



HAL
open science

**Association de la condensation de Petasis à des réactions
de cyclisation pour la synthèse de molécules d'intérêt
biologique**

Alexandre Cannillo

► **To cite this version:**

Alexandre Cannillo. Association de la condensation de Petasis à des réactions de cyclisation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT: 2013PA112263 . tel-01080311

HAL Id: tel-01080311

<https://theses.hal.science/tel-01080311>

Submitted on 5 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.



UNIVERSITÉ PARIS SUD

THÈSE DE DOCTORAT

Spécialité Chimie Organique

présentée pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS SUD

par **Alexandre Cannillo**

**ASSOCIATION DE LA CONDENSATION DE PETASIS
À DES RÉACTIONS DE CYCLISATION
POUR LA SYNTHÈSE DE MOLÉCULES D'INTÉRÊT BIOLOGIQUE**

le 4 novembre 2013 à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette
devant la commission d'examen composée de :

Pr Laurent El Kaïm - ENSTA ParisTech

Dr Jean-François Poisson - Université Joseph Fourier Grenoble

Dr Bertrand Carboni - Université de Rennes 1

Dr Stéphanie Norsikian - ICSN Gif-sur-Yvette

Pr Jean-Marie Beau - Université Paris Sud

SOMMAIRE

Abréviations	7
Introduction générale	9

Chapitre I

La réaction de Petasis : état de l'art	13
1) Le bore en chimie organique	13
2) Les réactions multicomposants	15
3) La réaction de Petasis	17
4) Récentes avancées	24
5) Conclusion.....	43

Chapitre II

La réaction de Petasis avec des α-amino aldéhydes pour la synthèse de 1,2-diamines chirales	47
1) Projet	47
2) Synthèses décrites de 1,2-diamines chirales.....	49
3) Synthèse des α -amino aldéhydes.....	55
4) Réaction de Petasis avec des α -amino aldéhydes.....	58
5) Diastéréosélectivité de la réaction.....	62
6) Pureté optique des diamines synthétisées.....	63
7) Conclusion.....	64
8) Perspectives	64

Chapitre III

La réaction domino Petasis Diels-Alder pour la synthèse de polycycles énantiopurs	71
1) Projet	71
2) La réaction de Diels-Alder	73
3) Synthèse des précurseurs de la réaction de Petasis	84
4) Changement de stratégie	87
5) Synthèses décrites de bicycles 6,5 azotés.....	88
6) Synthèse des précurseurs.....	90

7) Réaction de Petasis Diels-Alder	91
8) Détermination de la structure du composé 339	92
9) Réactivité des diènes et diénophiles non-activés	94
10) Modélisation moléculaire de l'état de transition de la cycloaddition.....	94
11) Exemplification : variation des aldéhydes.....	99
12) Exemplification : variation des amines	103
13) Exemplification : variation des acides boroniques.....	105
14) Modélisation moléculaire de l'état de transition de la cycloaddition avec le furane ...	114
15) Fonctionnalisations.....	118
16) Réaction domino métathèse croisée addition de Michael	126
17) Détermination de la structure du composé 451 et sélectivité de la réaction	130
18) Exemplification	132
19) Double réaction domino Petasis Diels-Alder métathèse croisée addition de Michael monotope	133
20) Réaction de Petasis hétéro-Diels-Alder.....	134
21) Synthèse de bicyclic 6,6	136
22) Application à la chimie en flux continu	138
23) Conclusion.....	140
24) Perspectives	141

Chapitre IV

La réaction de Petasis intramoléculaire pour la synthèse de conduramines	145
1) Les conduramines.....	145
2) Synthèse d'une conduramine au laboratoire	149
3) Projet	152
4) Synthèses décrites de la conduramine C-4	153
5) Réaction de Petasis intramoléculaire : synthèse de la conduramine C-4	156
6) Détermination de la structure de la conduramine 515	161
7) Configuration de l'acide boronique vinylique.....	163
8) Modélisation moléculaire de l'état de transition	164
9) Approche expérimentale pour la démonstration mécanistique	166
10) Conclusion.....	168
11) Perspectives	168

Chapitre V

Conclusion générale	173
---------------------------	-----

Chapitre VI

Partie expérimentale	179
1) Informations générales	179
2) Réaction de Petasis avec des α -amino aldéhydes	180
3) Réaction domino Petasis Diels-Alder.....	193
4) Réaction intramoléculaire de Petasis : synthèse de conduramines.....	234
Bibliographie	239
Résumé	248

Abréviations

Δ	chauffage
Ac	acétyle
All	allyle
Ar	aryle
Boc	<i>t</i> butoxycarbonyle
Bn	benzyle
cat.	catalytique
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
ee	excès énantiomérique
éq.	équivalent
Fmoc	fluorénylméthoxyloxycarbonyle
GP	groupement protecteur
HFIP	hexafluoroisopropanol
HPLC	chromatographie liquide haute performance
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution
IR	infra-rouge
j	jours
MTBE	méthyl <i>t</i> butyl éther
Ms	mésyle
MO	micro-ondes
NDMBA	acide- <i>N,N</i> -diméthylbarbiturique
NMO	<i>N</i> -méthylmorpholine
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
pin	pinacologique
py	pyridine
quant.	quantitatif
rd	rapport diastéréoisomérique
RMN	résonance magnétique nucléaire
Ses	sulfonyl-éthyl(triméthylsilyl)
TA	température ambiante
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyl
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
TIPS	triisopropylsilyle
Ts	tosyle

Introduction générale

Les travaux présentés dans cette thèse ont été réalisés à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) situé à Gif-sur-Yvette. L'ICSN est une unité propre de recherche du CNRS et les thématiques qui y sont développées sont centrées sur deux grands axes. Le premier concerne la découverte de nouvelles molécules issues de la nature, l'étude de leurs activités biologiques et des cibles thérapeutiques associées. Le second se rapporte à la synthèse organique et s'articule autour de l'élaboration de nouvelles méthodologies de synthèse et de l'application de ces méthodes à la préparation de produits naturels ou d'analogues d'intérêt biologique.

Aujourd'hui, la chimie doit répondre à des enjeux majeurs pour l'avenir autant sur le plan économique qu'environnemental. Dans ce contexte, le travail du chimiste organicien est de développer de nouvelles réactions chimiques plus efficaces, plus propres, plus sélectives et permettant l'obtention rapide de molécules relativement complexes. Pour tenter de répondre à ces objectifs, les travaux réalisés au cours de cette thèse se sont concentrés sur la réaction multicomposants de Petasis. Après avoir étudié l'état de l'art concernant cette réaction, nous présenterons l'utilisation des amino aldéhydes dans la réaction de Petasis pour la synthèse de diamines chirales. Dans un deuxième temps, l'association de la réaction de Petasis avec la cycloaddition de Diels-Alder pour obtenir, en peu d'étapes, des composés polycycliques énantio-purs sera présentée. Enfin la synthèse de la (-)-conduramine C-4 par une réaction de Petasis intramoléculaire développée au laboratoire sera discutée.

CHAPITRE I

La réaction de Petasis : état de l'art

CHAPITRE I

La réaction de Petasis : état de l'art

1) Le bore en chimie organique

Le sel de bore $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$, communément appelé borax, est connu et utilisé depuis l'antiquité pour diverses applications.¹ Le bore à l'état pur fut, quant à lui, isolé pour la première fois en 1808 par Gay-Lussac et Thénard² et indépendamment par Davy.³ Depuis ces travaux, beaucoup de chimistes ont étudié le bore, notamment Moissan, qui en 1895 améliore le procédé de préparation du bore pur.⁴ Le bore comme élément est donc connu depuis environ deux siècles. Cependant les composés dérivés du bore sont utilisés en chimie organique depuis moins d'un siècle. Les travaux fondateurs dans ce domaine remontent à 1931 où Schlesinger et Burg préparent le diborane et le font réagir avec un composé organique.⁵ Brown, qui collabora avec Schlesinger au cours des décennies suivantes, apporta une contribution importante à l'utilisation des molécules borées en chimie de synthèse. En effet, il utilisa ces composés pour réaliser des réactions de réduction sur différents groupements fonctionnels.⁶ Pour le développement de ces réactions très utiles en synthèse, il reçut le prix Nobel de chimie en 1979 conjointement avec Wittig récompensé pour son procédé d'oléfination. Depuis ces découvertes, les chimistes n'ont cessé de s'intéresser au bore et à ses diverses utilités. Les propriétés électroniques de l'atome de bore et sa position adjacente au carbone dans le tableau périodique confèrent aux composés organoborés un double caractère. Le bore possède une structure trigonale planaire avec une lacune électronique (**1**), celui-ci est alors analogue à un carbocation tout en étant neutre (schéma 1). Il se comporte comme un électrophile. Cependant lorsqu'une liaison supplémentaire est créée autour du bore, il devient anionique avec une structure tétraédrique (**2**). Il possède alors un caractère nucléophile. Il est possible de passer d'un caractère à l'autre par diverses méthodes. Ces deux formes du bore sont relativement stables tout en étant suffisamment réactives pour être exploitées. Ces caractéristiques confèrent aux molécules borylées des propriétés chimiques multiples et

¹ Oganov, A. R.; Solozhenko, V. L. *J. Superhard Mater.* **2009**, *31*, 285.

² Gay-Lussac, J.L.; Thenard, L.J. *Ann. Chim. Phys.* **1808**, *68*, 169.

³ Davy, H. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* **1808**, *98*, 333.

⁴ Moissan, H. *Ann. Chim. Phys.* **1895**, *6*, 296.

⁵ Schlesinger, H. I.; Burg, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 4321.

⁶ Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567.

interchangeables. Ainsi les composés organoborés ont trouvés de très nombreuses applications en chimie organique (schéma 1).⁷ En effet, ils sont utilisés pour réaliser des réactions asymétriques comme des hydroborations, des allylboration ou des réductions. Une des plus grandes avancées réalisée dans la chimie du bore est la découverte des couplages métallo-catalysés entre un composé organoboré et différents dérivés. Le couplage de Suzuki⁸ est devenu un outil synthétique presque incontournable et beaucoup d'autres réactions de couplage ont été mises au point et utilisent des molécules possédant un atome de bore, notamment des réactions catalysées par le rhodium, le nickel ou encore le cuivre. Le caractère électrophile des molécules organoborées permet leur utilisation en catalyse acide. Dès lors, aussi bien des petites molécules comme le trifluorure de bore que des espèces complexes comme les oxaborolidines⁹ peuvent réaliser des réactions diverses. Le développement de la chimie du bore a également permit l'utilisation de molécules organoborées pour l'analyse ou comme sonde moléculaire comme les BODIPY qui sont des fluorophores puissants.¹⁰ Mais ce type de molécules peut également montrer des applications en chimie médicinale et biologique. En effet, nombreux sont les dérivés borylés qui présentent des activités biologiques intéressantes.^{11,12} Pour les chimistes de synthèse, un outil important est le développement des réactions multicomposants comme la réaction de Petasis qui utilise des acides boroniques et autres dérivés du bore.

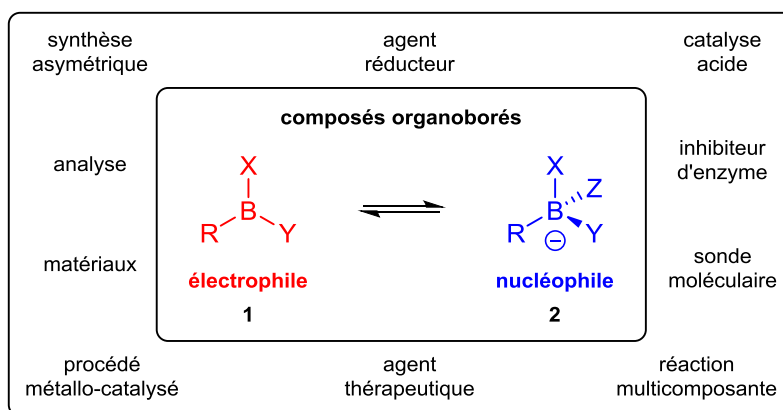


Schéma 1

⁷ Petasis, N. A. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 795.

⁸ Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722.

⁹ Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650.

¹⁰ Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.

¹¹ Dembitsky, V. M.; Al Quntar, A. A. A.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* **2010**, *111*, 209.

¹² Smoum, R.; Rubinstein, A.; Dembitsky, V. M.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4156.

2) Les réactions multicomposants

Un des axes de recherche principal en chimie organique est le développement de nouvelles méthodologies de synthèse efficaces, simples et convergentes dans le but de rendre l'élaboration de molécules bioactives plus rapide et moins coûteuse. Dans ce contexte, les réactions multicomposants occupent une place importante puisqu'elles contribuent à atteindre ces objectifs.¹³ Dans la plupart des réactions chimiques, un substrat **A** est transformé en produit **A'** par l'action d'un réactif ou deux substrats **A** et **B** sont assemblés pour former un unique produit **A-B**, c'est l'approche « classique ». Dans les réactions multicomposants, au moins trois réactifs **A**, **B** et **C** sont assemblés en une étape pour former le produit **A-B-C**. Ainsi plusieurs liaisons chimiques sont créées dans une seule opération (schéma 2).¹⁴

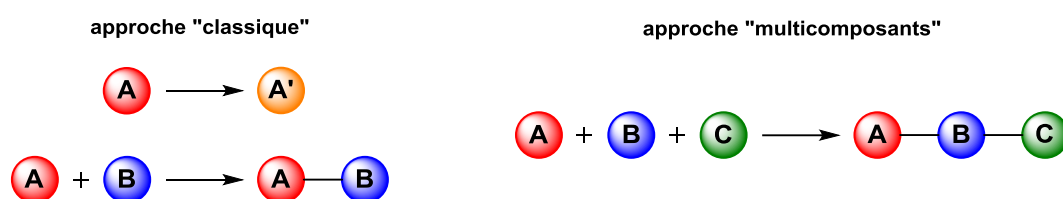


Schéma 2

Ce type d'approche est plus convergent, il permet de réduire le nombre d'étapes de synthèse et le rendement global est souvent supérieur à celui d'une synthèse linéaire où chaque liaison est construite l'une après l'autre. De plus, les réactions multicomposants sont économiques en atomes puisque dans la plupart des cas, la grande majorité des atomes introduits au départ est présent dans le produit final. Comme trois réactifs ou plus sont introduits en même temps, il est également facile d'obtenir des structures diversement fonctionnalisées. Le nombre de combinaison possible est décuplé et des bibliothèques de petites molécules peuvent être préparées rapidement et simplement. Ces bibliothèques peuvent alors être criblées pour la découverte de nouveaux candidats-médicaments.

Une des plus anciennes réactions multicomposants est la réaction de Strecker décrite pour la première fois en 1850.¹⁵ Dans cette synthèse, un dérivé carbonylé **3** et une amine **4** sont mélangés en présence d'acide cyanhydrique **5**. Dans un premier temps, la condensation de

¹³ Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.

¹⁴ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH, **2005**.

¹⁵ Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.

l'amine sur le carbonyle conduit à la formation de l'iminium **6**, celui est ensuite attaqué par l'ion cyanure pour conduire à l'amino nitrile **7** (schéma 3). Dans cette réaction, une liaison C–N et une liaison C–C sont construites en une étape.

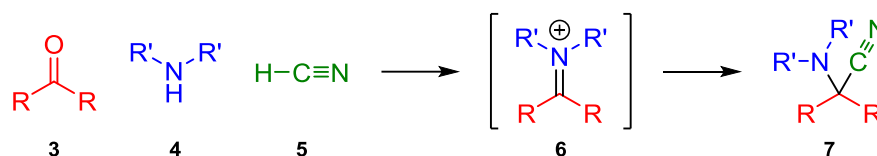


Schéma 3

La réaction de Mannich¹⁶ décrite en 1912 utilise également un intermédiaire iminium. Celui-ci est formé par condensation de l'amine **4** sur le formaldéhyde **8**. C'est ensuite le dérivé carbonylé **9** sous sa forme énolique qui vient s'additionner sur l'iminium **10**. Pour conduire au produit **11** (schéma 4). Cette réaction permet d'obtenir des céto amines.

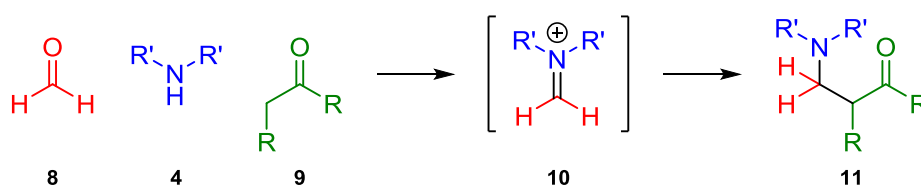


Schéma 4

La réaction de Mannich est, depuis sa découverte, très utilisée en chimie organique et elle a permis la synthèse de nombreux produits naturels comme la tropinone obtenue par Robinson en une seule étape par une double réaction de Mannich.¹⁷

Comme ces deux réactions le montrent, une bonne approche pour établir une réaction multicomposants consiste à coupler un carbonyle, une amine et une espèce nucléophile. D'autres réactions multicomposants sont construites selon cette approche notamment les réactions de Biginelli¹⁸ et Ugi.¹⁹ Pour que la réaction fonctionne, il est indispensable que le nucléophile soit compatible avec les autres réactifs, ce qui exclut de nombreuses espèces comme les magnésiens qui seraient détruits avant de pouvoir réagir.

¹⁶ Mannich, C.; Kroschl, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.

¹⁷ Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.

¹⁸ Biginelli, P. *Ber.* **1891**, 24, 1317.

¹⁹ Ugi, I; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 373.

Les composés organoborés peuvent être nucléophiles lorsque l'atome de bore est anionique et tétravalent et ils sont compatibles avec la présence d'autres espèces. Ils sont donc susceptibles de réagir sur un iminium. C'est à partir de cette idée que fut développée la réaction de Petasis.

3) La réaction de Petasis

La réaction de Petasis, décrite pour la première fois en 1993 par Petasis et Akritopoulo,²⁰ est donc un couplage trois composants entre un dérivé carbonylé, une amine et un composé organoboré. Dans la publication de 1993, les auteurs appellent cette réaction « boronic acid Mannich » puisque c'est un acide boronique qui est utilisé comme nucléophile (schéma 5).

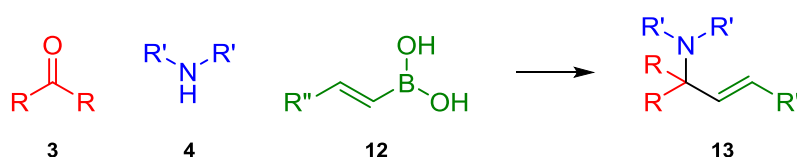


Schéma 5

Dans ces travaux, le paraformaldéhyde **14** est dans un premier temps mis en présence d'une amine secondaire **4** et chauffé à 90°C pendant dix minutes pour conduire à la formation de l'iminium **10** qui est en équilibre avec les formes hémiaminal **15** et aminal **16** (schéma 6).

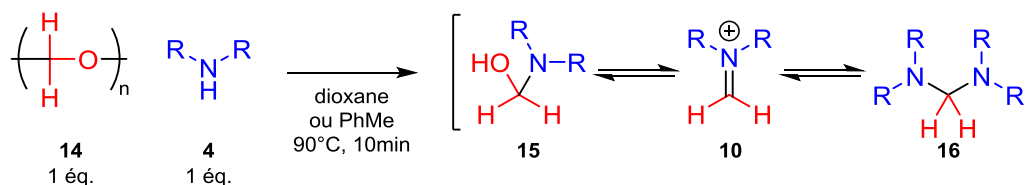
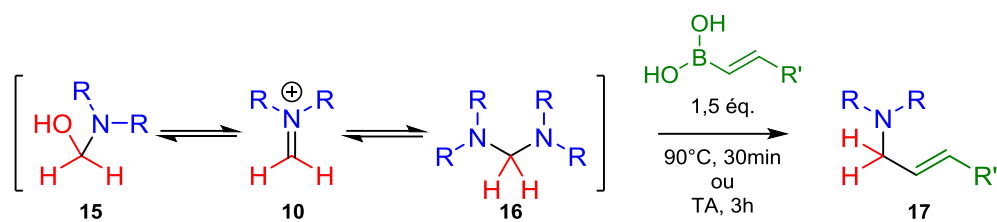


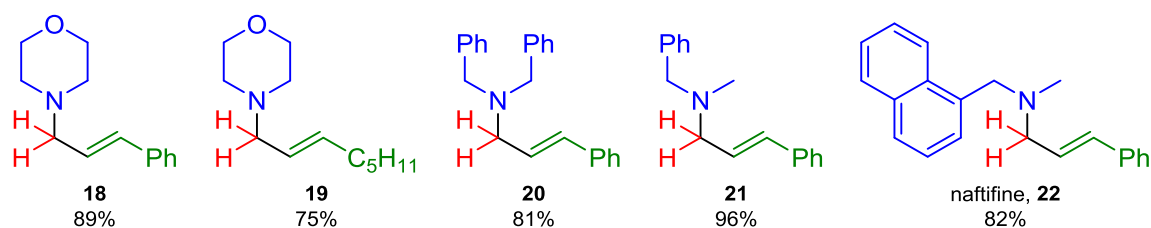
Schéma 6

Puis l'acide boronique vinylique est additionné et le milieu réactionnel est chauffé pendant trente minutes pour conduire à la formation de l'amine allylique **17** (schéma 7). Le produit **17** obtenu possède une double liaison de configuration (*E*), ainsi la géométrie de l'acide boronique vinylique est conservée au cours de la réaction et aucune isomérisation de l'alcène n'est observée.

²⁰ Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 583.



Grâce à ce procédé une série d'amines allyliques ont été préparées avec des amines secondaires comme la morpholine qui conduit aux produits correspondants **18** et **19** ou des amines benzyliques qui donnent les composés **20** et **21**.²⁰ Des acides boroniques vinyliques substitués par un phényle ou une chaîne alkyle ont été employés. La réaction permet également la synthèse rapide de la naftifine (**22**), un dérivé antifongique²¹ commercialisé sous le nom de Naftin[®]. Les amines allyliques sont obtenues avec des rendements allant de 75 à 96% (schéma 8).



Le double caractère, électrophile et nucléophile, du bore permet d'utiliser pour cette réaction un acide boronique. En effet, l'acide boronique introduit, de par sa structure trigonal, est électrophile (**1**), il doit donc être « activé » pour que sa structure devienne tétraédrique et qu'il puisse agir comme un nucléophile (**2**) (schéma 9). Le passage de l'état électrophile à nucléophile est relativement facile puisqu'il suffit qu'un groupement nucléophile (Nu) vienne se lier au bore pour l'activer. De plus, les acides boroniques sont stables, facilement manipulables et faiblement toxiques. Ces atouts font de ces composés des réactifs de choix pour la synthèse.

²¹ Stuetz, A.; Georgopoulos, A.; Granitzer, W.; Petranyi, G.; Berney, D. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 112.

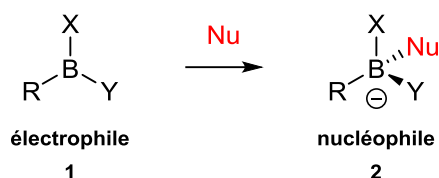


Schéma 9

Pour comprendre le mécanisme de la réaction, Petasis et Akritopoulo étudient la réactivité de l'acide boronique face à divers intermédiaires.

➤ Mécanisme

Ils mettent l'acide boronique à réagir avec un iminium préformé, le sel d'Eschenmoser ($\text{H}_2\text{C}=\text{N}^+\text{Me}_2 \text{I}^-$), et constatent que la réaction est très lente. En effet, l'iodure n'est pas assez nucléophile pour activer le bore. Cependant lorsqu'ils ajoutent l'acide boronique sur un hémiaminal **15**, la réaction a lieu. Le même résultat est obtenu avec l'aminal **16**. À partir de ces observations, Petasis postule un mécanisme.²² Ce mécanisme est relativement complexe car beaucoup d'espèces sont en équilibres. L'iminium **10** est en équilibre avec l'hémiaminal **15** et l'aminal **16**. Suivant la voie **A**, c'est l'alcool de l'hémiaminal **15** qui attaque le bore de l'acide boronique et conduit à l'intermédiaire **23** où l'atome de bore est anionique. Puis une élimination amène à la formation de l'iminium **10** et du borate **24**. Le nucléophile **24** réagit alors avec l'électrophile **10** pour donner l'amine tertiaire **17** (schéma 10).

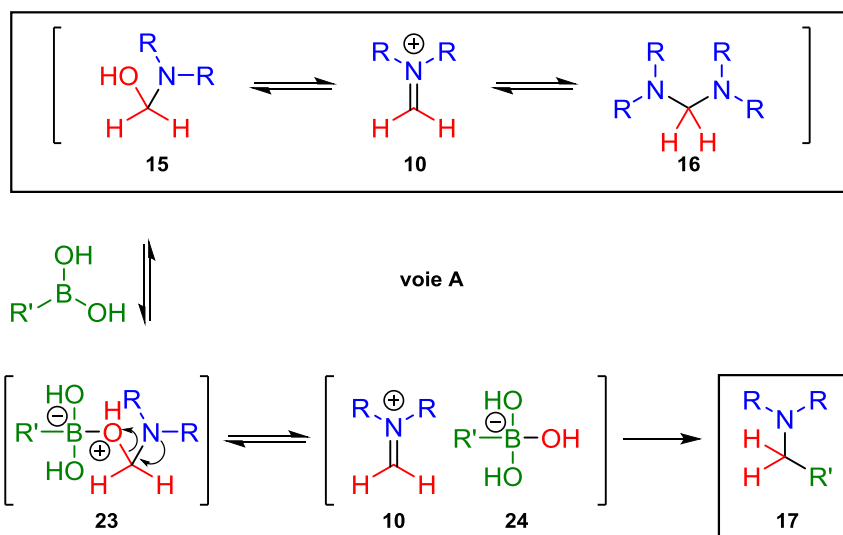


Schéma 10

²² Petasis, N. A. in *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH, 2005. Zhu, J.; Bienaymé, H.

Suivant la voie **B**, c'est l'aminal **16** qui vient attaquer le bore et permet la formation de l'intermédiaire **25**. Puis l'élimination libère l'iminium **10** et le borate **26**, ces deux composés peuvent ensuite réagir pour conduire au produit final **17** (schéma 11).

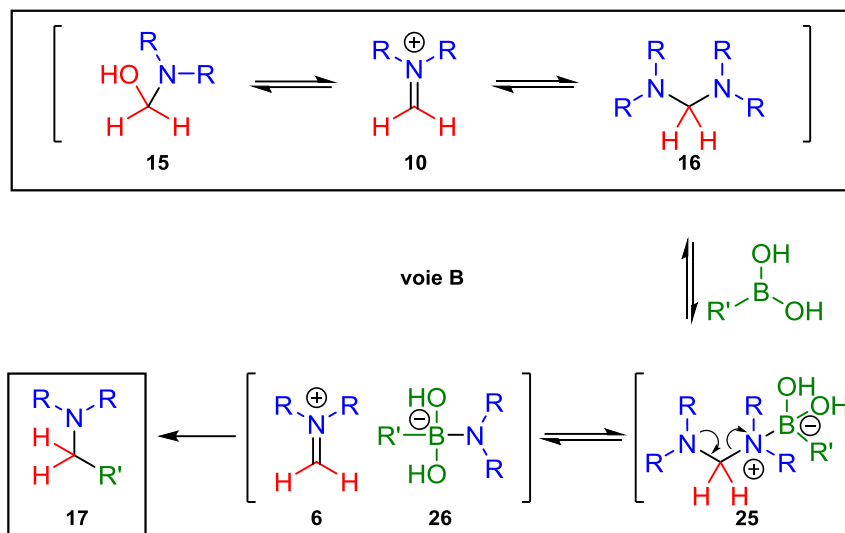


Schéma 11

L'activation de l'acide boronique pour former le borate correspondant, qui est l'espèce nucléophile et réactive, est indispensable au bon déroulement de la réaction. Ces deux voies mécanistiques montrent que les réactifs, amine et formaldéhyde, peuvent réaliser l'activation du bore.

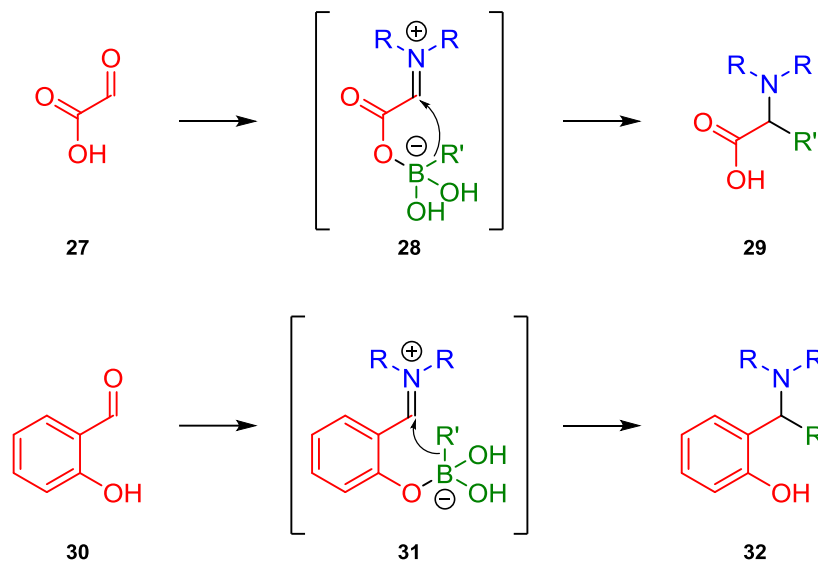
Lorsque le dérivé carbonyle utilisé dans la réaction est un aldéhyde simple (sans fonction nucléophile adjacente au carbonyle), la réaction fonctionne moins bien et à ce jour une seule publication décrit une réaction de Petasis avec ce type de carbonyle.²³ Il est probable que l'activation du bore soit moins aisée car les intermédiaires hémiaminal et aminal correspondants sont plus encombrés et moins réactifs que leurs homologues issus du formaldéhyde.

En revanche, les dérivés aldéhydiques possédant un atome d'oxygène non loin du carbonyle ont montré une grande réactivité dans la réaction de Petasis. C'est le cas notamment de l'acide glyoxylique **27**^{24,25} et de l'aldéhyde salicylique **30**.²⁶ En effet, ces composés sont capables

²³ Harwood, L. M.; Currie, G. S.; Drew, M. G. B.; Luke, R. W. A. *Chem. Commun.* **1996**, 1996, 1953.

²⁴ Petasis, N. A.; Goodman, A.; Zavialov, I. A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16463.

grâce à leur fonction hydroxyle d'activer l'acide boronique pour former un intermédiaire **28** ou **31** dans lesquels les deux partenaires iminium et borate sont très proches. Ainsi l'addition du nucléophile a lieu de manière intramoléculaire et la réaction est facilitée (schéma 12).



Dès lors, il est devenu opportun d'introduire des hydroxy aldéhydes dans la réaction de Petasis, en particulier des dérivés chiraux et une version diastéréosélective a pu être développée.

➤ Utilisation des α -hydroxy aldéhydes

Les α -hydroxy aldéhydes énantiopurs ont donc été utilisés dans la réaction de Petasis et ont montrés des résultats très intéressants.²⁷ En plus de posséder un alcool en α du carbonyle qui permet l'activation de l'acide boronique, ils contrôlent également la diastéréosélectivité de la réaction. En effet, quand l'aldéhyde énantiopur **33** est mis en présence de l'amine **34** et de l'acide boronique **35**, l'amino alcool **36** est obtenu avec 84% de rendement sous forme d'un seul diastéréoisomère de configuration *anti* et cet isomère est énantiopur (ee > 99%) (schéma 13).

²⁵ Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445.

²⁶ Schlienger, N.; Bryce, M. R.; Hansen, T. K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10023.

²⁷ Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798.

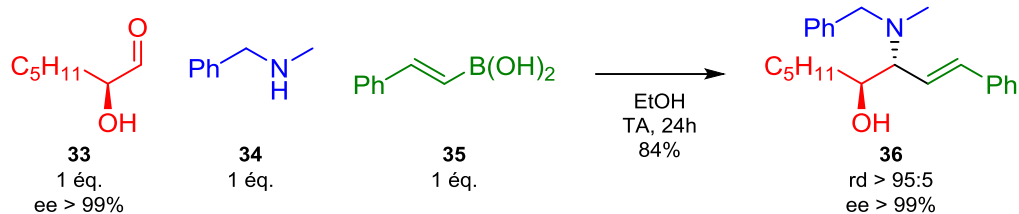


Schéma 13

Cette réaction constitue un outil puissant de synthèse puisqu'elle permet de créer en une seule étape deux liaisons chimiques et de fixer un centre asymétrique avec un stéréocontrôle total. Pour expliquer la sélectivité de la réaction, l'intermédiaire **37** est considéré et peut être représenté selon un modèle **38** ou **41** de type Felkin-Ahn.^{28,29} L'hétéroatome est perpendiculaire à l'iminium car cette conformation est stabilisée par des recouvrements orbitaux.³⁰ Le groupement alkyle R se place alors loin de l'iminium pour minimiser la gêne stérique (**38**). L'approche du nucléophile est donc contrainte sur une face de l'iminium et le produit **40** résultant possède une relation *anti* entre l'amine et l'alcool (schéma 14).

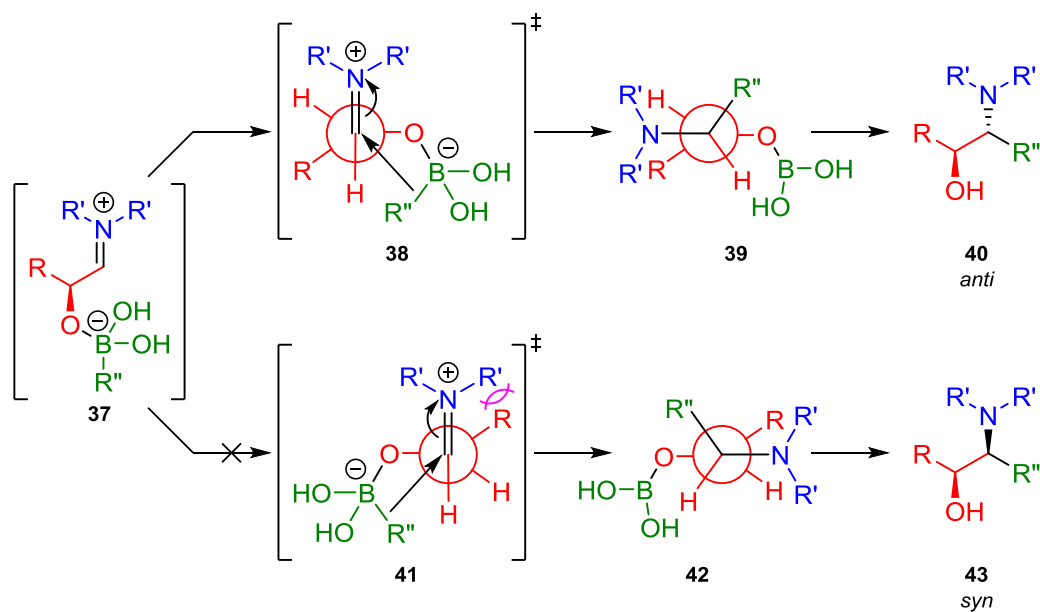


Schéma 14

²⁸ Chèrest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2205.

²⁹ Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 155.

³⁰ Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191.

Concernant le mécanisme de la réaction, une étude de modélisation moléculaire a été réalisée par Li et Tao en 2010.³¹ Les auteurs ont comparé deux voies possibles pour arriver au produit final. Dans la voie **A**, la première étape est la formation de l'iminium **45** par condensation de l'amine **4** sur l'hydroxy aldéhyde **44**. Les calculs démontrent que cet iminium **45** est en équilibre avec l'amino-époxyde **46** et que ceci a pour effet de stabiliser ces deux intermédiaires. L'iminium **45** peut ensuite s'additionner sur l'acide boronique pour conduire à l'espèce **47** qui est le précurseur du produit final **51**, intermédiaire commun aux deux voies étudiées. L'état de transition pour atteindre l'iminium **45** possède un niveau d'énergie (**ET1**) de 104 kcal/mol. Selon la voie **B**, il y a d'abord l'addition de l'alcool **44** sur l'acide boronique **48** pour former le boronate **49**. Puis l'amine **4** vient se condenser sur l'aldéhyde pour conduire à l'intermédiaire commun **47**. L'état de transition (**ET2**) pour cette étape possède un niveau d'énergie de 148 kcal/mol. Les auteurs déduisent donc que la voie **A** est favorisée par rapport à la voie **B** puisque l'énergie de **ET1** est inférieure à l'énergie de **ET2**. Enfin l'addition du nucléophile sur l'iminium conduit au boronate correspondant **47** et l'état de transition **ET3** pour cette étape a une valeur relative de 119 kcal/mol. C'est donc cette addition nucléophile qui est l'étape limitante car suivant la voie **A** c'est le point le plus haut en énergie dans le chemin réactionnel. Le produit final **51** issu de l'hydrolyse du boronate **50** possède une énergie relative de - 84 kcal/mol (schéma 15). La réaction de Petasis est donc thermodynamiquement très favorisée.

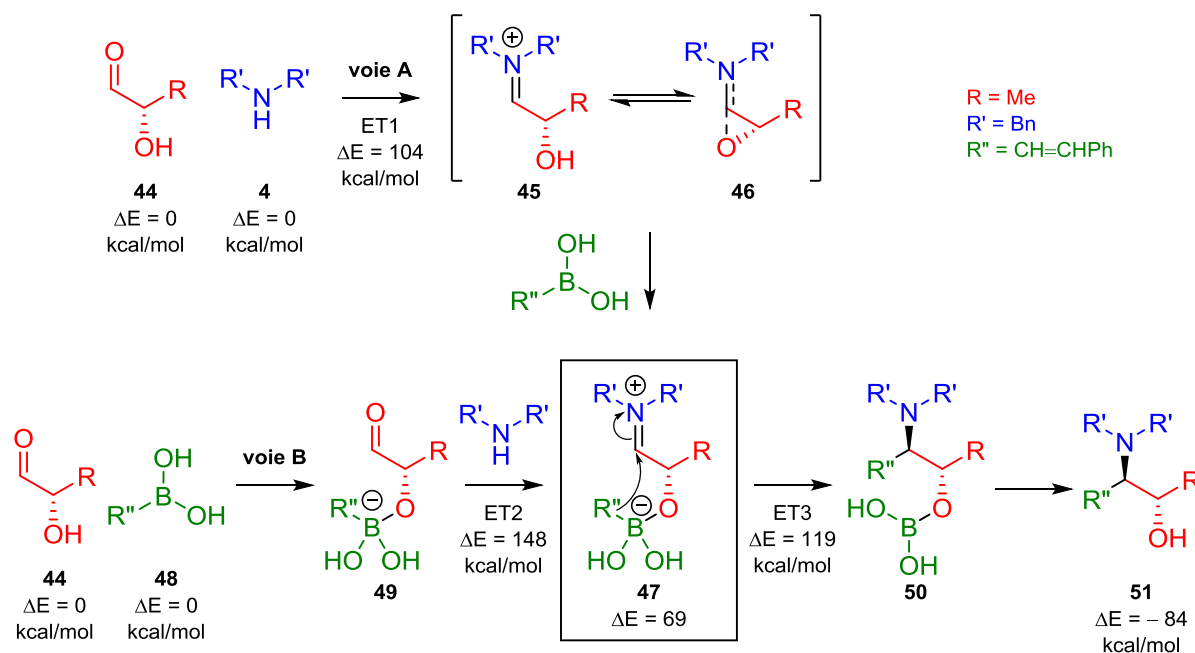


Schéma 15

³¹ Tao, J.; Li, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 28, 41.

Après ces généralités concernant la réaction de Petasis, une analyse bibliographique sera discutée. Deux thèses traitant du sujet ont été écrites au laboratoire en 2009 et 2010, respectivement par Aurélie Mathieu et Jean-François Soulé, j'ai donc décidé de me concentrer sur les avancées publiées au cours des quatre dernières années.

4) Récentes avancées

Les réactions multicomposants constituent un atout pour réduire l'empreinte environnementale de la chimie. Dans cet objectif, la réduction de l'utilisation des solvants joue également un rôle important. L'équipe de Wang³² a développé un protocole sans solvant pour réaliser des réactions de Petasis avec l'aldéhyde salicylique **30**. Les auteurs réalisent la synthèse du composé **54** en mélangeant 1 éq. d'aldéhyde **30**, 1,2 éq. de dibenzylamine **52** et 1,2 éq. d'acide boronique **53**. Les réactifs sont agités et chauffés à 80°C pendant 2 heures. L'amine **54** est ensuite isolée avec 80% de rendement (schéma 16).

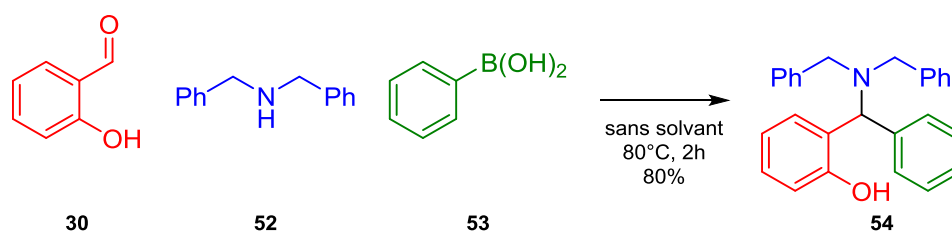


Schéma 16

L'équipe de Lamaty³³ a développé un protocole similaire en utilisant un réacteur micro-ondes. Les mêmes réactifs sont utilisés, cependant les proportions sont ramenées à 1 éq. d'aldéhyde **30**, 1 éq. de benzylamine **52** et 1 éq. d'acide boronique **53**. Le milieu réactionnel sans solvant est chauffé par irradiation micro-ondes à 120°C pendant 2 heures. Le produit final **54** est obtenu pur avec 85% de rendement par un simple traitement (schéma 17). Ce protocole permet, en plus d'éviter l'utilisation de solvant, d'isoler le produit désiré sans purification nécessaire. Il constitue donc une méthode alternative au chauffage thermique classique.

³² Liu, Y.; Wang, L.; Sui, Y.; Yu, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 28, 2039.

³³ Nun, P.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Synthesis* **2010**, 12, 2063.

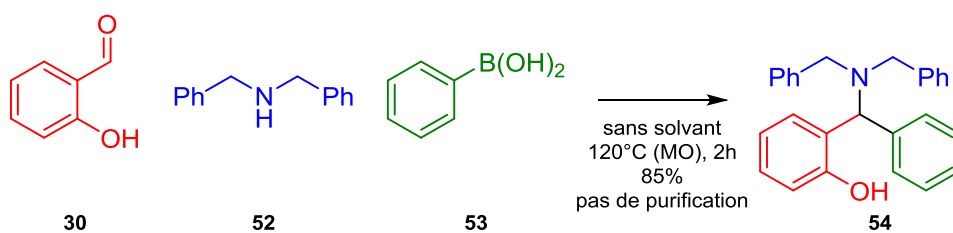


Schéma 17

Il est commun que le temps de réaction des condensations de Petasis soit assez long (parfois jusqu'à plusieurs jours) à cause des équilibres entre les différentes espèces. L'ajout d'additif permettant d'accélérer la réaction est alors un atout. En 2005, l'équipe de Nanda³⁴ démontre que l'utilisation de l'hexafluoroisopropanol (HFIP) comme solvant permet de diminuer le temps de réaction. En 2012, Shi et son équipe³⁵ étudient l'influence de la présence d'eau dans la réaction de Petasis avec l'aldéhyde salicylique **30**. Ils réalisent la synthèse du produit **57** en utilisant l'acide boronique **56** et la pipéridine **55**. Les réactifs sont dissous dans le DCM et la réaction est conduite avec et sans tamis moléculaire. L'expérience montre que la présence de l'agent desséchant accélère la vitesse de réaction. En effet, après cinq heures de réaction le produit désiré est obtenu avec 62% de rendement alors qu'en l'absence du tamis moléculaire le rendement n'est que de 15% (schéma 18).

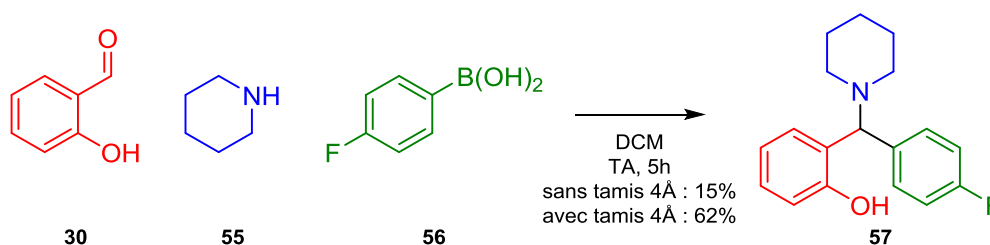
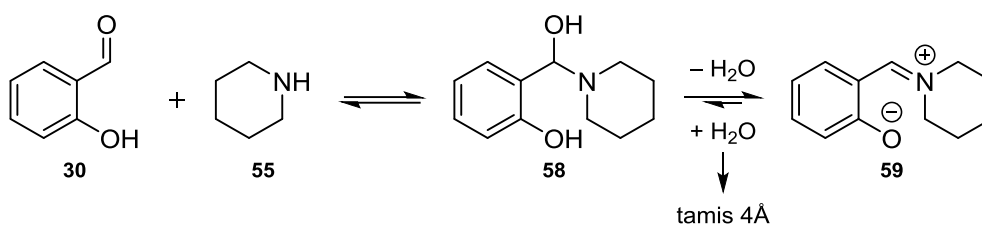


Schéma 18

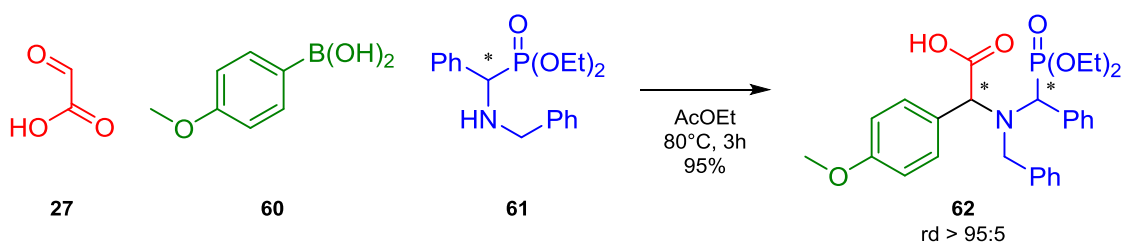
Les auteurs expliquent ce résultat par l'accélération de la formation de l'espèce réactive **59**. L'hémiaminal **58** est en équilibre avec cette espèce zwitterionique **59**. Le tamis moléculaire piège l'eau et déplace l'équilibre vers la formation de l'intermédiaire **59** (schéma 19), ce qui permet de diminuer le temps de réaction.

³⁴ Nanda, K. K.; Trotter, B. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2025.

³⁵ Shi, X.; Hebrault, D.; Humora, M.; Kiesman, W. F.; Peng, H.; Talreja, T.; Wang, Z.; Xin, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1154.



La réaction de Petasis est compatible avec de nombreux groupements fonctionnels. En 2012, l'équipe de Kukhar³⁶ a pu utiliser des amino-phosphonates avec l'acide glyoxylique **27** et l'acide boronique **60**. Après trois heures à reflux de l'acétate d'éthyle, le produit désiré est obtenu avec 95% de rendement. De plus, l'amine **61** utilisée étant chirale la réaction montre une diastéréosélectivité complète puisque le produit final **62** est isolé sous forme d'un unique diastéréoisomère (schéma 20). Cependant les auteurs ne donnent aucune information concernant la configuration relative du produit isolé.



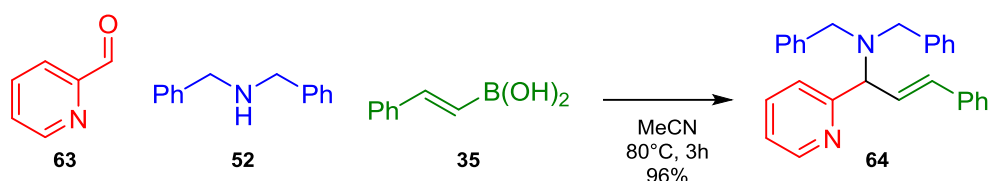
Beaucoup de réactions de Petasis ont été réalisées avec l'aldéhyde salicylique, la présence de l'alcool permettant d'activer le bore et de conduire à la formation de la liaison C–C. L'utilisation de la 2-formyl-pyridine **63** est moins aisée, en effet il est nécessaire d'utiliser des trifluoroborates au lieu des acides boroniques pour que la réaction ait lieu. Malgré la réactivité plus grande des trifluoroborates, des rendements de l'ordre de 50% sont observés.³⁷ En 2010, Mandai et son équipe³⁸ rapportent l'utilisation de la 2-formyl-pyridine **63** dans une condensation de Petasis avec la dibenzylamine **52** et l'acide boronique **35**. La réaction est conduite à reflux de l'acétonitrile et le produit correspondant est obtenu avec 96% de rendement. Ce résultat montre que l'atome d'azote en α de l'aldéhyde, bien qu'il soit dans un

³⁶ Shevchuk, M. V.; Sorochinsky, A. E.; Khilya, V. P.; Romanenko, V. D.; Kukhar, V. P. *Synlett* **2010**, 2010, 73.

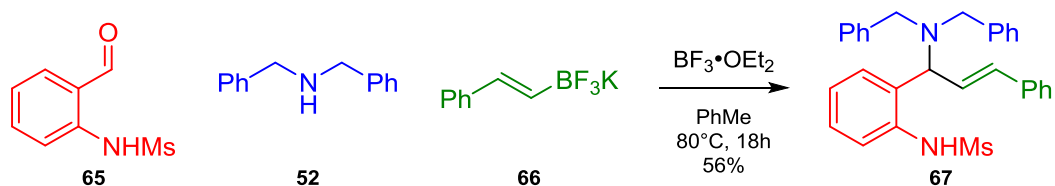
³⁷ Schlienger, N.; Bryce, M. R.; Hansen, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1303.

³⁸ Mandai, H.; Murota, K.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4779.

système aromatique, peut activer le bore de la même manière que l'aldéhyde salicylique (schéma 21).



En 2009, Petasis et Butkevich³⁹ ont utilisé l'α-amino-benzaldéhyde **65** dans une réaction de Petasis avec la dibenzylamine **52** et le trifluoroborate **66**. La réaction est conduite en présence de trifluorure de bore dans le toluène à 80°C. Le produit **67** est ensuite isolé avec 56% de rendement (schéma 22). L'azote est protégé par un groupement sulfonyle. Cette étude montre que l'azote protégé peut activer le bore et permettre l'attaque du nucléophile sur l'iminium pour conduire au produit désiré.



Des réactions de type Petasis catalysées par le rhodium,⁴⁰ le nickel⁴¹ ou le cuivre^{42,43} ont été développées récemment. Mais une avancée importante dans la réaction de Petasis est l'émergence de versions énantiosélectives catalysées.

➤ Version catalytique énantiosélective

Dans les premiers travaux sur le sujet, décrit par Schaus et Lou en 2008,⁴⁴ la méthode développée permet de réaliser la réaction multicomposants de Petasis catalysée par le VAPOL

³⁹ Petasis, N. A.; Butkevich, A. N. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1747.

⁴⁰ Beenen, M. A.; Weix, D. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6304.

⁴¹ Graham, T. J. A.; Shields, J. D.; Doyle, A. G. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 981.

⁴² Morin, M. S. T.; Lu, Y.; Black, D. A.; Arndtsen, B. A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2013.

⁴³ Frauenlob, R.; García, C.; Bradshaw, G. A.; Burke, H. M.; Bergin, E. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4445.

(71). Ce catalyseur possède une chiralité axiale et deux fonctions alcools qui viennent activer le bore et contrôler l'attaque du nucléophile pour obtenir des amines chirales à partir de substrats simples et prochiraux. La méthodologie a été appliquée sur des aldéhydes simples dérivés de l'acide glyoxylique (schéma 23). Cette approche fournit un outil de synthèse puissant. Depuis, plusieurs méthodes analogues ont été mises au point.

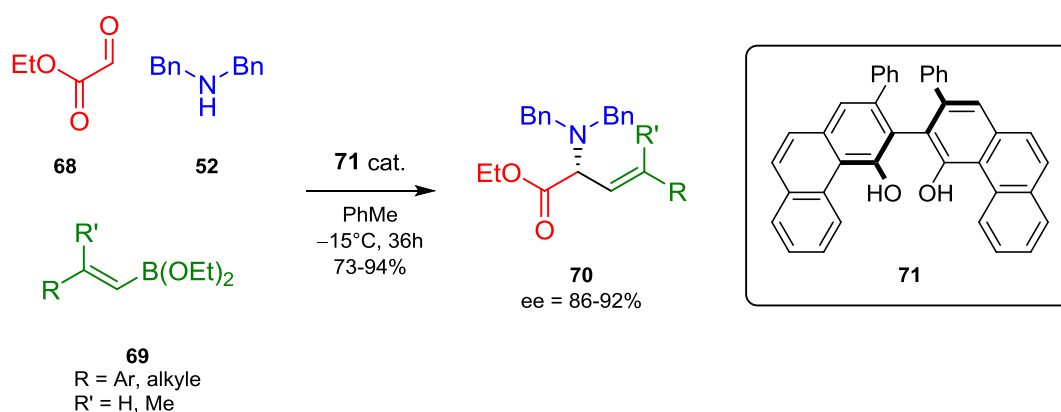


Schéma 23

Récemment, les travaux de Yuan⁴⁵ et son équipe utilisent le BINOL **74** pour catalyser la réaction de Petasis avec l'aldéhyde salicylique **30**. La réaction est réalisée à 0°C pendant 2 à 4 jours. Les excès énantiomériques des amines obtenues vont de 40 à 86% selon les cas (schéma 24).

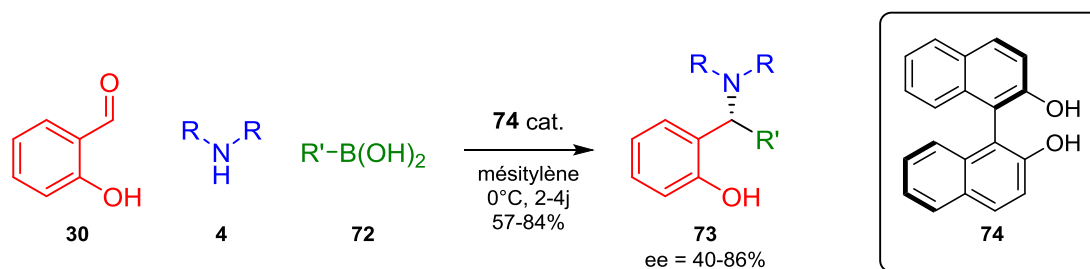


Schéma 24

Les thio-urées sont utilisées en catalyse asymétrique avec succès depuis la fin des années 1990. En 2011, l'équipe de Takemoto⁴⁶ rapporte une réaction de Petasis catalysée par la thio-

⁴⁴ Lou, S.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6922.

⁴⁵ Han, W.-Y.; Zuo, J.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 537.

⁴⁶ Inokuma, T.; Suzuki, Y.; Sakaeda, T.; Takemoto, Y. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2902.

urée **79**. La réaction est réalisée avec l'amide aldéhyde **75**, des anilines **76** et des esters boroniques vinyliques **77**. Le procédé permet alors d'obtenir des amino amides **78** avec des excès énantiomériques de 80 à 93% (schéma 25).

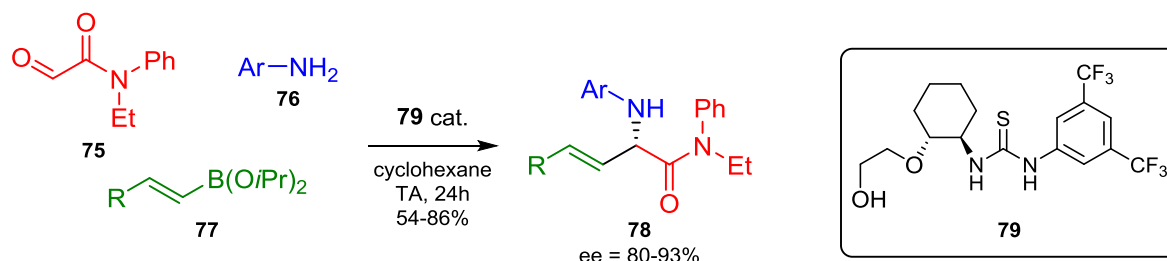


Schéma 25

D'après les auteurs, la fonction thio-urée du catalyseur **79** vient chélater le carbonyle de l'amide par des liaisons hydrogènes. L'ester boronique est ensuite activé par l'alcool primaire présent sur le catalyseur et par l'imine présente à proximité (**80**). Le transfert du nucléophile a alors lieu pour conduire à l'amine chirale **78** qui peut ensuite être transformée en composé tricyclique **81** en quelques étapes (schéma 26).

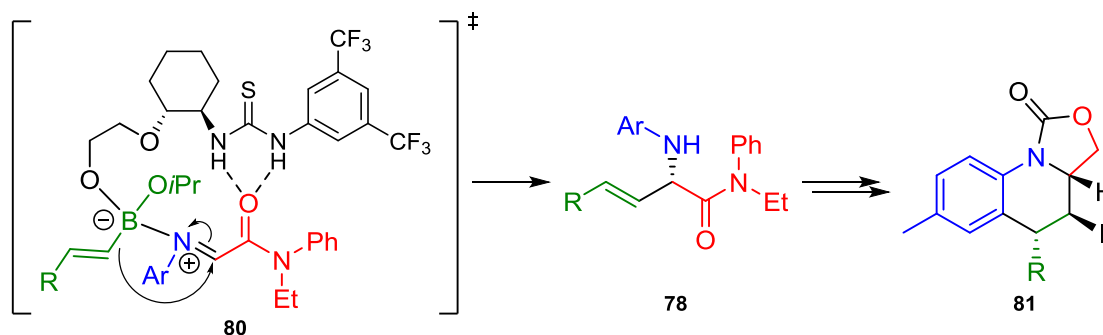


Schéma 26

Une étude publiée en 2012 par l'équipe de Yuan⁴⁷ utilise un catalyseur **85** possédant à la fois une fonction thio-urée et un BINOL. La réaction est conduite à 5°C pendant quatre jours avec l'aldéhyde salicylique **30**, des amines secondaires et des acides boroniques aromatiques (schéma 27). Les amines chirales correspondantes sont obtenues avec des excès énantiomériques de 80 à 95%.

⁴⁷ Han, W.-Y.; Wu, Z.-J.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 976.

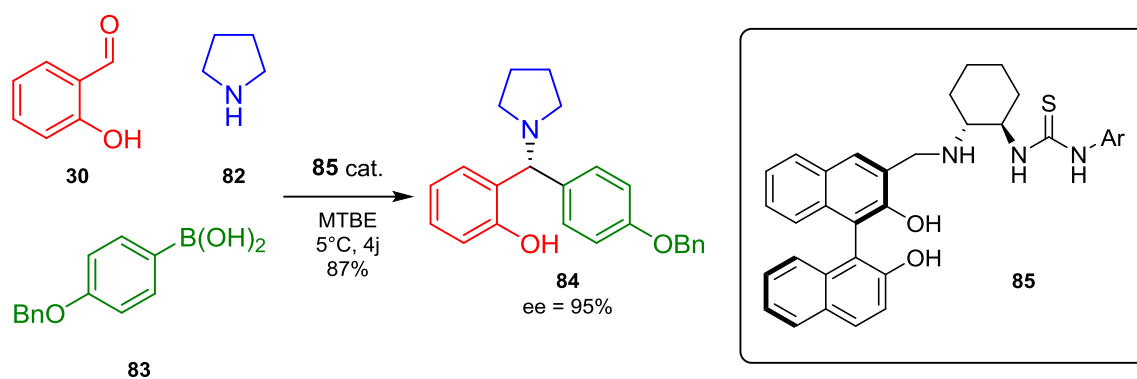


Schéma 27

Les auteurs supposent que la thio-urée vient fixer l'alcoolate par liaison hydrogène et le BINOL conduit à l'activation du bore pour réaliser l'attaque nucléophile sur l'iminium (schéma 28).

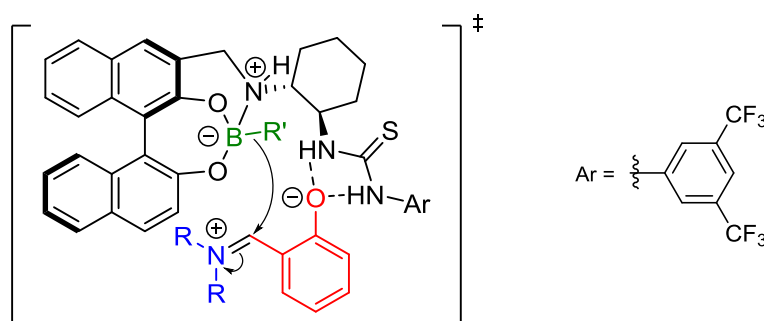


Schéma 28

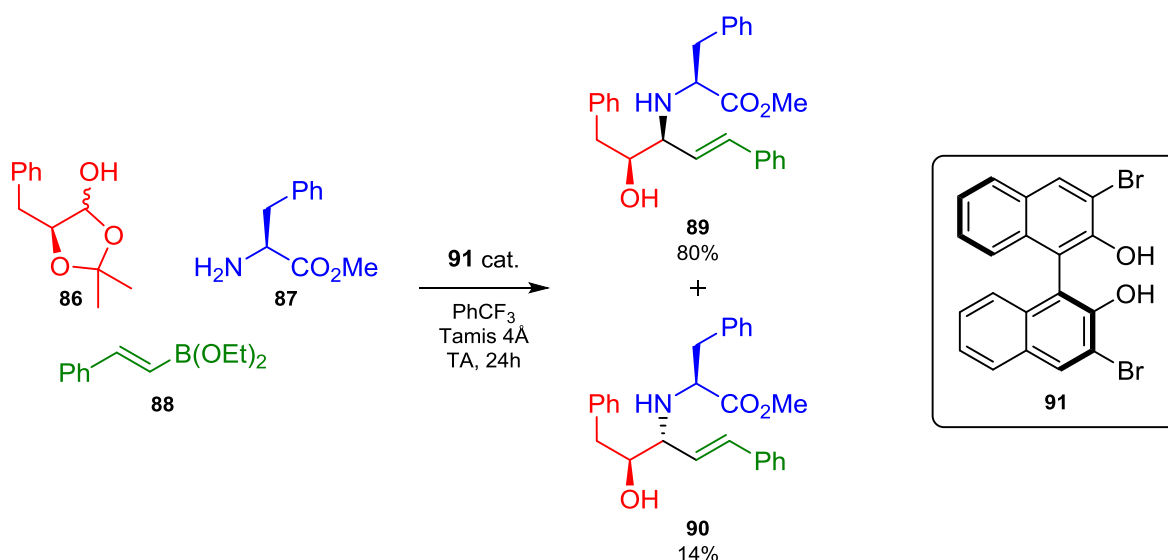
Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, l'utilisation des α -hydroxy aldéhydes dans la réaction de Petasis conduit à la formation d'amino alcool de configuration *anti*. Il est cependant possible d'inverser cette sélectivité afin d'obtenir les amino alcools *syn*.

➤ Réaction de Petasis pour la synthèse d'amino alcool *syn*

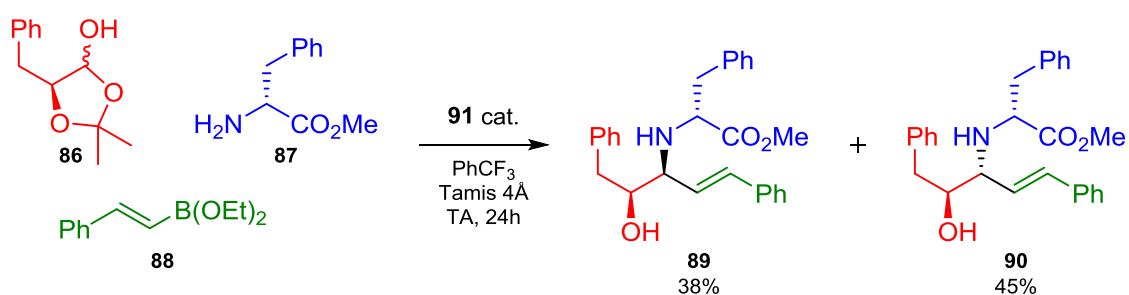
Les travaux récemment publiés par Schaus et Schreiber⁴⁸ montrent une avancée importante dans la réaction de Petasis. En effet, pour la première fois des amino alcools de configuration *syn* ont pu être préparés grâce à un procédé catalytique. Le catalyseur **91** utilisé est un BINOL dibromé, celui-ci est introduit dans la réaction avec le lactol énantio pur **86**, l'ester boronique **88** et l'amine primaire **87** dérivée de la phénylalanine. Cette réaction diastéréosélective

⁴⁸ Muncipinto, G.; Moquist, P. N.; Schreiber, S. L.; Schaus, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8172.

conduit à l'amino alcool *syn* **89** avec 80% de rendement et l'isomère *anti* **90** est isolé avec un rendement de 14% (schéma 29).



Les auteurs ne proposent pas d'état de transition pour expliquer ce résultat. En revanche, ils notent que la sélectivité *syn* du procédé est très dépendante de la chiralité portée par l'amine. Lorsque l'énantiomère **87** est utilisé dans la réaction, le rendement en produit *syn* **89** chute à 38% et le produit *anti* **90** est alors majoritairement obtenu avec 45% de rendement (schéma 30).



Bien que ce procédé ne soit pas général et dépendant des substrats, il ouvre des perspectives intéressantes pour le développement de nouvelles variantes de la réaction de Petasis.

La réaction de Petasis est un outil de synthèse qui permet de coupler trois composants en une seule étape, les produits obtenus sont alors diversement fonctionnalisés. La présence de ces fonctions permet alors de réaliser de nombreuses réactions. C'est pourquoi il est possible d'associer la condensation de Petasis à d'autres réactions qui ont lieu de manière monotope ou séquentielle.

➤ Réactions séquentielles

Dans les travaux de Naskar,⁴⁹ la réaction de Petasis est associée à une réaction de synthèse d'indole de Fischer dans un procédé monotope. L'acide glyoxylique **27** est agité à température ambiante dans le dichlorométhane en présence de l'hydrazine **92** et de l'acide boronique aromatique **93**. Après formation de l'adduit **94**, la cyclohexanone et l'acide trifluoroacétique (TFA) sont ajoutés pour conduire au tétrahydrocarbazoles **95** correspondants. Une bibliothèque de 40 molécules a été préparée avec des rendements de 21 à 51% pour deux étapes (schéma 31). Cette bibliothèque est ensuite criblée face à différentes cibles (kinase, récepteur à sérotonine, papillomavirus, etc.) pour détecter d'éventuelles activités biologiques.

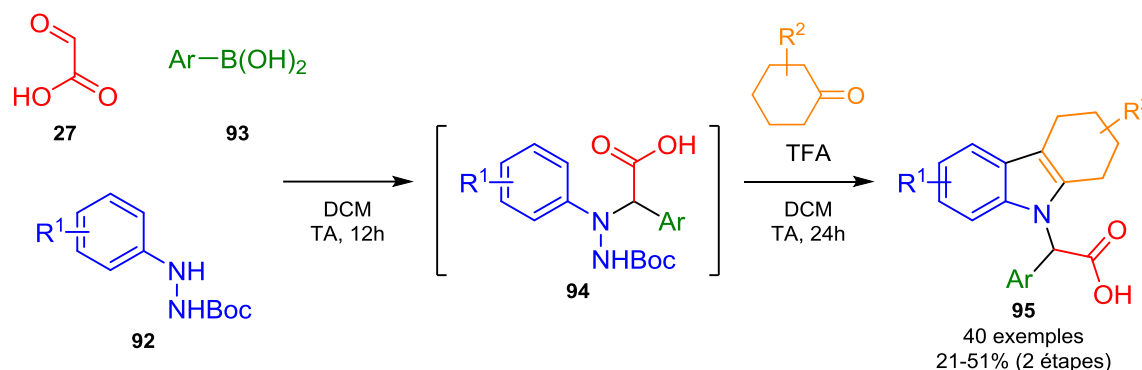


Schéma 31

Selon une stratégie similaire, Hulme et son équipe⁵⁰ ont développé un procédé de synthèse de quinoxalines. Cette méthode utilise la réaction de Petasis avec le céto-aldéhyde **96**, une aniline **97** et un acide boronique aromatique **98** pour obtenir le dérivé **99**. La réaction est conduite dans le DCM et chauffée à 120°C par irradiation micro-ondes pendant 30 minutes. Le céto-amine **99** est alors isolée avec un rendement de 98%. Le produit **99** est ensuite traité

⁴⁹ Neogi, S.; Roy, A.; Naskar, D. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 617.

⁵⁰ Ayaz, M.; Dietrich, J.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4821.

par l'acide trifluoroacétique, ce qui conduit à la déprotection de l'amine aromatique qui peut ensuite se condenser sur le carbonyle. La quinoxaline **100** est obtenue avec un rendement quantitatif (schéma 32).

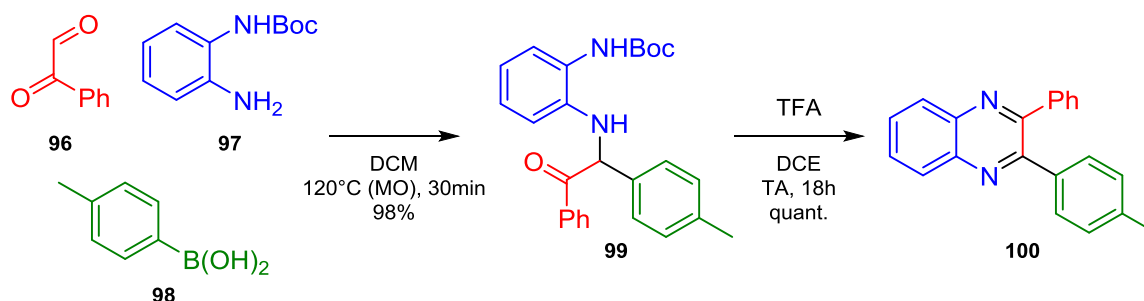


Schéma 32

Cette méthode permet de préparer les quinoxalines en seulement deux étapes avec des rendements de réaction très élevée.

En 2012, les travaux de l'équipe de Rozwadowska⁵¹ associent la réaction de Petasis avec une réaction de cyclisation de Pomeranz-Fritsch-Bobbit pour la synthèse de tétrahydroisoquinolines. La réaction est réalisée avec l'acide glyoxylique **27**, une amine **101** fonctionnalisée par une chaîne carbonée portant un acétal et un acide boronique aromatique **102** dans le DCM. Après un temps de réaction de 24 heures, l'amino-acide **103** est isolé avec un rendement de 96%. Le produit **103** est ensuite traité en milieu acide pour donner le bicycle **104** selon la réaction de Pomeranz-Fritsch-Bobbit. Ce produit est ensuite réduit pour conduire à la tétrahydroisoquinoline **105** avec un rendement de 94% pour deux étapes (schéma 33).

⁵¹ Chrzanowska, M.; Grajewska, A.; Meissner, Z.; Rozwadowska, M.; Wiatrowska, I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3092.

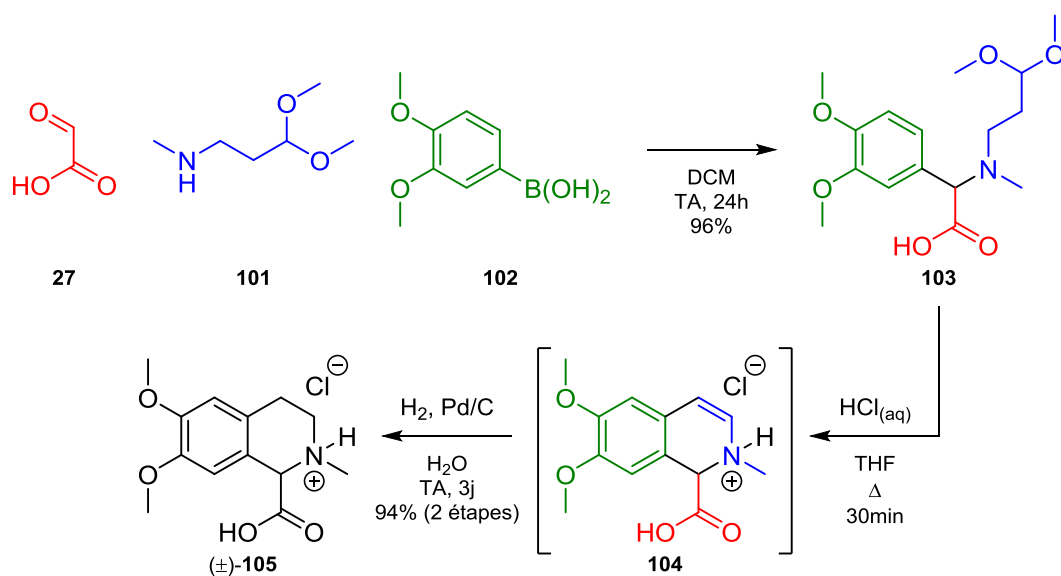


Schéma 33

Bien que cette méthode soit, comme la précédente, rapide, les composés bicycliques obtenus sont racémiques.

Dès 2004, Kabalka et son équipe⁵² décrivent l'utilisation des trifluoroborates alcyriques **108** dans la réaction de Petasis pour la synthèse d'amines propargyliques. Récemment, Thomson et son équipe⁵³ ont élaborés une méthode de synthèse d'allènes en utilisant une réaction de Petasis. Leur stratégie utilise un trifluoroborate alcyrique **108**, le glycéraldéhyde **106** et une hydrazine sulfonylée **107**. Après la réaction de Petasis, l'alcyne **109** obtenu subit une réaction d'élimination pour donner le composé diazoté **110**. Ce composé **110** est instable et conduit, par élimination de diazote, à la formation de l'allène **111**. Les processus de Petasis et formation de l'allène ont lieu dans le même contenant et constituent donc un procédé trois composants pour la synthèse d'allènes. Ce type de structure peut ensuite conduire à différents produits comme le dérivé carbonylé **112** ou le cycle oxygéné **113** (schéma 34).

⁵² Kabalka, G. W.; Venkataiah, B.; Dong, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 729.

⁵³ Mundal, D. A.; Lutz, K. E.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5782.

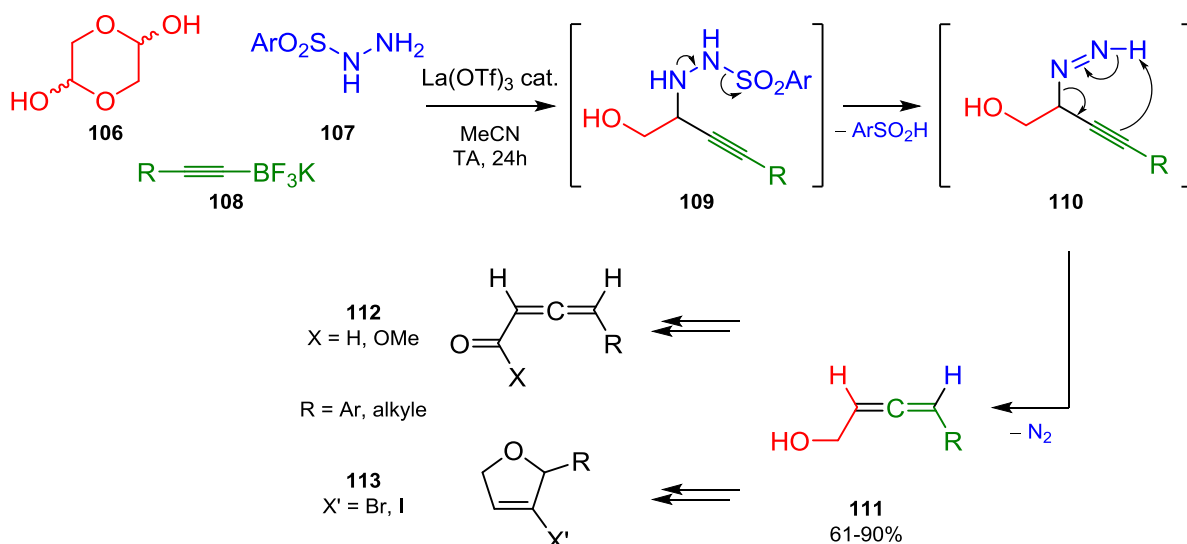


Schéma 34

Bien que la réaction fonctionne sans catalyseur, l'ajout d'une quantité catalytique de triflate de lanthane permet d'augmenter les rendements. Cette espèce est un acide de Lewis et peut activer l'aldéhyde et l'alcyne. Ainsi les allènes sont obtenus avec des rendements de 61 à 90%.

Les versions diastéréosélectives de la réaction de Petasis utilisant des α -hydroxy aldéhydes ou des amines chirales sont relativement nombreuses. En 2011, Hutton et son équipe⁵⁴ utilisent un sulfinamide chirale dans la réaction de Petasis. Le sulfinamide **115** est mis en réaction avec l'acide glyoxylique **27** et l'acide boronique vinylique **114** dans le DCM à température ambiante. L'acide **116** correspondant est ensuite isolé avec un rendement quantitatif et sous forme d'un unique diastéréoisomère. Le sulfinamide est en fait utilisé comme un auxiliaire chiral puisqu'après avoir contrôlé la sélectivité de la réaction de Petasis, il peut être retiré par un traitement acide pour donner l'amine libre correspondante **117**. Celle-ci est ensuite protégée sous forme d'un groupement carbamate. Ainsi l'amino-ester **118** est obtenu avec 85% de rendement pour deux étapes (schéma 35).

⁵⁴ Churches, Q. I.; White, J. M.; Hutton, C. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2900.

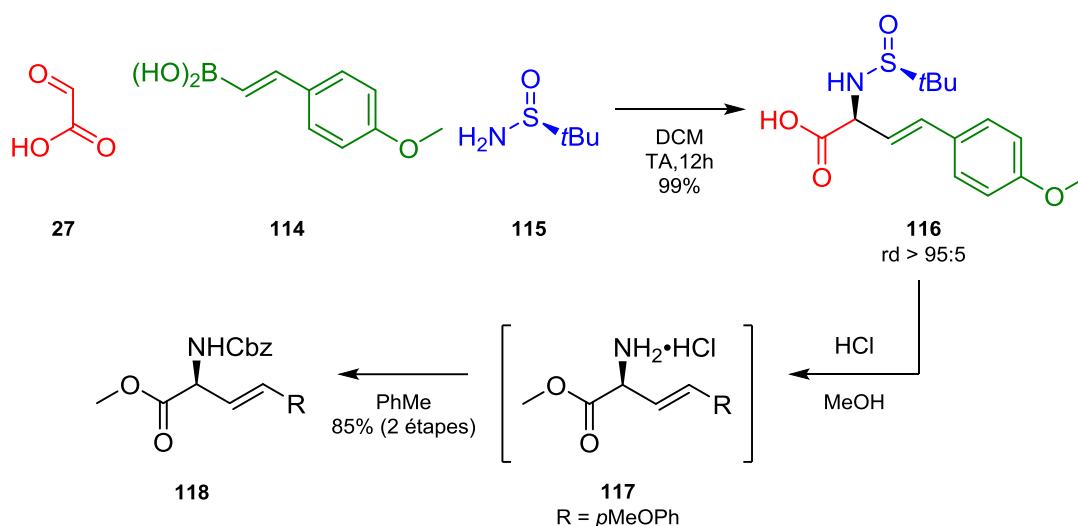


Schéma 35

Les auteurs ont ensuite soumis l'amine allylique **118** à une réaction de dihydroxylation asymétrique pour conduire au diol **119** avec 80% de rendement et un rapport diastéréoisomérique de 5:1 en faveur du produit possédant l'amine et l'alcool de configuration *syn*. Cette méthodologie a été développée dans le but de réaliser la synthèse du composé **119** qui est un fragment de l'échinocandine B (**120**), un peptide cyclique naturel aux propriétés antifongiques intéressantes⁵⁵ (schéma 36).

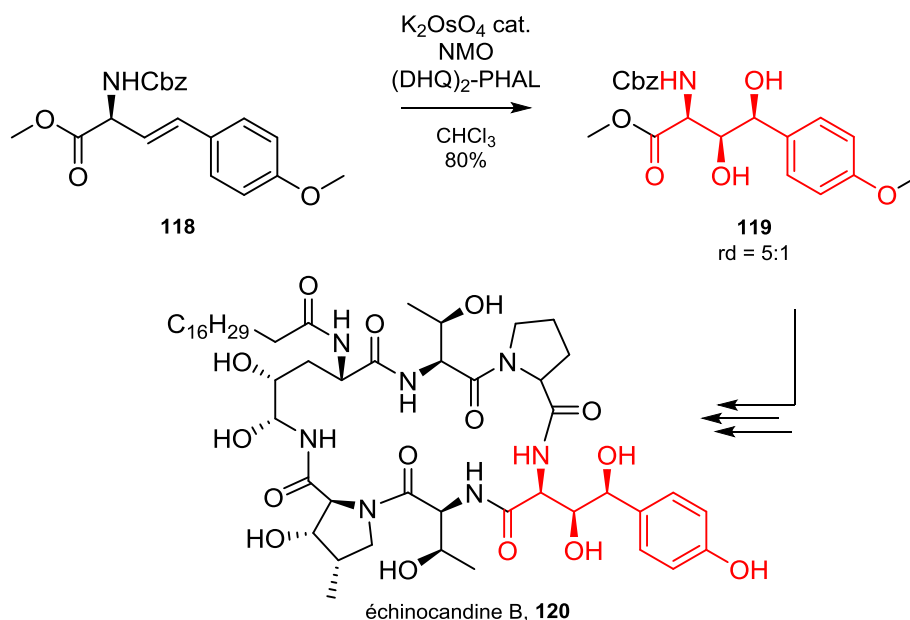


Schéma 36

⁵⁵ Denning, D. W. *J. Antimicrob. Chemoth.* **2002**, *49*, 889.

La réaction de Petasis avec le sulfinamide chiral **115** et l'acide boronique **114** pour la préparation du dérivé **116** a montrée une diastéréosélectivité élevée (rd > 95:5). Cependant les autres acides boroniques utilisés avec la même méthode ont montrés une diastéréosélectivité moins bonne (rd = 9:1).

C'est pourquoi Xu et Li⁵⁶ améliorent le procédé en ajoutant une quantité catalytique d'un acide de Lewis, le tribromure d'indium. Bien que les rendements de réactions soient moins élevés, la diastéréosélectivité de la réaction est supérieure à 95:5 pour la quinzaine d'exemples préparés. Les auteurs postulent un état de transition dans lequel le métal vient chélater le carbonyle et l'iminium. La structure est alors plus rigide et l'attaque du nucléophile est plus sélective (schéma 37).

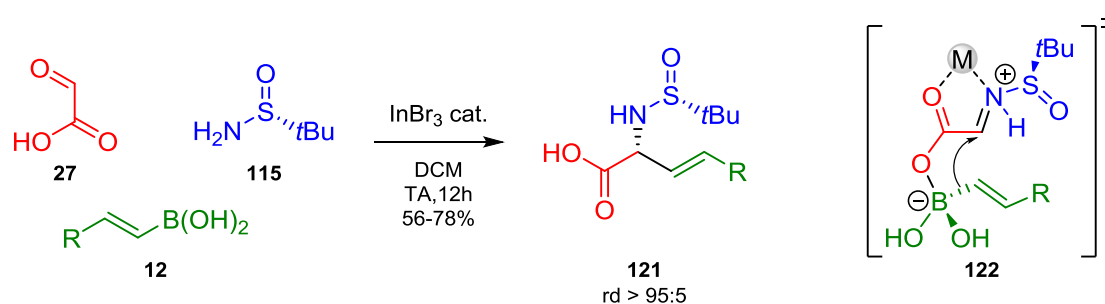


Schéma 37

Comme dans les travaux de Hutton, Xu et Li retirent ensuite le sulfinimide. La réaction est réalisée en présence du chlorure de thionyle dans le méthanol. L'amine libre **124** obtenue peut ensuite conduire après quelques étapes au dérivé hétérocyclique énantiopur **125** (schéma 38).

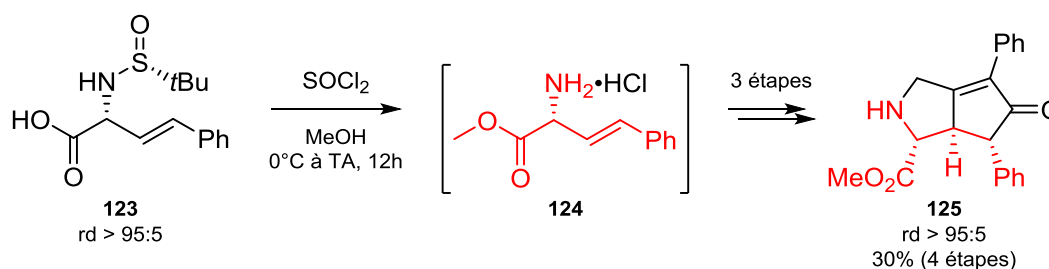


Schéma 38

⁵⁶ Li, Y.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2062.

Comme nous venons de le voir, la condensation de Petasis peut être associée à diverses réactions pour fournir un large éventail de structures. Cette approche répond au concept de synthèse orientée vers la diversité^{57,58} (DOS) introduit par Schreiber. Dans ce concept, l'objectif est de partir d'un squelette commun simple et de réaliser sur celui-ci différentes réactions afin d'obtenir des structures très variées. La diversité des composés préparés permet d'explorer au maximum l'espace chimique pour faciliter la découverte de petites molécules d'intérêt biologique.

Ainsi, Schreiber et son équipe^{59,60} ont utilisé la réaction de Petasis pour préparer un amino alcool très fonctionnalisé. Ce dernier a été soumis à différentes réactions (réaction de Pauson-Khand, cyclo-isomérisation métallo-catalysée, métathèse cyclisante, réaction de Diels-Alder, etc.) pour former, en peu d'étapes, une quinzaine de squelettes différentes, notamment des composés relativement complexes possédant plusieurs cycles.

Dans un esprit similaire, l'équipe de Nielsen⁶¹ a associé la réaction de Petasis à une réaction de métathèse cyclisante. En variant les partenaires de la réaction de Petasis, une série d'amino alcools de type **128** a été préparée. Deux insaturations sont présentes à différents endroits sur la molécule, ces deux partenaires peuvent ensuite cycliser dans l'étape de métathèse. Avec cette méthode, les composés cycliques **129**, **130** et **131** ont pu être obtenus. En revanche, la formation de la pyrrolidine **132** n'a pas fonctionné (schéma 39).

⁵⁷ Schreiber, S. L. *Science* **2000**, 287, 1964.

⁵⁸ Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 46.

⁵⁹ Kumagai, N.; Muncipinto, G.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3635.

⁶⁰ Muncipinto, G.; Kaya, T.; Wilson, J. A.; Kumagai, N.; Clemons, P. A.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5230.

⁶¹ Ascic, E.; Le Quement, S. T.; Ishoey, M.; Daugaard, M.; Nielsen, T. E. *ACS Comb. Sci.* **2012**, 14, 253.

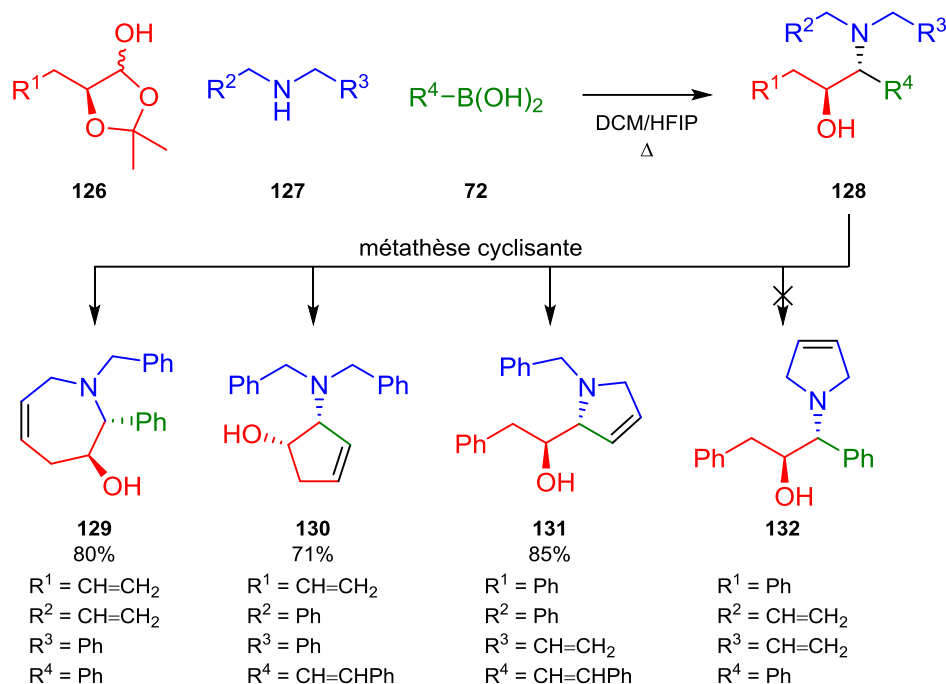


Schéma 39

Bien que différentes structures soient obtenues, ces travaux ne répondent pas aux principes du concept de synthèse orientée vers la diversité puisque ce dernier impose de partir d'un produit commun afin de raccourcir au maximum le temps de préparation des molécules cibles.

