), 128.42 (2 CH-Ar), 128.40 (2 CH-Ar), 127.8 (4 CH-Ar), 127.70 (CH-Ar), 127.67 (CH-Ar), 86.0 (C-3'), 77.3 (C-2' or C-4'), 71.6 (2 CH₂Ph), 71.1 (C-2' or C-4'), 60.5 (CH₂CH₃), 41.2 (C-1'), 36.3 (C-2), 25.8 (C(CH₃)₃), 18.0 (C(CH₃)₃), 14.3 (CH₂CH₃), -4.5 (SiCH₃), -4.6 (SiCH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 507.250 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₈H₄₀O₅SiNa: 507.254).

2-((1S,2S,3R,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)cyclobutyl)ethanol (647).



PARTIE EXPERIMENTALE

LAH (23 mg, 0.61 mmol, 1.5 equiv) was added to a solution of ester **646** (199 mg, 0.41 mmol, 1 equiv) in THF (2.3 mL), cooled to 0 °C. The solution was stirred at rt for 2.5 h. After cooling to 0 °C, water (0.02 mL), 10% aqueous NaOH (0.03 mL) and water (0.05 mL) were successively added. The solution was stirred for 40 min at rt, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:3) to afford the desired alcohol **647** (155 mg, 85%) as a colorless oil.

TLC R_f 0.51 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

$[\alpha]_D^{20} = -5$ (c 1.0, CHCl₃).

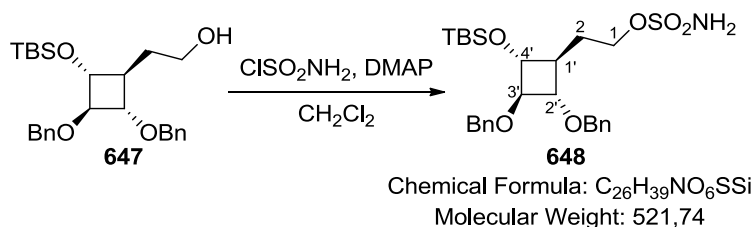
IR (film) 3449, 1061, 836 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.27 (m, 10H, Ph), 4.63 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.61 – 4.54 (m, 2H, CH₂Ph), 4.52 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.80 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-3'), 3.67 (m, 2H, H-1), 3.53 (m, 1H, H-2' or H-4'), 3.36 (m, 1H, H-2' or H-4'), 2.50 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, OH), 1.86 – 1.68 (m, 3H, H-2, H-1'), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (Cq-Ar), 137.9 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 128.0 (3 CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 86.0 (C-3'), 77.8 (C-2' or C-4'), 71.9 (C-2' or C-4'), 71.8 (CH₂Ph), 71.7 (CH₂Ph), 61.9 (C-1), 42.7 (C-1'), 34.9 (C-2), 25.8 (C(CH₃)₃), 17.9 (C(CH₃)₃), -4.4 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃).

HRMS (ESI) m/z 465.241 ([M + Na]⁺, calcd. For C₂₆H₃₈O₄SiNa: 465.243).

2-((1R,2S,3S,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)cyclobutyl)ethyl sulfamate (648).



DMAP (91 mg, 0.75 mmol, 2 equiv) followed by ClSO₂NH₂ (65 mg, 0.56 mmol, 1.5 equiv) were added to a solution of **647** (165 mg, 0.37 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (5.8 mL). After 2 h of stirring, a second portion of DMAP (91 mg, 0.75 mmol, 2 equiv) followed by ClSO₂NH₂ (65 mg, 0.56 mmol, 1.5 equiv) were added. The solution was stirred 15 h. Water was added. The solution was filtered. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:1) to afford **648** (130 mg, 67%) as colorless oil.

TLC R_f 0.42 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3).

$[\alpha]_D^{20} = +5$ (c 0.9, MeOH).

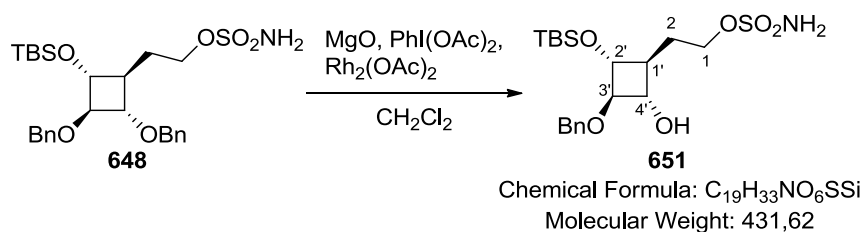
IR (film) 3355, 1359 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.27 (m, 10H, Ph), 4.75 (s, 2H, NH₂), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.60 – 4.52 (m, 2H, CH₂Ph), 4.48 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.22 (m, 2H, H-1), 3.79 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-3'), 3.53 (m, 1H, H-2' or H-4'), 3.39 (m, 1H, H-2' or H-4'), 2.07 (m, 1H, H-1'), 1.84 (m, 2H, H-2), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.9 (Cq-Ar), 137.5 (Cq-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 128.0 (3 CH-Ar), 86.3 (C-3'), 77.6 (C-2' or C-4'), 72.3 (C-2' or C-4'), 71.79 (CH₂Ph), 71.76 (CH₂Ph), 69.6 (C-1), 41.1 (C-1'), 31.6 (C-2), 25.9 (C(CH₃)₃), 18.0 (C(CH₃)₃), -4.2 (SiCH₃), -4.5 (SiCH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 544.212 ([M+Na]⁺, calcd. for C₂₆H₃₉NO₆SSiNa: 544.216).

2-((1S,2R,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxycyclobutyl)ethyl sulfamate (651).



MgO (10 mg, 0.25 mmol, 2.3 equiv), PhI(OAc)₂ (39 mg, 0.12 mmol, 1.1 equiv) and Rh₂(OAc)₂ (2.4 mg, 0.0055 mmol, 0.05 equiv) were added to a solution of **648** (58 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) in degassed CH₂Cl₂ (0.69 mL). The solution was stirred at rt for 7 h. After filtration through celite, the solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:7 to 4:1) to afford **651** (15 mg, 32%) as a white solid.

TLC *R_f* 0.25 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 2:1).

[α]_D²⁰ = -8 (c 1.0, MeOH).

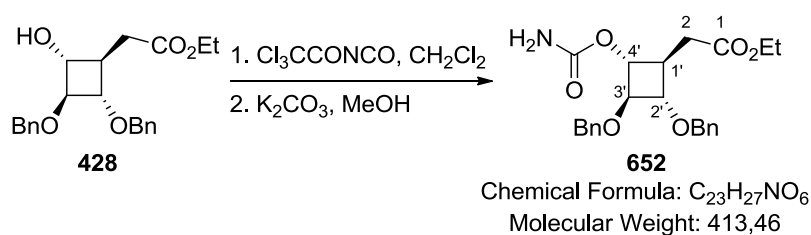
IR (neat) 3386, 1385 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.40 – 7.22 (m, 5H, Ph), 4.69 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.57 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-1), 3.60 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-3'), 3.48 (m, 1H, H-2' or H-4'), 3.40 (m, 1H, H-2' or H-4'), 2.12 – 1.87 (m, 2H, H-2), 1.66 (m, 1H, H-1'), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.10 (s, 6H, 2 SiCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 139.6 (Cq-Ar), 129.5 (2 CH-Ar), 129.0 (2 CH-Ar), 128.8 (CH-Ar), 88.7 (C-3'), 72.60 (C-2' or C-4'), 72.57 (C-2' or C-4'), 72.3 (CH₂Ph), 69.2 (C-1), 44.0 (C-1'), 32.5 (C-2), 26.4 (C(CH₃)₃), 18.9 (C(CH₃)₃), -4.2 (SiCH₃), -4.3 (SiCH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 454.169 ([M+Na]⁺, calcd. for C₁₉H₃₃NO₆SSiNa: 454.169).

Ethyl 2-((1S,2S,3R,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-(carbamoyloxy)cyclobutyl)acetate (652).



Trichloroacetyl isocyanate (84 μ L, 0.70 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of **428** (218 mg, 0.59 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1.6 mL) cooled to 0 °C. The solution was stirred for 7 h and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (1.3 mL) and K₂CO₃ (8 mg, 0.059 mmol, 0.1 equiv) was added. The solution was stirred for 14 h. Saturated aqueous NH₄Cl (2 mL) was added and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:1) to afford the desired carbamate **652** (205 mg, 84%) as a white solid.

TLC R_f 0.45 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = -12$ (c 1.0, MeOH).

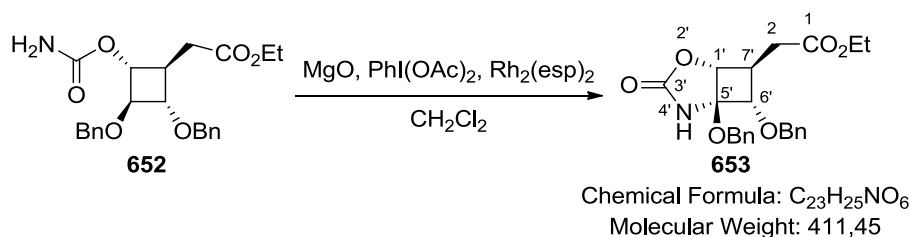
IR (neat) 3440, 1723, 1666, cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.23 (m, 10H, Ph), 4.64 – 4.46 (m, 7H, 2 CH₂Ph, NH₂, H-4'), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.94 (m, 1H, H-3'), 3.55 (m, 1H, H-2'), 2.65 (dd, $J = 16.1, 7.4$ Hz, 1H, H-2a), 2.56 (dd, $J = 16.1, 6.2$ Hz, 1H, H-2b), 2.27 (m, 1H, H-1'), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 173.4 (CO), 158.8 (NCO), 139.4 (Cq-Ar), 139.2 (Cq-Ar), 129.38 (2 CH-Ar), 129.35 (2 CH-Ar), 129.1 (2 CH-Ar), 128.9 (2 CH-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 83.8 (C-3'), 77.9 (C-2'), 73.2 (C-4'), 72.7 (CH₂Ph), 72.3 (CH₂Ph), 61.7 (CH₂CH₃), 40.4 (C-1'), 36.8 (C-2), 14. (CH₂CH₃).

HRMS (ESI) m/z 436.172 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₃H₂₇NO₆Na: 436.173).

Ethyl 2-((1R,5R,6S,7S)-5,6-bis(benzyloxy)-3-oxo-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-yl)acetate (653).



MgO (20 mg, 0.50 mmol, 2.3 equiv), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (98 mg, 0.30 mmol, 1.4 equiv) and $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (3 mg, 0.0044 mmol, 0.02 equiv) were added to a solution of carbamate **652** (90 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in degassed CH_2Cl_2 (1.5 mL). The solution was refluxed for 7 h. After cooling, the solution was filtered through a plug of celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:1) to afford the desired bicyclic compound **653** (55 mg, 61%) as a white solid.

TLC R_f 0.22 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = -25$ (c 1.0, CHCl_3).

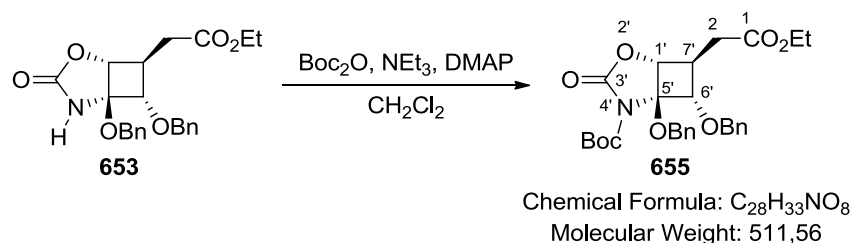
IR (film) 3286, 1757, 1730 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.24 (m, 10H, Ph), 5.61 (s, 1H, NH), 4.62 – 4.48 (m, 3H, CH_2Ph), 4.48 – 4.41 (m, 2H, CH_2Ph , H-1'), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.00 (dd, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 1H, H-6'), 2.56 (dd, $J = 16.0, 5.9$ Hz, 1H, H-2a), 2.44 (dd, $J = 16.0, 7.4$ Hz, 1H, H-2b), 2.33 (m, 1H, H-7'), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9 (CO), 158.7 (NCO), 137.4 (Cq-Ar), 136.9 (Cq-Ar), 128.69 (2 CH-Ar), 128.66 (2 CH-Ar), 128.4 (CH-Ar), 128.3 (2 CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 91.7 (C-5'), 80.8 (C-1' or C-6'), 75.8 (C-1' or C-6'), 72.8 (CH_2Ph), 65.8 (CH_2Ph), 61.0 (CH_2CH_3), 42.3 (C-7'), 34.7 (C-2), 14.3 (CH_2CH_3).

HRMS (ESI) m/z 434.154 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}$: 434.157).

Ethyl 2-(*N*-tertbutyloxycarbonyl-(1*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-5,6-bis(benzyloxy)-3-oxo-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-yl)acetate (**655**).



Boc_2O (83 mg, 0.38 mmol, 2 equiv), NEt_3 (53 μL , 0.38 mmol, 2 equiv) and DMAP (7 mg, 0.057 mmol, 0.3 equiv) were added to a solution of **653** (78 mg, 0.19 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL). The solution was stirred for 3 h and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (6 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:2) to afford the desired bicyclic compound **655** (82 mg, 84%) as a white solid.

TLC R_f 0.56 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = -42$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (film) 1816, 1736 cm^{-1} .

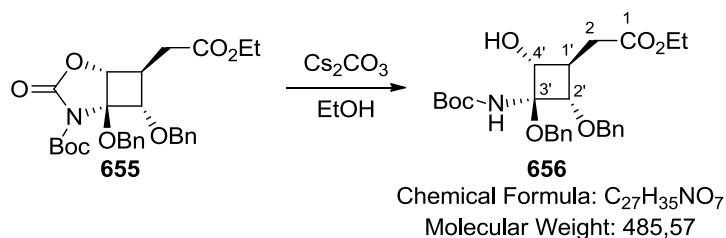
PARTIE EXPERIMENTALE

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.24 (m, 10H, Ph), 4.78 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.59 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.53 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.36 (m, 1H, H-1' or H-6'), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.09 – 4.02 (m, 1H, H-1' or H-6'), 2.50 (m, 1H, H-2a), 2.41 – 2.27 (m, 2H, H-2b, H-7'), 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.7 (CO), 152.8 (NCO), 149.1 (NCO), 137.7 (Cq-Ar), 136.4 (Cq-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 128.0 (3 CH-Ar), 127.8 (2 CH-Ar), 94.3 (C-5'), 84.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.2 (C-1' or C-6'), 73.1 (CH_2Ph), 72.8 (C-1' or C-6'), 66.4 (CH_2Ph), 61.1 (CH_2CH_3), 42.3 (C-7'), 34.5 (C-2), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.3 (CH_2CH_3).

HRMS (ESI) m/z 534.204 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_8\text{Na}$: 534.204).

Ethyl 2-((1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxycyclobutyl)acetate (**656**).



Cs_2CO_3 (10 mg, 0.029 mmol, 0.2 equiv) was added to a solution of **655** (83 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) in EtOH (6 mL). The solution was stirred for 21 h and concentrated under reduced pressure. Water (2 mL) was added and pH was adjusted to 7 with 0.1 N HCl. The product was extracted with CH_2Cl_2 (5 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:1) to afford the desired cyclobutane **656** (57 mg, 72%) as a colorless oil.

TLC R_f 0.49 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = -25$ (c 1.0, CHCl_3).

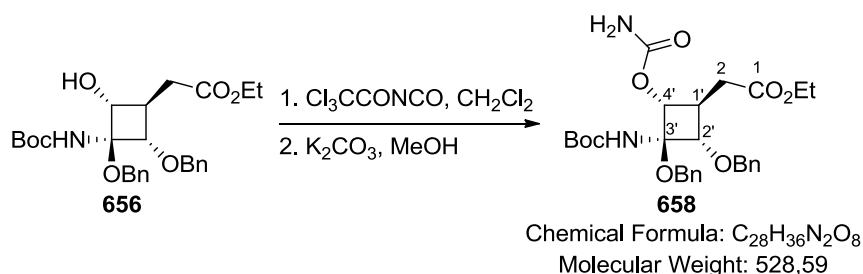
IR (film) 3417, 1732, 1483 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.23 (m, 10H, Ph), 6.01 – 5.95 (br s, 1H, NH), 4.61 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.56 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.55 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.43 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-2' or H-4'), 3.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-2' or H-4'), 2.51 (dd, $J = 6.9$, 2.3 Hz, 2H, H-2), 2.37 (m, 1H, H-1'), 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 172.3 (CO), 156.3 (NCO), 138.1 (Cq-Ar), 137.6 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.5 (2 CH-Ar), 128.21 (CH-Ar), 128.17 (2 CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 89.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ or C-3'), 80.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$ or C-3'), 77.7 (C-2' or C-4'), 73.6 (C-2' or C-4'), 72.6 (CH_2Ph), 65.7 (CH_2Ph), 60.8 (CH_2CH_3), 41.8 (C-3), 36.2 (C-2), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.3 (CH_2CH_3).

HRMS (ESI) m/z 508.223 ($[M + Na]^+$, calcd. for $C_{27}H_{35}NO_7Na$: 508.231).

Ethyl 2-((1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-bis(benzyloxy)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-(carbamoyloxy)cyclobutyl)acetate (**658**).



Trichloroacetyl isocyanate (35 μ L, 0.29 mmol, 1.3 equiv) was added to a solution of **656** (109 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL) cooled to 0 $^{\circ}C$. The solution was stirred at rt for 16 h and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (0.7 mL) and K_2CO_3 (3 mg, 0.022 mmol, 0.1 equiv) was added. The solution was stirred for 7.5 h. Saturated aqueous NH_4Cl (2 mL) was added and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:2 to 1:1) to afford the desired carbamate **658** (101 mg, 85%) as a white solid.

TLC R_f 0.13 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = -33$ (c 1.0, $CHCl_3$).

IR (film) 3423, 2931, 1724, 1158 cm^{-1} .

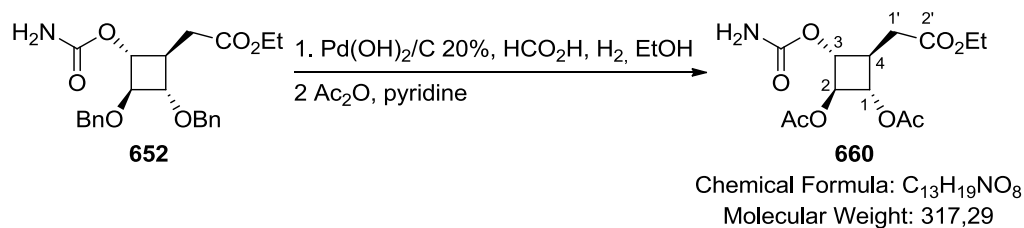
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.17 (m, 10H, Ph), 5.69 (br s, 1H, $NHBoc$), 4.87 (br s, 2H, NH_2), 4.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-2' or H-4'), 4.65 (m, 1H, CH_2Ph), 4.56 – 4.37 (m, 3H, CH_2Ph), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-2' or H-4'), 2.59 – 2.44 (m, 2H, H-2), 2.38 (m, 1H, H-1'), 1.42 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.5 (CO), 155.3 (2 NCO), 138.2 (Cq-Ar), 137.7 (Cq-Ar), 128.6 (2 CH-Ar), 128.4 (3 CH-Ar), 128.1 (3 CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 89.3 (C-3'), 79.8 ($C(CH_3)_3$), 78.5 (C-2' or C-4'), 73.4 (C-2' or C-4'), 73.0 (CH_2Ph), 65.9 (CH_2Ph), 60.8 (CH_2CH_3), 40.6 (C-1'), 36.0 (C-2), 28.3 ($C(CH_3)_3$), 14.3 (CH_2CH_3).

HRMS (ESI) m/z 551.230 ($[M + Na]^+$, calcd. for $C_{28}H_{36}N_2O_8Na$: 551.236).

PARTIE EXPERIMENTALE

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-(Carbamoyloxy)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)cyclobutane-1,2-diyl diacetate (**660**).



Pd(OH)₂/C 20% (15 mg) and HCO₂H (2 drops) were added to a solution of **652** (95 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) in EtOH (3 mL). The solution was placed under H₂ atmosphere and stirred until disappearance of the starting material (25 h). The solution was filtered through celite and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in pyridine (6 mL) and Ac₂O (1.7 mL) was added. The solution was stirred at rt for 17 h. The solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:1 to 2:1) to afford the desired ester **660** (66 mg, 90%) as a white solid.

TLC *R_f* 0.31 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 2:1).

[α]_D²⁰ = +2 (c 1.0, CHCl₃).

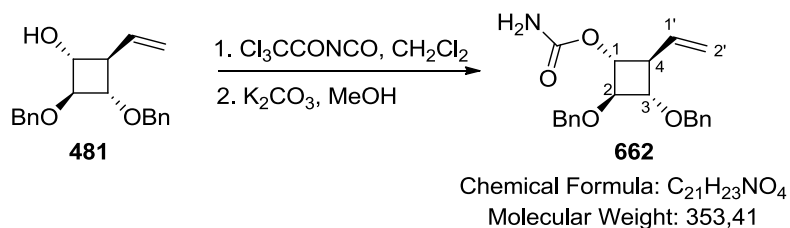
IR (film) 3474, 1725, 1225 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.09 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-2), 5.06 – 4.97 (br s, 2H, NH₂), 4.68 (dd, *J* = 7.7, 6.3 Hz, 1H, H-1 or H-3), 4.61 (dd, *J* = 7.8, 6.3 Hz, 1H, H-1 or H-3), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.72 (m, 2H, H-1'), 2.38 (m, 1H, H-4), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.4 (CO), 170.4 (CO), 170.0 (CO), 155.8 (NCO), 74.4 (C-2), 70.7 (C-1 or C-3), 70.0 (C-1 or C-3), 60.7 (CH₂CH₃), 38.9 (C-4), 35.4 (C-1'), 20.8 (2 CH₃), 14.2 (CH₂CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 340.099 ([M + Na]⁺, calcd. for C₁₃H₁₉NO₈Na: 340.100).

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-vinylcyclobutyl carbamate (**662**).



Trichloroacetyl isocyanate (32 μL, 0.27 mmol, 1.3 equiv) was added to a solution of **481** (64 mg, 0.21 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.58 mL) cooled to 0 °C. The solution was stirred for 16 h and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (0.49 mL) and K₂CO₃ (3 mg, 0.021 mmol, 0.1 equiv) was added. The solution was stirred

for 8 h. Saturated aqueous NH_4Cl (2 mL) was added and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:3 to 1:1) to afford the desired carbamate **662** (71 mg, 97%) as a white solid.

TLC R_f 0.46 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3$ (c 1.0, CHCl_3).

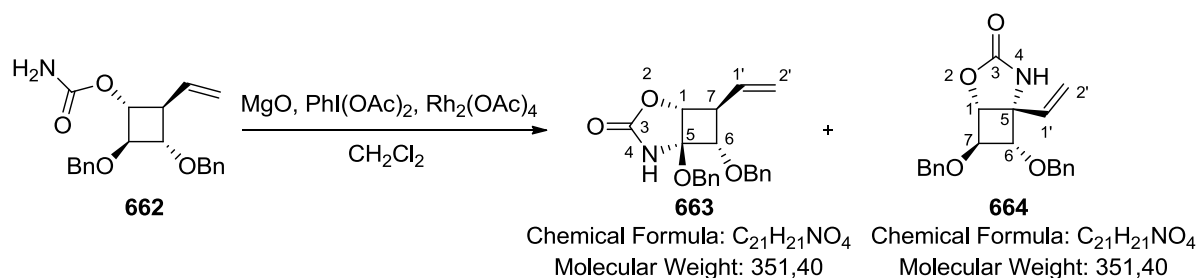
IR (film) 3354, 1718, 1326, 1087 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.18 (m, 10H, Ph), 5.90 (ddd, $J = 17.3, 10.2, 7.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.14 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, H-2'a), 5.04 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-2'b), 4.94 – 4.74 (br s, 2H, NH_2), 4.61 – 4.44 (m, 5H, 2 CH_2Ph , H-2), 3.90 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-1 or H-3), 3.56 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.43 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.0 (NCO), 137.84 (Cq-Ar), 137.82 (Cq-Ar), 136.3 (C-1'), 128.52 (2 CH-Ar), 128.50 (2 CH-Ar), 128.0 (2 CH-Ar), 127.9 (4 CH-Ar), 116.4 (C-2'), 82.6 (C-2), 77.1 (C-1 or C-3), 72.4 (C-1 or C-3), 71.62 (CH_2Ph), 71.57 (CH_2Ph), 46.3 (C-4).

HRMS (ESI) m/z 376.148 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$: 376.152).

(1*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-5,6-bis(benzyloxy)-7-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (**663**) and (1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-6,7-bis(benzyloxy)-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-one (**664**).



MgO (24 mg, 0.60 mmol, 2.3 equiv), PhI(OAc)_2 (115 mg, 0.36 mmol, 1.4 equiv) and $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (19 mg, 0.025 mmol, 0.1 equiv) were added to a solution of carbamate **662** (90 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) in degassed CH_2Cl_2 (1.8 mL). The solution was refluxed for 8.5 h, a second portion of $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (19 mg, 0.025 mmol, 0.1 equiv) was added and the solution was refluxed for 15.5 h. After cooling, the solution was filtered through a plug of celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:2) to afford the bicyclic compounds **663** (50 mg, 56%) and **664** (15 mg, 17%) as pale yellow oils.

Compound **663**:

TLC R_f 0.48 (silica gel, EtOAc/toluene, 1:3).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7$ (c 0.6, CHCl_3).

IR (film) 3272, 1760 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.26 (m, 10H, Ph), 5.86 (m, 1H, H-1'), 5.57 (br s, 1H, NH), 5.17 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-2'a), 5.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-2'b), 4.63 (d,

PARTIE EXPERIMENTALE

$J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.57 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.50 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.44 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.30 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-1 or H-6), 4.02 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H, H-1 or H-6), 2.68 (m, 1H, H-7).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.2 (NCO), 137.2 (Cq-Ar), 136.8 (Cq-Ar), 134.3 (C-1'), 128.76 (2 CH-Ar), 128.72 (2 CH-Ar), 128.4 (CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 128.2 (2 CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 117.4 (C-2'), 91.1 (C-5), 81.0 (C-1 or C-6), 76.4 (C-1 or C-6), 72.5 (CH_2Ph), 65.9 (CH_2Ph), 49.0 (C-7).

HRMS (ESI) m/z 374.136 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$: 374.136).

Compound **664**:

TLC R_f 0.45 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = +54$ (c 1.0, CHCl_3).

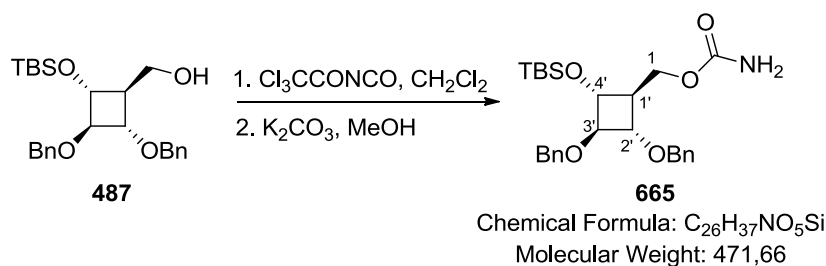
IR (film) 3279, 1755 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.24 (m, 10H, Ph), 5.81 (dd, $J = 17.3, 10.6$ Hz, 1H, H-1'), 5.71 (br s, 1H, NH), 5.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-2'a), 5.21 (s, 1H, H-2'b), 4.57 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.56 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.51 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-1 or H-6), 4.11 (dd, $J = 5.3, 3.5$ Hz, 1H, H-7), 3.96 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-1 or H-6).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.2 (NCO), 137.1 (Cq-Ar), 136.9 (Cq-Ar), 136.2 (C-1'), 128.74 (2 CH-Ar), 128.73 (2 CH-Ar), 128.4 (CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 128.24 (2 CH-Ar), 128.21 (2 CH-Ar), 116.7 (C-2'), 84.2 (C-7), 81.3 (C-1 or C-6), 78.9 (C-1 or C-6), 72.22 (CH_2Ph), 72.21 (CH_2Ph), 62.1 (C-5).

HRMS (ESI) m/z 374.148 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$: 374.136).

((1S,2S,3R,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)cyclobutyl)methyl carbamate (665).



Trichloroacetyl isocyanate (27 μL , 0.22 mmol, 1.3 equiv) was added to a solution of **487** (74 mg, 0.17 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) cooled to 0 $^\circ\text{C}$. The solution was stirred for 15 h and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (0.42 mL) and K_2CO_3 (2 mg, 0.017 mmol, 0.1 equiv) was added. The solution was stirred for 23.5 h. Saturated aqueous NH_4Cl (1 mL) was added and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:3) to afford the desired carbamate **665** (76 mg, 93%) as a white solid.

TLC R_f 0.41 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

$[\alpha]_D^{20} = -2$ (c 1.0, CHCl_3).

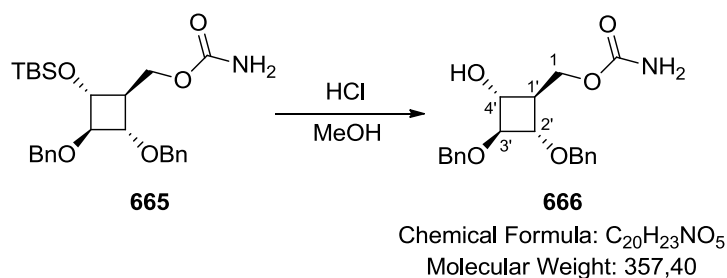
IR (film) 3353, 1720, 1331 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.16 (m, 10H, Ph), 4.70 – 4.60 (br s, 2H, NH_2), 4.55 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.48 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.43 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.09 (m, 2H, H-1), 3.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-3'), 3.59 (m, 1H, H-2' or H-4'), 3.41 (m, 1H, H-2' or H-4'), 1.93 (m, 1H, H-1'), 0.82 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.02 (s, 3H, CH_3), 0.00 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 156.8 (NCO), 138.2 (Cq-Ar), 138.1 (Cq-Ar), 128.54 (2 CH-Ar), 128.52 (2 CH-Ar), 127.92 (2 CH-Ar), 127.86 (4 CH-Ar), 86.0 (C-3'), 74.7 (C-2' or C-4'), 71.74 (CH_2Ph), 71.73 (CH_2Ph), 68.4 (C-2' or C-4'), 63.9 (C-1), 44.3 (C-1'), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.5 (CH_3), -4.7 (CH_3).

HRMS (ESI) m/z 494.237 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{SiNa}$: 494.233).

((1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-hydroxycyclobutyl)methyl carbamate (**666**).



HCl (2 M, 0.5 mL, 1.0 mmol, 2 equiv) was added to a solution of **665** (240 mg, 0.51 mmol, 1 equiv) in MeOH (2 mL). The solution was stirred at rt for 2.5 h. NaHCO_3 was added and the solution was stirred for 5 min. Water was added and the product was extracted with EtOAc (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95) to afford the desired alcohol **666** (155 mg, 85%) as a white solid.

TLC R_f 0.16 (silica gel, MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95).

$[\alpha]_D^{20} = -4$ (c 1.0, CHCl_3).

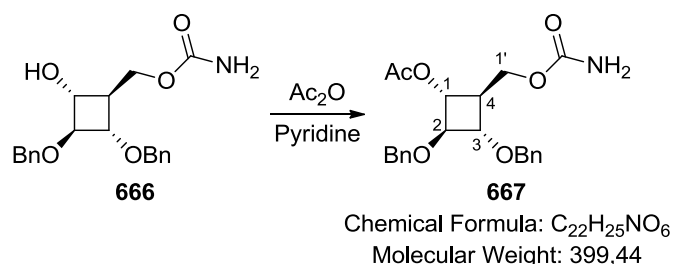
IR (film) 3351, 1705, 1331 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ 7.39 – 7.23 (m, 10H, Ph), 4.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.57 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.56 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.51 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, H-1), 3.78 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-3'), 3.57 (m, 1H, H-2' or H-4'), 3.49 (m, 1H, H-2' or H-4'), 1.92 (m, 1H, H-1').

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, MeOD) δ 159.8 (NCO), 139.6 (Cq-Ar), 139.4 (Cq-Ar), 129.36 (2 CH-Ar), 129.34 (2 CH-Ar), 129.0 (4 CH-Ar), 127.74 (CH-Ar), 128.70 (CH-Ar), 86.6 (C-3'), 75.7 (C-2' or C-4'), 72.6 (CH_2Ph), 72.2 (CH_2Ph), 68.9 (C-2' or C-4'), 64.4 (C-1), 45.5 (C-1').

HRMS (ESI) m/z 380.145 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$: 380.147).

PARTIE EXPERIMENTALE

(1R,2R,3S,4S)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((carbamoyloxy)methyl)cyclobutyl acetate (**667**).

Ac₂O (1 mL) was added to a solution of **666** (68 mg, 0.19 mmol, 1 equiv) in pyridine (5 mL). The solution was stirred at rt for 15 h. Water was added and the product was extracted with EtOAc (1 ×). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:1) to afford the desired ester **667** (71 mg, 93%) as a white solid.

TLC *R_f* 0.17 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:1).

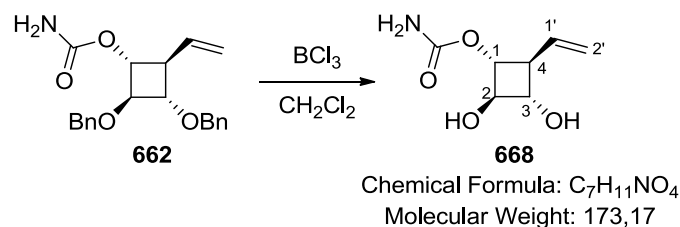
[α]_D²⁰ = −5 (c 1.0, CHCl₃).

IR (film) 3363, 2923, 1738, 1238 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.24 (m, 10H, Ph), 4.77 – 4.65 (br s, 2H, NH₂), 4.63 – 4.55 (m, 4H, H-1 or H-3, CH₂Ph), 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.28 (dd, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H, H-1'a), 4.18 (dd, *J* = 11.4, 5.5 Hz, 1H, H-1'b), 3.97 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-2), 3.66 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.13 (m, 1H, H-4), 2.03 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (CO), 156.7 (NCO), 138.0 (C_q-Ar), 137.8 (C_q-Ar), 128.59 (2 CH-Ar), 128.57 (2 CH-Ar), 128.1 (2 CH-Ar), 128.01 (CH-Ar), 127.98 (CH-Ar), 127.9 (2 CH-Ar), 82.7 (C-2), 74.7 (C-1 or C-3), 72.0 (CH₂Ph), 71.8 (CH₂Ph), 69.2 (C-1 or C-3), 63.6 (C-1'), 42.6 (C-4), 21.0 (CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 422.153 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₂H₂₅NO₆Na: 422.157).

(1R,2R,3S,4S)-2,3-Dihydroxy-4-vinylcyclobutyl carbamate (**668**).

BCl₃ (1 M in CH₂Cl₂, 14 mL, 14 mmol, 12 equiv) was added to a solution of carbamate **662** (411 mg, 1.16 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (12 mL) cooled to −60 °C. The solution was allowed to warm up slowly to rt overnight. MeOH/H₂O (20:1, 50 mL) was added and the solution was concentrated under reduced pressure. The process was repeated 1 time. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 10:90 to 15:85) to afford the desired diol **668** (169 mg, 84%) as a white solide.

TLC R_f 0.23 (silica gel, MeOH/CH₂Cl₂, 15:85).

$[\alpha]_D^{20} = -25$ (c 1.0, MeOH).

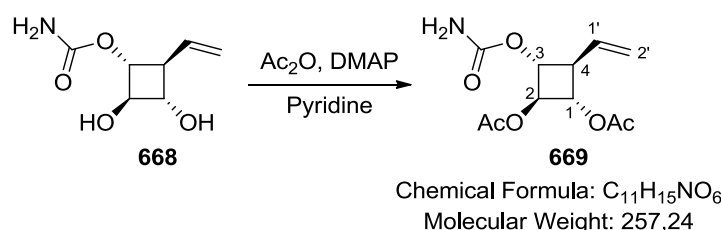
IR (film) 3340, 1698, 1325, 1075 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 5.96 (ddd, $J = 17.3, 10.4, 6.9$ Hz, 1H, H-1'), 5.17 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-2'a), 5.06 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-2'b), 4.30 (m, 1H, H-1 or H-3), 3.79 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-2), 3.44 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.22 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 159.2 (NCO), 137.7 (C-1'), 115.9 (C-2'), 79.2 (C-2), 74.4 (C-1 or C-3), 73.3 (C-1 or C-3), 48.8 (C-4).

HRMS (ESI) m/z 196.056 ([M + Na]⁺, calcd. for C₇H₁₁NO₄Na: 196.058).

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-(Carbamoyloxy)-4-vinylcyclobutane-1,2-diyl diacetate (**669**).



Ac₂O (0.31 mL, 3.30 mmol, 6 equiv) and DMAP (136 mg, 1.11 mmol, 2 equiv) were added to a solution of diol **668** (96 mg, 0.55 mmol, 1 equiv) in pyridine (5.5 mL). The solution was stirred at rt for 17 h. Et₂O (38 mL) was added and the organic layer was washed successively with 1% aqueous HCl (22 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (38 mL) and brine (38 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:2 to 1:1) to afford the desired cyclobutane **669** (115 mg, 81%) as a colorless oil.

TLC R_f 0.33 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:1).

$[\alpha]_D^{20} = -9$ (c 1.0, CHCl₃).

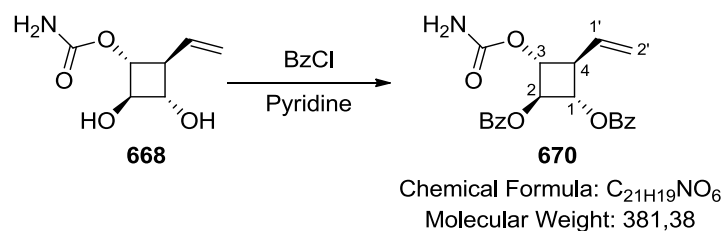
IR (film) 3374, 1728, 1220 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.95 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.7$ Hz, 1H, H-1'), 5.22 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-2'a), 5.15 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-2'b), 5.09 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-2), 4.99 – 4.86 (br s, 2H, NH₂), 4.73 (m, 1H, H-1 or H-3), 4.68 (m, 1H, H-1 or H-3), 2.65 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 2.06 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.13 (CO), 170.10 (CO), 155.6 (NCO), 134.2 (C-1'), 117.3 (C-2'), 75.2 (C-2), 70.7 (C-1 or C-3), 69.9 (C-1 or C-3), 45.1 (C-4), 20.8 (2 CH₃).

HRMS (ESI) m/z 280.078 ([M + Na]⁺, calcd. for C₁₁H₁₅NO₆Na: 280.079).

PARTIE EXPERIMENTALE

(1S,2R,3R,4S)-3-(Carbamoyloxy)-4-vinylcyclobutane-1,2-diyl dibenzoate (**670**).

BzCl (0.19 mL, 1.64 mmol, 4.6 equiv) was added to a solution of diol **668** (62 mg, 0.36 mmol, 1 equiv) in pyridine (3.6 mL) cooled at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 1 h. MeOH was added and the solution was diluted in EtOAc. The organic layer was washed with water and 1N HCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:2 to 1:1) to afford the desired cyclobutane **670** (118 mg, 87%) as a white solid.

TLC R_f 0.25 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2).

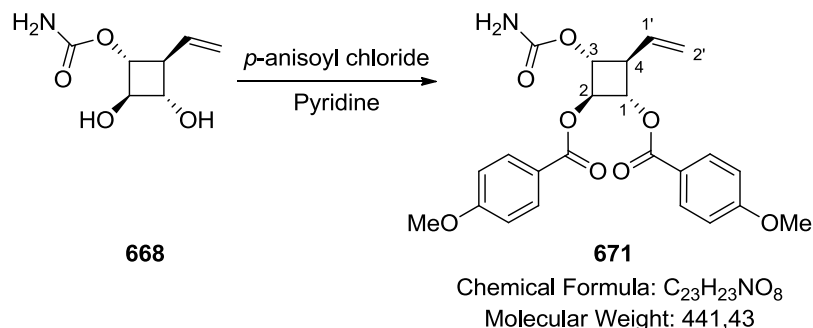
$[\alpha]_D^{20} = +48$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (film) 3374, 1721, 1275 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 2H, Ph), 8.06 (s, 2H, Ph), 7.62 – 7.53 (m, 2H, Ph), 7.49 – 7.40 (m, 4H, Ph), 6.12 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 6.5$ Hz, 1H, H-1'), 5.53 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-2), 5.34 (dt, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H, H-2'a), 5.23 (dt, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H, H-2'b), 5.16 (dd, $J = 7.9, 6.3$ Hz, 1H, H-1 or H-3), 4.96 (dd, $J = 8.1, 6.3$ Hz, 1H, H-1 or H-3), 4.85 – 4.67 (br s, 2H, NH₂), 2.90 (qd, $J = 7.9$ Hz, 1.0 Hz, 1H, H-4).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.72 (CO), 165.67 (CO), 155.4 (NCO), 134.3 (C-1'), 133.5 (2 CH-Ar), 130.1 (3 CH-Ar), 130.0 (3 CH-Ar), 129.5 (Cq-Ar), 129.4 (Cq-Ar), 128.55 (CH-Ar), 128.54 (CH-Ar), 117.5 (C-2'), 75.6 (C-2), 71.0 (C-1 or C-3), 70.6 (C-1 or C-3), 45.8 (C-4).

HRMS (ESI) m/z 404.109 ([M+Na]⁺, calcd. for C₂₁H₁₉NO₆Na: 404.110).

(1S,2R,3R,4S)-3-(carbamoyloxy)-4-vinylcyclobutane-1,2-diyl bis(4-methoxybenzoate) (**671**).

p-Anisoyl chloride (0.22 mL, 1.59 mmol, 4.6 equiv) was added to a solution of diol **668** (60 mg, 0.35 mmol, 1 equiv) in pyridine (3.5 mL) cooled at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 2 h. The solution was quenched with ice and diluted with Et₂O. The product was

extracted with Et₂O (4 ×). The combined organic layer was washed with 1N HCl until pH 5, water, saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 2:3) to afford the desired cyclobutane **671** (110 mg, 72%) as a white solid.

TLC *R_f* 0.19 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 2:3).

[α]_D²⁰ = +85 (c 1.0, CHCl₃).

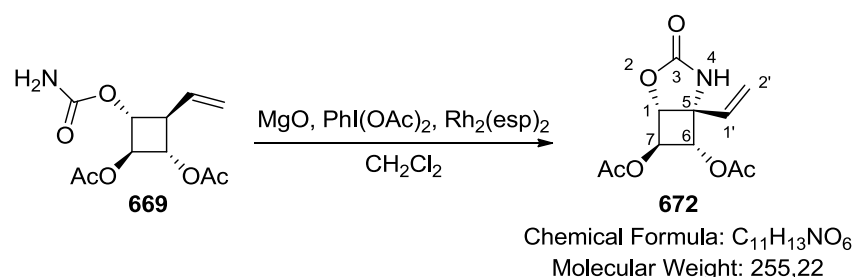
IR (film) 1712, 1604, 1251, 1167, 1095 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H, Ph), 6.95 – 6.87 (m, 4H, Ph), 6.11 (ddd, *J* = 17.1, 10.5, 6.5 Hz, 1H, H-1'), 5.49 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-2), 5.33 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-2'a), 5.22 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-2'b), 5.12 (m, 1H, H-1 or H-3), 4.93 (m, 1H, H-1 or H-3), 4.88 – 4.71 (br s, 2H, NH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.85 (m, 1H, H-4).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.42 (Cq-OCH₃ or CO), 165.36 (Cq-OCH₃ or CO), 163.8 (2 Cq-OCH₃ or CO), 155.5 (NCO), 134.4 (C-1'), 132.2 (2 CH-Ar), 132.1 (2 CH-Ar), 121.83 (Cq-Ar), 121.77 (Cq-Ar), 117.3 (C-2'), 113.80 (2 CH-Ar), 113.78 (2 CH-Ar), 75.3 (C-1 or C-2 or C-3), 71.1 (C-1 or C-2 or C-3), 70.3 (C-1 or C-2 or C-3), 55.59 (OCH₃), 55.58 (OCH₃), 45.9 (C-4).

HRMS (ESI) *m/z* 464.130 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₃H₂₃NO₈Na: 464.132).

(1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-3-Oxo-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptane-6,7-diyl diacetate (**672**).



MgO (24 mg, 0.59 mmol, 2.3 equiv), PhI(OAc)₂ (113 mg, 0.35 mmol, 1.4 equiv) and Rh₂(esp)₂ (9.5 mg, 0.013 mmol, 0.05 equiv) were added to a solution of carbamate **669** (65 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in degassed CH₂Cl₂ (1.8 mL). The solution was refluxed for 8 h, a second portion of Rh₂(esp)₂ (19 mg, 0.025 mmol, 0.1 equiv) was added and the solution was refluxed for 16 h. After cooling, the solution was filtered through a plug of celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 2:1) to afford the bicyclic compound **672** (20 mg, 30%) as a colorless oil.

TLC *R_f* 0.46 (silica gel, Et₂O/CH₂Cl₂, 1:1).