Nielsen et son équipe ont également réalisé deux réactions de Petasis successives pour arriver à une structure bicyclique relativement complexe.⁶¹ Dans la première étape, le lactol **133** réagit avec l'allylamine **134** et l'acide boronique **35**. L'amino alcool **135** correspondant est obtenu avec un rendement de 84%. Ce produit **135** est ensuite mis en présence de glyoxal, d'acide phénylboronique et chauffé dans l'éthanol. Le glyoxal se condense alors sur l'amine **135** pour former l'intermédiaire cyclique **136**. Ce dernier possède alors un iminium et un alcool en α , il peut donc subir une seconde réaction de Petasis. L'acide phénylboronique présent vient donc s'ajouter pour donner le produit **137**. Ce composé **137** est présent sous forme de deux isomères, il est donc épimérisé en milieu basique pour conduire à l'isomère le plus stable **138** qui est alors isolé avec un rendement de 32% pour deux étapes. Ce dérivé **138** subit ensuite une acétylation et une réaction de métathèse cyclisante pour donner le bicyclic énantio pur **139** avec 65% de rendement pour deux étapes (schéma 40).

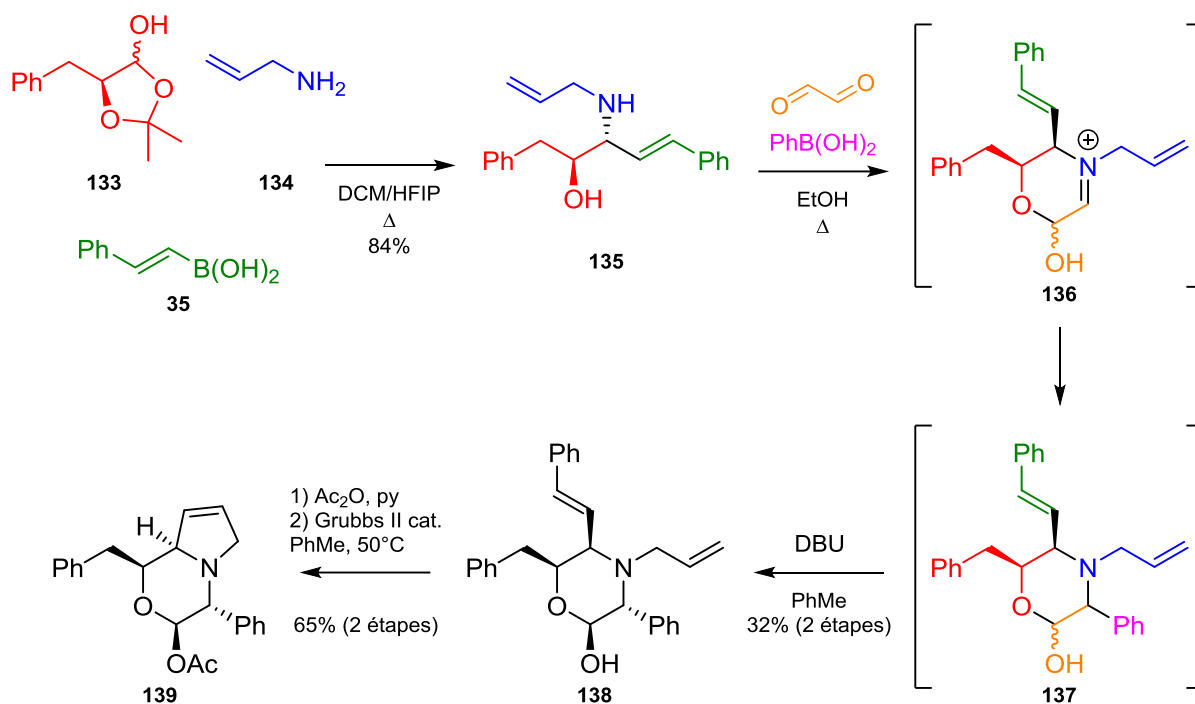


Schéma 40

Les méthodologies de synthèse développées peuvent ensuite être utilisées pour l'obtention de molécules cibles d'intérêt.

➤ Application en synthèse totale

La réaction de Petasis a trouvée des applications intéressantes en synthèse totale. Ainsi grâce à l'utilisation des α -hydroxy aldéhydes, quelques produits naturels ont été préparés comme la castanospermine (**140**),⁶² l'uniflorine A (**141**)⁶³ ou le dérivé de l'acide sialique Neu5Gc (**142**)⁶⁴ (schéma 41).

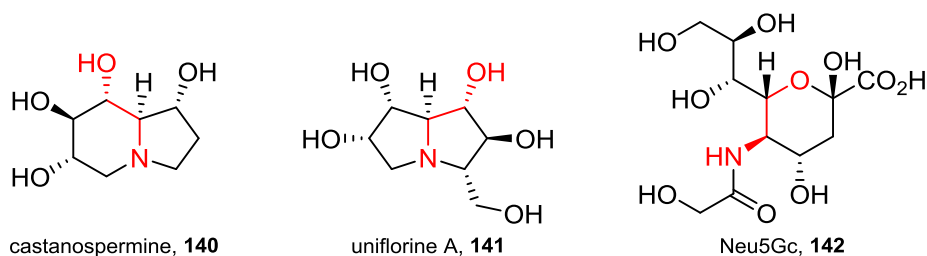


Schéma 41

⁶² Machan, T.; Davis, A. S.; Liawruangrath, B.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2725.

⁶³ Ritthiwigrom, T.; Pyne, S. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2769.

⁶⁴ Hong, Z.; Liu, L.; Hsu, C. C.; Wong, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7417.

Des composés non-naturels ont également été synthétisés grâce à la réaction de Petasis comme les iminisucres **143** et **144**⁶⁵ ou l'inhibiteur de neuraminidase **145** synthétisé au laboratoire⁶⁶ (schéma 42).

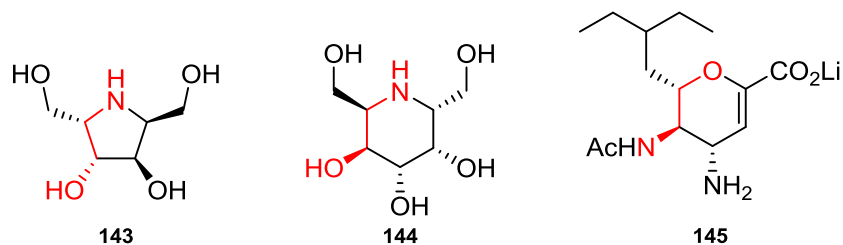


Schéma 42

En 2010, l'équipe de Pyne⁶⁷ utilise la réaction de Petasis pour réaliser la synthèse totale de la calystégine B₄. L'étape de Petasis est conduite avec le D-lyxose **146**, la benzylamine **147** et l'acide boronique **35** dans l'éthanol. L'amino alcool **148** est alors obtenu avec 82% de rendement (schéma 43).

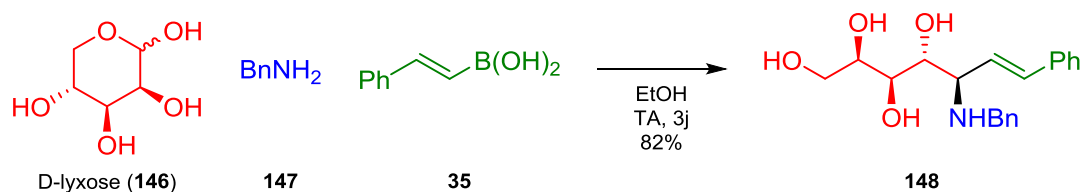


Schéma 43

Après plusieurs étapes de protection et fonctionnalisation, le dérivé **149** subit une étape de métathèse cyclisante et le cycle à 7 chaînons **150** est alors obtenu (schéma 44).

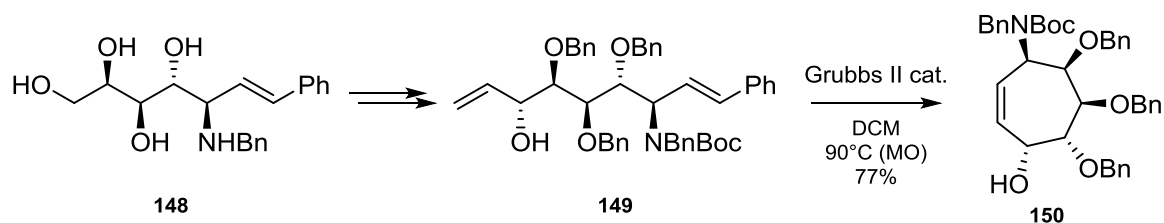


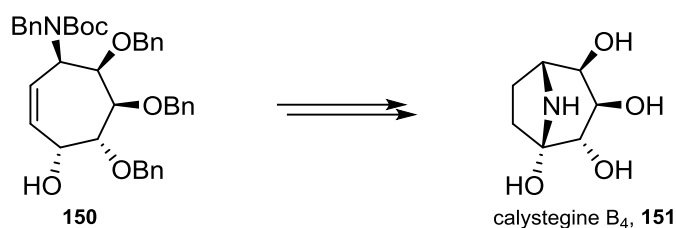
Schéma 44

⁶⁵ Hong, Z.; Liu, L.; Sugiyama, M.; Fu, Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8352.

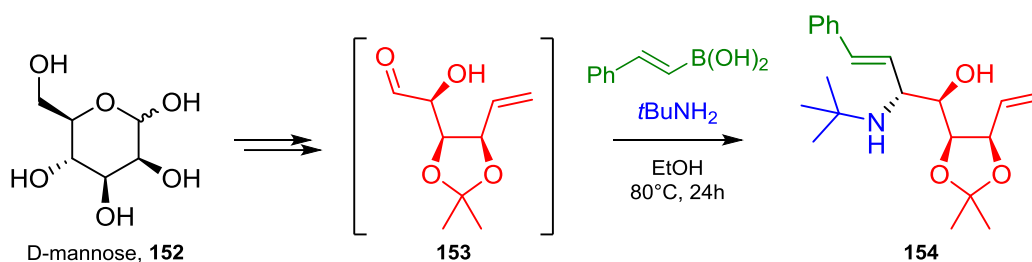
⁶⁶ Soulé, J.-F.; Mathieu, A.; Norsikian, S.; Beau, J.-M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5322.

⁶⁷ Moosophon, P.; Baird, M. C.; Kanokmedhakul, S.; Pyne, S. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3337.

Puis la calystégine B₄ (**151**) est préparée en quelques étapes à partir de du dérivé **150** (schéma 45). La synthèse utilise deux étapes clés : la réaction de Petasis et la métathèse cyclisante.



Ghosal et Shaw⁶⁸ publient en 2012 une synthèse totale de la (-)-conduramine E-1 (**157**). Comme la synthèse précédente les étapes clés sont une réaction de Petasis et une réaction de métathèse cyclisante. Le D-mannose (**152**) est transformé après plusieurs étapes en hydroxy aldéhyde **153**. Cet aldéhyde est engagé avec l'acide boronique **35** et la *t*butylamine. L' amino alcool **154** correspondant est alors obtenu et engagé dans l'étape suivante sans purification (schéma 46).



Le produit **155** protégé subit ensuite la réaction de métathèse cyclisante pour donner le cyclohexène **156** avec 48% de rendement. Après quelques étapes la (-)-conduramine E-1 (**157**) est obtenue (schéma 47).

⁶⁸ Ghosal, P.; Shaw, A. K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7627.

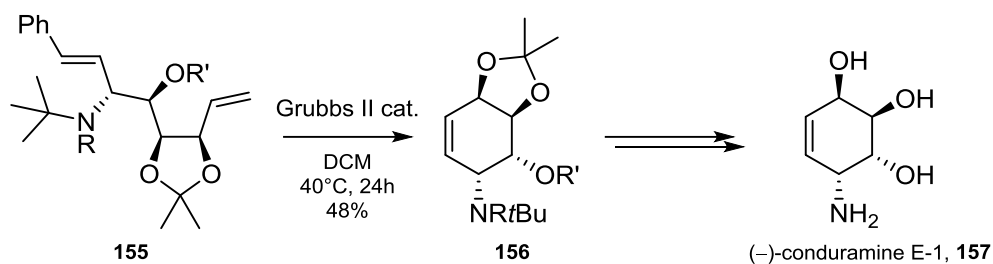


Schéma 47

5) Conclusion

La réaction de Petasis est un couplage trois composants entre une amine, un aldéhyde et un acide boronique. Cette réaction permet d'obtenir, à partir de réactifs simples, une amine fonctionnalisée. Des versions diastéréosélectives ont été développées en utilisant par exemple des α -hydroxy aldéhydes ou des sulfinimides chiraux. Il est également possible de réaliser le couplage multicomposants en version énantiosélective catalysée afin d'obtenir des amines chirales à partir de substrats prochiraux. De nombreuses réactions ont été associées à la réaction de Petasis et fournissent des méthodes de synthèse de molécules complexes à la fois simples et rapides. Les variantes autour de cette réaction sont nombreuses.

Dans le but d'améliorer les procédés existants et de développer une chimie toujours plus efficace, nous avons voulu élaborer de nouvelles versions de la réaction de Petasis. Pour atteindre rapidement des structures chimiques élaborées intéressantes pour la chimie médicinale, nous avons associé la réaction de Petasis à d'autres réactions dans un processus monotope. Ces travaux de thèse s'articulent autour de ces objectifs. Dans un premier temps, des α -amino aldéhydes ont été utilisés dans la réaction de Petasis pour permettre la synthèse diastéréosélective de 1,2-diamines. Puis la réaction de Petasis a été associée à la cycloaddition de Diels-Alder dans un procédé domino pour conduire à la formation de composés polycycliques énantipurs. Enfin, une version intramoléculaire de la réaction de Petasis a été mise au point et appliquée à la synthèse de conduramines.

CHAPITRE II

La réaction de Petasis avec des α -amino aldéhydes **pour la synthèse de 1,2-diamines chirales**

CHAPITRE II

La réaction de Petasis avec des α -amino aldéhydes pour la synthèse de 1,2-diamines chirales

1) Projet

L'objectif de ce projet est de synthétiser des α -amino aldéhydes puis de les tester dans la réaction de Petasis en vue d'obtenir des diamines chirales. En effet, la réaction de Petasis n'a jamais été décrite à ce jour avec ce type d'aldéhyde. De par leur similarité, le groupement hydroxyle peut être remplacé par un groupement amine car l'azote est, au même titre que l'oxygène, nucléophile. Il pourra donc également se lier au bore par coordination pour conduire à la formation diastéréosélective de la liaison C–C. Cependant, il sera nécessaire d'utiliser un groupement protecteur (GP) désactivant de l'azote pour éviter la compétition avec l'amine secondaire **4** présente dans le milieu (schéma 48).

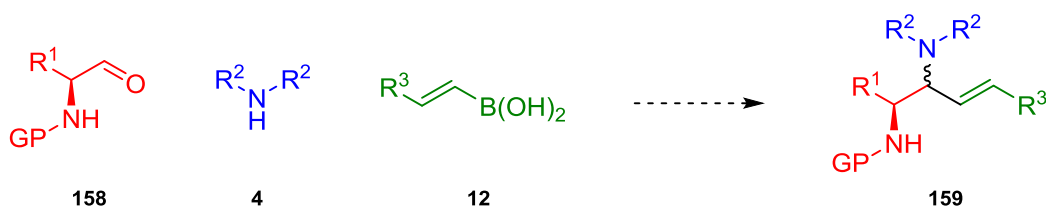


Schéma 48

La synthèse des α -amino aldéhydes à partir des acides aminés est aisée et largement décrite. Il sera alors intéressant d'étudier la réactivité de tels partenaires dans la réaction de Petasis. Si celle-ci s'avère bonne, il faudra alors étudier la sélectivité de la réaction et déterminer la configuration de l'amine formée.

Ce projet s'appuie en partie sur des travaux publiés par Petasis et Butkevich³⁹ dans lesquels ils ont utilisé un 2-amino-benzaldéhyde **65** dans une réaction de Petasis, la fonction amine étant protégée par un groupement sulfonylé.

La synthèse de molécules énantiopures portant une fonction 1,2-diamine est très intéressante. En effet, ce type de groupement est présent dans de nombreux produits d'intérêt biologique

comme l'oseltamivir⁶⁹ (**160**) commercialisé sous le nom de Tamiflu® ou la biotine (**161**) impliquée dans la biosynthèse d'acides gras⁷⁰ (schéma 49).

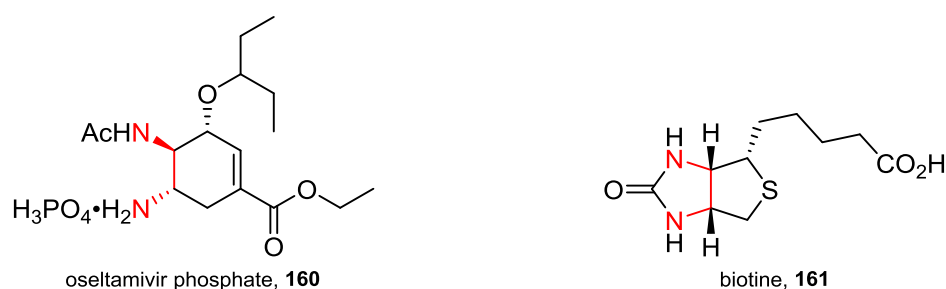


Schéma 49

Le groupement 1,2-diamine est également présent dans des structures plus complexes comme l'ajmaline (**162**), un alcaloïde indolique isolé à partir d'un arbre tropical du genre *rauwolfia serpentina*,⁷¹ ou la pénicilline G (**163**) connue pour ces propriétés antibiotiques (schéma 50).⁷²



Schéma 50

Les 1,2-diamines chirales sont également très utiles en tant que ligand dans la catalyse asymétrique métallique. Par exemple, le catalyseur **164** est utilisé dans la réaction Diels-Alder et permet d'obtenir des produits énantiomériquement enrichis.⁷³ Le catalyseur **165** conduit à l'époxydation asymétrique d'alcènes.⁷⁴ Les 1,2-diamines sont également utilisées en organocatalyse comme la thio-urée **166** qui permet de réaliser de nombreuses réactions

⁶⁹ Magano, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4398.

⁷⁰ De Clercq, P. J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1755.

⁷¹ Li, J.; Wang, T.; Yu, P.; Peterson, A.; Weber, R.; Soerens, D.; Grubisha, D.; Bennett, D.; Cook, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6998.

⁷² Johnson, J. L.; Struck, W. A.; Scott, E. J.; Stafford, J. E. *Anal. Chem.* **1953**, *25*, 1490.

⁷³ Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493.

⁷⁴ Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063.

énantiosélectives comme des additions conjuguées⁷⁵ ou des réactions d'aza-Henry (schéma 51).⁷⁶

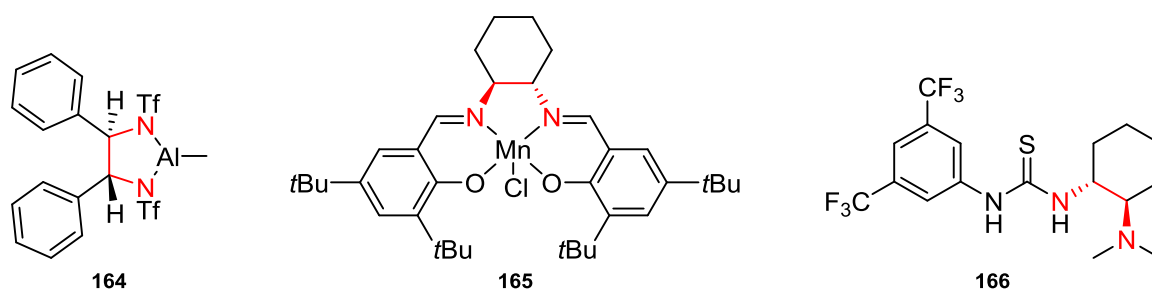


Schéma 51

Après avoir établi le projet de recherche, quelques synthèses publiées de 1,2-diamines seront abordées.

2) Synthèses décrites de 1,2-diamines chirales

➤ Réaction d'aza-Henry

Beaucoup de synthèses décrites utilisent la réaction d'aza-Henry⁷⁷ pour arriver après réduction du groupement nitro aux composés diaminés. En 1976, Jain et son équipe réalisent la synthèse de composés cycliques 1,2-diazotés grâce à cette stratégie.⁷⁸ Le benzaldéhyde **167** est agité dans l'éthanol à reflux en présence du nitro-ester **168** et d'acétate d'ammonium. Dans un premier temps, il y a condensation de l'ammoniaque sur l'aldéhyde pour donner l'imine correspondante. Puis le dérivé nitro **168** s'additionne sur l'iminium selon une réaction d'aza-Henry. Ainsi le dérivé diazoté **169** est formé et celui-ci cyclise pour donner le lactame **170** avec 98% de rendement. La réaction est diastéréosélective et la configuration *trans* est observée entre les groupements nitro et phényle (schéma 52).

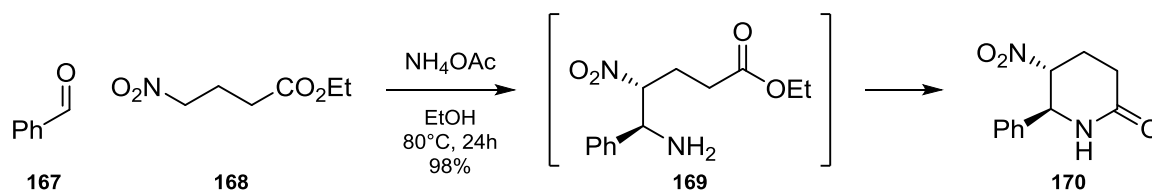


Schéma 52

⁷⁵ Li, B.-J.; Jiang, L.; Liu, M.; Chen, Y.-C.; Ding, L.-S.; Wu, Y. *Synlett* **2005**, 603.

⁷⁶ Xu, X.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466.

⁷⁷ Westermann, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 151.

⁷⁸ Bhagwatheeswaran, H.; Gaur, S. P.; Jain, P. C. *Synthesis* **1976**, 1976, 615.

La diastéréosélectivité de la réaction peut être expliquée par un modèle de type Felkin-Ahn. Lors de l'approche du nitro-aldol vers l'iminium, les groupements alkyles R et R'' sont disposés à l'opposé l'un de l'autre afin de minimiser les interactions stériques (**173**). Cette approche conduit à la formation du produit **174** de configuration *anti* (schéma 53).⁷⁹

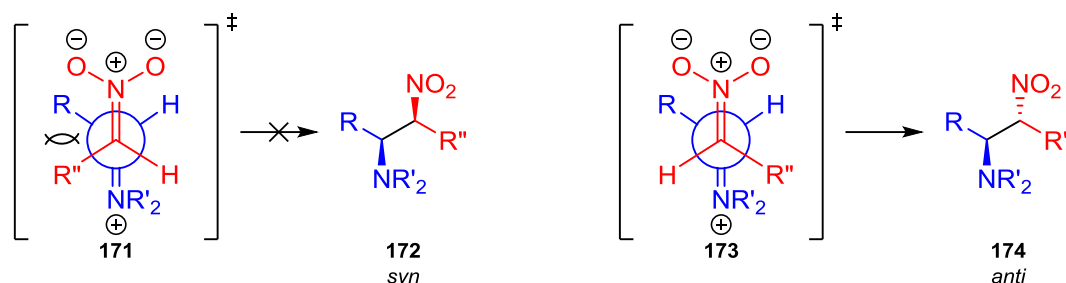


Schéma 53

Le groupement nitro est ensuite réduit par hydrogénolyse en présence du nickel de Raney et l'amine **175** est isolée avec un rendement quantitatif (schéma 54). Cette synthèse est intéressante puisqu'elle est diastéréosélective. Cependant les produits obtenus avec cette méthode sont racémiques.

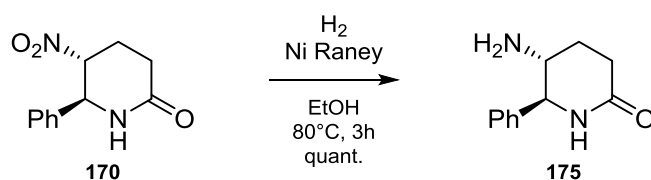


Schéma 54

La même stratégie est appliquée en 1998 par l'équipe d'Anderson pour réaliser la synthèse de 1,2-diamines acycliques.⁸⁰ Le nitro-propane **176** est d'abord déprotoné par le *n*butyl lithium puis l'anion s'additionne ensuite sur l'imine benzylée. L'adduit **177** n'est pas isolé, car peu stable, il est alors réduit directement par le di-iodure de samarium pour conduire à la diamine **178**. La réaction est également diastéréosélective puisque l'isomère majoritaire *trans* est formé dans un rapport 10:1 avec un rendement de 60% pour deux étapes (schéma 55).

⁷⁹ Lecea, B.; Arrieta, A.; Morao, I.; Cossío, F. P. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 20.

⁸⁰ Adams, H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; Pennell, A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932.

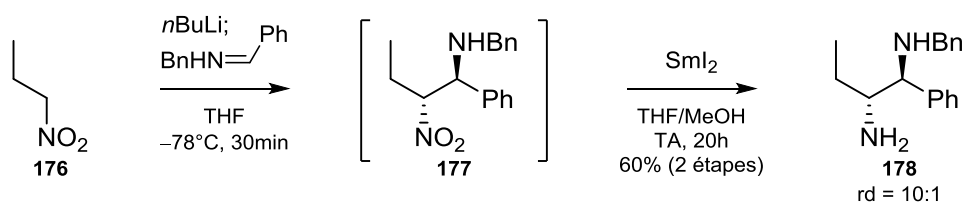


Schéma 55

La réaction d'aza-Henry permet donc d'obtenir, après réduction du groupement nitro, des diamines cycliques et acycliques sous forme racémique. Pour obtenir les diamines optiquement actives, il faut introduire un agent chiral externe.

Il existe des versions énantiosélectives dans lesquelles la présence d'un catalyseur chiral mène à l'obtention de diamines énantiomériquement enrichies. Par exemple, en 2010, Shibasaki et son équipe⁸¹ utilisent un ligand chiral **182** dérivé d'acide aminé et le triisopropyl d'ytterbium pour achever l'addition contrôlée du nitro-éthane **180** sur l'imine **179**. La présence du bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDS) permet la formation de l'anion qui peut ensuite alkyler l'imine. Le composé diazoté **181** est alors isolé avec 77% de rendement, un rapport diastéréoisomérique de 18:1 en faveur du produit de configuration *trans* et cet isomère majoritaire possède un excès énantiomérique de 73% (schéma 56).

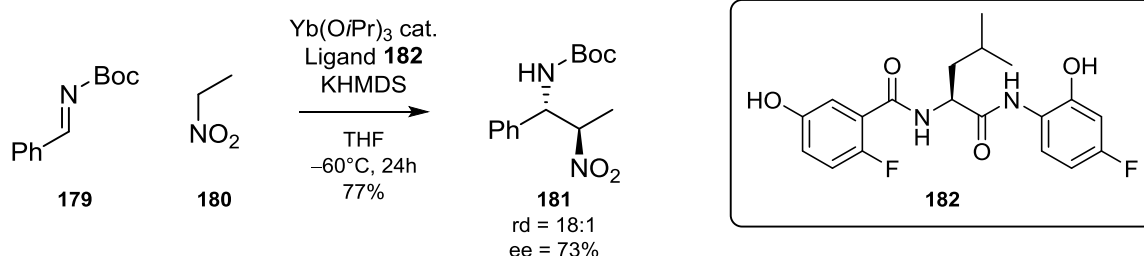


Schéma 56

Le groupement nitro peut alors être réduit en présence de borohydrure de sodium et de chlorure de nickel dans le méthanol pour conduire avec un rendement quantitatif à l'amine libre **183** (schéma 57).

⁸¹ Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Molecules* **2010**, *15*, 1280.

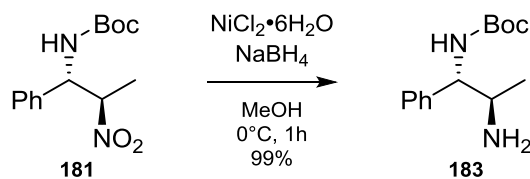


Schéma 57

➤ Réaction de dihydroxylation

La dihydroxylation des alcènes par les oxydes de métaux de transition est connue depuis longtemps.⁸² Ce type de réaction permet d'introduire deux centres asymétriques contigus sur un substrat achiral. Il est alors possible de transformer le diol obtenu en diamine, c'est la stratégie utilisée par l'équipe de Salvadori⁸³ en 1990. À partir du (*E*)-stylybène **184**, les auteurs réalisent la dihydroxylation asymétrique développée par Sharpless⁸⁴ pour synthétiser le diol chiral **185**. La réaction est conduite en présence d'une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium et de *N*-méthylmorpholine (NMO) comme co-oxydant. L'introduction dans le milieu réactionnel du ligand chiral **186** dérivé de la quinine permet de contrôler l'approche de l'oxydant et d'isoler le diol **185** avec 72% de rendement et sous forme d'un seul énantiomère (ee > 99%) après recristallisation (schéma 58).

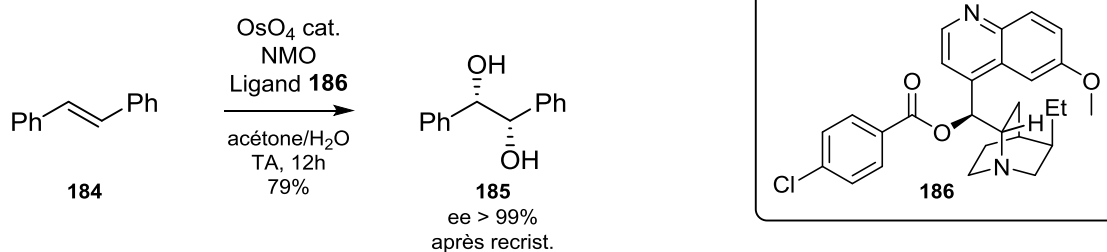


Schéma 58

Le diol **185** subit alors une double tosylation selon les conditions classiques. Le composé obtenu est ensuite mis en présence d'azoture de sodium et chauffé à 90°C dans le diméthylformamide, ce qui conduit à la formation du composé **187** avec 42% de rendement pour deux étapes. Lors de cette double substitution nucléophile, il y a une inversion de la

⁸² Criegee, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 522, 75.

⁸³ Pini, D.; Iuliano, A.; Rosini, C.; Salvadori, P. *Synthesis* **1990**, 1990, 1023.

⁸⁴ Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968.

stéréochimie des centres asymétriques puisque la réaction a lieu selon un mécanisme de type S_N2 avec inversion de Walden. Les deux groupements azotures présents sur le composé **187** sont alors réduits en amine par le tétrahydruroaluminat de lithium. Ainsi la diamine énantiopure **188** est isolée avec un rendement de 97% (schéma 59).

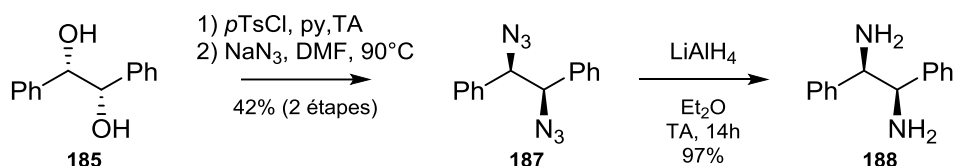


Schéma 59

➤ Diamination d'oléfine

Une stratégie plus directe est la diamination d'oléfine qui constitue une approche intéressante pour l'obtention des 1,2-diamines. En 2007, Shi et son équipe utilisent un catalyseur chiral au palladium pour achever la synthèse d'imidazolidinone.⁸⁵ Le ligand chiral **191** est un phosphoramidite dérivé du BINOL et permet au catalyseur de contrôler l'addition de l'aziridinone sur l'alcène pour former le composé **190** avec un rendement de 94% et un excès énantiomérique de 92%. La réaction est également sélective de la double liaison disubstituée puisque l'alcène terminal n'est pas touché (schéma 60).

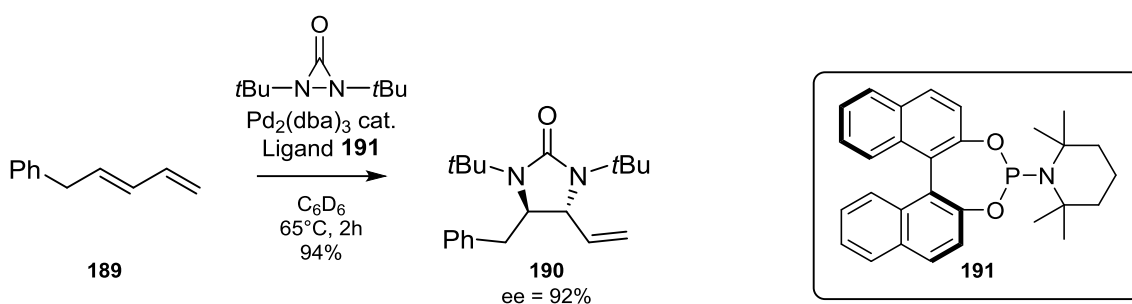


Schéma 60

L'imidazolidinone **190** est alors chauffée à 80°C dans l'acide trifluoroacétique pour permettre le retrait des deux groupements *t*butyles. Le produit obtenu est ensuite chauffé à reflux de l'acide chlorhydrique concentré pendant 24 heures pour conduire à la diamine **192** avec 83%

⁸⁵ Du, H.; Yuan, W.; Zhao, B.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11688.

de rendement pour deux étapes. Ces conditions de déprotection sont très dures et n'offrent pas une grande tolérance de groupements fonctionnels sur les produits synthétisés (schéma 61).

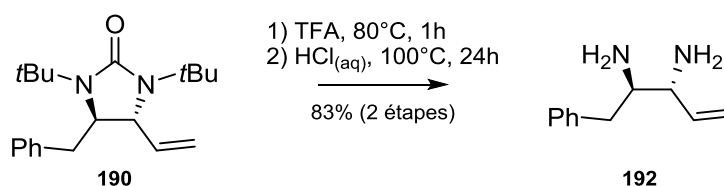


Schéma 61

➤ Ouverture d'aziridine

L'équipe de Kobayashi rapporte en 2009 la synthèse de diamines chirales par une stratégie de désymétrisation d'aziridine *meso*.⁸⁶ La réaction est réalisée en présence d'un catalyseur au zirconium et du ligand chiral **195** de type BINOL. L'addition régiosélective de l'aniline sur l'aziridine conduit à la diamine **194** avec un rendement de 82%. L'excès énantiomérique du produit obtenu est alors de 75% (schéma 62).

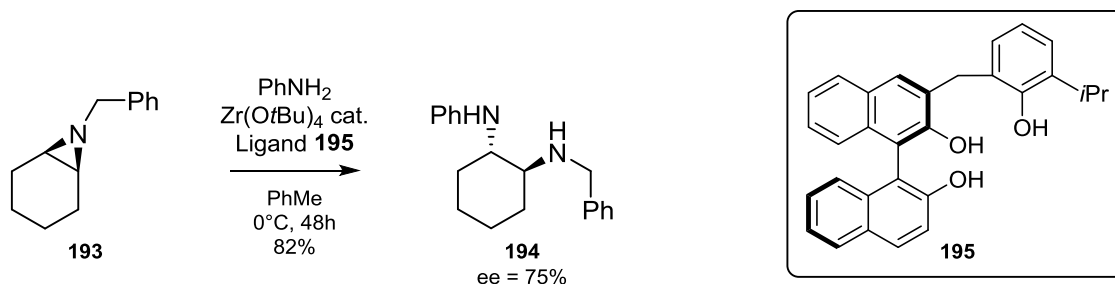


Schéma 62

Le groupement benzyle peut être ensuite retiré par hydrogénolyse pour fournir l'amine libre correspondante **196** avec un rendement quantitatif. La réaction est conduite dans l'éthanol à 70°C en présence d'un catalyseur au palladium incarcéré dans un polymère noté PI Pd.⁸⁷ Ce polymère permet une bonne solubilité du métal. Le milieu réactionnel est alors homogène, facilitant la réaction (schéma 63).

⁸⁶ Seki, K.; Yu, R.; Yamazaki, Y.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2009**, 5722.

⁸⁷ Kobayashi, S.; Miyamura, H. *Aldrichimica Acta* **2013**, 46, 1.

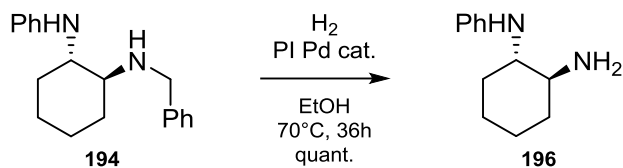


Schéma 63

Les synthèses présentées ne sont pas exhaustives et beaucoup d'autres méthodes sont publiées. Cependant elles utilisent pour la plupart le même type de stratégie que les synthèses décrites ci-dessus, c'est-à-dire soit une réaction diastéréosélective qui conduit à des diamines racémiques, soit une réaction énantiosélective qui nécessite la présence d'un agent asymétrique externe. Cette dernière méthode ne donne pas toujours des excès énantiomériques satisfaisants.

Si nos hypothèses sont validées avec la réaction de Petasis, notre stratégie permettra d'obtenir des produits énantio-purs sans ajout d'un agent asymétrique externe selon une approche diastéréosélective, apportant ainsi une méthode alternative dans la synthèse des 1,2-diamines chirales. Cependant, les amino aldéhydes étant issus des acides aminés commerciaux, la gamme de composés utilisables dans cette stratégie est donc limitée.

Après ces rappels bibliographiques, la synthèse des α -amino aldéhydes sera abordée. Une partie des travaux présentés dans ce chapitre ont été réalisés par Amélie Martin, que j'ai encadrée lors de son stage IUT 2nde année.

3) Synthèse des α -amino aldéhydes

Dans un premier temps, nous avons envisagée la synthèse du dérivé **200** portant un groupement mésyle sur l'azote comme dans la réaction décrite par Petasis et Butkevich.³⁹ La synthèse est réalisée dans les conditions classiques⁸⁸ à partir de l'ester de la L-phénylalanine **197**. L' amino ester **198** alors obtenu avec 96% de rendement. Puis l'ester **198** est réduit en alcool **199** par le tétrahydruroaluminate de lithium dans le tétrahydrofurane.⁸⁹ L'alcool primaire **199** est ensuite isolé avec 91% de rendement (schéma 64).

⁸⁸ Cheng, X.-C.; Wang, R.-L.; Dong, Z.-K.; Li, J.; Li, Y.-Y.; Li, R.-R. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5738.

⁸⁹ Nelli, Y.-R.; Douat-Casassus, C.; Claudon, P.; Kauffmann, B.; Didierjean, C.; Guichard, G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4492.

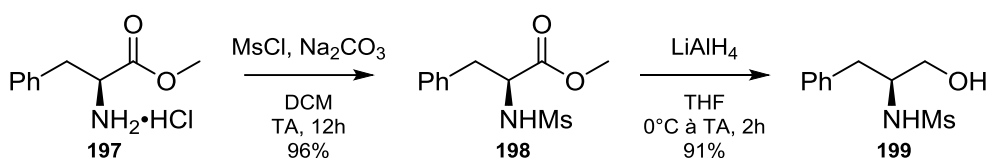


Schéma 64

L'alcool **199** est alors oxydé en aldéhyde en utilisant le TEMPO comme oxydant et l'hypochlorite de sodium comme co-oxydant en présence de bromure de potassium dans un milieu biphasique.⁹⁰ Ces conditions douces permettent d'obtenir l'aldéhyde **200** de manière propre, celui-ci peut ainsi être engagé directement dans l'étape de Petasis (schéma 65).

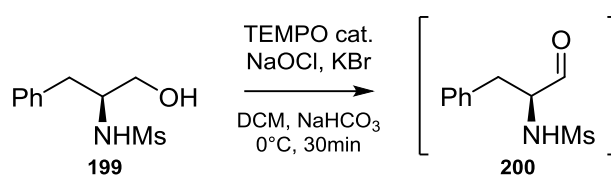


Schéma 65

Afin d'étudier l'influence du groupement protecteur porté par l'amine sur la réactivité des α -amino aldéhydes, une série d'aldéhydes portant des groupements protecteurs différents a été synthétisée. Dans la première étape, l'amino-ester **201** est protégé dans les conditions classiques, puis l'ester **202** est réduit en alcool primaire **203** (schéma 66). Deux sulfonamides ont été synthétisés possédant un groupement tosyloxy (entrée 1, tableau 1) et un groupement sulfonyle éthyl(triméthylsilyl) noté Ses (entrée 2). La réduction est ensuite réalisée en présence de tétrahydroaluminat de lithium dans le tétrahydrofurane. Puis deux amides ont été préparés, possédant un groupement acétamide (entrée 3) et trifluoroacétamide (entrée 4). Dans ce cas, la réduction de l'ester est réalisée en présence de borohydrure de lithium⁹¹ dans le méthanol pour éviter la réduction non désirée de l'amide. Un dérivé tosylé issu de la L-valine a également été synthétisé suivant les mêmes conditions que le dérivé tosylé issu de la L-phénylalanine (entrée 5). Toutes les réactions ont donné des rendements satisfaisants allant de 81 à 99% sauf la série Ses où les deux étapes ont été conduites avec des rendements de 47 et 46%.

⁹⁰ Lucio Anelli, P.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559.

⁹¹ Davis, F. A.; Reddy, G. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4349.

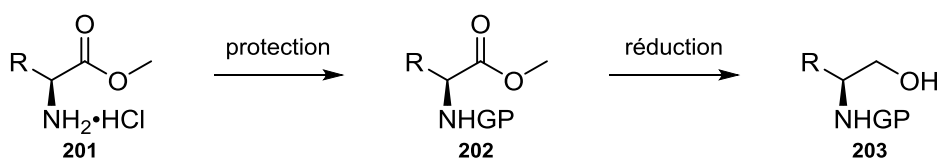


Schéma 66

entrée	R	GP	protection	202 (%)	réduction	203 (%)
1	Bn	Ts	<i>p</i> TsCl, Et ₃ N, DCM	99	LiAlH ₄ , THF	98
2	Bn	Ses	SesCl, Et ₃ N, DMF	47	LiAlH ₄ , THF	46
3	Bn	Ac	Ac ₂ O, pyridine	99	LiBH ₄ , MeOH	81
4	Bn	COCF ₃	TFAA, pyridine, DCM	86	LiBH ₄ , MeOH	84
5	<i>i</i> Pr	Ts	<i>p</i> TsCl, Et ₃ N, DCM	99	LiAlH ₄ , THF	96

Tableau 1

Les alcools primaires **203** sont alors oxydés en aldéhydes suivant les conditions utilisées précédemment (schéma 67). Les cinq aldéhydes correspondants sont alors obtenus avec un rendement quantitatif et sans purification nécessaire.

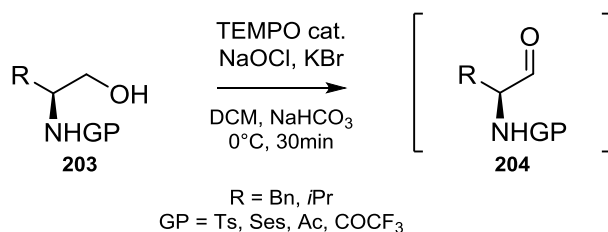


Schéma 67

Il est également possible d'obtenir des α -amino aldéhydes à partir des dérivés amino-acides déjà protégés par un groupement Boc (**205**) et Fmoc (**206**). Il suffit alors de réduire l'acide carboxylique en alcool primaire correspondant avant de réaliser l'oxydation en aldéhyde. L'étape de réduction de l'acide est conduite en présence de borane dans le tétrahydrofurane.⁹² L'amine portant le groupement Boc (**207**) est obtenue avec 58% de rendement alors que l'amine avec le groupement Fmoc (**208**) est obtenue avec un rendement de 6%.⁹³ Enfin l'étape d'oxydation par le TEMPO fournit les deux aldéhydes **209** et **210** (schéma 68).

⁹² Stanfield, C. F.; Parker, J. E.; Kanellis, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4799.

⁹³ Ce rendement n'est pas significatif car le ballon contenant le produit purifié a été cassé et une grande partie du produit perdu.

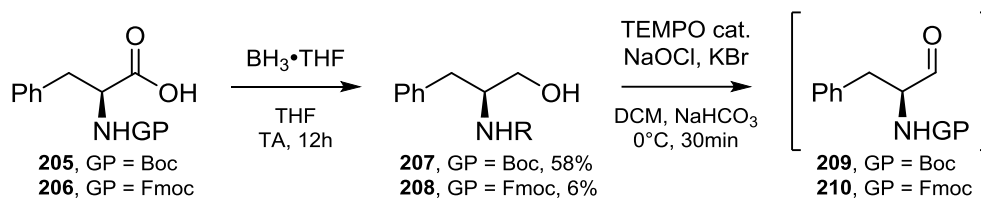


Schéma 68

L'ester **211** a été synthétisé en grande quantité au laboratoire à partir de la L-tyrosine pour un autre projet de recherche. Celui-ci a donc été utilisé pour réaliser la synthèse de l'aldéhyde correspondant. L'ester **211** est d'abord traité par l'hydrure d'aluminium pour conduire au phénol **212** avec 99% de rendement. Dans cette étape l'ester méthylique est réduit en alcool primaire et le phénol est déprotégé. L'étape suivante est donc la protection du phénol **212** en milieu basique en présence d'iodure de méthyle pour conduire au composé **213** avec 83% de rendement (schéma 69).

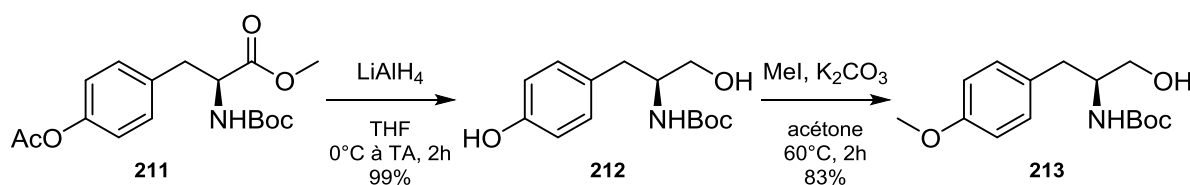


Schéma 69

L'alcool primaire **213** est ensuite oxydé en aldéhyde suivant les conditions précédentes pour donner le dérivé **214** toujours sans purification (schéma 70).

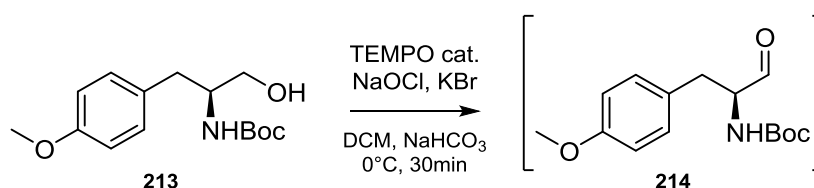


Schéma 70

Une fois ces aldéhydes synthétisés, ils ont été engagés dans la réaction de Petasis.

4) Réaction de Petasis avec des α -amino aldéhydes

En premier lieu, l'aldéhyde mésylé **200** a été testé avec des réactifs commerciaux connus pour être de bons partenaires dans la réaction de Petasis. Ainsi la diallylamine **215** et

l'acide boronique **35** ont été choisis pour l'optimisation des conditions réactionnelles (schéma 71). Pour réaliser la réaction, les trois réactifs ont été chauffés à 50°C pendant 12 heures dans le mélange de solvant DCM/HFIP (9:1). Le nombre d'équivalent de l'aldéhyde **200** et de l'amine **215** a été varié pour optimiser le rendement de la réaction (tableau 2). Lorsqu'un équivalent de chaque partenaire est introduit, la diamine **216** est obtenue avec un rendement de 60% (entrée 1, tableau 2). L'utilisation d'un équivalent-et-demi permet d'obtenir le produit **216** avec 77% de rendement. Finalement, deux équivalents d'amine et d'aldéhyde donnent le meilleur résultat avec un rendement de 82% (entrée 3).

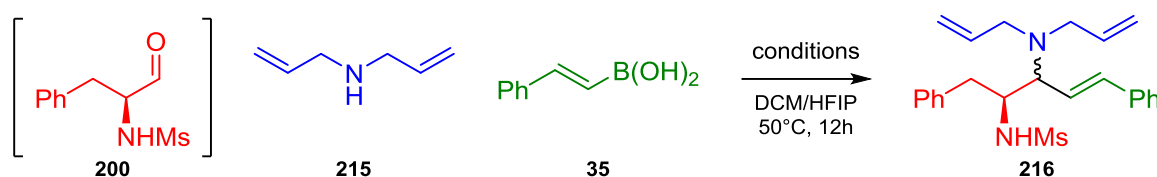


Schéma 71

entrée	aldéhyde 200	amine 215	acide boronique 35	216 (%)
1	1 éq.	1 éq.	1 éq.	60
2	1,5 éq.	1,5 éq.	1 éq.	77
3	2 éq.	2 éq.	1 éq.	82

conditions : DCM/HFIP (9:1), 50°C, 12h, C(acide boronique) = 0,1 M

Tableau 2

Ces résultats montrent que les α-amino aldéhydes peuvent réagir dans la réaction de Petasis. De plus, la diamine **216** est isolée sous forme d'un seul diastéréoisomère suggérant ainsi que l'amine active le bore et contraint l'approche du nucléophile. L'analyse RMN du brut réactionnel confirme la présence d'un unique isomère.

Pour la suite de l'étude, nous avons gardé les quantités qui ont donné le meilleur résultat : 2 éq. d'amine, 2 éq. d'aldéhyde et 1 éq. d'acide boronique (schéma 72). Les autres aldéhydes ont alors pu être testés dans la réaction de Petasis suivant deux méthodes : chauffage thermique à 50°C pendant 12 heures dans le mélange DCM/HFIP ou chauffage à 120°C par

irradiation micro-ondes pendant 30 minutes dans le DCM⁹⁴ (tableau 3). Ainsi pour tous les groupements protecteurs utilisés, la méthode micro-ondes a permis d'obtenir la diamine **218** avec des rendements satisfaisants de 73 à 95% (entrée 1 à 6) sauf dans le cas du trifluoroacétamide où la diamine est obtenue avec 40% de rendement (entrée 7). Pour la méthode thermique, les résultats sont similaires. Tous les aldéhydes réagissent bien et ont permis d'obtenir la diamine **218** avec des rendements allant de 20 à 82% (entrée 1 à 6) sauf dans le cas du trifluoroacétamide où aucun produit désiré n'est formé (entrée 7). Il est possible que le groupement trifluoroacétamide, très électro-attracteur, désactive trop l'atome d'azote réduisant sa capacité à activer le bore.

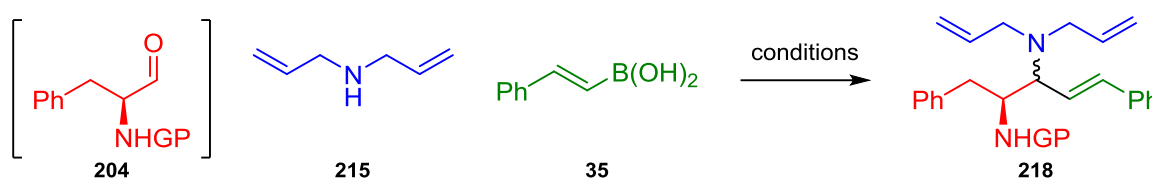


Schéma 72

entrée	GP	méthode thermique ^a : 218 (%)	méthode micro-ondes ^b : 218 (%)
1	Ms	82	83
2	Ts	70	85
3	Ses	70	95
4	Boc	51	73
5	Fmoc	27	80
6	Ac	20	83
7	COCF ₃	-	40

a : DCM/HFIP (9:1), 50°C, 12h

b : DCM, 120°C (MO), 30min

Tableau 3

Ainsi la réaction de Petasis avec des α-amino aldéhydes fonctionne et montre une bonne tolérance des groupements protecteurs de l'azote. En effet, aussi bien des sulfonamides, des carbamates que des amides permettent de protéger l'azote tout en conduisant à la diamine désirée. L'utilisation du chauffage par micro-ondes pour réaliser la réaction donne de

⁹⁴ Cette étude d'optimisation a été réalisée sur un réacteur micro-onde Anton Paar, contrairement à l'ancien appareil CEM la présence de HFIP n'est pas nécessaire pour atteindre la température désirée. Des rendements identiques ont été observés avec et sans HFIP pour des réactions de Petasis étudiées au laboratoire.

meilleurs rendements que la méthode thermique et permet de diminuer le temps de réaction (30 minutes au lieu de 12 heures).

L'aldéhyde **204-5** a également été engagé dans la réaction de Petasis avec la diallylamine **215** et l'acide boronique **35**. En conditions micro-ondes, la diamine **220** a pu être isolée avec 62% de rendement (schéma 73).

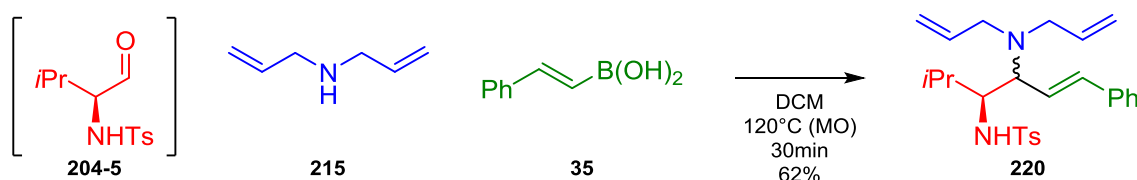


Schéma 73

L'aldéhyde **214** a aussi montré une bonne réactivité dans la réaction de Petasis avec la diallylamine **215** et l'acide boronique **35**. En utilisant la méthode micro-ondes, la diamine **221** a été obtenue avec 76% de rendement (schéma 74).

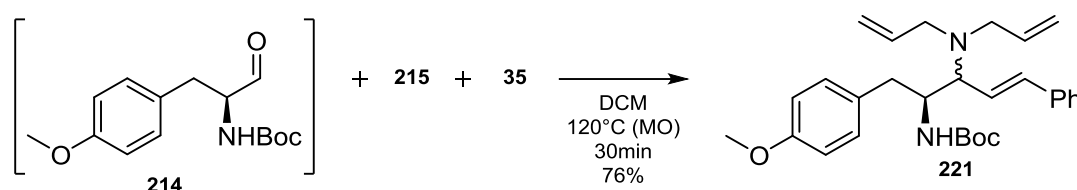


Schéma 74

En revanche, l'utilisation d'acides boroniques aromatiques dans la réaction de Petasis avec les amino aldéhydes n'a pas été concluante. En effet, aucun produit désiré n'est formé dans les conditions micro-ondes quel que soit le dérivé aromatique utilisé qu'il soit simple (R = H), enrichi en électron (R = OMe) ou substitué par un alcène (R = CH=CH₂) (schéma 75).

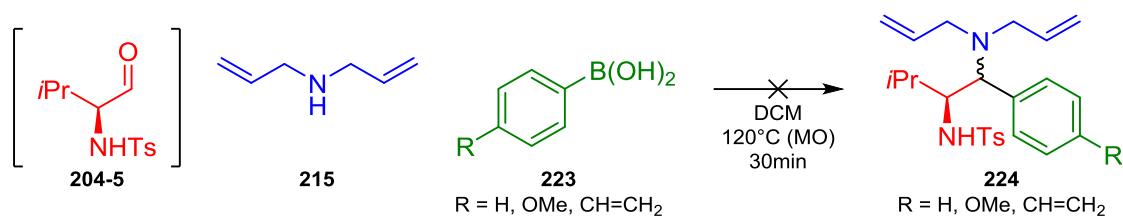


Schéma 75

Ce manque de réactivité des acides boroniques aromatiques peut être expliqué par l'encombrement stérique autour du bore qui est plus important que dans le cas d'acides boroniques vinyliques. Cet encombrement présumé peut rendre l'activation du bore par l'azote plus difficile et empêcher la formation de l'intermédiaire borate réactif. L'azote étant substitué par un groupement protecteur volumineux, il est probablement moins accessible que l'alcool des α -hydroxy aldéhydes.

Après avoir obtenu différentes diamines, il est nécessaire d'étudier la diastéréosélectivité de la réaction et de déterminer la stéréochimie du centre asymétrique formé.

5) Diastéréosélectivité de la réaction

Comme dans le cas des α -hydroxy aldéhydes, l'utilisation des α -amino aldéhydes dans la réaction de Petasis permet d'obtenir les diamines de manière diastéréosélective. Toutes les diamines synthétisées ont été isolées sous forme d'un seul diastéréoisomère. La diastéréosélectivité totale de la réaction a été confirmée par analyse RMN des bruts réactionnels pour chaque diamine préparée. Pour déterminer la stéréochimie de l'amine formée, le produit **220** a été recristallisé et l'analyse par diffraction des rayons X, réalisée par Pascal Retailleau, a montré la structure du produit (schéma 76). Ainsi la configuration entre les deux amines est *trans* comme dans le cas des α -hydroxy aldéhydes. Il est donc très probable que le mécanisme soit similaire avec l'intermédiaire borate activé par l'atome d'azote, alors il est raisonnable de supposer que toutes les diamines synthétisées ont une configuration relative *trans*.

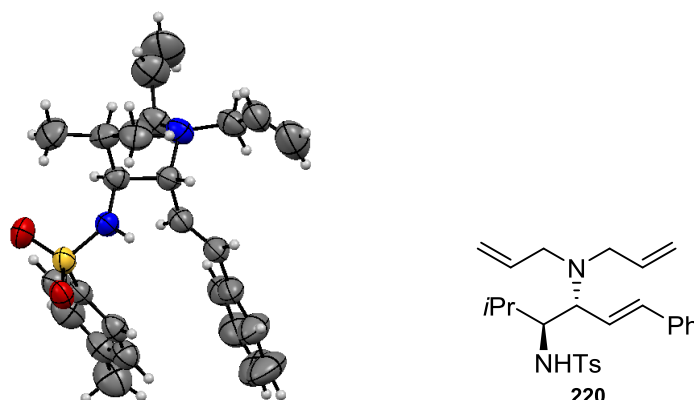


Schéma 76

Après avoir synthétisé les diamines, il est nécessaire de vérifier leur pureté optique.

6) Pureté optique des diamines synthétisées

Deux aldéhydes ont été préparés en version racémique dans le but de déterminer l'excès énantiomérique des produits obtenus. En effet, il est indispensable de vérifier la bonne conservation de la pureté optique au cours de la réaction. Pour cela, des analyses par HPLC chirale ont été menées. La diamine tosylée **218-2** obtenue selon la méthode thermique (Δ) a montré un excès énantiomérique de 8%. La même diamine **218-2** préparée par irradiation micro-ondes (MO) a révélé un excès énantiomérique de 30%. Il y a donc une épimérisation partielle au cours de la réaction. Dans le cas de la diamine **218-4** avec le groupement Boc, l'excès énantiomérique mesuré est nul pour les deux méthodes de synthèse thermique et micro-ondes (schéma 77). Pour ce groupement protecteur, les diamines obtenues sont racémiques.

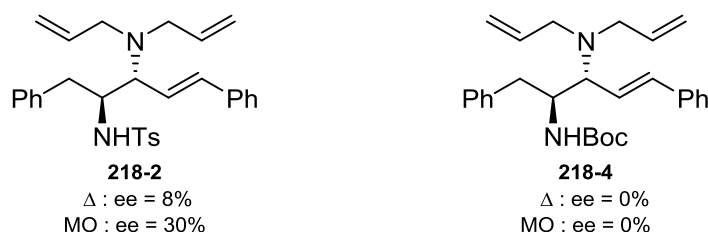


Schéma 77

Ces résultats laissent penser que l'épimérisation a lieu pendant la réaction de Petasis puisque deux valeurs différentes (8 et 30%) sont mesurées pour chaque méthode alors que l'aldéhyde a été synthétisé par le même procédé. L'instabilité configurationnelle des α -amino aldéhydes est connue⁹⁵ et dépend de plusieurs facteurs notamment la température et la nature du groupement protecteur de l'amine qui influent sur la vitesse d'épimérisation de l'aldéhyde. Dans un premier temps, il est nécessaire de vérifier que l'épimérisation n'intervient pas pendant l'étape d'oxydation de l'alcool en aldéhyde. Pour cela, l'aldéhyde **209** a été réduit en alcool par le borohydrure de sodium dans le méthanol. Le composé **207** est obtenu avec 46% de rendement (schéma 78). L'analyse par HPLC chirale démontre que l'alcool **207** préparé est énantio-pur (ee > 99%). Cela signifie que l'oxydation par le TEMPO ne dégrade pas la pureté optique de l'aldéhyde.

⁹⁵ Hili, R.; Baktharaman, S.; Yudin, A. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5201.

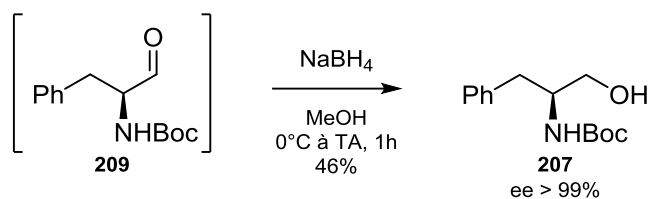


Schéma 78

Les conditions utilisées lors de la réaction de Petasis ne permettent pas de conserver la pureté optique. Le centre asymétrique en α de l'aldéhyde s'épimérise avant de réagir menant à une perte importante de l'information chirale.

7) Conclusion

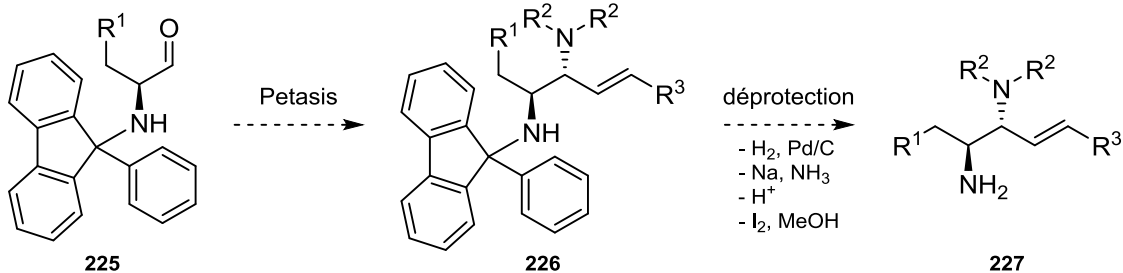
Une série de neuf α -amino aldéhydes énantiopurs comportant des groupements protecteurs différents sur l'amine a été préparée. Ils ont pu être engagés dans la réaction de Petasis et conduire à l'obtention de 1,2-diamines de configuration *trans* avec une diastéréosélectivité complète. Ainsi l'atome d'azote peut activer le bore pour réaliser la réaction de la même manière que l'alcool d'un α -hydroxy aldéhyde. Tous les groupements protecteurs de l'azote testés (sulfonamides, carbamates et amides) ont permis la formation de la diamine correspondante dans les conditions micro-ondes avec des rendements allant de 40 à 95%. Ainsi neuf diamines ont été préparées. Cependant les analyses par HPLC chirale ont démontré qu'au cours de la réaction de Petasis l'amino aldéhyde subit une perte de pureté optique. Selon le groupement protecteur utilisé, l'aldéhyde subit une épimérisation partielle (cas du groupement tosyle) ou une racémisation (cas du groupement Boc).

8) Perspectives

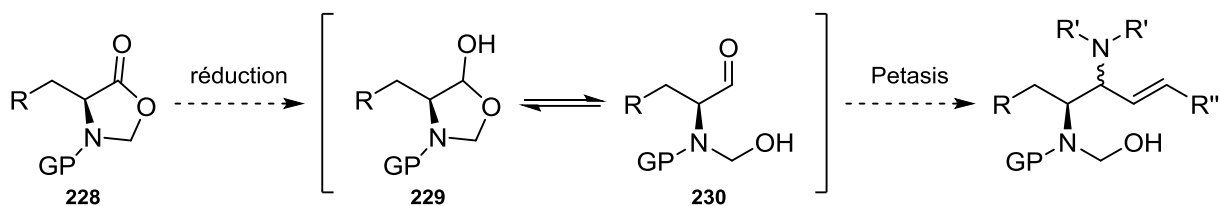
Dans un premier temps, il conviendrait de mesurer la pureté optique des diamines avec les groupements acétate, Fmoc et Ses. Si aucun de ces groupements ne permet d'éviter l'épimérisation, il serait alors intéressant de réaliser la réaction à température ambiante ou d'essayer le groupement protecteur 9-phényl-9-fluorenyl. Ce groupement est connu pour empêcher l'épimérisation des amino aldéhydes^{96,97} grâce à son encombrement important. Il pourra, après la réaction de Petasis, être retiré par diverses méthodes (schéma 79).²⁸

⁹⁶ Lubell, W. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 236.

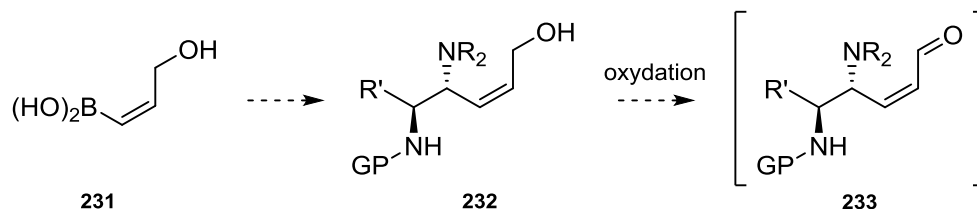
⁹⁷ Karppanen, E. J.; Koskinen, A. M. P. *Molecules* **2010**, *15*, 6512.



Il est également envisageable d'engager des lactols dans la réaction de Petasis.⁹⁸ Le lactame **228** peut être préparé en peu d'étapes à partir des acides aminés commerciaux. Ce lactame serait ensuite réduit en lactol **229**.⁹⁹ Le lactol étant en équilibre avec la forme ouverte **230** possédant une fonction aldéhyde, il pourrait réagir dans la réaction de Petasis. Comme l'aldéhyde est « masqué », il est probable que l'épimérisation soit évitée ou diminuée (schéma 80). L'activation du bore serait alors effectuée par l'alcool primaire.



Si un groupement protecteur adéquat évitant l'épimérisation est découvert, il pourrait être intéressant d'appliquer la réaction de Petasis avec des amino aldéhydes à la synthèse de tétrahydropyridines. En utilisant l'acide boronique **231** de configuration (*Z*) avec un amino aldéhyde, le composé **232** pourrait être obtenu. Puis l'oxydation de l'alcool allylique **232** permettrait d'obtenir l'aldéhyde **233** (schéma 81).



⁹⁸ Kumagai, N.; Muncipinto, G.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3635.

⁹⁹ Hyun, S. I.; Kim, Y. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4299.

L'amine pourrait alors réagir avec le carbonyle pour former l'imonium cyclique **234**. Celui-ci serait ensuite alkylé par un nucléophile pour donner la tétrahydropyridine fonctionnalisée **235** (schéma 82). Ce type de structure joue un rôle important dans les systèmes biologiques et possède de nombreuses activités biologiques.¹⁰⁰

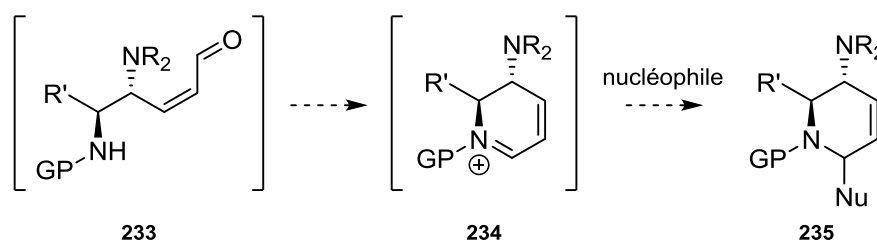


Schéma 82

Les α -thio aldéhydes **236** pourraient également être testées dans la réaction de Petasis pour conduire aux amines **237** correspondantes. Il sera nécessaire d'essayer avec des aldéhydes portant un thiol libre (X = H) ou protégé (X = GP) (schéma 83).

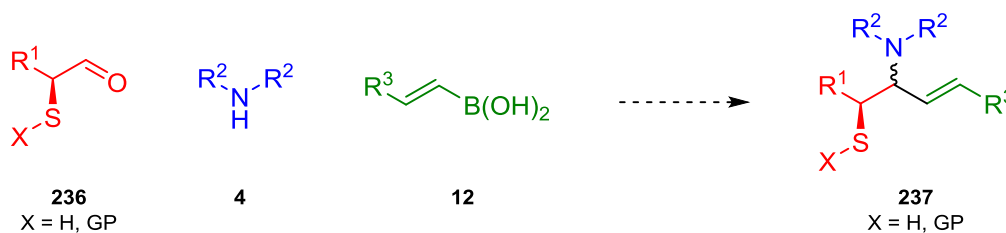


Schéma 83

¹⁰⁰ Mateeva, N. N.; Winfield, L. L.; Redda, K. K. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 551.

CHAPITRE III

La réaction domino Petasis Diels-Alder **pour la synthèse de polycycles énantio purs**

CHAPITRE III

La réaction domino Petasis Diels-Alder pour la synthèse de polycycles énantiopurs

1) Projet

L'objectif de ce projet est de coupler la condensation de Petasis à une cycloaddition [4+2] pour obtenir des composés polycycliques. Dans un premier temps, la synthèse de bicycles 6,6 (**241**) a été considérée. En effet ces motifs sont présents dans de nombreux produits naturels d'intérêt biologique et leur synthèse nécessite souvent plusieurs étapes et n'est pas toujours sélective. Une réaction de Petasis entre un acide boronique **239** portant un diène et un aldéhyde **238** portant un diénophile pourrait fournir un triène **240** précurseur de la réaction de Diels-Alder (schéma 84). De plus, il est possible que la présence des deux centres asymétriques induise une sélectivité lors de la formation du bicycle.

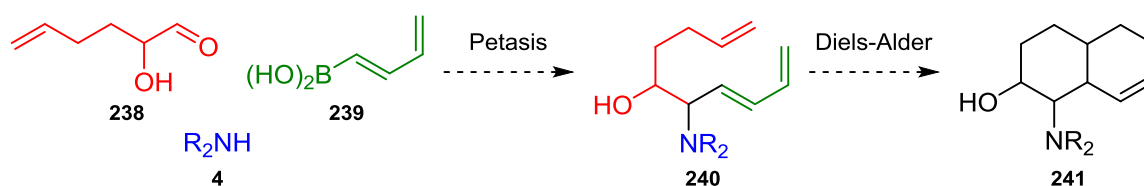


Schéma 84

Il serait idéal de pouvoir réaliser les deux réactions dans le même contenant, de manière séquentielle ou domino, afin de réduire le nombre d'étapes et de purifications. Selon la sélectivité obtenue pour la formation de la jonction de cycle, cette stratégie pourrait être appliquée à la synthèse totale du kalihinol C (**242**), un terpène isolé à partir de l'éponge marine *acanthella* sp.¹⁰¹ et qui présente une activité antipaludique intéressante,¹⁰² ou d'analogues simplifiés (schéma 85). Le kalihinol C fait partie de la famille des kalihinanes qui compte près de 40 membres et qui possèdent pour la plupart des activités biologiques

¹⁰¹ Patra, A.; Chang, C. W. J.; Scheuer, P. J.; Van Duyne, G. D.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7981.

¹⁰² Miyaoka, H.; Shimomura, M.; Kimura, H.; Yamada, Y.; Kim, H.-S.; Yusuke, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13467.

(antifongique, antimicrobienne, etc.).^{103,104} Tous ces membres ont en commun un squelette bicyclique 6,6 avec une jonction de cycle *trans* dans la plupart des cas.

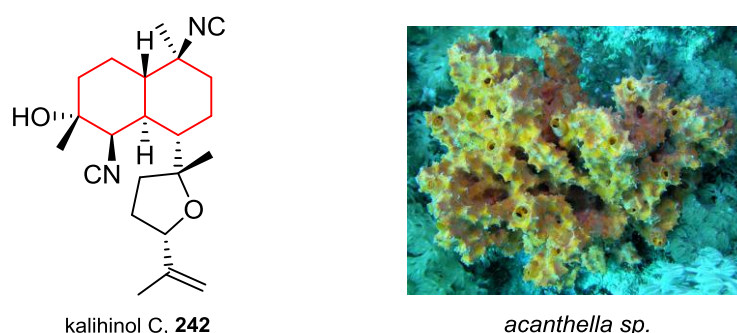


Schéma 85

Selon les résultats de la séquence précédente, une version hétéro-Diels-Alder sera également envisagée. L'utilisation d'acides boroniques de types **243**, dont la synthèse a été réalisée au laboratoire pour l'élaboration de composés antiviraux,⁶⁶ pourrait permettre d'obtenir des produits bicycliques oxygénés **245** (schéma 86). Après la réaction de Petasis, il sera nécessaire de déprotéger le carbonyle afin de réaliser la cyclisation. Si possible la déprotection sera effectuée sans purification préalable du précurseur **244** dans le but d'élaborer un procédé monotope.

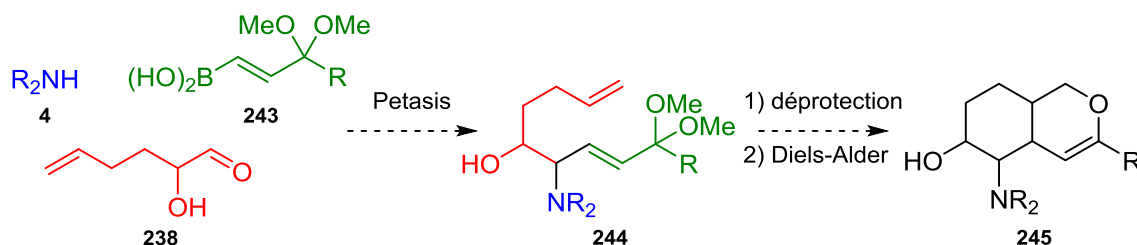


Schéma 86

Pour bien comprendre la réactivité des partenaires dans la réaction de Diels-Alder ainsi que la sélectivité de cette cycloaddition, quelques généralités seront rappelées et la diastéréosélectivité de la réaction sera discutée.

¹⁰³ Okino, T.; Yoshimura, E.; Hirota, H.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1081.

¹⁰⁴ Bugni, T. S.; Singh, M. P.; Chen, L.; Arias, D. A.; Harper, M. K.; Greenstein, M.; Maiese, W. M.; Concepción, G. P.; Mangalindan, G. C.; Ireland, C. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6981.

2) La réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder est une réaction péricyclique qui a lieu entre un diène (**246**) et un alcène (le diénophile) conjugué ou substitué par un groupement électro-attracteur (**247**). Cette transformation met en jeu les quatre électrons π du diène et les deux électrons π du diénophile. Ceux-ci migrent selon un mécanisme concerté et conduisent à la formation d'un motif cyclohexène (**248**). Il s'agit d'une cycloaddition [4+2] (Schéma 87).

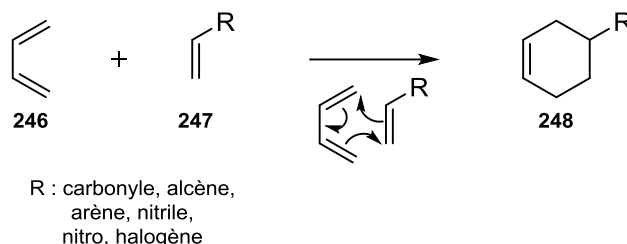


Schéma 87

Cette réaction a été décrite pour la première fois en 1928 par Otto Diels et Kurt Alder¹⁰⁵ qui reçoivent le prix Nobel en 1950 pour la découverte de cette cycloaddition. Dans le premier exemple publié, le cyclopentadiène **249** réagit avec la benzoquinone **250**, par une approche *endo*, pour donner l'adduit **251**. Le composé formé peut subir une seconde cycloaddition et conduire au polycycle **252** (schéma 88).

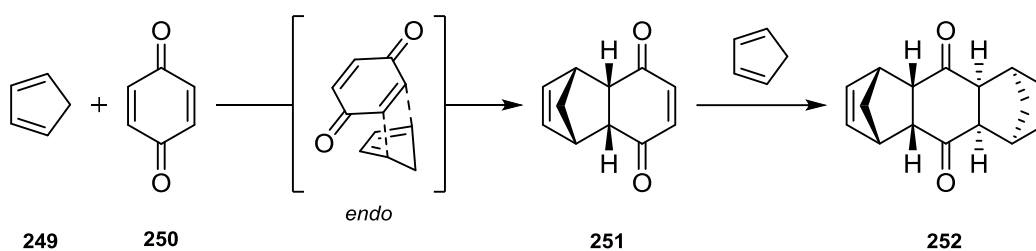


Schéma 88

Alder et Stein remarquent que la configuration des groupements portés par le diénophile est conservée au cours de la réaction.¹⁰⁶ Ils en déduisent que l'approche entre le diène et le diénophile se fait selon deux plans parallèles pour permettre un recouvrement axial entre les orbitales. La synthèse des composés **254** et **255**, publiée en 1964,¹⁰⁷ illustre très bien ce

¹⁰⁵ Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.

¹⁰⁶ Alder, K.; Stein, G. *Angew. Chem.* **1937**, 50, 510.

¹⁰⁷ Sauer, J.; Wiest, H.; Mielert, A. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 3183.

principe. Lorsque le méthyl-3-cyanoacrylate de configuration (*E*) est utilisé comme diénophile, le produit **254** obtenu possède une relation *trans* entre les groupements nitrile et ester. En revanche, lorsque le méthyl-3-cyanoacrylate de configuration (*Z*) est utilisé comme diénophile, le produit **255** obtenu possède une relation *cis* entre les deux groupements (schéma 89).

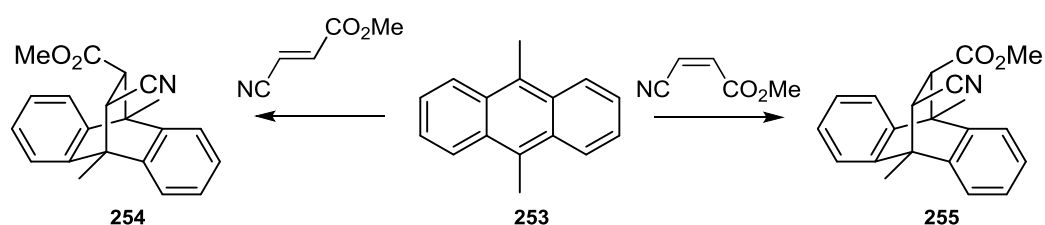


Schéma 89

Les travaux de Fukui,¹⁰⁸ Hoffmann et Woodward,¹⁰⁹ établissent l'importance des orbitales frontières grâce auxquelles il est possible de rationaliser le mécanisme de la plupart des réactions chimiques. Ainsi, l'orbitale moléculaire haute occupée (HO) du diène interagit avec l'orbitale moléculaire basse vacante (BV) du diénophile (schéma 90) et de ce recouvrement découle les deux liaisons carbone-carbone créées. En 1965, Woodward et Hoffmann¹¹⁰ suggèrent que des interactions secondaires non-liantes ont également lieu et favorise une approche *endo* du diène (schéma 90).

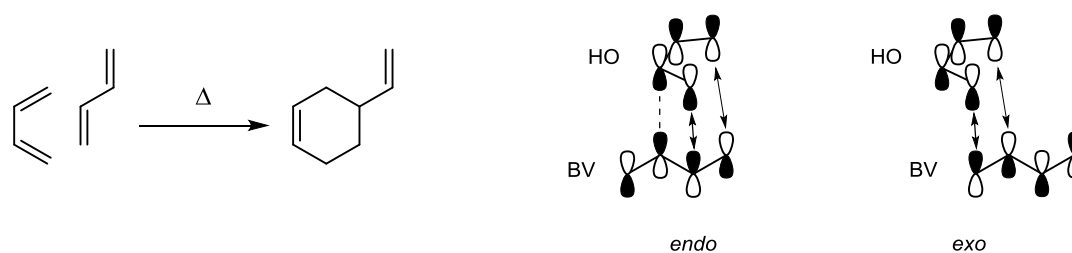


Schéma 90

La configuration *endo* du composé **251** peut être expliquée par cette approche orbitale. L'état de transition *endo* est favorisé par rapport à l'état de transition *exo* grâce à l'interaction secondaire entre l'insaturation du diénophile et l'arrière du diène. Dans ce type de

¹⁰⁸ Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 722.

¹⁰⁹ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.

¹¹⁰ Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388.

cycloaddition, le produit *endo* est généralement le produit majoritaire, malgré le fait que le produit *exo* soit plus stable thermodynamiquement pour des raisons d'encombrement stérique.¹¹¹

La réaction de Diels-Alder étant un outil puissant de synthèse, de nombreuses applications ont pu être élaborées notamment en synthèse totale de produits naturels.

➤ Premières applications en synthèse totale

Les cycles à six chaînons sont des motifs très présents dans les substances naturelles. Ainsi la réaction de Diels-Alder se présente comme une stratégie de choix pour accéder à ce type de structure. Dès les années 1950, les chimistes ont su appliquer cette réaction pour la synthèse totale de produits naturels, comme l'équipe de Woodward¹¹² qui utilise la réaction de Diels-Alder pour la construction du cycle E de la réserpine (**258**), un alcaloïde naturel antihypertenseur (Schéma 91). La quinone **250** est chauffée à reflux du benzène en présence du diène **256** pour donner le dérivé **257** par une approche *endo*. Le rendement modéré (27%) s'explique par la faible réactivité du diène appauvri en électron par la présence de l'ester méthylique. Malgré la conversion peu élevée, cette réaction permet aux auteurs de fixer trois centres stéréogènes contigus en une étape.

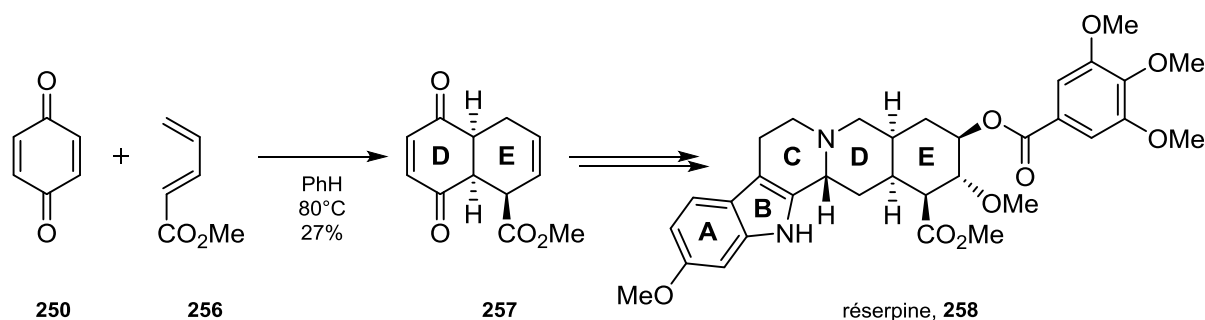


Schéma 91

En 1972, Kishi et son équipe^{113,114} utilisent une réaction de Diels-Alder catalysée par un acide de Lewis pour achever la synthèse totale de la térodotoxine (**261**), une neurotoxine naturelle

¹¹¹ Clayden, J.; Warren, S. G.; Greeves, N.; Wothers, P. *Organic chemistry*; Oxford University Press, **2001**.

¹¹² Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023.

¹¹³ Kishi, Y.; Aratani, M.; Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217.

très puissante. La chélation du carbonyle de la quinone **259** par le tétrachlorure d'étain active fortement le diénophile et la cycloaddition [4+2] a lieu à température ambiante avec un rendement de 83%. La régiosélectivité de la réaction est assurée par la forte réactivité de l'alcène conjugué aux deux carbonyles et à l'oxime (Schéma 92).

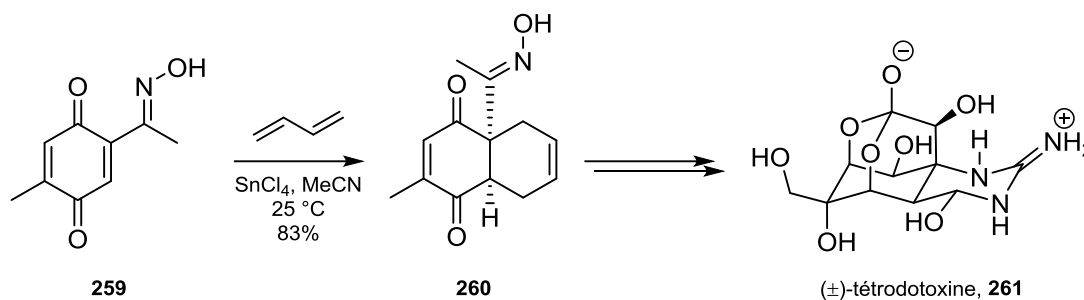


Schéma 92

➤ Version intramoléculaire de la réaction de Diels-Alder

Lorsque le diène et le diénophile sont portés par une même chaîne, la cycloaddition peut avoir lieu de manière intramoléculaire, ce qui permet d'obtenir un système polycyclique. Dans ce cas, la proximité dans l'espace facilite la réaction et il n'est pas nécessaire que le diénophile soit conjugué ou substitué par un groupement électro-attracteur comme dans le cas de la réaction intermoléculaire. Plusieurs types de réaction de Diels-Alder intramoléculaire (IMDA) sont définis selon que la chaîne est attachée à une extrémité du diène (type 1) ou qu'elle soit attachée sur la position 2 du diène (type 2) (Schéma 93).¹¹⁵

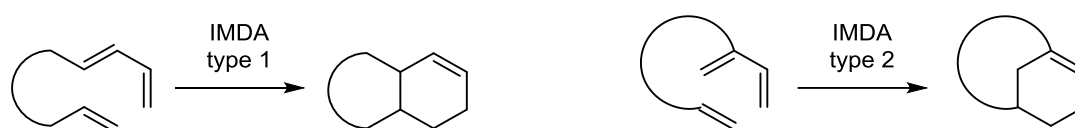


Schéma 93

Dans le troisième type de cycloaddition [4+2] intramoléculaire, la réaction de Diels-Alder trans-annulaire (TADA), le diène et le diénophile font partie du même cycle, ce qui permet d'obtenir un système tricyclique à partir d'un macrocycle (Schéma 94).

¹¹⁴ Kishi, Y.; Fukuyama, T.; Aratani, M.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219.

¹¹⁵ Juhl, M.; Tanner, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2983.

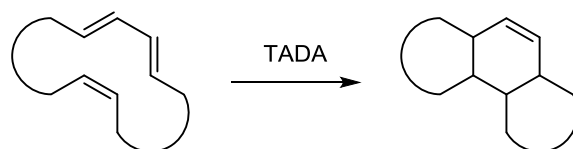


Schéma 94

Le premier exemple de réaction intramoléculaire de Diels-Alder est décrit en 1963 par Klemm et Gopinath.¹¹⁶ Les auteurs réalisent la cycloaddition [4+2] entre un diène et un alcyne pour obtenir la γ -apopicropodophylline (**263**), un analogue de la podophyllotoxine, un antiviral naturel¹¹⁷ (Schéma95). La réaction est réalisée à reflux de l'anhydride acétique (140°C) pendant 6 heures pour donner le produit **263** avec 48% de rendement. La cycloaddition est difficile à cause de la faible réactivité du diène et des conditions dures sont nécessaires pour réaliser la réaction.

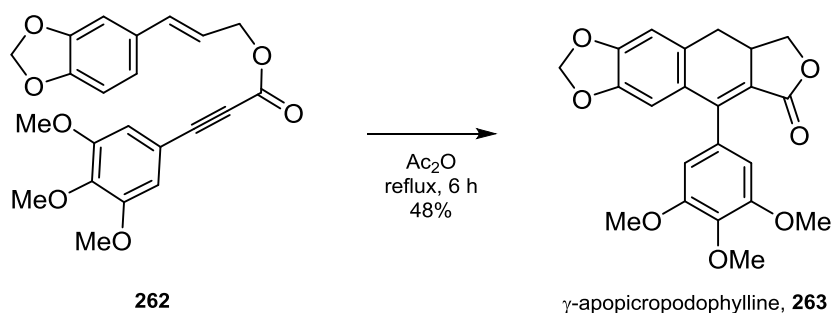


Schéma 95

Cet exemple historique ouvre la voie à de nouvelles applications de la réaction de Diels-Alder. De plus, de nombreux travaux ont été réalisés permettant d'étudier la stéréosélectivité de la réaction intramoléculaire.¹¹⁸ En 1985, Lin et Houk¹¹⁹ examinent la formation de décalines et d'hydrindènes par cycloaddition [4+2] intramoléculaire. Lors de la cyclisation du triène **264**, réalisée à 220°C, les décalines **265** sont obtenues en proportion égale (Schéma96). Aucun état de transition *endo* ou *exo* n'est favorisé.

¹¹⁶ Klemm, L. H.; Gopinath, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4, 1243.

¹¹⁷ Xu, H.; Lv, M.; Tian, X. *Curr. Med. Chem.* **2009**, 16, 327.

¹¹⁸ Craig, D. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 187.

¹¹⁹ Lin, Y.-T.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2269.

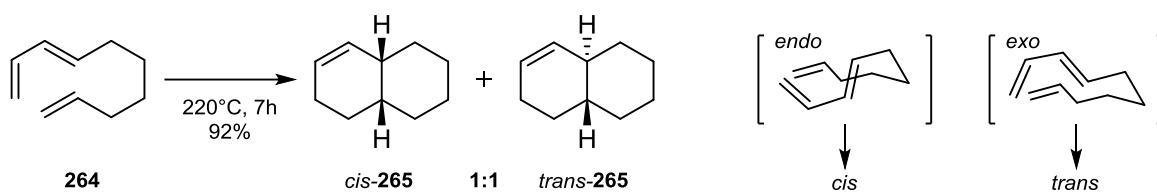


Schéma 96

En revanche, le triène **266** cyclise dans les mêmes conditions réactionnelles préférentiellement selon une approche *endo* pour conduire aux hydrindènes **267** dans un rapport *cis/trans* de 3:1 (Schéma 97). Cette diastéréosélectivité est due, selon les auteurs, à la plus grande stabilité du produit *cis* obtenu par rapport au produit *trans*.¹²⁰

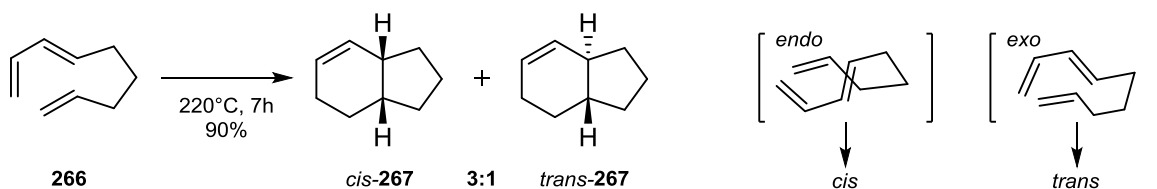


Schéma 97

Il est intéressant de noter qu'il faut chauffer relativement fort pour que la cyclisation d'un triène non-activé ait lieu. En effet, les partenaires n'étant pas très réactifs il faut fournir beaucoup d'énergie au système pour que la réaction fonctionne. L'utilisation d'un acide de Lewis (AL) pour activer un diénophile portant un groupement électro-attracteur a montré des résultats très intéressants. En plus de diminuer le temps de réaction et la température de travail, la diastéréosélectivité peut être contrôlée grâce à la complexation du carbonyle favorisant une conformation particulière dans l'état de transition. Dans les travaux de Roush et Gillis,¹²¹ le bicyclic **270** a pu être obtenu, à partir du triène (*Z*)-**268** en présence du dichlorure d'éthylaluminium, avec une diastéréosélectivité élevée de 92:8 en faveur du composé possédant une jonction de cycle *cis*, alors qu'une sélectivité quasi-nulle est observée en l'absence d'acide de Lewis (Schéma 98).

¹²⁰ Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127.

¹²¹ Roush, W. R.; Gillis, H. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4825.

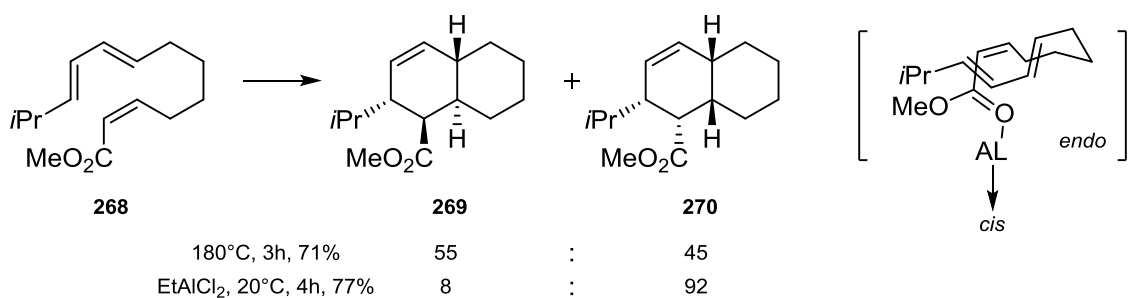


Schéma 98

Le même résultat a été mis en évidence avec le triène (*E*)-**271** qui conduit dans un rapport 88:12 aux composés **272** et **273** (Schéma 99). Dans ce cas c'est le produit **272** ayant la jonction de cycle *trans* qui est majoritaire. Il est remarquable de voir que le simple fait de changer d'un diénophile (*Z*) à un diénophile (*E*) change la configuration de la jonction de cycle majoritairement formé qui passe de *cis* à *trans*.

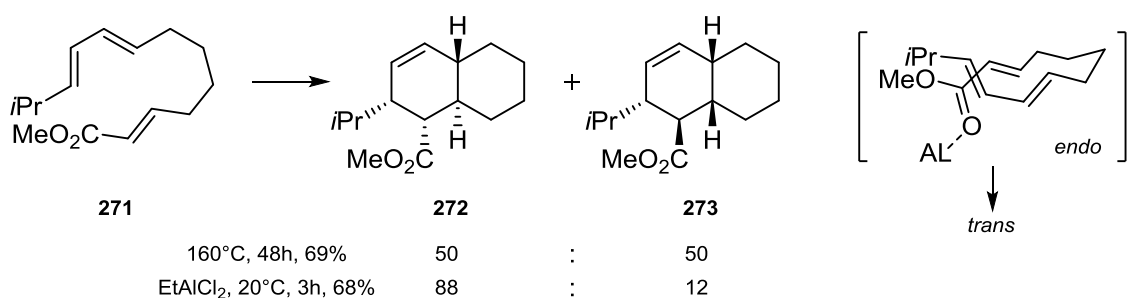


Schéma 99

Lorsque le diénophile est activé par un carbonyle présent à l'intérieur de la chaîne, les produits avec la jonction de cycle *cis* sont obtenus de façon majoritaire comme dans le cas de la cyclisation du triène **274** publiée en 1986 par l'équipe de Reissig¹²² (Schéma 100). En effet, la présence du carbonyle favorise les états de transition *endo* par recouvrement orbitalaire secondaire.

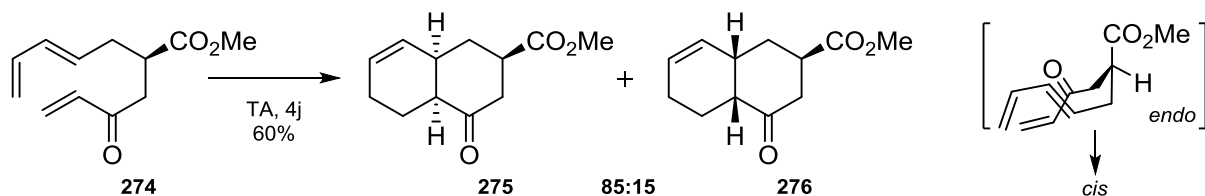


Schéma 100

¹²² Zschiesche, R.; Grimm, E. L.; Reissig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1086.

En 1978, Wilson et Mao¹²³ étudient l'influence des substituants sur le diène. Dans ce cas, seul le produit *trans* est observé lors de la cyclisation du triène **277**. La présence du méthyle sur le diène génère un encombrement stérique qui défavorise l'approche *endo* du diénophile (Schéma 101). Les travaux de l'équipe de Sakamura, décrits en 1980, confirment cette observation.¹²⁴

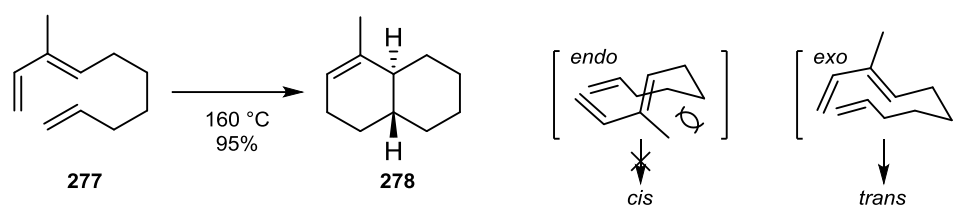


Schéma 101

La présence d'un centre asymétrique au sein de la chaîne peut influencer sur la diastéréosélectivité de la réaction, surtout si le substituant est volumineux. Il agit alors comme un auxiliaire chiral induisant une conformation préférentielle. C'est le cas dans la synthèse du produit **280** qui est obtenu de façon très majoritaire¹²⁵ et possède une jonction de cycle *trans* (Schéma 102).

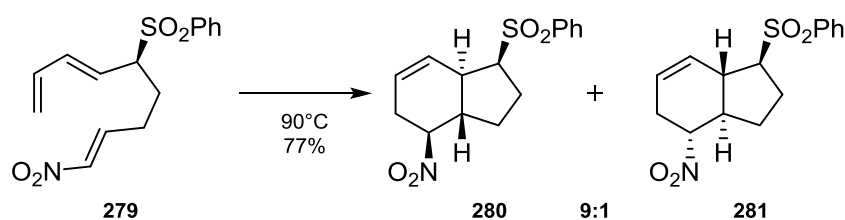


Schéma 102

L'utilisation d'un auxiliaire chiral permet également de contrôler la face d'approche du diénophile. Ainsi Evans et son équipe¹²⁶ obtiennent le bicyclic **283**, avec un contrôle total de la diastéréosélectivité, à partir du triène **282** possédant une oxazolidinone chirale qui peut ensuite être clivée (Schéma 103).

¹²³ Wilson, S. R.; Mao, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6289.

¹²⁴ Ichihara, A.; Kimura, R.; Yamada, S.; Sakamura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6353.

¹²⁵ Oppolzer, W.; Fröstl, W. *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 587.

¹²⁶ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4071.

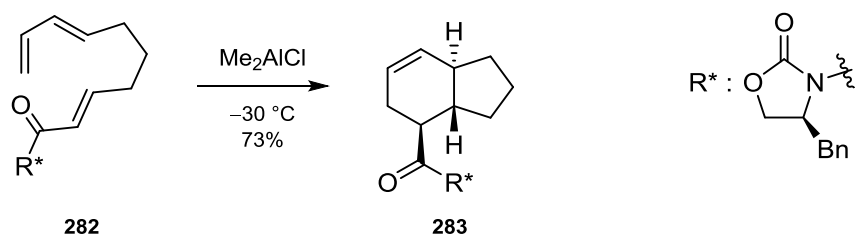


Schéma 103

De nombreuses réactions intramoléculaires de Diels-Alder stéréosélectives ont été réalisées grâce aux oxazolidinones, soit par l'introduction d'un centre asymétrique sur l'oxazolidinone, comme dans l'exemple précédent, soit par la combinaison d'une oxazolidinone achirale, présente sur le substrat avec un catalyseur chiral. Les catalyseurs au cuivre¹²⁷ ont permis la mise au point de version énantiosélective de la cycloaddition [4+2]. Evans et Johnson¹²⁸ rapportent la synthèse du dérivé **285** qui est obtenu avec une diastéréosélectivité totale et un excès énantiomérique de 96% (Schéma 104).

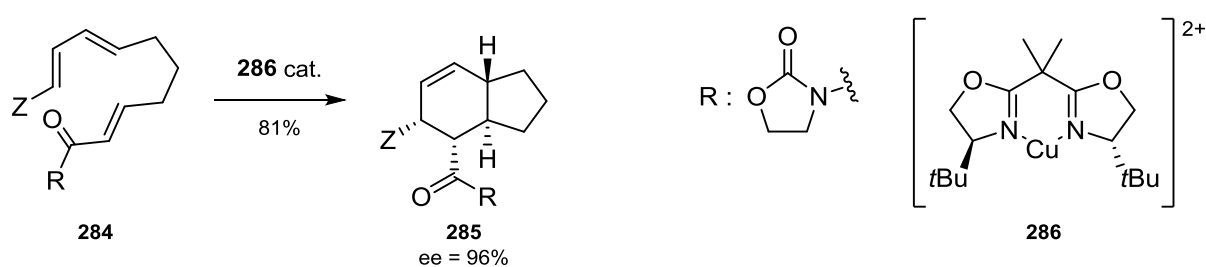


Schéma 104

Dans des exemples similaires, décrits par Narasaka et son équipe,^{129,130} un catalyseur chiral au titane a permis aux auteurs d'obtenir des molécules possédant le même motif bicyclique que le composé **285** avec des excès énantiomériques de l'ordre de 90%.

Des catalyseurs organiques ont également été utilisés pour contrôler la stéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder. Les travaux de l'équipe de MacMillan¹³¹ ont montré une très bonne énantiosélectivité des catalyseurs organiques de type imidazolidinone (Schéma 105).

¹²⁷ Reymond, S.; Cossy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359.

¹²⁸ Evans, D. A.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 786.

¹²⁹ Iwasawa, N.; Sugimori, J.; Kawase, Y.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1947.

¹³⁰ Narasaka, K.; Saitou, M.; Iwasawa, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1305.

¹³¹ Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 3.

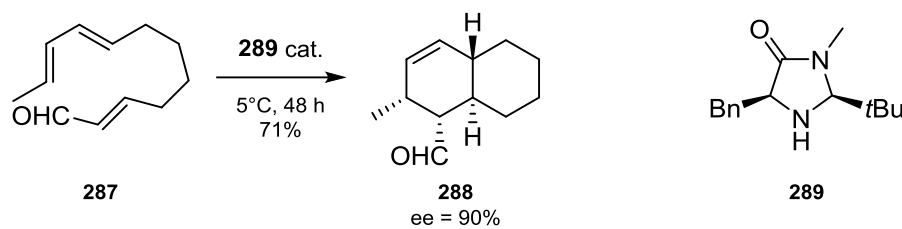


Schéma 105

D'une manière générale, la diastéréosélectivité dans la cycloaddition [4+2] intramoléculaire dépend d'effets stériques et électroniques. Elle est liée à la nature du substrat et peut être, dans certains cas, modifiée par l'utilisation d'agents externes (catalyseurs). Il est difficile de prévoir la stéréochimie des centres asymétriques formés lors de ces réactions.

La présence d'un atome d'oxygène sur un des partenaires de la réaction de Diels-Alder peut influencer la diastéréosélectivité de la jonction de cycle formé. C'est pourquoi quelques cas de cycloaddition d'hétéro-Diels-Alder seront abordés.

➤ Réaction d'hétéro-Diels-Alder intramoléculaire

Dans l'exemple décrit en 1988 par le groupe de Tietze,¹³² le composé **290** possède un carbonyle α,β -insaturé qui peut réagir comme un diène avec l'oléfine terminale pour donner le polycycle **291** avec un rendement de 75%. Le produit **291** possède très majoritairement la jonction de cycle *cis* et la sélectivité observée est due, d'après les auteurs, à l'état de transition *endo* favorisé (schéma 106).

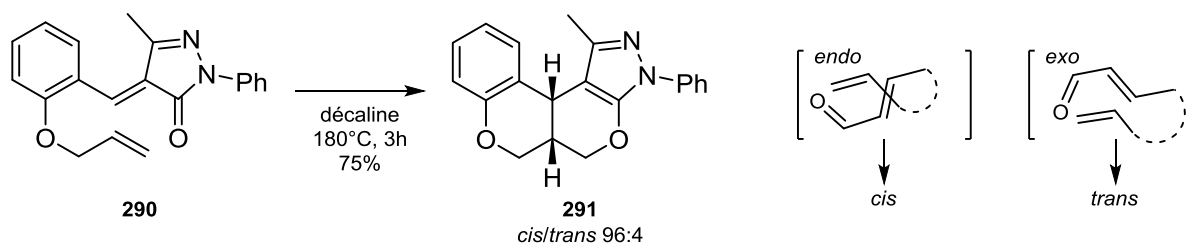


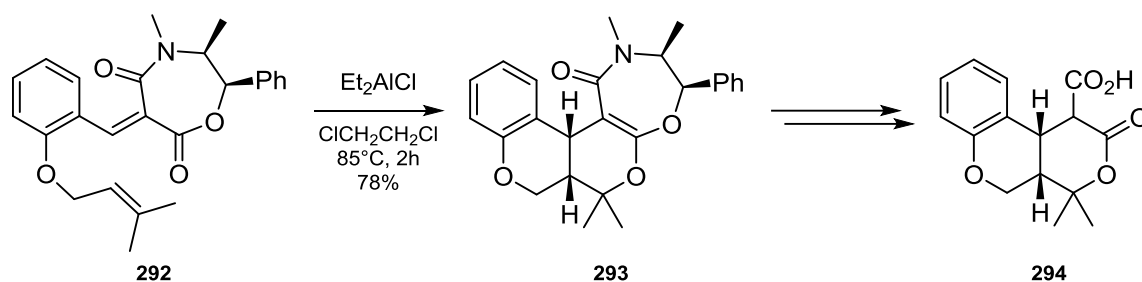
Schéma 106

Dans un exemple similaire, Tietze et son équipe utilisent l'éphédrine,¹³³ un alcaloïde naturel, comme inducteur asymétrique. Seul le produit *cis* **293** est obtenu après la réaction

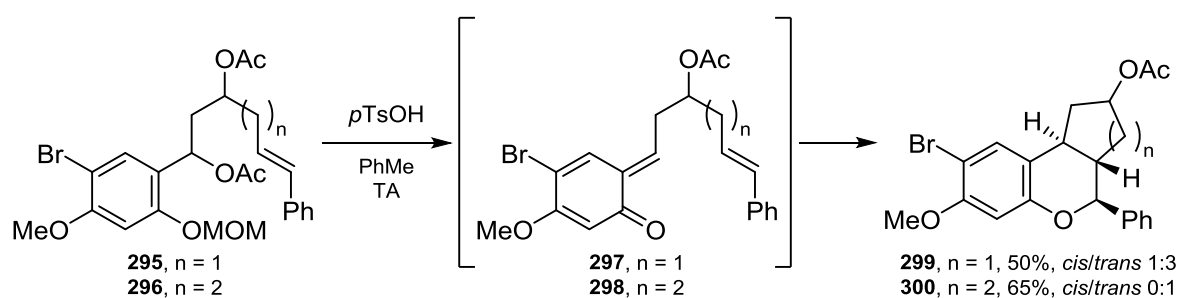
¹³² Tietze, L. F.; Brumby, T.; Pretor, M.; Remberg, G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 810.

¹³³ Tietze, L.-F.; Brand, S.; Pfeiffer, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 784.

intramoléculaire de Diels-Alder. L'éphédrine est disponible dans ses deux formes énantiomériquement pures, ce qui permet ainsi d'obtenir les deux énantiomères du composé. L'utilisation d'un acide de Lewis permet ici de diminuer la température de réaction à 85°C alors que dans l'exemple précédent il est nécessaire de chauffer à 180°C. L'inducteur chiral peut ensuite être retiré pour donner le produit correspondant **294** (schéma 107).



L'équipe de Ploypradith¹³⁴ a publié en 2010 une synthèse de chromanes fonctionnalisés dans laquelle une *ortho*-quinone est générée par le traitement en milieu acide d'un phénol protégé. La quinone réagit ensuite avec l'oléfine suivant la cycloaddition [4+2] intramoléculaire pour donner le tricyclone correspondant. Deux séries de molécules ont été synthétisées, la première comporte le motif chromane **299** fusionné avec un cyclopentane avec la jonction de cycle obtenue majoritairement *trans* (3:1). Dans la seconde série, le motif chromane **300** est fusionné avec un cyclohexane, la sélectivité est alors totale puisque seul le produit *trans* est obtenu (schéma 108). La taille du deuxième cycle formé lors de la réaction d'hétéro-Diels-Alder influence l'approche des deux partenaires et donc la diastéréosélectivité.



¹³⁴ Tummatorn, J.; Ruchirawat, S.; Ploypradith, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1445.

Dans l'exemple décrit par l'équipe de Kiyoi en 2011,¹³⁵ le diène est formé par rupture d'un cyclobutène et l'intermédiaire réagit alors avec l'aldéhyde pour donner le composé bicyclique correspondant. La position du chlore sur le cycle aromatique a un effet important sur la sélectivité observée. En effet, lorsque le composé chloré **302** subit la cycloaddition, le produit *cis*-**306** est obtenu de façon très majoritaire (93:7) alors que lorsque le produit **301** est mis en réaction, le produit *cis*-**305** est obtenu avec une sélectivité quasi-nulle (55:45) (schéma 109). D'après les auteurs, une combinaison de facteurs électroniques et stériques vient influencer la réactivité du diène et donc la sélectivité.

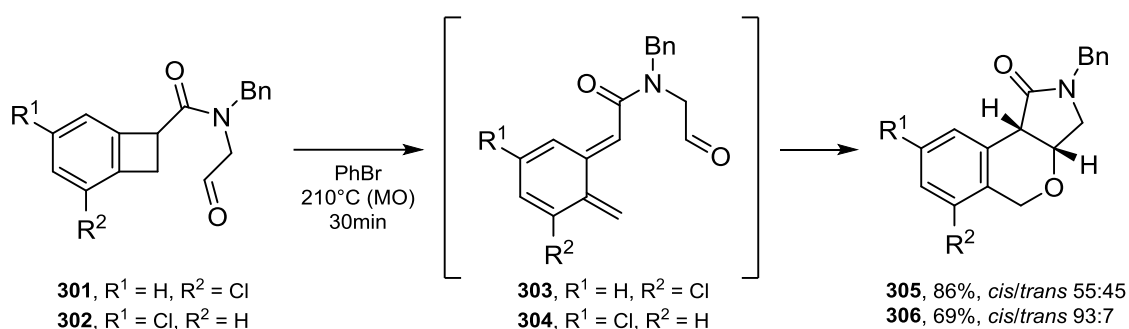


Schéma 109

Comme dans le cas de la réaction de Diels-Alder, la diastéréosélectivité de la réaction d'hétéro-Diels-Alder est dépendante de la nature du substrat et peut être influencée par la présence de centres asymétriques, de différents groupements ou par la taille des cycles formés.

Après ces études bibliographiques, la synthèse des précurseurs pour la réaction étudiée est décrite.

3) Synthèse des précurseurs de la réaction de Petasis

Nous devons donc préparer, dans un premier temps, un acide boronique diénique de type **239** et un α -hydroxy aldéhyde énantiopur de type **238** (schéma 86).

¹³⁵ Kiyoi, T.; Reid, M.; Francis, S.; Davies, K.; Laats, S.; McArthur, D.; Easson, A.-M.; Kiyoi, Y.; Tarver, G.; Caulfield, W.; Gibson, K.; Wishart, G.; Morrison, A. J.; Adam, J. M.; Ray, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3413.

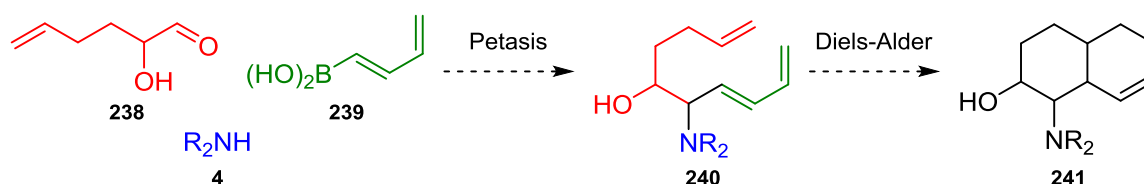


Schéma 86

La synthèse de l'acide boronique diénique **309** démarre par l'hydroboration de l'alcyne commercial **307**. La réaction est réalisée en présence d'une quantité catalytique de réactif de Schwartz,¹³⁶ de pinacolborane, sans solvant et permet d'obtenir l'estér boronique **308**, après purification, avec un rendement de 76%. L'estér boronique est ensuite déprotégé en milieu aqueux oxydant¹³⁷ pour donner l'acide boronique **309**, de manière pure grâce à un traitement acido-basique, avec un rendement de 97% (schéma 110). Cet acide boronique est très sensible et il se dégrade facilement sur silice ou à l'air. Il doit donc être conservé sous argon, à -20°C et utilisé rapidement.

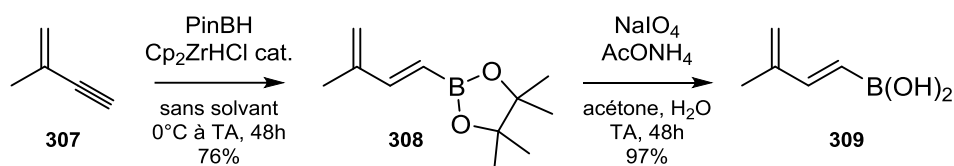


Schéma 110

Le diol **311**, précurseur de l'aldéhyde **312**, est obtenu, avec un rendement de 94% après purification, par alkylation du (*R*)-glycidol commercial **310** en présence du chlorure d'allylmagnésium.¹³⁸ Il faut ensuite oxyder sélectivement l'alcool primaire (schéma 111). Les α -hydroxy aldéhydes étant relativement sensibles, il est impératif d'utiliser des conditions d'oxydation douces. Différentes méthodes ont été essayées au sein du laboratoire et l'oxydation par le TEMPO en présence d'hypochlorite de sodium, de bromure de potassium et dans un milieu biphasique tamponné¹³⁹ s'est révélée être la plus efficace et la plus propre (travaux de thèse d'Aurélie Mathieu).

¹³⁶ Pereira, S.; Srebnik, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3127.

¹³⁷ Movassaghi, M.; Hunt, D. K.; Tjandra, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8126.

¹³⁸ Crimmins, M. T.; Ellis, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17200.

¹³⁹ Lucio Anelli, P.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559.

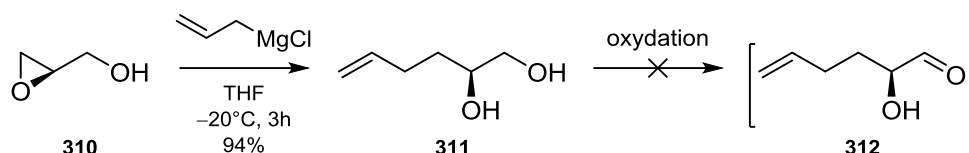
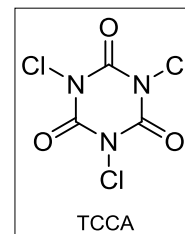


Schéma 111

Plusieurs conditions ont été testées et aucune d'elles n'a permis d'obtenir l'aldéhyde **312** (tableau 4). Les conditions usuelles utilisées au laboratoire (entrée 1) conduisent à l'époxydation de la double liaison.¹⁴⁰ Dans le cas de l'acide trichlorocyanurique (TCCA)¹⁴¹ comme co-oxydant (entrée 2), seule la dégradation des réactifs est observée. L'utilisation du *N*-chlorosuccinimide en présence de chlorure de tétrabutylammonium¹⁴² n'a pas permis de transformer le diol **311** en aldéhyde (entrée 3). Enfin le bis(acétoxy)iodobenzène¹⁴³ conduit exclusivement à l'oxydation des deux alcools (entrée 4), comme indiqué dans la littérature.¹⁴⁴



entrée	Conditions	résultats
1	TEMPO cat., NaOCl, KBr, DCM, NaHCO _{3(aq)} , 0°C, 10min	
2	TEMPO cat., TCCA, DCM, 0°C, 12h	dégradation
3	TEMPO cat., NCS, TBAC, DCM, TA, 24h	pas de réaction
4	TEMPO cat., BAIB, DCM, 0°C, 4h	

Tableau 4

Devant ces échecs, un changement de stratégie a été envisagé. La synthèse d'un autre type de squelette bicyclique a été envisagée.

¹⁴⁰ Wei, S.; Tang, Y.; Xu, X.; Xu, G.; Yu, Y.; Sun, Y.; Zheng, Y. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, *25*, 146.

¹⁴¹ De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041.

¹⁴² Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452.

¹⁴³ De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974.

¹⁴⁴ Pausacker, K. H. *J. Chem. Soc.* **1953**, 107.

4) Changement de stratégie

Le diénophile ne pouvant être porté par l'aldéhyde, nous avons décidé d'engager une allylamine qui pourrait jouer alors le rôle de partenaire pour la cyclisation. Cette séquence pourrait conduire à des bicycles 6,5 azotés de type **316** (schéma 112). Ce type de structure est moins présent dans les produits naturels que les bicycles 6,6 mais reste néanmoins intéressant d'un point de vue synthétique et pour la chimie médicinale.

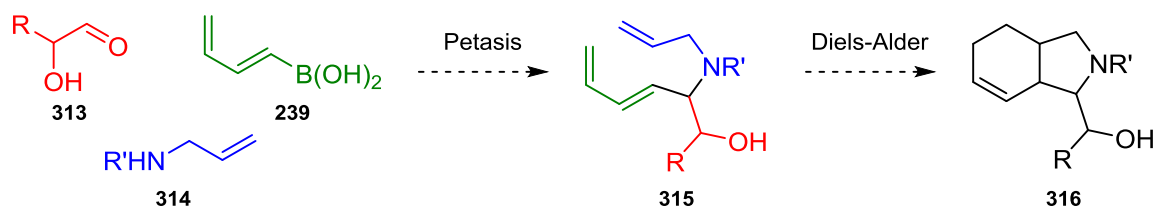


Schéma 112

Quelques produits naturels intéressants possèdent un squelette bicyclique 6,5 azoté, comme la spéradine A (**317**), un alcaloïde pentacyclique isolé du champignon *aspergillus tamarii*,¹⁴⁵ qui a montré une activité biologique antimicrobienne (schéma 113).

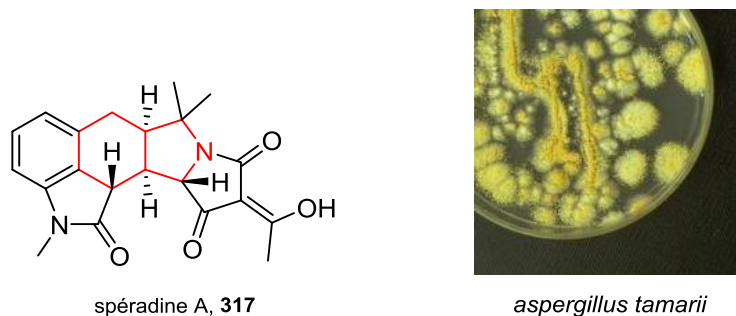


Schéma 113

Les cytochalasines représentent une grande famille de mycotoxines. Elles comportent un squelette commun de type perhydroisoindole et sont connues pour être de bons inhibiteurs de l'actine,¹⁴⁶ une protéine impliquée dans la division cellulaire. Par exemple, la cytochalasine Z10 (**318**) isolée à partir d'un champignon du genre *spicaria elegans*¹⁴⁷ possède un squelette

¹⁴⁵ Tsuda, M.; Mugishima, T.; Komatsu, K.; Sone, T.; Tanaka, M.; Mikami, Y.; Shiro, M.; Hirai, M.; Ohizumi, Y.; Kobayashi, J. i. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3227.

¹⁴⁶ Cooper, J. A. *J. Cell Biol.* **1987**, *105*, 1473.

¹⁴⁷ Liu, R.; Lin, Z.; Zhu, T.; Fang, Y.; Gu, Q.; Zhu, W. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1127.

bicyclique 6,5 très fonctionnalisé. Ce type de structure est également intéressant pour la chimie médicinale puisque des produits synthétiques de type **319** ont montrés des activités biologiques puissantes d'antagoniste du récepteur neurokinine-1 (schéma 114).¹⁴⁸ Ce récepteur biologique est présent dans le cerveau et il est impliqué dans de nombreux processus biologiques (modulation du système nerveux central).¹⁴⁹

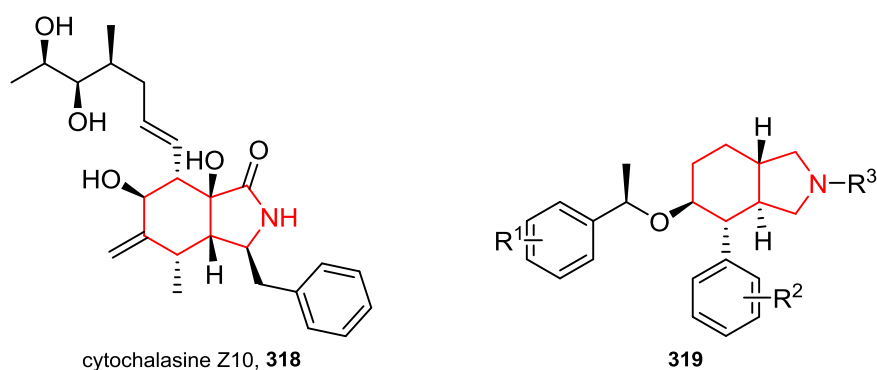


Schéma 114

Pour évaluer notre stratégie de synthèse de perhydroisoindole, il est important d'étudier quelques synthèses publiées de composés du même type.

5) Synthèses décrites de bicycles 6,5 azotés

De nombreuses synthèses de bicycles 6,5 azotés de type perhydroisoindole utilisent une réaction de Diels-Alder intramoléculaire avec le furane comme diène. Par exemple, la synthèse publiée en 1984 par Jung et Street¹⁵⁰ démarre avec un furane aminé **320** sous forme racémique. Ce composé **320** subit une acylation en présence d'un chlorure d'acide α - β insaturé. L'amide **321** obtenu est ensuite chauffé à reflux du toluène pendant 1 heure pour donner le composé bicyclique **322** avec un rendement quantitatif et sous forme d'un seul diastéréoisomère (schéma 115). Cette stratégie de synthèse permet d'obtenir un produit

¹⁴⁸ Jiang, J.; Bunda, J. L.; Doss, G. A.; Chicchi, G. G.; Kurtz, M. M.; Tsao, K.-L. C.; Tong, X.; Zheng, S.; Uthagrove, A.; Samuel, K.; Tschirret-Guth, R.; Kumar, S.; Wheeldon, A.; Carlson, E. J.; Hargreaves, R.; Burns, D.; Hamill, T.; Ryan, C.; Krause, S. M.; Eng, W.; DeVita, R. J.; Mills, S. G. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3039.

¹⁴⁹ Hale, J. J.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Finke, P. E.; Cascieri, M. A.; Sadowski, S.; Ber, E.; Chicchi, G. G.; Kurtz, M.; Metzger, J.; Eiermann, G.; Tsou, N. N.; Tattersall, F. D.; Rupniak, N. M. J.; Williams, A. R.; Rycroft, W.; Hargreaves, R.; MacIntyre, D. E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4607.

¹⁵⁰ Jung, M. E.; Street, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8327.

relativement complexe de manière rapide. La diastéréosélectivité est totale avec des produits synthétisés sous forme racémique.

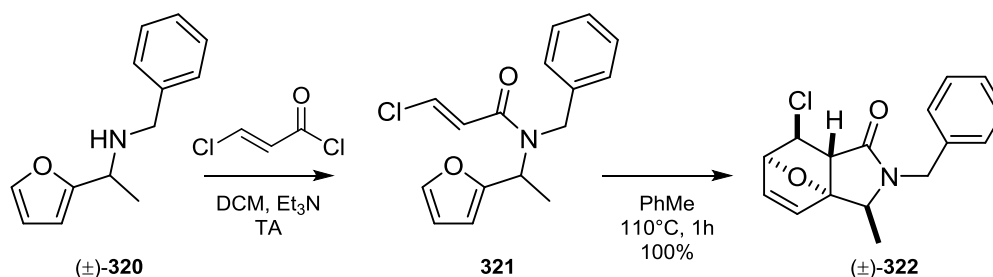


Schéma 115

Une approche intéressante décrite par l'équipe de Namboothiri en 2005¹⁵¹ utilise un furane **323** avec un groupement nitro-vinyle. Ce furane est mis en présence de diallylamine et chauffé à reflux du THF pendant 7 jours. Après l'addition 1,4 de l'amine sur le nitro-vinyle, le composé **324** subit une réaction intramoléculaire de Diels-Alder pour conduire dans un mélange 8:2 aux composés **325** et **326** avec un rendement de 45% (schéma 116). Cette synthèse est intéressante puisque l'intermédiaire **324** n'est pas isolé et la séquence a lieu selon un procédé domino. Cependant le rendement reste modeste malgré un temps de réaction relativement long et les produits sont obtenus sous forme racémique.

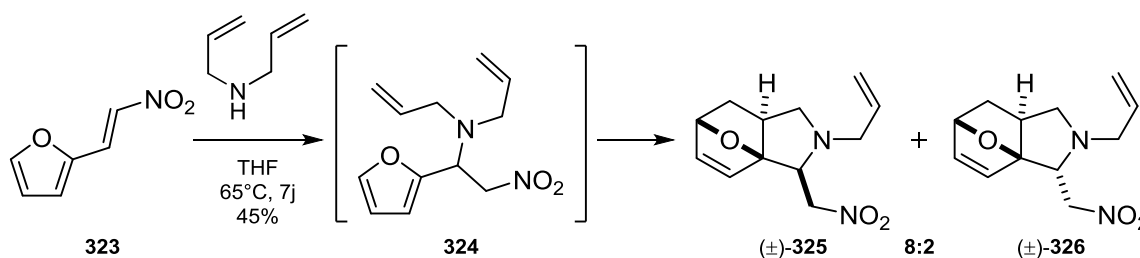
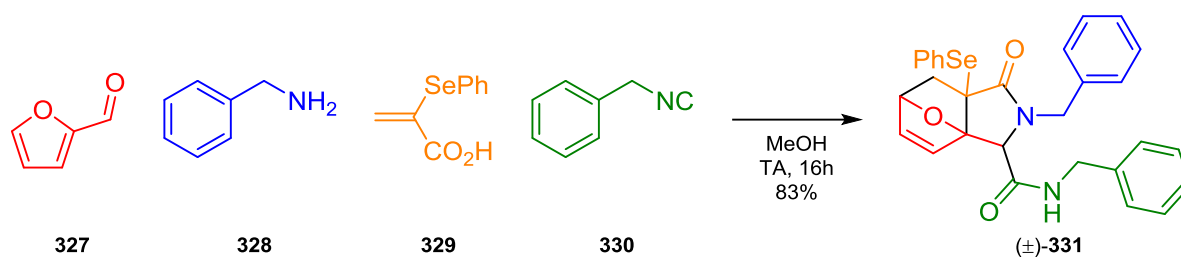


Schéma 116

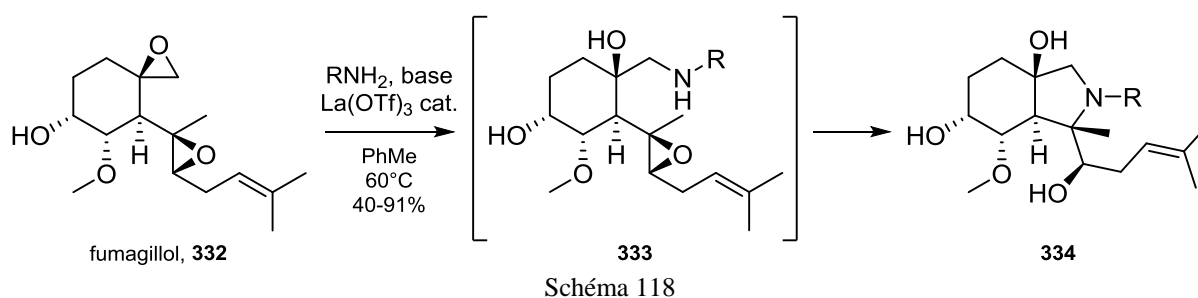
Une autre méthode de synthèse rapide de perhydroisoindoles, décrite en 2009 par Xu et Huang,¹⁵² utilise une réaction domino Ugi Diels-Alder. Dans le cas de l'utilisation du furfural **327** en présence de benzylamine **328**, de l'oléfine **329** et du benzylnitrile **330**, le produit **331** est obtenu, sous forme racémique, avec 83% de rendement (schéma 117). Cette stratégie permet une économie d'étapes importante.

¹⁵¹ Namboothiri, I. N. N.; Ganesh, M.; Mobin, S. M.; Cojocar, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2235.

¹⁵² Huang, X.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8859.



En 2011, Snyder et Porco rapportent la synthèse de composés de type perhydroisoindole¹⁵³ par « remodelage » d'un produit naturel, le fumagillol (**332**) obtenu par culture du champignon du genre *aspergillus fumigatus*. Le fumagillol (**332**) est mis en présence d'une amine et d'un catalyseur, le triflate de lanthane, ce qui conduit selon un procédé domino au produit bicyclique **334** par l'ouverture successive des deux époxydes. Cette stratégie permet d'obtenir en une étape des bicycles 6,5 azotés hautement fonctionnalisés et énantiopurs à partir d'un produit naturel accessible en grande quantité (schéma 118).



Pour valider notre stratégie de synthèse envisagée, il suffit de synthétiser un α -hydroxy aldéhyde saturé et de le tester dans la réaction de Petasis avec le diène **309** et la diallylamine.

6) Synthèse des précurseurs

La synthèse de ce type d'aldéhyde est bien connue au laboratoire. Dans un premier temps, le (*R*)-glycidol commercial **310** est protégé par un groupement silylé pour donner l'époxyde **335** avec un rendement de 83% après purification. Puis l'époxyde **335** est ouvert par alkylation en présence de *n*butyl lithium et d'iodure de cuivre et le diol **336** est obtenu après déprotection de l'alcool primaire par le fluorure de tétrabutylammonium avec un rendement de 81% pour deux étapes. Enfin l'oxydation sélective de l'alcool primaire par le TEMPO en présence

¹⁵³ Balthaser, B. R.; Maloney, M. C.; Beeler, A. B.; Porco, J. A.; Snyder, J. K. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 969.

d'hypochlorite de sodium comme co-oxydant permet d'obtenir l'aldéhyde **337** de manière quantitative (schéma 119). Cet aldéhyde est volatil et il est donc difficile à purifier. Cependant la réaction d'oxydation est totale et l'aldéhyde obtenu étant relativement propre, il est donc engagé sans purification dans la réaction de Petasis.

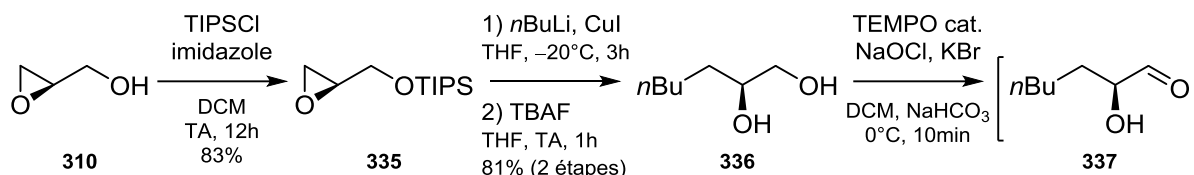


Schéma 119

7) Réaction de Petasis Diels-Alder

L'aldéhyde **337** est alors mis à réagir dans une réaction de Petasis en présence de diallylamine commerciale **215** et de l'acide boronique **309** précédemment synthétisé (schéma 120). Les travaux précédents réalisés au laboratoire ont montré que les quantités optimales pour ce type de réaction sont 2 équ. d'aldéhyde, 2 équ. d'amine et 1 équ. d'acide boronique. Un excès d'acide boronique étant néfaste à la réaction, c'est donc ce dernier qui est le réactif limitant.

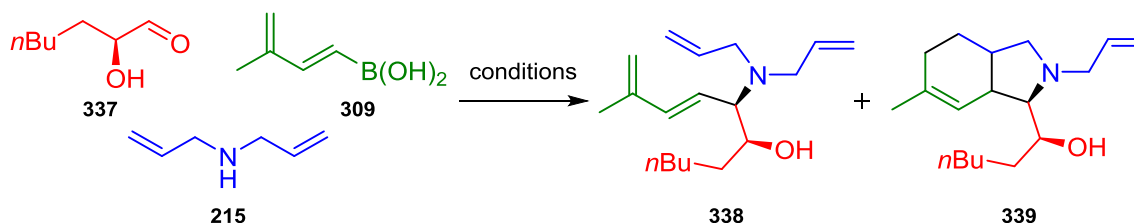


Schéma 120

Ces quantités ont donc été utilisées pour cette étude d'optimisation des conditions réactionnelles (tableau 5). Dans un premier temps, la réaction a été réalisée dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 4 jours (entrée 1). De manière surprenante, seul le produit **339** issu de la réaction de Petasis suivie de la cycloaddition est isolé avec un rendement de 24%. Aucun produit acyclique **338** n'est observé lors de l'analyse RMN ¹H du brut réactionnel. De plus, cette analyse montre également la présence d'un unique diastéréoisomère. Ce résultat est très intéressant puisqu'il démontre que la séquence Petasis Diels-Alder a lieu dans le même contenant et de manière diastéréosélective. La présence de l'hexafluoroisopropanol (HFIP) comme co-solvant permet de diminuer le temps de réaction et

le produit **339** est obtenu avec 61% de rendement après 12 heures de réaction (entrée 2). Quand le milieu réactionnel est chauffé à 50°C, la présence de HFIP permet d'augmenter le rendement de synthèse du produit **339** qui atteint alors 84% (entrée 4) alors qu'en son absence le rendement est de 42% seulement (entrée 3). L'utilisation du réacteur micro-ondes pour chauffer le milieu réactionnel à 120°C permet de réduire le temps de réaction à 30 minutes et le produit désiré **339** est alors obtenu avec un rendement de 91% (entrée 6). La présence de l'HFIP dans les conditions micro-ondes est également utile puisqu'en son absence la température n'atteint pas 120°C¹⁵⁴ et le produit **339** est alors isolé avec un rendement de 20% (entrée 5).

entrée	solvant	T (°C)	t (h)	338 (%)	339 (%)
1	DCM	TA	96	-	24
2	DCM/HFIP ^a	TA	12	-	61
3	DCM	50	12	-	42
4	DCM/HFIP ^a	50	12	-	84
5	DCM	90 (MO)	0.5	-	20
6	DCM/HFIP ^a	120 (MO)	0.5	-	91

Conditions : aldéhyde 2 éq., amine 2 éq., acide boronique 1 éq., C(acide boronique) = 0,2 M
a : mélange 9:1, MO : micro-ondes

Tableau 5

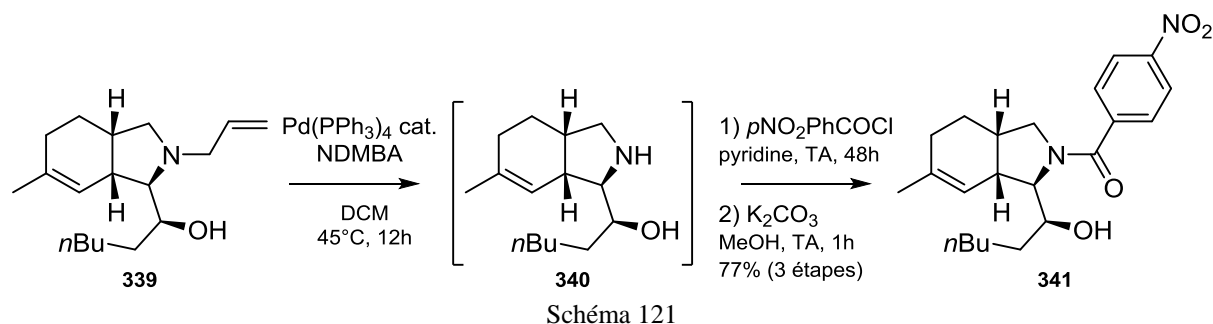
De manière surprenante le produit acyclique **338** n'est pas observé quelles que soient les conditions utilisées. Les deux réactions, Petasis et Diels-Alder, ont lieu dans le même contenant et se déroulent donc selon un procédé domino. Après ces expériences d'optimisation, les conditions qui seront retenues pour la suite de l'étude sont l'utilisation du réacteur micro-ondes à 120°C pendant 30 minutes avec le mélange DCM/HFIP (9:1) comme solvant (entrée 6). Après avoir synthétisé le produit **339**, il est nécessaire de déterminer sa structure et la stéréochimie des centres asymétriques formés.

8) Détermination de la structure du composé **339**

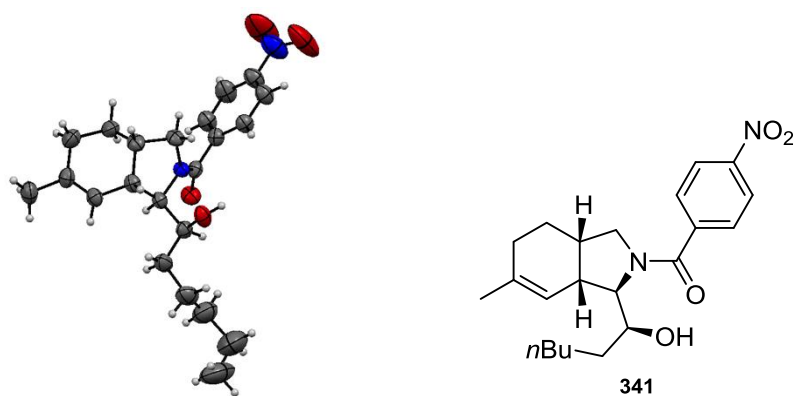
L'analyse par RMN du produit **339** n'a pas permis de déterminer clairement la stéréochimie des deux centres asymétriques créés lors de la cyclisation. Dans le but d'obtenir un cliché de diffraction des rayons X, le produit **339** a subi une déallylation par réaction de Tsuji-Trost

¹⁵⁴ Le réacteur micro-ondes CEM utilisé étant assez ancien, sa performance en terme de puissance est faible.

catalysée par le palladium en présence d'acide-*N,N*-diméthylbarbiturique (NDMBA).¹⁵⁵ L'amine **340** formée est ensuite acylée par le chlorure d'acide *para*-nitrobenzoïque puis subit une hydrolyse basique de l'ester pour donner le composé **341** avec un rendement de 77% pour 3 étapes (schéma 121).



Ce composé a pu être recristallisé rendant l'analyse par diffraction des rayons X possible, analyse réalisée par Pascal Retailleau. La jonction de cycle obtenue est donc *cis* avec les 2 hydrogènes vers l'avant du plan (schéma 122). L'approche du diénophile vers le diène est donc de type *endo*. La sélectivité faciale sur le diénophile est également élevée puisque l'addition du diène a lieu seulement sur la face *Re* du diénophile. L'état de transition *endo* est très favorisé dans le cas de diénophile activé, cependant pour les diénophiles non-activés aucune des deux approches possibles n'est a priori plus favorable.



¹⁵⁵ Garro-Helion, F.; Merzouk, A.; Guibe, F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6109.

9) Réactivité des diènes et diénophiles non-activés

Il est relativement rare de trouver des exemples de réaction de Diels-Alder intramoléculaire avec des partenaires non activés réalisée à température ambiante. Une étude réalisée par les équipes de Kendall Houk et Elizabeth Krenske¹⁵⁶ montrent que la proximité spatiale des partenaires joue un rôle déterminant dans ce type de réaction. Les auteurs ont étudié la cyclisation du triène **264**. La réaction est réalisée à 160°C dans le cyclohexane pendant 90 heures pour donner le produit cyclique **265** avec 46% de rendement. La modélisation moléculaire de l'état de transition de cette transformation indique une barrière d'activation d'environ 33 kcal/mol. Cette valeur est relativement élevée en comparaison avec la valeur calculée de 27 kcal/mol pour la cyclisation du produit **342** qui a lieu à température ambiante (schéma 123). Les auteurs expliquent que la conformation de la molécule **342** induit une grande proximité du diène et du diénophile facilitant grandement la formation du produit polycyclique **343**.

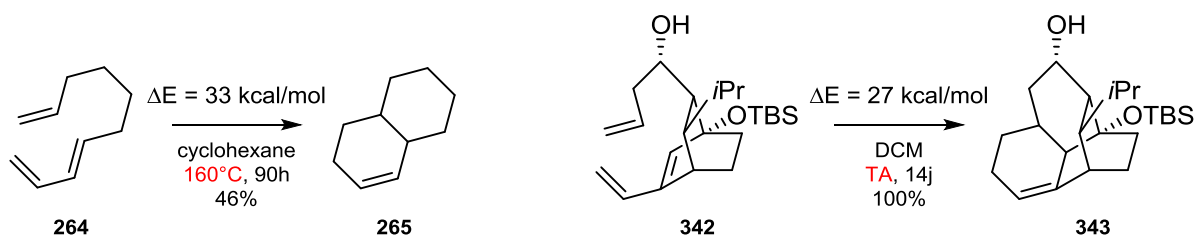


Schéma 123

10) Modélisation moléculaire de l'état de transition de la cycloaddition

Pour tenter de comprendre la grande sélectivité de la cyclisation et l'absence de produit acyclique même lorsque la réaction est réalisée à température ambiante, une étude de modélisation moléculaire a été réalisée par Marie-Élise Tran et Bogdan Iorga. En effet, il est surprenant que la cycloaddition ait lieu à température ambiante. Il est usuel de devoir chauffer un triène non activé pour pouvoir réaliser la cyclisation. Pour simplifier les calculs, le produit **Da** a été pris en compte. Les conformères **C1a-4a** sont les structures de « pré-attaque », ils possèdent la bonne disposition des partenaires pour conduire ensuite à l'état de transition correspondant. Ces conformères sont en équilibre et l'échange est rapide puisque les valeurs d'énergie relative sont plus hautes de 4,7 – 9,4 kcal/mol par rapport au conformère **Da** le plus

¹⁵⁶ Krenske, E. H.; Perry, E. W.; Jerome, S. V.; Maimone, T. J.; Baran, P. S.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3016.

stable (voir schéma 126). Les quatre états de transition possibles ont ensuite été construits, selon deux approches *endo* (**ET1a** et **ET2a**) et deux approches *exo* (**ET3a** et **ET4a**), conduisant ainsi aux quatre diastéréoisomères possibles, deux possèdent la jonction de cycle *cis* et les deux autres la jonction *trans* (schéma 124). Une fois les calculs réalisés, plusieurs points viennent éclairer la situation. D'abord il y a une liaison hydrogène entre l'alcool et l'amine dans tous les états de transition, ce qui pourrait participer à la pré-organisation des partenaires de la cyclisation. La barrière d'activation de la réaction est relativement basse, environ 20 kcal/mol, ce qui est compatible avec des conditions de réactions douces. La cycloaddition est également irréversible puisque la barrière d'activation de la réaction de rétro-Diels-Alder est d'environ 60 kcal/mol, ce qui est très haut et indique que la réaction est sous contrôle cinétique. L'état de transition le plus favorisé **ET1a** possède un niveau d'énergie de 23 kcal/mol et mène à la formation du produit **P1a** avec la jonction de cycle *cis* et la même configuration relative que les produits obtenus de manière expérimentale. La distribution de Boltzmann indique la proportion entre les quatre conformères. Dans ce cas, la distribution de Boltzmann montre les proportions suivantes pour les conformères **C1a** à **C4a** : 28,0% / 1,6% / 70,4% / 0,0%. Le conformère **C3a** est majoritaire, le conformère **C1a** est présent alors que les conformères **C2a** et **C4a** sont quasi-inexistants. Les vitesses de réaction relative pondérées par la distribution de Boltzmann ont été calculées pour chaque conformère et sont les suivantes pour les conformères **C1a** à **C4a** : 5300 / 1 / 4 / 4. Ces valeurs indiquent que le conformère **C1a** réagit très vite (1325 fois plus vite que le conformère **C3a**) et déplace l'équilibre entre les conformères pour conduire au produit **P1a**. Le produit **P1a** est également le plus stable puisqu'il possède le niveau d'énergie le plus bas (-35,6 kcal/mol). Cependant la réaction étant irréversible, ce paramètre n'entre pas en compte dans l'équation énergétique de la réaction. Ces informations montrent clairement que la formation du produit **P1a** est très favorisée et permet de confirmer la sélectivité de la réaction.

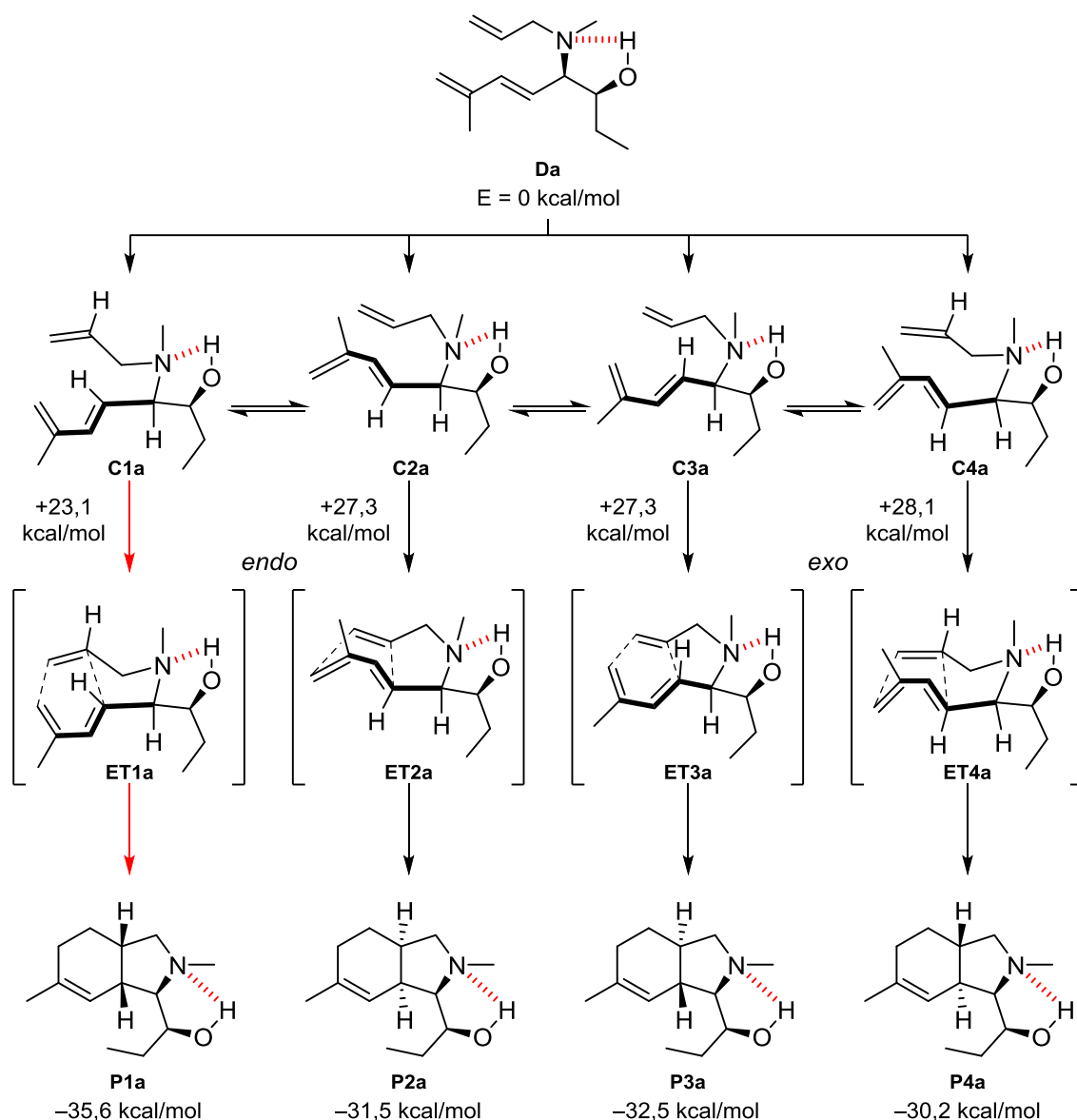


Schéma 124

Il est également possible que la cycloaddition ait lieu directement sur le produit **Db** possédant l'alcool sous forme de borate issu de la réaction de Petasis. Ce cas a également été envisagé et les quatre états de transition ont été modélisés. Il apparaît qu'il y a également une liaison hydrogène entre un alcool du borate et l'amine dans les quatre intermédiaires possibles (schéma 125). Pour cette série, la distribution de Boltzmann des conformères **C1b** à **C4b** est la suivante : 71,3% / 0,3% / 28,3% / 0,1%. C'est alors le conformère **C1b** qui est majoritaire. Les vitesses de réaction relative pondérée par la distribution de Boltzmann sont les suivantes 34000 / 1 / 34 / 89 et indiquent également que le conformère **C1b** réagit de manière très rapide par rapport aux autres conformères (1000 fois plus vite que le conformère **C3b**). Les valeurs des énergies des états de transition sont également favorables à la formation du

produit **P1b** puisque la valeur de **ET1b** est la plus basse (22,4 kcal/mol). Ces analyses sont proches des résultats obtenus dans le calcul réalisé sans la présence du bore. Ces résultats montrent que quel que soit l'espèce réactive, avec bore ou sans bore, l'état de transition conduisant au produit de même configuration que celui obtenu par l'expérience est très favorisé. La comparaison des deux systèmes, avec bore ou sans bore, ne permet pas de trancher clairement en faveur de l'un ou l'autre intermédiaire réactionnel (alcool ou borate).

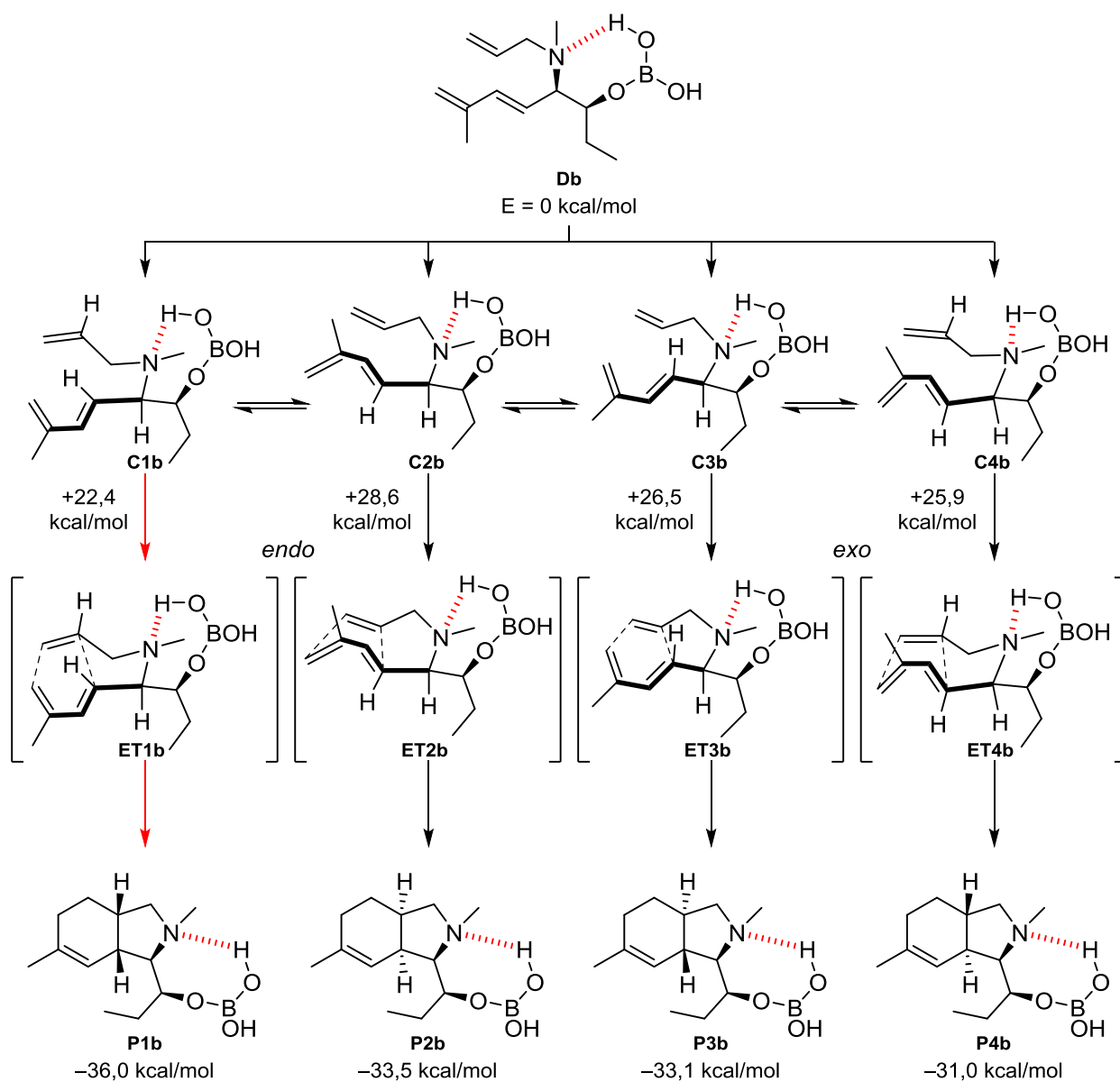


Schéma 125

Dans le diagramme ci-dessus (schéma 126) sont récapitulées toutes les valeurs des énergies pour les deux séries, avec bore et sans bore, ainsi que les distributions de Boltzmann des conformères et les vitesses relatives de réaction.

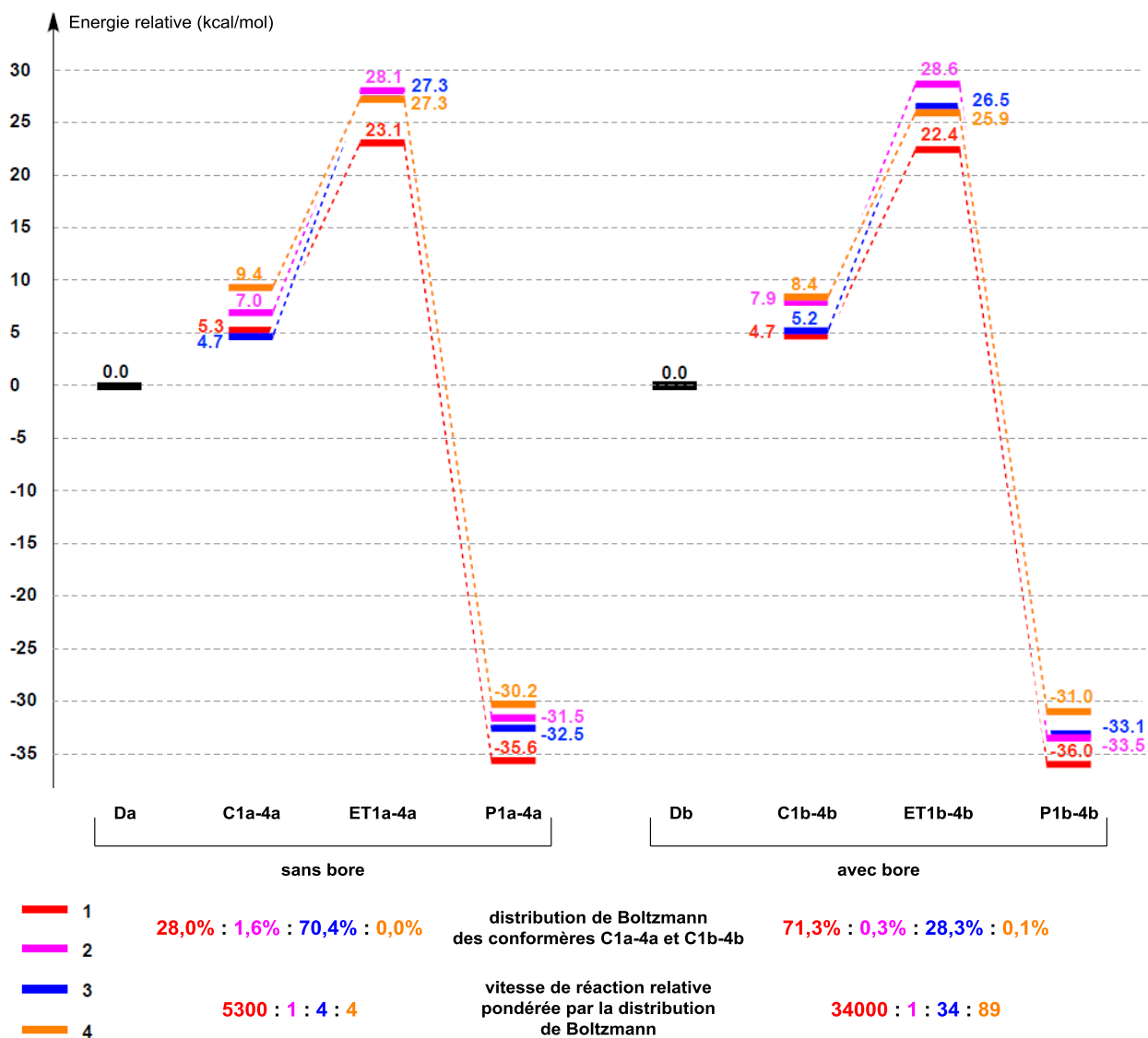


Schéma 126

Aucune méthode similaire de synthèse de ce type de structure obtenu de manière énantio pure n'était publiée à ce jour, il semblait donc intéressant d'exemplifier la méthodologie pour étudier son étendue. Pour cela, différents partenaires pour la réaction ont été synthétisés et testés.

11) Exemple de variation des aldéhydes

Dans un premier temps quelques aldéhydes ont été synthétisés, suivant la séquence précédemment décrite. Les diols **344** et **345** sont synthétisés avec des rendements respectifs de 75% et 78% pour 2 étapes. Après l'étape d'oxydation, deux aldéhydes sont alors obtenus, le premier porte un groupement isopropyle (produit **346**) et le deuxième phényle (produit **347**) (schéma 127).

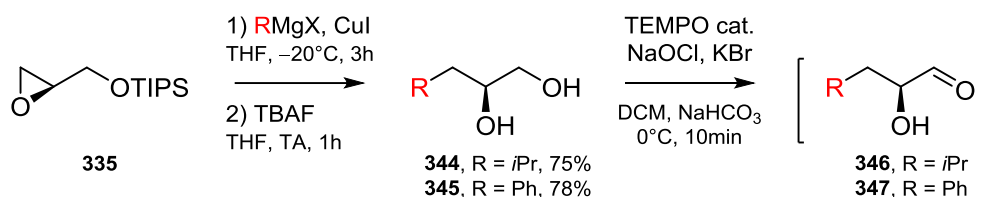


Schéma 127

Il est également possible d'obtenir l'aldéhyde **349** à partir du diol insaturé **311** synthétisé précédemment. L'oléfine terminale du composé **311** non isolé est réduite par hydrogénation et le diol saturé **348** est alors obtenu avec 76% de rendement pour 2 étapes. L'aldéhyde **349** est alors synthétisé par oxydation sélective au TEMPO en présence d'hypochlorite de sodium du diol **348** (schéma 128).

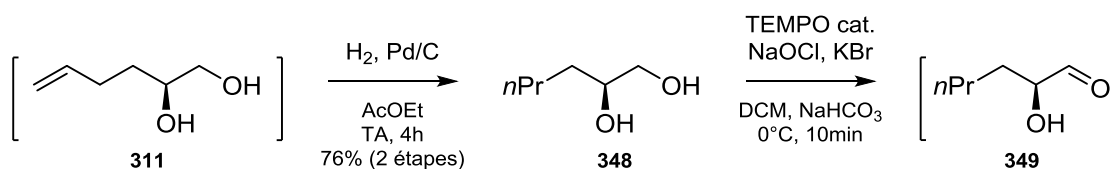


Schéma 128

Les aldéhydes **346** et **347** sont alors engagés dans la cascade Petasis Diels-Alder dans les conditions optimisées (chauffage à 120°C par irradiation micro-ondes pendant 30 minutes dans le mélange DCM/HFIP 9:1). Les bicycles **350** et **351** sont synthétisés avec des rendements respectifs de 71% et 75% (schéma 129). En comparant avec le produit **339** obtenu précédemment, on note que la réactivité des aldéhydes est similaire indépendamment du groupement porté par ceux-ci. La pureté optique du produit **351** a été vérifiée par HPLC chirale en comparant avec le racémique. L'analyse montre la présence d'un seul énantiomère ($ee > 99\%$) et démontre bien qu'il n'y pas d'épimérisation de l'aldéhyde au cours de la réaction.

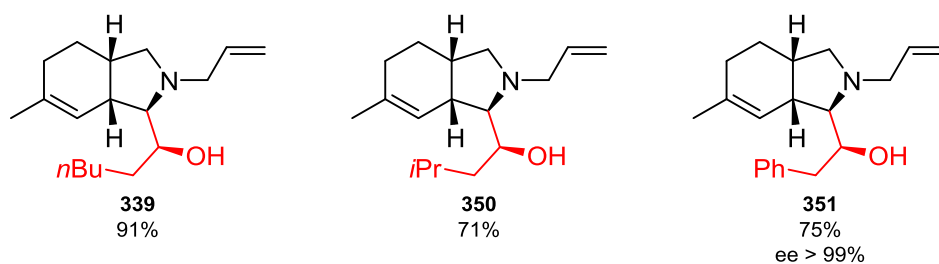


Schéma 129

Les sucres sont également une source d' α -hydroxy aldéhyde énantiopur et sont connus pour bien réagir dans la réaction de Petasis.^{157,158} Il est donc très probable qu'ils soient également réactifs dans la réaction de Petasis Diels-Alder. Il faut cependant augmenter la proportion de HFIP dans le mélange de solvant afin de bien solubiliser les réactifs et un mélange DCM/HFIP (1:1) a donc été utilisé. Lorsque que le D-ribose (**352**) est introduit en tant qu'aldéhyde de départ, le composé bicyclique **353** est obtenu avec un rendement de 73%. L'utilisation du D-fucose (**354**) conduit au produit **355** avec un rendement de 64% (schéma 130). Ainsi les sucres montrent une bonne réactivité dans la réaction domino Petasis Diels-Alder et permettent d'obtenir des composés bicycliques possédant une chaîne polyhydroxylée.

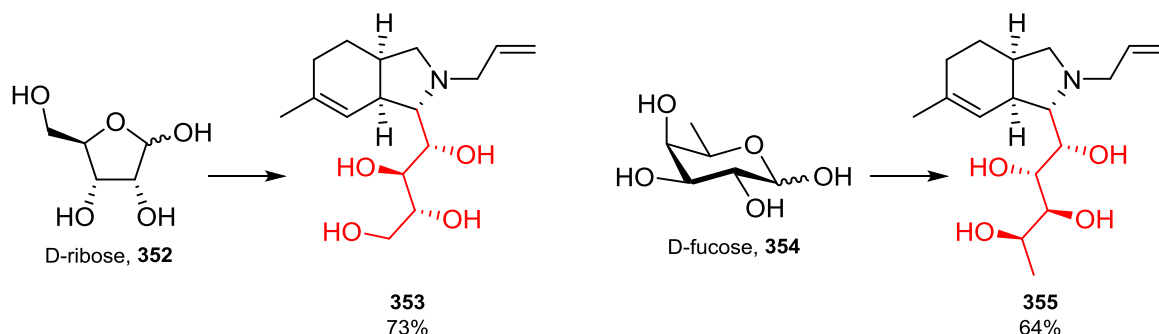


Schéma 130

Ensuite, nous avons tenté la synthèse d'un aldéhyde possédant un groupement bromo-aryle afin de réaliser après la réaction de Petasis Diels-Alder un couplage intramoléculaire de Heck¹⁵⁹ entre ce dérivé bromé et la double liaison présente sur le squelette bicyclique.

¹⁵⁷ Hong, Z.; Liu, L.; Hsu, C. C.; Wong, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7417.

¹⁵⁸ Davis, A. S.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3139.

¹⁵⁹ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.

Cette réaction pourrait conduire à des structures polycycliques de type **358** comportant un cycle à 7 chaînons (schéma 131). Pour cela, la synthèse de l'aldéhyde phénylbromé **356** a été envisagée.

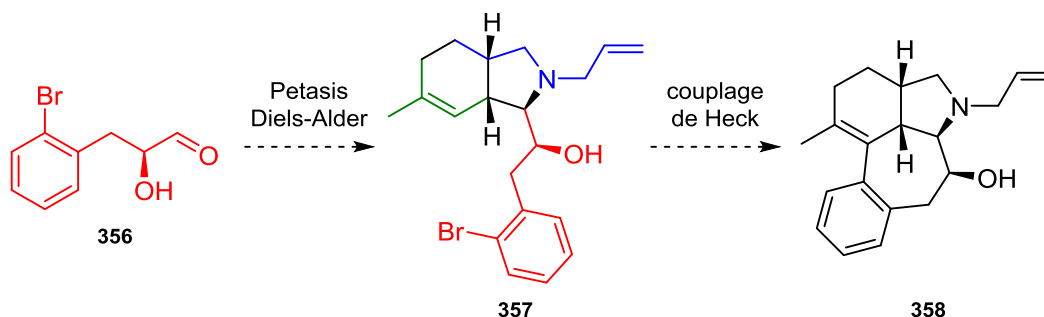


Schéma 131

Selon les travaux de l'équipe de Paul Knochel,¹⁶⁰ il est possible de former la magnésien **360** à partir du 1,2-dibromobenzène **359** par échange halogène-métal avec le chlorure d'isopropylmagnésium. Ce dernier est commercial et complexé par le chlorure de lithium ce qui permet d'augmenter sa réactivité. La réaction a donc été conduite suivant les conditions décrites par Knochel mais après ajout de l'époxyde **335** et agitation pendant 3 heures aucun produit désiré **361** n'est isolé et le substrat **335** n'a pas pu être récupéré (schéma 132).

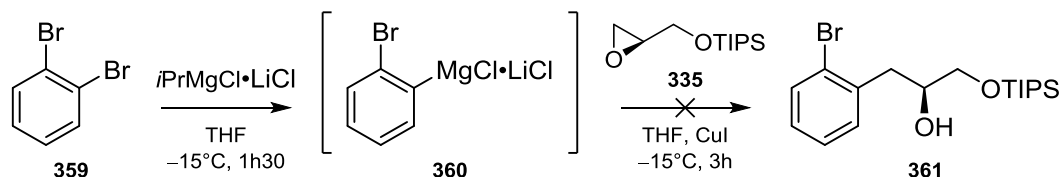


Schéma 132

Des conditions plus classiques de formation de magnésien ont également été testées. Le dibromobenzène **359** est mis en présence d'un équivalent de magnésium et agité pendant 1 heure. De la même manière que précédemment aucun produit **361** ni substrat n'ont été isolés après introduction de l'époxyde **335** (schéma 133).

¹⁶⁰ Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.

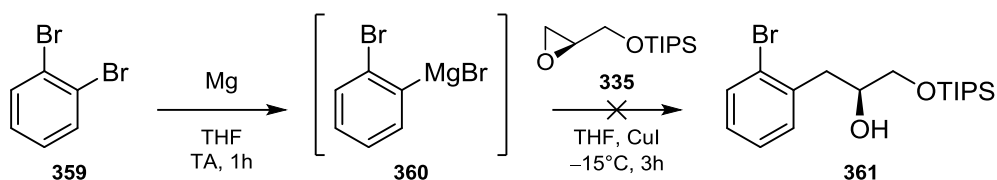


Schéma 133

Enfin la réaction a été conduite sur le 1,3-dibromobenzène **362** avec un équivalent de magnésium et après ajout de l'époxyde **335** et agitation pendant 3 heures le produit désiré **364** a été isolé avec 56% de rendement. Après analyses complètes par RMN, il s'agit en réalité d'un mélange des produits **364** et **365** (schéma 134). Une partie du produit a donc perdu son atome de brome. Le mélange est inséparable sur colonne de silice et colonne d'exclusion stérique.

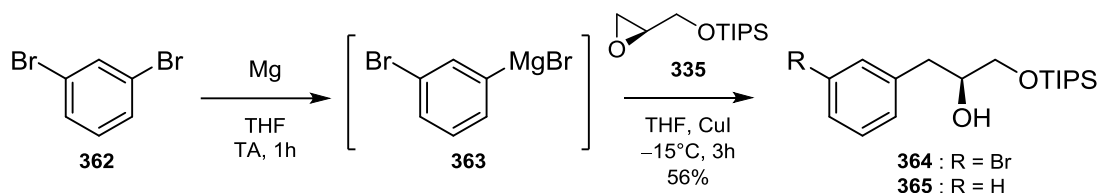


Schéma 134

Plusieurs explications sont possibles pour expliquer la formation du mélange de produits. D'abord le magnésien **363** préparé peut effectuer un échange halogène-métal sur lui-même et conduire à un mélange statistique entre le di-magnésien **366** et le 1,3-dibromobenzène **362** initial (schéma 135).¹⁶¹

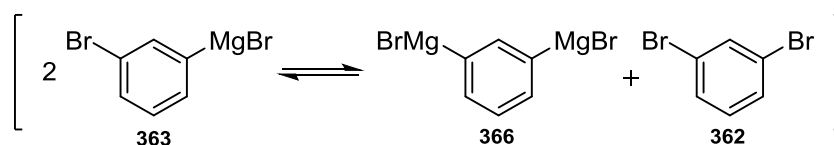
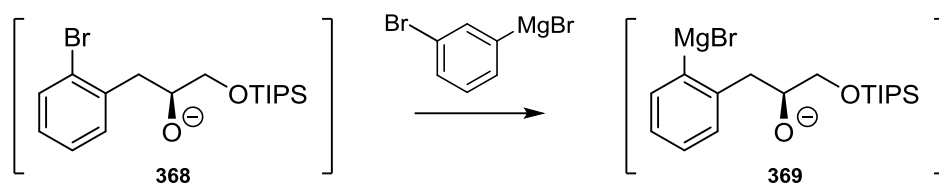


Schéma 135

Il est également possible que l'échange ait lieu après la formation du produit désiré **368** et soit responsable de la présence du produit réduit **365** (schéma 136).

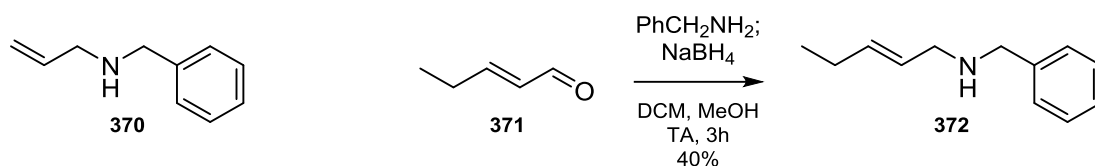
¹⁶¹ Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302.



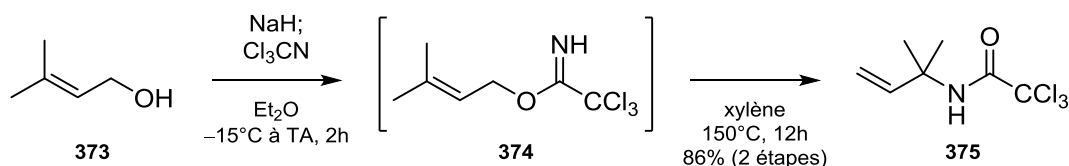
Après ces échecs, cette stratégie de fonctionnalisation a été abandonnée pour étudier la variation des amines dans la réaction de Petasis Diels-Alder.

12) Exemple : variation des amines

Les variations autour des amines sont les suivantes : dans un premier temps l'allylbenzylamine commerciale **370** a été testée dans la réaction de Petasis Diels-Alder, puis deux amines ont été synthétisées. La première possède une chaîne éthyle et est obtenue par amination réductrice sur l'aldéhyde commercial **371** en présence de benzylamine (schéma 137).



La seconde amine synthétisée possède un groupement gem-diméthyle en α de l'azote et devrait conduire à un squelette de structure analogue à celui de la spéradine A. La synthèse démarre par la formation de l'imidate **374** obtenu à partir de l'alcool allylique **373**. L'imidate **374** est ensuite chauffé à 150°C pendant 12 heures pour conduire après un réarrangement d'Overmann à l'amide **375** avec un rendement de 86% pour 2 étapes (schéma 138).



L'amide **375** est ensuite hydrolysé en milieu basique fort et après un traitement acido-basique, le chlorhydrate **376** est obtenu avec 72% de rendement.¹⁶² L'amine allylique **376** est ensuite engagée dans une réaction d'amination réductrice en présence de benzaldéhyde et de borohydrure de sodium. L'amine **377** est finalement obtenue après purification avec un rendement de 72% (schéma 139).

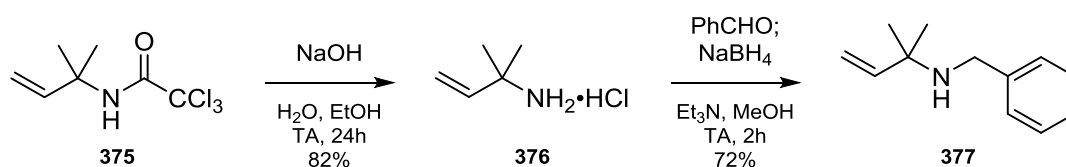


Schéma 139

L'allylbenzylamine **370** a montré une bonne réactivité dans la réaction de Petasis Diels-Alder puisque le composé **378** a été obtenu avec un rendement de 78%. Lorsque que l'amine **372** possédant un alcène disubstitué est utilisée, il est nécessaire d'augmenter le temps de réaction sinon un mélange de produit cyclique et acyclique est isolé. La réaction a donc été conduite dans les mêmes conditions en portant le temps de réaction à 1 h 30 et le produit cyclique **379** a pu être obtenu avec un rendement de 78%. Cette amine **372** permet de créer un centre asymétrique supplémentaire sur le cycle à 6 chaînons (**379**). La diastéréosélectivité de la réaction n'est pas modifiée puisqu'un seul isomère a été observé par analyse RMN ¹H du brut réactionnel. La configuration du nouveau centre stéréogène formé a pu être déterminée par analyse NOESY (cf. partie expérimentale). Pour synthétiser le composé **380** possédant un groupement gem-diméthyle avec un rendement satisfaisant, le temps de réaction a également été augmenté à 1 h 30. En effet l'amine **377** utilisée pour cette synthèse est moins nucléophile car très encombrée. Le produit **380** correspondant est alors isolé avec un rendement de 54% (schéma 140).

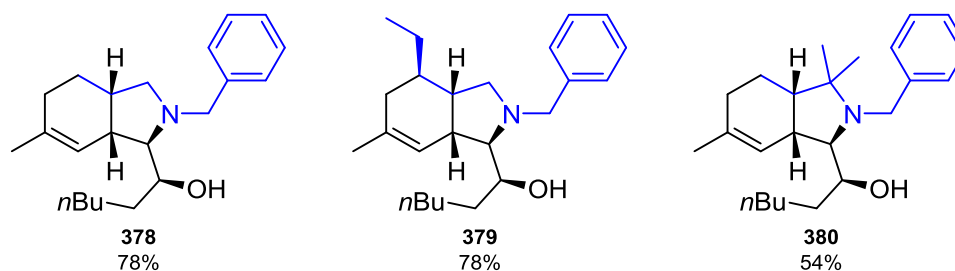


Schéma 140

¹⁶² Neurochem Int. Ltd. U.S. Patent 0223855A1, 2006.

Le bicyclic **380** possédant le groupement gem-diméthyle a la même stéréochimie relative que le squelette central de la spéradine A (schéma 141). Cette stratégie de synthèse pourrait donc être utilisée pour la synthèse d'analogues simplifiés de la spéradine A ou pour l'étude de relations structure/activité.

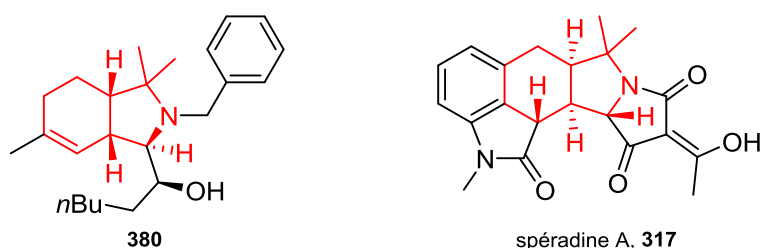


Schéma 141

Voyons maintenant la réactivité de différents acides boroniques dans la réaction clé.

13) Exemplification : variation des acides boroniques

Concernant les acides boroniques, l'acide boronique **383** possédant un motif cyclohexène a pu être obtenu après hydroboration de l'alcyne **381** commercial et déprotection de l'ester boronique **382** correspondant avec un rendement de 80% pour 2 étapes (schéma 142).

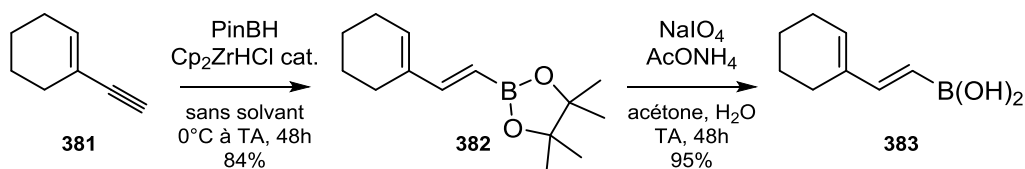


Schéma 142

Cet acide boronique **383** a pu ensuite être engagé dans la réaction avec différents aldéhydes pour conduire aux composés tricycliques **384**, **385** et **386** avec des rendements respectifs de 83, 66 et 86% (schéma 143).