[α]_D²⁰ = +57 (c 1.0, CHCl₃).

IR (film) 3293, 1747, 1220 cm⁻¹.

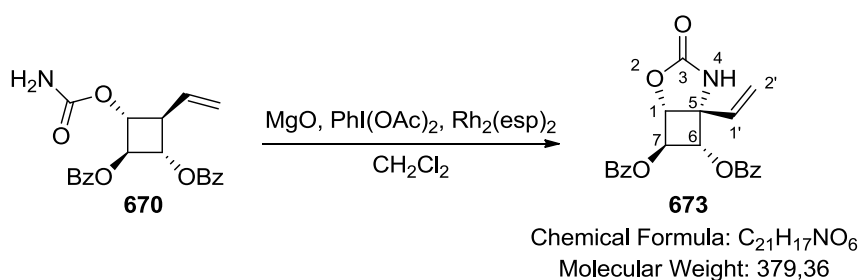
PARTIE EXPERIMENTALE

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.03 (dd, *J* = 17.3, 10.6 Hz, 1H, H-1'), 5.99 (s, 1H, NH), 5.43 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H-2'a), 5.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-2'b), 5.15 (dd, *J* = 5.8, 3.5 Hz, 1H, H-7), 5.08 (dd, *J* = 5.8, 1.7 Hz, 1H, H-6), 4.62 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H, H-1), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.0 (CO), 169.4 (CO), 158.8 (NCO), 134.9 (C-1'), 118.1 (C-2'), 78.4 (C-1), 76.9 (C-7), 74.4 (C-6), 62.6 (C-5), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 278.063 ([M + Na]⁺, calcd. for C₁₁H₁₃NO₆Na: 278.064).

(1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-3-Oxo-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptane-6,7-diyl dibenzoate (**673**).



MgO (26 mg, 0.65 mmol, 2.3 equiv), PhI(OAc)₂ (127 mg, 0.39 mmol, 1.4 equiv) and Rh₂(esp)₂ (32 mg, 0.04 mmol, 0.15 equiv) were added to a solution of carbamate **670** (108 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) in degassed CH₂Cl₂ (2 mL). The solution was refluxed for 16 h. A second portion of Rh₂(esp)₂ (11 mg, 0.014 mmol, 0.05 equiv) was added and the solution was refluxed for 8 h. After cooling, the solution was filtered through a plug of celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/toluene, 1:7 to 1:6) to afford the bicyclic compound **673** (42 mg, 40%) as a colorless oil.

TLC *R_f* 0.48 (silica gel, EtOAc/toluene, 1:3).

[α]_D²⁰ = +97 (c 1.0, CHCl₃).

IR (film) 3321, 1762, 1722, 1248 cm⁻¹.

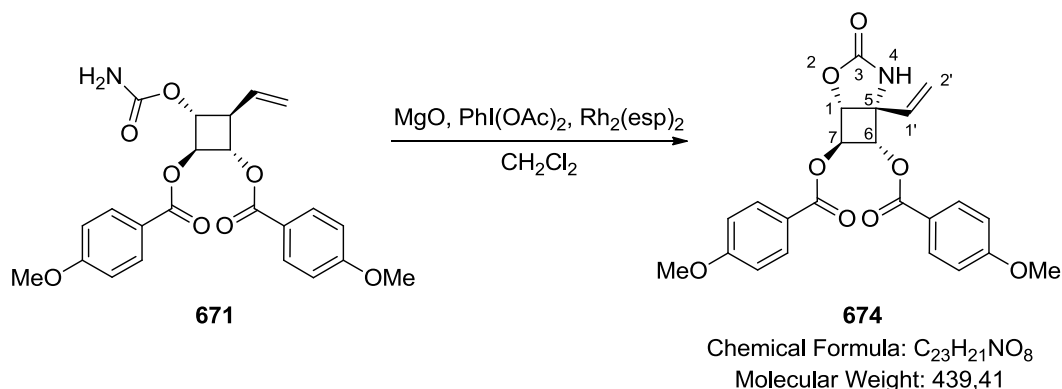
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 – 8.04 (m, 4H, Ph), 7.65 – 7.56 (m, 2H, Ph), 7.51 – 7.43 (m, 4H, Ph), 6.20 (dd, *J* = 17.3, 10.7 Hz, 1H, H-1'), 5.96 – 5.90 (br s, 1H, NH), 5.54 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H-2'a), 5.50 – 5.47 (m, 2H, H-6, H-7), 5.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-2'b), 4.85 (dd, *J* = 2.8, 2.0 Hz, 1H, H-1).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.6 (CO), 165.2 (CO), 158.8 (NCO), 135.0 (C-1'), 134.0 (CH-Ar), 133.9 (CH-Ar), 130.2 (2 CH-Ar), 130.1 (2 CH-Ar), 128.82 (Cq-Ar), 128.78 (2 CH-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 128.6 (Cq-Ar), 118.2 (C-2'), 78.7 (C-1), 77.6 (C-6 or C-7), 75.1 (C-6 or C-7), 63.0 (C-5).

HRMS (ESI) *m/z* 402.094 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₁H₁₇NO₇Na: 402.095).

(1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-3-oxo-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptane-6,7-diyl
methoxybenzoate) (**674**).

bis(4-



MgO (21 mg, 0.52 mmol, 2.3 equiv), PhI(OAc)₂ (102 mg, 0.32 mmol, 1.4 equiv) and Rh₂(esp)₂ (17 mg, 0.023 mmol, 0.10 equiv) were added to a solution of carbamate **671** (100 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) in degassed CH₂Cl₂ (1.6 mL). The solution was refluxed for 14 h. A second portion of Rh₂(esp)₂ (17 mg, 0.023 mmol, 0.10 equiv) was added and the solution was refluxed for 9 h. After cooling, the solution was filtered through a plug of celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/toluene, 1:4) to afford the bicyclic compound **674** (40 mg, 40%) as a colorless oil.

TLC *R_f* 0.27 (silica gel, EtOAc/toluene, 1:4).

[α]_D²⁰ = +144 (c 1.0, CHCl₃).

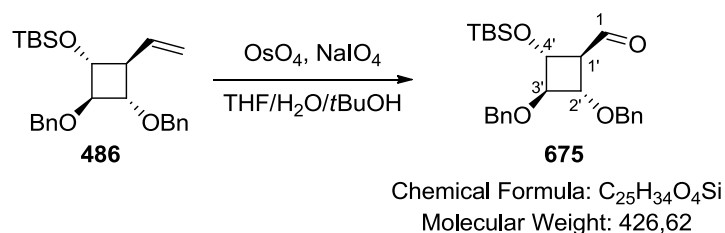
IR (film) 3326, 1761, 1716, 1605, 1250, 1168, 1100 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, Ph), 8.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, Ph), 6.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H, Ph), 6.19 (dd, *J* = 17.3, 10.7 Hz, 1H, H-1'), 5.91 – 5.85 (br s, 1H, NH), 5.53 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-2'a), 5.47 – 5.38 (m, 3H, H-1 or H-6, H-7, H-2'b), 4.82 (dd, *J* = 3.1, 1.5 Hz, 1H, H-1 or H-6), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.3 (Cq-OCH₃ or CO), 164.9 (Cq-OCH₃ or CO), 164.2 (Cq-OCH₃ or CO), 164.1 (Cq-OCH₃ or CO), 158.8 (NCO), 135.2 (C-1'), 132.3 (2 CH-Ar), 132.2 (2 CH-Ar), 121.1 (Cq-Ar), 120.8 (Cq-Ar), 118.0 (C-2'), 114.04 (2 CH-Ar), 113.97 (2 CH-Ar), 78.8 (C-1 or C-6 or C-7), 77.4 (C-1 or C-6 or C-7), 75.0 (C-1 or C-6 or C-7), 63.0 (C-5), 55.65 (OCH₃), 55.64 (OCH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 462.110 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₃H₂₁NO₈Na: 462.116).

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)cyclobutanecarbaldehyde
(**675**).



PARTIE EXPERIMENTALE

To a solution of **486** (125 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) in a mixture of THF/H₂O (4:1, 0.88 mL) were added OsO₄ (2.5%wt in *t*-BuOH, 0.11 mL, 0.012 mmol, 0.04 equiv) and NaIO₄ (157 mg, 0.74 mmol, 2.5 equiv). The solution was stirred at rt for 5 h. Saturated aqueous Na₂S₂O₃ was added and the product was extracted with EtOAc (3 ×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:19 to 1:5) to afford the desired aldehyde **675** (77 mg, 61%) as a yellow oil.

TLC *R_f* 0.18 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:19).

[α]_D²⁰ = +2 (c 1.0, CHCl₃).

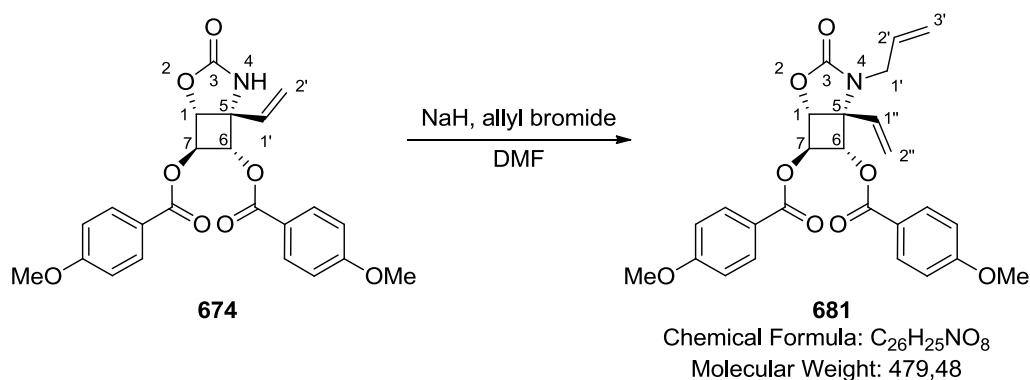
IR (film) 2930, 2858, 1715 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 9.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CHO), 7.35 – 7.29 (m, 2H, Ph), 7.21 – 7.04 (m, 8H, Ph), 4.55 (s, 2H, CH₂Ph), 4.23 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.18 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.19 (m, 1H, H-2' or H-4'), 4.04 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-3'), 3.69 (m, 1H, H-2' or H-4'), 2.61 (td, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 1H, H-1'), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, CH₃), 0.02 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 198.5 (CHO), 138.6 (C_q-Ar), 138.0 (C_q-Ar), 128.65 (2 CH-Ar), 128.64 (2 CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 127.94 (2 CH-Ar), 127.86 (2 CH-Ar), 127.4 (CH-Ar), 85.2 (C-3'), 75.2 (C-2' or C-4'), 72.1 (CH₂Ph), 71.7 (CH₂Ph), 68.4 (C-2' or C-4'), 57.2 (C-1'), 25.9 (C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)₃), -4.7 (CH₃), -4.8 (CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* 449.209 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₅H₃₄O₄SiNa: 449.212).

(1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-4-allyl-3-oxo-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptane-6,7-diyl bis(4-methoxybenzoate) (**681**).



NaH (60%, 6 mg, 0.15 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of oxazolidinone **674** (56 mg, 0.13 mmol 1 equiv) in DMF (0.49 mL) cooled at 0 °C. The solution was stirred 30 min at 0 °C then 1 h at rt. Allyl bromide (22 μL, 0.26 mmol, 2 equiv) was added and the solution was stirred at rt for 2 h. Saturated aqueous NH₄Cl was added and the product was extracted with Et₂O (7 ×). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:4 to 3:7) to afford the desired diene **681** (37 mg, 61%) as a colorless oil.

TLC R_f 0.50 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:1).

$[\alpha]_D^{20} = +81$ (c 1.0, toluene).

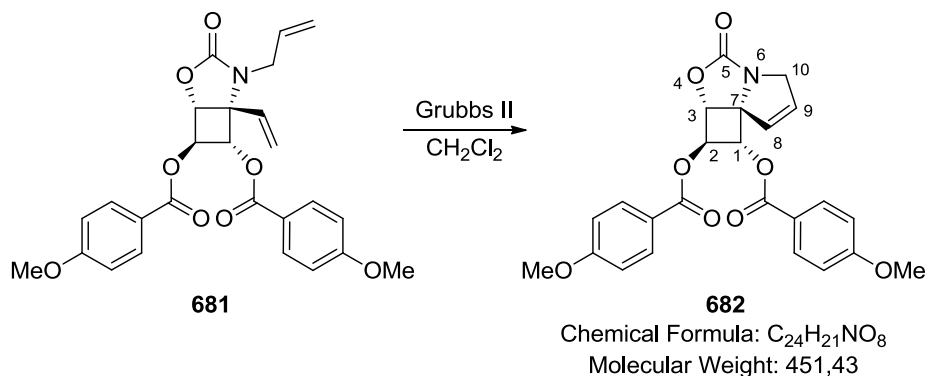
IR (film) 1763, 1717, 1604, 1251, 1167, 1099 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ 8.05 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, Ph), 8.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ph), 6.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H, Ph), 5.83 (m, 1H, H-2'), 5.75 (m, 1H, H-1 or H-6 or H-7), 5.65 – 5.44 (m, 3H, H-1 or H-6 or H-7, H-1'', H-2''a), 5.04 (dd, $J = 10.1, 1.0$ Hz, 1H, H-2''b), 4.94 (dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H, H-3'a), 4.79 (dd, $J = 10.2, 1.3$ Hz, 1H, H-3'b), 4.34 (dd, $J = 3.5, 1.5$ Hz, 1H, H-1 or H-6 or H-7), 3.87 (dd, $J = 15.5, 5.9$ Hz, 1H, H-1'a), 3.75 (dd, $J = 15.6, 6.4$ Hz, 1H, H-1'b), 3.161 (s, 3H, OCH_3), 3.157 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ 165.2 (Cq- OCH_3 or CO), 164.8 (Cq- OCH_3 or CO), 164.3 (Cq- OCH_3 or CO), 164.2 (Cq- OCH_3 or CO), 157.8 (NCO), 134.4 (C-2' or C-1''), 133.7 (C-2' or C-1''), 132.6 (2 CH-Ar), 132.4 (2 CH-Ar), 121.9 (Cq-Ar), 121.8 (Cq-Ar), 119.8 (C-3' or C-2''), 117.8 (C-3' or C-2''), 114.2 (2 CH-Ar), 114.1 (2 CH-Ar), 78.1 (C-1 or C-6 or C-7), 76.0 (C-1 or C-6 or C-7), 73.8 (C-1 or C-6 or C-7), 67.0 (C-5), 54.95 (OCH_3), 54.94 (OCH_3), 46.0 (C-1').

HRMS (ESI) m/z 502.149 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{Na}$: 502.147).

Compound **682**.



A solution of Grubbs II catalyst (3 mg, 35 μmol , 0.05 equiv) in degassed CH_2Cl_2 (1 mL) was added to a solution of diene **681** (34 mg, 0.071 mmol, 1 equiv) in degassed CH_2Cl_2 (2.3 mL). The solution was refluxed for 6 h. After cooling, the solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 3:7 to 2:3) to afford the desired tricyclic compound **682** (30 mg, 94%) as a white solid.

TLC R_f 0.29 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 2:3).

$[\alpha]_D^{20} = +334$ (c 0.9, CHCl_3).

IR (film) 1768, 1719, 1606, 1255, 1168 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ph), 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ph), 6.96 – 6.90 (m, 4H, Ph), 6.15 – 6.08 (m, 2H, H-8, H-9), 5.57 (dd, $J = 6.2, 1.5$ Hz, 1H, H-1 or H-3), 5.42 (dd, $J = 6.2, 3.3$ Hz, 1H, H-2), 5.12 (dd, $J = 3.4, 1.6$ Hz, 1H, H-1 or

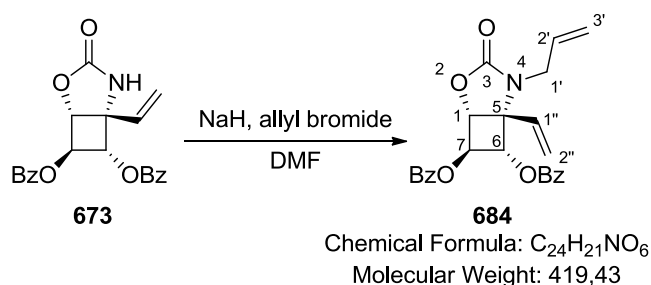
PARTIE EXPERIMENTALE

H-3), 4.46 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-10a), 3.873 (s, 3H, OCH₃), 3.867 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-10b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (Cq-OCH₃ or CO or NCO), 165.0 (Cq-OCH₃ or CO or NCO), 164.13 (Cq-OCH₃ or CO or NCO), 164.11 (Cq-OCH₃ or CO or NCO), 163.5 (Cq-OCH₃ or CO or NCO), 132.5 (C-8 or C-9), 132.3 (2 CH-Ar), 132.2 (2 CH-Ar), 127.0 (C-8 or C-9), 121.2 (Cq-Ar), 121.1 (Cq-Ar), 114.00 (2 CH-Ar), 113.98 (2 CH-Ar), 78.6 (C-1 or C-3), 77.8 (C-2), 77.1 (C-7), 74.2 (C-1 or C-3), 55.7 (C-10 and 2 OCH₃).

HRMS (ESI) m/z 474.112 ([M+Na]⁺, calcd. for C₂₄H₂₁NO₈Na: 474.116).

(1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-4-allyl-3-oxo-5-vinyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.2.0]heptane-6,7-diyl dibenzoate (**684**).



NaH (60%, 10 mg, 0.26 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of oxazolidinone **673** (82 mg, 0.22 mmol 1 equiv) in DMF (0.5 mL) cooled at 0 °C. The solution was stirred 30 min at 0 °C then 1 h at rt. Allyl bromide (38 μ L, 0.43 mmol, 2 equiv) was added and the solution was stirred at rt for 2 h. Saturated aqueous NH₄Cl was added and the product was extracted with Et₂O (7 \times). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:4) to afford the desired diene **684** (50 mg, 55%) as a colorless oil.

TLC R_f 0.30 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 35:65).

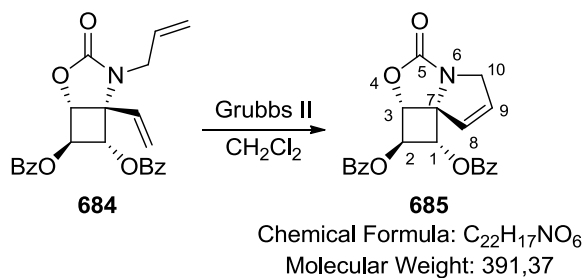
$[\alpha]_D^{20} = +26$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (film) 1764, 1724, 1253, 1108 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ph), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ph), 7.66 – 7.56 (m, 2H, Ph), 7.52 – 7.42 (m, 4H, Ph), 6.10 (dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H, H-1''), 5.85 – 5.69 (m, 3H, H-1 or H-6 or H-7, H-2', H-2''a), 5.57 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-2''b), 5.54 (dd, $J = 5.9, 3.5$ Hz, 1H, H-1 or H-6 or H-7), 5.07 (dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz, 1H, H-3'a), 4.93 (dd, $J = 10.1, 1.1$ Hz, 1H, H-3'b), 4.74 (dd, $J = 3.4, 1.5$ Hz, 1H, H-1 or H-6 or H-7), 3.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-1').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.5 (CO), 165.1 (CO), 157.9 (NCO), 135.0 (2 Cq-Ar), 134.0 (CH-Ar or C-2' or C-1''), 133.8 (CH-Ar or C-2' or C-1''), 133.7 (CH-Ar or C-2' or C-1''), 132.7 (CH-Ar or C-2' or C-1''), 130.2 (2 CH-Ar), 130.1 (2 CH-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 120.8 (C-3' or C-2''), 118.4 (C-3' or C-2''), 77.5 (C-1 or C-6 or C-7), 75.9 (C-1 or C-6 or C-7), 73.8 (C-1 or C-6 or C-7), 67.0 (C-5), 45.9 (C-1').

HRMS (ESI) m/z 442.123 ([M+Na]⁺, calcd. for C₂₄H₂₁NO₆Na: 442.126).

Compound **685**.

A solution of Grubbs II catalyst (5 mg, 57 μmol , 0.05 equiv) in degassed CH₂Cl₂ (1 mL) was added to a solution of diene **684** (48 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) in degassed CH₂Cl₂ (3.6 mL). The solution was refluxed for 5 h. After cooling, the solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 3:7 to 2:3) to afford the desired tricyclic compound **685** (40 mg, 89%) as a cream solid.

TLC R_f 0.17 (silica gel, EtOAc/petroleum, 1:4).

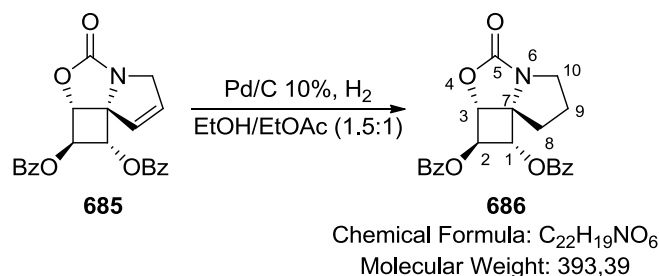
$[\alpha]_D^{20} = +127$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (film) 1765, 1721, 1247, 1066 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ph), 8.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ph), 7.64 – 7.56 (m, 2H, Ph), 7.51 – 7.42 (m, 4H, Ph), 6.17 – 6.09 (m, 2H, H-8, H-9), 5.61 (dd, $J = 6.2, 1.4$ Hz, 1H, H-1 or H-2 or H-3), 5.47 (dd, $J = 6.1, 3.4$ Hz, 1H, H-1 or H-2 or H-3), 5.15 (dd, $J = 3.2, 1.5$ Hz, 1H, H-1 or H-2 or H-3), 4.47 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-10a), 3.85 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-10b).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.5 (CO), 165.3 (CO), 163.4 (NCO), 133.9 (2 CH-Ar), 132.8 (C-8 or C-9), 130.11 (2 CH-Ar), 130.10 (2 CH-Ar), 128.9 (2 Cq-Ar), 128.74 (2 CH-Ar), 128.71 (2 CH-Ar), 126.8 (C-8 or C-9), 78.5 (C-1 or C-2 or C-3), 77.9 (C-1 or C-2 or C-3), 77.1 (C-7), 74.4 (C-1 or C-2 or C-3), 55.7 (C-10).

HRMS (ESI) m/z 414.093 ([M+Na]⁺, calcd. for C₂₂H₁₇NO₆Na: 414.095).

Compound **686**.

Pd/C 10% (10 mg) was added to a solution of **685** (36 mg, 0.092 mmol, 1 equiv) in EtOH (1.5 mL) and EtOAc (1 mL). The solution was placed under H₂ atmosphere and stirred at rt for 7 h. The solution was filtered through celite and concentrated under reduced pressure to afford the desired tricyclic compound **686** (36 mg, quant) as a white solid.

PARTIE EXPERIMENTALE

TLC R_f 0.36 (silica gel, EtOAc/cyclohexane, 3:7).

$[\alpha]_D^{20} = +75$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (film) 1761, 1719, 1247 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 – 8.02 (m, 4H, Ph), 7.65 – 7.55 (m, 2H, Ph), 7.51 – 7.41 (m, 4H, Ph), 5.44 (dd, $J = 5.9, 3.2$ Hz, 1H, H-1 or H-2 or H-3), 5.39 (dd, $J = 5.9, 1.6$ Hz, 1H, H-1 or H-2 or H-3), 4.88 (dd, $J = 3.1, 1.7$ Hz, 1H, H-1 or H-2 or H-3), 3.74 (ddd, $J = 11.2, 7.8, 5.4$ Hz, 1H, H-10a), 3.07 (m, 1H, 10b), 2.47 (m, 1H, H-8a), 2.22 – 1.86 (m, 3H, H-8b, H-9).

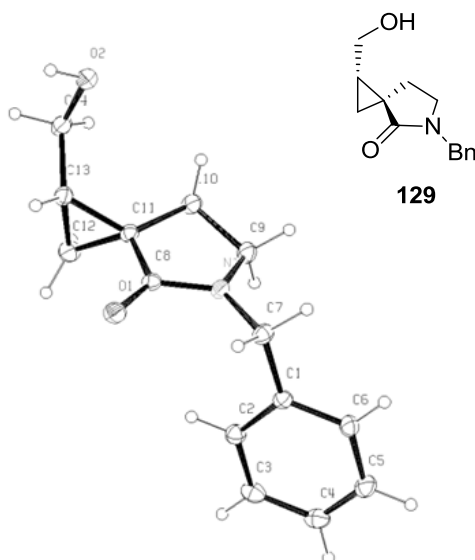
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.9 (CO), 165.2 (CO), 161.6 (NCO), 133.9 (CH-Ar), 133.8 (CH-Ar), 130.09 (2 CH-Ar), 130.06 (2 CH-Ar), 129.0 (Cq-Ar), 128.9 (Cq-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.7 (2 CH-Ar), 77.3 (C-1 or C-2 or C-3), 76.9 (C-1 or C-2 or C-3), 76.4 (C-1 or C-2 or C-3), 71.1 (C-7), 47.4 (C-10), 32.6 (C-8), 25.6 (C-9).

HRMS (ESI) m/z 416.114 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{Na}$: 416.110).

5.2. Crystallographic data

A small sample of *rac*-**129** was recrystallized from CH₂Cl₂/Hexane.

Crystal Data for compound **129**: formula C₁₄H₁₇NO₂, monoclinic, space group P 21/c; a = 10.0068(3), b = 8.0370(4), c = 17.0284(6) Å, α = 90.00°, β = 117.948(2)°, γ = 90.00°, V = 1209.78(8) Å³, Z = 4; M = 231.29 g; D_c = 1.270 g.cm⁻³; F(000) = 496. Diffraction data were collected on a Nonius-KappaCCD with graphite monochromatized Mo Kα radiation (λ = 0.71073 Å) at 173(2) K and processed using DENZO/SCALEPACK program package.⁸⁰¹ The structure was solved by direct methods using SHELXS-97⁸⁰² and subsequent analysis of difference Fourier maps. Refinement, based on F², was carried out by full matrix least squares with SHELXL-97 software⁸⁰³ with anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. The H-atom of the OH group was located from Fourier difference maps and refined isotropically. The refinement converged at R = 0.0482 for 24123 reflections (I > 2 σ(I)) and R = 0.0566, wR2 = 0.1398 for all 2766 reflections and S = 1.084. The highest residual electron density in the final difference Fourier map was 0.292 e.Å⁻³, the lowest was -0.292 e.Å⁻³.



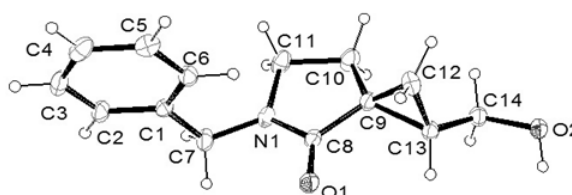
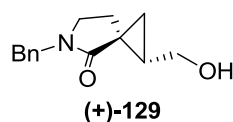
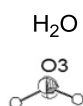
Bond length (Å)	Angle (deg)
C1 C6 1.3902(18)	C6 C1 C2 118.86(12)
C1 C2 1.3938(18)	C6 C1 C7 119.79(12)
C1 C7 1.5155(18)	C2 C1 C7 121.27(12)
C2 C3 1.388(2)	C3 C2 C1 120.54(13)
C3 C4 1.385(2)	C4 C3 C2 120.04(13)
C4 C5 1.378(2)	C5 C4 C3 119.94(13)
C5 C6 1.393(2)	C4 C5 C6 120.23(14)
C7 N1 1.4525(17)	C1 C6 C5 120.38(13)
C8 O1 1.2352(16)	N1 C7 C1 114.86(11)
C8 N1 1.3485(16)	O1 C8 N1 124.97(12)

PARTIE EXPERIMENTALE

C8 C11 1.4901(19)	O1 C8 C11 127.41(12)
C9 N1 1.4609(17)	N1 C8 C11 107.61(11)
C9 C10 1.5332(19)	N1 C9 C10 103.52(10)
C10 C11 1.5133(18)	C11 C10 C9 103.53(11)
C11 C13 1.5093(17)	C8 C11 C13 119.67(11)
C11 C12 1.5204(19)	C8 C11 C10 106.74(11)
C12 C13 1.5051(19)	C13 C11 C10 124.00(11)
C13 C14 1.5006(19)	C8 C11 C12 118.05(11)
C14 O2 1.4273(18)	C13 C11 C12 59.57(9)
	C10 C11 C12 122.88(12)
	C13 C12 C11 59.85(8)
	C14 C13 C12 120.87(12)
	C14 C13 C11 118.42(11)
	C12 C13 C11 60.58(9)
	O2 C14 C13 110.80(12)
	C8 N1 C7 123.57(11)
	C8 N1 C9 113.81(11)
	C7 N1 C9 122.49(11)

A small sample of (+)-129 was recrystallized from CH₂Cl₂/Hexane.

Crystal Data for compound (+)-129: formula C₁₄H₁₇NO₂·H₂O, monoclinic, space group C 2; a = 17.6519(7), b = 7.7147(3), c = 9.8981(4) Å, α = 90.00°, β = 102.128(2)°, γ = 90.00°, V = 1317.83(9) Å³, Z = 4; M = 249.30 g; D_c = 1.257 g.cm⁻³; F(000) = 536. Diffraction data were collected on a Bruker APEX-II CCD with mirror monochromatized Cu Kα radiation (λ = 1.54178 Å) at 173(2) K and processed using DENZO/SCALEPACK program package.⁸⁰¹ The structure was solved by direct methods using SHELXS-97⁸⁰² and subsequent analysis of difference Fourier maps. Refinement, based on F², was carried out by full matrix least squares with SHELXL-97 software⁸⁰³ with anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. The H-atom of the OH group was located from Fourier difference maps and refined isotropically. The refinement converged at R = 0.0267 for 2201 reflections (I > 2 σ(I)) and R = 0.0267, wR2 = 0.0696 for all 2205 reflections and S = 1.078. The highest residual electron density in the final difference Fourier map was 0.129 e.Å⁻³, the lowest was -0.120 e.Å⁻³.



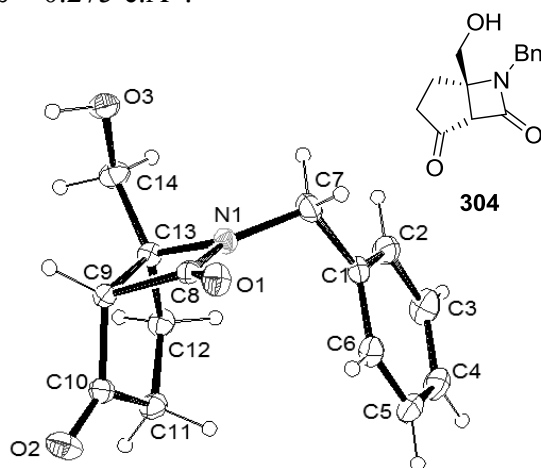
Bond length (Å)	Angle (deg)
C1 C2 1.3853(18)	C2 C1 C6 118.77(11)
C1 C6 1.3889(17)	C2 C1 C7 119.17(10)
C1 C7 1.5130(18)	C6 C1 C7 122.02(11)
C2 C3 1.383(2)	C3 C2 C1 120.60(12)
C3 C4 1.378(2)	C4 C3 C2 120.38(13)
C4 C5 1.383(2)	C3 C4 C5 119.57(13)
C5 C6 1.384(2)	C4 C5 C6 120.12(13)
C7 N1 1.4475(17)	C5 C6 C1 120.55(12)
C8 O1 1.2372(16)	N1 C7 C1 114.76(10)
C8 N1 1.3414(15)	O1 C8 N1 124.61(12)
C8 C9 1.4820(18)	O1 C8 C9 126.91(11)
C9 C13 1.5071(16)	N1 C8 C9 108.47(11)
C9 C12 1.5110(18)	C8 C9 C13 118.18(10)
C9 C10 1.5178(18)	C8 C9 C12 117.09(10)
C10 C11 1.538(2)	C13 C9 C12 59.33(8)
C11 N1 1.4581(19)	C8 C9 C10 106.94(11)

PARTIE EXPERIMENTALE

C12 C13 1.4939(18)	C13 C9 C10 124.95(11)
C13 C14 1.4999(18)	C12 C9 C10 124.20(12)
C14 O2 1.4281(15)	C9 C10 C11 103.46(11)
	N1 C11 C10 103.92(10)
	C13 C12 C9 60.20(8)
	C12 C13 C14 120.89(11)
	C12 C13 C9 60.46(8)
	C14 C13 C9 119.79(11)
	O2 C14 C13 111.47(11)
	C8 N1 C7 122.52(12)
	C8 N1 C11 113.50(11)
	C7 N1 C11 122.81(10)

A small sample of **304** was recrystallized from CH₂Cl₂/Et₂O/Hexane.

Crystal Data for compound **304**: formula C₁₄H₁₅NO₃, monoclinic, space group P 2₁/c; a = 26.4550(8), b = 8.3873(3), c = 11.3283(2) Å, α = 90.00°, β = 100.157(2)°, γ = 90.00°, V = 2474.20(12) Å³, Z = 8 ; M = 245.27 g ; D_c = 1.317 g.cm⁻³ ; F(000) = 1040. Diffraction data were collected on a Nonius-KappaCCD with graphite monochromatized Mo Kα radiation (λ = 0.71073 Å) at 193(2) K and processed using DENZO/SCALEPACK program package.⁸⁰¹ The structure was solved by direct methods using SHELXS-97⁸⁰² and subsequent analysis of difference Fourier maps. Refinement, based on F², was carried out by full matrix least squares with SHELXL-97 software⁸⁰³ with anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. The H-atom of the OH group was located from Fourier difference maps and refined isotropically. The refinement converged at R = 0.0542 for 3962 reflections (I > 2 σ(I)) and R = 0.0907, wR2 = 0.1393 for all 5664 reflections and S = 1.086. The highest residual electron density in the final difference Fourier map was 0.258 e.Å⁻³, the lowest was -0.275 e.Å⁻³.



Bond length (Å)	Angle (deg)
O1 C8 1.229(2)	C8 N1 C7 132.34(15)
O2 C10 1.208(2)	C8 N1 C13 95.31(13)
O3 C14 1.422(2)	C7 N1 C13 132.35(14)
N1 C8 1.336(2)	C2 C1 C6 118.56(17)
N1 C7 1.451(2)	C2 C1 C7 121.42(18)
N1 C13 1.494(2)	C6 C1 C7 119.93(17)
C1 C2 1.385(3)	C3 C2 C1 120.2(2)
C1 C6 1.386(3)	C4 C3 C2 120.7(2)
C1 C7 1.510(3)	C3 C4 C5 119.63(19)
C2 C3 1.385(3)	C4 C5 C6 119.7(2)
C3 C4 1.374(3)	C5 C6 C1 121.16(18)
C4 C5 1.380(3)	N1 C7 C1 111.04(16)
C5 C6 1.382(3)	O1 C8 N1 132.27(17)
C8 C9 1.541(2)	O1 C8 C9 134.95(17)
C9 C10 1.516(3)	N1 C8 C9 92.78(13)
C9 C13 1.552(2)	C10 C9 C8 111.21(13)

PARTIE EXPERIMENTALE

C10 C11 1.512(3)	C10 C9 C13 105.62(14)
C11 C12 1.525(3)	C8 C9 C13 85.25(13)
C12 C13 1.532(2)	O2 C10 C11 125.64(18)
C13 C14 1.513(2)	O2 C10 C9 124.93(17)
O4 C22 1.2262(19)	C11 C10 C9 109.39(16)
O5 C24 1.206(2)	C10 C11 C12 106.01(15)
O6 C28 1.419(2)	C11 C12 C13 106.26(14)
N2 C22 1.336(2)	N1 C13 C14 113.74(15)
N2 C21 1.454(2)	N1 C13 C12 114.24(14)
N2 C27 1.492(2)	C14 C13 C12 112.97(14)
C15 C16 1.384(3)	N1 C13 C9 86.52(11)
C15 C20 1.386(3)	C14 C13 C9 119.34(14)
C15 C21 1.519(2)	C12 C13 C9 107.51(15)
C16 C17 1.380(3)	O3 C14 C13 113.54(14)
C17 C18 1.373(3)	C22 N2 C21 132.80(15)
C18 C19 1.378(3)	C22 N2 C27 95.45(13)
C19 C20 1.394(3)	C21 N2 C27 131.57(14)
C22 C23 1.532(2)	C16 C15 C20 118.67(18)
C23 C24 1.515(2)	C16 C15 C21 120.97(17)
C23 C27 1.553(2)	C20 C15 C21 120.29(17)
C24 C25 1.515(3)	C17 C16 C15 120.9(2)
C25 C26 1.520(3)	C18 C17 C16 120.4(2)
C26 C27 1.527(2)	C17 C18 C19 119.6(2)
C27 C28 1.511(2)	C18 C19 C20 120.2(2)
	C15 C20 C19 120.2(2)
	N2 C21 C15 113.22(15)
	O4 C22 N2 132.37(17)
	O4 C22 C23 134.95(16)
	N2 C22 C23 92.68(12)
	C24 C23 C22 111.26(13)
	C24 C23 C27 105.53(13)
	C22 C23 C27 85.52(12)
	O5 C24 C25 126.21(17)
	O5 C24 C23 125.11(16)
	C25 C24 C23 108.61(15)
	C24 C25 C26 105.95(15)
	C25 C26 C27 105.80(13)
	N2 C27 C28 114.03(15)
	N2 C27 C26 113.43(13)
	C28 C27 C26 113.81(13)
	N2 C27 C23 86.11(11)
	C28 C27 C23 119.04(14)
	C26 C27 C23 107.48(14)
	O6 C28 C27 113.75(13)

Bibliographie

- (1) Nishikawa, T.; Ishida, N. *J. Antibiot.* **1965**, *18*, 132–133.
- (2) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125–2144.
- (3) Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; John Wiley & Sons, 2007.
- (4) Stütz, A. E. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*; Wiley-VCH, 2004.
- (5) Compain, P.; Martin, O. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 541–560.
- (6) Schramm, V. L.; Tyler, P. C. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 525–540.
- (7) Lee, R. E.; Smith, M. D.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; McNeil, M.; Grewal, R. K.; Yan, W.; Besra, G. S.; Brennan, P. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6733–6736.
- (8) Somsak, L.; Nagy, V.; Hadady, Z.; Docsa, T.; Gergely, P. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 1177–1189.
- (9) Moriyama, H.; Tsukida, T.; Inoue, Y.; Yokota, K.; Yoshino, K.; Kondo, H.; Miura, N.; Nishimura, S.-I. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1930–1938.
- (10) Orsato, A.; Barbagallo, E.; Costa, B.; Olivieri, S.; De Gioia, L.; Nicotra, F.; La Ferla, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5012–5019.
- (11) Davies, G. J.; Gloster, T. M.; Henrissat, B. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, *15*, 637–645.
- (12) Wrodnigg, T.; Steiner, A.; Ueberbacher, B. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 77–85.
- (13) Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R–104R.
- (14) Marotte, K.; Ayad, T.; Génisson, Y.; Besra, G. S.; Baltas, M.; Prandi, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2557–2565.
- (15) Wrodnigg, T. M.; Sprenger, F. K. *Mini Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 437–459.
- (16) Norez, C.; Noel, S.; Wilke, M.; Bijvelds, M.; Jorna, H.; Melin, P.; DeJonge, H.; Becq, F. *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 2081–2086.
- (17) Butters, T. D.; Dwek, R. A.; Platt, F. M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4683–4696.
- (18) Ratner, L.; Heyden, N. V.; Dederá, D. *Virology* **1991**, *181*, 180–192.
- (19) Block, T. M.; Jordan, R. *Antivir Chem Chemother* **2001**, *12*, 317–325.
- (20) Durantel, D.; Carrouée-Durantel, S.; Branza-Nichita, N.; Dwek, R. A.; Zitzmann, N. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 497–504.
- (21) Wu, S.-F.; Lee, C.-J.; Liao, C.-L.; Dwek, R. A.; Zitzmann, N.; Lin, Y.-L. *J. Virol.* **2002**, *76*, 3596–3604.
- (22) Cox, T.; Lachmann, R.; Hollak, C.; Aerts, J.; van Weely, S.; Hrebíček, M.; Platt, F.; Butters, T.; Dwek, R.; Moyses, C.; Gow, I.; Elstein, D.; Zimran, A. *The Lancet* **2000**, *355*, 1481–1485.
- (23) Scott, L. J.; Spencer, C. M. *Drugs* **2000**, *59*, 521–549.
- (24) Standl, E.; Scherthaner, G.; Rybka, J.; Hanefeld, M.; Raptis, S. A.; Naditch, L. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2001**, *51*, 205–213.
- (25) Amiri, M.; Naim, H. Y. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2012**, *35*, 949–954.
- (26) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265–295.

BIBLIOGRAPHIE

- (27) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1645–1680.
- (28) Yagi, M.; Kouno, T.; Aoyagi, Y.; Murai, H. *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *50*, 571–572.
- (29) Schmidt, D. D.; Frommer, W.; Müller, L.; Truscheit, E. *Naturwissenschaften* **1979**, *66*, 584–585.
- (30) Murao, S.; Miyata, S. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 219–221.
- (31) Ezure, Y.; Maruo, S.; Miyazaki, K.; Kawamata, M. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 1119–1125.
- (32) Niwa, T.; Tsuruoka, T.; Goi, H.; Kodama, Y.; Itoh, J.; Inouye, S.; Yamada, Y.; Niida, T.; Nobe, M.; Ogawa, Y. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1579–1586.
- (33) Miyake, Y.; Ebata, M. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 661–666.
- (34) Fellows, L. E.; Bell, E. A.; Lynn, D. G.; Pilkiewicz, F.; Miura, I.; Nakanishi, K. *Chem. Commun.* **1979**, 977–978.
- (35) Kite, G. C.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J.; Liu, P. S.; Scofield, A. M.; Smith, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6483–6485.
- (36) Molyneux, R. J.; Pan, Y. T.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D.; Lawyer, C. H.; Hughes, D. J.; Fleet, G. W. J. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1356–1364.
- (37) Legler, G.; Pohl, S. *Carbohydr. Res.* **1986**, *155*, 119–129.
- (38) Isobe, M.; Sakamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 1111–1112.
- (39) Kato, A.; Asano, N.; Kizu, H.; Matsui, K.; Watson, A. A.; Nash, R. J. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 312–314.
- (40) Asano, N.; Kato, A.; Miyauchi, M.; Kizu, H.; Tomimori, T.; Matsui, K.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J. *Eur. J. Biochem.* **1997**, 296–303.
- (41) Yasuda, K.; Kizu, H.; Yamashita, T.; Kameda, Y.; Kato, A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Molyneux, R. J.; Asano, N. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 198–202.
- (42) Di Bello, I. C.; Dorling, P.; Fellows, L.; Winchester, B. *FEBS Lett.* **1984**, *176*, 61–64.
- (43) Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Komiyama, T.; Morishima, H.; Hamada, M. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 963–969.
- (44) Asano, N.; Oseki, K.; Tomioka, E.; Kizu, H.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 243–255.
- (45) Asano, N.; Yasuda, K.; Kizu, H.; Kato, A.; Fan, J.-Q.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Molyneux, R. J. *Eur. J. Biochem.* **2001**, 35–41.
- (46) Asano, N.; Nishida, M.; Kizu, H.; Matsui, K.; Watson, A. A.; Nash, R. J. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 98–101.
- (47) Asano, N.; Kato, A.; Miyauchi, M.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 625–628.
- (48) Asano, N.; Nishida, M.; Kato, A.; Kizu, H.; Matsui, K.; Shimada, Y.; Itoh, T.; Baba, M.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Lilley, P. M. de Q.; Watkin, D. J.; Fleet, G. W. J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2565–2571.
- (49) Martin, O. R.; Compain, P.; Kizu, H.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3171–3174.

- (50) Ikeda, K.; Takahashi, M.; Nishida, M.; Miyauchi, M.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Arisawa, M.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Asano, N. *Carbohydr. Res.* **2000**, *323*, 73–80.
- (51) Asano, N.; Yamauchi, T.; Kagamifuchi, K.; Shimizu, N.; Takahashi, S.; Takatsuka, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Chuakul, W.; Kettawan, A.; Okamoto, T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1238–1242.
- (52) Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 747–749.
- (53) Furukawa, J.; Okuda, S.; Saito, K.; Hatanaka, S.-I. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 593–594.
- (54) Nash, R. J.; Bell, E. A.; Williams, J. M. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1620–1622.
- (55) Fleet, G. W. J.; Nicholas, S. J.; Smith, P. W.; Evans, S. V.; Fellows, L. E.; Nash, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3127–3130.
- (56) Shibata, T.; Nakayama, O.; Tsurumi, Y.; Okuhara, M.; Terano, H.; Kohsaka, M. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 296–301.
- (57) Asano, N.; Ikeda, K.; Kasahara, M.; Arai, Y.; Kizu, H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 846–850.
- (58) Yamashita, T.; Yasuda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Asano, N. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1875–1881.
- (59) Kato, A.; Adachi, I.; Miyauchi, M.; Ikeda, K.; Komae, T.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Fleet, G. W. J.; Asano, N. *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 95–103.
- (60) Watson, A. A.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Harvey, D. J.; Dealler, S.; Lees, E.; Asano, N.; Kizu, H.; Kato, A.; Griffiths, R. C.; Cairns, A. J.; Fleet, G. W. J. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 255–259.
- (61) Colegate, S.; Dorling, P.; Huxtable, C. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257–2264.
- (62) Pastuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D. *Biochemistry (Mosc.)* **1990**, *29*, 1886–1891.
- (63) Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811–814.
- (64) Bernotas, R. C.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 165–168.
- (65) Molyneux, R. J.; Roitman, J. N.; Dunnheim, G.; Szumilo, T.; Elbein, A. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1986**, *251*, 450–457.
- (66) Molyneux, R. J.; Pan, Y. T.; Tropea, J. E.; Benson, M.; Kaushal, G. P.; Elbein, A. D. *Biochemistry (Mosc.)* **1991**, *30*, 9981–9987.
- (67) Molyneux, R. J.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 609–614.
- (68) Thompson, A. L.; Michalik, A.; Nash, R. J.; Wilson, F. X.; van Well, R.; Johnson, P.; Fleet, G. W. J.; Yu, C.-Y.; Hu, X.-G.; Cooper, R. I.; Watkin, D. J. *Acta Crystallogr. Sect. E* **2009**, *65*, o2904–o2905.
- (69) Michalik, A.; Hollinshead, J.; Jones, L.; Fleet, G. W. J.; Yu, C.-Y.; Hu, X.-G.; van Well, R.; Horne, G.; Wilson, F. X.; Kato, A.; Jenkinson, S. F.; Nash, R. J. *Phytochem. Lett.* **2010**, *3*, 136–138.
- (70) Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198–1206.

BIBLIOGRAPHIE

- (71) Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Derome, A. E.; Hamor, T. A.; Scofield, A. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2487–2490.
- (72) Harris, C. M.; Harris, T. M.; Molyneux, R. J.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5685–5688.
- (73) Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Plant, A. C.; Fleet, G. W. J.; Derome, A. E.; Baird, P. D.; Hegarty, M. P.; Scofield, A. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5959–5964.
- (74) Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Girdhar, A.; Ramsden, N. G.; Peach, J. M.; Hegarty, M. P.; Scofield, A. M. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 111–114.
- (75) De S. Pereira, A. C.; Kaplan, M. A. C.; Maia, J. G. S.; Gottlieb, O. R.; Nash, R. J.; Fleet, G.; Pearce, L.; Watkin, D. J.; Scofield, A. M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5637–5640.
- (76) Nash, R. J.; Thomas, P. I.; Waigh, R. D.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; de Q. Lilley, P. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7849–7852.
- (77) Wormald, M. R.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Bhadoria, B. K.; Langford, R.; Sims, M.; Fleet, G. W. J. *Carbohydr. Lett.* **1996**, *2*, 169–174.
- (78) Ameijde, J. V.; Horne, G.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Nash, R. J.; Jones, P. W.; Evinson, E. L.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 2702–2712.
- (79) Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1–8.
- (80) Usuki, H.; Toyooka, M.; Kanzaki, H.; Okuda, T.; Nitoda, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7248–7253.
- (81) Dräger, B. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 211–223.
- (82) Iwami, M.; Nakayama, O.; Terano, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 612–622.
- (83) Kayakiri, H.; Takase, S.; Shibata, T.; Okamoto, M.; Terano, H.; Hashimoto, M.; Tada, T.; Koda, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4015–4016.
- (84) Aoyagi, T.; Suda, H.; Uotani, K.; Kojima, F.; Aoyama, T.; Horiguchi, K.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1404–1408.
- (85) Aoyama, T.; Naganawa, H.; Suda, H.; Uotani, K.; Aoyagi, T.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1557–1558.
- (86) Andersen, S. M.; Ekhardt, C.; Lundt, I.; Stütz, A. E. *Carbohydr. Res.* **2000**, *326*, 22–33.
- (87) Qian, X.; Moris-Varas, F.; Wong, C.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1117–1122.
- (88) Moris-Varas, F.; Qian, X.-H.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7647–7652.
- (89) Paulsen, H.; Todt, K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 512–520.
- (90) Mondon, M.; Lecornué, F.; Guillard, J.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Blériot, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4803–4812.
- (91) Zhao, W.-B.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Adachi, I.; Jia, Y.-M.; Hu, X.-G.; Fleet, G. W. J.; Wilson, F. X.; Horne, G.; Yoshihara, A.; Izumori, K.; Yu, C.-Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3208–3221.
- (92) Mallikharjuna Rao, L.; Syed Khalid, Y.; Debaraj, M.; Subhash Chandra, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9090–9098.
- (93) Li, H.; Zhang, Y.; Favre, S.; Vogel, P.; Sollogoub, M.; Blériot, Y. *Carbohydr. Res.* **2012**, *356*, 110–114.
- (94) Jagadeesh, Y.; Ramakrishna, K.; Venkateswara Rao, B. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 697–702.

- (95) Wang, G.-N.; Twigg, G.; Butters, T. D.; Zhang, S.; Zhang, L.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2923–2927.
- (96) Pérez-Castells, J.; Fontanella, M.; Ardá, A.; Canàda, F. J.; Sollogoub, M.; Blériot, Y.; Jiménez-Barbero, J. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1008–1013.
- (97) Deschamp, J.; Mondon, M.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Alonzi, D. S.; Butters, T. D.; Zhang, Y.; Sollogoub, M.; Blériot, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 641–649.
- (98) Reddipalli, G.; Venkataiah, M.; Fadnavis, N. W. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 1778–1783.
- (99) Orwig, S. D.; Tan, Y. L.; Grimster, N. P.; Yu, Z.; Powers, E. T.; Kelly, J. W.; Lieberman, R. L. *Biochemistry (Mosc.)* **2011**, *50*, 10647–10657.
- (100) Jabgunde, A. M.; Kalamkar, N. B.; Chavan, S. T.; Sabharwal, S. G.; Dhavale, D. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5912–5915.
- (101) Shih, T.-L.; Liang, M.-T.; Wu, K.-D.; Lin, C.-H. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 183–190.
- (102) Kalamkar, N. B.; Kasture, V. M.; Chavan, S. T.; Sabharwal, S. G.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8522–8526.
- (103) Soengas, R. G.; Estévez, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5190–5196.
- (104) Oña, N.; Romero, A.; Assiego, C.; Bello, C.; Vogel, P.; Pino-González, M. S. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 2092–2099.
- (105) Jadhav, V. H.; Bande, O. P.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 163–170.
- (106) Estévez, A. M.; Soengas, R. G.; Otero, J. M.; Estévez, J. C.; Nash, R. J.; Estévez, R. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 21–26.
- (107) Li, H.; Marcelo, F.; Bello, C.; Vogel, P.; Butters, T. D.; Rauter, A. P.; Zhang, Y.; Sollogoub, M.; Blériot, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5598–5604.
- (108) Marcelo, F.; He, Y.; Yuzwa, S. A.; Nieto, L.; Jiménez-Barbero, J.; Sollogoub, M.; Voadlo, D. J.; Davies, G. D.; Blériot, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5390–5392.
- (109) Otero, J. M.; Estévez, A. M.; Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Estévez, R. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2443–2446.
- (110) Li, H.; Liu, T.; Zhang, Y.; Favre, S.; Bello, C.; Vogel, P.; Butters, T. D.; Oikonomakos, N. G.; Marrot, J.; Blériot, Y. *ChemBioChem* **2008**, *9*, 253–260.
- (111) Shih, T.-L.; Yang, R.-Y.; Li, S.-T.; Chiang, C.-F.; Lin, C.-H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4258–4261.
- (112) Li, H.; Zhang, Y.; Vogel, P.; Sinaÿ, P.; Blériot, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 183–185.
- (113) Markad, S. D.; Karanjule, N. S.; Sharma, T.; Sabharwal, S. G.; Dhavale, D. D. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3675–3680.
- (114) Li, H.; Schütz, C.; Favre, S.; Zhang, Y.; Vogel, P.; Sinaÿ, P.; Blériot, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1653–1662.
- (115) Chakraborty, C.; Dhavale, D. D. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 912–917.
- (116) Reddy, B. G.; Vankar, Y. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2001–2004.
- (117) Goujon, J.-Y.; Gueyrard, D.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Kato, A.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2313–2324.
- (118) Li, H.; Blériot, Y.; Mallet, J.-M.; Rodriguez-Garcia, E.; Vogel, P.; Zhang, Y.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 313–319.

BIBLIOGRAPHIE

- (119) Martínez-Mayorga, K.; Medina-Franco, J. L.; Mari, S.; Cañada, F. J.; Rodríguez-García, E.; Vogel, P.; Li, H.; Blériot, Y.; Sinaÿ, P.; Jiménez-Barbero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4119–4129.
- (120) Dhavale, D. D.; Markad, S. D.; Karanjule, N. S.; PrakashaReddy, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4760–4766.
- (121) Lin, C.-C.; Pan, Y.; Patkar, L. N.; Lin, H.-M.; Tzou, D.-L. M.; Subramanian, T.; Lin, C.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3259–3267.
- (122) Li, H.; Blériot, Y.; Chantereau, C.; Mallet, J.-M.; Sollogoub, M.; Zhang, Y.; Rodríguez-García, E.; Vogel, P.; Jiménez-Barbero, J.; Sinaÿ, P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1492–1499.
- (123) Painter, G. F.; Eldridge, P. J.; Falshaw, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 225–232.
- (124) Dhavale, D. D.; Chaudhari, V. D.; Tilekar, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7321–7323.
- (125) Tilekar, J. N.; Patil, N. T.; Jadhav, H. S.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1873–1876.
- (126) Fuentes, J.; Gasch, C.; Olano, D.; Pradera, M. Á.; Repetto, G.; Sayago, F. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 1743–1753.
- (127) Joseph, C. C.; Regeling, H.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6907–6911.
- (128) Andreana, P. R.; Sanders, T.; Janczuk, A.; Warrick, J. I.; Wang, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6525–6528.
- (129) Le Merrer, Y.; Sanière, M.; McCort, I.; Dupuy, C.; Depezay, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2661–2663.
- (130) Painter, G. F.; Falshaw, A. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2000**, 1157–1159.
- (131) Uchida, R.; Nasu, A.; Tokutake, S.; Kasai, K.; Tobe, K.; Yamaji, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 187–193.
- (132) Le Merrer, Y.; Poitout, L.; Depezay, J.-C.; Dosbaa, I.; Geoffroy, S.; Foglietti, M.-J. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 519–533.
- (133) Qian, X.; Morís-Varas, F.; Fitzgerald, M. C.; Wong, C.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 2055–2069.
- (134) Lohray, B. B.; Jayamma, Y.; Chatterjee, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5958–5960.
- (135) Farr, R. A.; Holland, A. K.; Huber, E. W.; Peet, N. P.; Weintraub, P. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1033–1044.
- (136) Poitout, L.; Le Merrer, Y.; Depezay, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3293–3296.
- (137) Dax, K.; Gaigg, B.; Grassberger, V.; Kölblinger, B.; Stütz, A. E. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 479–499.
- (138) Godin, G.; Garnier, E.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 579–581.
- (139) Chang, M.-Y.; Kung, Y.-H.; Ma, C.-C.; Chen, S.-T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1339–1344.
- (140) Jadhav, V. H.; Bande, O. P.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2830–2834.
- (141) Lee, J. C.; Francis, S.; Dutta, D.; Gupta, V.; Yang, Y.; Zhu, J.-Y.; Tash, J. S.; Schönbrunn, E.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3082–3098.

- (142) Lenagh-Snow, G. M. J.; Araujo, N.; Jenkinson, S. F.; Rutherford, C.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Yu, C.-Y.; Weymouth-Wilson, A. C.; Fleet, G. W. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5834–5837.
- (143) Krämer, B.; Franz, T.; Picasso, S.; Pruschek, P.; Jäger, V. *Synlett* **1997**, 295–297.
- (144) Glawar, A. F. G.; Jenkinson, S. F.; Thompson, A. L.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Butters, T. D.; Fleet, G. W. J. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 658–666.
- (145) Araújo, N.; Jenkinson, S. F.; Martínez, R. F.; Glawar, A. F. G.; Wormald, M. R.; Butters, T. D.; Nakagawa, S.; Adachi, I.; Kato, A.; Yoshihara, A.; Akimitsu, K.; Izumori, K.; Fleet, G. W. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4174–4177.
- (146) Lenagh-Snow, G. M. J.; Araújo, N.; Jenkinson, S. F.; Martínez, R. F.; Shimada, Y.; Yu, C.-Y.; Kato, A.; Fleet, G. W. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2142–2145.
- (147) Dekaris, V.; Reissig, H.-U. *Synlett* **2010**, 42–46.
- (148) Kobayashi, J.; Cheng, J.-F.; Ishibashi, M.; Wälchli, M. R.; Yamamura, S.; Ohizumi, Y. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1991**, 1135–1137.
- (149) Alvi, K. A.; Jaspars, M.; Crews, P.; Strulovici, B.; Oto, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2447–2450.
- (150) Lahiri, R.; Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5102–5118.
- (151) Laroche, C.; Behr, J.-B.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Schütz, C.; Vogel, P.; Plantier-Royon, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4047–4054.
- (152) Laroche, C.; Plantier-Royon, R.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Behr, J.-B. *Synlett* **2006**, 223–226.
- (153) Pearson, M.; Plantier-Royon, R.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Behr, J.-B. *Synthesis* **2007**, 3589–3594.
- (154) Pearson, M. S. M.; Floquet, N.; Bello, C.; Vogel, P.; Plantier-Royon, R.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Behr, J.-B. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8020–8026.
- (155) Chen, W.; Pinto, B. M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2163–2172.
- (156) Bande, O. P.; Jadhav, V. H.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 1176–1182.
- (157) Torres-Sánchez, M. I.; Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Gómez-Guillén, M.; Angulo-Álvarez, M.; Diáñez, M. J.; Estrada, M. D.; López-Castro, A.; Pérez-Garrido, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3897–3907.
- (158) Bande, O.; Jadhav, V.; Puranik, V.; Dhavale, D. *Synlett* **2009**, 1959–1963.
- (159) Lindsay, K. B.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4173–4176.
- (160) Markad, S. D.; Karanjule, N. S.; Sharma, T.; Sabharwal, S. G.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2549–2555.
- (161) Martínez, R. F.; Araújo, N.; Jenkinson, S. F.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Fleet, G. W. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4813–4819.
- (162) Prasad, V.; Kumar, D.; Tiwari, V. K. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 5794–5797.
- (163) Pandey, G.; Dumbre, S. G.; Khan, M. I.; Shabab, M.; Puranik, V. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7923–7926.
- (164) Sanap, S. P.; Ghosh, S.; Jabgunde, A. M.; Pinjari, R. V.; Gejji, S. P.; Singh, S.; Chopade, B. A.; Dhavale, D. D. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3307–3315.
- (165) Tong, M. K.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 312–313.
- (166) Martin, O. R.; Saavedra, O. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 799–802.

BIBLIOGRAPHIE

- (167) Goujon, J.-Y.; Gueyrard, D.; Compain, P.; Martin, O. R.; Asano, N. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1969–1972.
- (168) Martin, O. R.; Xie, F.; Liu, L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4027–4030.
- (169) Désiré, J.; Shipman, M. *Synlett* **2001**, 1332–1334.
- (170) Paulsen, H.; Todt, K. *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 589–589.
- (171) Paulsen, H.; Todt, K. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3450–3460.
- (172) Beacham, A. R.; Smelt, K. H.; Biggadike, K.; Britten, C. J.; Hackett, L.; Winchester, B. G.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 151–154.
- (173) Fernández, J. M. G.; Ortiz Mellet, C.; Benito, J. M.; Fuentes, J. *Synlett* **1998**, 316–318.
- (174) Haukaas, M. H.; O’Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 401–404.
- (175) García-Moreno, M. I.; Benito, J. M.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7604–7614.
- (176) Koulocheri, S. D.; Pitsinos, E. N.; Haroutounian, S. A. *Synthesis* **2002**, 1707–1710.
- (177) García-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1803–1819.
- (178) García-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7879–7884.
- (179) Aguilar, M.; Gloster, T. M.; García-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; Davies, G. J.; Llebaria, A.; Casas, J.; Egido-Gabás, M.; García Fernández, J. M. *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2612–2618.
- (180) Alfonso, P.; Andreu, V.; Pino-Angeles, A.; Moya-García, A. A.; García-Moreno, M. I.; Rodríguez-Rey, J. C.; Sánchez-Jiménez, F.; Pocoví, M.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M.; Giraldo, P. *ChemBioChem* **2013**, *14*, 943–949.
- (181) Chagnault, V.; Compain, P.; Lewinski, K.; Ikeda, K.; Asano, N.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3179–3182.
- (182) Marek, D.; Wadouachi, A.; Uzan, R.; Beaupere, D.; Nowogrocki, G.; Laplace, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 49–52.
- (183) Agoston, K.; Geyer, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1895–1898.
- (184) Berges, D. A.; Fan, J.; Devinck, S.; Liu, N.; Kent Dalley, N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6759–6770.
- (185) François, D.; Poupon, E.; Kunesch, N.; Husson, H.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4823–4829.
- (186) Siriwardena, A. H.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Grierson, D. S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5661–5666.
- (187) Berges, D. A.; Zhang, N.; Hong, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14251–14260.
- (188) Dhavale, D. D.; Matin, M. M.; Sharma, T.; Sabharwal, S. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4039–4044.
- (189) Berges, D. A.; Fan, J.; Devinck, S.; Mower, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 889–894.
- (190) Berges, D. A.; Ridges, M. D.; Dalley, N. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 391–392.
- (191) Berges, D. A.; Fan, J.; Liu, N.; Kent Dalley, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9915–9924.
- (192) Dhavale, D. D.; Matin, M. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4275–4281.
- (193) Marek, D.; Wadouachi, A.; Beaupère, D. *Synthesis* **1999**, 839–843.

- (194) Win-Mason, A. L.; Jongkees, S. A. K.; Withers, S. G.; Tyler, P. C.; Timmer, M. S. M.; Stocker, B. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9611–9621.
- (195) McCort, I.; Fort, S.; Duréault, A.; Depeyay, J.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 135–143.
- (196) Díaz-Pérez, P.; García-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *Synlett* **2003**, 341–344.
- (197) García-Moreno, M. I.; Rodríguez-Lucena, D.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3578–3581.
- (198) Wong, C.-H.; Provencher, L.; Porco, J. A.; Jung, S.-H.; Wang, Y.-F.; Chen, L.; Wang, R.; Steensma, D. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1492–1501.
- (199) Paulsen, H.; Brüning, J.; Heyns, K. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 459–468.
- (200) Sánchez-Fernández, E. M.; Rísquez-Cuadro, R.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M.; Nieto, P. M.; Angulo, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8527–8539.
- (201) Sánchez-Fernández, E. M.; Rísquez-Cuadro, R.; Chasseraud, M.; Ahidouch, A.; Ortiz Mellet, C.; Ouadid-Ahidouch, H.; Fernández, J. M. G. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5328–5330.
- (202) Sánchez-Fernández, E. M.; Rísquez-Cuadro, R.; Aguilar-Moncayo, M.; García-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3306–3309.
- (203) Aguilar-Moncayo, M.; Gloster, T. M.; Turkenburg, J. P.; García-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; Davies, G. J.; Fernández, J. M. G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2738–2747.
- (204) Cipolla, L.; Fernandes, M. R.; Gregori, M.; Airoidi, C.; Nicotra, F. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1813–1830.
- (205) Díaz Pérez, P.; García-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2903–2913.
- (206) Fuchss, T.; Schmidt, R. R. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 677–691.
- (207) Díaz Pérez, V. M.; García Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; Fuentes, J.; Díaz Arribas, J. C.; Cañada, F. J.; García Fernández, J. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 136–143.
- (208) Kiso, M.; Kitagawa, M.; Ishida, H.; Hasegawa, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 25–45.
- (209) Blanco, J. L. J.; Pérez, V. M. D.; Ortiz Mellet, C.; Fuentes, J.; Fernández, J. M. G.; Arribas, J. C. D.; Cañada, F. J. *Chem. Commun.* **1997**, 1969–1970.
- (210) Aguilar-Moncayo, M.; Díaz-Pérez, P.; García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C.; García-Moreno, M. I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 681–689.
- (211) Aguilar-Moncayo, M.; García-Moreno, M. I.; Trapero, A.; Egidio-Gabás, M.; Llebaria, A.; Fernández, J. M. G.; Ortiz Mellet, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3698–3713.
- (212) Luan, Z.; Higaki, K.; Aguilar-Moncayo, M.; Ninomiya, H.; Ohno, K.; García-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M.; Suzuki, Y. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2780–2792.
- (213) Brumshtein, B.; Aguilar-Moncayo, M.; García-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M.; Silman, I.; Shaaltiel, Y.; Aviezer, D.; Sussman, J. L.; Futerman, A. H. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 1480–1485.
- (214) García-Moreno, M. I.; Díaz-Pérez, P.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8890–8901.

BIBLIOGRAPHIE

- (215) García-Moreno, M. I.; Díaz-Pérez, P.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *Chem. Commun.* **2002**, 848–849.
- (216) Shiozaki, M.; Yoshiike, R.; Ando, O.; Ubukata, O.; Haruyama, H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15167–15182.
- (217) Shiozaki, M.; Ubukata, O.; Haruyama, H.; Yoshiike, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1925–1928.
- (218) Kilonda, A.; Compennolle, F.; Peeters, K.; Joly, G. J.; Toppet, S.; Hoornaert, G. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1005–1012.
- (219) Aguilar-Moncayo, M.; Takai, T.; Higaki, K.; Mena-Barragán, T.; Hirano, Y.; Yura, K.; Li, L.; Yu, Y.; Ninomiya, H.; García-Moreno, M. I.; Ishii, S.; Sakakibara, Y.; Ohno, K.; Nanba, E.; Mellet, C. O.; Fernández, J. M. G.; Suzuki, Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6514–6516.
- (220) Aguilar-Moncayo, M.; García-Moreno, M. I.; Stütz, A. E.; García Fernández, J. M.; Wrodnigg, T. M.; Ortiz Mellet, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7439–7445.
- (221) Luan, Z.; Higaki, K.; Aguilar-Moncayo, M.; Li, L.; Ninomiya, H.; Nanba, E.; Ohno, K.; García-Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M.; Suzuki, Y. *ChemBioChem* **2010**, *11*, 2453–2464.
- (222) Pandey, G.; Dumbre, S. G.; Khan, M. I.; Shabab, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8481–8488.
- (223) Yadav, L.; Rai, A.; Rai, V.; Awasthi, C. *Synlett* **2007**, 1905–1908.
- (224) Benlifa, M.; García Moreno, M. I.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M.; Wadouachi, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2805–2808.
- (225) Yadav, L.; Rai, A. *Synthesis* **2009**, 2802–2808.
- (226) Frankowski, A.; Seliga, C.; Bur, D.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 934–940.
- (227) Nair, V.; Purdy, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7503–7506.
- (228) Ferris, J. P.; Devadas, B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2355–2361.
- (229) Farrington, A.; Hough, L. *Carbohydr. Res.* **1974**, *38*, 107–115.
- (230) Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 750–770.
- (231) Li, Z.; Li, T.; Dai, S.; Xie, X.; Ma, X.; Zhao, W.; Zhang, W.; Li, J.; Wang, P. G. *ChemBioChem* **2013**, *14*, 1239–1247.
- (232) Khalaf, R. A.; Abdula, A. M.; Mubarak, M. S.; Taha, M. O. *J. Mol. Model.* **2011**, *17*, 443–464.
- (233) Tschamber, T.; Gessier, F.; Dubost, E.; Newsome, J.; Tarnus, C.; Kohler, J.; Neuburger, M.; Streith, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3559–3568.
- (234) Tschamber, T.; Gessier, F.; Neuburger, M.; Gurcha, S. S.; Besra, G. S.; Streith, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2792–2798.
- (235) Tschamber, T.; Siendt, H.; Tarnus, C.; Deredas, D.; Frankowski, A.; Kohler, S.; Streith, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 702–712.
- (236) Streith, J.; Rudyk, H.; Tschamber, T.; Tarnus, C.; Strehler, C.; Deredas, D.; Frankowski, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 893–898.
- (237) Davis, B. G.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Smith, C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4501–4520.

- (238) Davis, B. G.; Brandstetter, T. W.; Hackett, L.; Winchester, B. G.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Griffiths, R. C.; Smith, C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4489–4500.
- (239) Moreaux, V.; Warren, H.; Williams, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4655–4658.
- (240) Davis, B.; Bell, A. A.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Griffiths, R. C.; Jones, M. G.; Smith, C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8565–8568.
- (241) Brandstetter, T. W.; Davis, B.; Hyett, D.; Smith, C.; Hackett, L.; Winchester, B. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7511–7514.
- (242) Davis, B.; Brandstetter, T. W.; Smith, C.; Hackett, L.; Winchester, B. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7507–7510.
- (243) Ouairy, C.; Cresteil, T.; Delpech, B.; Crich, D. *Carbohydr. Res.* **2013**, *377*, 35–43.
- (244) Li, T.; Li, Z.; Li, J.; Wang, J.; Guo, L.; Wang, P. G.; Zhao, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6854–6857.
- (245) Li, T.; Guo, L.; Zhang, Y.; Wang, J.; Zhang, Z.; Li, J.; Zhang, W.; Lin, J.; Zhao, W.; Wang, P. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2136–2144.
- (246) Abdula, A. M.; Khalaf, R. A.; Mubarak, M. S.; Taha, M. O. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 463–482.
- (247) Dorfmüller, H. C.; Borodkin, V. S.; Schimpl, M.; Zheng, X.; Kime, R.; Read, K. D.; van Aalten, D. M. F. *Chem. Biol.* **2010**, *17*, 1250–1255.
- (248) Borodkin, V. S.; van Aalten, D. M. F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7838–7849.
- (249) Yadav, L. D. S.; Awasthi, C. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 318–323.
- (250) Dorfmüller, H. C.; Borodkin, V. S.; Schimpl, M.; van Aalten, D. M. F. *Biochem. J.* **2009**, *420*, 221–227.
- (251) Gloster, T. M.; Meloncelli, P.; Stick, R. V.; Zechel, D.; Vasella, A.; Davies, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2345–2354.
- (252) Dorfmüller, H. C.; Borodkin, V. S.; Schimpl, M.; Shepherd, S. M.; Shpiro, N. A.; van Aalten, D. M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16484–16485.
- (253) Shanmugasundaram, B.; Debowski, A. W.; Dennis, R. J.; Davies, G. J.; Vocadlo, D. J.; Vasella, A. *Chem. Commun.* **2006**, 4372–4374.
- (254) Gloster, T. M.; Roberts, S.; Perugino, G.; Rossi, M.; Moracci, M.; Panday, N.; Terinek, M.; Vasella, A.; Davies, G. J. *Biochemistry (Mosc.)* **2006**, *45*, 11879–11884.
- (255) Pabba, J.; Mohal, N.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1373–1386.
- (256) Dubost, E.; Le Nouën, D.; Streith, J.; Tarnus, C.; Tschamber, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 610–626.
- (257) Shanmugasundaram, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 2593–2602.
- (258) Hrmova, M.; Streltsov, V. A.; Smith, B. J.; Vasella, A.; Varghese, J. N.; Fincher, G. B. *Biochemistry (Mosc.)* **2005**, *44*, 16529–16539.
- (259) Mohal, N.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 100–119.
- (260) Terinek, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 10–22.
- (261) Terinek, M.; Vasella, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 449–469.
- (262) Terinek, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 3035–3049.
- (263) Terinek, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 719–734.
- (264) Hrmova, M.; Gori, R. D.; Smith, B. J.; Vasella, A.; Varghese, J. N.; Fincher, G. B. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 4970–4980.

BIBLIOGRAPHIE

- (265) Terinek, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3482–3509.
- (266) Dubost, E.; Tschamber, T.; Streith, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3667–3670.
- (267) Gessier, F.; Tschamber, T.; Tarnus, C.; Neuburger, M.; Huber, W.; Streith, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4111–4125.
- (268) Panday, N.; Meyyappan, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 513–538.
- (269) Panday, N.; Canac, Y.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 58–79.
- (270) Panday, N. *Synthesis* **1999**, 1459–1468.
- (271) Billault, I.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1137–1149.
- (272) Peer, A.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1044–1065.
- (273) Tatsuta, K.; Ikeda, Y.; Miura, S. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 836–838.
- (274) Frankowski, A.; Deredas, D.; Dubost, E.; Gessier, F.; Jankowski, S.; Neuburger, M.; Seliga, C.; Tschamber, T.; Weinberg, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6503–6520.
- (275) Tschamber, T.; Siendt, H.; Boiron, A.; Gessier, F.; Deredas, D.; Frankowski, A.; Picasso, S.; Steiner, H.; Aubertin, A.-M.; Streith, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1335–1347.
- (276) Siendt, H.; Tschamber, T.; Streith, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5191–5192.
- (277) Frankowski, A.; Deredas, D.; Streith, J.; Tschamber, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9033–9042.
- (278) Frankowski, A.; Deredas, D.; Nouen, D. L.; Tschamber, T.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1837–1842.
- (279) Streith, J.; Boiron, A.; Frankowski, A.; Le Nouen, D.; Rudyk, H.; Tschamber, T. *Synthesis* **1995**, 944–946.
- (280) Yanai, H.; Obara, S.; Taguchi, T. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2679–2685.
- (281) Mitchell, M. L.; Tian, F.; Lee, L. V.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3041–3044.
- (282) Flessner, T.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7805–7808.
- (283) Panday, N.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1205–1208.
- (284) Krülle, T. M.; de la Fuente, C.; Pickering, L.; Aplin, R. T.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3807–3820.
- (285) Heightman, T. D.; Vasella, A.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Skamnaki, V. T.; Oikonomakos, N. G. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 853–864.
- (286) Pabba, J.; Rempel, B. P.; Withers, S. G.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 635–666.
- (287) Davis, B. G.; Hull, A.; Smith, C.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Winkler, D. A.; Griffiths, R. C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 2947–2960.
- (288) Shilvock, J. P.; Wheatley, J. R.; Davis, B.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; Jones, M. G.; Müller, M.; Crook, S.; Watkin, D. J.; Smith, C.; Besra, G. S.; Brennan, P. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8569–8572.
- (289) Oida, S.; Ohki, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 939–946.
- (290) Bach, P.; Bols, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3461–3464.
- (291) Dekaris, V.; Pulz, R.; Al-Harrasi, A.; Lentz, D.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3210–3219.

- (292) Gloster, T. M.; Macdonald, J. M.; Tarling, C. A.; Stick, R. V.; Withers, S. G.; Davies, G. J. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 49236–49242.
- (293) Macdonald, J. M.; Hrmova, M.; Fincher, G. B.; Stick, R. V. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 187–191.
- (294) Macdonald, J. M.; Stick, R. V.; Tilbrook, D. M. G.; Withers, S. G. *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 747–752.
- (295) Bols, M.; Hazell, R. G.; Thomsen, I. B. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 940–947.
- (296) Alves, M. J.; Costa, F. T.; Duarte, V. C. M.; Fortes, A. G.; Martins, J. A.; Micaelo, N. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9584–9592.
- (297) Moreno-Clavijo, E.; Carmona, A.; Moreno-Vargas, A.; Álvarez, E.; Robina, I. *Synlett* **2010**, 1367–1370.
- (298) Moreno-Clavijo, E.; Carmona, A. T.; Moreno-Vargas, A. J.; Rodríguez-Carvajal, M. A.; Robina, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4648–4660.
- (299) Lopez Lopez, O.; Bols, M. *ChemBioChem* **2007**, *8*, 657–661.
- (300) Sivertsen, A. C.; Gasior, M.; Bjerring, M.; Hansen, S. U.; Lopez Lopez, O.; Nielsen, N. C.; Bols, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1735–1742.
- (301) Meloncelli, P. J.; Stick, R. V. *Aust. J. Chem.* **2006**, *59*, 827–833.
- (302) Jensen, H. H.; Lyngbye, L.; Jensen, A.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1218–1226.
- (303) Søndergaard, K.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2324–2331.
- (304) Jensen, H. H.; Bols, M. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2001**, 905–909.
- (305) Bülow, A.; Plesner, I. W.; Bols, M. *Biochim. Biophys. Acta* **2001**, *1545*, 207–215.
- (306) Bülow, A.; Plesner, I. W.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8567–8568.
- (307) Lohse, A.; Hardlei, T.; Jensen, A.; Plesner, I. W.; Bols, M. *Biochem. J.* **2000**, *349*, 211–215.
- (308) Muroi, M.; Ando, O.; Bols, M.; Takatsuki, A. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 1103–1105.
- (309) Ernholz, B. V.; Thomsen, I. B.; Lohse, A.; Plesner, I. W.; Jensen, K. B.; Hazell, R. G.; Liang, X.; Jakobsen, A.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 278–287.
- (310) Liang, X.; Bols, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8485–8488.
- (311) Lohse, A.; Jensen, K. B.; Lundgren, K.; Bols, M. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1965–1971.
- (312) Ernholz, B. V.; Thomsen, I. B.; Jensen, K. B.; Bols, M. *Synlett* **1999**, 701–704.
- (313) Lohse, A.; Jensen, K. B.; Bols, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3033–3036.
- (314) Hansen, S. U.; Bols, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 665–667.
- (315) Meyer, H. R.; Gabler, R. *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2685–2697.
- (316) Kühlmeyer, R.; Keller, R.; Schwesinger, R.; Netscher, T.; Fritz, H.; Prinzbach, H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1765–1800.
- (317) Schubert, J.; Keller, R.; Schwesinger, R.; Prinzbach, H. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2524–2545.
- (318) Schwesinger, R.; Fritsche, W.; Prinzbach, H. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 946–966.
- (319) Schwesinger, R.; Prinzbach, H. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 625–626.
- (320) Prinzbach, H.; Keller, R.; Schwesinger, R. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 626–627.
- (321) Suami, T.; Ogawa, S.; Uchino, H.; Uchida, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3840–3844.

BIBLIOGRAPHIE

- (322) Paulsen, H.; Steinert, G. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 475–485.
- (323) Suami, T.; Ogawa, S.; Naito, S.; Sano, H. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2831–2834.
- (324) Prell, E.; Csuk, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5673–5674.
- (325) Wang, R.-W.; Qiu, X.-L.; Bols, M.; Ortega-Caballero, F.; Qing, F.-L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2989–2997.
- (326) Hering, K. W.; Karaveg, K.; Moremen, K. W.; Pearson, W. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9892–9904.
- (327) Chen, H.; Li, R.; Liu, Z.; Wei, S.; Zhang, H.; Li, X. *Carbohydr. Res.* **2013**, *365*, 1–8.
- (328) D'Alonzo, D.; Guaragna, A.; Palumbo, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 473–505.
- (329) Malik, G.; Ferry, A.; Guincharde, X.; Cresteil, T.; Crich, D. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2168–2179.
- (330) Decroocq, C.; Rodríguez-Lucena, D.; Russo, V.; Mena Barragán, T.; Ortiz Mellet, C.; Compain, P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13825–13831.
- (331) Cardona, F.; Isoldi, G.; Sansone, F.; Casnati, A.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6980–6988.
- (332) Compain, P.; Decroocq, C.; Iehl, J.; Holler, M.; Hazelard, D.; Mena Barragán, T.; Ortiz Mellet, C.; Nierengarten, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5753–5756.
- (333) Diot, J.; García-Moreno, M. I.; Gouin, S. G.; Mellet, C. O.; Haupt, K.; Kovensky, J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *7*, 357–363.
- (334) Johns, B. A.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 749–752.
- (335) Marradi, M.; Cicchi, S.; Sansone, F.; Casnati, A.; Goti, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 951–957.
- (336) McCort, I.; Sanière, M.; Le Merrer, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2693–2700.
- (337) Wennekes, T.; van den Berg, R. J. B. H. N.; Bongers, K. M.; Donker-Koopman, W. E.; Ghisaidoobe, A.; van der Marel, G. A.; Strijland, A.; Aerts, J. M. F. G.; Overkleeft, H. S. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 836–846.
- (338) Fan, J.-Q.; Ishii, S.; Asano, N.; Suzuki, Y. *Nat. Med.* **1999**, *5*, 112–115.
- (339) Ringe, D.; Petsko, G. A. *J. Biol.* **2009**, *8*, 80.
- (340) Benito, J. M.; García Fernández, J. M.; Ortiz Mellet, C. *Expert Opin. Ther. Patents* **2011**, *21*, 885–903.
- (341) Boyd, R. E.; Lee, G.; Rybczynski, P.; Benjamin, E. R.; Khanna, R.; Wustman, B. A.; Valenzano, K. J. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2705–2725.
- (342) Compain, P.; Desvergnès, V.; Liautard, V.; Pillard, C.; Toumieux, S. In *Iminosugars: from Synthesis to Therapeutic Applications*; Compain, P.; Martin, O. R., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, 2008; pp. 327–455.
- (343) Trapero, A.; Llebaria, A. *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 573–590.
- (344) Compain, P.; Martin, O. R.; Boucheron, C.; Godin, G.; Yu, L.; Ikeda, K.; Asano, N. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1356–1359.
- (345) Giudicelli, R.; Najer, H.; Lefevre, F. *Comptes Rendus Hebd. Séances Académie Sci.* **1965**, *260*, 2944–2947.
- (346) Meyers, M. J.; Long, S. A.; Pelc, M. J.; Wang, J. L.; Bowen, S. J.; Walker, M. C.; Schweitzer, B. A.; Madsen, H. M.; Tenbrink, R. E.; McDonald, J.; Smith, S. E.; Foltin, S.; Beidler, D.; Thorarensen, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6538–6544.

- (347) Guérot, C.; Tchitchanov, B. H.; Knust, H.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 780–783.
- (348) Radchenko, D. S.; Pavlenko, S. O.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Komarov, I. V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5941–5952.
- (349) Radchenko, D. S.; Grygorenko, O. O.; Komarov, I. V. *Amino Acids* **2010**, *39*, 515–521.
- (350) Burkhard, J. A.; Wagner, B.; Fischer, H.; Schuler, F.; Müller, K.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3524–3527.
- (351) Meyers, M. J.; Muizebelt, I.; van Wiltenburg, J.; Brown, D. L.; Thorarensen, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3523–3525.
- (352) Blizzard, T. A.; DiNinno, F.; Morgan II, J. D.; Chen, H. Y.; Wu, J. Y.; Gude, C.; Kim, S.; Chan, W.; Birzin, E. T.; Tien Yang, Y.; Pai, L.-Y.; Zhang, Z.; Hayes, E. C.; DaSilva, C. A.; Tang, W.; Rohrer, S. P.; Schaeffer, J. M.; Hammond, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3861–3864.
- (353) Burkhard, J. A.; Guérot, C.; Knust, H.; Rogers-Evans, M.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1944–1947.
- (354) Afzal, M.; Walton, J. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 937–946.
- (355) Chande, M. S.; Suryanarayan, V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5173–5175.
- (356) Wasserman, H. H.; Lipshutz, B. H.; Tremper, A. W.; Wu, J. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2991–2999.
- (357) Posner, G. H.; Shulman-Roskes, E. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3514–3515.
- (358) Posner, G. H.; Shulman-Roskes, E. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4677–4686.
- (359) Datta, B. B.; Bardhan, J. C. *J. Chem. Soc.* **1963**, 62–66.
- (360) Yoshida, Y.; Hayashi, R.; Sumihara, H.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8727–8730.
- (361) Hoye, T. R.; Dvornikovs, V.; Sizova, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5191–5194.
- (362) Rietsch, V.; Miesch, L.; Yamashita, D.; Miesch, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6944–6948.
- (363) West, F. G.; Bott, T. M. *Heterocycles* **2012**, *84*, 223–264.
- (364) Couty, F.; Durrat, F.; Evano, G. *Targets Heterocycl. Syst.* **2005**, 186–210.
- (365) Couty, F.; Evano, G. *Synlett* **2009**, 3053–3064.
- (366) Dudev, T.; Lim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4450–4458.
- (367) Volkova, V. V.; Gusel'nikov, L. E.; Perchenko, V. N.; Zaikin, V. G.; Eremina, E. I.; Nametkin, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 577–580.
- (368) Adams, R. D.; Chen, G. *Organometallics* **1992**, *11*, 3510–3511.
- (369) Adams, R. D.; Chen, G. *Organometallics* **1993**, *12*, 2070–2077.
- (370) Roberto, D.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7539–7543.
- (371) Gionta, G.; Lillocci, C. *J. Phys. Org. Chem.* **1993**, *6*, 187–192.
- (372) D'hooghe, M.; Van Brabandt, W.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2703–2710.
- (373) Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5775–5782.
- (374) Alcaide, B.; Salgado, N. R.; Sierra, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 467–470.
- (375) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Salgado, N. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9596–9604.
- (376) Kurihara, T.; Ohuchi, K.; Kawamoto, M.; Harusawa, S.; Yoneda, R. *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1781–1784.

BIBLIOGRAPHIE

- (377) Kurihara, T.; Doi, M.; Hamaura, K.; Ohishi, H.; Harusawa, S.; Yoneda, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 811–813.
- (378) Kurihara, T.; Sakamoto, Y.; Tsukamoto, K.; Ohishi, H.; Harusawa, S.; Yoneda, R. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1993**, 81–87.
- (379) Kurihara, T.; Sakamoto, Y.; Takai, M.; Ohuchi, K.; Harusawa, S.; Yoneda, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1221–1225.
- (380) Yoneda, R.; Sakamoto, Y.; Oketo, Y.; Minami, K.; Harusawa, S.; Kurihara, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3749–3752.
- (381) Kurihara, T.; Sakamoto, Y.; Takai, M.; Ohishi, H.; Harusawa, S.; Yoneda, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1089–1095.
- (382) Yoneda, R.; Kimura, T.; Kinomoto, J.; Harusawa, S.; Kurihara, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1909–1913.
- (383) Yoneda, R.; Sakamoto, Y.; Oketo, Y.; Harusawa, S.; Kurihara, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14563–14576.
- (384) Yoneda, R.; Araki, L.; Harusawa, S.; Kurihara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 853–856.
- (385) Menguy, L.; Drouillat, B.; Marrot, J.; Couty, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4697–4699.
- (386) Yadav, V. K.; Sriramurthy, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16366–16367.
- (387) Narhe, B. D.; Sriramurthy, V.; Yadav, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4390–4399.
- (388) Yadav, V. K.; Narhe, B. D.; Kumar, K.; Hulikal, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4163–4174.
- (389) Bernstein, S.; Heller, M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1386–1389.
- (390) Van Brabant, W.; Van Landeghem, R.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1105–1108.
- (391) Heliński, J.; Skrzypczyński, Z.; Michalski, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9201–9204.
- (392) Bakalarz, A.; Heliński, J.; Krawiecka, B.; Michalski, J.; Potrzebowski, M. *J. Tetrahedron* **1999**, *55*, 12211–12226.
- (393) Bakalarz-Jeziorna, A.; Heliński, J.; Krawiecka, B. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2001**, 1086–1090.
- (394) Jeziorna, A.; Heliński, J.; Krawiecka, B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3239–3243.
- (395) Krawiecka, B.; Jeziorna, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4381–4384.
- (396) Jeziorna, A.; Krawiecka, B. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1577–1581.
- (397) Giudicelli, M.-B.; Dominique, P.; Daniel, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6033–6042.
- (398) Concellón, J. M.; Bernad, P. L.; Pérez-Andrés, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1231–1234.
- (399) Lemau de Talancé, V.; Banide, E.; Bertin, B.; Comesse, S.; Kadouri-Puchot, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8023–8025.
- (400) Banide, E.; Lemau de Talancé, V.; Schmidt, G.; Lubin, H.; Comesse, S.; Dechoux, L.; Hamon, L.; Kadouri-Puchot, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4517–4524.
- (401) Kenis, S.; D'hooghe, M.; Verniest, G.; Tuyet, A. D. T.; The, C. P.; Nguyen, T. V.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5982–5992.
- (402) Couty, F.; Durrat, F.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5209–5212.
- (403) Durrat, F.; Sanchez, M. V.; Couty, F.; Evano, G.; Marrot, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3286–3297.