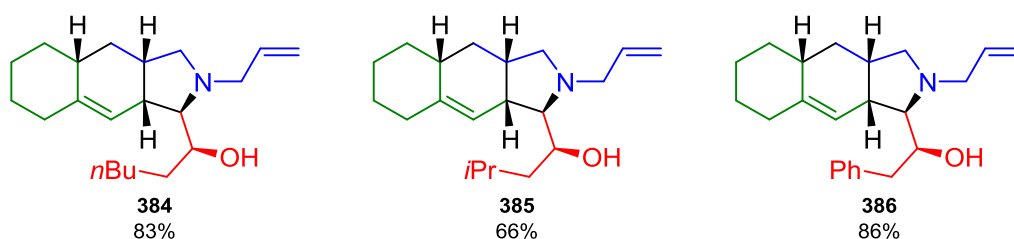
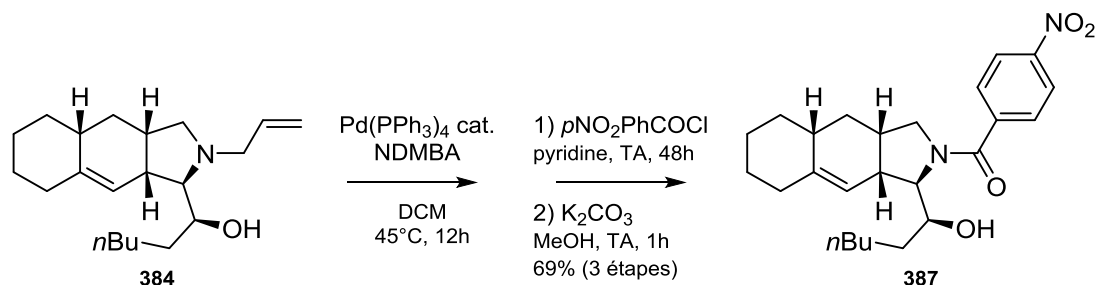
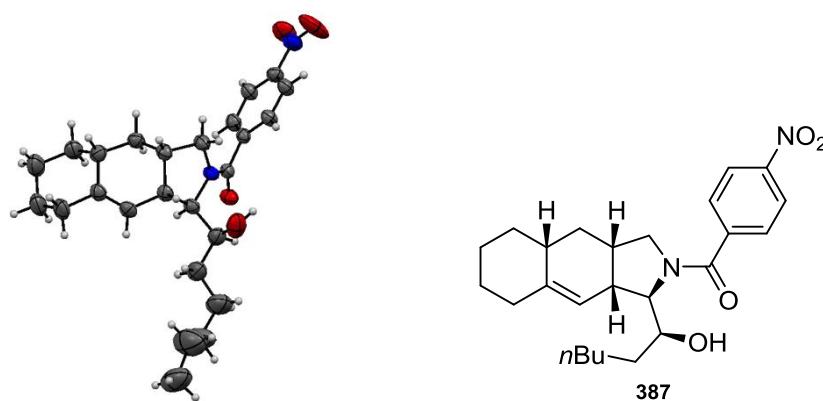


Schéma 143

Comme précédemment, le composé **384** a subi une séquence déallylation, acylation et hydrolyse de l'esther pour conduire au produit **387** avec un rendement de 69% pour 3 étapes (schéma 144).

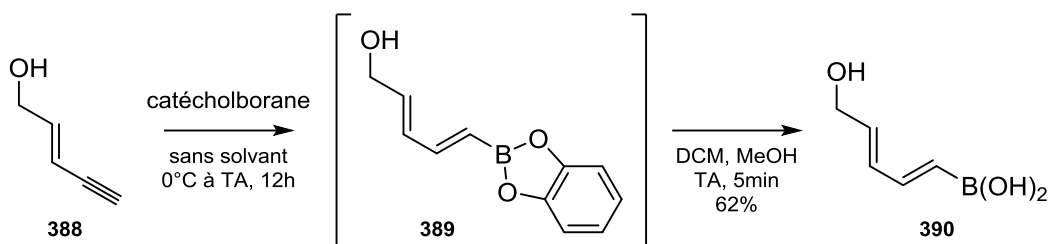


Ce composé **387** a été recristallisé et l'analyse par diffraction des rayons X a été réalisée par Pascal Retailleau. Comme pour le composé **339**, la jonction entre les cycles à 6 et 5 chaînons est *cis* avec les 2 hydrogènes vers l'avant du plan. Concernant le centre asymétrique de la jonction entre les deux cycles à 6 chaînons, l'hydrogène est également vers l'avant du plan (schéma 145). L'approche du diénophile vers le diène est donc également de type *endo* et l'attaque du diène a lieu sur la face *Re* du diénophile.

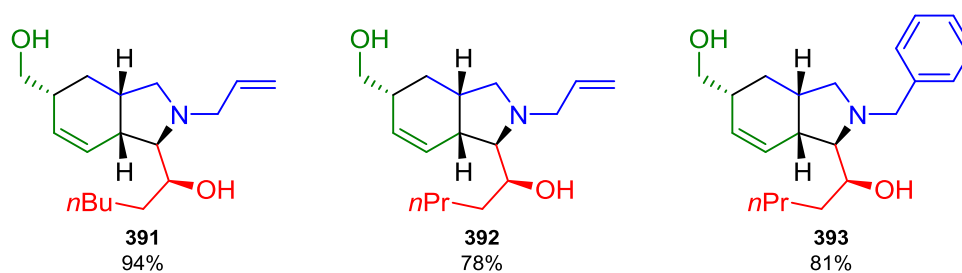


L'hydroboration de l'alcyne **388** commercial par le catécholborane,¹⁶³ suivie de l'hydrolyse de l'esther boronique **389** par le méthanol, permet d'obtenir en une étape l'acide boronique **390** possédant un alcool primaire avec un rendement de 62% (schéma 146).

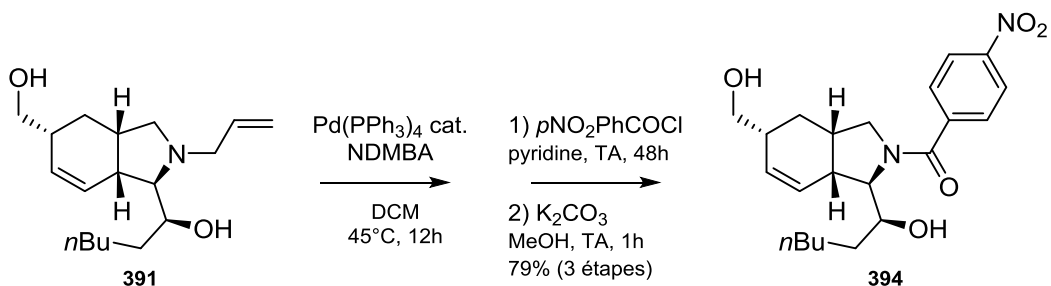
¹⁶³ Frank, S. A.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4316.



L'acide boronique **390** a été engagé dans la réaction de Petasis Diels-Alder avec différents aldéhydes et amines. Cet acide boronique **390** est très polaire et pour le solubiliser il est nécessaire d'augmenter la proportion de HFIP. C'est pourquoi le mélange de solvant utilisé est DCM/HFIP (1:1). Dans un premier temps, l'acide boronique **390** a été associé aux aldéhydes **337** et **349**, ainsi qu'avec la diallylamine **215** et la *N*-benzylallylamine **370**. Les composés **391**, **392** et **393** sont alors obtenus avec des rendements respectifs de 94, 78 et 81% (schéma 147).



Afin de confirmer la stéréochimie des centres asymétriques, le produit **391** a été fonctionnalisé comme précédemment par déallylation, acylation de l'amine et hydrolyse de l'ester. Ainsi le composé **394** a été isolé avec 79% de rendement pour 3 étapes (schéma 148).



Le produit **394** obtenu a donc été recristallisé et le cliché de diffraction des rayons X a mis en évidence la même configuration des centres stéréogènes que pour le composé **384** impliquant donc le même type d'approche des partenaires de la cycloaddition : un état de transition *endo* et l'approche du diène sur la face *Re* du diénophile (schéma 149). Il apparaît clairement que les précurseurs utilisés dans la réaction de Petasis Diels-Alder n'ont pas d'influence sur la sélectivité de la cyclisation. Il semble donc que l'amino alcool issu de la condensation de Petasis contrôle l'approche des partenaires de la cyclisation et permet la formation d'un diastéréoisomère unique.

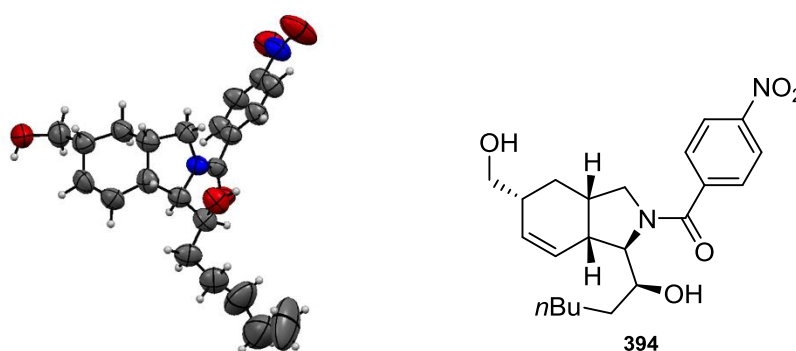


Schéma 149

Devant le rendement obtenu pour la synthèse du produit **391** (94%), il semblait intéressant de réaliser cette réaction sur une échelle plus importante que celle utilisée habituellement afin de vérifier la montée en échelle du procédé mis au point. La synthèse de ce produit **391** a donc été réalisée avec 640 mg d'acide boronique **390** en conditions thermiques (50°C pendant 16 heures) et 1,32 g de produit **391** ont pu être isolés après purification. Le rendement de cette réaction s'élevant à 90%, la synthèse de quantités plus importantes de composé bicyclique ne semble donc pas poser de problème d'échelle (schéma 150).

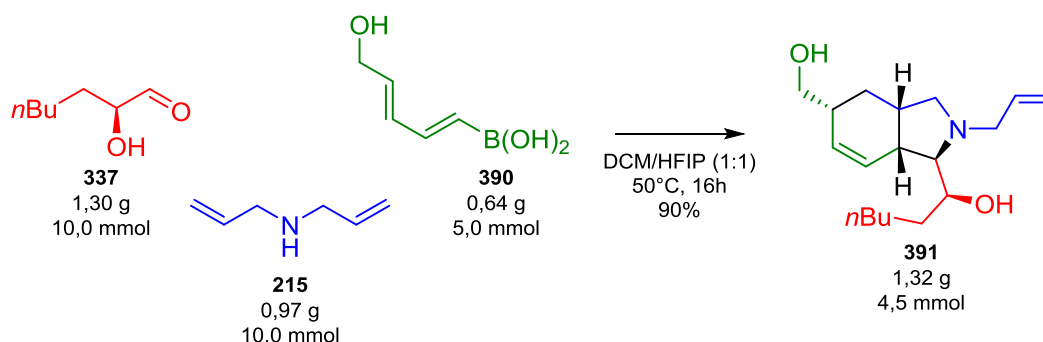
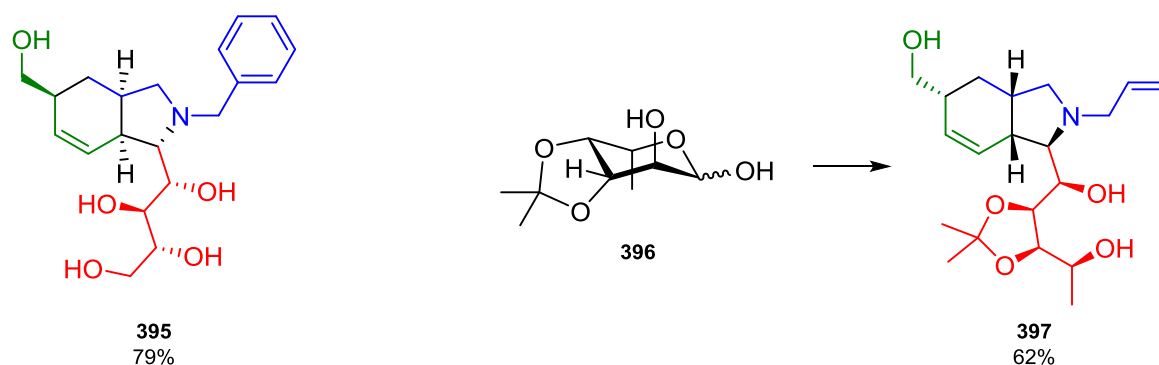
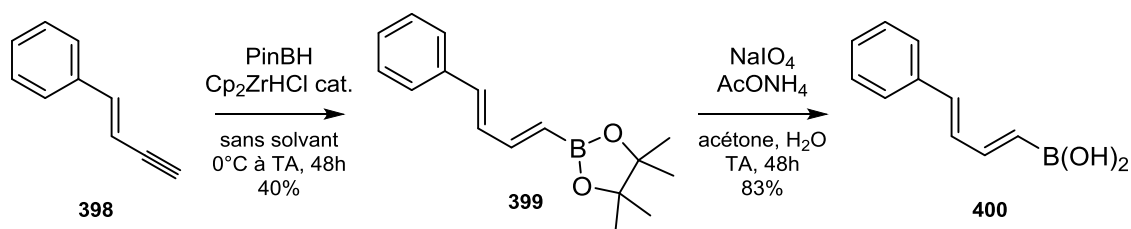


Schéma 150

Dans un deuxième temps, l'acide boronique **390** a été engagé dans la réaction avec des sucres. L'utilisation du D-ribose (**352**) conduit au produit **395** avec 79% de rendement et le L-fucose protégé¹⁶⁴ **396** permet d'obtenir le composé **397** avec 62% de rendement (schéma 151). L'acide boronique **390** montre donc une bonne réactivité avec différents aldéhydes et amines.



Un dernier acide boronique **400** possédant un groupement phényle a été synthétisé. Sa synthèse démarre par l'hydroboration de l'alcyne **398** pour donner l'ester boronique **399** avec 40% de rendement, qui est ensuite déprotégé en milieu aqueux oxydant pour conduire à l'acide boronique **400** avec un rendement de 83% (schéma 152).



L'association de l'acide boronique **400** avec la diallylamine **215** et l'aldéhyde **337** permet d'obtenir le produit correspondant **401** avec un rendement de 68% après purification. La configuration du centre asymétrique adjacent au groupement phényle a été déterminée par analyse NOESY montrant la même stéréochimie que lors de l'utilisation des acides boroniques **383** et **390** (schéma 153). Lors de cette réaction un autre produit a été isolé. D'après les analyses, celui-ci semble être un autre diastéréoisomère mais il n'a pas été

¹⁶⁴ Barbat, J.; Gelas, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1983**, *116*, 312.

possible de confirmer avec certitude cette hypothèse étant donné la faible quantité de produit isolé et la présence d'impuretés.

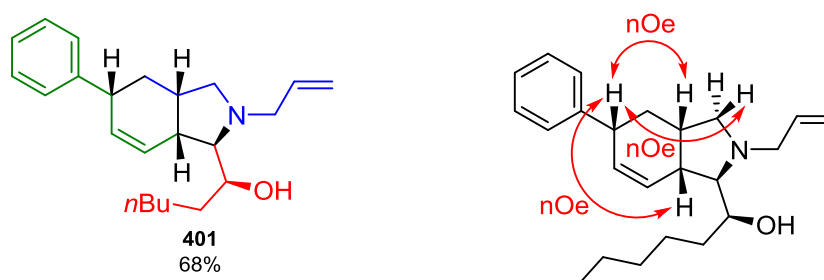


Schéma 153

Dans le but d'évaluer la réactivité de différents acides boroniques, des structures aromatiques ont été étudiées comme le furane qui est connu pour être un bon partenaire dans les cycloadditions [4+2].¹⁵¹ L'acide-2-furane-boronique **402** est commercial et il est susceptible de bien réagir dans la réaction de Petasis Diels-Alder. Ses homologues soufré **403** et azoté **404** sont également disponibles et pourraient conduire à des produits intéressants (schéma 154).

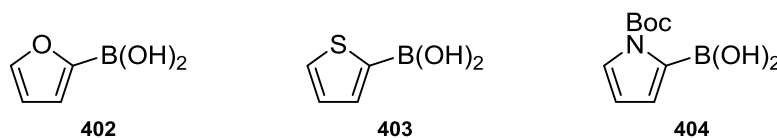


Schéma 154

L'acide-2-furane-boronique **402** montre une bonne réactivité dans la réaction Petasis Diels-Alder. En effet lorsque cet acide boronique est introduit en présence de différents aldéhydes et amines, seuls les produits cycliques sont isolés. Un seul diastéréoisomère est toujours observé par RMN ¹H du brut réactionnel. Ainsi les produits **405**, **406** et **407** sont obtenus après purification avec des rendements respectifs de 88, 66 et 83% (schéma 155).

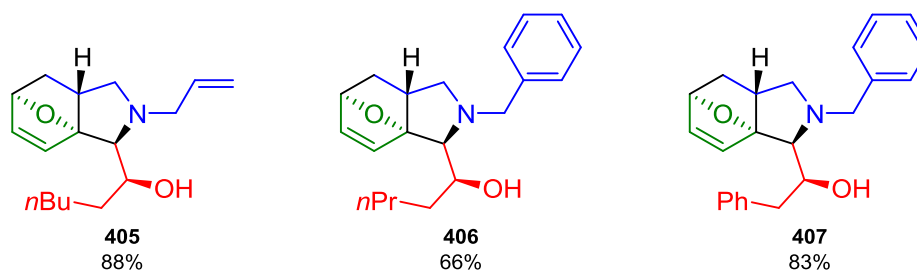
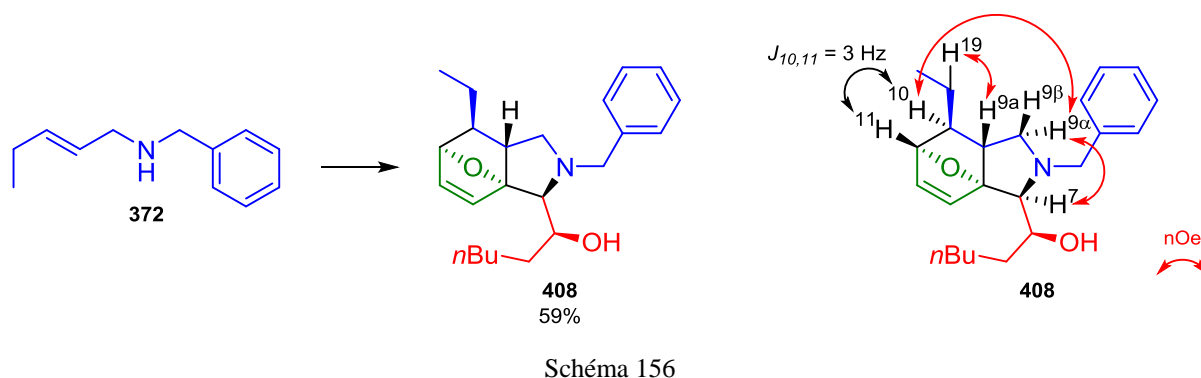


Schéma 155

Il semblait ensuite intéressant d'associer l'acide-2-furane-boronique **402** avec l'amine **372** possédant un alcène di-substitué pour ajouter un centre asymétrique par rapport aux structures précédemment synthétisés. Dans les conditions optimisées (30 minutes), le produit acyclique a pu être isolé en plus du produit issu de la cyclisation. Il est donc nécessaire d'augmenter le temps de réaction à 1 h 30, la réaction de Diels-Alder étant moins rapide pour des partenaires substitués. Le produit **408** est alors obtenu avec 59% sous forme d'un seul diastéréoisomère et le produit acyclique n'est plus présent. Cette synthèse permet de former 5 centres asymétriques contigus avec un stéréocontrôle total. L'analyse par RMN de ce composé **408** a permis de déterminer la configuration des centres stéréogènes formés. Les corrélations NOE observées entre les hydrogènes 7, 9 α et 10 indiquent leur position à l'arrière du plan. La constante de couplage $J_{10,11} = 3$ Hz est caractéristique de la configuration du pont éther. Enfin la corrélation NOE observée entre les hydrogènes 9a et 19 confirme la configuration du centre asymétrique en jonction de cycle (schéma 156).



La stéréochimie observée est donc différente par rapport aux produits précédemment synthétisés. En étudiant la littérature, beaucoup d'exemples utilisant un furane dans une cycloaddition [4+2] montrent la même configuration relative obtenue majoritairement.^{151,165,166} Il semble que l'approche entre les partenaires soit différente. Dans ce cas c'est une approche de type *exo* qui est favorisée. En revanche l'attaque du diène a lieu sur la face *Re* du diénophile comme dans les cas précédents.

¹⁶⁵ Dadwal, M.; Kesharwani, M. K.; Danayak, V.; Ganguly, B.; Mobin, S. M.; Muruganatham, R.; Namboothiri, I. N. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6106.

¹⁶⁶ Nakamura, M.; Takahashi, I.; Yamada, S.; Dobashi, Y.; Kitagawa, O. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 53.

Lorsque que l'acide-2-furane-boronique **402** est utilisé avec le D-ribose (**352**), la réaction est moins sélective et un mélange de deux produits **409** et **410** est alors obtenu dans un rapport 7:3 (schéma 157). Cependant les deux diastéréoisomères sont séparables par chromatographie sur silice et l'analyse par NOESY a permis de déterminer la configuration des deux produits (cf. partie expérimentale). Le produit majoritaire **409** est issu de la même approche *exo* que dans les cas précédents utilisant le furane et en effet, il possède la même configuration relative que les produits **405**, **406** et **407**. Le produit **410** minoritaire est issu de l'autre approche *exo* possible, l'attaque se fait sur l'autre face du diénophile et donne donc la stéréochimie relative opposée.

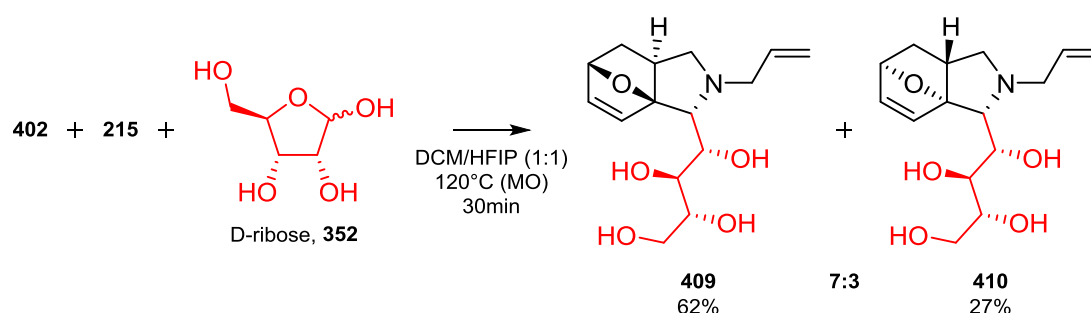


Schéma 157

Cette diastéréosélectivité moins bonne peut être expliquée par la présence de plusieurs alcools sur la chaîne qui pourraient, par différentes liaisons hydrogène avec le furane, conduire à deux états de transition relativement proche en terme d'énergie.

Lors de la soumission de ces travaux pour publication, l'éditeur nous a informés de l'existence de travaux très similaires présenté par Alexey Butkevich. Il rapporte dans son manuscrit de thèse¹⁶⁷ la synthèse du composé **412** obtenu avec 55% de rendement à partir du D-arabinose (**411**), de l'acide boronique **402** et de l'amine **370**. Un équivalent de chaque réactif est introduit. La réaction est conduite dans l'éthanol à 70°C pendant 24 heures et le produit final est isolé sous forme d'un seul diastéréoisomère (schéma 158).

¹⁶⁷ Butkevich, A. PhD thesis, University of Southern California, USA, 2011.

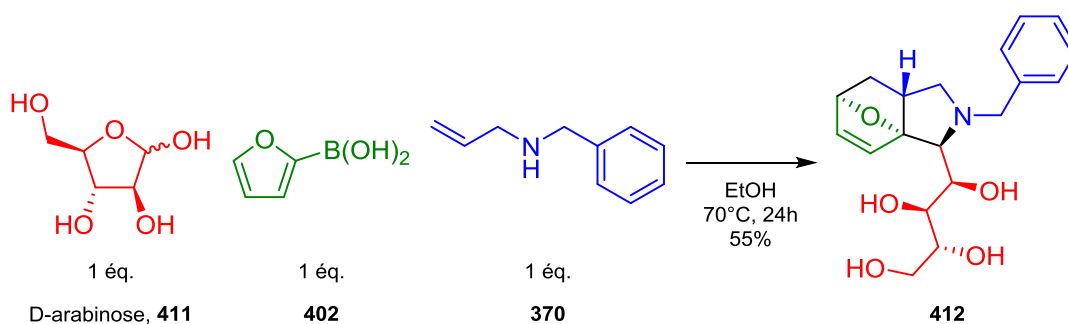


Schéma 158

Ces résultats nous semblaient surprenants puisque dans le cas de l'utilisation du D-ribose un mélange de deux isomères est obtenu. Dans la partie expérimentale décrite par Butkevich, il est indiqué que le produit final est purifié par recristallisation et filtration. La réaction a donc été reproduite dans les mêmes conditions expérimentales puis purifiée par chromatographie sur silice. Un mélange de deux diastéréoisomères est alors isolé avec un rendement de 45% et un rapport de 9:1 (schéma 159).

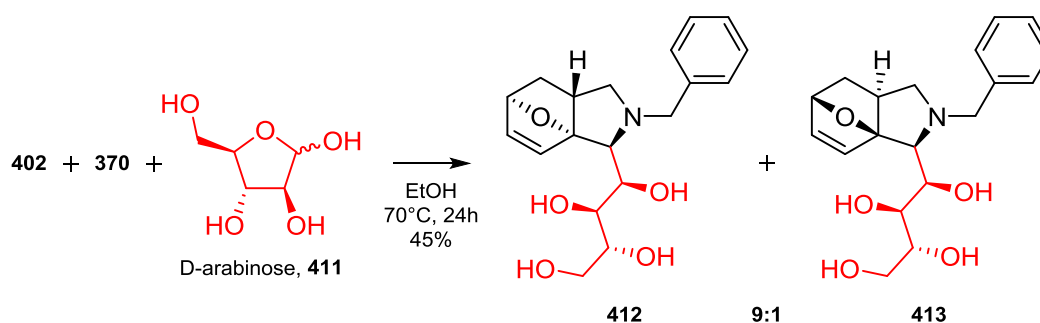


Schéma 159

Bien que la sélectivité observée soit supérieure à celle obtenue avec le D-ribose, la réaction n'est pas complètement sélective. Cet exemple illustre aussi la nécessité d'introduire 2 éq. d'amine et 2 éq. d'aldéhyde afin d'obtenir un rendement plus élevé.

En revanche, avec les acides boroniques thiophène **403** et pyrole **404** la cyclisation n'a pas lieu et les produits acycliques **414** et **415** correspondants sont isolés avec des rendements respectifs de 68 et 28% (schéma 160). Comme le suggèrent les études publiées concernant la faible réactivité des thiophènes et pyroles,^{168,169} la cycloaddition [4+2] est difficile à réaliser

¹⁶⁸ Jursic, B. S.; Dzravkovski, Z.; Whittenburg, S. L. *J. Phys. Org. Chem.* **1995**, *8*, 753.

¹⁶⁹ Jursic, B. S. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1998**, *454*, 105.

avec ce type diène. Il est nécessaire pour effectuer la cycloaddition d'employer des conditions très dures, notamment une forte pression de l'ordre de 15 kbar¹⁷⁰ ce qui exige un réacteur adapté. Cette forte pression ne peut pas cas être appliquée dans le réacteur micro-ondes que nous utilisons.

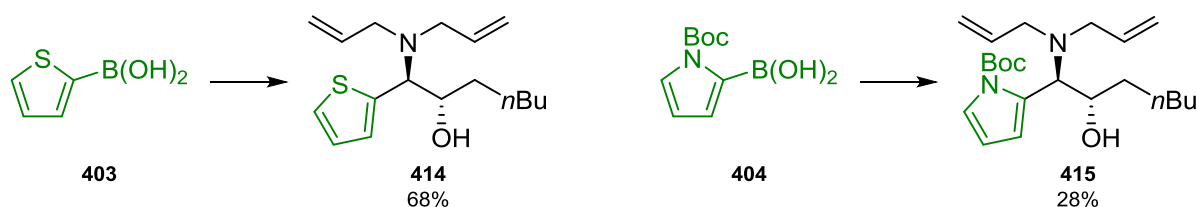


Schéma 160

Pour tenter d'expliquer la sélectivité différente observée avec l'acide-2-furane-boronique **402**, une étude de modélisation moléculaire a été réalisée par Marie-Élise Tran et Bogdan Iorga.

14) Modélisation moléculaire de l'état de transition de la cycloaddition avec le furane

Comme dans l'étude théorique précédente, le produit de départ **Dc** simplifié a été utilisé. Les quatre états de transition possibles ont été construits, selon deux approches *endo* (**ET1c** et **ET2c**) et deux approches *exo* (**ET3c** et **ET4c**). Après analyses des calculs, on note la présence d'une liaison hydrogène entre l'alcool et l'amine dans tous les états de transition (schéma 161). La barrière d'activation de la réaction est relativement basse, environ 20 kcal/mol. Et comme dans les études théoriques précédentes, la cycloaddition est également irréversible puisque la barrière d'activation de la réaction de rétro-Diels-Alder est d'environ 40 kcal/mol, ce qui est relativement haut et indique que la réaction est sous contrôle cinétique. Les conformères **C1c-4c** sont en équilibre et l'échange est très rapide car les valeurs des énergies des conformères sont faibles (0,7 – 2,7 kcal/mol) par rapport au conformère **Dc** le plus stable (cf. diagramme d'énergie). La distribution de Boltzmann pour cette série montre les proportions suivantes pour les conformères **C1c** à **C4c** : 1,9% / 55,5% / 28,2% / 14,4%. Les vitesses de réaction relative pondérées par la distribution de Boltzmann ont été calculées pour chaque conformère et sont les suivantes pour les conformères **C1c** à **C4c** : 1 / 12 / 10⁶ / 10¹⁰. Ces valeurs indiquent que le conformère **C4c** réagit très vite (10000 fois plus vite que le conformère **C3c**) pour amener à la formation du produit **P4c**. L'état de transition le plus

¹⁷⁰ Kumamoto, K.; Fukada, I.; Kotsuki, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2015.

favorable **ET4c** a un niveau d'énergie de 23 kcal/mol et mène à la formation du produit **P4c** qui possède la même configuration relative que le produit obtenu de manière expérimentale. Le produit **P4c** est également le plus stable puisqu'il possède le niveau d'énergie le plus bas (-4,4 kcal/mol). Il est intéressant de noter que cette valeur est bien plus haute que celle obtenu pour le produit **P1a** (environ -36 kcal/mol), probablement à cause de la tension de cycle résultant de la présence du pont éther. Ces analyses montrent sans ambiguïté que la formation du produit **P4c** est très favorisée et permet de confirmer la sélectivité de la réaction.

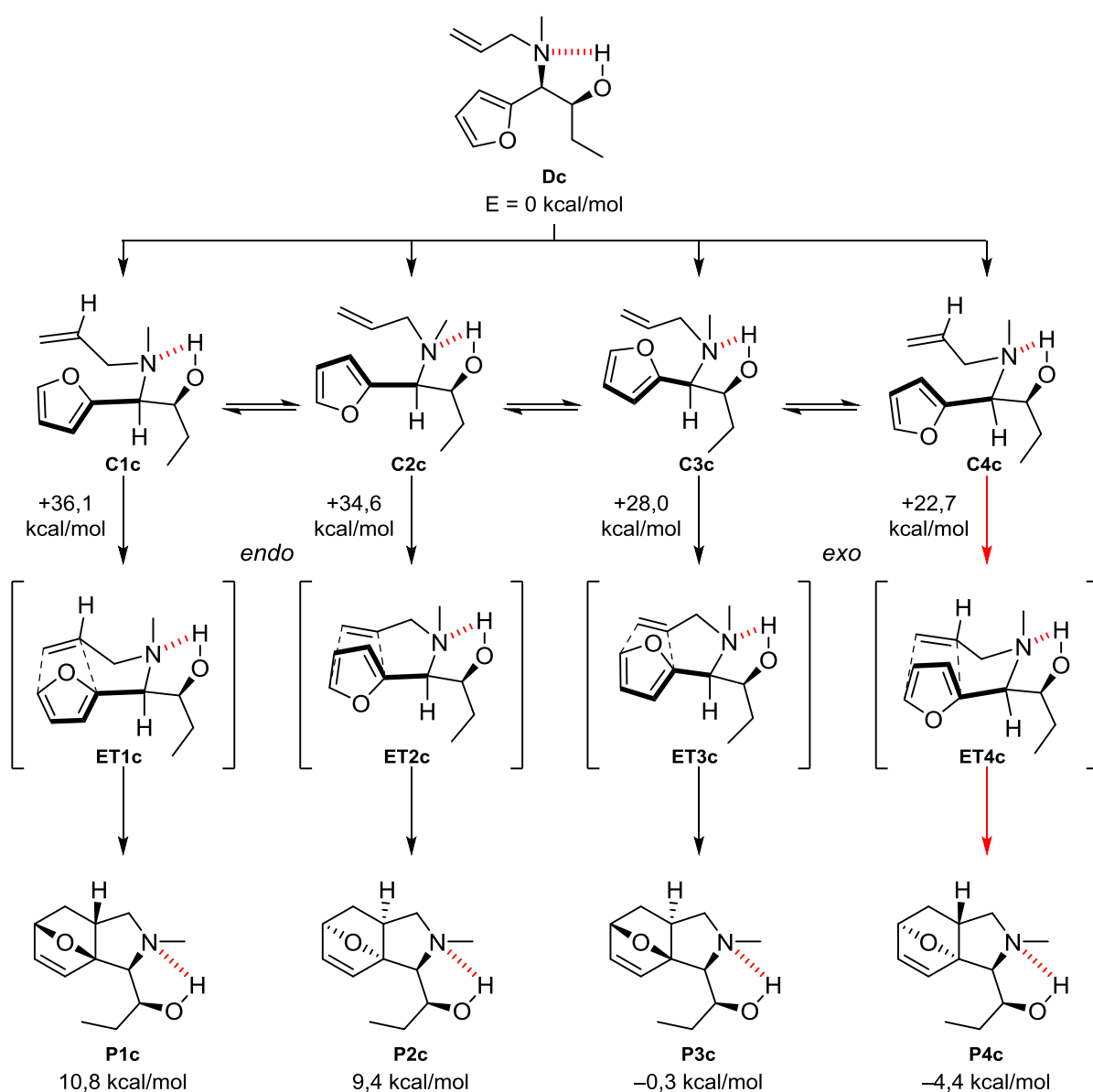


Schéma 161

L'intermédiaire borate **Dd** a également été envisagé. Les quatre états de transition ont alors été modélisés (schéma 162). La liaison hydrogène entre l'alcool du borate et l'amine est présente dans toutes les structures modélisées. Pour cette série, la distribution de Boltzmann des conformères **C1d** à **C4d** est la suivante : 2,1% / 8,2% / 16,1% / 75,5%. Cette fois c'est le conformère **C4d** qui est très majoritaire. Les vitesses de réaction relative pondérées par la distribution de Boltzmann sont les suivantes : 1 / 9 / 10^7 / 10^{11} et montrent que le conformère **C4d** réagit de manière très rapide par rapport aux autres conformères (10000 fois plus vite que le conformère **C3d**). Les valeurs des énergies des états de transition sont également favorables à la formation du produit **P4d** puisque l'énergie de **ET4d** est la plus basse avec une valeur de 21,4 kcal/mol. Ces informations indiquent que la formation du produit **P4d** est très favorisée. Ces analyses sont en accord avec les résultats expérimentaux. Comme dans l'étude précédente, la comparaison des deux systèmes, avec bore ou sans bore, ne permet de trancher clairement en faveur de l'un ou l'autre intermédiaire réactionnel (alcool ou borate).

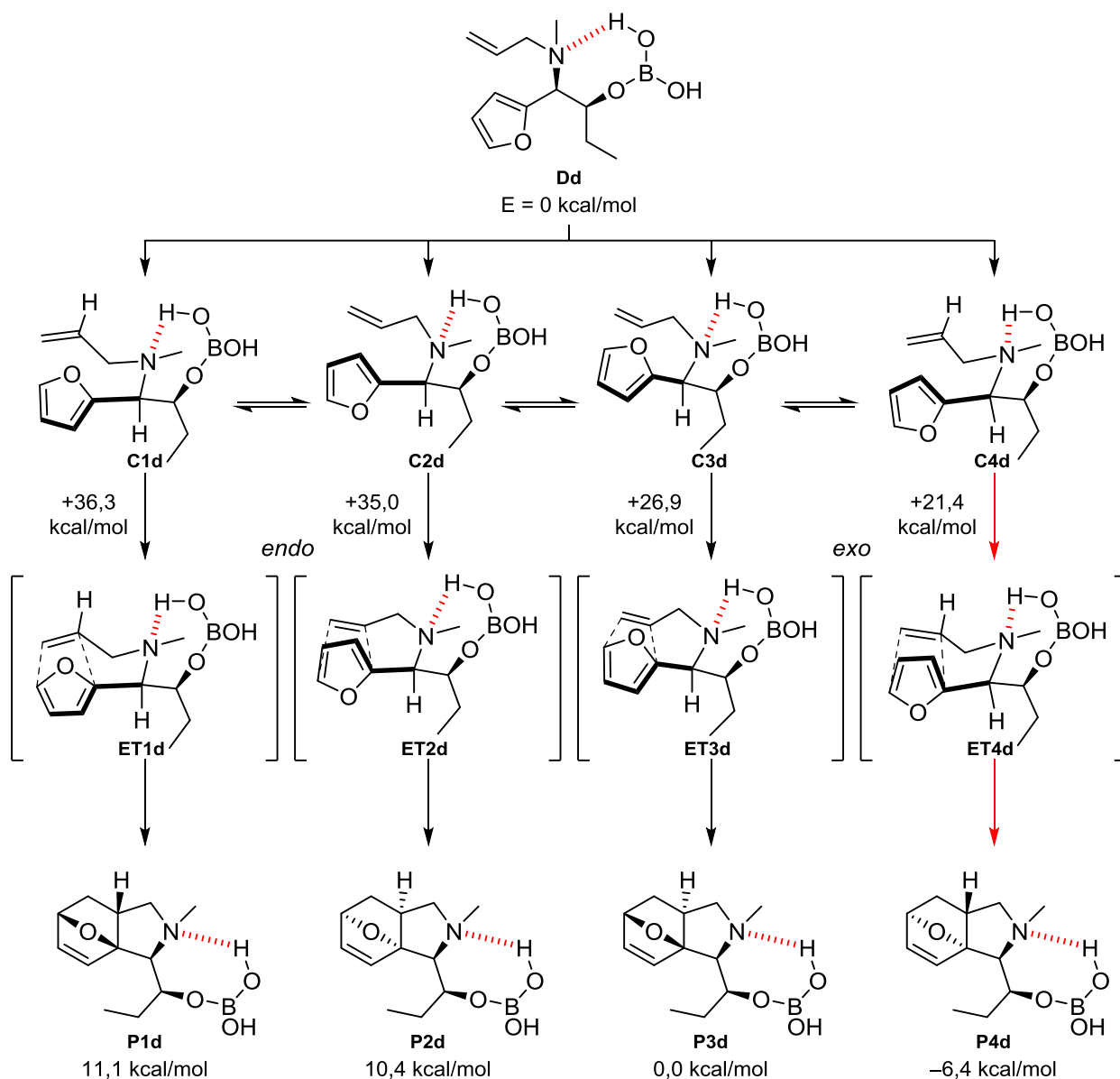


Schéma 162

Dans le diagramme ci-dessus (schéma 163) sont récapitulées toutes les valeurs des énergies pour les deux séries, avec bore et sans bore, ainsi que les distributions de Boltzmann des conformères et les vitesses relatives de réaction.

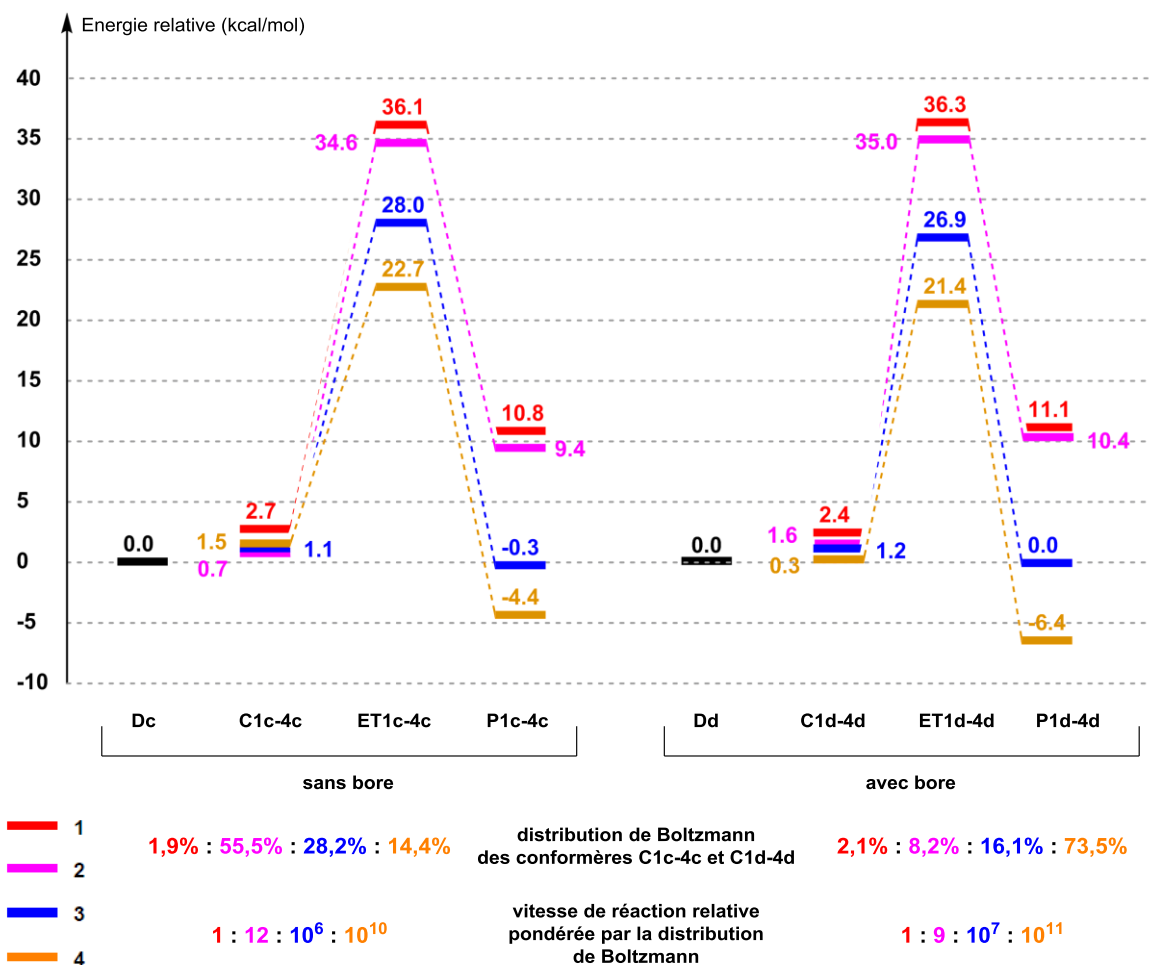


Schéma 163

Afin d'augmenter la diversité moléculaire des squelettes bicycliques synthétisés, il est possible de réaliser une série de fonctionnalisations.

15) Fonctionnalisations

La fonctionnalisation de l'amine est un point important puisque de nombreux groupements peuvent lui être attachés. Il est donc nécessaire de pouvoir retirer facilement la chaîne allyle qui joue alors le rôle de groupement protecteur. La réaction de Tsuji-Trost catalysée par le palladium en présence d'acide-*N,N*-diméthylbarbiturique (NDMBA) réalisée sur le produit **391** permet d'enlever cette chaîne allyle et d'obtenir l'amine libre correspondante **416**, isolée avec un rendement de 89% après purification (schéma 164).

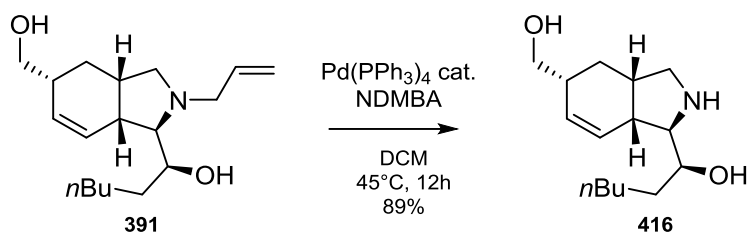


Schéma 164

Ensuite, des fonctionnalisations sur la double liaison ont été envisagées. Le produit **394** a été choisi comme précurseur pour cette étude. Il possède un alcool homoallylique qui pourrait contrôler la sélectivité¹⁷¹ de l'oxydation de la double liaison. L'azote présent sur le composé **394** est désactivé, ce qui permet de s'affranchir des problèmes d'oxydation de l'azote. De plus, la présence du groupement nitrobenzène pourrait permettre une recristallisation des produits obtenus afin de déterminer la stéréochimie par analyse aux rayons X. En premier lieu, l'époxydation du produit **394** a été réalisée en présence du peracide-*mé*ta-chlorobenzoïque. L'analyse par RMN ¹H du brut réactionnel révèle qu'il n'y a pas d'induction asymétrique et un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères est observé (schéma 165). L'expérience n'étant pas concluante, les produits n'ont pas été isolés.

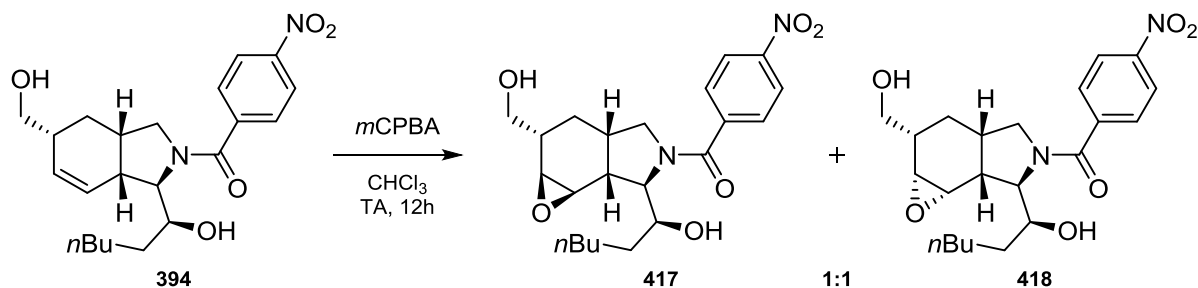


Schéma 165

Lorsque la dihydroxylation du produit **394** est réalisée en présence de tétraoxyde d'osmium et de *N*-oxyde de triméthylamine,¹⁷² l'analyse RMN ¹H montre le même résultat, un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères est formé (schéma 166).

¹⁷¹ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.

¹⁷² Ray, R.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 449.

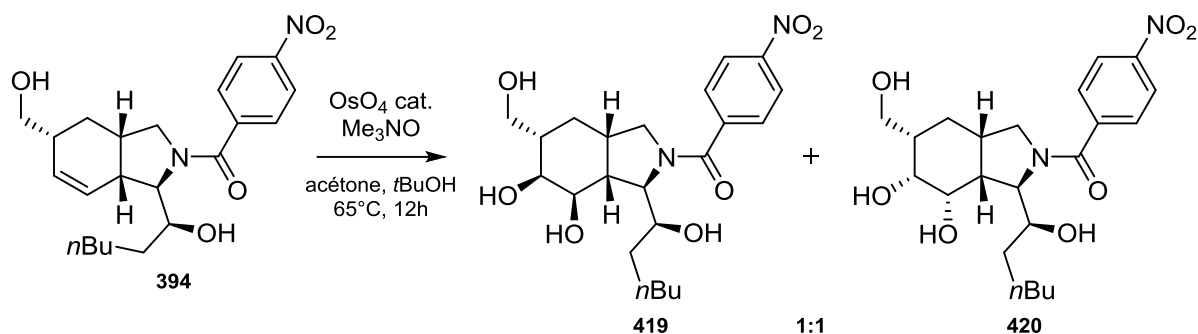


Schéma 166

Cette sélectivité nulle est peut-être due à deux effets contraires. D'un côté l'alcool homoallylique conduit l'approche de l'oxydant vers la face inférieure du bicyclic alors que c'est la face la moins accessible, de l'autre côté une approche intermoléculaire (sans l'aide d'un groupement présent sur le produit **394**) attaque la face la plus accessible qui est la face supérieure. Ces deux réactions n'étant pas sélectives, le précurseur a donc été changé pour étudier l'influence des groupements sur la sélectivité de diverses fonctionnalisations. Quelques oxydations ont donc été réalisées sur le produit **341** ne comportant pas d'alcool homoallylique. La dihydroxylation réalisée en présence de tétraoxyde d'osmium et de *N*-oxyde de triméthylamine conduit à un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères (schéma 167). L'alcool homoallylique du composé **394** n'est donc pas en cause dans la sélectivité de la réaction de dihydroxylation.

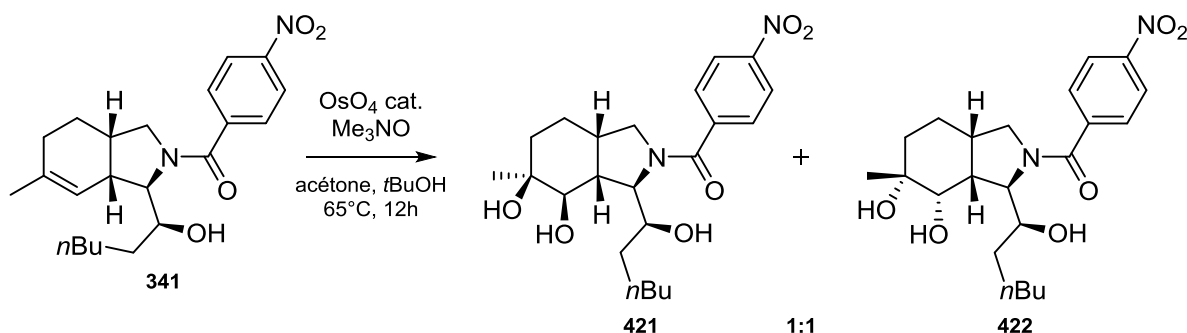
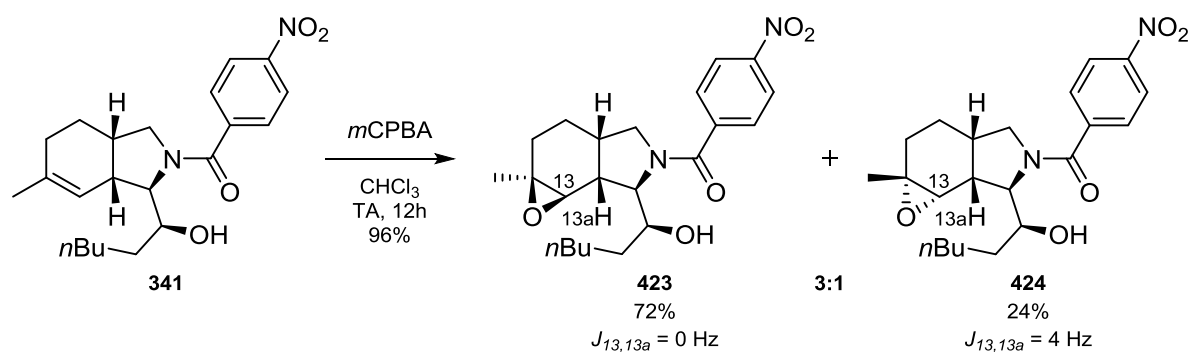


Schéma 167

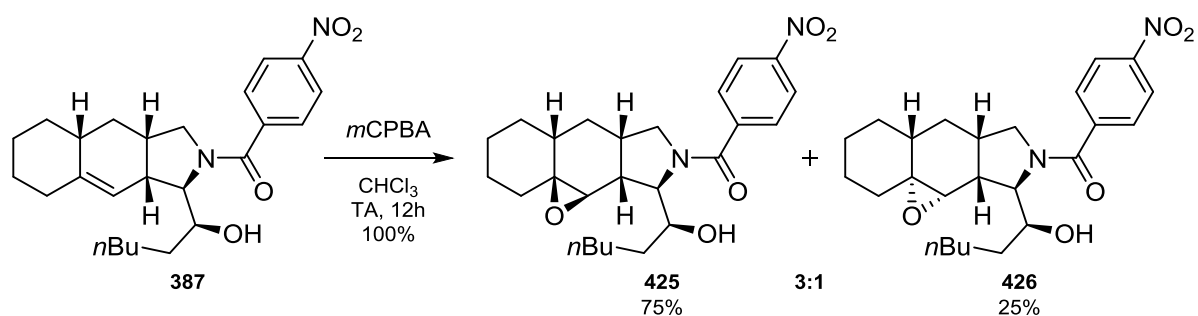
Cependant lorsque le produit **341** a été soumis aux conditions d'époxydation¹⁷³ en présence du peracide-*mé*ta-chlorobenzoïque une sélectivité convenable est observée. En effet, les époxydes **423** et **424** sont obtenus dans un mélange 3:1 avec un rendement global de 96%. Il

¹⁷³ Fukuyama, T.; Vranesic, B.; Negri, D. P.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2741.

est possible de séparer les deux diastéréoisomères par purification sur silice. La configuration a été déterminé par RMN, les constantes de couples entre les hydrogènes 13 et 13a indiquent la stéréochimie de l'époxyde (schéma 168). Une valeur de 0 Hz correspond à une relation *cis* entre l'époxyde et l'hydrogène alors qu'une valeur de 4 Hz correspond à une relation *trans*.¹⁷⁴



La même sélectivité est observée lorsque le composé tricyclique **387** est soumis à la réaction d'époxydation. Les époxydes **425** et **426** sont obtenus dans un rapport 3:1 et avec un rendement quantitatif (schéma 169). Les diastéréoisomères sont également séparés lors de la purification.



Les époxydes **423** et **425** obtenus de façon majoritaire montrent que l'attaque de l'oxydant a lieu sur la face la plus accessible du squelette, soit sur la face supérieure. Il semble que l'alcool porté par la chaîne ne puisse participer au contrôle de l'attaque à cause d'une possible liaison hydrogène avec le carbonyle de l'amide, comme le cliché de diffraction des rayons X le montre (schémas 122, 145 et 149). Afin d'appuyer cette hypothèse, le composé **378** a subi

¹⁷⁴ Xie, J.; Ma, Y.; Horne, D. A. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6169.

une séquence d'hydrogénation, d'acylation de l'amine et d'hydrolyse de l'ester (schéma 170). Le produit **427** est obtenu de façon majoritaire, ce composé possède la stéréochimie inverse par rapport à la réaction d'époxydation du produit **341**.

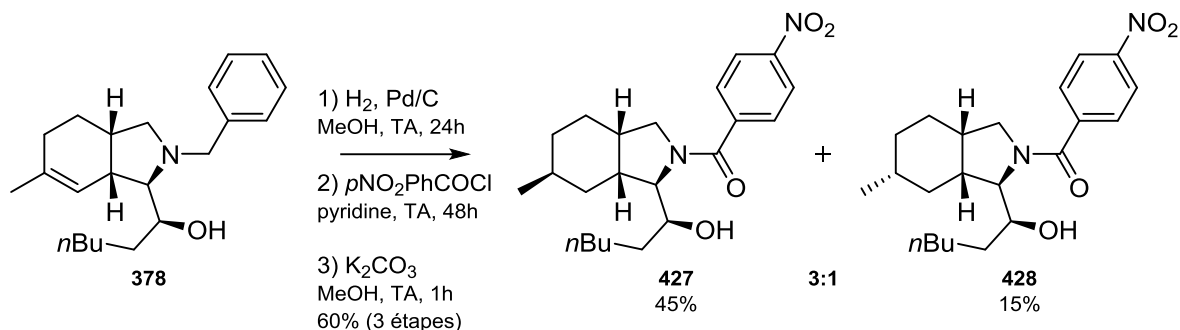


Schéma 170

En effet, l'hydrogénation a eu lieu majoritairement sur la face la moins accessible. Il est possible que l'alcool porté par la chaîne dirige l'attaque.¹⁷⁵ Par rotation de la chaîne, cet alcool peut se retrouver à l'arrière du plan et induire l'approche par la face arrière. Ces hypothèses restent à confirmer. Pour cela, il pourrait être intéressant de réaliser la réduction de l'alcène sur le produit **429** dont l'alcool est a priori engagé dans une liaison hydrogène (schéma 171).

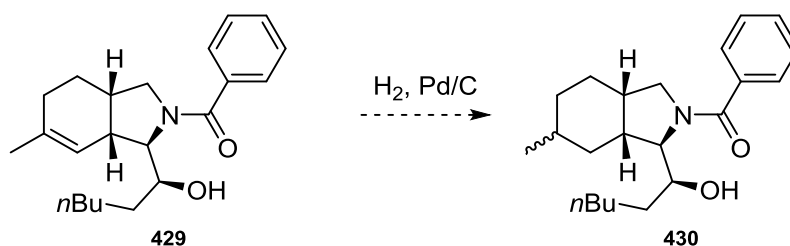


Schéma 171

À partir des composés **423** et **424**, une ouverture intramoléculaire de l'époxyde a été envisagée pour conduire à un produit tricyclique complexe **431** ou **432** (schéma 172). Plusieurs conditions ont été testées, acides et basiques, mais aucune d'elles n'a permis d'obtenir le produit désiré (tableau 6). Pour que l'ouverture de l'époxyde ait lieu, il faut que le nucléophile soit dans le bon axe d'attaque par rapport à l'époxyde.¹⁷⁶ C'est pourquoi les

¹⁷⁵ Thompson, H. W. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2577.

¹⁷⁶ Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4438.

réactions ont été conduites sur les deux époxydes. Il est également très probable que la formation du tricycle soit réversible et que les époxydes **423** et **424** de départ soient plus stables car les produits tricycliques **431** et **432** semblent être très tendus.

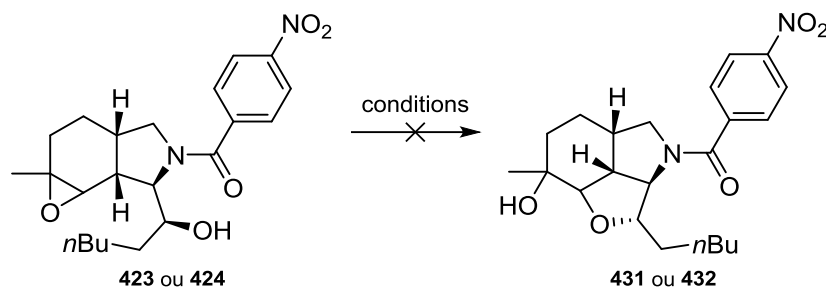


Schéma 172

entrée	réactif	solvant	T (°C)	t (h)	431 (%)	432 (%)
1	NaH	THF	TA	16	-	-
2	NaH	THF	80	16	-	-
3	Na	THF	80	16	-	-
4	BF ₃ •OEt ₂	DCM	-10	1	-	-
5	-	AcOH	TA	16	-	-
6	<i>p</i> TsOH•H ₂ O	DCM	TA	12	-	-

Tableau 6

En revanche, lors de l'utilisation du trifluorure de bore¹⁷⁷ sur l'époxyde **423** (entrée 4), la cétone **433** a été isolée après purification avec un rendement de 54%. L'époxyde est activé par l'acide de Lewis suivi par la migration 1,2 du proton au pied de l'époxyde qui conduit à l'inversion de configuration du groupement méthyle (schéma 173). Ce type de migration sur des époxydes est largement connu et décrit dans la littérature.^{178,179,180}

¹⁷⁷ Morten, C. J.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6678.

¹⁷⁸ Leone-Bay, A.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4173.

¹⁷⁹ Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Pineschi, M.; Sergiampietri, D.; Renzi, G.; Ricciutelli, M.; Roselli, G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5515.

¹⁸⁰ Singh, V.; Chandra, G.; Mobin, S. M. *Synlett* **2008**, *2008*, 3111.

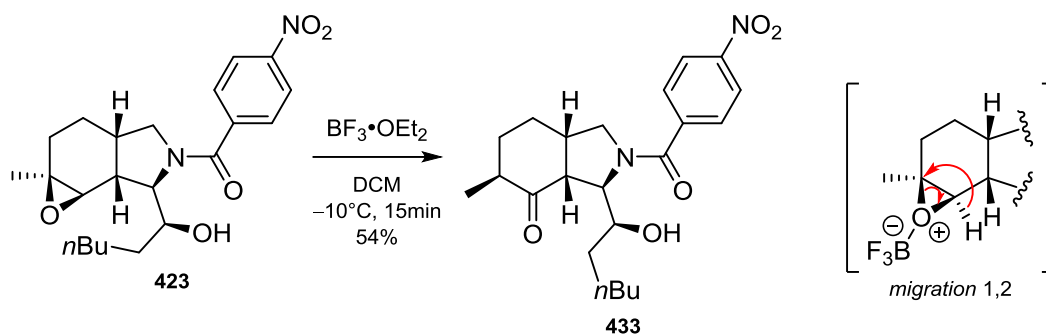


Schéma 173

Les dérivés carbonylés sont très intéressants en synthèse puisqu'ils permettent de réaliser de nombreuses réactions (oléfination, alkylation, réduction, etc.). Il semblait donc intéressant d'améliorer le rendement de l'ouverture de l'époxyde **423** afin de pouvoir obtenir de manière efficace le dérivé carbonylé correspondant. L'utilisation de l'acide tétrafluoroborique permet de synthétiser le produit **433** avec 84% de rendement après purification (schéma 174).

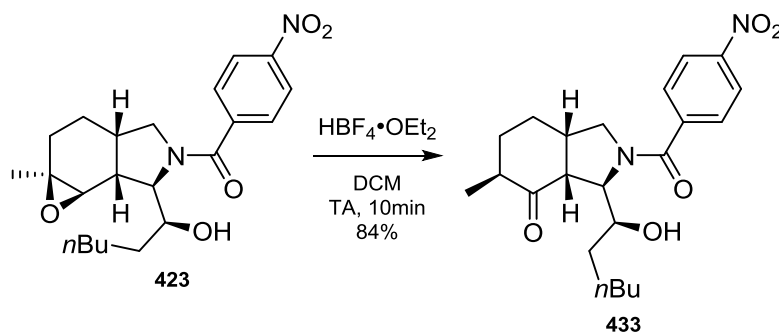
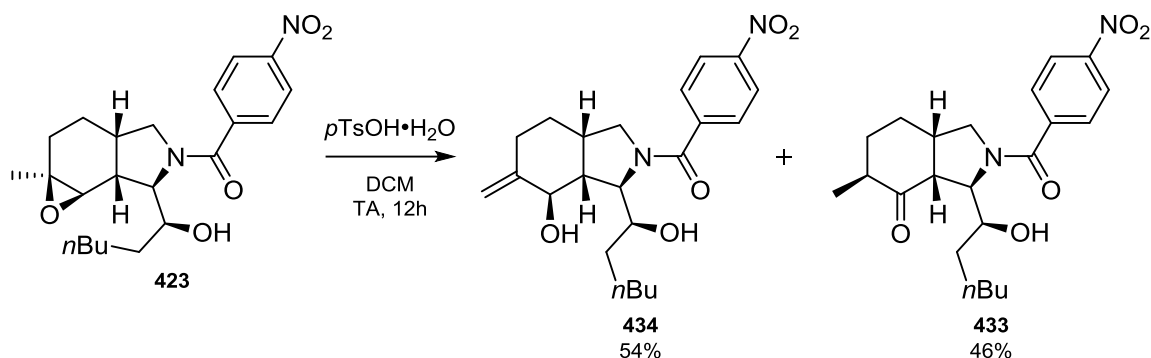


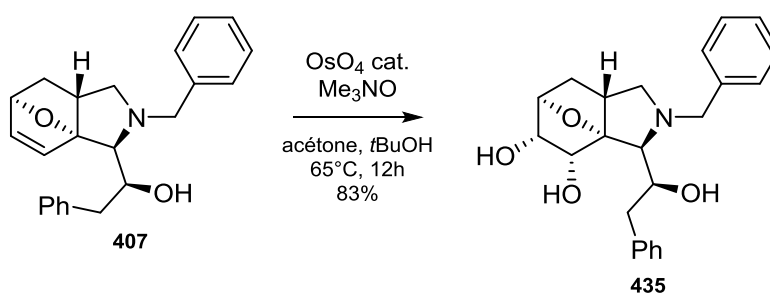
Schéma 174

Lorsque l'époxyde **423** est mis en présence d'acide *para*-toluènesulfonique,¹⁸¹ l'oléfine *exo*-cyclique **434** et la cétone **433** sont obtenues avec des rendements respectifs de 54 et 46% (schéma 175). La formation de l'alcène **434** provient de l'élimination d'un proton porté par le groupement méthyle situé au pied de l'époxyde.

¹⁸¹ Peng, F.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18860.



La dihydroxylation du composé **407** a également été testée, celle-ci est en entièrement contrôlée par le pont éther. Cette sélectivité est bien connue pour ce type de produit.^{182,183,184} Le triol **435** est alors obtenu avec un rendement de 83% (schéma 176) après purification et la configuration des centres asymétriques a été confirmée par expérience NOESY (cf. partie expérimentale).



Quelques ouvertures du pont éther ont également été testées. Le produit **407** a été mis en présence de trifluorure de bore¹⁵¹ dans le dichlorométhane anhydre dans le but de réaliser la synthèse de la cétone **436**. Après 24 heures de réaction, aucun produit **436** désiré n'a été isolé et le produit de départ **407** a été récupéré. L'ouverture alkylante du produit **407** a également été testée. Dans cette réaction, le trichlorure de fer est introduit en excès et celui-ci est complexé par la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA). Cet acide de Lewis active le pont éther et la présence d'un réactif de Grignard devrait conduire à l'alkylation et l'ouverture du

¹⁸² Zhang, H.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2005**, *8*, 247.

¹⁸³ Gao, S.; Wang, Q.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 1410.

¹⁸⁴ Fraser, C. J.; Howell, G. P.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9058.

produit **407** pour donner le composé **437**.¹⁸⁵ Cependant après 24 heures de réaction, seul le produit de départ **407** a été isolé (schéma 177). Bien que de nombreuses méthodes soient décrites^{186,187} pour réaliser ce type de réaction, aucun des quelques essais réalisés ($\text{H}_2\text{SO}_4 / \text{Ac}_2\text{O}$, $\text{Ni}^{\text{II}} / \text{PhI}$) n'a été concluant.

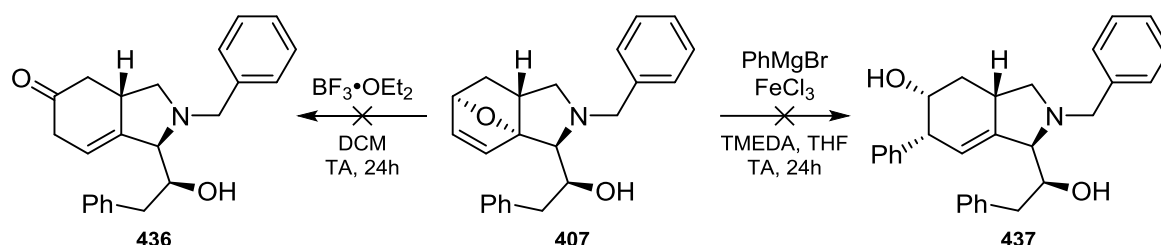


Schéma 177

Après ces différentes fonctionnalisations, nous avons travaillé sur le développement d'un second procédé domino afin de complexifier le squelette obtenu par le procédé Petasis Diels-Alder.

16) Réaction domino métathèse croisée addition de Michael

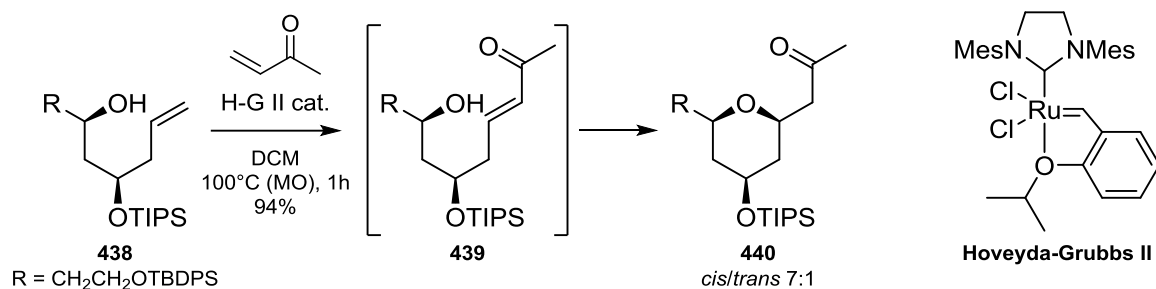
L'alcène terminal, porté par les composés issus de la réaction de Petasis Diels-Alder réalisée avec la diallylamine, constitue un partenaire idéal pour construire une nouvelle liaison sur le squelette. L'équipe de Fuwa¹⁸⁸ a développé une méthode de synthèse de tétrahydropyranes qui démarre par une réaction de métathèse croisée, en présence du catalyseur de Hoveyda-Grubbs II (H-G II), entre un alcène terminal **438** et un dérivé carbonyle α,β insaturé. L'alcool présent sur la chaîne vient ensuite s'ajouter selon une réaction de Michael intramoléculaire sur l'énone **439**. Dans les conditions de la réaction (chauffage par irradiation micro-ondes), l'intermédiaire **439** n'est pas isolé et les deux étapes ont lieu dans le même tube selon une réaction domino. Le tétrahydropyrane **440** est alors isolé avec un rendement de 94% et dans un mélange *cis/trans* 7:1 (schéma 178).

¹⁸⁵ Nakamura, M.; Matsuo, K.; Inoue, T.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1373.

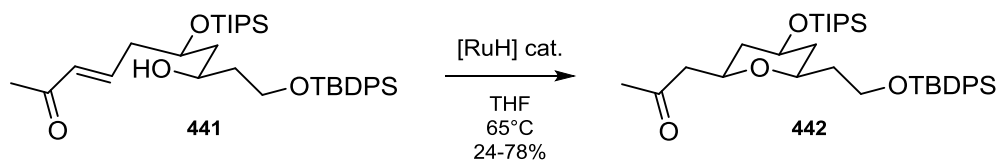
¹⁸⁶ Feng, C.-C.; Nandi, M.; Sambaiah, T.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3538.

¹⁸⁷ Lautens, M.; Alberico, D.; Bressy, C.; Fang, Y.-Q.; Mariampillai, B.; Wilhelm, T. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 351.

¹⁸⁸ Fuwa, H.; Noto, K.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1636.



Concernant le mécanisme de la réaction, les auteurs postulent que le catalyseur au ruthénium après avoir réalisé la réaction de métathèse se dégrade sous l'effet de la chaleur pour former un hydruure de ruthénium.¹⁸⁹ Cet hydruure pourrait ensuite catalyser l'addition 1,4 de l'alcool sur l'énone. Afin de vérifier cette hypothèse, l'équipe de Fuwa¹⁹⁰ a mis le produit **441** en présence de différents hydruures de ruthénium commerciaux à reflux du THF. Le tétrahydropyrane **442** a pu être isolé pour les quatre hydruures de ruthénium testés avec des rendements de 24 à 78% (schéma 179). Le meilleur rendement (78%) est obtenu en utilisant l'espèce $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ comme catalyseur. À l'issue de la réaction, la même configuration *cis* majoritaire est observée lors de la réaction dans sa version domino.



Les auteurs proposent alors un mécanisme (schéma 180) dans lequel le ruthénium subirait une addition oxydante de l'alcool conduisant à l'insertion du métal dans la liaison oxygène hydrogène¹⁹¹ (composé **444**). Le ruthénium est alors proche de la double liaison et peut s'y coordonner (composé **445**). Ensuite, il y a insertion du ruthénium sur la double liaison pour conduire à un métallacycle à 7 chaînons. C'est à ce moment que se joue la diastéréosélectivité de la réaction, en effet deux intermédiaires sont possibles. Le premier intermédiaire **446** possède la chaîne carbonylée en position pseudo-axiale. D'après les auteurs, il en résulte une proximité spatiale avec le centre métallique et donc une gêne stérique. Après élimination

¹⁸⁹ Hong, S. H.; Wenzel, A. G.; Salguero, T. T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7961.

¹⁹⁰ Fuwa, H.; Noguchi, T.; Noto, K.; Sasaki, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8108.

¹⁹¹ Murahashi, S.; Naota, T.; Ito, K.; Maeda, Y.; Taki, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4319.

réductrice, le tétrahydropyrane minoritaire **448** de configuration *trans* est libérée et le catalyseur régénéré. Dans le second métallacycle intermédiaire **447**, la chaîne carbonylée est en position pseudo-équatoriale. Cette configuration minimise l'encombrement et conduit après l'élimination réductrice du métal au tétrahydropyrane **449** majoritaire de stéréochimie relative *cis*.

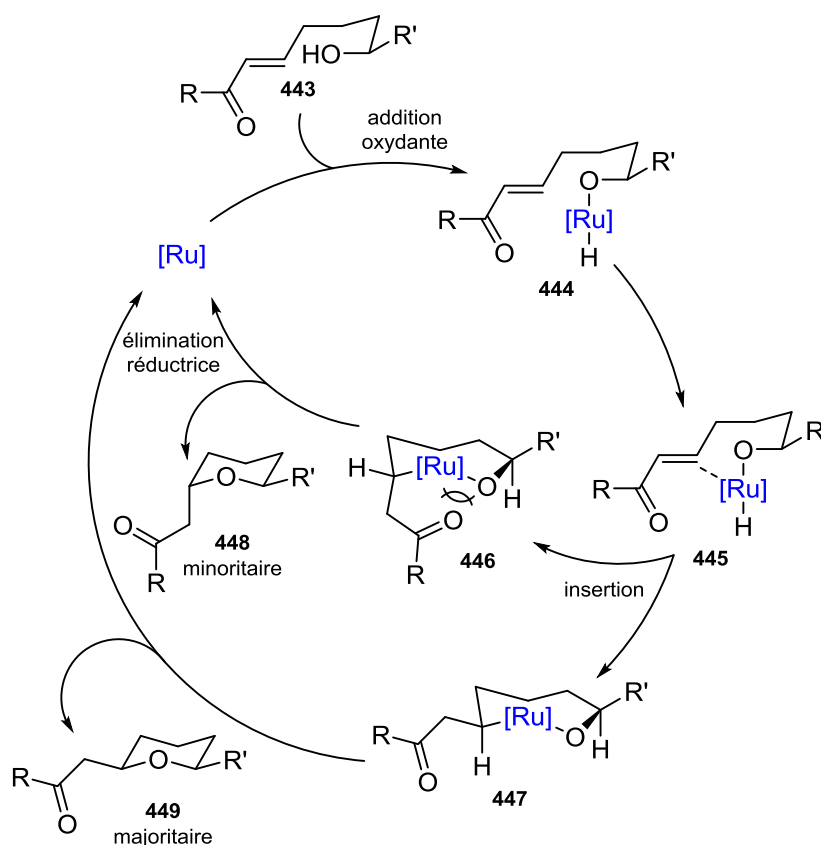


Schéma 180

Il semblait très intéressant d'essayer d'adapter cette réaction domino aux composés synthétisés afin d'ajouter un cycle de type morpholine (**451**). L'association des deux procédés domino, Petasis Diels-Alder et métathèse addition de Michael, permettrait d'obtenir de manière très rapide des composés polycycliques complexes énantiopurs (schéma 181).

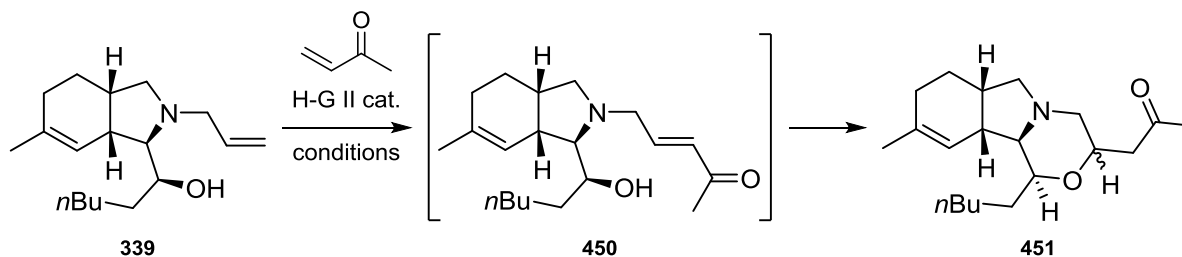


Schéma 181

Pour cette étude, les réactions ont été réalisées avec 0,1 éq. du catalyseur de Hoveyda-Grubbs II et 10 éq. de la cétone α,β insaturée en accord avec les conditions de Fuwa¹⁸⁸ (tableau 7). Dans un premier temps, les strictes conditions réactionnelles utilisées pour la synthèse du tétrahydropyrane **440** n'ont donné aucun résultat (entrée 1). La réaction menée dans le 1,2-dichloroéthane et portée à 80°C par chauffage conventionnel ne permet pas d'obtenir le produit **451** souhaité (entrée 2). Il est probable que l'amine présente sur le produit **339** désactive le catalyseur par chélation du métal empêchant ainsi toute réaction. Pour éviter cela, l'utilisation d'un acide de Lewis ou de Brønsted permet de désactiver la nucléophilie de l'azote. L'utilisation d'une quantité catalytique de triisopropoxyde de titane¹⁹² n'est pas efficace pour permettre à la réaction d'avoir lieu (entrée 3). En revanche, l'acide camphorsulfonique (ACS) introduit dans le milieu permet de former l'ammonium correspondant et la réaction de métathèse peut alors être réalisée suivie par l'addition de Michael. Le produit **451** désiré est alors isolé avec un rendement de 38% et un seul diastéréoisomère est observé par analyse RMN du brut réactionnel (entrée 4). D'après les travaux de l'équipe de Robinson,¹⁹³ il semble que l'acide *para*-toluènesulfonique anhydre soit le meilleur acide pour réaliser la protection de l'amine lors de réaction de métathèse (schéma 182).

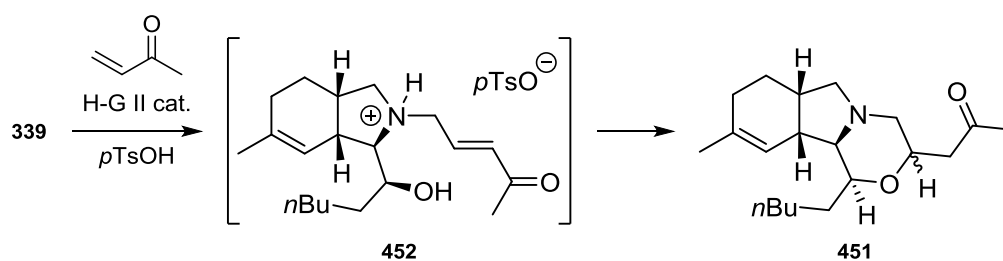


Schéma 182

En effet, lorsque cet acide est utilisé pour la réaction étudiée le produit **451** est synthétisé avec un rendement de 55% en seulement 30 minutes de temps de réaction (entrée 5). Augmenter le temps de réaction à 2 heures permet de produire le produit **451** avec 69% de rendement (entrée 6). Finalement le temps de réaction est porté à 4 heures et le produit **451** est isolé avec un rendement de 86% (entrée 7).

¹⁹² Nagarapu, L.; Gaikwad, H. K.; Bantu, R.; Manikonda, S. R.; Ganesh Kumar, C.; Pombala, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1287.

¹⁹³ Woodward, C. P.; Spiccia, N. D.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 779.

entrée	solvant	T (°C)	additif	t (h)	451 (%)
1	DCM	100 (MO)	-	1	-
2	DCE	80	-	1	-
3	DCM	100 (MO)	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ (0,3 éq.)	1	-
4	DCM	100 (MO)	ACS (1 éq.)	1	38
5	DCM	100 (MO)	<i>p</i> TsOH (1 éq.)	0,5	55
6	DCM	100 (MO)	<i>p</i> TsOH (1 éq.)	2	69
7	DCM	100 (MO)	<i>p</i> TsOH (1 éq.)	4	86

conditions : cétone 10 éq., H-G II 0,1 éq., C(substrat) = 0,1 M

MO : micro-ondes; DCE : 1,2-dichloroéthane; ACS : acide camphorsulfonique

Tableau 7

Dans les conditions optimisées (entrée 7), le produit **451** est obtenu sous forme d'un unique stéréoisomère. Pour déterminer la configuration du centre asymétrique formé, des analyses NOESY ont été menées.

17) Détermination de la structure du composé **451** et sélectivité de la réaction

Une corrélation est observée entre les hydrogènes 6 et 14 ce qui indique que l'hydrogène 6 est située vers l'avant du plan. La modélisation de la conformation de la molécule **451**, réalisée à l'aide du logiciel Chem3D, montre la morpholine sous forme de chaise et la proximité spatiale du proton du centre asymétrique formé avec les deux protons sur la chaîne pentyle (schéma 183).

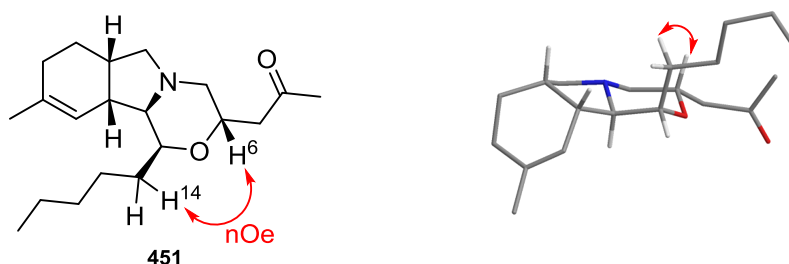


Schéma 183

Pour expliquer la sélectivité de la réaction, nous pouvons émettre deux hypothèses. La première passe par la catalyse au ruthénium pour réaliser l'addition de Michael. Dans cette option, deux métallacycles **453** et **454** sont envisageables. Dans l'intermédiaire **453**, la chaîne

carbonylée est en position pseudo-équatoriale et conduit à la formation du produit de même configuration que celui obtenu de manière expérimentale. Dans le second intermédiaire **454** la chaîne carbonylée est en position pseudo-axiale et pourrait induire une gêne stérique avec le cycle à 7 chaînons. En comparant ces deux intermédiaires, il est probable que le second (**454**) soit moins favorisé (schéma 184).

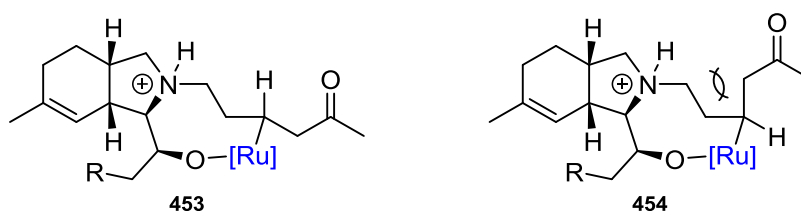


Schéma 184

La seconde hypothèse passe par une catalyse acide. En effet, avant d'effectuer la réaction l'acide-*para*-toluènesulfonique est introduit pour réaliser la formation de l'ammonium. Malgré l'ajout d'un seul équivalent d'acide, il est possible qu'une trace d'acide soit présente en excès par rapport à l'amine et vienne catalyser la réaction de Michael. Dans cette hypothèse, deux intermédiaires sont également possibles. D'après la modélisation de la structure réalisée avec le logiciel Chem3D, il semblerait que la morpholine soit sous forme de chaise. Si tel est le cas, l'état de transition de la réaction pourrait être de type chaise également. Dans l'état de transition **455** représenté, la chaîne carbonylée est en position équatoriale et minimise les interactions. Alors que dans l'état de transition **456**, la position axiale de la chaîne carbonylée est très défavorable. En effet la proximité de cette chaîne avec la chaîne alkyle montre un encombrement stérique important rendant cet état de transition défavorable (schéma 185).

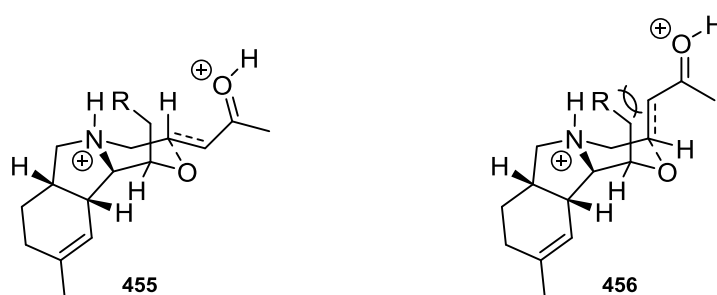


Schéma 185

Il est difficile de trancher entre les deux hypothèses de catalyse, acide ou métallique. Pour essayer d'éclaircir la situation, il pourrait être intéressant d'étudier la sélectivité de l'addition de Michael sur le composé **457** en milieu acide et en présence d'hydrure de ruthénium (schéma 186).

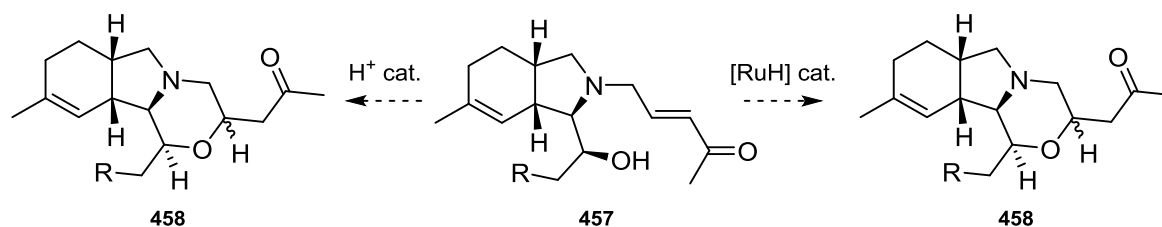


Schéma 186

18) Exemplification

Il est possible d'étendre le champ d'application de la méthodologie à d'autres produits. Ainsi les produits **459**, **460** et **461** sont obtenus avec des rendements respectifs de 82, 84 et 71%, également sous forme d'un seul diastéréoisomère (schéma 187).

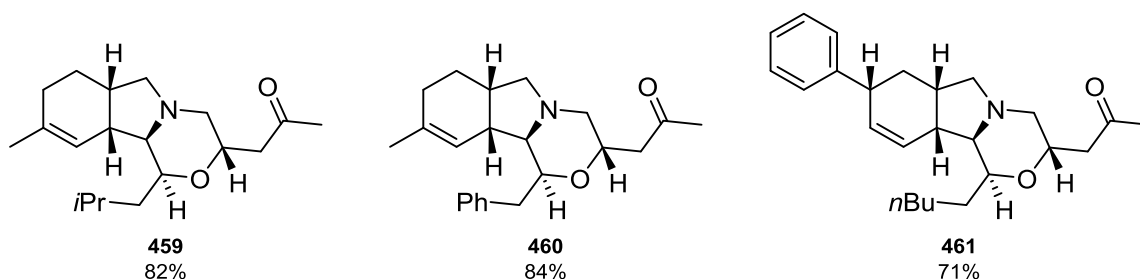


Schéma 187

D'autres produits plus complexes ont pu également être synthétisés comme les produits **462**, **463** et **464** qui sont isolés avec des rendements respectifs de 56, 64 et 64% (schéma 188). Il faut noter que dans le cas du produit **464**, l'alcool primaire ne s'est pas additionné sur l'énone et il n'est donc pas nécessaire de le protéger. Comme précédemment, la réaction est diastéréosélective pour la formation de ces trois molécules.

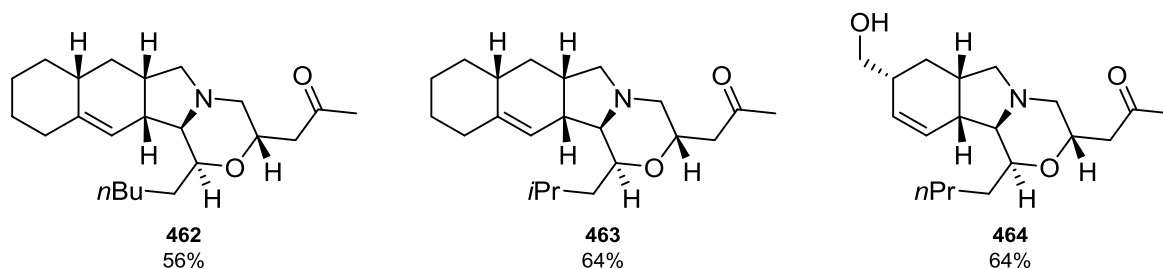


Schéma 188

19) Double réaction domino Petasis Diels-Alder métathèse croisée addition de Michael monotope

Les deux réactions domino, Petasis Diels-Alder et métathèse addition de Michael, sont réalisées sous irradiation micro-ondes. Il est alors intéressant d'étudier la possibilité d'engager les deux procédés domino dans le même contenant, évitant ainsi la purification des produits issus de la réaction de Petasis Diels-Alder et permettant d'obtenir en très peu d'étapes des structures complexes possédant le motif morpholine. La réaction est donc conduite sur le substrat modèle. Après la réaction de Petasis Diels-Alder, le milieu est concentré sous vide et la réaction de métathèse addition de Michael est directement engagée. Il faut cependant introduire 2 éq. d'acide-*para*-toluènesulfonique au lieu d'un seul puisque dans le brut réactionnel 2 éq. d'amine sont présents. Le produit tricyclique **451** est ensuite isolé avec 53% de rendement (schéma 189).

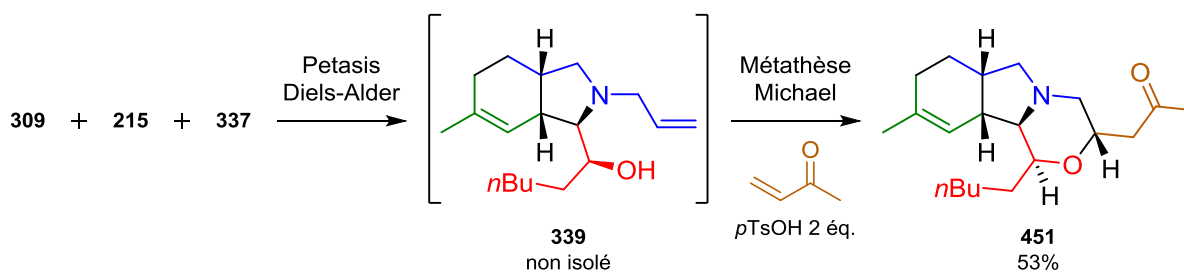


Schéma 189

Bien que le rendement combiné des deux réactions domino réalisées avec la purification du produit intermédiaire **339** soit meilleur ($91\% \times 86\% = 78\%$), la synthèse du composé **451** est très rapide avec la méthode monotope et permet la création de 4 liaisons C–C, 1 liaison C–N, 1 liaison C–O et le contrôle de 4 centres asymétriques en une seule étape. Deux autres composés ont pu être obtenus par cette méthode monotope, le produit tétracyclique **462** est synthétisé avec un rendement de 33% contre 46% pour le rendement combiné ($56\% \times 83\%$) et

le produit tricyclique **464** avec un rendement de 24% contre 50% pour le rendement combiné (64% × 78%) (schéma 190).

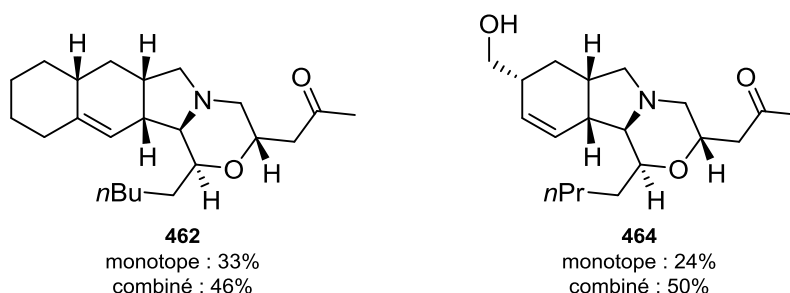


Schéma 190

Après les fonctionnalisations du squelette central, la réaction clé dans sa version hétéro-Diels-Alder a été testée.

20) Réaction Petasis hétéro-Diels-Alder

Aurélie Mathieu durant ses travaux de thèse a réalisé la synthèse du produit **467** par une réaction de Petasis entre l'aldéhyde **465**, la diallylamine **215** et l'acide boronique **466** (schéma 191).

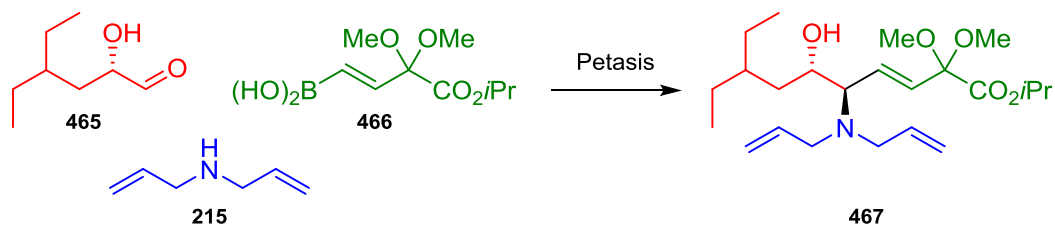


Schéma 191

L' amino alcool **467** a ensuite été traité par le trichlorure de fer pour réaliser la déprotection du carbonyle et conduire par attaque intramoléculaire de l'alcool sur ce dernier au cycle à 6 chaînons **469** désiré. Cependant lors de la purification, le produit **470** issu de la réaction d'hétéro-Diels-Alder a été isolé de manière majoritaire (schéma 192). Cette réaction non désirée montre la facilité de la cycloaddition [4+2] pour ce type de substrat.

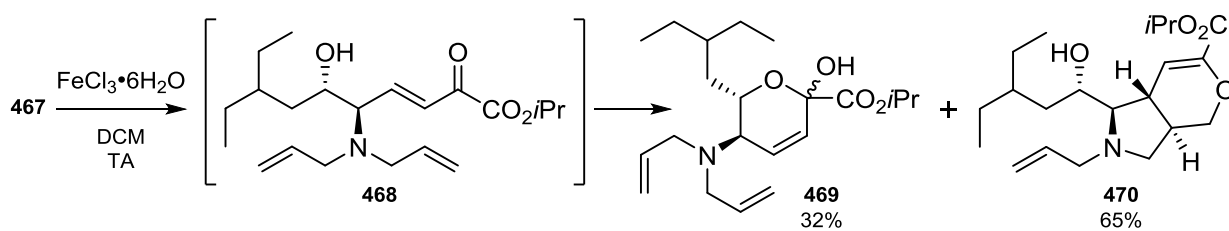


Schéma 192

Nous avons donc envisagé d'utiliser l'acide boronique **243** pour réaliser une version monotope de la séquence Petasis hétéro-Diels-Alder. L'acide boronique **243** possède un carbonyle protégé sous forme d'acétal et pourrait être utilisé dans la réaction de Petasis, puis après déprotection du carbonyle subir une réaction d'hétéro-Diels-Alder entre l'énone formée et l'oléfine terminale. Cette stratégie permettrait d'obtenir des produits bicycliques possédant un atome d'oxygène dans le cycle à 6 chaînons (schéma 193).

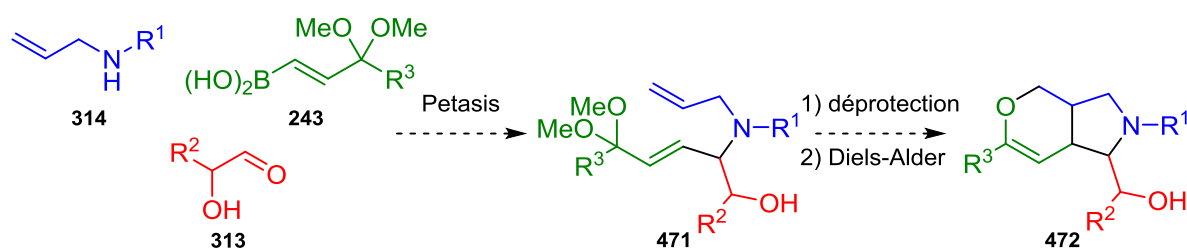


Schéma 193

L'acide boronique **243** a donc été engagé dans la réaction de Petasis avec la diallylamine **215** et l'aldéhyde **337**. Après vérification par RMN de la bonne formation de l'intermédiaire **474**, le brut réactionnel est traité dans les conditions décrites¹⁹⁴ pour la déprotection du carbonyle ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 6 éq., DCM, TA ou 45°C , 16h). Malgré un excès de trichlorure de fer, la déprotection n'a pas eu lieu et le composé **474** a été récupéré (schéma 194).

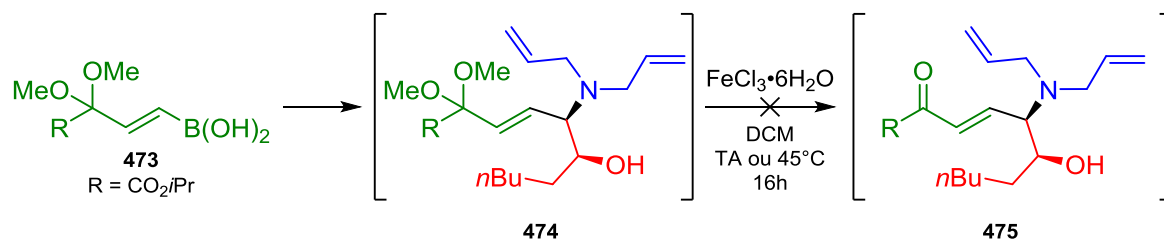


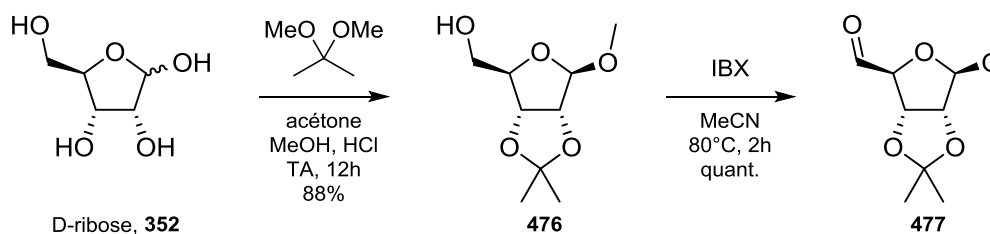
Schéma 194

¹⁹⁴ Sen, S. E.; Roach, S. L.; Boggs, J. K.; Ewing, G. J.; Magrath, J. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 6684.

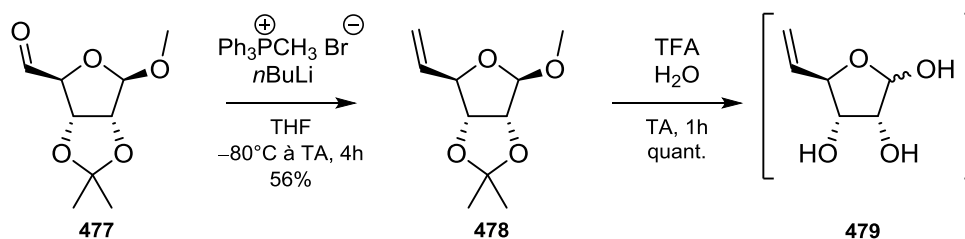
Après avoir étudié la synthèse des composés bicycliques 6,5 azotés, l'élaboration de produits bicyclique 6,6 a été reconsidérée.

21) Synthèse de bicyclic 6,6

Pour tenter d'obtenir les produits bicycliques 6,6, il faut synthétiser un aldéhyde à 6 carbones possédant une oléfine terminale. Comme les méthodes usuelles n'ont pas donné le résultat attendu, la synthèse d'un composé analogue issu d'un sucre a été réalisée. Dans un premier temps, le D-ribose (**352**) est protégé sous forme d'acétone sur les positions 2 et 3 et sous forme de méthyl glycoside sur la position 1, pour donner le composé **476** avec un rendement de 88%.¹⁹⁵ L'oxydation de l'alcool primaire par l'IBX¹⁹⁶ permet d'obtenir l'aldéhyde **477** avec un rendement quantitatif et sans purification nécessaire (schéma 195).



L'aldéhyde **477** subit ensuite une oléfine de Wittig en présence du réactif commercial correspondant pour fournir l'alcène **478** avec un rendement de 56%.¹⁹⁷ Ce composé **478** est ensuite traité en milieu aqueux acide pour réaliser la déprotection des alcools en position 1, 2 et 3. Le sucre déprotégé **479** est alors obtenu sans purification et de manière quantitative (schéma 196).



¹⁹⁵ Kaliappan, K. P.; Subrahmanyam, A. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1121.

¹⁹⁶ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

¹⁹⁷ Hanessian, S.; Huang, G.; Chenel, C.; Machaalani, R.; Loiseleur, O. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6721.

Le produit **479** est alors mis en réaction de Petasis avec l'acide boronique **309** et la dibenzylamine **52** dans les conditions utilisées jusqu'à présent. Il faut cependant augmenter le temps de réaction à 2 heures car la dibenzylamine est connue au laboratoire pour être moins réactive que la diallylamine dans les réactions de Petasis. Le produit **480** acyclique est alors obtenu avec un rendement de 9% (schéma 197). Malgré un temps de réaction plus long, la cyclisation n'a pas eu lieu et l'efficacité de la réaction n'est pas satisfaisante.

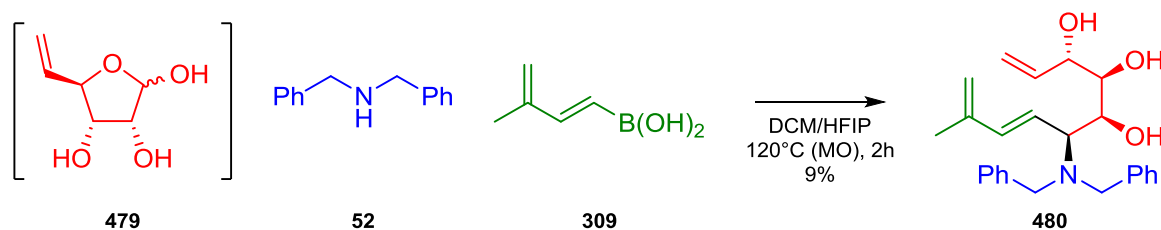


Schéma 197

La réaction a alors été reconduite avec l'amine allylique **372**, choisie pour sa meilleure réactivité dans la réaction de Petasis par rapport à la dibenzylamine **52**. L'oléfine présente sur cette amine est di-substituée et devrait être beaucoup moins réactive dans la cyclisation que l'alcène terminal monosubstitué porté par le dérivé **479**. Malgré cela, le produit **481** n'est pas formé et seul le bicyclic **482** est isolé avec 85% de rendement (schéma 198).

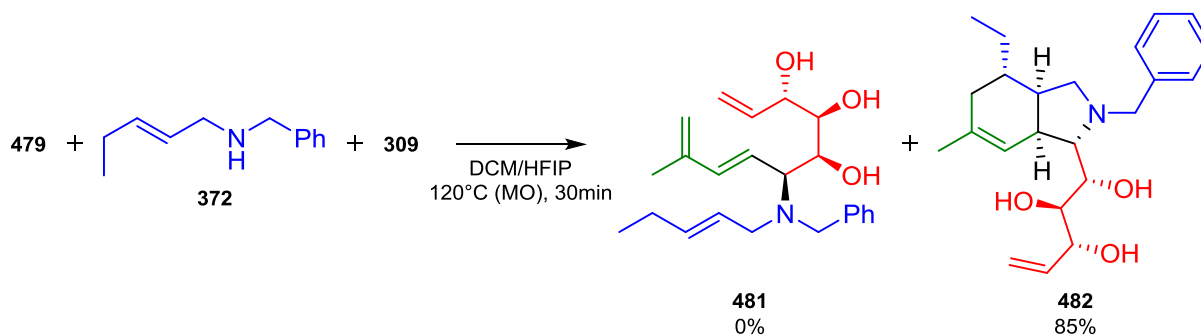


Schéma 198

Cette synthèse montre que la réaction est très sélective vis-à-vis de l'oléfine portée par l'amine dans la réaction de Diels-Alder et qu'il est possible d'insérer un alcène sur l'aldéhyde sans que celui-ci ne soit touché.

22) Application à la chimie en flux continu

Depuis janvier 2013, l'ICSN est équipé d'un appareil de chimie en flux continu de marque Vapourtec (schéma 199). Ce dispositif permet de s'affranchir des problèmes d'échelle en synthèse. En effet la réaction est menée en flux continu et le produit peut être fabriqué en continu et donc sans limite de quantité. Le réacteur est composé d'un tuyau fin enroulé en serpentin maximisant la surface de contact entre le milieu réactionnel et le réacteur. La vitesse de transfert de la chaleur du réacteur aux réactifs est donc améliorée. Il est également possible d'utiliser des réactifs dangereux en grande quantité, les risques sont amoindris puisque seule une quantité limitée de réactif réagit à la fois. Il est également possible de disposer plusieurs réacteurs en série et de réaliser plusieurs réactions avec des conditions différentes. Ces réactions peuvent être entièrement automatisées. Ce type de procédé est donc très intéressant pour des productions industrielles et tend à jouer un rôle de plus en plus important dans la chimie organique.¹⁹⁸ Il semblait donc avantageux d'essayer d'appliquer la réaction de Petasis Diels-Alder en chimie de flux. De plus, une étude récente montre qu'il est relativement facile d'adapter les procédés micro-ondes en chimie de flux.¹⁹⁹

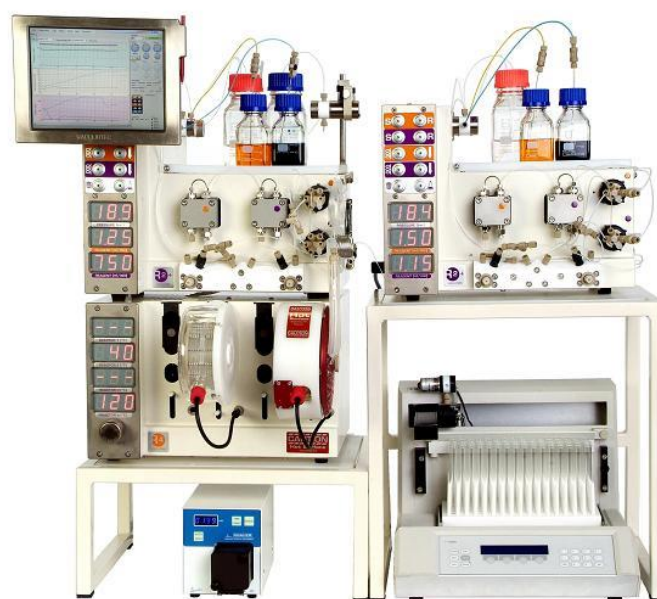


Schéma 199

¹⁹⁸ McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384.

¹⁹⁹ Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11956.

Pour cette étude, l'acide boronique **402**, la diallylamine **215** et le D-ribose (**352**) ont été utilisés. Ces réactifs sont tous commerciaux, ce qui évite d'avoir à préparer les précurseurs. Un élément essentiel de la chimie de flux est la solubilité des composés avant, pendant et après la réaction. En effet le système se compose de tuyaux de 1 mm de diamètre et il est très important qu'aucune particule ne vienne boucher le dispositif. Pour cela, la réaction a été diluée par rapport à la version micro-ondes et les réactifs n'ont pas été mélangés dans le même contenant mais dans deux contenants différents. Le premier contient l'acide boronique **402** et le D-ribose (**352**) dans un mélange DCM/HFIP 1:1. Le second contient la diallylamine **215** dans le même mélange de solvant. Deux pompes haute-pression permettent d'aspirer les solutions et de les injecter dans le système, leur débit est réglé à 0,16mL/min ce qui permet d'obtenir un temps de résidence des réactifs dans le réacteur de 30 minutes. Le réacteur, d'un volume de 10 mL, est composé d'acier inoxydable et chauffé à 120°C. Un régulateur de pression permet d'équilibrer la pression dans le système qui est réglée à 17 bar. Pour comparaison, lors des réactions réalisées par irradiation micro-ondes, la pression dans le tube atteint 10 à 12 bar. Il est important que la pression soit relativement élevée afin que le solvant n'entre pas en ébullition. À la sortie, un collecteur permet de récupérer le mélange brut réactionnel. Celui-ci est alors évaporé et purifié sur colonne de silice pour donner les isomères **412** et **413** avec un rendement de 80% (schéma 200). Le procédé est donc efficacement transférable du réacteur micro-ondes à la chimie en flux continu.

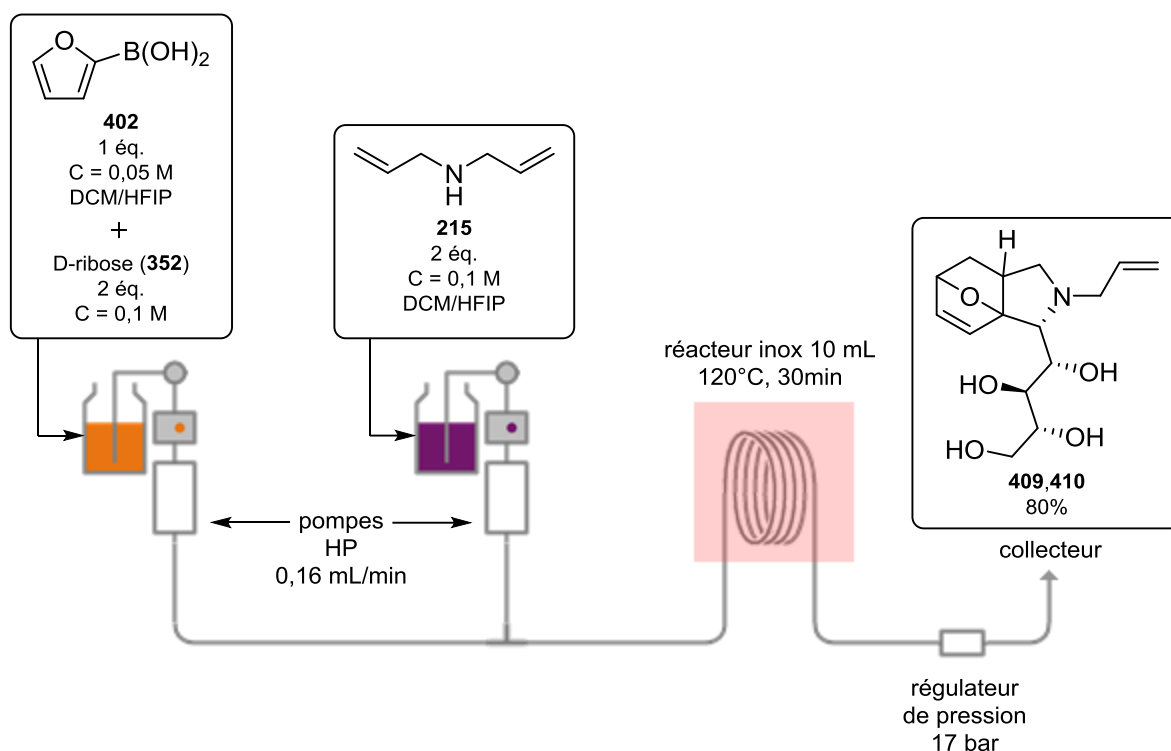


Schéma 200

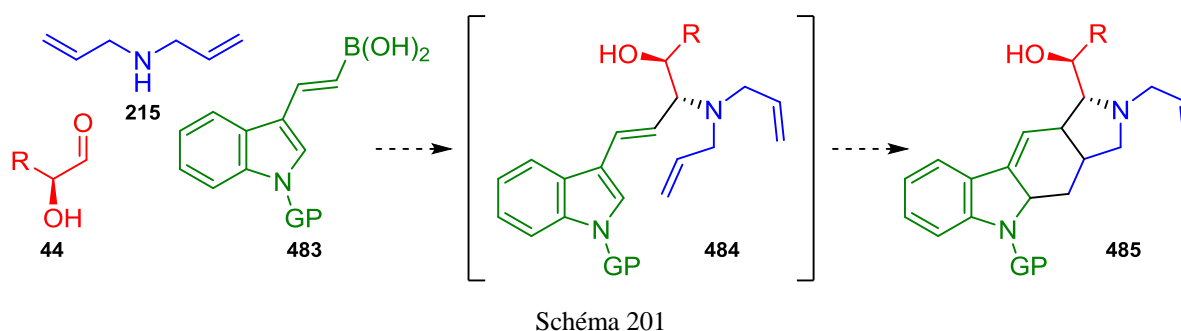
23) Conclusion

Une nouvelle méthodologie de synthèse de composés bicycliques 6,5 de type hexahydroisindole a été mise au point en combinant la réaction de Petasis avec une réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Les deux étapes ont lieu dans le même contenant selon un processus domino. Le champ d'application de la réaction s'est révélé très large puisque 23 molécules polycycliques ont été synthétisées, avec dans presque tous les cas une diastéréosélectivité totale. Cette méthode permet un accès rapide et convergent à un squelette bicyclique énantio pur fonctionnalisé. Une étude de modélisation moléculaire a permis d'expliquer la grande sélectivité de la réaction et la facilité de la cyclisation. De nombreuses fonctionnalisations diastéréosélectives ont pu être réalisées sur les squelettes polycycliques permettant ainsi d'augmenter la diversité moléculaire des structures et d'ouvrir de nouvelles possibilités de construction. Un second procédé domino, utilisant une réaction de métathèse couplée à une addition 1,4 intramoléculaire, a également pu être appliqué aux molécules préparées conduisant alors à des architectures moléculaires relativement complexes en très peu d'étapes. Les deux procédés domino ont pu être réalisés de manière monotopie diminuant encore le temps nécessaire à la synthèse. La réaction de Petasis Diels-Alder a également été transférée en chimie de flux avec des résultats similaires aux conditions micro-ondes libérant

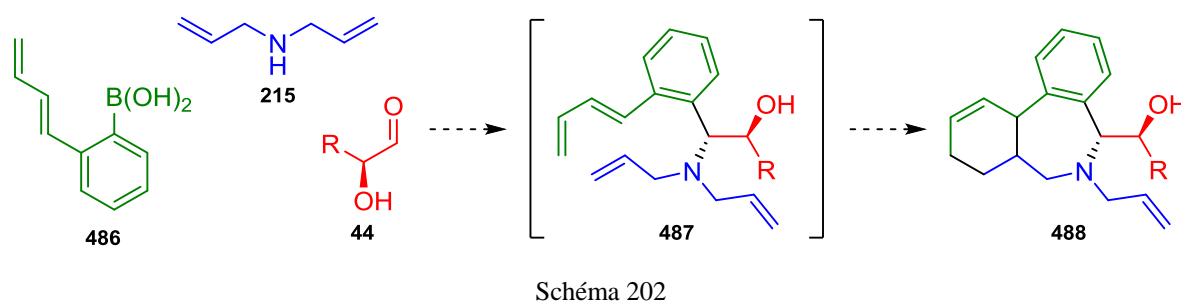
le procédé des contraintes d'échelle liées aux réacteurs classiques. Cette méthodologie s'intègre particulièrement dans les principes d'une chimie plus responsable puisque l'utilisation de procédés domino permet d'économiser des étapes, des réactifs, des solvants et donc de diminuer l'impact énergétique et environnemental.

24) Perspectives

Il serait intéressant pour la suite de ce projet de tenter d'obtenir d'autres structures polycycliques. L'utilisation de l'acide boronique **483**, de type indole, pourrait conduire à des produits **485** polycycliques (schéma 201). En effet, les dérivés indoliques sont très présents dans les produits naturels et ont souvent des activités biologiques intéressantes.²⁰⁰



Pour obtenir des squelettes différents, il conviendrait de préparer l'acide boronique **486**. Après la séquence Petasis Diels-Alder, le produit polycyclique **488** pourrait être obtenu (schéma 202). Ce type de structure, relativement proche des benzodiazépines,²⁰¹ pourrait également montrer des activités biologiques intéressantes.



²⁰⁰ Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489.

²⁰¹ Hadjipavlou-Litina, D.; Garg, R.; Hansch, C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3751.

CHAPITRE IV
La réaction de Petasis intramoléculaire
pour la synthèse de conduramines

CHAPITRE IV

La réaction de Petasis intramoléculaire pour la synthèse de conduramines

1) Les conduramines

Les conduramines constituent une famille de molécules non naturelles. Ces composés possèdent comme squelette commun un cyclohexène substitué par une amine et trois alcools. Leur nomenclature provient de la corrélation avec leur homologue conduritol,²⁰² naturellement présent dans la nature. Pour les nommer, une lettre et un chiffre sont attribués à chaque structure. La lettre (A à F) correspond à la stéréochimie des quatre centres asymétriques et le chiffre (1 à 4) indique la position de l'amine sur le cycle (schéma 203).

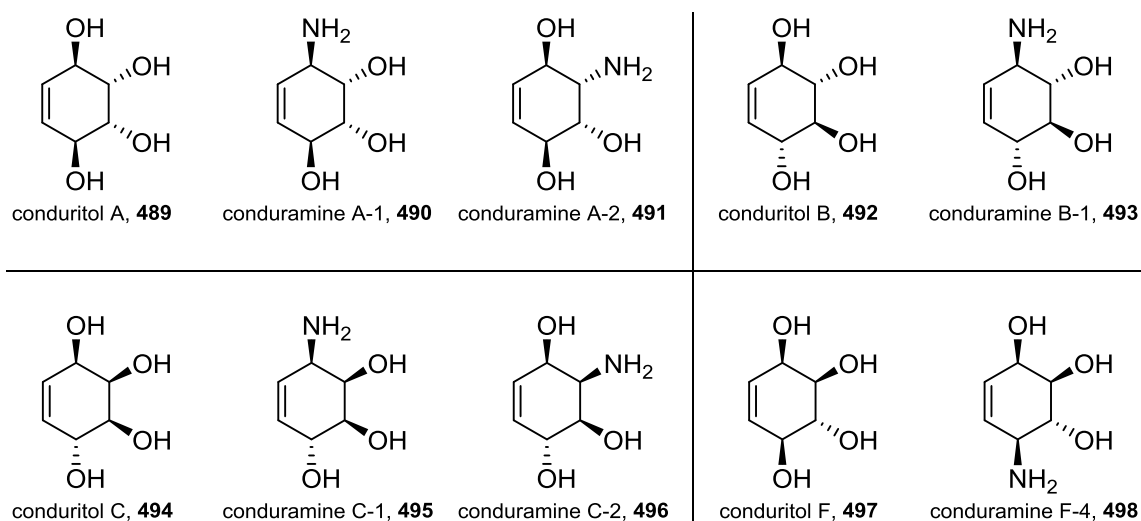


Schéma 203

Les conduramines ont montré des activités biologiques intéressantes. En effet, leur structure est relativement proche des aminosucres et leur confère une activité inhibitrice sur certaines enzymes de type glycosidase.^{203,204,205,206} Les glycosidases sont impliqués dans de nombreux

²⁰² Balci, M. *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 97.

²⁰³ Umezawa, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1974**, 30, 111.

²⁰⁴ Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1171.

²⁰⁵ Paul, B. J.; Willis, J.; Martinot, T. A.; Ghiviriga, I.; Abboud, K. A.; Hudlicky, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10416.

²⁰⁶ Lysek, R.; Vogel, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2733.

processus biologiques et constitue donc une cible thérapeutique importante.²⁰⁷ Les conduramines sont également des intermédiaires utilisés dans la synthèse de différents produits plus complexes comme des azasucres,^{208,209} des aminosucres,²¹⁰ des lactames²¹¹ ou encore des alcaloïdes.^{212,213}

➤ Première synthèse totale

La première synthèse de conduramine est décrite en 1962 par Nakajima et son équipe.²¹⁴ Dans cette synthèse racémique, l'époxydation du cycle **499** de configuration *trans* réalisée en présence d'acide perbenzoïque conduit à la formation des deux dérivés **500** et **501** (schéma 204).

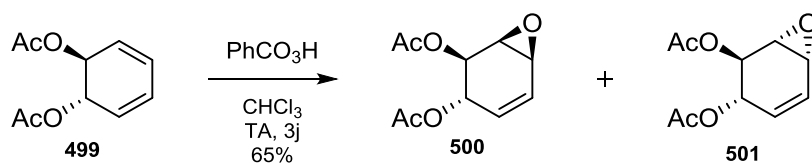


Schéma 204

Après séparation par recristallisation, chaque époxyde est traité par l'ammoniac pour obtenir les dérivés correspondants **502** et **504**. Ces deux intermédiaires ne sont pas isolés, ils sont acétylés directement pour fournir les conduramines acétylées A-1 (**503**) et B-1 (**505**) (schéma 205).

²⁰⁷ Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R.

²⁰⁸ Hudlicky, T.; Rouden, J.; Luna, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 985.

²⁰⁹ Johnson, C. R.; Golebiowski, A.; Sundram, H.; Miller, M. W.; Dwaihy, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 653.

²¹⁰ Pitzer, K.; Hudlicky, T. *Synlett* **1995**, 803.

²¹¹ Guntha, S.; Mereyala, B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4869.

²¹² Hudlicky, T.; Luna, H.; Olivio, H. F.; Andersen, C.; Nugent, T.; Price, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2907.

²¹³ Gonzalez, D.; Martinot, T.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3077.

²¹⁴ Nakajima, M.; Hasegawa, A.; Kurihara, N. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2708.

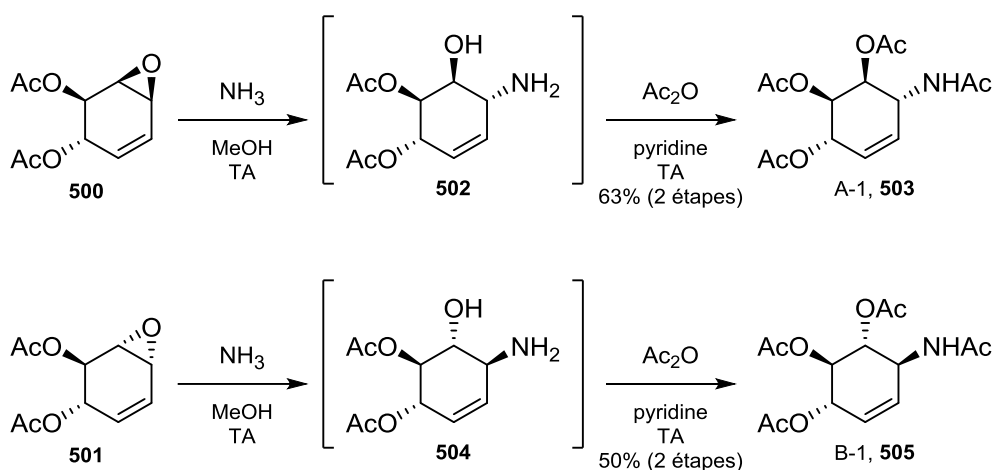


Schéma 205

Beaucoup d'autres synthèses en version énantio pure ont été publiées depuis. Elles utilisent pour la plupart un produit de départ issu du « réservoir chiral »²¹⁵ ou une stratégie de désymétrisation.^{216,217}

Les conduramines sont des intermédiaires intéressants pour la synthèse totale de composés plus complexes. Une synthèse de produit naturel utilisant une conduramine est donc décrite. La formation de la conduramine intermédiaire est réalisée selon une attaque intramoléculaire sur une imine. Cette approche est relativement similaire à la notre.

➤ Utilisation d'une conduramine pour la synthèse totale

En 1993, McIntosh et Weinreb²¹⁸ réalisent la synthèse d'une conduramine protégée **509** et l'utilisent pour la synthèse totale de la (+)-lycoricidine (**513**). L'aldéhyde **507** est obtenu en 10 étapes à partir du L-arabinose (**506**). Celui-ci est ensuite mis en présence de toluènesulfonylsulfonylamide (TSNSO) et chauffé à 80°C dans le dichloroéthane. L'imine **508** formée est ensuite traitée par le trifluorure de bore complexé à l'éther pour donner la conduramine protégée **509** avec 36% de rendement (schéma 206). Cette étape de cyclisation s'effectue par addition du vinyl-silane sur la *N*-sulfonylimine.

²¹⁵ Paulsen, H.; Röben, W.; Heiker, F. R. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3242.

²¹⁶ Johnson, C. R.; Ple, P. A.; Lin, S.; Heeg, M. J.; Adams, J. P. *Synlett* **1992**, 388.

²¹⁷ Trost, B. M.; Pulley, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8737.

²¹⁸ McIntosh, M. C.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4823.

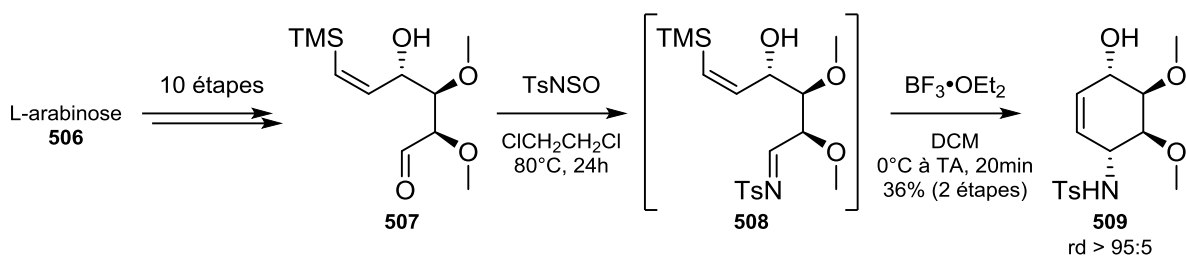


Schéma 206

La conduramine protégée **509** est ensuite acylée en milieu basique par le chlorure d'acide **510** pour fournir le composé **511** avec 77% de rendement. Enfin un couplage de Heck intramoléculaire catalysé par le palladium permet d'obtenir la (+)-lycoridine protégée **512** avec 50% de rendement (schéma 207).

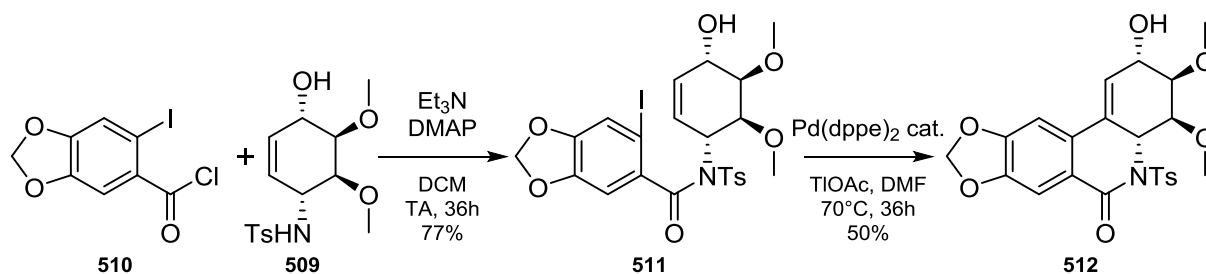


Schéma 207

Malgré plusieurs tentatives, les auteurs n'ont pas réussi à déprotéger les deux groupements hydroxyles présents sur le composé **512** (schéma 208).

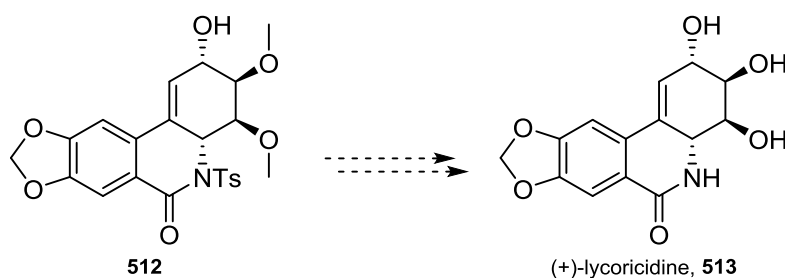
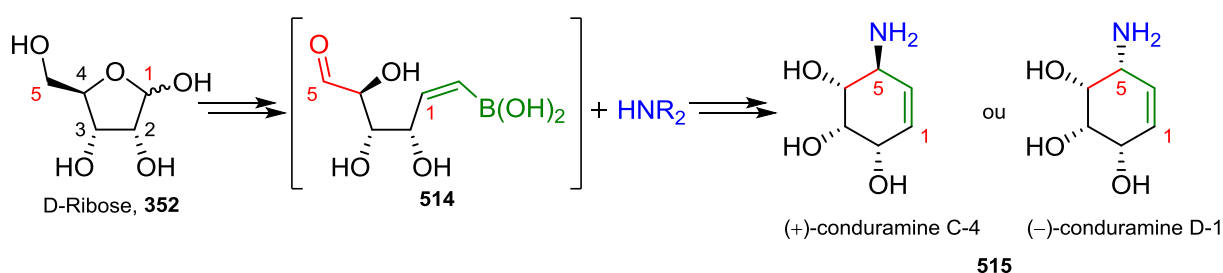


Schéma 208

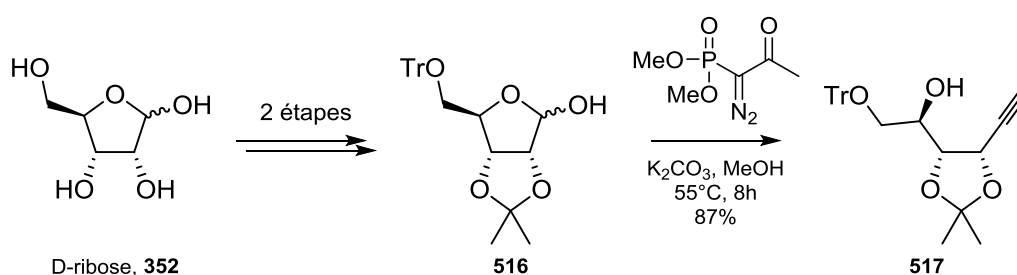
Après ces rappels bibliographiques, le projet de recherche ainsi que les travaux déjà réalisés au laboratoire seront discutés.

2) Synthèse d'une conduramine au laboratoire

À mon arrivée au laboratoire, Jean-François Soulé avait développé une synthèse de conduramine en utilisant une réaction de Petasis intramoléculaire. Le composé **514** a été synthétisé à partir du D-ribose (**352**) et contient un aldéhyde en position 5 et un acide boronique vinylique de configuration (*Z*) en position 1. Ce dérivé **514** a été mis en présence d'une amine secondaire pour conduire à une conduramine **515** de stéréochimie non déterminée. Selon la stéréochimie obtenue lors de la réaction de Petasis (*cis* ou *trans*), nous devrions obtenir la (+)-conduramine C-4 ou la (-)-conduramine D-1 (schéma 209).



La synthèse mise au point démarre avec le D-ribose (**352**) qui après 2 étapes de protection donne le dérivé **516**. Ce dérivé **516** réagit ensuite avec le réactif de Bestmann-Ohira^{219,220} (diazophosphonate) pour conduire à l'alcyne **517** avec 87% de rendement (schéma 210). De manière générale, ce type de réaction est réalisé en milieu basique dans le méthanol à température ambiante. Cependant l'aldéhyde **516** étant masqué il est moins réactif et il est nécessaire de chauffer le milieu à 55°C pour que la réaction ait lieu.²²¹



²¹⁹ Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.

²²⁰ Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, *1996*, 521.

²²¹ Thiéry, J.-C.; Fréchu, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6337.

L'alcool secondaire **517** est alors protégé par un groupement silylé et le groupement trityle est clivé par l'action du trichlorure de fer. Le dérivé **518** est obtenu avec 81% de rendement pour deux étapes. L'alcool **518** est ensuite oxydé en aldéhyde par le periodinane de Dess-Martin. L'aldéhyde correspondant est protégé sous forme d'acétal méthylique. Le composé protégé **519** est ainsi synthétisé en 2 étapes avec 73% de rendement (schéma 211).

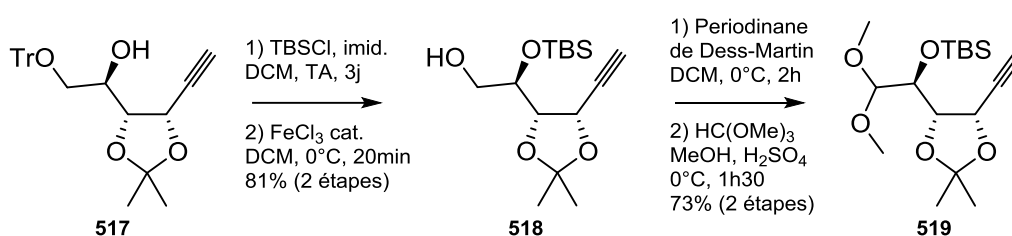


Schéma 211

L'alcyne **519** est ensuite iodé en présence de *N*-iodosuccinimide (NIS) et l'alcyne iodé **520** correspondant est alors réduit en alcène **521**. Cette réaction de réduction partielle est réalisée en présence de di-imide²²² et conduit à la *cis*-hydrogénation de l'alcyne. L'alcène iodé **521** obtenu avec 95% de rendement pour deux étapes est alors de configuration (*Z*) (schéma 212).

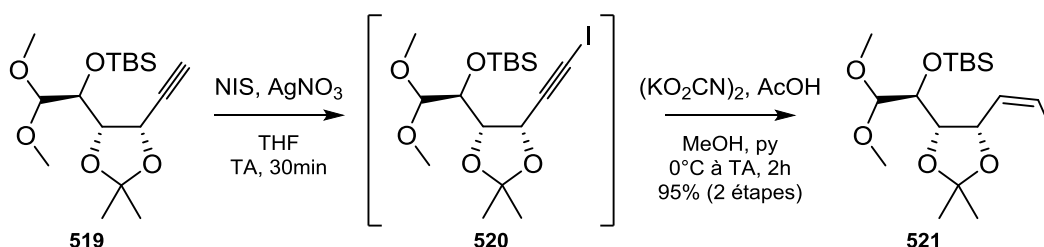
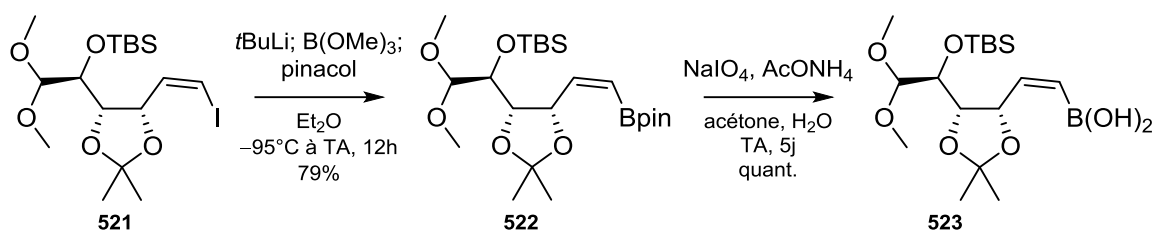


Schéma 212

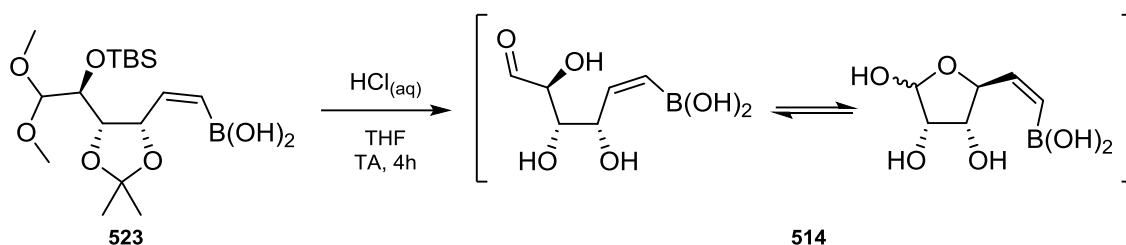
Le composé iodé **521** est ensuite mis en présence de *t*butyl lithium à -95°C pour réaliser un échange métal-halogène.²²³ Le lithien vinylique correspondant est alors piégé par le triméthylborate. Enfin, l'ajout de pinacol permet d'obtenir l'ester boronique **522** avec 79% de rendement. L'ester boronique est ensuite déprotégé en présence de periodate de sodium en milieu aqueux¹³⁷ pour fournir l'acide boronique **523** (schéma 213).

²²² Reddy, Y. K.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 969.

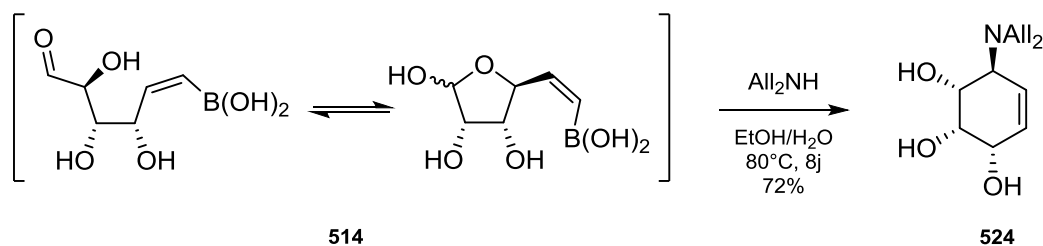
²²³ Nakamura, M.; Hatakeyama, T.; Hara, K.; Fukudome, H.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14344.



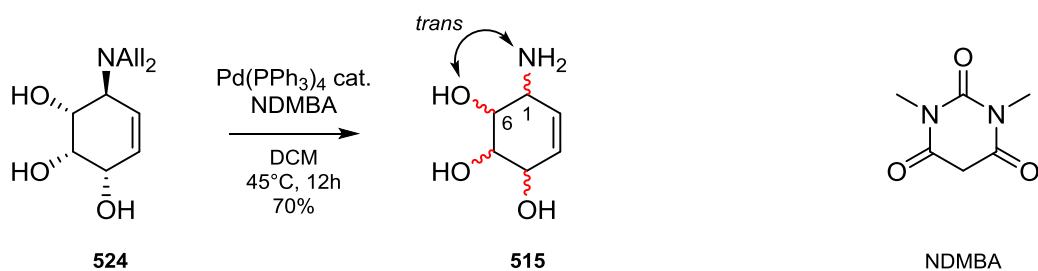
Un traitement acide aqueux permet de déprotéger l'aldéhyde et les trois groupements alcools. Le composé **514** obtenu peut alors être en équilibre avec sa forme fermée (schéma 214). Ce produit **514** est alors engagé sans purification dans l'étape suivante.



L'étape clé de la synthèse est la réaction de Petasis intramoléculaire. Celle-ci est réalisée sur l'acide boronique **514** en présence de diallylamine. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 8 jours dans un mélange éthanol/eau (4:1). La conduramine diallylée **524** est obtenue après purification avec un rendement de 72% (schéma 215).



L'étape finale de la synthèse est la déprotection de l'amine. Pour cela, la conduramine diallylée **524** subit une réaction de Tsuji-Trost catalysée par le palladium en présence d'acide-*N,N*-diméthylbarbiturique¹⁵⁵⁵ (NDMBA) pour conduire à la conduramine **515** avec un rendement de 70% (schéma 216).



La synthèse de cette conduramine est réalisée en 13 étapes pour un rendement global de 16%. Cependant après analyse par RMN ^1H , il semblerait que le produit obtenu ne soit pas la (+)-conduramine C-4²²⁴ ni la (-)-conduramine D-1²²⁵ car les données spectrales ne correspondent pas aux données de la littérature. Il est probable qu'au cours de la synthèse un centre asymétrique soit épimérisé.

En revanche, il semble, d'après l'analyse des constantes de couplage ($J_{1,6} = 7 \text{ Hz}$), qu'il y ait une relation *trans* entre l'alcool et l'amine nouvellement formée. Ceci impliquerait que la stéréochimie de cette réaction de Petasis intramoléculaire soit inversée par rapport à la réaction intermoléculaire.

3) Projet

Pour confirmer la stéréochimie du produit **515** synthétisé par Jean-François Soulé, nous avons envisagé la synthèse de l'énantiomère (-) de la conduramine C-4 en utilisant une stratégie similaire. Le projet consiste donc à réaliser la synthèse du composé **525** à partir du D-ribose (**352**). Ce dérivé **525** porterait la fonction acide boronique sur la position 5 et l'aldéhyde sur la position 1. Cette synthèse est plus courte puisque l'aldéhyde est déjà présent sur la position 1, il ne reste alors qu'à introduire la fonction acide boronique vinylique. En considérant que la réaction de Petasis intramoléculaire conduit à l'amino alcool de configuration *trans*, l'acide boronique **525** devrait permettre d'obtenir l'énantiomère (-) de la conduramine C-4 (**526**) (schéma 217). Si tel est le cas, il sera alors possible de comparer les analyses RMN et de tenter de trouver la configuration du produit inconnu.

²²⁴ Patti, A.; Sanfilippo, C.; Piattelli, M.; Nicolosi, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2665.

²²⁵ Leung-Toung, R.; Liu, Y. Z.; Muchowski, J. M.; Wu, Y. L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3235.

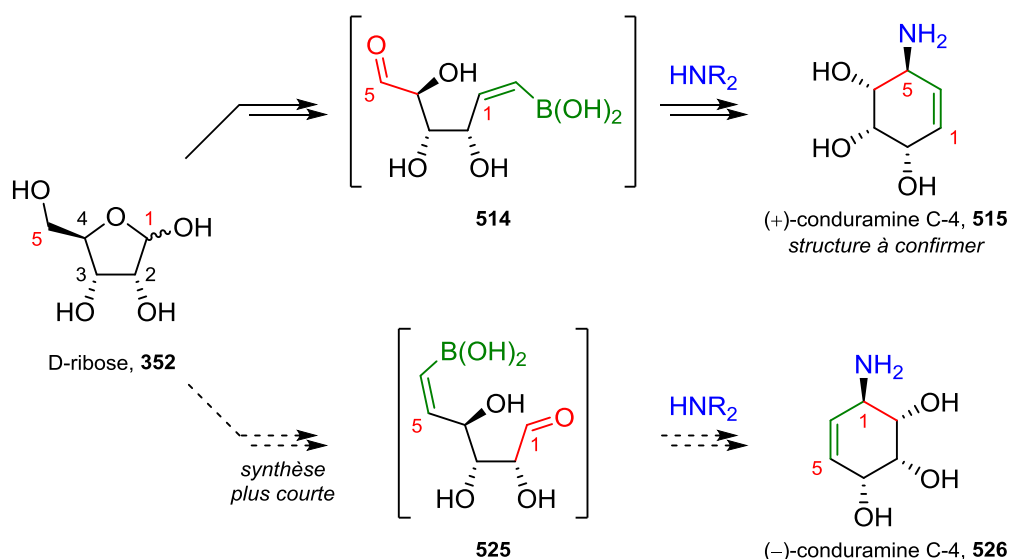


Schéma 217

Avant de discuter de l'élaboration de la réaction de Petasis intramoléculaire, il est nécessaire d'étudier les synthèses décrites de la conduramine C-4. Ils en existent à ce jour seulement deux.

4) Synthèses décrites de la conduramine C-4

L'unique synthèse totale de la (-)-conduramine C4 (**526**), publiée en 2007 par l'équipe de David Gonzalez,²²⁶ démarre par la dihydroxylation du bromobenzène commercial **527**. Cette étape de désymétrisation est réalisée en présence de bactéries de type *pseudomonas putida*²²⁷ et permet d'obtenir le diol chiral **528** avec 77% de rendement. Le composé **528** est ensuite protégé par un acétonide pour donner le produit bicyclique **529** avec 85% de rendement (schéma 218).

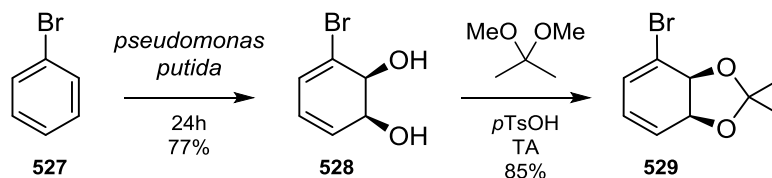
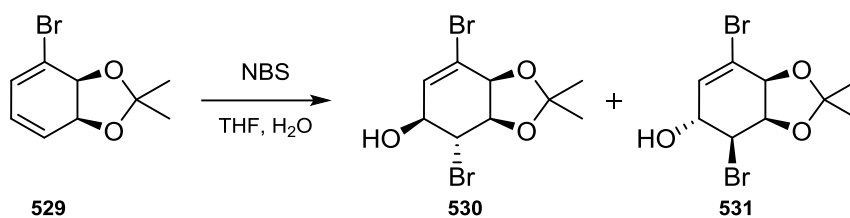


Schéma 218

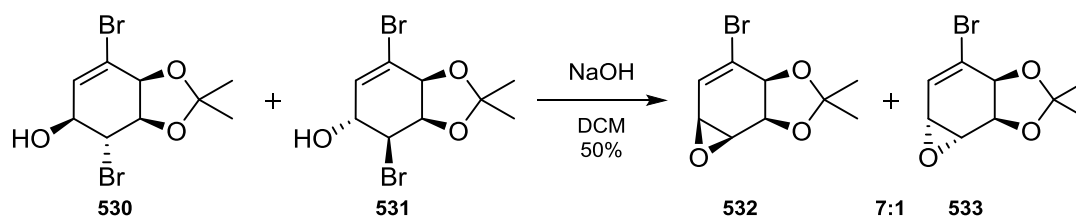
²²⁶ Bellomo, A.; Giacomini, C.; Brena, B.; Seoane, G.; Gonzalez, D. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3509.

²²⁷ Boyd, D. R.; Hand, M. V.; Sharma, N. D.; Chima, J.; Dalton, H.; Sheldrake, G. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1630.

Le produit **529** est ensuite mis en présence de *N*-bromosuccinimide et d'eau pour conduire, après formation du bromonium intermédiaire et hydrolyse, aux composés **530** et **531** (schéma 219). D'après les auteurs, l'encombrement stérique généré par l'acétonide contraint l'attaque du nucléophile à l'opposé de ce dernier et permet d'obtenir deux produits seulement au lieu des quatre composés possibles. Le mélange brut réactionnel est engagé directement dans l'étape suivante sans purification.



L'étape suivante est donc la formation des époxydes **532** et **533** par traitement basique des composés **530** et **531**. Les deux époxydes **532** et **533** obtenus, avec 50% de rendement pour deux étapes, sont séparés par chromatographie sur silice et le ratio diastéréoisomérique déterminé est alors de 7:1 en faveur du produit désiré **532** (schéma 220).



L'époxyde **532** est alors ouvert par l'azoture de sodium pour donner le dérivé **534** avec 98% de rendement. L'attaque est régiosélective et conduit à la formation d'un unique produit. Les auteurs attribuent cette sélectivité à l'encombrement stérique généré par l'acétonide. L'azoture **534** est alors réduit en amine **535** par une réaction de Staudinger suivie de l'hydrolyse de l'imino-phosphorane intermédiaire. L'amine **535** est isolée avec un rendement de 74% (schéma 221).

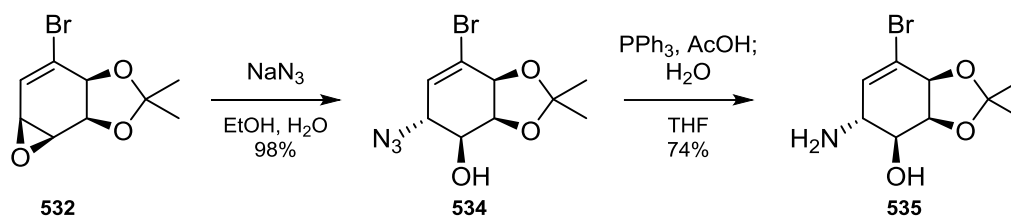


Schéma 221

Le produit **535** subit ensuite une réaction de débromation radicalaire initié par l'azo-bis-cyclohexane-carbonitrile (ABCC) et avec l'hydruire de tributylétain comme donneur d'hydrogène. L'alcène **536** est alors isolé avec un rendement de 74%. Enfin la déprotection du diol par un traitement acide et une purification permet d'obtenir la (-)-conduramine C-4 (**526**) sous forme énantiopure avec un rendement de 98% (schéma 222).

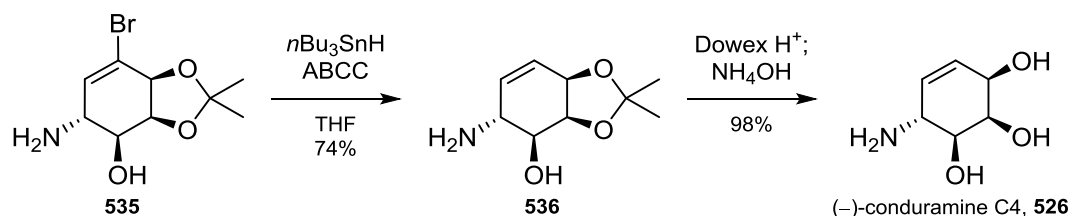
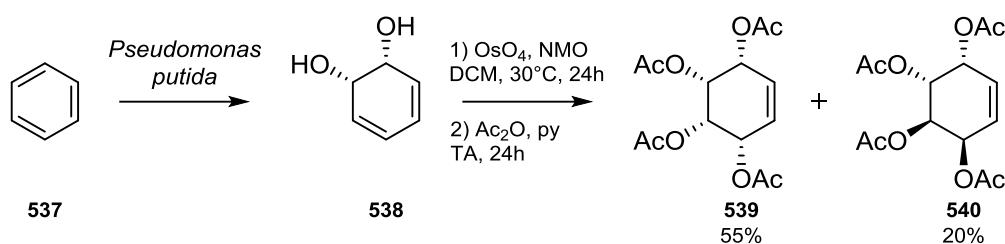


Schéma 222

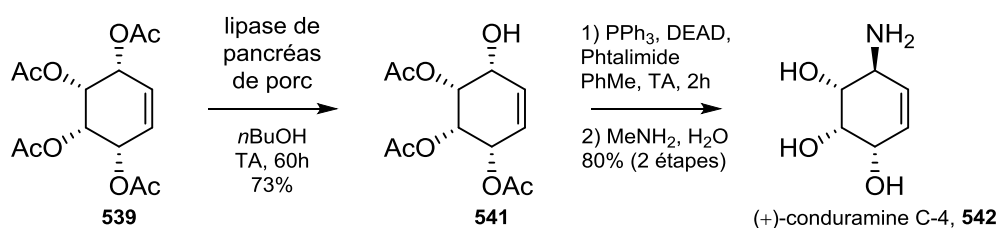
Pour conclure, les auteurs ont pu réaliser la première synthèse de la (-)-conduramine C-4 (**526**) en utilisant une étape de désymétrisation biocatalysée et une série de fonctionnalisations diastéréosélectives. La synthèse a été conduite en 8 étapes avec un rendement global de 23%. La conduramine a ensuite été soumise à une évaluation de son activité inhibitrice vis-à-vis de l'enzyme β -D-galactosidase mais aucune activité n'a été détectée.

Il existe également une synthèse décrite de la (+)-conduramine C-4 décrite par Nicolosi et son équipe²²⁴ en 1996. L'étape clé de cette synthèse utilise également un désymétrisation catalysée par une enzyme. La synthèse est relativement courte et démarre par la dihydroxylation biocatalysée du benzène **537** pour donner le diol **538**. Ce diol **538** subit ensuite une dihydroxylation en présence de tétroxyde d'osmium et de *N*-méthylmorpholine (NMO). Le mélange brut réactionnel est alors acétylé dans les conditions classiques (Ac_2O / py). Le produit majoritaire **539** de configuration *cis/cis/cis* est alors isolé avec 55% de rendement et le produit minoritaire **540** de configuration *cis/trans/cis* est obtenu avec 20% de

rendement (schéma 223). La sélectivité de la dihydroxylation est contrôlée par l'alcool allylique qui dirige l'attaque.²²⁸



L'étape clé de la synthèse est la désymétrisation du produit **539**. Dans cette étape, un groupement acétate est sélectivement déprotégé par l'action d'une enzyme, la lipase de pancréas de porc. L'alcool allylique **541** est alors obtenu avec 73% de rendement et aucun autre produit non désiré n'est formé. Ensuite une réaction de Mitsunobu en présence de phtalimide permet d'introduire un atome d'azote sur la molécule tout en inversant la configuration du centre asymétrique. Enfin un traitement par la méthylamine permet de retirer les groupements acétates et de cliver le phtalimide. Ceci conduit à la (+)-conduramine C-4 (**542**) avec 80% de rendement pour 2 étapes (schéma 224).



Après ces études bibliographiques, voyons maintenant la synthèse de la conduramine C-4 par la réaction de Petasis intramoléculaire.

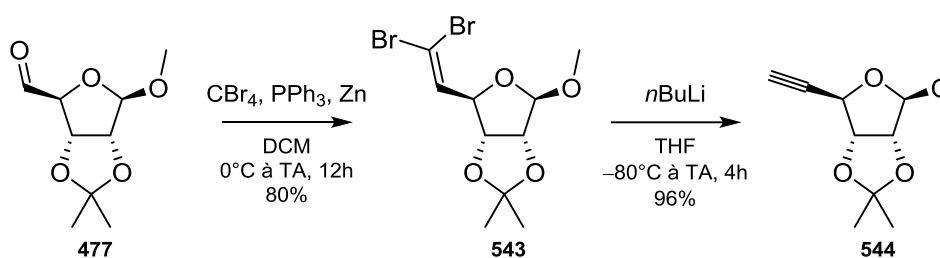
5) Réaction de Petasis intramoléculaire : synthèse de la conduramine C-4

L'aldéhyde **477**,¹⁹⁵ dont la synthèse est décrite dans la partie Petasis Diels-Alder, subit la séquence réactionnelle de Corey-Fuchs²²⁹ qui conduit dans un premier temps au composé

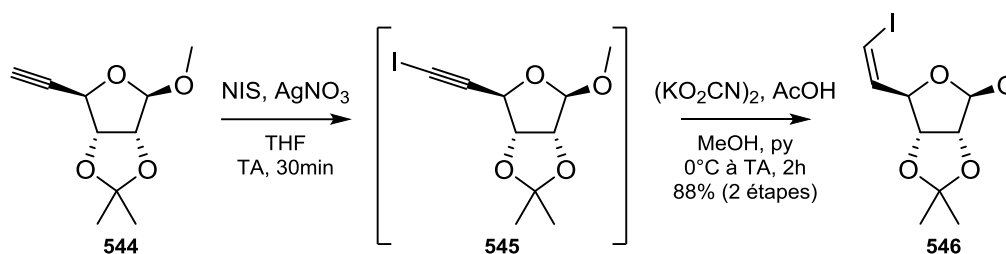
²²⁸ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307.

²²⁹ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769.

gem-dibromé **543** avec un rendement de 80% pour deux étapes (oxydation de l'alcool en aldéhyde et homologation). Ce produit se dégrade rapidement, il doit donc être stocké au congélateur et consommé sans tarder. Dans un deuxième temps, l'ajout de *n*butyl lithium sur l'alcène **543** permet d'obtenir l'alcyne **544** avec un rendement de 96% après purification (schéma 225).



Puis l'alcyne **544** subit une réaction d'iodation en présence de *N*-iodosuccinimide et de nitrate d'argent pour donner le composé **545**. Celui-ci est alors directement engagé dans une réaction d'hydrogénation *cis* par le di-imide. Ces conditions douces de réaction évitent la surréduction de l'alcène en alcane et conduit donc au dérivé vinyl-iodé **546** de configuration (*Z*) avec un rendement de 88% pour deux étapes (schéma 226).



Le produit (*Z*)-**546** subit ensuite un échange halogène-métal à -95°C pour donner le dérivé lithié vinylique correspondant qui est piégé par le borate triméthyle. L'ester boronique résultant n'étant pas isolable par chromatographie, celui-ci est mis en présence d'un excès de pinacol pour former l'ester pinacolique (*Z*)-**547** avec un rendement de 31% après purification. L'acide boronique (*Z*)-**548** est obtenu après déprotection en milieu aqueux oxydant avec 80% de rendement (schéma 227).

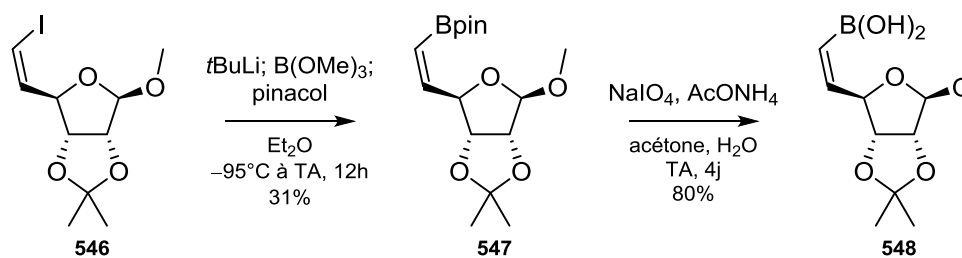


Schéma 227

Cette séquence n'étant pas satisfaisante, une autre voie a été choisie pour l'obtention du dérivé (Z)-**548**. L'alcène **543** subit une débromation sélective catalysée par le palladium²³⁰ et permet d'obtenir les composés réduits (Z)-**549** et (E)-**550** avec des rendements respectifs de 65 et 8% (schéma 228). Ces deux isomères sont séparables par chromatographie sur gel de silice.

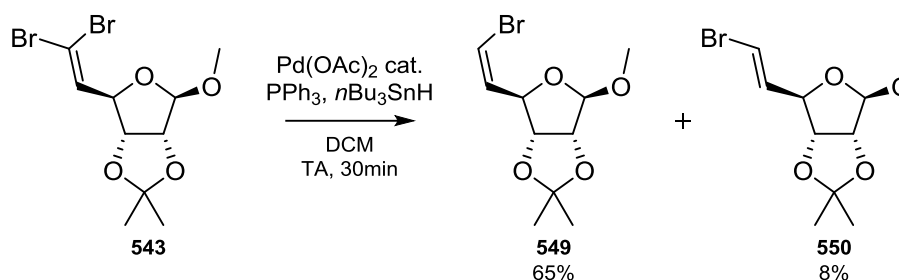


Schéma 228

Le produit vinyl-bromé (Z)-**549** subit l'étape de transmétallation pour conduire au dérivé (Z)-**547**. Le résidu obtenu est engagé sans purification dans l'étape de déprotection et conduit à l'acide boronique désiré. La stratégie élaborée a permis de réduire le nombre d'étapes par rapport à la séquence précédemment utilisée et d'obtenir le produit (Z)-**548** avec un meilleur rendement de 70% pour deux étapes. L'amélioration significative du rendement de cette séquence tient à l'absence de purification de l'ester boronique (Z)-**547** qui semble se dégrader sur la silice plutôt qu'à une différence de réactivité entre les dérivés iodé (Z)-**546** et bromé (Z)-**549** (schéma 229).

²³⁰ Uenishi, J. i.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8965.

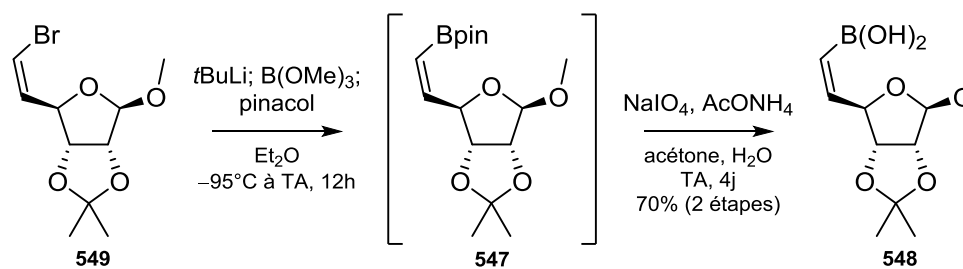


Schéma 229

Pour déprotéger les hydroxyles des positions 1, 2 et 3, l'acide boronique **548** est dissout dans l'acide trifluoroacétique additionné d'eau et agité pendant 4 heures à température ambiante.²³¹ Plusieurs co-évaporation avec du dichlorométhane permettent ensuite d'éliminer l'acide. La déprotection totale du produit **526** est alors vérifiée par RMN ¹H. Le résidu obtenu est engagé directement dans la réaction de Petasis intramoléculaire (schéma 230). Les différentes conditions utilisées sont récapitulées dans le tableau ci-dessous (tableau 8). Il est nécessaire d'ajouter un excès de diallylamine afin de neutraliser les traces d'acide restantes.

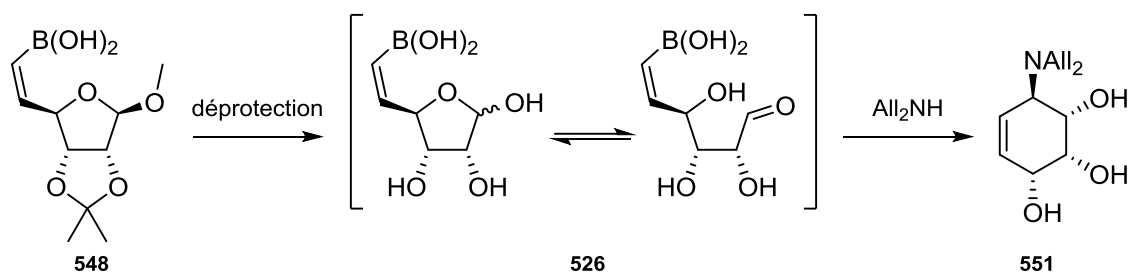


Schéma 230

entrée	déprotection	solvant ^a	All ₂ NH (éq.)	T (°C)	t (h)	551 (%)
1	TFA, H ₂ O	EtOH/H ₂ O	2	80	60	24
2	TFA, H ₂ O	EtOH/H ₂ O	2	60	86	26
3	TFA, H ₂ O	EtOH/H ₂ O	2	80	192	54
4	AcOH, H ₂ O, Δ	EtOH/H ₂ O	2	80	192	27
5	TFA, H ₂ O	DCM/HFIP	2	80	96	35
6	TFA, H ₂ O	DCM/HFIP	2	50	65	60
7	TFA, H ₂ O	DCM/HFIP	3	50	86	28
8	TFA, H ₂ O	DCM/HFIP	2	120 (MO)	2	-

a : mélange 4:1; MO : micro-ondes

Tableau 8

²³¹ Berges, D. A.; Zhang, N.; Hong, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14251.

Dans le mélange éthanol/eau la réaction est lente, il faut 192 heures, soit 8 jours, pour atteindre un rendement convenable de 54% (entrée 3). La déprotection réalisée en présence d'acide acétique²³² n'a pas donné de meilleur résultat (entrée 4). L'utilisation d'un mélange dichlorométhane/HFIP comme solvant accélère nettement la réaction et permet d'obtenir la conduramine diallylée **551** avec un rendement de 60% pour deux étapes et un temps de réaction réduit de 65 heures (entrée 6). Une quantité plus importante de diallylamine semble être néfaste à la formation du produit désiré (entrée 7). Le chauffage par micro-ondes n'a pas permis de réduire encore le temps de réaction puisqu'aucun produit n'est formé après 2 heures à 120°C (entrée 8).

Comme dans la version intermoléculaire, la réaction de Petasis intramoléculaire est sélective puisqu'un seul diastéréoisomère est isolé après chromatographie et l'analyse du brut réactionnel par RMN ¹H confirme la présence d'un seul produit. Concernant la stéréochimie du centre asymétrique formé, l'analyse du spectre RMN a permis de déterminer sa configuration. Si on considère la relation *trans* entre l'amine et l'alcool adjacent, deux conformations sont possibles. La première conformation **552** possède les hydrogènes 1 et 6 en position *trans*-diaxiale et doit donc montrer une constante de couplage de 8 à 10 Hz. La seconde conformation **553** possède les hydrogènes 1 et 6 en position équatoriale qui doit donc indiquer une constante de couplage entre 0 et 2 Hz. Il est fort probable que la conformation **552** soit majoritaire puisqu'elle possède plus de groupements en position équatoriale que la conformation **553** (schéma 231). La constante de couplage de 9 Hz mesurée expérimentalement entre les hydrogènes 1 et 6 indique donc une relation *trans* entre l'amine et l'alcool. L'équilibre entre les deux conformations **552** et **553** est donc favorable à **552** sinon une valeur moyenne de 4 – 5 Hz serait observée.

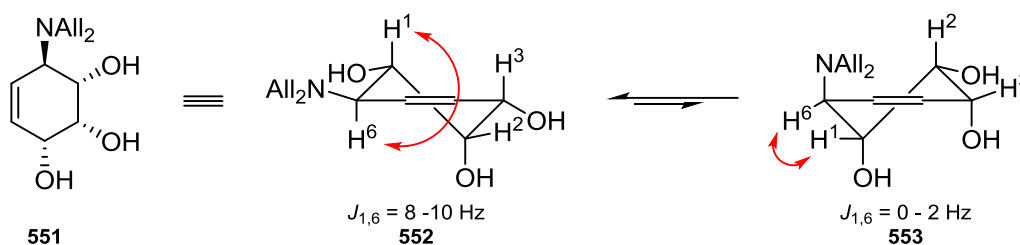
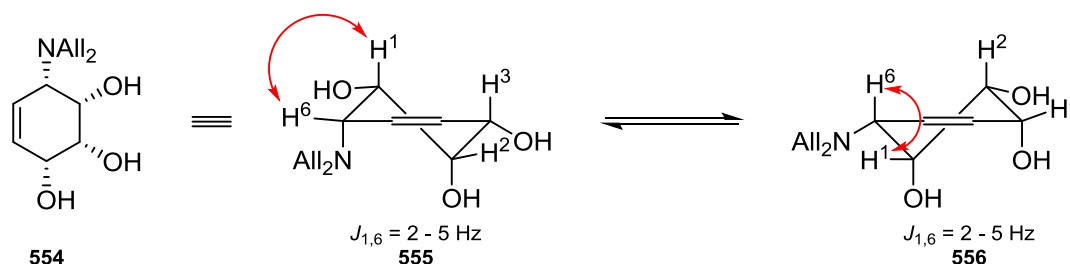


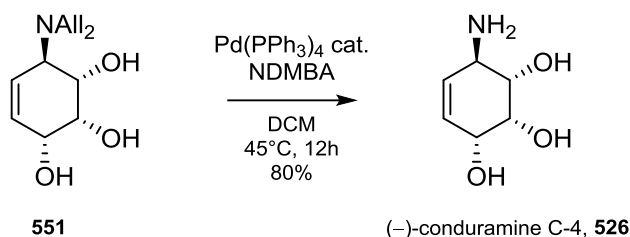
Schéma 231

²³² Laval, C.; Just, G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 151.

Dans le cas d'une relation *cis* entre l'amine et l'alcool (**554**), la constante de couplage entre les hydrogènes 1 et 6 aurait en théorie une valeur comprise entre 2 et 5 Hz quelque soit la conformation (**555** ou **556**) (schéma 232). L'analyse par RMN ^1H confirme donc sans ambiguïté la stéréochimie du carbone portant l'amine.



L'étape finale de la synthèse utilise une réaction de Tsuji-Trost, catalysée par le palladium, pour retirer les deux groupements allyliques de l'amine et donner avec un rendement de 80% après purification la (-)-conduramine C-4 (**526**) (schéma 233).



La mesure du pouvoir rotatoire du produit **526** obtenu, $[\alpha]_D^{25} -170$ (c 0,3 dans MeOH), confirme la configuration du composé synthétisé puisque cette valeur est en accord avec la littérature $[\alpha]_D^{25} -166$ (c=0,3 dans MeOH).²²⁶ Les analyses par RMN confirment également l'obtention du produit désiré. Avec ces données, nous avons ensuite déterminé la configuration de la conduramine inconnue.

6) Détermination de la structure de la conduramine 515

Ce résultat démontre que le produit final **525** obtenu par Jean-François Soulé n'est pas la conduramine C-4. Après analyse minutieuse par RMN des intermédiaires et du produit final, nous pouvons penser qu'une épimérisation complète d'un centre asymétrique a eu lieu au cours de la synthèse. L'étape en cause est la formation de l'alcyne **557** à partir du D-ribose

protégé **516**, en effet après cette réaction le centre asymétrique en α de l'alcyne est complètement épimérisé. Pour apporter une preuve formelle, l'alcyne **557** a subi une estérification par le chlorure d'acide *para*-nitrobenzoïque suivi de la déprotection de l'alcool primaire pour donner le composé **558** avec 62% de rendement (schéma 234).

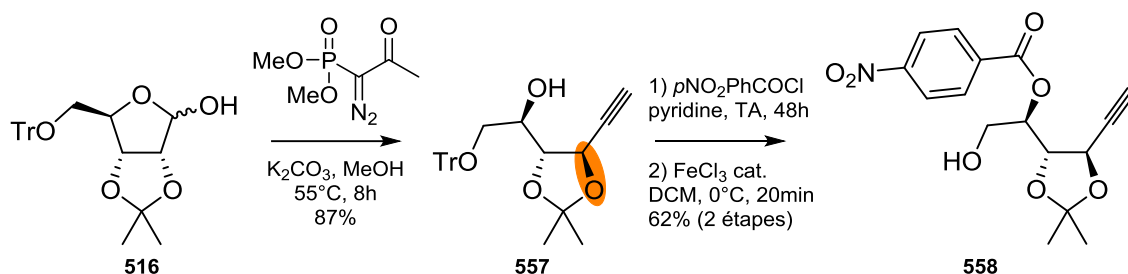


Schéma 234

L'alcool **558** a été recristallisé pour permettre l'analyse par diffraction des rayons X (réalisée par Régis Guillot) et la structure tridimensionnelle obtenue confirme l'épimérisation complète du centre en α de l'alcyne (schéma 235).

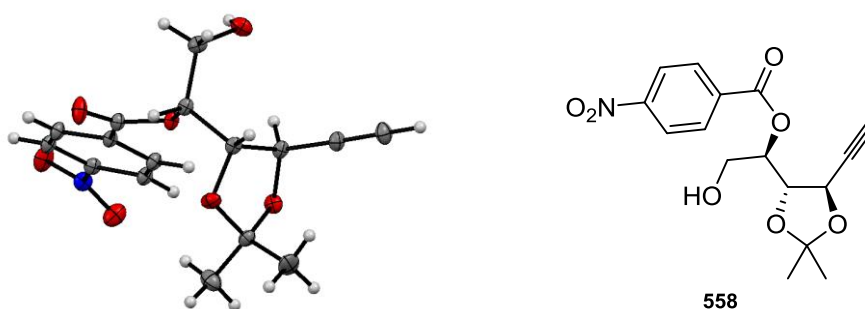


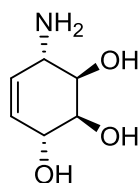
Schéma 235

L'acétone devient de configuration *trans* pendant la réaction de formation de l'alcyne. Il semble que cette configuration soit thermodynamiquement plus stable et il existe dans la littérature quelques exemples de telles épimérisations dans les mêmes conditions réactionnelles.^{233,234} Le produit final **515** obtenu est en fait la (+)-conduramine A-1 (schéma 236) et les analyses sont alors en accord avec les données de la littérature.²³⁵

²³³ Dolhem, F.; Lièvre, C.; Demailly, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 155.

²³⁴ Pandey, G.; Bharadwaj, K. C.; Khan, M. I.; Shashidhara, K. S.; Puranik, V. G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2587.

²³⁵ Lu, P.-H.; Yang, C.-S.; Devendar, B.; Liao, C.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2642.



(+)-conduramine A-1, **515**

Schéma 236

Maintenant que la (+)-conduramine A-1 a été identifié, la configuration (*Z*) ou (*E*) de l'acide boronique vinylique engagé dans la réaction sera discutée.

7) Configuration de l'acide boronique vinylique

Afin de vérifier la nécessité d'engager des acides boroniques vinyliques de configuration (*Z*) dans la réaction de Petasis intramoléculaire, l'acide boronique (*E*)-**560** a été synthétisé à partir du dérivé bromé (*E*)-**550** selon la même procédure que décrite précédemment (schéma 237).

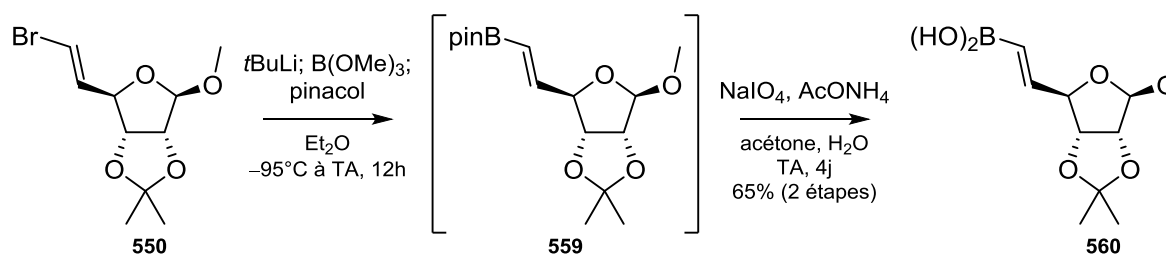


Schéma 237

Le composé (*E*)-**561**, obtenu par déprotection en milieu acide, est mis dans les conditions de la réaction de Petasis intramoléculaire. Après 8 jours à 80°C dans le mélange de solvant éthanol/eau (4:1), aucun produit de cyclisation n'est formé d'après les analyses par CCM et RMN ¹H, confirmant ainsi l'hypothèse initiale (schéma 238).

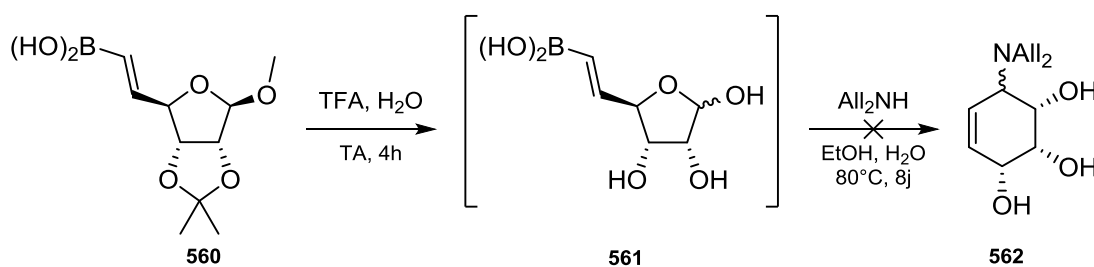


Schéma 238

La sélectivité observée lors de la réaction de Petasis intramoléculaire ne correspond pas à la stéréochimie observée dans la version classique. Les amino alcools obtenus possèdent une relation *anti* entre l'amine et l'alcool (**563**), dans le cas de produits cycliques cette relation devient *cis* (**564**) (schéma 239). Pour le dérivé cyclique **551** synthétisé lors de l'étape clé, la relation entre l'amine et l'alcool est *trans*, la sélectivité de la réaction coïncide donc avec l'opposé de la configuration relative attendue.

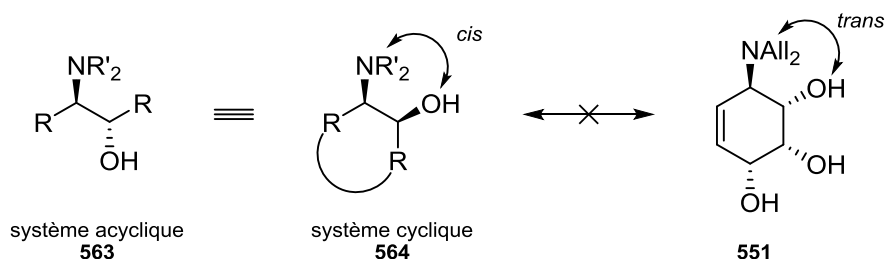


Schéma 239

Pour tenter d'expliquer cette sélectivité inattendue, une étude de modélisation moléculaire a été réalisée par Marie-Élise Tran.

8) Modélisation moléculaire de l'état de transition

Afin de réduire le temps nécessaire aux calculs, la diallylamine a été remplacée par la diméthylamine. Les états de transition ont été construits en tenant compte de toutes les interactions possibles entre l'atome de bore et les trois alcools présents sur la molécule et en bloquant la distance entre le nucléophile et l'électrophile. Ainsi trois cycles sont possibles, des cycles à 7, 6 ou 5 chaînons, correspondant respectivement à l'activation du bore par l'alcool en α , β ou γ de l'iminium (**565**). Pour chaque taille de cycle, deux conformations sont possibles avec l'approche du nucléophile sur la face *Re* ou *Si* de l'iminium (schéma 240).

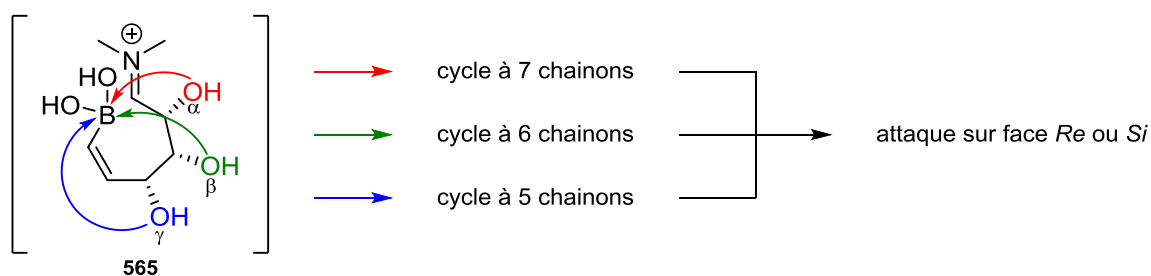
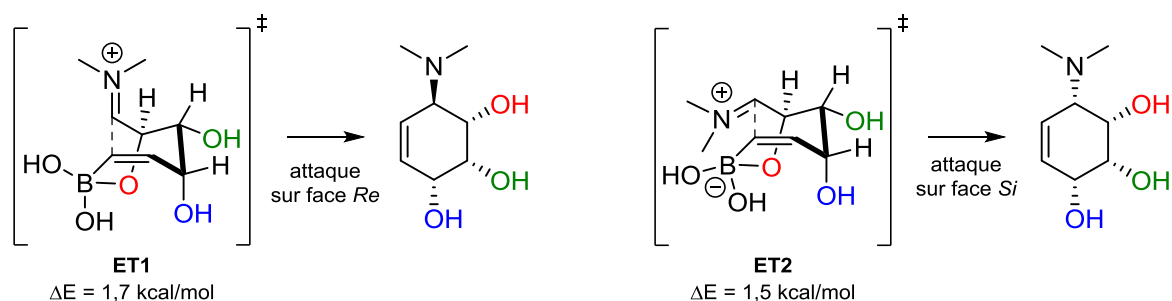
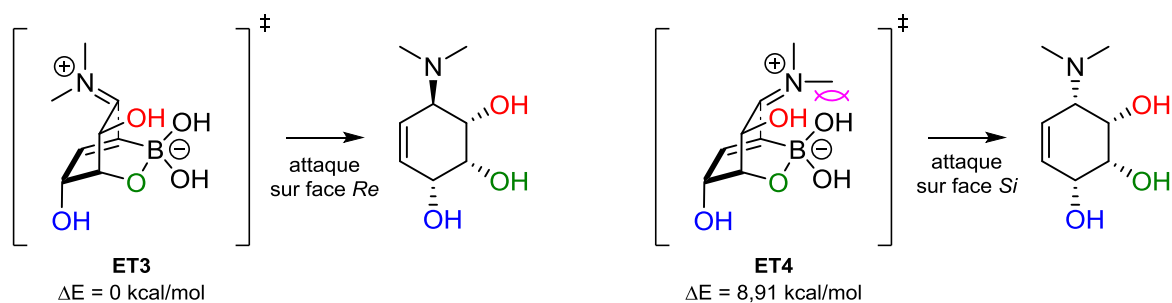


Schéma 240

Plus de 1000 conformations ont ainsi été générées. Après analyses des calculs, deux états de transition de plus basse énergie pour chaque taille de cycle possible sont extraites. Ainsi, pour les cycles à 7 chaînons, les deux états de transition représentés mènent aux produits de configuration *trans* et *cis*. Le produit de configuration *trans* est issu de l'attaque du nucléophile sur la face *Re* de l'iminium et le produit de configuration *cis* provient de l'attaque sur la face *Si*. Les valeurs des énergies relatives de ces deux états de transition sont similaires : 1,7 kcal/mol pour l'attaque sur la face *Re* (**ET1**) et 1,5 kcal/mol pour l'attaque sur la face *Si* (**ET2**) (schéma 241). Ces valeurs relativement proches laissent penser que si l'activation du bore avait lieu par l'alcool en α , un mélange de deux stéréoisomères serait obtenu.