- (404) Mollet, K.; Catak, S.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8364–8375.
- (405) Feula, A.; Male, L.; Fossey, J. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5044–5047.
- (406) Feula, A.; Dhillon, S. S.; Byravan, R.; Sangha, M.; Ebanks, R.; Salih, M. A. H.; Spencer, N.; Male, L.; Magyary, I.; Deng, W.-P.; Müller, F.; Fossey, J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**.
- (407) Drouillat, B.; Couty, F.; David, O.; Evano, G.; Marrot, J. *Synlett* **2008**, 1345–1348.
- (408) Couty, F.; Drouillat, B.; Lemée, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 794–801.
- (409) Ghorai, M. K.; Das, K.; Kumar, A.; Das, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5393–5397.
- (410) Vargas-Sanchez, M.; Lakhdar, S.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5501–5504.
- (411) Ma, S. -h.; Yoon, D. H.; Ha, H.-J.; Lee, W. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 269–271.
- (412) Ghorai, M. K.; Kumar, A.; Tiwari, D. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 137–151.
- (413) Gaertner, V. R. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 343–347.
- (414) Hata, Y.; Watanabe, M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3881–3888.
- (415) Jeziorna, A.; Heliński, J.; Krawiecka, B. *Synthesis* **2003**, 288–294.
- (416) Dwivedi, S. K.; Gandhi, S.; Rastogi, N.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5375–5377.
- (417) Bera, M.; Pratihar, S.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1475–1478.
- (418) Leonard, N. J.; Durand, D. A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1322–1333.
- (419) Gaertner, V. R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 523–530.
- (420) Higgins, R. H.; Faircloth, W. J.; Baughman, R. G.; Eaton, Q. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2172–2178.
- (421) O'Brien, P.; Phillips, D. W.; Towers, T. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7333–7335.
- (422) Ogier, L.; Turpin, F.; Baldwin, R. M.; Riché, F.; Law, H.; Innis, R. B.; Tamagnan, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3637–3642.
- (423) Leng, D.-H.; Wang, D.-X.; Pan, J.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6077–6082.
- (424) Ghorai, M. K.; Das, K.; Shukla, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5859–5862.
- (425) Ghorai, M. K.; Shukla, D.; Das, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7013–7022.
- (426) Ghorai, M. K.; Shukla, D.; Bhattacharyya, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3740–3753.
- (427) Bera, M.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8814–8817.
- (428) Bertolini, F.; Crotti, S.; Di Bussolo, V.; Macchia, F.; Pineschi, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8998–9007.
- (429) Gaertner, V. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 273–277.
- (430) Sivaprakasam, M.; Couty, F.; David, O.; Marrot, J.; Sridhar, R.; Srinivas, B.; Rama Rao, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5734–5739.
- (431) Couty, F.; Durrat, F.; Evano, G. *Synlett* **2005**, 1666–1670.
- (432) Couty, F.; David, O.; Durrat, F.; Evano, G.; Lakhdar, S.; Marrot, J.; Vargas-Sanchez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3479–3490.
- (433) Drouillat, B.; Wright, K.; David, O.; Couty, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6005–6012.
- (434) Golding, P.; Millar, R. W.; Paul, N. C.; Richards, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2735–2736.
- (435) Golding, P.; Millar, R. W.; Paul, N. C.; Richards, D. H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5073–5082.

BIBLIOGRAPHIE

- (436) Ghorai, M. K.; Kumar, A.; Das, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5441–5444.
- (437) Couty, F.; David, O.; Durrat, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1027–1031.
- (438) Alex, A.; Larmanjat, B.; Marrot, J.; Couty, F.; David, O. *Chem. Commun.* **2007**, 2500–2502.
- (439) Couty, F.; David, O.; Drouillat, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9180–9184.
- (440) Selvakumar, S.; Baktharaman, S.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10141–10146.
- (441) Xiao, J.; Wright, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2502–2505.
- (442) Kane, M. P.; Szmuszkowicz, J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3728–3730.
- (443) Goethals, E. J.; Schacht, E. H.; Bogaert, Y. E.; Ali, S. I.; Tezuka, Y. *Polym. J.* **1980**, *12*, 571–581.
- (444) Hashimoto, S.; Yamashita, T. *J. Macromol. Sci. Part - Chem.* **1986**, *23*, 597–603.
- (445) Dong, Y.; Li, J.; Wu, C.; Oupický, D. *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 1927–1938.
- (446) De Rycke, N.; David, O.; Couty, F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1836–1839.
- (447) Blakemore, D. C.; Chiva, J. Y.; Thistlethwaite, I. *Synlett* **2011**, 1101.
- (448) Vargas-Sanchez, M.; Couty, F.; Evano, G.; Prim, D.; Marrot, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5861–5864.
- (449) Coffey, D. S.; McDonald, A. I.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8741–8742.
- (450) Anderson, A. G.; Wills, M. T. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 536–541.
- (451) Wills, M. T.; Wills, I. E.; Von Dollen, L.; Butler, B. L.; Porter, J.; Anderson, A. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2489–2498.
- (452) Domostoj, M.; Ungureanu, I.; Schoenfelder, A.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2205–2208.
- (453) Couty, F.; David, O.; Larmanjat, B.; Marrot, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1058–1061.
- (454) Anderson, A. G.; Wills, M. T. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3046–3050.
- (455) Hata, Y.; Watanabe, M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4659–4660.
- (456) Bott, T. M.; Vanecko, J. A.; West, F. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2832–2836.
- (457) Vanecko, J. A.; West, F. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2949–2952.
- (458) Couty, F.; Durrat, F.; Evano, G.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7525–7528.
- (459) Couty, F.; Durrat, F.; Evano, G.; Marrot, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4214–4223.
- (460) Schöllkopf, U.; Ludwig, U.; Ostermann, G.; Patsch, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 3415–3418.
- (461) Brewster, J. H.; Kline, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5179–5182.
- (462) Baktharaman, S.; Selvakumar, S.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4335–4338.
- (463) Drouillat, B.; Couty, F.; Razafimahaléo, V. *Synlett* **2009**, 3182–3186.
- (464) Crépin, D.; Dawick, J.; Aïssa, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 620–623.
- (465) Yoshida, T.; Yamamoto, Y.; Orita, H.; Kakiuchi, M.; Takahashi, Y.; Itakura, M.; Kado, N.; Yasuda, S.; Kato, H.; Itoh, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1376–1386.
- (466) Takahashi, Y.; Masuda, N.; Otsuki, M.; Miki, M.; Nishino, T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1326–1330.
- (467) Jiraskova, N. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2000**, *1*, 31–34.
- (468) Keating, G. M. *Drugs* **2011**, *71*, 731–744.
- (469) Kim, S.-Y.; Park, H. B.; Cho, J.-H.; Yoo, K. H.; Oh, C.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2558–2561.

- (470) Park, H. B.; Jo, N. H.; Hong, J. H.; Chei, J. H.; Cho, J.-H.; Yoo, K. H.; Oh, C.-H. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2007**, *340*, 530–537.
- (471) Guo, Z.; Orth, P.; Wong, S.-C.; Lavey, B. J.; Shih, N.-Y.; Niu, X.; Lundell, D. J.; Madison, V.; Kozlowski, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 54–57.
- (472) Nocquet, P.-A.; Hazelard, D.; Compain, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6619–6623.
- (473) Nocquet, P.-A.; Hazelard, D.; Compain, P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4117–4128.
- (474) Hrkach, J. S.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **1990**, *23*, 4042–4046.
- (475) Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 19–28.
- (476) Patterson, K. H.; Depree, G. J.; Zender, J. A.; Morris, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 281–284.
- (477) Casadei, M. A.; Galli, C.; Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1051–1056.
- (478) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 2915–2925.
- (479) Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1370–1374.
- (480) Starmans, W. A. J.; Walgers, R. W. A.; Thijs, L.; de Gelder, R.; Smits, J. M. M.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4991–5004.
- (481) Thèse de Oulaïdi, F. Conception et synthèse d'iminoglycolipides comme inhibiteurs d'enzymes lysosomales à effet chaperon pharmacologique, Université d'Orléans, 2011.
- (482) Xu, C.-P.; Xiao, Z.-H.; Zhuo, B.-Q.; Wang, Y.-H.; Huang, P.-Q. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7834–7836.
- (483) Koya, S.; Yamanoi, K.; Yamasaki, R.; Azumaya, I.; Masu, H.; Saito, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5438–5441.
- (484) Barrett, A. G. M.; Dozzo, P.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7303–7313.
- (485) Alonso, D. A.; Nordin, S. J. M.; Andersson, P. G. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1595–1597.
- (486) Raucher, S.; Lawrence, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2927–2930.
- (487) Hatch, R. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3960–3961.
- (488) Liu, H.-J.; Lai, H. K. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1193–1196.
- (489) Manchand, P. S.; Luk, K. C.; Belica, P. S.; Choudhry, S. C.; Wei, C. C.; Soukup, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5507–5512.
- (490) Trappeniers, M.; Goormans, S.; Van Beneden, K.; Decruy, T.; Linclau, B.; Al-Shamkhani, A.; Elliott, T.; Ottensmeier, C.; Werner, J. M.; Elewaut, D.; Van Calenbergh, S. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1061–1070.
- (491) Davoli, P.; Forni, A.; Moretti, I.; Prati, F.; Torre, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1801–1812.
- (492) Feng, Y.; Coward, J. K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 770–788.
- (493) Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3630–3637.
- (494) Banks, M. R.; Cadogan, J. I. G.; Gosney, I.; Hodgson, P. K. G.; Langridge-Smith, P. R. R.; Millar, J. R. A.; Taylor, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9067–9070.
- (495) Sparr, C.; Tanzer, E.-M.; Bachmann, J.; Gilmour, R. *Synthesis* **2010**, 1394–1397.
- (496) Abushanab, E.; Arumugam, S. Synthesis of monatin-A high intensity natural sweetener. US5994559 A, November 30, 1999.
- (497) Butova, E. D.; Barabash, A. V.; Petrova, A. A.; Kleiner, C. M.; Schreiner, P. R.; Fokin, A. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6229–6235.

BIBLIOGRAPHIE

- (498) Eckelbarger, J. D.; Wilmot, J. T.; Epperson, M. T.; Thakur, C. S.; Shum, D.; Antczak, C.; Tarassishin, L.; Djaballah, H.; Gin, D. Y. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4293–4306.
- (499) Weigl, M.; Wünsch, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1173–1183.
- (500) Gerona-Navarro, G.; Bonache, M. A.; Herranz, R.; García-López, M. T.; González-Muñiz, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3538–3547.
- (501) Emde, H.; Simchen, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 816–834.
- (502) Newman, M. S.; Merrill, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5549–5551.
- (503) Schöning, K.-U.; Scholz, P.; Wu, X.; Guntha, S.; Delgado, G.; Krishnamurthy, R.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4111–4153.
- (504) Smith, A. B.; Fox, R. J.; Vanecko, J. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099–3102.
- (505) Tolstikov, A. G.; Yamilov, R. K.; Khakhalina, N. V.; Savateeva, E. E.; Spirikhin, L. V.; Tolstikov, G. A. *Mendeleev Commun.* **1992**, *2*, 53–54.
- (506) Matignon, C. A.; Caze, E. *Ann. Chim. Phys.* **1906**, *8*, 417–426.
- (507) Girard, P.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.
- (508) Namy, J.-L.; Girard, P.; Kagan, H. B. *Nouv J Chim* **1977**, *1*, 5–7.
- (509) Shabangi, M.; Flowers, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1137–1140.
- (510) Murad, E.; Hildenbrand, D. L. *J. Chem. Phys.* **1980**, *73*, 4005–4011.
- (511) Evans, W. J.; Gummersheimer, T. S.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8999–9002.
- (512) Hou, Z.; Wakatsuki, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1205–1206.
- (513) Hou, Z.; Zhang, Y.; Wakatsuki, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 149–153.
- (514) Teprovich, J. A.; Balili, M. N.; Pintauer, T.; Flowers, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8160–8163.
- (515) Imamoto, T.; Ono, M. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 501–502.
- (516) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Bardales, E.; Huerta, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775–1778.
- (517) Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3020–3024.
- (518) Voltrova, S.; Srogl, J. *Synlett* **2013**, 394–396.
- (519) Parrish, J. D.; Little, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7767–7770.
- (520) Sahloul, K.; Sun, L.; Requet, A.; Chahine, Y.; Mellah, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11205–11209.
- (521) Soupe, J.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2869–2872.
- (522) Namy, J.-L.; Colomb, M.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1723–1726.
- (523) Ruder, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2621–2624.
- (524) Kunishima, M.; Hioki, K.; Ohara, T.; Tani, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 219–220.
- (525) Teprovich, J. A.; Antharjanam, P. K. S.; Prasad, E.; Pesciotta, E. N.; Flowers, R. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5015–5019.
- (526) Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3049–3059.
- (527) Molander, G. A. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 2004.
- (528) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338.
- (529) Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3404.
- (530) Procter, D. J.; Flowers, R. A.; Skrydstrup, T. *Organic Synthesis Using Samarium Diodide: A Practical Guide*; Royal Society of Chemistry, 2010.

- (531) Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *Chem. Rec.* **2013**, *13*, 187–208.
- (532) Kagan, H. B.; Namy, J.-L. In *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*; Kobayashi, S., Ed.; Topics in Organometallic Chemistry; Springer Berlin Heidelberg, 1999; pp. 155–198.
- (533) Otsubo, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5763–5764.
- (534) Otsubo, K.; Kawamura, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 1487–1490.
- (535) Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3132–3139.
- (536) Flowers, R. A. *Synlett* **2008**, 1427–1439.
- (537) Fevig, T. L.; Elliott, R. L.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5064–5067.
- (538) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194–3204.
- (539) Nishiura, M.; Katagiri, K.; Imamoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1417–1424.
- (540) Shabangi, M.; Sealy, J. M.; Fuchs, J. R.; Flowers, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4429–4432.
- (541) Cabri, W.; Candiani, I.; Colombo, M.; Franzoi, L.; Bedeschi, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 949–952.
- (542) Mikami, K.; Yamaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4501–4504.
- (543) Hasegawa, E.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5008–5010.
- (544) Szostak, M.; Spain, M.; Parmar, D.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 330–346.
- (545) Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1123–1128.
- (546) Dahlén, A.; Hilmersson, G.; Knettle, B. W.; Flowers, R. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4870–4875.
- (547) Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7197–7200.
- (548) Fazakerley, N. J.; Helm, M. D.; Procter, D. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6718–6723.
- (549) Dahlén, A.; Sundgren, A.; Lahmann, M.; Oscarson, S.; Hilmersson, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4085–4088.
- (550) Ankner, T.; Hilmersson, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5707–5710.
- (551) Ankner, T.; Hilmersson, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 503–506.
- (552) Chopade, P. R.; Prasad, E.; Flowers, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 44–45.
- (553) Prasad, E.; Flowers, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18093–18099.
- (554) Pedersen, H. L.; Christensen, T. B.; Enemærke, R. J.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 565–572.
- (555) Amiel-Levy, M.; Hoz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8280–8284.
- (556) Keck, G. E.; Wager, C. A.; Sell, T.; Wager, T. T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2172–2173.
- (557) Hutton, T. K.; Muir, K. W.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4811–4814.
- (558) Dahlén, A.; Hilmersson, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5565–5569.
- (559) Sadasivam, D. V.; Teprovich, J. A.; Procter, D. J.; Flowers, R. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4140–4143.
- (560) Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Ohgo, Y.; Yamaoka, M.; Yoshida, A.; Mikami, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4595–4620.
- (561) Kamochi, Y.; Kudo, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4301–4312.
- (562) Clifford, A. F.; Beachell, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2730–2731.
- (563) Machrouhi, F.; Hamann, B.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *Synlett* **1996**, 633–634.
- (564) Molander, G. A.; Le Huérou, Y.; Brown, G. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4511–4516.

BIBLIOGRAPHIE

- (565) Kagan, H. B. *J. Alloys Compd.* **2006**, *408–412*, 421–426.
- (566) Choquette, K. A.; Sadasivam, D. V.; Flowers, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10655–10661.
- (567) Link, J. T.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8166–8167.
- (568) Fuchs, J. R.; Mitchell, M. L.; Shabangi, M.; Flowers, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8157–8158.
- (569) Lebrun, A.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2311–2314.
- (570) Rossmann, K. *Monatshefte Für Chem. Chem. Mon.* **1979**, *110*, 109–114.
- (571) Gilles, P.; Py, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1042–1045.
- (572) Miller, R. S.; Sealy, J. M.; Shabangi, M.; Kuhlman, M. L.; Fuchs, J. R.; Flowers, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7718–7722.
- (573) Choquette, K. A.; Sadasivam, D. V.; Flowers, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17396–17398.
- (574) Li, Z.; Nakashige, M.; Chain, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6553–6556.
- (575) Corey, E. J.; Wu, Y. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8871–8872.
- (576) Harb, H.; Procter, D. J. *Synlett* **2012**, 6–20.
- (577) Beckwith, A. L. J.; Moad, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1980**, 1083–1092.
- (578) Ingold, K. U.; Maillard, B.; Walton, J. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 970–974.
- (579) Park, S.-U.; Varick, T. R.; Newcomb, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2975–2978.
- (580) Jung, M. E.; Trifunovich, I. D.; Lensen, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6719–6722.
- (581) Jung, M. E.; Marquez, R.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2661–2664.
- (582) Jung, M. E.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735–1766.
- (583) Fukuzawa, S.; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 624–625.
- (584) Fukuzawa, S.; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1988**, 1669–1675.
- (585) Inanaga, J.; Ujikawa, O.; Handa, Y.; Otsubo, K.; Yamaguchi, M. *J. Alloys Compd.* **1993**, *192*, 197–199.
- (586) Weinges, K.; Schmidbauer, S. B.; Schick, H. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1305–1309.
- (587) Johnston, D.; McCusker, C. M.; Procter, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4913–4916.
- (588) Molander, G. A.; Hahn, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1135–1138.
- (589) Cronjé Grové, J. J.; Holzapfel, C. W.; Williams, D. B. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1305–1308.
- (590) Hutton, T. K.; Muir, K.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2345–2347.
- (591) Williams, D. B. G.; Blann, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3286–3291.
- (592) Williams, D. B. G.; Caddy, J.; Blann, K.; Grové, J. J. C.; Holzapfel, C. W. *Synthesis* **2009**, 2009–2014.
- (593) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Free Radicals in Organic Chemistry*; Wiley, 1995.
- (594) Curran, D. P.; Fevig, T. L.; Jasperse, C. P.; Totleben, M. J. *Synlett* **1992**, 943–961.
- (595) Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073–3100.
- (596) Edmonds, D. J.; Muir, K. W.; Procter, D. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3190–3198.
- (597) Johnston, D.; McCusker, C. F.; Muir, K.; Procter, D. J. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2000**, 681–695.

- (598) Peltier, H. M.; McMahon, J. P.; Patterson, A. W.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16018–16019.
- (599) Travaux effectués par Eric Wimmer, Stage de Master 2 de Chimie Moléculaire et Supramoléculaire, Université de Strasbourg, 2013.
- (600) Egger, A.; Hunziker, J.; Rihs, G.; Leumann, C. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 734–743.
- (601) Chiara, J. L.; Marco-Contelles, J.; Khair, N.; Gallego, P.; Destabel, C.; Bernabe, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6010–6011.
- (602) Marco-Contelles, J.; Gallego, P.; Rodríguez-Fernández, M.; Khair, N.; Destabel, C.; Bernabé, M.; Martínez-Grau, A.; Chiara, J. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7397–7412.
- (603) Bobo, S.; de Gracia, I. S.; Chiara, J. L. *Synlett* **1999**, 1551–1554.
- (604) De Gracia, I. S.; Bobo, S.; Martín-Ortega, M. D.; Chiara, J. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1705–1708.
- (605) Kiguchi, T.; Tajiri, K.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5819–5833.
- (606) Keck, G. E.; Wager, T. T.; McHardy, S. F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11755–11772.
- (607) Jacquot, C.; McGinley, C. M.; Plata, E.; Holman, T. R.; van der Donk, W. A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4242–4252.
- (608) Nguyen, T. B.; Beauseigneur, A.; Martel, A.; Dhal, R.; Laurent, M.; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 611–620.
- (609) Nocquet, P.-A.; Hazeldard, D.; Gruntz, G.; Compain, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6751–6757.
- (610) Arjona, O.; Gómez, A. M.; López, J. C.; Plumet, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1919–2036.
- (611) Ramana, C. V.; Chaudhuri, S. R.; Gurjar, M. K. *Synthesis* **2007**, 523–528.
- (612) Rassu, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Zambrano, V.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Gaetani, E.; Curti, C.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5881–5885.
- (613) Sisu, E.; Sollogoub, M.; Mallet, J.-M.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10189–10196.
- (614) Marco-Contelles, J.; de Opazo, E. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 201–218.
- (615) Marco-Contelles, J.; de Opazo, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4445–4448.
- (616) Paquette, L. A.; Moura-Letts, G.; Wang, G. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2099–2107.
- (617) Paquette, L. A.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4353–4363.
- (618) Mehta, G.; Pallavi, K. *Chem. Commun.* **2002**, 2828–2829.
- (619) Wang, W.; Zhang, Y.; Zhou, H.; Blériot, Y.; Sinaÿ, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1053–1059.
- (620) Wang, W.; Zhang, Y.; Sollogoub, M.; Sinaÿ, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2466–2467.
- (621) Mehta, G.; Pallavi, K.; Katukojvala, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4519–4522.
- (622) McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1516–1521.
- (623) McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2835–2841.
- (624) McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2841–2844.
- (625) McNaught, A. D. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1919–2008.
- (626) Ichikawa, E.; Kato, K. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 385–423.
- (627) Adinolfi, M.; Corsaro, M. M.; De Castro, C.; Evidente, A.; Lanzetta, R.; Molinaro, A.; Parrilli, M. *Carbohydr. Res.* **1996**, *284*, 111–118.
- (628) Adinolfi, M.; Corsaro, M. M.; De Castro, C.; Evidente, A.; Lanzetta, R.; Lavermicocca, P.; Parrilli, M. *Carbohydr. Res.* **1996**, *284*, 119–133.

BIBLIOGRAPHIE

- (629) De Rosa, M.; de Rosa, S.; Gambacorta, A. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 1909–1912.
- (630) De Rosa, M.; de Rosa, S.; Gambacorta, A.; Minale, L.; Bu'lock, J. D. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 1961–1965.
- (631) Blériot, Y.; Untersteller, E.; Fritz, B.; Sinaÿ, P. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 240–246.
- (632) Atsumi, S.; Umezawa, K.; Naganawa, H.; Nakamura, H.; Iitaka, Y.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 49–53.
- (633) Nobuji, I.; Noriko, C.; Takashi, M.; Shigeru, U.; Kenzou, A.; Michiaki, I. Novel Bioactive Substance MK7607 And It's Production. JP06306000, 1994.
- (634) Miller, T. W.; Arison, B. H.; Albers-Schonberg, G. *Biotechnol. Bioeng.* **1973**, *15*, 1075–1080.
- (635) Parry, R. J.; Burns, M. R.; Skae, P. N.; Hoyt, J. C.; Pal, B. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1077–1088.
- (636) Suami, T.; Ogawa, S.; Toyokuni, T. *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 611–612.
- (637) Suami, T.; Ogawa, S.; Takata, M.; Yasuda, K.; Suga, A.; Takei, K.; Uematsu, Y. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 719–722.
- (638) Suami, T.; Ogawa, S.; Takata, M.; Yasuda, K.; Takei, K.; Suga, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 819–821.
- (639) Miwa, I.; Hara, H.; Okuda, J.; Suami, T.; Ogawa, S. *Biochem. Int.* **1985**, *11*, 809–816.
- (640) Jeanneret, V.; Vogel, P.; Renaut, P.; Millet, J.; Theveniaux, J.; Barberousse, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1687–1688.
- (641) Lefoix, M.; Tatibouët, A.; Cottaz, S.; Driguez, H.; Rollin, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2889–2890.
- (642) Nioh, T.; Mizushima, S. *J. Gen. Appl. Microbiol.* **1974**, *20*, 373–383.
- (643) Uyeda, M.; Ikeda, A.; Machimoto, T.; Shibata, M. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 3485–3491.
- (644) Kido, Y.; Nagasato, T.; Ono, K.; Fujimoto, Y.; Uyeda, M.; Shibata, M. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 1519–1525.
- (645) Uyeda, M.; Ikeda, A.; Ogata, T.; Shibata, M. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 1885–1886.
- (646) Kameda, Y.; Asano, N.; Yoshikawa, M.; Takeuchi, M.; Yamaguchi, T.; Matsui, K.; Horii, S.; Fukase, H. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1301–1307.
- (647) Tsunoda, H.; Ogawa, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 103–107.
- (648) Tsunoda, H.; Inokuchi, J.-I.; Yamagishi, K.; Ogawa, S. *Liebigs Ann.* **1995**, 279–284.
- (649) Matsuda, J.; Suzuki, O.; Oshima, A.; Yamamoto, Y.; Noguchi, A.; Takimoto, K.; Itoh, M.; Matsuzaki, Y.; Yasuda, Y.; Ogawa, S.; Sakata, Y.; Nanba, E.; Higaki, K.; Ogawa, Y.; Tominaga, L.; Ohno, K.; Iwasaki, H.; Watanabe, H.; Brady, R. O.; Suzuki, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100*, 15912–15917.
- (650) Lin, H.; Sugimoto, Y.; Ohsaki, Y.; Ninomiya, H.; Oka, A.; Taniguchi, M.; Ida, H.; Eto, Y.; Ogawa, S.; Matsuzaki, Y.; Sawa, M.; Inoue, T.; Higaki, K.; Nanba, E.; Ohno, K.; Suzuki, Y. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *1689*, 219–228.
- (651) Ogawa, S.; Maruyama, A.; Odagiri, T.; Yuasa, H.; Hashimoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 967–974.
- (652) Ogawa, S.; Sekura, R.; Maruyama, A.; Yuasa, H.; Hashimoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2089–2093.

- (653) Bernacki, R. J.; Niedbala, M. J.; Korytnyk, W. *Cancer Metastasis Rev.* **1985**, *4*, 81–101.
- (654) Hartmann, W.; Steinmetz, R. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 217–222.
- (655) Saito, S.; Ishikawa, T.; Moriwake, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4375–4377.
- (656) Maruyama, T.; Hanai, Y.; Sato, Y.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Hosoya, M.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 516–521.
- (657) Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7639–7640.
- (658) Maruyama, T.; Fukuhara, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1407–1411.
- (659) Wilson, F. X.; Fleet, G. W. J.; Vogt, K.; Wang, Y.; Witty, D. R.; Choi, S.; Storer, R.; Myers, P. L.; Wallis, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6931–6934.
- (660) Nishiyama, S.; Ohgiya, T.; Yamamura, S.; Kato, K.; Nagai, M.; Takita, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 705–708.
- (661) Johnson, S. W.; Jenkinson (née Barker), S. F.; Angus, D.; Jones, J. H.; Watkin, D. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 3263–3273.
- (662) Pakulski, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 871–908.
- (663) Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485–1486.
- (664) Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947–949.
- (665) Reich, H. J. In *Oxidation in organic chemistry, part C*; Academic Press: New York, 1978; pp. 1–130.
- (666) Ma, C.; Schiltz, S.; Le Goff, X. F.; Prunet, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, 7314–7323.
- (667) Davis, F. A.; Stringer, O. D.; Billmers, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1213–1216.
- (668) Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5703–5742.
- (669) Conway, J. C.; Quayle, P.; Regan, A. C.; Urch, C. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11910–11923.
- (670) VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.
- (671) Suenaga, K.; Kimura, T.; Kuroda, T.; Matsui, K.; Miya, S.; Kuribayashi, S.; Sakakura, A.; Kigoshi, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8278–8290.
- (672) Pappo, R.; Allen, D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478–479.
- (673) Junge, B.; Heiker, F.-R.; Kurz, J.; Müller, L.; Schmidt, D. D.; Wünsche, C. *Carbohydr. Res.* **1984**, *128*, 235–268.
- (674) Kameda, Y.; Asano, N.; Teranishi, M.; Yoshikawa, M.; Matsui, K. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1237–1240.
- (675) Kameda, Y.; Asano, N.; Teranishi, M.; Matsui, K. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1573–1574.
- (676) Yoshikawa, M.; Cha, B. C.; Okaichi, Y.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3718–3721.
- (677) Yoshikawa, M.; Murakami, N.; Inoue, Y.; Hatakeyama, S.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 636–638.
- (678) Yoshikawa, M.; Yokokawa, Y.; Inoue, Y.; Yamaguchi, S.; Murakami, N.; Kitagawa, I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9961–9974.
- (679) Bamhaoud, T.; Prandi, J. *Chem. Commun.* **1996**, 1229–1230.
- (680) Désiré, J.; Prandi, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3075–3084.
- (681) Ghosh, S.; Bhaumik, T.; Sarkar, N.; Nayek, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9687–9694.
- (682) Helal, C. J.; Kang, Z.; Lucas, J. C.; Bohall, B. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1853–1856.

BIBLIOGRAPHIE

- (683) Arnold, L.; Cesario, C.; Coate, H.; Crew, A.; Dong, H.; Foreman, K.; Honda, A.; Laufer, R.; Li, an-H.; Mulvihill, K.; Mulvihill, M.; Nigro, A.; Panicker, B.; Steinig, A.; Sun, Y.; Weng, Q.; Werner, D.; Wyle, M.; Zhang, T. 6,6-Bicyclic Ring Substituted Heterobicyclic Protein Kinase Inhibitors. WO2005097800 (A1), October 20, 2005.
- (684) Marschner, C.; Baumgartner, J.; Griengl, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5224–5235.
- (685) Rej, R.; Jana, N.; Kar, S.; Nanda, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 364–372.
- (686) Jeffrey, J. L.; Sarpong, R. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4092–4106.
- (687) Du Bois, J. *Chemtracts Org Chem* **2005**, *18*, 1–13.
- (688) Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 911–922.
- (689) Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Chem. Commun.* **2009**, 5061.
- (690) Collet, F.; Lescot, C.; Dauban, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926–1936.
- (691) Compain, P.; Toumieux, S. *ChemInform* **2009**, *40*, no–no.
- (692) Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951–1953.
- (693) Breslow, D. S.; Sloan, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5349–5352.
- (694) Carr, D.; Seden, T. P.; Turner, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 477–478.
- (695) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728–6729.
- (696) Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1400–1401.
- (697) Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y.; Moran, M.; Nägeli, I. *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 341–347.
- (698) Nägeli, I.; Baud, C.; Bernardinelli, G.; Jacquier, Y.; Moran, M.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1087–1105.
- (699) Au, S.-M.; Zhang, S.-B.; Fung, W.-H.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M.; Cheung, K.-K. *Chem. Commun.* **1998**, 2677–2678.
- (700) Au, S.-M.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Fung, W.-H.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9120–9132.
- (701) Zhou, X.-G.; Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Chem. Commun.* **1999**, 2377–2378.
- (702) Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, 1571–1586.
- (703) Yu, X.-Q.; Huang, J.-S.; Zhou, X.-G.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233–2236.
- (704) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598–600.
- (705) Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707–7708.
- (706) Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7558–7559.
- (707) Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935–6936.
- (708) Padwa, A.; Flick, A. C.; Leverett, C. A.; Stengel, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6377–6386.
- (709) Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378–15379.
- (710) Kim, M.; Mulcahy, J. V.; Espino, C. G.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073–1076.
- (711) Lo, Y. S.; Nolan, J. C.; Maren, T. H.; Welstead, W. J.; Gripshover, D. F.; Shamblee, D. A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4790–4794.
- (712) Appel, R.; Berger, G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1339–1341.
- (713) Lohaus, G. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2791–2799.

- (714) Armitage, I.; Berne, A. M.; Elliott, E. L.; Fu, M.; Hicks, F.; McCubbin, Q.; Zhu, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2626–2629.
- (715) Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198–14199.
- (716) Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222–6230.
- (717) Nguyen, Q.; Sun, K.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7262–7265.
- (718) Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *Science* **2013**, *340*, 591–595.
- (719) Espino, C. G.; Du Bois, J. In *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*; Evans, P. A., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005; pp. 379–416.
- (720) Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036–2039.
- (721) Fiori, K. W.; Espino, C. G.; Brodsky, B. H.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042–3051.
- (722) Parker, K. A.; Chang, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1785–1788.
- (723) Wyszynski, F. J.; Thompson, A. L.; Davis, B. G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4246–4248.
- (724) Malatesta, V.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 609–614.
- (725) Toumieux, S.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4731–4735.
- (726) Toumieux, S.; Compain, P.; Martin, O. R.; Selkti, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4493–4496.
- (727) Toumieux, S.; Compain, P.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2155–2162.
- (728) Milczek, E.; Boudet, N.; Blakey, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6825–6828.
- (729) Trost, B. M.; O'Boyle, B. M.; Torres, W.; Ameriks, M. K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7890–7903.
- (730) Ranatunga, S.; Del Valle, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2464–2466.
- (731) Wehn, P. M.; Lee, J.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4823–4826.
- (732) Reddy, R. P.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5013–5016.
- (733) Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220–9221.
- (734) Fruit, C.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1607–1615.
- (735) Lin, X.; Zhao, C.; Che, C.-M.; Ke, Z.; Phillips, D. L. *Chem. – Asian J.* **2007**, *2*, 1101–1108.
- (736) Ruppel, J. V.; Kamble, R. M.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4889–4892.
- (737) Lu, H.; Tao, J.; Jones, J. E.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1248–1251.
- (738) Lu, H.; Jiang, H.; Hu, Y.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2361–2366.
- (739) Lu, H.; Hu, Y.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5158–5161.
- (740) Lu, H.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10192–10196.
- (741) Luo, Y.-R. *Comprehensive handbook of chemical bond energies*; CRC Press: Boca Raton, 2007.
- (742) Harvey, M. E.; Musaev, D. G.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17207–17216.
- (743) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3465–3468.
- (744) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3610–3619.
- (745) Lin, X.; Che, C.-M.; Phillips, D. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 529–537.
- (746) Cui, Y.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4210–4212.
- (747) Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5184–5186.

BIBLIOGRAPHIE

- (748) Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2327–2329.
- (749) Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510–11511.
- (750) Wehn, P. M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950–12951.
- (751) Hayes, C. J.; Beavis, P. W.; Humphries, L. A. *Chem. Commun.* **2006**, 4501–4502.
- (752) Barman, D. N.; Nicholas, K. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 908–911.
- (753) Bodner, R.; Marcellino, B. K.; Severino, A.; Smenton, A. L.; Rojas, C. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3988–3996.
- (754) Yakura, T.; Sato, S.; Yoshimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1284–1286.
- (755) Fruit, C.; Müller, P. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 1019–1026.
- (756) Wehn, P. M.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4685–4688.
- (757) Kiefer, L.; Gorojankina, T.; Dauban, P.; Faure, H.; Ruat, M.; Dodd, R. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7483–7487.
- (758) Fleming, J. J.; McReynolds, M. D.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9964–9975.
- (759) Kornecki, K. P.; Berry, J. F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12097–12099.
- (760) Durán, F. J.; Edelsztein, V. C.; Ghini, A. A.; Rey, M.; Coirini, H.; Dauban, P.; Dodd, R. H.; Burton, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6526–6533.
- (761) Guthikonda, K.; Wehn, P. M.; Caliendo, B. J.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11331–11342.
- (762) Lorpitthaya, R.; Sophy, K. B.; Kuo, J.-L.; Liu, X.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1284–1287.
- (763) Valle, M. S.; Saraiva, M. F.; Retailleau, P.; de Almeida, M. V.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5592–5599.
- (764) Cohen, D. T.; Eichman, C. C.; Phillips, E. M.; Zarefsky, E. R.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7309–7313.
- (765) Wehn, P. M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3802–3805.
- (766) Boralsky, L. A.; Marston, D.; Grigg, R. D.; Hershberger, J. C.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1924–1927.
- (767) Grigg, R. D.; Schomaker, J. M.; Timokhin, V. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4318–4326.
- (768) Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Vo, B. T.; Neale, S.; Meis, A. R.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 290–293.
- (769) Liu, Y.; Xiao, W.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4107–4110.
- (770) Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 6264–6266.
- (771) Clive, D. L. J.; Khodabocus, A.; Cantin, M.; Tao, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1755–1757.
- (772) Vedejs, E.; Little, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 748–749.
- (773) Wiberg, K. B. *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 713–743.
- (774) Westheimer, F. H. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 265–273.
- (775) Radhakrishna, A. S.; Parham, M. E.; Riggs, R. M.; Loudon, G. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1746–1747.
- (776) Tanino, T.; Ichikawa, S.; Shiro, M.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1366–1377.
- (777) Yakura, T.; Yoshimoto, Y.; Ishida, C. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1385–1389.
- (778) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523–2584.
- (779) Yaji, K.; Shindo, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5469–5472.

- (780) Grigg, R. D.; Rigoli, J. W.; Pearce, S. D.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 280–283.
- (781) Takahashi, K.; Yamaguchi, D.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1644–1647.
- (782) Uccello, D. P.; Miller, S. M.; Dieterich, N. A.; Stepan, A. F.; Chung, S.; Farley, K. A.; Samas, B.; Chen, J.; Montgomery, J. I. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4247–4251.
- (783) Hutters, A. D.; Quasdorf, K. W.; Styduhar, E. D.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15797–15799.
- (784) Quasdorf, K. W.; Hutters, A. D.; Lodewyk, M. W.; Tantillo, D. J.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1396–1399.
- (785) Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396–10415.
- (786) Martyres, D. H.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Lee, V.; Probert, M. R.; Watkin, D. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4999–5007.
- (787) Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4185–4188.
- (788) Tian, J.-S.; Ng, K. W. J.; Wong, J.-R.; Loh, T.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9105–9109.
- (789) Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788.
- (790) Tapia, R.; Guardia, J. J.; Alvarez, E.; Haidöur, A.; Ramos, J. M.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Alvarez-Manzaneda, E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 573–584.
- (791) Wencel-Delord, J.; Nocquet, P.-A.; Wimmer, E.; Hazelard, D.; Compain, P. résultats non publiés.
- (792) Duan, Z.-C.; Hu, X.-P.; Deng, J.; Yu, S.-B.; Wang, D.-Y.; Zheng, Z. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 588–592.
- (793) Ng, K.-H.; Chan, A. S. C.; Yu, W.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12862–12864.
- (794) Igarashi, T.; Tayama, E.; Iwamoto, H.; Hasegawa, E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1819–1821.
- (795) Dos Santos, M. L.; de Magalhães, G. C. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1783–1788.
- (796) El Bialy, S. A. A.; Braun, H.; Tietze, L. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 2965–2972.
- (797) Hoye, T. R.; Peterson, B. H.; Miller, J. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1351–1353.
- (798) Buchotte, M.; Muzard, M.; Plantier-Royon, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3529–3534.
- (799) Csuk, R.; Kühn, M.; Ströhl, D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1311–1322.
- (800) Murphy, J. A.; Mahesh, M.; McPheators, G.; Anand, R. V.; McGuire, T. M.; Carling, R.; Kennedy, A. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3233–3236.
- (801) “Kappa CCD Operation Manual”, Nonius B. V., Ed.; Delft: The Netherlands, 1997.
- (802) Sheldrick, G. M. (1990) “SHELXS-97 Program for Crystal Structure Determination”, *Acta Crystallogr.*, A46, 467–473.
- (803) Sheldrick, G. (1999) “SHELXL-97”, Universität Göttingen, Göttingen, Germany.

Liste des publications

Synthesis of Spirocyclopropyl γ -Lactams by a Highly Stereoselective Tandem Intramolecular Azetidine Ring-Opening/Closing Cascade Reaction

Pierre-Antoine Nocquet,^[a] Damien Hazelard,^[a] and Philippe Compain*^[a,b]

Keywords: Domino reactions / Lactams / Cyclization / Small ring systems / Lewis acids

A new tandem intramolecular azetidine ring-opening/closing cascade reaction affording spirocyclopropyl γ -lactams in high regio- and stereoselectivity is reported. The key step of the process is an S_N2 -type ring-opening of TMSOTf-activated azetidine rings by silyl ketene acetals generated by

treatment with TMSOTf and triethylamine. This study is a very rare example of nucleophilic ring opening of azetidines that does not require formation of quaternary azetidinium salts by *N*-alkylation or the use of *N*-electron-withdrawing groups.

Introduction

Although less popular than aziridines, pyrrolidines, and piperidines, azetidines constitute a class of attractive heterocycles present in many natural products and pharmacologically relevant compounds.^[1] Until recently, the reactivity of azetidines was almost unexploited in comparison to that of the widely used aziridines because of their lower synthetic availability and reactivity.^[2] For example, ring opening of azetidines usually requires stronger activation including formation of quaternary azetidinium salts by *N*-alkylation as a consequence of reduced ring strain and electrophilicity.^[3] In a recent relevant study, azetidinium derivatives were indeed shown to be 17000 times less reactive than the corresponding aziridinium analogs towards nucleophilic ring opening.^[3] Within the framework of a research program devoted to the design and biological evaluation of novel classes of iminosugars,^[4,5] our objective was to access rapidly 2-azaspiro[3.3]heptane derivatives as precursors of original bicyclic spiranic iminosugars **1** (Figure 1). For example, compounds **2** may be viewed as a constrained analog of α -1-*C*-Nonyl-DIX (**3**) having a blocked ¹C₄ conformation.

α -1-*C*-Nonyl-DIX (**3**) is a potent inhibitor of human β -glucocerebrosidase and acts as a pharmacological chaperone of the N370S mutant of this enzyme for patients with Gaucher disease.^[6] The synthetic strategy we first envisioned to access 2-azaspiro[3.3]heptane derivatives was based on a Dieckmann reaction performed on diester **5** ob-

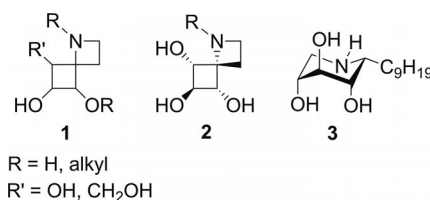


Figure 1. Iminosugars designed as pharmaceutical chaperones for Gaucher disease.

tained in two steps from commercially available **4** (Scheme 1).^[7] This was a short but challenging route, as formation of four-membered cycles by such a process is disfavored by ring strain and has almost no precedent.^[8] First attempts performed under classical conditions (NaH, THF) failed to afford the desired 2-azaspiro[3.3]heptane derivative. We then turned our attention to a cationic variant of the Dieckmann reaction involving a silyl ketene acetal generated by treatment of enolizable ester **5** with TMSOTf and triethylamine (TEA).^[9] In a first attempt, reaction of **5** following Hoye's protocol^[9a] did not lead to the formation of the Dieckmann product but to functionalized 5-azaspiro[2.4]heptane derivative **6a** in 65% yield as a single diastereoisomer (Scheme 1). The 5-azaspiro[2.4]heptane skeleton is a motif present in various biologically active molecules including antibacterial and antiautoimmune agents.^[10,11]

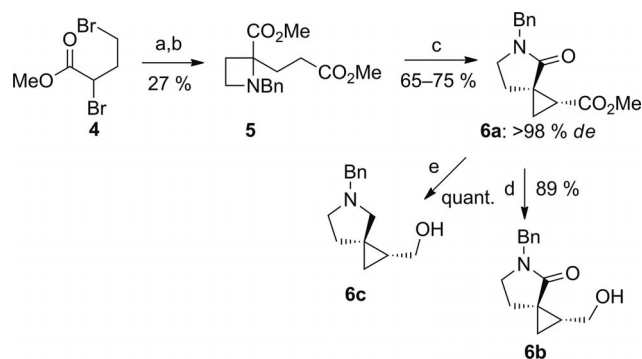
The structure of **6a** and relative configuration of the two asymmetric centers were determined by NMR spectroscopy and further confirmed by X-ray crystallographic analysis of primary alcohol **6b** obtained after selective reduction of the ester group (Figure 2).^[12a] Access to the fully reduced pyrrolidine analog **6c** was also easily performed from **6a** by using LAH.

In this paper, we wish to report our first exploration of the synthetic scope of this novel tandem reaction and to provide some insights into its mechanism for rationalizing the unexpected formation of the azaspiro bicyclic products.

[a] Laboratoire de Synthèse Organique et Molécules Bioactives, Université de Strasbourg/CNRS (UMR 7509), Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux, 25 rue Becquerel, 67087 Strasbourg, France
Fax: +33-3-68852754
E-mail: philippe.compain@unistra.fr

[b] Institut Universitaire de France, 103 Bd Saint-Michel, 75005 Paris, France

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201101278>.



Scheme 1. Reagents and conditions: (a) BnNH_2 (1 equiv.), TEA (3 equiv.), MeCN, Δ , 4 h; (b) LDA (1.1 equiv.), HMPA (6.3 equiv.), methyl 3-bromopropionate (3 equiv.), THF, -78°C to r.t.; (c) TMSOTf (2 equiv.), TEA (2.5 equiv.), CH_2Cl_2 , r.t. or Δ ; (d) LiBHET_3 (4 equiv.), THF, -78 to -65°C ; (e) lithium aluminum hydride (LAH, 3.5 equiv.), THF, Δ .

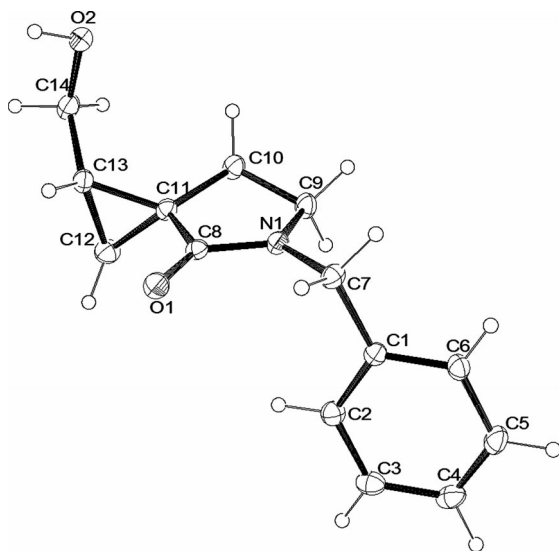


Figure 2. Molecule structure (ORTEP)^[12b] of compound **6b**. Thermal ellipsoid at 30% probability.

Results and Discussion

Various experimental parameters were first examined with the TMSOTf/TEA system in DCM to improve the yield of the one-pot process. Decreasing the amount of TMSOTf or TEA to one equivalent was found to be detrimental, as no reaction took place (Table 1, Entries 2 and 3), whereas the addition of more equivalents of Lewis acid or base (Table 1, Entries 4 and 5) did not improve significantly the yield of the reaction. The best yields were obtained by increasing the reaction time to 24 h or by increasing the reaction temperature to reflux (Table 1, Entries 6 and 7).