Concernant les états de transition à 6 chaînons, ceux-ci sont issus d'une activation du bore par l'alcool situé en β de l'iminium. Pour les conformations possibles de l'état de transition, le transfert sur la face *Re* conduit au produit de configuration *trans* et son énergie relative est évaluée à 0 kcal/mol (**ET3**), alors que l'addition sur la face *Si* conduit au produit *cis* et possède une énergie relative de 8,9 kcal/mol (**ET4**). Cette valeur est très élevée et rend cette réaction peu probable. En effet, une gêne stérique importante entre l'iminium et le borate pourrait expliquer une telle différence d'énergie (schéma 242).



Dans le cas des états de transition à 5 chaînons issus de l'activation du bore par l'alcool en γ de l'iminium, l'attaque sur la face *Re* de l'iminium donne une énergie relative de 2,6 kcal/mol (**ET5**) et l'approche sur la face *Si* conduit à une énergie relative de 10,5 kcal/mol (**ET6**). Ce dernier état de transition est très défavorisé probablement à cause de la proximité de l'iminium avec le borate (schéma 243). Quoiqu'il en soit ces deux états de transition sont plus hauts en énergie et sont donc les moins probables.

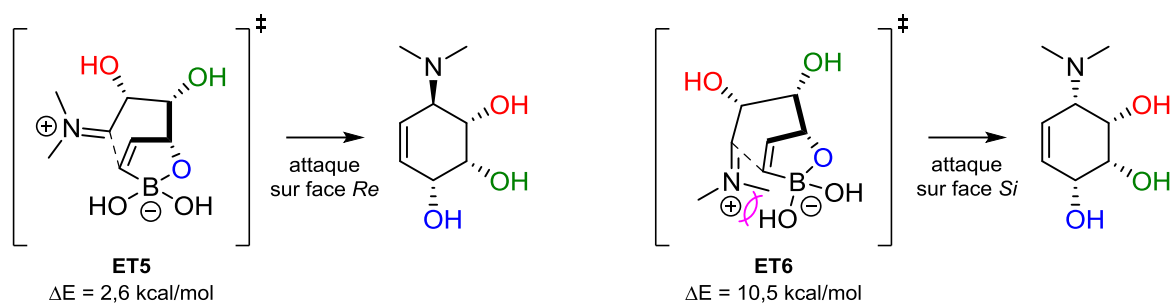


Schéma 243

Ces calculs sont en accord avec l'expérience puisque l'état de transition le plus bas en énergie (**ET3**) conduit au produit de configuration *trans*. La sélectivité observée pourrait donc découler de l'activation du bore par l'alcool situé en β de l'iminium et de l'attaque du nucléophile sur la face *Re* de l'iminium.

Une étude de modélisation moléculaire similaire a été réalisée avec le précurseur de la conduramine A-1. Les résultats de ces calculs indiquent également un état de transition le plus favorisé avec un cycle à six chaînons issu de l'activation du bore par l'alcool situé en β de l'iminium.

Pour tenter de confirmer cette hypothèse, une réaction de Petasis intramoléculaire avec un dérivé protégé a été essayée.

9) Approche expérimentale pour la démonstration mécanistique

Afin de discriminer de manière expérimentale entre l'activation du bore par l'alcool en α et l'activation par l'alcool en β , la synthèse du composé **566** a été réalisée. Ce dérivé possède l'alcool en α protégé et donc l'atome d'oxygène ne peut plus activer le bore. Pour l'obtenir, il est nécessaire de protéger l'alcool **557** par un groupement benzyle puis de retirer le groupement trityle. Le produit **566** est alors isolé avec un rendement de 83% pour 2 étapes.

Ensuite la séquence de réaction décrite précédemment est appliquée à ce composé pour conduire à l'acide boronique **567** (schéma 244).

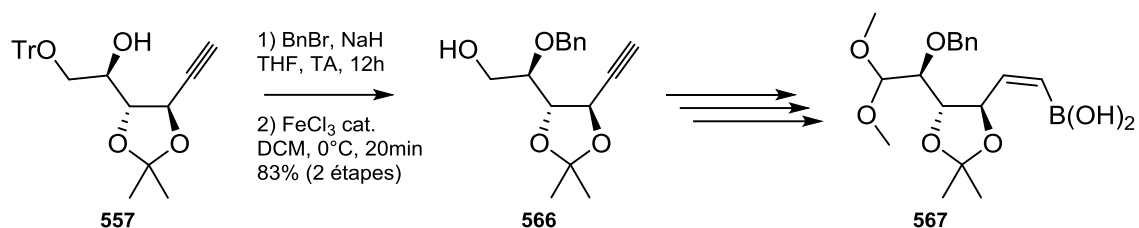


Schéma 244

L'acide boronique **567** a ensuite été engagé dans l'étape de déprotection en milieu acide puis dans la réaction de Petasis intramoléculaire dans les mêmes conditions réactionnelles utilisée pour la synthèse des conduramines A-1 et C-4. La conduramine protégée **570** est alors obtenue avec 40% de rendement (schéma 245). La configuration *trans* est alors observée pour la formation de l'amine.

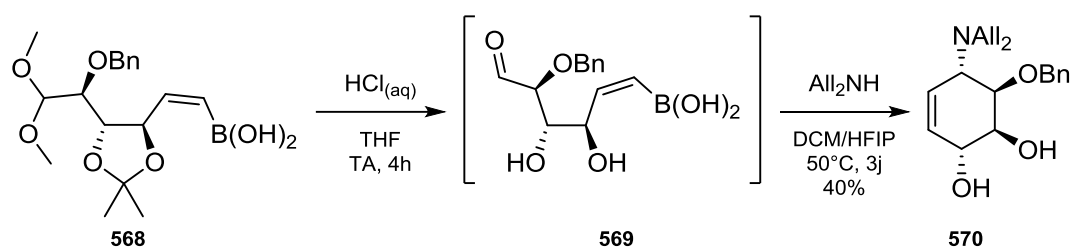


Schéma 245

Pour confirmer le résultat précédent, le groupement benzyle a été retiré par l'ajout de trichlorure de fer au composé **570** dans le dichlorométhane (schéma 246). La conduramine diallylée **571** a alors pu être isolé avec un rendement de 76% et les analyses RMN coïncide avec le composé précédemment synthétisé.

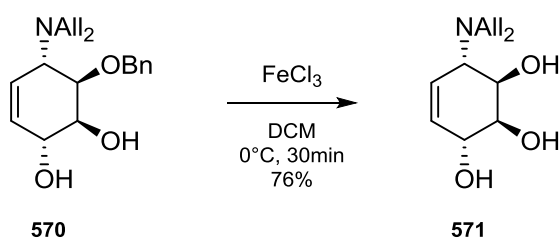


Schéma 246

Comme des études récentes^{236,237} montrent que les alcools protégés ne permettent pas l'activation du bore, cette séquence réactionnelle indique que l'alcool en α de l'iminium n'intervient pas dans la réaction de Petasis intramoléculaire.

10) Conclusion

En utilisant la réaction intramoléculaire de Petasis, la (-)-conduramine C-4 (**526**) a pu être synthétisée en 8 étapes à partir du ribose protégé commercial **476** avec un rendement global de 17%, soit un rendement moyen par étape de 80%. La réaction clé a montré une grande diastéréosélectivité et la configuration relative entre l'amine formée et l'alcool situé en α s'est révélée être *trans*. Ce résultat surprenant a pu être en partie expliqué par une étude de modélisation moléculaire qui montre une possible activation du bore par l'alcool située en β de l'iminium, formant un cycle à 6 chaînons comme intermédiaire réactionnel.

11) Perspectives

Pour essayer de confirmer de manière expérimentale le mécanisme de la réaction et les hypothèses émises, il pourrait être intéressant d'étudier la synthèse de l'acide boronique **573**. Celui-ci ne comporte pas de groupement hydroxyle en position 2 et pourrait être obtenu à partir du 2-déoxy-D-ribose **572** commercial. Si les hypothèses révélées par la modélisation moléculaire et la synthèse de la conduramine benzylé **570** sont vraies, le produit **573** devrait permettre la synthèse du dérivé **574** (schéma 247).

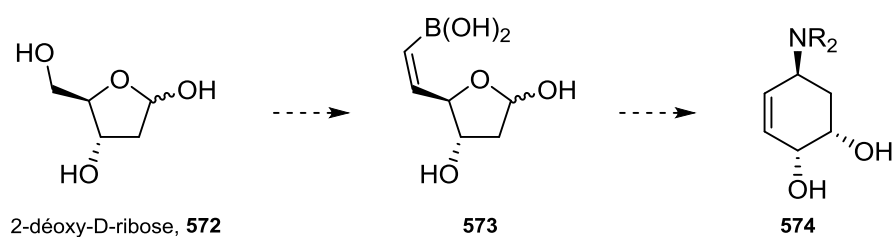


Schéma 247

Dans un second temps, la synthèse de l'acide boronique **576**, ne possédant pas d'alcool en position 3, pourrait démontrer l'importance de ce groupement hydroxyle dans la réaction intramoléculaire de Petasis et sur la sélectivité de cette réaction. Il serait alors intéressant de

²³⁶ Wang, Q.; Finn, M. G. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4063.

²³⁷ Petasis, N. A.; Boral, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 539.

voir si la cyclisation a lieu et quelle est la configuration relative obtenue (schéma 248). Comme précédemment l'élaboration du composé **576** peut être réalisée à partir du 3-déoxy-D-ribose **575** lui-même préparé en quelques étapes.

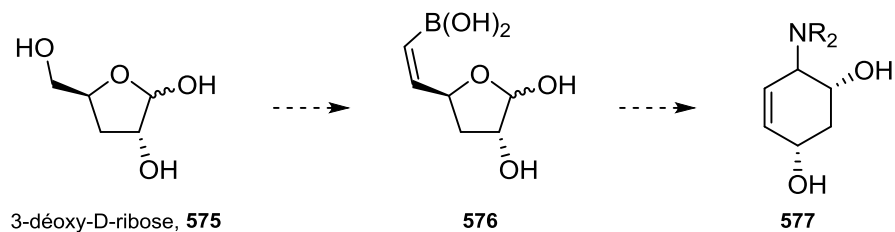


Schéma 248

Après ces explications mécanistiques, il serait très valorisant d'appliquer cette méthodologie à la synthèse de cycles à 5 et 7 chaînons (**579** et **581**) et d'étudier la sélectivité de la réaction (schéma 249). Leur synthèse pourrait être envisagée à partir des acides boroniques **578** et **580**, eux-mêmes préparés à partir de sucres naturels.

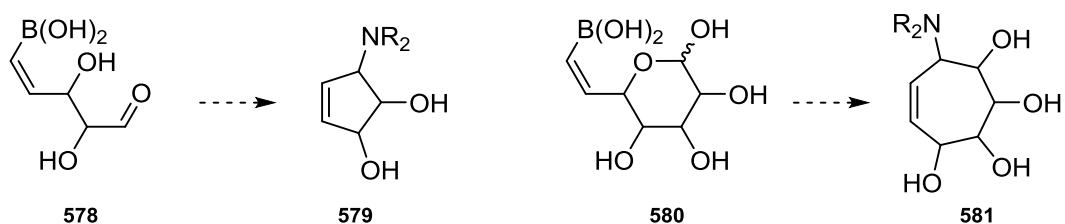


Schéma 249

CHAPITRE V
Conclusion générale

CHAPITRE V

Conclusion générale

Au cours de ces travaux, nous avons utilisé la réaction de Petasis pour achever différents projets. En premier lieu, l'utilisation des α -amino aldéhydes dans la réaction de Petasis a permis de synthétiser des diamines chirales. La réaction a montrée une diastéréosélectivité totale permettant la synthèse de neuf diamines de configuration *trans* avec des rendements de 40 à 95%. Le procédé s'est révélé très tolérant vis-à-vis du groupement protecteur de l'amine puisque sept groupements différents ont permis d'obtenir le produit désiré. Cependant, au cours de la réaction la pureté optique subit une forte érosion et les diamines préparées ont montré des excès énantiomériques nuls à faibles (30%). Il reste donc à modifier les conditions et/ou le groupement protecteur afin d'éviter l'épimérisation des α -amino aldéhydes. Cette nouvelle variante de la réaction de Petasis pourra ensuite être appliquée à la synthèse de molécules d'intérêt biologique.

Dans une deuxième partie, la réaction de Petasis a été associée à la réaction de Diels-Alder dans un procédé domino.²³⁸ La réaction domino est diastéréosélective (rd > 95:5), les molécules synthétisées sont alors obtenues de manière énantio pure. Ainsi vingt-trois molécules de type hexahydroisoindole ont été préparées avec des rendements allant de 54 à 94%. La synthèse a pu être conduite sur une échelle plus importante, de l'ordre du gramme tout en gardant la même efficacité. Le procédé a également été adapté en chimie de flux continu. La cycloaddition [4+2] a été étudiée par modélisation moléculaire, les résultats de cette étude appuient la grande sélectivité observée en démontrant la proximité spatiale des partenaires et donc la facilité de cette cyclisation. Un second procédé domino, utilisant une réaction de métathèse croisée suivie d'une addition 1,4 intramoléculaire, a permis d'obtenir sept composés possédant un motif morpholine de manière diastéréosélective. Les deux réactions domino Petasis Diels-Alder et métathèse addition de Michael ont pu être réalisées de manière monotope séquentielle évitant la purification des intermédiaires. Une série de fonctionnalisations diastéréosélectives a été appliquée aux composés polycycliques préparés. Ces réactions ont permis d'apporter une certaine diversité moléculaire aux squelettes tout en

²³⁸ Cannillo, A.; Norsikian, S.; Retailleau, P.; Dau, M.-E. T. H.; Iorga, B. I.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9127.

ouvrant d'autres possibilités de fonctionnalisations. D'autres structures polycycliques pourraient être préparées en utilisant la réaction domino développée.

Enfin, une version intramoléculaire de la réaction de Petasis a été élaborée. Dans cette nouvelle variante de la réaction de Petasis, l'acide boronique et l'aldéhyde sont portés par une même chaîne et le traitement de ce composé par une amine conduit à la formation d'un carbo-cycle à six chaînons. Cette réaction a permis de préparer la (+)-conduramine C-4 en 8 étapes et avec un rendement global de 17%.²³⁹ La cyclisation a montrée une diastéréosélectivité surprenante puisque la configuration entre l'amine nouvellement formée et l'alcool est *trans*. Cette configuration est opposée à celle obtenue dans la version intermoléculaire. Des études de modélisation moléculaire ont permis d'expliquer cette sélectivité montrant un état de transition à six chaînons avec une activation du bore par l'alcool situé en β en de l'iminium. Quelques expériences pourraient démontrer le mécanisme et la méthode pourrait être appliquée à la synthèse de cycles à cinq ou sept chaînons.

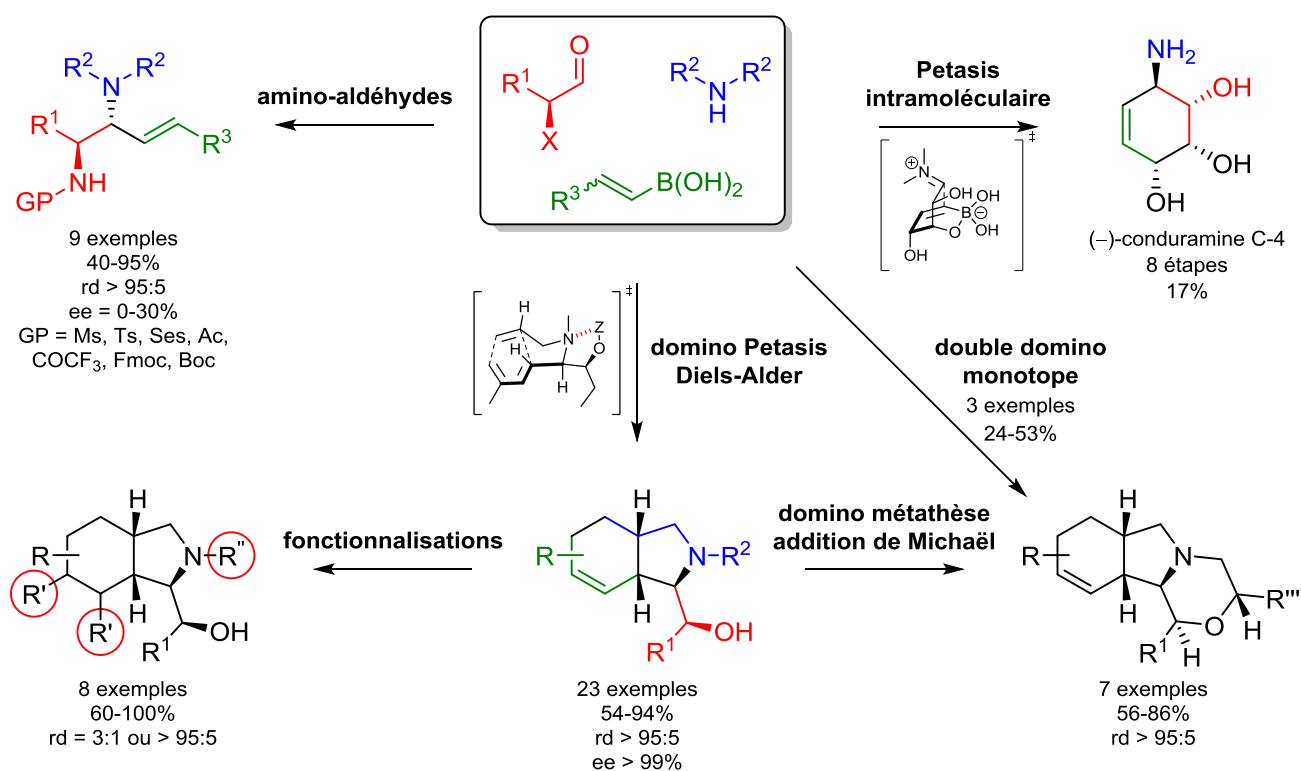


Schéma 250

²³⁹ Norsikian, S.; Soulé, J.-F.; Cannillo, A.; Guillot, R.; Tran Huu Dau, M.-E.; Beau, J.-M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 544.

CHAPITRE VI
Partie expérimentale

CHAPITRE VI

Partie expérimentale

1) General informations

Tetrahydrofuran and diethyl ether were distilled under argon on sodium-benzophenone. Dichloromethane was distilled under argon on CaH₂. Unless otherwise stated, all reagent-grade chemicals and solvents were obtained from commercial suppliers and used as received. Reactions were monitored with analytical on Merck TLC silica gel 60 F₂₅₄ plates and visualized under UV (254 nm) and stained with KMNO₄ or vanillin or ninhydrin. Column chromatography was done with Merck Geduran silica gel Si 60 (40-63 μm) or Isco Inc. CombiFlash companion apparatus. Preparative thin-layer chromatography was done using Merck PLC 60 F₂₅₄ 0.5 mm and visualized under UV (254 nm). NMR spectra were recorded with AM 300, AVANCE 300 and AVANCE 500 Brüker spectrometers. Chemical shifts are given in parts per million, referenced to the solvent peak of CDCl₃, defined at 77.23 ppm (¹³C NMR) and 7.26 ppm (¹H NMR). Melting points (uncorrected) were determined with a Büchi B-540 apparatus. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum BX instrument with an FT-IR system. Optical rotations were measured on an Anton Paar MCP300 polarimeter using a cell of 1 dm-length path. Mass spectra were recorded with Waters Micromass LCT Premier mass spectrometer. Microwave reactions were carried out with a CEM Discover S-Class or an Anton Paar Monowave 300. Thermal Petasis, thermal Petasis Diels-Alder, thermal intramolecular Petasis and deallylation reactions were carried out with Rodaviss® vessel.

2) Petasis reaction with α -amino aldehydes

➤ General Procedure (A) for the reduction of ester to alcohol using LiAlH_4

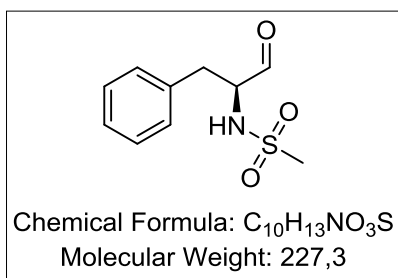
To a stirred solution of methyl ester **202** (1.0 equiv) in dry THF at 0°C under argon atmosphere was added portionwise LiAlH_4 (2.0 equiv). The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature. Water (0.6 $\mu\text{L}/\text{mg}$ of LiAlH_4) was then added dropwise. Aqueous NaOH 15% (1.1 $\mu\text{L}/\text{mg}$ of LiAlH_4) then water (1.2 $\mu\text{L}/\text{mg}$ of LiAlH_4) were added and the mixture was stirred at 20°C for 30 min and filtered on Celite. The Celite pad was washed with hot ethanol (5 x) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the corresponding alcohol.

➤ General Procedure (B) for the reduction of ester to alcohol using LiBH_4

To a stirred solution of methyl ester **202** (1.0 equiv) in dry MeOH at 0°C under argon atmosphere was added portionwise LiBH_4 (3.5 equiv). The resulting mixture was stirred for 4 h at room temperature. Saturated aqueous NH_4Cl was then added. Aqueous phase was extracted with DCM (3 x). Organic layers were combined, washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the corresponding alcohol.

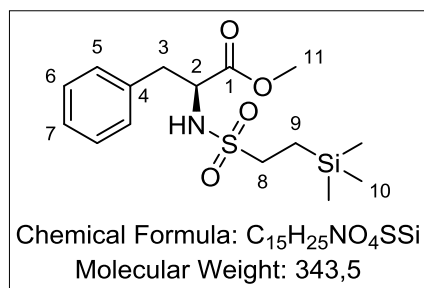
➤ General Procedure (C) for the oxidation to α -amino aldehyde

To a stirred solution of alcohol **203** (1.0 equiv) in DCM at 0°C was added saturated aqueous NaHCO_3 , KBr (1.0 equiv) and TEMPO (0.05 equiv). NaOCl (0.5 M, 1.0 equiv) was then added with a syringe pump (20 min). The resulting mixture was stirred at 0°C for 10 min and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x). The combined organic layers, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude α -amino aldehyde **204** which was used directly in the next step.



N-[(2*S*)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]methanesulfonamide (200)

To a stirred solution of L-phenylalanine methyl ester **197** (2.0 g, 9.27 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (50 mL) under argon atmosphere at 0°C was added Na₂CO₃ (2.95 g, 27.8 mmol, 3.0 equiv) then methanesulfonyl chloride (0.93 mL, 12.1 mmol, 1.3 equiv). The resulting mixture was stirred for 12 h allowing the temperature to raise 20°C then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 3:7) to afford product **198** (2.3 g, 8.94 mmol, 96%) as a white powder (NMR data consistent with those reported in the literature²⁴⁰). The General Procedure (A) was followed using methyl ester **198** (2.28 g, 8.86 mmol) and LiAlH₄ (673 mg, 17.7 mmol) in THF (85 mL). After purification (AcOEt/heptane 4:6), alcohol **199** (1.85 g, 8.06 mmol, 91%) was obtained as white powder (NMR data consistent with those reported in the literature²⁴¹). The General Procedure (C) was followed using the alcohol **199** (1.84 g, 8.02 mmol), TEMPO (63 mg, 0.40 mmol), KBr (955 mg, 8.02 mmol), NaOCl (16.0 mL, 0.5M, 8.02 mmol) and saturated aqueous NaHCO₃ (50 mL) in CH₂Cl₂ (100 mL).



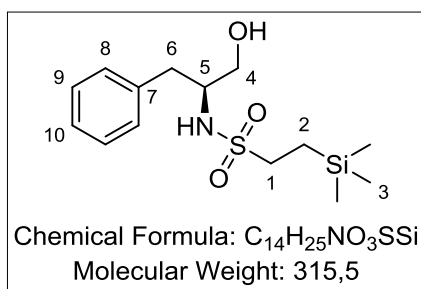
methyl *N*-{[2-(trimethylsilyl)ethyl]sulfonyl}-*L*- phenylalaninate (202-2)

To a stirred solution of L-phenylalanine methyl ester **197** (416 mg, 1.93 mmol, 1.0 equiv) in dry DMF (2 mL) under argon atmosphere at 0°C was added triethylamine (1.5 mL, 10.8 mmol, 5.6 equiv) then 2-(trimethylsilyl)ethanesulfonyl chloride (0.55 mL, 2.89 mmol, 1.5 equiv) in dry DMF (1.5 mL) using a syringe pump (15 min). The resulting mixture was stirred for 1 h 30 allowing the temperature to raise 20°C. Water (20 mL) was then added and the aqueous phase was extracted with AcOEt (3 x 30 mL). Organic layers were combined, washed with water (2 x 100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 5:95 to 2:8) to afford product **202-2** (314 mg, 0.91 mmol, 47%) as a colorless yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.14 (m, 5H, H_{Ar}), 4.70 (d, *J*_{NH,2} = 9.5 Hz, 1H, NH), 4.42-4.28 (m, 1H, H₂), 3.77 (s, 3H, H₁₁), 3.15 (d, *J*_{3,3} = 14.0 Hz, *J*_{3,2} =

²⁴⁰ Xu, Z.; Lin, L.; Xu, J.; Yan, W.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 506.

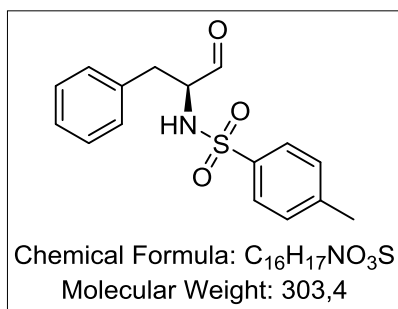
²⁴¹ Sridhar, R.; Srinivas, B.; Kumar, V. P.; Narender, M.; Rao, K. R. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1873.

5.0 Hz, 1H, H3), 2.98 (d, $J_{3,3} = 14.0$ Hz, $J_{3,2} = 7.5$ Hz, 1H, H3), 2.76-2.54 (m, 2H, H8), 0.87-0.78 (m, 2H, H9), -0.04 (s, 9H, H10).



***N*-[(2*S*)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl]-2-(trimethylsilyl)ethanesulfonamide (**203-2**)**

The General Procedure (A) was followed using methyl ester **202-2** (314 mg, 0.92 mmol) and $LiAlH_4$ (70 mg, 1.84 mmol) in THF (13 mL). After purification (AcOEt/heptane 4:6), **203-2** (134 mg, 0.42 mmol, 46%) was obtained as colorless oil. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.19 (m, 5H, H_{Ar}), 4.57-4.45 (m, 1H, NH), 3.82-3.76 (m, 1H, H5), 3.68-3.57 (m, 2H, H4), 2.94 (d, $J_{6,6} = 14.0$ Hz, $J_{6,5} = 4.5$ Hz, 1H, H6), 2.76 (d, $J_{6,6} = 14.0$ Hz, $J_{6,5} = 9.0$ Hz, 1H, H6), 2.56-2.45 (m, 2H, H1), 0.83-0.64 (m, 2H, H2), -0.05 (s, 9H, H3).



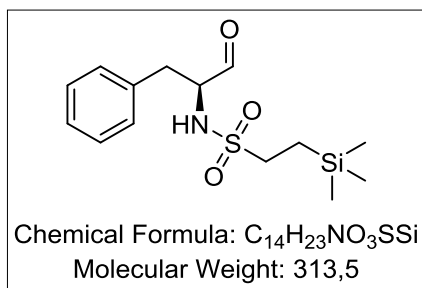
4-methyl-*N*-[(2*S*)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]benzenesulfonamide (204-1**)**

To a stirred solution of L-phenylalanine methyl ester **197** (400 mg, 1.85 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (4 mL) under argon atmosphere at 0°C was added triethylamine (0.57 mL, 4.02 mmol, 2.2 equiv) then *para*-toluenesulfonyl chloride (388 mg, 2.04 mmol, 1.1 equiv). The resulting mixture was stirred for 12 h allowing the temperature to raise 20°C. Solvent was then removed under reduced pressure and the residue was diluted with AcOEt (10 mL). The organic phase was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the clean product **202-1** (563 mg, 1.84 mmol, 99%) as a white powder (NMR data consistent with those reported in the literature²⁴²). The General Procedure (A) was followed using methyl ester **202-1** (575 mg, 1.72 mmol) and $LiAlH_4$ (131 mg, 3.45 mmol) in THF (25 mL). After purification (AcOEt/heptane 3:7 to 4:6), alcohol **203-1** (516 mg, 1.69 mmol, 98%) was obtained as white powder (NMR data consistent with those reported in the literature²⁴³). The General Procedure (C) was followed using the alcohol **203-1** (70 mg, 0.23 mmol),

²⁴² Davis, F. A.; Zhou, P.; Reddy, G. V. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3243.

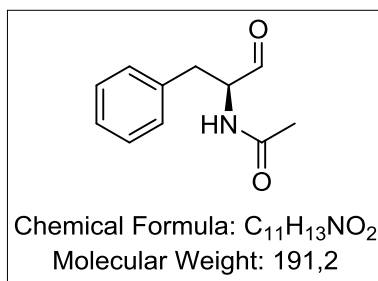
²⁴³ Bonini, B. F.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Gawronski, J.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Varchi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 437.

TEMPO (2 mg, 0.01 mmol), KBr (27 mg, 0.23 mmol), NaOCl (0.45 mL, 0.5M, 0.23 mmol) and saturated aqueous NaHCO₃ (2 mL) in CH₂Cl₂ (4 mL).



***N*-[(2*S*)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]-2-(trimethylsilyl)ethanesulfonamide (204-2)**

The General Procedure (C) was followed using the alcohol **203-2** (134 mg, 0.42 mmol), TEMPO (3 mg, 0.02 mmol), KBr (51 mg, 0.42 mmol), NaOCl (0.85 mL, 0.5M, 0.42 mmol) and saturated aqueous NaHCO₃ (3 mL) in CH₂Cl₂ (6 mL).

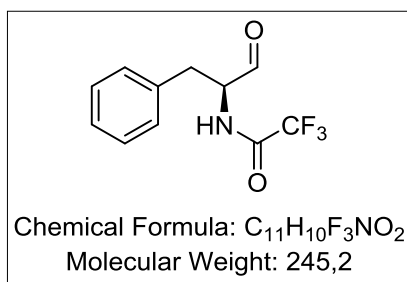


***N*-[(2*S*)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]acetamide (204-3)**

To a stirred solution of L-phenylalanine methyl ester **197** (880 mg, 4.08 mmol, 1.0 equiv) in pyridine (10 mL) was added acetic anhydride (0.77 mL, 8.16 mmol, 2.0 equiv). The resulting mixture was stirred for 48 h at room temperature. Solvent was then removed under reduced pressure and co-evaporated with toluene (3 x). The residue was diluted with AcOEt (25 mL). The organic phase was washed with HCl_(aq) (25mL, 1M), with saturated aqueous NaHCO₃ (25 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the clean protected amino-ester **202-3** (894 mg, 4.04 mmol, 99%) as a white powder (NMR data consistent with those reported in the literature²⁴⁴). The General Procedure (B) was followed using methyl ester **202-3** (894 mg, 4.04 mmol) and LiBH₄ (311 mg, 14.3 mmol) in MeOH (20 mL). After purification (AcOEt/MeOH 1:0 to 95:5), alcohol **203-3** (640 mg, 3.31 mmol, 81%) was obtained as white powder (NMR data consistent with those reported in the literature²⁴⁵). The General Procedure (C) was followed using the alcohol **203-3** (100 mg, 0.52 mmol), TEMPO (4 mg, 0.03 mmol), KBr (62 mg, 0.52 mmol), NaOCl (1.0 mL, 0.5M, 0.52 mmol) and saturated aqueous NaHCO₃ (4 mL) in CH₂Cl₂ (8 mL).

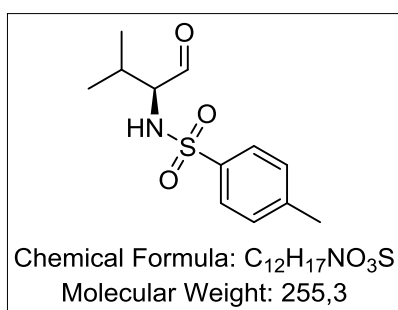
²⁴⁴ De Marco, R.; Di Gioia, M. L.; Leggio, A.; Liguori, A.; Viscomi, M. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3795.

²⁴⁵ Das, D.; Roy, S.; Das, P. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4133.



2,2,2-trifluoro-*N*-[(2*S*)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]acetamide (**204-4**)

To a stirred solution of L-phenylalanine methyl ester **197** (1.0 g, 4.64 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (12 mL) under argon atmosphere at 0°C was added pyridine (1.1 mL, 13.9 mmol, 3.0 equiv) and trifluoroacetic anhydride (1.3 mL, 9.28 mmol, 2.0 equiv). The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature. Water (10 mL) was added and aqueous phase was extracted with DCM (2 x 15 mL). Organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the clean protected amino-ester **202-4** (1.1 g, 3.99 mmol, 86%) as a white powder (NMR data consistent with those reported in the literature²⁴⁶). The General Procedure (**B**) was followed using methyl ester **202-4** (1.1 g, 3.99 mmol) and LiBH₄ (304 mg, 13.9 mmol) in MeOH (15 mL). After purification (AcOEt/heptane 4:6), alcohol **203-4** (828 mg, 3.35 mmol, 84%) was obtained as white powder (NMR data consistent with those reported in the literature²⁴⁷). The General Procedure (**C**) was followed using the alcohol **203-4** (150 mg, 0.61 mmol), TEMPO (5 mg, 0.03 mmol), KBr (72 mg, 0.61 mmol), NaOCl (1.2 mL, 0.5M, 0.61 mmol) and saturated aqueous NaHCO₃ (4.5 mL) in CH₂Cl₂ (9 mL).



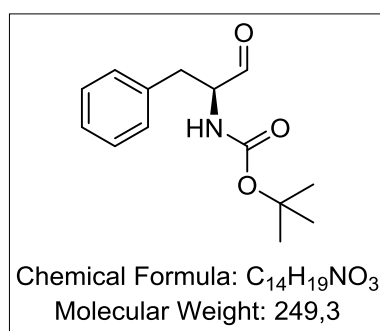
4-methyl-*N*-[(2*S*)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]benzenesulfonamide (**204-5**)

To a stirred solution of L-valine methyl ester hydrochloride (690 mg, 4.12 mmol, 1.0 equiv) in dry DCM (10 mL) under argon atmosphere at 0°C was added triethylamine (1.3 mL, 9.06 mmol, 2.2 equiv) then *para*-toluenesulfonyl chloride (864 mg, 4.53 mmol, 1.1 equiv). The resulting mixture was stirred for 12 h allowing the temperature to raise 20°C. Solvent was then removed under reduced pressure and the residue was diluted with AcOEt (10 mL). The organic phase was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the clean product **202-5** (1.22 g, 4.12 mmol, 99%) as a white powder (NMR data

²⁴⁶ Smallridge, A. J.; Wang, Z.; Trehwella, M. A. *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 259.

²⁴⁷ Wiktelius, D.; Luthman, K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 603.

consistent with those reported in the literature²⁴⁸). The General Procedure (A) was followed using methyl ester **202-5** (1.2 g, 4.20 mmol) and LiAlH₄ (320 mg, 8.41 mmol) in THF (40 mL). After purification (AcOEt/heptane 3:7 to 4:6), alcohol **203-5** (1.04 g, 4.04 mmol, 96%) was obtained as white powder (NMR data consistent with those reported in the literature²⁴⁹). The General Procedure (C) was followed using the alcohol **203-5** (600 mg, 2.33 mmol), TEMPO (18 mg, 0.12 mmol), KBr (277 mg, 2.33 mmol), NaOCl (4.6 mL, 0.5M, 2.33 mmol) and saturated aqueous NaHCO₃ (18 mL) in CH₂Cl₂ (36 mL).



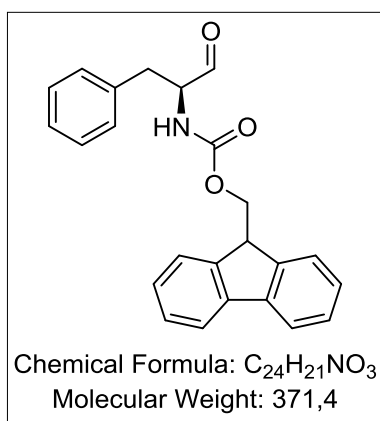
***tert*-butyl [(2*S*)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]carbamate
(209)**

To a stirred solution of Boc-L-phenylalanine **205** (2.0 g, 7.54 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (35 mL) under argon atmosphere at 0°C was added borane (15.0 mL, 1M in THF, 15.0 mmol, 2.0 equiv) using a syringe pump (30 min). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. Then water (15 mL) was added. Aqueous phase was extracted with AcOEt (3 x 70 mL). Organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 3:7 to 4:6) to afford alcohol **207** (1.1 g, 4.38 mmol, 58%) as a white powder (NMR data consistent with those reported in the literature²⁵⁰). The General Procedure (C) was followed using the alcohol **207** (100 mg, 0.40 mmol), TEMPO (3 mg, 0.02 mmol), KBr (47 mg, 0.40 mmol), NaOCl (0.8 mL, 0.5M, 0.40 mmol) and saturated aqueous NaHCO₃ (3 mL) in CH₂Cl₂ (6 mL).

²⁴⁸ Ordóñez, M.; De la Cruz-Cordero, R.; Fernández-Zertuche, M.; Angel Muñoz-Hernández, M.; García-Barradas, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3035.

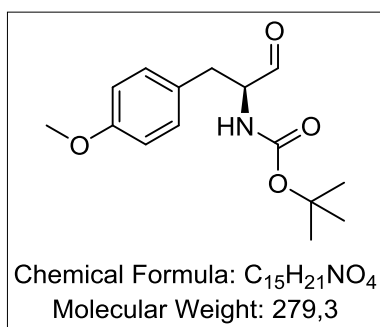
²⁴⁹ Wünnemann, S.; Fröhlich, R.; Hoppe, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 684.

²⁵⁰ Kishore Kumar, G. D.; Baskaran, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4520.



9H-fluoren-9-ylmethyl [(2S)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]carbamate (210)

To a stirred solution of Fmoc-L-phenylalanine **206** (2.0 g, 5.17 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (25 mL) under argon atmosphere at 0°C was added borane (10.4 mL, 1M in THF, 10.3 mmol, 2.0 equiv) using a syringe pump (30 min). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. Then water (15 mL) was added. Aqueous phase was extracted with AcOEt (3 x 70 mL). Organic layers were combined, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 7:3 to 1:1) to afford alcohol **208** (123 mg, 0.33 mmol, 6%) as a white powder (NMR data consistent with those reported in the literature²⁵¹). The General Procedure (C) was followed using the alcohol **208** (120 mg, 0.32 mmol), TEMPO (3 mg, 0.02 mmol), KBr (38 mg, 0.32 mmol), NaOCl (0.7 mL, 0.5M, 0.32 mmol) and saturated aqueous $NaHCO_3$ (2.5 mL) in CH_2Cl_2 (5 mL).



tert-butyl [(2S)-1-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropan-2-yl]carbamate (214)

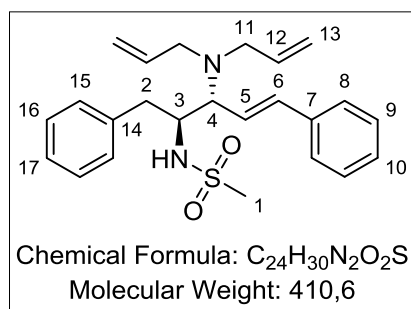
The General Procedure (A) was followed using methyl ester **211** (640 mg, 1.90 mmol) and $LiAlH_4$ (288 mg, 7.58 mmol, 4 equiv) in THF (30 mL). After work-up, phenol **212** (502 mg, 1.88 mmol, 99%) was obtained as light yellow oil (NMR data consistent with those reported in the literature²⁵²). To a stirred solution of phenol **212** (502 mg, 1.88 mmol, 1.0 equiv) in dry acetone (15 mL) under argon atmosphere was added oven-dried K_2CO_3 (393 mg, 2.82 mmol, 1.5 equiv) and iodomethane (0.25 mL, 3.76 mmol, 2.0 equiv). The resulting mixture was stirred at 60°C for 12 h and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 2:8 to 1:1) to afford alcohol **213** (439 mg, 1.56 mmol, 83%) as a white powder (NMR data consistent with those reported in the literature²⁵³). The General Procedure (C) was followed using the alcohol **213** (33 mg, 0.12 mmol), TEMPO (1 mg, 6.4

²⁵¹ Boeijen, A.; van Ameijde, J.; Liskamp, R. M. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8454.

²⁵² Quagliato, D. A.; Andrae, P. M.; Matelan, E. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5037.

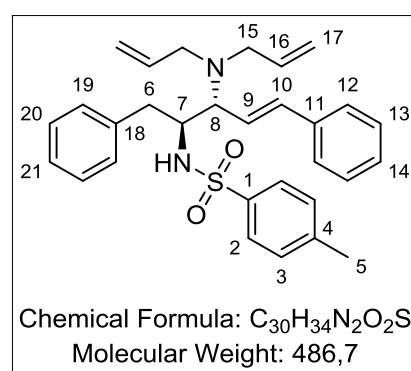
²⁵³ Chandrasekhar, S.; Ramachandar, T.; Reddy, M. V. *Synthesis* **2002**, 2002, 1867.

μmol), KBr (14 mg, 0.12 mmol), NaOCl (0.2 mL, 0.5M, 0.12 mmol) and saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL) in CH_2Cl_2 (2 mL).



***N*-[(2*S*,3*R*,4*E*)-3-(diprop-2-en-1-ylamino)-1,5-diphenylpent-4-en-2-yl]methanesulfonamide (**216**)**

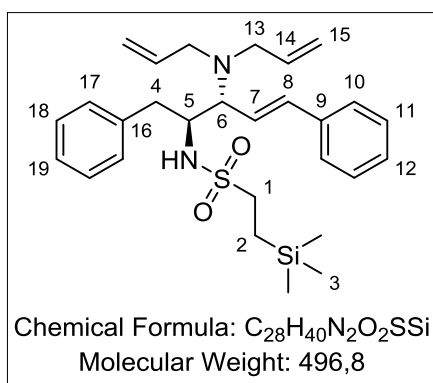
To a stirred solution of amino aldehyde **200** (47 mg, 0.21 mmol, 2.0 equiv) in dichloromethane (1 mL) was added diallylamine (25 μL , 0.21 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **35** (15 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated to 120 $^\circ\text{C}$ by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC (AcOEt/heptane 2:8) to afford product **216** (34 mg, 0.08 mmol, 82%) as a light yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.22 (m, 10H, H_{Ar}), 6.43 (d, $J_{6,5} = 16.0$ Hz, 1H, H_6), 6.26 (dd, $J_{5,6} = 16.0$ Hz, $J_{5,4} = 10.0$ Hz, 1H, H_5), 5.90-5.82 (m, 2H, H_{12}), 5.23 (d, $J_{13\text{trans},12} = 17.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{13\text{trans}}$), 5.18 (d, $J_{13\text{cis},12} = 10.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{13\text{cis}}$), 4.40 (bs, 1H, NH), 3.80 (bs, 1H, H_3), 3.44 (dd, $J_{11,11} = 14.5$ Hz, $J_{11,12} = 4.0$ Hz, 1H, H_{11}), 3.37 (dd, $J_{2,2} = 13.5$ Hz, $J_{2,3} = 4.0$ Hz, 1H, H_2), 3.26 (t, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, 1H, H_4), 2.99 (dd, $J_{11,11} = 14.5$ Hz, $J_{11,12} = 9.5$ Hz, 1H, H_{11}), 2.59 (dd, $J_{2,2} = 13.5$ Hz, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, 1H, H_2), 2.22 (s, 3H, H_1). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 138.97 (C_{Ar}), 136.82 (C_{Ar}), 136.52 (C_{12}), 135.83 (C_6), 130.12 (C_{Ar}), 128.87 (C_{Ar}), 128.79 (C_{Ar}), 127.99 (C_{Ar}), 126.92 (C_{Ar}), 126.74 (C_{Ar}), 125.35 (C_5), 117.65 (C_{13}), 66.38 (C_4), 58.78 (C_3), 54.01 (C_{11}), 41.75 (C_1), 39.51 (C_2). IR 3262, 2977, 1303, 1148, 1077 cm^{-1} . ESIHRMS $m/z = 411.2108$. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requires 411.2106.



***N*-[(2*S*,3*R*,4*E*)-3-(diprop-2-en-1-ylamino)-1,5-diphenylpent-4-en-2-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (**218-2**)**

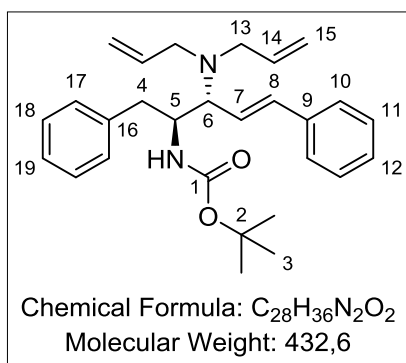
To a stirred solution of amino aldehyde **204-1** (40 mg, 0.13 mmol, 2.0 equiv) in dichloromethane (0.7 mL) was added diallylamine (16 μL , 0.13 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **35** (10 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated to 120 $^\circ\text{C}$ by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC (AcOEt/heptane 2:8) to afford product **218-2** (28 mg, 0.06 mmol, 85%) as a light yellow oil, ee = 30% determined

by HPLC on a Chiralpak IC column (heptane/ethanol 98:2, flow rate = 1.0 mL/min, 210 nm, $t_{\text{minor}} = 15.3$ min, $t_{\text{major}} = 17.5$ min). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, $J_{2,3} = 8.0$ Hz, 2H, H2), 7.37-7.14 (m, 10H, H_{Ar}), 7.10 (d, $J_{3,2} = 8.0$ Hz, 2H, H3), 6.27 (d, $J_{10,9} = 16.0$ Hz, 1H, H10), 5.85-5.67 (m, 3H, H9, H16), 5.10-5.03 (m, 4H, H17), 4.67 (bs, 1H, NH), 3.75 (q, $J_{7,6} = 6.0$ Hz, 1H, H7), 3.21 (dd, $J_{15,15} = 14.5$ Hz, $J_{15,16} = 5.5$ Hz, 2H, H15), 3.10-3.02 (m, 2H, H6, H8), 2.98-2.85 (m, 3H, H6, H15), 2.37 (s, 3H, H5). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 143.19 (C_{Ar}), 137.81 (C_{Ar}), 137.41 (C_{Ar}), 136.56 (C_{Ar}), 136.05 (C16), 135.72 (C10), 130.31 (C_{Ar}), 129.74 (C_{Ar}), 128.71 (C_{Ar}), 128.42 (C_{Ar}), 127.98 (C_{Ar}), 127.20 (C_{Ar}), 126.68 (C_{Ar}), 126.54 (C_{Ar}), 125.12 (C9), 117.65 (C17), 64.81 (C8), 56.05 (C7), 53.57 (C15), 37.84 (C6), 21.72 (C5). **IR** 3260, 2920, 1495, 1328, 1156, 1093 cm⁻¹. **ESIHRMS** $m/z = 487.2416$ C₃₀H₃₅N₂O₂S requiert 487.2419.



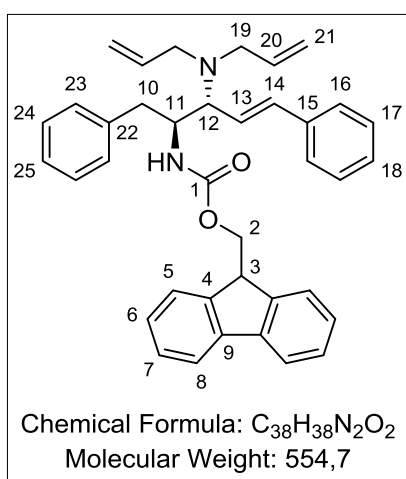
***N*-[(2*S*,3*R*,4*E*)-3-(diprop-2-en-1-ylamino)-1,5-diphenylpent-4-en-2-yl]-2-(trimethylsilyl)ethanesulfonamide (218-3)**

To a stirred solution of amino aldehyde **204-2** (88 mg, 0.28 mmol, 2.0 equiv) in dichloromethane (1 mL) was added diallylamine (35 μ L, 0.28 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **35** (21 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated to 120 °C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC (AcOEt/heptane 2:8) to afford product **218-3** (67 mg, 0.13 mmol, 95%) as a light yellow oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.20 (m, 10H, H_{Ar}), 6.43 (d, $J_{8,7} = 16.0$ Hz, 1H, H8), 6.27 (dd, $J_{7,8} = 16.0$ Hz, $J_{7,6} = 9.0$ Hz, 1H, H7), 5.94-5.78 (m, 2H, H14), 5.28-5.13 (m, 4H, H15), 4.23 (bs, 1H, NH), 3.80 (bs, 1H, H5), 3.49-3.39 (dd, $J_{13,13} = 14.0$ Hz, $J_{13,14} = 4.0$ Hz, 2H, H13), 3.34 (dd, $J_{4,4} = 14.0$ Hz, $J_{4,5} = 4.0$ Hz, 1H, H4), 3.26 (t, $J_{6,7} = 9.0$ Hz, 1H, H6), 2.99 (dd, $J_{13,13} = 14.0$ Hz, $J_{13,14} = 8.0$ Hz, 2H, H13), 2.62 (dd, $J_{4,4} = 14.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, 1H, H4), 2.38-2.03 (m, 2H, H1), 0.87-0.67 (m, 2H, H2), -0.14 (s, 9H, H3). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 138.86 (C_{Ar}), 136.85 (C_{Ar}), 136.54 (C14), 135.77 (C8), 130.16 (C_{Ar}), 128.89 (C_{Ar}), 128.71 (C_{Ar}), 127.98 (C_{Ar}), 127.00 (C_{Ar}), 126.74 (C_{Ar}), 125.48 (C7), 117.64 (C15), 66.40 (C6), 58.40 (C5), 54.02 (C13), 50.59 (C1), 39.50 (C4), 10.14 (C2), -1.89 (C3). **IR** 3269, 2959, 1315, 1250, 1145 cm⁻¹. **ESIHRMS** $m/z = 497.2660$. C₂₈H₄₁N₂O₂SSi requires 497.2658.



***tert*-butyl [(2*S*,3*R*,4*E*)-3-(diprop-2-en-1-ylamino)-1,5-diphenylpent-4-en-2-yl]carbamate (**218-4**)**

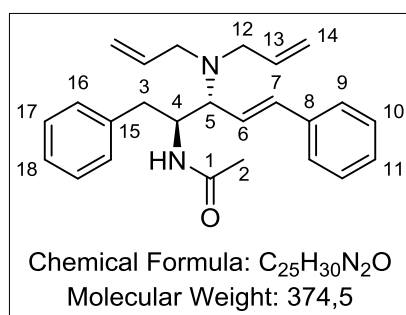
To a stirred solution of amino aldehyde **209** (66 mg, 0.26 mmol, 2.0 equiv) in dichloromethane (1.3 mL) was added diallylamine (32 μ L, 0.21 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **35** (20 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated to 120 °C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC (AcOEt/heptane 2:8) to afford product **218-4** (41 mg, 0.10 mmol, 73%) as a light yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.19 (m, 10H, H_{Ar}), 6.37 (d, $J_{8,7} = 16.0$ Hz, 1H, H8), 6.20 (dd, $J_{7,8} = 16.0$ Hz, $J_{7,6} = 9.5$ Hz, 1H, H7), 5.95-5.78 (m, 2H, H14), 5.21 (d, $J_{15\text{trans},14} = 17.0$ Hz, 2H, H15 $_{\text{trans}}$), 5.15 (d, $J_{15\text{cis},14} = 10.0$ Hz, 2H, H15 $_{\text{cis}}$), 4.30 (m, 1H, NH), 4.14 (m, 1H, H5), 3.44 (d, $J_{13,13} = 14.0$ Hz, 2H, H13), 3.27 (dd, $J_{4,4} = 14.0$ Hz, $J_{4,5} = 4.5$ Hz, 1H, H4), 3.17 (t, $J_{6,7} = 9.0$ Hz, 1H, H6), 2.98 (dd, $J_{13,13} = 14.0$ Hz, $J_{13,14} = 8.0$ Hz, 2H, H13), 2.78 (dd, $J_{4,4} = 14.0$ Hz, $J_{4,5} = 7.5$ Hz, 1H, H4), 1.26 (s, 9H, H3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 155.68 (C1), 138.88 (C_{Ar}), 137.06 (C14), 134.88 (C8), 129.83 (C_{Ar}), 128.67 (C_{Ar}), 128.42 (C_{Ar}), 127.64 (C_{Ar}), 126.59 (C_{Ar}), 126.32 (C_{Ar}), 125.72 (C7), 117.17 (C15), 79.20 (C2), 66.08 (C6), 53.63 (C13), 52.64 (C5), 38.23 (C4), 28.41 (C3). IR 3341, 2973, 1682, 1526, 1248, 1169 cm^{-1} . ESIHRMS $m/z = 433.2852$. $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ requiert 433.2855.



9*H*-fluoren-9-ylmethyl [(2*S*,3*R*,4*E*)-3-(diprop-2-en-1-ylamino)-1,5-diphenylpent-4-en-2-yl]carbamate (218-5**)**

To a stirred solution of amino aldehyde **210** (50 mg, 0.14 mmol, 2.0 equiv) in dichloromethane (0.7 mL) was added diallylamine (17 μ L, 0.14 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **35** (10 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated to 120 °C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC (AcOEt/heptane 2:8) to afford product **218-5** (30 mg, 0.05 mmol, 80%) as a light yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (m, 2H, H_{Ar}), 7.72-7.12 (m, 16H, H_{Ar}), 6.38 (d, $J_{14,13} = 16.0$ Hz, 1H, H14), 6.18 (dd, $J_{13,14} = 16.0$ Hz, $J_{13,12} = 9.0$ Hz, 1H, H13), 5.92-5.80 (m, 2H, H20), 5.22 (d, $J_{21\text{trans},20} = 17.5$ Hz, 2H, H21 $_{\text{trans}}$), 5.15 (d, $J_{21\text{cis},20} = 10.0$ Hz, 2H, H21 $_{\text{cis}}$), 4.53

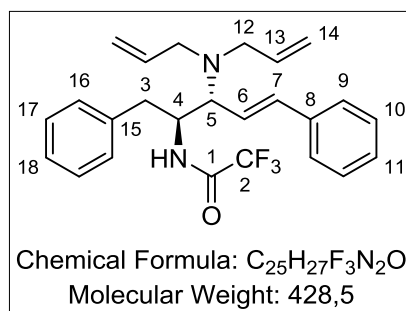
(bs, 1H, NH), 4.25-4.11 (m, 3H, H2, H3), 4.06-3.98 (m, 1H, H11), 3.45 (d, $J_{19,19} = 13.0$ Hz, 2H, H19), 3.31 (d, $J_{10,10} = 10.0$ Hz, 1H, H10), 3.21 (t, $J_{12,13} = 9.0$ Hz, 1H, H12), 2.98 (m, 2H, H19), 2.86-2.75 (m, 1H, H10). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 156.18 (C1), 144.26 (C_{Ar}), 144.06 (C_{Ar}), 141.37 (C_{Ar}), 138.62 (C_{Ar}), 136.99 (C20), 135.21 (C14), 129.89 (C_{Ar}), 128.75 (C_{Ar}), 128.54 (C_{Ar}), 127.80 (C_{Ar}), 127.70 (C_{Ar}), 127.13 (C_{Ar}), 126.63 (C_{Ar}), 126.53 (C_{Ar}), 125.51 (C_{Ar}), 125.23 (C_{Ar}), 120.02 (C13), 117.30 (C_{Ar}), 117.24 (C21), 66.81 (C2), 66.03 (C12), 53.71 (C3 and C19), 47.37 (C11), 38.21 (C10). **IR** 3325, 2974, 1704, 1449, 1242, 1044 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 555.3016$. $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$ requires 555.3011.



***N*-[(2*S*,3*R*,4*E*)-3-(diprop-2-en-1-ylamino)-1,5-diphenylpent-4-en-2-yl]acetamide (218-6)**

To a stirred solution of amino aldehyde **204-3** (35 mg, 0.18 mmol, 2.0 equiv) in dichloromethane (0.9 mL) was added diallylamine (23 μL , 0.18 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **35** (13 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv). The resulting

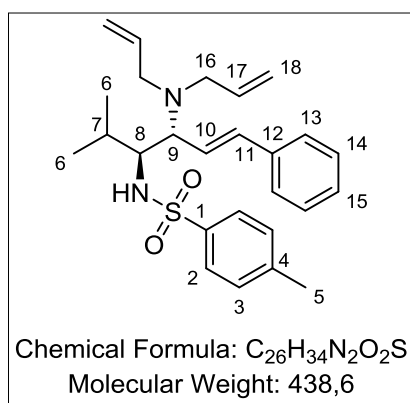
mixture was heated to 120 $^{\circ}\text{C}$ by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC (AcOEt/heptane 1:1) to afford product **218-6** (29 mg, 0.08 mmol, 83%) as a light yellow oil. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.21 (m, 10H, H_{Ar}), 6.35 (d, $J_{7,6} = 16.0$ Hz, 1H, H7), 6.15 (dd, $J_{6,7} = 16.0$ Hz, $J_{6,5} = 9.5$ Hz, 1H, H6), 5.94-5.81 (m, 2H, H13), 5.26-5.15 (m, 4H, H14), 4.58-4.48 (m, 1H, H4), 3.48 (dd, $J_{12,12} = 14.5$ Hz, $J_{12,13} = 4.5$ Hz, 2H, H12), 3.30 (dd, $J_{3,3} = 14.0$ Hz, $J_{3,4} = 4.5$ Hz, 1H, H3), 3.18 (t, $J_{5,6} = 9.5$ Hz, 1H, H5), 2.96 (dd, $J_{12,12} = 14.5$ Hz, $J_{12,13} = 8.0$ Hz, 2H, H12), 2.81 (dd, $J_{3,3} = 14.0$ Hz, $J_{3,4} = 7.5$ Hz, 1H, H3), 1.78 (s, 3H, H2). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 169.80 (C1), 138.54 (C_{Ar}), 136.95 (C13), 134.94 (C7), 129.76 (C_{Ar}), 128.81 (C_{Ar}), 128.49 (C_{Ar}), 127.80 (C_{Ar}), 126.57 (C_{Ar}), 126.49 (C_{Ar}), 125.71 (C6), 117.31 (C14), 65.69 (C5), 53.59 (C12), 51.17 (C4), 37.79 (C3), 23.60 (C2). **IR** 3330, 2924, 1649, 1545, 1495 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 375.2435$. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$ requires 375.2436.



***N*-[(2*S*,3*R*,4*E*)-3-(diprop-2-en-1-ylamino)-1,5-diphenylpent-4-en-2-yl]-2,2,2-trifluoroacetamide (218-7)**

To a stirred solution of amino aldehyde **204-4** (45 mg, 0.18 mmol, 2.0 equiv) in dichloromethane (1 mL) was added diallylamine (23 μL , 0.18 mmol, 2.0 equiv) then boronic

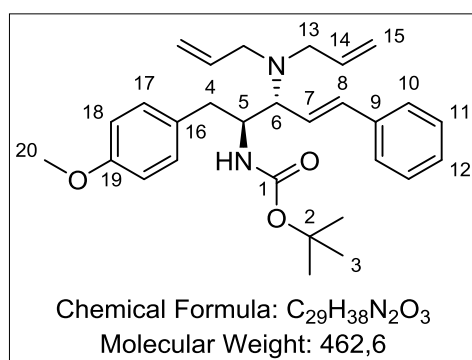
acid **35** (14 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated to 120 °C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC (AcOEt/heptane 2:8) to afford product **218-7** (16 mg, 0.04 mmol, 40%) as a light yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.12 (m, 10H, H_{Ar}), 6.34 (d, $J_{7,6} = 16.0$ Hz, 1H, H7), 6.02 (dd, $J_{6,7} = 16.0$ Hz, $J_{6,5} = 9.5$ Hz, 1H, H6), 5.92-5.81 (m, 2H, H13), 5.27-5.17 (m, 4H, H14), 4.48-4.38 (m, 1H, H4), 3.45-3.35 (dd, $J_{12,12} = 14.0$ Hz, $J_{12,13} = 4.5$ Hz, 2H, H12), 3.97-3.27 (m, 2H, H3, H5), 2.98 (dd, $J_{12,12} = 14.0$ Hz, $J_{12,13} = 8.0$ Hz, 2H, H12), 2.84 (dd, $J_{3,3} = 14.0$ Hz, $J_{3,4} = 8.0$ Hz, 1H, H3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 137.39 (C_{Ar}), 136.57 (C13), 136.50 (C_{Ar}), 136.17 (C7), 129.53 (C_{Ar}), 128.84 (C_{Ar}), 128.12 (C_{Ar}), 127.03 (C_{Ar}), 126.66 (C_{Ar}), 124.04 (C6), 117.72 (C14), 65.43 (C5), 53.82 (C12), 52.69 (C4), 37.40 (C3). IR 3331, 2924, 1694, 1557, 1164 cm^{-1} . ESIHRMS $m/z = 429.2151$. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ requires 429.2153.



***N*-[(3*S*,4*R*,5*E*)-4-(diprop-2-en-1-ylamino)-2-methyl-6-phenylhex-5-en-3-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (**220**)**

To a stirred solution of amino aldehyde **204-5** (41 mg, 0.16 mmol, 2.0 equiv) in dichloromethane (0.8 mL) was added diallylamine (20 μL , 0.16 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **35** (12 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated to 120 °C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC (AcOEt/heptane 2:8) to afford product **220** (22 mg, 0.05 mmol, 62%) as a white solid. Recrystallization: slow evaporation of AcOEt solution. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J_{2,3} = 8.0$ Hz, 2H, H2), 7.34-7.14 (m, 5H, H_{Ar}), 7.01 (d, $J_{3,2} = 8.0$ Hz, 2H, H3), 6.23 (d, $J_{11,10} = 16.0$ Hz, 1H, H11), 5.81-5.74 (m, 1H, H10), 5.74-5.60 (m, 2H, H17), 5.18-5.07 (m, 4H, H18), 4.14 (d, $J_{\text{NH},8} = 9.0$ Hz, 1H, NH), 3.50 (t, $J_{8,\text{NH}} = 9.0$ Hz, 1H, H8), 3.31-3.22 (m, 2H, H16), 3.18 (t, $J_{9,10} = 10.0$ Hz, 1H, H9), 2.76 (dd, $J_{16,16} = 14.0$ Hz, $J_{16,17} = 8.5$ Hz, 2H, H16), 2.40-2.32 (m, 1H, H7), 2.29 (s, 3H, H5), 0.86 (dd, $J_{6,6} = 7.0$ Hz, $J_{6,7} = 2.5$ Hz, 3H, H6), 0.79 (dd, $J_{6,6} = 7.0$ Hz, $J_{6,7} = 2.5$ Hz, 3H, H6). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 142.89 (C_{Ar}), 139.11 (C_{Ar}), 137.00 (C10), 135.49 (C11), 129.59 (C_{Ar}), 128.58 (C_{Ar}), 127.74 (C_{Ar}), 127.03 (C_{Ar}), 126.77 (C_{Ar}), 125.68 (C17), 117.35 (C18), 63.97 (C9), 60.40 (C8), 53.40 (C16), 28.07 (C7), 21.71 (C5), 20.83 (C6), 15.46 (C6). IR 3262, 2962,

1447, 1323, 1156, 1093 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 439.2417$. $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requires 439.2419. mp 96-98°C.



***tert*-butyl [(2*S*,3*R*,4*E*)-3-(diprop-2-en-1-ylamino)-1-(4-methoxyphenyl)-5-phenylpent-4-en-2-yl]carbamate (**221**)**

To a stirred solution of amino aldehyde **214** (48 mg, 0.17 mmol, 2.0 equiv) in dichloromethane (0.9 mL) was added diallylamine (21 μL , 0.17 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **35** (13 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv).

The resulting mixture was heated to 120 °C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC (AcOEt/heptane 2:8) to afford product **221** (31 mg, 0.07 mmol, 76%) as a light yellow oil. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.22 (m, 5H, H_{Ar}), 7.16 (d, $J_{18,17} = 8.5$ Hz, 2H, H18), 6.84 (d, $J_{17,18} = 8.5$ Hz, 2H, H17), 6.35 (dd, $J_{8,7} = 16.0$ Hz, 1H, H8), 6.17 (dd, $J_{7,8} = 16.0$ Hz, $J_{7,6} = 10.0$ Hz, 1H, H7), 5.92-5.79 (m, 2H, H14), 5.19 (d, $J_{15\text{trans},14} = 10.0$ Hz, 2H, H15_{trans}), 5.13 (d, $J_{15\text{cis},14} = 10.0$ Hz, 2H, H15_{cis}), 4.26 (bs, 1H, NH), 4.07 (s, 1H, H5), 3.80 (s, 3H, H20), 3.42 (d, $J_{13,13} = 14.0$ Hz, 2H, H13), 3.19-3.10 (m, 2H, H4, H6), 2.96 (dd, $J_{13,13} = 14.0$ Hz, $J_{13,14} = 8.0$ Hz, 2H, H13), 2.76-2.70 (m, 1H, H4), 1.25 (s, 9H, H3). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 158.29 (C1), 137.11 (C14), 134.84 (C8), 130.80 (C18), 128.68 (C_{Ar}), 127.64 (C_{Ar}), 126.60 (C_{Ar}), 125.82 (C7), 117.12 (C15), 113.90 (C17), 66.03 (C6), 55.48 (C20), 53.68 (C13), 52.71 (C5), 37.16 (C4), 28.46 (C3). **IR** 3373, 2977, 1708, 1511, 1244, 1167 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 463.2955$. $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$ requires 463.2960.

3) Domino Petasis Diels-Alder Reaction

➤ General Procedure (D) for the epoxide ring-opening

To a solution of (*S*)-triisopropyl(oxiran-2-ylmethoxy)silane **335** (1.0 equiv) and Li₂CuCl₄ (0.1 M in THF, 0.1 equiv) or CuI (0.25 equiv) in dry THF at -15°C under argon atmosphere was added dropwise RMgBr (4.0 equiv) or RLi (4.0 equiv). The resulting mixture was stirred at -15°C for 3 h, quenched with aqueous saturated ammonium chloride and allowed to warm to room temperature. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x). The combined organic layers, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford corresponding alcohol as a colorless oil.

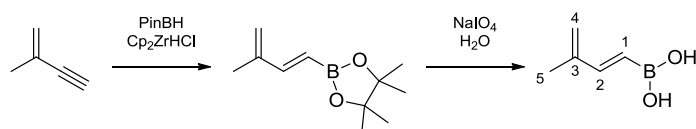
➤ General Procedure (E) for the deprotection of the TIPS group

To a stirred solution of silylether (1.0 equiv) in THF was added TBAF (1.2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford corresponding diol as a colorless oil.

➤ General Procedure (F) for the oxidation to α -hydroxy aldehyde

To a stirred solution of diol (1.0 equiv) in DCM at 0°C was added saturated aqueous NaHCO₃, KBr (1.0 equiv), TEMPO (0.05 equiv) and NaOCl (0.5 M, 1.0 equiv). The resulting mixture was stirred at 0°C for 10 min and saturated aqueous Na₂S₂O₃ was added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x). The combined organic layers, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure (100 mbar) to afford crude α -hydroxy aldehyde which was used directly in the next step.

• [(1*E*)-3-methylbuta-1,3-dien-1-yl]boronic acid (**309**)



To a flask containing Cp₂ZrHCl (68 mg, 0.26 mmol, 0.05 equiv) at 0°C under argon atmosphere was added pinacolborane (0.84 mL, 5.79 mmol, 1.1 equiv) then dropwise 2-methylbut-1-en-3-yne **307** (0.5 mL, 5.26 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was stirred

at 0°C for 30 min and at room temperature for 48 h. The crude reaction was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 1:9 to 3:7) to afford 4,4,5,5-tetramethyl-2-[(1*E*)-3-methylbuta-1,3-dien-1-yl]-1,3,2-dioxaborolane **308** (776 mg, 4.00 mmol, 76%) as a colorless oil (NMR data consistent with those reported in the literature²⁵⁴). To a stirred solution of 4,4,5,5-tetramethyl-2-[(1*E*)-3-methylbuta-1,3-dien-1-yl]-1,3,2-dioxaborolane **308** (730 mg, 3.76 mmol, 1.0 equiv) in acetone (120 mL) were added an aqueous solution of NH₄OAc (75 mL, 0.1 M) and NaIO₄ (2.41 g, 11.3 mmol, 3.0 equiv). The cloudy mixture was stirred at room temperature for 24 h. Acetone was removed under reduced pressure, the aqueous phase was diluted with aqueous NaOH (50 mL, 2M) and washed with AcOEt/heptane (2:8, 2 x 80 mL). After cautious acidification to pH=3 with aqueous HCl (2M), the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 80 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the boronic acid **309** (410 mg, 3.66 mmol, 97%) as a light yellow solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J*_{2,1} = 18.0 Hz, 1H, H2), 5.68 (d, *J*_{1,2} = 18.0 Hz, 1H, H1), 5.29 (s, 1H, H4), 5.27 (s, 1H, H4), 1.92 (s, 3H, H5). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.98 (C2), 143.27 (C3), 121.62 (C4), 18.14 (C5). IR 3214, 2974, 1623, 1595, 1340, 1273, 993 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 111.0622. C₅H₈BO₂ requires 111.0617. The boronic acid **309** was stored at -20°C under argon atmosphere as room temperature samples readily decomposed.

- **(S)-2-hydroxyheptanal (337)**

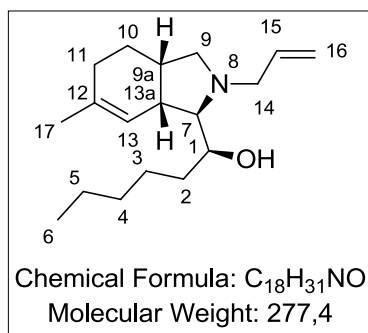
The General Procedure **(D)** was followed using *n*BuLi (5.4 mL, 2M/THF, 8.68 mmol), (*S*)-triisopropyl(oxiran-2-ylmethoxy)silane **335** (500 mg, 2.17 mmol) and CuI (103 mg, 0.54 mmol) in THF (8 mL). After purification (AcOEt/heptane 0:1 to 1:9), silylether (620 mg, 2.15 mmol, 99%) was obtained as colorless oil (NMR data consistent with those reported in the literature²⁵⁵). The General Procedure **(E)** was followed using silylether (1.00 g, 3.47 mmol) and TBAF (1.31 g, 4.16 mmol) in THF (30 mL). After purification (AcOEt/heptane 1:9 to 1:0), diol **336** (429 mg, 3.25 mmol, 94%) was obtained as a colorless oil (NMR data consistent with those reported in the literature²⁵⁶). The General Procedure **(F)** was followed using the diol **336** (428 mg, 3.24 mmol), TEMPO (25 mg, 0.16 mmol), KBr (385 mg, 3.24

²⁵⁴ Gunawan, C.; Rizzacasa, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1388-1391.

²⁵⁵ Eisenberg, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3760-3761.

²⁵⁶ Jezewski, A.; Chajewska, K.; Wielogorski, Z.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1741-1749.

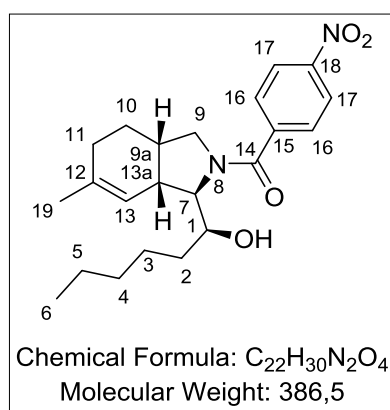
mmol), NaOCl (6.5 mL, 0.5M, 3.24 mmol) and saturated aqueous NaHCO₃ (21 mL) in CH₂Cl₂ (42 mL).



(1S)-1-[(1R,3aS,7aR)-6-methyl-2-(prop-2-en-1-yl)-

2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-1-yl]hexan-1-ol (339)

To a stirred solution of 2-hydroxyheptanal **337** (100 mg, 0.77 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 2 mL) was added diallylamine (94 μL, 0.77 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **309** (43 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated to 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane/Et₃N 1:9:0 to 30:69.5:0.5) to afford product **339** (97 mg, 0.35 mmol, 91%) as a light yellow oil. $[\alpha]_D^{25} +33.08$ (*c* 0.65, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.91-5.78 (m, 1H, H15), 5.19-5.13 (m, 2H, H13, H16_{trans}), 5.08 (d, *J*_{16cis,15} = 10.0 Hz, 1H, H16_{cis}), 3.69-3.64 (m, 1H, H1), 3.39 (dd, *J*_{14,14} = 13.5 Hz, *J*_{14,15} = 5.0 Hz, 1H, H14), 3.00-2.96 (m, 1H, H9), 2.86 (dd, *J*_{14,14} = 13.5 Hz, *J*_{14,15} = 7.5 Hz, 1H, H14), 2.65 (s, 1H, H13a), 2.28-2.19 (m, 2H, H9, H9a), 2.15 (dd, *J*_{7,1} = 2.5 Hz, *J*_{7,13a} = 5.0 Hz, 1H, H7). 1.87-1.79 (m, 2H, H11), 1.65 (s, 3H, H17), 1.63-1.60 (m, 2H, H10), 1.58-1.51 (m, 2H, H2), 1.42-1.30 (m, 6H, H3, H4, H5), 0.90 (t, *J*_{6,5} = 7.0 Hz, 3H, H6). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.50 (C15), 132.31 (C12), 124.39 (C13), 116.77 (C16), 75.24 (C7), 69.57 (C1), 57.25 (C14), 56.27 (C9), 37.15 (C13a), 35.00 (C9a), 33.06 (C2), 32.31 (C3), 26.49 (C4), 26.08 (C11), 24.33 (C17), 22.89 (C10), 22.85 (C5), 14.29 (C6). IR 3458, 2920, 1644, 1117, 917 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 278.2474. C₁₈H₃₂NO requires 278.2484. Anal. Calcd for C₁₈H₃₁NO: C, 77.92; H, 11.26; N, 5.05; O, 5.77. Found: C, 77.64; H, 11.20; N, 4.90; O, 6.29.



{(1R,3aS,7aR)-1-[(1S)-1-hydroxyhexyl]-6-methyl-

1,3,3a,4,5,7a-hexahydro-2H-isoindol-2-yl}(4-

nitrophenyl)methanone (341)

A solution of **339** (55 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in dry and degassed DCM (3 mL) was added to a flask containing tetrakis(triphenylphosphine)palladium (2.3 mg, 1.99 μmol, 0.01 equiv) and *N,N'*-dimethylbarbituric acid (93 mg, 0.60 mmol, 3.0 equiv) under argon atmosphere. The resulting

mixture was stirred at 45°C for 12 h. Solvent was removed under reduced pressure. To the residue was added pyridine (8 mL) and 4-nitrobenzoyl chloride (184 mg, 0.99 mmol, 5.0 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure. To the residue was added methanol (20 mL) and oven-dried K₂CO₃ (411 mg, 2.97 mmol, 15 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 1 h and filtered on Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 0:1 to 2:8) to afford product **341** (59 mg, 0.15 mmol, 77%) as a white solid. Recrystallization: slow evaporation of ether solution. $[\alpha]_D^{20} +56.56$ (c 0.90, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, *J*_{17,16} = 9.0 Hz, 1H, H17), 7.65 (d, *J*_{16,17} = 9.0 Hz, 1H, H16), 5.46 (s, 1H, H13), 4.09 (d, *J*_{7,13a} = 9.0 Hz, 1H, H7), 3.94 (d, *J*_{1,2} = 6.0 Hz, 1H, H1), 3.66 (dd, *J*_{9,9} = 11.0 Hz, *J*_{9,9a} = 6.0 Hz, 1H, H9), 3.17 (d, *J*_{9,9} = 11.0 Hz, 1H, H9), 2.63-2.57 (m, 1H, H13a), 2.20-2.11 (m, 1H, H9a), 2.02-1.91 (m, 2H, H11), 1.70 (s, 3H, H19), 1.57-1.30 (m, 10H, CH₂), 0.91 (t, *J*_{6,5} = 7.0 Hz, 3H, H6). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.48 (C14), 148.82 (C15), 142.95 (C18), 135.82 (C12), 128.31 (C16), 124.03 (C17), 120.45 (C13), 72.67 (C1), 70.08 (C7), 56.81 (C9), 39.70 (C13a), 36.04 (C9a), 32.49 (CH₂), 32.17 (CH₂), 28.79 (C11), 26.18 (CH₂), 24.13 (CH₂), 23.88 (CH₂), 22.91 (C19), 14.30 (C6). IR 3362, 2925, 1612, 1588, 1445, 1348 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 387.2271. C₂₂H₃₁N₂O₄ requires 387.2284. mp 139-141°C.

- **(S)-2-hydroxy-4-methylpentanal (346)**

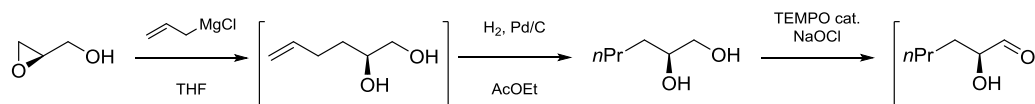
The General Procedure (D) was followed using *i*PrMgBr (6.9 mL, 2 M in THF, 13.8 mmol), (*S*)-triisopropyl(oxiran-2-ylmethoxy)silane **335** (1.06 g, 4.60 mmol) and Li₂CuCl₄ (4.6 mL, 0.1 M in THF, 0.46 mmol) in THF (12 mL). After the work-up, the crude silylether was used directly in the next step. The General Procedure (E) was followed using the crude silylether and TBAF (1.74 g, 5.52 mmol) in THF (40 mL). After purification (pentane/Et₂O 3:2 to 2:3), diol **344** (408 mg, 3.45 mmol, 75% over 2 steps) was obtained as a colorless oil (NMR data consistent with those reported in the literature²⁵⁷). The General Procedure (F) was followed using the diol **344** (100 mg, 0.85 mmol), TEMPO (6.6 mg, 42.3 μmol), KBr (101 mg, 0.85 mmol), NaOCl (1.7 mL, 0.5 M, 0.85 mmol) and saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL) in CH₂Cl₂ (10 mL).

²⁵⁷ Poterala, M.; Pleniewicz, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 294-299.

- **(S)-2-hydroxy-3-phenylpropanal (347)**

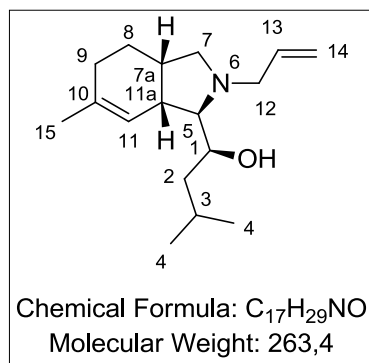
The General Procedure (D) was followed using PhMgBr (5.2 mL, 1M/THF, 5.20 mmol), (*S*)-triisopropyl(oxiran-2-ylmethoxy)silane **335** (600 mg, 2.60 mmol) and CuI (124 mg, 0.65 mmol) in THF (8 mL). After purification (AcOEt/heptane 0:1 to 1:9), silylether was obtained (780 mg, 2.53 mmol, 97%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{25} +2.55$ (c 0.47, CHCl₃). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.22 (m, 5H, H7, H8, H9), 3.96-3.90 (m, 1H, H2), 3.72 (dd, $J_{3,3} = 10.0$ Hz, $J_{3,2} = 4.0$ Hz, 1H, H3), 3.59 (dd, $J_{3,3} = 10.0$ Hz, $J_{3,2} = 6.5$ Hz, 1H, H3), 2.81 (d, $J_{1,2} = 6.5$ Hz, 2H, H1), 1.15-1.07 (m, 21H, H4, H5). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 138.54 (C6), 129.51 (C7 or C8), 126.64 (C7 or C8), 126.55 (C9), 73.18 (C2), 66.87 (C3), 39.78 (C1), 18.16 (C5), 12.14 (C4). **IR** 3445, 2943, 2866, 1463, 1116 cm⁻¹. **ESIHRMS** $m/z = 309.2247$. C₁₈H₃₃O₂Si requires 309.2250. The General Procedure (E) was followed using silylether (780 mg, 2.53 mmol) and TBAF (957 mg, 30.3 mmol) in THF (15 mL). After purification (AcOEt/heptane 1:9 to 1:0), diol **345** (308 mg, 2.02 mmol, 80%) was obtained as a colorless oil (NMR data consistent with those reported in the literature²⁵⁷). The General Procedure (F) was followed using the diol **345** (102 mg, 0.67 mmol), TEMPO (5.2 mg, 33.5 μ mol), KBr (80 mg, 0.67 mmol), NaOCl (1.3 mL, 0.5M, 0.67 mmol) and saturated aqueous NaHCO₃ (4 mL) in CH₂Cl₂ (8 mL).

- **(S)-2-hydroxyhexanal (349)**



To a stirred solution of allylmagnesium chloride (2 M in THF, 31 mL, 62.4 mmol, 3.0 equiv) in dry THF (15 mL) under argon atmosphere at -15°C was added dropwise (*R*)-glycidol **310** (1.54 g, 20.8 mmol, 1.0 equiv) in THF (15 mL). The resulting mixture was stirred at -15°C for 3 h, quenched with aqueous saturated ammonium chloride (10 mL) and allowed to warm to room temperature. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 40 mL). The combined organic layers, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. To the residue was added degassed AcOEt (60 mL) and Pd/C 10% (332 mg, 0.31 mmol, 0.15 equiv). The resulting mixture was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 4 h and filtered on Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 1:9 to 1:0) to afford product **348** (1.87 g, 15.8 mmol, 76% over 2

steps) as a colorless oil (NMR data consistent with those reported in the literature²⁵⁸). The General Procedure (F) was followed using the diol **348** (159 mg, 1.35 mmol), TEMPO (10.5 mg, 67.3 μ mol), KBr (160 mg, 1.35 mmol), NaOCl (2.7 mL, 0.5 M, 1.35 mmol) and saturated aqueous NaHCO₃ (6 mL) in CH₂Cl₂ (12 mL).

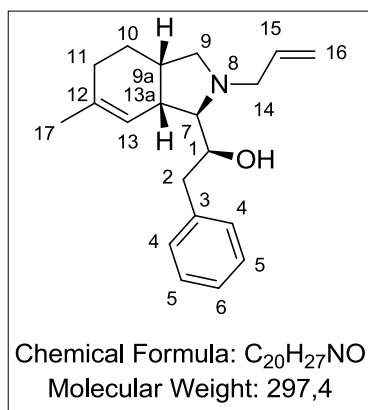


(1S)-3-methyl-1-[(1R,3aS,7aR)-6-methyl-2-(prop-2-en-1-yl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-1-yl]butan-1-ol (350)

To a stirred solution of 2-hydroxy-4-methyl-pentanal **346** (35 mg, 0.30 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 0.8 mL) was added diallylamine (37 μ L, 0.30 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **309** (17 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min.

Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane/Et₃N 5:94.5:0.5) to afford product **350** (28 mg, 0.11 mmol, 71%) as a light yellow oil. $[\alpha]_D^{25}$ +32.12 (*c* 0.80, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.92-5.79 (m, 1H, H13), 5.20-5.14 (m, 2H, H11, H14_{trans}), 5.08 (d, $J_{14cis,13}$ = 10.0 Hz, 1H, H14_{cis}), 3.80-3.74 (m, 1H, H1), 3.40 (dd, $J_{12,12}$ = 13.5 Hz, $J_{12,13}$ = 5.0 Hz, 1H, H12), 2.99-2.96 (m, 1H, H7), 2.88 (dd, $J_{12,12}$ = 13.5 Hz, $J_{12,13}$ = 7.5 Hz, 1H, H12), 2.65 (s, 1H, H11a), 2.28-2.17 (m, 2H, H7, H7a), 2.11 (dd, $J_{5,1}$ = 5.0 Hz, $J_{5,11a}$ = 5.0 Hz, 1H, H5), 1.91-1.79 (m, 3H, H9, H3), 1.65 (s, 3H, H15), 1.63-1.60 (m, 2H, H8), 1.54-1.44 (m, 1H, H2), 1.21-1.12 (m, 1H, H2), 0.95 (t, $J_{4,3}$ = 7.0 Hz, 6H, H4). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.54 (C13), 132.22 (C10), 124.44 (C11), 116.75 (C14), 75.56 (C5), 67.40 (C1), 57.34 (C12), 56.22 (C7), 42.05 (C2), 37.17 (C11a), 35.01 (C7a), 26.04 (C9), 25.39 (C3), 24.32 (C15), 23.78 (C4), 22.81 (C8), 22.62 (C4). IR 3456, 2917, 1644, 1115, 917 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 264.2328. C₁₇H₃₀NO requires 264.2327.

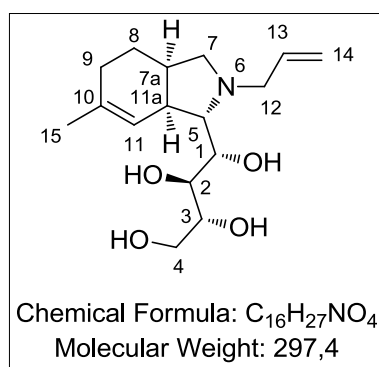
²⁵⁸ Lee, Y.; Jang, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18234-18235.



(1S)-1-[(1R,3aS,7aR)-6-methyl-2-(prop-2-en-1-yl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-1-yl]-2-phenylethanol (351)

To a stirred solution of 2-hydroxy-3-phenylpropanal **347** (30 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 0.5 mL) was added diallylamine (25 μ L, 0.20 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **309** (11 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated to 120°C by microwave irradiation for 30 min.

Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane/Et₃N 1:9:0 to 50:49.5:0.5) to afford product **351** (22 mg, 0.07 mmol, 75%) as a colorless oil, ee > 99% determined by HPLC on a Chiralcel OJ-H column (heptane/*i*PrOH 95:5, flow rate = 1.0 mL/min, 210 nm, t_{major} = 3.59 min, t_{minor} = 17.06 min). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +44.46 (*c* 0.65, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.16 (m, 5H, H4, H5, H6), 5.86-5.72 (m, 1H, H15), 5.20 (s, 1H, H13), 5.11 (d, $J_{16\text{trans},15}$ = 17.0 Hz, 1H, H16_{trans}), 5.03 (d, $J_{16\text{cis},15}$ = 10.0 Hz, 1H, H16_{cis}), 3.96-3.90 (m, 1H, H1), 3.34 (dd, $J_{14,14}$ = 13.5 Hz, $J_{14,15}$ = 5.5 Hz, 1H, H14), 2.99-2.95 (m, 1H, H9), 2.85 (dd, $J_{2,2}$ = 14.0 Hz, $J_{2,1}$ = 8.5 Hz, 2H, H2, H14), 2.78 (s, 1H, H13a), 2.67 (dd, $J_{2,2}$ = 14.0 Hz, $J_{2,1}$ = 4.5 Hz, 1H, H2), 2.31-2.24 (m, 2H, H9, H9a), 2.22 (dd, $J_{7,1}$ = 2.5 Hz, $J_{7,13a}$ = 5.0 Hz, 1H, H7), 1.83-1.78 (m, 2H, H11), 1.68-1.65 (m, 2H, H10), 1.63 (s, 3H, H17). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 139.58 (C3), 136.28 (C15), 132.61 (C12), 129.32 (C5), 128.60 (C4), 126.42 (C6), 124.10 (C13), 116.97 (C16), 74.90 (C7), 71.13 (C1), 57.41 (C14), 56.11 (C9), 39.64 (C2), 37.40 (C13a), 35.12 (C9a), 26.05 (C11), 24.34 (C17), 22.72 (C10). IR 3435, 2914, 1453, 1050, 917 cm⁻¹. ESIHRMS m/z = 298.2171. C₂₀H₂₈NO requires 298.2171.

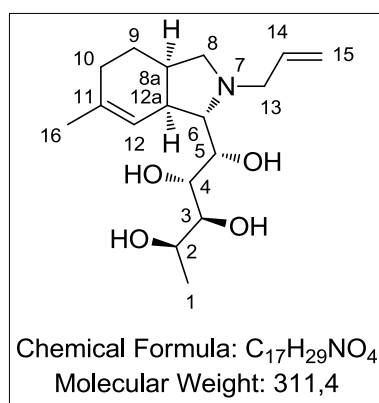


(1S,2S,3R)-1-[(1S,3aR,7aS)-6-methyl-2-(prop-2-en-1-yl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-1-yl]butane-1,2,3,4-tetrol (353)

To a stirred solution of D-ribose (50 mg, 0.33 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (1:1, 0.8 mL) was added diallylamine (41 μ L, 0.33 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **309** (18 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at

120 °C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/*i*PrOH/NH₄OH

1:0:0 to 79:20:1) to afford product **353** (35 mg, 0.12 mmol, 73%) as a brown oil. $[\alpha]_D^{25}$ -17.80 (c 0.50, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.90-5.77 (m, 1H, H13), 5.23 (s, 1H, H11), 5.18 (d, $J_{14\text{trans},13} = 17.0$ Hz, 1H, H14 $_{\text{trans}}$), 5.11 (d, $J_{14\text{cis},13} = 10.0$ Hz, 1H, H14 $_{\text{cis}}$), 3.86 (s, 2H, H3, H4), 3.75-3.66 (m, 2H, H2, H2), 3.48 (dd, $J_{12,12} = 14.0$ Hz, $J_{12,13} = 5.5$ Hz, 1H, H12), 3.03-2.96 (m, 2H, H12, H7), 2.71-2.67 (m, 2H, H5, H11a), 2.37-2.28 (m, 2H, H7, H7a), 1.88-1.82 (m, 2H, H9), 1.66 (s, 5H, H8, H15). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 135.36 (C13), 133.16 (C10), 123.43 (C11), 117.82 (C14), 73.77 (C1), 73.46 (C3 or C5), 73.41 (C3 or C5), 72.15 (C2), 63.73 (C4), 59.04 (C12), 55.82 (C7), 39.22 (C11a), 34.80 (C7a), 26.00 (C9), 24.17 (C15), 22.59 (C8). **IR** 3357, 2915, 1643, 1435, 1265, 1036, 919, 735 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 298.2018$. $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ requires 298.2018.



(5S)-1-deoxy-5-C-[(1S,3aR,7aS)-6-methyl-2-(prop-2-en-1-yl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-1-yl]-D-arabinitol
(355)

To a stirred solution of D-fucose (88 mg, 0.54 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (1:1, 1.2 mL) was added diallylamine (66 μL , 0.54 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **309** (30 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/*i*PrOH/ NH_4OH 1:0:0 to 69:30:1) to afford product **355** (53 mg, 0.17 mmol, 64%) as a brown oil. $[\alpha]_D^{25}$ -7.54 (c 0.65, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5.89-5.81 (m, 1H, H14), 5.24 (s, 1H, H12), 5.18 (d, $J_{15,14} = 17.0$ Hz, 1H, H15 $_{\text{trans}}$), 5.12 (d, $J_{15,14} = 10.0$ Hz, 1H, H15 $_{\text{cis}}$), 4.07-4.02 (m, 1H, H2), 3.87-3.86 (m, 2H, H4, H5), 3.79 (dd, $J_{13,13} = 14.0$ Hz, $J_{13,14} = 5.0$ Hz, 1H, H13), 3.56 (dd, $J_{3,4} = 6.0$ Hz, $J_{3,2} = 4.0$ Hz, 1H, H3), 3.09 (dd, $J_{8,8} = 9.0$ Hz, $J_{8,8a} = 5.5$ Hz, 1H, H8), 3.01 (dd, $J_{13,13} = 14.0$ Hz, $J_{13,14} = 7.5$ Hz, 1H, H13), 2.84-2.83 (m, 1H, H6), 2.46 (s, 1H, H12a), 2.40-2.29 (m, 2H, H8, H8a), 1.86-1.84 (m, 2H, H10), 1.69-1.62 (m, 5H, H9, H16), 1.26 (d, $J_{1,2} = 6.5$ Hz, 1H, H1). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 135.17 (C11), 133.38 (C14), 122.52 (C12), 117.86 (C15), 76.11 (C3), 75.38 (C6), 71.65 (C4), 71.14 (C5), 67.19 (C2), 60.67 (C13), 56.43 (C8), 40.46 (C12a), 34.91 (C8a), 26.34 (C10), 24.12 (C16), 22.77 (C9), 19.71 (C1). **IR** 3293, 2922, 1645, 1417, 1260, 1041, 991, 917 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 312.2178$. $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ requires 312.2175.

- **(2E)-N-benzylpent-2-en-1-amine (372)**

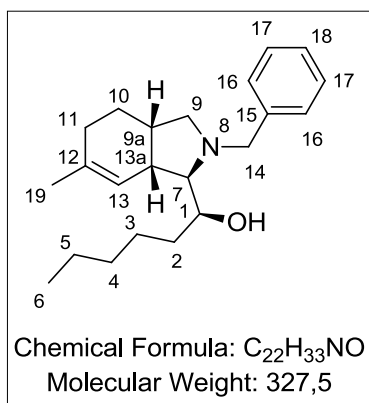
To a stirred solution of commercially available (2E)-pent-2-enal **371** (425 mg, 5.05 mmol, 1.0 equiv) in DCM (10 mL) were added Na₂SO₄ (1.08 g, 7.58 mmol, 1.5 equiv) and benzylamine (0.60 mL, 5.56 mmol, 1.5 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h and filtered on Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. To the residue were added MeOH (10 mL) and NaBH₄ (311 mg, 8.22 mmol, 2.0 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. Solvent was removed under reduced pressure. To the residue were added DCM (30 mL) and H₂O (30 mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH 1:0 to 9:1) to afford **372** (350 mg, 2.00 mmol, 40%) as a light yellow oil (NMR data consistent with those reported in the literature²⁵⁹).

- **N-benzyl-2-methylbut-3-en-2-amine (377)**

To a stirred solution of 2-methylbut-3-en-2-aminium chloride **376** (500 mg, 4.11 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (8 mL) were added Et₃N (0.57 mL, 4.11 mmol, 1.0 equiv) and benzaldehyde (0.62 mL, 6.17 mmol, 1.5 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h 30, cooled to 0°C and NaBH₄ (311 mg, 8.22 mmol, 2.0 equiv) was added portionwise. The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure. To the residue were added AcOEt (30 mL) and H₂O (30 mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 15:85 to 2:8) to afford product **377** (520 mg, 2.97 mmol, 72%) as a colorless oil (NMR data consistent with those reported in the literature²⁶⁰).

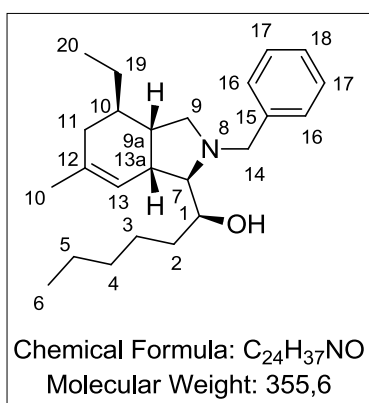
²⁵⁹ McDonald, R. I.; Stahl, S. S. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2010**, *49*, 5529-5532.

²⁶⁰ Davies, S. G.; Fox, J. F.; Jones, S.; Price, A. J.; Sanz, M. A.; Sellers, T. G. R.; Smith, A. D.; Teixeira, F. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1757-1765.



(1S)-1-[(1R,3aS,7aR)-2-benzyl-6-methyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-1-yl]hexan-1-ol (378)

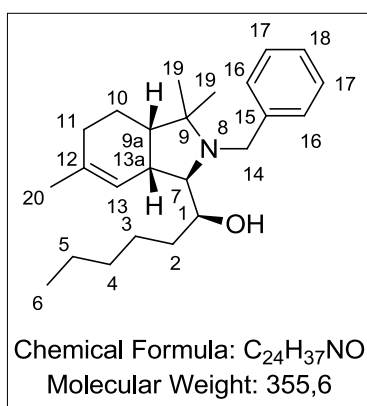
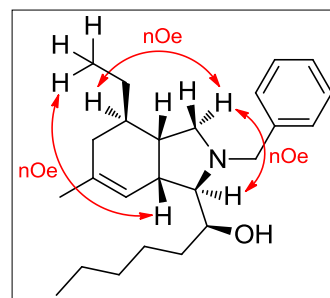
To a stirred solution of 2-hydroxyheptanal **337** (32 mg, 0.25 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 0.6 mL) was added *N*-allylbenzylamine **370** (38 μ L, 0.25 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **35** (14 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 5:95 to 15:85) to afford product **378** (32 mg, 0.10 mmol, 78%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{25} +86.00$ (*c* 0.80, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.18 (m, 5H, H16, H17, H18), 5.16 (s, 1H, H13), 3.95 (d, $J_{14,14} = 13.0$ Hz, 1H, H14), 3.73-3.68 (m, 1H, H1), 3.25 (d, $J_{14,14} = 13.0$ Hz, 1H, H14), 2.77 (s, 1H, H9), 2.67 (s, 1H, H13a), 2.24 (s, 1H, H7), 2.20-2.13 (m, 2H, H9, H9a), 1.86-1.75 (m, 2H, H11), 1.63 (s, 3H, H19), 1.58-1.49 (m, 4H, H2, H10, H3), 1.42-1.36 (m, 2H, H2, H10), 1.32-1.30 (m, 4H, H4, H5), 0.88 (t, $J_{6,5} = 6.5$ Hz, 3H, H6). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 139.74 (C15), 132.32 (C12), 128.90 (C16), 128.55 (C17), 127.25 (C18), 124.41 (C13), 75.82 (C7), 69.62 (C1), 59.02 (C14), 56.17 (C9), 37.17 (C13a), 35.05 (C9a), 33.03 (C2), 32.29 (C4), 26.48 (C3), 25.95 (C11), 24.35 (C19), 22.85 (C5), 22.67 (C10), 14.29 (C6). IR 3478, 2922, 1452, 1071 cm⁻¹. ESIHRMS $m/z = 328.2635$. C₂₂H₃₄NO requires 328.2640.



(1S)-1-[(1R,3aS,4R,7aR)-2-benzyl-4-ethyl-6-methyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-1-yl]hexan-1-ol (379)

To a stirred solution of 2-hydroxyheptanal **337** (49 mg, 0.38 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (1:1, 0.18 mL) was added amine **370** (66 mg, 0.38 mmol, 2.0 equiv) in DCM (0.72 mL) then boronic acid **309** (21 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 1h30. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 5:95 to 2:8) to afford product **379** (52 mg, 0.15 mmol, 78%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{20} +56.43$ (*c* 0.70, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 5.18 (s, 1H, H13), 3.99 (d, $J_{14,14} = 13$ Hz, 1H, H14), 3.77-3.75 (m, 1H, H1), 3.26 (d, $J_{14,14} = 13$ Hz, 1H, H14), 2.86 (t, $J_{9,9} = 8.5$ Hz, $J_{9,9a} = 6.5$ Hz, 1H, H9 β), 2.67 (s, 1H, H13a), 2.29 (s, 1H, H7), 2.20 (t, $J_{9,9} = 8.5$

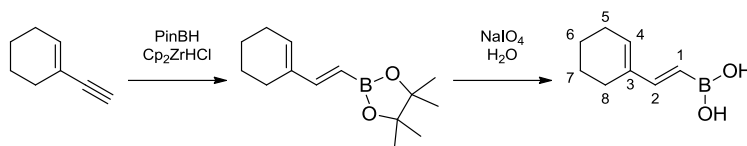
Hz, $J_{9,9a} = 10.5$ Hz, 1H, H_{9a}), 2.04-1.95 (m, 2H, H_{9a}, H₁₁), 1.66 (s, 4H, H₁₁, H₂₁), 1.61-1.56 (m, 1H, H₂), 1.45-1.39 (m, 3H, H₂, H₁₀), 1.35-1.21 (m, 8H, H₃, H₄, H₅, H₁₉), 0.92 (t, $J_{6,5} = 6.5$ Hz, 3H, H₆), 0.85 (t, $J_{19,18} = 7.5$ Hz, 3H, H₂₀). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 139.76 (C₁₅), 130.35 (C₁₂), 128.88 (C₁₆), 128.54 (C₁₇), 127.22 (C₁₈), 123.56 (C₁₃), 75.33 (C₇), 69.60 (C₁), 58.96 (C₁₄), 57.47 (C₉), 40.05 (C_{9a}), 35.27 (C_{13a}), 35.17 (C₁₀), 33.06 (C₂), 32.32 (C₄), 31.24 (C₁₁), 27.07 (C₁₉), 26.54 (C₃), 24.57 (C₂₁), 22.88 (C₅), 14.30 (C₆), 12.46 (C₂₀). **IR** 3473, 2926, 1454, 1028, 736, 699 cm⁻¹. **ESIHRMS** $m/z = 356.2955$. C₂₄H₃₈NO requires 356.2953.



(1S)-1-[(1R,3aS,7aR)-2-benzyl-3,3,6-trimethyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-1-yl]hexan-1-ol (380)

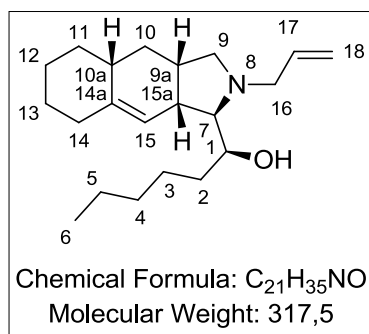
To a stirred solution of 2-hydroxyheptanal **337** (49 mg, 0.38 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (1:1, 0.18 mL) was added amine **377** (66 mg, 0.38 mmol, 2.0 equiv) in DCM (0.72 mL) then boronic acid **309** (21 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 1h30. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 0:1 to 1:9) to afford product **380** (36 mg, 0.10 mmol, 54%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{25} -36.13$ (c 0.75, CHCl₃). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.29 (m, 4H, H₁₆, H₁₇), 7.24-7.20 (m, 1H, H₁₈), 5.25 (s, 1H, H₁₃), 3.97 (d, $J_{14,14} = 15.0$ Hz, 1H, H₁₄), 3.31 (d, $J_{14,14} = 15.0$ Hz, 1H, H₁₄), 3.25-3.20 (m, 1H, H₁), 2.72-2.67 (m, 1H, H_{13a}), 2.53 (dd, $J_{7,13a} = 6.0$ Hz, $J_{7,1} = 2.5$ Hz, 1H, H₇), 1.98-1.94 (m, 1H, H₂), 1.88-1.84 (m, 2H, H₁₀, H_{9a}), 1.73-1.69 (m, 1H, H₂), 1.65 (s, 3H, H₂₀), 1.33-1.18 (m, 6H, H₃, H₄, H₅), 1.10 (s, 3H, H₁₉), 1.01 (s, 3H, H₁₉), 0.86 (t, $J_{6,5} = 7.0$ Hz, 3H, H₆). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 142.56 (C₁₅), 132.60 (C₁₂), 128.65 (C₁₇), 127.88 (C₁₆), 127.01 (C₁₈), 124.98 (C₁₃), 75.96 (C₇), 69.43 (C₁), 65.25 (C₉), 53.02 (C₁₄), 45.44 (C_{9a}), 35.10 (C₁₃), 32.68 (C₂ or C₃), 32.11 (C₄), 29.12 (C₁₉), 27.71 (C₁₁), 26.28 (C₂ or C₃), 24.18 (C₂₀), 22.77 (C₅), 20.61 (C₁₀), 17.10 (C₁₉), 14.30 (C₆). **IR** 3501, 2921, 1451, 1184, 745 cm⁻¹. **ESIHRMS** $m/z = 356.2952$. C₂₄H₃₈NO requires 356.2953.

- [(*E*)-2-(cyclohex-1-en-1-yl)ethenyl]boronic acid (**383**)



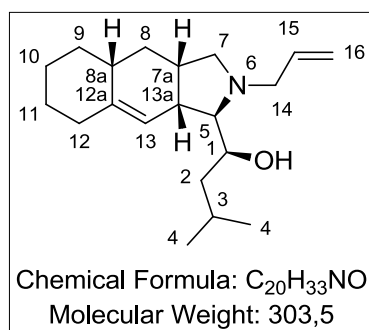
To a flask containing Cp_2ZrHCl (55 mg, 0.21 mmol, 0.05 equiv) at 0°C under argon atmosphere was added pinacolborane (0.68 mL, 4.68 mmol, 1.1 equiv) then dropwise 1-ethynylcyclohexene **381** (0.5 mL, 4.26 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min and at room temperature for 48 h. The crude reaction was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 0:1 to 4:6) to afford 2-[(*E*)-2-(cyclohex-1-en-1-yl)ethenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **382** (840 mg, 3.59 mmol, 84%) as a colorless oil (NMR data consistent with those reported in the literature²⁶¹). To a stirred solution of 2-[(*E*)-2-(cyclohex-1-en-1-yl)ethenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **382** (840 mg, 3.59 mmol, 1.0 equiv) in acetone (120 mL) were added an aqueous solution of NH_4OAc (75 mL, 0.1M) and NaIO_4 (2.30 g, 10.8 mmol, 3.0 equiv). The cloudy mixture was stirred at room temperature for 24 h. Acetone was removed under reduced pressure, the aqueous phase was diluted with aqueous NaOH (2 M, 50 mL) and washed with AcOEt/heptane (2:8, 2 x 80 mL). After cautious acidification to $\text{pH}=3$ with aqueous HCl (2 M), the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 80 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the boronic acid **383** (520 mg, 3.42 mmol, 95%) as a light yellow solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J_{2,1} = 18.0$ Hz, 1H, H2), 6.08 (s, 1H, H4), 5.54 (d, $J_{1,2} = 18.0$ Hz, 1H, H1), 2.22-2.18 (m, 4H, H5, H8), 1.71-1.68 (m, 2H, H7), 1.63-1.60 (m, 2H, H6). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 140.46 (C2), 130.05 (C3), 109.79 (C4), 26.01 (C7), 24.00 (C6), 22.76 (C5), 22.59 (C8). **IR** 3211, 2929, 1601, 1315, 1281, 993 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 151.0930$. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BO}_2$ requires 151.0930. The boronic acid **383** was stored at -20°C under argon atmosphere as room temperature samples readily decomposed.

²⁶¹ Winternheimer, D. J.; Merlic, C. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2508-2510.



(1S)-1-[(1R,3aS,4aR,9aR)-2-(prop-2-en-1-yl)-2,3,3a,4,4a,5,6,7,8,9a-decahydro-1H-benzo[f]isoindol-1-yl]hexan-1-ol (384)

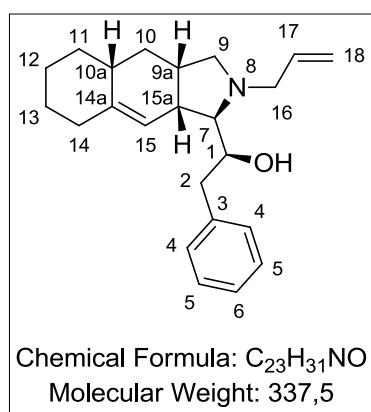
To a stirred solution of 2-hydroxy-heptanal **337** (53 mg, 0.41 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 1.2 mL) was added diallylamine (50 μ L, 0.41 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **383** (31 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane/Et₃N 1:9:0 to 40:59.8:0.2) to afford product **384** (54 mg, 0.17 mmol, 83%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{20}$ -48.62 (*c* 0.65, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.91-5.78 (m, 1H, H17), 5.30-5.27 (m, 1H, H15), 5.19 (d, $J_{18trans,17} = 17.0$ Hz, 1H, H18_{trans}), 5.12 (d, $J_{18cis,17} = 10.5$ Hz, 1H, H18_{cis}), 4.01 (br s, 1H, OH), 3.75-3.70 (m, 1H, H1), 3.45 (dd, $J_{16,16} = 14.0$ Hz, $J_{16,17} = 6.5$ Hz, 1H, H16), 3.33 (dd, $J_{9,9} = 10.5$ Hz, $J_{9,9a} = 6.5$ Hz, 1H, H9), 3.07 (dd, $J_{16,16} = 14.0$ Hz, $J_{16,17} = 7.5$ Hz, 1H, H16), 2.69-2.60 (m, 1H, H15a), 2.54 (dd, $J_{7,15a} = 8.5$ Hz, $J_{7,1} = 2.5$ Hz, 1H, H7), 2.36 (dd, $J_{9,9} = 10.5$ Hz, $J_{9,9a} = 4.0$ Hz, 1H, H9), 2.24-2.18 (m, 1H, H10a), 2.15-2.07 (m, 1H, H9a), 2.00-1.91 (m, 2H, CH₂), 1.83-1.69 (m, 4H, CH₂), 1.63-1.51 (m, 2H, CH₂), 1.47-1.28 (m, 7H, CH₂), 1.23-1.09 (m, 2H, CH₂), 1.03-0.94 (m, 1H, CH₂), 0.89 (t, $J_{6,5} = 6.5$ Hz, 3H, H6). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.46 (C14a), 135.38 (C17), 120.43 (C15), 117.63 (C18), 73.32 (C7), 68.98 (C1), 58.67 (C9), 57.76 (C16), 38.11 (C15a), 36.60 (C10a), 35.99 (C9a), 35.56 (CH₂), 35.54 (CH₂), 35.02 (CH₂), 33.53 (CH₂), 32.24 (CH₂), 27.81 (CH₂), 26.74 (CH₂), 26.50 (CH₂), 22.86 (CH₂), 14.27 (C6). IR 3437, 2918, 2852, 1446, 1294, 1080, 1056, 916 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 318.2795. C₂₁H₃₆NO requires 318.2797.



(1S)-3-methyl-1-[(1R,3aS,4aR,9aR)-2-(prop-2-en-1-yl)-2,3,3a,4,4a,5,6,7,8,9a-decahydro-1H-benzo[f]isoindol-1-yl]butan-1-ol (385)

To a stirred solution of 2-hydroxy-4-methyl-pentanal **346** (45 mg, 0.39 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 1 mL) was added diallylamine (48 μ L, 0.39 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **383** (29 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane/Et₃N 0:1:0 to

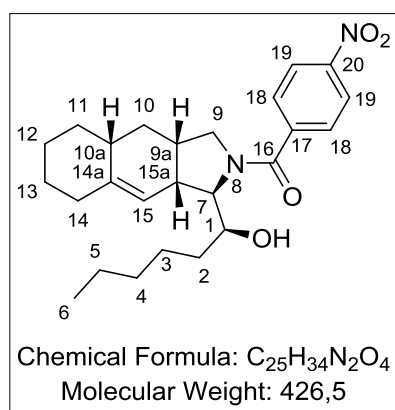
30:69.8:0.2) to afford product **385** (38 mg, 0.13 mmol, 66%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{20}$ -42.18 (c 0.78, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.90-5.78 (m, 1H, H15), 5.29 (m, 1H, H13), 5.17 (d, $J_{16\text{trans},15} = 17.0$ Hz, 1H, H16_{trans}), 5.08 (d, $J_{16\text{cis},15} = 10.0$ Hz, 1H, H18_{cis}), 3.81-3.76 (m, 1H, H1), 3.43 (dd, $J_{14,14} = 14.0$ Hz, $J_{14,15} = 5.0$ Hz, 1H, H14), 3.27 (dd, $J_{7,7} = 10.0$ Hz, $J_{7,7a} = 6.5$ Hz, 1H, H7), 3.03 (dd, $J_{14,14} = 14.0$ Hz, $J_{14,15} = 7.5$ Hz, 1H, H14), 2.63-2.55 (m, 1H, H13a), 2.46 (dd, $J_{5,13a} = 8.5$ Hz, $J_{5,1} = 3.0$ Hz, 1H, H5), 2.32 (dd, $J_{7,7} = 10.0$ Hz, $J_{7,7a} = 4.0$ Hz, 1H, H7), 2.22-2.18 (m, 1H, H8a), 2.13-2.03 (m, 1H, H7a), 1.96-1.91 (m, 2H, CH_2), 1.84-1.71 (m, 5H, CH_2), 1.37-1.30 (m, 2H, CH_2), 1.18-1.12 (m, 2H, CH_2), 0.95 (dd, $J_{4,4} = 14.0$ Hz, $J_{4,3} = 6.5$ Hz, 6H, H4). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 141.12 (C12a), 136.44 (C15), 120.79 (C13), 116.56 (C16), 73.25 (C5), 67.01 (C1), 58.94 (C7), 57.77 (C14), 42.23 (C2), 38.12 (C13a), 36.62 (C8a), 36.16 (C7a), 35.52 (CH_2), 35.06 (CH_2), 29.86 (CH_2), 27.79 (CH_2), 26.50 (CH_2), 25.52 (C3), 23.76 (C4), 22.42 (C4). IR 3459, 2921, 2852, 1447, 1294, 1078, 917 cm^{-1} . ESIHRMS $m/z = 304.2641$. $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NO}$ requires 304.2640.



(1S)-2-phenyl-1-[(1R,3aS,4aR,9aR)-2-(prop-2-en-1-yl)-2,3,3a,4,4a,5,6,7,8,9a-decahydro-1H-benzo[f]isoindol-1-yl]ethanol (386)

To a stirred solution of 2-hydroxy-3-phenylpropanal **347** (45 mg, 0.30 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 0.8 mL) was added diallylamine (37 μL , 0.30 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **383** (23 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane/ Et_3N 5:94.8:0.2 to 25:74.8:0.2) to afford product **386** (44 mg, 0.13 mmol, 86%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{20}$ -31.33 (c 0.60, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.18 (m, 5H, H_{Ar}), 5.86-5.73 (m, 1H, H17), 5.42-5.41 (m, 1H, H15), 5.14 (d, $J_{18\text{trans},17} = 17.0$ Hz, 1H, H18_{trans}), 5.06 (d, $J_{18\text{cis},17} = 10.0$ Hz, 1H, H18_{cis}), 3.97-3.91 (m, 1H, H1), 3.41 (dd, $J_{16,16} = 14.0$ Hz, $J_{16,17} = 5.0$ Hz, 1H, H16), 3.30 (dd, $J_{9,9} = 10.0$ Hz, $J_{9,9a} = 6.5$ Hz, 1H, H9), 3.01 (dd, $J_{16,16} = 14.0$ Hz, $J_{16,17} = 7.5$ Hz, 1H, H16), 2.91-2.80 (m, 2H, H2), 2.76-2.69 (m, 1H, H15a), 2.60 (dd, $J_{7,15a} = 8.5$ Hz, $J_{7,1} = 3.0$ Hz, 1H, H7), 2.34 (dd, $J_{9,9} = 10.0$ Hz, $J_{9,9a} = 4.0$ Hz, 1H, H9), 2.26-2.21 (m, 1H, H10a), 2.17-2.09 (m, 1H, H9a), 2.03-1.95 (m, 2H, H14), 1.85-1.71 (m, 4H, CH_2), 1.37-1.33 (m, 1H, CH_2), 1.21-1.15 (m, 1H, CH_2), 1.06-0.97 (m, 1H, CH_2), 0.90-0.83 (m, 1H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)

δ 141.61 (C14a), 140.19 (C3), 136.14 (C17), 129.31 (C5), 128.55 (C4), 126.35 (C6), 120.58 (C15), 116.85 (C18), 72.96 (C7), 70.92 (C1), 58.88 (C9), 57.77 (C16), 39.95 (C2), 38.48 (C15a), 36.70 (C14), 36.18 (C10a), 35.63 (CH₂), 35.59 (CH₂), 35.03 (C9a), 27.83 (CH₂), 26.56 (CH₂). **IR** 3433, 2919, 2851, 1447, 1095, 1040, 916 cm⁻¹. **ESIHRMS** m/z = 338.2484. C₂₃H₃₂NO requires 338.2484.



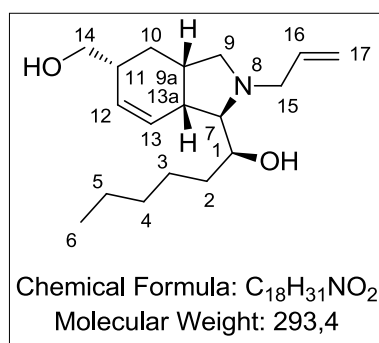
{(1*R*,3*aS*,4*aR*,9*aR*)-1-[(1*S*)-1-hydroxyhexyl]-1,3,3*a*,4,4*a*,5,6,7,8,9*a*-decahydro-2*H*-benzo[*f*]isoindol-2-yl}(4-nitrophenyl)methanone (387)

A solution of **384** (58 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) in dry and degassed DCM (3 mL) was added to a flask containing tetrakis(triphenylphosphine)palladium (2.1 mg, 1.82 μ mol, 0.01 equiv) and *N,N'*-dimethylbarbituric acid (85 mg, 0.55 mmol, 3.0 equiv) under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred at 45°C for 12 h. Solvent was removed under reduced pressure. To the residue was added pyridine (8 mL) and 4-nitrobenzoyl chloride (169 mg, 0.91 mmol, 5.0 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure. To the residue was added methanol (20mL) and oven-dried K₂CO₃ (379 mg, 2.74 mmol, 15 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 1 h and filtered on Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 0:1 to 3:7) to afford product **387** (54 mg, 0.13 mmol, 69%) as a white solid. Recrystallization: slow evaporation of ether solution. $[\alpha]_D^{20}$ +80.80 (*c* 0.50, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, $J_{19,18}$ = 9.0 Hz, 1H, H19), 7.66 (d, $J_{18,19}$ = 9.0 Hz, 1H, H18), 5.43 (s, 1H, H15), 4.09 (d, $J_{7,15a}$ = 9.5 Hz, 1H, H7), 3.94 (s, 1H, H1), 3.66 (dd, $J_{9,9}$ = 11.0 Hz, $J_{9,9a}$ = 5.5 Hz, 1H, H9), 3.15 (d, $J_{9,9}$ = 11.0 Hz, 1H, H9), 2.56 (m, 1H, H15a), 2.26 (m, 1H, H10a), 2.13-2.07 (m, 1H, H9a), 2.03-1.95 (m, 2H, CH₂), 1.83-1.75 (m, 3H, CH₂), 1.68-1.65 (m, 2H, CH₂), 1.53-1.41 (m, 4H, CH₂), 1.37-1.31 (m, 4H, CH₂), 1.28-1.18 (m, 2H, CH₂), 1.05-0.98 (m, 1H, CH₂), 0.90 (t, $J_{6,5}$ = 6.5 Hz, 3H, H6). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.56 (C16), 148.80 (C17), 142.81 (C14a), 142.39 (C20), 128.37 (C18), 124.00 (C19), 118.39 (C15), 72.36 (C1), 70.18 (C7), 57.46 (C9), 39.92 (C15a), 36.51 (C9a), 36.18 (C10a), 35.22 (CH₂), 34.98 (CH₂), 32.87 (CH₂), 32.22 (CH₂), 32.14 (CH₂), 27.31 (CH₂), 26.19 (CH₂), 26.08 (CH₂), 22.89 (CH₂), 14.30 (C6). **IR** 3433,

2929, 1610, 1592, 1520, 1446, 1341 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 427.2595$. $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ requires 427.2597. mp 129-131°C.

- **[(1*E*,3*E*)-5-hydroxypenta-1,3-dien-1-yl]boronic acid (390)**

To a flask containing commercially available (2*E*)-pent-2-en-4-yn-1-ol **388** (2.00 g, 21.9 mmol, 1.0 equiv) at 0°C under argon atmosphere was added catecholborane (5.1 mL, 48.2 mmol, 2.2 equiv) over 15 min with a syringe pump. The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 h and at room temperature for 12 h. To the reaction was added DCM/MeOH (4:1, 15 mL) and the solution was directly purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 1:1 to elute catechol then AcOEt/MeOH 95:5) to afford product **390** (1.73 g, 13.5 mmol, 62%) as a white foam (NMR data consistent with those reported in the literature²⁶²).

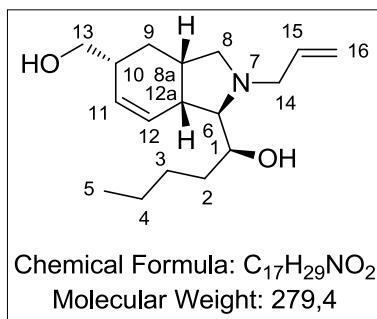


(1*S*)-1-[(1*R*,3*aS*,5*R*,7*aR*)-5-(hydroxymethyl)-2-(prop-2-en-1-yl)-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-1-yl]hexan-1-ol (391)

To a stirred solution of 2-hydroxyheptanal **337** (51 mg, 0.39 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (1:1, 1 mL) was added diallylamine (48 μL , 0.39 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **390** (25 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH/ Et_3N 1:0:0 to 94.8:5:0.2) to afford product **391** (54 mg, 0.18 mmol, 94%) as a yellow oil. **Gram-scale synthesis:** to a stirred solution of 2-hydroxyheptanal **337** (1.30 g, 10.0 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (1:1, 25 mL) was added diallylamine (1.23 mL, 10.0 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **390** (640 mg, 5.00 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 50°C for 16 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH/ Et_3N 1:0:0 to 94.8:5:0.2) to afford product **391** (1.32 g, 4.50 mmol, 90%) as a yellow oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -20.12$ (c 0.80, CHCl_3). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 5.90-5.76 (m, 2H, H16, H13), 5.69 (d, $J_{12,13} = 10.5$ Hz, 1H, H12), 5.17 (d, $J_{17,16} = 17.0$ Hz, 1H, H17_{trans}), 5.11 (d, $J_{17,16} = 10.0$ Hz, 1H, H17_{cis}), 3.75-3.70 (m, 1H, H1), 3.57 (d, $J_{14,10} = 6.0$ Hz, 2H, H14), 3.45 (dd, $J_{15,15} = 14.0$ Hz,

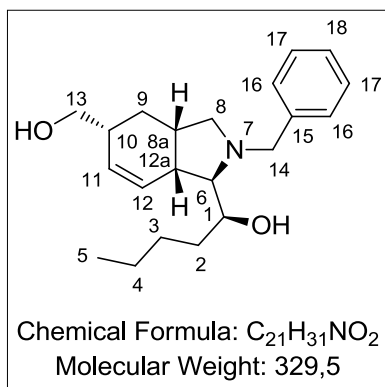
²⁶² Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2435-2454.

$J_{15,16} = 5.0$ Hz, 1H, H15), 3.38 (dd, $J_{9,9} = 9.0$ Hz, $J_{9,9a} = 3.0$ Hz, 1H, H9), 2.97 (dd, $J_{15,15} = 14.0$ Hz, $J_{15,16} = 7.5$ Hz, 1H, H15), 2.74-2.67 (m, 1H, H13a), 2.47 (dd, $J_{7,13a} = 9.0$ Hz, $J_{7,1} = 2.5$ Hz, 1H, H7), 2.31-2.22 (m, 3H, H9, H9a, H11), 1.81 (dt, $J_{10,10} = 13.0$ Hz, $J_{10,11} = 5.0$ Hz, $J_{10,9a} = 5.0$ Hz, 1H, H10), 1.61-1.50 (m, 2H, H2), 1.45-1.32 (m, 6H, H3, H4, H5), 1.15 (q, $J_{10,10} = 13.0$ Hz, $J_{10,11} = 11.0$ Hz, $J_{10,9a} = 11.0$ Hz, 1H, H10), 0.90 (t, $J_{6,5} = 7.0$ Hz, 3H, H6). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 135.94 (C16), 130.51 (C13), 129.30 (C12), 117.04 (C17), 72.43 (C7), 68.97 (C1), 67.21 (C14), 59.85 (C9), 57.27 (C15), 38.23 (C11), 37.69 (C13a), 35.74 (C9a), 33.41 (C2), 32.25 (C3), 30.47 (C10), 26.88 (C4), 22.83 (C5), 14.28 (C6). **IR** 3378, 2922, 1644, 1418, 1295, 1040, 917 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 294.2434$. $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NO}_2$ requires 294.2433.



(1S)-1-[(1R,3aS,5R,7aR)-5-(hydroxymethyl)-2-(prop-2-en-1-yl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-1-yl]pentan-1-ol
(392)

To a stirred solution of 2-hydroxyhexanal **349** (78 mg, 0.67 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (1:1, 1.6 mL) was added diallylamine (83 μL , 0.67 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **390** (43 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH/ NH_4OH 98.8:1:0.2 to 91.8:8:0.2) to afford product **392** (73 mg, 0.26 mmol, 78%) as a yellow oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -24.75$ (c 0.59, CHCl_3). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 5.90-5.76 (m, 2H, H15, H12), 5.69 (d, $J_{11,12} = 10.5$ Hz, 1H, H11), 5.17 (d, $J_{16,15} = 17.0$ Hz, 1H, H16_{trans}), 5.11 (d, $J_{16,15} = 10.0$ Hz, 1H, H16_{cis}), 3.75-3.70 (m, 1H, H1), 3.57 (d, $J_{13,10} = 6.0$ Hz, 2H, H13), 3.45 (dd, $J_{14,14} = 14.0$ Hz, $J_{14,15} = 5.0$ Hz, 1H, H14), 3.38 (dd, $J_{8,8} = 9.0$ Hz, $J_{8,8a} = 3.0$ Hz, 1H, H8), 2.97 (dd, $J_{14,14} = 14.0$ Hz, $J_{14,15} = 7.5$ Hz, 1H, H14), 2.74-2.67 (m, 1H, H12a), 2.47 (dd, $J_{6,12a} = 9.0$ Hz, $J_{6,1} = 2.5$ Hz, 1H, H6), 2.31-2.22 (m, 3H, H8, H8a, H10), 1.81 (dt, $J_{9,9} = 13.0$ Hz, $J_{9,10} = 5.0$ Hz, $J_{9,8a} = 5.0$ Hz, 1H, H9), 1.61-1.50 (m, 2H, H2), 1.46-1.25 (m, 4H, H3, H4), 1.15 (q, $J_{9,9} = 13.0$ Hz, $J_{9,10} = 11.0$ Hz, $J_{9,8a} = 11.0$ Hz, 1H, H9), 0.92 (t, $J_{5,4} = 7.0$ Hz, 3H, H5). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 135.70 (C15), 130.43 (C12), 129.35 (C11), 117.31 (C16), 72.55 (C6), 68.91 (C1), 67.20 (C13), 59.77 (C8), 57.34 (C14), 38.21 (C10), 37.67 (C12a), 35.73 (C8a), 33.14 (C2), 30.41 (C9), 29.33 (C3), 23.06 (C4), 14.27 (C5). **IR** 3388, 2927, 1644, 1418, 1281, 1039, 917 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 280.2278$. $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ requires 280.2276.

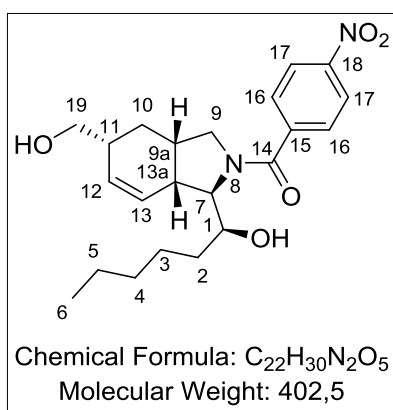


(1S)-1-[(1R,3aS,5R,7aR)-2-benzyl-5-(hydroxymethyl)-

2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-1-yl]pentan-1-ol (393)

To a stirred solution of 2-hydroxyhexanal **349** (78 mg, 0.67 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 1.6 mL) was added *N*-allylbenzylamine (105 μ L, 0.67 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **390** (43 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave

irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH/NH₄OH 98.8:1:0.2 to 94.8:5:0.2) to afford product **393** (90 mg, 0.27 mmol, 81%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{20} +27.23$ (*c* 0.83, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 5.81 (d, *J*_{12,11} = 10.0 Hz, 1H, H12), 5.71 (d, *J*_{11,12} = 10.0 Hz, 1H, H11), 4.06 (d, *J*_{14,14} = 13.0 Hz, 1H, H14), 3.82 (s, 1H, H1), 3.59-3.53 (m, 2H, H13), 3.37 (d, *J*_{14,14} = 13.0 Hz, 1H, H14), 3.24 (t, *J*_{8,8} = 9.0 Hz, 1H, H8), 2.73 (s, 1H, H12a), 2.56 (d, *J*_{6,12a} = 9.0 Hz, 1H, H6), 2.26-2.20 (m, 3H, H8, H8a, H10), 1.80-1.77 (m, 1H, H9), 1.66-1.55 (m, 2H, H2), 1.50-1.45 (m, 1H, H3), 1.38 (s, 3H, H3, H4), 1.14 (q, *J*_{9,9} = 12.0 Hz, 1H, H9), 0.93 (t, *J*_{5,4} = 7.0 Hz, 3H, H5). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 139.45 (C15), 130.47 (C12), 129.35 (C11), 128.71 (C16), 128.57 (C17), 127.24 (C18), 73.14 (C6), 69.08 (C1), 67.14 (C13), 60.17 (C8), 59.23 (C14), 38.11 (C10), 37.54 (C12a), 35.72 (C8a), 33.04 (C2), 30.35 (C9), 29.32 (C3), 23.06 (C4), 14.27 (C5). IR 3395, 2927, 1453, 1071, 1029 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 330.2433. C₂₁H₃₂NO₂ requires 330.2433.



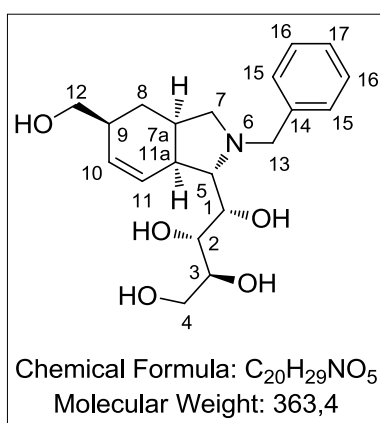
(1R,3aS,5R,7aR)-1-[(1S)-1-hydroxyhexyl]-5-

(hydroxymethyl)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydro-2H-isoindol-2-yl][(4-nitrophenyl)methanone (394)

A solution of **391** (46 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) in dry and degassed DCM (3 mL) was added to a flask containing tetrakis(triphenylphosphine)palladium (1.8 mg, 1.56 μ mol, 0.01 equiv) and *N,N'*-dimethylbarbituric acid (73 mg, 0.47 mmol, 3.0 equiv) under argon atmosphere. The resulting

mixture was stirred at 45°C for 12 h. Solvent was removed under reduced pressure. To the residue was added pyridine (8 mL) and 4-nitrobenzoyl chloride (146 mg, 0.78 mmol, 5.0 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 48 h. Solvent was removed under reduced pressure. To the residue was added methanol (20mL) and oven-dried K₂CO₃ (325

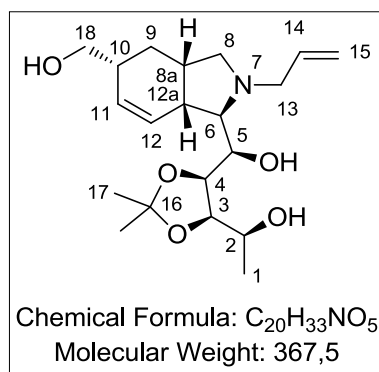
mg, 2.35 mmol, 15 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 1 h and filtered on Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH 1:0 to 98:2) to afford product **394** (50 mg, 0.12 mmol, 79%) as a white solid. Recrystallization: slow evaporation of chloroform solution. $[\alpha]_D^{20} +84.67$ (*c* 0.30, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J*_{17,16} = 8.5 Hz, 1H, H17), 7.66 (d, *J*_{16,17} = 8.5 Hz, 1H, H16), 5.87 (d, *J*_{13,12} = 10.0 Hz 1H, H13), 5.74 (d, *J*_{12,13} = 10.0 Hz, 1H, H12), 4.07 (d, *J*_{7,9a} = 9.0 Hz, 1H, H7), 3.97 (s, 1H, H1), 3.73 (dd, *J*_{9,9} = 11.0 Hz, *J*_{9,9a} = 5.5 Hz, 1H, H9), 3.55-3.49 (m, 2H, H19), 3.19 (d, *J*_{9,9} = 11.0 Hz, 1H, H9), 2.70 (s, 1H, H13a), 2.33 (s, 1H, H11), 2.26-2.20 (m, 1H, H9a), 1.96-1.81 (m, 2H, CH₂), 1.63-1.36 (m, 5H, CH₂), 1.32 (s, 2H, CH₂), 1.07 (q, *J*_{10,10} = 12.5 Hz, 1H, H10), 0.89 (s, 3H, H6). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.27 (C14), 148.86 (C15), 142.62 (C18), 129.74 (C12), 128.45 (C16), 128.06 (C13), 123.99 (C17), 72.28 (C1), 69.29 (C7), 66.84 (C19), 57.50 (C9), 39.19 (C13a), 38.26 (C11), 36.55 (C9a), 32.50 (CH₂), 32.11 (CH₂), 27.77 (C10), 26.15 (CH₂), 22.85 (CH₂), 14.27 (C6). **IR** 3378, 2930, 1739, 1596, 1524, 1442, 1350 cm⁻¹. **ESIHRMS** *m/z* = 403.2234. C₂₂H₃₁N₂O₅ requires 403.2233. mp 169-171°C.



(1S,2S,3R)-1-[(1S,3aR,7aS)-2-benzyl-5-(hydroxymethyl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-1-yl]butane-1,2,3,4-tetrol (395)

To a stirred solution of D-ribose (174 mg, 1.16 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (1:1, 3.0 mL) was added *N*-allylbenzylamine **370** (181 μL, 1.16 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **390** (74 mg, 0.58 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/EtOH/NH₄OH 97.5:2:0.5 to 84:15:1) to afford product **395** (166 mg, 0.46 mmol, 79%) as a brown oil. $[\alpha]_D^{20} -28.00$ (*c* 0.90, MeOH). **¹H NMR** (500 MHz, MeOD) δ 7.29-7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 5.82 (d, *J*_{11,10} = 10.0 Hz, 1H, H11), 5.69 (d, *J*_{10,11} = 10.0 Hz, 1H, H10), 4.23 (d, *J*_{13,13} = 13.0 Hz, 1H, H13), 3.91 (d, *J*_{1,5} = 8.5 Hz, 1H, H1), 3.83-3.80 (m, 1H, H3), 3.76-3.72 (m, 2H, H2, H4), 3.65 (dd, *J*_{4,4} = 11.5 Hz, *J*_{4,3} = 6.0 Hz, 1H, H4), 3.42-3.36 (m, 3H, H12, H13), 3.09 (t, *J*_{7,7} = 9.5 Hz, 1H, H7), 2.87 (d, *J*_{5,1} = 8.5 Hz, 1H, H5), 2.71 (s, 1H, H11a), 2.21-2.10 (m, 3H, H7, H7a, H9), 1.74-1.70 (m, 1H, H8), 1.10-1.03 (m, 1H, H8). **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 140.35 (C14), 130.73 (C10), 130.23 (C15), 130.07

(C11), 129.49 (C16), 128.28 (C17), 74.59 (C3), 74.24 (C2), 73.24 (C1 or C5), 73.20 (C1 or C5), 67.47 (C12), 64.52 (C4), 61.55 (C13), 60.73 (C7), 40.57 (C11a), 39.42 (C9), 36.59 (C7a), 31.34 (C8). **IR** 3320, 2917, 1078, 1054, 1040, 737 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 364.2118$. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ requires 364.2124.



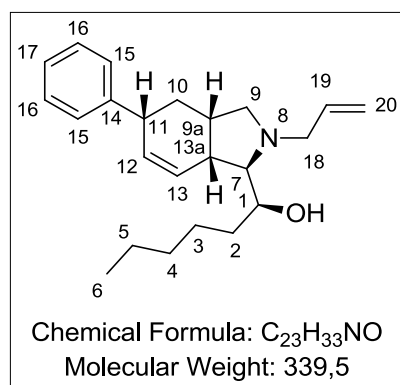
(5R)-1-deoxy-5-C-[(1R,3aS,5R,7aR)-5-(hydroxymethyl)-2-(prop-2-en-1-yl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-1-yl]-3,4-O-(1-methylethylidene)-L-arabinitol (397)

To a stirred solution of protected L-fucose **396** (40 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (1:1, 0.5 mL) was added diallylamine (24 μL , 0.20 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **390** (12.5 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/*i*PrOH/ NH_4OH 94.5:5:0.5) to afford product **397** (21 mg, 0.06 mmol, 58%) as a brown oil. $[\alpha]_D^{20} +7.37$ (c 0.38, CHCl_3). **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 5.99 (dt, $J_{11,12} = 10.0$ Hz, $J_{11,10} = 3.0$ Hz, 1H, H11), 5.89-5.81 (m, 1H, H14), 5.69 (d, $J_{12,11} = 10.0$ Hz, 1H, H12), 5.20 (d, $J_{15\text{trans},14} = 17.0$ Hz, 1H, H15 $_{\text{trans}}$), 5.14 (d, $J_{15\text{cis},14} = 10.0$ Hz, 1H, H15 $_{\text{cis}}$), 4.25 (d, $J_{4,3} = 7.0$ Hz, 1H, H4), 3.99 (q, $J_{2,1} = 6.5$ Hz, 1H, H2), 3.94 (d, $J_{3,4} = 7.0$ Hz, 1H, H3), 3.89 (d, $J_{5,6} = 4.0$ Hz, 1H, H5), 3.58 (d, $J_{18,10} = 6.0$ Hz, 2H, H18), 3.47 (dd, $J_{13,13} = 14.0$ Hz, $J_{13,14} = 4.5$ Hz, 1H, H13), 3.39 (dd, $J_{8,8} = 10.5$ Hz, $J_{8,8a} = 6.5$ Hz, 1H, H8), 3.17 (dd, $J_{13,13} = 14.0$ Hz, $J_{13,14} = 7.5$ Hz, 1H, H13), 2.87-2.83 (m, 1H, H12a), 2.71-2.67 (m, 1H, H6), 2.45 (d, $J_{8,8} = 10.5$ Hz, 1H, H8), 2.33-2.27 (m, 2H, H8a, H10), 1.83-2.78 (m, 1H, H9), 1.59 (s, 3H, H17), 1.40 (s, 3H, H17), 1.28-1.25 (m, 4H, H1, H9). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 130.58 (C11), 129.05 (C12), 108.84 (C16), 81.65 (C3), 76.01 (C4), 73.04 (C6), 67.39 (C5), 67.26 (C18), 65.93 (C2), 59.25 (C8), 58.61 (C13), 39.94 (C12a), 38.38 (C10), 36.63 (C8a), 29.93 (C9), 26.67 (C17), 25.29 (C17), 20.22 (C1). **IR** 3360, 2924, 1445, 1372, 1214, 1040, 1010, 749 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 368.2435$. $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ requires 368.2437.

- **[(1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl]boronic acid (400)**

To a flask containing Cp_2ZrHCl (50 mg, 0.19 mmol, 0.05 equiv) at 0°C under argon atmosphere was added pinacolborane (0.62 mL, 4.29 mmol, 1.1 equiv) then dropwise (1E)-but-1-en-3-yn-1-ylbenzene **398** (500 mg, 3.90 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was

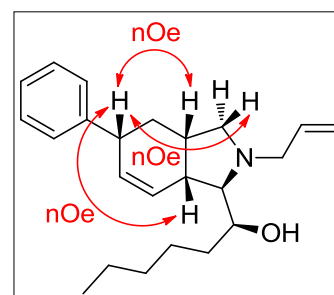
stirred at 0°C for 30 min and at room temperature for 48 h. The crude reaction was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 0:1 to 4:6) to afford 4,4,5,5-tetramethyl-2-[(1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl]-1,3,2-dioxaborolane **399** (400 mg, 1.56 mmol, 40%) as a colorless oil (NMR data consistent with those reported in the literature²⁶³). To a stirred solution of 4,4,5,5-tetramethyl-2-[(1*E*,3*E*)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl]-1,3,2-dioxaborolane **399** (400 mg, 1.56 mmol, 1.0 equiv) in acetone (45 mL) were added an aqueous solution of NH₄OAc (30 mL, 0.1M) and NaIO₄ (1.0 g, 4.68 mmol, 3.0 equiv). The cloudy mixture was stirred at room temperature for 24 h. Acetone was removed under reduced pressure, the aqueous phase was diluted with aqueous NaOH (2 M, 35 mL) and washed with AcOEt/heptane (2:8, 2 x 50 mL). After cautious acidification to pH=3 with aqueous HCl (2 M), the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the boronic acid **400** (225 mg, 1.29 mmol, 83%) as a light yellow solid (NMR data consistent with those reported in the literature²⁶⁴). The boronic acid **400** was stored at -20°C under argon atmosphere as room temperature samples readily decomposed.



(1*S*)-1-[(1*R*,3*aS*,5*R*,7*aR*)-5-phenyl-2-(prop-2-en-1-yl)-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-1-yl]hexan-1-ol (401**)**

To a stirred solution of 2-hydroxy-heptanal **337** (87 mg, 0.66 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 1.7 mL) was added diallylamine (82 μL, 0.66 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **400** (58 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min.

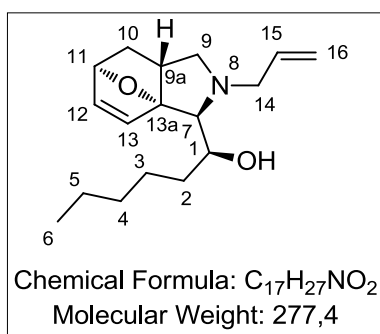
Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane/NH₄OH 30:69.5:0.5 to 50:49.5:0.5) to afford product **401** (77 mg, 0.23 mmol, 68%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{20} -23.15$ (*c* 0.89, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.19 (m, 5H, H_{Ar}), 5.91-5.74 (m, 3H, H₁₂, H₁₃, H₁₉), 5.17-5.06 (m, 2H, H₂₀), 3.77-3.72 (m, 1H, H₁), 3.57 (s, 1H, OH), 3.44 (dd, *J*_{18,18} = 14.0 Hz *J*_{18,19} = 5.0 Hz, 1H, H₁₈), 3.39-3.30 (m, 2H, H_{9β}, H₁₁), 2.93 (dd, *J*_{18,18} = 14.0 Hz, *J*_{18,19} = 7.5 Hz, 1H, H₁₈), 2.78-2.72 (m, 1H, H_{13a}), 2.56 (dd,



²⁶³ Zheng, C.; Wang, D.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16496.

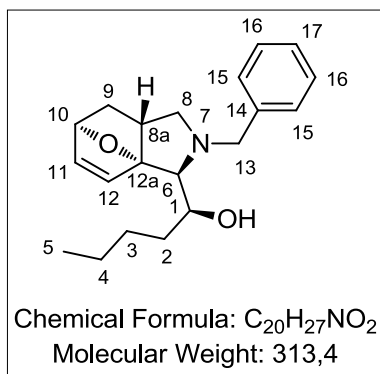
²⁶⁴ Parsons, A. T.; Senecal, T. D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2947.

$J_{7,13a} = 9.0$ Hz $J_{7,1} = 3.0$ Hz, 1H, H7), 2.43-2.31 (m, 1H, H9a), 2.22 (dd, $J_{9,9} = 10.5$ Hz, $J_{9,9a} = 4.5$ Hz, 1H, H9a), 1.97 (dt, $J_{10,10} = 13.0$ Hz, $J_{10,11} = 5.0$ Hz, $J_{10,9a} = 5.0$ Hz, 1H, H10), 1.68-1.51 (m, 3H, H2, H10), 1.48-1.33 (m, 6H, H3, H4, H6), 0.92 (t, $J_{6,5} = 7.0$ Hz, 3H, H6). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 146.32 (C14), 135.98 (C19), 132.28 (C12), 129.65 (C13), 128.70 (C16), 127.57 (C15), 126.42 (C17), 116.98 (C20), 72.41 (C7), 68.99 (C1), 59.55 (C9), 57.24 (C18), 41.83 (C11), 37.67 (C10), 37.31 (C13a), 36.55 (C9a), 33.49 (C2), 32.30 (C3), 26.96 (C4), 22.89 (C5), 14.30 (C6). **IR** 3442, 2925, 1453, 1293, 1078, 917 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 340.2639$. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NO}$ requires 340.2640.



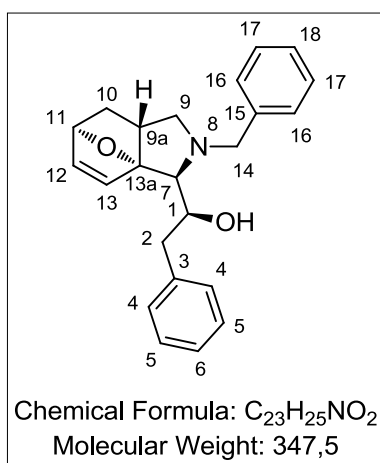
(1S)-1-[(3S,3aR,6R,7aR)-2-(prop-2-en-1-yl)-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindol-3-yl]hexan-1-ol (405)

To a stirred solution of 2-hydroxyheptanal **337** (40 mg, 0.31 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 0.8 mL) was added diallylamine (38 μL , 0.31 mmol, 2.0 equiv) then 2-furanboronic acid **402** (17 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/hept/Et₃N 1:9:0 to 50:49.5:0.5) to afford product **405** (37 mg, 0.13 mmol, 88%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{25} +36.79$ (c 0.78, CHCl_3). **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 6.72 (d, $J_{13,12} = 6.0$ Hz, 1H, H13), 6.19 (d, $J_{12,13} = 6.0$ Hz, 1H, H12), 5.91-5.83 (m, 1H, H15), 5.19 (d, $J_{16\text{trans},15} = 17.0$ Hz, 1H, H16_{trans}), 5.11 (d, $J_{16\text{cis},15} = 10.0$ Hz, 1H, H16_{cis}), 4.94 (d, $J_{11,10a} = 4.0$ Hz, 1H, H11), 3.81 (m, 1H, H1), 3.45 (dd, $J_{14,14} = 13.5$ Hz, $J_{14,15} = 4.5$ Hz, 1H, H14), 3.30 (dd, $J_{9,9a} = 7.5$ Hz, $J_{9,9} = 8.0$ Hz, 1H, H9 β), 3.04 (dd, $J_{14,14} = 13.5$ Hz, $J_{14,15} = 7.5$ Hz, 1H, H14), 2.70 (s, 1H, H7), 2.12 (dd, $J_{9,9} = 8.5$ Hz, $J_{9,9a} = 10.0$ Hz, 1H, H9a), 1.87-1.77 (m, 2H, H9a, H2), 1.62 (dt, $J_{10,10} = 11.0$ Hz, $J_{10,11} = J_{10,9a} = 4.0$ Hz, 1H, H10 α), 1.59-1.51 (m, 2H, H2, H10 β), 1.31 (m, 6H, H3, H4, H5), 0.88 (t, $J_{6,5} = 6.0$ Hz, 3H, H6). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 136.54 (C13), 134.74 (C15), 133.87 (C12), 117.34 (C16), 97.79 (C11), 79.03 (C1), 70.32 (C7), 69.33 (C9), 58.12 (C14), 56.82 (C9a), 43.29 (C2), 32.09 (C4), 29.86 (C10), 26.69 (C3), 22.82 (C5), 14.25 (C6). **IR** 3458, 2934, 2858, 1319, 1050, 967, 917 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 278.2121$. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ requires 278.2120.



(1S)-1-[(3S,3aR,6R,7aR)-2-benzyl-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindol-3-yl]pentan-1-ol (406)

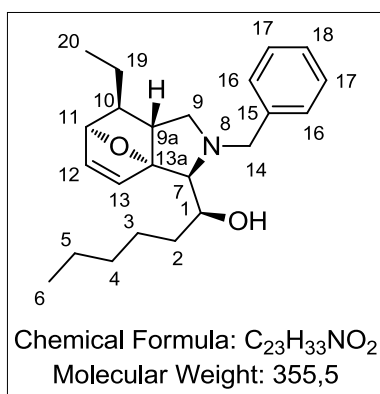
To a stirred solution of 2-hydroxy-hexanal **349** (50 mg, 0.43 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 1 mL) was added *N*-allylbenzylamine **370** (67 μ L, 0.43 mmol, 2.0 equiv) then 2-furanboronic acid **402** (24 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 1:9 to 3:7) to afford product **406** (44 mg, 0.14 mmol, 66%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{20} +81.87$ (*c* 0.64, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 6.75 (d, $J_{12,11} = 6.0$ Hz, 1H, H12), 6.20 (d, $J_{11,12} = 6.0$ Hz, 1H, H11), 4.96 (s, 1H, H10), 4.04 (d, $J_{13,13} = 13.0$ Hz, 1H, H13), 3.90-3.87 (m, 1H, H1), 3.47 (d, $J_{13,13} = 13.0$ Hz, 1H, H13), 3.14 (dd, $J_{8,8} = 8.5$ Hz, $J_{8,8a} = 7.0$ Hz, 1H, H8 β), 3.00 (s, 1H, OH), 2.83 (s, 1H, H6), 2.11 (dd, $J_{8,8} = 8.5$ Hz, $J_{8,8a} = 10.5$ Hz, 1H, H8 α), 1.89-1.79 (m, 2H, H2, H8 α), 1.65-1.52 (m, 3H, H2, H3, H9), 1.42-1.33 (m, 3H, H4, H9), 1.29-1.25 (m, 1H, H3), 0.92 (t, $J_{5,4} = 7.0$ Hz, 1H, H5). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 139.29 (C14), 136.52 (C12), 133.87 (C11), 128.87 (C15), 128.59 (C16), 127.33 (C17), 97.78 (C12a), 79.06 (C10), 70.42 (C1), 69.95 (C6), 58.62 (C13), 58.18 (C8), 43.39 (C8a), 32.00 (C2), 29.78 (C3), 29.22 (C9), 22.96 (C4), 14.24 (C5). IR 3459, 2954, 2860, 1454, 1319, 1050, 964 cm⁻¹. ESIHRMS $m/z = 314.2122$. C₂₀H₂₈NO₂ requires 314.2120.



(1S)-1-[(3S,3aR,6R,7aR)-2-benzyl-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindol-3-yl]-2-phenylethanol (407)

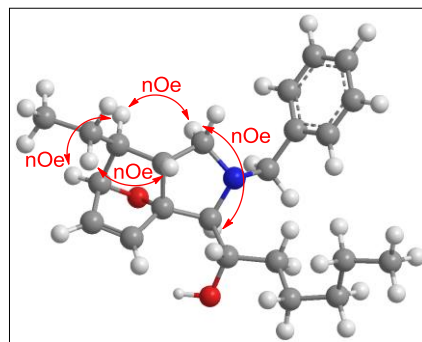
To a stirred solution of 2-hydroxy-3-phenylpropanal **347** (91 mg, 0.61 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 1.5 mL) was added *N*-allylbenzylamine **370** (95 μ L, 0.61 mmol, 2.0 equiv) then 2-furanboronic acid **402** (34 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 1:9 to 4:6) to afford product **407** (87 mg, 0.25 mmol, 83%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{25} +49.54$ (*c* 0.87, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.20 (m, 10H, H_{Ar}), 6.90 (d, $J_{13,12} = 6.0$ Hz, 1H, H13), 6.28 (dd, $J_{12,13} = 6.0$ Hz, $J_{12,11} = 1.5$ Hz, 1H, H12),

5.00 (dd, $J_{11,12} = 1.5$ Hz, $J_{11,10} = 4.0$ Hz, 1H, H11), 4.11 (dt, $J_{1,2} = 7.0$ Hz, $J_{1,7} = 2.0$ Hz, 1H, H1), 3.93 (d, $J_{14,14} = 13.0$ Hz, 1H, H14), 3.43 (d, $J_{14,14} = 13.0$ Hz, 1H, H14), 3.20-3.13 (m, 2H, H2, H9 β), 2.99 (dd, $J_{2,2} = 14.0$ Hz, $J_{2,1} = 7.0$ Hz, 1H, H2), 2.89 (d, $J_{7,1} = 2.0$ Hz, 1H, H7), 2.17-2.07 (m, 1H, H9 α), 1.92-1.83 (m, 1H, H9 α), 1.61 (dt, $J_{10,10} = 11.5$ Hz, $J_{10,11} = J_{10,9a} = 4.0$ Hz, 1H, H10 α), 1.30 (dd, $J_{10,10} = 11.5$ Hz, $J_{10,9a} = 7.5$ Hz, 1H, H10 β). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.95 (C3, C15), 136.45 (C13), 134.26 (C12), 129.63 (C_{Ar}), 128.93 (C_{Ar}), 128.65 (C_{Ar}), 128.56 (C_{Ar}), 127.32 (C_{Ar}), 126.54 (C_{Ar}), 79.11 (C11), 71.70 (C1), 68.66 (C7), 58.47 (C14), 58.19 (C9), 43.37 (C9 α), 38.89 (C2), 29.78 (C10). IR 3438, 3027, 2942, 2868, 1730, 1495, 1454, 1029, 749 cm^{-1} . ESIHRMS $m/z = 348.1964$. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ requires 348.1964.

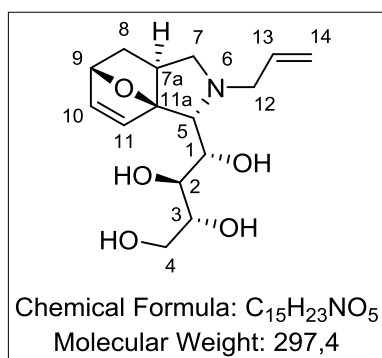


(1S)-1-[(3S,3aR,6S,7S,7aR)-2-benzyl-7-ethyl-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindol-3-yl]hexan-1-ol (408)

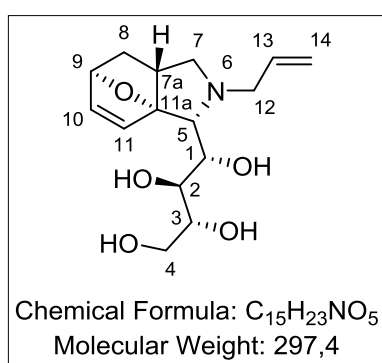
To a stirred solution of 2-hydroxyheptanal **337** (40 mg, 0.31 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (1:1, 0.16 mL) was added amine **372** (54 mg, 0.31 mmol, 2.0 equiv) in DCM (0.64 mL) then 2-furanboronic acid **402** (17 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 1h30. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane 0:1 to 1:9) to afford product **408** (32 mg, 0.09 mmol, 59%) as a yellow oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +34.83$ (c 0.58, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 6.83 (d, $J_{13,12} = 6.0$ Hz, 1H, H13), 6.18 (d, $J_{12,13} = 6.0$ Hz, 1H, H12), 4.84 (d, $J_{11,10} = 3.0$ Hz, 1H, H11), 4.04 (d, $J_{14,14} = 13.0$ Hz, 1H, H14), 3.88 (m, 1H, H1), 3.44 (d, $J_{14,14} = 13.0$ Hz, 1H, H14), 3.17 (dd, $J_{9,9} = 8.5$ Hz, $J_{9,9a} = 7.0$ Hz, 1H, H9 β), 2.75 (s, 1H, H7), 2.15 (dd, $J_{9,9} = 8.5$ Hz, $J_{9,9a} = 10.0$ Hz, 1H, H9 α), 1.88-1.84 (m, 2H, H10, H2), 1.63-1.55 (m, 2H, H3, H2), 1.42-1.39 (m, 2H, H9 α , H3), 1.32 (s, 4H, H4, H5), 1.17-1.12 (m, 1H, H19), 1.02-0.96 (m, 1H, H19), 0.89 (t, $J_{6,5} = 6.0$ Hz, 3H, H6), 0.83 (t, $J_{20,19} = 7.5$ Hz, 3H, H20). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 139.24 (C15), 137.67 (C13), 131.69 (C12), 128.91 (C16 or C17), 128.60 (C16 or C17), 127.36 (C18), 98.38 (C13 α), 81.83 (C11), 70.29 (C1, C7), 58.57 (C14), 58.34 (C9),



50.51 (C9a), 46.71 (C10), 32.28 (C2), 32.09 (C5), 26.74 (C3), 25.43 (C19), 22.82 (C4), 14.26 (C6), 13.24 (C20). IR 3455, 2928, 1455, 1068, 967, 732 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 356.2587. C₂₃H₃₄NO₂ requires 356.2590.

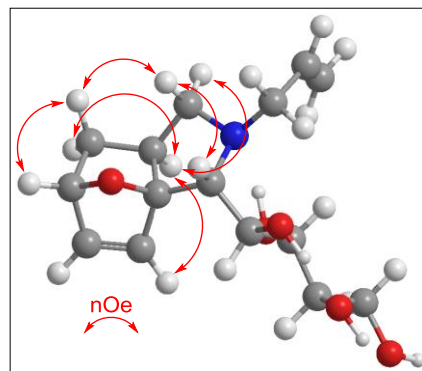


(1*S*,2*S*,3*R*)-1-[(3*R*,3*aS*,6*S*,7*aS*)-2-(prop-2-en-1-yl)-1,2,3,6,7,7*a*-hexahydro-3*a*,6-epoxyisoindol-3-yl]butane-1,2,3,4-tetrol (**409**) major product

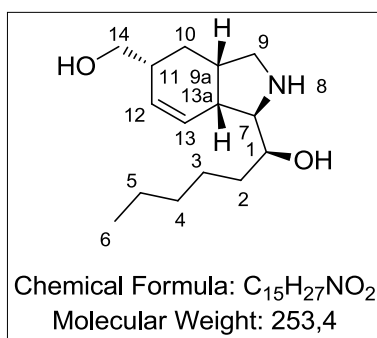
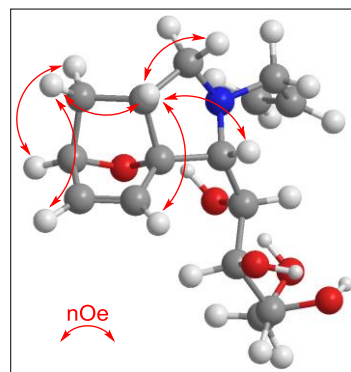


(1*S*,2*S*,3*R*)-1-[(3*R*,3*aR*,6*R*,7*aR*)-2-(prop-2-en-1-yl)-1,2,3,6,7,7*a*-hexahydro-3*a*,6-epoxyisoindol-3-yl]butane-1,2,3,4-tetrol (**410**) minor product

To a stirred solution of D-ribose (54 mg, 0.36 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (1:1, 0.9 mL) was added diallylamine (44 μL, 0.36 mmol, 2.0 equiv) then 2-furanboronic acid **402** (20 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/*i*PrOH/NH₄OH 1:0:0 to 78:20:2) to afford a mixture of two diastereoisomers (7:3, 47 mg, 0.16 mmol, 89%) which can be separated by flash chromatography on silica gel (AcOEt/*i*PrOH/H₂O/NH₄OH 91:4:2:5 to 82:12:6:5) to afford major product **409** as a brown oil and minor product **410** as a brown oil. **409** (major product): [α]_D²⁰ -22.17 (*c* 0.83, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 6.67 (d, *J*_{11,10} = 6.0 Hz, 1H, H11), 6.26 (dd, *J*_{10,11} = 6.0 Hz, *J*_{10,9} = 1.5 Hz, 1H, H10), 5.93-5.85 (m, 1H, H13), 5.18 (d, *J*_{14,13} = 17.0 Hz, 1H, H14_{trans}), 5.08 (d, *J*_{14,13} = 10.0 Hz, 1H, H14_{cis}), 4.89 (dd, *J*_{9,10} = 1.5 Hz, *J*_{9,8} = 4.5 Hz, 1H, H9), 3.85-3.78 (m, 3H, H1, H2, H3), 3.77-3.73 (m, 1H, H4), 3.65 (dd, *J*_{4,4} = 11.5 Hz, *J*_{4,3} = 6.0 Hz, 1H, H4), 3.55 (dd, *J*_{12,12} = 13.5 Hz, *J*_{12,13} = 5.5 Hz, 1H, H12), 3.27-3.24 (m, 1H, H7_a), 3.10 (d, *J*_{5,1} = 2.5 Hz, 1H, H5), 3.03 (dd, *J*_{12,12} = 13.5 Hz, *J*_{12,13} = 8.0 Hz, 1H, H12), 2.07 (dd, *J*_{7,7} = 10.5 Hz, *J*_{7,7a} = 9.0 Hz, 1H, H7_β), 1.97-1.91 (m, 1H, H7_a), 1.61 (dt, *J*_{8,8} = 11.5 Hz, *J*_{8,9} = *J*_{8,7a} = 4.0 Hz, 1H, H8_β), 1.31 (dd, *J*_{8,8}



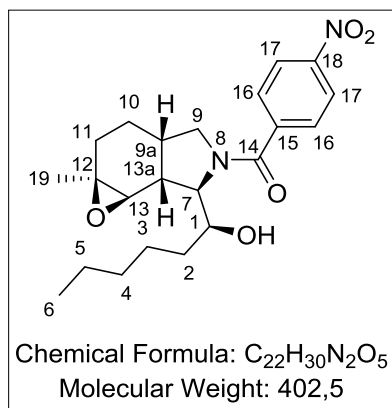
= 11.5 Hz, $J_{8,7a} = 7.5$ Hz, 1H, H8 α). ^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) δ 136.72 (C11), 136.44 (C13), 136.34 (C10), 118.32 (C14), 99.45 (C11a), 80.34 (C9), 75.08 (C3), 74.93 (C2), 73.10 (C1), 68.42 (C5), 64.31 (C4), 59.52 (C7 or C12), 59.44 (C7 or C12), 43.68 (C7a), 31.39 (C8). IR 3357, 2908, 1066, 1029, 920, 705 cm^{-1} . ESIHRMS $m/z = 298.1655$. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ requires 298.1654. **410 (minor product):** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -24.00$ (c 0.65, CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.49 (d, $J_{11,10} = 6.0$ Hz, 1H, H11), 6.34 (dd, $J_{10,11} = 6.0$ Hz, $J_{10,9} = 2.0$ Hz, 1H, H10), 5.94-5.81 (m, 1H, H13), 5.24-5.18 (m, 2H, H14), 5.12 (dd, $J_{9,8} = 4.0$ Hz, $J_{9,10} = 2.0$ Hz, 1H, H9), 3.89-3.78 (m, 5H, H1, H2, H3, H4), 3.47 (d, $J_{5,1} = 8.5$ Hz, H5), 3.43-3.28 (m, 2H, H12), 3.09 (dd, $J_{7,7} = 11.5$ Hz, $J_{7,7a} = 7.0$ Hz, 1H, H7 β), 2.66 (t, $J_{7,7} = J_{7,7a} = 11.5$ Hz, 1H, H7 α), 2.22-2.13 (m, 1H, H7a), 1.66 (dt, $J_{8,8} = 11.5$ Hz, $J_{8,9} = 4.0$ Hz, 1H, H8 α). 1.38 (dd, $J_{8,8} = 11.5$ Hz, $J_{8,7a} = 7.5$ Hz, 1H, H8 β). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 136.95 (C11), 136.17 (C10), 135.00 (C13), 119.04 (C14), 99.77 (C11a), 80.72 (C9), 74.97 (C3), 73.76 (C2), 71.30 (C1), 68.00 (C5), 64.18 (C4), 60.35 (C12), 56.13 (C7), 42.80 (C7a), 29.20 (C8). IR 3351, 2938, 1419, 1036, 926 cm^{-1} . ESIHRMS $m/z = 298.1651$. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ requires 298.1654.



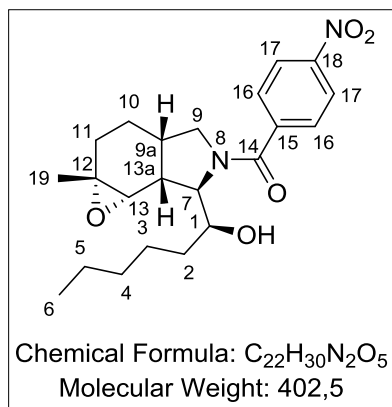
(1S)-1-[(1R,3aS,5R,7aR)-5-(hydroxymethyl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-1-yl]hexan-1-ol (416)

A solution of **391** (120 mg, 0.41 mmol, 1.0 equiv) in dry and degassed DCM (5 mL) was added to a flask containing tetrakis(triphenylphosphine)palladium (4.7 mg, 4.07 μmol , 0.01 equiv) and *N,N'*-dimethylbarbituric acid (192 mg, 1.23 mmol, 3.0 equiv) under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred at 45°C for 12 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel ($\text{AcOEt}/i\text{PrOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$ 1:0:0:0 to 40:40:19:1) to afford product **416** (92 mg, 0.36 mmol, 89%) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -30.94$ (c 0.64, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 5.78-5.69 (m, 2H, H12, H13), 3.80-3.75 (m, 1H, H1), 3.43-3.37 (m, 2H, H14), 3.31 (dd, $J_{9,9} = 11.5$ Hz, $J_{9,9a} = 6.5$ Hz, 1H, H9), 3.18 (dd, $J_{7,1} = 4.0$ Hz, $J_{7,13a} = 9.5$ Hz, 1H, H7), 2.97 (d, $J_{9,9} = 11.5$ Hz, 1H, H9), 2.75 (s, 1H, H13a), 2.45-2.41 (m, 1H, H9a), 2.23 (s, 1H, H11), 1.71 (m, 1H, H10), 1.45 (s, 3H, H2, H4), 1.26 (m, 5H, H3, H4, H5), 1.07 (q, $J_{10,10} = 13.0$ Hz), 0.83 (t, $J_{6,5} = 6.5$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 132.24 (C12), 127.98 (C13), 71.51 (C1), 68.79 (C7), 67.07 (C14), 52.31 (C9), 39.77 (C11), 39.50 (C13a),

38.66 (C9a), 35.37 (C2), 32.99 (C3), 29.47 (C10), 26.85 (C4), 23.79 (C5), 14.51 (C6). **IR** 3676, 3251, 2927, 1564, 1407, 1046 cm⁻¹. **ESIHRMS** m/z = 254.2119. C₁₅H₂₈NO₂ requires 254.2120.



{(1a*S*,3a*S*,6*R*,6a*R*,6b*R*)-6-[(1*S*)-1-hydroxyhexyl]-1a-methyloctahydro-5*H*-oxireno[*e*]isoindol-5-yl}(4-nitrophenyl)methanone (423) major product

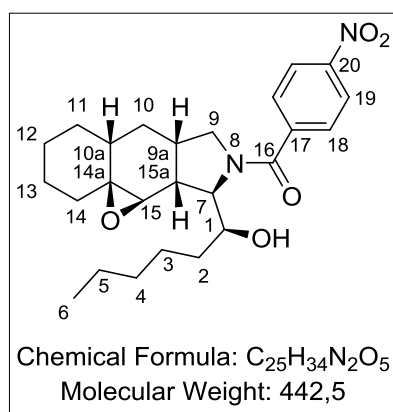


{(1a*R*,3a*S*,6*R*,6a*R*,6b*S*)-6-[(1*S*)-1-hydroxyhexyl]-1a-methyloctahydro-5*H*-oxireno[*e*]isoindol-5-yl}(4-nitrophenyl)methanone (424) minor product

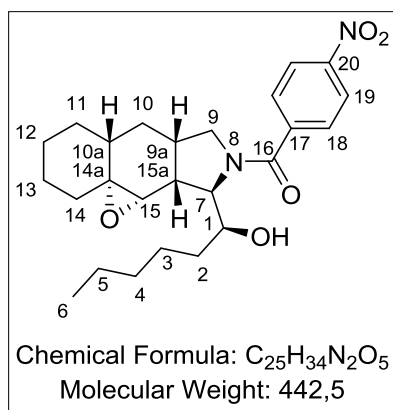
To a solution of **341** (40 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv) in DCM (3 mL) was added *m*-CPBA (77 mg, 0.31 mmol, 3.0 equiv) The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h, diluted with DCM (10 mL), saturated aqueous Na₂S₂O₃ (2 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL).

The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (AcOEt/heptane 1:1) to afford major product **423** (30 mg, 74.5 μmol, 72%) as a colorless oil and minor product **424** (10 mg, 24.8 μmol, 24%) as a colorless oil. **423 (major product):** [α]_D²⁰ +94.21 (*c* 0.38, CHCl₃). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, *J*_{17,16} = 9.0 Hz, 2H, H17), 7.65 (d, *J*_{16,17} = 9.0 Hz, 2H, H16), 4.31 (d, *J*_{7,13a} = 8.0 Hz, 1H, H7), 3.97 (s, 1H, H1), 3.76 (br s, 1H, OH), 3.60 (dd, *J*_{9,9} = 11.0 Hz, *J*_{9,9a} = 6.0 Hz, 1H, H9), 3.12 (dd, *J*_{9,9} = 11.0 Hz, *J*_{9,9a} = 2.0 Hz, 1H, H9), 3.01 (s, 1H, H13), 2.70 (t, *J*_{13a,7} = 8.0 Hz, 1H, H13a), 2.22-2.12 (m, 1H, H9a), 1.83-1.79 (m, 2H, H11), 1.70-1.38 (m, 5H, CH₂), 1.36 (s, 3H, H19), 1.34-1.06 (m, 5H, CH₂), 0.91 (t, *J*_{6,5} = 6.5 Hz, H6). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.56 (C14), 148.94 (C15), 142.48 (C18), 128.30 (C16), 124.10 (C17), 73.15 (C1), 65.78 (C7), 60.63 (C13), 58.33 (C12), 56.11 (C9), 39.99 (C13a), 34.04 (C9a), 32.64 (C2), 32.08 (C3), 27.31 (C11), 26.09 (C4), 24.33 (C5), 22.87 (C19), 21.98 (C10), 14.26 (C6). **IR** 3412,

2929, 1618, 1596, 1522, 1425, 1347 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 403.2234$. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ requires 403.2233. **424 (minor product):** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +83.40$ (c 0.50, CHCl_3). **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J_{17,16} = 9.0$ Hz, 2H, H17), 7.64 (d, $J_{16,17} = 9.0$ Hz, 2H, H16), 4.57 (d, $J_{7,13a} = 8.5$ Hz, 1H, H7), 4.17 (d, $J_{1,2} = 7.0$ Hz, 1H, H1), 3.61 (dd, $J_{9,9} = 11.0$ Hz, $J_{9,9a} = 6.0$ Hz, 1H, H9), 3.08 (d, $J_{9,9} = 11.0$ Hz, 1H, H9), 3.01 (d, $J_{13,13a} = 4.0$ Hz, 1H, H13), 2.77-2.73 (m, 1H, H13a), 1.95 (d, $J_{11,11} = 13.0$ Hz, 1H, H11), 1.92-1.86 (m, 1H, H9a), 1.70-1.56 (m, 4H, CH_2), 1.49-1.42 (m, 2H, CH_2), 1.37 (s, 3H, H19), 1.35-1.24 (m, 4H, CH_2), 1.15-1.09 (m, 1H, CH_2), 0.91 (t, $J_{6,5} = 6.5$ Hz, H6). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 168.50 (C14), 148.78 (C15), 143.00 (C18), 128.41 (C16), 123.97 (C17), 72.04 (C1), 64.41 (C7), 59.44 (C12), 59.12 (C13), 56.67 (C9), 37.13 (C13a), 36.29 (C9a), 33.16 (C2), 32.10 (C3), 29.00 (C11), 26.10 (C4), 23.01 (C19), 22.85 (C10), 22.18 (C5), 14.27 (C6). **IR** 3375, 2931, 1615, 1594, 1524, 1447, 1349 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 403.2235$. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ requires 403.2233.



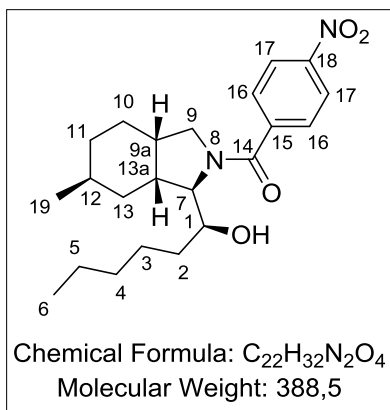
[(1a*S*,5a*R*,6a*S*,9*R*,9a*R*,9b*R*)-9-[(1*S*)-1-hydroxyhexyl]decahydrobenzo[*f*]oxireno[*e*]isoindol-8(9*H*)-yl](4-nitrophenyl)methanone (425) major product



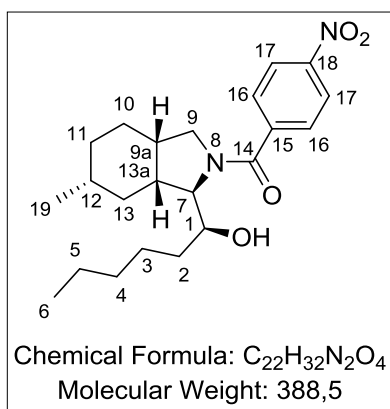
[(1a*R*,5a*R*,6a*S*,9*R*,9a*R*,9b*S*)-9-[(1*S*)-1-hydroxyhexyl]decahydrobenzo[*f*]oxireno[*e*]isoindol-8(9*H*)-yl](4-nitrophenyl)methanone (426) minor product
To a solution of **387** (23 mg, 54.0 μmol , 1.0 equiv) in DCM (3 mL) was added *m*-CPBA (40 mg, 162 μmol , 3.0 equiv) The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h, diluted with DCM (10 mL), saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO_3 (10 mL).

The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (AcOEt/heptane 2:8) to afford major product **425** (18 mg, 40.7 μmol , 75%) as a colorless oil and minor product **426** (6 mg, 13.6 μmol , 25%) as a colorless

oil. **425 (major product):** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +107.78$ (*c* 0.36, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J_{19,18} = 8.5$ Hz, 2H, H19), 7.65 (d, $J_{18,19} = 8.5$ Hz, 2H, H18), 4.30 (d, $J_{7,15a} = 9.5$ Hz, 1H, H7), 3.94 (s, 1H, H1), 3.88 (bs, 1H, OH), 3.62 (dd, $J_{9,9} = 11.0$ Hz, $J_{9,9a} = 6.0$ Hz, 1H, H9), 3.08-3.06 (m, 2H, H9, H15), 2.75 (t, $J_{15a,7} = 9.5$ Hz, 1H, H15a), 2.29-2.23 (m, 1H, H9a), 1.95-1.88 (m, 1H, H10a), 1.84-1.77 (m, 2H, CH_2), 1.73-1.65 (m, 3H, CH_2), 1.58-1.56 (m, 1H, CH_2), 1.51-1.42 (m, 4H, CH_2), 1.40-1.31 (m, 6H, CH_2), 1.20-1.12 (m, 1H, CH_2), 0.92 (t, $J_{6,5} = 7.0$ Hz, 3H, H6), 0.81-0.74 (m, 1H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 169.58 (C16), 149.01 (C17), 142.43 (C20), 128.38 (C18), 124.09 (C19), 73.24 (C1), 65.45 (C7), 62.09 (C15), 57.61 (C9), 40.67 (C15a), 34.17 (C10a), 33.90 (C9a), 33.09 (CH_2), 32.53 (CH_2), 32.48 (CH_2), 32.10 (CH_2), 30.64 (CH_2), 26.13 (CH_2), 23.28 (CH_2), 22.94 (CH_2), 22.90 (CH_2), 14.28 (C6). **IR** 3419, 2927, 1618, 1596, 1523, 1435, 1348 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 443.2547$. $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ requires 443.2546. **426 (minor product):** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +91.76$ (*c* 0.68, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J_{19,18} = 9.0$ Hz, 2H, H19), 7.64 (d, $J_{18,19} = 9.0$ Hz, 2H, H18), 4.56 (d, $J_{7,15a} = 9.0$ Hz, 1H, H7), 4.17 (s, 1H, H1), 3.60 (dd, $J_{9,9} = 11.0$ Hz, $J_{9,9a} = 5.5$ Hz, 1H, H9), 3.06 (d, $J_{9,9} = 11.0$ Hz, 1H, H9), 3.01 (d, $J_{15,15a} = 5.0$ Hz, 1H, H15), 2.76-2.69 (m, 1H, H15a), 2.02-1.91 (m, 1H, H9a), 1.89-1.70 (m, 4H, CH_2), 1.63-1.56 (m, 4H, H10a, CH_2), 1.53-1.31 (m, 9H, CH_2), 1.13-1.00 (m, 2H, CH_2), 0.90 (t, $J_{6,5} = 7.0$ Hz, 3H, H6). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.43 (C16), 148.75 (C17), 143.02 (C20), 128.46 (C17), 123.94 (C18), 71.99 (C1), 64.43 (C7), 59.65 (C15), 56.77 (C9), 36.95 (C10a and C15a), 36.68 (C9a), 34.01 (CH_2), 33.15 (CH_2), 32.08 (CH_2), 31.46 (CH_2), 29.33 (CH_2), 26.10 (CH_2), 26.04 (CH_2), 24.19 (CH_2), 22.85 (CH_2), 14.27 (C6). **IR** 3344, 2927, 1613, 1587, 1521, 1447, 1348 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 443.2540$. $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ requires 443.2546.