Table 1. Reaction of **5** with Lewis acid and base.^[a]

Entry	Lewis acid (equiv.)	Base (equiv.)	Temp.	Yield ^[b] [%]
1	TMSOTf (2)	TEA (2.5)	r.t.	65
2	TMSOTf (1)	TEA (2.5)	r.t.	–
3	TMSOTf (2)	TEA (1)	r.t.	–
4	TMSOTf (3)	TEA (2.5)	r.t.	65
5	TMSOTf (2)	TEA (3)	r.t.	68
6	TMSOTf (2)	TEA (2.5)	r.t.	75 ^[c]
7	TMSOTf (2)	TEA (2.5)	Δ ^[d]	70
8	TMSOTf (2)	TEA (2.5)	r.t.	– ^[e]
9	TMSOTf (2)	DIPEA (2.5)	r.t.	38
10	ZnOTf (2)	TEA (2.5)	r.t. ^[f]	–
11	ScOTf (2)	TEA (2.5)	r.t. ^[f]	–
12	$\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (2)	TEA (2.5)	r.t.	– ^[e]
13	CuOTf (2)	TEA (2.5)	r.t.	– ^[e]
14	TBDMSOTf (2)	TEA (2.5)	Δ	25

[a] Reaction performed in DCM for 5 to 7 h. [b] Isolated yield. [c] Reaction time: 24 h. [d] Reaction time: 3 h. [e] Reaction performed in THF. [f] Room temperature for 24 h then reflux for 3 h.

No reaction took place in THF (Table 1, Entry 8), and the yield was divided by almost a factor of 2 by using DIPEA instead of TEA as a base (Table 1, Entry 9). Screening of various azaphilic and oxophilic Lewis acids^[13] revealed that the nature of the Lewis acid was crucial, as conversion of the azetidine starting material was observed only with TMSOTf (Table 1, Entries 10–13). The use of a more sterically demanding trialkylsilyl triflate (TBDMSOTf) led to low yields and modest conversion (Table 1, Entry 14). The influence of diverse structural parameters in the outcome of the spirocyclization reaction was then studied (Figure 3 and Scheme 2). Deactivation of the azetidine endocyclic nitrogen atom was found to be detrimental to the process, as no spiranic product could be obtained from *N*-Tos or *N*-Boc azetidines **7** and **8** (Figure 3).

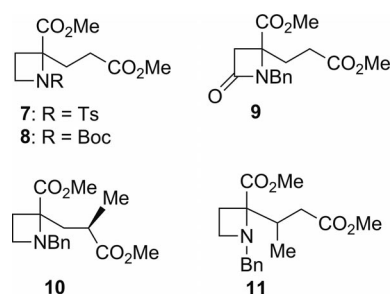
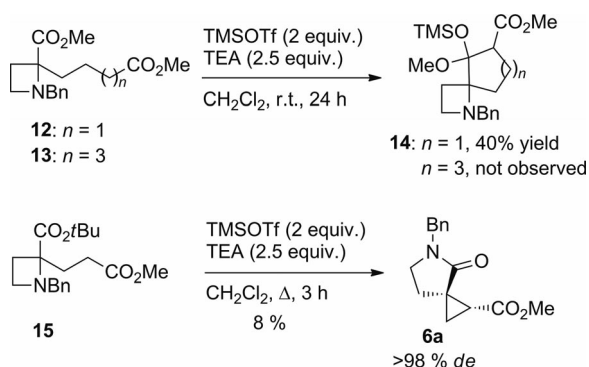


Figure 3. Test substrates for investigating the scope of the tandem reaction.

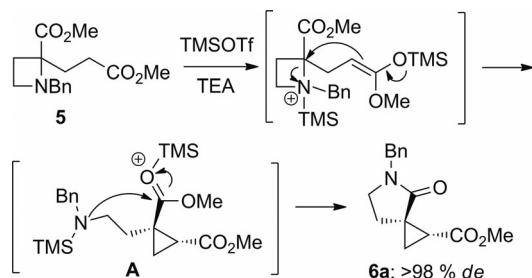
No desired product was obtained from lactam **9** either.^[14] The reaction was found to be highly sensitive to the introduction of substituents in the α or β position to the primary ester group; azetidines **10** and **11**,^[15] the methylated analogs of **5**, did not partake in the spirocyclization reaction. Not surprisingly, conversion of **12** provided the expected spirocyclopentane **14** as the increase of the alkyl chain length by one methylene unit favored the Dieckmann reaction

(Scheme 2). Further increase in the alkyl chain length by two methylene units to favor azetidine ring opening (formation of a six-membered ring) over the Dieckmann reaction (formation of a disfavored seven-membered ring)^[9a] led to substrate **13**, which was not reactive under our typical cyclization conditions. The influence of steric effects on the cyclization process was explored with *tert*-butyl ester **15**, which afforded the expected spiranic lactam in a much lower yield than that of corresponding methyl ester analog **5** (Scheme 2).



Scheme 2.

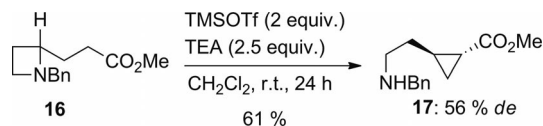
A tentative mechanism for the formation of spirocyclopropyl γ -lactam **6a** is proposed in Scheme 3. We believe that the key step of the process is an S_N2 -type ring opening^[2,16] of the TMSOTf-activated azetidine ring by the silyl ketene acetal generated by treatment with TMSOTf and TEA.^[9a] Amino ester **A**, thus obtained, finally undergoes an intramolecular cyclization to afford five-membered lactam **6a** by reaction of the amine function with the ester group in the γ position. This reaction proceeds in high regioselectivity, as no formation of the six-membered lactam was detected. Remarkably, in this process TMSOTf plays a triple role by generating the reactive nucleophilic intermediate (the silyl ketene acetal), by activating the azetidinium for the nucleophilic ring opening, and by activating the carbonyl group of the tertiary ester group for the final amide bond formation.^[17]



Scheme 3. Proposed mechanism for the tandem reaction.

The proposed mechanism is supported by experimental evidence and explains why azetidines **7**, **8**, and **9** are not substrates of the cyclization reaction; the best activation of the azetidine ring with TMSOTf is indeed expected for an endocyclic amine. To isolate the aminocyclopropane intermediate of type **A** by avoiding the formation of the β -lactam,

the tertiary ester group was replaced by a hydrogen atom, and the reaction was performed from azetidine **16**.^[18] Treatment of **16** with TMSOTf and TEA afforded cyclopropane **17** in 61% yield with 56% *de* in favor of the *trans* product (Scheme 4). Disappointing results obtained with **10**, **11**, and azetidine **15** bearing a bulky *t*Bu ester group or with higher trialkylsilyl triflate (Table 1, Entry 14) are compatible with the fact that an S_N2 process is a mechanism known to be sensitive to steric hindrance.



Scheme 4.

Conclusions

In conclusion, a novel, highly stereoselective tandem intramolecular azetidine ring-opening/closing cascade reaction is reported. In this one-step process, two cycles – a cyclopropane and a γ -butyrolactam – and two asymmetric centers are created. This study represents a very rare example^[19] of nucleophilic ring opening of azetidines without formation of quaternary azetidinium salts by *N*-alkylation or the use of *N*-electron-withdrawing groups.^[20,21] Further applications and mechanistic exploration of this methodology are currently under investigation in our laboratory.

Experimental Section

General Methods: Tetrahydrofuran (THF) was dried by passage through an activated alumina column under an atmosphere of argon. Dichloromethane (CH_2Cl_2) was distilled from CaH_2 under an atmosphere of argon. Triethylamine (TEA) was distilled from KOH under an atmosphere of argon and stored over KOH. All reactions were performed in standard glassware under an atmosphere of argon. Flash chromatography was performed on silica gel 60 (230–400 mesh, 0.040–0.063 mm) purchased from E. Merck. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on aluminum sheets coated with silica gel 60 F₂₅₄ purchased from E. Merck. IR spectra were recorded with a Perkin–Elmer Spectrum One Spectrophotometer. NMR spectra were recorded with a Bruker AC 300 or AC 400 with solvent peaks as reference. Carbon multiplicities were assigned by distortionless enhancement by polarization transfer (DEPT) experiments. The ^1H signals were assigned by 2D experiments (COSY). ESI-HRMS was carried out with a Bruker MicroTOF spectrometer.

5-Benzyl-1-methoxycarbonyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (6a): To a solution of azetidine **5** (80 mg, 0.28 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) cooled to 0 °C was added TEA (96 μL , 0.69 mmol, 2.5 equiv.) and TMSOTf (0.1 mL, 0.55 mmol, 2 equiv.). The solution was stirred at room temperature for 24 h. Then, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/pentane, 1:5 to 1:1) to afford **6a** (54 mg, 75%) as a yellow oil. TLC: $R_f = 0.30$ (silica gel; AcOEt/

petroleum ether, 1:2). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 1728, 1688 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.38–7.21 (m, 5 H, Ph), 4.51 (d, J = 14.7 Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.45 (d, J = 14.7 Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.71 (s, 3 H, CO_2Me), 3.32 (m, 2 H, 6-H), 2.28 (dd, J = 6.1, 8.8 Hz, 1 H, 1-H), 2.19 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 2 H, 7-H), 1.58 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1 H, 2a-H), 1.35 (dd, J = 5.9, 4.1 Hz, 1 H, 2b-H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.6 (CO), 172.0 (NCO), 136.3 (Cq-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 127.8 (1 CH-Ar), 52.0 (OMe), 47.6 (CH_2Ph), 44.2 (C-6), 31.6 (C-3), 25.3 (C-1), 22.9 (C-7), 19.3 (C-2) ppm. HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 282.110; found 282.110.

5-Benzyl-1-hydroxymethyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (6b): To a solution of **6a** (84 mg, 0.32 mmol) in THF (0.5 mL) cooled to -78°C was added LiBHEt_3 (1 M in THF, 1.3 mL, 1.30 mmol, 4 equiv.). The solution was stirred for 1 h at -78°C and 1.5 h at -65°C . Saturated aqueous NaHCO_3 (0.4 mL) was added, and the solution was warmed to 0°C . H_2O_2 (35%, 90 μL) was added, and the solution was stirred at 0°C for 20 min. The solution was concentrated under reduced pressure. Water was added, and the solution was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95) to afford **6b** (67 mg, 89%) as a white powder. TLC: R_f = 0.30 (silica gel; $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3389, 1665 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.43–7.25 (m, 5 H, Ph), 4.60 (d, J = 14.6 Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.45 (d, J = 14.6 Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.89 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 1 H, CH_2OH), 3.46 (m, 1 H, CH_2OH), 3.39 (m, 2 H, 6-H), 2.31 (m, 1 H, 1-H), 2.01 (m, 1 H, 7a-H), 1.77 (m, 1 H, 7b-H), 1.38 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1 H, 2a-H), 0.64 (dd, J = 6.3, 4.4 Hz, 1 H, 2b-H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 176.1 (NCO), 136.7 (Cq-Ar), 128.8 (2 CH-Ar), 128.3 (2 CH-Ar), 127.7 (1 CH-Ar), 63.1 (CH_2OH), 47.4 (CH_2Ph), 44.5 (C-6), 27.2 (C-3), 25.1 (C-1), 22.4 (C-7), 17.6 (C-2) ppm. HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 254.115; found 254.117.

5-Benzyl-1-hydroxymethyl-5-azaspiro[2.4]heptane (6c): LAH (34 mg, 0.89 mmol, 3.5 equiv.) was added to a solution of **6a** (66.2 mg, 0.26 mmol) in THF (1.4 mL). The solution was stirred at reflux for 3 h. After cooling, H_2O (1 mL) followed by 10% NaOH (2 mL) and H_2O (3 mL) were added. The solution was filtered through Celite and concentrated under reduced pressure to afford **6c** (55 mg, quant.) as a yellow oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3342 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.31–7.16 (m, 5 H, Ph), 4.12–3.88 (br. s, 1 H, OH), 3.64–3.51 (m, 3 H, CH_2OH , CH_2Ph), 3.25 (dd, J = 11.1, 8.6 Hz, 1 H, CH_2OH), 2.80 (m, 1 H, 5a-H), 2.61 (m, 1 H, 5b-H), 2.49 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, 4a-H), 2.37 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, 4b-H), 1.97 (m, 1 H, 7a-H), 1.62 (m, 1 H, 7b-H), 1.04 (m, 1 H, 1-H), 0.68 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1 H, 2a-H), 0.27 (t, J = 5.2 Hz, 1 H, 2b-H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 138.5 (Cq-Ar), 129.1 (2 CH-Ar), 128.4 (2 CH-Ar), 127.2 (CH-Ar), 63.9 (C-4 or CH_2OH), 63.7 (C-4 or CH_2OH), 60.9 (CH_2Ph), 50.0 (C-6), 28.8 (C-7), 25.25 (C-1), 25.2 (C-3), 17.0 (C-2) ppm. HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 218.154; found 218.153.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): ^1H NMR, ^1H – ^1H NOESY NMR, and ^{13}C NMR spectra for compound **6a**.

Acknowledgments

This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), the University of Strasbourg, and a doctoral fellowship from the French Department of Research to P.-A.N. The

authors are grateful to Dr. Michel Miesch for helpful discussions. We further thank Michel Schmitt for NMR measurements.

- [1] a) See, for example: N. De Kimpe in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Ed.: A. Padwa), Elsevier, Oxford, **1996**, vol. 1B, ch. 1.18, pp. 507–589; b) S. Robin, G. Rousseau, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3099–3114; c) F. Couty, G. Evano, D. Prim, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, 1, 133–148.
- [2] a) F. Couty, G. Evano, *Synlett* **2009**, 3053–3064; b) F. Couty, F. Durrat, G. Evano in *Targets in Heterocyclic Systems – Chemistry and Properties* (Eds.: O. A. Attanasi, D. Spinelli), Italian Society of Chemistry, Rome, **2005**, vol. 9, pp. 186–210.
- [3] N. De Rycke, O. David, F. Couty, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1836–1839.
- [4] a) P. Compain, O. R. Martin (Eds.), *Iminosugars: from Synthesis to Therapeutic Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; b) A. E. Stütz (Ed.), *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*, Wiley-VCH, New York, **1999**.
- [5] For recent examples, see: a) P. Compain, C. Decroocq, J. Iehl, M. Holler, D. Hazelard, T. Mena Barragán, C. Ortiz Mellet, J.-F. Nierengarten, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5753–5756; b) C. Decroocq, D. Rodriguez-Lucena, V. Russo, T. Mena Barragán, C. Ortiz Mellet, P. Compain *Chem. Eur. J.* **2011**, DOI: 10.1002/chem.201102266; c) V. Chagnault, P. Compain, K. Lewinski, K. Ikeda, N. Asano, O. R. Martin, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3179–3182; d) G. Godin, E. Garnier, P. Compain, O. R. Martin, K. Ikeda, N. Asano, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 579–581.
- [6] P. Compain, O. R. Martin, C. Boucheron, G. Godin, L. Yu, K. Ikeda, N. Asano, *ChemBioChem* **2006**, 7, 1356–1359.
- [7] a) G. B. Evans, R. H. Furneaux, B. Greatrex, A. S. Murkin, V. L. Schramm, P. C. Tyler, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 948–956; b) the alkylation step afforded diester **5** in 41% yield.
- [8] To the best of our knowledge, only one example of the formation of cyclobutanes by way of a Dieckmann reaction has been reported with no mention of the yield obtained: M. S. Chande, V. Suryanarayan, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5173–5175.
- [9] a) T. R. Hoye, V. Dvornikovs, E. Sizova, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5191–5194; b) V. Rietsch, L. Miesch, D. Yamashita, M. Miesch, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6944–6948.
- [10] See, for example: a) Y. Kimura, S. Atarashi, K. Kawakami, K. Sato, I. Hayakawa, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3344–3352; b) R. C. Pettey, S. Banerjee, S. Englard, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3088–3097; c) C. M. Moody, D. W. Yound, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 3519–3530; d) K. Satoh, A. Imura, A. Miyadera, K. Kanai, Y. Yukimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 587–590; e) Z. Guo, P. Orth, S.-C. Wong, B. J. Lavey, N.-Y. Shih, X. Niu, D. J. Lundell, V. Madison, J. A. Kozlowski, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 54–57; f) Y. Yao, W. Fan, W. Li, X. Ma, L. Zhu, X. Xie, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2807–2813.
- [11] Spirocyclopropyl β -lactams were also found to display interesting biological activities, see for example: V. P. Sandanayaka, A. S. Prasad, Y. Yang, T. Williamson, Y. I. Lin, T. S. Mansour, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2569–2571.
- [12] a) CCDC-842061 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; b) ORTEP-3 for Windows: L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, 30, 565–566.
- [13] D. Ferraris, W. J. Drury III, C. Cox, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4568–4569.
- [14] a) M. Weigl, B. Wünsch, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1173–1183; b) G. Gerona-Navarro, M. A. Bonache, R. Herranz, M. T. Garcia-López, R. González-Muñoz, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3538–3547.
- [15] Diesters **10** and **11** were prepared by alkylation of methyl-1-benzylazetidide-2-carboxylate with (*R*)-(+)-3-bromo-2-methylpropionate and methyl-3-bromobutanoate in 14 and 12% yield,

- respectively, by using the same alkylation conditions to those described for the preparation of **5**.
- [16] a) W. Van Brabandt, R. Van Landeghem, N. De Kimpe, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1105–1108; b) D. C. Blakemore, J.-Y. Chiva, I. Thistlethwaite, *Synlett* **2011**, 1101–1104.
- [17] For a review on reactions mediated by silicon Lewis acid, see: A. D. Dilman, S. L. Ioffe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 733–772.
- [18] A. G. M. Barrett, P. Dozzo, A. J. P. White, D. J. Williams, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7303–7313.
- [19] For examples of intramolecular ring-opening reactions of *N*-alkylated azetidines with amines, see: M. Vargas-Sanchez, F. Couty, G. Evano, D. Prim, J. Marrot, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5861–5864.
- [20] For examples of ring-opening reactions of azetidinium ions or *N*-sulfonylazetidines with C-nucleophiles, see: a) F. Couty, O. David, B. Drouillat, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9180–9184; b) A. Bakalarz-Jeziorna, J. Heliński, B. Krawiecka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1086–1090; c) I. Ungureanu, P. Klotz, A. Shoenfelder, A. Mann, *Chem. Commun.* **2001**, 958–959; d) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Narasimhulu, G. Satheesh, *Synlett* **2009**, 727–730.
- [21] For the synthesis of three-membered rings by way of azetidine ring-opening reactions, see: a) A. Alex, B. Larmanjat, J. Marrot, F. Couty, O. David, *Chem. Commun.* **2007**, 2500–2502; F. Couty, O. David, B. Larmanjat, J. Marrot, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1058–1061.

Received: September 1, 2011
Published Online: October 14, 2011



Synthesis of spirocyclopropyl γ -lactams by tandem intramolecular azetidine ring-opening/closing cascade reaction: synthetic and mechanistic aspects

Pierre-Antoine Nocquet^a, Damien Hazelard^a, Philippe Compain^{a,b,*}

^aLaboratoire de Synthèse Organique et Molécules Bioactives, Université de Strasbourg/CNRS (UMR 7509), Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux, 25 rue Bequerel, 67087 Strasbourg, France

^bInstitut Universitaire de France, 103 Bd Saint-Michel, 75005 Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 February 2012

Received in revised form 21 March 2012

Accepted 28 March 2012

Available online 4 April 2012

Keywords:

Domino reactions

Lactams

Azetidines

Nucleophilic ring-opening

Spirocyclic compounds

ABSTRACT

The scope and limitations of a novel intramolecular azetidine ring-opening/closing cascade reaction affording spirocyclopropyl γ -lactams from azetidines in high regio- and stereoselectivity is reported. The key step of the process is a S_N2 -type ring-opening of TMSOTf-activated azetidine rings by silyl ketene acetals generated by treatment with TMSOTf and TEA. This study is a very rare example of nucleophilic ring-opening of azetidines that does not require formation of quaternary azetidinium salts by *N*-alkylation or the use of *N*-electron-withdrawing groups. Application of this process to 2-azetidinone system led to a complete change in reactivity and provide 6-aza-bicyclo[3.2.0]heptane derivatives via an unprecedented Mukaiyama aldol-like reaction involving an ester acceptor and a silyl imidate.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Spirocyclopropyl compounds have stimulated the imagination of theoretical, synthetic, and medicinal chemists because of their appealing structures and their pharmacological interests. The spirocyclopropyl scaffold is indeed a useful tool for the design of constrained bioactive molecules projecting pharmacophores into the appropriate protein binding pockets. The 5-azaspiro[2.4]heptane skeleton, combining a cyclopropane moiety and a pyrrolidine moiety via a spiro carbon, is a structural motif present in various biologically active molecules including anti-autoimmune and antibacterial agents (Fig. 1).^{1,2} The addition of the 5-azaspiro[2.4]heptane motif to various classes of well-known antibiotics, such as carbapenem or fluoroquinolone derivatives, has been found to be beneficial both in terms of antibacterial activity and pharmacokinetic profiles.^{1a–h} Spirocyclopropyl γ -lactams have also been used as key intermediates in the synthesis of cyclopropyl amino acids.³ Despite recent progress in the area,⁴ the efficient stereoselective synthesis of such constrained small ring systems remains a challenge. In connection with our work on novel class of iminosugars,⁵ we have recently reported the synthesis of α -spirocyclopropyl γ -lactams by a novel tandem azetidine ring-opening/closing

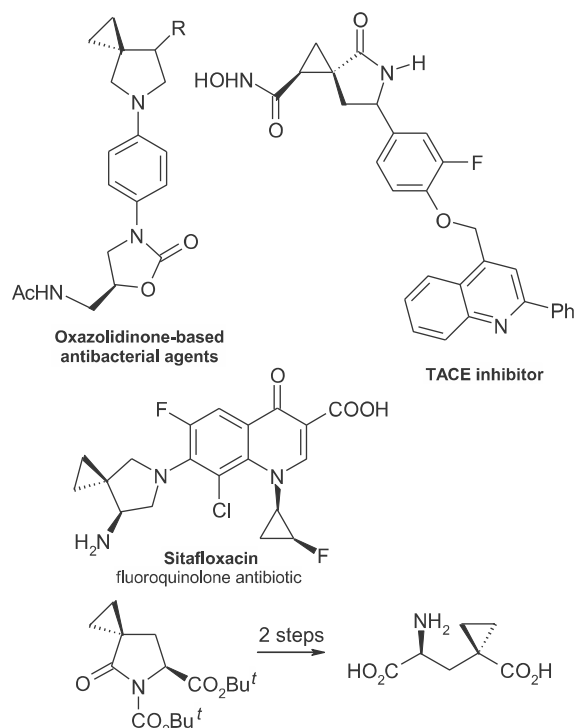
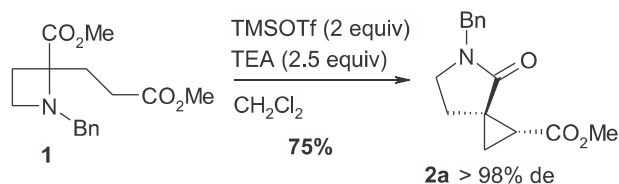


Fig. 1. Some examples of 5-azaspiro[2.4]heptane derivatives of biological interest.

* Corresponding author. Tel.: +33 3 6885 2792; fax: +33 3 6885 2742; e-mail address: philippe.compain@unistra.fr (P. Compain).

cascade reaction (Scheme 1).⁶ In this intramolecular process, the cyclopropane and the pyrrolidine rings are created in a single synthetic operation in high stereoselectivity. Herein, we wish to describe the full details of this study including mechanistic aspects and reaction scope. We have especially investigated the effects of varying the key structural elements of the reaction substrate, such as chain length, ring size, and nitrogen atom basicity. The spiro-cyclization reaction depicted on Scheme 1 represents a very rare example of nucleophilic ring-opening of azetidines⁷ without formation of quaternary azetidinium salts by N-alkylation or the use of N-electron-withdrawing group.^{8–11} Ring-opening of azetidines indeed requires stronger activation than that of aziridines as a consequence of reduced ring strain and electrophilicity. In a recent relevant study, azetidinium derivatives were indeed shown to be 17,000 times less reactive than the corresponding aziridinium analogs toward nucleophilic ring-opening.¹²

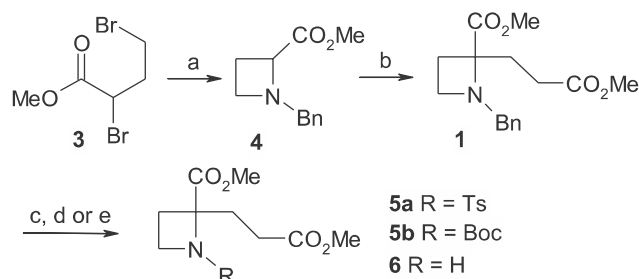


Scheme 1. Synthesis of spirocyclopropyl γ -lactam **2a** by tandem azetidine ring-opening/closing cascade reaction.

2. Results and discussion

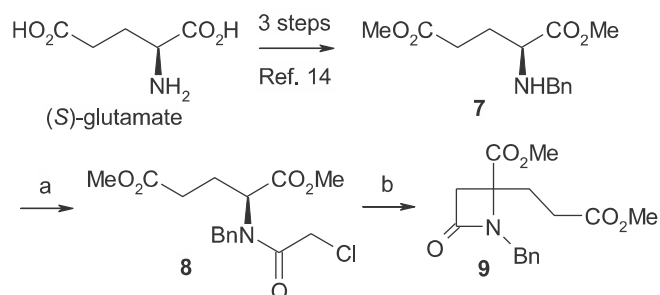
2.1. Optimization and exploration of reaction scope

A systematic study on the influence of the experimental conditions has shown that the best results were obtained when azetidine **1** was treated with 2 equiv of TMSOTf in the presence of 2.5 equiv of TEA in dichloromethane.⁶ Decreasing the amount of TMSOTf or TEA to 1 equiv was found to be detrimental as no reaction took place, whereas the addition of more equivalents of Lewis acid or base did not improve significantly the yield of the reaction. The nature of the Lewis acid was also found to be crucial as conversion of the azetidine starting material was observed only with TMSOTf as indicated by a screening of various azaphilic or oxophilic Lewis acids.⁶ To study the influence of diverse structural parameters in the outcome of the spiro-cyclization reaction, various test substrates were synthesized. We first explored azetidine derivatives bearing an electron-withdrawing group at the nitrogen center. The *N*-Boc or *N*-Tos azetidines **5** were obtained from the corresponding *N*-benzyl analogue **1** synthesized in two steps from commercially available α,γ -dibromo ester **3** (Scheme 2).¹³



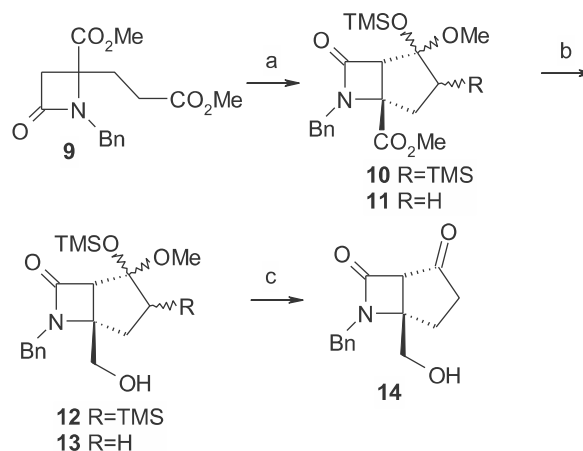
Scheme 2. Synthesis of test substrates **5** and **6**. Reaction conditions: (a) BnNH_2 (1 equiv), NEt_3 (3 equiv), CH_3CN , 4 h, rt, 67%; (b) (i) LDA (1.1 equiv), THF, 1 h, $-78^\circ\text{C} \rightarrow -65^\circ\text{C}$; (ii) Methyl 3-bromopropionate (3 equiv), HMPA (6.3 equiv), THF, 16 h, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 41%; (c) (i) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 20%, HCO_2H , H_2 , EtOH, 24 h, rt; (ii) TsCl (1 equiv), NEt_3 (3 equiv), CH_2Cl_2 , 16 h, rt, **5a**, 29%; (d) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 20%, Boc_2O (1.5 equiv), H_2 , EtOH, 16 h, **5b**, quant.; (e) Pd/C 10%, HCO_2H , H_2 , MeOH, 24 h, rt, **6**, 55%.

To extend the synthetic scope of the spiro-cyclization reaction, we also synthesized β -lactam **9**, the 2-azetidinone analogue of **1** (Scheme 3). *N*-Benzyl glutamate diester **7** was readily obtained in three steps from (*S*)-glutamate¹⁴ and converted to *N*-chloroacetyl amino acid **8** as a prelude to ring-closure reaction. Cs_2CO_3 -assisted intramolecular alkylation¹⁵ afforded the expected β -lactam **9** in acceptable yields.



Scheme 3. Synthesis of β -lactam **9**. Reaction conditions: (a) chloroacetyl chloride (1.5 equiv), propylene oxide (15 equiv), THF, 17 h, rt, 59%; (b) Cs_2CO_3 (3 equiv), CH_3CN , 72–96 h, rt, 62%.

Having test substrates **5** and **9** in hand, we investigated the tandem reaction. Deactivation of the azetidine endocyclic nitrogen atom was found to be detrimental to the process as no spiranic product could be obtained from *N*-Boc or *N*-Tos azetidines **5**, or β -lactam **9**. Azetidine **5a** remained almost unchanged after treatment with TMSOTf and TEA whereas the secondary amine **6** was the only product isolated in 20% yield from *N*-Boc azetidine **5b**. Addition of a carbonyl group to the azetidine ring to give a β -lactam led to a complete change in reactivity. Under typical spiro-cyclization conditions, 2-azetidinone **9** provided the 6-aza-bicyclo[3.2.0]heptane derivatives **10** and **11** as mixture of diastereoisomers (Scheme 4). This fused bicyclic system may reasonably be formed by a reaction sequence involving in situ formation of *O*-silyl imidate followed by intramolecular addition to the sterically less hindered ester group. While there are several examples of Mukaiyama aldol reaction of *N,O*-ketene acetals with aldehydes, the corresponding reaction of ketones has been found to be more challenging due to the lower reactivity of the ketone carbonyl group.¹⁶ Remarkably, to our knowledge, the synthesis of **10** and **11** represents the first example of a reaction of this type where the carbonyl reactant is an ester. As shown by the results obtained with *N*-Boc and *N*-Tos



Scheme 4. Synthesis of bicyclic azetidinone **14**. Reaction conditions: (a) TMSOTf (3 equiv), NEt_3 (4 equiv), CH_2Cl_2 , 24 h, rt; (b) LiBH_4 , Et_2O , 8 h, rt; (c) HCl 1 N, THF, 5 h, rt, 36% (for the three steps).

azetidines **5**, deactivation of the endocyclic nitrogen atom blocks the key azetidine ring-opening step; when the reaction is performed with β -lactam **9**, the Mukaiyama aldol-like reaction pathway becomes thus preponderant. In this process, in the presence of an excess of TMSOTf and over time, a part of the silyl ketene acetal derived from **9** is converted to its isomeric α -silylated ester.^{17a} It is noteworthy that 6-aza-bicyclo[3.2.0]heptane derivatives are known to display antimalarial activity and have been used as building blocks for the synthesis of bioactive β -amino acids.¹⁸ To confirm unambiguously the rather complex structures of **10** and **11**, our aim was to obtain a structurally simpler compound that may crystallize and be characterized by X-ray crystallographic analysis (Scheme 4).

Chemoselective reduction of the ester group by treatment with 4 equiv of LiBH₄ provided the expected primary alcohol of **12** and **13** as a mixture. The one-pot acetal hydrolysis/desilylation reaction under acidic conditions greatly simplified the bicycle structure by removal of two asymmetric centers, providing ketone **14** as a single diastereoisomer in 36% yield for the three steps. The structure of **14**, which was nicely crystallized from the ternary solvent system CH₂Cl₂/hexane/diethyl ether, was unambiguously determined by NMR spectroscopy and X-ray crystallographic analysis (Fig. 2).

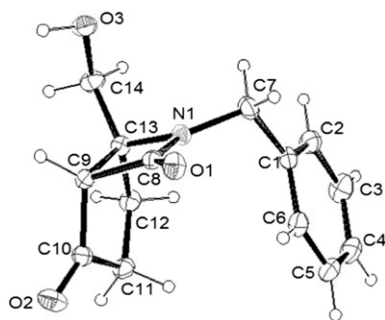
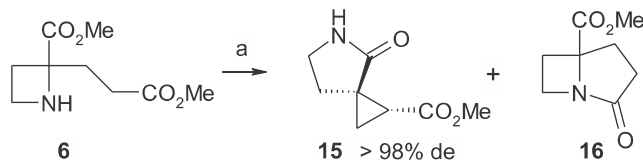


Fig. 2. Molecule structure (ORTEP)¹⁹ of compound **14**. Thermal ellipsoid at 30% probability.

The spiro-cyclization process was found to proceed even in the absence of a nitrogen protecting group as shown by conversion of secondary amine **6** to β -lactam **15** (Scheme 5). However, not surprisingly, this reaction is in competition with the formation of γ -lactam **16**, arising from the nucleophilic addition of the free amine to the ester group in γ -position to the nitrogen atom. Lactams **15** and **16** were obtained in 21 and 20% yields, respectively, from azetidine **6**.



Scheme 5. Synthesis of spiro- and fused- γ -lactams. Reaction conditions: (a) TMSOTf (2 equiv), NEt₃ (2.5 equiv), CH₂Cl₂, 24 h, rt, **15** (21%), **16** (20%).

A set of alkylation reactions was performed from azetidine **4** to obtain test substrates with various alkyl chain length and substituents (Table 1). The reaction proved difficult to effect in good yields and the desired compounds were obtained in 11–45% yields.

Not surprisingly, treatment of **17** with TMSOTf and TEA provided the expected spirocyclopentane **21**, the increase of the alkyl chain length by one methylene favoring the Dieckmann reaction (Scheme 6).¹⁷ Further increase of the alkyl chain length by two

Table 1
Alkylation of azetidine **4**^a

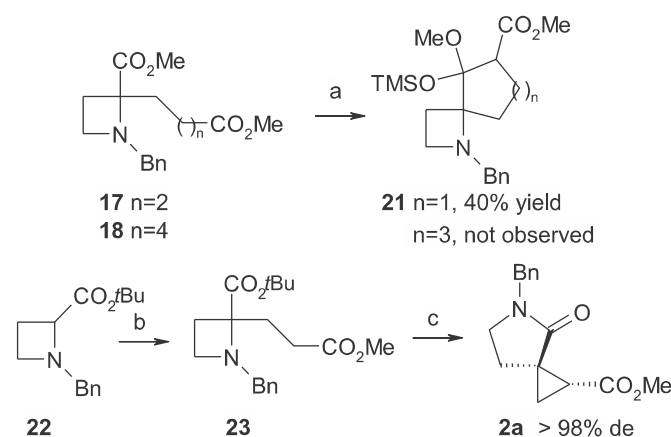
RBr	Product	Yield ^b
		1 (n=1) 45% 17 (n=2) 11% 18 (n=4) 14%
		19 ^c 12%
		20 14%

^a Reaction conditions: (i) LDA (1.1 equiv), THF, 1 h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -65\text{ }^{\circ}\text{C}$; (ii) Bromoester (3 equiv), HMPA (6.3 equiv), THF, 20 h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{rt}$.

^b Isolated yield after purification by flash chromatography on silica gel.

^c Addition of the bromoester at $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ in the absence of HMPA (see Experimental section).

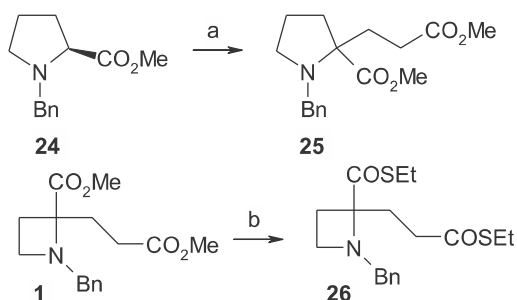
methylene units to favor azetidine ring-opening (formation of a six-membered ring) over the Dieckmann reaction (formation of a disfavored seven-membered ring)^{17a} led to a substrate (**18**) that was not reactive under our typical cyclization conditions.



Scheme 6. Reaction of test substrates **17**, **18**, and **23**. Reaction conditions: (a) TMSOTf (2 equiv), NEt₃ (2.5 equiv), CH₂Cl₂, 24 h, rt, 40%; (b) (i) LDA (1.1 equiv), THF, 1 h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -65\text{ }^{\circ}\text{C}$; (ii) Methyl 3-bromopropionate (3 equiv), HMPA (6.3 equiv), THF, 20 h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 28%; (c) TMSOTf (2 equiv), NEt₃ (2.5 equiv), CH₂Cl₂, 3 h, reflux, 8%.

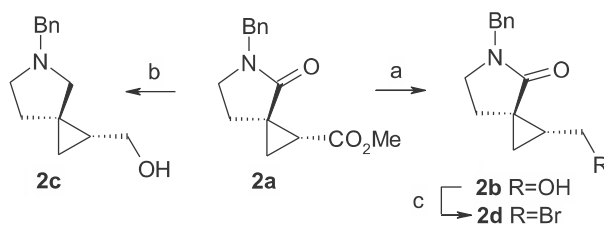
The reaction was found to be highly sensitive to the introduction of substituents in α - or β -position to the primary ester group; azetidines **19** and **20**, the methylated analogs of **1**, did not partake in the spiro-cyclization reaction. The influence of steric effects on the cyclization process was explored with *tert*-butyl ester **23**, which afforded the expected spiranic lactam in a much lower yield than the corresponding methyl ester analog **1** (Scheme 6). Reduction of ring strain was found to be detrimental to the spiro-cyclization process as demonstrated by the absence of reactivity of **25**, the pyrrolidine analog of **1**, toward treatment with TMSOTf and TEA (Scheme 7). Dithioester **26**, prepared from diester **1** following the procedure reported by Weinreb,²⁰ was also not a substrate of the spiro-cyclization reaction.

The limited substrate scope of the spiro-cyclization reaction may be overcome by exploiting the reactivity of the tandem reaction product **2a**. A range of various 5-azaspiro[2.4]heptane



Scheme 7. Synthesis of test substrates **25** and **26**. Reaction conditions: (a) (i) LDA (1.1 equiv), THF, 1 h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -65\text{ }^{\circ}\text{C}$; (ii) Methyl 3-bromopropionate (3 equiv), HMPA (6.3 equiv), THF, 20 h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 45%; (b) AlMe_3 (4 equiv), EtSH (4 equiv), CH_2Cl_2 , 25 h, rt, 37%.

derivatives have thus been obtained in one-step by way of chemoselective reduction of **2a**. Reduction of the ester group by treatment with Superhydride[®] afforded **2b** in high yield whereas access to the fully reduced pyrrolidine analogue **2c** was also easily performed using LAH (Scheme 8). Primary alcohol **2b** was efficiently converted to bromide **2d** in 79% yield by using PPh_3/Br_2 and pyridine.



Scheme 8. Synthesis of 5-azaspiro[2.4]heptane derivatives **2** bearing different functional groups. Reaction conditions: (a) LiBHET_3 (4 equiv), THF, 2.5 h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -65\text{ }^{\circ}\text{C}$, 89%; (b) LAH (3.5 equiv), THF, 3 h, reflux, quant.; (c) PPh_3 (1.05 equiv), Br_2 (1.05 equiv), Pyridine (1 equiv), CH_2Cl_2 , 72 h, rt, 79%.

2.2. Mechanistic aspects

A tentative mechanism for the formation of the spirocyclopropyl γ -lactam **2a** is proposed in Fig. 3. We believe that the key step of the process is a $\text{S}_{\text{N}}2$ -type ring-opening^{8,21} of the TMSOTf-activated azetidine ring by the silyl ketene acetal generated by treatment with TMSOTf and TEA.^{17a} The amino ester **A**, thus obtained, finally undergoes an intramolecular cyclization to afford the five-membered lactam **2a** by reaction of the amine function with the ester group in γ -position. This reaction proceeds in high regioselectivity as no formation of six-membered lactam was detected. Remarkably, in this process TMSOTf plays a triple role by generating

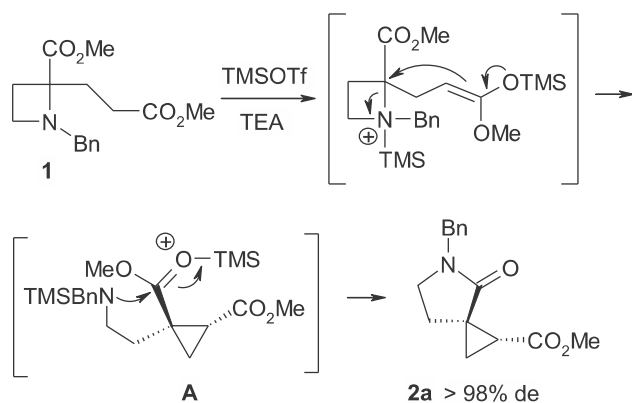
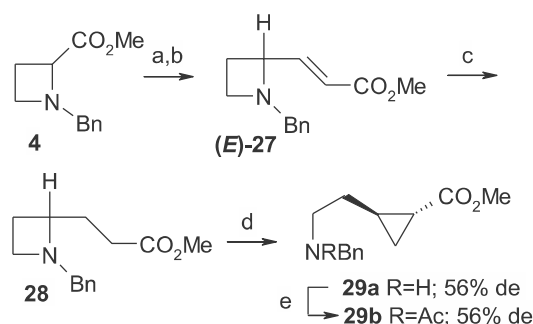


Fig. 3. Proposed mechanism for the spiro-cyclization reaction.

the reactive nucleophilic intermediate (the silyl ketene acetal) and by activating the azetidine for the nucleophilic ring-opening and the carbonyl of the tertiary ester group for the final amide bond formation.

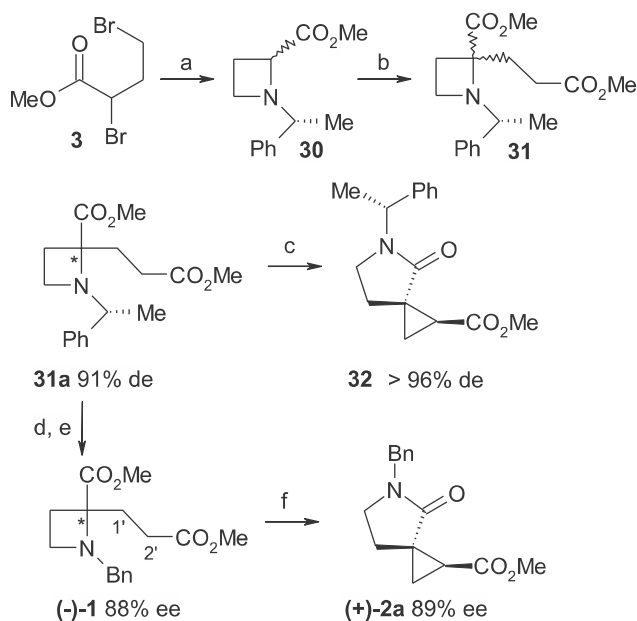
The proposed mechanism is supported by experimental evidences and explains why azetidines **5** and **9** are not substrates of the cyclization reaction; the best activation of the azetidine ring with TMSOTf is indeed expected for an endocyclic amine. To avoid the formation of the γ -lactam and isolate the amino cyclopropane intermediate of type **A**, the tertiary ester group was replaced by a hydrogen atom and the reaction was performed from azetidine **28**^{22a} obtained from ester **4** in three steps (Scheme 9). Selective reduction to the corresponding aldehyde^{22b} followed by Wittig olefination afforded α,β unsaturated esters **27** (*E/Z* mixture: 7/3) in 72% yield. Chemoselective reduction of the double bond in the presence of the ester group was performed by using a slight excess of NaBH_4 in the presence of CuCl at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ to give the desired product **28**.^{22c} Treatment of **28** with TMSOTf and TEA provided cyclopropane **29a** in 61% yield and 56% de (Scheme 9). It was established by 2D COSY and NOESY NMR experiments at the stage of the *N*-Ac derivative **29b** that the major epimer was in favor of the *trans* product (See Supplementary data).



Scheme 9. Synthesis of cyclopropanes **29**. Reaction conditions: (a) DIBAL-H (1.6 equiv), THF, 4 h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; (b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (2.2 equiv), CH_2Cl_2 , 16 h, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 72% for the two steps (*E/Z*:7/3); (c) NaBH_4 (2 equiv), CuCl (1.7 equiv), MeOH, 4 h, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 41%; (d) TMSOTf (2 equiv), NEt_3 (2.5 equiv), CH_2Cl_2 , 24 h, rt, 61%; (e) Ac_2O (1.1 equiv), CH_2Cl_2 , 24 h, rt, 67%.

Disappointing results obtained with **19**, **20** and azetidine **23** bearing a bulky *t*-Bu ester group are compatible with the fact that $\text{S}_{\text{N}}2$ process is a mechanism known to be sensitive to steric hindrance. To confirm the ring-opening of the azetidine via a concerted $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanism, the reaction was first performed from diastereoenriched azetidine **31a**. Compound **31a** was obtained from commercially available (*R*)- α -methylbenzylamine and dibromide **3** following the same strategy used for the synthesis of *N*-benzylazetidine **1** (Schemes 2 and 10). Diastereoenriched azetidine **31a** (91% de) was isolated after separation by flash chromatography on silica gel of the two diastereomers obtained after the alkylation step. We were pleased to find that the spiro-cyclization reaction performed from **31a** proceeded without loss of the diastereomeric excess (Scheme 10).

The tandem reaction was then performed with enantioenriched azetidine ($-$)-**1**, which was obtained from **31a** after a two step deprotection/reprotection sequence. ^1H NMR analysis of ($-$)-**1** using the Pirkle chiral shift reagent TFAE²³ showed that the enantiomeric excess was 88% (See Supplementary data). Azetidine ($-$)-**1** reacted under typical spiro-cyclization reaction conditions to give the expected γ -lactam ($+$)-**2a** with complete retention of the enantiomeric excess (Scheme 10).^{24,25} These results are in good agreement with a mechanism involving a $\text{S}_{\text{N}}2$ -type ring-opening reaction (Fig. 3). The high diastereoselectivity observed in favor of the *trans* product may be rationalized as follows (Fig. 4).



Scheme 10. Stereochemical aspects of the spiro-cyclization reaction. Reaction conditions: (a) K_2CO_3 (1 equiv), **3** (1 equiv), (*R*)-(+)- α -methylbenzylamine (1 equiv), CH_3CN/H_2O (1:5), 6.5 h, reflux, 64%; (b) (i) LDA (1.1 equiv), THF, 1 h, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -65\text{ }^\circ\text{C}$, (ii) Methyl 3-bromopropionate (3 equiv), HMPA (6.3 equiv), THF, 20 h, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, **31a** (18%), **31b** (4%); (c) TMSOTf (2 equiv), NEt_3 (2.5 equiv), CH_2Cl_2 , 24 h, rt, 56%; (d) Pd/C 10%, HCO_2H , H_2 , iPrOH , 24 h, rt; (e) BnBr (1.2 equiv), K_2CO_3 (1.2 equiv), CH_3CN , 24 h, rt, 54% (two steps); (f) TMSOTf (2 equiv), NEt_3 (2.5 equiv), CH_2Cl_2 , 24 h, rt, 74%.

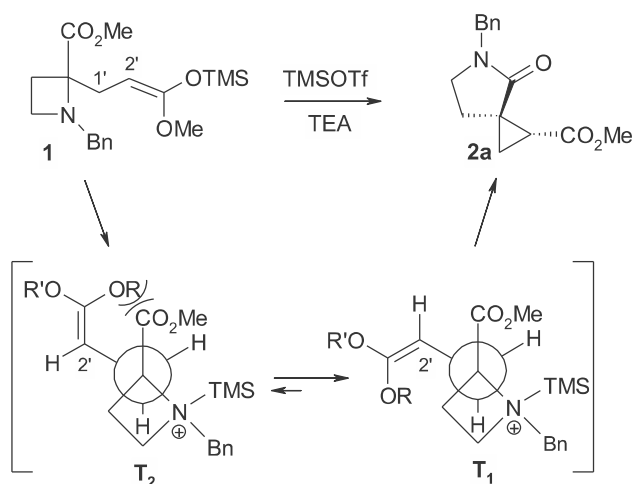


Fig. 4. Stereochemical pathway explaining the formation of **2a**.

In the TMSOTf-induced azetidine S_N2 -type ring-opening, there are two limiting reactive geometry generated by the rotation about the C_1 – C_2 bond: antiperiplanar structures T_1 and T_2 leading to the trans and the cis spiro-cyclization product, respectively. In these structures, $A_{1,3}$ steric strains are minimized and the C–N bond is approximately perpendicular to the plan of the silyl ketene acetal. T_2 is expected to experience severe repulsion between the oxygen lone-pairs of the ester and the silyl ketene acetal, whereas T_1 minimizes such unfavorable dipole–dipole/electrostatic interactions. Replacement of the ester group by a hydrogen atom to suppress this effect indeed reduced the stereoselectivity of the process and led to an inversion of the diastereoselectivity as shown by the conversion of **28** to **29a** (56% de, Scheme 9). This result may be explained by partial destabilization of structure T_1 due to steric interactions between the bulky silyl ketene acetal and the azetidine methylene group at C-3 (Fig. 5).

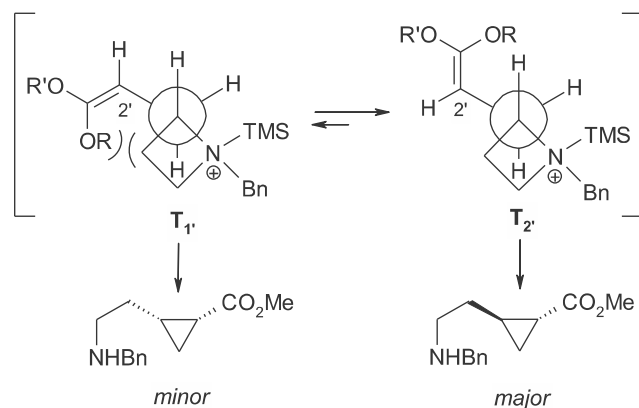


Fig. 5. Stereochemical pathway explaining the stereoselective formation of **29a**.

3. Conclusion

In conclusion, a novel, highly stereoselective tandem intramolecular azetidine ring-opening/closing cascade reaction is reported. In this one-step process, two cycles – a cyclopropane and a γ -butyrolactam, and two asymmetric centers are created. The spiro-cyclization process was found to be particularly sensitive to structural variations in the substrate because of the high density of potential reactive centers present in its structure. Nevertheless, chemoselective reduction of the tandem reaction product allows access to various 5-azaspiro[2.4]heptane derivatives bearing different functionalities. In addition, the tandem reaction performed with the 2-azetidinone analog of **1** led to the one-step formation of a completely different fused bicyclic skeleton to give 6-aza-bicyclo[3.2.0]heptane derivatives via an unprecedented Mukaiyama aldol-like reaction of an ester acceptor with a silyl imidate.

4. Experimental section

4.1. General methods

Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et_2O) were dried by passage through an activated alumina column under Ar. Dichloromethane (CH_2Cl_2) was distilled over CaH_2 under Ar. Triethylamine (Et_3N) was distilled over KOH under Ar and stored over KOH. All reactions were performed in standard glassware under Ar. Flash chromatographies were performed on silica gel 60 (230–400 mesh, 0.040–0.063 mm) purchased from E. Merck. Thin layer chromatography (TLC) was performed on aluminum sheets coated with silica gel 60 F_{254} purchased from E. Merck. IR spectra (cm^{-1}) were recorded on a Perkin–Elmer Spectrum One Spectrophotometer. NMR spectra were recorded on a Bruker AC 300 or AC 400 with solvent peaks as reference. Carbon multiplicities were assigned by distortionless enhancement by polarization transfer (DEPT) experiments. The 1H signals were assigned by 2D experiments (COSY). ESI-HRMS mass spectra were carried out on a Bruker MicroTOF spectrometer. ESI-LRMS mass spectra were carried out on a MSQ Thermo Fisher spectrometer. Specific rotations were determined at room temperature ($20\text{ }^\circ\text{C}$) in a Perkin–Elmer 241 polarimeter for sodium ($\lambda=589\text{ nm}$).

4.1.1. Methyl N-benzyl-2-(3-methoxycarbonyl)ethylazetidine-2-carboxylate (1). A solution of LDA (2.68 mmol, 1.1 equiv) [prepared from diisopropylamine (0.38 mL, 2.68 mmol) in THF (6.5 mL) and *n*-BuLi (1.52 M in hexane, 1.8 mL, 2.68 mmol) stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min] was added to a solution of methyl *N*-benzylazetidine-2-carboxylate **4** (500 mg, 2.44 mmol, 1 equiv) in THF (3.2 mL), cooled

to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was allowed to warm to $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1 h), cooled again to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a mixture of methyl 3-bromopropionate (0.8 mL, 7.31 mmol, 3 equiv) and HMPA (2.7 mL, 15.35 mmol, 6.3 equiv) in THF (2.5 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and was extracted with Et_2O ($3\times 5\text{ mL}$). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:7 to 1:1) to afford the diester **1** (291 mg, 41%) as a yellow oil. TLC R_f 0.63 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:2); IR (film) 1726 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.16 (m, 5H, Ph), 3.77 (s, 3H, CO_2Me), 3.69 (d, 1H, $J=13.2\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.65 (s, 3H, CO_2Me), 3.58 (d, 1H, $J=13.0\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.17 (m, 2H, H-4), 2.52–1.96 (m, 6H, H-3, H-1', H-2'); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (CO), 173.5 (CO), 138.3 (Cq–Ar), 128.6 (2CH–Ar), 128.3 (2CH–Ar), 127.0 (1CH–Ar), 71.5 (C-2), 56.0 (CH_2Ph), 51.7 (OCH_3), 51.6 (OCH_3), 49.7 (C-4), 29.6 (C-1' or C-2'), 29.0 (C-1' or C-2'), 25.6 (C-3); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$: 314.136, found 314.135.

4.1.2. Methyl *N*-benzyl-2-(3-methoxycarbonyl)ethylazetidine-2-carboxylate ((-)-1). Pd/C 10% (50 mg) and two drops of HCO_2H were added to a solution of **31a** (126 mg, 0.41 mmol, 1 equiv) in $^i\text{PrOH}$ (3 mL). The solution was placed under H_2 atmosphere and stirred until disappearance of the starting material (24 h). Saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL) was added and the solution was filtered through Celite and concentrated under reduced pressure. The solution was dissolved in CH_3CN (2 mL). K_2CO_3 (68 mg, 0.49 mmol, 1.2 equiv) and BnBr (59 μL , 0.49 mmol, 1.2 equiv) were added and the solution was stirred at rt until disappearance of the starting material (24 h). Then the reaction was quenched with water and was extracted with AcOEt ($3\times 2\text{ mL}$). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:7 to 1:1) to afford the diester (-)-**1** (65 mg, 54%, ee 88%) as a yellow oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -14$ (c 0.7, CHCl_3).

4.1.3. (1*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-1-methoxycarbonyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (2a). To a solution of azetidine **1** (80 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL) cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added NEt_3 (96 μL , 0.69 mmol, 2.5 equiv) and TMSOTf (0.1 mL, 0.55 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and was extracted with CH_2Cl_2 ($3\times 2\text{ mL}$). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/pentane, 1:5 to 1:1) to afford **2a** (54 mg, 75%) as a yellow oil. TLC R_f 0.30 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:2); IR (film) $1728, 1688\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.21 (m, 5H, Ph), 4.51 (d, 1H, $J=14.7\text{ Hz}$, CH_2Ph), 4.45 (d, 1H, $J=14.7\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.71 (s, 3H, CO_2Me), 3.32 (m, 2H, H-6), 2.28 (dd, 1H, $J=8.8, 6.1\text{ Hz}$, H-1), 2.19 (dd, 2H, $J=8.3, 6.3\text{ Hz}$, H-7), 1.58 (dd, 1H, $J=8.8, 4.0\text{ Hz}$, H-2a), 1.35 (dd, 1H, $J=5.9, 4.1\text{ Hz}$, H-2b); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.6 (CO), 172.1 (NCO), 136.3 (Cq–Ar), 128.9 (2CH–Ar), 128.4 (2CH–Ar), 127.8 (1CH–Ar), 52.0 (OCH_3), 47.6 (CH_2Ph), 44.2 (C-6), 31.6 (C-3), 25.3 (C-1), 22.9 (C-7), 19.3 (C-2); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$: 282.110, found 282.110.

4.1.4. (1*S*,3*S*)-*N*-Benzyl-1-methoxycarbonyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one ((+)-2a). To a solution of azetidine (-)-**1** (94 mg, 0.32 mmol, 1 equiv, ee 88%) in CH_2Cl_2 (1 mL) cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added NEt_3 (0.11 mL, 0.80 mmol, 2.5 equiv) and TMSOTf (0.12 mL, 0.64 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and was extracted with CH_2Cl_2 ($3\times 2\text{ mL}$). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The

crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/pentane, 1:5 to 1:1) to afford (+)-**2a** (62 mg, 74%, ee 89%) as a yellow oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +157$ (c 0.8, CHCl_3).

4.1.5. (1*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-1-hydroxymethyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (2b). To a solution of **2a** (84 mg, 0.32 mmol, 1 equiv) in THF (0.5 mL) cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added LiBHET_3 (1 M in THF, 1.3 mL, 1.30 mmol, 4 equiv). The solution was stirred 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 1.5 h at $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Saturated aqueous NaHCO_3 (0.4 mL) was added and the solution was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. H_2O_2 35% (90 μL) was added and the solution was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min. The solution was concentrated under reduced pressure. Water was added and the reaction was extracted with CH_2Cl_2 ($3\times 2\text{ mL}$). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95) to afford **2b** (67 mg, 89%) as a white powder. TLC R_f 0.30 (silica gel, MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95); IR (film) $3389, 1665\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43–7.25 (m, 5H, Ph), 4.60 (d, 1H, $J=14.6\text{ Hz}$, CH_2Ph), 4.45 (d, 1H, $J=14.6\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.89 (dd, 1H, $J=11.5, 5.7\text{ Hz}$, CH_2OH), 3.46 (m, 1H, CH_2OH), 3.39 (m, 2H, H-6), 2.31 (m, 1H, H-1), 2.01 (m, 1H, H-7a), 1.77 (m, 1H, H-7b), 1.38 (dd, 1H, $J=9.1, 4.2\text{ Hz}$, H-2a), 0.64 (dd, 1H, $J=6.3, 4.4\text{ Hz}$, H-2b); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 176.1 (NCO), 136.7 (Cq–Ar), 128.8 (2CH–Ar), 128.3 (2CH–Ar), 127.7 (1CH–Ar), 63.1 (CH_2OH), 47.4 (CH_2Ph), 44.5 (C-6), 27.2 (C-3), 25.1 (C-1), 22.4 (C-7), 17.6 (C-2); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$: 254.115, found 254.117.

4.1.6. (1*S*,3*S*)-*N*-Benzyl-1-hydroxymethyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one ((+)-2b). To a solution of (+)-**2a** (34 mg, 0.13 mmol, 1 equiv, ee 89%) in THF (1 mL) cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added LiBHET_3 (1 M in THF, 0.52 mL, 0.52 mmol, 4 equiv). The solution was stirred 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 1.5 h at $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Saturated aqueous NaHCO_3 (0.2 mL) was added and the solution was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. H_2O_2 35% (20 μL) was added and the solution was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 min. The solution was concentrated under reduced pressure. Water was added and the reaction was extracted with CH_2Cl_2 ($3\times 2\text{ mL}$). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95) to afford (+)-**2b** (26 mg, 85%) as a white powder. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +29$ (c 1.0, CHCl_3).

4.1.7. (1*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-1-hydroxymethyl-5-azaspiro[2.4]heptane (2c). LAH (34 mg, 0.89 mmol, 3.5 equiv) was added to a solution of **2a** (66.2 mg, 0.26 mmol) in THF (1.4 mL) cooled at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was stirred at reflux for 3 h. After cooling at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, H_2O (1 mL) was carefully added. Then 10% NaOH (2 mL) and H_2O (3 mL) were added. The solution was filtered through Celite and concentrated under reduced pressure to afford **2c** (55 mg, quant.) as a yellow oil. IR (film) 3342 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.16 (m, 5H, Ph), 4.12–3.88 (br s, 1H, OH), 3.64–3.51 (m, 3H, CH_2OH , CH_2Ph), 3.25 (dd, 1H, $J=11.1, 8.6\text{ Hz}$, CH_2OH), 2.80 (m, 1H, H-6), 2.61 (m, 1H, H-6), 2.49 (d, 1H, $J=9.1\text{ Hz}$, H-4a), 2.37 (d, 1H, $J=9.1\text{ Hz}$, H-4b), 1.97 (m, 1H, H-7a), 1.62 (m, 1H, H-7b), 1.04 (m, 1H, H-1), 0.68 (dd, 1H, $J=8.8, 4.9\text{ Hz}$, H-2a), 0.27 (t, 1H, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H, H-2b); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138.5 (Cq–Ar), 129.1 (2CH–Ar), 128.4 (2CH–Ar), 127.2 (1CH–Ar), 63.9 (C-4 or CH_2OH), 63.7 (C-4 or CH_2OH), 60.9 (CH_2Ph), 55.0 (C-6), 28.8 (C-7), 25.25 (C-1), 25.2 (C-3), 17.0 (C-2); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$: 218.154, found 218.153.

4.1.8. (1*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-1-bromomethyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (2d). To a solution of PPh_3 (407 mg, 1.55 mmol, 1.05 equiv) in CH_2Cl_2 (7 mL) cooled at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added Br_2 (80 μL , 1.55 mmol, 1.05 equiv). The solution was stirred for 15 min between $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. A mixture of **2b** (342 mg, 1.48 mmol, 1 equiv) and pyridine (120 μL , 1.48 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added. The

solution was stirred at rt for 3 days. The solution was then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 0:100 to 5:95) to afford **2d** (343 mg, 79%) as a pale yellow oil. TLC *R_f* 0.59 (silica gel, MeOH/CH₂Cl₂, 5:95); IR (film) 1682 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.20 (m, 5H, Ph), 4.56 (d, 1H, *J*=14.7 Hz, CH₂Ph), 4.44 (d, 1H, *J*=14.9 Hz, CH₂Ph), 3.72 (dd, 1H, *J*=13.5, 5.9 Hz, CH₂Br), 3.38 (m, 2H, H-6), 3.07 (t, 1H, *J*=10.3 Hz, CH₂Br), 2.25 (m, 1H, H-7a), 2.08–1.87 (m, 2H, H-1, H-7b), 1.54 (dd, 1H, *J*=9.0, 4.7 Hz, H-2a), 0.66 (t, 1H, *J*=5.4 Hz, H-2b); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.0 (NCO), 136.5 (Cq–Ar), 128.8 (2CH–Ar), 128.1 (2CH–Ar), 127.6 (1CH–Ar), 47.3 (CH₂Ph), 44.4 (C-6), 33.8 (CH₂Br), 29.7 (C-3), 25.6 (C-1), 21.3 (C-7), 20.9 (C-2); HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₆BrNONa: 316.031, found 316.030.

4.1.9. Methyl *N*-benzylazetidine-2-carboxylate (4). To a solution of methyl 1,3-dibromopropionate (7.8 mL, 55.2 mmol, 1 equiv) in CH₃CN (120 mL), were added NEt₃ (23 mL, 166 mmol, 3 equiv) and benzylamine (6 mL, 55.2 mmol, 1 equiv). The solution was heated to reflux and stirred for 4 h. After cooling, water (70 mL) was added and the product was extracted with Et₂O (3×40 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:7 to 2:1) to afford azetidine **4** (7.58 g, 67%) as an orange oil. TLC *R_f* 0.21 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:3); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.17 (m, 5H, Ph), 3.78 (d, 1H, *J*=12.6 Hz, CH₂Ph), 3.71 (t, 1H, *J*=8.4 Hz, H-1), 3.60 (s, 3H, CO₂Me), 3.56 (d, 1H, *J*=12.6 Hz, CH₂Ph), 3.29 (m, 1H, H-4a), 2.91 (m, 1H, H-4b), 2.34 (m, 1H, H-3a), 2.18 (m, 1H, H-3b). Spectroscopic data are in accordance with literature data.²⁶

4.1.10. Methyl *N*-tosyl-2-(3-methoxycarbonylethyl)azetidine-2-carboxylate (5a). To a solution of azetidine **1** (200 mg, 0.69 mmol, 1 equiv) in EtOH (1 mL) was added Pd(OH)₂/C 20% (20 mg) and few drops of HCO₂H. The solution was placed under H₂ atmosphere and stirred until disappearance of the starting material (24 h). The solution was filtered through Celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (7 mL) and cooled to 0 °C. NEt₃ (0.3 mL, 2.06 mmol, 3 equiv) and TsCl (131 mg, 0.69 mmol, 1 equiv) were added and the solution was stirred overnight at rt. The reaction was quenched with water and was extracted with CH₂Cl₂ (3×4 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:9 to 1:1) to afford **5a** (71 mg, 29%) as a white powder. TLC *R_f* 0.21 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:2); IR (film) 1733 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 2H, *J*=6.4 Hz, CH–Ar), 7.29 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, CH–Ar), 4.03 (m, 1H, H-4a), 3.82 (m, 1H, H-4b), 3.67 (s, 3H, CO₂Me), 3.60 (s, 3H, CO₂Me), 2.57–2.32 (m, 5H, H-3a, H-1', H-2'), 2.41 (s, 3H, C(CH₃)–Ar), 2.20 (m, 1H, H-3b); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.3 (CO), 171.2 (CO), 143.5 (C(CH₃)–Ar), 137.2 (Cq–Ar), 129.6 (2CH–Ar), 127.3 (2CH–Ar), 74.4 (C-2), 52.6 (OCH₃), 51.9 (OCH₃), 47.5 (C-4), 31.0 (C-1' or C-2'), 28.8 (C-1' or C-2'), 24.9 (C-3), 21.6 (C(CH₃)–Ar); HRMS (ESI): *m/z* 378.096 ([M+Na]⁺, calcd for C₁₆H₂₁NO₆SNa: 378.095).

4.1.11. Methyl *N*-tert-butyloxycarbonyl-2-(3-methoxycarbonylethyl)azetidine-2-carboxylate (5b). To a solution of azetidine **1** (150 mg, 0.51 mmol, 1 equiv) in EtOH (2 mL) was added Pd(OH)₂/C 20% (22 mg) and Boc₂O (169 mg, 0.77 mmol, 1.5 equiv). The solution was placed under H₂ atmosphere and stirred overnight. The solution was filtered through Celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:4 to 1:2) to afford **5b** (157 mg, quant.) as a pale yellow oil. TLC *R_f* 0.21 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:2); IR (film) 1737, 1702 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.97 (m, 1H,

H-4a), 3.76 (s, 3H, CO₂Me), 3.74 (m, 1H, H-4b), 3.68 (s, 3H, CO₂Me), 2.70–2.10 (m, 6H, H-3, H-1', H-2'), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.8 (CO), 172.7 (CO), 155.5 (NCO), 80.4 (C(CH₃)₃), 70.4 (C-2), 52.4 (OCH₃), 51.8 (OCH₃), 45.1 (C-4), 30.5 (C-1' or C-2'), 29.1 (C-1' or C-2'), 28.4 (C(CH₃)₃), 25.3 (C-3); HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₁₄H₂₃NO₆Na: 324.142, found 324.142.

4.1.12. Methyl 2-(3-methoxycarbonylethyl)azetidine-2-carboxylate (6). To a solution of azetidine **1** (250 mg, 0.85 mmol, 1 equiv) in MeOH (4 mL) was added Pd/C 10% (250 mg) and few drops of HCO₂H. The solution was placed under H₂ atmosphere and stirred until disappearance of the starting material (24 h). Saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL) was added and the solution was filtered through Celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂+1% NEt₃, 0:100 to 5:95) to afford **6** (96 mg, 55%) as a colorless oil. TLC *R_f* 0.26 (silica gel, MeOH/CH₂Cl₂, 5:95); IR (film) 1729 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H, CO₂Me), 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 3.53 (m, 1H, H-4a), 3.30 (m, 1H, H-4b), 2.50–2.31 (m, 4H, H-3, H-1' or H-2'), 2.23 (m, 1H, H-1'a or H-2'a), 2.18–2.07 (m, 2H, NH, H-1'b or H-2'b); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.9 (CO), 173.6 (CO), 67.0 (C-2), 52.6 (OCH₃), 51.8 (OCH₃), 41.6 (C-4), 34.5 (C-1' or C-2'), 30.6 (C-1' or C-2'), 28.7 (C-3); HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₉H₁₅NO₄Na: 224.089, found 224.089.

4.1.13. Dimethyl-(*S*)-2-[*N*-benzyl-*N*-(2-chloroacetyl)amino]pentanedioate (8). To a solution of **7** (1.00 g, 3.77 mmol, 1 equiv) in THF (19 mL), was added chloroacetyl chloride (0.45 mL, 5.65 mmol, 1.5 equiv) and propylene oxide (4.0 mL, 56.5 mmol, 15 equiv). The solution was stirred for 17 h and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:3 to 1:1) to afford **8** (773 mg, 59%) as a colorless oil. TLC *R_f* 0.44 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 2:3); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.20 (m, 5H, Ph), 4.77–4.56 (m, 2H, CH₂Cl), 4.41 (m, 1H, CHCO₂Me), 4.10 (d, 1H, *J*=12.9 Hz, CH₂Ph), 4.03 (d, 1H, *J*=12.6 Hz, CH₂Ph), 3.63 (s, 6H, CO₂Me), 2.48–2.00 (m, 4H, CH₂CH₂CO₂Me). Spectroscopic data are in accordance with literature data.¹⁴

4.1.14. Methyl *N*-benzyl-2-(3-methoxycarbonylethyl)-4-oxoazetidine-2-carboxylate (9). To a solution of **8** (372 mg, 1.07 mmol, 1 equiv) in CH₃CN (13 mL) was added Cs₂CO₃ (1.05 g, 3.21 mmol, 3 equiv). The solution was stirred at rt until disappearance of the starting material (72–96 h). The solution was concentrated under reduced pressure. Water and AcOEt were added. The reaction was extracted with AcOEt (3×5 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:3 to 1:1) to afford **9** (202 mg, 62%) as a yellow oil. TLC *R_f* 0.23 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 2:3); IR (film) 1754, 1732 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.19 (m, 5H, Ph), 4.44 (d, 1H, *J*=15.4 Hz, CH₂Ph), 4.35 (d, 1H, *J*=15.4 Hz, CH₂Ph), 3.59 (s, 3H, CO₂Me), 3.51 (s, 3H, CO₂Me), 3.24 (d, 1H, *J*=14.7 Hz, H-3a), 2.84 (d, 1H, *J*=14.7 Hz, H-3b), 2.31–1.86 (m, 4H, H-1', H-2'); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (CO), 171.4 (CO), 166.0 (C-2), 135.9 (Cq–Ar), 128.83 (2CH–Ar), 128.75 (2CH–Ar), 127.9 (1CH–Ar), 61.8 (C-4), 52.6 (OCH₃), 52.0 (OCH₃), 45.9 (CH₂Ph), 45.1 (C-3), 28.8 (C-1' or C-2'), 28.5 (C-1' or C-2'); HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₉NO₅Na: 328.116, found 328.113.

4.1.15. (1*S*,5*S*)-*N*-Benzyl-5-(hydroxymethyl)-6-azabicyclo[3.2.0]heptan-2,7-dione (14). To a solution of **9** (150 mg, 0.49 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) cooled to 0 °C, was added NEt₃ (274 μL, 1.97 mmol, 4 equiv) and TMSOTf (267 μL, 1.47 mmol, 3 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Saturated aqueous NaHCO₃ (1 mL)

was added and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3×3 mL). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether+1% NEt_3 , 1:7) to afford **10** and **11** (131 mg, mixture of diastereomers) as a colorless oil. HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}_2\text{Na}$: 472.195, found 472.193; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{SiNa}$: 400.155, found 400.154.

Analytical samples of two diastereomers of **10** were obtained after a careful purification.

Compound **10a**: colorless oil. TLC R_f 0.70 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:3); IR (film) 1761, 1742 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.27 (m, 5H, Ph), 4.63 (d, 1H, $J=14.9$ Hz, CH_2Ph), 4.27 (d, 1H, $J=14.9$ Hz, CH_2Ph), 3.79 (s, 1H, H-1), 3.65 (s, 3H, CO_2Me), 3.17 (s, 3H, OCH_3), 1.79 (t, 1H, $J=13.5$ Hz, H-3), 1.48–1.30 (m, 2H, H-4), 0.25 (s, 9H, OTMS), –0.10 (s, 9H, C-TMS); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6 (CO), 165.1 (C-7), 136.3 (Cq–Ar), 129.0 (2CH–Ar), 128.0 (2CH–Ar), 127.8 (1CH–Ar), 107.6 (C-2), 68.9 (C-5), 63.8 (C-1), 52.4 (OCH_3), 49.4 (OCH_3), 44.8 (CH_2Ph), 37.4 (C-3), 29.5 (C-4), 2.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), –1.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}_2\text{Na}$: 472.195, found 472.193.

Compound **10b**: white powder. TLC R_f 0.59 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:3); IR (film) 1762, 1743 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.27 (m, 5H, Ph), 4.71 (d, 1H, $J=14.9$ Hz, CH_2Ph), 4.20 (d, 1H, $J=14.9$ Hz, CH_2Ph), 3.76 (s, 1H, H-1), 3.69 (s, 3H, CO_2Me), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 1.80 (t, 1H, $J=15.2$ Hz, H-3), 1.48–1.36 (m, 2H, H-4), 0.15 (s, 9H, OTMS), –0.12 (s, 9H, C-TMS); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.4 (CO), 164.5 (C-7), 135.9 (Cq–Ar), 129.0 (2CH–Ar), 128.9 (2CH–Ar), 128.1 (1CH–Ar), 109.3 (C-2), 68.6 (C-5), 68.0 (C-1), 52.9 (OCH_3), 52.4 (OCH_3), 44.9 (CH_2Ph), 35.8 (C-3), 29.9 (C-4), 2.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), –1.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}_2\text{Na}$: 472.195, found 472.193.

To a solution of LiBH_4 (25 mg) in Et_2O (5.5 mL), was added a solution of **10** and **11** (131 mg) in Et_2O (2.3 mL). The solution was stirred at rt for 8 h. The solution was filtered and washed with Et_2O then with MeOH. The solution was concentrated under reduced pressure and dissolved with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether gradient+1% NEt_3 , 1:5 to 1:0) to afford **12** and **13** (91 mg, mixture of diastereomers) as a colorless oil. IR (film) 3410, 1728 cm^{-1} ; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{Na}$: 444.200, found 444.198; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{SiNa}$: 372.160, found 372.159.

To a solution of **12** and **13** (91 mg) in THF (4 mL), was added HCl 1 N (0.5 mL). The mixture was stirred at rt for 5 h. Saturated aqueous NaHCO_3 (2 mL) was added and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3×3 mL). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95) to afford **14** (43 mg, 36% in three steps) as a white solid. TLC R_f 0.18 (silica gel, MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95); IR (film) 1743, 1705 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.19 (m, 5H, Ph), 4.43 (d, 1H, $J=15.2$ Hz, CH_2Ph), 4.31 (d, 1H, $J=15.2$ Hz, CH_2Ph), 3.71–3.55 (m, 2H, CH_2OH), 3.50 (s, 1H, H-1), 2.53 (m, 1H, H-3a), 2.27 (m, 1H, H-3b), 1.90 (ddd, 1H, $J=14.2$, 9.1, 1.1 Hz, H-4a), 1.69 (m, 1H, H-4b), 1.36 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 207.3 (CO), 160.5 (C-7), 136.1 (Cq–Ar), 129.3 (2CH–Ar), 128.52 (2CH–Ar), 128.49 (1CH–Ar), 68.4 (C-5), 66.2 (C-1), 63.5 (CH_2OH), 44.7 (CH_2Ph), 36.2 (C-3), 24.5 (C-4); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$: 268.094, found 268.091.

4.1.16. (1*R*,3*R**)-1-Methoxycarbonyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (**15**) and methyl 2-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-5-carboxylate (**16**). To a solution of azetidine **6** (90 mg, 0.45 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL) cooled to 0 °C was added NEt_3 (156 μL , 1.12 mmol,

2.5 equiv) and TMSOTf (162 μL , 0.89 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and was extracted with CH_2Cl_2 (3×2 mL). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/ CH_2Cl_2 +1% NEt_3 , 0:100 to 5:95) to afford **15** (16 mg, 21%) as a colorless oil and **16** (15 mg, 20%) as a yellow oil.

Compound **15**: TLC R_f 0.27 (silica gel, MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95); IR (film) 1728, 1698 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.84 (br s, 1H, NH), 3.72 (s, 3H, CO_2Me), 3.47 (m, 2H, H-6), 2.33 (m, 2H, H-7), 2.21 (dd, 1H, $J=8.9$, 6.1 Hz, H-1), 1.52 (dd, 1H, $J=8.9$, 4.1 Hz, H-2a), 1.36 (dd, 1H, $J=6.0$, 4.0 Hz, H-2b); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.0 (CO), 172.0 (NCO), 52.1 (C-1), 39.7 (C-6), 30.4 (C-3), 25.2 (C-7), 19.0 (C-2); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}$: 192.063, found 192.065.

Compound **16**: TLC R_f 0.43 (silica gel, MeOH/ CH_2Cl_2 , 5:95); IR (film) 1735, 1706 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (m, 1H, H-7a), 3.90 (td, 1H, $J=9.6$, 4.5 Hz, H-7b), 3.83 (s, 3H, CO_2Me), 2.88 (m, 1H, H-6a), 2.81–2.56 (m, 3H, H-4+H-6b), 2.44–2.20 (m, 2H, H-3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 184.7 (CO), 173.4 (NCO), 71.1 (C-5), 52.9 (OCH_3), 48.6 (C-7), 34.8 (C-3 or C-4), 34.4 (C-3 or C-4), 31.8 (C-6); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}$: 192.063, found 192.061.

4.1.17. Methyl *N*-benzyl-2-(4-methoxycarbonylpropyl)azetidine-2-carboxylate (**17**). A solution of LDA (1.07 mmol, 1.1 equiv) [prepared from diisopropylamine (0.15 mL, 1.07 mmol) in THF (2.5 mL) and *n*-BuLi (1.5 M in hexane, 0.7 mL, 1.07 mmol) stirred at –78 °C for 30 min] was added to a solution of **4** (200 mg, 0.97 mmol, 1 equiv) in THF (1.4 mL), cooled to –78 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to –65 °C (1 h), cooled again to –78 °C and a mixture of methyl 4-bromobutyrate (0.37 mL, 2.92 mmol, 3 equiv) and HMPA (1.1 mL, 6.14 mmol, 6.3 equiv) in THF (2.3 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and was extracted with Et_2O (3×3 mL). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:9 to 1:1) to afford **17** (32 mg, 11%) as a yellow oil. TLC R_f 0.66 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:2); IR (film) 1733 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.16 (m, 5H, Ph), 3.76 (s, 3H, CO_2Me), 3.68 (d, 1H, $J=12.9$ Hz, CH_2Ph), 3.67 (s, 3H, CO_2Me), 3.59 (d, 1H, $J=12.9$ Hz, CH_2Ph), 3.20–3.08 (m, 2H, H-4), 2.52 (m, 1H, H-3a), 2.34 (t, 2H, $J=7.4$ Hz, H-3'), 2.02 (m, 1H, H-3b), 1.92 (dd, 1H, $J=11.6$, 5.2 Hz, H-1'a), 1.82 (m, 1H, H-1'b), 1.67 (m, 1H, H-2'a), 1.53 (m, 1H, H-2'b); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (2 CO), 138.5 (Cq–Ar), 128.6 (2CH–Ar), 128.3 (2CH–Ar), 127.0 (1CH–Ar), 72.1 (C-2), 56.1 (CH_2Ph), 51.7 (OCH_3), 51.6 (OCH_3), 49.8 (C-4), 34.2 (C-1' or C-3'), 34.0 (C-1' or C-3'), 26.0 (C-3), 19.6 (C-2'); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$: 328.152, found 328.151.

4.1.18. Methyl *N*-benzyl-2-(6-methoxycarbonylpentyl)azetidine-2-carboxylate (**18**). A solution of LDA (1.07 mmol, 1.1 equiv) [prepared from diisopropylamine (0.15 mL, 1.07 mmol) in THF (2.5 mL) and *n*-BuLi (1.5 M in hexane, 0.7 mL, 1.07 mmol) stirred at –78 °C for 30 min] was added to a solution of **4** (200 mg, 0.97 mmol, 1 equiv) in THF (1.4 mL), cooled to –78 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to –65 °C (1 h), cooled again to –78 °C and a mixture of methyl 6-bromohexanoate (0.46 mL, 2.92 mmol, 3 equiv) and HMPA (1.1 mL, 6.14 mmol, 6.3 equiv) in THF (2.3 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and was extracted with Et_2O (3×3 mL). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under

reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:9 to 1:1) to afford **18** (45 mg, 14%) as a pale yellow oil. TLC R_f 0.67 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:2); IR (film) 1724 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.15 (m, 5H, Ph), 3.75 (s, 3H, CO_2Me), 3.66 (s, 3H, CO_2Me), 3.67–3.62 (m, 2H, CH_2Ph), 3.19–3.05 (m, 2H, H-4), 2.52 (m, 1H, H-3a), 2.30 (t, 2H, $J=7.43\text{ Hz}$, H-5'), 2.04–1.86 (m, 2H, H-3b+H-1'a), 1.79 (m, 1H, H-1'b), 1.70–1.56 (m, 2H, H-4'), 1.43–1.02 (m, 4H, H-2', H-3'); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.3 (CO), 174.2 (CO), 138.7 (Cq–Ar), 128.7 (2CH–Ar), 128.4 (2CH–Ar), 127.0 (1CH–Ar), 72.3 (C-2), 56.1 (CH_2Ph), 51.61 (OCH_3), 51.56 (OCH_3), 49.8 (C-4), 34.1 (C-5'), 29.6 (C-1'), 26.3 (C-2', C-4'), 25.0 (C-3), 23.7 (C-3'); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 334.201, found 334.201.

4.1.19. Methyl *N*-benzyl-2-(3-methoxycarbonyl-1-methylethyl)azetidine-2-carboxylate (19**).** A solution of **4** (200 mg, 0.97 mmol, 1 equiv) in THF (2.4 mL) was added to a solution of LDA (1.07 mmol, 1.1 equiv) cooled to $-40\text{ }^\circ\text{C}$ [prepared from diisopropylamine (0.15 mL, 1.07 mmol) in THF (2.5 mL) and *n*-BuLi (1.5 M in hexane, 0.7 mL, 1.07 mmol) stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min]. The reaction mixture was stirred for 50 min and then warmed up to $-5\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of methyl 3-bromo-3-methylpropionate (185 mg, 1.02 mmol, 1.05 equiv) in THF (1 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with brine and was extracted with Et_2O ($3\times 3\text{ mL}$). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:7 to 1:3) to afford **19** (37 mg, 12%) as a yellow oil. TLC R_f 0.73 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:2); IR (film) 1734 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.15 (m, 5H, Ph), 3.85 (d, 1H, $J=13.2\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.81 (s, 3H, CO_2Me), 3.66 (s, 3H, CO_2Me), 3.28 (d, 1H, $J=13.2\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.18 (m, 1H, H-4a), 2.98 (m, 1H, H-4b), 2.57 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 2.48–2.36 (m, 2H, H-3a, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.25–2.13 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.06 (m, 1H, H-3b), 1.04 (d, 3H, $J=6.9\text{ Hz}$, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173.6 (CO), 172.8 (CO), 138.5 (Cq–Ar), 128.45 (2CH–Ar), 128.40 (2CH–Ar), 127.0 (1CH–Ar), 75.8 (C-2), 57.6 (CH_2Ph), 51.7 (OCH_3), 51.5 (OCH_3), 49.8 (C-4), 36.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)$), 36.3 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 23.9 (C-3), 14.4 (CH_3); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 306.170, found 306.170.

4.1.20. Methyl *N*-benzyl-2-(3-methoxycarbonyl-(*S*)-2-methylethyl)azetidine-2-carboxylate (20**).** A solution of LDA (1.07 mmol, 1.1 equiv) [prepared from diisopropylamine (0.15 mL, 1.07 mmol) in THF (2.5 mL) and *n*-BuLi (1.38 M in hexane, 0.77 mL, 1.07 mmol) stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min] was added to a solution of **4** (200 mg, 0.97 mmol, 1 equiv) in THF (1.3 mL), cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was allowed to warm up to $-65\text{ }^\circ\text{C}$ (1 h), cooled again to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and a mixture of methyl (*R*)-(+)-3-bromo-2-methylpropionate (0.37 mL, 2.92 mmol, 3 equiv) and HMPA (1.1 mL, 6.14 mmol, 6.3 equiv) in THF (2.3 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and was extracted with Et_2O ($3\times 3\text{ mL}$). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:9 to 1:3) to afford **20** (41 mg, 14%) as a yellow oil. TLC R_f 0.58 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:3); IR (film) 1729 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.19 (m, 5H, Ph), 3.77 (s, 3H, CO_2Me), 3.72 (d, 1H, $J=12.9\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.65 (s, 3H, CO_2Me), 3.50 (d, 1H, $J=12.9\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.21–3.10 (m, 2H, H-4), 2.65 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 2.52 (m, 1H, H-3a), 2.41 (dd, 1H, $J=13.9, 7.6\text{ Hz}$, CH_2CH), 2.07 (m, 1H, H-3b), 1.88 (dd, 1H, $J=13.9, 5.7\text{ Hz}$, CH_2CH), 1.19 (d, 3H, $J=7.0\text{ Hz}$, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.0 (CO), 173.4 (CO), 138.4 (Cq–Ar), 128.7 (2CH–Ar), 128.4 (2CH–Ar), 127.1 (1CH–Ar), 71.9 (C-2), 56.0 (CH_2Ph), 51.8 (OCH_3), 51.6 (OCH_3), 50.1 (C-

4), 38.6 (CH_2CH), 35.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)$), 26.7 (C-3), 18.8 (CH_3); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 306.170, found 306.169.

4.1.21. *N*-Benzyl-5-methoxy-5-(trimethylsilyloxy)-6-methoxycarbonyl-1-aza-spiro[3.4]octane (21**).** To a solution of azetidine **17** (32 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL) cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ was added TEA (37 μL , 0.26 mmol, 2.5 equiv) and TMSOTf (38 μL , 0.21 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and was extracted with CH_2Cl_2 ($3\times 2\text{ mL}$). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/pentane, 1:7 to 1:5) to afford **21** (16 mg, 40%) as a yellow oil: TLC R_f 0.72 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:2); IR (film) 1741 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.11 (m, 5H, Ph), 4.01 (d, 1H, $J=13.2\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.62 (s, 3H, CO_2Me), 3.37 (d, 1H, $J=13.0\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.24 (s, 3H, OCH_3), 3.10–2.95 (m, 2H, H-2a, H-6), 2.74 (m, 1H, H-2b), 2.27–1.88 (m, 4H, H-3a, H-7a, H-8), 1.75 (m, 1H, H-7b), 1.57 (m, 1H, H-3b), 0.23 (s, 9H, SiMe_3); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ 172.7 (CO), 139.4 (Cq–Ar), 128.9–126.9 (5CH–Ar), 109.8 (C-5), 76.6 (C-4), 57.7 (CH_2Ph), 51.1 (OCH_3), 49.6 (OCH_3), 49.3 (C-2), 46.5 (C-6), 27.2 (C-8), 25.2 (C-3), 20.9 (C-7), 2.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{Si}$: 378.210, found 378.212.

4.1.22. *tert*-Butyl *N*-benzylazetidine-2-carboxylate (22**).** To a solution of *tert*-butyl 1,3-dibromopropionate (0.2 mL, 1.03 mmol, 1 equiv) in CH_3CN (1.1 mL), was added benzylamine (0.34 mL, 3.10 mmol, 3 equiv). The solution was stirred at rt for 1 h then heated at $55\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 24 h. After cooling, 5% aqueous NaHCO_3 (5 mL) was added and the product was extracted with Et_2O ($3\times 3\text{ mL}$). The combined organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:7 to 1:5) to afford azetidine **22** (163 mg, 64%) as a yellow oil. TLC R_f 0.42 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:3); IR (film) $1738, 1717\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.16 (m, 5H, Ph), 3.80 (d, 1H, $J=12.6\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.58 (t, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$, H-2), 3.51 (d, 1H, $J=12.6\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.24 (m, 1H, H-4a), 2.85 (m, 1H, H-4b), 2.29 (m, 1H, H-3a), 2.11 (m, 1H, H-3b), 1.37 (s, 9H, *t*-Bu); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 172.0 (CO), 137.6 (Cq–Ar), 129.3 (2CH–Ar), 128.4 (2CH–Ar), 127.3 (1CH–Ar), 80.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 65.3 (C-2), 62.6 (CH_2Ph), 50.8 (C-4), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.6 (C-3); HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 248.165, found 248.165.

4.1.23. *tert*-Butyl *N*-benzyl-2-(3-methoxycarbonylethyl)azetidine-2-carboxylate (23**).** A solution of LDA (1.11 mmol, 1.1 equiv) [prepared from diisopropylamine (0.16 mL, 1.11 mmol) in THF (3 mL) and *n*-BuLi (1.43 M in hexane, 0.77 mL, 1.11 mmol) stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min] was added to a solution of **22** (250 mg, 1.01 mmol, 1 equiv) in THF (1.3 mL), cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was allowed to warm up to $-65\text{ }^\circ\text{C}$ (1 h), cooled again to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and a mixture of methyl 3-bromopropionate (0.3 mL, 3.03 mmol, 3 equiv) and HMPA (1.1 mL, 6.37 mmol, 6.3 equiv) in THF (2.5 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and was extracted with Et_2O ($3\times 4\text{ mL}$). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:9 to 1:7) to afford **23** (96 mg, 28%) as a yellow oil. TLC R_f 0.57 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:3); IR (film) $1738, 1717\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.16 (m, 5H, Ph), 3.71 (d, 1H, $J=12.9\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.66 (s, 3H, CO_2Me), 3.65 (d, 1H, $J=12.9\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.13 (m, 2H, H-4), 2.50–2.05 (m, 5H, H-3a, H-1', H-2'), 1.94 (m, 1H, H-3b), 1.51 (s, 9H, *t*-Bu); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.0 (CO), 172.3 (CO), 138.7 (Cq–Ar), 128.6 (2CH–Ar), 128.4 (2CH–Ar), 127.0 (1CH–Ar), 81.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 71.9 (C-

2), 55.9 (CH₂Ph), 51.8 (OCH₃), 49.8 (C-4), 29.6 (C-1' or C-2'), 29.1 (C-1' or C-2'), 28.4 (C(CH₃)₃), 25.7 (C-3); HRMS (ESI) [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₈NO₄: 334.201, found 334.200.