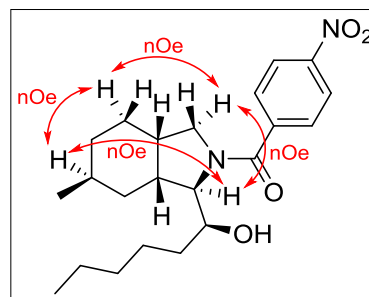


{(1*R*,3*aS*,6*S*,7*aR*)-1-[(1*S*)-1-hydroxyhexyl]-6-methyloctahydro-2*H*-isoindol-2-yl}(4-nitrophenyl)methanone (427) major product

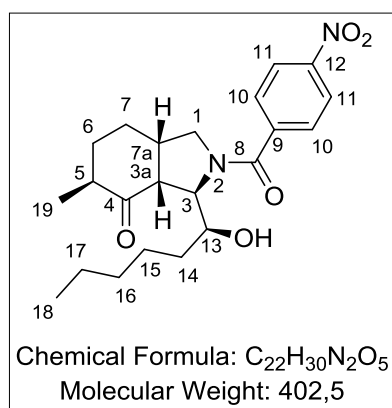
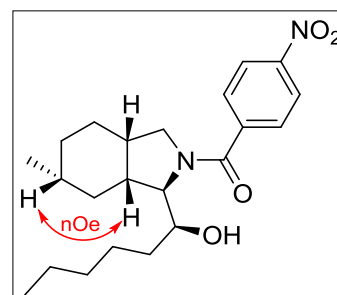


{(1*R*,3*aS*,6*R*,7*aR*)-1-[(1*S*)-1-hydroxyhexyl]-6-methyloctahydro-2*H*-isoindol-2-yl}(4-nitrophenyl)methanone (428) minor product

To a solution of **378** (8.5 mg, 26.0 μmol, 1.0 equiv) in degassed MeOH (1 mL) was added Pd/C 10% (4 mg, 3.76 μmol, 0.15 equiv). The resulting mixture was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 24 h and filtered on Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. To the residue were added pyridine (3 mL) and 4-nitrobenzoyl chloride (24 mg, 0.13 mmol, 5.0 equiv). After 48 h at room temperature, the solvents were removed and methanol (5 mL) and oven-dried K₂CO₃ (54 mg, 0.39 mmol, 15 equiv) were added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h and filtered on Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by preparative TLC (AcOEt/heptane 3:7) to afford major product **427** (4.5 mg, 11.6 μmol, 45%) as a colorless oil and minor product **428** (1.5 mg, 3.86 μmol, 15%) as a colorless oil. **427 (major product):** [α]_D²⁰ +94.33 (*c* 0.60, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, *J*_{17,16} = 9.0 Hz, 2H, H17), 7.63 (d, *J*_{16,17} = 9.0 Hz, 2H, H16), 4.21 (d, *J*_{7,13a} = 11.0 Hz, 1H, H7), 3.68 (d, *J*_{1,2} = 7.5 Hz, 1H, H1), 3.53 (dd, *J*_{9,9} = 10.5 Hz, *J*_{9,9a} = 5.0 Hz, 1H, H9_β), 3.09 (d, *J*_{9,9} = 10.5 Hz, 1H, H9_α), 2.19-2.15 (m, 1H, H13_a), 1.99-1.93 (m, 1H, H9_a), 1.84 (d, *J*_{13,13} = 14.0 Hz, 1H, H13), 1.68-1.57 (m, 3H, H12, CH₂), 1.52-1.38 (m, 5H, H10_β, CH₂), 1.35-1.32 (m, 3H, CH₂), 1.27-1.18 (m, 1H, CH₂), 1.12-1.04 (m, 1H, H10_α), 0.92-0.89 (m, 7H, H6, H11, H19). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.50 (C14), 148.78 (C15), 143.00 (C18), 128.41 (C16), 123.97 (C17), 72.04 (C1), 64.41 (C7), 59.44 (C9), 59.12 (C13_a), 56.67 (C9_a), 37.13 (C13), 36.29 (C11), 33.16 (C2), 32.10 (C3), 29.00

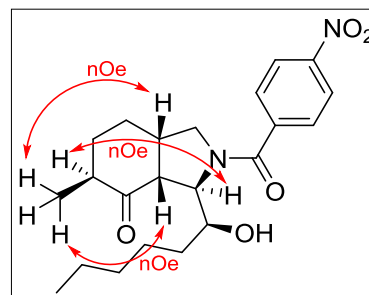


(C10), 26.10 (C12), 23.01 (C4), 22.85 (C5), 22.18 (C19), 14.27 (C6). **IR** 3400, 2927, 1617, 1596, 1524, 1437, 1349 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 389.2454$. $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ requires 389.2440. **428 (minor product):** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +25.38$ (c 0.13, CHCl_3). **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J_{17,16} = 8.0$ Hz, 2H, H17), 7.65 (d, $J_{16,17} = 8.0$ Hz, 2H, H16), 4.04 (s, 1H, H7), 4.00 (m, 1H, H1), 3.38 (t, $J_{9,9} = 10.0$ Hz, 1H, H9 β), 3.16 (d, $J_{9,9} = 10.0$ Hz, 1H, H9 α), 2.70 (m, 1H, H9 α), 2.23-2.18 (m, 1H, H13a), 1.70 (d, $J_{11,11} = 13.5$ Hz, 1H, H13), 1.62-1.58 (m, 2H, CH₂), 1.50-1.45 (m, 3H, CH₂), 1.40-1.30 (m, 8H, CH₂), 0.91-0.90 (m, 6H, H6, H19), 0.87-0.79 (m, 1H, H13). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 127.95 (C16), 124.11 (C17), 73.18 (C1), 71.63 (C7), 51.76 (C9), 39.19 (C13a), 37.63 (C13), 35.33 (C9a), 34.38 (C11), 32.15 (C2), 31.44 (C12), 29.46 (C3), 26.05 (C10), 24.28 (C4), 22.90 (C5), 22.74 (C19), 14.29 (C6). **IR** 3412, 2924, 1617, 1599, 1524, 1436, 1348 cm^{-1} . **ESIHRMS** $m/z = 389.2441$. $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ requires 389.2440.

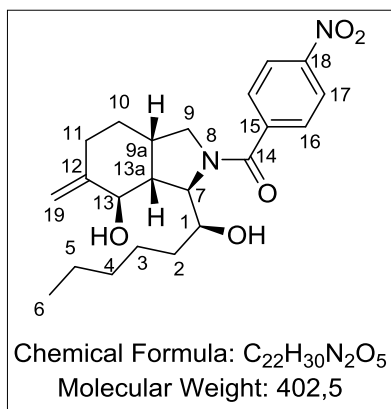


(3R,3aR,5S,7aS)-3-[(1S)-1-hydroxyhexyl]-5-methyl-2-(4-nitrobenzoyl)octahydro-4H-isoindol-4-one (433)

To a stirred solution of **423** (5.5 mg, 13.7 μmol , 1.0 equiv) in DCM (0.1 mL) was added $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (4 μL , 29.4 μmol , 2.2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min, diluted with DCM (5 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO_3 (5 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 5 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (AcOEt/heptane 4:6) to afford product **433** (4.6 mg, 11.4 μmol , 84%) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +149.71$ (c 0.34, CHCl_3). **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J_{11,10} = 9.0$ Hz, 1H, H11), 7.70 (d, $J_{10,11} = 9.0$ Hz, 1H, H10), 4.55 (d, $J_{3,3a} = 9.5$ Hz, 1H, H3), 3.99-3.95 (m, 1H, H13), 3.62 (dd, $J_{1,1} = 11.0$ Hz, $J_{1,7a} = 5.0$ Hz, 1H, H1), 3.28 (d, $J_{1,1} = 11.0$ Hz, 1H, H1), 3.03 (dd, $J_{3a,3} = 9.5$ Hz, $J_{3a,7a} = 7.0$ Hz, 1H, H3a), 2.66-2.61 (m, 1H, H5), 2.59-2.53 (m, 1H, H7a), 2.06-2.03 (m, 1H, H6), 1.69 (d, $J_{7,7} = 12.0$ Hz, 1H, H7), 1.51-1.41 (m, 5H, CH₂), 1.32 (s, 5H, CH₂), 1.08 (d, $J_{19,5} = 6.5$ Hz, 3H, H19), 0.90 (s, 3H, H18). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 211.48 (C4), 169.50 (C8), 149.12 (C9), 142.33 (C12), 128.55



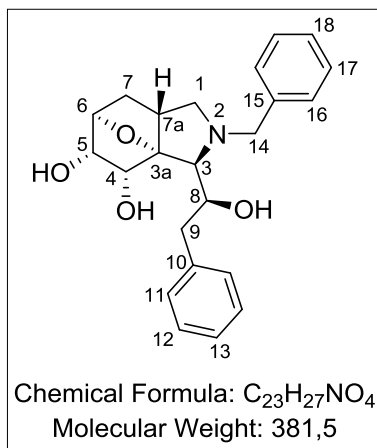
(C10), 124.11 (C11), 72.45 (C13), 65.07 (C3), 57.02 (C1), 53.32 (C3a), 43.15 (C7a), 41.70 (C5), 33.83 (C6), 32.26 (C14), 31.96 (C16), 26.55 (C7), 25.92 (C15), 22.86 (C17), 14.58 (C19), 14.25 (C18). **IR** 3412, 2931, 1706, 1597, 1523, 1428, 1347 cm^{-1} . **ESIHRMS** m/z = 403.2231. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ requires 403.2233.



{(1R,3aS,7R,7aR)-7-hydroxy-1-[(1S)-1-hydroxyhexyl]-6-methylideneoctahydro-2H-isoindol-2-yl}(4-nitrophenyl)methanone (434)

To a solution of **423** (7 mg, 17.4 μmol , 1.0 equiv) in dry DCM (0.5 mL) under argon atmosphere was added *para*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.8 mg, 4.3 μmol , 0.25 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h and the solvent was removed under reduced pressure.

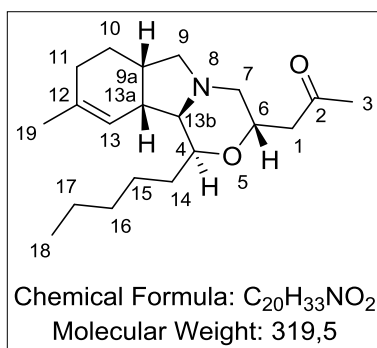
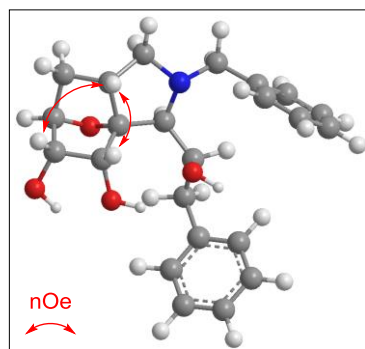
The residue was purified by preparative TLC (AcOEt/heptane 1:1) to afford product **434** (3.8 mg, 9.4 μmol , 54%) as a colorless oil and product **433** (3.2 mg, 8.0 μmol , 46%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +103.64$ (c 0.22, CHCl_3). **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, $J_{17,16} = 8.5$ Hz, 1H, H17), 7.63 (d, $J_{16,17} = 8.5$ Hz, 1H, H16), 5.06 (s, 1H, H19), 5.01 (s, 1H, H19), 4.25 (d, $J_{13,13a} = 3.0$ Hz, 1H, H13), 4.20 (bs, 1H, OH), 4.11 (d, $J_{7,13a} = 10.0$ Hz, 1H, H7), 3.83 (s, 1H, H1), 3.56 (dd, $J_{9,9} = 10.5$ Hz, $J_{9,9a} = 5.5$ Hz, 1H, H9), 3.14 (dd, $J_{9,9} = 10.5$ Hz, $J_{9,9a} = 1.5$ Hz, 1H, H9), 2.56-2.50 (m, 1H, H9a), 2.45 (td, $J_{11,11} = 13.0$ Hz, $J_{11,10} = 4.5$ Hz, 1H, H11), 2.37-2.33 (m, 1H, H13a), 2.10 (dt, $J_{11,11} = 13.0$ Hz, $J_{11,10} = 4.0$ Hz, 1H, H11), 1.71-1.62 (m, 3H, CH_2), 1.52-1.40 (m, 3H, CH_2), 1.37-1.32 (m, 3H, CH_2), 1.19 (dd, $J_{10,10} = 12.5$ Hz, $J_{10,11} = 4.5$ Hz, 1H, H10), 0.91 (t, $J_{6,5} = 7.0$ Hz, 3H, H6). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 170.04 (C14), 148.93 (C15), 146.09 (C12), 142.62 (C18), 128.25 (C16), 124.11 (C17), 113.56 (C19), 73.14 (C1), 72.55 (C13), 65.62 (C7), 57.00 (C9), 48.09 (C13a), 34.63 (C9a), 32.43 (CH_2), 32.23 (CH_2), 27.85 (CH_2), 27.82 (CH_2), 26.26 (CH_2), 22.94 (CH_2), 14.32 (C6). **IR** 3373, 2926, 1731, 1616, 1595, 1523, 1438, 1348, 1016 cm^{-1} . **ESIHRMS** m/z = 403.2234. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ requires 403.2233.



(3S,3aR,4R,5S,6R,7aR)-2-benzyl-3-[(1S)-1-hydroxy-2-phenylethyl]octahydro-3a,6-epoxyisoindole-4,5-diol (435)

To a solution of **407** (11 mg, 31.7 μ mol, 1.0 equiv) in acetone (0.65 mL), water (0.21 mL) and pyridine (3 μ L, 31.7 μ mol, 1.0 equiv) was added trimethylamine *N*-oxide dihydrate (7 mg, 63.3 μ mol, 2.0 equiv) then osmium tetroxide (4 μ L, 2.5%wt in *t*butanol, 0.41 μ mol, 0.013 equiv). The resulting mixture was stirred at 65°C for 12 h and diluted with AcOEt

(10 mL), washed with saturated aqueous $Na_2S_2O_3$, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane/ Et_3N 7:3:0 to 99.5:0:0.5) to afford product **435** (10 mg, 26.2 μ mol, 83%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{20} +7.56$ (*c* 0.45, $CHCl_3$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.22 (m, 10H, H_{Ar}), 4.42 (s, 1H, H6), 4.20 (d, $J_{14,14} = 13.5$ Hz, 1H, H14), 4.07 (d, $J_{4,5} = 6.0$ Hz, 1H, H4), 3.97-3.92 (m, 2H, H5, H8), 3.78 (d, $J_{14,14} = 13.5$ Hz, 1H, H14), 3.66 (d, $J_{9,9} = 13.5$ Hz, 1H, H9), 3.35 (t, $J_{1,1} = 9.5$ Hz, 1H, H1), 2.60 (t, $J_{9,9} = 13.5$ Hz, 1H, H9), 2.28-2.22 (m, 1H, H7a), 2.17 (t, $J_{1,1} = 9.5$ Hz, 1H, H1), 1.58 (s, 2H, H7). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 139.88 (C15), 138.42 (C10), 129.73 (C_{Ar}), 129.24 (C_{Ar}), 128.57 (C_{Ar}), 127.20 (C_{Ar}), 99.36 (C3a), 83.77 (C6), 75.68 (C8), 75.50 (C5), 71.53 (C4), 70.41 (C3), 63.04 (C14), 60.66 (C1), 42.47 (C7a), 41.21 (C9), 32.88 (C7). IR 3348, 2924, 1453, 1067, 737 cm^{-1} . ESIHRMS $m/z = 382.2020$. $C_{23}H_{28}NO_4$ requires 382.2018.



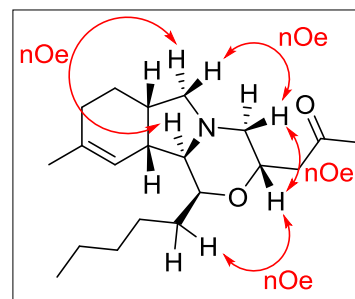
1-[(1S,3S,6aS,10aR,10bR)-9-methyl-1-pentyl-3,4,6,6a,7,8,10a,10b-octahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-a]isoindol-3-yl]propan-2-one (451)

To a solution of **339** (13 mg, 46.9 μ mol, 1.0 equiv) in dry DCM (1 mL) under argon atmosphere was added anhydrous *para*-toluenesulfonic acid²⁶⁵ (8 mg, 46.9 μ mol, 1.0 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min.

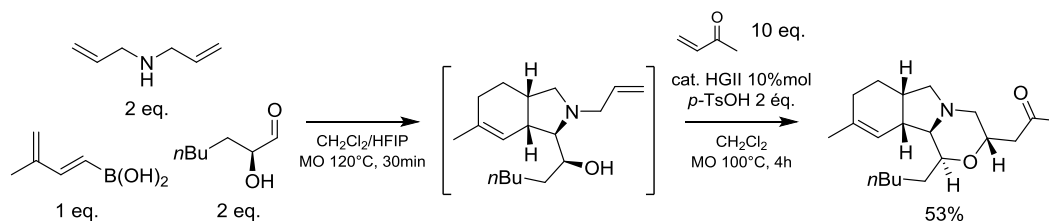
Solvent was then removed under reduced pressure. To the residue under argon atmosphere

²⁶⁵ *para*-toluenesulfonic acid was dried under reduced pressure (1 mbar) at 100°C for 4 h.

was added dry and degassed DCM (0.4 mL), methyl vinyl ketone (47 μ L, 0.47 mmol, 10 equiv) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (2.9 mg, 4.7 μ mol, 0.1 equiv). The resulting mixture was heated to 100°C for 4 h by microwave irradiation. Solvent and excess of ketone were removed under reduced pressure (2 h at 1 mbar) and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (toluene/acetone/Et₃N 94.9:5:0.1) to afford product **451** (13 mg, 40.7 μ mol, 86%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{20}$ -98.82 (c 0.85, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.27 (s, 1H, H13), 4.11-4.06 (m, 1H, H6), 3.90-3.86 (m, 1H, H4), 3.36 (t, $J_{9,9} = 8.0$ Hz, 1H, H9 β), 2.92 (d, $J_{7,7} = 10.5$ Hz, 1H, H7 β), 2.61 (dd, $J_{1,1} = 15.5$ Hz, $J_{1,6} = 8.0$ Hz, 1H, H1), 2.36 (dd, $J_{1,1} = 15.5$ Hz, $J_{1,6} = 5.0$ Hz, 1H, H1), 2.23-2.21 (m, 2H, H9 α , H13 α), 2.18 (s, 3H, H3), 2.06-1.97 (m, 2H, H13 β , H14), 1.94-1.86 (m, 2H, H11, H7 α , CH₂), 1.84-1.78 (m, 3H, H7, H9 α , H11), 1.69 (s, 3H, H19), 1.54-1.48 (m, 1H, H14), 1.37-1.27 (m, 7H, CH₂), 0.90 (t, $J_{18,17} = 6.5$ Hz, 3H, H18). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 206.93 (C2), 137.25 (C12), 119.38 (C13), 74.78 (C4), 68.78 (C13 β), 64.64 (C6), 61.10 (C9), 59.04 (C7), 47.88 (C1), 40.04 (C13 α), 32.72 (C9 α), 32.06 (C14), 31.19 (C3), 29.24 (C11), 28.00 (C10), 25.55 (CH₂), 25.41 (CH₂), 24.21 (C19), 22.88 (CH₂), 14.30 (C18). **IR** 2924, 1716, 1355, 1056 cm⁻¹. **ESIHRMS** $m/z = 320.2588$. C₂₀H₃₄NO₂ requires 320.2590.

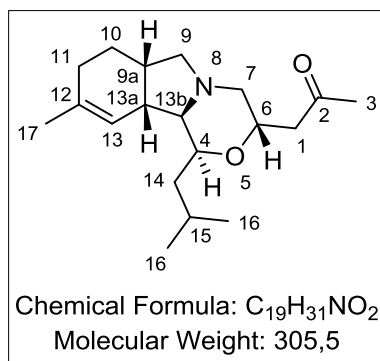


One-pot Petasis Diels-Alder and cross metathesis Michael addition double tandem sequence:



To a stirred solution of 2-hydroxyheptanal **337** (32 mg, 250 μ mol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 0.7 mL) was added diallylamine (30 μ L, 250 μ mol, 2.0 equiv) then boronic acid **309** (14 mg, 125 μ mol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated to 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure. To the residue under argon atmosphere was added dry DCM (2.8 mL) and anhydrous *para*-toluenesulfonic acid (42 mg, 250 μ mol, 2.0 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. Solvent was then removed under reduced pressure. To the residue under argon atmosphere was added dry and degassed DCM (1.3 mL), methyl vinyl ketone (125 μ L, 1.25 mmol, 10

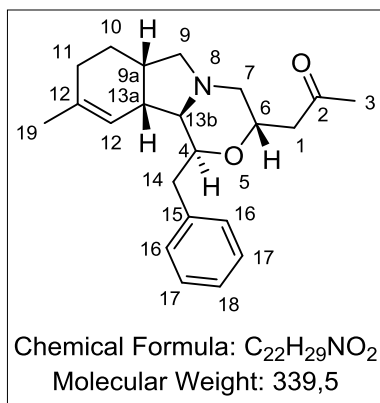
equiv) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (7.8 mg, 12.5 μmol , 0.1 equiv). The resulting mixture was heated to 100°C for 4 h by microwave irradiation. Solvent and excess of ketone were removed under reduced pressure (2 h at 1 mbar) and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (toluene/acetone/Et₃N 94.9:5:0.1) to afford product **451** (21 mg, 65.7 μmol , 53%) as a yellow oil.



1-[(1S,3S,6aS,10aR,10bR)-9-methyl-1-(2-methylpropyl)-3,4,6,6a,7,8,10a,10b-octahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-a]isoindol-3-yl]propan-2-one (459)

To a solution of **350** (22 mg, 83.5 μmol , 1.0 equiv) in dry DCM (1.7 mL) under argon atmosphere was added anhydrous *para*-toluenesulfonic acid (14 mg, 83.5 μmol , 1.0 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min.

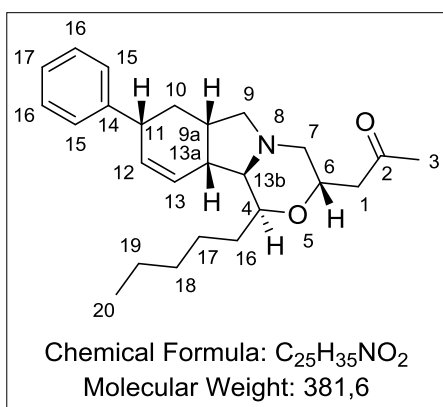
Solvent was then removed under reduced pressure. To the residue under argon atmosphere was added dry and degassed DCM (0.7 mL), methyl vinyl ketone (83 μL , 0.84 mmol, 10 equiv) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (5.2 mg, 8.4 μmol , 0.1 equiv). The resulting mixture was heated to 100°C for 4 h by microwave irradiation. Solvent and excess of ketone were removed under reduced pressure (2 h at 1 mbar) and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (toluene/acetone/Et₃N 89.9:10:0.1) to afford product **459** (22 mg, 72.0 μmol , 82%) as a yellow oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -110.09 (*c* 1.10, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.24 (s, 1H, H13), 4.13-4.05 (m, 1H, H6), 3.99 (dt, $J_{4,13b} = 4.0$ Hz, $J_{4,14} = 11.5$ Hz, 1H, H4), 3.37 (t, $J_{9,9} = 7.5$ Hz, 1H, H9), 2.93 (dd, $J_{7,7} = 10.5$ Hz, $J_{7,6} = 2.0$ Hz, 1H, H7), 2.61 (dd, $J_{1,1} = 15.5$ Hz, $J_{1,6} = 7.5$ Hz, 1H, H1), 2.36 (dd, $J_{1,1} = 15.5$ Hz, $J_{1,6} = 4.5$ Hz, 1H, H1), 2.25-2.19 (m, 2H, H9a, H13a), 2.18 (s, 3H, H3), 2.11-2.01 (m, 2H, H13b, H14), 1.96-1.72 (m, 6H, H7, H9, H10, H11, H15), 1.69 (s, 3H, H17), 1.34-1.25 (m, 1H, H10), 1.09-1.00 (m, 1H, H14), 0.94 (dd, $J_{16,16} = 12.0$ Hz, $J_{16,15} = 6.5$ Hz, 6H, H16). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.97 (C2), 137.33 (C12), 119.14 (C13), 72.36 (C4), 68.82 (C13b), 64.86 (C6), 61.01 (C9), 59.01 (C7), 47.77 (C1), 39.90 (C13a), 34.37 (C14), 32.69 (C9a), 31.24 (C3), 29.19 (C11), 27.94 (C10), 24.19 (C17), 24.07 (C15 or C16), 24.01 (C15 or C16), 21.62 (C16). IR 2925, 1714, 1356, 1137, 1057 cm⁻¹. ESIHRMS $m/z = 306.2428$. C₁₉H₃₂NO₂ requires 306.2433.



1-[(1S,3S,6aS,10aR,10bR)-1-benzyl-9-methyl-3,4,6,6a,7,8,10a,10b-octahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-a]isoindol-3-yl]propan-2-one (460)

To a solution of **351** (22 mg, 74.0 μ mol, 1.0 equiv) in dry DCM (1.6 mL) under argon atmosphere was added anhydrous *para*-toluenesulfonic acid (13 mg, 74.0 μ mol, 1.0 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. Solvent was then removed under reduced pressure. To the

residue under argon atmosphere was added dry and degassed DCM (0.6 mL), methyl vinyl ketone (74 μ L, 0.74 mmol, 10 equiv) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (4.6 mg, 7.4 μ mol, 0.1 equiv). The resulting mixture was heated to 100°C for 4 h by microwave irradiation. Solvent and excess of ketone were removed under reduced pressure (2 h at 1 mbar) and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (toluene/acetone/Et₃N 89.9:10:0.1) to afford product **460** (21 mg, 61.9 μ mol, 84%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{20}$ -100.24 (*c* 0.41, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 5.19 (s, 1H, H₁₃), 4.31-4.20 (m, 2H, H₄, H₆), 3.43 (t, *J*_{9,9} = 8.0 Hz, 1H, H₉), 3.28 (t, *J*_{14,14} = 12.0 Hz, 1H, H₁₄), 3.00 (d, *J*_{7,7} = 10.0 Hz, 1H, H₇), 2.86 (dd, *J*_{14,14} = 14.5 Hz, *J*_{14,4} = 3.5 Hz, 1H, H₁₄), 2.50 (dd, *J*_{1,1} = 15.0 Hz, *J*_{1,6} = 7.5 Hz, 1H, H₁), 2.39-2.11 (m, 5H, H₁, H_{9a}, H₁₁, H_{13b}), 1.97-1.82 (m, 3H, H₇, H₉, H_{13a}), 1.89 (s, 3H, H₃), 1.77-1.71 (m, 1H, H₁₀), 1.68 (s, 3H, H₁₉), 1.39-1.28 (m, 1H, H₁₀). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃CN, 80°C) δ 130.33 (C₁₆), 129.14 (C₁₇), 126.83 (C₁₈), 120.02 (C₁₃), 76.02 (C₄), 69.54 (C_{13b}), 65.50 (C₆), 61.19 (C₉), 59.52 (C₇), 48.27 (C₁), 40.82 (C_{13a}), 33.19 (C_{9a}), 32.59 (C₁₄), 30.26 (C₁₁), 29.51 (C₃), 28.37 (C₁₀), 24.16 (C₁₉). IR 2923, 1710, 1358, 1156, 1075, 730 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 340.2274. C₂₂H₃₀NO₂ requires 340.2277.

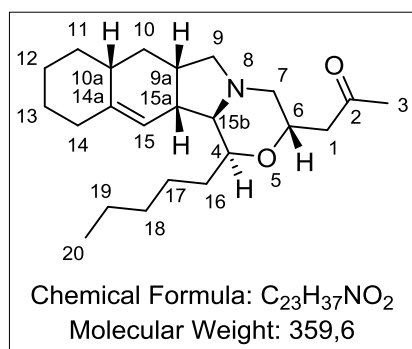


1-[(1S,3S,6aS,8R,10aR,10bR)-1-pentyl-8-phenyl-3,4,6,6a,7,8,10a,10b-octahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-a]isoindol-3-yl]propan-2-one (461)

To a solution of **401** (29 mg, 85.5 μ mol, 1.0 equiv) in dry DCM (1.8 mL) under argon atmosphere was added anhydrous *para*-toluenesulfonic acid (15 mg, 85.5 μ mol, 1.0 equiv). The resulting mixture was stirred at room

temperature for 15 min. Solvent was then removed under reduced pressure. To the residue

under argon atmosphere was added dry and degassed DCM (0.9 mL), methyl vinyl ketone (85 μL , 0.85 mmol, 10 equiv) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (5.4 mg, 8.5 μmol , 0.1 equiv). The resulting mixture was heated to 100°C for 4 h by microwave irradiation. Solvent and excess of ketone were removed under reduced pressure (2 h at 1 mbar) and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (toluene/acetone/ Et_3N 94.9:5:0.1) to afford product **461** (23 mg, 60.3 μmol , 71%) as a yellow oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -69.42 (c 0.69, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 5.91 (d, $J_{13,12} = 10.0$ Hz, 1H, H13), 5.72 (dt, $J_{12,13} = 10.0$ Hz, $J_{12,11} = 3.0$ Hz, 1H, H12), 4.13-4.08 (m, 1H, H6), 3.97-3.94 (m, 1H, H4), 3.46 (t, $J_{9,9} = 8.5$ Hz, 1H, H9), 3.29 (d, $J_{11,10} = 10.0$ Hz, H11), 2.93 (d, $J_{7,7} = 10.5$ Hz, 1H, H7), 2.63 (dd, $J_{1,1} = 15.5$ Hz, $J_{1,6} = 8.0$ Hz, 1H, H1), 2.53-2.47 (m, 1H, H9a), 2.37 (dd, $J_{1,1} = 15.5$ Hz, $J_{1,6} = 5.0$ Hz, 1H, H1), 2.34-2.30 (m, 1H, H13a), 2.25-2.23 (m, 1H, H13b), 2.19 (s, 3H, H3), 2.08-2.02 (m, 1H, H18), 1.96-1.92 (m, 1H, H10), 1.87 (t, $J_{7,7} = 10.5$ Hz, 1H, H7), 1.81 (dd, $J_{9,9} = 9.0$ Hz, $J_{1,6} = 5.0$ Hz, 1H, H9), 1.55-1.50 (m, 1H, H18), 1.44-1.32 (m, 6H, H19, H20, H21), 1.29-1.25 (m, 1H, H10), 0.91 (t, $J_{22,21} = 6.5$ Hz, 3H, H22). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 206.84 (C2), 146.38 (C14), 134.23 (C12), 128.74 (C16), 127.50 (C15), 126.48 (C17), 125.80 (C13), 74.54 (C4), 67.61 (C13b), 64.64 (C6), 61.34 (C9), 59.01 (C7), 47.81 (C1), 42.20 (C11), 39.78 (C13a), 38.79 (C10), 33.64 (C9a), 32.04 (C18), 31.25 (C3), 25.60 (C19), 25.34 (C20), 22.88 (C21), 14.31 (C22). IR 2922, 1714, 1355, 1060, 759 cm^{-1} . ESIHRMS $m/z = 382.2743$. $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_2$ requires 382.2746.

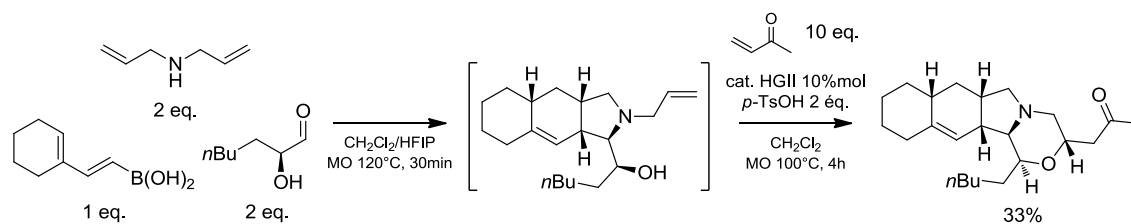


1-[(1S,3S,6aS,7aR,12aR,12bR)-1-pentyl-3,4,6,6a,7,7a,8,9,10,11,12a,12b-dodecahydro-1H-benzof][1,4]oxazino[3,4-a]isoindol-3-yl]propan-2-one
(462)

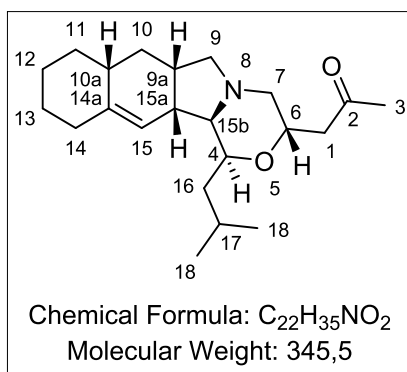
To a solution of **384** (33 mg, 104 μmol , 1.0 equiv) in dry DCM (2.2 mL) under argon atmosphere was added anhydrous *para*-toluenesulfonic acid (18 mg, 104 μmol , 1.0 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. Solvent was then removed under reduced pressure. To the residue under argon atmosphere was added dry and degassed DCM (0.9 mL), methyl vinyl ketone (104 μL , 1.04 mmol, 10 equiv) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (6.5 mg, 10.4 μmol , 0.1 equiv). The resulting mixture was heated to 100°C for 4 h by microwave irradiation. Solvent and excess of ketone were removed under reduced pressure (2 h at 1 mbar) and the residue was purified by flash chromatography on silica gel

(toluene/acetone/Et₃N 94.9:5:0.1) to afford product **462** (21 mg, 58.4 μmol, 56%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{20}$ -150.91 (*c* 0.44, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.20 (s, 1H, H15), 4.10-4.06 (m, 1H, H6), 3.90 (d, *J*_{4,16} = 11.0 Hz, 1H, H4), 3.43 (t, *J*_{9,9} = 8.5 Hz, 1H, H9), 2.91 (dd, *J*_{7,7} = 10.5 Hz, *J*_{7,6} = 2.0 Hz, 1H, H7), 2.62 (dd, *J*_{1,1} = 15.5 Hz, *J*_{1,6} = 8.0 Hz, 1H, H1), 2.37 (dd, *J*_{1,1} = 15.5 Hz, *J*_{1,6} = 4.5 Hz, 1H, H1), 2.26-2.20 (m, 3H, H15b, H16, CH₂), 2.18 (s, 3H, H3), 2.04-1.71 (m, 11H, H7, H9, H9a, H10a, H15a, H16, CH₂), 1.38-1.16 (m, 10H, CH₂), 0.90 (t, *J*_{20,19} = 7.0 Hz, 3H, H20). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.95 (C2), 143.28 (C14a), 117.29 (C15), 74.71 (C4), 67.47 (C15b), 64.67 (C6), 61.32 (C9), 59.03 (C7), 47.86 (C1), 40.91 (C10a), 37.96 (CH₂), 36.44 (C9a), 34.98 (2xCH₂), 32.56 (C15a), 32.05 (CH₂), 31.23 (C3), 27.22 (CH₂), 26.07 (CH₂), 25.59 (CH₂), 25.37 (CH₂), 22.89 (C19), 14.31 (C20). IR 2922, 1713, 1355, 1130, 1057 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 360.2903. C₂₃H₃₈NO₂ requires 360.2903.

One-pot Petasis Diels-Alder and cross metathesis Michael addition double tandem sequence:

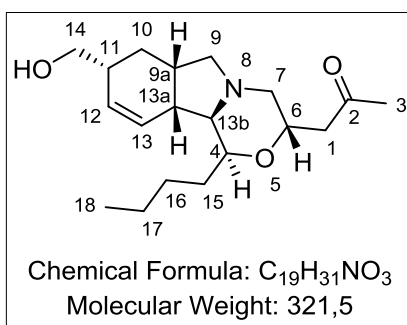


To a stirred solution of 2-hydroxyheptanal **337** (60 mg, 460 μmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 1.2 mL) was added diallylamine (57 μL, 460 μmol, 2.0 equiv) then boronic acid **383** (35 mg, 230 μmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated to 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure. To the residue under argon atmosphere was added dry DCM (3.5 mL) and anhydrous *para*-toluenesulfonic acid (79 mg, 460 μmol, 2.0 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. Solvent was then removed under reduced pressure. To the residue under argon atmosphere was added dry and degassed DCM (2.4 mL), methyl vinyl ketone (210 μL, 2.30 mmol, 10 equiv) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (14.4 mg, 23.0 μmol, 0.1 equiv). The resulting mixture was heated to 100°C for 4 h by microwave irradiation. Solvent and excess of ketone were removed under reduced pressure (2 h at 1 mbar) and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (toluene/acetone/Et₃N 94.9:5:0.1) to afford product **462** (27 mg, 75.1 μmol, 33%) as a yellow oil.



1-[(1*S*,3*S*,6*aS*,7*aR*,12*aR*,12*bR*)-1-(2-methylpropyl)-3,4,6,6*a*,7,7*a*,8,9,10,11,12*a*,12*b*-dodecahydro-1*H*-benzo[*f*][1,4]oxazino[3,4-*a*]isoindol-3-yl]propan-2-one (463)

To a solution of **385** (26 mg, 85.7 μmol, 1.0 equiv) in dry DCM (1.8 mL) under argon atmosphere was added anhydrous *para*-toluenesulfonic acid (15 mg, 85.7 μmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. Solvent was then removed under reduced pressure. To the residue under argon atmosphere was added dry and degassed DCM (0.7 mL), methyl vinyl ketone (86 μL, 0.86 mmol, 10 equiv) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (5.4 mg, 8.6 μmol, 0.1 equiv). The resulting mixture was heated to 100°C for 4 h by microwave irradiation. Solvent and excess of ketone were removed under reduced pressure (2 h at 1 mbar) and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (toluene/acetone/Et₃N 1:0:0 to 89.9:10:0.1) to afford product **463** (19 mg, 55.0 μmol, 64%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{20}$ -75.89 (*c* 0.90, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.17 (s, 1H, H15), 4.12-4.06 (m, 1H, H6), 4.01 (dt, *J*_{4,16} = 11.0 Hz, *J*_{4,15b} = 3.5 Hz, 1H, H4), 3.44 (dd, *J*_{9,9} = 9.0 Hz, *J*_{9,9a} = 7.0 Hz, 1H, H9), 2.92 (dd, *J*_{7,7} = 10.5 Hz, *J*_{7,6} = 2.5 Hz, 1H, H7), 2.61 (dd, *J*_{1,1} = 15.5 Hz, *J*_{1,6} = 8.0 Hz, 1H, H1), 2.35 (dd, *J*_{1,1} = 15.5 Hz, *J*_{1,6} = 5.0 Hz, 1H, H1), 2.28-2.21 (m, 2H, H15*a*, H15*b*), 2.18 (s, 4H, H3, H10*a*), 2.07-1.89 (m, 4H, H7, H9*a*, H16, CH₂), 1.85-1.70 (m, 7H, H7, H9, H17, CH₂), 1.34-1.28 (m, 1H, CH₂), 1.22-1.16 (m, 1H, CH₂), 1.08-1.01 (m, 2H, CH₂), 0.94 (dd, *J*_{18,18} = 10.5 Hz, *J*_{18,17} = 7.0 Hz, 6H, H18), 0.89-0.84 (m, 1H, CH₂). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 207.12 (C2), 143.33 (C14*a*), 117.13 (C15), 72.31 (C4), 67.50 (C15*b*), 64.94 (C6), 61.29 (C9), 59.04 (C7), 47.84 (C1), 40.83 (C10*a*), 37.94 (CH₂), 36.43 (C15*a*), 34.98 (CH₂), 34.40 (CH₂), 32.55 (C3), 31.29 (C9*a*), 29.92 (CH₂), 27.23 (CH₂), 26.07 (CH₂), 24.11 (C17), 23.94 (C18), 21.63 (C18). IR 2923, 1714, 1366, 1060, 753 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 346.2746. C₂₂H₃₆NO₂ requires 346.2746.

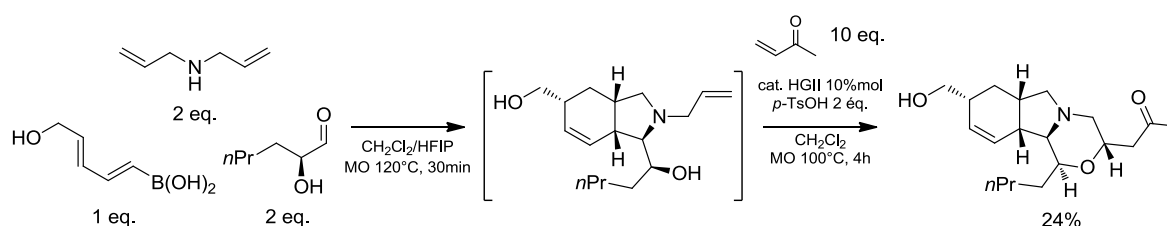


1-[(1*S*,3*S*,6*aS*,8*R*,10*aR*,10*bR*)-1-butyl-8-(hydroxymethyl)-3,4,6,6*a*,7,8,10*a*,10*b*-octahydro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*a*]isoindol-3-yl]propan-2-one (464)

To a solution of **392** (30 mg, 107 μmol, 1.0 equiv) in dry DCM (2.2 mL) under argon atmosphere was added anhydrous *para*-toluenesulfonic acid (19 mg, 107 μmol, 1.0

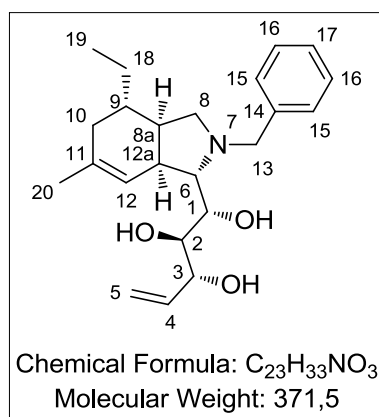
equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. Solvent was then removed under reduced pressure. To the residue under argon atmosphere was added dry and degassed DCM (0.5 mL), methyl vinyl ketone (107 μ L, 1.07 mmol, 10 equiv) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (6.7 mg, 10.7 μ mol, 0.1 equiv). The resulting mixture was heated to 100°C for 4 h by microwave irradiation. Solvent and excess of ketone were removed under reduced pressure (2 h at 1 mbar) and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane/Et₃N 5:95:0 to 40:59.8:0.2) to afford product **464** (22 mg, 68.4 μ mol, 64%) as a light brown oil. $[\alpha]_D^{20}$ -70.62 (*c* 0.48, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.77 (d, $J_{13,12}$ = 10.0 Hz, 1H, H13), 5.67 (d, $J_{12,13}$ = 10.0 Hz, 1H, H12), 4.12-4.07 (m, 1H, H6), 3.89 (dt, $J_{4,13b}$ = 4.0 Hz, $J_{4,15}$ = 11.0 Hz, 1H, H4), 3.56 (d, $J_{14,11}$ = 6.5 Hz, 2H, H14), 3.46 (t, $J_{9,9}$ = 9.0 Hz, 1H, H9), 2.93 (dd, $J_{7,7}$ = 10.5 Hz, $J_{7,6}$ = 2.5 Hz, 1H, H7), 2.62 (dd, $J_{1,1}$ = 15.5 Hz, $J_{1,6}$ = 8.0 Hz, 1H, H1), 2.40-2.35 (m, 2H, H1, H13a), 2.29-2.22 (m, 2H, H9a, H11), 2.18 (s, 3H, H3), 2.16-2.13 (m, 1H, H13b), 2.06-1.98 (m, 1H, H15), 1.89-1.80 (m, 3H, H7, H9, H10), 1.52-1.45 (m, 2H, CH₂), 1.42-1.33 (m, 3H, CH₂), 1.03 (q, $J_{10,10}$ = 12.5 Hz, 1H, H10), 0.92 (t, $J_{18,17}$ = 7.0 Hz, 3H, H18). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.88 (C2), 131.07 (C13), 126.72 (C12), 74.50 (C4), 67.55 (C13b), 67.25 (C14), 64.60 (C6), 61.61 (C9), 58.96 (C7), 47.78 (C1), 40.35 (C9a), 38.39 (C11), 32.96 (C13a), 31.83 (C10), 31.23 (C3), 27.85 (C16), 25.30 (C15), 22.89 (C17), 14.32 (C18). IR 3420, 2923, 1713, 1446, 1356, 1131, 1038, 733 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 322.2379. C₁₉H₃₂NO₃ requires 322.2382.

One-pot Petasis Diels-Alder and cross metathesis Michael addition double tandem sequence:



To a stirred solution of 2-hydroxyhexanal **349** (79 mg, 0.68 mmol, 2.0 equiv) in DCM/HFIP (9:1, 1.7 mL) was added diallylamine (84 μ L, 0.68 mmol, 2.0 equiv) then boronic acid **390** (43 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was heated to 120°C by microwave irradiation for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure. To the residue under argon atmosphere was added dry DCM (3.5 mL) and anhydrous *para*-toluenesulfonic acid (116 mg, 0.68 μ mol, 2.0 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. Solvent was then removed under reduced pressure. To the residue under argon

atmosphere was added dry and degassed DCM (3.3 mL), methyl vinyl ketone (336 μL , 3.36 mmol, 10 equiv) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (21 mg, 33.6 μmol , 0.1 equiv). The resulting mixture was heated to 100°C for 4 h by microwave irradiation. Solvent and excess of ketone were removed under reduced pressure (2 h at 1 mbar) and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt/heptane/Et₃N 5:95:0 to 40:59.8:0.2) to afford product **464** (26 mg, 80.9 μmol , 24%) as a light brown oil.

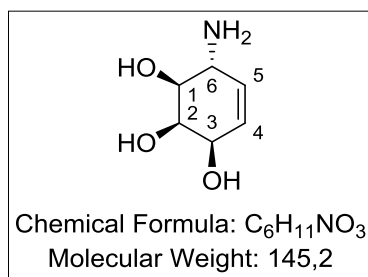


(1S)-1-C-[(1S,3aR,4S)-2-benzyl-4-ethyl-6-methyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-isoindol-1-yl]-4,5-dideoxy-D-erythro-pent-4-enitol (482)

To a stirred solution of alkene **479** (21 mg, 143 μmol , 2.0 equiv) in HFIP (0.2 mL) was added amine **372** (25 mg, 143 μmol , 2.0 equiv) in DCM (0.2 mL) then boronic acid **309** (8 mg, 71 μmol , 1.0 equiv). The resulting mixture was heated at 120°C by microwave irradiation for 2 h. Solvent was removed

under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH/NH₄OH 1:0:0 to 98.5:1:0.5) to afford product **482** (23 mg, 62 μmol , 85%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{20}$ -18.63 (*c* 0.73, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 6.02-5.96 (m, 1H, H₄), 5.44 (d, *J*_{5,4} = 17.0 Hz, 1H, H_{5_{trans}}), 5.34 (d, *J*_{5,4} = 10.5 Hz, 1H, H_{5_{cis}}), 5.30 (s, 1H, H₁₂), 4.34 (t, *J*_{3,2} = 6.0 Hz, 1H, H₃), 4.08 (d, *J*_{13,13} = 13.0 Hz, 1H, H₁₃), 3.75 (dd, *J*_{1,2} = 8.5 Hz, *J*_{1,12a} = 3.5 Hz, 1H, H₁), 3.64 (dd, *J*_{2,1} = 8.5 Hz, *J*_{2,3} = 6.0 Hz, 1H, H₂), 3.42 (d, *J*_{13,13} = 13.0 Hz, 1H, H₁₃), 2.94 (t, *J*_{8,8} = 9.5 Hz, 1H, H₈), 2.83 (s, 1H, H₆), 2.74 (s, 1H, H_{12a}), 2.30 (t, *J*_{8,8} = 9.5 Hz, 1H, H₈), 2.09-2.03 (m, 1H, H_{8a}), 2.00-1.95 (m, 1H, H₁₀), 1.68 (s, 1H, H₁₀), 1.66 (s, 3H, H₂₀), 1.48-1.43 (m, 1H, H₉), 1.36-1.30 (m, 2H, H₁₈), 0.86 (t, *J*_{19,18} = 7.5 Hz, 3H, H₁₉). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.16 (C₄), 134.95 (C₁₄), 131.43 (C₁₁), 129.18 (C₁₅), 128.66 (C₁₆), 127.57 (C₁₈), 122.51 (C₁₂), 118.71 (C₅), 76.03 (C₃), 73.77 (C₂), 73.08 (C₆), 72.11 (C₁), 59.84 (C₁₃), 57.22 (C₈), 39.89 (C_{8a}), 36.56 (C_{12a}), 35.17 (C₉), 31.37 (C₁₀), 27.10 (C₁₈), 24.42 (C₂₀), 12.34 (C₁₉). IR 3399, 2922, 1454, 1028, 737 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 372.2536. C₂₃H₃₄NO₃ requires 372.2539.

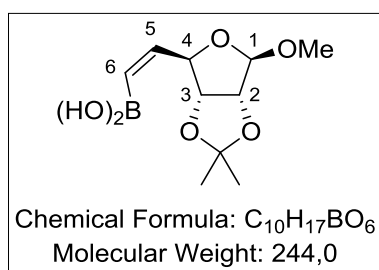
4) Intramolecular Petasis Reaction: Synthese of Conduramines



(1*S*,2*R*,3*R*,6*R*)-6-aminocyclohex-4-ene-1,2,3-triol

(–)-conduramine C-4 (**526**)

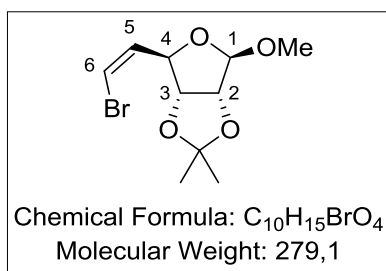
A solution of **551** (35 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) in dry degassed CH₂Cl₂ (2 mL) was added to a flask containing tetrakis(triphenylphosphino)palladium (36 mg, 0.03 mmol, 0.2 equiv.) and *N,N'*-dimethylbarbituric acid (145 mg, 0.93 mmol, 6.0 equiv) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at 45°C for 12 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 to 1:1) to afford (–)-conduramine C-4 (**526**) (18 mg, 0.12 mmol, 80%) as a white solid. [α]_D²⁵ –170 (*c* 0.3, MeOH). ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 5.65 (dt, *J*_{4,5} = 10.5 Hz, *J*_{4,3} = 2 Hz, 1H, H4), 5.59 (dq, *J*_{5,6} = 2 Hz, *J*_{5,4} = 10.5 Hz, 1H, H5), 4.42-4.39 (m, 1H, H3), 4.08 (dt, *J*_{2,1} = 2 Hz, 1H, H2), 3.56 (dd, *J*_{1,6} = 9 Hz, *J*_{1,2} = 2 Hz, 1H, H1), 3.47 (dq, *J*_{6,1} = 9 Hz, *J*_{6,5} = 2 Hz, 1H, H6). ¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ 129.9 (C4), 128.4 (C5), 74.8 (C1), 72.6 (C2), 68.5 (C3), 50.0 (C6). IR 3338, 3279, 1613, 1305, 1048, 1019, 846, 689 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 146.0812. C₆H₁₂NO₃ requires 146.0817.



Methyl (5*Z*)-5,6-dideoxy-6-(dihydroxyboranyl)-2,3-*O*-(1-methylethylidene)-β-*D*-ribo-hex-5-enofuranoside (**548**)

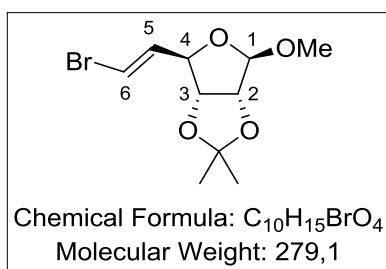
A solution of bromovinyl **549** (1.40 g, 5.02 mmol, 1.0 equiv) and bipyridine (5 mg, 0.03 mmol, 0.01 equiv) in dry Et₂O (18 mL) was cooled to –95°C under argon. A solution of *t*-BuLi (7.2 mL, 1.6 M in hexane, 11.5 mmol, 2.3 eq) was added dropwise and the mixture was stirred for 2 h at –95°C. Freshly distilled trimethylborate (9.7 mL, 90.3 mmol, 18.0 equiv) was then added at –95°C. The solution was allowed to warm to 0°C and was stirred at this temperature for 3 h. Pinacol (11.3 g, 95.3 mmol, 19.0 equiv) and Na₂SO₄ (11.3 g) were then added and the solution was stirred at room temperature for 12 h. Saturated aqueous solution of NH₄Cl (50 mL) was added, the aqueous layer was extracted with AcOEt/heptane (2:8, 3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with water (6 x 150 mL), brine (150 mL), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product **547** (1.60 g) as a yellow oil. To a stirred solution of the boronate ester **547** (550 mg, 1.69 mmol, 1.0 equiv) in acetone (56 mL) was added an aqueous solution of NH₄OAc (0.1 M,

32 mL) and NaIO₄ (1.08 g, 5.06 mmol, 3.0 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 4 days. The acetone was removed under reduced pressure, the aqueous phase was diluted with aqueous NaOH (2 M, 22 mL) and washed with a mixture of AcOEt/heptane (2:8, 3 x 40 mL). After cautious acidification to pH=3 with aqueous HCl (2 M), the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 40 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the product **548** (290 mg, 1.19 mmol, 70 %) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{25} +26.0$ (*c* 0.8, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 6.27 (dd, *J*_{5,4} = 9 and *J*_{5,6} = 14 Hz, 1H, H5), 5.92 (s, 2H, B(OH)₂), 5.46 (d, *J*_{6,5} = 14 Hz, 1H, H6), 5.15 (d, *J*_{4,5} = 9 Hz, 1H, H4), 4.92 (s, 1H, H1), 4.59 (s, 2H, H2, H3), 3.22 (s, 3H, OCH₃), 1.37 (s, 3H, CCH₃), 1.23 (s, 3H, CCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ 149.6 (C5), 110.5 (C1), 86.5 (C2 and C3), 86.3 (C4), 54.9 (OCH₃), 26.8 (CCH₃), 25.1 (CCH₃). IR 3410, 2939, 1737, 1627, 1413, 1373, 1084, 867, 777 cm⁻¹. **Anal.** Calcd for C₁₀H₁₇BO₆: C, 43.21; H, 7.02; B, 4.43; O, 39.33. Found: C, 49.49; H, 7.31.



Methyl (5Z)-6-bromo-5,6-dideoxy-2,3-O-(1-methylethylidene)-β-D-ribo-hex-5-enofuranoside (549)

major product

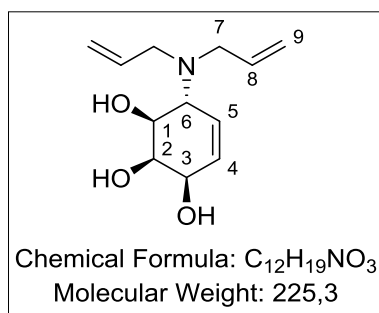


Methyl (5E)-6-bromo-5,6-dideoxy-2,3-O-(1-methylethylidene)-β-D-ribo-hex-5-enofuranoside (550)

minor product

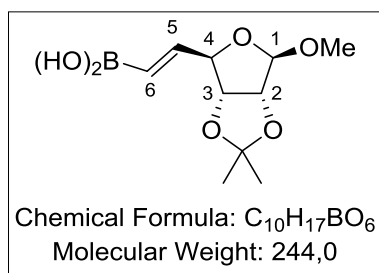
A mixture of PPh₃ (571 mg, 2.18 mmol, 0.3 equiv) and Pd(OAc)₂ (130 mg, 0.58 mmol, 0.08 equiv) in dry and degassed CH₂Cl₂ (40 mL) was stirred at room temperature for 20 min to generate a yellow solution. A solution of **543** (2.60 g, 7.26 mmol, 1.0 equiv) and Bu₃SnH (3.90 mL, 14.5 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (20 mL) were added. The mixture was stirred for 30 min at room temperature, diluted with heptane (200 mL), washed with water (3 x 200 mL) and brine (200 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/AcOEt 98:2) to afford compound **549** (1.31 g, 4.72 mmol, 65%) as a colorless oil and compound **550** (158 mg, 0.58 mmol, 8%) as a colorless oil. **549** $[\alpha]_D^{20} -49.3$ (*c* 1.2, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

6.31 (d, 1H, $J_{5,6} = 7.5$ Hz, H6), 6.27 (dt, 1H, $J_{5,6} = 7.5$ Hz, $J_{4,5} = 7.5$ Hz, H5), 5.06 (d, 1H, $J_{4,5} = 7.5$ Hz, H4), 5.00 (s, 1H, H1), 4.63 (q, $J_{2,3} = 6.0$ Hz, 2H, H2, H3), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 1.51 (s, 3H, CCH₃), 1.33 (s, 3H, CCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 134.7 (C5), 112.8 (C(CH₃)₂), 110.05 (C6), 110.03 (C1), 85.6 (C3), 85.1 (C2), 85.0 (C4), 54.9 (OCH₃), 26.6 (CCH₃), 25.2 (CCH₃). IR: 2936, 1618, 1373, 1210, 1086, 867, 723 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₀H₁₅BrO₄: C, 43.03; H, 5.42; O, 22.93. Found: C, 43.26; H, 5.61; O, 22.76. **550** [α]_D²⁰ -22.0 (*c* 1.2, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.39 (d, $J_{5,6} = 14$ Hz, 1H, H6), 6.26 (dd, $J_{5,6} = 14$ Hz, $J_{4,5} = 9$ Hz, 1H, H5), 4.98 (s, 1H, H1), 4.62 (s, 2H, H2, H3), 4.60 (d, $J_{4,5} = 9$ Hz, 1H, H4), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 1.48 (s, 3H, CCH₃), 1.31 (s, 3H, CCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.1 (C5), 112.8 (C(CH₃)₂), 109.6 (C6, C1), 87.3 (C4), 85.5 (C2), 84.1 (C3), 55.0 (OCH₃), 26.6 (CCH₃), 25.2 (CCH₃). IR 2936, 1618, 1373, 1210, 1086, 867, 723 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₀H₁₅BrO₄: C, 43.03; H, 5.42; O, 22.93. Found: C, 43.30; H, 5.62; O, 22.82.



(1S,2R,3R,6R)-6-(diprop-2-en-1-ylamino)cyclohex-4-ene-1,2,3-triol (551)

A solution of boronic acid **548** (57 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv) in H₂O (0.13 mL) and TFA (0.32 mL) was stirred at room temperature for 4 h. After co-evaporation with CH₂Cl₂ (6 x), the residue (**526**) was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂/HFIP (4:1, 2 mL) and diallylamine (57 μL, 0.47 mmol, 2.0 equiv) was added. The solution was stirred at 50°C for 65 h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on Act I neutral alumina (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 99:0:1 to 80:15:5) to afford the product **551** (31 mg, 0.14 mmol, 60%) as a brown oil. [α]_D²⁵ -153 (*c* 0.3, MeOH). ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 5.88-5.75 (m, 2H, H8), 5.65 (dt, $J_{4,5} = 10.5$ Hz, $J_{4,3} = 2$ Hz, 1H, H4), 5.52 (dq, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{5,4} = 10.5$ Hz, 1H, H5), 5.13 (dq, $J_{9trans,8} = 17$ Hz, 2H, H9_{trans}), 5.02 (ddt, $J_{9cis,8} = 10$ Hz, 2H, H9_{cis}), 4.16-4.13 (m, 1H, H3), 3.99 (dt, $J_{2,1} = 2$ Hz, 1H, H2), 3.64 (dd, $J_{1,6} = 9$ Hz, $J_{1,2} = 2$ Hz, 1H, H1), 3.57 (dq, $J_{6,1} = 9$ Hz, $J_{6,5} = 2$ Hz, 1H, H6), 3.29-3.19 (m, 2H, H7), 3.04 (dd, $J_{7,8} = 7$ Hz, $J_{7,7} = 13$ Hz, 2H, H7). ¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 138.5 (C8), 131.8 (C5), 128.2 (C4), 117.5 (C9), 74.4 (C2), 71.4 (C1), 69.7 (C3), 60.7 (C6), 55.3 (C7). IR 3355, 2912, 1641, 1417, 1026, 916, 823, 677 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 226.1434. C₁₂H₂₀NO₃ requires 226.1443.



Methyl (5E)-5,6-dideoxy-6-(dihydroxyboranyl)-2,3-O-(1-methylethylidene)-β-D-ribo-hex-5-enofuranoside (560)

A solution of bromovinyl **550** (430 mg, 1.54 mmol, 1.0 eq) and bipyridine (2 mg, 0.02 mmol, 0.01 eq) in dry Et₂O (5 mL) was cooled to -95°C under argon. A solution of *t*-BuLi (2.2 mL, 1.6 M in hexane, 3.54 mmol, 2.3 eq) was added dropwise, and the mixture was stirred for 2 h at -95°C. Freshly distilled trimethylborate (3.1 mL, 27.7 mmol, 18.0 eq) was then added at -95°C. The solution was allowed to warm to 0°C and was stirred at this temperature for 3 h. Pinacol (3.46 g, 29.3 mmol, 19.0 equiv) and Na₂SO₄ (3.46 g) were then added and the solution was stirred at room temperature for 12 h. Saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL) was added, the aqueous layer was extracted with AcOEt/heptane (2:8, 3 x 10 mL) and the combined organic layers were washed with water (6 x 40 mL), brine (40 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude product **559** (500 mg) as a yellow oil. To a stirred solution of the boronate ester **559** (175 mg, 0.54 mmol, 1.0 equiv) in acetone (20 mL) was added an aqueous solution of NH₄OAc (0.1 M, 12 mL) and NaIO₄ (345 mg, 1.61 mmol, 3.0 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 4 days. The acetone was removed under reduced pressure, the aqueous phase was diluted with aqueous NaOH (2 M, 8 mL) and washed with a mixture of AcOEt/heptane (2:8, 3 x 20 mL). After cautious acidification to pH=3 with aqueous HCl (2 M), the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the product **560** (85 mg, 0.35 mmol, 65%) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{25}$ -43.7 (*c* 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 6.85 (dd, *J*_{5,6} = 18 Hz, *J*_{5,4} = 6.5 Hz, 0.6H, H5), 6.43 (dd, *J*_{5,6} = 18 Hz, *J*_{5,4} = 6.5 Hz, 0.4H, H5), 5.73 (d, *J*_{6,5} = 18 Hz, 0.6H, H6), 5.68 (s, B(OH)₂), 5.57 (d, *J*_{6,5} = 18 Hz, 0.4H, H6), 4.97 (s, 0.6H, H1), 4.94 (s, 0.4H, H1), 4.70 (d, *J*_{4,5} = 6.5 Hz, 1H, H4), 4.66-4.56 (m, 2H, H2, H3), 3.33 (s, 1.8H, OCH₃), 3.31 (s, 1.2H, OCH₃), 1.43 (s, 1.8H, CCH₃), 1.42 (s, 1.2H, CCH₃), 1.29 (s, 1.8H, CCH₃), 1.28 (s, 1.2H, CCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ 155.5 (C5), 150.0 (C5), 113.1 (C(CH₃)₂), 110.5 (C1), 89.9 (C2 or C3), 89.3 (C4), 86.3 (C2 or C3), 85.3 (C4), 55.2 (OCH₃), 26.8 (CCH₃), 25.2 (CCH₃). IR 3410, 2939, 1737, 1627, 1413, 1373, 1084, 867, 777 cm⁻¹. ESIHRMS *m/z* = 243.1034. C₁₀H₁₆BNO₆ requires 243.1040.

Bibliographie

- ¹ Oganov, A. R.; Solozhenko, V. L. *J. Superhard Mater.* **2009**, *31*, 285.
- ² Gay-Lussac, J.L.; Thenard, L.J. *Ann. Chim. Phys.* **1808**, *68*, 169.
- ³ Davy, H. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* **1808**, *98*, 333.
- ⁴ Moissan, H. *Ann. Chim. Phys.* **1895**, *6*, 296.
- ⁵ Schlesinger, H. I.; Burg, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 4321.
- ⁶ Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567.
- ⁷ Petasis, N. A. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 795.
- ⁸ Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722.
- ⁹ Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650.
- ¹⁰ Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.
- ¹¹ Dembitsky, V. M.; Al Quntar, A. A. A.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* **2010**, *111*, 209.
- ¹² Smoum, R.; Rubinstein, A.; Dembitsky, V. M.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4156.
- ¹³ Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.
- ¹⁴ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH, **2005**.
- ¹⁵ Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
- ¹⁶ Mannich, C.; Kroschl, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647.
- ¹⁷ Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762.
- ¹⁸ Biginelli, P. *Ber.* **1891**, *24*, 1317.
- ¹⁹ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 373.
- ²⁰ Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583.
- ²¹ Stuetz, A.; Georgopoulos, A.; Granitzer, W.; Petranyi, G.; Berney, D. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 112.
- ²² Petasis, N. A. in *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH, **2005**. Zhu, J.; Bienaymé, H.
- ²³ Harwood, L. M.; Currie, G. S.; Drew, M. G. B.; Luke, R. W. A. *Chem. Commun.* **1996**, *1996*, 1953.
- ²⁴ Petasis, N. A.; Goodman, A.; Zavialov, I. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16463.
- ²⁵ Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445.
- ²⁶ Schlienger, N.; Bryce, M. R.; Hansen, T. K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10023.
- ²⁷ Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798.
- ²⁸ Chèrest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2205.
- ²⁹ Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 155.
- ³⁰ Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.
- ³¹ Tao, J.; Li, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *28*, 41.
- ³² Liu, Y.; Wang, L.; Sui, Y.; Yu, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *28*, 2039.
- ³³ Nun, P.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Synthesis* **2010**, *12*, 2063.
- ³⁴ Nanda, K. K.; Trotter, B. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2025.
- ³⁵ Shi, X.; Hebrault, D.; Humora, M.; Kiesman, W. F.; Peng, H.; Talreja, T.; Wang, Z.; Xin, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1154.
- ³⁶ Shevchuk, M. V.; Sorochinsky, A. E.; Khilya, V. P.; Romanenko, V. D.; Kukhar, V. P. *Synlett* **2010**, *2010*, 73.
- ³⁷ Schlienger, N.; Bryce, M. R.; Hansen, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1303.

- ³⁸ Mandai, H.; Murota, K.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4779.
- ³⁹ Petasis, N. A.; Butkevich, A. N. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1747.
- ⁴⁰ Beenen, M. A.; Weix, D. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6304.
- ⁴¹ Graham, T. J. A.; Shields, J. D.; Doyle, A. G. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 981.
- ⁴² Morin, M. S. T.; Lu, Y.; Black, D. A.; Arndtsen, B. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2013.
- ⁴³ Frauenlob, R.; García, C.; Bradshaw, G. A.; Burke, H. M.; Bergin, E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4445.
- ⁴⁴ Lou, S.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6922.
- ⁴⁵ Han, W.-Y.; Zuo, J.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 537.
- ⁴⁶ Inokuma, T.; Suzuki, Y.; Sakaeda, T.; Takemoto, Y. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2902.
- ⁴⁷ Han, W.-Y.; Wu, Z.-J.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 976.
- ⁴⁸ Muncipinto, G.; Moquist, P. N.; Schreiber, S. L.; Schaus, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8172.
- ⁴⁹ Neogi, S.; Roy, A.; Naskar, D. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 617.
- ⁵⁰ Ayaz, M.; Dietrich, J.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4821.
- ⁵¹ Chrzanowska, M.; Grajewska, A.; Meissner, Z.; Rozwadowska, M.; Wiatrowska, I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3092.
- ⁵² Kabalka, G. W.; Venkataiah, B.; Dong, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 729.
- ⁵³ Mundal, D. A.; Lutz, K. E.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5782.
- ⁵⁴ Churches, Q. I.; White, J. M.; Hutton, C. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2900.
- ⁵⁵ Denning, D. W. *J. Antimicrob. Chemoth.* **2002**, *49*, 889.
- ⁵⁶ Li, Y.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2062.
- ⁵⁷ Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964.
- ⁵⁸ Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46.
- ⁵⁹ Kumagai, N.; Muncipinto, G.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3635.
- ⁶⁰ Muncipinto, G.; Kaya, T.; Wilson, J. A.; Kumagai, N.; Clemons, P. A.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5230.
- ⁶¹ Ascic, E.; Le Quement, S. T.; Ishoey, M.; Daugaard, M.; Nielsen, T. E. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 253.
- ⁶² Machan, T.; Davis, A. S.; Liawruangrath, B.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2725.
- ⁶³ Ritthiwigrom, T.; Pyne, S. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2769.
- ⁶⁴ Hong, Z.; Liu, L.; Hsu, C. C.; Wong, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7417.
- ⁶⁵ Hong, Z.; Liu, L.; Sugiyama, M.; Fu, Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8352.
- ⁶⁶ Soulé, J.-F.; Mathieu, A.; Norsikian, S.; Beau, J.-M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5322.
- ⁶⁷ Moosophon, P.; Baird, M. C.; Kanokmedhakul, S.; Pyne, S. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3337.
- ⁶⁸ Ghosal, P.; Shaw, A. K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7627.
- ⁶⁹ Magano, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4398.
- ⁷⁰ De Clercq, P. J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1755.
- ⁷¹ Li, J.; Wang, T.; Yu, P.; Peterson, A.; Weber, R.; Soerens, D.; Grubisha, D.; Bennett, D.; Cook, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6998.
- ⁷² Johnson, J. L.; Struck, W. A.; Scott, E. J.; Stafford, J. E. *Anal. Chem.* **1953**, *25*, 1490.
- ⁷³ Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493.
- ⁷⁴ Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063.

- ⁷⁵ Li, B.-J.; Jiang, L.; Liu, M.; Chen, Y.-C.; Ding, L.-S.; Wu, Y. *Synlett* **2005**, 603.
- ⁷⁶ Xu, X.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466.
- ⁷⁷ Westermann, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 151.
- ⁷⁸ Bhagwatheeswaran, H.; Gaur, S. P.; Jain, P. C. *Synthesis* **1976**, 1976, 615.
- ⁷⁹ Lecea, B.; Arrieta, A.; Morao, I.; Cossío, F. P. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 20.
- ⁸⁰ Adams, H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; Pennell, A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932.
- ⁸¹ Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Molecules* **2010**, *15*, 1280.
- ⁸² Criegee, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 522, 75.
- ⁸³ Pini, D.; Iuliano, A.; Rosini, C.; Salvadori, P. *Synthesis* **1990**, 1990, 1023.
- ⁸⁴ Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.
- ⁸⁵ Du, H.; Yuan, W.; Zhao, B.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11688.
- ⁸⁶ Seki, K.; Yu, R.; Yamazaki, Y.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2009**, 5722.
- ⁸⁷ Kobayashi, S.; Miyamura, H. *Aldrichimica Acta* **2013**, *46*, 1.
- ⁸⁸ Cheng, X.-C.; Wang, R.-L.; Dong, Z.-K.; Li, J.; Li, Y.-Y.; Li, R.-R. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5738.
- ⁸⁹ Nelli, Y.-R.; Douat-Casassus, C.; Claudon, P.; Kauffmann, B.; Didierjean, C.; Guichard, G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4492.
- ⁹⁰ Lucio Anelli, P.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559.
- ⁹¹ Davis, F. A.; Reddy, G. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4349.
- ⁹² Stanfield, C. F.; Parker, J. E.; Kanellis, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4799.
- ⁹³ Ce rendement n'est pas significatif car le ballon contenant le produit purifié a été cassé et une grande partie du produit perdu.
- ⁹⁴ Cette étude d'optimisation a été réalisée sur un réacteur micro-onde Anton Paar, contrairement à l'ancien appareil CEM la présence de HFIP n'est pas nécessaire pour atteindre la température désirée. Des rendements identiques ont été observés avec et sans HFIP pour des réactions de Petasis étudiées au laboratoire.
- ⁹⁵ Hili, R.; Baktharaman, S.; Yudin, A. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5201.
- ⁹⁶ Lubell, W. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 236.
- ⁹⁷ Karppanen, E. J.; Koskinen, A. M. P. *Molecules* **2010**, *15*, 6512.
- ⁹⁸ Kumagai, N.; Muncipinto, G.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3635.
- ⁹⁹ Hyun, S. I.; Kim, Y. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4299.
- ¹⁰⁰ Mateeva, N. N.; Winfield, L. L.; Redda, K. K. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 551.
- ¹⁰¹ Patra, A.; Chang, C. W. J.; Scheuer, P. J.; Van Duyne, G. D.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7981.
- ¹⁰² Miyaoka, H.; Shimomura, M.; Kimura, H.; Yamada, Y.; Kim, H.-S.; Yusuke, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13467.
- ¹⁰³ Okino, T.; Yoshimura, E.; Hirota, H.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1081.
- ¹⁰⁴ Bugni, T. S.; Singh, M. P.; Chen, L.; Arias, D. A.; Harper, M. K.; Greenstein, M.; Maiese, W. M.; Concepción, G. P.; Mangalindan, G. C.; Ireland, C. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6981.
- ¹⁰⁵ Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.
- ¹⁰⁶ Alder, K.; Stein, G. *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510.

- ¹⁰⁷ Sauer, J.; Wiest, H.; Mielert, A. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3183.
- ¹⁰⁸ Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 722.
- ¹⁰⁹ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.
- ¹¹⁰ Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388.
- ¹¹¹ Clayden, J.; Warren, S. G.; Greeves, N.; Wothers, P. *Organic chemistry*; Oxford University Press, **2001**.
- ¹¹² Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023.
- ¹¹³ Kishi, Y.; Aratani, M.; Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217.
- ¹¹⁴ Kishi, Y.; Fukuyama, T.; Aratani, M.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219.
- ¹¹⁵ Juhl, M.; Tanner, D. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2983.
- ¹¹⁶ Klemm, L. H.; Gopinath, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 1243.
- ¹¹⁷ Xu, H.; Lv, M.; Tian, X. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 327.
- ¹¹⁸ Craig, D. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 187.
- ¹¹⁹ Lin, Y.-T.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2269.
- ¹²⁰ Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127.
- ¹²¹ Roush, W. R.; Gillis, H. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4825.
- ¹²² Zschiesche, R.; Grimm, E. L.; Reissig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1086.
- ¹²³ Wilson, S. R.; Mao, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6289.
- ¹²⁴ Ichihara, A.; Kimura, R.; Yamada, S.; Sakamura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6353.
- ¹²⁵ Oppolzer, W.; Fröstl, W. *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 587.
- ¹²⁶ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4071.
- ¹²⁷ Reymond, S.; Cossy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359.
- ¹²⁸ Evans, D. A.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 786.
- ¹²⁹ Iwasawa, N.; Sugimori, J.; Kawase, Y.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1947.
- ¹³⁰ Narasaka, K.; Saitou, M.; Iwasawa, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1305.
- ¹³¹ Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 3.
- ¹³² Tietze, L. F.; Brumby, T.; Pretor, M.; Remberg, G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 810.
- ¹³³ Tietze, L.-F.; Brand, S.; Pfeiffer, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 784.
- ¹³⁴ Tummatorn, J.; Ruchirawat, S.; Ploypradith, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1445.
- ¹³⁵ Kiyoi, T.; Reid, M.; Francis, S.; Davies, K.; Laats, S.; McArthur, D.; Easson, A.-M.; Kiyoi, Y.; Tarver, G.; Caulfield, W.; Gibson, K.; Wishart, G.; Morrison, A. J.; Adam, J. M.; Ray, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3413.
- ¹³⁶ Pereira, S.; Srebnik, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3127.
- ¹³⁷ Movassaghi, M.; Hunt, D. K.; Tjandra, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8126.
- ¹³⁸ Crimmins, M. T.; Ellis, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17200.
- ¹³⁹ Lucio Anelli, P.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559.
- ¹⁴⁰ Wei, S.; Tang, Y.; Xu, X.; Xu, G.; Yu, Y.; Sun, Y.; Zheng, Y. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, *25*, 146.
- ¹⁴¹ De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041.
- ¹⁴² Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452.
- ¹⁴³ De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974.

- ¹⁴⁴ Pausacker, K. H. *J. Chem. Soc.* **1953**, 107.
- ¹⁴⁵ Tsuda, M.; Mugishima, T.; Komatsu, K.; Sone, T.; Tanaka, M.; Mikami, Y.; Shiro, M.; Hirai, M.; Ohizumi, Y.; Kobayashi, J. i. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3227.
- ¹⁴⁶ Cooper, J. A. *J. Cell Biol.* **1987**, *105*, 1473.
- ¹⁴⁷ Liu, R.; Lin, Z.; Zhu, T.; Fang, Y.; Gu, Q.; Zhu, W. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1127.
- ¹⁴⁸ Jiang, J.; Bunda, J. L.; Doss, G. A.; Chicchi, G. G.; Kurtz, M. M.; Tsao, K.-L. C.; Tong, X.; Zheng, S.; Uthagrove, A.; Samuel, K.; Tschirret-Guth, R.; Kumar, S.; Wheeldon, A.; Carlson, E. J.; Hargreaves, R.; Burns, D.; Hamill, T.; Ryan, C.; Krause, S. M.; Eng, W.; DeVita, R. J.; Mills, S. G. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3039.
- ¹⁴⁹ Hale, J. J.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Finke, P. E.; Cascieri, M. A.; Sadowski, S.; Ber, E.; Chicchi, G. G.; Kurtz, M.; Metzger, J.; Eiermann, G.; Tsou, N. N.; Tattersall, F. D.; Rupniak, N. M. J.; Williams, A. R.; Rycroft, W.; Hargreaves, R.; MacIntyre, D. E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4607.
- ¹⁵⁰ Jung, M. E.; Street, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8327.
- ¹⁵¹ Namboothiri, I. N. N.; Ganesh, M.; Mobin, S. M.; Cojocar, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2235.
- ¹⁵² Huang, X.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8859.
- ¹⁵³ Balthaser, B. R.; Maloney, M. C.; Beeler, A. B.; Porco, J. A.; Snyder, J. K. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 969.
- ¹⁵⁴ Le réacteur micro-ondes CEM utilisé étant assez ancien, sa performance en terme de puissance est faible.
- ¹⁵⁵ Garro-Helion, F.; Merzouk, A.; Guibe, F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109.
- ¹⁵⁶ Krenke, E. H.; Perry, E. W.; Jerome, S. V.; Maimone, T. J.; Baran, P. S.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3016.
- ¹⁵⁷ Hong, Z.; Liu, L.; Hsu, C. C.; Wong, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7417.
- ¹⁵⁸ Davis, A. S.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3139.
- ¹⁵⁹ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- ¹⁶⁰ Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.
- ¹⁶¹ Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302.
- ¹⁶² Neurochem Int. Ltd. U.S. Patent 0223855A1, **2006**.
- ¹⁶³ Frank, S. A.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4316.
- ¹⁶⁴ Barbat, J.; Gelas, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1983**, *116*, 312.
- ¹⁶⁵ Dadwal, M.; Kesharwani, M. K.; Danayak, V.; Ganguly, B.; Mobin, S. M.; Muruganatham, R.; Namboothiri, I. N. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6106.
- ¹⁶⁶ Nakamura, M.; Takahashi, I.; Yamada, S.; Dobashi, Y.; Kitagawa, O. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 53.
- ¹⁶⁷ Butkevich, A. PhD thesis, University of Southern California, USA, **2011**.
- ¹⁶⁸ Jursic, B. S.; Dzrakovski, Z.; Whittenburg, S. L. *J. Phys. Org. Chem.* **1995**, *8*, 753.
- ¹⁶⁹ Jursic, B. S. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1998**, *454*, 105.
- ¹⁷⁰ Kumamoto, K.; Fukada, I.; Kotsuki, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2015.
- ¹⁷¹ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- ¹⁷² Ray, R.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 449.
- ¹⁷³ Fukuyama, T.; Vranesic, B.; Negri, D. P.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2741.
- ¹⁷⁴ Xie, J.; Ma, Y.; Horne, D. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6169.
- ¹⁷⁵ Thompson, H. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2577.

- ¹⁷⁶ Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4438.
- ¹⁷⁷ Morten, C. J.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6678.
- ¹⁷⁸ Leone-Bay, A.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4173.
- ¹⁷⁹ Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Pineschi, M.; Sergiampietri, D.; Renzi, G.; Ricciutelli, M.; Roselli, G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5515.
- ¹⁸⁰ Singh, V.; Chandra, G.; Mobin, S. M. *Synlett* **2008**, *2008*, 3111.
- ¹⁸¹ Peng, F.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18860.
- ¹⁸² Zhang, H.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2005**, *8*, 247.
- ¹⁸³ Gao, S.; Wang, Q.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 1410.
- ¹⁸⁴ Fraser, C. J.; Howell, G. P.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9058.
- ¹⁸⁵ Nakamura, M.; Matsuo, K.; Inoue, T.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1373.
- ¹⁸⁶ Feng, C.-C.; Nandi, M.; Sambaiah, T.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3538.
- ¹⁸⁷ Lautens, M.; Alberico, D.; Bressy, C.; Fang, Y.-Q.; Mariampillai, B.; Wilhelm, T. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 351.
- ¹⁸⁸ Fuwa, H.; Noto, K.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1636.
- ¹⁸⁹ Hong, S. H.; Wenzel, A. G.; Salguero, T. T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7961.
- ¹⁹⁰ Fuwa, H.; Noguchi, T.; Noto, K.; Sasaki, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8108.
- ¹⁹¹ Murahashi, S.; Naota, T.; Ito, K.; Maeda, Y.; Taki, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4319.
- ¹⁹² Nagarapu, L.; Gaikwad, H. K.; Bantu, R.; Manikonda, S. R.; Ganesh Kumar, C.; Pombala, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1287.
- ¹⁹³ Woodward, C. P.; Spiccia, N. D.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 779.
- ¹⁹⁴ Sen, S. E.; Roach, S. L.; Boggs, J. K.; Ewing, G. J.; Magrath, J. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6684.
- ¹⁹⁵ Kaliappan, K. P.; Subrahmanyam, A. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1121.
- ¹⁹⁶ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- ¹⁹⁷ Hanessian, S.; Huang, G.; Chenel, C.; Machaalani, R.; Loiseleur, O. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6721.
- ¹⁹⁸ McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384.
- ¹⁹⁹ Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11956.
- ²⁰⁰ Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489.
- ²⁰¹ Hadjipavlou-Litina, D.; Garg, R.; Hansch, C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3751.
- ²⁰² Balci, M. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 97.
- ²⁰³ Umezawa, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1974**, *30*, 111.
- ²⁰⁴ Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171.
- ²⁰⁵ Paul, B. J.; Willis, J.; Martinot, T. A.; Ghiviriga, I.; Abboud, K. A.; Hudlicky, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10416.
- ²⁰⁶ Lysek, R.; Vogel, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2733.
- ²⁰⁷ Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R.
- ²⁰⁸ Hudlicky, T.; Rouden, J.; Luna, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 985.
- ²⁰⁹ Johnson, C. R.; Golebiowski, A.; Sundram, H.; Miller, M. W.; Dwaihy, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 653.
- ²¹⁰ Pitzer, K.; Hudlicky, T. *Synlett* **1995**, 803.

- ²¹¹ Guntha, S.; Mereyala, B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4869.
- ²¹² Hudlicky, T.; Luna, H.; Olivio, H. F.; Andersen, C.; Nugent, T.; Price, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2907.
- ²¹³ Gonzalez, D.; Martinot, T.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3077.
- ²¹⁴ Nakajima, M.; Hasegawa, A.; Kurihara, N. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2708.
- ²¹⁵ Paulsen, H.; Röben, W.; Heiker, F. R. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3242.
- ²¹⁶ Johnson, C. R.; Ple, P. A.; Lin, S.; Heeg, M. J.; Adams, J. P. *Synlett* **1992**, 388.
- ²¹⁷ Trost, B. M.; Pulley, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8737.
- ²¹⁸ McIntosh, M. C.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4823.
- ²¹⁹ Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.
- ²²⁰ Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 1996, 521.
- ²²¹ Thiéry, J.-C.; Fréchou, C.; Demailly, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6337.
- ²²² Reddy, Y. K.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 969.
- ²²³ Nakamura, M.; Hatakeyama, T.; Hara, K.; Fukudome, H.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14344.
- ²²⁴ Patti, A.; Sanfilippo, C.; Piattelli, M.; Nicolosi, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2665.
- ²²⁵ Leung-Toung, R.; Liu, Y. Z.; Muchowski, J. M.; Wu, Y. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3235.
- ²²⁶ Bellomo, A.; Giacomini, C.; Brena, B.; Seoane, G.; Gonzalez, D. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3509.
- ²²⁷ Boyd, D. R.; Hand, M. V.; Sharma, N. D.; Chima, J.; Dalton, H.; Sheldrake, G. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1630.
- ²²⁸ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- ²²⁹ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.
- ²³⁰ Uenishi, J. i.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8965.
- ²³¹ Berges, D. A.; Zhang, N.; Hong, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14251.
- ²³² Laval, C.; Just, G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 151.
- ²³³ Dolhem, F.; Lièvre, C.; Demailly, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 155.
- ²³⁴ Pandey, G.; Bharadwaj, K. C.; Khan, M. I.; Shashidhara, K. S.; Puranik, V. G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2587.
- ²³⁵ Lu, P.-H.; Yang, C.-S.; Devendar, B.; Liao, C.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2642.
- ²³⁶ Wang, Q.; Finn, M. G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4063.
- ²³⁷ Petasis, N. A.; Boral, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 539.
- ²³⁸ Cannillo, A.; Norsikian, S.; Retailleau, P.; Dau, M.-E. T. H.; Iorga, B. I.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9127.
- ²³⁹ Norsikian, S.; Soulé, J.-F.; Cannillo, A.; Guillot, R.; Tran Huu Dau, M.-E.; Beau, J.-M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 544.
- ²⁴⁰ Xu, Z.; Lin, L.; Xu, J.; Yan, W.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 506.
- ²⁴¹ Sridhar, R.; Srinivas, B.; Kumar, V. P.; Narender, M.; Rao, K. R. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1873.
- ²⁴² Davis, F. A.; Zhou, P.; Reddy, G. V. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3243.
- ²⁴³ Bonini, B. F.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Gawronski, J.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Varchi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 437.
- ²⁴⁴ De Marco, R.; Di Gioia, M. L.; Leggio, A.; Liguori, A.; Viscomi, M. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3795.

- ²⁴⁵ Das, D.; Roy, S.; Das, P. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4133.
- ²⁴⁶ Smallridge, A. J.; Wang, Z.; Trehwella, M. A. *Aust. J. Chem.* **2002**, *55*, 259.
- ²⁴⁷ Wikteliu, D.; Luthman, K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 603.
- ²⁴⁸ Ordóñez, M.; De la Cruz-Cordero, R.; Fernández-Zertuche, M.; Angel Muñoz-Hernández, M.; García-Barradas, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3035.
- ²⁴⁹ Wünnemann, S.; Fröhlich, R.; Hoppe, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 684.
- ²⁵⁰ Kishore Kumar, G. D.; Baskaran, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4520.
- ²⁵¹ Boeijen, A.; van Ameijde, J.; Liskamp, R. M. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8454.
- ²⁵² Quagliato, D. A.; Andrae, P. M.; Matelan, E. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5037.
- ²⁵³ Chandrasekhar, S.; Ramachandar, T.; Reddy, M. V. *Synthesis* **2002**, 2002, 1867.
- ²⁵⁴ Gunawan, C.; Rizzacasa, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1388-1391.
- ²⁵⁵ Eisenberg, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3760-3761.
- ²⁵⁶ Jezewski, A.; Chajewska, K.; Wielogorski, Z.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1741-1749.
- ²⁵⁷ Poterala, M.; Pleniewicz, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 294-299.
- ²⁵⁸ Lee, Y.; Jang, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18234-18235.
- ²⁵⁹ McDonald, R. I.; Stahl, S. S. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2010**, *49*, 5529-5532.
- ²⁶⁰ Davies, S. G.; Fox, J. F.; Jones, S.; Price, A. J.; Sanz, M. A.; Sellers, T. G. R.; Smith, A. D.; Teixeira, F. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1757-1765.
- ²⁶¹ Winternheimer, D. J.; Merlic, C. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2508-2510.
- ²⁶² Torrado, A.; Iglesias, B.; López, S.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2435-2454.
- ²⁶³ Zheng, C.; Wang, D.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16496.
- ²⁶⁴ Parsons, A. T.; Senecal, T. D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2947.
- ²⁶⁵ *para*-toluenesulfonic acid was dried under reduced pressure (1 mbar) at 100°C for 4 h.

Résumé : Association de la condensation de Petasis à des réactions de cyclisation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique.

Pour développer de nouveaux outils synthétiques, nous avons élaboré des variantes de la réaction de Petasis. L'utilisation des α -amino aldéhydes dans la réaction de Petasis a permis de synthétiser des diamines chirales avec une diastéréosélectivité totale. La réaction a donné de bons résultats avec différents groupements protecteurs de l'amine (sulfonamide, carbamate, amide). Cependant au cours de la réaction, les amino aldéhydes s'épimérisent et l'excès énantiomérique des diamines préparées est donc faible (30%). La réaction de Petasis a été associée à la réaction de Diels-Alder dans un procédé domino pour aboutir à l'obtention de composés de type hexahydroisoindole. La réaction domino est complètement diastéréosélective et les molécules sont obtenues de manière énantio pure. Un second procédé domino, utilisant une réaction de métathèse croisée suivie d'une addition 1,4 intramoléculaire, a permis d'obtenir des composés possédant un motif morpholine de manière diastéréosélective. Une version intramoléculaire de la réaction de Petasis a été mise au point dans le but d'obtenir des carbocycles à six chaînons. Cette réaction a permis de préparer la (+)-conduramine C-4 en peu d'étapes. La cyclisation a montrée une diastéréosélectivité surprenante puisque la configuration entre l'amine nouvellement formée et l'alcool est *trans*. Cette configuration est opposée à celle obtenue dans la version intermoléculaire.

Mots clé : *réaction de Petasis, amino aldéhyde, diamine, réaction domino, Diels-Alder, micro-ondes, métathèse, addition de Michael, hexahydroisoindole, Petasis intramoléculaire, conduramine.*

Abstract: Association of the Petasis reaction to cyclisation reactions for the synthesis of biological interest molecules.

To develop new synthetic tools, we developed variants of the Petasis reaction. The use of α -amino aldehydes in the Petasis reaction allowed to synthesize chiral diamines with a total diastereoselectivity. The reaction gave good results with different protective groups of the amine (sulfonamide, carbamate, amide). However, during the reaction, the amino aldehydes are epimerized and the enantiomeric excess of the prepared diamines is low (30%). The Petasis reaction was associated with the Diels-Alder reaction in a domino process to achieve the preparation of hexahydroisoindole type compounds. The domino reaction is completely diastereoselective and the molecules are obtained as enantiopure. A second domino process, using a cross-metathesis reaction followed by an intramolecular 1,4-addition, yielded compounds with a morpholine moiety in a diastereoselective manner. Intramolecular version of the Petasis reaction was developed in order to obtain carbon-six-membered rings. This reaction led to the preparation of (+)-conduramine C-4 in few steps. The cyclization has shown a surprising diastereoselectivity since the configuration between the newly formed amine and alcohol is *trans*. This configuration is opposite to the one obtained in the intermolecular versions.

Keywords: *Petasis reaction, amino aldehyde, diamine, domino reaction, Diels-Alder, micro-waves, metathesis, Michael addition, hexahydroisoindole, intramolecular Petasis, conduramine.*