4.1.24. Methyl N-benzyl-2-(3-methoxycarbonyl)ethylpyrrolidine-2-carboxylate (25). A solution of LDA (1.00 mmol, 1.1 equiv) [prepared from diisopropylamine (0.14 mL, 1.00 mmol) in THF (2.8 mL) and *n*-BuLi (1.4 M in hexane, 0.7 mL, 1.00 mmol) stirred at –78 °C for 30 min] was added to a solution of **24** (200 mg, 0.91 mmol, 1 equiv) in THF (1.1 mL), cooled to –78 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to –65 °C (1 h), cooled again to –78 °C and a mixture of methyl 3-bromopropionate (0.3 mL, 2.74 mmol, 3 equiv) and HMPA (1.0 mL, 5.75 mmol, 6.3 equiv) in THF (2.3 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and was extracted with Et₂O (3×4 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 0:100 to 20:80) to afford **25** (125 mg, 45%) as a yellow oil. TLC *R*_f 0.57 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:3); IR (film) 1723 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.18 (m, 5H, Ph), 3.94 (d, 1H, *J*=13.5 Hz, CH₂Ph), 3.74 (s, 3H, CO₂Me), 3.68 (s, 3H, CO₂Me), 3.30 (d, 1H, *J*=13.5 Hz, CH₂Ph), 2.92 (m, 1H, H-5a), 2.61–2.33 (m, 3H, H-5b, H-1' or H-2'), 2.33–2.14 (m, 2H, H-3a, H-1'a or H-2'a), 2.07 (m, 1H, H-1'b or H-2'b), 1.89–1.63 (m, 3H, H-3b, H-4); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.8 (CO), 174.4 (CO), 140.1 (Cq–Ar), 128.37 (2CH–Ar), 128.36 (2CH–Ar), 126.9 (1CH–Ar), 70.0 (C-2), 53.4 (CH₂Ph), 51.8 (CH₃), 51.5 (C-5), 51.4 (CH₃), 33.9 (C-3), 29.6 (C-1' or C-2'), 29.4 (C-1' or C-2'), 22.0 (C-4); HRMS (ESI) [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₂₄NO₄: 306.170, found 306.170.

4.1.25. Ethyl N-benzyl-2-(3-ethylthiocarbonyl)ethylazetidine-2-carboxylthioate (26). To a solution of AlMe₃ (2 M in toluene, 0.69 mL, 1.37 mmol, 4 equiv) in CH₂Cl₂ (1.4 mL) cooled to 0 °C, was added EtSH (0.1 mL, 1.37 mmol, 4 equiv). The solution was stirred at rt for 15 min. A solution of **1** (100 mg, 0.34 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.2 mL) was added. The solution was stirred for 25 h. After cooling to 0 °C, Et₂O (3 mL) followed by saturated aqueous NH₄Cl (1 mL) were added. The solution was stirred and then filtered. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:0 to 1:9) to afford **26** (45 mg, 37%) as a yellow oil. TLC *R*_f 0.56 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:2); IR (film) 1674 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.20 (m, 5H, Ph), 3.98 (d, 1H, *J*=12.6 Hz, CH₂Ph), 3.59 (d, 1H, *J*=12.6 Hz, CH₂Ph), 3.22 (m, 1H, H-4a), 3.06 (m, 1H, H-4b), 2.90 (q, 2H, *J*=7.4 Hz, CH₂CH₃), 2.88–2.78 (m, 3H, H-2'a, CH₂CH₃), 2.69 (m, 1H, H-2'b), 2.43–2.24 (m, 3H, H-3, H-1'a), 2.03 (m, 1H, H-1'b), 1.32–1.22 (m, 6H, 2CH₂CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.0 (CO), 199.1 (CO), 137.9 (Cq–Ar), 128.8 (2CH–Ar), 128.5 (2CH–Ar), 127.2 (1CH–Ar), 74.8 (C-2), 55.1 (CH₂Ph), 48.6 (C-4), 39.5 (C-2'), 27.7 (C-1'), 26.5 (C-3), 23.5 (CH₂CH₃), 23.1 (CH₂CH₃), 14.9 (CH₂CH₃), 14.7 (CH₂CH₃); HRMS (ESI) [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₆NO₂S₂: 352.140, found 352.135.

4.1.26. Methyl 3-(1-benzylazetidin-2-yl)acrylate (27). To a solution of azetidine **4** (285 mg, 1.40 mmol, 1 equiv) in THF (3 mL) cooled to –78 °C was added DIBAL-H (1 M in hexane, 2.2 mL, 2.2 mmol, 1.6 equiv). The solution was stirred at this temperature for 4 h. Then the reaction was quenched with MeOH (0.3 mL) and the solution was allowed to warm to 0 °C. Saturated aqueous NH₄Cl (0.7 mL) was added and the solution was stirred 15 min then filtered and concentrated to afford the corresponding aldehyde, which was used without purification for the Wittig reaction. To a solution of the aldehyde in CH₂Cl₂ (13 mL) cooled to 0 °C was added portionwise Ph₃P=CHCO₂Me (1 g, 2.99 mmol, 2.1 equiv). The solution

was allowed to warm to rt and stirred for 16 h. Saturated aqueous NH₄Cl was added at 0 °C and the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3×2 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:4 to 1:3) to afford (*E*)-**27** (160 mg, 50%) and (*Z*)-**27** (72 mg, 22%) as yellow oils.

(*E*)-**27**: TLC *R*_f 0.40 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.19 (m, 5H, Ph), 6.93 (dd, 1H, *J*=15.7, 5.6 Hz, CH=CHCO₂Et), 5.97 (dd, 1H, *J*=15.7, 1.3 Hz, CH=CHCO₂Et), 3.81–3.67 (m, 2H, H-2, CH₂Ph), 3.72 (s, 3H, CO₂Me), 3.44 (d, 1H, *J*=12.8 Hz, CH₂Ph), 3.33–3.24 (m, 1H, H-4a), 2.94–2.83 (m, 1H, H-4b), 2.25–2.13 (m, 1H, H-3a), 2.11–1.96 (m, 1H, H-3b); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.2 (CO), 149.2 (CH=CHCO₂Et), 137.8 (Cq–Ar), 128.9 (2CH–Ar), 128.4 (2CH–Ar), 127.3 (1CH–Ar), 120.4 (CH=CHCO₂Et), 65.5 (C-2), 62.1 (CH₂Ph), 51.5 (OCH₃), 51.3 (C-4), 24.9 (C-3); LRMS (ESI): *m/z* 232.0 [M+H]⁺. Spectroscopic data are in accordance with literature data.²²

(*Z*)-**27**: TLC *R*_f 0.30 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.17 (m, 5H, Ph), 6.26 (dd, 1H, *J*=11.7, 7.2 Hz, CH=CHCO₂Et), 5.57 (dd, 1H, *J*=11.5, 1.5 Hz, CH=CHCO₂Et), 4.74–4.62 (m, 1H, H-2), 3.70 (s, 3H, CO₂Me), 3.64 (d, 1H, *J*=12.4 Hz, CH₂Ph), 3.57 (d, 1H, *J*=12.5 Hz, CH₂Ph) 3.39–3.29 (m, 1H, H-4a), 2.99–2.82 (m, 1H, H-4b), 2.41–2.29 (m, 1H, H-3a), 2.09–1.93 (m, 1H, H-3b).

4.1.27. N-Benzyl-2-methoxycarbonylthiazolidine (28). To a solution of (*E*)-**27** (74 mg, 0.32 mmol 1 equiv) in MeOH (2 mL) cooled to 0 °C, was added CuCl (54 mg, 0.54 mmol, 1.7 equiv). After 1 or 2 min, NaBH₄ (24 mg, 0.63 mmol, 2 equiv) was added. The solution was stirred 4 h at 0 °C. The reaction mixture was diluted with ether and saturated aqueous NH₄Cl was added. The mixture was extracted with AcOEt (3×2 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:5 to 1:0) to afford desired product **28** (30 mg, 41%). TLC *R*_f 0.15 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.19 (m, 5H, Ph), 3.71 (d, 1H, *J*=12.7 Hz, CH₂Ph), 3.65 (s, 3H, CO₂Me), 3.44 (d, 1H, *J*=12.7 Hz, CH₂Ph), 3.33–3.12 (m, 2H, CHN), 2.84–2.73 (m, 1H, CHN), 2.38–2.17 (m, 2H), 2.07–1.95 (m, 1H), 1.90–1.71 (m, 3H). Spectroscopic data are in accordance with literature data.²²

4.1.28. 1-Methoxycarbonyl-2-(2-benzylamino)ethylcyclopropane (29a). To a solution of **28** (85 mg, 0.36 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL) cooled to 0 °C was added NEt₃ (0.13 mL, 0.91 mmol, 2.5 equiv) and TMSOTf (0.13 mL, 0.73 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and was extracted with CH₂Cl₂ (3×2 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/CH₂Cl₂, 1:99 to 10:90) to afford **29a** (52 mg, 61%, 56% de) as a yellow oil. TLC *R*_f 0.33 (silica gel, MeOH/CH₂Cl₂, 1:9); IR (film) 1726 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.18 (m, 5H, Ph), 3.85 (s, 2H, CH₂Ph), 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 2.76 (t, 2H, *J*=7.4 Hz, H-5), 1.67–1.51 (m, 2H, H-4), 1.45–1.32 (m, 2H, H-1, H-2), 1.17 (m, 1H, H-3a), 0.73 (m, 1H, H-3b); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.8 (CO), 140.1 (Cq–Ar), 128.5 (2CH–Ar), 128.2 (2CH–Ar), 127.1 (1CH–Ar), 54.0 (CH₂Ph), 51.8 (OCH₃), 48.8 (C-5), 33.4 (C-4), 20.9 (C-1 or C-2), 19.9 (C-1 or C-2), 15.4 (C-3); HRMS (ESI) [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₂₀NO₂: 234.159, found 234.151.

4.1.29. Methyl 2-(2-(N-benzylacetamido)ethyl)cyclopropanecarboxylate (29b). To a solution of **29a** (52 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1.4 mL), was added Ac₂O (23 μL, 0.24 mmol, 1.1 equiv). The solution

was stirred at rt for 24 h and then concentrated. Et₂O (3 mL) was added and the organic phase was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (2×2 mL) and with water (2 mL). The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:5 to 1:0) to afford **29b** (41 mg, 67%, 56% de) as a yellow oil. TLC *R*_f 0.19 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:1); IR (film) 1723, 1641 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 373 K) δ 7.37–7.20 (m, 5H, Ph), 4.59–4.45 (m, 2H, CH₂Ph), 3.60 (s, 3H, CO₂Me), 3.42–3.21 (m, 2H, CH₂NBnAc), 2.05 (s, 3H, COCH₃), 1.59–1.48 (m, 2H, CHCH₂CH₂N), 1.42 (m, 1H, CHCO₂Me), 1.31–1.20 (m, 1H, CH), 1.03 (m, 1H, CHCH₂CH), 0.82–0.70 (m, 1H, CHCH₂CH); HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₂₁NO₃Na: 298.141, found 298.142.

4.1.30. Methyl (2*R*,5*R*)-α-methylbenzylazetidine-2-carboxylate (30a) and methyl (2*S*,5*R*)-α-methylbenzylazetidine-2-carboxylate (30b). To a solution of K₂CO₃ (1.5 g, 10.6 mmol, 1 equiv) in CH₃CN/H₂O (1:5, 30 mL), were added methyl 1,3-dibromopropionate (1.5 mL, 10.6 mmol, 1 equiv) and (*R*)-(+)-α-methylbenzylamine (1.4 mL, 10.6 mmol, 1 equiv). The solution was heated to reflux and stirred for 6.5 h. After cooling, water (10 mL) was added and the product was extracted with Et₂O (3×8 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/petroleum ether, 1:7 to 1:2) to afford azetidines **30a** (735 mg, 32%) and **30b** (734 mg, 32%) as yellow oils.

Compound **30a**: TLC *R*_f 0.54 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:2); [α]_D²⁰ +122 (c 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.16 (m, 5H, Ph), 3.73–3.65 (m, 1H, H-2), 3.69 (s, 3H, CO₂Me), 3.39 (q, 1H, *J*=6.6 Hz, H-5), 3.05 (m, 1H, H-4a), 2.74 (m, 1H, H-4b), 2.29–2.05 (m, 2H, H-3), 1.16 (d, 3H, *J*=6.6 Hz, CH₃). Spectroscopic data are in accordance with literature data.²⁷

Compound **30b**: TLC *R*_f 0.30 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:2) [α]_D²⁰ –31 (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.16 (m, 5H, Ph), 3.63–3.52 (m, 2H, H-2, H-4a), 3.41–3.29 (m, 1H, H-5), 3.33 (s, 3H, CO₂Me), 3.01 (m, 1H, H-4b), 2.30 (m, 1H, H-3a), 2.13 (m, 1H, H-3b), 1.28 (d, 3H, *J*=6.4 Hz, CH₃). Spectroscopic data are in accordance with literature data.²⁷

4.1.31. Methyl *N*-(*R*)-α-methylbenzyl-2-(3-methoxycarbonyl)ethylazetidine-2-carboxylate (31). A solution of LDA (3.01 mmol, 1.1 equiv) [prepared from diisopropylamine (0.42 mL, 3.01 mmol) in THF (7 mL) and *n*-BuLi (1.56 M in hexane, 1.9 mL, 3.01 mmol) stirred at –78 °C for 30 min] was added to a solution of **30** (600 mg, 2.74 mmol, 1 equiv) in THF (3.6 mL), cooled to –78 °C. The reaction mixture was allowed to warm up to –65 °C (1 h), cooled again to –78 °C and a mixture of methyl 3-bromopropionate (0.9 mL, 8.21 mmol, 3 equiv) and HMPA (3.0 mL, 17.2 mmol, 6.3 equiv) in THF (6.5 mL) was added. The solution was allowed to warm to rt and then stirred for 16 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and was extracted with Et₂O (3×6 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂) to afford **31a** (147 mg, 18%) and **31b** (36 mg, 4%) as yellow oils.

Compound **31a**: TLC *R*_f 0.67 (silica gel, Et₂O/CH₂Cl₂, 1:5); [α]_D²⁰ +64 (c 1.0, CHCl₃); IR (film) 1726 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.16 (m, 5H, Ph), 3.70 (s, 3H, CO₂Me), 3.64 (s, 3H, CO₂Me), 3.62 (m, 1H, CHCH₃), 3.37–3.27 (m, 2H, H-4), 2.37–2.15 (m, 3H, H-3a, H-2'), 2.00 (m, 1H, H-3b), 1.85–1.61 (m, 2H, H-1'), 1.18 (d, 1H, *J*=3.4 Hz, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (CO), 173.2 (CO), 144.0 (Cq–Ar), 128.0 (2CH–Ar), 127.6 (2CH–Ar), 127.3 (1CH–Ar), 71.6 (C-2), 61.0 (CHCH₃), 51.5 (OCH₃), 48.7 (C-4), 30.4 (C-1' or C-2'), 28.9 (C-1' or C-2'), 24.8 (C-3), 21.6 (CH₃); HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₃NO₄Na: 328.152, found 328.152.

Compound **31b**: TLC *R*_f 0.76 (silica gel, Et₂O/CH₂Cl₂, 1:5); [α]_D²⁰ +76 (c 0.5, CHCl₃); IR (film) 1725 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ 7.37–7.16 (m, 5H, Ph), 3.74 (s, 3H, CO₂Me), 3.70 (s, 3H, CO₂Me), 3.63 (q, 1H, *J*=6.3 Hz, CHCH₃), 3.12 (m, 1H, H-4a), 2.96 (m, 1H, H-4b), 2.59–2.37 (m, 2H, H-2'), 2.34–2.17 (m, 3H, H-3a, H-1'), 1.97 (m, 1H, H-3b), 1.16 (d, 1H, *J*=6.4 Hz, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (CO), 173.5 (CO), 144.0 (Cq–Ar), 128.4 (2CH–Ar), 127.5 (2CH–Ar), 127.2 (1CH–Ar), 71.2 (C-2), 61.8 (CHCH₃), 51.8 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 48.6 (C-4), 31.5 (C-1' or C-2'), 29.3 (C-1' or C-2'), 24.6 (C-3), 22.3 (CH₃); HRMS (ESI) [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₂₄NO₄: 306.170, found 306.169.

4.1.32. (1*S*,3*S*)-*N*-(*R*)-α-Methylbenzyl-1-methoxycarbonyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (32). To a solution of azetidine **31a** (90 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1 mL) cooled to 0 °C was added NEt₃ (102 μL, 0.74 mmol, 2.5 equiv) and TMSOTf (106 μL, 0.59 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 24 h. Then the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and was extracted with CH₂Cl₂ (3×2 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (AcOEt/pentane, 1:9 to 1:7) to afford **32** (48 mg, 56%) as a yellow oil. TLC *R*_f 0.23 (silica gel, AcOEt/petroleum ether, 1:3); [α]_D²⁰ +296 (c 1.0, CHCl₃); IR (film) 1728, 1682 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.17 (m, 5H, Ph), 5.45 (q, 1H, *J*=7.1 Hz, CHCH₃), 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 3.32 (m, 1H, H-6a), 3.00 (td, 1H, *J*=8.9, 6.0 Hz, H-6b), 2.25–1.97 (m, 3H, H-1+H-7), 1.51 (m, 1H, H-2a), 1.50 (d, 3H, *J*=6.6 Hz, CH₃), 1.25 (m, 1H, H-2b); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (CO), 172.1 (NCO), 140.0 (Cq–Ar), 128.7 (2CH–Ar), 127.6 (2CH–Ar), 127.2 (1CH–Ar), 52.0 (OCH₃), 50.0 (CHCH₃), 39.9 (C-6), 31.9 (C-3), 25.2 (C-1), 22.8 (C-7), 19.1 (C-2), 16.2 (CH₃); HRMS (ESI) [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₉NO₃Na: 296.126, found 296.126.

Acknowledgements

This work was supported by the 'Institut Universitaire de France' (IUF), the CNRS, the University of Strasbourg and a doctoral fellowship from the French Department of Research to P.-A.N. We further thank Michel Schmitt for NMR measurements.

Supplementary data

The copies of the ¹H NMR spectra for all products (except for **27** and **28**) and copies of ¹³C NMR spectra for all new products (except for **29b**). Crystal data for compounds (+)-**2b** and **14**. The copies of ¹H NMR spectra related to the ee. determination of (–)-**1** and (+)-**2** using Pirkle's reagent. Supplementary data related to this article can be found online at doi:10.1016/j.tet.2012.03.111.

References and notes

- See for examples: (a) Kimura, Y.; Atarashi, S.; Kawakami, K.; Sato, K.; Hayakawa, I. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3344–3352; (b) Satoh, K.; Imura, A.; Miyadera, A.; Kanai, K.; Yukimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 587–590; (c) Kim, S.-Y.; Park, H.-B.; Cho, J.-H.; Yoo, K.-H.; Oh, C.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2558–2561; (d) Park, H.-B.; Jo, N.-H.; Hong, J.-H.; Chei, J.-H.; Cho, J.-H.; Yoo, K.-H.; Oh, C.-H. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, *340*, 530–537; (e) Cianchetta, G.; Mannhold, R.; Cruciani, G.; Baroni, M.; Cecchetti, V. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3193–3201; (f) Jiraskova, N. *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2000**, *1*, 31–34; (g) Yoshida, T.; Yamamoto, Y.; Orita, H.; Kakiuchi, M.; Takahashi, Y.; Itakura, M.; Kado, N.; Yasuda, S.; Kato, H.; Itoh, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1376–1386; (h) Takahashi, Y.; Masuda, N.; Otsuki, M.; Miki, M.; Nishino, T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1326–1330; (i) Guo, Z.; Orth, P.; Wong, S.-C.; Lavey, B. J.; Shih, N.-Y.; Niu, X.; Lundell, D. J.; Madison, V.; Kozlowski, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 54–57.
- Spirocyclopropyl β-lactams were also found to display interesting biological activity, see for examples: (a) Sandanayaka, V. P.; Prashad, A. S.; Yang, Y.; Williamson, R. T.; Lin, Y. I.; Mansour, T. S. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2569–2571; (b) Singh, G. S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1989–2012.
- (a) Moody, C. M.; Young, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3519–3530; (b) Petter, R. C.; Banerjee, S.; England, S. J. *Org. Chem.* **1990**, *55*, 3088–3097.

- For recent examples see: (a) Liu, T.-L.; He, Z.-L.; Tao, H.-Y.; Cai, Y.-P.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2011**, 2616–2618; (b) Yao, Y.; Fan, W.; Li, W.; Ma, X.; Zhu, L.; Xie, X.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2807–2813.
- For recent examples see: (a) Compain, P.; Decroocq, C.; Iehl, J.; Holler, M.; Hazelard, D.; Mena Barragán, T.; Ortiz Mellet, C.; Nierengarten, J.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5753–5756; (b) Decroocq, C.; Rodríguez-Lucena, D.; Russo, V.; Mena Barragán, T.; Ortiz Mellet, C.; Compain, P. *Chem.—Eur. J.* **2011**, 17, 13825–13831; (c) Chagnault, V.; Compain, P.; Lewinski, K.; Ikeda, K.; Asano, N.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3179–3182; (d) Godin, G.; Garnier, E.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 579–581.
- Nocquet, P.-A.; Hazelard, D.; Compain, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6619–6623.
- For a review on novel syntheses of azetidines see: (a) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3988–4035; (b) Bott, T. M.; West, F. G. *Heterocycles* **2012**, 84, 223–264.
- (a) Couty, F.; Evano, G. *Synlett* **2009**, 3053–3064; (b) Couty, F.; Durrat, F.; Evano, G. In *Targets in Heterocyclic Systems—Chemistry and Properties*; Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; Italian Society of Chemistry: Rome, 2005; Vol. 9, pp 186–210.
- For examples of intramolecular ring-opening reactions of *N*-alkylated azetidines with amines see: Vargas-Sanchez, M.; Couty, F.; Evano, G.; Prim, D.; Marrot, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5861–5864.
- For examples of opening of azetidinium ions or *N*-sulfonyl azetidines with *C*-nucleophiles see: (a) Couty, F.; David, O.; Drouillat, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 9180–9184; (b) Bakalarz-Jeziorna, A.; Heliński, J.; Krawiecka, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1086–1090; (c) Ungureanu, I.; Klotz, P.; Shoenfelder, A.; Mann, A. *Chem. Commun.* **2001**, 958–959; (d) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Narasimhulu, G.; Satheesh, G. *Synlett* **2009**, 727–730.
- For the synthesis of three-membered rings by way of azetidine ring-opening reactions see: (a) Alex, A.; Larmanjat, B.; Marrot, J.; Couty, F.; David, O. *Chem. Commun.* **2007**, 2500–2502; (b) Couty, F.; David, O.; Larmanjat, B.; Marrot, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1058–1061.
- De Rycke, N.; David, O.; Couty, F. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1836–1839.
- Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Greatrex, B.; Murkin, A. S.; Schramm, V. L.; Tyler, P. C. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 948–956.
- Weigl, M.; Wünsch, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1173–1183.
- Gerona-Navarro, G.; Bonache, M. A.; Herranz, R.; García-López, M. T.; González-Muñiz, R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3538–3547.
- See for examples: (a) Gondi, V. B.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 776–779; (b) Zanardi, F.; Curti, C.; Sartori, A.; Rasso, G.; Roggio, A.; Battistini, L.; Burreddu, P.; Pinna, L.; Pelosi, G.; Casiraghi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2273–2287; (c) Ellis, J. M.; Overman, L. E.; Tanner, H. R.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9151–9154; (d) Battistini, L.; Curti, C.; Zanardi, F.; Rasso, G.; Auzzas, L.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2611–2613.
- (a) Hoye, T. R.; Dvornikovs, V.; Sizova, E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5191–5194; (b) Rietsch, V.; Miesch, L.; Yamashita, D.; Miesch, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6944–6948.
- See for examples: (a) Nivsarkar, M.; Thavaselvam, D.; Prasanna, S.; Sharma, M.; Kaushik, M. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1371–1373; (b) Besada, P.; González-Moa, M. J.; Terán, C.; Teijeira, M.; Santana, L. *Nucleosides Nucleotides* **2003**, 22, 759–761; (c) Evans, C. D.; Mahon, M. F.; Andrews, P. C.; Muir, J.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6276–6279.
- (a) CCDC-867757 contains the Supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; (b) ORTEP-3 for Windows Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, 30, 565–566.
- Hatch, R. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3960–3961.
- (a) Van Brabant, W.; Van Landeghem, R.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1105–1108; (b) Blakemore, D. C.; Chiva, J.-Y.; Thistlethwaite, I. *Synlett* **2011**, 1101–1104; (c) Mollet, K.; Catak, S.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8364–8375; (d) Mollet, K.; Broeckx, L.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *Heterocycles* **2012**, 84, 431–447.
- (a) Barrett, A. G. M.; Dozzo, P.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7303–7313; (b) Koya, S.; Yamanoi, K.; Yamasaki, R.; Azumaya, I.; Masu, H.; Saito, S. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5438–5441; (c) In our hands, application of the procedure reported by Barrett, et al. for the chemoselective reduction of the double bond using large excess of NaBH₄ at room temperature (Ref. 22a) led to the undesired fully reduced product.
- Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 263–331.
- The enantiomeric excess of (+)-**2a** was determined by ¹H NMR analysis using the Pirkle chiral shift reagent TFAE (See Supplementary data).
- The absolute configurations of (+)-**2a** were determined by an X-ray crystallographic analysis of the corresponding primary alcohol (+)-**2b** (See Supplementary data).
- Baktharaman, S.; Selvakumar, S.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4335–4338.
- Starmans, W. A. J.; Walgers, R. W. A.; Thijs, L.; De Gelder, R.; Smits, J. M. M.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4991–5004.

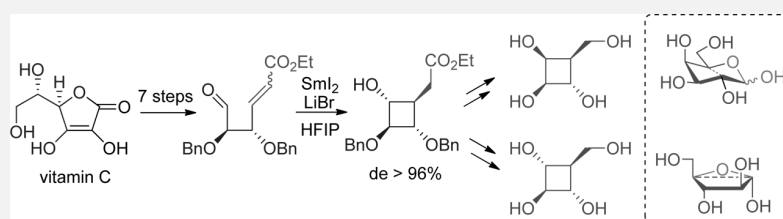
Synthesis of 4-Membered Carbasugars by Way of Stereoselective SmI_2 -Mediated Aldehyde–Alkene Cyclization

Pierre-Antoine Nocquet,[†] Damien Hazelard,[†] Guillaume Gruntz,[†] and Philippe Compain^{*,†,‡}

[†]Laboratoire de Synthèse Organique et Molécules Bioactives, Université de Strasbourg/CNRS (UMR 7509), Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux, 25 rue Becquerel, 67087 Strasbourg, France

[‡]Institut Universitaire de France, 103 Bd Saint-Michel, 75005 Paris, France

Supporting Information

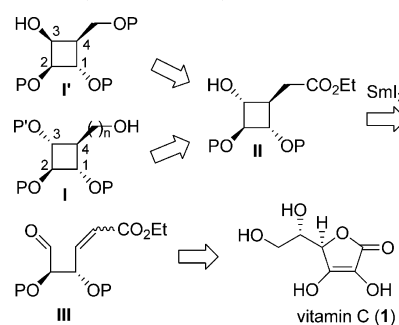


ABSTRACT: A stereodivergent synthesis of the first examples of 4-membered carbasugars has been achieved from vitamin C by way of an efficient intramolecular SmI_2 -mediated aldehyde–alkene coupling. In this key step, cyclobutanes with four contiguous asymmetric centers are generated with a high level of stereocontrol.

Carbohydrates mimetics are structurally altered analogues of carbohydrate designed to simulate the shape and most functionalities of the natural substrates in the ground state or in the transition state with the goal of discovering drug candidates or useful biological probes.¹ The most common structural modification performed is the replacement of the endocyclic and/or the glycosidic oxygen atom by a heteroatom or by a carbon atom. Carbasugars, named “pseudosugars” in the pioneering article of McCasland et al.,² are one of the most important class of glycomimetics.³ In these analogues of furanoses or pyranoses, the ring oxygen is replaced by a methylene group (branched-chain cyclitols). Carbasugars are attractive in the context of drug discovery because of their stability toward endogenous degradative enzymes as well as their interesting biological properties mainly as antibiotics and as glycosidase inhibitors.^{3,4} For example, acarbose (Glucobay)⁵ and voglibose (Basen)⁶ are now clinically useful therapeutic agents to control diabetes. If not surprisingly most carbocyclic sugar mimetics are carba-furanoses or carbapyranoses, few examples of seven-,⁷ eight-,⁸ and even nine-membered⁹ carbasugars have been reported recently in the literature. Beyond the synthetic challenges, the main motivation for the synthesis of such medium-ring carbasugars is the access to a diversity of conformations other than the traditional chair boat of six-membered rings. The original distributions of hydroxyl groups thus obtained in addition to the fine-tuning of the hydrophobic–hydrophilic balance are thought to be of likely significance for receptor recognition purposes. In contrast, to our knowledge, no example of 4-membered carbasugars has been reported in the literature to date. These compounds are attractive as they offer opposite and complementary structural features compared to the corresponding medium-ring ana-

logues including conformational rigidity and molecular simplicity. On the basis of these considerations and in conjunction with our continuing studies on original glycomimetics,¹⁰ we have synthesized the first members of a new class of 4-membered carbasugars, “carboxetanoses” from vitamin C (1).¹¹ Our retrosynthetic analysis takes advantage of the chirality of 1, which provides two stereogenic centers (C1 and C2) of the final compounds and secures the stereocontrol of the key reductive coupling reaction from γ,δ -unsaturated aldehydes **III** (Scheme 1). This pivotal step based on an intramolecular SmI_2 -mediated carbonyl–alkene coupling¹² was expected to provide cyclobutanols **II** with the four contiguous stereogenic centers of the target molecules of type **I** with predictable stereocontrol. The absolute configuration of the resulting alcohol at C3 may be directly inverted to provide

Scheme 1. Retrosynthetic Analysis



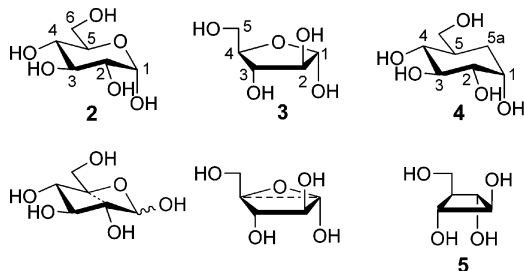
Received: April 8, 2013

Published: June 10, 2013



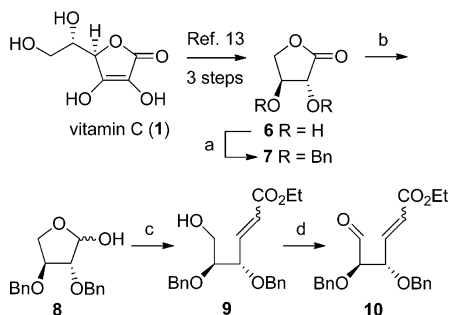
access to further members of carboxetanoses of type I'. 4-Membered carbasugars of type I and I' may be seen as simplified structural analogues of hexopyranoses in the D-gluco and D-galacto series, respectively lacking the endocyclic oxygen and the anomeric carbon. They may be seen also as analogues of pentofuranoses in the D-arabino (type I) or D-lyxo (type I') series lacking the endocyclic oxygen (Scheme 2).

Scheme 2. α -D-Glucopyranose (2), α -D-Arabinofuranose (3), and Their Corresponding Carbasugar Analogues 5a-Carba- α -D-glucopyranose (4)³ and Carboxetanose 5 (this study)



The synthesis began with the *O*-benzylation of γ -lactone 6 obtained in three steps from vitamin C according to a procedure reported by Eschenmoser et al. (Scheme 3).¹³

Scheme 3^a

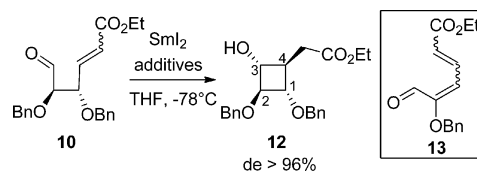


^aReagents and conditions: (a) BnBr (5 equiv), CaSO₄ (5 equiv), Ag₂O (4 equiv), CH₃CN, rt, 48 h, 79%; (b) DIBAL-H (1.9 equiv), THF, -78 °C, 2.5 h, 85%; (c) **11** (1.2 equiv), PhCO₂H (0.03 equiv), CH₂Cl₂, reflux, 97% (*Z/E*, 1:2); (d) (ClCO)₂ (2.2 equiv), DMSO (4.6 equiv), NEt₃ (5.5 equiv), CH₂Cl₂, -78 to -20 °C, 79% [(*Z*)-**10**], 79% [(*Z*)-**10**], 74% [(*E*)-**10**].

Reduction of 2,3-di-*O*-benzyl-L-threoniolactone (**7**)¹⁴ using DIBAL-H provided the corresponding lactol **8**, which was readily converted to the α,β -unsaturated esters **9** obtained as a separable 1:2 mixture of *Z*- and *E*-isomers by treatment with ethyl(triphenylphosphoranylidene)acetate (**11**) in the presence of catalytic amount of benzoic acid.¹⁵

Swern oxidation performed on the mixture of alcohols **9**, or on the corresponding pure (*E*)- or (*Z*)-stereoisomers, afforded the desired γ,δ -unsaturated aldehydes **10** in good yields. The key SmI₂-mediated 4-*exo-trig* radical cyclization was first evaluated from the pure alkene (*E*)-**10**. In a first attempt, treatment of (*E*)-**10** with SmI₂ at -78 °C in the presence of HMPA did not lead to the formation of the expected cyclobutanol ring (Table 1, entry 1).¹⁶ The only identified product was the conjugated aldehyde **13** resulting from the

Table 1. SmI₂-Mediated 4-*exo-trig* Radical Cyclization of **10^a**



entry	10 (<i>Z/E</i>)	SmI ₂ (equiv)	additives (equiv)	time (min)	12^b (yield %)
1	0/1	3	HMPA (6.8)	120	—
2 ^c	0/1	3	HMPA (6.8)	960	15
3 ^d	0/1	3	MeOH (3)	960	14
4	0/1	3	MeOH (3)	150	28
5	0/1	3	MeOH (22)	135	21
6	0/1	3	MeOH (3)	10	42
7	1/0	3	MeOH (3)	10	35
8	1/2	4	H ₂ O/LiBr (8/12)	5	48
9	1/2	4	HFIP/LiBr (8/12)	5	67
10 ^e	1/2	4	HFIP/LiBr (8/12)	19 ^e	57

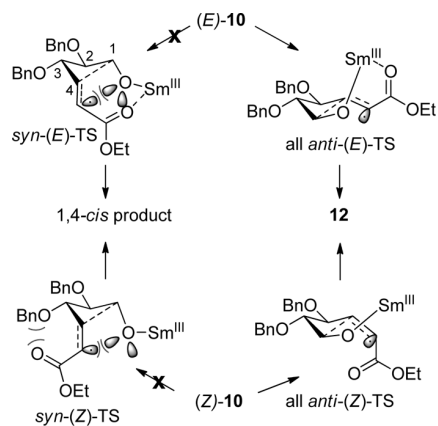
^aReaction performed with 0.3 mmol of **10**. ^bIsolated yield. ^c-78 °C to rt. ^d0 °C to rt. ^eReaction performed with 1.2 mmol of **10**.

elimination of a benzyloxy group. The formation of this side-product, which is favored by conjugation, further highlights that γ,δ -unsaturated aldehyde **10** is a challenging substrate for 4-*exo-trig* radical cyclization reactions. Small amount of the desired cyclized product **12** (~15%) could nevertheless be obtained by increasing the reaction time and temperature (entry 2) or using MeOH¹⁷ as a proton source (entry 3). Cyclization of **10** was found to proceed with complete *anti* selectivity,^{12a} affording the desired cyclobutanol **12** as a single diastereoisomer with the desired stereochemistry. The absolute configuration of the two new stereogenic centers were unambiguously determined by 2D COSY and NOESY NMR experiments. In particular, the definite NOE effects between H-1 and H-3, and between H-2 and H-4 were crucial to establish the *R*-configuration at C-3 and C-4 (see Supporting Information). In the presence of MeOH, the yield of the cyclization process could be tripled to 42% by shortening the reaction time to 10 min (entries 3–6). Addition of more equivalents of MeOH (entry 5) did not improve the efficiency of the coupling reaction. It is noteworthy that the coupling process performed from the TBDMS protected analogues of **10** led only to partial recovery of starting material. We then evaluated the impact of the double bond configuration on the cyclization outcome. Pleasingly, treatment of alkene (*Z*)-**10** under our first optimized reaction conditions led to the desired cyclobutanol **12** in high diastereoselectivity and in similar yield than from the corresponding *E*-stereoisomer (entries 6–7). The SmI₂-mediated radical coupling reaction was then performed directly from the *E/Z* mixture of **10**, leading to a more efficient synthetic sequence and better overall yields, by avoiding the separation of diastereoisomers. Further optimization was performed with a combination of SmI₂ and LiBr/proton source additives¹⁸ by analogy with the reaction conditions reported recently for the cross-coupling of nitrones with β -silyl acrylates (entries 8–10).¹⁹ Similar to the results obtained by Py et al.¹⁹ for this cross-coupling, the optimum reaction conditions were obtained with the use of hexafluoroisopropanol (HFIP) as a proton source, with **12** being isolated in 57–67% yield (entries

9 and 10). The optimum reaction time was found to be related to the amount of substrate used with one minute for ca. 0.06 mmol of **10** as a rule of thumb (entries 9 and 10).

The complete *anti* selectivity observed for the 4-*exo-trig* cyclization of aldehyde **10** can be rationalized considering the four possible transition state structures depicted in Scheme 4.^{12a} From *E*- or *Z*-alkene substrates **10**, *syn*-(*E*)-TS or *syn*-(*Z*)-

Scheme 4. Possible Transition States for the Intramolecular SmI₂-Mediated Aldehyde–Alkene Coupling

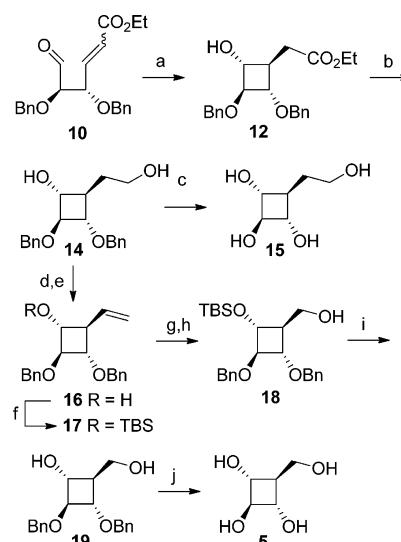


TS leading to the 1,4-*cis* product are disfavored mainly by electrostatic repulsion between the O1 oxygen lone pairs and the developing electron density in α to the ester group. The all *anti*-(*E*)-TS and all *anti*-(*Z*)-TS leading to the all-*trans* product **12** are electronically and sterically favored since the above-mentioned electrostatic interactions as well as the steric hindrance between vicinal substituents are minimized.

Having in hand the key intermediate **12**, we first prepared 4-membered carbasugar **15** with a hydroxyethyl group at C4 as its synthesis required only two steps. Reduction of ester **12** with LAH followed by catalytic hydrogenolysis of the benzyl protecting groups provided tetrol **15** (Scheme 5). Synthesis of **5** that may be seen as a structurally simplified analogue of D-glucopyranose or α -D-arabinofuranose required the dehomologation of the side chain in **14** by one methylene unit. As a prelude to the dihydroxylation–dehomologation sequence, alkene **16** was synthesized from alcohol **14** via Grieco elimination.²⁰ Treatment of alcohol **14** with *o*-nitrophenylselenocyanate and tributylphosphine provided a selenide derivative. This intermediate was directly oxidized with Davis oxaziridine^{20b} to give the corresponding selenoxide in which a Cope-type elimination took place to afford the desired alkene **16**.

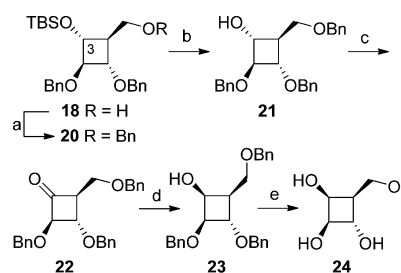
Protection of the secondary alcohol as a TBS ether to provide compound **17** in 77% yield from **14** was found to be necessary for effective olefin cleavage. Olefin **17** was treated under Lemieux–Johnson oxidative cleavage conditions to give the primary alcohol **18** in 82% yield after reduction with NaBH₄. The deprotected carboxetanose **5** was finally obtained in quantitative yield after removal of the TBS group in **18** using TBAF followed by hydrogenolysis of the benzyl protecting groups. Access to other members of carboxetanoses as simplified mimetics of D-galactopyranose or D-lyxofuranose was easily achieved by inversion of configuration at C3 (Scheme 6). Benzylolation of the primary hydroxyl group in **18** followed by treatment of the resulting product **20** with TBAF

Scheme 5^a



^aReagents and conditions: (a) SmI₂ (4 equiv), LiBr (12 equiv), HFIP (8 equiv), THF, –78 °C, 5 min, 67%; (b) LAH (1.5 equiv), THF, rt, 2.5 h, 68%; (c) Pd/C 10%, HCO₂H, H₂, EtOH, rt, 16 h, quant.; (d) *o*-NO₂PhSeCN (2.2 equiv), *n*-Bu₃P (2.2 equiv), THF, 35 min; (e) Davis oxaziridine (1.2 equiv), CH₂Cl₂, 0 °C, 40 min, 84% in two steps; (f) TBSCl (1.5 equiv), DMAP (0.5 equiv), NEt₃ (2 equiv), CH₂Cl₂, rt, 14 h, 77%; (g) OsO₄ (0.04 equiv), NaIO₄ (1.9 equiv), THF/H₂O (4:1), rt, 5 h; (h) NaBH₄ (1.2 equiv), MeOH, rt, 15 min, 82% in two steps; (i) TBAF (5 equiv), THF, rt, 4 h, quant.; (j) Pd/C 10%, HCO₂H, H₂, EtOH, rt, 16 h, quant.

Scheme 6^a



^aReagents and conditions: (a) NaH (1.3 equiv), BnBr (1.2 equiv), THF, rt, 18 h, 49% (73% based on recovered starting material); (b) TBAF (5 equiv), THF, rt, 3 h, 97%; (c) DMP (1.6 equiv), CH₂Cl₂, rt, 92%; (d) *L*-selectride (1.1 equiv), THF, –78 °C, 1 h, 67%; (e) Pd/C 10%, HCO₂H, H₂, EtOH, rt, 20 h, quant.

afforded the key alcohol intermediate **21**. Oxidation of **21** with Dess–Martin periodinane reagent provided the corresponding ketone **22**, which was reduced with *L*-selectride. This diastereoselective process gave the desired alcohol **23** in 62% yield from the corresponding C3 epimer **21**. Deprotection of **23** by hydrogenolysis under acidic conditions afforded cyclobutane pseudogalactose **24**.

In conclusion, we have reported the stereodivergent synthesis of the first members of a new class of carbasugars by way of an efficient intramolecular SmI₂-mediated aldehyde–alkene coupling using a combination of LiBr/HFIP additives. In this key step, despite the high density of functional groups, cyclobutanes with four contiguous asymmetric centers are generated with a high level of stereocontrol in reproducible yields. Beyond the

synthesis of carbaoxetanoses and analogues, this process may find application in the stereocontrolled synthesis of functionalized cyclobutanes.

EXPERIMENTAL SECTION

(3R,4S)-3,4-Bis(benzyloxy)dihydrofuran-2(3H)-one (7). To lactone **6** (12.89 mmol, 1 equiv) in dry CH₃CN (73 mL) were added BnBr (7.7 mL, 64.5 mmol, 5 equiv) and CaSO₄ (8.77 g, 64.5 mmol, 5 equiv). The solution was stirred for 5 min, and the flask was covered with aluminum foil. Ag₂O (5.97 g, 25.8 mmol, 2 equiv) was added in 3 portions over 5 min. The solution was stirred for 12 h, at which point a second portion of Ag₂O (5.97 g, 25.78 mmol, 2 equiv) was added. The resulting mixture was stirred for 36 h. The reaction mixture was then filtered through a pad of Celite, and the resulting filter cake was washed with CH₃CN (3 × 30 mL). The solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:9 to 1:3) to afford the desired lactone **7** (3.04 g, 79%) as a colorless oil. Spectroscopic data are in accordance with literature data.¹⁴

(3R,4S)-3,4-Bis(benzyloxy)tetrahydrofuran-2-ol (8). DIBAL-H (1 M in hexane, 9 mL, 9.0 mmol, 1.9 equiv) was added to a solution of lactone **7** (1.37 g, 4.59 mmol, 1 equiv) in THF (7 mL) cooled to -78 °C. The solution was stirred at -78 °C for 2.5 h. MeOH (0.69 mL) was slowly added, and the reaction mixture was warmed up to rt. After 5 min, saturated aqueous sodium potassium tartrate (6 mL) was added. The solution was stirred overnight. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:3 to 1:2) to afford the desired lactol **8** (1.18 g, 85%) as a colorless oil: TLC R_f 0.19 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:3); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42–7.24 (m, 10H), 5.44 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 0.4H, α isomer), 5.33 (d, *J* = 9.9 Hz, 0.6H, β isomer), 4.66–4.60 (m, 2H), 4.56–4.47 (m, 2H), 4.22–4.05 (m, 2.6H), 4.01–3.94 (m, 1H), 3.84–3.78 (m, 0.4H, α isomer), 3.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.4H, α isomer), 3.29 (d, *J* = 10.1 Hz, 0.6H, β isomer). Spectroscopic data are in accordance with literature data of its enantiomer.²¹

(4S,5S,E)-Ethyl 4,5-bis(benzyloxy)-6-hydroxyhex-2-enoate ((E)-9) and (4S,5S,Z)-Ethyl 4,5-bis(benzyloxy)-6-hydroxyhex-2-enoate ((Z)-9). To a solution of lactol **8** (1.85 g, 6.17 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (31 mL), was added (ethoxycarbonylmethylene)-triphenylphosphorane **11** (2.58 g, 7.40 mmol, 1.2 equiv) followed by benzoic acid (23 mg, 1.85 mmol, 0.03 equiv). The mixture was refluxed for 15 h. After cooling, the solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:3 to 1:1) to afford the desired alcohol **9** (2.22 g, 97%, *Z/E* (1:2)) as a colorless oil. (*E*)-**9**: TLC R_f 0.38 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2); [α]_D²⁰ = +7 (c 1.1, CHCl₃); IR (film) 3417, 2873, 1715 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.24 (m, 10H), 6.95 (dd, *J* = 15.9, 5.9 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 15.9, 1.3 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.27–4.18 (m, 3H), 3.73 (dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.68–3.53 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 144.2, 138.1, 137.7, 128.6, 128.1, 128.0, 123.8, 80.7, 78.6, 73.5, 71.9, 62.0, 60.7, 14.4; HRMS (ESI) *m/z* 393.166 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₂H₂₆O₅Na 393.167).

(*Z*)-**9**: Data: TLC R_f 0.43 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2); [α]_D²⁰ = +16 (c 1.0, CHCl₃); IR (film) 3463, 2870, 1715 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.17 (m, 10H), 6.22 (dd, *J* = 11.7, 9.1 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.75–3.68 (m, 3H), 2.45–2.17 (br s, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 146.8, 138.4, 138.0, 128.5, 128.4, 128.10, 128.07, 127.9, 127.8, 123.2, 80.9, 75.6, 73.2, 71.9, 62.1, 60.6, 14.2; HRMS (ESI) *m/z* 393.167 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₂H₂₆O₅Na 393.167).

(4S,5R,E)-Ethyl 4,5-bis(benzyloxy)-6-oxohex-2-enoate ((E)-10) and (4S,5R,Z)-Ethyl 4,5-bis(benzyloxy)-6-oxohex-2-enoate ((Z)-10). A solution of DMSO (0.60 mL, 8.50 mmol, 4.6 equiv) in CH₂Cl₂ (4.6 mL) was slowly added to a solution of oxalyl chloride (0.35 mL, 4.07 mmol, 2.2 equiv) in CH₂Cl₂ (8.8 mL) cooled to -78 °C. The solution was stirred for 30 min. A solution of alcohol **9** (685 mg, 1.85 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (8.8 mL) was slowly added. The solution was stirred for 1 h. A solution of NEt₃ (1.4 mL, 10.16 mmol, 5.5 equiv) in CH₂Cl₂ (8.8 mL) was slowly added, and the solution was stirred for 1.25 h. The reaction mixture was warmed up to -20 °C. Water (58 mL) was added, and the product was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:7 to 1:2) to afford the desired aldehyde **10** (554 mg, 79%, *Z/E* (1:2)) as a pale yellow oil.

(*E*)-**10**: Data: TLC R_f 0.59 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2); [α]_D²⁰ = +61 (c 1.0, CHCl₃); IR (film) 1717 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.40–7.20 (m, 10H), 6.95 (dd, *J* = 15.7, 7.2 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 15.9, 1.0 Hz, 1H), 4.80–4.55 (m, 4H), 4.35 (m, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (dd, *J* = 3.9, 1.1 Hz, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 202.0, 165.7, 143.1, 137.0, 136.7, 128.7, 128.6, 128.44, 128.41, 128.22, 128.16, 124.5, 84.0, 77.9, 73.7, 72.0, 60.8, 14.4; HRMS (ESI) *m/z* 391.151 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₂H₂₄O₅Na 391.152).

(*Z*)-**10**: Data: TLC R_f 0.41 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2); [α]_D²⁰ = +89 (c 1.0, CHCl₃); IR (film) 1732, 1714 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.35–7.16 (m, 10H), 6.31 (dd, *J* = 11.7, 8.1 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 11.7, 1.5 Hz, 1H), 5.41 (ddd, *J* = 8.1, 3.6, 1.4 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.57–4.48 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (dd, *J* = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 201.5, 165.6, 146.8, 137.4, 137.1, 128.53, 128.48, 128.4, 128.23, 128.21, 128.0, 122.8, 85.3, 75.1, 73.8, 72.2, 60.7, 14.3; HRMS (ESI) *m/z* 391.151 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₂H₂₄O₅Na 391.152).

Ethyl 2-((1R,2S,3S,4R)-2,3-bis(benzyloxy)-4-hydroxycyclobutyl)acetate (12). SmI₂ (0.1 M in THF, 12.5 mL, 1.25 mmol, 4 equiv) was added to LiBr (325 mg, 3.74 mmol, 12 equiv) in a flask covered with aluminum foil. The solution was stirred for 20 min and then cooled to -78 °C. HFIP (0.26 mL, 2.50 mmol, 8 equiv) followed by a solution of aldehyde **10** (115 mg, 0.31 mmol, 1 equiv) in degassed THF (10.6 mL) were added. The solution was stirred for 5 min, and HCl 1 N (15.5 mL) was added. The solution was then stirred at rt for 30 min. The product was extracted with CH₂Cl₂ (3×). The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHSO₃, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:1) to afford the desired cyclobutane **12** (78 mg, 67%) as a yellow oil: TLC R_f 0.34 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2); [α]_D²⁰ = -32 (c 1.0, CHCl₃); IR (film) 3444, 1731 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.17 (m, 10H), 4.62 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.57–4.47 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.65 (dd, *J* = 16.7, 4.7 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 16.7, 10.7 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 138.2, 138.1, 128.6, 128.5, 128.0, 127.9, 127.8, 85.1, 76.9, 72.3, 71.63, 71.56, 61.1, 40.2, 36.7, 14.3; HRMS (ESI) *m/z* 393.167 ([M + Na]⁺, calcd. for C₂₂H₂₆O₅Na 393.167).

(1R,2S,3S,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-(2-hydroxyethyl)cyclobutanol (14). LAH (13 mg, 0.33 mmol, 1.5 equiv) was added to a solution of ester **12** (82 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in THF (1.2 mL) cooled at 0 °C. The solution was stirred at rt for 2.5 h. After cooling at 0 °C, H₂O (0.01 mL) followed by aqueous 10% NaOH (0.02 mL) and H₂O (0.03 mL) were added. The solution was filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:1 to 4:1) to afford the desired diol **14** (50 mg, 68%) as a white solid: TLC R_f 0.16 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 2:1); [α]_D²⁰ = -9 (c 1.0, CHCl₃); IR (film) 3379 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.25 (m, 10H), 4.67–4.57 (m, 3H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.78 (t, *J* = 5.9

Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.42 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.96–2.75 (br s, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.73–1.59 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 138.0, 128.6, 128.5, 128.03, 127.95, 127.9, 85.8, 76.9, 72.4, 71.71, 71.66, 62.0, 42.7, 34.6; HRMS (ESI) m/z 351.155 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ 351.157).

General Method A for Debenzoylation. Pd/C 10% (10% weight) and HCO_2H (2 drops) were added to a solution of cyclobutane derivatives in EtOH (0.083 M). The solution was placed under H_2 atmosphere and stirred until disappearance of the starting material (16 h). The solution was filtered through Celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography.

(1R,2r,3S,4s)-4-(2-Hydroxyethyl)cyclobutane-1,2,3-triol (15). According to general method A, **14** (250 mg, 0.76 mmol) afforded the tetrol **15** (112 mg, quant.) as a colorless oil: TLC R_f 0.19 (silica gel MeOH/ CH_2Cl_2 , 2:8); IR (neat) 3274, 1050, 1024 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 3.65 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 7.8, 6.2$ Hz, 2H), 1.79 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.47 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 81.7, 73.8, 61.5, 44.0, 36.0; HRMS (ESI) m/z 171.065 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$ 171.063).

(1R,2S,3S,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-vinylcyclobutanol (16). To a solution of diol **14** (200 mg, 0.61 mmol, 1 equiv) in THF (20 mL) were added 2-nitrophenyl selenocyanate (304 mg, 1.34 mmol, 2.2 equiv) in one portion followed by tributylphosphine (0.33 mL, 1.34 mmol, 2.2 equiv) dropwise. The solution was stirred at rt for 35 min. Water was added, and the product was extracted with Et_2O (3 \times). The combined organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. A solution of the crude selenyl derivative in CH_2Cl_2 (8 mL) was added to a solution of Davis oxaziridine^{20b} (191 mg, 0.73 mmol, 1.2 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) cooled to 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 40 min. Saturated aqueous Na_2CO_3 (6 mL) was added, and the solution was stirred at rt for 1 h. The product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHSO_3 , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:7 to 1:3) to afford the desired vinylcyclobutanol **16** (160 mg, 84%) as a yellow oil: TLC R_f 0.49 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2); $[\alpha]_D^{20} = +14$ (c 1.0, CHCl_3); IR (film) 3392, 2871, 1087 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.16 (m, 10H), 5.80 (ddd, $J = 17.3, 10.1, 7.4$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.25 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.19–2.10 (br s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.2, 138.0, 137.0, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 116.2, 85.4, 76.9, 71.83, 71.81, 71.4, 48.3; HRMS (ESI) m/z 333.145 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ 333.146).

((1R,2R,3S,4S)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-vinylcyclobutoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (17). To a solution of **16** (99 mg, 0.32 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.61 mL) cooled to 0 °C were added TBSCl (72 mg, 0.48 mmol, 1.5 equiv), DMAP (20 mg, 0.16 mmol, 0.5 equiv) and NEt_3 (0.09 mL, 0.64 mmol, 2 equiv). The solution was stirred at rt for 14 h. Water was added, and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 3:97) to afford the desired cyclobutane **17** (105 mg, 77%) as a yellow oil: TLC R_f 0.42 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:19); $[\alpha]_D^{20} = +6.5$ (c 1.0, CHCl_3); IR (film) 2928, 2857, 1096 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42–7.22 (m, 10H), 5.87 (ddd, $J = 17.2, 10.1, 8.3$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.49 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.33 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.31, 138.26, 137.8, 128.5, 127.9, 127.7, 116.2, 85.5, 77.4, 72.4, 71.6, 71.3, 49.0, 25.9, 18.0, –4.0, –4.6. HRMS (ESI) m/z 447.236 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$ 447.233).

((1S,2S,3R,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)cyclobutyl)methanol (18). To a solution of **17** (99 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) in a mixture of THF/ H_2O (4:1, 0.7 mL) were added OsO_4 (2.5 wt % in $t\text{BuOH}$, 0.09 mL, 0.009 mmol, 0.04 equiv) and NaIO_4 (94 mg, 0.44 mmol, 1.9 equiv). The solution was stirred at rt for 5 h. Saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was added, and the product was extracted with EtOAc (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH, and the solution was cooled to 0 °C. NaBH_4 (11 mg, 0.29 mmol, 1.2 equiv) was added, and the solution was stirred at rt for 15 min. Acetone (0.5 mL) was added. The solution was stirred 5 min and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and H_2O , and the product was extracted with EtOAc (4 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 3:97) to afford the desired alcohol **18** (82 mg, 82%) as a colorless oil: TLC R_f 0.18 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:5); $[\alpha]_D^{20} = +0.1$ (c 1.0, CHCl_3); IR (film) 3454, 2929, 2857 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.25 (m, 10H), 4.64 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 11.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.72–3.64 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 138.3, 128.6, 128.5, 127.94, 127.87, 127.8, 127.7, 85.9, 74.8, 71.7, 71.6, 68.2, 62.0, 47.0, 25.9, 18.1, –4.4, –4.6; HRMS (ESI) m/z 451.230 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$ 451.228).

(1R,2S,3S,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-(hydroxymethyl)cyclobutanol (19). TBAF (1 M in THF, 3.1 mL, 3.1 mmol, 5 equiv) was added to a solution of **18** (264 mg, 0.62 mmol, 1 equiv) in THF (1 mL). The solution was stirred at rt for 4 h. Saturated aqueous NH_4Cl was added, and the product was extracted with EtOAc (3 \times). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (MeOH/ CH_2Cl_2 , 3:97 to 5:95) to afford the desired diol **19** (197 mg, quant.) as a colorless oil: TLC R_f 0.49 (silica gel, MeOH/ CH_2Cl_2 , 10:90); $[\alpha]_D^{20} = +21$ (c 1.0, MeOH); IR (neat) 3369, 2930, 2871 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.35 (m, 10H), 4.65 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.65–3.55 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.68–2.56 (br s, 1H), 2.18–2.07 (br s, 1H), 1.89 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 138.2, 128.63, 128.58, 128.1, 128.01, 127.98, 127.94, 85.8, 74.2, 71.79, 71.77, 69.3, 62.4, 46.5; HRMS (ESI) m/z 337.143 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ 337.141).

(1R,2r,3S,4s)-4-(Hydroxymethyl)cyclobutane-1,2,3-triol (5). According to general method A, **19** (80 mg, 0.25 mmol) afforded the tetrol **5** (33 mg, quant.) as a colorless oil: TLC R_f 0.28 (silica gel, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$, 5:1:1); IR (film) 3237, 1068 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 3.80–3.71 (m, 3H), 3.50–3.42 (m, 2H), 1.76 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 79.1, 68.1, 60.2, 46.2; HRMS (ESI) m/z 157.048 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, calcd. for $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Na}$ 157.047).

((1R,2R,3S,4S)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclobutoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (20). NaH (17 mg, 0.41 mmol, 1.3 equiv) was added to a solution of **18** (136 mg, 0.32 mmol, 1 equiv) in THF (1.7 mL) cooled to 0 °C. The solution was stirred at rt for 30 min. BnBr (45 μL , 0.38 mmol, 1.2 equiv) was then added. The solution was stirred at rt for 18 h. Water was added, and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 3:97 to 15:85) to afford the desired cyclobutane **20** (80 mg, 49%) as a colorless oil: TLC R_f 0.51 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:9); IR (film) 2929, 2856, 1096 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{20} = +2$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.23 (m, 15H), 4.64 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.54–4.46 (m, 3H), 3.84 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.60–3.47 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.7, 138.5, 138.4, 128.5, 127.89, 127.86, 127.81, 127.7, 86.0, 75.1, 73.2, 71.6, 71.5, 68.9, 68.4,

45.3, 25.9, 18.1, -4.4, -4.6; HRMS (ESI) m/z 541.274 ($[M + Na]^+$, calcd. for $C_{32}H_{42}O_4SiNa$ 541.274).

(1R,2S,3S,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclobutanol (21). TBAF (1 M in THF, 1.1 mL, 1.10 mmol, 5 equiv) was added to a solution of **20** (113 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in THF (0.4 mL). The solution was stirred at rt for 3 h. Saturated aqueous NH_4Cl was added, and the product was extracted with EtOAc (3 \times). The combined organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 3:97 to 15:85) to afford the desired cyclobutanol **21** (85 mg, 97%) as a colorless oil: TLC R_f 0.29 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2); IR (film) 3406, 2861, 1051 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{20} = -3$ (c 1.0, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42–7.25 (m, 15H), 4.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.83 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.61–3.47 (m, 3H), 2.41–2.26 (br s, 1H), 2.00 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.3, 128.55, 128.50, 128.46, 128.1, 127.9, 127.7, 85.7, 74.6, 73.2, 71.7, 71.6, 69.5, 69.3, 44.8; HRMS (ESI) m/z 427.191 ($[M + Na]^+$, calcd. for $C_{26}H_{28}O_4Na$ 427.188).

(2R,3S,4S)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclobutanone (22). Dess–Martin periodinane (0.3 M in CH_2Cl_2 , 0.5 mL, 0.15 mmol, 1.6 equiv) was added to a solution of alcohol **21** (37.5 mg, 0.093 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.35 mL) cooled at 0 °C. The solution was stirred at rt for 1 h. Saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ was added, and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times). The combined organic layer was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:7 to 1:5) to afford the desired cyclobutanone **22** (34.5 mg, 92%) as a colorless oil: TLC R_f 0.62 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2); IR (film) 2862, 1786, 1116 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{20} = +33$ (c 1.0, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.31–7.01 (m, 15H), 4.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 2.84 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 203.2, 138.6, 138.5, 138.0, 128.63, 128.61, 128.2, 127.9, 127.8, 91.3, 74.4, 73.2, 72.4, 72.2, 65.8, 58.2; HRMS (ESI) m/z 425.174 ($[M + Na]^+$, calcd. for $C_{26}H_{26}O_4Na$ 425.172).

(1S,2S,3S,4R)-2,3-Bis(benzyloxy)-4-((benzyloxy)methyl)cyclobutanol (23). *L*-Selectride (1 M in THF, 0.18 mL, 0.18 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of ketone **22** (66 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) in THF (0.66 mL) cooled to -78 °C. The solution was stirred for 1 h. Water (0.01 mL) was added, and the solution was warmed up to 0 °C. Aqueous 35% H_2O_2 (0.02 mL) was added, and the solution was diluted in EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous Na_2SO_3 , saturated aqueous $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/petroleum ether, 1:5 to 1:2) to afford the desired cyclobutanol **23** (44 mg, 67%) as a colorless oil: TLC R_f 0.34 (silica gel, EtOAc/petroleum ether, 1:2); IR (film) 3455, 2863, 1100 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{20} = +9$ (c 1.0, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39–7.24 (m, 15H), 4.57 (s, 2H), 4.54–4.46 (m, 4H), 4.31 (m, 1H), 4.04 (dd, $J = 8.2, 6.2$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.73 (dd, $J = 9.7, 7.4$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 9.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.19 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138.4, 138.3, 137.8, 128.7, 128.5, 128.21, 128.18, 127.9, 127.85, 127.80, 127.76, 81.3, 78.1, 73.3, 72.0, 71.9, 67.4, 64.7, 41.6; HRMS (ESI) m/z 427.187 ($[M + Na]^+$, calcd. for $C_{26}H_{28}O_4Na$ 427.188).

(1S,2R,3S,4S)-4-(Hydroxymethyl)cyclobutane-1,2,3-triol (24). General method A was used, and **23** (44 mg, 0.11 mmol) afforded the tetrol **24** (14.5 mg, quant.) as a white solid: TLC R_f 0.26 (silica gel, $CH_3CN/H_2O/NH_4OH$, 5:1:1); IR (neat) 3207, 1051 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{20} = -42$ (c 0.5, H_2O); 1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 4.32 (m, 1H), 3.99–3.87 (m, 2H), 3.87–3.71 (m, 2H), 2.04 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 74.8, 72.0, 64.8, 58.0, 43.0; HRMS (ESI) m/z 157.047 ($[M + Na]^+$, calcd. for $C_5H_{10}O_4Na$ 157.047).

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

1H NMR and ^{13}C NMR for all new compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*Tel.: (+33) 3-6885-2792. Fax: (+33) 3-6885-2742. E-mail: philippe.compain@unistra.fr.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the CNRS, the University of Strasbourg, and the Institut Universitaire de France (IUF). P.-A.N. thanks the French ministry of research for a fellowship.

■ REFERENCES

- (1) (a) Sears, P.; Wong, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2300–2324. (b) Compain, P.; Martin, O. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3077–3092. (c) Ernst, B.; Magnani, J. L. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 661–677. (d) Koester, D. C.; Holkenbrink, A.; Werz, D. B. *Synthesis* **2010**, 3217–3242. (e) Chapleur, Y. *Carbohydrate Mimics, Concepts and Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 1998.
- (2) McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1516–1521.
- (3) (a) Suami, T.; Ogawa, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 21–90. (b) Ogawa, S. In *Carbohydrate Mimics, Concepts and Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; pp 87–106. (c) Arjona, O.; Gomez, A. M.; Cristobal Lopez, J.; Plumet, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1919–2036.
- (4) (a) Ogawa, S.; Kanto, M.; Suzuki, Y. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 679–691. (b) Chen, X.; Fan, Y.; Zheng, Y.; Shen, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1955–1978. (c) Mahmud, T. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 137–166. (d) Crimmins, M. T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9229–9272. (e) Berecibar, A.; Grandjean, C.; Siriwardena, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 779–844. (f) Schiffflers, R.; Storm, G.; Bakker-Woudenberg, I. J. *Antimicrob. Chemother.* **2001**, *48*, 333–344. (g) Mingeot-Leclercq, M.-P.; Glupczynski, Y.; Tulkens, P. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 727–737.
- (5) Chiasson, J. L.; Josse, R. G.; Gomis, R.; Hanefeld, M.; Karasik, A.; Laakso, M. *Lancet* **2002**, *359*, 2072–2077.
- (6) Chen, X.; Zheng, Y.; Shen, Y. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 109–116.
- (7) (a) Ramana, C. V.; Chaudhuri, S. R.; Gurjar, M. K. *Synthesis* **2007**, 523–528. (b) Rassa, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Zambrano, V.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Gaetani, E.; Curti, C.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5881–5885. (c) Sisu, E.; Sollogoub, M.; Mallet, J.-M.; Sinay, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10189–10196. (d) Marco-Contelles, J.; De Opazo, E. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 201–218. (e) Marco-Contelles, J.; De Opazo, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4445–4448.
- (8) (a) Paquette, L. A.; Moura-Letts, G.; Wang, G. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2099–2107. (b) Paquette, L. A.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4353–4363. (c) Mehta, G.; Pallavi, K. *Chem. Commun.* **2002**, 2828–2829. (d) Wang, W.; Zhang, Y.; Zhou, H.; Blériot, Y.; Sinay, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1053–1059. (e) Wang, W.; Zhang, Y.; Sollogoub, M.; Sinay, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2466–2467.
- (9) Mehta, G.; Pallavi, K.; Katukojvala, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4519–4522.
- (10) For recent examples, see: (a) Compain, P.; Decroocq, C.; Iehl, J.; Holler, M.; Hazelard, D.; Mena Barragán, T.; Ortiz Mellet, C.; Nierengarten, J.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5753–5756. (b) Chagnault, V.; Compain, P.; Lewinski, K.; Ikeda, K.; Asano, N.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3179–3182.

(11) (a) For examples of sugar oxetanoses, see: Nishiyama, S.; Ohgiya, T.; Yamamura, S.; Kato, K.; Nagai, M.; Takita, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 705–708. (b) For examples of cyclobutyl nucleosides, see: Norbeck, D. W.; Kern, E.; Hayashi, S.; Rosenbrook, W.; Sham, H.; Herrin, T.; Plattner, J. J.; Erickson, J.; Clement, J.; Swanson, R.; Shipkowitz, N.; Hardy, D.; Marsh, K.; Arnett, G.; Shannon, W.; Broder, S.; Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1281–1285.

(12) (a) For a review on SmI₂-mediated carbonyl-alkene coupling for the synthesis of small carbocyclic rings, see: Harb, H. Y.; Procter, D. J. *Synlett* **2012**, 6–20. (b) Williams, D. B. G.; Blann, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3286–3291. (c) Williams, D. B. G.; Caddy, J.; Blann, K.; Grové, J. J. C.; Holzapfel, C. W. *Synthesis* **2009**, 2009–2014.

(13) Schönig, K.-U.; Scholz, P.; Wu, X.; Guntha, S.; Delgado, G.; Krishnamurthy, R.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4111–4153.

(14) Spectroscopic and analytical data of lactone **7** are in good agreement with literature values, see: Pabba, J.; Rempel, B. P.; Withers, S. G.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 635–666.

(15) Vu, N. Q.; Chai, C. L. L.; Lim, K. P.; Chia, S. C.; Chen, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7053–7058.

(16) HMPA was used as an additive to generate an activated HMPA-SmI₂ complex, see: (a) Weinges, K.; Schmidbauer, S. B.; Schick, H. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1305–1309. (b) Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3132–3139. (c) Sadasivam, D. V.; Antharjanam, P. K. S.; Prasad, E.; Flowers, R. A., II *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7228–7229.

(17) Johnston, D.; McCusker, C. M.; Procter, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4913–4916.

(18) (a) Chopade, P. R.; Prasad, E.; Flowers, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 44–45. (b) Edmonds, D. J.; Muir, K. W.; Procter, D. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3190–3198. (c) Nicolaou, K. C.; Li, A.; Edmonds, D. J.; Tria, G. S.; Ellery, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16905–16918.

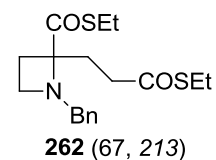
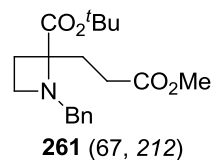
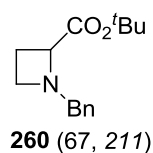
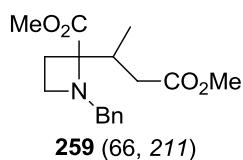
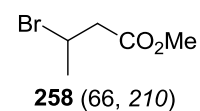
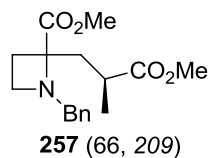
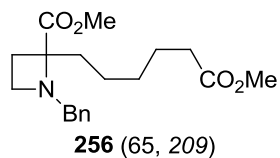
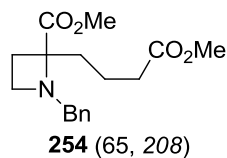
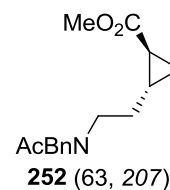
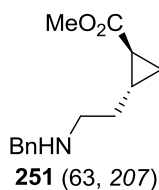
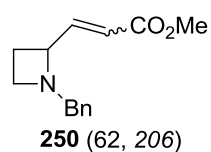
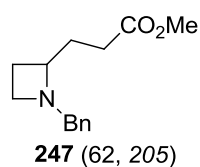
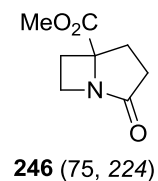
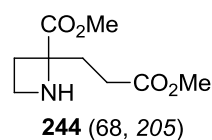
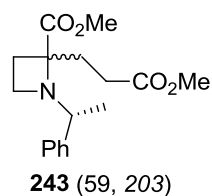
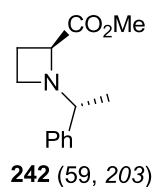
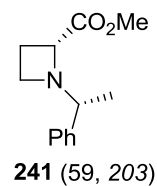
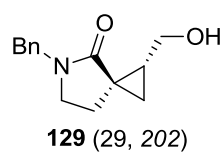
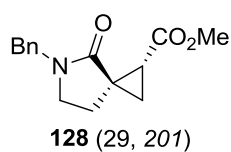
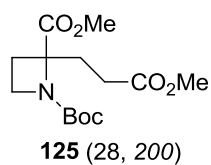
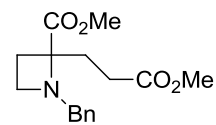
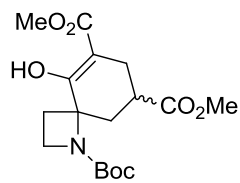
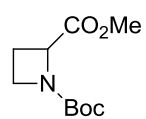
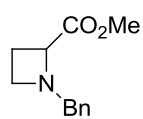
(19) Gilles, P.; Py, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1042–1045.

(20) (a) Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485–1486. (b) For the preparation of Davis oxaziridine, see: Vishwakarma, L. C.; Stringer, O. D.; Davis, F. A. *Org. Synth.* **1988**, *66*, 203–210.

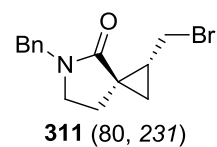
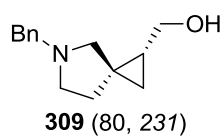
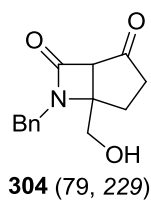
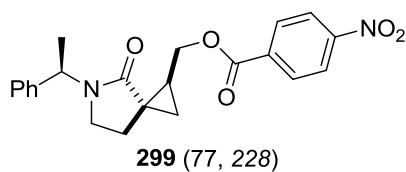
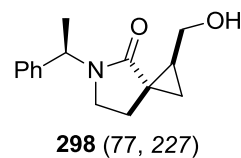
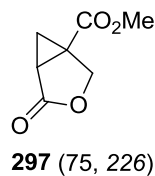
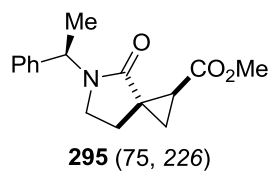
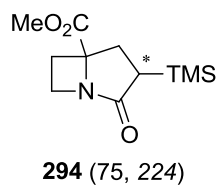
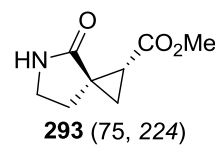
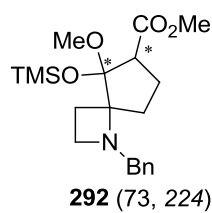
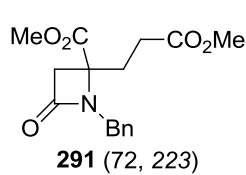
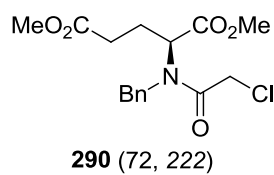
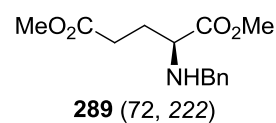
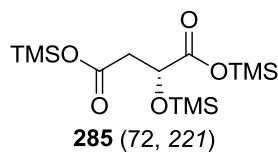
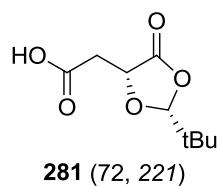
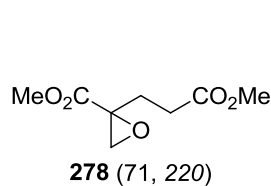
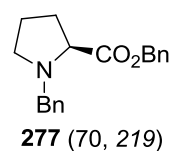
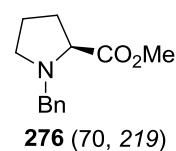
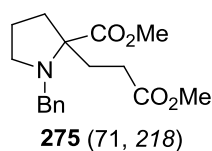
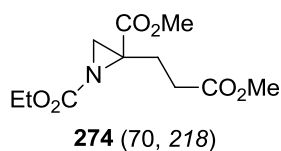
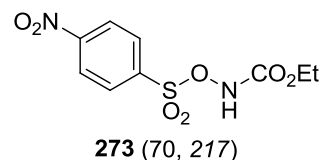
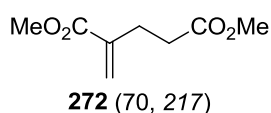
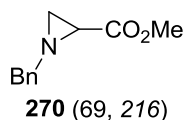
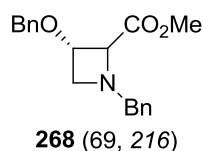
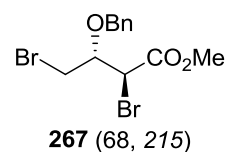
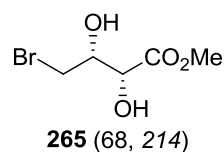
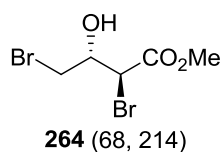
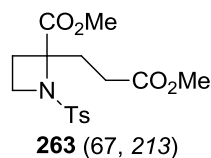
(21) Buchotte, M.; Muzard, M.; Plantier-Royon, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3529–3534.

Glossaire des composés synthétisés

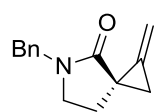
N° du composé (N° de la page théorique, N° de la page expérimentale)



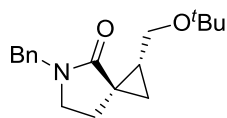
N° du composé (N° de la page théorique, N° de la page expérimentale)



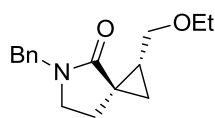
N° du composé (N° de la page théorique, N° de la page expérimentale)



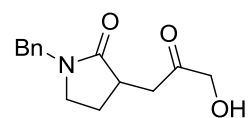
312 (81, 232)



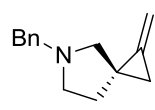
313 (81, 232)



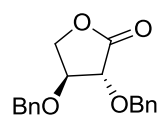
314 (81, 233)



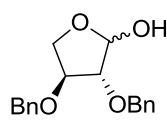
317 (81, 234)



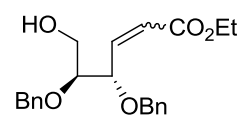
318 (81, 235)



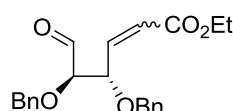
327 (89, 235)



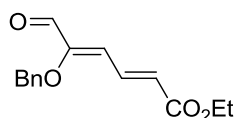
328 (89, 236)



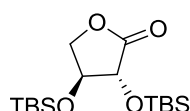
329 (89, 237)



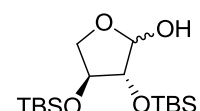
330 (89, 238)



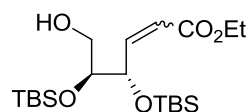
331 (89, 239)



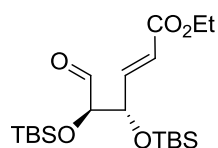
332 (90, 239)



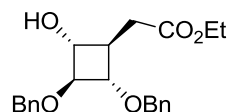
333 (90, 240)



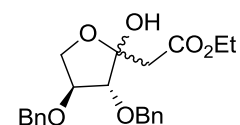
334 (90, 241)



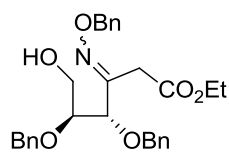
335 (90, 242)



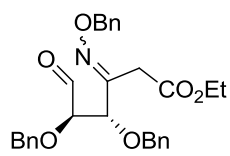
428 (116, 243)



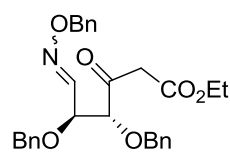
441 (122, 243)



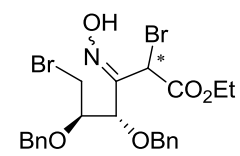
442 (122, 244)



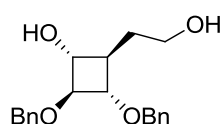
443 (122, 245)



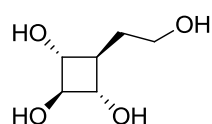
445 (123, 246)



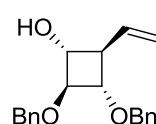
449 (125, 247)



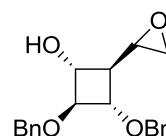
478 (131, 248)



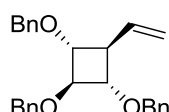
479 (131, 248)



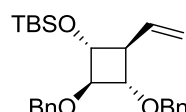
481 (131, 250)



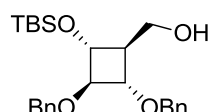
482 (131, 251)



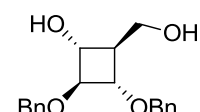
485 (133, 251)



486 (133, 252)

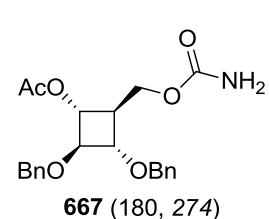
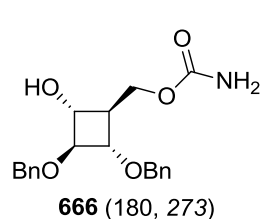
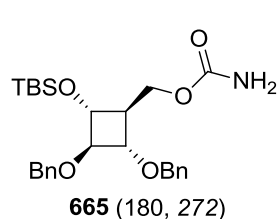
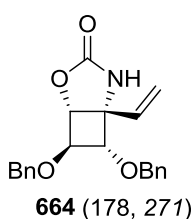
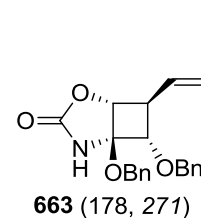
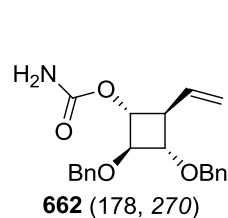
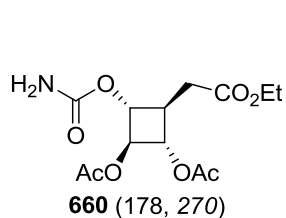
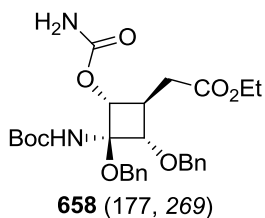
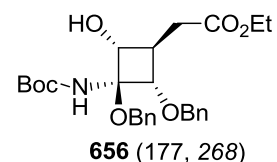
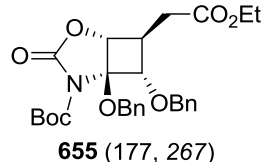
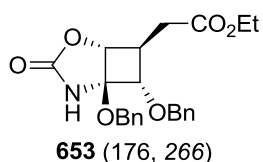
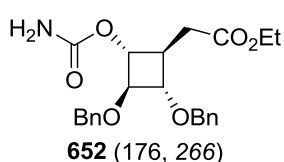
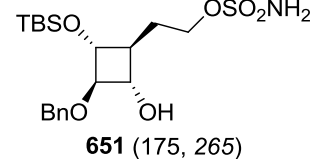
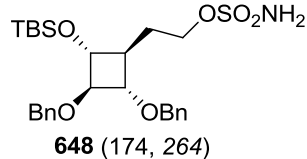
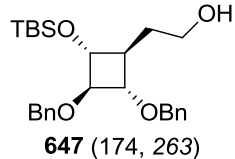
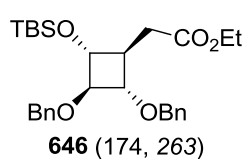
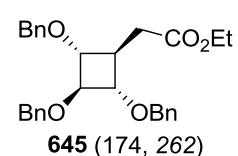
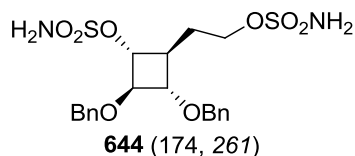
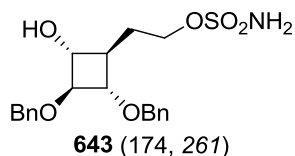
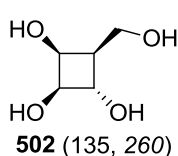
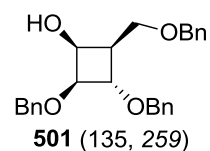
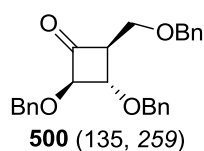
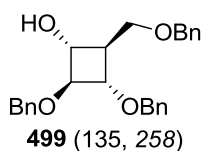
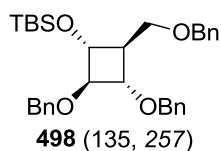
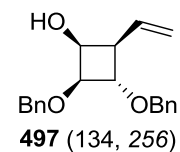
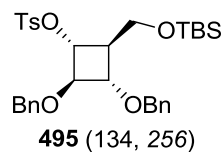
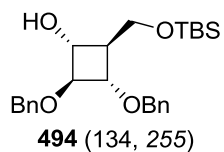
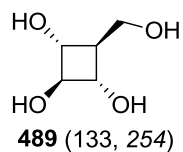


487 (133, 253)

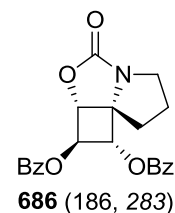
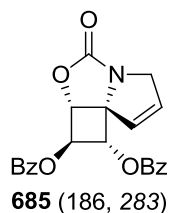
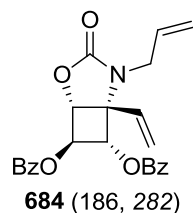
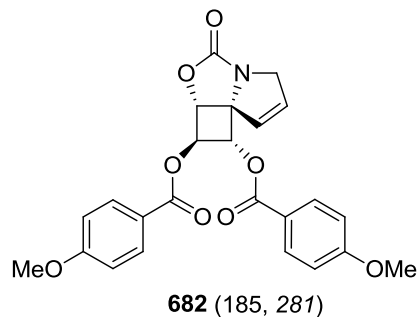
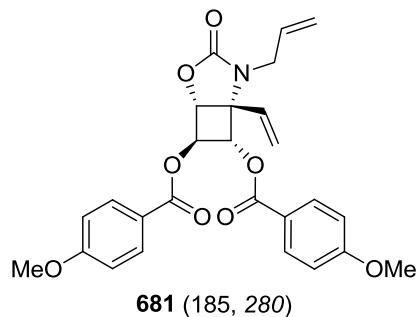
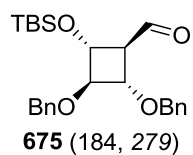
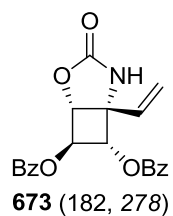
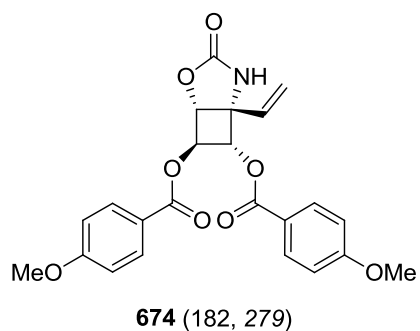
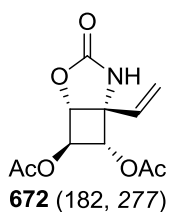
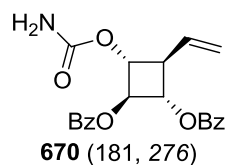
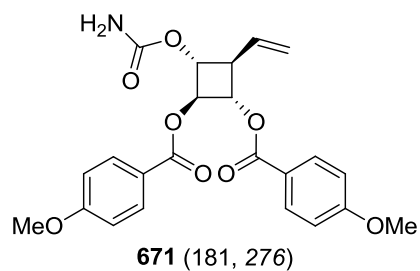
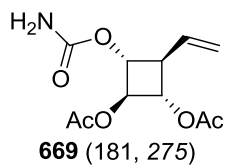
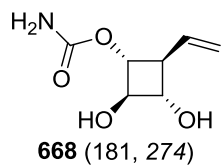


488 (133, 254)

N° du composé (N° de la page théorique, N° de la page expérimentale)



N° du composé (N° de la page théorique, N° de la page expérimentale)



Vers la synthèse d'une nouvelle classe d'iminosucres conformationnellement contraints

Résumé

De précédentes études dans notre groupe ont montré que l' α -1-C-nonyl-1,5-didésoxy-1,5-imino-D-xylylitol était un inhibiteur puissant de la β -glucocérébrosidase, enzyme impliquée dans la maladie de Gaucher. Il a été supposé que la conformation chaise inversée de ce composé pouvait expliquer en partie sa forte affinité avec la glycosidase cible.

L'objectif de ce travail de thèse était la synthèse d'une nouvelle classe d'iminosucres, basée sur un squelette 1-azaspiro[3.3]heptane, possédant deux cycles à 4 membres, analogue conformationnellement contraint de notre "lead" en série iminoxylitol. La première stratégie de synthèse envisagée a permis de mettre en avant une nouvelle réaction tandem d'ouverture d'azétidines conduisant à des spirocyclopropyl γ -lactames. La seconde stratégie testée a conduit dans un premier temps à la formation hautement stéréosélective d'un cyclobutane tétrasubstitué par une réaction radicalaire induite par le SmI_2 – permettant ainsi la synthèse des premiers exemples de carbasucres à 4 membres – puis à la formation du carbone azaspiranique de notre cible par une réaction de C-H amination catalysée par des complexes de rhodium.

Mots clés : iminosucres, spirocycles, azétidines, réaction domino, cyclisation radicalaire, 4-*exo*-trig, carbasucres, C-H amination

Abstract

Previous studies in our group has shown that α -1-C-nonyl-1,5-dideoxy-1,5-imino-D-xylylitol was a strong inhibitor of β -glucocerebrosidase, the enzyme involved in Gaucher disease. It was supposed that the inverted chair conformation of this compound could partially explain its high affinity with the target glycosylase.

The goal of this PhD work was the synthesis of a new class of iminosugars based on 1-azaspiro[3.3]heptane structures, as conformationally strained analogues of our lead in the iminoxylitol series. During the course of our synthetic study, new azetidine ring-opening tandem reaction leading to spirocyclopropyl γ -lactames has been discovered. The most promising strategy evaluated led to the highly stereoselective formation of a tetrasubstituted cyclobutane *via* a SmI_2 -mediated radical reaction – leading to the synthesis of the first examples of 4-membered carbasugars – then to the formation of the azaspiranic carbon of our target by way of rhodium-catalyzed C-H amination reaction.

Keywords : iminosugars, spirocycles, azetidines, domino reaction, radical cyclisation, 4-*exo*-trig, carbasugars, C-H amination